

临床药师参与疑难侵袭性真菌感染会诊 2 例

秦又发, 薛晓燕

(广东省东莞市第三人民医院药学部, 东莞 523326)

摘要 目的 探讨临床药师在参与制定疑难侵袭性真菌感染患者抗感染治疗方案中的作用, 为临床治疗侵袭性真菌感染积累经验。**方法** 1 例隐球菌脑膜炎患者, 氟康唑治疗 5 周后, 脑脊液中仍能找到隐球菌, 临床药师建议给予两性霉素 B 脂质体联合氟胞嘧啶的补救诱导治疗; 另 1 例尿路来源的白念珠菌血症患者, 初始卡泊芬净治疗效果不佳, 临床药师建议换用在尿液中有较高浓度的氟康唑。**结果** 在临床药师参与下, 2 例患者感染逐渐被控制, 病原菌得到清除。采用两性霉素 B 脂质体联合氟胞嘧啶诱导、氟康唑巩固的方案治疗隐球菌脑膜炎, 采取氟康唑治疗来源于尿路的念珠菌血症, 均取得较好疗效。**结论** 临床应充分重视临床药师在治疗方案制定中的作用。

关键词 两性霉素 B; 氟胞嘧啶; 氟康唑; 感染, 真菌, 侵袭性; 脑膜炎, 隐球菌; 念珠菌血症; 临床药师

中图分类号 R978.1; R969

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)07-0821-06

DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.07.025

近年来, 随着免疫缺陷患者如恶性肿瘤、血液病、艾滋病和使用免疫抑制药的器官移植或自身免疫性疾病患者增多, 侵袭性真菌感染 (invasive fungal infections, IFI) 发病率急剧上升, 其病原体也发生了很大变化^[1]。在机会性真菌致病菌中最重要的是白念珠菌、新型隐球菌和曲霉菌, 上述真菌感染不但诊断困难, 且病死率高, 是临床治疗的难点和热点问题。自 2003 年起, 我院临床药师参与临床用药, 接受临床疑难感染病例会诊, 提供用药方案, 进行药学监护等, 现将临床药师会诊中遇到的 2 个疑难病例报道如下。

1 新型隐球菌性脑膜炎

1.1 病例介绍 患者, 女, 21 岁, 患系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎 6 年余。2010 年 6 月开始服用吗替麦考酚酯分散片, 0.5 g, po, bid; 泼尼松 10 mg, po, qd。并行规律血液透析。2016 年 1 月 18 日无明显诱因出现畏寒、发热, 体温最高 38.2 °C。2016 年 1 月 26 日开始头痛, 伴有恶心、呕吐。2016 年 1 月 28 日以“发热查因: 支气管炎? 系统性红斑狼疮, 狼疮性肾炎, 慢性肾脏病 5 期, 维持血液透析治疗”收住肾内科。血常规: 白细胞 (WBC) $8.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、中性粒细胞百分比 (percentage of neutrophils, N%) 95%、C 反应蛋白 (C-reaction protein, CRP) $92.89 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ 、降钙素原 (procalcitonin, PCT) $0.803 \text{ ng} \cdot mL^{-1}$; 头部磁共振成像 (magnetic resonance imagin, MRI) 示: 脑实质内未见异常信号影; 尿常规: WBC 591 个 $\cdot \mu L^{-1}$ 。疑为呼吸道感染、尿路感染, 先后给予头孢呋辛、头孢哌酮/他唑

巴坦、头孢泊肟酯片治疗 15 d, 但仍间有发热, 体温 37.2~38.5 °C, 头痛逐渐加重, 伴恶心、呕吐胃内容物 (非喷射性)。

2016 年 2 月 13 日, 考虑患者可能存在中枢神经系统感染, 行腰椎穿刺。脑脊液压力 $>2.94 \text{ kPa}$; 脑脊液常规、生化: WBC $0.154 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、单个核细胞百分比 90%、多叶核细胞百分比 10% (表 1); 脑脊液细菌、抗酸杆菌、真菌、隐球菌均为阴性; 头部磁共振动脉 (magnetic resonance artery, MRA) +、磁共振静脉 (magnetic resonance vein, MRV) 均未见明显异常。2016 年 2 月 16 日, 尿常规: WBC 7 574 个 $\cdot \mu L^{-1}$, 医师考虑患者发热可能与尿路感染控制不佳有关, 换用哌拉西林/他唑巴坦 1.875 g + 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注, q12 h (透析当天, 透析后哌拉西林/他唑巴坦加量 0.625 g)。共治疗 5 d, 患者症状仍未见明显好转。2016 年 2 月 21 日全院会诊, 临床药师分析病情后认为患者低热、头痛、呕吐, 脑脊液压力增高, 脑脊液常规检查结果提示感染, 考虑①中枢神经系统感染 (隐球菌性脑膜炎?) ②泌尿系感染。建议: ①加用氟康唑 400 mg + 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 静脉滴注, qd (透析后给药), 行诊断性治疗; ②继续监测脑脊液压力、脑脊液常规, 行脑脊液墨汁染色寻找隐球菌, 脑脊液真菌、细菌培养; ③监测体温、血常规、CRP、PCT。医师采纳建议, 给予氟康唑 400 mg + 0.9% 氯化钠注射液 100 mL, 静脉滴注, qd, 联合哌拉西林/他唑巴坦 1.875 g + 0.9% 氯化钠注射液 250 mL, 静脉滴注, q12h。患者头痛逐渐减轻, 2016 年 3 月 1 日开始无发热, 脑脊液压力 2.21 kPa, 脑脊液 WBC $0.031 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、单个核细胞百分比 94%、多叶核细胞百分比 6%, 尿常规 WBC 36 个 $\cdot \mu L^{-1}$ 。医师考虑泌尿系感染得

收稿日期 2016-12-10 **修回日期** 2017-02-13

作者简介 秦又发 (1982-), 男, 湖北荆门人, 主管药师, 硕士, 研究方向: 临床药学、抗感染药物。电话: 0769-81368123, E-mail: qinyoufaqwerty@163.com。

到控制,停用哌拉西林/他唑巴坦。

2016年3月24日,患者退热已2周,头痛基本缓解,抗真菌治疗已足30 d,临床药师会诊认为:患者目前治疗有效,但诊断不明确,仍不能排除隐球菌性脑膜炎的可能。建议:①继续目前抗感染方案不变,复查脑脊液常规、生化,若脑脊液压力正常,可考虑给予氟康唑胶囊400 mg, po, qd, 6~8个月序贯治疗;②请上级医院微生物专家协助行脑脊液沉渣真菌培养,脑脊液墨汁染色,寻找隐球菌依据;③监测肝、肾功能。2016年3月26日,患者脑脊液墨汁染色找到隐球菌,每个高倍镜视野8~10个隐球菌;脑脊液培养检出新型隐球菌,对两性霉素B、氟胞嘧啶、氟康唑、伏立康唑、伊曲康唑均敏感。临床药师会诊认为:患者隐球菌性脑膜炎诊断明确。建议调整治疗方案为:①诱导治疗,两性霉素B脂质体3 mg·kg⁻¹·d⁻¹+5%葡萄糖注射液500 mL,静脉滴注,qd;氟胞嘧啶37.5 ng·kg⁻¹·d⁻¹, po, qd(透析后给药),至少8周;②巩固治疗,氟康唑400 mg, po, qd, 至少12周;两性霉素B脂质体:起始剂量0.1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,使用过程中注意避光,以注射用水溶解后加5%葡萄糖注射液500 mL缓慢静脉滴注(浓度<0.15 mg·mL⁻¹,速度<30滴·min⁻¹),剂量逐日增加0.25~0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,直至3 mg·kg⁻¹·d⁻¹,静脉滴注过程中监测体温、脉搏、呼吸、血压。医师采纳建议。

2016年5月22日,两性霉素B脂质体联合氟胞嘧啶诱导治疗8周结束,患者无发热,透析时间轻微头痛。考虑患者病情明显好转,转换治疗方案为氟康唑400 mg, po, qd。2016年6月8日,患者无发热、头痛,病情稳定,办理出院,嘱继续每天口服氟康唑胶囊400 mg,完成共12周的巩固治疗。2016年8月15日,患者完成随访计划,未诉明显不适,脑脊液压力、常规、生化均正常,脑脊液墨汁染色未找到隐球菌。见表1。

1.2 分析讨论 新型隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)是一种广泛存在于土壤和鸽粪中的荚膜酵母菌,其对中枢神经系统具有高亲和性。而隐球菌性脑膜炎通常是因为隐球菌感染脑实质和脑膜所致,是艾滋病患者常见的机会性感染疾病之一,但在长期使用免疫抑制药、广谱抗菌药物及糖皮质激素患者中也时有发生^[2-3]。常见临床表现为发热,渐进性头痛、呕吐,脑脊液压力增高,严重时出现精神错乱、定向力障碍等精神和神经症状。隐球菌性脑膜炎多呈弥漫性脑膜与脑实质损害,MR多表现皮质髓质交界区、半卵圆中心以及双侧基底节区点状、片状、泡沫样T₁WI低信号、T₂WI高信号,或无任何异常,多种多样,缺乏特异性^[4],其确诊仍需脑脊液病原学检查。该患者长期使用免疫抑制药和糖皮质激素,有渐进性头痛、呕吐症状,并最终在脑脊液墨汁染色以及真菌培养中均找到隐球菌,故隐球菌脑膜炎诊断明确。

《隐球菌感染诊治专家共识》^[5]和美国《隐球菌病临床处理实践指南》^[6]推荐两性霉素B联合氟胞嘧啶用于隐球菌性脑膜炎的诱导治疗,而氟康唑用于巩固和维持治疗。与氟康唑相比,两性霉素B具有在脑脊液内杀菌作用更快、死亡率更低的特点;而氟康唑易产生原发性或继发性耐药,仅在医疗资源贫乏地区推荐用于隐球菌性脑膜炎的全程治疗^[6],或用于两性霉素B不能耐受或疗程延长者^[7]。但与两性霉素B相比,氟康唑具有不良反应少、可透过血脑屏障、有吸收好的口服制剂等优点,同时其比两性霉素B脂质体更经济。临床药师初次(2016年2月21日)会诊时,考虑虽然哌拉西林/他唑巴坦剂量稍显不足,但患者在尿常规白细胞已有所下降的情况下(提示尿路感染好转)仍有发热,且头痛、呕吐进行性加重,脑脊液压力明显增高,故结合该患者的临床症状和脑脊液常规、生化检查,已高度怀疑其患隐球菌性脑膜炎。然而该患者多

表1 脑脊液检查结果汇总
Tab.1 Results summary of cerebrospinal fluid test

日期	脑脊液压力/kPa	颜色	清晰度	潘氏试验	白细胞/ (×10 ⁹ ·L ⁻¹)	单个核细胞 %	多叶核细胞 %	GLU (mmol·L ⁻¹)	LDH	微量蛋白/ (mg·L ⁻¹)	ADA/ (U·L ⁻¹)	脑脊液 墨汁染色
2016年2月13日	>2.94	无色	清晰	阴性	0.154	90	10	0.94	13.0	657.1	2.0	无
2016年2月23日	>2.94	透明	清晰	阴性	0.053	90	10	0.46	11.5	458.4	1.7	无
2016年3月20日	2.21	透明	清晰	阴性	0.031	94	6	1.11	15.0	281.8	2.3	无
2016年3月26日	2.09	无色	清晰	阴性	0.034	94	6	1.94	8.0	253.9	1.0	10个隐球菌/HP
2016年5月22日	1.96	无色	清晰	阴性	0.015	93	7	2.49	12.0	159.7	0.2	3个隐球菌/HP
2016年6月8日	1.76	透明	清晰	阴性	0.020	90	10	2.83	11.3	181.7	0.1	1个隐球菌/HP
2016年7月11日	1.57	透明	清晰	阴性	0.007	86	14	2.70	6.0	236.8	0.0	无
2016年8月15日	1.67	透明	清晰	阴性	0.008	90	10	2.78	11.0	215.0	0.0	无

次脑脊液涂片和培养均未能找到隐球菌,无法确诊。鉴于家属对两性霉素 B 不良反应的担忧,权衡利弊,临床药师建议选用氟康唑。2016 年 3 月 26 日,患者脑脊液墨汁染色、真菌培养均找到隐球菌,明确了隐球菌性脑膜炎的诊断。但患者此时使用氟康唑抗感染治疗已 1 个月,发热、头痛、呕吐已明显缓解,是继续维持治疗还是进行补救治疗,《指南》未明确推荐,笔者也未见相关文献报道。但临床药师第 3 次会诊时,仍建议给予患者两性霉素 B 联合氟胞嘧啶的补救诱导治疗,理由如下:①患者经过氟康唑治疗 1 个月,脑脊液压力仍高,涂片仍可找到隐球菌,提示氟康唑对脑脊液中隐球菌的杀灭效果不佳;②初始诱导治疗采用氟康唑,有发生原发及继发性耐药的风险^[6];氟康唑对新生隐球菌耐药日趋增多^[8-10];目前国内虽有大剂量氟康唑用于隐球菌脑膜炎治疗的报道^[11],但其疗效并未获得认可。该患者按此方案规范完成治疗疗程,最终取得较好效果。

新型隐球菌外周有一层 3~5 μm 厚的胶质样荚膜,一般染色法不易着色,因而被称为“隐球菌”。直接涂片墨汁染色是一种快速检测隐球菌的方法,将脑脊液和印度墨汁混合到洁净载玻片上,盖上盖玻片,显微镜下即可看到圆形或卵圆形的透亮菌体。虽然是一种经典、简单的方法,但涂片不均匀、杂质污染以及检验人员对隐球菌镜下形态识别经验不足等均易造成阳性率低^[12],有报道通过 3~7 次墨汁涂片或脑脊液培养才找到隐球菌^[13],故涂片需找有经验的技术员检查,以免漏诊或误诊。该患者初始 3 次脑脊液墨汁染色均未找到隐球菌,第 4 次在上级医院微生物专家指导下检测到了隐球菌,提示我院实验室技术人员仍需加强隐球菌检测能力的培养。

两性霉素 B 脂质体具有极高的蛋白结合率(90%),表观分布容积约 $131 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$,其分布与普通两性霉素 B 不同,较多地分布在肝、脾、肺,在肾组织内浓度较低。经肾脏缓慢排泄,呈现非线性消除,消除半衰期约 153 h,透析后无需补充剂量^[14]。该患者根据说明书(药品商品名:锋克松),两性霉素 B 脂质体逐渐加量至 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,临床未出现严重不良反应。治疗过程中临床药师还对患者进行了密切药学监护:①嘱医师应以 5%葡萄糖注射液作为溶剂(若以氯化钠为溶剂,配伍后 2 h 内会出现沉淀,有效药物含量降至 57%);嘱护士输液瓶用黑色胶袋包裹,以免药物效价降低;②嘱医师两性霉素 B 应从小剂量开始,起始剂量 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,剂量逐日增加 $0.25 \sim 0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,直至 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,每次滴注时间不少于 8 h。滴注前 30 min 给予异丙嗪注射液 25 mg 肌内注射,以减轻因输液引起的发热和寒战^[15];③滴注过程中,临

床药师还密切监护患者发热、寒战、恶心等症状,并监测心率、血压以及肝肾功能,根据患者的耐受情况决定次日的药品增加剂量。总之,整个治疗过程中临床药师实施了密切的药学监护,最大程度地减少了两性霉素 B 可能导致的不良反应。

2 白念珠菌血流感染的治疗

2.1 病例介绍 患者,女,37 岁,既往有 1 型糖尿病病史 1 年,未规律治疗;右肾结石病史 1 年余。2016 年 10 月 26 日因“右侧腰痛,伴畏寒、发热”在外院治疗,体温最高 40°C ;WBC $23.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$;血肌酐(Ccr) $629 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$;B 超:右肾多发结石、右侧输尿管上端结石、伴右肾轻度积水。2016 年 10 月 28 日考虑病情危重转至我院重症监护室(intensive care unit,ICU)。

入院后血常规:WBC $20.78 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 、N% 91%;CRP $128.89 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$;PCT $>100 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$;尿常规:WBC 130 个 $\cdot \mu\text{L}^{-1}$;血气分析示代谢性酸中毒;脑利钠肽(brain natriuretic peptide,BNP) $6453 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$;肾功能血尿素氮(BUN) $17.35 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、Ccr $636.7 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$;B 超:①右侧输尿管上段扩张并右肾积水,右肾结石;②左肾体积缩小;床边胸片:肺部感染、肺水肿、肺淤血,提示急性左心功能不全。诊断为“①脓毒症;②泌尿道感染;③肺部感染;④1 型糖尿病;⑤心功能不全;⑥糖尿病肾病、肾功能不全、代谢性酸中毒;⑦右肾多发结石;⑧右侧输尿管结石”。给予亚胺培南/西司他丁钠 $1.0 \text{ g}+0.9\%$ 氯化钠注射液 100 mL ,静脉滴注,q8h;万古霉素 $1.0 \text{ g}+0.9\%$ 氯化钠注射液 100 mL ,静脉滴注,q24h;连续肾脏替代疗法(continuous renal replacement therapy,CRRT)清除炎症递质。

2016 年 11 月 1 日,尿培养(2016 年 10 月 29 日送检):检出白念珠菌,对两性霉素 B、氟胞嘧啶、氟康唑、伏立康唑、伊曲康唑敏感。医师考虑定植菌,未予处理;血培养(2016 年 10 月 29 日送检):无菌生长。患者仍持续发热,体温最高 39.5°C ,感染控制不佳。2016 年 11 月 1 日行右侧输尿管内支架植入术,术中留置输尿管内支架管后有炎性尿液流出,考虑右肾积脓,予留置导尿,术中送脓性分泌物培养。2016 年 11 月 3 日尿培养(2016 年 11 月 1 日术中送检)、2016 年 11 月 5 日双侧手臂静脉血培养(2016 年 11 月 2 日送检)均检出白念珠菌,对两性霉素 B、氟胞嘧啶、氟康唑、伏立康唑、伊曲康唑均敏感;(1,3)- β -D-葡聚糖检测试验(G 试验) $>1000 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。考虑患者存在念珠菌血流感染,医师给予卡泊芬净 $50 \text{ mg}+0.9\%$ 氯化钠注射液 250 mL ,静脉滴注,qd(首剂 70 mg)抗感染治疗,11 月 8 日调整为 $50 \text{ mg}+0.9\%$ 氯化钠注射液 250 mL ,静脉滴注,q12 h。但患者仍反复有畏

寒、发热,最高体温 $39.2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

2016年11月11日双侧手臂静脉血培养(11月8日送检):再次检出白念珠菌,对两性霉素B、氟胞嘧啶、氟康唑、伏立康唑、伊曲康唑均敏感;复查G试验 $>1\,000\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$;复查泌尿系CT示:原右侧输尿管上段结石碎裂下移,右肾积水及肾周炎症减轻,仍伴明显积水。临床药师会诊建议:①换用氟康唑 $400\text{ mg}+0.9\%$ 氯化钠注射液 250 mL ,静脉滴注,qd(首剂 800 mg)抗感染治疗;②请泌尿外科医师对右肾积水梗阻进行干预;③行眼底检查,及早发现可能发生的念珠菌眼内炎;④行心脏彩超检查,及早发现可能发生的感染性心内膜炎,必要时拔除中心静脉导管;⑤监测体温、血常规、CRP、PCT、G试验以及肾功能变化。医师换用氟康唑。同时再次请泌尿外科行更换输尿管内支架术,术中见输尿管口大块结石,予碎石及取石,见大量脓尿流出;请眼科会诊,未见明显异常;心脏彩色多普勒检查未见明显异常;拔除右侧中心静脉导管,停CRRT治疗。

2016年11月13日,患者体温逐渐下降,2016年11月18日体温正常,感染指标明显好转;胸部、盆腔CT示:①双肺炎灶较前片明显吸收、好转,双侧胸腔积液较前吸收;②右肾积水及肾周炎症较前减轻。考虑患者感染症状好转,停万古霉素、亚胺培南/西司他丁,换用哌拉西林/他唑巴坦 $2.5\text{ g}+0.9\%$ 氯化钠注射液 250 mL ,静脉滴注,q8h降阶梯治疗;2016年11月21日,患者两次血培养均示无菌生长。医师再次请临床药师调整抗真菌治疗方案,临床药师建议:氟康唑 400 mg ,po,qd,序贯治疗,总疗程2周。医师采纳。2016年12月5日,患者神志清楚,未诉不适,复查血常规、尿常规、PCT、G试验均正常;肾功能 $\text{BUN } 14.3\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $\text{Cr } 100.9\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,明显好转,考虑患者病情恢复,给予办理出院。嘱内分泌科随诊控制血糖,泌尿外科随诊,及时拔除泌尿道内置支架。

2.2 讨论 念珠菌血症是侵袭性念珠菌病最常见的临床表现,其常源于消化道或皮肤定植的念珠菌,而尿路结石手术也是导致尿路定植念珠菌入血的常见原因^[16]。该患者具有尿路梗阻、糖尿病等尿源性脓毒血症的高危因素^[17],初始又存在尿路白念珠菌感染,2016年11月3日行“右侧输尿管内支架植入术”可能为白念珠菌入血直接原因。术后患者持续高热,多次双侧血培养均检出白念珠菌,且G试验 $>1\,000\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$,故认为白念珠菌血症诊断明确。

念珠菌血症病死率高达 47% ^[18-19],而抗真菌治疗的时间点以及感染源的控制与死亡率密切相关^[20]。2016年《美国念珠菌病治疗临床实践指南》^[20]对于非中性粒细胞减少念珠菌血症患者,推荐初始治疗首选

棘白菌素类药物。但对于棘白菌素能否控制导致血流感染的源头,指南并未给予说明和推荐。给予该患者卡泊芬净 50 mg 静脉滴注,qd(首剂 70 mg)治疗4d,剂量加倍3d后,仍有反复发热、G试验 $>1\,000\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$,提示抗感染效果不佳。故临床药师初次会诊建议换用氟康唑,理由如下:①卡泊芬净在尿液中原形浓度约 1.4% ^[21],不足以杀灭尿路白念珠菌,无法控制脓毒血症感染源,可能是治疗效果不佳的原因。氟康唑在尿液中原形的浓度达到 80% ,可加快尿中念珠菌清除,有助于控制感染源;②棘白菌类药物存在“矛盾现象”,即棘白菌素类药物质量浓度较低时,真菌对其表现为敏感,但随着治疗浓度升高,真菌对其敏感性下降,该现象常见于白念珠菌和热带念珠菌^[22]。该患者在卡泊芬净加大剂量后抗感染效果仍不佳,提示病原菌可能对其敏感性下降;③患者无氟康唑暴露史,且多次血培养检出的病原菌均为白念珠菌,非对氟康唑敏感性低的光滑念珠菌和克柔念珠菌,体外药敏也显示对氟康唑其敏感,故建议换用氟康唑。当然,感染灶的清除在脓毒血症的控制中也具有重要地位^[23],考虑该患者尿路梗阻解除不彻底,导致右肾持续积水,可能也是抗感染效果不佳的原因,故临床药师同时建议请泌尿外科会诊再次手术解除右肾梗阻。而氟康唑在CRRT时的剂量,临床药师根据相关文献^[24]建议给予 400 mg 静脉滴注,q24h,抗感染疗程根据指南^[21]建议至连续2次血培养阴性和感染症状缓解之后2周,医师采纳建议。

3种棘白菌素类药物(卡泊芬净、米卡芬净、阿尼芬净)对念珠菌属均具有较强杀菌活性,对唑类药物耐药率较高的光滑念珠菌和克柔念珠菌均有较低的MIC值^[25]。其血浆峰浓度可达到 $6\sim 16\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,对于念珠菌血症,无论是否有中性粒细胞减少,均是一线治疗药物。在临床试验中,卡泊芬净治疗念珠菌血症比使用两性霉素B具有更好的耐受性和更高的成功率^[26]。而关于侵袭性念珠菌病治疗的随机试验的汇总分析,也表明初始棘白菌素治疗具有较好的生存优势^[27]。同时棘白菌素主要通过非酶途径代谢,不影响细胞色素 P_{450} ,药物相互作用以及不良事件更少,无需因肾功能不全或透析调整剂量。但由于棘白菌素对脑膜和玻璃体的穿透性差,在尿液中的浓度低于 10% ^[21,28],因此其不宜用于中枢神经系统、玻璃体以及尿路念珠菌属感染。而唑类药物(氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑)对光滑念珠菌和克柔念珠菌的抗菌活性均较低,氟康唑注射液作为棘白菌素治疗念珠菌血症的替代方案,可用于非氟康唑耐药的念珠菌属感染的患者;同时对氟康唑敏感的念珠菌(如白念珠菌)感染,初始抗真菌治疗有

效血培养结果阴性后,可将棘白霉素类更换为氟康唑进行序贯治疗;而可加大氟康唑和伏立康唑的剂量用于光滑念珠菌感染的患者^[20]。除了氟康唑在尿中浓度较高(原形 80%),可用于尿道感染以外,其余唑类药物以原形从尿道排泄均不足 30%,一般不用于尿道感染。但氟康唑治疗念珠菌血症具有比棘白霉素更经济的优点,伏立康唑则与棘白霉素相当。

念珠菌血症常见并发症为血流播散导致其他组织器官感染,如眼内炎、脑膜炎和骨髓炎。因此临床药师会诊时建议及时行眼底检查以排除眼内炎、心脏彩超检查以排除心内膜炎,结果显示患者并未出现上述并发症。同时在治疗过程中临床药师也多次回访患者,监护其视觉及转氨酶,以及有无恶心、呕吐等不良反应。

3 结束语

本文中 2 例侵袭性真菌感染病例,第 1 例为隐球菌脑膜炎,初始氟康唑抗感染治疗有效,但在明确诊断后,是继续维持治疗还是给予补救治疗,指南无明确指引,笔者也未见相关文献报道,临床药师分析两种治疗方案的优缺点,给予了两性霉素联合氟胞嘧啶的补救诱导治疗,取得了较好的效果;第 2 例为尿路来源的白念珠菌血症,初始给予卡泊芬净治疗,效果不佳。此时该如何调整治疗方案,是一个需要仔细思考的问题。临床药师根据所掌握的药动学知识,建议换用在尿液中有较高浓度的氟康唑,同时充分引流,有效控制了感染。治疗过程中,临床药师还根据患者个体情况,查阅大量相关文献制定给药剂量,并对患者进行了密切的药学监护,赢得了医生和患者的信任。

参考文献

- [1] CHEN S C, SORRELL T C, CHANG C C, et al. Consensus guidelines for the treatment of yeast infections in the haematology, oncology and intensive care setting, 2014 [J]. Intern Med J, 2014, 44(12b): 1315-1332.
- [2] 张慧媛, 李瞿, 朱瑞霞, 等. 30 例隐球菌脑膜炎患者临床特点及早期死亡相关因素分析 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2013, 30(6): 551-553.
- [3] 李智文. 恶性肿瘤合并隐球菌脑膜炎相关危险因素分析 (摘要) [C]. 承德: 第十一次中国中西医结合神经科学术会议, 2015: 4.
- [4] 林永青, 宋兴旺. 新型隐球菌脑膜脑炎的 MR 特征 [J]. 临床医学工程, 2014, 21(6): 689-690.
- [5] 温海. 隐球菌感染诊治专家共识 [J]. 中国真菌学杂志, 2010, 5(2): 65-68.
- [6] PERFECT J R, DISMUKES W E, DROMER F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease; 2010 update by the infectious diseases society of america [J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(3): 291-322.
- [7] 肖桂荣, 孙新芳, 谢建平, 等. 新型隐球菌性脑膜炎 21 例临床诊治分析 [J]. 医药导报, 2007, 26(2): 160-161.
- [8] SAR B, MONCHY D, VANN M, et al. Increasing *in vitro* resistance to fluconazole in *Cryptococcus neoformans* Cambodian isolates: April 2000 to March 2002 [J]. J Antimicrob Chemother, 2004, 54(2): 563-565.
- [9] PFALLER M A, DIEKEMA D J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem [J]. Clin Microbiol Rev, 2007, 20(1): 133-163.
- [10] 邓体瑛, 张庆, 张耕, 等. 1 例氟康唑耐药隐球菌肺炎的药物治疗 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(18): 1608-1610.
- [11] 田婧. 高剂量氟康唑治疗难治性隐球菌脑膜炎的安全性及疗效观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(20): 76-78.
- [12] 魏贤文, 谢应翠. 新型隐球菌脑膜炎 35 例诊治及误诊分析 [J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(1): 87.
- [13] 荣良群. 中枢神经系统新型隐球菌感染 16 例误诊分析 (附 6 例病理报告) [J]. 中国实用内科杂志, 2004, 24(6): 373-374.
- [14] SANFORD J P 著. 范洪伟, 吕玮等译. 桑福德抗微生物治疗指南 [M]. 44 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014: 215. GILBERT D E. Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2013 [M], 2013: 236.
- [15] LIMPER A H, KNOX K S, SAROSI G A, et al. An official American Thoracic Society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(1): 96-128.
- [16] 尿路感染诊断与治疗中国专家共识编写组. 尿路感染诊断与治疗中国专家共识 (2015 版)——复杂性尿路感染 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(4): 241-244.
- [17] GUTIERREZ J, SMITH A, GEAVLETE P, et al. Urinary tract infections and post-operative fever in percutaneous nephrolithotomy [J]. World J Urol, 2013, 31(5): 1135-1140.
- [18] PFALLER M A, MOET G J, MESSER S A, et al. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009) [J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(1): 396-399.
- [19] PFALLER M A, MOET G J, MESSER S A, et al. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distributions and antifungal resistance patterns in community-onset and nosocomial isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2008-2009 [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(2): 561-566.
- [20] PAPPAS P G, KAUFFMAN C A, ANDES D R, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of

- Candidiasis; 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(4): e1-e50.
- [21] ASHLEY E S D, LEWIS R, LEWIS J S, et al. Pharmacology of systemic antifungal agents [J]. Clin Infect Dis, 2006, 43 (Suppl 1): S28-S39.
- [22] 张明, 施毅. 棘白菌素类抗真菌药物的“矛盾现象” [J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(5): 442-445.
- [23] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014) [J]. 中华内科杂志, 2015, 54(6): 557-581.
- [24] TROTMAN R L, WILLIAMSON J C, SHOEMAKER D M, et al. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy [J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(8): 1159-1166.
- [25] PFALLER M A, BOYKEN L, HOLLIS R J, et al. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for the echinocandins and Candida spp [J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(1): 52-56.
- [26] MORA-DUARTE J, BETTS R, ROTSTEIN C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis [J]. N Engl J Med, 2002, 347(25): 2020-2029.
- [27] ANDES D R, SAFDAR N, BADDLEY J W, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials [J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(8): 1110-1122.
- [28] 吴笑春, 苏丹, 周帆, 等. 成年人及危重患者肺部真菌感染治疗指南(续一) [J]. 医药导报, 2011, 30(10): I-VIII.

1 例伏立康唑致视觉障碍伴肝功能损伤的药学监护

杨昭毅¹, 胡晓文², 姜玲¹

(安徽医科大学附属省立医院 1. 药剂科; 2. 呼吸内科, 合肥 230001)

摘要 目的 探讨伏立康唑所致视觉障碍和肝功能损伤的特点、基因多态性与药物疗效和不良反应的关系, 以及临床药师在防治该不良反应中的作用。方法 以 1 例伏立康唑致 CYP2C19 中间代谢型患者视觉障碍伴肝功能损伤患者为例, 分析导致视觉障碍及肝功能损伤的原因、处理措施以及临床药师实施药学监护的切入点。结果 该患者出现视觉障碍及肝功能损伤为伏立康唑所致。CYP2C19 中间代谢型是导致出现该不良反应的原因。讨论 临床药师协助临床医生判断不良反应发生原因, 及时调整伏立康唑剂量, 患者视觉障碍消失, 肝功能恢复正常。

关键词 伏立康唑; 视觉障碍; 肝功能损伤; CYP2C19; 临床药师; 不良反应

中图分类号 R978.1; R969

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)07-0826-03

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.07.026

伏立康唑是新一代三唑类抗真菌药物, 抗菌谱广, 抗菌作用强, 常作为侵袭性真菌重症感染的一线用药^[1]。目前, 侵袭性肺真菌感染患者常按照伏立康唑药品说明书规定的统一剂量使用, 但该类患者往往基础疾病较多, 个体差异较大, 常规给药方案不能取得最佳疗效, 且时有不良反应发生。研究发现, 由于 CYP2C19 基因突变, 导致引起酶变异及活性改变, 导致伏立康唑在体内代谢及血药浓度产生个体差异, 进一步影响伏立康唑在体内的有效性和安全性^[2]。因此, 根据 CYP2C19 基因多态性个体化指导伏立康唑治疗方案, 精准治疗以

获得最佳疗效, 并避免药物不良反应, 显得尤为重要。笔者通过对 1 例 CYP2C19 中间代谢型患者使用伏立康唑致视觉障碍的病例, 探讨该药物引起的视觉障碍的特点、基因多态性与药物疗效和不良反应的关系, 以及临床药师在其中发挥的作用, 现报道如下。

1 病例介绍

患者, 男, 69 岁。因反复咳嗽 1 年, 加重 3 个月余, 于 2015 年 4 月 20 日入院。患者既往无特殊病史、无食物及药物过敏史。患者于 1 年前行支气管镜检查, 见左主支气管新生物, 活检标本病理确诊为鳞癌, 临床分期为 T₄N₂M₀, 先后行“吉西他滨 1.6 g(第 1 天, 第 8 天)+洛铂 50 mg(第 1 天)”化疗 4 个周期, 放疗 1 个周期。末次化疗时间 2014 年 9 月。经上述治疗咳嗽症状改善。患者 3 个月前受凉后咳嗽, 痰量较少, 为白色泡沫痰, 无痰中带血, 无发热, 给予抗感染及对症治疗未见明显好转。2015 年 4 月 15 日于我院行支气管镜检查, 见左主支气管开口处坏死改变, 镜检见真菌

收稿日期 2016-03-25 **修回日期** 2016-04-22

作者简介 杨昭毅 (1982-), 男, 安徽合肥人, 主管药师, 博士, 研究方向: 临床药学。电话: 0551-62283379, E-mail: young2382@163.com。

通信作者 姜玲 (1963-), 女, 安徽合肥人, 主任药师, 硕士, 研究方向: 临床药学。电话: 0551-62284996, E-mail: ahslyyjl@126.com。