

临床药师参与1例播散性马尔尼菲青霉病治疗的病例分析

刘晓萍^{1*}, 张庆^{2#}, 孟莹³(1.暨南大学医学院附属清远医院药学部,广东清远 511518;2.南方医科大学南方医院药学部,广州 510515;3.南方医科大学南方医院呼吸内科,广州 510515)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)42-4023-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.42.33

摘要 目的:通过对1例播散性马尔尼菲青霉病患者进行药学监护,探讨临床药师在药物治疗中的作用。方法:临床药师参与1例播散性马尔尼菲青霉病患者的治疗工作,结合患者具体的病理生理情况,从抗真菌药物对马尔尼菲青霉菌的体外活性、到达感染部位的药物浓度及药品不良反应等多方面进行分析。建议临床医师选择伏立康唑200 mg、q12h,静脉滴注5 d后改为200 mg、q12h,口服序贯治疗的方案治疗马尔尼菲青霉病;口服异烟肼0.3 g、qd,莫西沙星0.4 g、qd联合抗结核治疗;并对患者进行药学监护。结果:经治疗后患者病情明显好转,临床症状逐渐消失,影像学检查提示病灶吸收。结论:抗真菌药的体外活性、到达感染部位的药物浓度及药品不良反应等都应是临床药师需要考虑的重点。临床药师提供药学服务,及时进行药学监护,可提高患者用药的有效性及安全性。

关键词 马尔尼菲青霉病;临床药师;药学监护

Case Analysis of the Participation of Clinical Pharmacists in Drug Treatment of Disseminated *Penicilliosis Marneffei*

LIU Xiao-ping¹, ZHANG Qing², MENG Ying³(1. Dept. of Pharmacy, The Affiliated Qingyuan Hospital, Medical College of Jinan University, Guangdong Qingyuan 511518, China; 2. Dept. of Pharmacy, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 3. Dept. of Respiratory Disease, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the role of clinical pharmacists in drug therapy by providing pharmaceutical care for a case of disseminated *penicilliosis marneffei*. **METHODS:** Through participating in the treatment for a case of disseminated *penicilliosis marneffei*, considering about the patient's pathophysiological conditions, clinical pharmacists analyzed *in vitro* activity of anti-fungal drugs for *penicillium marneffei*, drug concentration of infection site and adverse drug reactions. Clinical pharmacists suggested physicians to adopt the following plan: i.v. dripping of voriconazole 200 mg, q12h, for 5 days, and then oral sequential therapy plan of voriconazole 200 mg, q12h for *penicilliosis marneffei*; oral administration of isoniazid 0.3 g, qd combined with moxifloxacin 0.4 g, qd for anti-tuberculosis treatment. They also provided pharmaceutical care for patients. **RESULTS:** After treatment, the disease condition was relieved significantly, and clinical symptoms disappeared gradually. The lesions were absorbed obviously based on the imaging findings. **CONCLUSIONS:** The activity of anti-fungal agents *in vitro*, the concentration of drugs in infective site, ADR and other aspects are all important parts which should be considered by clinical pharmacist. The participation of clinical pharmacists and timely pharmaceutical care can obviously improve drug efficacy and safety.

KEY WORDS *Penicilliosis marneffei*; Clinical pharmacists; Pharmaceutical care

马尔尼菲青霉病(*Penicilliosis marneffei*, PSM)是由马尔尼菲青霉菌(*Penicillium marneffei*, PM)感染引起的局灶性或全身性的疾病,是人类免疫缺陷病毒(HIV)感染患者常见的机会性感染疾病之一,亦可感染无基础病变的免疫力低下者^[1]。针对PSM的治疗目前尚无统一的标准,作为临床药师,笔者参与了1例播散性马尔尼菲青霉病患者的治疗过程,适时提出用药建议并参与给药方案的制订,协助医师提高药物治疗的安全性及有效性,现报道如下。

1 病例资料

患者,男性,61岁,2012年3月无明显诱因出现咳嗽,咳少量白色黏液痰,痰不易咳出。咳嗽时伴胸闷、气促,诉乏力、纳

差,无发热。外院行开胸探查+胸膜活检术,病理提示“抗酸染色阳性”,考虑“结核性胸膜炎”。予“异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺”抗结核治疗,服药1个月后患者自觉咳嗽、咳痰较前有所好转,但出现四肢水肿、右上肢疼痛及活动障碍,停用吡嗪酰胺,换为链霉素。2个月前患者出现咳嗽加重,伴发热、咯血,并全身出现多处皮下结节,逐渐破溃流脓,疼痛明显,伴有胸闷、气促、腹胀等不适。期间规律服抗结核药物(异烟肼+利福平+乙胺丁醇+链霉素)。2012年8月9日为进一步诊治入住南方医科大学南方医院。患者自发病以来,体质量近1个月减轻约2 kg。否认药物过敏史,否认药物不良反应史。查体:体温(T)36.0℃,脉搏(P)140次/min,呼吸(R)18次/min,血压(BP)120/80 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa)。表情痛苦,被动体位,神志清楚,精神状态较差。头部(2处)、左锁骨下、上腹部(2处)、左侧腹股沟共6处脓肿,其中上腹部及左侧腹股沟3处脓肿破溃流脓。呼吸运动双侧减弱,双下肺叩诊

*药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0763-3113834。E-mail:lxp.liuxiaoping@163.com

#通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:020-62787235。E-mail:zq1699@126.com

浊音,双下肺可闻及湿啰音,右肺呼吸音弱,可闻及胸膜摩擦音。既往史:30余年前外伤致左手食指、中指、环指部分缺如。入院后多次检查白细胞 $(10.2\sim 15.9)\times 10^9 L^{-1}$,中性粒细胞百分比80.5%~88.0%,血红蛋白108~124 g/L,白蛋白低于30 g/L,红细胞沉降率69~82 mm/h,C反应蛋白100~300 mg/L,降钙素原(ProCT)0.15~0.24 ng/ml,真菌D-葡聚糖: $>1\ 000$ pg/ml,前-脑利尿肽(Pro-BNP)1 700~3 000 pg/ml,D-二聚体320~700 $\mu g/L$,尿酸280~760 $\mu mol/L$,血肌酐59~82 $\mu mol/L$,转氨酶、胆红素、尿素氮、血糖、凝血功能基本正常。血液传播疾病筛查:HIV(-),TPPA(-),HBsAg(-),Anti-HCV(-)。细胞亚群8项:总T细胞(CD3)57.3%,抑制T细胞诱导亚群(CD4CD45RA)8.3%,辅助T细胞诱导亚群(CD4+CD29+)18.1%,免疫抑制细胞诱导亚群(CD8+CD28-)10.2%,提示免疫力低下。心功能检查:动态心电图示T波呈异常改变,心电图监护频发室性早搏,心脏超声示缩窄性心包炎。血真菌培养(8月15日送检,2周后回报)及头部脓液培养(8月20日回报):未做药敏。8月23日病理检查:(左锁骨下皮下脓肿组织)局部炎性肉芽组织增生,伴急性慢性炎细胞浸润,真菌感染性化脓性炎,符合PM感染(图1);特殊染色:AAS(-)、GMS(-)、PAS(+),Gram's(-),提示组织中散在PM(图2)。胸部计算机断层扫描(CT)双肺炎症;心包增厚、密度增高,考虑心包炎(图3)。头颅磁共振成像(MRI)平扫:前额正中部、右顶部及左侧枕部多个局限性隆起,并顶骨下方硬膜外病灶,考虑脓肿可能性大(图4)。CT头部平扫+三维重建:前额正中部、右顶部、左侧枕部及顶骨下方硬膜外多发灶,考虑脓肿可能性大,并额骨骨质破坏(图5)。诊断:(1)播散性PSM:①PM肺炎;②皮下脓肿;③硬膜外脓肿;(2)肺结核Ⅲ、V型,双肺浸润型肺结核,双侧结核性胸膜炎,初治,涂(-);(3)缩窄性心包炎。

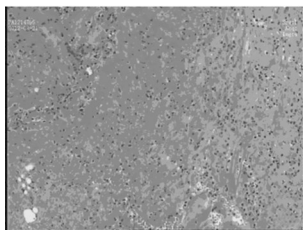


图1 左锁骨下皮下脓肿组织病理
Fig 1 Histopathology of subcutaneous abscess of left subclavian

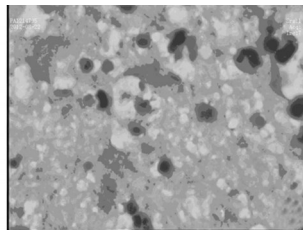


图2 左锁骨下皮下脓肿组织特殊染色
Fig 2 Histopathology of subcutaneous abscess of special staining

2 临床诊疗过程

入院后即给予患者利福平0.45 g、异烟肼0.3 g、吡嗪酰胺1.5 g三联每日顿服抗结核治疗,头孢哌酮/他唑巴坦2.25 g, bid 静脉滴注抗感染。患者出现尿酸(UA)偏高达760 $\mu mol/L$,停用吡嗪酰胺更改为口服莫西沙星0.4 g, qd 联合抗结核治疗。患者出现尿量减少,逐渐出现双下肢水肿,前-脑利尿肽(Pro-BNP)进行性升高,给予呋塞米利尿改善心力衰竭。8月20日11时患者出现呕吐,呈喷射状,呕吐物为胃内容物;15时出现谵妄、神志不清,不能正确辨认家人;16时症状消失,能正确辨认家人,考虑感染可能累及颅脑。血真菌培养及头部脓液培养提示PM感染,临床药师根据患者具体病理生理情况建议给予伏立康唑进行抗PM治疗,并停用利福平及头孢哌酮/

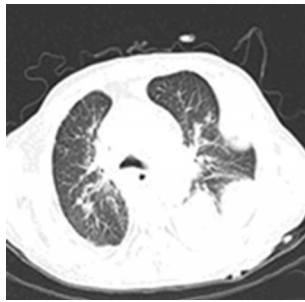


图3 8月14日胸部CT:双肺炎症
Fig 3 Double pneumonia by chest CT on Aug. 14

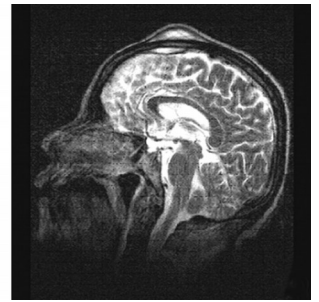


图4 头颅MRI:顶骨下方硬膜外病灶
Fig 4 Epidural lesion below parietal bone by cerebral MRI

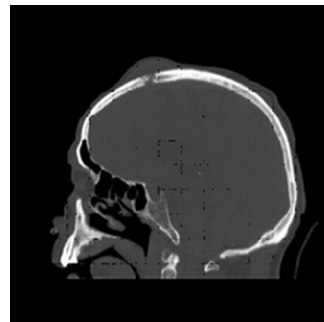


图5 8月24日头部CT:前额正中部、右顶部、左侧枕部及顶骨下方硬膜外多发灶,额骨骨质破坏
Fig 5 Multi-epidural lesion in middle part, right-top part, left occiput of the forehead, below parietal bone and destruction of frontal bone by cerebral CT on Aug. 24

他唑巴坦。8月22日行腰椎穿刺术测脑脊液压力为280 mm H₂O,且有恶心、呕吐、头痛、头晕症状,给予甘露醇脱水。8月29日行头皮脓肿穿刺抽吸脓液治疗。

3 分析与讨论

PSM常常发生于免疫力低下人群,该病在HIV感染患者中多见,但近年来,非HIV感染的患病率也逐渐上升。目前证实对PSM有效的药物包括^[2-3]:多烯类(两性霉素B)、三唑类(如伊曲康唑、伏立康唑等),但至今尚无标准的治疗指南。《热病》(第41版)及《实用内科学》^[4-5]均推荐首选两性霉素B治疗2周后,序贯口服伊曲康唑治疗,病情不严重的患者可直接服用伊曲康唑治疗。

本病例患者播散性PSM诊断明确,出现蚀骨表现,头颅MRI及CT提示存在硬膜外病灶,额骨骨质遭到破坏,且曾出现呕吐、谵妄、神志不清等神经系统症状,脑脊液压力升高,因此不能排除颅内感染PSM的可能。患者同时合并结核感染、缩窄性心包炎,BNP一直处于较高水平,心率偏快(100~140次/min),动态心电图提示T波异常改变,计算得肌酐清除率波动于60~85 ml/min间。整个治疗过程中长时间使用呋塞米等利尿药改善心力衰竭,易出现电解质紊乱及加重肾损害。因此选择PSM药物治疗时应考虑个体化给药。

体外研究表明,两性霉素B对PM的最小抑菌浓度(MIC)值约为0.976 $\mu g/ml$,而伊曲康唑的MIC值仅为0.009 $\mu g/ml$,表明伊曲康唑对PM的的体外抗菌活性优于两性霉素B,而且临床研究表明二者治疗的有效率两者基本相当(分别为75%及

77.2%)^[6]。伏立康唑与伊曲康唑同为三唑类抗真菌药物,其抗菌谱类似,有文献报道,伏立康唑对PSM的MIC值与伊曲康唑相近($\leq 0.03 \mu\text{g/ml}$)^[7]。但Filiotou A等^[8]的体外实验比较了伏立康唑、伊曲康唑治疗PSM的MIC值:伏立康唑的MIC为 $0.03 \mu\text{g/ml}$,而伊曲康唑则为 $0.06 \mu\text{g/ml}$,可见伏立康唑对PSM具有更低的MIC值。已有个案报道伏立康唑治疗PSM有较好的疗效^[9]。值得注意的是,伏立康唑具有非常好的脑脊液(CFS)渗透率,其颅内浓度可达血药浓度的60%,而两性霉素B及其脂质体、伊曲康唑在CFS的渗透率都远较伏立康唑小,只有约5%及10%左右,由此可见伏立康唑透过血脑屏障的能力更佳^[10]。此外,两性霉素B可引起肝肾功能损害,虽然其脂质体肾毒性较普通制剂毒性小,但研究^[11]表明两性霉素B脂质体的安全性仍较伏立康唑低,对肾脏的毒性大于伏立康唑。该患者为老年男性,其肾功能情况不可忽视,亦不能排除颅内感染PSM的可能,因此暂不考虑两性霉素B作为首选治疗方案。同时,患者合并缩窄性心包炎,BNP一直处于较高水平,心率偏快(100~140次/min),伊曲康唑与伏立康唑比较,具有较明显的心脏毒性,尤其是患者出现电解质紊乱时更容易产生心脏毒性^[12]。因此,鉴于患者的心功能情况,伊曲康唑亦暂不作首选。氟康唑虽然对PM有治疗效果,且其穿透性良好,但临床上已经出现高的耐药率(约73%),临床治疗失败率已高达63.6%^[6],因此目前临床上不推荐其应用。泊沙康唑抗菌谱与伊曲康唑、伏立康唑相似,Filiotou A等^[8]的体外研究亦指出其对PSM的MIC值最低($0.01 \mu\text{g/ml}$),但该药在我国尚未上市使用。而目前暂无文献报道棘白菌素类单独用药对PM是否有较好治疗作用。因此,结合患者具体的病理生理情况,我们选择伏立康唑治疗该患者的PSM。

此外,患者现正服用利福平+异烟肼+莫西沙星三联抗结核治疗,利福平为强效的P₄₅₀诱导剂,而伏立康唑是CYP₄₅₀酶抑制剂,两者同时使用会显著降低伏立康唑的血药浓度,禁止利福平与伏立康唑合用。因此临床药师建议停用利福平,临床医师接纳意见。

4 病情转归

患者予以伏立康唑(200 mg, ivgtt, q12h, 5 d后改为200 mg, po, q12h序贯治疗的方案)治疗PSM;口服异烟肼0.3 g, qd+莫西沙星0.4 g, qd联合抗结核治疗。患者于2012年9月12日出院,出院后药物治疗方案与住院相同。9月6日患者头部皮下脓肿较前变小,未破溃流脓,左锁骨下及上腹部破溃脓肿已结痂,左侧腹股沟破溃脓肿仍有少量流脓。10月6日患者头部皮下脓肿逐渐吸收(仍有少许),左锁骨下及上腹部、左侧腹股沟破溃脓肿已结痂。11月5日患者头部皮下脓肿已吸收完全,左锁骨下、上腹部、左侧腹股沟破溃脓肿已结痂。影像学检查:胸部CT提示9月8日对比前片(8月14日)右肺上叶尖段不规则团块影较前缩小,现呈网格状,周围多发索条状影(图6)。10月6日对比前片(9月8日),右肺上叶尖段不规则团块影现呈网格状,周围多发索条状影,范围较前缩小,密度较前减低(图7)。11月5日对比前片(10月6日),右肺上叶尖段见网格状,周围多发索条状影,范围同前(图8)。CT头部平扫+三维重建,9月10日对比前片(8月24日),顶部正中、右侧顶部病灶较前增大,原左顶部、左枕部病灶已基本吸收(图9)。

5 结论

抗真菌药物的体外活性、到达感染部位的药物浓度及药

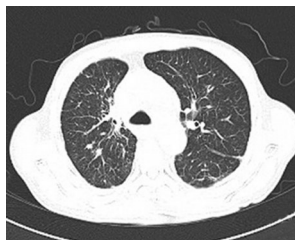


图6 9月8日胸部CT:对比前片(8月14日)右肺上叶尖段不规则团块影较前缩小
Fig 6 Contraction of irregular conglomeration shadow in the apical segment of right upper lobe by Chest CT on Sept. 8 compared to Aug. 14

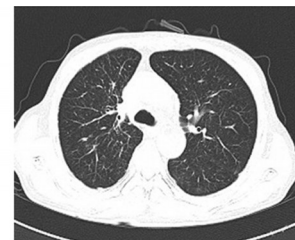


图7 10月6日胸部CT:对比前片(9月8日),右肺上叶尖段不规则团块影范围较前缩小,密度较前减低
Fig 7 Contraction of irregular conglomeration shadow in the apical segment of right upper lobe by Chest CT on Oct. 6 compared to Sept. 8



图8 11月5日胸部CT:对比前片(10月6日),右肺上叶尖段见网格状,周围多发索条状影,范围同前
Fig 8 Grid-form shadow in the apical segment of right upper lobe and multiple peripheral striped shadow by Chest CT on Nov. 5 compared to Oct. 6



图9 9月10日头部CT:对比前片(8月24日),顶部、左枕部病灶已基本吸收
Fig 9 Basically absorbed lesions in top part and left occiput of the head by cerebral CT on Sept. 10 compared to Aug. 24

品不良反应等都应是临床药师需要考虑的重点。这就要求临床药师善于将药学知识与每一位患者具体的生理病理情况结合起来,才可选出最适合患者的药物,为临床提供参考意见,提高治疗药物的有效性及安全性,促进临床合理用药。

参考文献

- [1] 成先桂. 马尔尼菲青霉与马尔尼菲青霉病[J]. 中国真菌学杂志, 2008, 3(2): 112.
- [2] Sirisanthana T, Supparatpinyo K, Perriens J, et al. Amphotericin B and itraconazole for treatment of disseminated penicillium marneffeii infection in human immunodeficiency virus-infected patients[J]. *Clin Infect Dis*, 1998, 26(5): 1107.
- [3] Supparatpinyo K, Schlamm HT. Voriconazole as therapy for systemic penicillium marneffeii infections in AIDS patients [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2007, 77(2): 350.
- [4] Sanford JP. 热病: 桑福德抗微生物治疗指南[M]. 范洪伟, 吕玮, 吴东, 译. 41版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2011: 112.

临床药师对 1 例伪膜性肠炎患者的药学监护

于福文*, 田书霞, 刘家宝, 阎 姝[#](天津市南开医院药剂科, 天津 300100)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)42-4026-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.42.34

摘要 目的:为临床药师对伪膜性肠炎患者的药学监护提供参考。方法:通过对 1 例肝左外叶切除术后抗菌药物使用不合理引起伪膜性肠炎的患者进行药学监护,临床药师建议:停用所有抗菌药物、蒙脱石散及黄连素;给予万古霉素 0.5 g,q6h,口服,2 h 后服用双歧杆菌三联活菌胶囊。结果:经过停用抗菌药物以及止泻剂,使用万古霉素和活菌制剂,并进行相关的药学指导,患者体温、大便恢复正常,伤口恢复良好,顺利出院。结论:临床药师在临床工作中不断总结和探索,可协助对伪膜性肠炎进行早期预防和合理治疗。

关键词 伪膜性肠炎;抗生素相关性肠炎;万古霉素;药学监护

Pharmaceutical Care for a Patient with Pseudomembranous Enteritis by Clinical Pharmacists

YU Fu-wen, TIAN Shu-xia, LIU Jia-bao, YAN Shu (Dept. of Pharmacy, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for clinical pharmacists providing pharmaceutical care for patient with pseudomembranous enteritis. METHODS: Clinical pharmacists provided pharmaceutical care for a patient with pseudomembranous enteritis induced by irrational use of antibiotics after left external lobectomy. It was suggested to stop taking antibiotics, Montmorillonite powder and berberine. The patient was given vancomycin 0.5 g, q6h orally and continued Bifid triple viable capsule therapy. RESULTS: After treatment and pharmacy guidance, the body temperature and defecation of the patient returned to normal and the wound recovered well. Then the patient was discharged from hospital. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists continuously summarize and explore clinical work, and provide early prevention and proper treatment for pseudomembranous enteritis.

KEY WORDS Pseudomembranous enteritis; Antibiotic-associated enteritis; Vancomycin; Pharmaceutical care

伪膜性肠炎^[1](Pseudomembranous colonitis, PMC)是一种主要发生于结肠,也可累及小肠的急性黏膜坏死、纤维素渗出性炎症,黏膜表面覆有黄白或黄绿色伪膜。临床常见于应用抗生素治疗之后,故有“抗生素相关性肠炎”之称。致病菌主要为难辨梭状芽孢杆菌,仅极少数由真菌、金黄色葡萄球菌所致^[2]。该病多发生于老年人、重病患者、免疫力低下及外科大手术后的患者等,病情比较严重,治疗若不及时死亡率可高达 16%~22%^[1]。近年来,随着抗菌药物的大量应用及人口的老齡化,伪膜性肠炎患者越来越多,应引起临床医师的高度重

视^[3]。本文就我院临床药师参与的 1 例伪膜性肠炎的治疗进行报道,也可为临床药师深入临床开展药学服务提供借鉴。

1 病例资料

患者,女性,54 岁。因“5 年前体检发现肝血管瘤,近 3 年偶尔纳差,近期频繁发作”入院。1 年前增强 CT 示:瘤体增大,肝左叶含脂类密度肿瘤,考虑血管平滑肌脂肪瘤可能性大,考虑胡桃夹子综合征。3 个月来自觉活动后疲劳,无恶心、呕吐、发热。入院诊断:肝血管瘤平滑肌脂肪瘤。

既往史:既往体健,无用药史;有磺胺药物过敏史,曾出现

[5] 陈灏珠,林果为.实用内科学[M].13 版.北京:人民卫生出版社,2009:668.

[6] Supparatpinyo K, Nelson KE, Merz WG, et al. Response to antifungal therapy by human immunodeficiency virus-infected patients with disseminated penicillium marneffeii infections and in vitro susceptibilities of isolates from clinical specimens[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1993, 37(11): 2407.

[7] Radford SA, Johnson EM, Warnock DW. In vitro studies of activity of voriconazole (UK-109, 496), a new triazole antifungal agent, against emerging and less-common

mold pathogens[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997, 41(4): 841.

[8] Filiotou A, Velegraki A, Giannaris M, et al. First case of penicillium marneffeii fungemia in Greece and strain susceptibility to five licensed systemic antifungal agents and posaconazole[J]. *Am J Med Sci*, 2006, 332(1): 43.

[9] 何浩岚,蔡卫平,董永新,等.伏立康唑治疗艾滋病相关马尔尼菲青霉菌感染的临床观察[J]. *热带医学杂志*, 2011, 11(7): 753.

[10] 汪复.侵袭性真菌感染的诊治现状[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2007, 7(6): 428.

[11] 何浩岚,董永新,蔡卫平,等.伏立康唑与两性霉素 B 脂质体治疗艾滋病合并播散性马尔尼菲青霉菌病的对照研究[J]. *热带医学杂志*, 2011, 11(8): 924.

[12] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:临床用药须知[S]. 2010 年版.北京:中国医药科技出版社,2011:809.

(收稿日期:2013-02-11 修回日期:2013-05-05)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:022-27435249。E-mail: wayfw@sina.com

通信作者:主任药师,硕士研究生导师,博士。研究方向:医院药学、药事管理、中西医结合药理学。电话:022-27435066。E-mail: yjknky@126.com