

1例继发于真菌性上颌窦炎术后的急性曲霉菌肺炎的治疗分析

金海英*, 邓在春#, 虞亦鸣, 许 军(宁波大学医学院附属医院, 浙江 宁波 315020)

中图分类号 R969.4;R379.6;R563.1 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)30-2841-02

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.30.19

摘要 目的:探讨1例继发于真菌性上颌窦炎术后的急性曲霉菌肺炎的治疗方法,为临床工作者提供参考。方法:回顾性分析1例继发于真菌性上颌窦炎术后的急性曲霉菌肺炎的药物治疗,并比较卡泊芬净、两性霉素B脂质体和伏立康唑的治疗费用。结果:选用卡泊芬净注射液作为初始方案,序贯口服伊曲康唑混悬剂治疗急性曲霉菌肺炎,疗效确切,副作用小,且费用较伏立康唑注射液和两性霉素B脂质体大幅下降。结论:成人急性曲霉菌肺炎一旦怀疑即应开始积极的抗真菌治疗。可初始治疗选用卡泊芬净注射液,序贯口服伊曲康唑混悬剂治疗。

关键词 急性曲霉菌肺炎;治疗;卡泊芬净;治疗费用

Treatment Analysis of a Case of Acute Aspergillus Pneumonia Following Fungal Maxillary Sinusitis

JIN Hai-ying, DENG Zai-chun, YU Yi-ming, XU Jun (The Affiliated Hospital of Medical College of Ningbo University, Zhejiang Ningbo 315020, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the treatment of a case of acute aspergillus pneumonia after fungal maxillary sinusitis operation, and to provide reference for clinical staff. **METHODS:** The treatment of a case of acute aspergillus pneumonia after fungal maxillary sinusitis operation was analyzed retrospectively, and treatment cost of caspofungin, liposomal amphotericin B and voriconazole were compared. **RESULTS:** Caspofungin injection as primary therapy and Itraconazole suspension as continuing therapy were effective, safe and economical in the treatment of acute aspergillus pneumonia. Treatment cost of it decreased greatly, compared with Voriconazole injection and Liposomal amphotericin B. **CONCLUSIONS:** The in-time antifungal therapy should be started as soon as possible when acute aspergillus pneumonia is doubted and diagnosed. Caspofungin injection can be used as primary therapy and oral administration of Itraconazole suspension used as sequential therapy.

KEY WORDS Acute aspergillus pneumonia; Treatment; Caspofungin; Treatment cost

急性曲霉菌肺炎诊断困难,病死率很高^[1]。相对于其他真菌性疾病,急性曲霉菌肺炎的临床报道较少。2011年6月,我院收治了1例继发于真菌性上颌窦炎术后的急性曲霉菌肺炎,经选用卡泊芬净注射液序贯口服伊曲康唑混悬剂治疗方案,在取得显著临床疗效的同时节约了大量的医疗费用。现报道如下,为临床工作者提供参考。

1 病例资料

患者,女性,29岁,因右上颌窦炎入住五官科,术前胸片正常,于全身麻醉下行功能性鼻窦——右上颌窦口扩大与下鼻道开窗术。术后第4天,患者出现高热,最高体温38.4℃,余无不适。血常规:白细胞计数 $5.39 \times 10^9 L^{-1}$,中性粒细胞63.8%,C反应蛋白(CRP)14.9 mg/L。术后第6天,患者持续高热,复查胸片示“左下肺炎”,胸部CT平扫肺窗示“左下肺外基底段有楔状及斑片状高密度影,边缘模糊,呈磨玻璃样,右下肺外基底段见小片状模糊影”,CT诊断为“两下肺炎症(左侧为甚)”,血培养阴性。医嘱予头孢哌酮/舒巴坦钠注射液治疗(3.0 g,

q8h),但治疗2 d,无效患者仍高热不退,精神萎靡,并诉有左胸痛,听诊左下肺可闻及少量湿啰音。为进一步诊治而以“肺炎”转入呼吸科。患者术前、术后无明显咳嗽、咳痰。

2 治疗与转归

呼吸科根据患者上颌窦炎及其手术治疗史、术后持续发热且广谱抗菌药物治疗48 h无效和术前、术后肺部影像学特征等,考虑可能为“急性曲霉菌肺炎”,且与上颌窦炎的手术治疗密切相关。临床医师与临床药师讨论治疗方案,考虑患者经济承受能力,临床药师推荐了卡泊芬净(第1天予卡泊芬净注射液70 mg, ivgtt, 第2天开始予卡泊芬净注射液50 mg, ivgtt, qd),这与传统的两性霉素B方案或伏立康唑方案不同。抗曲霉菌治疗2 d后,患者热峰开始下降,4 d后体温降至正常范围,精神明显好转,未诉有其他不适。诱导痰培养2次均阴性,但术后病理报告:右上颌窦黏膜慢性炎症伴曲霉菌感染。抗曲霉菌治疗12 d后,复查胸部CT,肺部炎症明显吸收好转,病情稳定。出院后予伊曲康唑口服液序贯治疗。嘱1个月后复查,门诊定期随诊。2个月后,患者痊愈停药。期间未出现任何不良反应。

3 分析和讨论

* 副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0574-87035029。E-mail:1149225694@qq.com

通信作者:主任医师。研究方向:呼吸内科治疗。电话:0574-87035783。E-mail: dzc631526@qq.com

本栏目协办

上海交通大学医学院附属新华医院
国药控股凌云生物医药(上海)有限公司

急性曲霉菌肺炎的诊断主要考虑4个要素,即宿主因素(或高危因素)、临床特征、微生物学检查和组织病理学依据。诊断可分为三个级别:(1)确诊:具有曲霉菌感染的易患因素;具有感染的临床表现或影像学表现;微生物学检查(痰或鼻腔分泌物培养)和组织病理学(肺组织活检)证实有曲霉菌感染。(2)临床诊断:具有曲霉菌感染的易患因素;具有曲霉菌感染的主要临床表现或影像学表现,微生物学检查阳性。(3)拟诊:具有曲霉菌感染的易患因素;具有感染的临床表现;持续发热经广谱抗菌药物治疗无效^[2]。

急性曲霉菌肺炎的早期,部分患者以持续性发热为唯一表现,且对抗菌药物治疗无效。病变累及胸膜时可有胸痛。随着病变的进展,可有高热,出现肺部啰音和肺浸润,一般先有上呼吸道侵入性曲霉病,以鼻腔和鼻窦旁受累更多见^[1]。

本例患者起病急,高热不退>96 h,积极抗细菌治疗无效,无明显的咳嗽、咳痰等呼吸道症状,血常规和CRP正常,但上颌窦术后病理报告为“右上颌窦黏膜慢性炎伴曲霉菌感染”,且术前、术后肺部影像学发现新发渗出病灶,积极抗曲霉菌治疗有效。因此,该患者可以确诊为“急性曲霉菌肺炎”。

对于急性曲霉菌肺炎,一旦怀疑即应开始积极的抗真菌治疗,包括对拟诊患者的经验性治疗和临床诊断患者的先发性治疗,经典的推荐方案是两性霉素B。近年来,伏立康唑因其临床疗效与两性霉素B相当,副作用小,同时具备口服制剂可供序贯治疗等诸多优点,被认为是治疗深部曲霉菌感染的首选方案^[1]。

卡泊芬净是棘白霉素类中最先用于临床的药物,在一项大样本(1 095例发热的白细胞减少患者)、随机双盲、多中心的对照试验中显示,卡泊芬净疗效不低于两性霉素B脂质体(甚至1周内生存率优于后者)。该项试验中,卡泊芬净的平均疗程为13 d,两性霉素B脂质体的平均疗程为12.5 d^[3]。Denning DW^[4]研究表明,在两性霉素B疗效不佳的侵袭性曲霉感染患者中,卡泊芬净的有效率为45%。卡泊芬净副作用较两性霉素B、两性霉素B脂质体小很多,患者耐受性好。因此,有专家指出,对于那些传统药物治疗无效或不能耐受的侵袭性曲霉病患者,卡泊芬净是一种安全和有效的替代药^[5-6]。

在药品费用上,如果同样应用14 d,卡泊芬净注射液的价格相对于两性霉素B脂质体(进口)和伏立康唑注射液低很多,选用卡泊芬净注射液比选用伏立康唑注射液可节约药费10 930.0元,比选用两性霉素B脂质体(进口)可节约药费21 694.0元(见表1)。

表1 3种抗真菌药用金额比较

Tab 1 Comparison of the expenses among 3 antifungal drugs

药品名称	规格, mg/瓶	零售价,元/瓶	用法用量	应用14 d药费总金额,元
两性霉素B脂质体(进口)	50	1 157.0	3.0 mg/(kg·d) ^[3]	48 594.0
伏立康唑注射液	200	1 261.0	第1天,400 mg,bid;从第2天起,200 mg,bid	37 830.0
卡泊芬净注射液	70	2 421.0	首次70 mg,之后每日50 mg	26 900.0
	50	1 883.0		

在综合考虑多种因素后,临床药师提出,选用卡泊芬净作为本例患者的先发性治疗方案。治疗结果显示,治疗后第2天体温即有所下降;注射3 d后,体温已经完全正常;治疗2周后复查胸部CT,病灶基本吸收。治疗期间,患者未出现任何不良反应。

关于侵袭性肺部真菌感染治疗疗程的问题,目前还缺乏统一标准。临床上根据不同真菌感染、感染的严重度、有无合并其他系统感染以及抗真菌治疗的反应来判断,一般不少于8~12周^[7]。因此患者出院后需要有效的抗真菌药物序贯治疗。伊曲康唑是目前研究认为性价比最佳的抗曲霉菌治疗药物^[7],现在有注射剂、口服液和胶囊剂三种剂型。可能是由于缺乏疗效确切的有力依据,伊曲康唑注射液一直未被推荐于侵袭性肺曲霉病的先发性治疗,但其口服液相对于胶囊剂生物利用度提高了60%^[7],是出院后序贯治疗的较佳选择^[8]。虽然该药的肝损害等不良反应常有报道,与其他药物的相互作用较多,但本例患者年仅29岁,无基础疾病,可以安全应用,要求患者服药期间定期门诊观察即可。在医疗费用上,选用伊曲康唑混悬剂较伏立康唑片可节约药费17 786.4元(见表2)。患者服药期间,没有任何不良反应主诉。

表2 伏立康唑片与伊曲康唑混悬剂用药金额比较

Tab 2 Comparison of the expenses between Voriconazole tablet and Itraconazole suspension

药品名称	规格,mg/瓶或mg/盒	零售价,元/瓶或元/盒	用法用量	服用8周后总金额,元
伏立康唑片	200 mg	4 147.0	200 mg,bid	23 223.2
伊曲康唑混悬剂	150 ml;1 500 mg	679.6	200 mg,qd	5 436.8

4 结语

对于急性曲霉菌肺炎,治疗上宜尽快尽早,抢占先机。本例在发现积极抗感染无效后,及时转入呼吸科并立即开始了强效的抗真菌药治疗,最终获得了治疗的成功。在药物的选择上,选用卡泊芬净注射液加上伊曲康唑混悬剂,疗效确切,副作用小。相对于选用伏立康唑注射液加上伏立康唑片,本案例共可减少药费28 716.4元。因此,在当前医疗改革形势严峻、单病种收费呼之欲出的形势下,卡泊芬净注射液加上伊曲康唑混悬剂有望成为治疗急性曲霉菌肺炎的理想选择。

参考文献

- [1] 蔡柏蔷,李龙芸.协和呼吸病学[M].2版.北京:中国协和医科大学出版社,2010:923-926.
- [2] 何礼贤,邵长周.侵袭性肺曲霉病的分级诊断和治疗[J].中华结核和呼吸杂志,2006,29(5):297.
- [3] Walsh TJ,Tepler H,Donowitz GR,et al.Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia [J].*N Engl J Med*,2004,351(14):1 391.
- [4] Denning DW.Echinocandin antifungal drugs[J].*Lancet*,2003(9 390):1 142.
- [5] 刘又宁,方向群.抗真菌药物及其临床应用[J].中华结核和呼吸杂志,2006,29(5):298.
- [6] Batista MV, Costa SF, Shikanai-Yasuda MA, et al. Current treatment options for invasive aspergillosis[J]. *Drugs Today: Barc*,2013,49(3):213.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会感染学组,中华结核和呼吸杂志编辑委员会.肺真菌病诊断和治疗专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2007,30(11):821.
- [8] 刘泳,冯玉麟.侵袭性肺曲霉病的诊断治疗进展[J].国际呼吸杂志,2006,26(4):289.

(收稿日期:2013-03-11 修回日期:2013-05-21)