

## 伏立康唑治疗重症患者侵袭性真菌感染的回顾性分析<sup>△</sup>

董海燕<sup>1\*</sup>, 封卫毅<sup>1</sup>, 任晓东<sup>1</sup>, 邹治军<sup>2</sup>, 魏友霞<sup>1#</sup> (1. 西安交通大学医学院第一附属医院, 西安 710061; 2. 西安医学院, 西安 710021)

中图分类号 R978.5; R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)05-0606-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.05.10

**摘要** 目的: 评价某“三甲”医院伏立康唑在重症患者侵袭性真菌感染 (IFI) 中使用的有效性、安全性。方法: 回顾性调查该“三甲”医院 2012 年 7 月—2013 年 6 月住院重症患者使用伏立康唑的情况, 以患者基本信息、感染类型、细菌培养结果、给药方案及使用时间、合并用药等作为考察指标进行相关分析。结果: 使用伏立康唑的 173 例患者中, 123 例 (71.1%) 有效, 22 例患者存在不同程度肝功能不全, 其中 14 例治疗有效; 60.1% 的患者 (104/173) 在用药前有相关微生物学检查结果, 其中 63.5% 的患者 (66/104) 为曲霉菌半乳糖甘露聚糖抗原检测 (GM 试验) 阳性, 27.9% 的患者 (29/104) 为真菌培养阳性, 微生物检查结果阳性组治疗有效率为 80.8%, 阴性组有效率为 56.5%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 有 3 例发生不良反应, 其中 1 例为联用环孢素后因血药浓度升高而导致调整给药方案。结论: 伏立康唑能安全、有效地治疗重症患者的侵袭性真菌感染, 但仍应密切关注患者肝肾功能、药物间相互作用及血常规的监测, 以减少不良反应的发生, 减缓耐药性的产生, 减轻患者经济负担。

**关键词** 伏立康唑; 侵袭性真菌感染; 合理用药

### Retrospective Analysis of Voriconazole in the Treatment of Invasive Fungal Infections in Critically Ill Patients

DONG Hai-yan<sup>1</sup>, FENG Wei-yi<sup>1</sup>, REN Xiao-dong<sup>1</sup>, ZOU Zhi-jun<sup>2</sup>, WEI You-xia<sup>1</sup> (1. The First Affiliated Hospital, Medical College, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 2. Xi'an Medical College, Xi'an 710021, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of application of voriconazole in the critically ill patients with invasive fungal infections (IFI) in a third grade class A hospital. METHODS: A retrospective study was performed on the application of voriconazole in a third grade class A hospital from Jul. 2012 to Jun. 2013. The observed factors, including patient's general information, type of infection, results of microbiological cultures, dosage regimen and duration of therapy and drug combination, were analyzed. RESULTS: Among included 173 cases, effective treatment was observed in 123 cases (71.1%). There were 22 patients with hepatic dysfunction, including 14 cases of effective treatment. 60.1% patients (104/173) received relevant microbiological examination before treatment, including 63.5% (66/104) cases of GM test positive and 27.9% (29/104) cases of positive fungal culture. The effective rate of positive group was 80.8% and that of negative group was 56.5%; there was statistical significance ( $P < 0.05$ ). There were 3 cases of ADR, including dosage regimen of a case was adjusted due to the increase of plasma concentration after receiving cyclosporine. CONCLUSIONS: Voriconazole is safe and effective in the treatment of invasive fungal infection. Great importance should be attached to liver and kidney function of patients, drug interactions and blood testing to reduce the incidence of adverse reaction, slow down the incidence of drug resistance and reduce financial burden of patients.

**KEYWORDS** Voriconazole; Invasive fungal infection; Rational use of drug

侵袭性真菌感染 (Invasive fungal infections, IFI) 又称深部真菌感染, 指真菌侵入人体组织、血液, 并在其中生长繁殖引起组织损害、器官功能障碍、炎症反应的病理改变及病理生理过程<sup>[1]</sup>。近年来, 随着糖皮质激素、免疫抑制剂和高效广谱抗菌药物的广泛应用, 器官移植和其他介入性治疗的普遍开展, 由真菌引起的重症感染日趋增加, 严重威胁着患者的生命安全<sup>[2]</sup>。伏立康唑是三唑类抗真菌药, 由于其抗菌谱广、半衰期长、能广泛渗透到体液组织器官, 在临床 IFI 中的应用逐渐增

多。本研究通过对 173 例重症患者 IFI 的临床资料进行分析, 评价伏立康唑在临床治疗中的有效性、安全性, 为临床合理应用提供参考。

### 1 资料与方法

#### 1.1 资料来源

收集某“三甲”医院 2012 年 7 月—2013 年 6 月 199 例因临床需要使用伏立康唑的住院患者资料, 其中 26 例因信息不全或不符合纳入标准未纳入研究, 实际调查 173 例。研究数据从医院中心数据库的电子医学病历中采集, 记录并评估患者的各项临床指标, 包括病史、并发症、微生物检查情况、用药情况、血常规、肝肾功能等。

纳入标准: 参照中华医学会重症医学分会制定的《重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南 (2007)》<sup>[3]</sup>, 经两名临床医

<sup>△</sup> 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81201490)

\* 副主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 029-85323240。E-mail: dhy260113@qq.com

# 通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学。电话: 029-85323242。E-mail: weiyouxia1234@sina.com.cn

师(主治医师以上)判定为IFI(包括确诊、临床诊断以及拟诊),同时使用伏立康唑的重症患者。排除标准:年龄<12岁;妊娠。不排除使用抗革兰阳性菌和/或抗革兰阴性菌药物的患者。

## 1.2 临床治疗评估

参照上述指南<sup>[9]</sup>及相关文献[4-5],从临床疗效和微生物学疗效两方面进行评估。

1.2.1 临床疗效 痊愈:症状、体征、实验室检查及病原学检查4项全部恢复正常;显效:病情明显好转,但上述4项中有1项未完全恢复正常;进步:用药后病情好转,但不明显;无效:用药72 h病情无改善或加重者。以痊愈和显效计算有效率。

1.2.2 微生物学疗效 清除:治疗后,来自原感染部位的标本未培养出原感染病原体,或者血液标本1,3-β-D葡聚糖检测(简称G试验)和/或曲霉菌半乳甘露聚糖抗原检测(简称GM试验)连续2次阴性;假定清除:某些疾病症状、体征的消失使得可培养的材料无法获取(如,痰液),或者获取标本的方法对于康复的患者侵袭性过强,则认为细菌学检查结果为假定清除;未清除:治疗后,来自原感染部位的标本中仍然培养出原感染病原体,或者G试验和/或GM试验阳性;假定未清除:被判断为临床无效的患者,其培养未做或不可能做的情况下可假定病原体未清除。以清除和假定清除合并为清除,未清除和假定未清除合并为未清除。

## 1.3 用药合理性评价标准

参照上述指南<sup>[3]</sup>中有关伏立康唑使用的相关内容,及国家食品药品监督管理局(CFDA)批准的药品说明书,对伏立康唑用药合理性进行综合评价。

## 1.4 统计学方法

采用SPSS 13.0软件处理数据。计数资料采用 $\chi^2$ 检验,计量资料采用 $t$ 检验。如无特别说明,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

# 2 结果

## 2.1 患者临床资料

173例患者中,男性104例,女性69例;年龄13~92岁,平均年龄为(59.1±19.4)岁;以60岁以上老年患者居多(93例,占53.8%);伏立康唑治疗时间为1~30 d,平均治疗时间为(10.6±8.3)d。伏立康唑给药方案:(1)静脉滴注:首日负荷剂量400 mg或6 mg/kg,q12 h,此后200 mg或4 mg/kg,q12 h。(2)口服:剂量为200 mg,q12 h。如为单纯口服治疗,首次负荷剂量400 mg,q12 h。治疗期间有7例患者联用其他抗真菌药,154例同时使用抗菌药物。感染类型以肺部感染最常见(134例,占77.5%),其次为血行感染(13例,占7.5%)。患者的一般临床资料见表1。

## 2.2 微生物学检查及治疗结果评估

60.1%的患者(104/173)在用药前有相关微生物学检查结果,其中多数为GM试验阳性(66/104,63.5%),其次分别为曲霉菌(14/104,13.5%)和假丝酵母菌(10/104,9.6%)感染,见表2。由表2可见,伏立康唑大部分用于曲霉菌的预防和治疗。此外,仍有69例患者虽然对疑似标本进行了送检,但没有得出微生物学检查结果,由于存在真菌感染危险因素并伴有临床症状而经验性使用了伏立康唑。

就治疗结果而言,有71.1%的患者(123/173)用药后显示有效,其中微生物学检查结果阳性组有80.8%的患者(84/104)用药后显示有效,检查结果阴性组有56.5%的患者(39/69)用药后

表1 患者的一般临床资料( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 General information of patients( $\bar{x} \pm s$ )

项目	数值
年龄,岁	
13~<60	80
≥60	93
天冬氨酸氨基转移酶(AST), U/L	47.6±106.8
丙氨酸氨基转移酶(ALT), U/L	51.6±115.1
总胆红素, mg/dl	47.6±134.1
尿素氮(BUN), mmol/L	10.4±18.8
血清肌酐(CREA), μmol/L	102.1±108.1
治疗时间, d	
<3	5
3~<15	68
15~<22	87
22~54	13
感染类型	
肺部感染	134
血行感染	13
胸腔感染	3
颅内感染	3
消化道感染	3
切口感染	4
其他	13
合并使用抗菌药物	
碳青霉烯类	39
β-内酰胺类+酶抑制剂	36
氟喹诺酮类	25
糖肽类	21
头孢菌素类	20
磺胺类	5
噁唑烷酮类	4
其他β-内酰胺类	2
氨基糖苷类	1
大环内酯类	1
无	19
合并使用其他抗真菌药	
氟康唑	1
伊曲康唑	1
两性霉素B(雾化吸入)	5
无	166

显示临床症状改善,两组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

此外,仍然有50例患者感染持续存在,其中有4例(伏立康唑使用时间<3 d)因肺部感染合并多种疾病死亡(2例合并恶性肿瘤及心功能不全,1例合并肝硬化及呼吸循环衰竭,1例合并肺间质纤维化及呼吸衰竭)。另外,有1例高龄患者(74岁)肺部感染合并慢性阻塞性肺疾病急性加重期及慢性肺源性心脏病,用药1 d因其他原因放弃治疗。

## 2.3 临床治疗结果分析

2.3.1 特殊人群用药 肝功能不全患者:本研究中有22例患者存在不同程度肝功能不全,其中14例治疗有效,8例治疗无效。此类患者中有6例肝硬化患者,其中4例肝功能Child-Pugh分级为A和B级,2例肝功能Child-Pugh分级为C级,但仅有1例维持给药剂量减半,其余5例均采用常规剂量给药。由于伏立康唑主要通过肝脏代谢,当患者患肝脏疾病时,药物代谢减慢,易导致血药浓度升高,存在发生不良反应的风险,故此用法不妥。关于Child-Pugh分级为C级肝硬化患者的伏立康唑用药方案的相关研究资料较少,在应用时需权衡利弊,谨慎使用。肾功能不全患者:本研究中有15例患者

表2 用药前微生物学检查结果及细菌清除结果

Tab 2 Results of microbiological examination and fungal eradication before treatment

检查内容	人次	细菌清除 (清除/未清除)	检查结果 构成比, %
G 试验	9	7/2	8.7
GM 试验	66	33/33	63.5
真菌培养结果	29	15/14	
曲霉菌属	14	9/5	13.5
烟曲霉	5	2/3	
黄曲霉	4	4/0	
其他	5	3/2	
假丝酵母菌属	10	4/6	9.6
白色假丝酵母菌	5	2/3	
热带假丝酵母菌	2	2/0	
光滑假丝酵母菌	1	0/1	
近平滑假丝酵母菌	1	0/1	
清酒假丝酵母菌	1	0/1	
隐球菌	1	1/0	1.0
孢子和/或菌丝	4	1/3	3.8
合计	104		100

存在不同程度肾功能不全,其中14例治疗有效,1例治疗无效。有2例重度肾功能减退(肌酐清除率 $<30$  ml/min)患者应用本品时采用静脉给药,由于此药的赋形剂碘丁倍他环糊精钠(SBECN)经肾脏代谢,当患者肾功能不全时会在体内蓄积,有加重肾损害的危险,故此用法不妥。另外,有4例患者给药期间进行了血液透析治疗,由于4h血液透析仅能清除少量该药,所以没有进行给药剂量调整。

2.3.2 抗真菌药的联合使用 本研究中伏立康唑在大多数情况下(166例,96.0%)单独使用,但由于有些患者病情危重,仍有联合抗真菌药治疗存在。如,有5例恶性血液病伴下呼吸道感染患者在使用伏立康唑时均经雾化吸入给予两性霉素B。两性霉素B雾化吸入能以较高浓度迅速直接到达呼吸道病变部位,发挥局部抗真菌治疗作用,与伏立康唑联用起到协同作用,而且还可避免静脉给予两性霉素B的副作用。另外,有1例患者在使用氟康唑治疗后,考虑病情危重和真菌的耐药性,与伏立康唑联合应用2d,减轻了临床症状;有1例两肺间质性肺炎患者应用伊曲康唑治疗12d,疗效不佳,与伏立康唑合用治疗2d后,病情好转出院。根据《侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)》:治疗危重侵袭性肺曲霉病,必要时可合用两种不同类型的抗真菌药<sup>[6]</sup>。鉴于真菌耐药的发生率有日益增高趋势,在临床实际中,提示2种或2种以上抗真菌药的联合应用也是深部抗真菌治疗的一种有益尝试。但是,相同作用机制的同一类抗真菌药联合应用仍存在不妥之处,易导致不良反应的发生。

2.3.3 不良反应 伏立康唑治疗中发生的不良反应临床主要表现为特殊感觉、肝功能实验室检查值异常、神经系统症状和皮疹等,这些不良反应虽在说明书中有提及,但由于本研究中的患者多合并多种疾病,病情复杂,上述的伏立康唑不良反应容易与某些疾病的临床表现相混淆,很难引起医务人员的重视。因此,本研究中仅有3例患者在使用伏立康唑后出现明显不良反应,其中1例肝氨基转移酶较正常值上限升高3.5倍,另1例总胆红素较正常值上限升高4倍,发现后及时停药,实验室检查指标逐渐恢复正常。另外,有1例患者静脉滴注伏立康唑联合应用环孢素后导致后者血药浓度偏高,经改口服伏

立康唑并调整环孢素用量,最终症状得以控制。

### 3 讨论

重症患者病情危重,基础疾病多,具有合并器官功能不全、消化道功能障碍、多种侵入性操作致患者的生理屏障完整性破坏等特点,使体表皮和体腔黏膜表面正常定植的条件致病真菌易侵入深部组织与血液,且这些患者多长期应用广谱抗菌药物及糖皮质激素,从而成为IFI的易感人群。在本研究中,以老年患者居多,主要为肺部感染,这些患者多存在混合细菌感染以及多种器官功能障碍(或处于异常免疫状态),往往长期应用广谱抗菌药物,有些患者甚至使用了糖皮质激素和免疫抑制剂,这些都是诱发真菌感染的重要原因。

近年来,鉴于IFI早期真菌培养及病理学检查的困难性,非侵袭性实验室技术尤其是真菌抗原检查受到极大的关注(如GM试验和G试验),并已成为IFI诊断标准之一,其中G试验主要用于IFI的早期诊断,而GM试验主要用于侵袭性曲霉感染的早期诊断。本研究中使用伏立康唑前分别有66例患者GM试验检测阳性和9例患者G试验阳性,占微生物检查结果阳性患者的72.1%(75/104),远远高于细菌培养阳性患者数(29例)。尽管如此,在临床感染的判定中仍应关注GM试验和G试验诊断的可靠程度,仔细甄别假阳性及假阴性的情况,如使用半合成青霉素尤其是哌拉西林/他唑巴坦、自身免疫性肝炎等会造成GM试验的假阳性;使用伏立康唑以前使用了其他抗真菌药或非粒细胞缺乏的患者可能会出现GM试验的假阴性;使用某些含葡聚糖的静脉制剂(如,白蛋白、凝血因子、免疫球蛋白等)会造成G试验假阳性,高胆红素血症及高甘油三酯血症可能抑制1,3- $\beta$ -D葡聚糖造成G试验假阴性等。

伏立康唑在肝脏通过细胞色素P<sub>450</sub>(CYP)酶的同工酶CYP2C19、CYP2C9、CYP3A4广泛代谢,同时也是这3种酶的抑制剂。因此,当伏立康唑与这3种酶的诱导剂、抑制剂或底物联合使用时就会产生相互作用,进而对药物的血药浓度产生影响<sup>[7-8]</sup>。如,伏立康唑通过抑制CYP同工酶的活性,可使特非那定、阿司咪唑、奎尼丁、他克莫司、环孢素、华法林、他汀类降血脂药等血药浓度升高,同时使用时应减少这些药物的剂量<sup>[9]</sup>。在本研究中有1例患者联用环孢素后导致后者因血药浓度过高而调整剂量;有4例患者联用了华法林,用药期间密切监测凝血酶原时间并对华法林进行了相应的剂量调整。这些提示在伏立康唑日常应用中,应关注该药与其他经CYP酶系代谢药物之间的相互作用,必要时可对患者的相关基因型及用药后的血药浓度进行监测,以避免因合并用药带来的不良反应。

总之,IFI在病情危重、合并多种疾病的重症患者中日益增加。其中肺部真菌感染以及曲霉感染是常见感染。另外,鉴于培养费时且阳性率低的情况,G试验和GM试验在真菌的微生物检查方面也日益发挥重要作用。就重症感染患者伏立康唑应用而言,本研究结果显示伏立康唑的应用基本合理,但仍然存在使用欠妥之处。由于伏立康唑的体内过程受多种因素影响,在临床实际中,除了严格遵守伏立康唑临床使用标准外,还应密切关注患者肝功能、药物间的相互作用,以及血常规的监测等以提高临床疗效,减少不良反应的发生,从而减缓耐药性的产生,减轻患者经济负担。

### 参考文献

- [1] De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, *et al.* Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive

# 我院2010—2012年铜绿假单胞菌耐药率与抗菌药物使用量的相关性研究<sup>Δ</sup>

危华玲\*, 农生洲(广西壮族自治区人民医院, 南宁 530021)

中图分类号 R378.99\*1;R446.5;R969.3

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2015)05-0609-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.05.11

**摘要** 目的:探讨铜绿假单胞菌耐药率与抗菌药物使用量之间的关系,为临床策略性选用抗菌药物提供参考。方法:采用回顾性调查方法,统计我院2010—2012年10种抗菌药物使用强度及同期铜绿假单胞菌耐药率,并对抗菌药物使用量与耐药率进行多元线性回归分析。结果:铜绿假单胞菌对亚胺培南的耐药率与哌拉西林/他唑巴坦用量呈显著正相关;对氨曲南的耐药率与亚胺培南用量呈显著正相关;对头孢他啶、头孢吡肟、左氧氟沙星的耐药率与头孢吡肟用量呈显著正相关( $P < 0.05$ )。结论:铜绿假单胞菌对抗菌药物耐药水平变化与抗菌药物使用量之间存在相关关系。

**关键词** 铜绿假单胞菌;抗菌药物;耐药;相关性

## Study on Relationship of Antibiotics Consumption and Resistance Rates of *Pseudomonas aeruginosa* in Our Hospital during 2010-2012

WEI Hua-ling, NONG Sheng-zhou (Guangxi Zhuang Autonomous Region People's Hospital, Nanning 530021, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the relationship of antibiotics consumption and resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa*, and to provide reference for the strategic selection of antibiotics in the clinic. METHODS: In retrospective study, AUD of 10 kinds of antibiotics and resistance rates of *P. aeruginosa* during 2010-2012 was analyzed statistically; multiple linear regression analysis was conducted in antibiotics consumption and resistance rates. RESULTS: Resistance rate of *P. aeruginosa* to imipenem was significantly positive correlated with the consumption of piperacillin/tazobactam. The resistance rate of aztreonam had a significant positive correlation with the consumption of imipenem. A significant positive correlation was noted between the resistance rates to ceftazidime, cefepime, levofloxacin and the consumption of cefepime. CONCLUSIONS: A relationship exists between antibiotics consumption and resistance rates of *P. aeruginosa*.

**KEYWORDS** *Pseudomonas aeruginosa*; Antibiotics; Drug resistance; Relationship

铜绿假单胞菌是一种常见的条件致病菌,属于非发酵革兰阴性杆菌。铜绿假单胞菌是引起严重院内获得性感染的主要条件致病菌,随着广谱抗菌药物的广泛使用,其多重耐药性逐渐增加,使得临床抗感染治疗面临严峻挑战。国内外有关

研究表明,抗菌药物使用是推进耐药的主要选择性压力,抗菌药物的使用量与细菌耐药密切相关<sup>[1-2]</sup>。笔者对我院2010—2012年铜绿假单胞菌耐药趋势及与抗菌药物使用量之间的关系进行探讨,以期临床策略性选用抗菌药物提供依据。

Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Disease Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(12): 1 813.

[2] Rubio PM, Sevilla J, González-Vicent M, et al. Increasing incidence of invasive aspergillosis in pediatric hematology oncology patients over the last decade: a retrospective single centre study [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2009, 31(9):642.

[3] 中华医学会重症医学分会.重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南:2007[J].中华内科杂志,2007,46(11):960.

[4] 谢松梅,赵明,杨进波,等.我国抗菌药物临床疗效评价标

Δ 基金项目:广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研课题(No. Z2012255)

\* 主任药师。研究方向:药事管理、临床药学。电话:0771-2186166。E-mail:weihualing@163.com

准的思考与确定[J].中国临床药理学杂志,2008,24(5):466.

[5] 李娅杰,赵明,赵德恒,等.美国FDA关于抗菌药物疗效评价的考虑[J].中国临床药理学杂志,2008,24(4):379.

[6] 中华内科杂志编辑委员会.侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则:草案[J].中华内科杂志,2006,45(8):697.

[7] Hyland R, Jones BC, Smith DA. Identification of the cytochrome P<sub>450</sub> enzymes involved in the N-oxidation of voriconazole [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(5):540.

[8] Pasqualotto AC, Xavier MO, Andreolla HF, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring: focus on safety [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2010, 9(1):125.

[9] 张象麟,张培培,赖琪,等.药物临床信息参考[M].重庆:重庆出版社,2008:267-270.

(收稿日期:2014-01-26 修回日期:2014-02-12)

(编辑:余庆华)