

临床药师参与中枢神经系统毛霉菌感染治疗的实践及思考

庄伟¹, 齐晓涟^{1*}, 高冉², 张婧², 杨毅恒³, 褚燕琦¹, 董宪喆¹, 张兰¹

1. 首都医科大学宣武医院 药学部, 2. 神经内科, 北京 100053; 3. 北京大学第三医院 药剂科, 北京 100191

【摘要】 中枢神经系统毛霉菌感染是一种病情凶险的颅内感染性疾病, 病死率达到50%以上。本文介绍了2例中枢神经系统毛霉菌感染危重病例, 并从全身治疗药物的选择、局部治疗用药的选择及两性霉素B的用量、治疗疗程与序贯治疗、输注过程中的监护、发生不良反应后的对策等方面进行总结与分析, 以为临床用药提供参考。

【关键词】 毛霉菌感染; 两性霉素B; 临床药师

【中图分类号】 R969.3; R978.5 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1672-3384(2024)01-0085-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2024.01.018

Practice and experience of clinical pharmacists participating in the treatment of *mucormycosis* infection in central nervous system

ZHUANG Wei¹, QI Xiao-lian^{1*}, GAO Ran², ZHANG Jing², YANG Yi-heng³, CHU Yan-qi¹, DONG Xie-zhe¹, ZHANG Lan¹

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Neurology, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China; 3. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

【Abstract】 *Mucormycosis* infection of the central nervous system is a dangerous intracranial infectious disease with a mortality rate of over 50%. In this paper, two cases of severe *Mucormycosis* infection in the central nervous system were introduced. The selection of systemic and local drugs, the usage and dosage of amphotericin B, the course of treatment and sequential treatment, the monitoring and the countermeasures after adverse reactions caused by the application of amphotericin B were summarized and analyzed to provide reference for clinicians and pharmacists.

【Key words】 *mucormycosis* infection; amphotericin B; clinical pharmacist

毛霉病致病真菌属于毛霉目, 广泛分布于空气、发霉食物和土壤中, 其孢子可通过吸入、食入或外伤等途径感染人体引起毛霉病^[1]。毛霉病根据感染部位不同分为肺毛霉病、肾毛霉病、鼻-眶-脑毛霉病等类型。鼻-眶-脑型毛霉菌病是最常见的毛霉菌病类型, 该病起病急、进展快、病情重, 病死率达到50%以上^[2]。鼻-眶-脑毛霉病早期症状与鼻窦炎症相似, 感染很快波及眼眶, 可引起眶周肿胀、眼睑下垂、视力下降甚至失明等, 感染可扩散致脑, 形成脓肿^[3]。毛霉病要积极处理基础疾病, 并尽早进行外科治疗; 此外, 系统性抗真菌药物治疗也十分必要。临床可选择

两性霉素B脂质制剂、两性霉素B、泊沙康唑等药物治疗^[4]。本文介绍2例中枢神经系统毛霉菌感染危重病例诊疗过程, 以为临床提供参考。

1 临床资料

1.1 病例1

患者, 男, 48岁, 因头痛1月余, 发热伴左侧眼睑下垂15d, 以颅内毛霉菌感染、糖尿病酮症酸中毒收入首都医科大学宣武医院。入院查体: 体温37.6℃, 脉搏78次, 呼吸20次, 血压150 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。入院第2天经验性给予复方磺胺甲噁

*通信作者: 齐晓涟, 本科, 主任药师, 研究方向: 临床药学。E-mail: qxlxw@163.com

唑片0.96 g,每日2次,口服;头孢曲松4 g,每日1次,静脉滴注。临床药师会诊时建议加用两性霉素B,具体方案:第1、2天1 mg入5%葡萄糖注射液500 mL,每日1次,静脉滴注;第3、4天3 mg;第5、6天5 mg;第7、8天7 mg;第9天10 mg,连用7 d。之后每周增加5 mg/d,至50 mg/d,或患者耐受的最大剂量。累计目标总剂量2~3 g。每次避光输注6 h,使用前即刻给予地塞米松5 mg,静脉推注。患者上颌骨质暴露伴破裂穿孔,临床药师建议先用复方氯己定10 mL,漱口,每日3次,后用适量茶水漱口,1~3次,再用康复新液10 mL,漱口,每日3次,最后用150万单位制霉菌素片,碾碎,用适量香油调拌成糊状,敷于患处,每日3次,嘱咐患者将唾液吐出,不要吞咽。入院第7天患者上颌黏膜病理活检回报毛霉菌感染。入院第54天患者头痛消失,两性霉素B加至每日35 mg,复查血肌酐146 $\mu\text{mol/L}$ (入院前肌酐78 $\mu\text{mol/L}$),临床药师建议两性霉素B剂量调整为最大耐受量30 mg/d,第67天患者转入当地医院治疗。遗留左眼睑下垂、无光感,上颌骨质暴露伴破裂穿孔,见少量新生肉芽,两性霉素B已累计使用1562 mg。建议当地医院继续输注两性霉素B,目标总剂量2~3 g。患者转院54 d后至首都医科大学宣武医院复诊,两性霉素B已使用2560 mg,建议口服泊沙康唑肠溶片300 mg,每日1次,口服序贯治疗。患者出院12个月临床药师电话随访,患者自诉已基本痊愈,能独立生活,遗留左眼睑下垂;泊沙康唑使用10个月,使用期间未发生不良反应。

1.2 病例2

患者,女,53岁,因头痛5月余,右侧眼眶疼痛1月余,右耳听力下降20 d,以鼻-眶-脑毛霉菌病、海绵窦综合征收入首都医科大学宣武医院。既往自身免疫性溶血性贫血2年,长期使用甲泼尼龙片。入院查体:体温38.4 $^{\circ}\text{C}$,脉搏75次,呼吸22次,血压143 mmHg。入院第1天临床药师会诊建议使用两性霉素B,具体方案:第1、2天5 mg入5%葡萄糖注射液500 mL,每日1次,静脉滴注;第3、4天7 mg;第5天10 mg,连用7 d,之后每周增加5 mg/d,至40 mg/d,或患者耐受的最大剂量。累计目标总剂量2~3g。每次避光输注6 h,使用前即刻给予地塞米松5 mg,静脉推注。患者口腔真菌感染溃烂,建议予制霉菌素片300万单位溶入

500 mL 0.9%盐水中,30 mL/次,每日4次,漱口。患者初次输注两性霉素B时出现寒战、高热、注射部位疼痛输液反应;入院第10天脑脊液病原学二代测序回报小孢根霉菌。入院第30天复查小孢根霉菌拷贝数下降,患者体温正常,头痛好转。入院第36天两性霉素B 40 mg/d,复查白细胞计数 $2.93 \times 10^9/\text{L}$ (入院前 $6.31 \times 10^9/\text{L}$),建议剂量调整为患者最大耐受量35 mg/d,加用利可君20 mg,每日3次,口服。入院44 d患者出院,两性霉素B已使用1319 mg,继续使用两性霉素B当地治疗,目标总剂量2~3 g,序贯使用泊沙康唑肠溶片300 mg,每日1次,口服。患者出院10个月临床药师电话随访,患者已基本痊愈,仍有右侧眼睑下垂,听力下降,累计使用两性霉素B 2719 mg,疗程将近3个月,口服泊沙康唑8个月,未发生不良反应。

2 讨论

2.1 临床药师在中枢神经系统毛霉菌感染治疗中的作用

2.1.1 治疗药物的选择 《欧洲医学真菌学联盟毛霉菌病的诊断和管理指南(2019年版)》^[1]对于中枢神经系统毛霉菌感染推荐使用大剂量两性霉素B脂质体进行一线治疗;在资源有限情况下,可以选择两性霉素B进行治疗。两性霉素B脂质体肾损伤的发生率低,但价格昂贵,目前在亚洲和非洲国家更多的使用两性霉素B治疗。本文中2例患者由于经济原因均使用了两性霉素B进行治疗。《欧洲医学真菌学联盟毛霉菌病的诊断和管理指南(2019年版)》^[1]建议当转为口服治疗时,强烈推荐艾沙康唑或泊沙康唑,本文中2例患者均使用泊沙康唑肠溶片300 mg,每日1次,口服序贯治疗,期间临床药师电话随访未发生不良反应。针对伴口腔有破溃或溃疡的鼻-眶-脑毛霉菌病患者,依据《ABX指南:感染性疾病的诊断与治疗》^[5]可选用制霉菌素片研磨后香油调糊局部外用或者含漱的方法,临床疗效显著,值得推广。

2.1.2 两性霉素B具体用法用量的确定 两性霉素B起始剂量及加量速度应根据患者病情、基础病、潜在的用药风险等因素综合确定。国内外学者为减少两性霉素B的不良反应,多采取逐渐缓慢加量法^[6]。两性霉素B说明书建议起始以1~5 mg或每次0.02~

0.10 mg/kg 给药,根据患者耐受情况每天或隔天增加 5 mg,当增至每次 0.6~0.7 mg/kg 时即可暂停增加剂量。

两性霉素 B 疗程要依据说明书及指南,结合患者病情、用药后耐受情况、临床疗效等综合决定。两性霉素 B 说明书建议治疗累积总量 1500~3000 mg,疗程 1~3 个月,也可长至 6 个月;《欧洲医学真菌学联盟毛霉菌病的诊断和管理指南(2019 年版)》^[1]建议治疗毛霉菌病所需时间未知,常数周至数月,治疗可持续直至症状、体征消失和影像学显著改善。病例 1 患者两性霉素 B 给药总量 2560 mg,疗程 3.5 个月;案例 2 患者两性霉素 B 给药总量 2719 mg,疗程近 3 个月。

2.2 临床药师在中枢神经系统毛霉菌感染安全用药中的作用

2.2.1 两性霉素 B 在输注过程中的监护

两性霉素 B 说明书:因可产生沉淀,不用氯化钠注射液作为溶媒,溶媒需用 5% 葡萄糖注射液,且药物浓度不超过 0.1 mg/mL, pH 值应在 4.2 以上。所以临床一般用 500 mL 葡萄糖注射液作溶媒;由于含有不饱和和碳键,易氧化,光照 25 °C 24 h 及 34 °C 12 h 含量下降均大于 10%^[7],因此该药需要避光输注;该药对血管的刺激性强,输注时间延长可减少不良反应发生率,滴注时间需 6 h 以上^[8]。

2.2.2 应用两性霉素 B 出现不良反应后的对策

输液反应是两性霉素 B 最常见的不良反应,发热发生率 45.11%,寒战发生率 53.14%^[6]。说明书及指南中明确提出,在输注前使用对乙酰氨基酚、糖皮质激素等可减少输液反应的发生^[9]。本文病例 2 患者初次滴注时发生输液反应,可能与首次未及时给予地塞米松相关。

肾损害是两性霉素 B 常见的严重不良反应,发生率 26.1%~33.8%,呈剂量依赖性^[10]。预防措施包括:肾功能不全患者降低使用剂量,使用两性霉素 B 之前进行水化,延长静脉输注时间(6~24 h),避免与其他肾毒性药物联用^[11]。本文中 2 例患者肾功能均正常,输注速度 >6 h,未联用其他肾损害的药物,同时嘱咐患者在使用两性霉素 B 前后多喝水。病例 1 患者再加量过程中血肌酐升高,调整剂量后,未再发生。

两性霉素 B 对血液系统有明显毒性^[11]。病例 2 患

者在加量过程出现白细胞计数显著下降,调整剂量后,恢复正常未再发生。

综上所述,国内外指南对于中枢神经系统毛霉菌感染推荐两性霉素 B 脂质体,但临床实际治疗中,由于脂质体药品可及性差和价格昂贵等问题,临床选择两性霉素 B 进行治疗的患者较多;两性霉素 B 用法用量要依据根据患者病情、基础病、潜在的用药风险等决定给药的起始剂量及增加药物剂量的速度,疗程长短取决于感染程度及潜在疾病;用药期间需要注意避光输注、输注时间、溶媒,需要密切监护输液反应、肝肾损害、血液毒性等常见不良反应。

【参考文献】

- [1] Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global Guideline for the Diagnosis and Management of Mucormycosis: an Initiative of the European Confederation of Medical Mycology in Cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium [J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(12): e405-e421.
- [2] Candoni A, Klimko N, Busca A, et al. Fungal infections of the central nervous system and paranasal sinuses in onco-haematologic patients. Epidemiological study reporting the diagnostic-therapeutic approach and outcome in 89 cases [J]. *Mycoses*, 2019, 62(3): 252-260.
- [3] Goh LC, Shakri ED, Ong HY, et al. A seven-year retrospective analysis of the clinicopathological and mycological manifestations of fungal rhinosinusitis in a single-centre tropical climate hospital [J]. *J Laryngol Otol*, 2017, 131(9): 813-816.
- [4] Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections [J]. *Lancet*, 2003, 362(9398): 1828-1838.
- [5] 马小军,徐英春,刘正印,译. ABX 指南:感染性疾病的诊断与治疗 [M]. 2 版. 北京:科学技术文献出版社, 2012.
- [6] Steimbach LM, Tonin FS, Virtuoso S, et al. Efficacy and safety of amphotericin B lipid-based formulations—a systematic review and meta-analysis [J]. *Mycoses*, 2017, 60(3): 146-154.
- [7] 刘荣,路霞林,董平. 注射用两性霉素 B 与不同厂家 5% 葡萄糖注射液的配伍稳定性考察 [J]. *中国药房*, 2015, 20: 2771-2773.
- [8] Scardina T, Fawcett AJ, Patel SJ. Amphotericin-associated infusion-related reactions: a narrative review of pre-medications [J]. *Clin Ther*, 2021, 43(10): 1689-1704.
- [9] 孔旭东,王晓星,陈玥,等. 两性霉素 B 不同制剂的药学特性和临床应用 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2022, 20(7): 7-12.
- [10] Botero Aguirre JP, Restrepo Hamid AM. Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(11): CD010481.
- [11] 两性霉素 B 脱氧胆酸盐临床合理应用专家共识编写组, 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华医学会细菌感染与耐药防控专业委员会. 两性霉素 B 脱氧胆酸盐临床合理应用专家共识(2022) [J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(16): 1173-1183.

收稿日期:2023-07-27

本文编辑:郭美晨