

文章编号: 1672-3384 (2009) -05-0061-02

真菌感染的药物治疗

——北京药学会阳光药师沙龙 2009 年第二期活动追记

2009 年 6 月 3 日, 北京药学会阳光药师沙龙 2009 年第二期活动在北京亚洲大酒店如期举行。本次活动由北京大学第三医院药剂科段京莉副主任担任主席, 北京多家医院的药剂科主任组成专家团队以及近百位来自北京各医院的临床药师参加了此次活动。本次活动的主题为真菌感染的药物治疗。

北京朝阳医院重症加强护理病房 (ICU) 陈惠德主任医师解读了《抗真菌感染治疗指南的再认识》。他指出, 真菌仍是当前感染危重患者的主要致病菌, ICU 患者是侵袭性真菌感染的高发人群。近 10 年的临床检测证实: 白色念珠菌比例在 50% ~ 60%, 非白色念珠菌中光滑、克柔念珠菌死亡率高。诊断真菌感染主要依据危险因素、发病率、临床表现、真菌学和放射学检查的综合分析。他介绍了近年来抗真菌感染方面的指南, 如 2007 年欧洲白血病患者感染会议 (ECL-1) 指南和 2009 年美国感染性疾病学会 (IDSA) 念珠菌血症指南。基于对这些指南的分析, 他向与会者介绍了如下概念: ①降低念珠菌感染死亡率的重要因素包括及时去除深静脉导管; 早期经验性合理选用抗真菌药物; 开始初始治疗的时间与预后相关。②2009 年美国抗微生物治疗指南指出对于血行感染、即使临床稳定、有或无静脉导管的患者, 所有血培养阳性的患者必须尽早进行早期治疗。对于非中性粒细胞缺乏的念珠菌血症患者, 治疗首选棘白菌素类或者是氟康唑。对于粒细胞缺乏的念珠菌血症的患者, 治疗首选棘白菌素类药物或者两性霉素 B 脂质体。治疗时间为血培养阴性后再连续治疗 14d。③棘白菌素类药物首选用于中重度感染的念珠菌血症、怀疑念珠菌感染的早期经验性治疗或先前应用过唑类药物治

疗的患者。④治疗光滑念珠菌感染推荐首选使用棘白菌素类治疗。如果患者初期治疗使用了唑类药物, 患者的病情有好转、血培养转为阴性, 可以继续使用唑类治疗。如果未经药敏试验证实病原敏感, 则不推荐改用氟康唑或伏立康唑。⑤近平滑念珠菌感染推荐使用氟康唑治疗。如初始患者使用棘白菌素类药物, 且治疗好转, 培养转为阴性, 可以继续使用棘白菌素类治疗。⑥对于克柔念珠菌感染, 推荐使用棘白菌素类、两性霉素 B 脂质体或伏立康唑。

美国德克萨斯州休斯顿市安德森癌症治疗中心的临床药师 拉塞尔 E·刘易斯博士讲授了抗真菌药理学。主要内容涉及侵袭性真菌的变化、危险因素和治疗模式、主要抗真菌药物的优缺点、当前推荐用药等。他首先介绍了侵袭性真菌感染的危险因素主要有有机体的屏障系统破坏 (如接受化疗药治疗)、中性粒细胞减少、高血糖或细胞介导免疫缺陷、使用广谱抗菌药物等。随后, 他对已上市的主要抗真菌治疗药物进行了深入介绍, 即多烯类 (如两性霉素 B)、唑类 (如氟康唑、伏立康唑) 和棘白菌素类 (如卡泊芬净、米卡芬净)。他认为, 目前在抗菌药物治疗中棘白菌素可作为侵袭性念珠菌感染治疗的一线药物。因有较多的抗真菌治疗药物品种, 临床选择不再受肾毒性的限制。他还提出, 临床药师使用抗真菌的药物必须考虑到患者的个体化药物代谢。这项建议是来源于 2009 年 IDSA 指南: 必须对不同人群的伏立康唑血药浓度进行监测, 原因是伏立康唑在人群中代谢差异较大。最后, 拉塞尔 E·刘易斯博士对目前较新的棘白菌素药物也进行了细致的分析。他比较了卡泊芬净和米卡芬净在吸收、代谢、分布及排泄的差异, 并比较了两者的大型临

床研究和分析结果。指出基于 2008 年欧洲药物管理局 EUEC 公布的数据, 对米卡芬净肝毒性问题提出黑框警告。他还提出医学界抗真菌治疗目前面临的困难有: ①急需改进真菌感染诊断技术; ②了解不同抗真菌药物复杂的药理学问题; ③防止抗真菌药物的耐药性问题。

中日友好医院的施慧药师介绍了 1 位 ICU 念珠菌血症的临床用药病例。患者为老年人, 主因“行走不稳 3 周余, 发现意识丧失 8h 入院”。急查 CT 示: 右侧基底节区脑出血。后因 CT 示基底节出血量较前增多, 行“右颞开颅脑内血肿清除术, 左侧侧脑室穿刺外引流术”, 术后保留气管插管。住院过程中, 反复出现高热, 白细胞升高, 所以先后给予多种抗菌药物治疗。痰培养出现热带假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌真菌孢子及菌丝, 又分别给予抗真菌药物。

陈惠德主任医师认为此例患者高龄、昏迷, 长期使用全肠道营养及呼吸机, 存在误吸、肠道

菌群异位、导管相关性感染等情况, 可能在呼吸道、血液系统存在多种病原菌。在治疗上应充分引流。根据患者肝肾功能情况应尽早使用抗菌药物。如果等待细菌培养结果, 可能会延误治疗时机。

临床药师拉塞尔 E·刘易斯博士总结了引起抗菌药物治疗失败的可能原因, 即错误诊断、抗菌药物过度使用、二重感染及忽视局部引流。他还强调, 医护人员注意手部卫生对减少院内感染的重要性。

最后, 北京中日友好医院常明主任对活动进行了总结。她希望各位药师在今后的临床实践中注意: ①真菌感染的高危因素和易感人群; ②选择治疗时机, 包括抢先治疗和预防性使用抗菌药物; ③真菌药物的药代动力学。通过对这次活动多份病例的分析与总结, 更好地了解抗真菌药物的使用方法和注意事项。

(卫生部北京医院药学部 纪立伟 整理)

(上接第 45 页)

综合以上分析, 老年患者、肝肾功能不全等患者应慎用加替沙星; 应用加替沙星治疗的任何患者应密切监测血糖的变化, 如发生低血糖或者高血糖的症状和体征, 必须立刻进行适当的治疗, 并停用加替沙星。

【参考文献】

- [1] Fukuda H., Oomori Y., Yamamoto T., Tomizawa H., Hori S., Hosaka M., Jpn. J. Chemother. 1999; 47 (suppl. 2), 3-11
- [2] 毛浩玉, 游雪甫. 喹诺酮类抗菌药不良反应及其机制研究现状. 国外医学抗生素分册 2004, 25 (1): 23-26
- [3] www.sfda.gov.cn
- [4] Saraya A, Yokokura M, Gono T, Seino S. Effect of fluoroquinolones on insulin and beta-cell ATP-sensitive K^+ channels. Eur J Pharmacol 2004; 497: 111-7
- [5] Maeda N, Tamagawa T, Niki I, et al. Increased in insulin release from rat pancreatic quinolone antibiotics. Br J Pharmacol 1996; 117: 372-6
- [6] Yamada, C., Nagashim, K., Takahashi, A. et al. Gatifloxacin acutely stimulates insulin secretion and chronically suppresses insulin biosynthesis. Eur J Pharmacol. 2006; 553: 67-72
- [7] http://www.fda.gov/cder/foi/nda/99/21061_Tequin_pharmr_P2.pdf
- [8] Letourneau G, Morrison H, McMorran M. Gatifloxacin?: hypoglycemia and hyperglycemia in Canada. Adverse React NewsL. 2003; 13 (3): 1-2
- [9] Tequin (gatifloxacin). Princeton, N. J.: Bristol - Myers Squibb, 2004 (package insert).
- [10] Saraya A, Yokokura M, Gono T, Seino S. Effects of fluoroquinolones on insulin secretion and beta-cell ATP-sensitive K^+ channels. Eur J Pharmacol 2004; 497: 111-7
- [11] Tian - Fang Ge, Pui Ying Peggy Law, Hei Yi Wong, Yuan - Yuan Ho. Gatifloxacin affects GLUT1 gene expression and disturbs glucose homeostasis in vitro. Eur J Pharmacol. 2007; 573: 70-74
- [12] Beste LA, Mersfelder TL. Hyperglycemia and gatifloxacin: a case report and summary of current literature. Am J Geriatr Pharmacother, 2005, 3 (4): 262-265