

伏立康唑联合米卡芬净治疗曲霉菌性心内膜炎患者的药学监护^Δ

张新茹*,王冬雪,于玲,李馨[#](吉林大学第二医院药学部,长春 130041)

中图分类号 R542.4¹;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)04-0503-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.04.20



摘要 目的 为真菌性心内膜炎的临床诊疗提供思路。方法 对临床药师全程参与的1例曲霉菌性心内膜炎患者的诊断和治疗过程进行分析。临床药师建议行血宏基因组二代测序(mNGS)检测和血培养来辅助真菌性心内膜炎的诊断;从药物的作用机制、作用靶点和安全性等方面考虑,建议采用伏立康唑联合米卡芬净进行抗真菌治疗;结合患者病情,权衡利弊,将米卡芬净调整至每天300 mg;预防、评估和处理治疗过程中的药物不良反应,并对患者进行用药指导和出院长期随访。结果 医师采纳了临床药师的建议。患者血mNGS检出烟曲霉,为其早期诊断和个体化治疗争取了时间;采用伏立康唑联合米卡芬净进行抗真菌治疗1个月后,患者病情得到了良好控制;给予丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗后,患者碱性磷酸酶和 γ -谷氨酰转肽酶恢复正常;在临床药师的用药指导、教育和出院随访协助下,患者的用药依从性良好,病情平稳。结论 临床药师参与了该患者的诊疗过程,为其制订了个体化的抗感染治疗方案并取得了良好的效果,体现了临床药师的专业能力和服务水平,为真菌性心内膜炎的临床诊疗提供了思路。

关键词 真菌性心内膜炎;曲霉菌性心内膜炎;烟曲霉;伏立康唑;米卡芬净;宏基因组二代测序;药学监护;临床药师

Pharmaceutical care of voriconazole combined with micafungin in the treatment of aspergillus endocarditis

ZHANG Xinru, WANG Dongxue, YU Ling, LI Xin (Dept. of Pharmacy, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To provide ideas for diagnosis and treatment of fungal endocarditis. **METHODS** The diagnosis and treatment of 1 case of aspergillus endocarditis participated by clinical pharmacists were analyzed. Clinical pharmacists suggested that blood macrogenomic next-generation sequencing (mNGS) detection and blood microbial culture should be performed to assist in the diagnosis of fungal endocarditis; considering the mechanism, target and safety of the drug, it was suggested to use voriconazole combined with micafungin for antifungal treatment; through combining with the patient's condition and weighing up the pros and cons, the dose of micafungin was adjusted to 300 mg per day; clinical pharmacists prevented, evaluated and dealt with adverse drug reactions during treatment, and also provided medication guidance and long-term follow-up for the patient after discharge. **RESULTS** The clinician adopted the advice of the clinical pharmacists. *Aspergillus fumigatus* was detected in blood mNGS, which bought time for early diagnosis and individualized treatment of the patient. After 1 month treatment of voriconazole combined with micafungin, the patient's condition was well controlled. The alkaline phosphatase and γ -glutamyl transferase of the patient returned to normal after treatment with adenosylmethionine succinate. With the help of medication guidance, education and discharge follow-up of clinical pharmacists, the medication compliance of the patient was good and the condition was stable. **CONCLUSIONS** The clinical pharmacists participate in the diagnosis and treatment process of the patient, formulate an individualized anti-infective treatment plan for the patient and achieve good results, which reflect the professional ability and service level of the clinical pharmacist, and provide ideas for the clinical treatment of fungal endocarditis.

KEYWORDS fungal endocarditis; aspergillus endocarditis; *Aspergillus fumigatus*; voriconazole; micafungin; macrogenomic next-generation sequencing; pharmaceutical care; clinical pharmacist

真菌性心内膜炎(fungal endocarditis, FE)是指真菌循血行途径直接感染心脏瓣膜、心室壁内膜或邻近大动脉内膜,并伴赘生物形成的一种感染疾病^[1]。FE是感染

性心内膜炎(infective endocarditis, IE)中较少见的一种,占有IE的1%~6%^[2];但FE的病死率极高,尤其是曲霉菌引起的FE,病死率高达50%~96%^[3]。FE的临床表现与细菌性心内膜炎相比没有明显差异,缺乏特异性,临床诊断相当困难,且目前最优治疗方案也存在争议,因此其诊断和治疗均极具挑战性。本文拟对1例曲霉菌性心内膜炎的诊断和治疗过程进行分析,并就临床药师如何在该病治疗过程中为患者制订个体化抗感染方案

^Δ 基金项目:吉林省医疗卫生人才专项项目(No.2019SCZT086)

* 副主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:0431-81136601。E-mail:zhangxinru0130@163.com

[#] 通信作者:副主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:0431-81136601。E-mail:2662810@qq.com

和实施药学监护进行探讨,以期为FE的临床诊疗提供思路。

1 病例资料

患者为男性,年龄为54岁,体质量为95 kg,主因“间断发热2个月,加重10 d”于2021年5月10日入院。患者于2个月前出现体温增高,初始体温波动于37.5~38.0℃;入院10 d前体温进一步升高,波动于38.0~39.0℃。该患者于2021年1月11日曾因A型主动脉夹层行升主动脉瘤部分切除伴人工血管置换术+全主动脉弓人工血管置换术+支架象鼻术+单乳房内动脉-冠状动脉旁路移植术;2021年1月20日因术后胸骨哆开,行开胸探查术。为求进一步诊治,于2021年5月10日以“心脏手术后”收入院心血管外科。入院时,患者无意识及肢体活动障碍,无头晕、头痛,无呕吐、腹痛、腹泻,无呕血及黑便,无尿频、尿急、尿痛,饮食、睡眠尚可,二便正常,一般体力活动受限,近期体质量无明显变化。患者既往有高血压史1年,血压最高达160/100 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),口服替米沙坦片40 mg,每天1次,血压控制尚可;甲状腺功能减退3年,口服左甲状腺素钠片100 μg,每天1次;否认糖尿病、溃疡、青光眼、脑梗死等疾病史。

入院查体如下:体温38.5℃,脉搏77次/min,呼吸20次/min,血压135/85 mmHg,一般状态尚可,神志清楚,查体合作。辅助检查结果示白细胞 $9.0 \times 10^9 L^{-1}$ 、中性粒细胞72.2%,C反应蛋白75.70 mg/L,降钙素原0.004 4 ng/mL,(1-3)-β-D-葡聚糖(G试验)511.2 pg/mL;主动脉增强计算机断层扫描(computer tomography,CT)检查示升主动脉占位,考虑血栓或菌栓可能。

入院诊断如下:(1)发热;(2)真菌感染(?);(3)心脏手术后。

2 治疗过程

患者入院后,医师第一时间申请临床药师会诊,临床药师考虑患者心脏手术后,高热,主动脉增强CT示血栓或菌栓可能,(1-3)-β-D-葡聚糖水平显著升高,遂建议:(1)完善血宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)、血培养、心脏彩超、胸部CT等相关检查;(2)经验性给予注射用米卡芬净钠100 mg, qd+注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠4.5 g, q8 h抗感染治疗。医师采纳建议,临床药师开始全程参与患者的治疗过程。5月14日,mNGS回报:曲霉属(序列数3 140)烟曲霉(序列数293)相对丰度97.99%;细菌、病毒、寄生虫、分枝杆菌等未检出。5月14日,不同部位3套血培养结果均为阴性。临床药师考虑患者为烟曲霉感染致FE的可能性大,建议停用注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠,将注射用米卡芬净钠更换为注射用伏立康唑,第1天6 mg/kg, q12 h,之后4 mg/kg, q12 h进行抗真菌治疗。给

予注射用伏立康唑治疗后,患者体温较前有所下降,波动于37.5~38.0℃,但主诉右下肢疼痛。5月16日,患者诉球结膜红肿,眼科会诊考虑不排除真菌所致,给予那他霉素滴眼液1滴, q4 h。5月18日晚,患者突然出现下腹痛、腰背部疼痛、双下肢麻木,双下肢血压未测出,遂立即行主动脉增强CT,结果显示,主动脉术后改变,主动脉粥样硬化,右侧髂总动脉、髂外动脉、双侧髂内动脉、左侧股深动脉局部管腔显影连续性中断,左侧股浅动脉内呈低密度,考虑双下肢血栓栓塞。5月19日,患者于全麻下行经皮双侧下肢动脉取栓术,术中将栓子送检。5月23日,病理检查回报:送检血栓为真菌菌团(曲霉菌可能性大)。5月22日,患者诉突发头部疼痛,遂立即行头部CT,结果显示,新发蛛网膜下腔出血。临床药师会诊考虑患者FE(烟曲霉)诊断明确,且近日出现双下肢动脉血栓栓塞、蛛网膜下腔出血,存在血行转移感染灶,建议加用注射用米卡芬净钠100 mg, qd联合注射用伏立康唑4 mg/kg, q12 h抗真菌治疗,尽早手术切除感染灶。但因患者半年内已行两次开胸手术,不宜再次手术,遂积极强化药物治疗。5月22日至6月8日,接受注射用米卡芬净钠联合注射用伏立康唑治疗后,患者体温明显下降,波动于37.0~37.3℃,复查结果显示,(1-3)-β-D-葡聚糖260.7 pg/mL,较之前明显下降。但患者于5月26日和6月5日先后于右侧臀部出现较密集的红斑及瘀点,并伴足部散在瘀点及瘀斑等。6月8日,患者突发言语不清,肢体活动迟缓,但意识清楚,遂紧急行头部CT,示其双侧基底节区、双侧放射冠区及右侧半卵圆中心见多发斑片状低密度影,且患者再次出现高热,体温达38.5℃。临床药师建议将注射用米卡芬净钠剂量增加至300 mg, qd。之后患者体温逐渐恢复正常,球结膜红肿消失。6月9日,肝功能检测示谷草转氨酶(glutamic-oxaloacetic transaminase, GOT, 25 U/L)和谷丙转氨酶(glutamic-pyruvic transaminase, GPT, 29 U/L)正常,碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP, 148 U/L)及γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transferase, γ-GGT, 229 U/L)明显升高,但患者一般状态较好,无皮肤、黏膜黄染或乏力、恶心等症状,临床药师权衡利弊后建议给予注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸1 g, qd。治疗1个月以来,患者未有新发脑出血、四肢末端红斑、腰痛等症状。7月10日,复查患者血mNGS提示未见细菌、真菌;复查(1-3)-β-D-葡聚糖为85.7 pg/mL,已恢复至正常水平。临床药师建议将注射用伏立康唑改为伏立康唑片200 mg, bid;注射用米卡芬净钠剂量减至100 mg, qd。7月23日,复查(1-3)-β-D-葡聚糖为89.3 pg/mL,未见明显变化,患者亦未再出现发热等症状,临床药师评估后建议停用注射用米卡芬净钠,继续口服伏立康唑片200 mg, bid。8月1日,复查(1-3)-β-D-葡聚糖为123.6 pg/L,略高于正常值,

临床药师建议将伏立康唑片剂量增加至300 mg, bid, 患者未再出现发热、脑出血。经过康复训练后, 患者语言及肌力逐渐恢复。8月10日, 复查(1-3)- β -D-葡聚糖为99.2 pg/mL, 已恢复至正常水平, 准予出院。

出院后, 患者继续口服伏立康唑片300 mg, bid维持治疗。临床药师至少半个月随访1次, 并协助患者在门诊就诊。截至2022年1月7日, 临床药师已随访10次, 患者病情平稳, 未再发热, 未有新发脑出血、四肢末端红斑、腰痛等症状, 欲择期行手术切除感染灶。

3 讨论

3.1 病原菌检测及诊断

曲霉菌性心内膜炎非常罕见, 诊断也十分困难。血培养是诊断IE的主要标准之一, 但曲霉菌性心内膜炎血培养的阳性率极低, 仅为5%左右, 且常常需要通过手术切除瓣膜组织或取栓后培养确诊。据报道, 约有1/3的曲霉菌性心内膜炎病例是通过患者死亡后的组织病理学检查确认的。曲霉菌引起的感染进展快, 病死率极高, 可达50%~96%^[4]。一项研究表明, 曲霉菌性心内膜炎患者的平均生存期仅为11 d^[3]。近年来, 新兴的病原菌检测手段——mNGS为临床诊断提供了新的选择, 大大提高了难以培养的病原菌(如曲霉菌)的检出率^[5]。本例患者入院时, 血常规和降钙素原水平未见明显异常, 但(1-3)- β -D-葡聚糖水平明显升高, 考虑真菌感染的可能性大。临床药师在第一时间建议同时进行血mNGS和血培养检查。结果显示, 该患者多次血培养均为阴性, 但血mNGS提示烟曲霉感染, 使该患者在入院第4天即明确了致病菌, 为其尽早诊断提供了重要依据, 也为其早期针对性治疗争取了大量时间。

根据《2014成人感染性心内膜炎预防、诊断和治疗专家共识》, 该患者5个月前行升主动脉瘤部分切除伴人工血管置换术+全主动脉弓人工血管置换术等心脏手术, 具有易感因素; 同时, 该患者入院时主动脉增强CT示其升主动脉占位, 考虑血栓或菌栓可能, 符合改良Duke诊断标准中的主要标准; 此外, 该患者间断发热2个月(体温最高达39.0℃), 病程中出现球结膜红肿、双下肢动脉血栓、多次颅内出血、Janeway损害(右侧臀部较密集的红斑及瘀点、足部散在瘀点及瘀斑等皮肤损伤)等症状, 均符合改良Duke诊断标准中的3项次要诊断标准^[2]。结合血mNGS的检查结果, 最终确定该患者患有曲霉菌性心内膜炎。

3.2 药物治疗方案的选择

入院时, 该患者(1-3)- β -D-葡聚糖和C反应蛋白水平升高, 而血常规和降钙素原水平未见明显异常, 主动脉增强CT示血栓或菌栓, 故FE可能性大。因此, 临床药师建议立即启动抗真菌治疗。念珠菌是FE最常见的致病菌, 占50%~80%^[6]。《2014成人感染性心内膜炎预

防、诊断和治疗专家共识》推荐念珠菌性心内膜炎初始治疗选用棘白菌素类药物^[2]。因此, 临床药师建议给予注射用米卡芬净钠进行经验治疗。入院第4天, mNGS结果提示该患者为烟曲霉感染。由于曲霉菌性心内膜炎的治疗药物选择与侵袭性曲霉病相同, 首选伏立康唑^[2, 4], 故临床药师建议立即将注射用米卡芬净钠更换为注射用伏立康唑。给予注射用伏立康唑治疗8 d后, 该患者体温虽有所下降, 但出现双下肢动脉血栓和新发蛛网膜下腔出血等症状, 提示抗曲霉菌治疗效果不佳。因该患者半年内已行两次开胸手术, 不宜再次手术切除感染灶, 故只能强化抗曲霉菌药物治疗。2016年美国感染病学学会发布的《曲霉病诊断和管理临床实践指南》指出, 对于难治性或进展性曲霉病, 可考虑联合使用作用机制及靶点不同的抗真菌药^[4]。伏立康唑为三唑类抗真菌药, 其作用机制为抑制真菌中由细胞色素P₄₅₀介导的14 α -甾醇去甲基化, 从而抑制真菌细胞膜上麦角固醇的合成, 进而起到杀菌作用。两性霉素B为多烯类抗真菌药, 其作用机制是抑制敏感真菌细胞膜上麦角固醇聚集物的形成, 增强细胞膜的离子渗透性, 导致细胞膜去极化, 进而引起细胞死亡; 其作用靶点与三唑类药物相似, 两药联合无法发挥协同作用, 且两性霉素B的不良反较多, 临床应用较少^[7]。米卡芬净为棘白菌素类药物, 其可通过抑制真菌细胞壁上的(1, 3)- β -D-葡聚糖的合成而产生抗真菌作用, 与三唑类抗真菌药的作用机制不同, 两类药物联用可产生协同作用, 且米卡芬净作用于细胞壁, 安全性较高^[8]。因此, 临床药师建议在注射用伏立康唑的基础上加用注射用米卡芬净联合抗曲霉菌治疗。

3.3 抗真菌药的剂量调整

注射用米卡芬净钠的推荐剂量一般为50~150 mg, qd。在本例患者的治疗初期, 临床药师建议给予注射用米卡芬净钠常规剂量100 mg, qd。随着疾病的变化和治疗方案的调整, 该患者经注射用米卡芬净钠100 mg, qd联合注射用伏立康唑4 mg/kg, q12 h治疗18 d后, 其体温和(1-3)- β -D-葡聚糖水平虽明显下降, 但反复出现皮肤瘀斑等Janeway损害症状, 且于6月8日再次出现颅内出血和高热。临床药师查阅文献[8]和注射用米卡芬净钠药品说明书: “对于严重或者难治性曲霉病患者, 根据患者情况, 剂量可增加至300 mg/d”, 但该说明书还提示: “每天300 mg用于治疗严重或难治性感染的安全性尚未完全确立, 故在此用量时必须谨慎”“在日本还没有每天用量超过150 mg的临床经验, 在其他国家每天用300 mg的临床经验也非常有限”。考虑曲霉菌性心内膜炎的病死率极高, 该患者又反复出现赘生物脱落所致的栓塞表现, 且不宜再次手术治疗, 只能加强药物治疗, 故临床药师在与医师及患者家属充分沟通后, 将注射用米卡芬净钠剂量增加至300 mg, qd。治疗1个月后, 该患

者体温和实验室检查指标均逐渐恢复正常,复查血mNGS未见细菌、真菌,亦未再新发脑出血、四肢末端红斑、腰痛等症状。临床药师建议进行降阶梯治疗:将注射用伏立康唑钠改为伏立康唑片200 mg, bid;注射用米卡芬净钠减量直至停药。该患者使用伏立康唑片200 mg, bid单药治疗1周后,复查(1-3)- β -D-葡聚糖,结果提示较前略有升高。伏立康唑片200 mg, bid为药品说明书推荐剂量,临床药师考虑该患者体质量较大(入院时95 kg),住院期间体质量虽有所下降但仍有75 kg,因此按注射用伏立康唑维持剂量4 mg/kg, q12 h计算,将伏立康唑片的剂量增加至300 mg, bid。10 d后,复查该患者(1-3)- β -D-葡聚糖水平已恢复至正常,遂予出院。临床药师建议患者出院后继续口服伏立康唑片300 mg, bid维持治疗。

3.4 药学监护

本例患者联合应用了伏立康唑和米卡芬净,且米卡芬净剂量较大。治疗过程中,临床药师密切关注其用药的安全性。伏立康唑常见不良反应包括肝功能异常、视觉异常、神经/精神障碍、皮肤及皮下组织异常等。米卡芬净常见不良反应有胃肠道反应、过敏反应、心血管反应及溶血,还可能引起肝功能异常等。因此,临床药师密切监测患者肝功能变化,并建议治疗初期最好每3~5天复查1次肝功能。《伏立康唑个体化用药指南》建议,当患者GOT、GPT、ALP及 γ -GGT中的任何1项超过5倍上限时应立即停药^[9]。本例患者6月9日时肝功能检测示GOT(25 U/L)和GPT(29 U/L)正常,ALP(148 U/L)及 γ -GGT(229 U/L)明显升高,但患者一般状态较好,无皮肤、黏膜黄染或乏力、恶心等症状,临床药师权衡利弊后建议给予注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸1周。于7月4日复查其ALP(109 U/L)和 γ -GGT(54 U/L)均恢复正常,遂停用注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸。直至出院时,复查该患者GOT、GPT、ALP及 γ -GGT一直处于正常范围内。米卡芬净对血管刺激较大,易导致静脉炎。临床药师叮嘱护士在输注过程中应注意调整输液速度,避免速度过快。在住院过程中,该患者未出现静脉炎、胃肠道反应等不良反应。

《曲霉病诊断和管理临床实践指南》建议,曲霉菌性心内膜炎应尽快手术并联合抗真菌药治疗,在手术切除感染的瓣膜后,还应考虑终生抗真菌治疗^[4]。在治疗过程中,临床药师曾多次与患者及其家属进行沟通,告知其曲霉菌性心内膜炎的危险性以及坚持长期用药的必要性;出院时,也向患者详细告知了出院后的用药注意事项,并坚持对其进行长期随访,协助其在门诊复查和开药,大大提高了患者的用药依从性,保证了其治疗效果和用药安全。

4 结语

曲霉菌性心内膜炎是一种罕见疾病,诊断困难、病情进展快且病死率极高。早期、精准的药物干预十分关键。本病例中,临床药师全程参与了患者的诊断和治疗过程:在入院时,第一时间建议行血mNGS检测,为该患者的早期诊断和个体化治疗争取了时间;在治疗过程中,密切关注患者的病情变化,及时调整治疗方案,从药物作用机制、作用靶点和安全性等多方面考虑,建议伏立康唑联合米卡芬净进行抗真菌治疗;结合患者病情,权衡利弊将米卡芬净调整至每天300 mg;密切关注用药安全性,评估药物不良反应并给出合适的处理意见;出院后,坚持长期随访,提高了患者的用药依从性和用药安全性。临床药师为该患者提供了从早期诊断、抗真菌药选择、剂量调整到药学监护等全程化的药学服务,为其制订了个体化抗感染治疗方案,并取得了良好的效果,体现了临床药师的专业能力和服务水平,为FE的临床治疗提供了思路。

参考文献

- [1] 刘晓琦,黄淑仪,刘菊娥,等.真菌性心内膜炎临床特征及治疗方案选择[J].岭南心血管病杂志,2020,26(5):589-592,602.
- [2] 中华医学会心血管病学分会.2014成人感染性心内膜炎预防、诊断和治疗专家共识[J].中华心血管杂志,2014,42(10):806-816.
- [3] ELLIS M E, AL-ABDELY H, SANDRIDGE A, et al. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995[J]. Clin Infect Dis, 2001, 32(1): 50-62.
- [4] PATTERSON T F, THOMPSON G R 3rd, DENNING D W, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(4): e1-e60.
- [5] WILSON M R, SAMPLE H A, ZORN K C, et al. Clinical metagenomic sequencing for diagnosis of meningitis and encephalitis[J]. N Engl J Med, 2019, 380(24): 2327-2340.
- [6] RIKSEN N P. Trained immunity and atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Curr Opin Lipidol, 2019, 30(5): 395-400.
- [7] 汤进.抗真菌药物预防与治疗移植术后真菌感染的Meta分析[D].衡阳:南华大学,2018.
- [8] 陈显振,潘炜华,廖万清,等.米卡芬净治疗侵袭性真菌病的临床进展[J].世界临床药物,2020,41(5):334-337,363.
- [9] 陈息,张相林,克晓燕,等.《伏立康唑个体化用药指南》解读[J].临床药物治疗杂志,2019,17(3):47-52,78.

(收稿日期:2021-11-18 修回日期:2022-01-07)

(编辑:孙冰)