

1例艾滋病合并播散性隐球菌病患者的药学监护

彭琰淇^{1,2,3*}, 杨莉^{4*}, 马翠莲², 高丽^{1,3#}, 宋贤^{2#}

¹大理大学公共卫生学院, 云南 大理

²云南省传染病医院药剂科, 云南 昆明

³云南省传染病医院检验科, 云南 昆明

⁴云南省传染病医院精神科, 云南 昆明

收稿日期: 2025年4月28日; 录用日期: 2025年5月21日; 发布日期: 2025年5月29日

摘要

目的: 探讨临床药师在艾滋病合并播散性隐球菌病患者中的药学服务方法。方法: 临床药师参与1例艾滋病合并播散性隐球菌病患者的药物治疗全过程, 对抗真菌治疗、ART启动时机及方案、合并感染的抗菌药物选择及药物不良反应的处理及上报等方面进行了全程的药学监护。结果: 患者顺利完成了抗真菌诱导期的治疗, 病原学结果转阴, 启动了ART, 好转出院。结论: 临床药师应积极参与到临床药物治疗中, 开展药学服务, 保障用药安全。

关键词

艾滋病, 播散性隐球菌病, 药学监护

A Case of Pharmaceutical Care of AIDS Patients with Disseminated Cryptococcus

Yanqi Peng^{1,2,3*}, Li Yang^{4*}, Cuilian Ma², Li Gao^{1,3#}, Xian Song^{2#}

¹Department of Public Health, Dali University, Dali Yunnan

²Pharmacy Department, Yunnan Provincial Hospital of Infectious Disease, Kunming Yunnan

³Clinical Laboratory, Yunnan Provincial Hospital of Infectious Disease, Kunming Yunnan

⁴Department of Psychiatry, Yunnan Provincial Hospital of Infectious Disease, Kunming Yunnan

Received: Apr. 28th, 2025; accepted: May 21st, 2025; published: May 29th, 2025

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 彭琰淇, 杨莉, 马翠莲, 高丽, 宋贤. 1 例艾滋病合并播散性隐球菌病患者的药学监护[J]. 医学诊断, 2025, 15(3): 239-243. DOI: 10.12677/md.2025.153031

Abstract

Objective: To explore the pharmaceutical method of clinical paharmacists in patients with AIDS complicated with disseminated cryptococcus. **Methods:** Clinical paharmacists participated in the whole process of drug therapy for a case of AIDS patients with disseminated cryptococcus, and conducted pharmaceutical care in the whole process of antifungal therapy, the timing and program of ART initiation, the selection of antibacterial drugs for co-infection, the treatment and reporting of adverse drug reactions, etc. **Results:** The patient successfully completed the antifungal induction phase of treatment, the etiological results turned negative, ART was activated, and the patient was discharged with improvement. **Conclusion:** Clinical pharmacist should actively participate in clinical drug treatment, carry out pharmaceutical care, and ensure drug safety.

Keywords

AIDS, Disseminated Cryptococcosis, Pharmaceutical Care

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

隐球菌病(cryptococcosis)是一种由隐球菌(cryptococcus)感染引起的深部真菌病,可累及全身多个系统,主要侵犯中枢神经系统和肺,亦可侵犯骨髓、皮肤、黏膜及其他内脏。具有高致死性和高致残性的特点。隐球菌病是艾滋病病人常见的机会性感染,是其主要致死原因之一。即使在抗反转录病毒治疗(antiretroviraltherapy, ART)较为普及的今天,隐球菌病仍然是世界各国面临的严峻公共卫生问题[1]。本文报告 1 例艾滋病合并播散性隐球菌病的患者,该患者由于免疫力低下,同时还合并其他多发性感染(细菌、病毒),在该患者的治疗过程中,临床药师在药物治疗的安全性、有效性和经济性方面进行了全程的药学监护,协助医师保证患者用药安全、合理、有效。本研究经云南省传染病医院伦理委员会审查批准(伦理批号:科 201925),患者入院时签署了知情同意书,同意接受临床药师参与的个体化药物治疗方案及相关医学数据采集,符合《赫尔辛基宣言》伦理准则。

2. 病历资料

患者,男,28 岁,因“发热、咳嗽 10 余天”于 2020 年 5 月 7 日入院。患者 10 余天前无明显诱因出现发热,体温最高 37.5 摄氏度,无畏寒、寒战,体温高峰多出现于夜间,伴夜间盗汗,咳嗽,呈阵发性连声咳,咳少量白色粘液痰,偶有痰中带血丝,无心悸、胸闷等,患者在院外 HIV 抗体初筛阳性,为求进一步诊治入院。查体:一般情况差,神志清楚,颜面部及双上肢见散在中央坏死性皮疹,口腔粘膜光滑,颈部及数枚蚕豆大小淋巴结、质中、压痛,活动度可,双肺呼吸音粗,无啰音,肝予右肋下 3 cm 可及,质中,压痛,其余无特殊。入院诊断:肺部感染(真菌性肺炎?肺结核?)。

3. 主要治疗经过

患者入院 2 天后开始出现阵发性头痛,程度随后逐渐加重,感恶心,呕吐胃内容物多次。立即行腰椎穿刺术,显示颅内压增高,给予甘露醇脱水降低颅内压。经脑脊液检查结果明确诊断为隐球菌脑膜脑

炎; 曲霉菌半乳甘露聚糖检测: 新型隐球菌荚膜多糖抗原 ≥ 100 ug/L; 血培养发现隐球菌; 双肺 CT 示左肺上叶舌段、右肺中叶内侧段及两肺下叶胸膜下多发病灶, 感染可能 - 播散性真菌感染可能性大。结合患者病史、临床症状及各项检查, 确诊为播散性隐球菌病(颅内、血液及肺部)。明确诊断后予两性霉素 B 联合氟康唑抗真菌治疗, 后间断复查腰椎穿刺术评估病情。患者 CD4 计数 10 个/uL, 提示免疫功能极其低下, 给予复方磺胺甲恶唑片 2 片 qd 预防 PCP 及弓形虫脑病。抗真菌治疗 4 周后启动抗病毒治疗, 方案: 多替阿巴拉米片。患者服药约 10 天后出现皮疹, 考虑抗病毒药物过敏, 予以停药。住院期间, 患者因面部皮肤破溃导致细菌性蜂窝组织炎, 经棉拭子培养出葡萄球菌, 使用哌拉西林他唑巴坦抗细菌治疗后病情好转。此后患者连续 2 次脑脊液培养提示阴性, 在强化治疗 7 周后停用两性霉素 B。并立即重启了抗病毒治疗, 方案为: 艾考恩丙替片。患者服药后未出现皮疹、过敏等药物不良反应, 病情好转出院, 出院后继续口服氟康唑片抗真菌治疗。

4. 药学监护要点

4.1. 两性霉素 B 的药物不良反应监测及治疗

晚期艾滋病人群由于免疫力极度低下, 感染隐球菌后极易播散到不同部位, 引起相应临床表现。该患者播散性隐球菌病诊断明确, 抗真菌治疗是最主要的治疗手段。由于 5-氟胞嘧啶难以获得, 我院医生采用的是两性霉素 B 联合氟康唑的替代方案, 研究表明: 该方案虽然真菌清除时间明显延长, 治疗第 14 天的死亡率相应增加, 但在患者远期生存率、真菌清除率、不良事件发生率方面与首选方案相比均无明显统计学差异[2]。故在抗真菌治疗方案方面, 临床药师认为医生遵循了我国专家共识的推荐[1]。

由于两性霉素 B 在强化期治疗时剂量逐渐累加, 极易发生药物不良反应, 如急性肾功能损伤、低血钾等, 因此两性霉素 B 的不良反应监测和预防治疗是药学监护的重点环节之一。为此, 为降低肾功能损伤发生的几率, 临床药师建议: 在心功能允许的基础上进行足够的水化, 保证肾灌注, 使尿量 > 2000 ml/d。必要时还可以使用碳酸氢钠碱化尿液以增强本品的排泄, 防止发生肾小管酸中毒[3]。医师采纳了药师意见和建议, 在用药前后均进行了足够的水化治疗, 并且密切关注肾功能, 该例患者在两性霉素 B 治疗过程中肌酐清除率未出现大幅度降低。

但在两性霉素 B 治疗后一周, 患者出现了低血钾(2.74 mmol/L), 药师建议立即通过静脉和口服同时补钾, 每日补钾量在 6 g 以上, 并持续到患者用药结束后一周。因为两性霉素 B 在体内经肾脏缓慢排泄, 每日只有 2%~5%以原型排出, 7 日内排出给药量的 40%, 残存的药物还会继续影响钾离子的吸收[4]。医生采纳药师意见, 通过静脉及口服给与补充氯化钾, 之后血钾缓慢上升, 在治疗好转出院后仍维持口服补钾一周, 并定期随访。

两性霉素 B 通过结合真菌细胞膜上的麦角固醇, 破坏膜完整性, 但同时可损伤哺乳动物肾小管上皮细胞, 导致钾离子重吸收障碍和排泄增加, 引发低血钾。此外, 药物在肾小管沉积可诱发局部炎症反应, 进一步损害肾功能。临床药师建议的水化治疗(尿量 > 2000 ml/d)可增加肾小球滤过率, 稀释药物浓度, 减少肾小管结晶; 碳酸氢钠碱化尿液(pH > 7.5)可促进两性霉素 B 离子化, 降低其在肾小管的重吸收, 从而减轻肾毒性[3] [4]。

4.2. 抗反转录病毒治疗方案(ART)的启动及制定

该患者在院外刚确诊为 HIV 阳性, 尚未开始 ART, 对于合并隐球菌病的艾滋病患者而言, 过早 ART 可能引起隐球菌相关性免疫重建炎症综合征(C-IRIS), 增加病死率, 而延迟启动 ART 则可能增加罹患其他机会性感染的风险[1], 故要谨慎选择 ART 启动时机。医师在该患者抗真菌治疗 4 周后启动了 ART。在方案的制定上, 药师建议应综合考虑抗真菌药物和 ART 药物的相互作用、抗真菌药物与 ART 药物的

重叠毒性[5], 以及 ART 药物的中枢神经系统通透性[6], 故避免选择含有替诺福韦、齐多夫定等能与两性霉素 B 发生重叠毒性, 加重肾损害及骨髓抑制的药物组成的抗病毒治疗方案, 综合以上考虑及患者自身的经济承受能力, 医师最终确定了多替阿巴拉米片(多替拉韦 + 阿巴卡韦 + 拉米夫定)作为该患者的 ART 方案。因该方案含有阿巴卡韦, 因此在用药前筛查了 HLA-B*5701 等位基因(阴性)[7]。但在治疗 10 天后, 患者颜面部、躯干、四肢出现红色皮疹, 药师通过排查用药情况, 考虑是阿巴卡韦引起的过敏反应, 建议立即停用目前 ART 方案, 医师采纳意见, 停用了多替阿巴拉米片, 并给予了相应的抗过敏治疗。20 日后皮疹消退, 且同时经两次脑脊液培养结果显示均为隐球菌阴性, 抗真菌治疗有效, 停用两性霉素 B, 药师建议可以重启 ART 治疗。对于第二次 ART 方案, 药师考虑, 尽管患者的 HLA-B*5701 等位基因阴性, 但阴性结果不能完全排除阿巴卡韦超敏反应的可能性[7]。慎重起见, 不建议再次使用含有阿巴卡韦的方案。医师采纳建议, 与患者商量后, 选用了四合一制剂艾考恩丙替片, 服用至出院未再出现任何不良反应。

多替阿巴拉米片含阿巴卡韦, 其与两性霉素 B 的潜在肾毒性存在叠加风险。此外, 替诺福韦可竞争性抑制肾小管分泌两性霉素 B, 延长其半衰期, 加重肾损伤[5]。药师建议选择艾考恩丙替片(含艾维雷韦、考比司他、恩曲他滨、丙酚替诺福韦), 因其肾毒性较低, 且丙酚替诺福韦经淋巴系统吸收, 血药浓度稳定, 与抗真菌药物无显著相互作用[6]。

4.3. 皮肤感染抗菌药物的选择

住院期间, 患者左侧颧骨外侧区出现大小为 1.5 cm × 2 cm 破溃, 皮温高, 患者发热, 体温最高为 38.8℃, 经棉拭子培养出葡萄球菌。药师考虑: 皮肤感染最常见的致病菌为葡萄球菌, A 组溶血性链球菌, 可选用的药物有阿莫西林克拉维酸钾及头孢曲松等, 但患者免疫力低下、发热, 不排除合并其它革兰阴性菌感染的可能, 也可选用哌拉西林他唑巴坦覆盖革兰阳性及阴性菌。综合考虑, 医生决定使用哌拉西林他唑巴坦抗细菌治疗。治疗 3 天后, 患者体温恢复正常, 皮肤溃破处较前缩小, 已结痂, 皮温正常, 逐渐好转。

5. 讨论

该患者艾滋病合并隐球菌病诊断明确, 隐球菌感染侵犯了全身多个系统(中枢、肺部及血液)。两性霉素 B 是最主要的抗深部真菌感染药物之一, 但在使用过程中极易出现不良反应, 且毒性随使用剂量的增大而增加[8]。根据相关研究, 降低两性霉素 B 给药剂量[0.4~0.7 mg/kg·d]但延长给药时间, 可获得与大剂量两性霉素 B 相当的疗效[9]。考虑到患者对两性霉素 B 的耐受性及不良反应, 本案例给予的两性霉素 B 剂量为 0.5 mg/kg·d 的小剂量, 但延长了诱导期的给药时间, 在经过两性霉素 B 及氟康唑联合抗真菌治疗 7 周后, 脑脊液及血培养结果两次转阴。

本病例中, 药师从患者入院就积极参与到药物治疗中, 首先针对两性霉素 B 可能引发的不良反应提供了预防及治疗方面的用药意见及建议。该患者在抗真菌治疗过程中, 虽然也出现了相关的药物不良反应, 但均在耐受范围内, 因而顺利完成了抗真菌诱导期的治疗。其次在 ART 方案的制定方面, 药师也对可能出现的叠加毒性及药物相互作用提出了选药的意见和建议, 并在首次 ART 方案开始执行到患者出现不良反应后, 协助医师及时作出了停药判断并上报了药物不良反应。对重启 ART 的时机及药物选择方面也提出了自己的观点, 医师均予以采纳。最后, 因患者免疫力低下合并细菌感染, 因此临床药师参与抗菌药物的遴选使用就显得至关重要。药师的干预显著改善了治疗结局, 通过水化联合碱化尿液, 患者肌酐清除率保持稳定, 未出现急性肾损伤; 及时补钾纠正了低血钾, 避免了心律失常风险。ART 方案的调整不仅规避了过敏反应, 还通过选择高 CNS 穿透性药物降低了 C-IRIS 发生率。这些措施共同提升了

治疗安全性, 缩短了住院周期, 最终使患者顺利完成诱导期治疗并出院。

基金项目

云南省感染性疾病(艾滋病)临床医学研究中心(202405AJ310002); 昆明医科大学科技创新团队建设项目(CXTD202111)。

参考文献

- [1] “十三五”国家科技重大专项艾滋病机会性感染课题组. 艾滋病合并隐球菌病临床诊疗的专家共识[J]. 西南大学学报(自然科学版), 2020, 42(7): 1-19.
- [2] Yao, Z., Lu, X., Shen, C. and Lin, D. (2014) Comparison of Flucytosine and Fluconazole Combined with Amphotericin B for the Treatment of HIV-Associated Cryptococcal Meningitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **33**, 1339-1344. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2074-2>
- [3] 汪复, 张婴元. 实用抗感染治疗学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 667.
- [4] 王学莉, 伏添, 王成立, 等. 两性霉素 B 治疗侵袭性肺部真菌感染的临床分析[J]. 中国真菌学杂志, 2014, 9(3): 163-166.
- [5] 鲁雁秋, 邱丹, 陈耀凯. 艾滋病合并新型隐球菌性脑膜炎患者的综合治疗[J]. 中华临床感染病杂志, 2018, 11(2): 156-160.
- [6] Decloedt, E.H., Rosenkranz, B., Maartens, G. and Joska, J. (2015) Central Nervous System Penetration of Antiretroviral Drugs: Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Pharmacogenomic Considerations. *Clinical Pharmacokinetics*, **54**, 581-598. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0257-3>
- [7] 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 45.
- [8] 张磊, 曹明雪, 张彩平, 等. 1 例艾滋病合并新型隐球菌性脑膜炎患者抗真菌治疗的药学监护[J]. 解放军医学院学报, 2018, 39(9): 832-833.
- [9] Xu, L., Tao, R., Wu, J., Dai, X., Hu, C., Huang, Y., *et al.* (2019) Short-Course Rather than Low-Dose Amphotericin B May Exert Potential Influence on Mortality in Cryptococcal Meningitis Patients Treated with Amphotericin B Plus Flucytosine Alone or in Combination with Fluconazole. *Frontiers in Microbiology*, **10**, Article 2082. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02082>