论著

文章编号:1000-5404(2006)11-1260-02

伊曲康唑在多器官功能障碍综合征患者侵袭性真菌感染中的应用

熊建琼,邓朝霞,张 雷,文 亮,谢先会 (第三军医大学西南医院急救部ICU,重庆 400038)

提 要:目的 评价伊曲康唑注射液治疗多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)患者侵袭性真菌感染的疗效及副作用。**方法** 以伊曲康唑注射液治疗临床确诊的MODS患者侵袭性真菌感染15例,评价伊曲康唑的疗效及副作用。**结果** 痊愈12例,显效1例,好转1例,无效(死亡)1例。在治疗过程中,未观察到不良反应。**结论** 伊曲康唑注射液是治疗MODS患者侵袭性真菌感染安全、疗效确切的药物,值得在临床上推广使用。

关键词: 伊曲康唑注射液;多器官功能障碍综合征;真菌感染

中图法分类号: R442.8; R519.05; R978.5 **文献标识码:** A

Itraconazole against invasive fungal infection in patients of multiple organ dysfunction syndrome

XIONG Jian-qiong, DENG Zhao-xia, ZHANG Lei, WEN Liang, XIE Xian-hui (Intensive Care Unit, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of itraconazole injection in treatment of invasive fungal infection in the patients with multiple organ dysfunction syndrome. **Methods** Invasive fungal infection in 15 patients with multiple organ dysfunction syndrome was treated with 200 mg itraconazole injection, twice a day on the first two days, then once a day, for 8 to 14 days. During the treatment, the symptoms and signs, the results of chemical detection were recorded. Everyday fungus, sputum, stool smear or culture were performed. **Results** The recovery rate, effective rate, and fungal clearance in this trial with itraconazole injection were 80% (12/15), 86.7% (13/15), and 86.7% (13/15) respectively. The side effect was not found. **Conclusion** Itraconazole injection is an effective and safe drug against invasive fungal infection in patients with multiple organ dysfunction syndrome.

Key words: itraconazole injection; multiple organ dysfunction syndrome; fungal infection

近20年来,由于广谱抗生素、免疫抑制剂的大量应用,器官移植和创伤性诊疗措施的广泛开展,侵袭性真菌感染菌种更加复杂。其中,白色假丝酵母菌的感染比例下降,非白色假丝酵母菌和曲霉菌的感染比例增高,发病率和病死率呈显著上升趋势,防治工作已成为重要的临床课题[1]。目前临床上常用的抗真菌药氟康唑的抗真菌谱窄,仅对白色假丝酵母菌、热带假丝酵母菌等少数真菌有效,对其他酵母菌抗菌活性小,对曲霉菌无效;两性霉素B的抗真菌谱虽广,但由于其肾毒性和与输液有关的毒性,从而限制了其在临床的应用[2]。临床上迫切需要一种抗菌谱广、毒副作用小的抗真菌药,伊曲康唑作为一种新型的三唑类抗真菌药物,其抗菌谱广,组织器官内药物浓度较高,且毒副作用小。我科自2004年10月至2005年10月,用伊曲康唑注射液治疗多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)患者侵袭性真菌感染15例,对其疗效和副作用进行了观察。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

MODS患者15例,诊断依据1993年Deitch提出的标准[3],即肺、心血管、肝、肾、胃肠道、血液、中枢神经系统中至少2个器官(或系统)的功能障碍。患者中男性10例,女性5例,年龄16~68(45.3±16.5)岁。原发基础疾病为:急性重症胰腺炎5例,肺部感染4例,肠穿孔2例,多发伤2例,心跳、呼吸骤停1例,胃癌1例。MODS病程10~71(19.4±17.2)d。所有患者均有深静脉置管并留置导尿(>7 d),10例患者较长时间带气管插管或气管切开导管行呼吸机辅助呼吸,因细菌感染均使用广谱抗生素5 d以上,部分患者用过糖皮质激素。侵袭

作者简介:熊建琼(1970-),女,重庆市人,博士,主治医师,讲师,主要从事感染防治方面的研究。电话:(023)68754107

收稿日期:2005-11-21;修回日期:2005-12-28

性真菌感染的诊断标准为同一部位采集的标本，如血、尿、痰、分泌物或引流物，连续 3 次以上培养出同一种真菌。真菌感染部位包括肺部 9 例、尿路 2 例、肠道 2 例，1 例同时合并肺部和尿路感染，1 例同时合并肺部、尿路和肠道感染。

1.2　治疗方法及观察内容

MODS 患者第 1、2 天静滴 200 mg 伊曲康唑注射液（西安杨森制药有限公司），每日 2 次，以后每日 1 次，疗程 8 ~ 14 d，所有患者一律加强支持、对症治疗。治疗期间详细观察症状、体征及化验检查变化并做记录，治疗前后行血、尿、大便常规及肝、肾功和胸部 X 线检查；每日行痰、尿、大便真菌涂片检查，必要时做细菌、真菌培养。

1.3　疗效评价

根据卫生部颁发的抗菌药物临床研究指导原则，以痊愈、显效、好转、无效 4 项标准判断疗效。痊愈加显效合计为有效，并据此计算有效率。

2　结果

2.1　临床疗效

在接受治疗的 15 例患者中，痊愈 12 例，显效 1 例，好转 1 例，无效（死亡）1 例，见表 1。死亡的 1 例患者中，合并肺部、尿路、肠道真菌感染（原发基础疾病为急性重症胰腺炎）。症状、体征改善情况：用药前 15 例患者全部有发热，有效病例用药后平均退热时间 1 ~ 5（2.5 ± 1.3）d，治疗前血白细胞总数或分类升高 14 例，占 93.3%，疗程结束时恢复正常者 12 例，有阳性症状、体征者，其症状、体征消退时间为 2 ~ 10 d。在治疗过程中，未观察到不良反应。

表 1　伊曲康唑治疗 MODS 患者的临床疗效

标本	例数	痊愈	显效	好转	无效
气管灌洗液	9	8	1	0	0
尿液	2	2	0	0	0
粪便	2	2	0	0	0
气管灌洗液、尿液	1	0	0	1	0
气管灌洗液、尿液、粪便	1	0	0	0	1
合计	15	12	1	1	1

2.2　真菌清除情况

15 例患者中共培养出真菌 15 株，治疗后清除 13 株。包括：白色假丝酵母菌 5 株，清除 4 株，未消 1 株；热带假丝酵母菌 3 株，光滑拟球酵母菌 4 株，均清除；曲霉菌 3 株，清除 2 株，未消 1 株。

3　讨论

ICU 病房的危重患者、老年患者、长期使用广谱抗生素及免疫功能低下的患者易继发真菌感染[4]。其原因一方面与原发疾病、创伤、大手术、严重感染等因素造成的机体抵抗力低下有关；另一方面，各种侵入性管道、激素等的使用也使患者的抵抗力进一步下降，在此基础上长期使用广谱抗生素，则容易导致真菌感染。本组 15 例患者是在严重的原发病、创伤、手术、感染等因素的作用下导致了 MODS，在使用广谱抗生素治疗细菌感染的过程中继发了真菌感染，使病情更加严重、复杂，给治疗上带来很大困难。

近年来有报道，随着预防性应用氟康唑，院内真菌感染中非白色假丝酵母菌逐渐占主要地位。本组 15 例 MODS 侵袭性真菌感染患者中，白色假丝酵母菌感染 5 例，非白色假丝酵母菌和曲霉菌感染有 10 例。因此，要求抗真菌药的抗菌谱要广，能够覆盖大多数真菌；而且，由于 MODS 患者的器官功能本已受损，抗真菌药在治疗真菌感染的同时，要求毒副作用要小，不能对器官造成进一步的损害。

伊曲康唑是一种具有广谱抗真菌活性的三唑类抗真菌药，它通过抑制真菌细胞膜的必需成分麦角固醇的生物合成而发挥抗真菌作用的，对念珠菌属、曲霉菌属等许多真菌均有抑菌作用，而且副作用小，患者耐受性较好[5]。迄今为止，伊曲康唑胶囊已被广泛应用于甲癣以及其他浅表性真菌感染。伊曲康唑为脂溶性，其胶囊制剂吸收受饮食等因素的影响。MODS 患者常因禁食无法服用伊曲康唑胶囊，或因使用制酸剂，如 H_2 受体阻断剂或质子泵抑制剂等，影响了伊曲康唑胶囊的吸收。伊曲康唑新的剂型即静脉注射剂型，是将伊曲康唑结合到羟丙基-β-环糊精上，后者形成外部亲水而内部疏水的柱状结构，从而提高了伊曲康唑的溶解度，通过静脉输注，很快达到血药浓度，迅速发挥抗真菌作用；而且羟丙基-β-环糊精以原型从肾脏排泄，在体内无蓄积。

本组应用伊曲康唑注射液治疗多种原因引起的 MODS 患者侵袭性真菌感染 15 例，有效病例体温下降，阳性症状、体征消退，痊愈率达 80%（12/15），有效率为 86.7%（13/15），真菌清除率为 86.7%（13/15）。结果表明：伊曲康唑注射液治疗多种原因引起的 MODS 患者侵袭性真菌感染的疗效较为肯定，且不良反应少，值得在临床上推广使用。

参考文献：

[1] 蒋龙元，何志捷，邓义军，等. 重症监护室院内深部真菌感染的临床特点与防治[J]. 中山大学学报：医学科学版，2004，25(3)：281 - 283.

[2] 孙淑娟，娄红祥，苏乐群，等. 真菌感染与杭真菌药物[J]. 食品与药品，2005，7(2A)：1 - 4.

[3] DEITCH E A. Multiple organ failure[J]. Adv Surg，1993，26：333 - 356.

[4] 时　兢，缪　昉，荣菊粉，等. 危重病患者院内深部真菌感染的易感因素分析与防治对策[J]. 临床医学，2005，25(6)：58 - 59.

[5] 傅得兴. 伊曲康唑注射液的药理作用及其在系统性真菌感染的应用[J]. 中国新药杂志，2004，13(2)：166 - 168.

（编辑　汪勤俭）