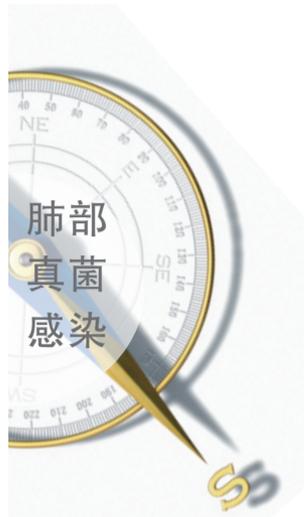


指南精粹及解析之 肺部真菌感染治疗指南



2011年1月1日,美国胸科学会(ATS)发布了新版成人肺部真菌感染治疗指南,就新药、新治疗手段及新出现的真菌种类进行了介绍,为1988年ATS肺部真菌感染指南发布以来的首次更新。

美国ATS真菌感染专家组主席、梅奥医院安德鲁·林佩尔(Andrew Limper)教授说,近年来,肺部真菌感染的发病率、诊断率及临床严重程度均显著增加,除免疫抑制相关疾病(如HIV感染)患者显著增多外,器官移植后接受免疫抑制剂或患自身免疫性疾病患者亦显著增多。另一方面,各种诊断技术包括CT、正电子体层摄影(PET)、支气管镜、纵隔镜及影像辅助的胸腔活检等的发展,增加了真菌感染诊断率。同时,新药的出现为医生提供了更多的治疗选择。ATS1988年肺部真菌感染指南仅覆盖了HIV感染者,且其后出现了诸多新药,因此,本次发布的指南几乎为全新内容。本指南覆盖了重症监护病房中日益常见的念珠菌和曲霉菌感染,并提供了新药最佳用法,为已存在及尚未出现的真菌感染提供了推荐意见。

本报现选取部分指南推荐内容进行介绍,并邀请中国医学科学院北京协和医院刘正印教授进行要点介绍及评论。

指南推荐

抗真菌药物

- 多烯类:对于重症真菌感染,脱氧胆酸两性霉素B仍是治疗首选,其脂质制剂(脂质体两性霉素B和两性霉素B脂质复合物)肾毒性较小(AII),推荐用于肾功能不全或同时应用多种肾毒性药物患者(DII)。
- 三唑类:包括酮康唑、伊曲康唑、氟康唑、伏立康唑和泊沙康唑,因易与其他药物发生相互作用,故对于接受该类药物治疗患者,应监测血药浓度(AII),且对于肾功能不全患者,氟康唑剂量减半(BIID)。
- 棘白菌素类:为全新的抗真菌药物,主要通过抑制1,3-β-葡聚糖合成酶活性进而破坏真菌细胞壁而起效。目前临床可用的包括卡泊芬净、米卡芬净和阿尼芬净。

组织胞浆菌病

- 对于免疫健全者,不推荐对肺内结节和多数支气管结石行抗真菌治疗(DI和BIID),若合并咯血等可行支气管镜或手术干预(BII);对于患纤维化性纵膈炎者,可予伊曲康唑(200 mg, bid)治疗12周(CIID),若有改善,可延长治疗至12个月(CIID),不推荐予抗纤维化药物或全身性糖皮质激素(DII),若有并发症建议放置血管内支架(BII)、行支气管成形术和(或)放置支气管内支架(BIID)。
- 对有症状及病情呈进展性患者,予伊曲康唑(200 mg, bid)治疗12周(BIID)。对于严重肺组织胞浆菌病患者,建议予两性霉素B 0.7 mg/(kg·d)至症状好转或累积剂量达2 g(BD);其后予伊曲康唑(200 mg, bid)≥12周(BII)。对于伴弥漫性肺部浸润或大量肉芽肿性纵膈炎的重症患者,予全身性糖皮质激素辅助治疗(CII)。
- 对于免疫缺陷宿主,轻中度患者予伊曲康唑(200 mg, tid),3天后改为200 mg, bid,治疗12个月(CD);重度进展播散性患者,予两性霉素B 0.7~1.0 mg/(kg·d)至症状好转或累积剂量达2 g(BII),其后予伊曲康唑(200 mg, bid)≥12个月(CD)。
- 对于伴进展播散性组织胞浆菌病的艾滋病患者,在12个月伊曲康唑治疗后,继续伊曲康唑(200 mg, bid)至有效免疫重建(CD4细胞>200个/μD)(CII),并每年多次检测尿及血组织胞浆菌多糖抗原水平(BIID)。
- 对于慢性患者,予伊曲康唑(200 mg, bid)12~24个月(BD),病情严重者,初始治疗首选两性霉素B(BII)。
- 对严重肺组织胞浆菌病伴弥漫性肺部浸润的免疫缺陷患者,建议予全身性糖皮质激素辅助治疗(BD)。

孢子丝菌病

- 对轻至中度患者,基于肺部影像学及氧合情况,予伊曲康唑(200 mg, bid)治疗3~6个月(BIID);对重症患者予两性霉素B 0.7 mg/(kg·d)至好转或累积剂量达2 g,其后予伊曲康唑(200 mg, bid)治疗3~6个月(BIID)。

芽生菌病

- 对于轻中度患者,予口服伊曲康唑(200 mg, bid),免疫健全者疗程6个月(AII),免疫缺陷者12个月。
- 对于重度患者,予两性霉素B 0.7~1.0 mg/(kg·d)至症状改善(BII),其后予伊曲康唑(200 mg, bid)治疗,免疫健全者疗程6个月(BII),免疫缺陷者疗程12个月。肾功能衰竭患者,首选两性霉素B脂质制剂。
- 对于侵犯骨骼患者,建议伊曲康唑疗程延长至12个月(CII);对于中枢神经系统受累患者,无论免疫健全或缺陷,均不建议予三唑类药物单药治疗(DII),前者予两性霉素B 0.7 mg/(kg·d)至其累积剂量达2 g(BII),后者予两性霉素B 0.7 mg/(kg·d)联合静脉或口服氟康唑400~800 mg/d治疗至症状改善(BIID),其后继续使用氟康唑≥12个月(BIID);艾滋病患者应继续长期口服氟康唑(400 mg, qd)至免疫重建(AII)。

球孢子菌病

- 对于多数免疫健全患者,若无其他播散性感染危险因素,不建议抗真菌治疗(BII);对于有中到重度临床症状或症状持续6周不缓解者,建议予三唑类药物抗真菌治疗3~6个月,若无好转可延长疗程(BII)。
- 对于免疫功能缺陷者,在免疫抑制较显著时期(化疗、全身性糖皮质激素治疗、CD4细胞<250个/μD)可予氟康唑(400 mg/d)或伊曲康唑(400 mg/d)治疗(CII)。
- 播散性患者,不论免疫功能如何,均需治疗。对于无脑膜受累者,建议予氟康唑(400 mg/d)或伊曲康唑(400 mg/d)治疗≥1年,至临床改善并稳定(BII);骨骼受累者首选伊曲康唑;对于严重或难治患者,可予脂质体两性霉素B 5 mg/(kg·d)或两性霉素B 0.7~1.0 mg/(kg·d)至临床改善,续用氟康唑(400 mg/d)或伊曲康唑(400 mg/d)治疗≥1年(BIID)。对于脑膜炎患者,建议终生氟康唑(400~1000 mg/d)或伊曲康唑(400~600 mg/d)治疗(BII)。对于三唑类治疗失败的脑膜炎患者,建议有选择地使用两性霉素B鞘内注射治疗(BIID)。

隐球菌病

- 对于免疫健全患者,初始予氟康唑400 mg/d治疗,临床改善后减至200 mg/d维持6个月(AII);或予伊曲康唑400 mg/d 6个月(BII);若有大块性病变或药物治疗后病灶不消退,建议有选择地行外科切除(CIID)。
- 对于播散性或中枢神经系统受累患者,予两性霉素B 0.7~1.0 mg/(kg·d)联合氟胞嘧啶100 mg/(kg·d)治疗2周,其后予氟康唑或伊曲康唑(400 mg/d)治疗8~10周(AD)。对于颅压增高患者,若CT或磁共振成像(MRD)未发现明确的脑实质占位,建议行脑脊液引流(AII),亦可反复腰椎穿刺、腰椎引流、脑室腹腔分流、临时性侧脑室造瘘及甘露醇治疗(AIID)。

曲霉菌病

- 对于变应性支气管肺曲霉病,予泼尼松治疗(AD);若仍有多次哮喘急性发作,建议予长期皮质激素治疗,剂量>7.5 mg/d(BIID);亦可予伊曲康唑(200 mg, bid)治疗16周(BD)。
- 对于肺曲霉病患者,除疑伴侵袭性病变更者外(BIID),不推荐抗真菌治疗(DII);对大咯血患者,建议行急诊支气管动脉栓塞(BII)或请胸外科会诊(BII)。对于相关过敏性肺炎,不推荐抗真菌治疗,必要时予糖皮质激素治疗,剂量可达60 mg/d,1个月内减停(BIID)。
- 对于免疫缺陷的侵袭性患者,建议静脉伏立康唑治疗至临床改善,其后予伏立康唑口服200 mg(首选)或伊曲康唑口服400~600 mg/d至临床症状及影像学改变消退或稳定(AD);对于病灶局限的难治性侵袭性肺曲霉病患者,积极抗真菌治疗失败后,建议手术切除(CIID)。[3810701](阮桂仁 刘正印 李太生摘译)

专家点评

结合诊疗进展 关注多种肺部 真菌感染治疗

中国医学科学院
北京协和医院 刘正印

ATS于1988年曾发布过成人肺部真菌感染指南,但主要针对HIV免疫功能缺陷人群。在过去10年间,肺部真菌感染病例数显著增加,诊断方法和技术不断发展,并出现了大批新型抗真菌药物,因此,ATS组织真菌感染领域专家,针对目前成人及重症患者肺部真菌感染的治疗,制定了本指南,于2011年1月1日发表于《美国呼吸与重症医学杂志》(Am J Respir Crit Care Med)。

本指南通过循证医学(包括已发表的杂志文章、指南及Medline和Pubmed中的电子数据等)显示每个证据的重要性,主要关注三个方面内容,①地方性真菌病,包括组织胞浆菌病、孢子丝菌病、芽生菌病及球孢子菌病;②免疫缺陷及重症病人的真菌感染,包括隐球菌病、曲霉菌病、念珠菌病及肺孢子菌肺炎;③罕见的和新出现的真菌感染。

指南介绍了目前常用的抗真菌药物,包括多烯类(两性霉素B及其衍生物)、三唑类(氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、普沙康唑等)及棘白菌素类(卡泊芬净、米卡芬净、阿尼芬净等),并对组织胞浆菌病、孢子丝菌病、芽生菌病、球孢子菌病、副球孢子菌病、隐球菌病、曲霉菌病、念珠菌病及肺孢子菌肺炎的治疗提出指导性意见,对其他如接合菌、镰刀菌、尖端赛多孢菌、暗色丝孢霉及毛孢子菌等也提出了具体的治疗意见。[3810702]