

艾滋病合并巨细胞病毒感染患者1例 抗病毒药物的合理性分析

潘 瑛 曹 辉[▲]

南京市第二医院药学部, 江苏南京 210003

[摘要] 报道1例艾滋病合并巨细胞病毒(CMV)感染的病例,分析其抗病毒药物应用的合理性,为临床合理用药提供参考。对于该类病例,应根据患者的免疫功能和复杂多变的病情发展,选用适宜抗病毒药,以CMV-DNA为指标监测治疗效果,同时关注药物副反应以便调整给药方案。单用一种抗病毒药出现耐药时,可更换另一种或联合用药,直至患者CMV-DNA转阴,后续可采用口服抗病毒药维持治疗。

[关键词] 艾滋病; 巨细胞病毒感染; 膦甲酸钠; 更昔洛韦; 合理应用

[中图分类号] R511 [文献标识码] A [文章编号] 2095-0616(2023)10-0197-04

Analysis on the rationality of antiviral drugs in a patient with AIDS and cytomegalovirus infection

PAN Ying CAO Hui

Department of Pharmacy, the Second Hospital of Nanjing, Jiangsu, Nanjing 210003, China

[Abstract] This paper intends to report a patient with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and cytomegalovirus (CMV) infection, and analyze the rationality of the antiviral drugs used, aiming to provide reference for rational drug use clinically. In the treatment of such patients, it is recommended that, appropriate antiviral drugs should be selected based on the patient's immune function and complex and unstable disease progression, the efficacy should be monitored by CMV-DNA as the indicator, and the side reactions of drugs should be paid attention to so that a more proper dosing regimen can be made. In case of resistance to one antiviral drug alone, another drug or a combination of drugs can be used until the CMV-DNA turns negative, and oral antiviral drugs can be used for subsequent maintenance treatment.

[Key words] AIDS; Cytomegalovirus infection; Foscarnet sodium; Ganciclovir; Rational use

艾滋病(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)是指人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)侵犯人体免疫系统后,导致人体免疫系统功能进行性下降,从而产生各种机会性感染,是累及全身多器官多系统的疾病。人类 β 疱疹病毒5型,即巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)作为AIDS患者常见的机会性感染之一,CMV感染最常累及视网膜,还可累及肺、胃肠道、脑、肝脏和食管等组织,可作为AIDS患者死亡的独立预测因素,加快AIDS患者的发病及病死^[1-2]。AIDS患者由于自身基础免疫力低下,容易造成多种机会性感染,病情复杂多变,治疗难度大,预后不确定。基于此类复杂情况,要求在治疗过程中诊断及时准确,用药合理有效,同时保证最大的安全性。现结合1例AIDS患者合并CMV感染的药物合理选择的治疗

[基金项目] 江苏省药学会-天晴医院药学科科研项目(Q2019001)。

[▲]通讯作者

经过,探讨临床药师对于此类患者进行药学监护的工作重点,希望能为临床治疗提供有效的参考。

1 病例资料

患者,男,50岁,因胸闷气喘1月余,加重半月,伴纳差、乏力,于2020年12月26日就诊于南京医科大学第四附属医院,胸部CT示双肺广泛感染性病变,且病程中出现腹泻、便血症状,查HIV抗体阳性,未启动抗HIV治疗,于2020年12月31日转至南京市第二医院(我院)ICU治疗。

入院查体:体温37.2℃,脉搏110次/min,呼吸23次/min,血压148/83 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),精神萎靡,呼吸急促、费力,双肺呼吸音粗,双下肺闻及散在湿啰音;全身皮肤黏膜无黄染,无瘀点瘀斑,无出血点,全身浅表淋巴结无肿大。查血常规:中性粒细胞绝对值 $1.83 \times 10^9/L$,白细胞 $6.78 \times 10^9/L$,红细胞 $3.6 \times 10^{12}/L$,血红蛋白109 g/L,血小板 $205 \times 10^9/L$;查肝肾功能:谷丙转氨酶18.8 U/L,谷草转氨酶42.0 IU/L,白蛋白29.4 g/L,肌酐154.2 $\mu\text{mol/L}$,

尿素 17.95 mmol/L; 查免疫功能: CD4⁺T 细胞 13 个/μl; 血浆超敏 HIV: <1.20E+05, 提示 HIV 感染; 查大便常规: 隐血实验阳性。

据以上初步诊断, 高度怀疑卡氏肺孢子虫肺炎(pneumocystis Carinii pneumonia, PCP) 感染, 且不排除病毒性肺炎, 故经验性予以注射用醋酸卡泊芬净(美国默沙东药厂, H20171218, 规格: 50 mg), 用法: 首剂 70 mg, 后改 50 mg, qd, 19 d, 加复方磺胺甲恶唑片(SMZ)(华中药业股份有限公司, H42022487, 规格: 0.48 g), 用法: 4 片, qid, 19 d, 联合抗 PCP; 予以注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠(4 : 1)(瑞阳制药股份有限公司, H20110134, 规格: 2.5 g) 抗阴性菌, 用法: 2.5 g, q12 h, 19 d; 予以更昔洛韦注射液(ganciclovir, GCV)(辰欣药业股份有限公司, H20051042, 规格: 0.25 g/5 ml) 抗病毒, 用法: 0.25 g, q12 h, 15 d; 辅以激素抗炎, 同时监测相关指标, 结果见图 1。于 2021 年 1 月 2 日和 1 月 6 日行肺泡灌洗液和全血基因测序检查, 确诊 PCP、CMV 及细菌感染, 结果见表 1, 加利奈唑胺葡萄糖注射液(正大天晴药业集团股份有限公司, H20163338, 规格: 0.2 g/100 ml) 抗阳性菌, 用法: 0.6 g, q12 h, 14 d, 其余治疗同前。

患者肠腔胀气, 便血, 予以艾速平 + 硫糖铝 + 整肠生 + 新络纳 + 保留灌肠治疗, 并进行肠内营养支持。治疗 3 d 仍便血, 加康复新液促进胃肠溃疡黏膜愈合, 于 1 月 6 日行肠镜检查, 示结肠多发溃疡伴出血, 肠镜活检组织免疫组化结果: CMV (+), 确诊 CMV 肠炎。经过积极治疗, 1 月 10 日血便停止, 腹胀好转, 抗 CMV 治疗同前。

1 月 15 日复查 CT 改善不明显, 但考虑影像学变化的滞后性, 且患者总体病情明显好转, 于 1 月 18 日转入感染科继续治疗, 改以注射用醋酸卡泊芬净(美国默沙东药厂, H20171218, 规格: 50 mg), 用法: 50 mg, qd, 8d, 磷酸伯氨喹(上海上药中西制药有限公司, H20059843, 规格: 13.2 mg), 用法: 3 片, qd, 14 d, 注射用拉氧头孢钠(浙江惠迪森药业有限公司, H20083977, 规格: 1.0 g), 用法: 2 g, q12 h, 18 d, 盐酸克林霉素注射液(重庆莱美药业股份有限公司, H20020513, 规格: 0.6 g/8 ml), 用法: 0.6 g, qd, 3 d, 后改 0.6 g, q8 h, 14 d, 继续联合抗 PCP、抗菌治疗, 注射用醋酸卡泊芬净使用 28 d 后停用, 其余不变, 同时继续监测相关指标, 结果见图 1。

于 1 月 25 日和 2 月 2 日分别复查 CT, 肺部病灶均较前吸收。转科后继续予以 GCV(辰欣药业股份有限公司, H20051042, 规格: 0.25 g/5 ml)

抗 CMV, 用法: 0.25 g, q12 h, 共 18 d。于 1 月 20 日查血 CMV-DNA 5.61×10^3 copies/ml, 示单用 GCV 效果不佳, 加用膦甲酸钠氯化钠注射液(foscarnet, FOS)(正大天晴药业集团股份有限公司, H20000441, 3.0 g/250 ml) 联合抗 CMV, 用法: 3g, q8 h, 18 d。后多次测 CMV-DNA, 结果均阴性, 结果见表 1, 于 2 月 4 日停用 GCV, 2 月 7 日停用 FOS。患者不适症状逐渐缓解后, 各项指标均有好转, 结果见图 1, 于 2 月 3 日开始口服抗 HIV 药物治疗, 并于 2 月 9 日出院, 嘱其坚持治疗并定期复查。

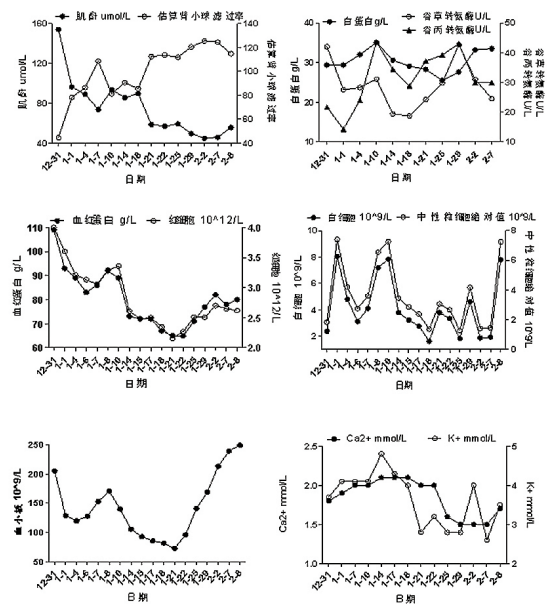


图 1 相关指标变化趋势图

表 1 CMV 治疗结果

采样日期	报告日期	样本	结果
12月31日	1月4日	血清	CMV-IgM 抗体: 1.21 AU/ml
1月4日	1月5日	血清	CMV-IgM 抗体: 1.60 AU/ml
1月2日	1月4日	肺泡灌洗液	基因测序提示 CMV 感染
1月6日	1月7日	全血	基因测序提示 CMV 感染
1月18日	1月20日	血浆	CMV-DNA: 5.61×10^3 copies/ml
1月25日	1月27日	血浆	CMV-DNA: <500 copies/ml
1月29日	2月2日	血浆	CMV-DNA: <500 copies/ml
2月3日	2月5日	脑脊液	CMV-DNA: <500 copies/ml

2 结果

2.1 抗CMV结果

由表 1 可知, 患者入院之初两次测 CMV-IgM 抗体均在正常范围之内, 有所上升, 但考虑从 CMV 感染到产生抗体被检测到一般需要 2 周左右的“窗口期”, 结果存在滞后性。患者病情危重需尽快明确感染源, 故对肺泡灌洗液和全血进行基因测序, 测得 CMV 序列数分别为 317 和 84, 提示患者 CMV

感染。单用 GCV 抗 CMV 治疗 18 d, 仍测得 CMV-DNA: 5.61×10^3 copies/ml, 示单用 GCV 疗效不佳, 进而联用 FOS 抗 CMV, 后续考虑基因检测费用较高、取样操作性要求高、患者不配合等限制因素, 故选 CMV-DNA 为抗 CMV 治疗的监测指标。联合用药后两次测得血浆 CMV-DNA 阴性, 且考虑 CMV 可侵袭脑部, 故测脑脊液 CMV-DNA 为阴性。

2.2 相关指标变化结果

由图 1 可知, 肝功能指标谷丙转氨酶和谷草转氨酶变化趋势一致, 基本处于正常范围之内; 入院查白蛋白 29.4 g/L, 低于最低值 37.0 g/L, 随着治疗深入, 白蛋白水平存在下降趋势, 一直低于最低值, 故予以人血白蛋白纠正低蛋白血症。白蛋白合成分泌主体为肝脏, 肝功能受损肝细胞数量下降, 白蛋白分泌水平降低, 其减少程度与肝炎的严重程度平行^[4]。综合整个疗程, 患者肝功能受损较小, 基本维持正常功能。

从图 1 可知, 入院时肾功能指标肌酐水平偏高, 估算肾小球滤过率低于最低值, 表现出肾功能受损, 治疗后肌酐恢复至正常水平, 但呈现下降趋势, 于 1 月 21 日较前下降约 1/3, 而滤过率则恢复至正常水平。GCV 和 FOS 联合用药期间, 肌酐水平略低于最低值, 但总体水平较为稳定, 滤过率处于正常范围, 肾功能基本正常。

以血红蛋白、红细胞、血小板、白细胞和中性粒细胞绝对值(以下简称“中粒值”)作为骨髓抑制的指标, 由图 1 可知, 5 个指标的变化趋势基本一致, 在 1 月 6 日左右均有一个明显的下降, 此时 GCV 用药 1 周, 从血常规指标显示已有骨髓抑制发生的趋势, 入院初期血红蛋白和红细胞水平就较为低下, 已存在贫血症状, 推测为患者有痔疮史, 且近期便血, 造成慢性失血。前期患者已在外院接受治疗, 入院时处于危急状态, 抢救 1 周左右才脱离生命危险, 后续指标有一段上升趋势, 表示患者治疗有效, 感染得到了一定的控制。随着治疗深入, 用药时间延长, 指标均开始下降, 到 1 月 20 日左右降至最低值, 血小板下降约 2/3, 血红蛋白和红细胞下降至最低值的 1/2 左右, 白细胞和中粒值也低于最低值。后采取纠正措施, 血小板恢复至正常水平, 血红蛋白和红细胞也处于上升状态, 而白细胞和中粒值虽予以纠正却始终处于较低水平, 考虑除 GCV 的影响外, 患者自身免疫缺陷, 以及克林霉素和拉氧头孢的使用也有一定影响, 当抗菌药和抗病毒药停用后, 继续辅以纠正, 白细胞和中粒值均恢复至正常水平。

患者入院前反复腹泻一月有余, 入院后动态监测电解质水平, 其中以钾离子(K^+)和钙离子(Ca^{2+})

的变化最为明显。由图 1 可见, K^+ 前期处于正常范围, 而 Ca^{2+} 入院时即略低于最低值, 二者到 1 月 21 日均出现下降趋势, 均低于最低值, 出现了低钾血症、低钙血症的副反应, 故予以氯化钾颗粒和钙剂进行纠正。FOS 于 2 月 7 日停药后, 二者水平均有上升。

3 讨论

3.1 抗CMV药物的合理性应用分析

临床常用抗 CMV 药物有 GCV 和 FOS, GCV 为核苷类药物, 抗病毒感染范围广泛, 为抗 CMV 首选药物, 静脉和口服均有疗效, 可同时用于诱导治疗和维持治疗, 且价格低廉, 其主要副反应为中性粒细胞减少症, 贫血和血小板减少症等骨髓抑制反应^[4]。有报道称在血常规正常的患者中, GCV 较之 FOS 有起效较快, 较短的输注期, 中枢治疗作用和不需要水化等优势^[5]。FOS 作为二线抗病毒药物, 除能抗疱疹病毒外, 对 HIV 感染后并发的病毒感染也有抑制作用, 在对所有抗逆转录病毒药物产生耐药性的 AIDS 突变患者中, FOS 可显著降低血浆 HIV 载量并改善免疫状态, 常作为耐 GCV 患者治疗的首选, 口服生物利用度低, 常静脉给药, 其主要副反应为肾功能损害、电解质紊乱和胃肠道反应等^[6]。

本例在综合考虑药物特性, 患者病情及经济因素, 先用 GCV 抗 CMV, 给药方案为 0.25 g, q12 h, 共 15 d, 并监测血常规。经过治疗, 患者腹胀好转, 血便停止, 1 月 15 日复查 CT 示肺部感染改善不明显, 故于 1 月 18 日采样查血浆 CMV-DNA 5.61×10^3 copies/ml, 示该患者单用 GCV 疗效不佳, 于 1 月 21 日加用 FOS 联合抗 CMV, 患者肝肾功能基本正常, 故给药方案为 3 g, q8 h, 共 18 d, 联合用药 15 d。后查血浆和脑脊液 CMV-DNA 均 <500 copies/ml, 显示联合用药有效。据报道, FOS 与 GCV 联合使用具有多种优势, 如二者抗病毒机制不同, 联用时可能会产生协同效应, 也可能会减少药物毒性反应, 或是当一种药物必须中断时, 另一种药物可以继续控制病情发展直到恢复联用等, 当然联用也存在频繁输液和长时间静脉水化等缺点^[7]。

药师建议抗 CMV 治疗需足量足程, 治疗 2 ~ 3 周后需再给予维持量, 同时监测 CMV-DNA 情况决定后续疗程, 在感染症状消失或体温正常 1 周, CMV-DNA 检测阴性后停药较为妥当^[8]。本例患者在抗 CMV 治疗过程中, 以 CMV-DNA 为指标监测 CMV 治疗效果, 及时调整治疗方案, 直至 CMV-DNA 转阴, 后考虑到 CMV 感染的反复性及患者自身低下的免疫力, 开具更昔洛韦胶囊口服给药作为序贯治疗, 减少治疗成本^[9]。本例患者整体的抗 CMV 用药选用

合理,给药剂量准确有效,疗程切合患者实际病情发展,治疗效果达到预期水平。

3.2 抗CMV 药物不良反应分析

FOS 主要经肾脏排泄,半衰期约 3 ~ 4 h,故需增加给药频率(8 ~ 15 g/d)才能达到抑制 CMV 复制所需的血药浓度^[10],且该药可螯合二价金属离子,形成难溶性配合物,而该类配合物的存在也是其肾毒性的原因之一,约 1/3 患者在使用该药时肾功能显著下降^[11]。基于此,在用药时需开具中药制剂补益肝肾,且后期治疗需综合评价 CMV 治疗疗效和肾功能指标以判断是否需要调整给药剂量。FOS 的肾毒性会使患者肌酐升高约 2 ~ 3 倍,一般停药后 1 ~ 10 周内能恢复至治疗前水平或正常,但本例患者并未出现升高,反而一直下降,推测可能是患者治疗时间较长,病情复杂,长时间服用肠内营养剂,正常饮食较少,营养不良导致。另外,FOS 还可致电解质水平异常,且该类副反应多为可逆,本例患者电解质水平变化与文献报道一致^[12]。

患者治疗 3 周左右,血常规发生变化,推测其原因有:① AIDS 患者免疫力低下,用药疗程较长,故副反应发生率较高;② 多重感染需多药联用,除 GCV 发生骨髓抑制反应的概率较高需重点监控外,其他药物如 SMZ、利奈唑胺和哌拉西林钠他唑巴坦钠也有一定的骨髓抑制反应^[13-15];③ 前期用药以治疗用药为主,针对性纠正措施干预较少。故而在治疗 3 周左右骨髓抑制较为明显,贫血明显,又需加用 FOS 抗 CMV,该药也可能导致血红蛋白降低,故为保证联合用药的安全有效,需采取输血,口服中药制剂来改善贫血状态,给予人粒细胞刺激因子升粒细胞,保证患者治疗安全。

另需注意,几乎所有的抗生素会促使梭菌过度生长,使结肠内的正常菌群紊乱,进而导致伪膜性结肠炎。本例为 CMV 肠炎,治疗好转后仍需密切关注大便次数和便血状况,一旦病情发生反复,应当及时采取停用或更换抗生素,及时止血,维持体液和电解质平衡及补充蛋白质等相应措施进行干预。

综上所述,CMV 感染作为 AIDS 患者常见的机会性感染之一,应当引起重视,临床药师应关注抗 CMV 药物的选择、药物之间的相互作用及不良反应等,与医师形成互补团队,辅助制订个体化用药方案,为患者提供更好的药学服务。

[参考文献]

- [1] 赖曼,张玉林,田亚坤,等.2016 版美国《成人和青少年 HIV 感染者机会性感染防治指南》中巨细胞病毒病的解读[J].中国医药导报,2017,14(2):37-40.
- [2] 肖科,赵东霞,罗瑜,等.艾滋病合并 EB 病毒及巨细胞病毒感染状况的调查[J].中国艾滋病性病,2020,26(6):587-589.
- [3] 陈建丽.肝炎肝硬化患者的肝功能检测结果分析及其临床指导价值[J].吉林医学,2022,43(3):808-810.
- [4] 杜士明,冉培红,蔡华.更昔洛韦的不良反和药物相互作用[J].中国药师,2006,9(9):859-860.
- [5] Moyle G, Harman C, Mitchell S, et al.Foscarnet and Ganciclovir in the treatment of CMV retinitis in AIDS patients: a randomised comparison[J].J Infect, 1992, 25: 21-27.
- [6] 温海燕,宋金春.膦甲酸钠临床联合用药的研究概况[J].中国感染控制杂志,2019,18(1):89-92.
- [7] Christopher WR, Whitcup SM, Mueller BU, et al. Combined Intravenous Ganciclovir and Foscarnet for Children with Recurrent Cytomegalovirus Retinitis[J]. Ophthalmology, 1995, 102(12):1865-1870.
- [8] 张鑫,周亮,王明媚,等.1 例血液透析合并巨细胞感染肺炎患者的药学监护[J].中国药物应用与监测,2013,10(2):90-93.
- [9] 杨梅,王晓玲.免疫缺陷并发巨细胞病毒视网膜膜炎患儿的抗感染治疗及药学监护[J].中国药物应用与监测,2021,18(3):168-170.
- [10] Joep JB, Ulrich RH, Susan VS, et al.Inhibition of cytomegalovirus late antigen expression and cytomegalovirus replication in human fibroblasts and differentiated monocytic cells by liposome-encapsulated foscarnet[J].J Contr Rele, 1997, 47: 163-171.
- [11] 王欣,王冰,徐明丽,等.膦甲酸钠注射液致急性肾功能衰竭 1 例[J].中国药物应用与监测,2016,13(5):324-326.
- [12] Vincent F, Dominique B, Emmanuel L, et al.Nephrotoxicity induced by drugs: The case of foscarnet and atazanavir-A SEM and μ FTIR investigation[J].C R Chimie, 2016, 19: 1565-1572.
- [13] 曹明雪,朱丽丽,蔡华丹.复方磺胺甲噁唑片在人类免疫缺陷病毒感染者中的不良反应分析[J].中国医院用药评价与分析,2019,19(6):647-655.
- [14] 常苗苗,赵冠人.利奈唑胺致药品不良反应文献分析[J].中国药物应用与监测,2021,18(5):326-329.
- [15] 李荣辉,郭小兰,刘湘.哌拉西林钠他唑巴坦钠不良反应 72 例临床分析[J].中国现代医药杂志,2019,21(1):81-82.

(收稿日期:2022-10-14)