

卡泊芬净治疗泌尿道真菌感染 1 例个案报道并文献复习

刘萌

(六安市中医院 药剂科, 安徽 六安 237006)

【摘要】 泌尿道真菌感染的一线治疗药物主要为氟康唑和两性霉素 B, 而卡泊芬净等棘白菌素类药物被认为在尿液中浓度较低而不推荐用于该类感染。但是, 目前尚无因特殊生理病理状态而不能耐受上述药物治疗患者的泌尿道真菌感染治疗方案。本文报道 1 例对氟康唑过敏同时合并肾功能障碍的泌尿道真菌感染患者应用卡泊芬净治疗的病例, 以供同行参考。

【关键词】 泌尿道真菌感染; 念珠菌尿; 棘白菌素; 卡泊芬净

【中图分类号】 R519

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)07-0089-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.07.022

Caspofungin for the treatment of urinary tract fungal infection: a case report and literature review

LIU Meng

(Department of Pharmacy, Lu'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Anhui Lu'an 237006, China)

【Abstract】 The main frontline therapeutic drugs for urinary tract fungal infection are fluconazole and amphotericin B, while echinocandin such as caspofungin are considered to be low in urine, and are not recommended for this type of infection. However, there is no definite treatment plan for patients with specific physiological and pathological conditions that cannot tolerate the fluconazole and amphotericin B treatment. Therefore, this research reports 1 case of urinary tract fungal infection with fluconazole allergy combined with renal dysfunction, who was treated by caspofungin, for reference.

【Key words】 urinary tract fungal infection; candiduria; echinocandin; caspofungin

尿路感染是泌尿系统常见疾病, 而对于合并有糖尿病、肾移植、肾结石、泌尿道有创操作史、尿路畸形或结构异常等患者, 更易诱发泌尿道真菌感染^[1]。白色念珠菌是真菌泌尿道感染最常见病原体^[2], 在经验治疗上, 国内外指南均推荐氟康唑、两性霉素 B 作为一线治疗药物, 而棘白菌素类药物虽具有高度的抗念珠菌活性, 但由于难以通过肾小球滤过, 在尿液中浓度低, 一般不推荐用于泌尿系统感染^[3-5]。但近年, 多数流行病学调查提示非白色念珠菌属感染呈明显上升趋势, 而两性霉素 B 对非白色念珠菌敏感性相对较差, 氟康唑虽对热带念珠菌、近平滑念珠菌较为敏感, 但光滑念珠菌对其呈剂量依赖性, 其中克柔念珠菌对氟康唑为天然耐药, 这些因素严重影响临床抗感染治疗效果^[6-8],

同时, 由于氟康唑和两性霉素 B 可引起肝毒性、肾毒性、心脏毒性及电解质紊乱等不良反应, 特别是对于合并多器官衰竭的重症感染患者, 使这些药物在临床使用中进一步受到限制。

棘白菌素类药物作为广谱抗真菌药, 对白色念珠菌、光滑念珠菌、近平滑念珠菌、热带念珠菌及克柔念珠菌等均具有较强的杀菌作用, 特别对氟康唑耐药的白色念珠菌仍然有效, 且安全性好, 肝、肾功能不全的患者无需调整剂量。目前已有关于棘白菌素类药物在真菌尿路感染治疗中的病例报道, 且大部分患者得到较好的治疗效果, 但国内报道十分有限, 下面介绍六安市中医院 (以下简称我院) 1 例由于存在多种生理病理因素限制而选用棘白菌素类药物治疗真菌尿路感染的病例, 并检索近年国

【收稿日期】 2018-02-26

【作者简介】 刘萌, 男, 主管药师; 研究方向: 抗感染临床药学; Tel: (0564)3697274; E-mail: lazyym@163.com

内外相似病例报道, 对其进行回顾性分析, 以进一步考察棘白菌素类药物在真菌泌尿道感染中的疗效。

1 材料与方法

1.1 病例资料

患者, 男, 53岁, 身高170 cm, 体重65 kg, 系“发热40余天, 尿频、尿急、尿痛30余天”入院。患者于2017年8月30日因双侧输尿管结石行“输尿管镜下取石术”, 结石未取出, 术后第2天出现发热, 体温不详, 9月4日出现尿频、尿急、尿痛, 先后诊于当地卫生院和六安市第四人民医院, 给予头孢他啶、头孢哌酮钠/舒巴坦钠、阿米卡星和亚胺培南/西司他丁治疗, 症状无明显改善。治疗期间中段尿细菌培养结果提示大肠杆菌, 对亚胺培南及左氧氟沙星中介, 对氨苄西林、头孢他啶、头孢吡肟、复方新诺明、妥布霉素耐药。9月15日, 患者转至六安市第二人民医院治疗, 入院后中段尿培养结果提示念珠菌生长, 先后给予头孢哌酮钠/舒巴坦钠、美罗培南并联合万古霉素及氟康唑治疗。患者治疗期间尿道刺激征症状改善, 但体温仍有反复, 最高体温39.4℃。10月7日转入我院。

患者入院查体未见明显异常, 无发热, 无尿频、尿急、尿痛。入院检查如下: 尿常规: 白细胞计数 $171.9 \cdot \mu\text{L}^{-1}$, 红细胞 $17.0 \cdot \mu\text{L}^{-1}$, 白细胞酯酶++; 肾功能: 尿素氮 $7.4 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 肌酐 $236 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; 血常规: 白细胞 $12.88 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 中性粒细胞百分比60.5%, 血红蛋白 $87 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 红细胞 $2.93 \times 10^{12} \cdot \text{L}^{-1}$; 血糖: $5.3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; 糖化血红蛋白: 8.7%; 胸部CT: 两下肺感染伴少量胸腔积液; 腹部B超: 双肾多囊肾, 部分囊肿伴囊壁钙化, 双肾多发结石, 膀胱未见明显异常, 双侧输尿管未见明显扩张。患者既往有糖尿病病史, 未采取降糖治疗, 血糖控制不佳。入院诊断: ①复杂性尿路感染; ②2型糖尿病; ③肾脏结石。

患者入院后积极控制血糖, 抗感染, 鉴于患者肾功能较差, 治疗过程中避免使用有肾功能损害的药物。降糖方案采用门冬胰岛素8u三餐前注射控制餐后血糖, 睡前注射重组甘精胰岛素10u控制夜间血糖。抗感染治疗给予美罗培南1.0g, q12h联合氟康唑0.4g, qd。患者治疗3d后血常规示嗜酸性粒细胞百分比为21%, 考虑美罗培南引起的过敏

反应, 逐换用亚胺培南/西司他丁1g, q12h静滴治疗3d, 10月14日复查血常规提示嗜酸性粒细胞百分比前升高(25%), 逐停用亚胺培南/西司他丁, 换用磷霉素钠6g, q12h, 治疗3d后, 10月18日复查血常规示嗜酸性粒细胞呈进行性升高至33%。为进一步排除药物引起的嗜酸性粒细胞不良反应, 并制定下一步抗菌药物治疗方案, 医师申请临床药师会诊。鉴于患者尿路感染症状、体征尚未完全控制, 且为排除氟康唑引起的不良反应, 并避免患者肾脏功能受到药源性损伤, 临床药师建议调整抗真菌治疗方案, 予10月19日停用氟康唑, 换用卡泊芬净70 mg 负荷剂量, 50 mg 维持剂量每日1次抗真菌治疗。停用氟康唑后嗜酸性粒细胞百分比呈进行性下降, 第1日、第2日分别降至32%和27.3%, 至第5日降至正常(5.6%)。患者尿白细胞水平较入院明显下降, 于卡泊芬净治疗第5天恢复至正常水平($11 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 血肌酐亦于10月23日降至正常($127 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 继续观察治疗4d后, 患者症状体征稳定, 无不适主诉予以出院。

1.2 资料与方法

1.2.1 文献检索方法 计算机检索维普数据库、万方数据库、CNKI、CBM、Pubmed、Medline 和 Embase 等, 检索时限均为建库至2018年3月。中文检索词包括棘白菌素、卡泊芬净、米卡芬净、尿路感染、泌尿道感染、膀胱炎、肾盂肾炎、输尿管炎、念珠菌尿, 英文检索词包括 echinocandins、caspofungin、anidulafungin、micafungin、urinary tract infection、UTI、cystitis、pyelonephritis、candiduria。

1.2.2 纳入与排除标准 纳入标准: ①原始临床病例报告; ②患者真菌尿路感染病原学诊断明确; ③采用棘白菌素类药物进行治疗并对治疗结果进行评价。排除标准: ①重复报道的病例; ②同时接受棘白菌素类药物和其他抗真菌药物治疗的病例报告。

2 结果

共检索符合条件文献7篇, 总计55例病例。致病菌以光滑念珠菌为主, 总计22例(44%)。采用卡泊芬净治疗7例, 米卡芬净48例, 其中包含死亡病例4例(死亡原因与尿路感染无直接关系), 所有患者尿路感染症状好转。文献基本情况详见表1。

表 1 接受棘白菌素类药物治疗的病例患者人口学特征

纳入文献	病例数 (例)	年龄 (岁)	性别 (男/女)	病原学诊断	治疗药物	治疗剂量 (mg · d ⁻¹)	治疗时间 (d)	疾病转归
Grau ^[9] (2016)	6	48 ~ 89	5/1	光滑念珠菌(2 例) 白色念珠菌(3 例) 热带念珠菌(1 例)	米卡芬净	75 ~ 150	6 ~ 22	症状性菌尿 1 例;死亡 2 例;其余患者随访尿培养阴性,尿路感染症状改善。
Sobel ^[10] (2007)	6	46 ~ 78	3/3	光滑念珠菌(3 例) 白色念珠菌(1 例) 热带念珠菌(1 例) 其他念珠菌(1 例)	卡泊芬净	-	11 ~ 28	死亡 1 例;其余患者随访尿培养阴性,尿路感染症状改善。
Kane ^[11] (2016)	5	42 ~ 78	1/4	光滑念珠菌(4 例) 白色念珠菌(1 例)	米卡芬净	100	7 ~ 14	死亡 1 例;其余患者随访尿培养阴性,尿路感染症状改善。
Lagrotteria ^[12] (2007)	3	39 ~ 75	1/2	光滑念珠菌(2 例) 白色念珠菌(1 例)	米卡芬净	50	14 ~ 21	所有患者随访尿培养阴性,尿路感染症状改善。
Gabardi ^[13] (2016)	33	60 ± 19.9	13/20	光滑念珠菌(10 例) 白色念珠菌(13 例) 热带念珠菌(2 例) 近平滑念珠菌(2 例) 克柔念珠菌(1 例) 其他念珠菌(5 例)	米卡芬净	100	6 ~ 12.5	所有患者在治疗期间、停止治疗 2 周后及 1 月后尿路念珠菌根除率分别为 81%、78%、75%。
Pieralli ^[14] (2014)	1	56	0/1	光滑念珠菌	米卡芬净	200	25	患者随访尿培养阴性,尿路感染症状改善。
Rezai ^[15] (2016)	1	6	1/0	白色念珠菌	卡泊芬净	100	18	患者随访尿培养阴性,尿路感染症状改善。

3 讨论

在本病例中,结合患者症状体征及既往病史,复杂性尿路感染诊断明确,主要复杂因素包括男性、糖尿病、肾脏结石、泌尿系手术操作史等。根据我国《尿路感染诊断与治疗中国专家共识(2015 版)——尿路感染抗菌药物选择策略及特殊类型尿路感染的治疗建议》^[4]、《念珠菌病诊断与治疗:专家共识》^[5]及美国感染病学会(IDSA)2016 年更新的《念珠菌感染治疗指南》^[3],对于尿路真菌感染推荐的一线治疗药物主要包括氟康唑、两性霉素 B 及氟胞嘧啶,其中氟胞嘧啶单用易引起耐药,一般不单独使用。本案例中,由于患者肾功能较差,为避免两性霉素 B 引起的肾功能损伤加重并排除氟康唑引起的过敏反应(酸性粒细胞增高),因此,换用卡泊芬净进行治疗。但上述国内两指南中均明确提到由于该类药物在尿液中浓度低,一般不推荐用于尿路真菌感染,另外, IDSA 在 2016 年更新的《念珠菌感染治疗指南》中,虽然将棘白菌素类药物提高到系统性真菌感染的一线治疗地位,但亦未将其推荐用于尿路真菌感染,仅欧洲临床微生物与感染性疾病学会的《非中性粒细胞缺乏的成年念珠菌感染治疗指南(2012 版)》中推荐卡泊芬净可用

于肾盂肾炎的治疗^[16]。因此,目前普遍观点认为,泌尿系统的真菌感染一般不推荐使用棘白菌素药物进行治疗。

但通过进一步查阅文献可知,国外已有较多的关于尿路真菌感染患者接受棘白菌素药物治疗成功的案例报道^[9-13],这些患者大部分为因氟康唑或两性霉素 B 耐药导致治疗失败,或存在不同程度的肝功能、肾功能损伤而不能耐受氟康唑、两性霉素 B。本案例中,患者接受卡泊芬净治疗 5 d 后,尿白细胞水平恢复正常,肾功能明显改善,说明棘白菌素类药物能较好的控制尿路感染。这一结果与上述指南中对棘白菌素类药物在真菌尿路感染治疗中所描述的作用相悖。

虽然药物浓度和药理效应间存在密切联系,但在抗感染治疗中,抗菌药物疗效的合理评价必须综合分析药物-宿主-致病菌三者的关系。棘白菌素类药物作为浓度依赖性抗菌药物,主要评价指标为 C_{\max} 与 MIC 比值,一般认为该比值 > 4 时,抗菌药物可取得较好的抗菌效应。通过文献复习,目前关于棘白菌素类药物临床 PK/PD 研究有限,动物研究显示该类物质 C_{\max}/MIC 在 3 ~ 10 时可减轻肾脏 99% 以上真菌致病负荷^[17]。Grau 等^[9]对 6 例接受米卡

芬净的尿路真菌感染患者进行了药代动力学研究,在研究中发现,虽然尿液中米卡芬净浓度较低,但有5例患者 C_{ur}/MIC 比值均在8以上,仅1例患者 C_{ur}/MIC 为2.7,所有患者治疗有效。因此,棘白菌素类药物在尿液中浓度较低,但 C_{ur}/MIC 水平较高可能是其在治疗真菌尿路感染取得较好疗效的重要原因。

综上所述,虽然棘白菌素类药物在尿液中浓度较低,但仍可以达到一定的治疗水平。目前棘白菌素类药物在真菌泌尿道感染中的应用仅限于个别案例报道,尚缺乏大规模的循证学依据,因此,仍不能忽视氟康唑、两性霉素B的一线治疗地位,建议棘白菌素类药物可在耐药菌株导致一线治疗失败或肝肾功能损伤不能耐受氟康唑、两性霉素B等药物治疗的情况下谨慎选用。

【参考文献】

- [1] Fisher J F. Candida Urinary Tract Infections-Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment: Executive Summary[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52 (Suppl.6):S429-S432.
- [2] Richards M J, Edwards J R, Culver D H, et al. Nosocomial Infections in Combined Medical-Surgical Intensive Care Units in the United States [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2000, 21 (8):510.
- [3] Pappas P G, Kauffman C A, Andes D R, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(4):409.
- [4] 尿路感染诊断与治疗中国专家共识编写组. 尿路感染抗菌药物选择策略及特殊类型尿路感染的治疗建议[J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(4):245-248.
- [5] 张婴元, 汪复. 念珠菌病诊断与治疗: 专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11(2):81-95.
- [6] Wang H, Xu Y C, Hsueh P R. Epidemiology of candidemia and antifungal susceptibility in invasive Candida species in the Asia-Pacific region[J]. Future Microbiol, 2016, 11(11):1461-1477.
- [7] Sobel J D, Fisher J F, Kauffman C A, et al. Candida urinary tract infections——epidemiology[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(Suppl. 6):S433-S436.
- [8] Xiao M, Fan X, Chen S C A, et al. Antifungal susceptibilities of Candida glabrata species complex, Candida krusei, Candida parapsilosis species complex and Candida tropicalis causing invasive candidiasis in China: 3 year national surveillance[J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(3):802-810.
- [9] Grau S, Luque S, Echeverría-Esnal D, et al. Urinary micafungin levels are sufficient to treat urinary tract infections caused by Candida spp[J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 48(2):212-214.
- [10] Sobel J D, Bradshaw S K, Lipka C J, et al. Caspofungin in the treatment of symptomatic candiduria[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44 (5):e46-e49.
- [11] Kane L E, Muzevich K M. Micafungin in the treatment of candiduria: a case series[J]. Med Mycol Case Rep, 2016(11):5-8.
- [12] Lagrotteria D, Rotstein C, Lee C H. Treatment of candiduria with micafungin: a case series[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2007, 18(2):149-150.
- [13] Gabardi S, Martin S, Sura M, et al. Micafungin treatment and eradication of candiduria among hospitalized patients[J]. Int Urol Nephrol, 2016, 48(11):1881-1885.
- [14] Pieralli F, Bazzini C, Vannucchi V, et al. A case of Candida glabrata severe urinary sepsis successfully treated with micafungin. [J]. Med Mycol Case Rep, 2014, 5(1):1-3.
- [15] Rezaei M S, Vaezi A, Fakhim H, et al. Successful treatment with caspofungin of candiduria in a child with Wilms tumor; review of literature[J]. J Mycol Med, 2017, 27(2):261-265.
- [16] Cornely O A, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18 (Suppl.7):S19-S37.
- [17] Andes D, Marchillo K, Lowther J, et al. In vivo pharmacodynamics of HMR 3270, a glucan synthase inhibitor, in a murine candidiasis model[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(4): 1187-1192.