

卡泊芬净治疗泌尿系真菌感染一例

李谷雨^{1,2}, 金祥龙², 付丽香³, 韦元元^{1*}

1. 首都医科大学附属北京世纪坛医院 药学部, 北京 100038; 2. 北京市西城区白纸坊社区卫生服务中心, 北京 100053; 3. 柳州市妇幼保健院 药学部, 广西 柳州 545001

【摘要】卡泊芬净等棘白菌素类药物在尿液中的浓度较低且缺乏临床数据, 其治疗泌尿系真菌感染的效果还存在争议。但对于耐唑类真菌感染、肾功能不全的患者, 棘白菌素类药物可能是一种治疗选择。本文报道了1例临床药师参与的尿路假丝酵母菌感染的治疗过程, 临床药师结合患者泌尿系感染症状、查阅国内外相关文献和指南, 建议临床医师给予卡泊芬净, 同时实施药学监护, 保障了患者的安全合理用药。

【关键词】卡泊芬净; 棘白菌素; 假丝酵母菌; 尿路感染

【中图分类号】R969.3

【文献标识码】B

【文章编号】1672-3384(2022)08-0080-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.08.016

Caspofungin in the treatment of urinary fungal infection: a case report

LI Gu-yu^{1,2}, JIN Xiang-long², FU Li-xiang³, WEI Yuan-yuan^{1*}

1. Department of Pharmacy, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; 2. Beijing Xicheng District Baizhifang Community Health Center, Beijing 100053, China; 3. Liuzhou Maternity and Child Healthcare Hospital, Guangxi Liuzhou 545001, China

【Abstract】The efficacy of echinocandins such as Caspofungin in the treatment of urinary fungal infections has been controversial because this kind of anti-fungals are at low concentrations in urine and insufficient clinical data has provided to support this indication. However, echinocandins may also be a therapeutic option for patients with triazole-resistant fungal infections combined with renal insufficiency. This paper reported the pharmaceutical care provided by a clinical pharmacist in the treatment of urinary tract infection caused by *Candida*. Based on urinary tract infection symptoms of the case and review on relevant international and domestic literatures and guidelines, the clinical pharmacist suggested clinicians to administer Caspofungin, and implemented pharmaceutical care to ensure the safe and rational drug use of the patient.

【Key words】Caspofungin; echinocandin; *Candida*; urinary tract infection

近年来,随着广谱抗菌药物的使用、留置导尿管、长期住院等因素,尿路假丝酵母菌感染在住院老年患者中越来越常见^[1]。真菌尿路感染常由反复感染或者不规范使用抗菌药物引起^[2]。唑类药物的应用导致假丝酵母菌对抗真菌药物的耐药性有所上升^[3],对于唑类药物耐药的患者,棘白菌素类药物是一种治疗选择。但由于极低的肾小球滤过或肾小管分泌物^[4],其治疗泌尿系真菌感染的效果还存在争议。本文报道了1例临床药师参与使用卡泊芬净清除尿路中假丝酵母菌感染的病例,希望为临床治疗提供参考。

1 病例介绍

患者,男,89岁,身高165 cm,体质量约45 kg,主因间断发热伴咳嗽、咳痰1周于2020年12月2日收入首都医科大学附属北京世纪坛医院呼吸内科。1周前患者无明显诱因出现发热,体温最高37.8℃,以午后发热为主,同时伴咳嗽、咳痰,晨起咳嗽明显,咳黄白色黏痰,不易咳出,每日10余口。既往史:冠状动脉粥样硬化性心脏病,2型糖尿病,阿尔茨海默病性痴呆,前列腺增生,泌尿系感染,肠道菌群失调,慢性肾

*通信作者: 韦元元, 硕士, 主管药师, 研究方向: 临床药学。E-mail: weiyu2818@bjsjth.cn

功能不全。入院身体检查:体温 36.5℃, 心率 79 次, 呼吸 18 次, 血压 127/74 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)。

2 治疗经过

患者长期卧床, 留置尿管, 反复肺炎、尿路感染, 近期频繁住院应用抗菌药物。入院后完善相关检查。实验室检查: C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 6.58 mg/L, 降钙素原 (procalcitonin, PCT) 0.07 ng/mL, 血肌酐 (serum creatinine, Scr) 67 μmol/L; 尿常规检查: 潜血 (+++), 酮体 (+), 蛋白 (++), 白细胞 (高倍视野) 74.91 个/HP, 红细胞 >16000 个/μL。反复血尿, 考虑为尿管刺激膀胱引起, 给予患者持续膀胱冲洗治疗。2020 年 12 月 2 日尿培养为热带假丝酵母菌感染, 无发热, 考虑定植菌。12 月 4 日, 患者血尿好转, 继续膀胱冲洗。12 月 7 日患者仍有血尿, 继续膀胱冲洗, 同时留取尿细菌、真菌培养。12 月 9 日, 体温 37.3℃, CRP 52.1 mg/L。12 月 10 日患者发热, 体温最高 38.5℃, 有咳嗽、咳痰。尿培养明确屎肠球菌及热带假丝酵母菌感染, 泌尿系感染明确。药敏结果显示, 屎肠球菌对万古霉素敏感, 热带假丝酵母菌对氟康唑及伏立康唑耐药。临床药师会诊后, 根据药敏结果, 建议给予患者万古霉素 500 mg, 每 12 h 1 次, 静脉滴注; 卡泊芬净 50 mg, 每日 1 次, 负荷剂量 70 mg, 静脉滴注。12 月 24 日, 患者炎症指标下降, CRP 12.71 mg/L, 无发热, 尿中沉渣减少, 尿色澄清, 感染好转。暂停持续膀胱冲洗, 给予每日 2 次膀胱冲洗。患者抗菌药物治疗 12 d, 停用万古霉素及醋酸卡泊芬净。复查尿培养, 未再发现菌丝。2021 年 1 月 6 日, 患者泌尿系感染症状好转, 转入神经内科继续治疗。

3 治疗方案分析与药学监护

3.1 假丝酵母菌尿路感染分析

有文献报道, 从长期住院患者尿液里分离到的最常见微生物中, 假丝酵母菌是导致导管相关性尿路感染的第二大主要病原体^[5]。已确认的危险因素包括近期使用的广谱抗菌药物或免疫抑制剂、糖尿病、长期住院、留置导尿管以及同时并发细菌性尿路感染等^[6]。

尿培养假丝酵母菌感染的患者通常有 2 种情况。

①无症状感染者, 极少需要抗真菌治疗^[7]。②有症状

感染者, 判断感染部位, 上尿路感染以发热、肋腹痛较为多见, 下尿路感染以排尿困难、尿频、尿急较为多见^[8]。本例患者反复泌尿系感染, 出现血尿、发热等症状, 需要抗真菌治疗。

3.2 抗真菌药物的选择与调整

抗真菌药的选择取决于尿液中原型药物浓度。《2016 年美国感染病学会临床实践指南: 念珠菌病的管理》^[9] 推荐氟康唑为治疗假丝酵母菌尿路感染首选药物, 氟康唑耐药可给予两性霉素 B 脱氧胆酸盐 (Amphotericin B deoxycholate, AmB-D) 或氟胞嘧啶。两性霉素 B 是一种多烯类抗真菌药, 主要毒性包括肾毒性、急性输注反应和贫血, 不将其用作主要治疗方法^[7]。氟胞嘧啶通常与 AmB-D 结合使用, 联合治疗受到骨髓毒性的限制。而用作单药, 其耐药性会迅速发展^[7-8]。

本例患者肾功能不全, 估算内生肌酐清除率 42 mL/min, 临床药师未建议给予 AmB-D 和氟胞嘧啶, 而是给予棘白菌素类药物。棘白菌素类药物耐受性良好, 具有低毒高效的特点, 用于肾功能不全的患者无需调整剂量^[10]。由于缺乏临床数据和尿液中浓度低, 其治疗泌尿系真菌感染的效果还存在争议。但在评估棘白菌素类药物组织分布的单剂量和多剂量动物实验研究中, 棘白菌素类药物被证明可迅速、适度地分布肾脏组织中^[11]。Sobel 等^[12] 收集的 6 例有症状复杂性假丝酵母菌尿感染的患者参与卡泊芬净 II ~ III 期临床研究, 成功清除尿液中的假丝酵母菌。也存在卡泊芬净治疗失败的案例^[13]。Pieralli 等^[14] 应用米卡芬净成功治疗了光滑假丝酵母菌严重泌尿败血症感染, 而 Lagrotteria 等^[15] 也应用米卡芬净成功治疗 2 例光滑假丝酵母菌和 1 例耐唑类的白色假丝酵母菌尿路感染病例。

本例患者长期住院卧床, 反复泌尿系感染。2020 年 12 月 3 日出现血尿、尿沉渣症状, 12 月 9 日出现发热症状, 考虑为上升途径引起的复杂性上尿路泌尿道感染。12 月 10 日药敏结果显示热带假丝酵母菌对氟康唑及伏立康唑耐药, 临床药师建议给予醋酸卡泊芬净治疗。棘白菌素类药物对大多数假丝酵母菌属均具有快速杀菌作用^[16]。卡泊芬净血浆蛋白的结合率达到 97%, 清除半衰期为 40~50 h。通过水解和缓慢的 N-乙酰化作用转变为 2 种非活性代谢产物, 从而

进行肝代谢^[17]。泌尿道感染,特别是涉及下尿路的感染,通常是浅表性的,治疗取决于尿液中的抗菌药物的浓度。相反,涉及肾脏和膀胱浸润性实质性感染治疗取决于血清和组织中抗菌药物的浓度^[12]。尽管棘白菌素类药物的尿液浓度较低,但它具有高的蛋白结合能力,可以很好地分布在肾脏组织和膀胱中^[18]。有症状的假丝酵母菌尿路感染可能代表了许多高危患者复杂性上尿路泌尿道感染,对于唑类耐药、肾功能不全的患者,棘白菌素类药物起到一定的治疗效果。

3.3 药学监护

在患者治疗期间,临床药师对其进行了用药监护。氟康唑是治疗假丝酵母菌泌尿道感染首选药物,患者2020年12月10日药敏结果显示热带假丝酵母菌对氟康唑及伏立康唑耐药。临床药师建议给予醋酸卡泊芬净治疗,通过会诊对此类患者进行鉴别筛选确认。同时监测症状及体征的改善情况以评价药物疗效,如体温、CRP、PCT是否下降,尿液的颜色和尿中沉渣是否有变化,以评估抗感染效果。复杂性尿路感染抗感染治疗的疗程至少10~14 d,患者症状好转,抗感染疗程达到治疗天数后,药师及时提示医师停用抗菌药物,防止二重感染。停药10~14 d后需行中段尿培养以明确细菌是否清除^[19]。棘白菌素类药物最常报道的不良反应是转氨酶和碱性磷酸酶出现轻度无症状升高,还存在输注和超敏反应:包括静脉炎、皮疹、瘙痒、支气管痉挛等,这些反应一般为暂时性的,通过减慢滴注速率或进一步稀释滴注射液予以处理^[20]。临床药师在整个用药过程中对疗效以及可能出现的症状进行了监测,未发现不良反应。

通过本例患者治疗分析发现,对于肾功能不全、多重耐药的假丝酵母菌尿路感染的患者,棘白菌素类药物也是一种选择。临床药师查阅国内外的相关文献,结合患者的泌尿系感染症状与国外一些使用棘白菌素类药物成功清除尿路中假丝酵母菌的案例,发现复杂性尿路感染如果涉及侵袭性肾脏和膀胱的上尿路感染时,治疗上取决于抗菌药物在血清和组织(相对于尿液)的浓度。棘白菌素类药物具有高的蛋白结合能力,可以很好地分布在肾脏组织和膀胱中。它的组织渗透以及其杀真菌作用机制可能在假丝酵母菌尿的管理中起重要作用。

【参考文献】

- [1] 陈楠. 尿路感染的抗真菌治疗[J]. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11(2):119-120.
- [2] 邢昌赢,沈冬云. 复杂性尿路感染的诊断与治疗[J]. 中华全科医学, 2015, 13(8): 1215-1216.
- [3] 程卯袁,夏冰. 假丝酵母菌尿路感染临床观察及耐药性分析[J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(7):840-841.
- [4] Hof H. [Candiduria! What now? : Therapy of urinary tract infections with Candida][J]. Urologe A, 2017, 56(2):172-179.
- [5] Padawer D, Pastukh N, Nitzan O, et al. Catheter-associated candiduria: risk factors, medical interventions, and antifungal susceptibility[J]. Am J Infect Control, 2015, 43(7):e19-e22.
- [6] Gajdács M, Dóczy I, Ábrók M, et al. Epidemiology of candiduria and Candida urinary tract infections in inpatients and outpatients: results from a 10-year retrospective survey [J]. Cent European J Urol, 2019, 72(2):209-214.
- [7] Thomas L, Tracy CR. Treatment of fungal urinary tract infection[J]. Urol Clin North Am, 2015, 42(4):473-483.
- [8] Kauffman CA. Diagnosis and management of fungal urinary tract infection[J]. Infect Dis Clin North Am, 2014, 28(1):61-74.
- [9] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, 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):e1-e50.
- [10] 张诗琪,程德云. 棘白菌素类抗真菌药物的临床应用进展[J]. 医学综述, 2020, 26(5):989.
- [11] Kane LE, Muzevich KM. Micafungin in the treatment of candiduria: a case series[J]. Med Mycol Case Rep, 2016, 11:5-8.
- [12] Sobel JD, Bradshaw SK, Lipka CJ, et al. Caspofungin in the treatment of symptomatic candiduria[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(5):e46-e49.
- [13] Malani, Anurag N. Failure of caspofungin for treatment of candida glabrata candiduria: case report and review of the literature[J]. Infect Dis Clin Pract, 2010, 18(4):271-272.
- [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, 5:1-3.
- [15] Lagrotteria D, Rotstein C, Lee CH. Treatment of candiduria with micafungin: a case series[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2007, 18(2):149-150.
- [16] Aguilar-Zapata D, Petraitiene R, Petraitis V. Echinocandins: the expanding antifungal armamentarium [J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(Suppl 6):S604-S611.
- [17] Dongmo Fotsing LN, Bajaj T. Caspofungin [EB/OL]. (2020-11-03)[2021-02-18]. <http://www-ncbi-nlm-nih-gov-s.lib.bfh.com.cn:8118/books/NBK545140/>.
- [18] 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.
- [19] 陈楠,陈晓农. 复杂性尿路感染的诊断与治疗[J]. 中华全科医师杂志, 2005, 9:11-12.
- [20] Denning DW. Echinocandin antifungal drugs[J]. Lancet, 2003, 362(9390):1142-1151.

收稿日期:2022-01-05 本文编辑:李君肇