

两性霉素B脂质体治疗早产儿侵袭性念珠菌感染的药学实践四例

张献,冯欣*

首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院 药事部,北京 100026

【摘要】 早产儿是侵袭性念珠菌病高危群体。本文介绍药师参与的4例侵袭性念珠菌病早产儿的治疗过程,通过查阅相关文献,协助医师遴选抗真菌药物,确定早产儿剂量,预判疗程,识别ADR,及时评估药物的有效性和安全性。最终药师成功干预3例患儿的治疗方案,患儿转归良好,1例患儿转院治疗。

【关键词】 侵袭性念珠菌感染;两性霉素B脂质体;早产儿;药学服务

【中图分类号】 R969.3;R978.5

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2023)11-0033-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.11.007

Pharmaceutical practice of participating in treatment of invasive fungal infections in four premature infants with liposomal amphotericin B

ZHANG Xian, FENG Xin*

Department of Pharmacy, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing 100026, China

【Abstract】 Preterm infants are at high risk for invasive candidiasis (IC). In this paper, pharmacists involved in the treatment of four preterm infants infected with IC. By consulting relevant literature, they assisted doctors in selecting antifungal drugs, determining the drug dosages, predicting the course of treatment, identifying adverse drug reactions, and evaluating the effectiveness and safety of antifungal drugs. Finally, the pharmacists successfully intervened in the treatment of three infants with good outcomes, and one infant was transferred to another hospital for treatment.

【Key words】 invasive candidiasis infections; liposomal amphotericin B; premature infants; pharmaceutical care

随着早产儿存活率逐年提升,新生儿侵袭性真菌感染(invasive fungal infection, IFI)发生率也随之上升,成为新生儿晚发型败血症的第3位原因^[1],也是新生儿重症监护病房(neonatal intensive care unit, NICU)发病和死亡的重要原因,尤其是超低出生体重儿(出生体质量<1000 g)和极低出生体重儿(very low birth weight, VLBW, 出生体质量<1500 g)^[2]。NICU中的IFI发生率为2.42%,其中早产儿占73.5%,低出生体重儿(low birth weight, LBW, 出生体质量<2500 g)占75.5%,大多数IFI由念珠菌引起,称侵袭性念珠菌病(invasive candidiasis, IC)。研究表明IFI

病原体排名前3位分别是白色假丝酵母菌、近平滑假丝酵母菌和光滑假丝酵母菌^[1]。早产儿尤其是超低出生体重儿的免疫功能低下,皮肤上皮和黏膜屏障发育不良,加上广谱抗菌药、全肠外营养、气管插管、经外周静脉穿刺的中心静脉导管等应用,皮肤完整性等宿主防御机制受损,因此NICU早产儿易成为IC高危群体^[3]。常见IFI包括肺炎、脑膜炎和尿路感染^[3]。早产儿发生念珠菌菌血症时,约5%~9%会发生念珠菌性脑膜炎^[4]。本文通过分析药师参与4例IC患儿的治疗过程,探讨药师对早产儿实施药学监护的切入点,为早产儿药学服务提供参考。

*通信作者:冯欣,硕士,主任药师,研究方向:临床药学。E-mail: fengxin1115@ccmu.edu.cn

1 病例介绍

1.1 病例1

患儿,女,胎龄30周,因早产、呼吸困难于头旁低流量吸氧下转入NICU。出生体质量1250 g。入院诊断为VLBW,早产适于胎龄儿。予保暖、维持内环境稳定及静脉营养治疗。入院第11天,患儿无创呼吸机下出现呼吸暂停、血氧下降,予有创呼吸机支持治疗,血常规示白细胞计数(white blood cell, WBC) $11.01 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比(neutrophilic granulocyte%, N%)84.1%,血小板计数(platelet, PLT) $57 \times 10^9/L$,血清淀粉样蛋白59.4 mg/L, IL-6 181.5 ng/L,降钙素原0.87 mg/L, C反应蛋白(C reactive protein, CRP)11.7 mg/L,脑脊液及尿培养均为阴性,临床诊断新生儿晚发型败血症,予美罗培南、万古霉素及氟康唑抗感染,予血液制品支持治疗;入院第12天,患儿自主呼吸好,更换为无创呼吸机辅助呼吸;入院第13天,患儿血培养回报光滑念珠菌,对两性霉素B、氟胞嘧啶、伏立康唑、氟康唑均敏感,对伊曲康唑中介,血常规示WBC $12.22 \times 10^9/L$, N% 13.2%, PLT $22 \times 10^9/L$,入院第10天血生化示ALT < 6 U/L, AST 18.1 U/L,经与药师讨论,考虑48 h抗感染治疗疗效不佳,故停用美罗培南及氟康唑,加用头孢他啶及临床采用两性霉素B脂质体;入院第14天ALT 183.3 U/L, AST 80.2 U/L,由于采血时两性霉素B脂质体并未给药,考虑肝功能损害为真菌感染所致,故停用万古霉素及头孢他啶,同时予谷胱甘肽治疗,3 d后感染指标及肝功逐渐好转;入院第17天,患儿自主呼吸好,撤呼吸机后呼吸平稳、血气正常,血培养、脑脊液转阴,抗真菌疗程3周,生命体征平稳,准予出院。

1.2 病例2

患儿,女,胎龄33周,因早产入院。出生体质量1615 g。入院诊断为早产小于胎龄儿、LBW。入院后给予保暖、监护,入院第12天患儿出现发热,CRP升高,给予头孢吡肟与氟康唑,入院第17天,血培养示白色念珠菌,对两性霉素B等均敏感,脑脊液检查示WBC $86 \times 10^6/L$,脑脊液及尿培养阴性,补充诊断:败血症、脑膜炎、肺炎,临床采用两性霉素B脂质体与氟康唑联合抗真菌。入院第29天再次出现病情变化,

血培养示阴沟肠杆菌,停头孢吡肟,加用美罗培南治疗。入院第30天,肌酐及尿素氮升高,药师建议停两性霉素B脂质体,改为氟康唑。患儿病情逐渐好转,多次复查脑脊液及血培养均阴性,胸部X线提示肺炎吸收,血常规及肝肾功能正常,准予出院,抗真菌疗程5周。

1.3 病例3

患儿,男,胎龄32周,因双胎早产入院。出生体质量1545 g。患儿出生时母存早破水4 d, WBC $34.27 \times 10^9/L$, N% 54.7%,入院诊断为肺炎,早产适于胎龄儿, LBW。分别予头孢他啶、美罗培南、氟康唑抗感染治疗,患儿仍发热,出生第9天血培养示白色念珠菌,对氟康唑耐药,对两性霉素B敏感,尿培养阴性,诊断新生儿白色念珠菌败血症,氟康唑使用2 d后,仍有体温波动,最高体温38℃,停氟康唑改为两性霉素B脂质体治疗,第11天PLT回升,CRP下降。出生第14天,予撤有创呼吸机改为无创呼吸机,第15天WBC $10.87 \times 10^9/L$, N% 28.5%, PLT $183 \times 10^9/L$, CRP 4 mg/L,脑脊液检查示WBC $28.0 \times 10^6/L$,脑脊液-葡萄糖1.24 mmol/L,胃液分泌物培养见到类酵母样真菌,脑脊液培养结果待回报。患儿存白色念珠菌败血症,脑脊液常规示WBC升高,脑脊液生化示葡萄糖低于正常值50%,考虑存在真菌性脑膜炎,药师建议临床采氟胞嘧啶与两性霉素B脂质体联合治疗,由于该方案常导致骨髓毒性,需对氟胞嘧啶进行血药浓度监测,临床未采纳,后因家属要求,转院诊治。

1.4 病例4

患儿,男,胎龄31周,因早产入院,出生体质量1435 g,诊断早产适龄儿,VLBW。入院17天患儿出现体温升高,CRP增高,考虑晚发型感染。完善血培养后给予美罗培南,第18天小儿出现呼吸困难,肤色发暗,CRP增高,血象增高,血培养示白色念珠菌,对氟康唑、两性霉素B敏感,对氟胞嘧啶中介,对伊曲康唑耐药,诊断晚发型真菌败血症,予氟康唑和两性霉素B脂质体联合治疗14 d。第24天患儿停氧后一般情况好,喂养耐受,未见呼吸困难及血氧下降,血培养及脑脊液培养均阴性,药师建议停用美罗培南及两性霉素B脂质体,继予氟康唑单药治疗,临床采纳。第30天患儿肤色改变,四肢发凉,WBC下降、CRP升高,完善血培养后予美罗培南治疗,血培养回报阴沟肠杆

菌对美罗培南敏感,诊断败血症,继续当前治疗。患儿病情逐渐好转,多次复查脑脊液及血培养均阴性,血常规及肝肾功能正常,准予出院,抗真菌疗程5周。

2 讨论

2.1 早产儿抗侵袭性真菌感染的选药策略

我国早产儿抗真菌药物治疗尚无共识或指南。美国感染病学会2016年发布的《念珠菌处理临床指南》^[5]推荐新生儿IC首选两性霉素B脱氧胆酸盐(amphotericin B deoxycholate, AmBd),在排除肾脏受累时可选两性霉素B脂质体作为替代方案,但必须权衡利弊,两性霉素B脂质体具有良好脑脊液穿透性但尿中浓度较低,AmBd与之相反。与欧洲临床微生物与感染性疾病学会指南观点相同,亦建议IC早产儿都应接受血源性念珠菌性脑膜炎的治疗^[6]。AmBd由于肾毒性、低钾血症等不良反应,应用受到限制^[7-8],两性霉素B脂质体较AmBd对机体产生的细胞毒性可降低70多倍,现已广泛应用于早产儿IFI治疗^[7,9]。也有学者认为两性霉素B脂质体仅适用于AmBd输注过程中出现输液相关反应或肾功能障碍的婴儿^[2]。一项纳入730例血、尿或脑脊液假丝酵母菌培养阳性婴儿的多中心回顾性研究发现,两性霉素B脂质体治疗组的死亡率高于AmBd组(29% vs 18%; $P = 0.01$)^[10]。疗效差异可能与两性霉素B脂质体未充分渗透到肾脏、早产儿剂量不足或未知混杂因素有关。由于这些研究结果相互矛盾^[7,9-10],未来还需要对两性霉素B脂质体进行随机对照试验来验证有效性。

文中4例均为诊断IC早产儿,抗真菌初始治疗选择氟康唑。该药易筛选出耐药的克柔假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌和近平滑假丝酵母菌,因此不建议作为IC经验用药。但对于未接受其预防治疗的患儿,氟康唑是替代两性霉素B的合理选择,也是治疗敏感IC、预防早产儿IFI一线用药^[5]。由于国内念珠菌大多对氟康唑敏感,且价格便宜,常以氟康唑为首选药。

病例1血培养示氟康唑敏感的光滑念珠菌,并治疗48 h后疗效不佳,早产儿肝肾功能发育不完全,药师建议调整为两性霉素B脂质体^[4]。如治疗3 d后肝功能异常持续进展且除外脑膜炎可能,可选在脑脊液和尿液中浓度较低的卡泊芬净。该药用于因药物毒

性或耐药而不能使用氟康唑或两性霉素B的IC^[2,5,11]。病例2予氟康唑联合两性霉素B脂质体使用13 d后,小儿疑似出现ADR,药师考虑联合方案并不优于单药治疗^[5]。病例3患儿感染念珠菌败血症并继发脑膜炎,尽早启用两性霉素B与氟胞嘧啶联合治疗可能更好^[12]。病例4提醒药师为IC早产儿尤其是VLBW遴选药物需要考虑细菌和真菌的混合感染^[13-14]。最终3例患儿转归良好,1例患儿转院治疗。

2.2 早产儿两性霉素B脂质体用药剂量

国内外对于早产儿应用两性霉素B脂质体剂量并无统一推荐^[15]。《念珠菌处理临床指南》^[5]推荐3~5 mg/(kg·d)^[5]。《Neofax》^[16]及欧洲临床微生物与感染性疾病学会指南推荐^[6]2.5~7.0 mg/(kg·d)。但我国《实用新生儿学》^[17]推荐0.5~1 mg/(kg·d)。国内学者^[18]提出早产儿首剂0.1 mg/(kg·d),后每天或隔天加0.1 mg,剂量增至1.0~3.0 mg/(kg·d)。

病例1和3的起始剂量为0.1 mg/(kg·d),以0.1 mg/(kg·d)递增至1~5 mg/(kg·d),病例2和4的起始剂量为3 mg/(kg·d),以1 mg/(kg·d)递增至5 mg/(kg·d)。药师在病例2~4中没有给出剂量建议,而是通过这3例积累了两性霉素B脂质体用药监护、ADR鉴别、联合治疗的必要性等用药经验,在随后发生的案例1中给出了合理化剂量建议。用药干预工作的前置,也体现了早产儿药学监护工作日趋成熟。

病例2中ADR可能与两性霉素B脂质体剂量偏大有关。有病例报道提及1例早产儿使用两性霉素B脂质体出现左心收缩功能不全,血药浓度高于已知平均血药浓度10倍,早产儿代谢差异大可能是造成该药心脏毒性的原因^[19]。

早产儿两性霉素B脂质体数据仅限于病例报告和病例系列研究^[20],因此患者群体、医疗管理手段和研究方法不同导致无法获知最佳剂量。早产儿与足月儿在IFI病理生理和药物药动学存在显著不同,所以需要进一步评估现有剂量方案的有效性和安全性^[15]。

2.3 两性霉素B脂质体用药监护点

即使早产儿对两性霉素B脂质体耐受性良好,也应制订药学监护计划,包括①实验室指标监护:每日或隔日监测血清电解质(包括钾、镁),每日或隔日监测血清肌酐(若情况稳定改为每周2次),每周2次监测血常规(若情况稳定改为每周1次),每周2次监测

肝酶(若情况稳定改为每周1次)。
②常见ADR:一过性尿素氮或血肌酐升高、一过性低钾血症或肝毒性。
③注意事项:药物稀释浓度不宜大于0.15 mg/mL、减慢滴速不得超过30滴/min、遮光输注。
④疗程:对于单纯IC、导管相关性IC(随中心导尿管拔除)、尿路感染(两性霉素B脂质体不适宜)等没有明显转移性并发病的IFI,病原学检查转阴并且症状消失后用药14 d;中枢神经系统感染,疗程>3周;伴局灶性感染的复杂IC(心内膜炎、肾),疗程4~6周^[2]。

综上所述,国内外早产儿IC治疗方案仍未达成共识,需要药师积极参与,协助临床制定安全有效的剂量,预估疗程,辨别ADR,评估抗真菌药的有效性和安全性,减少皮质激素、抑酸剂等暴露,为促进早产儿合理用药贡献力量。

【参考文献】

- [1] 陈海花,崔杰,唐洪怡,等. 新生儿重症监护病房患儿侵袭性真菌感染流行病学变迁[J]. 中华围产医学杂志, 2017, 20(8): 577-582.
- [2] Weimer K, Smith PB, Puia-Dumitrescu M, et al. Invasive fungal infections in neonates: a review[J]. *Pediatr Res*, 2022, 91(2): 404-412.
- [3] Bennett JE. Invasive candidiasis in very premature neonates: Tiny tots with big problems[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(7): 928-929.
- [4] Kilpatrick R, Scarrow E, Hornik C, et al. Neonatal invasive candidiasis: updates on clinical management and prevention[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2022, 6(1): 60-70.
- [5] 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.
- [6] Hope WW, Castagnola E, Groll AH, et al. ESCMID* Guideline for the Diagnosis and Management of Candida Diseases 2012: Prevention and Management of Invasive Infections in Neonates and Children Caused by Candida Spp[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18: 38-52.
- [7] 梁红,周伟,魏谋,等. 两性霉素B脂质体治疗早产儿侵袭性真菌感染的疗效[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(8): 596-598.
- [8] Turkova A, Roilides E, Sharland M. Amphotericin B in neonates: deoxycholate or lipid formulation as first-line therapy - is there a 'right' choice? [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2011, 24(2): 163-171.
- [9] Fortmann I, Hartz A, Paul P, et al. Antifungal treatment and outcome in very low birth weight infants: a population-based observational study of the German neonatal network[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2018, 37(11): 1165-1171.
- [10] Ascher SB, Smith PB, Watt K, et al. Antifungal therapy and outcomes in infants with invasive Candida infections[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2012, 31(5): 439-443.
- [11] Auriti C, Goffredo BM, Ronchetti MP, et al. High-dose micafungin in neonates and young infants with invasive candidiasis: Results of a phase 2 study[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(4): e2420-e2494.
- [12] Lestner JM, Smith PB, Cohen-Wolkowicz M, et al. Antifungal agents and therapy for infants and children with invasive fungal infections: a pharmacological perspective[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75(6): 1381-1395.
- [13] Mpakosi A, Siopi M, Demetriou M, et al. A fatal neonatal case of fungemia due to *Exophiala dermatitidis*-case report and literature review[J]. *BMC Pediatr*, 2022, 22(1): 482.
- [14] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(9): 1267-1284.
- [15] Iosifidis E, Papachristou S, Roilides E. Advances in the treatment of mycoses in pediatric patients [J]. *J Fungi (Basel)*, 2018, 4(4): 115.
- [16] Young TE, Mangum B. Neofax [M/OL]. (2020-05-07) [2023-08-17]. <https://zlib.pub/book/neofax-2020-75ln2du1k350>.
- [17] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第5版. 北京:人民卫生出版社, 2019.
- [18] 黄方俊,熊涛,唐军. 早产儿侵袭性真菌感染药物预防策略的研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2022(10): 1171-1177.
- [19] 朱彦,李志玲,孟琳懿,等. 注射用两性霉素B脂质体致早产儿左心收缩功能不全1例[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(4): 402-403.
- [20] Lowe CD, Sainato RJ, Stagliano DR, et al. Primary cutaneous mucormycosis in an extremely preterm infant successfully treated with liposomal amphotericin B [J]. *Pediatr Dermatol*, 2017, 34(3): e116-e119.

收稿日期:2023-07-27

本文编辑:郭美晨