

· 药物与临床 ·

1 例米卡芬净治疗有氟康唑暴露史念珠菌血症的病例分析及相关文献复习

秦又发¹, 张庆², 刘莉³ (1. 东莞市第三人民医院药学部, 广东 东莞 523326; 2. 南方医科大学附属南方医院药学部, 广州 510515; 3. 湖北医药学院附属随州医院药学部, 湖北 随州 441300)

[摘要] **目的** 探讨临床药师参与有氟康唑暴露史念珠菌血症患者治疗的对策及效果, 为临床有效控制此类感染提供参考。**方法** 在伏立康唑治疗该病患者效果不佳的情况下, 临床药师建议采用米卡芬净抗念珠菌治疗。**结果** 患者的念珠菌感染得到有效控制。**结论** 米卡芬净能有效治疗近期(<30 d)有氟康唑暴露史的念珠菌血行感染。临床药师参与临床治疗实践, 协助制订个体化治疗方案, 有利于提高临床药物治疗水平。

[关键词] 米卡芬净; 氟康唑暴露; 念珠菌血症; 棘白菌素类

[中图分类号] R978.5; R519

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2016)02-0181-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.02.022

Clinical analysis of 1 case of micafungin treatment : fluconazole-exposed candidemia and review of related literature

QIN Youfa¹, ZHANG Qing², LIU Li³ (1. Department of Pharmacy, Third people's Hospital of Dongguan, Dongguan 523326, China; 2. Department of Pharmacy, Nanfang Hospital Affiliated to Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 3. Department of Pharmacy, Suizhou Hospital of Hubei Medicine College, Suizhou 441300, China)

[Abstract] **Objective** To investigate countermeasures and effects of clinical pharmacists participating in the treatment for fluconazole-exposure candidemia, and to provide reference for infectious control in the clinic. **Methods** Clinical pharmacists used their professional knowledge and suggested utilizing micafungin to treat candidemia, when voriconazole was ineffective in a patient with candidemia and fluconazole exposure history. **Results** The patient's candida bloodstream infection was finally controlled. Clinical pharmacists were highly complimented from the doctors, nurses and patients. **Conclusion** Micafungin is effective in treatment of candidemia with a recent (<30 days) fluconazole exposure history. The participation of clinical pharmacists is helpful to develop individual medicinal therapy in clinical treatment and can improve therapeutic effects.

[Key words] micafungin; fluconazole-exposure; candidemia; echinocandins

念珠菌血症是由念珠菌所致的血源性感染, 其中, 白念珠菌为最常见病原菌, 约占近 80%^[1], 其已经成为医院内血行感染最常见的第 4 位病原菌, 致死率可高达 40%^[2,3]。本例为颅脑手术后导致的白念珠菌血行感染, 初始使用氟康唑抗真菌治疗 6 d, 症状好转即停药。当出现血流播散性肺部感染症状时, 使用伏立康唑治疗无效, 换用米卡芬净后, 感染症状逐步得到控制。现结合病例复习相关文献, 分析如下。

1 病例介绍

患者, 男, 28 岁, 65 kg, 因“反复头晕、头痛半

年, 加重并呕吐后晕倒一次”于 2013 年 8 月 28 日入住南方医科大学附属南方医院神经外科, 诊断为: 双侧侧脑室内巨大肿瘤, 分别于 9 月 4 日和 9 月 11 日在全麻下行双侧侧脑室肿瘤切除术和左侧额部硬膜外血肿清除。术后第 9 天患者出现高热、寒战, 体温最高达 39.6℃, 血常规示: 白细胞计数(WBC)明显升高, 血培养检出白念珠菌, 患者对两性霉素 B、氟康唑、氟胞嘧啶、伊曲康唑均敏感, 因而加用氟康唑抗真菌治疗。治疗 6 d 后, 患者体温、血常规恢复正常而停药。10 月 8 日患者再次出现发热, 体温最高达 38.9℃, 并出现咳嗽、咳痰症状, 双肺听诊可闻及广泛湿性啰音。血常规示 WBC 再次升高, 胸片示: 两肺炎症, 右侧胸腔积液。换用伏立康唑(0.2 g, iv gtt, q12h)+美罗培南(1.0 g, iv gtt, q8h)抗感染治疗, 但效果不佳, 患者仍有发热、咳嗽、咳痰, 遂于 10

[作者简介] 秦又发, 硕士, 主管药师. Tel: 15807699541; E-mail: qinyoufaqwerty@163.com

月16日转入呼吸内科。

10月22日患者仍发热,体温最高达38.3℃,仍有咳嗽,双下肺听诊可闻及明显干、湿性啰音。胸部CT检查示:①双肺炎症;②双肺内可见多发小斑片状、结节状密度增高影;③右侧胸腔积液较前增多。血常规示:WBC变化不明显,血浆G试验120.3 pg/ml。支气管灌洗液真菌培养检出:白念珠菌,对氟康唑耐药,而对两性霉素B、氟胞嘧啶、伊曲康唑均敏感。医师申请全院大会诊。考虑患者感染仍未得到控制,而伏立康唑同氟康唑之间可能存在交叉耐药,临床药师建议换用棘白菌素药物——米卡芬净抗真菌治疗。医师采纳建议,调整抗感染治疗方案为米卡芬净+氨曲南。具体治疗方案详见表1,实验室指标及体温变化情况见表2。患者体温高峰逐渐下降,于10月25日体温恢复正常(36.7℃)。11月5日,患者连续2次血培养未检出细菌及真菌,1次痰真菌培养未检出真菌。11月6

日患者血常规、G试验结果均正常,C反应蛋白(CRP)降到20.3 mg/L,临床症状好转,间有咳嗽、无痰,双下肺听诊可闻及少量湿性啰音。家属要求转当地医院治疗,给予办理出院。嘱在当地医院继续抗真菌治疗(降阶梯治疗选用伏立康唑0.2 g, po, q12h),待肺部炎症吸收后,仍需抗真菌治疗2周。

表1 患者住院期间抗菌药物使用情况

药物名称	用量	用法	起止时间
注射用头孢呋辛	3 g	iv gtt bid	09-04 至 09-12
注射用头孢曲松	2 g	iv gtt q12h	09-13 至 09-28
注射用万古霉素	50 mg	iv gtt q6h	09-21 至 10-07
注射用氟康唑	0.4 g	iv gtt q12h	09-23 至 09-28
注射用头孢哌酮舒巴坦	1.5 g	iv gtt q12h	09-29 至 10-07
注射用伏立康唑	0.2 g	iv gtt q12h	10-08 至 10-21
注射用美罗培南	1.0 g	iv gtt q8h	10-08 至 10-21
注射用米卡芬净	150 mg	iv gtt qd	10-22 至 11-06
注射用氨曲南	2 g	iv gtt bid	10-22 至 11-06

表2 患者住院期间相关实验室指标及体温变化情况

实验室指标及体温	09-04	09-12	09-21	09-25	09-28	10-07	10-16	10-21	10-28	11-06
WBC($\times 10^9/L$)	5.25	10.90	22.32		9.87	15.00		13.76		9.49
N(%)	87.70	77.10	76.90		77.20	79.90		67.30		57.40
CRP($\rho_B/mg \cdot L^{-1}$)		14.90			131.90	73.70		26.00		20.30
降钙素原($\rho_B/ng \cdot ml^{-1}$)		0.05			0.138	0.188				
G试验($\rho_B/pg \cdot ml^{-1}$)						120.30		699.30		<10
体温($t/^\circ C$)	37.80	37.50	40.20	37.50	37.00	38.90	38.60	37.90	36.90	36.30

2 讨论与分析

从无生命危险的皮肤黏膜感染发展到能侵袭身体中任意器官的念珠菌血症,念珠菌属是引发人类侵袭性真菌感染的最常见病原菌,而白念珠菌是其中最常见的致病菌。有研究表明,ICU患者发展为念珠菌血症的高危因素有:中心静脉导管、假体材料、全身抗菌药物使用超过4 d、入住ICU1~4 d、全肠外营养、任何形式的透析、入住ICU7 d行较大的手术、胰腺炎、全身使用糖皮质激素/免疫抑制药或中性粒细胞减少^[4,5]。本例患者具有其中4项危险因素,同时在颅脑手术后出现高热,血培养示白念珠菌(+),以及在使用强效抗G⁺菌、G⁻菌及厌氧菌的药物(万古霉素、美罗培南)治疗后,感染症状未见明显好转,故该患者念珠菌血症的诊断是明确的。白念珠菌在无生命的物体表面大面积依附生长的能力较强,因此,我们推测患者血液中的念珠菌可能为手术以及各种插管操作带入,而从影像学表现来看,肺部念珠菌感染为血源播散的可能性大。

对于非中性粒细胞缺乏患者白念珠菌血症的治疗,《热病:桑福德抗微生物治疗指南》^[6]推荐的首选方案是氟康唑,疗程是末次血培养阳性后14 d。而该患者在初始用氟康唑抗真菌治疗6 d,症状好转后即停药,这可能是患者随后再次出现高热、寒战以及出现血源播散性肺部真菌感染的原因。然而令人意外的是,在换用敏感药物伏立康唑抗真菌治疗后,患者的感染症状并没有得到很好控制。通过复习相关文献,推测可能的原因有以下几点:①有研究证实,氟康唑暴露会导致唑类药物不敏感菌株如光滑念珠菌、克柔念珠菌^[7]以及氟康唑耐药菌株的增多^[8],而光滑念珠菌仅需暴露于氟康唑4 d,即可获得对氟康唑、伏立康唑、伊曲康唑稳定的耐药性^[9]。Lortholary等^[10]通过对2441位念珠菌血症患者血液中分离出的念珠菌进行药敏测试发现,近期暴露于氟康唑的患者血液中氟康唑耐药菌株的检出率高达34.6%,显著高于卡泊芬净耐药菌株的检出率(9.4%)。②唑类药物之间具有交叉耐药性,有个案报道^[11],在念珠菌血症中分离出一株光滑念珠菌,

在经历一段时间的氟康唑治疗后,对目前可用的唑类药物均耐药。同时,体外研究也证实 28 株氟康唑耐药菌株中有 9 株同时对伏立康唑耐药^[11]。③ Chang 等^[12]通过对从台湾中部某医学中心 2004—2006 年诊治的念珠菌血症患者血液中分离出的念珠菌进行培养发现,24 h 后,伏立康唑对分离的 152 株菌株的 MIC 值范围为 0.03~0.5 mg/L。而培养 48 h 后, MIC 值的范围变为 0.03~16 mg/L,其中有 10 株热带念珠菌和 2 株白念珠菌对伏立康唑耐药。同时进行的对米卡芬净和阿尼芬净的药敏试验发现,培养 24 h,阿尼芬净和米卡芬净对 2 种棘白菌素的 MIC 值范围均在 0.016~2 mg/L。这提示我们,米卡芬净在体外的抗菌活性优于伏立康唑。④ 棘白菌素类药物对氟康唑耐药白念珠菌、克柔念珠菌及光滑念珠菌仍具有较强的杀菌活性,血药浓度 ≤ 2 mg/L 时,仍可抑制 100% 的菌株^[13]。有研究证实^[14],米卡芬净在体外对氟康唑固有或获得耐药性的念珠菌具有良好的抗菌活性,且相对于伏立康唑,米卡芬净注射剂型具有更少的药物相互作用和更小的肝、肾毒性^[4]。

患者被诊断为白念珠菌血源性感染后,主治医师加用了血必净注射液,该药是从赤芍、当归、川芎、红花和丹参等五味中药中提取有效成分制成,具有对抗细菌毒素、降低内毒素(LPS)水平、抑制多种炎症介质释放、调节免疫功能、清除氧自由基和改善微循环的作用,广泛用于血源性感染的治疗^[15],对控制感染起到了一定的辅助作用。

3 小结

该患者在换用伏立康唑治疗后,感染症状并未得到很好的控制。临床药师通过查阅相关指南和文献,考虑唑类药物之间可能存在交叉耐药,建议换用米卡芬净抗真菌治疗,取得了较好效果。在调整治疗方案的同时,临床药师还对米卡芬净可能引发的静脉炎、关节炎、血管性神经水肿、荨麻疹以及腹泻、稀便等胃肠道反应进行了监护。并建议患者做眼科检查,如出现视力变化应及时通知医师。

【参考文献】

[1] Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem [J]. Clin Microbiol Rev, 2007, 20(1): 133-163.
[2] Anunnatsiri S, Chetchotisakd P, Mootsikapun P. Fungemia in non-HIV-infected patients: a five-year review. [J]. Int J

Infect Dis, 2009, 13(1): 90-96.
[3] Playford EG, Lipman J, Sorrell TC. Management of invasive candidiasis in the intensive care unit. [J]. Drugs, 2010, 70(7): 823-839.
[4] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. [J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(5): 503-535.
[5] Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit [J]. Crit Care Med, 2006, 34(3): 857-863.
[6] Sanford JP. 热病: 桑福德抗微生物治疗指南[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2011: 73.
[7] Prasad PA, Fisher BT, Coffin SE, et al. Pediatric risk factors for candidemia secondary to and species [J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2013, 2(3): 263-266.
[8] Shah DN, Yau R, Lasco TM, et al. Impact of prior inappropriate fluconazole dosing on isolation of fluconazole-nonsusceptible *Candida species* in hospitalized patients with candidemia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(6): 3239-3243.
[9] Borst A, Raimer MT, Warnock DW, et al. Rapid acquisition of stable azole resistance by *Candida glabrata* isolates obtained before the clinical introduction of fluconazole [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(2): 783-787.
[10] Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sithon K, et al. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(2): 532-538.
[11] Magill SS, Shields C, Sears CL, et al. Triazole cross-resistance among *Candida spp.*: case report, occurrence among bloodstream isolates, and implications for antifungal therapy [J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(2): 529-535.
[12] Chang TP, Ho MW, Yang YL, et al. Distribution and drug susceptibilities of *Candida species* causing candidemia from a medical center in central Taiwan [J]. J Infect Chemother, 2013.
[13] Pfaller MA, Diekema DJ, Ostrosky-Zeichner L, et al. Correlation of MIC with outcome for *Candida species* tested against caspofungin, anidulafungin, and micafungin: analysis and proposal for interpretive MIC breakpoints [J]. J Clin Microbiol, 2008, 46(8): 2620-2629.
[14] Messer SA, Diekema DJ, Boyken L, et al. Activities of micafungin against 315 invasive clinical isolates of fluconazole-resistant *Candida spp.* [J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(2): 324-326.
[15] 胡晶, 商洪才, 李晶, 等. 血必净注射液治疗脓毒症的系统评价 [J]. 解放军医学杂志, 2010(1): 9-12.

[收稿日期] 2014-08-02 [修回日期] 2015-08-28
[本文编辑] 李睿旻