

• 经验交流 •

卡泊芬净治疗恶性血液病并发侵袭性
真菌感染患者的疗效观察Effect of caspofungin on patients with hematologic
malignancies and invasive fungal infections闫峰¹ 陈剑锋¹ 韩海成¹ 应炯明¹ 潘洁¹

[关键词] 恶性血液病;侵袭性真菌感染;卡泊芬净

Key words hematologic malignancies;invasive fungal infections;caspofungin

[中图分类号] R733.7 [文献标志码] B [文章编号] 1004-2806(2013)07-0490-02

恶性血液病患者因接受大剂量化疗,应用免疫抑制剂及广谱强效抗生素,造成中性粒细胞严重减少,免疫功能明显下降,极易发生侵袭性真菌感染(IFI)。抗真菌治疗疗程长,而多数并发真菌感染者的基础疾病重,对药物耐受性差,老年患者更为突出。我院采用卡泊芬净治疗恶性血液病并发 IFI 患者 41 例,观察其疗效和安全性,报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

本组 41 例患者均为 2010-01—2012-12 我院住院患者,男 29 例,女 12 例;年龄 25~79 岁,中位年龄 63 岁,60 岁以上者 20 例(老年组),60 岁以下者 21 例(非老年组);急性髓细胞白血病(AML)21 例,急性淋巴细胞白血病(ALL)5 例,骨髓增生异常综合征(MDS)9 例,恶性淋巴瘤 3 例,多发性骨髓瘤 2 例,慢性淋巴细胞白血病 1 例。培养共获得真菌 18 株:血培养热带念珠菌 1 例,曲霉菌 1 例,合格痰液培养白色念珠菌 7 例,热带念珠菌 3 例,曲霉菌 5 例,丝状霉菌 1 例。41 例中,明确并发细菌感染(血或痰培养阳性)15 例,占 36.6%。41 例中,2 例有发热未见明确病灶,1 例为口腔感染,1 例为消化道感染;其余 37 例均为肺部真菌感染,肺部 CT 表现空洞 7 例,磨玻璃样改变 10 例,胸腔积液 11 例,靠近胸膜的结节影 9 例。外周血中性粒细胞 $<0.5 \times 10^9/L$ 的中位时间为 8(0~23)d,发热中位时间为 14(0~73)d。用卡泊芬净治疗前均曾联合使用广谱抗生素(包括亚胺培南及 3、4 代头孢菌素、万古霉素、抗厌氧菌等药物)。

1.2 方法

卡泊芬净首日 70 mg,之后 50 mg,每日 1 次,静脉滴注,输注时间不少于 1 h,老年组及非老年组用药剂量相同。对肝功能不全的患者需根据 Child-Pugh 评分调整给药剂量。疗程依患者病情

而定。治疗前有 13 例患者未曾用其他抗真菌药物进行治疗(初治组),28 例为其他抗真菌药治疗无效或无法耐受后使用(挽救组)。挽救组中先前使用伊曲康唑注射液 11 例,伏立康唑注射液 7 例,氟康唑注射液 9 例,两性霉素 B(AMB)注射液 1 例。所有患者中 1 例合用氟康唑,其余均完全停用既往的抗真菌药物。用药过程中监测体温、临床表现、血常规、肝肾功能、电解质、凝血功能及影像学变化等,观察不良反应。

1.3 疗效判断

按卫生部颁发的抗真菌药物临床研究指导原则,分为痊愈、显效、进步、无效 4 级进行临床疗效判断,前 2 级合计为有效并计算有效率。痊愈:治疗后症状、体征、实验室检查及病原学检查 4 项均恢复正常;显效:治疗后病情明显好转,但上述 4 项中有 1 项未完全恢复正常(细菌学检查必须转阴);进步:用药后病情有所好转,但不够明显;无效:用药 72 h 后病情无明显进步或加重。

2 结果

2.1 疗效分析

卡泊芬净治疗恶性血液病并发 IFI 的疗效分析见表 1。

挽救组先前抗真菌治疗中,伊曲康唑注射液治疗 11 例,无效 9 例,1 例出现肝功能损害(老年组)、1 例因使用后胸闷心悸无法耐受,改用卡泊芬净治疗后 4 例有效,有效率 36.4%;伏立康唑注射液治疗 7 例,无效 5 例,因幻视或精神症状停药 2 例,改用卡泊芬净后 4 例有效,有效率 57.1%;氟康唑治疗 9 例,8 例无效停药,1 例进步,改用卡泊芬净后 5 例有效,有效率 55.6%;AMB 治疗 1 例,因顽固性低钾改用卡泊芬净治疗后有效,有效率 100%。

2.2 不良反应

所有患者均能耐受治疗。1 例在治疗前黄疸(总胆红素 47.9 $\mu\text{mol/L}$),故卡泊芬净首日 70 mg/d,之后 35 mg/d,并进行护肝、退黄治疗。3 d 后复

¹ 临安市人民医院血液肿瘤科(浙江临安,311300)

通信作者:闫峰,E-mail:yanfeng645@163.com

表 1 卡泊芬净治疗恶性血液病并发 IFI 的疗效分析						
组别	例数	痊愈	显效	进步	无效	有效率 例(%)
治疗分组						
初治组	13	5 (38.5)	4 (30.8)	1 (7.7)	3 (23.1)	69.2
挽救组	28	6 (21.4)	8 (28.6)	7 (25.0)	7 (25.0)	50.0
年龄分组						
老年组	20	5 (25.0)	5 (25.0)	4 (20.0)	6 (30.0)	50.0
非老年组	21	6 (28.6)	7 (33.3)	4 (19.0)	4 (19.0)	61.9
合计	41	11 (26.8)	12 (29.3)	8 (19.5)	10 (24.4)	56.1

查肝功能总胆红素下降,卡泊芬净加至 50 mg/d,肝功能损害未加重。1 例出现低血钾,可能与使用 AMB 有关,经停用 AMB 及补钾后纠正。

3 讨论

恶性血液病患者真菌感染的发生率较高,临床上常常很难获得微生物学证据,导致治疗延误,使 IFI 成为恶性血液病患者的重要死亡原因之一^[1]。因此,经验性治疗和抢先治疗具有特别重要的意义^[2]。临床上使用的抗真菌药物主要为多烯类(如 AMB 及其脂质体)和三唑类(如氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑)。AMB 抗菌谱广,但易产生肾毒性及严重低血钾,其脂质体价格昂贵,疗程长。三唑类药物对部分念珠菌和曲霉菌耐药增加,限制其临床应用^[3]。卡泊芬净为棘白菌素类抗真菌药,是一类新型抗真菌药。本资料显示,卡泊芬净治疗恶性血液系统疾病并发 IFI 的有效率为 56.1%,与国外报道的治疗 IFI 经典药物 AMB 的有效率 42.0%~52.5%相似^[4],较国内报道的当前治疗 IFI 的金标准药物 AMB 脂质体有效率 74.4%低^[5],可能与本组老年患者较多有关。本组资料中,初治组有效率较高(69.2%),在挽救组中有效率也达 50.0%,显示了较好的疗效。

本资料中,老年患者约占半数。国内报道卡泊芬净治疗老年 IFI 的有效率为 71.87%^[6],但对于基础疾病为恶性血液病接受大剂量化疗者尚无资料。本资料显示,老年组治疗有效率为 50.0%,但总例数为 20 例,数量偏少,尚需临床继续观察。老年患者接受大剂量化疗后免疫力低下,加上肺部炎症,长期大量超广谱抗生素的使用,到真菌感染时肝肾功能已处在边缘状态。本组资料中显示 1 例老年患者原有肝功能损害及另 1 例低血钾者,在改用卡泊芬净治疗后未使原有损害加重;伊曲康唑和伏立康唑均有因药物不良反应难以耐受而停药情况,在改用卡泊芬净后均未见明显不良反应,显示了卡泊芬净良好的安全性。这与其药理学机制有

关:①卡泊芬净作用于真菌细胞壁,而哺乳动物细胞无细胞壁,在杀灭真菌同时对人体影响较小^[7];②卡泊芬净主要经过肝脏缓慢代谢,以无活性成分经胆汁和尿液排泄,严重肾功能损害不影响其药代动力学,研究表明肝肾功能不全患者使用时不需要调整剂量^[8];③恶性血液病患者化疗后并发感染,多数一般情况差,使用药物多,而卡泊芬净不是细胞色素 P450 系统及 P-糖蛋白的合适底物,不会对其产生抑制或诱导作用,故与其他药物的相互作用较少。本资料中所有患者包括年龄 79 岁者均能完成治疗,提示卡泊芬净对老年患者为理想选择。

卡泊芬净不仅具有高效、低毒、与其他药物之间相互作用少的优点,还对念珠菌属及曲霉属具有广谱抗菌活性的特点,且与现有其他类型抗真菌药物间无交叉耐药,已被推荐用于治疗侵袭性念珠菌感染的首选药物,并可选用于治疗侵袭性曲霉感染的药物之一^[9]。我们的资料表明,对恶性血液病并发 IFI 患者,用其他抗真菌药治疗无效或不能耐受而换用卡泊芬净仍有效,且首选治疗者疗效优于作为二线药物者,在老年患者中亦有很好的安全性。在患者病情危重,经济条件允许的情况下,应早期使用,以提高疗效。

参考文献

[1] PAGANO L, CAIRA M, VALENTINI C G, et al. Current therapeutic approaches to fungal infections in immunocompromised hematological patients [J]. Blood Rev, 2010, 24: 51—61.

[2] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(第三次修订)[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(5): 451—454.

[3] BORECKÁ S, PINJON E, SULLIVAN D J, et al. Cdr2p contributes to fluconazole resistance in *Candida dubliniensis* clinical isolates [J]. Can J Microbiol, 2011, 57: 416—426.

[4] SCHULER U, BAMMER S, AULITZKY W E, et al. Safety and efficacy of itraconazole compared to amphotericin B as empirical antifungal therapy for neutropenic fever in patients with haematological malignancy[J]. Onkologie, 2007, 30: 185—191.

[5] 陈懿建, 张立群, 万通, 等. 两性霉素 B 脂质体治疗恶性血液病侵袭性真菌感染的临床观察[J]. 临床血液学杂志, 2011, 24(11): 683—685.

[6] 王海燕, 崔杰, 黄祥, 等. 卡泊芬净治疗老年患者侵袭性真菌感染临床分析[J]. 中国药物应用与监测, 2009, 6(5): 266—269.

[7] JOSEPH J M, JAIN R, DANZIGER L H. Micafungin: a new echinocandin antifungal[J]. Pharmacotherapy, 2007, 27: 53—67.

[8] NAKAGAWA Y, LCHII Y, SAEKI Y, et al. Plasma concentration of micafungin in patients with hematologic malignancies[J]. J Infect Chemother, 2007, 13: 39—45.

[9] GLOCKNER A, STEINBACH A, VEHRSCCHILD J J, et al. Treatment of invasive candidiasis with echinocandins[J]. Mycoses, 2009, 52: 476—486.