

文章编号: 1672-3384(2005)-05-0055-05

新型抗真菌药物——卡泊芬净

【作者】 高磊

北京大学临床药理研究所 (北京 100083)

【中图分类号】 R978.5

【文献标识码】 B

卡泊芬净 (caspofungin, 商品名科赛斯, casidas) 是迄今获准上市的第一个棘白霉素 (echinocandin) 类新型抗真菌药物, 用于治疗念珠菌病、对标准疗法无效或不能耐受患者的侵袭性曲霉病。

1 化学结构

卡泊芬净的化学结构为 1-[(4R,5S)-5-[(2-氨基乙烷基)氨基]-N²-(10,12-二甲基-1-氧十四烷基)-4-羟基-L-鸟氨酸]-5-[(3R)-3-羟基-L-鸟氨酸]pneumocandin B₀ 双乙酸盐^[1]。卡泊芬净双乙酸盐为易于潮解的白色粉末, 它易溶于水和甲醇, 微溶于乙醇。卡泊芬净双乙酸盐饱和水溶液的 pH 值约为 6.6。其分子式为 C₅₂H₈₈N₁₀O₁₅·2C₂H₄O₂, 分子量为 1213.42。化学结构如下:

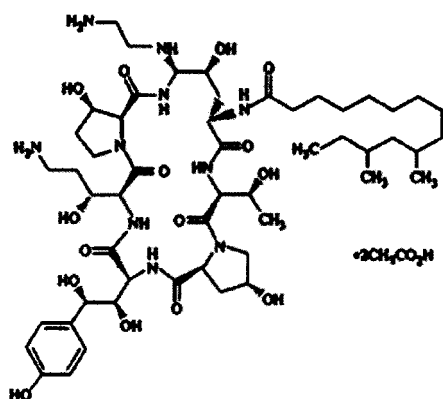


图1 醋酸卡泊芬净的化学结构示意图

2 药物体内过程

在大鼠、小鼠、兔子和猴等动物中进行的动物实验显示, 单次静脉给予卡泊芬净, 其血浆清除较慢, 为 0.29~1.05 mL/(min/kg); 清除半衰期较长, 达到 11.7h~59.7h^[1-3]。

在动物中进行的有关组织渗透性研究发现^[3],

卡泊芬净具有良好的组织渗透性, 大鼠各组织浓度与血药浓度比分别为: 肝脏 16, 肾脏 3, 大肠 2, 心脏 0.3, 大腿肌肉 0.2, 脑 0.06。

健康人体药代动力学研究结果显示^[4], 单次静脉给予卡泊芬净双乙酸盐 5、10、20、40、70 及 100mg, 每次用药 1h, 血浆药物水平随剂量的增加而呈线性增加, 给药 1h 血药浓度分别为 0.78、1.60、3.06、6.17、12.04 及 14.03mg/L; 平均血浆药物清除半衰期为 9~10h。而较高的剂量会显示更长的清除相和半衰期。连续给药药代动力学研究中, 健康男性受试者分别随机接受每天 15mg、35mg 和 70mg 剂量的卡泊芬净双乙酸盐, 连续给药 14d, 每次给药 1h, 结果显示, 高剂量组具有较高程度的药物积累, 其平均积累程度分别为: 15mg/d 积累 25%, 35mg/d 积累 34%, 70mg/d 积累 50%。按照推荐给药方案给药, 即第 1 天负荷剂量 70mg, 以后维持剂量 50mg/d, 用药 14d, 卡泊芬净血药峰浓度为第 1 天 12.09mg/L, 第 14 天 9.94mg/L。在 70mg 连续 21d 给药药代动力学研究中发现, 卡泊芬净的平均积累程度为: 第 14 天 39%, 第 21 天 47%, 且卡泊芬净的血浆药物浓度在给药期间始终保持在 1mg/L 的水平之上。

卡泊芬净双乙酸盐在动物和人的血浆蛋白结合率为 80%~96%。有观点认为, 卡泊芬净可能经过肝脏代谢为无活性代谢物排泄, 且只有不到 3% 的药物以原型从尿中排出, 但其精确的排泄路径目前尚不明^[5,6]。放射标记卡泊芬净原药与代谢物从尿与粪便的回收率为 35% 与 41%。

3 抗菌作用

卡泊芬净是一种水溶性的、肺假丝酵母菌 B₀ 自

然产物的半合成多肽胺衍生物,对假丝酵母菌属和曲霉属都具有很强的抗菌活性。它通过非竞争性抑制 1,3-D-葡聚糖合成酶来破坏真菌细胞壁成分 1,3-D-葡聚糖的合成。这种酶存在于大多数致病真菌中,且是真菌细胞壁合成的必要条件。该酶在人体细胞中不存在,因此药物不会对人体细胞产生不良影响。

卡泊芬净对念珠菌属具有良好的抗菌活性^[7](见表1),体外研究显示,其对白色念珠菌、光滑念珠菌、热带念珠菌的抗菌活性与唑类、两性霉素 B 和氟胞嘧啶抗真菌药物相当或更优,其 MIC₉₀ 值为 1mg/L,甚至更低。对氟康唑耐药及敏感菌株都同样有效。

对克柔念珠菌,卡泊芬净的 MIC₉₀ 为 1~2mg/L,与两性霉素 B (MIC₉₀ 0.5~2mg/L) 和伊曲康唑 (MIC₉₀ 2mg/L) 相当。对鲁氏念珠菌,卡泊芬净的 MIC₉₀ 为 0.5~2mg/L,同样可以与两性霉素 B (MIC₉₀ 2mg/L) 和氟康唑 (MIC₉₀ 2mg/L) 媲美。对近平滑念珠菌,卡泊芬净的 MIC₉₀ 为 0.5~4mg/L,低于伏立康唑的 MIC₉₀ 0.06mg/L。卡泊芬净对季也蒙念珠菌缺乏有效的抗菌活性,其 MIC₅₀ 为 1~1.6mg/L,不如两性霉素 B (MIC₅₀ 0.125~0.4mg/L) 和伊曲康唑 (MIC₅₀ 0.2mg/L)。在另一项对 3 322 株临床分离白色念珠菌(其中包括 8 株葡聚糖聚合酶突变株)所进行的敏感性研究中显示,卡泊芬净对 >99% 的白色念珠菌的 MIC 值均 <1mg/L,而只有 11 株白色念珠菌的 MIC 值 >2mg/L,其中包括突变菌株 8 株^[8]。

卡泊芬净对曲霉属包括黄曲霉和烟曲霉的 MIC₉₀ 为 0.12mg/L,与伊曲康唑、两性霉素 B 和氟胞嘧啶相比,对曲霉属具有更好的抗菌活性。卡泊芬净对荚膜组织胞浆菌的 MIC 值为 1.3mg/L。在小鼠动物模型中,卡泊芬净醋酸盐对组织胞浆菌感染的效果不如两性霉素 B^[9,10]。

由于一些致病真菌细胞不含有或仅少量含有 1,3-D-葡聚糖合成酶,因此对棘白霉素类天然耐药^[11],如卡泊芬净对新型隐球菌没有抗菌活性。

尽管已经证实卡泊芬净对多数丝状真菌缺乏体外抗菌活性, MIC₉₀ 高于 8mg/L,但其仍比伊曲康唑和两性霉素 B 对支顶孢属、拟青霉属、波氏足肿菌等具有更好的抗菌活性。而两性霉素 B 在抗镰刀霉菌和根霉属菌方面优于卡泊芬净^[12]。

有研究报道^[13],将白色念珠菌持续暴露于亚抑制浓度的卡泊芬净中 40 个周期后,白色念珠菌对卡泊芬净醋酸盐的敏感性没有明显的改变。到目前为止,尚无临床分离致病真菌对卡泊芬净醋酸盐耐药的报道。作为新一类抗真菌药物,尚未发现与常用的多烯类和唑类药物发生交叉耐药的情况。

卡泊芬净与两性霉素 B 联合使用对白色念珠菌、烟曲霉和新生假丝酵母菌具有协同作用。而与氟康唑合用时,发现可能出现协同(22%)、相加(50%)或无关(28%)作用^[13]。

棘白霉素类是在真菌生长和代谢阶段发挥其抗真菌作用的,其抑制假丝酵母菌属的抗菌素后效应(PAE)在药物浓度高于 MIC 条件下能够达到 12h 以上,低于 MIC 时也能够达到 2h^[14]。

表1 卡泊芬净与其他4种抗真菌药物对念珠菌属的体外抗菌活性比较

念珠菌	MIC ₉₀ (mg/L)				
	卡泊芬净	伊曲芬净	氟康唑	伏立康唑	两性霉素 B
白色念珠菌	0.031~1	0.1~0.8	1~80	0.015	0.2~1
光滑念珠菌	0.031~1	1~4	8~64	1	0.4~2
热带念珠菌	0.125~1	0.5~0.8	2~40	0.12	0.2~2
近平滑念珠菌	0.5~4	0.25~0.5	1~8	0.06	1~2
克柔念珠菌	1~2	2	32~128	NA	0.5~2
鲁氏念珠菌	0.5~2	NA	2	NA	2

4 临床应用

4.1 念珠菌病

在一项随机双盲多中心临床研究中^[15], 128 例食道念珠菌病多数为 HIV 感染, 且近一半 CD4⁺ 计数少于 50/ μ L 的患者随机接受卡泊芬净醋酸盐首日负荷剂量 70mg, 以后维持剂量 50mg/d 或接受两性霉素 B 0.5mg/(kg/d) 共 14d, 结果卡泊芬净醋酸盐的临床疗效 (85%) 明显好于两性霉素 B (67%), 而且药物相关性不良事件的发生率也低于两性霉素 B。

在两项随机、双盲临床研究中, 卡泊芬净每日 50mg 静脉给药治疗消化道念珠菌病的临床疗效与氟康唑每日 200mg 静脉给药和两性霉素 B 每日 0.5mg/kg 静脉用药的疗效相似^[16]; 在一项随机、双盲临床研究中, 治疗中性粒细胞减少患者的侵入性念珠菌感染, 卡泊芬净负荷剂量 70mg, 以后维持剂量为 50mg 情况下, 与两性霉素 B 0.7 ~ 1.0mg/(kg/d) 静脉用药的疗效相似, 对非中性粒细胞减少患者的临床疗效, 与两性霉素 B 0.6 ~ 0.7mg/(kg/d) 静脉用药的疗效相似, 其总有效率分别为 73.4% 和 61.7%。

临床研究证实了卡泊芬净治疗口咽部、食道和侵入性念珠菌感染的有效性, 治疗效果与两性霉素 B 相当。

4.2 曲霉菌病

一项多中心非对照临床研究显示^[17], 56 例免疫抑制患者应用卡泊芬净醋酸盐治疗难治性侵入性曲霉菌病, 用法为负荷剂量 70mg, 维持剂量 50mg/d, 疗程 1 ~ 160d, 临床有效率为 41%, 且耐受性良好, 只有 1 例严重不良事件报告; 另有 3 例患者因不良事件停止治疗, 未发现肾毒性和静脉输液相关的不良反应。

有研究报告, 对传统抗真菌治疗无效或不能耐受的侵入性曲霉菌病患者, 卡泊芬净静脉给药可能有用。比利时鲁汶大学的麦尔顿斯研究了卡泊芬净对 83 例侵入性曲霉菌病患者的安全性和有效性, 其中 21 例对两性霉素 B 或三唑类药的治疗有抵抗性, 12 例不能耐受; 多数病人有与免疫抑制有关的潜在疾病, 如血液学肿瘤、造血干细胞移植和实体器官移

植。该小组报告, 45% 的病人对卡泊芬净有较好反应, 包括 50% 的肺曲霉菌病患者和 23% 的播散性曲霉菌病患者。卡泊芬净以 70mg 的负荷剂量开始, 然后每天 50mg。治疗时间根据疾病的严重性、从免疫抑制中的恢复程度和临床反应来确定^[18]。

4.3 组织胞浆菌病

对于组织胞浆菌病的治疗, 目前尚无使用卡泊芬净治疗的临床应用资料, 仅有体外研究和动物研究结果显示可能对组织胞浆菌有抗菌活性, 但其抗菌活性不如两性霉素 B^[9, 10, 19]。

5 不良反应

卡泊芬净与目前已经注册的抗真菌药物相比, 其毒性低, 安全性好。发热、静脉炎、头痛和肝酶升高是迄今为止临床研究中最常见的药物相关性不良事件, 不良反应发生率约为 2% 左右。对低剂量卡泊芬净缺乏反应的患者给予高达 70mg/d 的剂量依然是安全的^[20]。

在上述卡泊芬净醋酸盐治疗 128 例食道念珠菌病的多中心、随机双盲对照研究中^[15], 疗程第 14 天卡泊芬净醋酸盐组因不良事件停药的比率 (4%) 明显低于两性霉素 B (22%); 两组中血肌酐升高的比率也有明显差异, 卡泊芬净醋酸盐组为 1.4%, 两性霉素 B 组为 15%。一项 623 例患者使用卡泊芬净的安全性评价试验, 其中包括 295 例患者接受卡泊芬净, 使用剂量 \geq 50mg/d 至少应用 1 周, 没有发现药物相关性严重不良事件发生; 其中只有 2% 的患者由于药物相关不良反应而停止用药^[21]。

在临床研究中, 卡泊芬净普遍具有良好的耐受性, 其耐受性与静脉氟康唑相似, 好于两性霉素 B。比较常见的不良反应如寒战、发热、恶心、静脉注射相关不良反应等均少于两性霉素 B。

6 药物相互作用

体外研究和小规模的临床研究显示, 卡泊芬净与其他抗真菌药如伊曲康唑、伏立康唑和两性霉素 B 联合应用治疗曲霉菌属感染时, 没有显示出拮抗作用; 卡泊芬净与环孢霉素联合使用时会引起一过性转氨酶升高; 卡泊芬净与他克莫司 (tacrolimus) 联合

应用可能会降低后者的血药浓度,因此应该适当调整后者的用药剂量。另外,卡泊芬净与利福平、奈非那韦、奈韦拉平、苯妥英、地塞米松、卡马西平等合用时,可能会降低卡泊芬净的血药浓度,因而需要适当加大卡泊芬净使用剂量^[20]。

7 适应证

卡泊芬净在临床上可用于中性粒细胞减少者抗真菌经验治疗用药、食道念珠菌病、腹腔、胸腔念珠菌脓肿治疗;或对常规应用两性霉素B、两性霉素B酯质制剂或伊曲康唑不能耐受的侵入性曲霉病治疗。

8 给药方案

卡泊芬净醋酸盐的常规给药方案为:成人首日负荷剂量70mg缓慢静脉滴注,随后每天50mg维持剂量缓慢静脉滴注。疗程根据患者基础疾病的严重程度、免疫反应的恢复程度和临床疗效来调整。目前,超过2周疗程的药物使用经验有限;超过70mg剂量的临床疗效和安全性尚未进行充分研究。

卡泊芬净醋酸盐能够分布到小鼠的乳汁中,是否也能够分布到人类的乳汁中尚不清楚。因此孕妇应谨慎用药。对儿童和18岁以下未成年人以及老年人尚无相关使用经验。

中度肝衰竭的患者使用卡泊芬净醋酸盐时,初始负荷剂量仍为70mg,但维持剂量降低为35mg/d。轻度肝损伤的患者无需调整用药剂量,重度肝衰竭患者的使用尚无临床资料提供。

【参考文献】

- [1] Sandhu P, Xu X, Bondiskey PJ, et al. Disposition of caspofungin, a novel antifungal agent, in mice, rats, rabbits, and monkeys. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1272 ~ 1280
- [2] Groll AH, Gullick BM, Petraitiene R, et al. Compartmental pharmacokinetics of the antifungal echinocandin caspofungin (MK-0991) in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 596 ~ 600
- [3] Hajdu R, Thompson R, Sundelof JG, et al. Preliminary animal pharmacokinetics of the parenteral antifungal agent MK-0991 (L-743,872). *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2339 ~ 2344
- [4] Stone JA, Sherry D, Holland SD, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of caspofungin in healthy man. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 739 ~ 745
- [5] Stone JA, Xu X, Winchell GA, et al. Disposition of caspofungin: role of distribution in determining pharmacokinetics in plasma. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 815 ~ 823
- [6] Balani SK, Xu X, Arison BH, et al. Metabolites of caspofungin acetate, a potent antifungal agent, in human plasma and urine. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 1274 ~ 1278
- [7] Hoang A. Caspofungin acetate, an antifungal agent. *Am J Health-Syst Pharm* 2001; 58(13): 1206 ~ 1214
- [8] Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, et al. Further standardization of broth microdilution methodology for in vitro susceptibility testing of caspofungin against *Candida* species by use of an international collection of more than 3 000 clinical isolates. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3117 ~ 3119
- [9] Groll AH, Walsh TJ. Caspofungin: pharmacology, safety and therapeutic potential in superficial and invasive fungal infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10: 1545 ~ 1558
- [10] Espinel-Ingroff A. Comparison of in vitro activities of the new triazole SCH56592 and the echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2950 ~ 2956
- [11] Denning DW. Echinocandins and pneumocandins - a new antifungal class with a novel mode of action. *J Microb Chemother* 1997; 40: 611 ~ 614
- [12] Pfaller MA, Marco F, Messer SA, et al. In vitro activity of two echinocandin derivatives, LY303366 and MK-0991 (L-743,792) against clinical isolates of *Aspergillus*, *Fusarium*, *Rhizopus*, and other filamentous fungi. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30: 251 ~ 255
- [13] Stone EA, Fung HB, Kirschenbaum HL. Caspofungin, an echinocandin antifungal agent. *Clin Ther* 2002; 24(3): 351 ~ 377
- [14] Abruzzo GK, Flattery AM, Gill CJ, et al. Evaluation of the echinocandin antifungal MK-0991 (L-743,872): efficacies in mouse models of disseminated aspergillosis, candidiasis, and cryptococcosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2333 ~ 2338

(下转第54页)

主要用于晚期癌痛,2000年版中国药典中《临床用药须知》强调,癌症患者使用吗啡无剂量限量,医生应根据患者的病情需要和耐受情况决定剂量。在被调查的处方中,肿瘤科的晚期癌症患者日剂量高达240mg,完全符合WHO三阶梯止痛原则。

4 结论

从以上分析可以看出,我院麻醉性镇痛药的使用比较合理,医务人员对卫生部推荐的癌痛三阶梯止痛原则比较了解,在使用中基本能正确理解和运用,做到合理给药,最大限度地减少药物依赖性和药物滥用。但同时依然存在一些问题,如有些医生过分担心药物的成瘾性,限制处方用量,造成临床上用药剂量不足或减少用药次数,导致治疗不充分,降低了患者生活质量。大量研究和调查表明^[7],不论麻醉性镇痛药的剂量多大,用药多久,在用麻醉药镇痛患者中,成瘾的发生率<1%。另外,从本次处方调查中发现,癌痛患者大多是单一用药,没有完全按照三阶梯止痛治疗方案来用药。联合用药可以减少用量,增强疗效,减少耐受性和副作用,如异丙嗪与吗啡合用不仅增强吗啡的镇痛作用,而且异丙嗪的轻度抗胆碱作用和止呕作用还可减弱吗啡收缩平滑肌及呕吐等副作用^[8]。因此,在今后的临床治疗中,应加强联合用

药,充分发挥各类镇痛药的作用。

麻醉药品具有双重性,即要严格管理,更要合理使用。临床使用应遵循按阶梯、按时、个体化用药、尽可能口服给药及注意处理其他问题的五项基本原则,从而安全、合理和有效地应用麻醉性镇痛药物,减少患者的痛苦,提高其生活质量。

【参考文献】

- [1] 汤光. 现代药理学. 第1版. 北京:中国医药科技出版社, 1998:259
- [2] 陈小勇,陈开文. 2001年我院病区麻醉性镇痛药应用情况分析. 中国药业, 2003, 12(4):63
- [3] 曲彩虹,杨莉,陶玲,等. 2000年~2003年广东地区44家医院降糖药利用分析. 中国药房, 2005, 16(1):42
- [4] 李蓉,赵贵军,沈华,等. 硫酸吗啡控释片及芬太尼透皮贴剂治疗癌痛的临床观察. 中国综合临床, 2002, 18(5):471~472
- [5] 志成. 哌替啶不宜长期用于癌痛治疗. 中国药物依赖性杂志, 1998, 7(4):246
- [6] 李强,高屹. 硫酸吗啡控释片在癌性疼痛中的应用. 实用临床医学, 2005, 6(1):124~125
- [7] 朱丽霞,高凤莉. 癌痛控制的状况与分析. 中华护理杂志, 2005, 3(3):236~238
- [8] 卫生部医政司. 临床用药精要. 北京:人民卫生出版社, 2001:3

(上接第58页)

- [15] Arathoon E, Gotuzzo E, Noriega L, et al. A randomized, double-blind, multicenter trial of MK-0991, an echinocandin antifungal agent, vs. amphotericin B for the treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis in adults. Paper presented at IDSA 36th Annual Meeting, Denver, CO, 1998 Nov, 12~15
- [16] Garbino JD, Lew B, Hirschel, et al. Caspofungin in the treatment of oropharyngeal candidiasis. Int J Clin Pract, 2003, 57:143~144
- [17] Keating G, Figgitt D. Caspofungin: a review of its use in esophageal candidiasis, invasive candidiasis and invasive aspergillosis. Drugs, 2003, 63:2235~2263
- [18] Maertens J, Raad I, Sable CA, et al. Multicenter, noncomparative study to evaluate safety and efficacy of caspofungin in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to amphotericin B, amphotericin B lipid formulations, or azoles. Paper presented at 40th ICAAC, Toronto, Ontario, 2000(Sep):17~20
- [19] Kohler S, Wheat LJ, Connolly P, et al. Comparison of the echinocandin caspofungin with amphotericin B for treatment of histoplasmosis following pulmonary challenge in a murine model. Antimicrob Agents Chemother, 2000, 44:1850~1854
- [20] Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, et al. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. Drugs, 2004, 64:1997~2020
- [21] Sable CA, Nguyen BY, Chodakewitz JA, et al. Safety and tolerability of caspofungin acetate in the treatment of fungal infections. Transpl Infect Dis, 2002, 4:25~30
- [22] Stone JA, Migoya EM, Hickey L, et al. Potential for interactions between caspofungin and nelfinavir or rifampin. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48:4306~4314