

文章编号: 1672-3384 (2006) -01-0039-06

卡泊芬净醋酸酯

卡泊芬净醋酸酯 (caspofungin acetate) 是由 *Glarea lozoyensis* 的发酵产物合成得到的半合成肽化合物 (棘白素类)。卡泊芬净是新一类抗真菌药物 (葡萄糖合成酶抑制剂) 的第一个上市产品, 通过抑制真菌细胞壁的重要组成成分 β (1,3)-D-葡萄糖的合成而发挥抗真菌作用。

卡泊芬净醋酸酯是一种具有吸湿性的白色或类白色粉末, 易溶于水和甲醇, 微溶于乙醇, 其饱和水溶液的 pH 值约为 6.6, 分子式为 $C_{52}H_{88}N_{10}O_{15} \cdot 2C_2H_4O_2$, 分子量为 1213.42。

1 临床药理学

1.1 药物代谢动力学

1.1.1 分布 单剂量卡泊芬净经 1h 静脉输注给药后, 血药浓度的下降呈多相性趋势。输注后立即出现一个短暂的 α 相, 之后是一个半衰期为 9~11h 的 β 相, 在给药后 6~48h 间, 血药浓度下降了 10 倍, 药动学呈现明显对数线性特征。此外, 还会出现一个半衰期长达 40~50h 的 γ 相。

影响卡泊芬净血浆清除的主要机制是药物分布特征, 而不仅仅是药物的排泄和生物转化。卡泊芬净的血浆蛋白结合率很高, 约为 97%, 但在红细胞中分布很少。给予单剂量卡泊芬净 70mg 后, 于 36~48h 后达分布平衡, 约有 92% 的 3H 放射性标记的药物分布于组织中。卡泊芬净在给药后最初 30h 内很少发生排泄和生物转化。

1.1.2 代谢 卡泊芬净在体内经水解和 N-乙酰化作用被缓慢代谢, 同时也可发生自身化学降解, 生成开环肽复合物 (L-747969)。其他代谢机制还包括水解为氨基酸及其降解产物, 包括二羟基高酪氨酸 (dihydroxyhomotyrosine) 和 N-乙酰-二羟基高酪氨酸 (dihydroxyhomotyrosine), 这 2 种酪氨酸衍生物仅在尿中被检测到, 提示该类物质是在肾中被快速

清除的。

1.1.3 排泄 在 2 项采用单剂量给予放射性示踪药物的药动学研究中, 一项研究收集了给药后 27d 中的血浆、尿和粪便样本; 另一项研究则收集了给药后 6 个月的血浆样本。结果显示, 卡泊芬净在给药后 24~48h 内的血药浓度是相似的, 此后血浆药物水平快速下降; 在给药 6~8d 后降至检测定量限以下, 放射性标记物浓度也在给药 22.3 周后降至定量限以下。在单剂量给予 3H 标记的卡泊芬净后, 卡泊芬净及其体内代谢产物在粪便中的排泄约为 35%, 尿中约为 41%。有少量药物以原形经尿排出 (约为给药剂量的 1.4%)。本品肾清除率低 (约 0.15mL/min), 总清除率为 12mL/min。

1.2 特殊人群

1.2.1 性别 单剂量给予卡泊芬净 70mg 后, 健康男性和女性的血浆药物浓度相似。多剂量每日 50mg 给药 13d 后, 卡泊芬净的血药浓度在女性较男性略高 (约为 AUC 的 22%)。无需依据性别调整给药剂量。

1.2.2 老年人 单剂量给予卡泊芬净 70mg 后, 健康老年男性及女性 (≥ 65 岁) 的血浆药物浓度较健康成年男性略有增加 (约为 AUC 的 28%)。对患有念珠菌血症或其他念珠菌感染 (腹内脓肿, 腹膜炎, 胸膜腔感染) 的患者, 年龄对治疗效果的影响不大, 因此无需依据年龄调整给药剂量。

1.2.3 种族 对高加索人、黑人和西班牙人的药动学数据进行回归分析, 结果显示卡泊芬净的药动学特征在 3 个种族中不存在显著的临床差异, 无需根据种族调整给药剂量。

1.2.4 肾功能不全 在一项临床研究中, 给予单剂量卡泊芬净 70mg 后, 轻度肾功能不全 (肌酐清除率为 50~80mL/min) 的受试者和对照组的药动学特

征相似,而中度肾功能不全(肌酐清除率为31~49mL/min)、重度肾功能不全(肌酐清除率为5~30mL/min)和终末期肾衰(肌酐清除率<10mL/min,依靠透析维持)患者的卡泊芬净血浆药物浓度均有升高(升高范围为AUC的30%~49%)。但对于患侵袭性曲霉病、念珠菌血症或其他念珠菌感染(腹内脓肿,腹膜炎,胸膜腔感染)的患者,在每天给予卡泊芬净50mg的多剂量用药情况下,对轻度乃至终末期肾功能不全患者的血浆药物浓度无明显影响。对于肾功能不全患者无需调整给药剂量。卡泊芬净不能由透析清除,故对于透析患者无需增加给药剂量。

1.2.5 肝功能不全 单剂量给予卡泊芬净70mg后,轻度肝功能不全(Child-Pugh评分5~6)患者较对照组健康志愿者的血药浓度升高了AUC的55%。一项疗程为14d(首日给药70mg,之后给予维持剂量50mg/d)的研究显示,在给药后的第7天和第14天采血测定,轻度肝功能不全患者的血药浓度较对照组健康志愿者分别升高了AUC的19%~25%。对于轻度肝功能不全的患者无需调整剂量。单剂量给予卡泊芬净70mg后,中度肝功能不全(Child-Pugh评分7~9)患者较对照组血药浓度升高约为AUC的76%。推荐对中度肝功能不全的患者减少给药剂量。对于重度肝功能不全(Child-Pugh评分>9)患者尚无临床治疗经验。

1.2.6 儿童患者 18岁以下患者尚无充分临床研究数据。

2 微生物学

2.1 作用机制

β (1,3)-D-葡萄糖是曲霉属和念珠菌等多种病原体真菌细胞壁的重要组成成分,且不存在于哺乳动物细胞中。卡泊芬净可抑制敏感菌中 β (1,3)-D-葡萄糖的合成,从而表现出对念珠菌和曲霉属的抗真菌活性。

2.2 体外活性

卡泊芬净对曲霉属真菌(烟曲霉、黄曲霉、土曲霉)和念珠菌属真菌(白色念珠菌、光滑念珠

菌、吉利蒙念珠菌、克鲁斯念珠菌、近平滑念珠菌和热带念珠菌)均表现出体外抗菌活性。但目前药物敏感性的研究结果与临床疗效没有相关性。

2.3 体内活性

具有免疫活性和经免疫抑制的小鼠,在全身性感染白色念珠菌24h后,使用卡泊芬净静脉给药治疗,均显示出抗菌活性。治疗终点以感染小鼠生存期延长和靶组织中白色念珠菌减少为判断标准。同样,以具免疫活性和经免疫抑制的啮齿类动物为研究对象,在播散性感染或肺部感染烟曲霉24h后通过非肠道给药治疗,结果显示受试动物生存期延长,但与真菌负荷量的降低没有恒定关系。

2.4 耐药性

部分患者在治疗期间发现有念珠菌突变株对卡泊芬净的敏感性降低,同样,在对感染白色念珠菌的小鼠口服给药治疗的研究中也有类似的发现。由于卡泊芬净的MIC值与临床疗效间的相关性尚未建立,故不能使用MIC值预测卡泊芬净的临床疗效。

2.5 药物相互作用

经体内和体外试验证明,卡泊芬净与两性霉素B联用,在治疗烟曲霉和白色念珠菌感染时无拮抗作用,但该结果的统计学意义尚不明确。

3 适应证

卡泊芬净可用于下述疾病的治疗。

3.1 念珠菌血症和其他念珠菌感染,如腹内脓肿、腹膜炎、胸膜腔感染等。卡泊芬净能否用于念珠菌引起的心内膜炎、骨髓炎和脑膜炎的治疗,目前尚无相关研究。

3.2 食道念珠菌病

3.3 感染侵袭性曲霉且对既往治疗无效或不能耐受的患者(如曾用两性霉素B、两性霉素B脂质体和(或)伊曲康唑治疗)。目前尚无卡泊芬净作为侵袭性曲霉感染一线治疗的临床研究。

4 禁忌证

本品禁用于对卡泊芬净或对药物中其他成分过敏的患者。

5 警告

一般不推荐将卡泊芬净与环孢素联合使用,除非用药的益处大于潜在的危险。一项临床研究显示,有4名健康受试者接受卡泊芬净治疗,每日70mg共10d,在第10天,分2次间隔12h分别服用环孢素3mg/kg。其中3人在第11天出现丙氨酸转氨酶(ALT)水平一过性升高,超出正常值上限(ULN)的2~3倍。在同一研究的另一组受试者中,8名健康受试者接受卡泊芬净治疗,每日35mg共用3d,在第1天,分2次间隔12h分别服用环孢素3mg/kg。其中2人在第2天有丙氨酸转氨酶(ALT)水平轻度升高,略超出正常值上限。在这2组受试者中,天冬氨酸转氨酶(AST)水平的升高与ALT的升高呈平行趋势,但幅度较小。因此,在没有卡泊芬净与环孢素多剂量联合用药的临床研究结果的情况下,不推荐卡泊芬净与环孢素联合用药。

6 注意事项

采用卡泊芬净治疗侵袭性曲霉菌感染的患者,如果对每日50mg的治疗方案无效,那么应用每日70mg的疗法是否能奏效,目前无相关研究。

有限的安全性资料表明,将日剂量增至70mg有良好的耐受性。高于70mg给药的安全性和有效性目前缺乏充分的研究。只有一项有15名健康受试者参加的研究表明,每日给予卡泊芬净100mg,疗程为21d,耐受性良好。

疗程多于2周的安全性资料是有限的,但现有资料显示患者在经过卡泊芬净长疗程治疗后,耐受性良好(112名患者,疗程为15~60d;14名患者,疗程为61~162d)。

6.1 药物相互作用

体外研究显示卡泊芬净不是一种酶抑制剂,对细胞色素P₄₅₀(CYP)系统中的任何一种酶均无抑制作用。临床研究也证实,卡泊芬净对其他药物的代谢也无酶诱导作用。另一方面,卡泊芬净不是P-糖蛋白的底物,对于细胞色素P₄₅₀系统是很弱的底物。

在健康受试者中进行的临床试验结果显示,卡泊芬净的药动学特征不受伊曲康唑、两性霉素B、麦考酚酯(mycophenolate)、那非奈韦(nelfinavir)和他克莫司等药物的影响,反过来卡泊芬净对伊曲康唑、两性霉素B以及麦考酚酯活性代谢产物的药动学特征也无影响。

在一项以健康受试者为对象的临床试验中,给药方案设计为卡泊芬净每日用药70mg,在第10天时,分2次间隔12h给予他克莫司0.1mg/kg,对照组为他克莫司单独给药。2组对照试验的结果显示,卡泊芬净可使他克莫司的AUC₀₋₁₂下降约20%,血药峰浓度(C_{max})下降约16%,12h血药浓度(C_{12h})下降26%。故在与卡泊芬净合用时,应对他克莫司的血药浓度进行监测并给予适当的剂量调整。

在另2项临床研究中发现,合用环孢素(每日1次服药4mg/kg或每日2次间隔12h服药3mg/kg)可使卡泊芬净的AUC增加约35%,但卡泊芬净不会使环孢素的血浆药物浓度升高。2药合用曾出现肝脏ALT和AST水平一过性升高。

一项有关利福平在健康志愿者中药物间相互作用的研究显示,卡泊芬净与利福平合用可导致卡泊芬净谷浓度下降30%,因此当二者联用时,卡泊芬净的给药剂量应调至每日70mg。此外,对患者药动学数据进行回归分析的结果显示,与其他药物消除诱导剂,如奈韦拉平(nevirapine)、依非韦仑(efavirenz)、苯妥英、地塞米松、卡马西平等合用时可能会导致卡泊芬净血药浓度降低,影响临床疗效。但尚不清楚有哪些与卡泊芬净处置有关的药物消除机制可能受到诱导作用的干扰,因此在与药物消除诱导剂,如依法韦仑、奈韦拉平、苯妥英、地塞米松、卡马西平等合用时,应考虑将卡泊芬净的给药剂量调整为每日70mg。

6.2 致癌、致畸和致突变性

目前没有进行长期动物实验来评价卡泊芬净致癌的可能性。

在下述体外实验中,没有数据证实卡泊芬净具有致突变性或潜在的遗传毒性。这包括细菌和哺乳

动物细胞 (V79 中国仓鼠肺成纤维细胞) 诱导突变分析、碱性洗脱或小鼠肝细胞 DNA 切断试验、中国仓鼠卵巢细胞染色体异常测定等。

在以小鼠骨髓染色体检测法评估时, 证实卡泊芬净不具有遗传毒性; 小鼠卡泊芬净用药量为静脉给予 12.5mg/kg (按体表面积计算, 相当于人体用药量为 1mg/kg)。

当小鼠接受静脉给予卡泊芬净 5mg/kg 时, 其生育和繁殖能力未受影响 (该剂量相当于人体给药 70mg)。

6.3 妊娠

卡泊芬净为 C 类妊娠用药, 在小鼠和家兔中表现出胚胎毒性。症状表现为小鼠颅骨和躯干不完全骨化及颈肋意外的发生率上升, 家兔距骨或跟骨不完全骨化的发病率上升。卡泊芬净还可引起小鼠和家兔的再吸收增加, 观察到这些表现的剂量相当于人体用药量为 70mg。在怀孕动物幼崽的血浆中可检测到卡泊芬净, 证实其可穿过小鼠和家兔的胎盘屏障, 但在妊娠妇女中未做充分的对照研究。只有当确定对胎儿的益处大于潜在的危害时才能将卡泊芬净应用于妊娠期。

6.4 哺乳期妇女

卡泊芬净可在经药物治疗的小鼠乳汁中排出, 但不清楚该药是否能经人类乳汁排出。由于许多药物均可从人类乳汁中排出, 故哺乳期妇女应慎用卡泊芬净。

6.5 肝功能不全患者

轻度肝功能不全患者不需要调整给药剂量。对于中度肝功能不全患者, 推荐首日给予 70mg 的负荷剂量后维持剂量调整为每日 35mg。对于重度肝功能不全的患者, 尚缺乏临床用药经验。

6.6 儿童用药

儿童患者用药的安全性和有效性尚无资料。

6.7 老年人用药

卡泊芬净用于老年患者 (≥ 65 岁) 的临床研究病例数不足, 故无法判断老年患者与青年患者对药物作用的反应是否存在差异。虽然老年患者

的病例数较少不足以做统计学分析, 但与年轻患者相比在整体安全性和有效性方面未发现有明显差异。

相对健康成年男性, 卡泊芬净在健康老年男性和女性 (≥ 65 岁) 中的血药浓度略有增加 (约为 AUC 的 28%)。

在患有念珠菌血症或其他念珠菌感染 (腹内脓肿、腹膜炎或胸膜腔感染) 的患者中也发现有类似的年龄对药动学的影响。因此不推荐对老年患者调整给药剂量; 然而, 不排除有个别老年人对该药有高度敏感性。

7 不良反应

使用卡泊芬净可能会导致由组胺介导的临床症状, 临床报道包括皮疹、面部肿胀、瘙痒、热感或支气管痉挛等, 还有在治疗期间发生过敏反应的报道。

7.1 临床不良反应

在一项随机双盲试验中, 受试者为侵袭性念珠菌感染的患者, 治疗方案为给予卡泊芬净每日 50mg (首日给予 70mg 的负荷剂量) 或两性霉素 B 每日 0.6~1.0mg/kg。2 组疗法中临床不良反应的发生情况 (见表 1)。

卡泊芬净治疗组与药物相关的不良反应的发生率 (28.9%) 显著低于两性霉素 B 治疗组 (58.4%)。同时, 与静脉给药相关的不良反应的发生率卡泊芬净治疗组 (20.2%) 也明显低于两性霉素 B 治疗组 (48.8%)。2 组疗法中与药物相关的实验室检查值异常的发生情况 (见表 2)。

与药物相关的实验室检查值异常的发生率卡泊芬净治疗组 (24.3%) 明显低于两性霉素 B 治疗组 (54.0%)。

发生药物相关性不良反应或实验室检查值异常的患者百分比卡泊芬净治疗组 (42.1%) 明显低于两性霉素 B 治疗组 (75.2%)。此外, 由于发生药物相关性不良反应或实验室检查值异常而导致停药的情况在 2 组间也存在较大差异, 卡泊芬净治疗组的发生率为 2.6% (3/114), 两性霉素 B 组的发生率为

表1 念珠菌血症或其他念珠菌感染患者^a发生与药物相关不良反应^b的发生率(%)

不良反应	卡泊芬净 50mg ^c (n=114)	两性霉素 B (n=125)	不良反应	卡泊芬净 50mg ^c (n=114)	两性霉素 B (n=125)
全身反应			代谢/营养/免疫		
寒战	5.3	26.4	低血钾	0.9	5.6
发烧	7.0	23.2	神经、精神系统		
心血管系统			震颤	1.8	2.4
高血压	1.8	6.4	呼吸系统		
低血压	0.9	2.4	呼吸急促	0.0	10.4
心动过速	1.8	10.4	皮肤和皮肤附属物		
外周血管系统			红斑	0.0	2.4
静脉炎或血栓性静脉炎	3.5	4.8	皮疹	0.9	3.2
消化系统			发汗	0.9	3.2
腹泻	2.6	0.8	泌尿生殖系统		
黄疸	0.9	3.2	肾功能不全	0.9	5.6
恶心	1.8	5.6	急性肾功能不全	0.0	5.6
呕吐	3.5	8.0			

注：a：腹内脓肿、腹膜炎和胸膜腔感染；b：已由研究者确认可能、很可能或确定为与药物相关；c：患者首日给予卡泊芬净 70mg 的负荷剂量，之后每日给予 50mg 的维持剂量

表2 念珠菌血症或其他念珠菌感染患者^a发生与药物相关^b的实验室检查值异常的发生率(%)

血生化	卡泊芬净 50mg ^c (n=114)	两性霉素 B (n=125)	血生化	卡泊芬净 50mg ^c (n=114)	两性霉素 B (n=125)
ALT 升高	3.7	8.1	血钾降低	9.9	23.4
AST 升高	1.9	9.0	血钾升高	0.9	2.4
血尿素升高	1.9	15.8	血清总胆红素升高	2.8	8.9
直接胆红素升高	3.8	8.4	血常规		
血清碱性磷酸酶升高	8.3	15.6	红细胞比容下降	0.9	7.3
血清碳酸氢盐下降	0.0	3.6	血红蛋白减少	0.9	10.5
血清肌酐升高	3.7	22.6	尿常规		
血清磷酸盐升高	0.0	2.7	尿蛋白升高	0.0	3.7

注：a：腹内脓肿、腹膜炎和胸膜腔感染；b：已由研究者确认可能、很可能或确定为与药物相关；c：患者首日给予卡泊芬净 70mg 的负荷剂量，之后每日给予 50mg 的维持剂量

23.2% (29/125)。

以血清肌酐的升高程度来评价卡泊芬净和两性霉素 B 对肾功能的影响及药物的肾毒性，当患者血清肌酐升高为基线值的 2 倍或患者原有基线值高于正常范围上限，而血清肌酐的增长 $\geq 1\text{g/L}$ ，即被确定为产生肾毒性。研究结果显示，在一个基线肌酐清除率 $>30\text{mL/min}$ 的患者亚组中，卡泊芬净组肾毒性的发生率显著低于两性霉素 B 组。

7.2 药物上市后情况

药物上市后报道发生下述不良反应。肝胆系统：罕有病例发生临床显著的肝功能障碍。心血管系统：肿胀及外周性水肿。代谢系统：高钙血症。

8 药物过量

现有临床研究中，卡泊芬净的最大单次给药剂量为 210mg，受试者为 6 名健康志愿者，在该剂量下耐受性良好。此外，对另外 15 例健康受试者给予卡泊芬净每日 100mg，疗程为 21d，耐受性普遍良好。卡泊芬净不能由透析清除。卡泊芬净用于小鼠的最小致死量为 50mg/kg（按体表面积计算，该剂量相当于人体用药推荐日剂量的 10 倍）。

9 动物药理学和毒理学

以猴子为试验对象给药 5 周，给药剂量相当于人类患者给予 70mg 的 4~6 倍，通过显微观察发现，部分试验动物肝脏被膜下出现分散的坏死小病灶

(包括 2/8 的猴子 5mg/kg 和 4/8 的猴子 8mg/kg); 然而, 在另一项为期 27 周同等剂量给药的研究中, 未发现该组织病理学异常。

10 剂量和用法

10.1 念珠菌血症和其他念珠菌感染

首日给予卡泊芬净 70mg 的负荷剂量, 之后给予维持剂量每日 50mg, 静脉缓慢输注, 输注时间应持续 1h 左右。疗程长短根据患者的临床表现和微生物学结果决定。通常抗真菌治疗应在最后一次真菌培养阳性后, 再继续治疗至少 14d。对于持续中性粒细胞减少的患者在升白期间可能需要更长疗程的治疗。

10.2 食道念珠菌

每日给予卡泊芬净 50mg, 大约 1h 缓慢静脉输注给药。由于 HIV 患者的口咽部念珠菌感染复发的危险性较高, 故可考虑同时采用口腔治疗。是否采用 70mg 负荷剂量, 目前尚无临床研究。

10.3 侵袭性曲霉菌

首日单次给予卡泊芬净负荷剂量 70mg, 此后给予维持剂量每日 50mg, 约 1h 缓慢静脉输注给药。疗程长短应根据患者原发疾病的严重程度, 免疫抑制的恢复情况和对治疗的反应来决定。对每日 50mg 治疗无效的患者改用每日 70mg 是否奏效尚不

明确。有限的安全性数据显示, 每日 70mg 疗法耐受性良好, 但对于 70mg 以上剂量的安全性和有效性尚未进行充分研究。

10.4 肝功能不全

对轻度肝功能不全患者不需调整给药剂量。对于中度肝功能不全患者, 推荐首日给予 70mg 的负荷剂量, 之后将维持剂量调整为每日 35mg。重度肝功能不全患者尚缺乏临床用药经验。

10.5 与药物消除诱导剂合用

当与利福平合用时, 卡泊芬净的给药剂量应调整为每日 70mg, 当与奈韦拉平、依非韦仑、卡马西平、地塞米松、苯妥英合用时, 卡泊芬净的给药剂量可能需要调整为每日 70mg。

11 卡泊芬净的配制

不推荐将卡泊芬净与其他药物混合或同时输注。目前尚无资料支持卡泊芬净与其他静脉用药相关物品、添加剂或药物的配伍可行性。卡泊芬净不得与含有右旋糖 (α -D-葡萄糖) 的输液配伍, 卡泊芬净在含有右旋糖的稀释剂中不稳定。

注: 文献出处: Physicians' Desk Reference. 2005, 59: 1999~2004

(中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 张凡 编译 王强审校)

欢迎订阅《实用医药杂志》

《实用医药杂志》是经中华人民共和国新闻出版总署批准的国家综合性医学期刊 (刊号: ISSN 1671-4008, CN37-1383/R), 国内外公开发刊。

本刊为《中国核心期刊数据库收录期刊》、《中国学术期刊统计源期刊》, 中国图书馆收藏期刊。

《实用医药杂志》设临床研究、基础研究、药学与临床、病例报告、护理、中医中药、预防医学·卫生学、图书情报、综述与讲座、卫生事业管理等栏目。

本刊为月刊, 大 16 开本, 128 页码, 彩色封面及插页精印, 全年 12 期。国内定价: 每册 10 元。

地址: 济南市段店南路 217 号

邮编: 250022

电话: 0531-88371963

Email: SYYY@163169.net