

棘白菌素类抗真菌药在移植受者中的群体药动学研究进展

唐莲^{1,2}, 钱卿^{2*}, 胡楠², 杨旭萍², 陈荣², 王莉英²

1. 南通大学第二附属医院 药剂科, 江苏 南通 226001; 2. 常州市第一人民医院 药学部, 江苏 常州 213003

【摘要】 移植受者因使用免疫抑制剂及长疗程广谱抗菌药物易发生侵袭性真菌病, 且近年来发病率有逐年升高的趋势。棘白菌素类新型抗真菌药具有抗真菌活性强、安全性高、抗真菌谱广等特点。本文通过文献检索, 查阅国内外移植受者中棘白菌素类抗真菌药群体药动学研究的相关文献, 总结了移植受者应用棘白菌素类后影响药动学参数的因素包括人口学特征、肝功能、合并用药、手术时间及移植物体积等, 从而为采用群体药动学模型指导移植受者应用棘白菌素类抗真菌药个体化治疗提供参考。

【关键词】 棘白菌素类; 群体药物代谢动力学; 移植受者

【中图分类号】 R878.5

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)02-0017-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.02.003

Progress in population pharmacokinetic study of echinocandin antifungal drugs in transplant recipients

TANG Lian^{1,2}, QIAN Qing^{2*}, HU Nan², YANG Xu-ping², CHEN Rong², WANG Li-ying²

1. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital, Nantong University, Jiangsu Nantong 226001, China; 2. Department of Pharmacy, the First People's Hospital of Changzhou, Jiangsu Changzhou 213003, China

【Abstract】 Transplant recipients are prone to invasive fungal disease due to the use of immunosuppressants and broad-spectrum antibiotics, and the incidence has increased year by year recently. Echinocandins, as new antifungal drugs, have strong antibacterial activity, high safety, and broad antibacterial spectrum. This paper collected literature on the population pharmacokinetics of echinocandins in transplant recipients. The factors that affected the population pharmacokinetic parameters of echinocandins in transplant recipients were summarized, including demographic characteristics, liver function, concomitant medication, operation time and graft volume, etc. It will provide a reference for guiding the individualized treatment of echinocandins transplant recipients with through a population pharmacokinetic model.

【Key words】 echinocandins; population pharmacokinetics; transplant recipients

移植受者长期应用免疫抑制剂易导致侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)的发生, 轻者影响移植物的功能, 重者甚至威胁移植受者的生命, 现已成为移植受者住院及死亡的重要原因之一^[1]。目前, 临床治疗 IFD 的抗真菌药主要有三唑类、多烯类和棘白菌素类等。鉴于棘白菌素类具有抗菌谱广、抗菌活性强、药物间相互作用少等优势, 美国感染病协会推荐其作为念珠菌感染高危因素患者或近期使用过三

唑类药物治疗患者的首选方案^[2]。

移植受者处于病理条件下, 药物体内过程易发生改变。群体药动学(population pharmacokinetic, PPK)研究结合了经典药动学(pharmacokinetic, PK)原理和统计学方法, 通过对零散原始数据的分析, 预测病理状态、基因多态性、合并用药等因素对药物在体内过程的影响, 对指导移植受者个体化给药方案具有高度的实用性^[3]。国内外越来越多的研究运用 PPK 模型评

基金项目: 江苏省药学会-奥赛康医院药学基金项目(A202021); 南通市卫生和计划生育委员会科研课题计划资助(QA2020006)

*通信作者: 钱卿, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学(移植方向)。E-mail: april_qing@163.com

估移植受者抗真菌药的PK变化,本文对该领域的研究进展作一综述,为未来临床个体化治疗提供依据。

1 棘白菌素类抗真菌药在移植受者中的群体药动学

1.1 药动学特征

现已批准上市的棘白菌素类抗真菌药包括卡泊芬净、米卡芬净及阿尼芬净,目前已进入我国市场的有卡泊芬净和米卡芬净。这类药物均为半合成脂肽类药物,口服生物利用度低($<0.2\%$),临床采用静脉给药途径。静脉给药后药物主要分布在肝、肺、脾等组织中,软组织和皮肤中浓度相对较低,脑脊液中浓度极低,尿液中检测不到有效药物浓度^[4-5]。卡泊芬净、米卡芬净和阿尼芬净的血浆蛋白结合率分别为97%、99%和84%^[6]。卡泊芬净在肝脏中通过水解和N-乙酰化代谢为非活性产物,41%经尿液排泄,尿液中原形药物的量小于2%^[7]。米卡芬净不经细胞色素P450同工酶代谢,较少出现药物间相互作用^[8];米卡芬净主要在肝脏中通过儿茶酚-O-甲基转移酶途径缓慢降解,其中2种代谢产物仍保留抗真菌活性^[9]。米卡芬净90%原形药及其代谢物通过胆汁排泄,肝功能下降可能会减少米卡芬净通过多药耐药蛋白2(multidrug resistance-associated protein 2, MRP2)的肝胆排泄^[10]。阿尼芬净是唯一一种在血浆中通过化学降解和非特异性肽酶降解的棘白菌素类药物,降解产物经胆汁由粪便排泄^[11]。由于该类物质主要为非肾脏排泄途径,肾功能衰竭患者的血药浓度变化较小,故无需调整剂量^[11-12]。药效学(pharmacodynamics, PD)方面,棘白菌素类药物呈浓度依赖性,具有长效抗真菌后效应,故PK/PD参数为游离药物峰浓度/最小抑菌浓度(fC_{max}/MIC)或游离药物药时曲线下面积/最小抑菌浓度($fAUC_{0-24}/MIC$)^[13]。研究表明,肺移植受者行体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)治疗时,卡泊芬净的PK发生显著改变,药物分布容积增加,清除率(clearance, CL)降低^[14-15]。肾移植受者易出现低白蛋白血症,导致胶体渗透压降低,可能会引起卡泊芬净在组织中的分布减少^[16]。

1.2 群体药动学研究

国内外对于棘白菌素类药物在移植受者中的PPK研究有限,且各项研究纳入受者的人口学资料、样本量、移植类型等方面差异较大^[17-21],见表1。这些研究中,仅Würthwein等^[19]的研究为多中心研究,其余均为单中心研究;纳入的患者年龄最小为1.3岁,最大为68.8岁。棘白菌素类PK特征较适合用二室模型来描述,因此纳入的PPK研究多数为二室模型,仅Niu等^[21]的研究选用一室模型。上述研究中PPK模型估算的卡泊芬净CL为0.14~0.462 L/h,表观分布容积(volume of distribution, V_d)为1.36~8.33 L,房室间CL为0.84~1.25 L/h,CL和 V_d 的个体间变异范围分别为4.0%~33.3%和1.0%~32.9%;米卡芬净的CL为0.780~1.309 L/h, V_d 为13.900~17.617 L。

2 棘白菌素类抗真菌药在移植受者中药动学参数的影响因素

2.1 人口学特征

小于3个月的婴儿因肾小球滤过、肾小管分泌和肝脏药物代谢能力不成熟,血浆药物CL通常较低,但幼儿的药物CL往往高于大龄儿童和成人。Neely和Blumer^[22]研究显示,5岁儿童卡泊芬净的 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 AUC_{0-24} 以及CL与成人较为相似,而9月龄婴儿卡泊芬净的 C_{max} 和 AUC_{0-24} 分别为成人的40.2%、41.0%和50.3%,其CL为成人的155.0%,虽然该患儿进行了持续静脉-静脉血液透析,但由于卡泊芬净的高蛋白结合率(97%)和经肝脏广泛代谢的特性,血液透析无法将其有效地清除。Albano等^[8]通过造血干细胞移植儿童和青少年的研究也得出了相似结论,即经体质量校正的稳态清除率(CL_{ss}/WT)和稳态分布容积(V_{ss}/WT)在6岁以上的患儿中较为接近,而在4月龄至5岁的患儿中 CL_{ss}/WT 和 V_{ss}/WT 明显升高。4~24月龄移植受者 CL_{ss}/WT 和 V_{ss}/WT 分别为 $(19.70 \pm 2.74) \text{ mL}/(\text{h} \cdot \text{kg})$ 和 $(319.0 \pm 61.5) \text{ mL}/\text{kg}$, 2~5岁受者 CL_{ss}/WT 和 V_{ss}/WT 分别为 $(20.40 \pm 3.45) \text{ mL}/(\text{h} \cdot \text{kg})$ 和 $(316.0 \pm 74.6) \text{ mL}/\text{kg}$, 6~11岁受者 CL_{ss}/WT 和 V_{ss}/WT 分别为 $(13.3 \pm 1.70) \text{ mL}/(\text{h} \cdot \text{kg})$ 和 $(286.0 \pm 16.4) \text{ mL}/\text{kg}$ 。Chandra等^[20]研究的PPK最终模型表明,米卡芬净CL和 V_d 变异性的30%和38%是由体质

表1 棘白菌素类抗真菌药在移植受者中的群体药动力学研究

第一作者	研究类型	患者数/样本量(例)	移植类型	房室模型	模型公式	CL (L/h)	V_d (L)	房室间清除率(L/h)	个体间变异(%)
Walsh ^[17]	单中心	20/-	肺移植	二室模型	-	1.309 (SD: 0.262)	V_1 :17.62(SD: 5.109 L); V_2 : 5.41 (SD: 4.992 L)	-	-
Wang ^[18]	单中心	19/271	肺移植	二室模型	$CL=0.21 \times (OPT/5)^{1.3}$ $V_c=(2.21+SEX \times 0.62) \times (OPT/5)^{0.93}$ $Q=0.84 \times (SOFA/7)^{1.98}$	0.21 (RSE: 8.0%)	V_1 :2.21 (RSE: 5.0%); V_2 : 2.87 (RSE: 16.0%)	0.84(RSE: 11.0%)	η_{CL} 4 (RSE:21.3%); η_{V1} 1 (RSE: 15.5%); η_{V2} 23 (RSE: 21.2%)
Würthwein ^[19]	多中心	36/441	异基因造血干细胞移植	二室模型	-	0.462 (RSE: 4%)	V_1 :8.33(RSE: 11%); V_2 : 3.59 (RSE: 22%)	1.25(RSE: 48%)	η_{CL} 25 (RSE: 15%); η_{V1} 29 (RSE: 18%)
Chandra ^[20]	单中心	24/267	异基因造血干细胞移植	二室模型	-	0.78 (RSE: 4.4%)	V_1 :13.90(RSE: 6.0%); V_2 : 5.9 (RSE: 8.7%)	1.10(RSE: 20.4%)	η_{CL} 20.5 (RSE: 17.9%); η_{V1} 31.2 (RSE: 16.0%); η_Q 78.3 (RSE: 18.2%)
Niu ^[21]	单中心	48/139	异基因造血干细胞移植	一室模型	$CL=0.14 \times (BSA/0.79)^{0.89} \times (\ln AST/3.38)^{-0.23}$ $V_d=1.36 \times (BSA/0.79)$	0.14 (SE: 8.50%)	1.36(SE: 15.58%)	-	η_{CL} 33.3 (SE: 21.3%); η_{Vd} 32.9 (SE: 14.5%)

注:CL表示清除率; V_d 表示分布容积; V_1 表示中央室分布容积; V_2 表示外周室分布容积;Q表示房室间清除率; η 表示个体间变异;OPT表示手术时间;SEX表示性别;SOFA表示序贯器官衰竭估计评分;WT表示体质量;BSA表示体表面积;SD表示标准偏差;RSE表示相对标准误差;SE表示标准误差;-表示未提及

量引起,体质量范围在7~32 kg的儿童中,较低体质量患儿米卡芬净的药物CL更高。Niu等^[21]对48例异基因造血干细胞移植儿童受者进行PPK研究,发现体表面积(body surface area,BSA)对卡泊芬净的CL和 V_d 具有显著的影响,CL和 V_d 随着BSA的增加而升高,BSA校正的CL和 V_d 分别为 $(0.19 \pm 0.04) \text{ L}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$ 和 $(1.72 \pm 0.01) \text{ L}/\text{m}^2$ 。此外,Wang等^[18]对进行ECMO的肺移植受者研究发现,ECMO对卡泊芬净的PK参数无显著影响,而最终协变量模型筛选出性别是 V_d 的显著影响因素,即男性受者卡泊芬净的 V_d 明显高于女性。

2.2 肝功能

棘白菌素类药物与血浆蛋白结合率高,从而影响药物的组织分布和抗菌效能,药物 V_d 进一步会影响卡

泊芬净的血浆清除^[23]。已有研究发现,在严重低白蛋白血症患者中,蛋白结合率较高抗菌药物的 V_d 增加高达100%;在肝肾功能正常的患者中,低白蛋白血症会使蛋白结合率高的抗菌药游离型药物浓度增加,进而导致CL增加^[24]。Yang等^[16]对肾移植受者的卡泊芬净PK研究表明,卡泊芬净的稳态谷浓度显著高于健康志愿者,在单因素和多因素分析中,低血浆白蛋白水平均为卡泊芬净谷浓度降低的显著影响因素($P=0.008$, $P=0.019$)。在异基因造血干细胞移植的成人受者中,重度肝功能损伤(定义为总胆红素 $>85.5 \mu\text{mol/L}$ 、 γ -谷氨酰转移酶 $>500 \text{ U/L}$)患者米卡芬净的 C_{\max} 和谷浓度均显著升高^[9]。另有针对肝移植受者的研究显示,总胆红素水平 $>85.5 \mu\text{mol/L}$ 的患者米卡芬净剂量浓度比显著高于总胆红素水平 $\leq 85.5 \mu\text{mol/L}$

的患者($P<0.01$)^[10]。研究还发现,肝功能是对卡泊芬净CL有显著影响的一个协变量,轻度肝功能损伤儿童的卡泊芬净CL显著低于肝功能正常的儿童 $[(0.117\pm 0.040)\text{L/h}$ 比 $(0.160\pm 0.050)\text{L/h}$, $P=0.01$]^[21]。因此,对于接受棘白菌素类药物治疗的患者,根据肝功能状态调整药物剂量有利于保证治疗的安全性和有效性。

2.3 合并用药

棘白菌素类药物均不经细胞色素P450同工酶代谢,临床应用过程中药物间相互作用较少,故在接受免疫抑制剂治疗的移植受者中存在一定优势。卡泊芬净在肝脏中通过水解和N-乙酰化代谢,米卡芬净主要在肝脏中通过儿茶酚-O-甲基转移酶途径缓慢降解,阿尼芬净在血浆中通过化学降解和非特异性肽酶缓慢降解^[12]。通常情况下,阿尼芬净的药物间相互作用最少,而卡泊芬净的药物间相互作用相对较多^[5]。纳入研究中有4篇文献报道了卡泊芬净和环孢素的相互作用。Nishimoto等^[25]研究结果显示,在异基因造血细胞移植患者中卡泊芬净对他克莫司PK过程无显著影响,但会导致环孢素的血药浓度轻度升高。Groll等^[26]研究表明,与健康志愿者相比,异基因造血细胞移植患者体内卡泊芬净达稳态时的血浆药物CL更低, AUC_{0-24} 更高,考虑与合并使用环孢素有关。Yang等^[16]在肾移植患者中也发现合用环孢素是卡泊芬净谷浓度明显升高的独立影响因素。Würthwein等^[19]的研究也证明了这一趋势。可能的机制为有机阴离子转运多肽1B1(organic anion transporting polypeptide 1B1, OATP1B1)与肝脏对卡泊芬净的摄取有关,而环孢素影响了OATP导致肝细胞对卡泊芬净的摄取减少^[27]。然而,米卡芬净与抗排斥药物如他克莫司、环孢素或吗替麦考酚酯之间无明显的相互作用^[28],因此,对于移植受者,考虑药物间相互作用的影响,给药策略建议优选米卡芬净和阿尼芬净。

2.4 手术时间

Wang等^[18]首次发现卡泊芬净的CL、 V_d 分布容积与手术时间存在显著的相关性,手术时间越长,卡泊芬净 V_d 和CL随之增加。手术时间通常与麻醉药剂量呈正相关,这可能是影响卡泊芬净PK的原因;常用麻醉剂如丙泊酚,其血浆蛋白结合率高(98%~99%),可能竞争性抑制了卡泊芬净与血浆蛋白结合,使卡泊芬

净PK发生显著变化。

2.5 移植物体积

Mochizuki等^[29]对肝移植受者研究结果显示,与正常体积移植物的受者相比,小体积移植物受者中米卡芬净消除出现饱和现象,这可能是因为肝脏中细胞色素P450 3A含量降低。因此,移植物体积可能影响药物在移植受者中的处置,对于移植受者的PPK研究需考虑移植物体积的影响。

综上所述,近年来,国内对棘白菌素类抗真菌药研究进展进行的综述,多关注药物的作用机理、耐药机制等,而关于棘白菌素类抗真菌药的PK研究进展较为缺乏,仅涉及儿童患者、ECMO重症患者和ICU脓毒症患者等。健康志愿者中棘白菌素类经典PK研究相对成熟,而移植受者中该类药物的PK特征受生理病理、肝肾功能、合并用药等因素影响,给药策略仍有待探索。PPK研究实现了定量描述上述因素对药物体内PK过程的影响,为棘白菌素类抗真菌药在特殊人群中的给药方案提供更为精准的参考。目前,我国有关移植受者PPK的研究有限,PPK模型研究尚不成熟,本文重点综述了近年来移植受者中棘白菌素类PPK研究进展,推动PPK模型与PD模型结合,将有利于未来移植受者个体化治疗的发展。

【参考文献】

- [1] 中华医学会器官移植学分会,中国医师协会器官移植医师分会.中国实体器官移植受者侵袭性真菌病临床诊治指南(2016年版)[J].中华器官移植杂志,2016,37(5):300-305.
- [2] 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.
- [3] 秦寅鹏,闫美玲,陈凡,等.他克莫司群体药动学在儿童肝移植中的研究进展[J].中国医院药学杂志,2019,39(20):2113-2117.
- [4] Bellmann R, Smuszkiewicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients[J]. Infection, 2017, 45(6):737-779.
- [5] Tragiannidis A, Gkampeta A, Vouvouki M, et al. Antifungal agents and the kidney: pharmacokinetics, clinical nephrotoxicity, and interactions[J]. Expert Opin Drug Saf, 2021, 20(9):1061-1074.
- [6] 柳熠鑫,李珊,任菲菲,等.体外膜肺氧合对抗真菌药物药动学的影响[J].医药导报,2022,41(10):1480-1485.
- [7] 诸葛敏,阳平.肝硬化对抗菌药物药动学的影响及剂量调整原则[J].浙江医学,2018,40(11):1277-1281.
- [8] Albano E, Azie N, Roy M, et al. Pharmacokinetic and safety profiles of repeated-dose prophylactic micafungin in children

- and adolescents undergoing hematopoietic stem cell transplantation[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2015, 37(1):e45-e50.
- [9] Oshima K, Kanda Y, Kako S, et al. Pharmacokinetics of micafungin in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Transpl Infect Dis*, 2013, 15(3):323-327.
- [10] Muraki Y, Iwamoto T, Kagawa Y, et al. The impact of total bilirubin on plasma micafungin levels in living-donor liver transplantation recipients with severe liver dysfunction[J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(4):750-754.
- [11] 张诗琪,程德云.棘白菌素类抗真菌药物的临床应用进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(5):986-990.
- [12] Carmona EM, Limper AH. Overview of treatment approaches for fungal infections[J]. *Clin Chest Med*, 2017, 38(3):393-402.
- [13] 张菁,吕媛,于凯江,等.抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(6):409-446.
- [14] Cheng V, Abdul-Aziz MH, Roberts JA, et al. Optimising drug dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(Suppl 5):S629-S641.
- [15] Shekar K, Roberts JA, Barnett AG, et al. Can physicochemical properties of antimicrobials be used to predict their pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation? Illustrative data from ovine models[J]. *Crit Care*, 2015, 19:437.
- [16] Yang Q, Zhang T, Zhao D, et al. Factors influencing caspofungin plasma concentrations in kidney transplant patients with high incidence of invasive fungal infections[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(1):72-80.
- [17] Walsh TJ, Goutelle S, Jelliffe RW, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in adult lung transplant patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(8):3451-3459.
- [18] Wang Q, Zhang Z, Liu D, et al. Population pharmacokinetics of caspofungin among extracorporeal membrane oxygenation patients during the postoperative period of lung transplantation[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(11):e00687-20.
- [19] Würthwein G, Young C, Lanvers-Kaminsky C, et al. Population pharmacokinetics of liposomal amphotericin B and caspofungin in allogeneic hematopoietic stem cell recipients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(1):536-543.
- [20] Chandra S, Fukuda T, Mizuno K, et al. Micafungin antifungal prophylaxis in children undergoing HSCT: can we give higher doses, less frequently? A pharmacokinetic study[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(6):1651-1658.
- [21] Niu CH, Xu H, Gao LL, et al. Population pharmacokinetics of caspofungin and dosing optimization in children with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:184.
- [22] Neely M, Blumer J. Pharmacokinetic characteristics of caspofungin in two pediatric liver transplant patients[J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2003, 64(2):127-136.
- [23] Mårtensson AG, van der Elst KCM, Veringa A, et al. Caspofungin weight-based dosing supported by a population pharmacokinetic model in critically ill patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(9):e00905-20.
- [24] Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions[J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(6):498-509.
- [25] Nishimoto M, Koh H, Tokuwame A, et al. Drug interactions and safety profiles with concomitant use of caspofungin and calcineurin inhibitors in allogeneic haematopoietic cell transplantation[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(9):2000-2007.
- [26] Groll AH, Silling G, Young C, et al. Randomized comparison of safety and pharmacokinetics of caspofungin, liposomal amphotericin B, and the combination of both in allogeneic hematopoietic stem cell recipients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(10):4143-4149.
- [27] Sandhu P, Lee W, Xu X, et al. Hepatic uptake of the novel antifungal agent caspofungin[J]. *Drug Metab Dispos*, 2005, 33(5):676-682.
- [28] Hebert MF, Blough DK, Townsend RW, et al. Concomitant tacrolimus and micafungin pharmacokinetics in healthy volunteers[J]. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45(9):1018-1024.
- [29] Mochizuki N, Matsumoto K, Ohno K, et al. Effects of hepatic CYP3A4 activity on disposition of micafungin in liver transplant recipients with markedly small-for-size grafts[J]. *Transplant Proc*, 2006, 38(10):3649-3650.

收稿日期:2022-07-20

本文编辑:郭美晨