

卡泊芬净的群体药代动力学-药效动力学研究进展[△]

李曼娜^{1,2*}, 林晓莹^{1,2}, 黄银璇^{1,2}, 谢 慧^{1#}(1. 广州医科大学附属第一医院药学部, 广州 510120; 2. 广州医科大学药学院, 广州 511436)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)05-0635-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.05.21



摘要 卡泊芬净是首个批准临床使用的棘白菌素类抗真菌药物,用于治疗由念珠菌或者曲霉菌引起的严重真菌感染,目前已是侵袭性念珠菌的一线推荐治疗药物和侵袭性曲霉菌的二线治疗药物,且具有良好的安全性和耐受性。但是,卡泊芬净在不同患者人群中依然存在药代动力学变异大、体内暴露低等治疗风险。本文回顾了卡泊芬净在儿童和成人中开展的群体药代动力学-药效动力学研究。结果显示,体表面积是影响儿童患者卡泊芬净分布和清除的主要因素。在成人患者中,二室模型能较好地描述卡泊芬净的体内过程,影响其药代动力学参数的主要协变量是体质量和白蛋白浓度。卡泊芬净的药效可能与血药浓度-时间曲线下面积与最低抑菌浓度的比值(AUC/MIC)、峰浓度与最小有效浓度的比值(c_{max}/MEC)等药代动力学-药效动力学参数相关。

关键词 卡泊芬净;群体药代动力学-药效动力学;个体化给药;儿童;成人

Advances in population pharmacokinetics-pharmacodynamics of caspofungin

LI Manna^{1,2}, LIN Xiaoying^{1,2}, HUANG Yinxuan^{1,2}, XIE Hui¹(1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China; 2. School of Pharmacy, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436, China)

ABSTRACT Caspofungin is the first echinocandin antifungal drug approved for serious fungal infections caused by *Candida* or *Aspergillus*. Currently, caspofungin has been recommended as the first-line treatment for invasive *Candida* and the second-line treatment for invasive *Aspergillus*, for its safety and tolerability. However, there are still probability of pharmacokinetic variability and the risk of low exposure in different populations. Herein the population pharmacokinetics-pharmacodynamics studies of caspofungin in children and adults were reviewed. The results indicate that the body surface area was the main factor affecting the distribution and clearance of caspofungin in pediatric patients. In adults, the two-compartment model fits the caspofungin behavior best *in vivo* with the primary covariates of body weight and albumin level. The efficacy of caspofungin might be related to pharmacokinetics-pharmacodynamics parameters, such as the ratio of area under blood concentration time curve to minimum inhibitory concentration (AUC/MIC), the ratio of peak concentration to minimum effective concentration (c_{max}/MEC).

KEYWORDS caspofungin; population pharmacokinetics-pharmacodynamics; individualized medication; children; adult

近年来,由真菌引起的侵袭性真菌感染(invasive fungal infections, IFIs)发病率逐渐升高,尤其在免疫功能低下患者中具有较高的病死率^[1]。卡泊芬净是棘白菌素类抗真菌药物的代表,于2001年获得美国FDA许可用于成人和3个月及以上的儿童患者。卡泊芬净对念珠菌具有杀菌活性,对曲霉菌也具有抑菌活性,在临床上可用于治疗念珠菌感染和念珠菌血症,以及对其他治疗无效或不能耐受(如两性霉素B、两性霉素B脂质体或伊曲康唑)的侵袭性曲霉菌病(invasive aspergillosis, IA),

[△] 基金项目:吴阶平医学基金会临床科研专项资助项目(No.320.6750.2020-04-24);广州医科大学附属第一医院成果和临床转化育苗项目(No.ZH202106)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:020-83062528。E-mail:manner0147@163.com

通信作者:副主任药师,博士。研究方向:临床药理。电话:020-83062528。E-mail:brennan_huixie@126.com

还可作为持续发热的中性粒细胞减少患者的可疑真菌感染治疗药物^[2]。卡泊芬净主要通过非竞争性抑制 β -(1,3)-D-葡聚糖合酶来抑制真菌细胞壁的合成,且不影响哺乳动物细胞,不经肝脏药物代谢酶代谢,在合并用药时发生药物-药物相互作用的风险较低,安全性良好^[3]。已有证据显示,在重症侵袭性念珠菌感染的患者中,棘白菌素类抗真菌药物较三唑类和多烯类药物具有更高的治疗成功率和更低的患者病死率^[4]。基于此,2016年美国感染病协会发布的《念珠菌病临床实践指南》和《中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识》均推荐卡泊芬净作为侵袭性念珠菌病(invasive candidiasis, IC)的一线治疗用药^[5-7]。

已有研究显示,卡泊芬净在不同人群,特别是在重症监护病房(ICU)患者中,既具有较高的药代动力学(pharmacokinetics, PK)变异性,也具有相当大的低暴露

风险,从而导致卡泊芬净在临床上的治疗效果不佳^[8]。患者器官功能改变、接受连续性肾脏替代治疗和体外膜肺氧合等均是使用卡泊芬净时PK参数发生改变的重要因素^[9-11]。这些PK参数的差异可影响卡泊芬净在患者体内的药效动力学(pharmacodynamics, PD),进而影响其临床疗效。因此,建立卡泊芬净的群体药代动力学(population pharmacokinetics, PPK)模型并探索卡泊芬净的PK-PD指标对IFIs患者个体化给药与剂量调整具有重要意义。

基于此,笔者对近年来卡泊芬净在预防或治疗IFIs的PPK-PD研究进展进行综述,以期为其合理使用提供依据。由于目前儿童和成人卡泊芬净的推荐剂量并不一致,因此本文将按这两种人群展开综述。

1 卡泊芬净的PPK研究

PPK是基于数学模型的一系列PK参数分布特征的描述和估算,考虑了个体间变异和个体内变异;其建模步骤从基础模型、协变量模型到最终模型,将经典模型与统计模型相结合,以研究某一群体存在的PK-PD变异因素(如肝肾功能、体质量、蛋白结合率、内源性物质水平、疾病状态),从而帮助指导该群体的个体化用药^[12]。非线性混合效应模型(nonlinear mixed effect model, NONMEN)是目前应用最广泛的PPK参数计算方法,该方法可以利用稀疏采样的数据求得群体参数,尤其适用于特殊群体(如老年患者和儿童患者)^[13]。目前,已在儿童和成人中建立了相应的卡泊芬净PPK模型。

1.1 儿童患者的PPK研究

与成人相比,儿童的生理、病理特征和药物处理过程有很大不同,具有较大的PK差异。特别是婴幼儿,由于其肾脏排泄和肝脏代谢功能尚未成熟,可显著影响药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄。目前,国内外共有3项研究建立了儿童患者的卡泊芬净PPK模型,其中有一室模型,也有二室模型,具体如下。

Niu等^[14]针对接受异基因造血干细胞移植后需要经验性治疗IFIs的中国儿童患者(2~14岁)建立了卡泊芬净PPK模型(因分布相数据较少,故选择了一阶消除的一室模型)。结果发现,卡泊芬净的清除率(clearance, CL)和分布容积(volume of distribution, V_d)的群体典型值分别为 (0.19 ± 0.04) L/(h·m²)和 (1.72 ± 0.01) L/m²;最终模型的公式为 $CL = 0.14 \times (BSA/0.79)^{0.89} \times (\ln AST/3.38)^{-0.23}$ (其中BSA表示体表面积,AST表示天冬氨酸转氨酶), $V_d = 1.36 \times (BSA/0.79)$ 。这提示,BSA和AST对中国异基因造血干细胞移植儿童体内的卡泊芬净CL和 V_d 有显著影响。还有1项在48个ICU儿童患者(2~12岁)中的研究采用了一阶消除的二室模型,结果发现,BSA也是该群体卡泊芬净PK参数的唯一协变量^[15]。

Li等^[16]在念珠菌、曲霉菌感染或中性粒细胞减少症

儿童患者中建立了卡泊芬净PPK模型,然后将各个年龄组(幼儿组:3~24个月;大龄儿童组:2~11岁;青少年组:12~17岁)的PK参数进行对数转换,与已经发表的成人患者PK参数进行比较。结果发现,卡泊芬净在儿童中的CL约为6 mL/(min·m²),与成人相似,但其体内血药浓度水平增加:在第3~14天内,所有年龄组卡泊芬净的平均峰浓度(c_{max})增加了93%~134%,大龄儿童组和青少年组的平均谷浓度(c_{min})增加了45%~78%;另外,0~24 h血药浓度-时间曲线下面积(area under blood concentration time curve, AUC_{0~24 h})和 c_{min} 与疾病类型显著相关,而 c_{max} 与体质量有关——当体质量增加10 kg时,平均 c_{max} 将减少7%,且体质量较轻的儿童患者PK变异性更大。该团队还发现,在合并用药方面,同时使用地塞米松可导致卡泊芬净的平均 c_{min} 下降约44%;而在不良反应方面,只有 c_{min} 和丙氨酸转氨酶浓度之间呈正相关。

综上所述,在儿童患者中使用卡泊芬净治疗或预防IFIs时,根据BSA来调整给药剂量比按体质量给药更加合理。

1.2 成人患者的PPK研究

近年来,国内外关于成人患者卡泊芬净的PPK研究共有16篇文献报道^[17-32],这些文献所报道的卡泊芬净PK特征均符合二室模型,其主要的PK参数为CL、中央室分布容积(central volume of distribution, V_c)、外周室分布体积(peripheral volume of distribution, V_p)以及室间清除率(intercompartmental clearance, Q)等,主要引入的协变量有体质量和白蛋白浓度等。

1.2.1 不同适应证类型

(1)IA患者: Cornely等^[17]首次建立了基于成人IA患者的卡泊芬净II期剂量(70、100、150、200 mg/d)递增PPK模型,结果发现,体质量为CL(0.401 L/h)的协变量,性别为 V_c 的协变量, Q 为0.815 L/h, V_p 为6.84 L,稳态模拟的 c_{max} 为14.2~40.6 mg/L、 c_{min} 为4.1~11.8 mg/L、AUC为175~500 mg·h/L;在200 mg/d剂量下,卡泊芬净的耐受性良好(均未发生与卡泊芬净相关的严重不良反应事件),且其剂量与PK参数呈线性关系。Würthwein等^[18]同样针对IA患者开展了卡泊芬净的多中心II期剂量递增研究,最终模型的 c_{max} 、 c_{min} 和AUC模拟值与上述范围值接近,进一步证实卡泊芬净在70~200 mg/d范围内与PK参数呈线性关系;另外,该作者还指出,体质量是影响卡泊芬净CL和 V_c 的唯一协变量。

(2)IC患者: Van Der Elst等^[19]在1项均为IC患者的多中心前瞻性研究中发现,卡泊芬净的AUC_{0~24 h}与剂量显著相关($r=0.557$),卡泊芬净的 V_c 和CL与体质量显著相关(r 分别为0.602、0.604)。Märtson等^[20]也发现,体质量是影响卡泊芬净 V_d 的重要因素。

1.2.2 不同疾病状态

(1)肥胖患者:1项关于肥胖患者卡泊芬净PPK的研究中共纳入18例患者,其中有6例正常体质量患者(体质量指数 $<25\text{ kg/m}^2$)、6例肥胖患者($25\text{ kg/m}^2 < \text{体质量指数} < 40\text{ kg/m}^2$)以及6例超重患者(体质量指数 $>40\text{ kg/m}^2$)^[21]。结果发现,卡泊芬净的CL为 $(0.506 \pm 0.221)\text{ L/h}$ 、 Q 为 $(0.242 \pm 0.231)\text{ L/h}$ 、 V_p 为 $(4.51 \pm 5.9)\text{ L}$;最终模型公式为 $V_c = 4.2 \times (\text{WT}/53.6)^{3/4}$ 、 $V_p = 2.53 \times (\text{WT}/53.6)^{6/4}$,其中WT表示体质量;且随着体质量的增加,卡泊芬净的 V_c 和 V_p 呈幂指数增加,而不受体质量指数的影响。

(2)肝功能不全的患者:Marial等^[22]对21名使用卡泊芬净治疗IFIs同时Child-Pugh(CP)评分均为B级(均有低蛋白血症,即白蛋白低于 34 g/L)的ICU患者进行研究。结果发现,任何因素均不会显著影响卡泊芬净的CL或 V_c ;值得注意的是,CP评分也不作为其重要影响因素。Kurland等^[23]在46例疑似IC且伴有肝功能障碍的ICU患者(5例CP-A级,60例CP-B级,1例CP-C级)的卡泊芬净PPK研究中发现,CP评分与卡泊芬净的消除速率常数 K_{10} (即 CL/V_c)呈线性负相关($r = -0.5$),胆红素水平对该CP评分结果影响最大($r = -0.46$);此外,低白蛋白水平与 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 降低以及CL、 V_c 增加有关。因此,该项研究将胆红素和白蛋白水平确定为导致肝功能不全患者卡泊芬净PK差异的重要影响因素。Gustot等^[24]则是分别收集了31例CP-B级和10例CP-C级肝硬化患者接受卡泊芬净治疗IFIs的PK数据。结果发现,肝硬化对卡泊芬净CL的影响有限,且肝功能障碍的严重程度并不影响CL的改变。基于此,笔者建议CP-B级或CP-C级肝硬化患者均无需调整卡泊芬净的给药剂量,给予标准剂量即可避免出现低暴露的情况。

虽然卡泊芬净的说明书推荐:对中度肝功能不全(CP-B级)的成年患者,在第1天给予 70 mg 负荷剂量之后,根据PK数据将卡泊芬净的治疗剂量调整为 35 mg/d ^[31]。但是,根据上述研究结果发现,若患者CP-B级的评分结果是由低蛋白血症引起的,则不应减少卡泊芬净的维持剂量。

(3)接受连续性肾脏替代治疗的患者:1项针对持续性静脉-静脉血液滤过/血液透析滤过患者的小样本研究报告^[25],PPK模型关系式为 $\text{CL} = \text{CL}_{\text{TV}} \times (\text{WT}/80)$ 、 $V_c = V_{c,\text{TV}} \times (\text{WT}/80)^{0.75}$,体质量是影响卡泊芬净CL和 V_c 的唯一协变量,且患有IFIs的ICU患者无论采用何种连续肾脏替代疗法,均不需要调整卡泊芬净剂量。另外,Pérez-Pitarch等^[26]在12个接受静脉血液透析的IC患者数据基础上,建立了卡泊芬净的PPK模型。结果发现,除了体质量以外,血浆总蛋白浓度也是卡泊芬净 V_c 的协变量之一。上述2项研究可能是因为纳入患者的种群和样本数量不同,才产生了不同的结论,但总的来说,连续

肾脏替代疗法对卡泊芬净的CL无显著影响。

(4)接受体外肺膜氧合的患者:Wang等^[27]收集了接受体外肺膜氧合的肺移植患者使用卡泊芬净后的临床数据,结果发现,体外肺膜氧合并不是影响患者卡泊芬净PK参数的协变量,只有手术时间和性别是卡泊芬净CL和 V_c 的显著协变量,序贯性器官衰竭评分是卡泊芬净 Q 的显著协变量。

(5)其他患者:Würthwein等^[28]在接受异基因造血干细胞移植后出现中性粒细胞减少伴发热的患者中建立了卡泊芬净的PPK模型。结果发现,卡泊芬净的群体典型值CL为 0.462 L/h 、 V_c 为 8.33 L 、 Q 为 1.25 L/h 、 V_p 为 3.59 L ,未发现其CL和 V_c 受任何协变量以及联合用药的影响。另外2项研究也发现,卡泊芬净群体典型值CL和 V_c 不受所有纳入因素的影响^[29-30]。Alihodzic等^[31]强调了准确记录卡泊芬净输液时间和采样时间的重要性:即使是采样时间 10 min 或输液持续时间 15 min 的不确定性,也会导致与卡泊芬净分布相关的参数估计值不准确。Li等^[32]基于42名中国成人ICU患者建立了卡泊芬净的PPK模型,结果发现,白蛋白浓度和总胆红素水平是影响卡泊芬净CL的主要因素。

2 卡泊芬净的PK-PD研究及个体化给药方案

目前,卡泊芬净PK-PD目标主要是基于谷浓度和临床前靶值这2个指标来评价药物的给药方案。现有体外研究显示,卡泊芬净对念珠菌的目标谷浓度应大于 $1\text{ }\mu\text{g/mL}$ ^[34]。AUC与最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)的比值(AUC/MIC)、 c_{max} 与最小有效浓度(minimum effective concentration, MEC)的比值($c_{\text{max}}/\text{MEC}$)与抗真菌疗效最相关^[35]。结合体内PD研究发现,针对念珠菌和曲霉菌的不同菌属,卡泊芬净 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$ 应在 $450 \sim 1\ 185$ 、 $c_{\text{max}}/\text{MEC}$ 应在 $10 \sim 20$,才具有较好的疗效^[36-38]。在IC患者中,对于病原体为白色念珠菌、光滑念珠菌、近平滑念珠菌的菌属, $\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$ 的抑菌靶值分别为748、96.2和559,杀菌靶值分别为865、450和1 185;而在IA患者中, $c_{\text{max}}/\text{MEC}$ 靶值一般为 $10 \sim 20$ ^[36-38]。

在建立卡泊芬净的PPK模型后,可以基于该模型通过蒙特卡洛模拟的方法预测卡泊芬净某一设定剂量达到目标PK-PD指标的概率,即由软件基于PPK模型模拟生成上千次的随机卡泊芬净浓度数据,并计算在不同临床条件下该设定卡泊芬净剂量达到目标获得概率(probability of target attainment, PTA)或累积反应分数(cumulative response fraction, CFR)等PD指标的概率,从而推测该卡泊芬净剂量是否可应用于某一特殊人群中^[39]。目前卡泊芬净的PK-PD研究与个体化给药方案也包括儿童和成人,具体如下。

2.1 基于儿童卡泊芬净 PPK 模型的 PK-PD 研究及个体化给药方案

Xu 等^[40]在他人的卡泊芬净 PPK 数据基础上,以游离 AUC/MIC ($f_{AUC/MIC}$) 为 PK-PD 目标,进行了卡泊芬净抗真菌治疗标准给药方案的蒙特卡洛模拟。结果发现,若想使白色念珠菌和光滑念珠菌的杀菌和抑菌 PTA 和 CFR 均不小于 90%,卡泊芬净在儿童患者中可以使用 50 mg/m² 的标准维持剂量,但是对于近平滑念珠菌,50 mg/m² 的卡泊芬净则不能达到目标 PTA。中国研究者在建立了 IC 儿童患者卡泊芬净 PPK 模型后,固定卡泊芬净对白色念珠菌、光滑念珠菌、近平滑念珠菌的 MIC₉₀ 值分别为 0.03、0.06、0.5 mg/L,并对不同卡泊芬净给药方案(50、60、70、80 mg/m² 的负荷剂量和 40、50、60、70 mg/m² 的维持剂量)的 PTA 进行了 2 种模拟计算。其中一种模拟计算结果表明,当固定 MIC₉₀ 值时,对于感染了白色念珠菌和光滑念珠菌的儿童患者,以卡泊芬净 70 mg/m² 的负荷剂量、50 mg/m² 的维持剂量进行给药,可达到杀菌和抑菌靶标;对于感染了近平滑念珠菌的儿童患者,以卡泊芬净 70 mg/m² 的负荷剂量、60 mg/m² 的维持剂量进行给药,可达到抑菌靶值,但无法达到杀菌靶值。另一个模拟计算结果表明,对卡泊芬净 MIC ≤ 0.25 mg/L 的白色念珠菌和 MIC ≤ 0.5 mg/L 的光滑念珠菌,在卡泊芬净 50 mg/m² 的负荷剂量、50 mg/m² 的维持剂量下,PTA 可达到 90% 以上;对卡泊芬净 MIC ≤ 0.25 mg/L 的近平滑念珠菌,应使用卡泊芬净 70 mg/m² 的负荷剂量和维持剂量,若卡泊芬净对近平滑念珠菌的 MIC > 0.25 mg/L 时,则较难达到满意的 PTA^[44]。此外, Yang 等^[15]使用蒙特卡洛模拟法模拟卡泊芬净标准剂量,结果发现,以卡泊芬净 70 mg/m² 的负荷剂量、50 mg/m² 的维持剂量进行给药,可使 95% 以上儿童患者的 MIC 超过目标值(即大于 1 μg/L)。

2.2 基于成人卡泊芬净 PPK 模型的 PK-PD 研究及个体化给药方案

2.2.1 以 AUC_{0-24h}/MIC 为 PK-PD 目标

目前基于成人 IFIs 的卡泊芬净 PK-PD 研究大多数以 AUC_{0-24h}/MIC 为目标,进行个体化给药方案的优化。

有学者在已有的卡泊芬净 PPK 数据基础上,采用蒙特卡洛模拟法模拟 ICU 患者、肝损伤患者和普通患者以卡泊芬净治疗 IC 的不同给药日剂量。结果表明,当卡泊芬净对白色念珠菌、光滑念珠菌、近平滑念珠菌的 MIC 分别小于 0.06、0.5、0.12 mg/L 时,以卡泊芬净 70 mg/d 的负荷剂量、50 mg/d 的维持剂量进行给药,可使 ICU 患者和普通患者的 PTA ≥ 90%。此外,该研究还建议在治疗由近平滑念珠菌所引起的真菌感染时,卡泊芬净的剂量可增加至 100 mg/d,以达到更好的疗效^[41]。Kurland 等^[23]研究发现,在没有慢性肝病(如慢性肝炎和肝硬化)的情况下,不建议按照说明书推荐来减少低蛋白血症患者和肝

功能异常患者的卡泊芬净剂量;另外,对由外伤或脓毒症所致的肝损伤患者不建议使用 CP 评分,避免影响卡泊芬净给药方案的确定。Martial 等^[22]进行了 5 种卡泊芬净给药方案的模拟,结果表明,对非肝硬化的 ICU 患者,不建议减少卡泊芬净的给药剂量;另外,建议在对卡泊芬净 MIC > 0.125 mg/L 的白色念珠菌感染情况下使用卡泊芬净 70~100 mg/d 的维持剂量,可以达到满意的 PTA。

由于卡泊芬净的 PK 存在剂量相关性,通常需要先施加一个负荷剂量以达到初始治疗浓度,基于此,有学者从这方面入手,优化卡泊芬净的负荷剂量。1 项针对接受连续性肾脏替代治疗患者的研究表明,当卡泊芬净对白色念珠菌和光滑念珠菌的 MIC 达到 0.06 mg/L 时,若患者体质量 ≤ 80 kg,可使用卡泊芬净 100 mg/d 的负荷剂量和 50 mg/d 的维持剂量;若体质量 > 80 kg,则必须使用卡泊芬净 70 mg/d 的维持剂量^[25]。

1 项基于静脉血液透析患者卡泊芬净 PPK 模型的研究通过蒙特卡洛模拟法模拟了 4 种给药方案,结果发现,对于近平滑念珠菌感染,卡泊芬净 < 100 mg/d 的剂量则可能无效;对于其他念珠菌感染(MIC ≤ 0.1 mg/L),卡泊芬净 100 mg/d 的维持剂量即可达到疗效;对于曲霉菌感染,卡泊芬净须采用 100 mg/d 或 200 mg/d 的剂量来达到目标 PTA^[26]。Adembri 等^[42]以 AUC 75 mg·h/L 为界,分为高 AUC 组和低 AUC 组,采用蒙特卡洛模拟法对卡泊芬净 70 mg/d 的负荷剂量、50 mg/d 的维持剂量(患者体质量 ≤ 80 kg)或 70 mg/d 的维持剂量(患者体质量 > 80 kg)的给药方案进行了模拟。结果表明,在脓症患者中,以 AUC/MIC > 865 为疗效指标,当低 AUC 组 MIC ≤ 0.03 mg/L、高 AUC 组 MIC ≤ 0.06 mg/L 时,PTA 均不小于 90%;但当 MIC 为 0.125 mg/L 时,高 AUC 组的 PTA < 60%;当 MIC 为 0.250 mg/L 时,没有患者可达到目标靶值。另外有 1 项研究在中国 ICU 患者卡泊芬净 PPK 模型的基础上,建议当卡泊芬净对白色念珠菌的 MIC ≤ 0.06 mg/L、对光滑念珠菌的 MIC ≤ 0.125 mg/L 时,可以使用 50 mg/d 的卡泊芬净维持剂量;若卡泊芬净对白色念珠菌的 MIC 为 0.06~0.125 mg/L 时,维持剂量应调整至 70~200 mg/d;当卡泊芬净对近平滑念珠菌的 MIC > 0.03 mg/L 时,则须采用更高的卡泊芬净剂量或其他药物来治疗^[32]。

2.2.2 以 AUC_{0-24h} 为 PK-PD 目标

Borsuk-De Moor 等^[29]研究发现,对于肝衰竭患者,卡泊芬净须使用 70 mg/d 的维持剂量来达到目标 AUC。另有 1 项卡泊芬净 PPK 研究按患者体质量(50、78、120 kg)模拟不同给药方案之后指出,体质量为 120 kg 的患者,基于 70 mg/d 的卡泊芬净维持剂量,最高只有 37% 达到靶标^[20]。因此,该研究者推测,在卡泊芬净负荷剂量为 2 mg/kg、维持剂量为 1.25 mg/kg 的方案下,98% 的患

者可以在第1天达到目标AUC,100%的患者有望在第3天达到目标AUC(当MIC \leq 0.06 mg/L时)。Van Der Elst等^[19]研究发现,若使ICU患者的AUC_{0-24h}达到98 mg·h/L,卡泊芬净的中位剂量应为0.9 mg/kg,因此,该团队也得到了“以体质量为基础的卡泊芬净每日1 mg/kg剂量方案会更适合ICU患者”的结论。

3 结语

BSA是影响儿童患者卡泊芬净CL和V_d的主要因素;而在成人患者中,影响卡泊芬净PK参数的主要协变量是体质量和白蛋白浓度。为此,不同人群应采用不同的给药方案,特别是关于IFIs患者在不同疾病状态下,针对不同的PK-PD靶点进行给药方案的优化。近年来,国外卡泊芬净的相关研究已获得一定成果,但是在国内,卡泊芬净的PPK模型研究目前尚不成熟,今后应针对国内特定人群或疾病开展卡泊芬净PPK-PD研究,以得到更适合中国人群的剂量方案。

参考文献

[1] VINCENT J L, RELLO J, MARSHALL J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units[J]. JAMA, 2009, 302(21): 2323-2329.

[2] MORRIS M I, VILLMANN M. Echinocandins in the management of invasive fungal infections, part 1[J]. Am J Health Syst Pharm, 2006, 63(18): 1693-1703.

[3] SUCHER A J, CHAHINE E B, BALCER H E. Echinocandins: the newest class of antifungals[J]. Ann Pharmacother, 2009, 43(10): 1647-1657.

[4] ANDES D R, SAFDAR N, BADDLEY J W, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient level quantitative review of randomized trials[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(8): 1110-1122.

[5] PAPPAS P G, KAUFFMAN C A, ANDES D R, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(4): e1-e50.

[6] MARTIN-LOECHES I, ANTONELLI M, CUENCA-ESTRELLA M, et al. ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients[J]. Intensive Care Med, 2019, 45(6): 789-805.

[7] 朱利平,管向东,黄晓军,等.中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识[J/OL].中国医学前沿杂志(电子版),2020,12(1): 35-50[2021-10-23]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CJFD&dbname=CJFDLAST2020&filename=YXQY202001007&uniplatform=NZKPT&v=tix5XwEI8SoXx7ywgK6ErwRqGcbS7mItnyiMG3UWV-3OUYmcmHecs5J5za5Dua-N>. DOI: 10.12037/YXQY.2020.01-06.

[8] SINNOLLAREDDY M G, ROBERTS J A, LIPMAN J,

et al. Pharmacokinetic variability and exposures of fluconazole, anidulafungin, and caspofungin in intensive care unit patients: data from multinational Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit (DALI) patients Study[J]. Crit Care, 2015, 19(1): 33.

[9] SMITH B S, YOGARATNAM D, LEVASSEUR-FRANKLIN K E, et al. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient[J]. Chest, 2012, 141(5): 1327-1336.

[10] MUILWIJK E W, SCHOUTEN J A, VAN LEEUWEN H J, et al. Pharmacokinetics of caspofungin in ICU patients[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(12): 3294-3299.

[11] NGUYEN T H, HOPPE-TICHY T, GEISS H K, et al. Factors influencing caspofungin plasma concentrations in patients of a surgical intensive care unit[J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 60(1): 100-106.

[12] AARONS L. Population pharmacokinetics: theory and practice[J]. Br J Clin Pharmacol, 1991, 32(6): 669-670.

[13] MARSOT A, BOULAMERY A, BRUGUEROLLE B, et al. Population pharmacokinetic analysis during the first 2 years of life: an overview[J]. Clin Pharmacokinet, 2012, 51(12): 787-798.

[14] NIU C H, XU H, GAO L L, et al. Population pharmacokinetics of caspofungin and dosing optimization in children with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 184.

[15] YANG X M, LEROUX S, STORME T, et al. Body surface area-based dosing regimen of caspofungin in children: a population pharmacokinetics confirmatory study[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(7): e00248-e00219.

[16] LI C C, SUN P, DONG Y W, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of caspofungin in pediatric patients[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(5): 2098-2105.

[17] CORNELLY O A, VEHRSCCHILD J J, VEHRSCCHILD M J G T, et al. Phase II dose escalation study of caspofungin for invasive aspergillosis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(12): 5798-5803.

[18] WÜRTHWEIN G, CORNELLY O A, TRAME M N, et al. Population pharmacokinetics of escalating doses of caspofungin in a phase II study of patients with invasive aspergillosis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(4): 1664-1671.

[19] VAN DER ELST K C M, VERINGA A, ZIJLSTRA J G, et al. Low caspofungin exposure in patients in intensive care units[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(2): e01582-e01516.

[20] MÄRTSON A G, VAN DER ELST K C M, VERINGA A, et al. Caspofungin weight-based dosing supported by a population pharmacokinetic model in critically ill pa-

- tients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64 (9) : e00905-e00920.
- [21] HALL R G 2nd, SWANCUTT M A, MEEK C, et al. Weight drives caspofungin pharmacokinetic variability in overweight and obese people: fractal power signatures beyond two-thirds or three-fourths[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(5) : 2259-2264.
- [22] MARTIAL L C, BRÜGGEMANN R J M, SCHOUTEN J A, et al. Dose reduction of caspofungin in intensive care unit patients with Child Pugh B will result in suboptimal exposure[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55(6) : 723-733.
- [23] KURLAND S, FUREBRING M, LÖWDIN E, et al. Pharmacokinetics of caspofungin in critically ill patients in relation to liver dysfunction: differential impact of plasma albumin and bilirubin levels[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(6) : e02466-e02418.
- [24] GUSTOT T, TER HEINE R, BRAUNS E, et al. Caspofungin dosage adjustments are not required for patients with Child-Pugh B or C cirrhosis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(9) : 2493-2496.
- [25] ROGER C, WALLIS S C, MULLER L, et al. Caspofungin population pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous veno-venous haemofiltration or haemodiafiltration[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56 (9) : 1057-1068.
- [26] PÉREZ-PITARCH A, FERRIOLS-LISART R, AGUILAR G, et al. Dosing of caspofungin based on a pharmacokinetic/pharmacodynamic index for the treatment of invasive fungal infections in critically ill patients on continuous veno-venous haemodiafiltration[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 51(1) : 115-121.
- [27] WANG Q L, ZHANG Z, LIU D L, 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-e00620.
- [28] 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.
- [29] BORSUK-DE MOOR A, SYSIK-SŁAWECKA J, RYPULAK E, et al. Nonstationary pharmacokinetics of caspofungin in ICU patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(9) : e00345-e00320.
- [30] BAILLY S, GAUTIER-VEYRET E, LÊ M P, et al. Impact of loading dose of caspofungin in pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment for severe candidiasis infections in patients in intensive care units: the CASPO-LOAD study[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64 (12) : e01545-e01520.
- [31] ALIHODZIC D, BROEKER A, BAEHR M, et al. Impact of inaccurate documentation of sampling and infusion time in model-informed precision dosing[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11 : 172.
- [32] LI F Y, ZHOU M G, JIAO Z, et al. Caspofungin pharmacokinetics and probability of target attainment in ICU patients in China[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2021, 25 : 238-263.
- [33] MORRIS M I, VILLMANN M. Echinocandins in the management of invasive fungal infections, part 2[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2006, 63(19) : 1813-1820.
- [34] KOFLA G, RUHNKE M. Pharmacology and metabolism of anidulafungin, caspofungin and micafungin in the treatment of invasive candidosis: review of the literature[J]. *Eur J Med Res*, 2011, 16(4) : 159-166.
- [35] LEWIS R E. Current concepts in antifungal pharmacology [J]. *Mayo Clin Proc*, 2011, 86(8) : 805-817.
- [36] ANDES D, DIEKEMA D J, PFALLER M A, et al. *In vivo* comparison of the pharmacodynamic targets for echinocandin drugs against *Candida* species[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(6) : 2497-2506.
- [37] ANTACHOPOULOS C, MELETIADIS J, SEIN T, et al. Concentration-dependent effects of caspofungin on the metabolic activity of *Aspergillus* species[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(3) : 881-887.
- [38] POUND M W, TOWNSEND M L, DREW R H. Echinocandin pharmacodynamics: review and clinical implications[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65 (6) : 1108-1118.
- [39] MASTERTON R G, KUTI J L, TURNER P J, et al. The OPTAMA programme: utilizing MYSTIC (2002) to predict critical pharmacodynamic target attainment against nosocomial pathogens in Europe[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 55(1) : 71-77.
- [40] XU G Q, ZHU L Q, LIAO S S, et al. Assessment of echinocandin regimens by pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis against *Candida* spp. in paediatric patients[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 46(6) : 631-641.
- [41] YANG Q T, WANG T T, XIE J, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic adequacy of echinocandins against *Candida* spp. in intensive care unit patients and general patient populations[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 47 (5) : 397-402.
- [42] ADEMBRI C, VILLA G, ROSI E, et al. Caspofungin PK in critically ill patients after the first and fourth doses: suggestions for therapeutic drug monitoring?[J]. *J Chemother*, 2020, 32(3) : 124-131.

(收稿日期:2021-09-23 修回日期:2022-01-22)

(编辑:唐晓莲)