

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.18.032

卡泊芬净在肝功能异常患者中的应用进展*

冉晓芸, 张 安[△]

(重庆医科大学附属第二医院, 重庆 400010)

摘要:目的 为卡泊芬净在肝功能损害患者中的合理使用提供参考。方法 归纳并分析卡泊芬净的肝毒性及肝功能损害患者的使用剂量和耐受性。结果与结论 卡泊芬净主要经肝脏代谢,中、重度肝功能损害患者耐受性较好,临床应用时应根据患者的具体情况调整剂量。

关键词:卡泊芬净;肝功能损害;剂量选择;进展

中图分类号:R978.5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)18-0117-03

Application Progress of Caspofungin in Patients with Abnormal Liver Function

RAN Xiaoyun, ZHANG An

(The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 400010)

Abstract: Objective To provide a reference for the rational use of caspofungin in patients with hepatic injury. **Methods** The hepatotoxicity of caspofungin was summarized and analyzed, as well as the dosage and the corresponding tolerance of caspofungin in patients with hepatic injury. **Results and Conclusion** Caspofungin is mainly metabolized through the liver. Patients with moderate and severe hepatic injury have good tolerance. The dosage should be adjusted according to the specific condition of patients in the clinic.

Key words: caspofungin; hepatic injury; dosage selection; progress

卡泊芬净是首个获得美国食品与药物管理局(FDA)批准的棘白菌素类抗真菌药,通过作用于真菌细胞壁 β -1,3葡萄糖聚合酶而导致真菌渗透、裂解、死亡,是治疗食道念珠菌病和侵袭性念珠菌病的主要药物,也用于侵袭性曲霉菌病的抢救,以及用于治疗持续发热和中性粒细胞减少症^[1-2]。卡泊芬净的代谢依赖于肝脏,对于肝功能损害患者建议根据Child-Pugh(C-P)评分/分级减少剂量^[3]。有研究表明,卡泊芬净与肝功能损害间无明确的因果关系,超剂量使用时患者耐受性良好且未造成更严重的肝功能损害。在此,就卡泊芬净的肝毒性及在肝功能损害患者中的剂量调整进行综述,为相应临床的合理应用提供参考。

1 肝毒性

棘白菌素类药物均有轻微的肝脏毒性^[4]。与传统两性霉素B相比,卡泊芬净肝脏不良反应较少,但仍分别有8.3%、3.7%、1.9%、2.8%的患者血清碱性磷酸酶(ALP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素水平升高^[5]。类似地,在一系列对其他抗真菌药物无效或不耐受的侵袭性曲霉病患者中,卡泊芬净治疗后2%~15%的患者发生了一过性肝酶升高,停止治疗后恢复到基线水平^[6]。

但很难证明卡泊芬净与肝功能损伤间的因果关系,因为卡泊芬净常用于危重和存在基础肝功能损害的患

者^[5-7]。在1项卡泊芬净治疗(疗程为9~21 d)合并侵袭性真菌感染的重症患者的研究中,98例患者治疗期间监测血清胆红素、ALT及ALP水平,均无明显变化,无肝脏相关严重不良事件发生^[8]。在50例大于80岁接受卡泊芬净治疗的侵袭性真菌病患者中,21例在治疗前存在肝功能异常,其中3例(14.29%)在治疗后恶化(1例轻度,2例重度),而最初肝功能正常的29例患者中有2例恶化(6.90%),但程度均较轻^[9]。

同样,卡泊芬净常与其他有潜在肝毒性的药物联用,使其毒副作用更难界定。MARR等^[10]对4个医学中心40例同时接受卡泊芬净和环孢菌素A治疗的患者进行回顾性研究,其中24例(60.00%)至少有1次血清转氨酶升高,4例(10.00%)因药物的肝毒性而停止治疗,虽然肝酶异常较常见,但相关患者常有其他合并症或同时使用其他存在肝功能损害的药物,故很难将肝功能损伤归因于卡泊芬净。对芬兰5家大医院78例经卡泊芬净治疗的成年患者进行回顾性分析,发现2例患者出现严重的肝毒性,但也存在其他因素(还接受了其他药物,包括门冬酰胺酶、氯硝西泮、苯巴比妥、苯妥英钠、克林霉素和甲氧苄啶,上述药物可能使患者更易出现肝毒性),1例患者在停用卡泊芬净后死于急性肝功能衰竭,该患者在重症监护室接受了几种肝毒性药物(如抗癫痫药)和几种抗生素,这可能是导致肝功能损伤的原因之

*基金项目:中国健康促进基金会“湘渝临床科研”基金[20200816220986909]。

第一作者:冉晓芸,女,大学本科,医师,研究方向为脓毒血症的治疗,(电子信箱)1140413550@qq.com。

[△]通信作者:张安,男,博士,副教授,研究方向为多器官功能衰竭的治疗,(电子信箱)1264900296@qq.com。

一,因此,具体是哪种药物的作用尚不明确^[11]。

器官移植提高了终末期器官衰竭患者的存活率和生活质量,而侵袭性真菌感染仍是肝移植患者死亡的主要诱因^[12],82例肝移植患者中,16例移植后早期因疑似侵袭性真菌感染而接受卡泊芬净治疗,其中3例(18.75%)出现一过性ALT或AST升高,但均无须调整剂量^[13]。

可见,卡泊芬净的肝脏毒副作用尚不明晰,临床应用于肝功能损害患者是否需调整剂量仍有待探讨。

2 剂量

根据醋酸卡泊芬净的产品信息及《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第五次修订版)》^[14]推荐,标准的卡泊芬净治疗方案为第1天70 mg,随后50 mg/d,轻度肝功能不全(C-P评分5~6分,分级为A级)的患者无须调整剂量,对中度肝功能不全(C-P评分7~9分,分级为B级)的患者提出了剂量调整建议(第1天负荷量70 mg,随后35 mg/d),对于重度肝功能不全(C-P评分>9分,分级为C级)的患者,目前尚无用药的临床经验。

但现有卡泊芬净超药品说明书使用的相关研究未见明显安全性问题,且其疗效似乎更佳^[15]。周冷宏等^[16]评估了高剂量(70 mg/d)卡泊芬净疗程≥7 d的用药安全性,结果显示,增加卡泊芬净剂量,对于侵袭性肺曲霉病患者具有较好的疗效,且未见严重药品不良反应。而BETTS等^[17]对标准剂量(第1天70 mg,随后50 mg/d)与高剂量(无负荷量前提下以150 mg/d)卡泊芬净用于治疗成人侵袭性念珠菌病的多中心双盲试验表明,2种剂量均可引起肝功能异常,包括ALP水平升高(分别为6.9%和2.0%)和AST水平升高(分别为4.0%和2.0%),且差异无统计学意义,表明2种给药方案对侵袭性念珠菌病患者均有效且耐受性良好。1项关于卡泊芬净一线治疗侵袭性真菌感染最大耐受剂量的研究^[18]纳入了46例患者(给药剂量分别为70,100,150,200 mg,每天1次,每组分别有9,8,9,20例患者),结果表明,200 mg/d的卡泊芬净耐受性良好,无剂量限制性毒性。王华杰等^[19]的研究结果也表明,对于不同类型重症侵袭性真菌感染患者,高剂量(初始剂量为100 mg,维持剂量为70 mg/d)卡泊芬净的真菌清除率明显大于标准剂量(初始剂量为70 mg,维持剂量为50 mg/d),且患者治疗前后的肝肾功能指标均无显著改变。

3 肝功能损害患者的耐受性

MISTRY等^[20]对存在肝功能不全的患者分别给予单剂量和多剂量卡泊芬净,共17例受试者(男12例,女5例)参加单剂量研究,含8例轻度、8例中度和1例重度肝功能不全患者。单剂量研究设计为,受试者第1天

单次静脉注射70 mg卡泊芬净,2周后采集血样测定卡泊芬净血药浓度,4周后进行药物安全性评价。29例受试者(男21例,女8例)参加多剂量研究,纳入了与单剂量研究相同数量的轻、中度肝功能不全患者。多剂量研究设计为轻、中度肝功能不全患者第1天静脉注射卡泊芬净70 mg,随后予以50,35 mg/d维持剂量。结果单剂量组轻、中度肝功能不全患者对单剂量70 mg卡泊芬净的耐受性良好,1例严重肝功能不全患者在接受1次70 mg的卡泊芬净静脉注射4 d后,因腹腔积液加重和呼吸急促而住院,但调查人员认为这些不良经历与卡泊芬净无关;轻、中度肝功能不全患者和健康受试者对多剂量卡泊芬净的耐受性一般较好。该研究说明,对于轻、中度肝功能损害患者,即使不调整卡泊芬净剂量,仍有较好耐受性。

在对1例急性淋巴细胞白血病并侵袭性食道曲霉菌病患者的研究中发现,使用两性霉素B脂质体治疗10 d后,患者症状未见明显缓解,肝酶进行性升高,而将两性霉素脂质体改为卡泊芬净(首剂量为70 mg静脉注射负荷,维持剂量50 mg/d)给药5 d后患者症状减轻,8 d后肝酶完全恢复正常,20 d后患者胃镜检查显示病变消失^[21]。在另1项研究中,3例血液病患者并发侵袭性真菌感染,同时合并肝功能损害,C-P评级A级2例、B级1例,经验性给予卡泊芬净抗真菌治疗,首剂量为70 mg静脉注射负荷后,随后予50 mg/d维持剂量,3例患者经卡泊芬净治疗后病情均有好转,有效率达100%。2例患者用药期间ALT和胆红素逐渐降至正常水平,1例在ALT轻度升高后逐渐下降。结果显示,对于肝功能损害C-P评级B级的血液病患者,卡泊芬净是较理想、安全的抗真菌经验性用药^[22]。这些研究进一步表明卡泊芬净的安全性及其对存在基础肝功能损害患者有较好的耐受性。

重症患者由于广谱抗菌药物的使用,加之各种有创操作,导致皮肤黏膜屏障被破坏,亦是侵袭性真菌感染的高发人群,且常合并多脏器功能不全,限制了临床用药的选择。孙健^[23]关于卡泊芬净治疗重症侵袭性真菌感染的疗效分析和安全性评价研究中,C-P评级A级者无须调整剂量,常规首剂量为70 mg/d,随后予50 mg/d维持剂量;C-P评级B级者首次剂量为70 mg/d,随后予35 mg/d维持剂量;C-P评级C级者首次剂量为50 mg/d,随后予50 mg/d维持剂量,隔日1次。可见,所有纳入安全性评价的患者均未出现临床不良反应和实验室指标异常。

关于肝硬化患者,特别是C-P评级B级或C级患者的卡泊芬净剂量调整仍存在争议。GUSTOT等^[24]将C-P评级B级(肝硬化10例和非肝硬化21例)与C级(肝硬化10例)患者、21例ICU低蛋白血症的非肝硬化患

者进行比较。结果表明,肝硬化患者剂量降至 35 mg,在 C-P 评级 B 级和 C 级的肝硬化患者中,减少卡泊芬净的剂量会导致不必要的暴露减少,减少暴露可能会导致不理想的临床结果。因此建议,为确保卡泊芬净的最佳治疗效果,不管肝功能衰竭的存在与否和严重程度如何,都不应减少卡泊芬净的剂量。

4 小结

卡泊芬净的肝功能损害证据未明晰,患者在使用卡泊芬净治疗期间出现的不良反应不能肯定与其有关,需综合评估患者的基础疾病、合并症及联用药物相关的肝毒性。在剂量选择上,根据肝功能分级进行剂量调整相对安全,但也有研究证实超药品说明书用药的安全性及可耐受性。故临床应用卡泊芬净时可根据患者的具体情况选择最佳耐受剂量,超药品说明书用药尚待更多临床研究支持。

参考文献

- [1] DERESINSKI SC, STEVENS DA. Caspofungin[J]. Clinical Infectious Diseases An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 2003, 36(11): 1445 - 1457.
- [2] DONGMO FOTSING LN, BAJAJ T. Caspofungin[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020: 1.
- [3] 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): 2466 - 2478.
- [4] KYRIAKIDIS I, TRAGIANNIDIS A, MUNCHEN S, et al. Clinical hepatotoxicity associated with antifungal agents[J]. Expert Opin Drug Saf, 2017, 16(2): 149 - 165.
- [5] MORADUARTE J, BETTS R, ROSTSTEIN C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis[J]. New England Journal of Medicine, 2002, 347(25): 2020 - 2029.
- [6] National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury[EB/OL]. [2020 - 11 - 18]. <http://www.livertox.nih.gov>.
- [7] BENNETT JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia[J]. N Engl J Med, 2006, 355(11): 1154 - 1159.
- [8] LEÓN-GIL C, UBEDA-IGLESIAS A, LOZA-VÁZQUEZ A, et al. Efficacy and safety of caspofungin in critically ill patients. ProCAS Study[J]. Rev Esp Quimioter, 2012, 25(4): 274 - 282.
- [9] WANG LL, ZHUGE X, XIAO C, et al. Hepatic safety of caspofungin during treatment of invasive fungal diseases in elderly patients[J]. Chinese Medical Journal, 2012, 125(12): 2240.
- [10] MARR KA, HACHEM R, PAPANICOLAOU G, et al. Retrospective study of the hepatic safety profile of patients concomitantly treated with caspofungin and cyclosporin A[J]. Transplant Infectious Disease, 2010, 6(3): 110 - 116.
- [11] ANTTILA V - J, SALONEN J, YLIPALOSAARI P, et al. A retrospective nationwide case study on the use of a new antifungal agent: patients treated with caspofungin during 2001 - 2004 in Finland[J]. Clin Microbiol Infect, 2007, 13(6): 606 - 612.
- [12] BASSETTI M, PEGHIN M, CARNELUTTI A, et al. Invasive candida infections in liver transplant recipients: clinical features and risk factors for mortality[J]. Transplant Direct, 2017, 3(5): 156 - 161.
- [13] DORIA C, BODZIN AS, VACCINO S, et al. A retrospective analysis of the use of caspofungin in recipients of liver transplant with a modified high index of suspicion for fungal infection. A critical review of mortality, acute cellular rejection, infections, and changes in the liver function tests while on caspofungin[J]. Clin Transplant, 2011, 25(4): 569 - 575.
- [14] 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病的诊断标准与治疗原则(第五次修订版)[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(6): 453 - 459.
- [15] SABLE CA, NGUYEN BYT, CHODAKEWITZ JA, et al. Safety and tolerability of caspofungin acetate in the treatment of fungal infections[J]. Transplant Infectious Disease, 2010, 4(1): 25 - 30.
- [16] 周冷宏, 王璇, 王睿莹, 等. 高剂量卡泊芬净治疗侵袭性肺曲霉病的疗效与安全性[J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(3): 139 - 143.
- [17] BETTS RF, NUCCI M, TALWAR D, et al. A Multicenter, double-blind trial of a high-dose caspofungin treatment regimen versus a standard caspofungin treatment regimen for adult patients with invasive candidiasis[J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(12): 1676 - 1684.
- [18] CORNELLY OA, VEHRESCHILD JJ, VEHRESCHILD MJGT, et al. Phase II dose escalation study of caspofungin for invasive Aspergillosis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(12): 5798 - 5803.
- [19] 王华杰, 朱永, 苏醒, 等. 高负荷剂量卡泊芬净治疗 ICU 重症患者侵袭性真菌感染的疗效分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(14): 3222 - 3224.
- [20] MISTRY GC, MIGOYA E, DEUTSCH PJ, et al. Single- and multiple-dose administration of caspofungin in patients with hepatic insufficiency: implications for safety and dosing recommendations[J]. J Clin Pharmacol, 2007, 47(8): 951 - 961.
- [21] AKYOL EA, OZYURT M, TEREKECI H, et al. Oesophageal aspergillosis in a case of acute lymphoblastic leukaemia successfully treated with caspofungin alone due to liposomal amphotericin B induced severe hepatotoxicity[J]. Mycoses, 2010, 52(1): 84 - 86.
- [22] 张艳, 仇红霞, 张苏江, 等. 卡泊芬净治疗血液病合并肝功能损害三例[J]. 中华全科医师杂志, 2011, 10(9): 680 - 681.
- [23] 孙健. 卡泊芬净治疗重症侵袭性真菌感染患者的疗效分析和安全性评价[J]. 药学与临床研究, 2011, 19(6): 545 - 547.
- [24] GUSTOT T, ROBTER H, ELISA B, et al. Caspofungin dosage adjustments are not required for patients with Child - Pugh B or C cirrhosis[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2018, 73(9): 2493 - 2496.

(收稿日期: 2020 - 11 - 21; 修回日期: 2021 - 03 - 13)