

伏立康唑的治疗药物浓度监测影响因素的研究进展

任佳秀, 倪受东, 李 萌, 苗仁华, 庄星星

安徽医科大学附属巢湖医院 药剂科, 安徽 合肥 238000

摘 要: 伏立康唑是多种深部真菌感染的有效治疗药物, 但其药动学复杂、治疗窗窄、个体差异大, 且其血药浓度易受 CYP2C19 基因多态性、性别、年龄、联合用药等多种因素影响, 因此为提高疗效、减少不良反应, 进行治疗药物浓度监测十分重要。就伏立康唑治疗药物浓度监测的影响因素如个体差异大、CYP2C19 基因多态性、药物间相互作用多、年龄因素、其他因素等进行综述, 旨在为伏立康唑的临床合理应用提供参考。

关键词: 伏立康唑; 治疗药物浓度监测; 个体差异; CYP2C19 基因多态性

中图分类号: R978.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)07-1545-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.07.042

Research progress on influencing factors of voriconazole therapeutic drug concentration monitoring

REN Jia-xiu, NI Shou-dong, LI Meng, MIAO Ren-hua, ZHUANG Xing-xing

Department of Pharmacy, Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Hefei 238000, China

Abstract: Voriconazole is an effective treatment for a variety of deep fungal infections, but its pharmacokinetics are complex, the treatment window is narrow, individual differences are large, and its blood concentration is easily affected by CYP2C19 gene polymorphism, gender, age, combination medication, and other factors influence. In order to improve the curative effect and reduce adverse reactions, the concentration monitoring of therapeutic drugs is very important. This article reviews the influencing factors of voriconazole therapeutic drugs, such as large individual differences, CYP2C19 gene polymorphism, multiple drug interactions, and age factors, aiming to provide reference for the reasonable clinical application of voriconazole.

Key words: voriconazole; therapeutic drug monitoring; individual difference; CYP2C19 gene polymorphism

伏立康唑是一种广谱的三唑类抗真菌药, 可治疗多种真菌如隐球菌属、镰刀菌属、氟康唑耐药的念珠菌感染, 是严重曲霉菌感染的一线治疗药物^[1]。个体差异较大是伏立康唑显著的作用特点之一, 这是由于伏立康唑在人体内的药动学特征呈非线性, 随着给药剂量增加, 血药浓度升高显著。伏立康唑在肝脏中由 CYP450 同工酶代谢, 包括 CYP2C19、CYP3A4、CYP2C9, CYP2C19 是其主要代谢酶, 临床上很多药物亦是通过这些酶代谢。伏立康唑对 CYP3A4 具有强抑制作用, 故伏立康唑与许多药物具有明显的药物相互作用。CYP2C19 具有基因多态性, 但这种多态性对于伏立康唑有效性和安全性的影响目前尚无统一观点^[2]。亚洲人主要属于

CYP2C19 慢代谢型, 其比例高于白人和黑人。因此 CYP2C19 基因多态性在我国更值得关注。此外伏立康唑的治疗窗窄也是临床应用时需要的关注点之一, 中国指南^[3]推荐伏立康唑的有效浓度范围谷浓度 0.5~5 mg/L, 浓度过低则无效, 浓度较高则增加不良反应^[4]。总而言之, 伏立康唑在个体内和个体间的变异较大, 且已有许多研究表明伏立康唑的血药浓度受多种因素的影响, 如 CYP2C19 基因多态性、性别、年龄、同服用药等。这些影响因素导致伏立康唑的血药浓度超过或低于有效浓度范围, 进而影响伏立康唑的疗效或增加不良反应。因此, 临床使用伏立康唑时除检测 CYP2C19 的基因型外, 治疗药物浓度监测 (therapeutic drug monitoring,

收稿日期: 2021-01-10

基金项目: 安徽医科大学科研项目 (2019xkj069)

作者简介: 任佳秀 (1988—), 女, 药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: 1914925684@qq.com

TDM) 在治疗过程中也是至关重要的。

TDM 是通过现代分析技术对生物样本中药物和相关活性代谢物的浓度进行定量分析,旨在根据治疗药物浓度,结合患者病情,调整给药剂量,实现个体化治疗,提高药物疗效和安全性^[5]。伏立康唑在体内的代谢具有饱和性,其药动学呈非线性,个体差异较大^[6],血药浓度受许多因素影响^[7],因此在使用伏立康唑时推荐进行 TDM。笔者总结国内外相关文献,阐述了伏立康唑 TDM 的影响因素,为临床合理用药提供参考。

1 个体差异大

伏立康唑的作用机制是通过抑制真菌中由 CYP 介导的 14 α -固醇去甲基化抑制麦角固醇的生物合成,影响细胞膜的流动性、通透性以及细胞膜上多种酶的活性,从而导致真菌细胞的死亡^[8]。伏立康唑分口服、针剂两种剂型,口服吸收迅速完全,达血药峰浓度时间为给药后 1~2 h,绝对生物利用度高达 96%。但伏立康唑的代谢独特,个体间代谢差异大。说明书记载当口服剂量从 200~300 mg、2 次/d 时,暴露量平均增加 2.5 倍。年龄、体力状态、CYP2C19 基因型、肝功能和合用药物均是伏立康唑代谢在个体间差异较大的影响因素^[9]。伏立康唑的治疗药物浓度与肝肾功能异常、视觉异常、精神异常等不良反应有关^[10-11]。因此,接受伏立康唑的患者需根据年龄、体力状态、CYP2C19 基因型、肝功能、合用药物等因素进行血药浓度监测,结合患者治疗后反馈进行给药方案调整,做到用药个体化,提高药物的疗效、减少不良反应。

2 CYP2C19 基因多态性

伏立康唑在人体内主要在肝中经 CYP450 氧化酶体系代谢,以 CYP2C19 为主,CYP3A4、CYP2C9 次之,因此 CYP2C19 的基因多态性对伏立康唑的代谢影响较大。根据 CYP2C19 基因型的不同可以将患者分为慢代谢型、快代谢型和超速代谢型^[12]。有文献报道,给予单次剂量的伏立康唑后,纯合子慢代谢型患者的药物暴露量是纯合子快代谢型患者的 3~4 倍^[13],杂合子超速代谢型患者的药物清除半衰期是纯合子快代谢型患者的 87%,是慢代谢型患者的 51%^[14]。李宇等^[1]研究表明:伏立康唑的血药浓度谷浓度(C_{min}) 在快、中代谢型患者中无差异,但慢代谢型患者的 C_{min} 与快、中代谢型患者比较差异较大;且不同 CYP2C19 基因型对伏立康唑有效性和安全性的影响也不完全相同。仅根据 CYP2C19

基因型指导伏立康唑临床用药并不一定完全可靠,因此 CYP2C19 基因型检测联合血药浓度监测指导伏立康唑的临床个体化给药可能更佳。

3 药物间相互作用多

伏立康唑经 CYP2C19、CYP3A4、CYP2C9 代谢,其中 CYP2C19 作用最大,CYP2C9 作用最小。在临床上,很多药物可能诱导或抑制这些酶,也可能是这些酶的底物,当伏立康唑与这些药物联用时,伏立康唑的血药浓度很可能会受影响^[15]。连玉菲等^[16]探讨了伏立康唑与奥美拉唑钠联合使用对 CYP2C19 超快代谢型患者伏立康唑血药浓度的提升作用,结果表明 CYP2C19 超快代谢型患者使用伏立康唑抗真菌治疗时,联用奥美拉唑可大幅增加伏立康唑血药浓度。奥美拉唑在体内主要经 CYP2C19、CYP3A4 代谢,同时也是 CYP450 酶的强效抑制剂,与伏立康唑联用时,既竞争伏立康唑在体内的主要代谢酶 CYP2C19,同时也抑制肝微粒体中 CYP450 酶的代谢活性,使伏立康唑在体内消除明显减慢,从而增加伏立康唑在体内的蓄积^[17]。

免疫抑制剂是器官移植患者临床必用药物,而这类患者由于特殊的身体状态易被侵袭性真菌感染,故临床上常将免疫抑制剂与伏立康唑联用^[18]。刘志艳等^[19]评价了伏立康唑对免疫抑制剂药动学的影响,发现环孢素与伏立康唑合用后不调整环孢素剂量时,环孢素的药时曲线下面积(AUC)、血药峰浓度(C_{max}) 分别是合用伏立康唑前的 1.7、1.13 倍;合用伏立康唑后,环孢素血药浓度/剂量显著提高、他克莫司的 AUC 和 C_{max} 均显著提高;合用伏立康唑后,他克莫司的血药浓度/剂量显著升高,给药日剂量显著降低,血药谷浓度无统计学差异,然而给药日剂量和血药 C_{min} 研究间异质性显著;合用伏立康唑后,西罗莫司的给药日剂量显著降低,血药浓度/剂量和血药谷浓度无统计学差异,然而给药日剂量研究间异质性显著。因此,当免疫抑制剂与伏立康唑联用时,需进行血药浓度监测,进而调整给药剂量,以保证治疗的有效性和安全性。

4 年龄因素

年龄也是影响伏立康唑血药浓度的重要因素。有研究显示,与成人相比,伏立康唑在儿童体内的代谢清除率速度更快,按照成年人的给药方案给儿童用药可能会导致儿童治疗失败^[20]。在 2018 年版国产伏立康唑的药品说明书中注册用法儿童用法已做修改,儿童用量[维持剂量 7 mg/(kg·次⁻¹), 2

次/d]比成人用量[维持剂量 4 mg/(kg·次⁻¹), 2 次/d]高。有研究^[21]按成人剂量[维持剂量 4 mg/(kg·次⁻¹), 2 次/d]用药, 在 TDM 过程中根据患儿的血药浓度监测结果、临床疗效、不良反应适时调整给药剂量, 结果静脉给药中位值与口服给药中位值均较推荐的成人维持剂量 4 mg/(kg·次⁻¹)更高, 证实按体质量给药儿童清除伏立康唑的能力更高。程林等^[22]探讨了老年肺部侵袭性真菌感染患者伏立康唑 $C_{\min}$ 与肝功能损伤的相关性, 结果表明老年患者伏立康唑 $C_{\min}$ 高于成年患者; 伏立康唑 $C_{\min} > 5.0 \mu\text{g/mL}$ 时, 老年患者更容易发生肝功能损伤。

5 其他因素

低蛋白血症也会影响伏立康唑的血药浓度^[23]。伏立康唑的血浆蛋白结合率约为 58%, 研究表明伏立康唑的蛋白结合率与白蛋白浓度呈正相关 ($P < 0.001$)^[24]。白蛋白的减少会降低伏立康唑的白蛋白结合率, 以致血清中游离型伏立康唑浓度明显增加, 消除加快, 从而改变了伏立康唑的药动学和药效学。

6 小结

伏立康唑的血药浓度监测已成业界共识, 其治疗作用、不良反应与血药浓度密切相关。伏立康唑药动学呈非线性特征, 个体间差异大, 不同患者使用同一剂量其血药浓度可能出现较大差异; 且治疗窗窄、肝药酶诱导剂可致其药动学和药效学指标显著改变; 与其他药物联合应用时, 药物相互作用多, 代谢酶 CYP2C19 具有遗传多态性, 这些因素均会影响伏立康唑的血药浓度。因此, 对于使用伏立康唑治疗的大多数患者, 推荐进行血药浓度监测, 并根据监测结果调整给药剂量, 做到用药个体化, 提高疗效, 减少不良反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘洁, 胡小平, 刘伟. 三唑类抗真菌新药泊沙康唑和伏立康唑简介 [J]. 菌物学报, 2018, 37(10): 1391-1398.
- [2] 李宇, 张永煌, 张蕾, 等. CYP2C19 基因多态性对伏立康唑血浓度、安全性和有效性的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(9): 959-962.
- [3] Chen K, Zhang X, Ke X, et al. Individualized medication of voriconazole: A practice guideline of the division of therapeutic drug monitoring, Chinese pharmacological society [J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(6): 663-674.
- [4] Jin H, Wang T, Falcione B A, et al. Trough concentration of voriconazole and its relationship with efficacy and safety: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(7): 1772-1785.
- [5] 王菁, 刘璐, 郑恒, 等. 治疗药物监测的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(1): 1-8.
- [6] Langman L, Boakye-agyeman F. Measurement of voriconazole in serum and plasma [J]. *Clin Biochem*, 2007, 40(18): 1378-1385.
- [7] 王晶晶, 王茜, 何瑾, 等. 伏立康唑血药浓度监测及其影响因素分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(23): 2402-2405.
- [8] Johnson L B. Voriconazole: a new triazole antifungal agent [J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(5): 630-637.
- [9] 刘思敏, 蔡俊, 李慧馨, 等. 成人应用伏立康唑的群体药动学研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(9): 1015-1023.
- [10] 许元宝, 方会慧, 夏泉, 等. 64 例伏立康唑不良反应的回顾性分析 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(13): 1661-1664.
- [11] 杨志楠, 张晓艳, 王永庆, 等. 基于血药浓度探讨其与伏立康唑药物不良反应的关系及临床干预措施 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2018, 38(8): 1144-1147.
- [12] Weiss J, ten Hoevel M M, Burhenne J, et al. CYP2C19 genotype is a major factor contributing to the highly variable pharmacokinetics of voriconazole [J]. *J Clin Pharmacol*, 2009, 49(2): 196-204.
- [13] Lee S, Kim B H, Nam W S, et al. Effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics of voriconazole after single and multiple doses in healthy volunteers [J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 52(2): 195-203.
- [14] Wang G, Lei H P, Li Z, et al. The CYP2C19 ultra-rapid metabolizer genotype influences the pharmacokinetics of voriconazole in healthy male volunteers [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(3): 281-285.
- [15] Hyland R, Jones B C, Sminth D A. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-oxidation of voriconazole [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(5): 540-547.
- [16] 连玉菲, 刘洪涛, 任炳楠, 等. 伏立康唑与奥美拉唑联合应用致伏立康唑超快代谢型患者血药浓度增高的分析 [J]. 中国药物警戒, 2020, 17(8): 496-501.
- [17] Shin J M, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2013, 19(1): 25-35.
- [18] Bodro M, Sabé N, Gomila A, et al. Risk factors, clinical characteristics, and outcomes of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients [J].

- Transplant Proc*, 2012, 44(9): 2682-2685.
- [19] 刘志艳, 陈 昱, 刘园园, 等. 伏立康唑对免疫抑制剂药代动力学影响的系统评价 [J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(6): 21-26.
- [20] Walsh T J, Karlsson M O, Driscoll T, *et al.* Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(6): 2166-2172.
- [21] 吴婷婷, 张 杨, 刘玲玲, 等. 儿童伏立康唑治疗药物浓度监测的临床意义 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(23): 2387-2390.
- [22] 程 林, 翁邦碧, 向荣凤, 等. 老年肺部侵袭性真菌感染患者伏立康唑谷浓度与肝功能损伤的关系 [J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(19): 1944-1949.
- [23] 陈思远, 徐丙发, 范鲁雁, 等. 低蛋白血症对伏立康唑影响的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(21): 2546-2550.
- [24] Vanstraelen K, Wauters J, Vercammen I, *et al.* Impact of hypoalbuminemia on voriconazole pharmacokinetics in critically ill adult patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(11): 6782-6789.

[责任编辑 解学星]