

· 论著 ·

## 伏立康唑血药浓度监测结果评析

颜苗<sup>1,2</sup>, 王柠柠<sup>1,3</sup>, 李紫薇<sup>1,3</sup>, 蒋梦飞<sup>1</sup>, 王峰<sup>1,2</sup>, 张毕奎<sup>1,2</sup>, 徐萍<sup>1,2</sup>, 肖轶雯<sup>1,2</sup> (1.中南大学湘雅二医院药  
学部,湖南长沙410011;2.中南大学临床药学研究所,湖南长沙410011;3.中南大学药学院,湖南长沙410208)

**[摘要]** 目的 通过对不同临床专科伏立康唑进行治疗药物监测(TDM),并比较调整剂量前后的血药谷浓度数据,阐明TDM对伏立康唑合理用药的必要性,并给出相关的临床提示。**方法** 本研究通过回顾性分析伏立康唑TDM的数据,对收治入院的154位患者的435例次伏立康唑血药谷浓度测定结果做一个初期评估。**结果** 肾移植科仅有4.3%的测定结果高于5.5 μg/ml,而有26.5%的测定结果低于1.0 μg/ml。感染科有52.3%的测定结果高于5.5 μg/ml,没有出现低于1.0 μg/ml的测定结果。**结论** TDM对伏立康唑的合理用药十分必要,肾移植科患者伏立康唑TDM不在建议浓度区间的结果以低于1.0 μg/ml居多,而感染科患者则以高于5.5 μg/ml居多,临床上应予以重视。临床药师可根据TDM结果更密切地参与伏立康唑的临床用药。

**[关键词]** 伏立康唑;治疗药物监测;肾移植科;感染科

**[中图分类号]** R969.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2016)05-0421-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.05.010

## The evaluation and analysis on the results of voriconazole plasma concentration monitoring

YAN Miao<sup>1,2</sup>, WANG Ningning<sup>1,3</sup>, LI Ziwei<sup>1,3</sup>, JIANG Mengfei<sup>1</sup>, WANG Feng<sup>1,2</sup>, ZHANG Bikui<sup>1,2</sup>, XU Ping<sup>1,2</sup>, XIAO Yiwen<sup>1,2</sup> (1. The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China; 2. Institute of Clinical Pharmacy, Central South University, Changsha 410011, China; 3. School of Pharmaceutical Sciences of Central South University, Changsha 410208, China)

**[Abstract]** **Objective** To clarify the necessity of therapeutic drug monitoring (TDM) of voriconazole, and give relevant clinical tips, by comparing the plasma concentration of different clinical specialties before and after adjustment of dose. **Methods** This is a retrospective study of voriconazole TDM data. It involves 435 cases voriconazole plasma trough concentration measurement results of 154 inpatients to make a preliminary assessment. **Results** 4.3% plasma concentration were higher than 5.5 μg/ml, 26.5% plasma concentration were less than 1.0 μg/ml in renal transplantation department; while 52.3% plasma concentration were higher than 5.5 μg/ml, no less than 1.0 μg/ml in infectious disease department. **Conclusions** Therapeutic drug monitoring is necessary for rational use of voriconazole. The majority of plasma concentrations in renal transplantation patients were <1.0 μg/ml, lower than recommended treatment concentration range; while most infectious disease patients have >5.5 μg/ml, higher than recommended treatment concentration range. Clinical pharmacists can be more closely involved in the clinical use of voriconazole based on the results of the therapeutic drug monitoring.

**[Key words]** voriconazole; TDM; renal transplantation department; infectious disease department

伏立康唑是新一代三唑类广谱抗真菌药,它具有作用效果强、抗菌谱广、吸收快速且完全等特点。伏立康唑在体内可以通过抑制真菌细胞色素P450介导的14α-甾醇的去甲基作用,抑制真菌浆膜的必要组成部分麦角甾醇的合成,最终导致真菌细胞膜

合成不足,是侵袭性曲霉病的首选药物<sup>[1]</sup>,同时它对氟康唑耐药的念珠菌以及镰刀菌属都有较好的治疗作用<sup>[2,3]</sup>。

伏立康唑的口服吸收率极高<sup>[4]</sup>,在1~2 h后血药浓度达到高峰,生物利用度高达90%以上。伏立康唑主要是通过CYP2C19同工酶以N-氧化物的形式代谢,很小一部分是通过CYP3A4和CYP2C9进行代谢<sup>[5]</sup>。当给药剂量增加时,伏立康唑的药时曲线下面积(AUC)会急剧增加,即呈现非线性代谢动力学特征。伏立康唑药物吸收、分布、代谢、排泄均

**[作者简介]** 颜苗,博士,主管药师.研究方向:临床药学研究和治疗药物监测.Tel:(0731)85292099;E-mail:yanmiaocsu@126.com

**[通讯作者]** 肖轶雯,主管药师.研究方向:临床药学.Tel:(0731)85292074;E-mail:xiaoyw2005@163.com

受到很多因素的影响,对于个体差异较大的药物临床上常进行治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)。TDM 可用于指导特殊药物的临床使用,能够改善药物治疗效果且能降低相关不良反应的发生率,其核心是个体化给药,获得准确的个体参数是关键所在<sup>[6,7]</sup>。

本研究通过对临床上常规使用伏立康唑患者的血药谷浓度数据的收集与比较,进一步证实了治疗药物监测对伏立康唑合理化用药的必要性,并针对肾移植科及感染科患者的用药给出了新的临床提示。

## 1 研究方法

**1.1 治疗浓度范围的确定** 侵袭性真菌感染临床上无特异症状和体征,需要综合考虑危险(宿主)因素、临床特征、微生物学检查、组织病理学4部分,诊断复杂。因此,早期诊断十分困难,常因诊断延迟而延误治疗,影响患者预后,临床医生很大程度上采用预防治疗和经验性治疗<sup>[8,9]</sup>。这给研究疗效和毒性与给药剂量的关系带来很大困难。近年来,国内外有大量的研究证明伏立康唑血药谷浓度与临床疗效及毒性之间存在一定的相关性。研究结果主张伏立康唑治疗浓度在 1.0~5.5 μg/ml 之间能够达到治疗效果并降低相关不良反应的发生率。本研究中将 1.0~5.5 μg/ml 定为目标监测浓度<sup>[10-13]</sup>。

**1.2 血药浓度的测定** 伏立康唑的血药浓度由中南大学湘雅二医院药学部治疗药物监测室使用全自动二维液相色谱仪测定,其色谱条件如下:

LC1:色谱柱:FRO C<sub>18</sub> (100 mm×3.0 mm, 5 μm, ANAX),流动相:20 mmol/L 醋酸铵-乙腈(48:52, V/V),流速:1.0 ml/min; LC2:色谱柱:ASTONHD C<sub>18</sub> (150 mm×4.6 mm, 5 μm, ANAX);流动相:40 mmol/L 醋酸铵-乙腈(85:15, V/V),流速:1.2 ml/min;检测波长:273 nm。

**1.3 数据的收集** 本研究回顾性分析了2014年5月至2015年9月于中南大学湘雅二医院住院治疗 and 门诊随访并且使用伏立康唑的患者的血药浓度数据。根据文献<sup>[14]</sup>,将侵袭性真菌感染IFI划分为确诊、临床诊断、拟诊,并口服或静脉注射伏立康唑。

**1.4 数据的分析** 为了获得稳态后的血药谷浓度,患者在接受静注或口服伏立康唑负荷剂量时,在给药后第2天或几天之后测定血药谷浓度。患者未接受负荷剂量时,在第7天或之后几天测定血药谷浓度。

本研究使用 Microsoft Excel 2007 软件对

TDM 数据进行作图分析,得到进行 TDM 患者的血药谷浓度分布直方图,将其进行比较,以证实伏立康唑 TDM 的必要性。

## 2 研究结果

**2.1 病人特征** 本研究最初纳入 154 例患者,435 例次血药谷浓度,按临床专科统计学分类,以肾移植科和感染科居多(图1)。下面针对这2个科室的住院患者进行了血药谷浓度分析,共纳入 84 例患者,344 例次血药浓度测定结果。84 例患者的人口学特征见表1,用药方式和总体血药浓度水平见表2。

表1 患者的人口学特征

科室	例数 (男/女)	年龄 (岁)	体质量 (kg)
肾移植科	64(51/13)	39.5 (21~77)	55 (37~75.8)
感染科	20(17/3)	46 (29~74)	58.5(44~85)

注:年龄、体质量用中位数表示,括号里是范围

表2 伏立康唑的用药目的、用法和总体血药浓度水平

	肾移植科	感染科
用药目的(抗感染)(例)		
确诊肺部感染	49	16
怀疑肺部感染	5	3
预防性用药	10	1
用法[例(%)]		
静脉滴注	8 (12.5)	4 (20.0)
口服	21 (32.8)	1 (5.0)
静脉滴注和口服	35 (54.7)	16 (80.0)
伏立康唑的谷浓度 (n/μg·ml <sup>-1</sup> )	1.775 (低于检测限~14.63)	5.62 (1.35~32.86)

注:伏立康唑的谷浓度为中位数,括号里是浓度范围

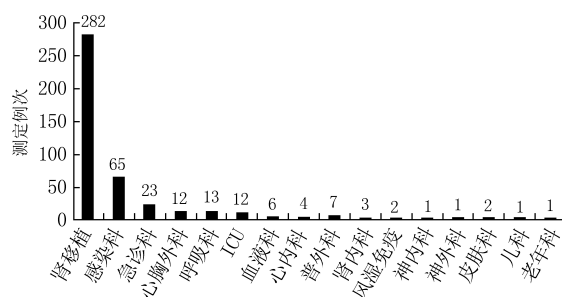


图1 伏立康唑谷浓度测定例数科室分布直方图

**2.2 伏立康唑血药浓度测定结果** 本研究共筛选肾移植科和感染科 84 名患者,344 例次血药浓度数据。其中肾移植科患者 64 名,测定 279 例次,感染科患者 20 名,测定 65 例次。肾移植科与感染科的血药浓度测定情况如表3所示。

表3 肾移植科和感染科伏立康唑谷浓度分布[例次(%)]

伏立康唑的浓度范围 ( $\mu\text{g}/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )	肾移植科	感染科
<1	74(26.5)	0(0.0)
1.5	47(18.9)	2(3.1)
2	34(12.2)	3(4.6)
4	88(31.5)	18(27.7)
4.5	12(4.3)	2(3.1)
5	12(4.3)	6(9.2)
>5.5	12(4.3)	34(52.3)

### 3 讨论

本研究以治疗侵袭性曲霉菌的一线药物伏立康唑为对象,实验室采用先进的TDM监测技术,对伏立康唑测定结果进行了评析并提出合理的临床提示。虽然整个研究过程中存在许多不足和局限,但是同时也具有创新性和临床参考价值。以下就纳入的患者资料、血药浓度的测定情况、研究的局限性等方面展开讨论。

与国内的研究相比,如表1所示,本研究重点关注的84名患者中有64名属于肾移植科,20名属于感染科,而国内类似的研究多在血液科、ICU、呼吸科3个专科<sup>[15-17]</sup>。研究都表明伏立康唑个体差异大,超出目标浓度范围更易发生不良反应,需要进行TDM监测。

在进行治疗药物监测的患者中,发现少数患者的首次测定结果低于 $1.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ 且增加用药剂量后并没有达到目标治疗浓度,推测可能是CYP2C19快代谢型患者,但是由于回顾性研究条件的局限性,并未对其进行基因检测。

伏立康唑血药谷浓度测定情况如表3。在总体测定结果中,有120例次(34.9%)测定结果处于目标浓度范围之外,进一步证明伏立康唑的个体差异比较大。由表3发现:①感染科患者的谷浓度分布整体偏高,其中有34例次测定结果高于 $5.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ ,占感染科总测定例次的52.3%。提示感染科患者服用伏立康唑后易产生较高的血药浓度,这种现象可能是由于感染科的患者多数患有肝病,肝功能受到损伤,致使伏立康唑清除减慢,从而导致血药浓度偏高。另外,感染科未发现低于 $1.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ 的谷浓度,这值得我们进一步研究。②肾移植科患者的谷浓度整体分布偏低,高于目标浓度范围的仅有12例次(4.3%),可能与肾移植术后的患者常规服用免疫抑制剂和糖皮质激素有关,有文献报道这两类药物能使伏立康唑的血药浓度降低<sup>[18]</sup>。另外,由于免疫抑制剂如他克莫司的浓度会受伏立康唑的影响而升

高<sup>[19-21]</sup>,多数临床医生为了安全起见并没有使用负荷剂量,也没有根据伏立康唑的测定结果适当增加用药剂量,这些都可能是造成浓度偏低的原因。

伏立康唑TDM研究与实践在国内尚处于起步阶段,本院从2014年5月开始提供伏立康唑TDM药学服务,从全国范围来说开展得比较早,目前进展良好,临床对其的认可度和需求度日益提高。但临床上医生与护士对TDM的认识仍然有一定的局限性,取血样时有些患者并不是在给药前半小时抽血,这就容易造成血药浓度测定结果不准确,会对研究结果产生影响。由于侵袭性真菌感染临床诊断困难,本研究未进行浓度与疗效和不良反应的关系评价,存在一定的不足。此外,有些患者的血药浓度不在目标范围内,医生并没有对其进行调整。今后,临床药师应与医生密切沟通,利用TDM来对患者进行个体化调整用药,以提高治疗效果,降低不良反应的发生率。

### 4 结论

治疗药物监测对于伏立康唑的合理用药十分必要。肾移植科患者伏立康唑TDM在建议浓度范围之外的结果以低于 $1.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ 居多,而感染科患者则以高于 $5.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 居多。究竟哪些具体因素对伏立康唑血药浓度的影响较大,本课题组已运用群体药理学方法进行了研究,初步探索出清除率与患者的年龄、ALT有关<sup>[22]</sup>,将进一步针对单一科室单一疾病展开深入研究。另外,肾移植科医生在获知伏立康唑血药浓度偏低的情况下,常口服 $400 \text{ mg}, \text{bid}$ 负荷剂量, $200 \text{ mg}, \text{bid}$ 维持剂量(或静注 $400 \text{ mg}, \text{q} 12 \text{ h}$ 负荷剂量, $200 \text{ mg}, \text{q} 12 \text{ h}$ 维持剂量)的基础上根据TDM监测结果采取增加剂量的方式进行调整,但具体该增加多少剂量,还未找到相应规律;感染科患者伏立康唑血药浓度偏高后,医生采用减少剂量或减少给药频次的办法进行调整,甚至采用了隔天给药、隔两天给药的方法。这些调整方法是否可靠合理,医生非常期待药师深入开展药理学相关研究,为伏立康唑的合理用药提供科学依据,让患者得到更安全有效的治疗。

### 【参考文献】

- [1] Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46: 327-360.

- [7] 张平刚,沈亮,甘凤琼,等.高效液相色谱法测定越南槐不同生长季节及不同部位的苦参碱和氧化苦参碱的含量[J].时珍国医国药,2013,24(1):140-141.
- [8] 余志华,王秀梅,吴雅莉,等.反相高效液相色谱法同时测定阴炎净洗液中苦参碱和氧化苦参碱含量[J].中国药业,2013,22(19):33-35.
- [9] 于海红,姜音,丛景香,等.苦参粗提液中苦参碱和氧化苦参碱的高效液相色谱法测定[J].时珍国医国药,2013,24(1):126-127.
- [10] 屈蓉,尹萌,张厚宝.高效液相色谱法测定止痛片中苦参碱的含量[J].时珍国医国药,2008,19(11):2786-2787.
- [11] 莫海玲,农英高,周佳宁.阴洁肤净洗液的质量标准研究[J].时珍国医国药,2007,18(3):632-633.
- [12] 李智勇,孙冬梅,王洛临.痒宁颗粒的质量标准研究[J].时珍国医国药,2011,22(11):100-101.
- [13] Zhang L, Liu WT, Zhang RW, et al. Pharmacokinetic study of matrine, oxymatrine and oxysophocaraine in rat plasma after oral administration of *Sophora flavescens* Ait. Extract by liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. J Pharmaceut Biomed, 2008, 47(4-5):892-898.
- [14] 国家药典委员会.中华人民共和国药典2010年版一部[S].北京:中国医药科技出版社,2010:25-26,188-189.
- [收稿日期] 2015-02-04 [修回日期] 2015-10-20  
[本文编辑] 顾文华

(上接第423页)

- [2] Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole [J]. Clin Pharmacokinet, 2006, 45:649-663.
- [3] Cocchi S, Codeluppi M, Venturelli C, et al. Fusarium verticillioides fungemia in a liver transplantation patient: successful treatment with voriconazole [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2011, 71:438-441.
- [4] Voriconazole (Package Insert), Revised Version [Z]. New York, NY: Pfizer, 2011.
- [5] Hyland R, Jones BC, Smith DA. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-oxidation of voriconazole [J]. Drug Metab Dispos, 2003, 31:540-547.
- [6] Van Gelder T, Le Meur Y, Shaw LM, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in transplantation [J]. Ther Drug Monit, 2006, 28(2):145-154.
- [7] Thomson AH, Whiting B. Bayesian parameter estimation and population pharmacokinetics [J]. Clin Pharmacokinet, 1992, 22(6):447-467.
- [8] 纪宇,黄晓军.关于《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(修订版)》治疗原则部分的解读[J].临床药物治疗杂志,2008,6(1):14-18.
- [9] 骆雪萍,梅铭惠.重症监护病房侵袭性真菌感染特点及诊断[J].重庆医学,2010,39(17):2389-2391.
- [10] Hamadad Y, Seto Y, Yago K, et al. Investigation and threshold of optimum blood concentration of voriconazole: a descriptive statistical metaanalysis [J]. J Infect Chemother, 2012, 18:501-507.
- [11] Kim KH, Lee S, Lee S, et al. Voriconazole-associated severe hyponatremia [J]. Med Mycol, 2012, 50:103-105.
- [12] Matsumoto K, Ikawa K, Abematsu K, et al. Correlation between voriconazole trough plasma concentration and hepatotoxicity in patients with different CYP2C19 genotypes [J]. Int J Antimicrob Agents, 2009, 34:91-94.
- [13] Park WB, Kim NH, Kim KH, et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial [J]. Clin Infect Dis, 2012, 55:1080-1087.
- [14] De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(12):1813-1821.
- [15] 付双双,熊歆,翟所迪,等.伏立康唑患者血药浓度监测[J].中国临床药理学杂志,2013,29(8):622-624.
- [16] 蔡然,张杰根,刘晓蒙,等.42例伏立康唑治疗肺真菌感染患者的不良反应[J].临床药物治疗杂志,2013,11(2):49-51.
- [17] 解建,张明,李涛,等.伏立康唑治疗101例重症患者侵袭性真菌感染的临床分析[J].中华医院感染学杂志,2012,22(4):811-813.
- [18] Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, et al. Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(9):4793-4799.
- [19] Pai MP, Allen S. Voriconazole inhibition of tacrolimus metabolism [J]. Clin Infect Dis, 2003, 36:1089-1091.
- [20] Chang HH, Lee NY, Ko WC, et al. Voriconazole inhibition of tacrolimus metabolism in a kidney transplant recipient with fluconazole-resistant cryptococcal meningitis [J]. Int J Infect Dis, 2010, 14(4):348-350.
- [21] Venkataramana R, Zang S, Gayowski T, et al. Voriconazole inhibition of the metabolism of Tacrolimus in a liver transplant recipient and in human liver microsomes [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(9):3091-3093.
- [22] 王柠柠,梁武,颜苗,等.在本院患者中建立伏立康唑群体药物代谢动力学模型的初步探索[J].中南药学,2015,11(3):1174-1177.
- [收稿日期] 2015-08-17 [修回日期] 2014-12-01  
[本文编辑] 顾文华