

伏立康唑精准化给药模式的建立及临床验证

方琼艳^a, 周磊^b, 郑怀宇^{a*} (舟山医院, a.药学部, b.呼吸与危重症医学科, 浙江 舟山 316021)

摘要: **目的** 通过构建决策树形成伏立康唑的精准化给药模式,为临床决策伏立康唑用药方案提供精准的建议。**方法** 临床药师通过综合肝功能、合并用药、基因多态性等相关因素,获取患者相关资料并进行信息整合,构建伏立康唑精准化给药决策树模型,并依据决策树予以对应的初始治疗方案,再根据血药浓度监测进行后期调整。**结果** 根据决策树模型,对伏立康唑用药前后相关影响因素进行全面综合分析,为临床提供安全有效的用药建议,并进行优化调整。**结论** 应用伏立康唑精准化给药决策树模型为临床提供个体化用药方案,保障伏立康唑的疗效性及安全性,并体现临床药师的工作价值。

关键词: 伏立康唑;精准化给药;血药浓度监测;决策树

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2023)05-0668-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20220681

引用本文: 方琼艳, 周磊, 郑怀宇. 伏立康唑精准化给药模式的建立及临床验证[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(5): 668-672.

Establishment and Clinical Validation of the Precise Dosing Mode of Voriconazole

FANG Qiongyan^a, ZHOU Lei^b, ZHENG Huaiyu^{a*} (Zhoushan Hospital, a.Department of Pharmacy, b.Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Zhoushan 316021, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To form a precise dosing mode of voriconazole by constructing a decision tree, to provide accurate suggestions for clinical decision-making of voriconazole medication. **METHODS** Clinical pharmacists obtained patient-related data and integrated information by synthesizing liver function, concomitant medication, gene polymorphism and other relevant factors to construct a decision tree model for precise dosing of voriconazole, and based on the decision tree to provide the corresponding initial treatment plan. Later adjustments were made according to the monitoring of blood drug concentration. **RESULTS** According to the decision tree model, a comprehensive analysis of the related influencing factors before and after the administration of voriconazole was conducted to provide safe and effective medication recommendations for clinical practice, and to optimize and adjust. **CONCLUSION** The decision tree model of voriconazole precision dosing is applied to provide individualized drug regimen for clinical practice, guarantee the efficacy and safety of voriconazole, and reflect the work value of clinical pharmacists.

KEYWORDS: voriconazole; precise drug administration; blood drug concentration monitoring; decision tree

真菌感染在感染性疾病中占很大比例,尤其在肿瘤、恶性血液病、器官移植和艾滋病患者中发生率高,甚至可引起致命的系统性真菌感染。伏立康唑是预防及治疗侵袭性曲霉菌病的一线药物,体内过程具有非线性药动学特征,个体间差异大^[1],诸多因素会影响伏立康唑的血药浓度^[2],从而影响疗效。本研究通过探讨影响伏立康唑疗效及安全性的因素,根据临床实践构建伏立康唑精准化给药的决策树模型,并尝试通过具体实例为每位患者制订精准化的给药方案,以期保障患者用药的安全性及有效性,在真正意义上体现临床药师的价值。

1 伏立康唑疗效性及安全性的影响因素分析

1.1 与肝功能的相关性

伏立康唑致肝损伤的发生机制目前尚不明确,研究认为可能与细胞色素氧化酶(cytochrome P, CYP)蛋白途径相关。一项基于真实世界的伏立康唑致肝损伤的研究显示^[3],伏立康唑致肝损的发生率为12.35%,多为轻、中度,血浆谷浓度与肝损伤显著相关,血浆浓度每增加1 mg·L⁻¹,肝损的风险就会增加7%~17%^[4]。1项meta分析显示伏立康唑肝毒性发生率为5.7%,血药浓度超标患者发生率是浓度较低患者的4倍^[5],尤其对于基础合并肝功能不全患者,比率更高。因此,对于严重肝功能不全者,

基金项目: 舟山市科技计划项目(2018C31112)

作者简介: 方琼艳,女,硕士,副主任药师 E-mail: laodasnae@163.com

*通信作者: 郑怀宇,女,主任药师 E-mail: 393446899@qq.com

不推荐伏立康唑,必要时须严密监测肝功能及治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)。

1.2 与药物相互作用的相关性

合并用药虽可增强药效、提高治疗效果,但同时可能导致药物不良反应发生率升高或严重程度加重^[6]。伏立康唑在体内主要通过 CYP2C19、CYP2C9、CYP3A4 代谢,同时还是它们的抑制剂,与多种药物存在相互作用,从而影响伏立康唑的浓度及疗效,甚至诱发不良反应。已有指南^[7]不推荐依非韦伦、利托那韦、圣约翰草、利福平、苯巴比妥、司可巴比妥、异戊巴比妥等药物与伏立康唑联用,须联用时应对伏立康唑行 TDM 监测以确保疗效及安全性。

1.3 与基因多态性的相关性

CYP2C19 是伏立康唑主要的代谢酶,呈遗传多态性,根据酶活性大小,可划分为快代谢人群(extensive metaboliser, EM)和慢代谢人群(poor metaboliser, PM),亚洲人中慢代谢者占 18%~23%。研究结果显示^[8],同一种族中慢代谢者伏立康唑给药后的血药浓度较快代谢者高 4~6 倍,有更高的概率出现视觉异常、肝功能异常等不良反应^[9],应对此类人群进行 TDM 以确定血药浓度,进而调整剂量,避免不良反应。同时,基因型为 EM 的人群,可能因达不到伏立康唑治疗浓度而导致治疗失败,也应对此人群进行 TDM 监测以确定血药浓度,进而调整剂量,确保疗效。在中国人群中,慢代谢几率高,故不良反应的发生率也较高。尤其对于肝功能不全及合并有相互作用药物的患者,用药前行 CYP2C19 基因检测可针对性地提供推荐剂量,以免血浆浓度过高加剧肝损伤、神经系统等不良反应,同时也为患者的其他合并用药提供更多依据和选择^[10]。

1.4 与血药浓度的相关性

目前多数研究已证实伏立康唑血药浓度与患者的疗效和不良反应发生率显著相关,在中国《伏立康唑个体化用药指南》(以下简称“CPS 指南”)中^[7]作为 1B 级强推荐。1 项荟萃分析显示,伏立康唑血药谷浓度为 1.0~2.2 mg·L⁻¹ 的患者更有可能获得成功的预后,1.0 mg·L⁻¹ 的治疗阈值最能预测成功的结果^[5]。而伏立康唑常见的不良反应包括视觉障碍、幻听和脑病等神经系统毒性以及肝功能损害等。据研究报道^[11-12],应用伏立康唑出现神经毒性

患者的血药谷浓度较高,提示两者存在相关性。基于神经毒性考虑,推荐将目标浓度范围上限设定在 4~5.5 mg·L⁻¹。血药浓度与肝脏毒性之间也存在相关性^[13-14],谷浓度>4 mg·L⁻¹ 时肝毒性发生率高达 35%,故有研究推荐将 4 mg·L⁻¹ 作为目标范围上限。新近发表的 1 项回顾性分析^[15]提示将 4 mg·L⁻¹ 作为谷浓度上限可获得较好的临床疗效及安全性。综上,为兼顾有效性及安全性,目前将 1~4 mg·L⁻¹ 作为伏立康唑的目标浓度范围较为安全可靠。

2 伏立康唑精准化给药的决策树模型构建

伏立康唑目前已有大量关于伏立康唑在不同人群中的药动学研究,其药动学呈非线性,存在显著的个体差异,这种差异来自患者基因多态性、药物相互作用、生理病理状况等影响,其中 49% 的个体差异可由 CYP2C19 基因变异解释^[16]。有研究报道^[17],基于群体药动学模型及蒙特卡罗模拟,PM 基因型人群应减少剂量至 100 mg q12 h 或 50 mg q12 h,EM 基因型人群应予以 200 mg q12 h 或 300 mg q12 h,以此获得较高的达标概率及较少的不良反应,但最终还是要通过监测血药浓度及综合临床疗效进行用药评估。

综上,众多研究已证实伏立康唑的疗效及安全性与血药浓度密切相关,但因 CYP2C19 基因多态性、药物相互作用众多仍导致临床用药抉择困难,因此构建伏立康唑精准化给药的决策树模型有重要的意义。决策树主要从肝功能及合并用药两大因素来考量伏立康唑的用法用量,见图 1。患者若确需使用伏立康唑,使用前须详细询问患者既往病史和合并用药,并通过 Child-pugh 分级标准评估其肝功能状态。对于 A 级患者且未合并使用存在相互作用的药物,可按照药品说明书予以标准剂量;对于 B 级患者,建议先行 CYP2C19 基因检测,结合检测结果予以精确的初始推荐剂量,避免肝损害进一步加重;对于 C 级患者,需慎用伏立康唑,须充分权衡利弊^[3,7,14]。

同时,伏立康唑既是底物又是酶抑制剂,易与其他药物发生相互作用,从而影响药物血浆浓度。对于合并用药有潜在相互作用时,根据对肝药酶诱导或抑制的程度,应停用或慎用,临床上确需使用时建议先行 CYP2C19 基因检测,结合检测结果予以相对精准的推荐剂量^[18],见表 1。

根据患者肝功能情况、合并用药及 CYP2C19

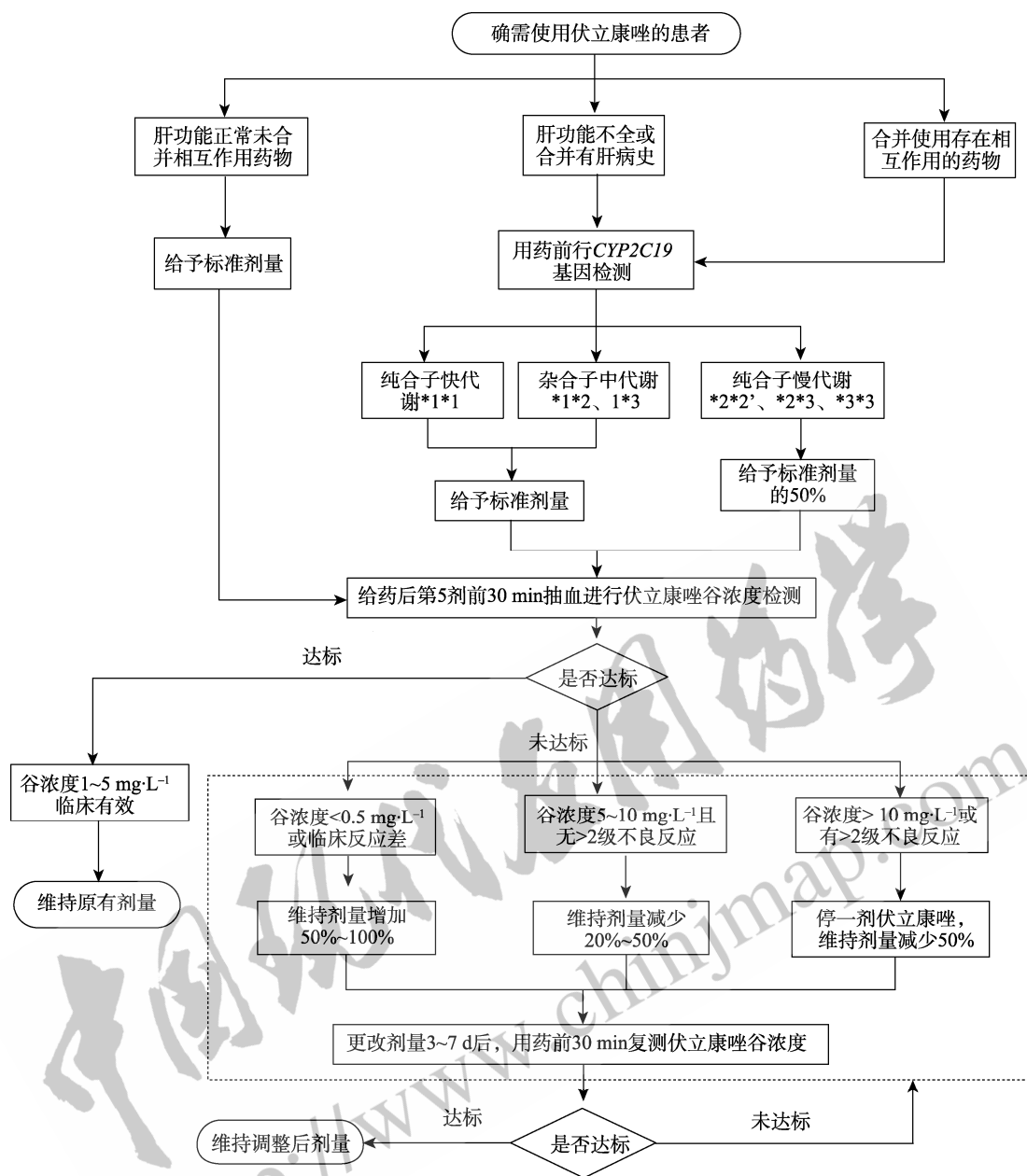


图1 伏立康唑精准化给药的决策树模型

Fig. 1 Decision tree model for precise dosing of voriconazole

表1 常见与伏立康唑相互作用药物的推荐级别及剂量

Tab. 1 Recommended levels and doses of commonly interacting drugs with voriconazole

推荐级别	涉及药物	伏立康唑推荐剂量
不推荐联合使用	利福平、苯巴比妥、异戊巴比妥、利托那韦、依非韦伦等	不推荐联合使用
联合使用时应增加伏立康唑剂量	苯妥英钠、利福布汀、卡马西平、奈韦拉平	增量至 400 mg q12h 增量至 300~350 mg q12h 结合 TDM 行相应调整
联合使用时建议行伏立康唑 TDM 监测	奥美拉唑、艾司奥美拉唑、阿奇霉素、克拉霉素、红霉素、茚地那韦、阿扎那韦、沙奎那韦、利匹韦林、依曲韦林、口服避孕药等	结合 TDM 行相应调整

基因检测结果予以对应的给药方案后, 建议行 TDM 监测以确保其疗效及安全性。对于血药浓度达标的, 维持原有剂量; 对于血药浓度未达标或出现不良反应的予以相应的剂量调整。可参照《常见不良反应事件评价标准(CTCAE)5.0 版》中关于不良事件的分级, 进行相应处置, 确保临床安全有效, 结果见表 2。

3 伏立康唑精准化给药的决策树案例实践

3.1 案例 1

患者, 男, 64 岁, 50 kg, 临床诊断慢性阻塞性肺疾病急性加重、呼吸衰竭、左侧肺癌放疗术

表2 不良事件类型、等级及处理措施

Tab. 2 Types, grades and treatment measures of adverse events

不良事件类型	不良事件等级	处理措施
肝功能异常、神经系统障碍和视觉障碍	3级不良事件	停药
	2级不良事件	减量, 调整剂量后 3~7 d 内复查血药浓度

后。入院后持续高热, 血象、炎症指标均异常升高, 多次痰培养提示曲霉菌生长, 结合患者肺恶性肿瘤、长期使用糖皮质激素、胸部 CT 提示右上肺空洞, 考虑肺曲霉菌病, 予以伏立康唑治疗。临床药师仔细询问病史后建议: 患者用药前谷氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)83 U·L⁻¹、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)63 U·L⁻¹, 存在肝功能异常, 先予以 CYP2C19 基因多态性检测, 回报结果为杂合子中代谢*1*2 型, 可予以标准剂量, 但患者考虑伏立康唑注射液经济费用昂贵, 坚决要求使用伏立康唑口服治疗, 故予以口服伏立康唑片(首日剂量加倍 400 mg q12 h, 维持剂量 200 mg q12 h)抗真菌治疗, 血药浓度监测结果为 8.3 μg·mL⁻¹, 明显高于异常, 临床药师会诊后建议: 现患者肝功能正常(ALT 19 U·L⁻¹、AST 36 U·L⁻¹), 维持剂量可减少至 150 mg q12 h 口服, 复测血药浓度为 2.12 μg·mL⁻¹, 无不良反应。

3.2 案例 2

患者, 男, 24 岁, 43 kg, 临床诊断为继发性耐药肺结核、低蛋白血症, 予以利福平胶囊 0.45 g qd po、吡嗪酰胺胶囊 0.5 g tid po、帕司烟肼片 0.2 g tid po、丙硫异烟胺肠溶片 0.2 g tid po 抗结核, 因患者有反复发热、咳嗽咳痰, 予以痰标本送检二代测序(next-generation sequencing, NGS)提示曲霉菌生长, 考虑患者经济因素, 临床医师予以伏立康唑片 0.2 g q12 h 口服治疗(首剂未加倍), 首测血药浓度<0.5 μg·mL⁻¹, 请临床药师会诊, 建议: 患者合并使用利福平胶囊, 为肝药酶强诱导剂, 不推荐联合使用, 可先对其行 CYP2C19 基因多态性检测, 回报结果为纯合子快代谢*1*1 型, 故建议将伏立康唑剂量增加至 300 mg q12h po, 同时将利福平胶囊改为利福布汀胶囊 0.3 g qd po, 复测伏立康唑血药浓度 1.2 μg·mL⁻¹, 无不良反应。

3.3 案例 3

患者, 女, 69 岁, 39 kg, 临床诊断为支气管扩张伴感染、II型呼吸衰竭。入院后发热、血象及炎症指标均明显升高, 胸部 CT 提示左肺上叶蜂窝

肺, 行支气管镜检查, 肺泡灌洗液送检 NGS 检查示曲霉属生长, 根据决策树模型, 该患者肝功能正常、无相互作用的合并用药, 予以伏立康唑注射液标准剂量, 血药浓度监测为 11.39 μg·mL⁻¹, 明显异常, 并伴有精神烦躁, 尤以夜间为重, 请临床药师会诊后建议: 患者体质量<40 kg, 血药浓度>10 μg·mL⁻¹, 并伴有神经系统的不良反应, 建议停一剂伏立康唑, 维持剂量减量为 100 mg q12 h, 并密切关注其肝功能等不良反应。复测血药浓度为 1.76 μg·mL⁻¹, 无烦躁等精神异常。

3.4 案例 4

患者, 女, 74 岁, 50 kg, 诊断为骨髓增生异常综合征、肺部感染, 予以抗感染治疗后仍有反复发热、咳嗽咳痰。行气管镜检查, 肺泡灌洗液培养提示烟曲霉菌生长, 予以伏立康唑治疗, 考虑患者长期服用泼尼松龙片及奥美拉唑胶囊, 临床药师建议使用前先行 CYP2C19 基因多态性检测, 回报结果为纯合子慢代谢*2*2 型, 患者因家庭经济原因, 要求使用国产伏立康唑片口服治疗, 考虑国产与进口药品生物利用度上可能存在差异, 建议仍给予标准剂量口服治疗, 血药浓度监测提示 1.46 μg·mL⁻¹, 无不良反应。

4 讨论

构建基于伏立康唑精准化给药的决策树思维模型, 综合考虑伏立康唑疗效及安全性的各种影响因素, 并干预多例患者的伏立康唑临床用药, 均结局良好。患者 1 因肝功能异常, 须先行伏立康唑基因多态性检测, 予以标准剂量仍血药浓度偏高, 相应调整剂量后达到安全范围, 肝功能也恢复正常; 患者 2 首剂未加倍, 因药物相互作用结合快代谢型基因结果, 调整给药剂量后浓度达标, 无不良反应发生; 患者 3 体质量轻, 标准剂量下精神异常明显, 停药一剂并减少维持剂量后浓度达标, 不良反应消失; 患者 4 为慢代谢型, 服用国产伏立康唑片, 综合考虑给予标准剂量后浓度达标, 无不良反应。伏立康唑药动学特殊, 使用前综合考量患者的肝功能情况、药物相互作用、基因多态性、进口国产生物等效性、患者经济状况等, 很大程度上可保障临床疗效及安全性, 也证实伏立康唑精准化给药的决策树构建意义重大。然而, 治疗性药物监测虽是伏立康唑个体化使用的有效工具, 但单独测量药物浓度并没有考虑到病原微生物对药物的敏感性。基于验证的群体药动学模型计算接受伏立康唑治疗的住院患者

的药动学参数,并通过蒙特卡罗模拟整合药动学参数和病原体药敏数据,选择游离药物/最小抑制浓度>25 的浓度-时间曲线下面积作为预测伏立康唑疗效的药动学、药效学参数,评估目标值的累积反应分数,有望成为更精准的预测治疗结果的有效方法^[19-20]。

5 总结

伏立康唑药动学特殊,在用药过程中受到药物相互作用、基因多态性、肝功能等多种因素影响,导致临床疗效不确定、不良反应发生率高,尤其对肝功能不全或合并用药多的一些特殊患者,更要关注伏立康唑使用的安全性及有效性。通过构建基于伏立康唑精准化给药的决策树思维模型,综合考虑伏立康唑疗效及安全性的各种影响因素,干预多例患者的用药方案,均结局良好。通过伏立康唑决策树模型,为临床提供量体裁衣式的个体化用药方案,可有效提升临床药师的药学服务能力及价值,为临床安全有效用药保驾护航^[14]。

REFERENCES

- [1] GIRMENIA C, ANNINO L, BERTAINA A, et al. Voriconazole treatment in adults and children with hematological diseases: Can it be used without measurement of plasma concentration?[J]. *Med Mycol*, 2018, 56(3): 263-278.
- [2] DIAO L, BU Y S, WANG S M, et al. Analysis of influencing factors on voriconazole plasma concentrations[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2019, 36(6): 763-765.
- [3] ZHAO Q F, FU P S, MA H, et al. Study on liver dysfunction related to voriconazole by automatic surveillance[J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理学与治疗学)*, 2019(1): 43-48.
- [4] JIN H Y, WANG T S, 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] LUONG M L, AL-DABBAGH M, GROLL A H, et al. Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: A meta-analysis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(7): 1786-1799.
- [6] XU T, ZHU S Y, ZHOU K T, et al. Interaction of voriconazole with cyclosporin A or tacrolimus in recipients of hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2018, 35(11): 1719-1721.
- [7] CHEN K, ZHANG X L, KE X Y, 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.
- [8] MORIYAMA B, KADRI S, HENNING S A, et al. Therapeutic drug monitoring and genotypic screening in the clinical use of voriconazole[J]. *Curr Fungal Infect Rep*, 2015, 9(2): 74-87.
- [9] WANG L J, TANG H L, DUAN J L. Systematic review of influence on pharmacokinetics of voriconazole on CYP2C19 genetic polymorphisms[J]. *Clin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志)*, 2011, 27(8): 607-611.
- [10] MORIYAMA B, OBENG A O, BARBARINO J, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guidelines for CYP2C19 and voriconazole therapy[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102(1): 45-51.
- [11] PASCUAL A, CALANDRA T, BOLAY S, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(2): 201-211.
- [12] PASCUAL A, CSAJKA C, BUCLIN T, et al. Challenging recommended oral and intravenous voriconazole doses for improved efficacy and safety: Population pharmacokinetics-based analysis of adult patients with invasive fungal infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(3): 381-390.
- [13] WANG T T, XIE J, WANG Y, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral voriconazole in patients with invasive fungal infections[J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(9): 797-804.
- [14] BRÜGGEMANN R J M, DONNELLY J P, AARNOUTSE R E, et al. Therapeutic drug monitoring of voriconazole[J]. *Ther Drug Monit*, 2008, 30(4): 403-411.
- [15] CHEN X, HE R, YANG W W, et al. Analysis of adverse reactions and clinical treatment experience of voriconazole in patients with invasive fungal disease[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2022, 39(3): 391-394.
- [16] 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.
- [17] WANG Y, MEI Y, LI S C, et al. Use of Monte Carlo simulation to estimate the influence of CYP2C19 polymorphism on dosage regimen of voriconazole in patients with invasive fungal infection[J]. *Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志)*, 2018, 38(1): 1-4.
- [18] LIU Y Y, LIANG S Y, CHEN K, et al. Influence of voriconazole on pharmacokinetics and safety of combined drugs: A systematic review[J]. *J Chin Pharm Sci*, 2016, 25(11): 785-798.
- [19] WANG T T, CHEN S Y, SUN J Y, et al. Identification of factors influencing the pharmacokinetics of voriconazole and the optimization of dosage regimens based on Monte Carlo simulation in patients with invasive fungal infections[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(2): 463-470.
- [20] YANG P, LIU W, ZHENG J J, et al. Predicting the outcome of voriconazole individualized medication using integrated pharmacokinetic/pharmacodynamic model[J]. *Front Pharmacol*, 2021(12): 711187.

收稿日期: 2022-03-02

(本文责编: 李艳芳)