

儿童患者伏立康唑治疗药物监测研究进展

田雪珂, 张绮雯, 贾萌萌, 杨晶*, 张晓坚*(郑州大学第一附属医院, 郑州 450052)

摘要: 伏立康唑在成人体内呈现非线性药动学特征, 主要在肝脏中代谢, 受基因多态性和药物相互作用的影响, 个体间及个体内差异较大。因此, 治疗药物监测在伏立康唑临床应用中发挥重要作用。相比成人, 儿童患者的药动学更加复杂, 目前针对儿童群体的研究数据相对较少, 对于儿童目标浓度范围及剂量的调整策略尚存在争议, 故该群体使用伏立康唑存在较大风险。本文分别从治疗药物监测必要性、监测策略、剂量调整策略共 3 个方面分析了儿童患者中伏立康唑治疗药物监测研究进展, 以期儿童患者临床抗真菌感染治疗提供参考。

关键词: 伏立康唑; 儿童; 药动学; 治疗药物监测; 基因多态性

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2021)12-1529-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.12.022

引用本文: 田雪珂, 张绮雯, 贾萌萌, 等. 儿童患者伏立康唑治疗药物监测研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(12): 1529-1536.

Research Progress of Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole in Pediatric Patients

TIAN Xueke, ZHANG Qiwen, JIA Mengmeng, YANG Jing*, ZHANG Xiaojian* (The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT: Voriconazole has a nonlinear pharmacokinetic profile with wide inter- and intra-individual varieties in adults, polymorphisms and drug-drug interactions complicate treatment since it is extensively metabolized by the liver. Therefore, therapeutic drug monitoring plays an important role in clinical practice of voriconazole. Compared with that in adults, the pharmacokinetic behavior of voriconazole in pediatric patients is more complicated. However, the data are limited so the target range of voriconazole concentration and recommendations for dose adjustments of voriconazole have not been well described for a large cohort of pediatric patients, which indicates that these patients might be at higher risk. This article analyzes the research progress of voriconazole therapeutic drug monitoring in pediatric patients from three aspects: the necessity of therapeutic drug monitoring, monitoring strategy, and dose adjustment strategy, in order to provide a reference for clinical antifungal infection treatment in pediatric patients.

KEYWORDS: voriconazole; pediatric; pharmacokinetics; therapeutic drug monitoring; gene polymorphism

伏立康唑(voriconazole, VCZ)作为侵袭性曲霉感染的首选药物, 广泛用于预防和治疗真菌感染, 包括 ≥ 2 岁的儿童^[1]。一项回顾性研究显示, 超过一半的儿童使用 VCZ 进行抗真菌治疗^[2]。VCZ 在成人体内呈现非线性药动学特征, 血药浓度水平容易受到基因多态性和药物相互作用的影响, 个体间差异较大^[3]。VCZ 血药浓度低可能会导致治疗失败, 而高浓度则可能会导致神经系统不良反应和肝毒性。因此, VCZ 用药期间应进行治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM), 以最大程度地获得最佳治疗效果的同时减少不良反应的发生。相比成人, 儿童患者的药动学更加复杂, 目前针对此类群体的研究数据相对较少。

儿童患者和成人患者 VCZ 目标浓度范围有差异, 剂量如何调整也没有统一意见, 故此类群体使用 VCZ 存在较大风险。本文综述儿童患者 VCZ 个体化用药研究进展, 以期儿童患者临床抗真菌感染治疗提供参考。

1 在儿童患者中进行 VCZ TDM 的必要性

1.1 儿童与成人应用 VCZ 的药动学差异

受诸多因素影响, VCZ 药动学在个体间的差异较大, 尤其是儿童^[4-5]。虽然 VCZ 在儿童中的药动学特征尚未完全了解, 但有几点与成人中的表现截然不同^[6-7]。首先, 不同于 VCZ 在成人体内呈现出的非线性药动学特征, 在儿童中 VCZ 的代谢可能保持线性特点^[6-8]。对于 2~12 岁儿童, 按

作者简介: 田雪珂, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0371)66913423
药师 Tel: (0371)66913425 E-mail: jingyang_0101@163.com
zhangxj6686@163.com

E-mail: 442834123@qq.com *通信作者: 杨晶, 女, 博士, 副主任
张晓坚, 男, 博士, 主任药师 Tel: (0371)66913047 E-mail:

3~4 mg·kg⁻¹ q12h 给药, VCZ 于体内药动学特征呈线性, 若加大剂量至 7 mg·kg⁻¹ q12h, 那么患儿体内药动学特征类似于成人呈非线性^[9]。尽管说明书有推荐剂量, 但是儿童患者剂量方案差异近乎 3 倍^[10], 且尚未发现 VCZ 剂量与体内暴露量之间的可预测关系。其次, 儿童群体 VCZ 的口服生物利用度只有 45%~80%, 较成人的 96%更低^[11]。第三, 儿童的 VCZ 清除率大概是成人的 3 倍^[12], <12 岁患者组 VCZ 清除率 0.32~0.58 L·kg⁻¹·h⁻¹, ≥12 岁的患者则为 0.2 L·kg⁻¹·h⁻¹。<12 岁的患者 VCZ 中央室分布容积(volume of the central compartment, V_c)为 0.27~0.81 L·kg⁻¹, 周边室分布容积(volume of the peripheral compartment, V_p)为 2.17~2.34 L·kg⁻¹; ≥12 岁的患者 V_c 为 0.17 L·kg⁻¹, V_p 为 0.83 L·kg⁻¹^[4]。为了达到相同的药物暴露量, 儿童往往需要较成人更高的剂量, 这已成为众多研究的共识^[8-13], 相比静脉给药, 儿童口服剂量则需要增加更多。在临床实践中对于肾功能受损患儿, 基于体质量确定剂量的静脉给药转换为口服相等剂量往往会导致儿童患者治疗失败^[14]。

1.2 基因多态性的影响

VCZ 主要经细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP)2C19 和 CYP3A4 代谢生成 *N*-氧化物, 其中因 CYP2C19 基因多态性导致的 CYP2C19 酶活性不同, 可以解释 30%~50%的个体间代谢差异^[15-16]。成人和儿童的肝微粒体体外代谢试验证实, 儿童 CYP2C19 和含黄素单氧化酶 3(flavin-containing monooxygenase 3, FMO3)对 VCZ *N*-氧化的贡献比成人更大。但这些研究纳入的人群主要是白种人。对于亚洲人来说, CYP2C19 慢代谢者比例 (15%~20%)较白种人 (2%~3%)高得多, 中国汉族群体中 CYP2C19 慢代谢人群的比例>25%^[17]。相关研究证实^[18], 口服或静脉给予相同剂量的 VCZ, CYP2C19 慢代谢人群 VCZ 暴露量较快代谢人群高出将近 3 倍。日本一项回顾性研究指出, VCZ 血药浓度与 CYP2C19 表型之间存在显著关联^[19]。可能是考虑到基因检测的成本较高, 目前发表的儿童回顾性研究中大多没有纳入基因型的影响。VCZ 给药前测定基因型能否帮助初始剂量的选择, 使儿童患者在有效性、安全性和经济性方面获益需要更多研究证实。

1.3 药物相互作用

除了基因多态性的影响, 药物相互作用也是

影响 VCZ 药动学在个体间和个体内差异的主要因素。VCZ 同时是 CYP450 同工酶的底物和抑制剂。利福平等酶诱导剂可以显著降低 VCZ 血浆暴露量, 合用时可能会导致治疗失败, 临床上通常禁止合用。利福霉素的酶诱导作用较利福平弱, 大约是利福平的 40%, 所以合用时增大 VCZ 的剂量也可以达到目标浓度^[20]; 合用奥美拉唑、埃索美拉唑等质子泵抑制剂又可能会引起血药浓度升高; 与免疫抑制类药物如他克莫司、环孢霉素合用时则需要调整免疫抑制类药物的剂量^[21]。在儿童患者中, 临床上合用上述药物非常常见, TDM 在改善和优化联合用药方案中起到关键作用^[22-23]。

1.4 婴幼儿、器官功能障碍患儿

由于目前还没有系统性的安全性和有效性数据, VCZ 不推荐用于年龄<2 岁的儿童。但在临床实践中, VCZ 往往是这些 0~2 岁感染患儿的最佳选择。有研究提出这个年龄段患儿较大龄儿童需要更高剂量, 治疗期间需要持续进行 TDM^[24], 但没有指出合理的用药方案。Doby 等^[25]的研究数据中纳入 10 例<3 岁婴幼儿患者, 是迄今为止最多的此类患者数据。影响幼儿患者血浆暴露的因素众多, 机制研究了解甚少。但目前婴幼儿对 VCZ 的耐受性似乎很好, 尚未发现此类患者的不良反应报道。另外, 对于肝功能不全及肾功能不全儿童患者尚无系统的研究数据。

2 在儿童患者中进行 VCZ TDM 的策略

受到儿童群体中研究未明确的药动学特征、基因多态性、药物相互作用等多种因素的影响, VCZ 表现出明显的个体内和个体间差异。基于常规治疗步骤或初始给药剂量难以对儿童 VCZ 稳态血药谷浓度(plasma trough level, C_{min})做出预估^[26]。对目前发表的针对儿童群体的研究进行总结见表 1。

2.1 选择合适的监测指标

VCZ 进行 TDM 时, 推荐监测 C_{min}。尽管曲线下面积(area under the curve, AUC)能够更加准确地体现体内暴露量, 但其在临床实践中很难实现。在 C_{min}/MIC>1 或 AUC/MIC>25 时, VCZ 治疗的有效率均较高, 两者均可作为预测疗效的可靠指标^[27]。因此, C_{min} 成为合适的替代监测参数^[28]。一般推荐维持剂量给药后的 5~7 d 或者负荷剂量给药后 3~5 d 进行首次 TDM, 以便临床及时根据监测结果进行剂量调整^[29]。需要注意的是, 由于儿童体

表 1 儿童患者中 VCZ 个体化用药研究

Tab. 1 Characteristics of studies assessing the application of VCZ in pediatric patients

作者	年份	国家	研究类型	样本量	年龄[中位数 (范围)]岁	目标浓度 范围/ mg·L ⁻¹	首次采样时 间[中位数 (范围)]d	首次监测 达标率%	TDM 前初始日维持 剂量[中位数(范围)] mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	推荐日维持剂量 [中位数(范围)]/ mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	治疗效果(成功率、 失败率、死亡率) 与 C _{min} /mg·L ⁻¹	不良反应发生率与 C _{min} /mg·L ⁻¹	合用药物 及其百分率	是否纳入 CYP2C19 基因型
Guo, et al ^[30]	2019	中国	回顾性研究	154	婴幼儿组 0.62(0.42~0.71) 儿童组 7(2~17) 成人组 50(18~85) 7(1.2~18.5)	0.5~5	5~7	婴幼儿组 60% 儿童组 55% 成人组 79%	婴幼儿组 13.21(7.95~14.50) 儿童组 8.00(3.32~15.38) 成人组 6.90(4.57~10.53) IV: 12.2~16.0 PO: 10.5~44.1	C _{min} ≥0.5mg·L ⁻¹ 7.94(6.22~10.58) C _{min} ≤5 mg·L ⁻¹ 7.94(7.00~9.34)	NR	NR	NR	否
Lempers, et al ^[31]	2019	荷兰	回顾性研究	21	7(1.2~18.5)	1~4	3(1~27)	52%	IV: 12.2~16.0 PO: 10.5~44.1	16.8~22.7	NR	NR	NR	否
Boast, et al ^[29]	2016	澳大利亚	回顾性研究	55	10.5(0.4~17.8)	1~5	6(2~211)	NR	IV: 16.0(8.0~17.4) PO: 14.6(11.8~22.0) 6~12 岁组 IV: 14.2(6.2~18.0) PO: 9.2(7.4~14.2) >12 岁组 IV: 8.8(5.8~17.6) PO: 8.4(3.8~18.2)	IV: 17.6(11.4~19) PO: 14.6 6~12 岁组 IV: 15(9.4~28.2) PO: 9.4(8.0~20.4) >12 岁组 IV: 8.0(6.2~11) PO: 8.6(3.8~10.6)	C _{min} >1 mg·L ⁻¹ 成功率 43% C _{min} <1 mg·L ⁻¹ 失败率 66%	光敏反应 20%, 0.4(0.2~3.6) 皮疹 7.2% 瘙痒 3.6% 视力障碍 3.6% 肝功能损害 12.7%, 1.6(0.1~4.8)	NR	否
Mori, et al ^[32]	2015	日本	II期临床试验研究	21	9.2(3~14)	1~5	NR	NR	IV: 8~16 PO: 9	NR	NR	发热性中性粒细胞减少 症 62% 畏光 43% 皮疹 19% 肝功能损害 14%	磺胺甲恶唑/甲 氧苯唑 79% 奥美拉唑 21% 来妥英 36%	是
Kang, et al ^[33]	2015	韩国	回顾性研究	61	2~18	1~5.5	NR	36.6%	6~22	总 14.8(10~18) <12 岁组 16.6 >12 岁组 13.8	TDM 组 失败率 40% 非 TDM 组 失败率 79% C _{min} <1 mg·L ⁻¹ 失败率 62.5% C _{min} >1 mg·L ⁻¹ 失败率 8.3%	TDM 组 74% 肝病 13%, 视力障碍 13%, 心脏毒性 10%, 肝酶升 高 42%, 胰腺炎 7%) 非 TDM 组 43%(肝病 3%, 视力障碍 10%, 心脏毒性 3%, 肝酶升 高 23%, 肾毒性 3%)	环孢霉素 22% 他克莫司 40% 质子泵抑制剂 22% 来妥英钠 7% 咪达唑仑 30%	否
Tucker, et al ^[10]	2015	美国	回顾性研究	11	8(0.8~14.8)	1~6	NR	NR	10~14	12(6~21.6)	失败率 36.3%	肝功能损害 18% 心脏毒性 9%	NR	否
Choi, et al ^[8]	2013	韩国	回顾性研究	27	12.2(1.2~18.9)	1~6	NR	70%	IV: 9.6(5.4~33.6) PO: 9.8(5.2~33.8)	<12 岁组 IV: 11.2 PO: 12.6 >12 岁组 IV: 8.2 PO: 8.2	C _{min} <1 mg·L ⁻¹ 成功率 19.7% 失败率 42.1%	NR	环孢霉素 22% 他克莫司 40% 质子泵抑制剂 22% 来妥英钠 7% 咪达唑仑 30%	否

续表 1

作者	年份	国家	研究类型	样本量	年龄(中位数 [范围]/岁)	目标浓度 范围/ mg·L ⁻¹	首次采样时 间[中位数 (范围)/d]	首次监测 达标率%	TDM 前初始日维持 剂量[中位数(范围)/ mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹]	推荐日维持剂量 [中位数(范围)/ mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹]	治疗效果(成功率、 失败率、死亡率) 与 C _{min} /mg·L ⁻¹	不良反应发生率与 C _{min} /mg·L ⁻¹	合用药物 及其百分率	是否纳入 CYP2C19 基因型
Narita, et al ^[9]	2013	日本	回顾性研究	37	8(1~15)	NR	3(2~9)	NR	7.7(3.5~18.8)	NR	NR	抗利尿激素分泌不 足综合征 2%, 6.9 心脏毒性 2%, 3.8	他克莫司 30% 环孢菌素 5% 长春新碱 2% 奥美拉唑 2%	是
Bartelink, et al ^[5]	2013	荷兰	回顾性研究	61	7.3(0.3~20)	1~5	4	34%	<2 岁组 12.7(7~15) 2~12 岁组 13.8(6~20) >12 岁组 8.1(7~15) 6.8~29.4	<2 岁组 31.5(12~71) 2~12 岁组 16(13~55) >12 岁组 9.4(7.5~20) NR	NR	NR	NR	否
Doby, et al ^[25]	2012	美国	回顾性研究	10	1.5(0.04~2.9)	1~5.5	NR	NR	8.1(7~15) 6.8~29.4	NR	NR	肝功能损害 20%	苯巴比妥 10%	否
Pieper, et al ^[34]	2012	德国	回顾性研究	74	10.2(0.2~18)	1~5.5	32(1~790)	NR	9.6(4.4~34.8)	NR	成功率 82.7%	肝功能损害 59% 光毒性 8% 皮疹 6.8%	NR	否
Bruggemann, et al ^[35]	2011	荷兰	回顾性研究	18	7(2~17)	1~6	5(3.0~19.5)	56%	8~26.6	NR	NR	神经系统不良反应 8% 肝功能损害 17%, 光敏反应 11%, 皮疹 11%	NR	否
Gerin, et al ^[24]	2011	法国	回顾性研究	16	婴幼儿组 0.7(0.4~1.4) 儿童组 6.2(2.3~13.4) 10(0.08~17)	1~5.5	NR	NR	婴幼儿组 16.2±4.1 儿童组 16.3±7.3	20~32	NR	肝功能损害 25%, C _{min} <5.5 mg L ⁻¹	奥美拉唑 50% 环孢素 25%	否
Soler-Palacin, et al ^[13]	2011	西班牙	前瞻性研究	30	9.5(0.75~18)	1~5.5	NR	NR	20(3.5~52)	总 21.5(4~52) <5 岁组 38(12~40) >5 岁组 15(4~52)	C _{min} >1 mg·L ⁻¹ 成功率 61.9% C _{min} <1 mg·L ⁻¹ 成功率 38.1%	幻觉 7% 头晕 3% 胃肠道不耐受 3% 光毒性和皮肤反应 7%, C _{min} >5.5 mg·L ⁻¹ 光毒性 10%	奥美拉唑 90% 卡马西平 3%	否
Spriet, et al ^[26]	2010	比利时	回顾性研究	10	9.5(0.75~18)	1~6	NR	50%	13.9(7.5~17.76)	NR	NR	C _{min} >5.5 mg·L ⁻¹ 光毒性 10%	奥美拉唑 40% 环孢素 30% 苯妥英 20% 苯妥英 4%	否
Neely, et al ^[4]	2010	美国	回顾性研究	46	12(0.8~20.5)	1~6	NR	NR	IV:6(3.4~10.5) PO:5.3(2.0~12.9)	NR	死亡率 28%	NR	NR	否

内 VCZ 的代谢速度比成人快,且儿童的消除阶段比成人的更为陡峭,因此对于相同的 VCZ 总暴露量,预计儿童中相应的 $C_{\min}$ 低于成人。其次,儿童的药动学个体差异大于成人, $C_{\min}$ 分散性更大,加之抗真菌治疗期间随着患儿病情进展,给药方式、给药剂量、合并用药和各项指标的变化,或者 VCZ 的自动诱导代谢增强,首次和之后的监测结果可能有较大差别^[36]。因此,VCZ 用药期间进行重复的 TDM 是非常必要的,建议对儿童患者每周至少进行 1 次 TDM。

2.2 确定合适的目标浓度范围

VCZ 剂量不足会导致耐药和治疗失败,剂量过大又可能导致不良反应。TDM 可以标识出可能有治疗失败或不良事件风险的患者,为临床提供调整治疗方案的机会。那么最重要的 1 个挑战则是选择 1 个适合儿童的目标浓度参考范围。英国医学真菌学会建议 $C_{\min}$ 保持在 $1\sim4/6\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,在发生严重弥散性感染时应调整至 $>2\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[37];美国传染病学会则建议 $C_{\min}>1\sim1.5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $<5\sim6\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[38];加拿大指南推荐 $1.5\sim5.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 为真菌治疗的目标治疗窗^[39];日本化疗和治疗药物监测学会将 $C_{\min}$ 上限定为 $4\sim5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[40]。根据中国药理学学会治疗药物监测研究专业委员会批准制定发布的《2018 CPS 实践指南:VCZ 个体化用药》,推荐 VCZ 目标 $C_{\min}$ 在 $0.5\sim5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[41]。2016 年发表的 1 篇 meta 分析认为, $C_{\min}<0.5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 治疗成功率显著降低; $C_{\min}>3.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,肝毒性的发生率显著增加; $>4.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,神经系统的不良反应发生率明显增加^[42]。同年另 1 篇 meta 分析则将 $1\sim6\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 确定为目标浓度范围^[43]。以上建议主要基于成人数据得出,均未明确指出成人与儿童在目标浓度范围上的不同。而在儿童这个亚群体中,目前大多数研究仍将 $1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 作为目标浓度范围下限, $5.5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 作为目标浓度范围上限。

2.3 低 $C_{\min}$ 与治疗效果

$C_{\min}<1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 与儿童侵袭性真菌感染治疗失败或死亡密切相关^[33],但目前大多数接受 VCZ 推荐剂量治疗的儿童不足以达到此浓度下限,达标率明显低于成人。Kang 等^[33]的研究纳入 31 例患儿的 271 例监测结果,发现在治疗期间 VCZ $C_{\min}$ 监测结果有一半以上 $<1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的患儿 12 周后治疗失败率明显高于 $C_{\min}$ 在正常治疗窗的患儿,但是高达 29.9% 的监测结果未能达到 $1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$;另一

项回顾性研究指出, $C_{\min}<1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 患者死亡率增加 2.6 倍,跟早期治疗结果有显著关联。但 46 例儿科患者的 207 例 VCZ 监测结果显示,有 34% 的患儿监测结果不能达到目标值^[4];在 Brüggemann 等^[35]的研究中有 44% 初始 $C_{\min}<1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$;这与 Choi 等^[8]的研究结果相一致:约占总测量值的 36.3% 的儿童 $C_{\min}<1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。当 $C_{\min}<1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,临床医师需要考虑患者是否合用了 CYP2C19 酶诱导剂,并及时增加 VCZ 剂量使 $C_{\min}$ 尽快调整至治疗窗。

2.4 高 $C_{\min}$ 与不良反应

另一方面, $C_{\min}>5.5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 后,药物不良事件发生概率大大增加。肝功能异常是最为常见的此类药物的不良反应,成人 $C_{\min}>4\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 肝毒性发生率高达 35%^[44]。通常认为血药浓度越高,肝相关的药物不良反应发生率越高。但目前的回顾性研究并没有发现 VCZ 高 $C_{\min}$ 与儿童肝功能不良反应发生之间的明显相关性^[29],可能是肝功能异常往往出现时间较晚,并且患儿在临床治疗中常合用其他影响肝功能的药物,难以判断。有报道指出,发生肝毒性的风险与 VCZ 剂量, AUC, 血药浓度平均值、最大值、最小值均无明显相关性^[4]。其次是光敏反应和神经毒性。在 Boast 等^[29]的报道中,20% 的儿童出现光敏性皮肤反应,但 $C_{\min}$ 均 $<5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。只有 1 项前瞻性研究与众多研究结论不同,证明了儿童中高 $C_{\min}$ 与神经和皮肤方面不良反应相关^[13]。视觉障碍的不良反应通常发生在 VCZ 治疗 1 周后。成人中 $C_{\min}$ 每增加 $1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,发生视觉障碍的风险增加 4.7%^[45]。考虑到儿童的视觉障碍和神经毒性等不良反应比成人更加难以判断,可能存在漏报的情况。

3 根据 TDM 结果进行儿童患者 VCZ 剂量调整

TDM 可有效避免儿童 VCZ $C_{\min}$ 显著差异性导致的治疗失败,对预防不必要的药物中断也非常重要^[46]。一项研究显示, TDM 组中 VCZ 因不良事件而停药的发生率显著降低^[33]。在 TDM 组中只有 26.0% 的患者停用 VCZ 并转用其他的抗真菌药物,而非 TDM 组中 92.3% 的患者因出现不良事件而从 VCZ 治疗中退出。需要警惕的是, TDM 不能达到完全预防不良反应发生的目的,但可以在不良反应事件发生时指导临床做出停药或者调整剂量的重要决策。Kang 等^[33]的研究中,对于儿童患者, TDM 组不良反应发生率甚至高过非 TDM

组,原因可能是 TDM 组患者的治疗持续时间更长。TDM 指导的剂量调整在提升达标率方面同样发挥重要作用。一项回顾性研究表明,56%的患者基于 TDM 结果的剂量调整之后 $C_{\min}$ 达到目标范围^[31]; VCZ 的剂量调整了 2 次后与初始水平监测达标率相比提升近 2 倍^[33]。

但目前尚无指导儿童 VCZ 剂量调整的指南^[47]。众多回顾性研究因纳入人群基础疾病和种族的不同、目标浓度范围的差异、分析时年龄分组的不同,推荐的日维持剂量相差很大。单就 2~12 岁年龄组儿童来说,说明书推荐剂量为 $16\sim18\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,中国儿童人群大概只用到 $8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,是其他研究推荐剂量的一半左右。这可能也与中国人群中慢代谢人群比例较高有关,更加提示用药前检测基

因型的重要性。1 篇基于群体药动学数据研究推荐对于儿童群体以 $8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\text{ q12h}$ 初始剂量给药,之后根据 TDM 结果以 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 为单位谨慎增加或减少剂量,直到达到目标浓度范围。但当剂量增加至 $24\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,则要考虑更换其他药物。剂量调整失败的机率很高,需在调整的过程中密切监测 $C_{\min}$,见图 1^[48]。但该剂量调整方法是否适用于中国儿童尚需更多研究数据。低龄儿童达到目标浓度需要的剂量更大,在临床用药中需综合考虑年龄、体质量、基因多态性、药物相互作用等影响因素。基于群体药动学数据开发的剂量算法模型可以根据 TDM 结果,结合年龄、体质量等协变量,帮助预测达标所需的 VCZ 剂量,从而指导剂量调整。目前此类模型尚未系统地应用于临床^[49]。

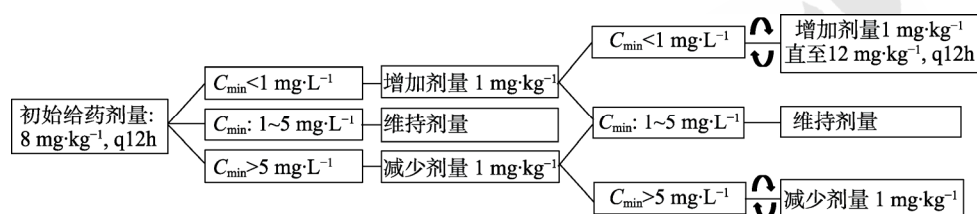


图 1 儿童中 VCZ 根据 TDM 结果用药调整

Fig. 1 Recommended dose adjustment of VCZ according to the results of TDM

4 讨论

VCZ 在防治侵袭性真菌感染方面发挥关键作用。由于儿童的药动学个体差异大于成人,使其血药浓度分散范围更大,目标浓度达标率偏低。因此,儿童真菌感染患者群体需要得到更多关注,VCZ 使用过程中需密切监测。目前针对儿童群体的研究大多是单中心小样本回顾性研究,存在诸多局限。随着对 VCZ 在儿童患者中的药动学和药效学的深入了解,TDM 的重要性日益显现。儿童群体 VCZ 目标浓度范围的确定,何时以及如何进行 TDM,如何进行剂量调整,这些问题是目前大多数研究的重点,但目前没有形成较为统一的结论,值得进一步深入研究。另外,根据 TDM 结果,结合相关非遗传因素,开发出剂量预测模型来帮助设计个体化用药方案将成为趋势。

REFERENCES

[1] GROLL A H, CASTAGNOLA E, CESARO S, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation[J]. Lancet Oncol, 2014,

15(8): e327-e340.

[2] BURGOS A, ZAOUTIS T E, DVORAK C C, et al. Pediatric invasive aspergillosis: A multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases[J]. Pediatrics, 2008, 121(5): e1286-e1294.

[3] 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.

[4] NEELY M, RUSHING T, KOVACS A, et al. Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children[J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(1): 27-36.

[5] BARTELINK I H, WOLFS T, JONKER M, et al. Highly variable plasma concentrations of voriconazole in pediatric hematopoietic stem cell transplantation patients[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(1): 235-240.

[6] MICHAEL C, BIERBACH U, FRENZEL K, et al. Voriconazole pharmacokinetics and safety in immunocompromised children compared to adult patients[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(8): 3225-3232.

[7] DAS S, SHIVAPRAKASH M R, CHAKRABARTI A. New antifungal agents in pediatric practice[J]. Indian Pediatr, 2009, 46(3): 225-231.

[8] CHOI S H, LEE S Y, HWANG J Y, et al. Importance of voriconazole therapeutic drug monitoring in pediatric cancer patients with invasive aspergillosis[J]. Pediatr Blood Cancer, 2013, 60(1): 82-87.

[9] 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.
- [10] TUCKER L, HIGGINS T, EGELUND E F, et al. Voriconazole monitoring in children with invasive fungal infections[J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2015, 20(1): 17-23.
 - [11] WALSH T J, DRISCOLL T, MILLIGAN P A, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of voriconazole in immunocompromised children[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(10): 4116-4123.
 - [12] YANNI S B, ANNAERT P P, AUGUSTIJNS P, et al. *In vitro* hepatic metabolism explains higher clearance of voriconazole in children versus adults: Role of CYP2C19 and flavin-containing monooxygenase 3[J]. Drug Metab Dispos: Biol Fate Chem, 2010, 38(1): 25-31.
 - [13] SOLER-PALACÍN P, FRICK M A, MARTÍN-NALDA A, et al. Voriconazole drug monitoring in the management of invasive fungal infection in immunocompromised children: A prospective study[J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(3): 700-706.
 - [14] WALLDORF J A, KISHK O A, CAMPBELL J D, et al. Voriconazole: poor oral bioavailability and possible renal toxicity in an infant with invasive aspergillosis[J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2018, 23(1): 54-58.
 - [15] OWUSU OBENG A, EGELUND E F, ALSULTAN A, et al. CYP2C19 polymorphisms and therapeutic drug monitoring of voriconazole: Are we ready for clinical implementation of pharmacogenomics[J]. Pharmacotherapy, 2014, 34(7): 703-718.
 - [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] MIZUTANI T. PM frequencies of major CYPs in asians and caucasians[J]. Drug Metab Rev, 2003, 35(2/3): 99-106.
 - [18] WU J Q, ZHU L P, OU X T, et al. The polymorphism of cytochrome P₄₅₀C19 gene in patients with invasive fungal infections[J]. Chin J Intern Med(中华内科杂志), 2010, 49(2): 138-141.
 - [19] NARITA A, MURAMATSU H, SAKAGUCHI H, et al. Correlation of CYP2C19 phenotype with voriconazole plasma concentration in children[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2013, 35(5): e219-e223.
 - [20] SCHWIESOW J N, ISEMAN M D, PELOQUIN C A. Concomitant use of voriconazole and rifabutin in a patient with multiple infections[J]. Pharmacotherapy, 2008, 28(8): 1076-1080.
 - [21] 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.
 - [22] VALENZUELA R, TORRES J P, SALAS C, et al. Drug interaction of voriconazole-cyclosporine in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation (2013-2014)[J]. Revista Chilena De Infectologia, 2017, 34(1): 14-18.
 - [23] LIU L, ZHOU X, WU T T, et al. Dose optimisation of voriconazole with therapeutic drug monitoring in children: A single-centre experience in China[J]. Int J Antimicrob Agents, 2017, 49(4): 483-487.
 - [24] GERIN M, MAHLAOUI N, ELIE C, et al. Therapeutic drug monitoring of voriconazole after intravenous administration in infants and children with primary immunodeficiency[J]. Ther Drug Monit, 2011, 33(4): 464-466.
 - [25] DOBY E H, BENJAMIN D K, BLASCHKE A J, et al. Therapeutic monitoring of voriconazole in children less than three years of age: A case report and summary of voriconazole concentrations for ten children[J]. Pediatr Infect Dis J, 2012, 31(6): 632-635.
 - [26] SPRIET I, COSAERT K, RENARD M, et al. Voriconazole plasma levels in children are highly variable[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011, 30(2): 283-287.
 - [27] 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.
 - [28] MIYAKIS S, VAN HAL S J, RAY J, et al. Voriconazole concentrations and outcome of invasive fungal infections[J]. Clin Microbiol Infect, 2010, 16(7): 927-933.
 - [29] BOAST A, CURTIS N, CRANSWICK N, et al. Voriconazole dosing and therapeutic drug monitoring in children: Experience from a paediatric tertiary care centre[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(7): 2031-2036.
 - [30] GUO Q, LIU T T, JING L, et al. Influencing factors of voriconazole serum concentration[J]. Cent South Pharm(中南药学), 2019, 17(5): 746-751.
 - [31] LEMPERS V J, MEUWESE E, MAVINKURVE-GROOTHUIS A M, et al. Impact of dose adaptations following voriconazole therapeutic drug monitoring in pediatric patients[J]. Med Mycol, 2019, 57(8): 937-943.
 - [32] MORI M, KOBAYASHI R, KATO K, et al. Pharmacokinetics and safety of voriconazole intravenous-to-oral switch regimens in immunocompromised Japanese pediatric patients[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(2): 1004-1013.
 - [33] KANG H M, LEE H J, CHO E Y, et al. The clinical significance of voriconazole therapeutic drug monitoring in children with invasive fungal infections[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2015, 32(8): 557-567.
 - [34] PIEPER S, KOLVE H, GUMBINGER H G, et al. Monitoring of voriconazole plasma concentrations in immunocompromised paediatric patients[J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(11): 2717-2724.
 - [35] BRÜGGEMANN R J M, VAN DER LINDEN J W M, VERWEIJ P E, et al. Impact of therapeutic drug monitoring of voriconazole in a pediatric population[J]. Pediatr Infect Dis J, 2011, 30(6): 533-534.
 - [36] HSU A J, DABB A, ARAV-BOGER R. Autoinduction of voriconazole metabolism in a child with invasive pulmonary aspergillosis[J]. Pharmacotherapy, 2015, 35(4): e20-e26.
 - [37] ASHBEE H R, BARNES R A, JOHNSON E M, et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: Guidelines from the British Society for Medical Mycology [J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(5): 1162-1176.
 - [38] PATTERSON T F, THOMPSON G R, DENNING D W, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of

- aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(4): e1-e60.
- [39] LAVERDIERE M, BOW E J, ROTSTEIN C, et al. Therapeutic drug monitoring for triazoles: A needs assessment review and recommendations from a Canadian perspective[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2014, 25(6): 327-343.
- [40] HAMADA Y, TOKIMATSU I, MIKAMO H, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of voriconazole: A consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring[J]. J Infect Chemother, 2013, 19(3): 381-392.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] CHEN J, CHAN C, COLANTONIO D, et al. Therapeutic drug monitoring of voriconazole in children[J]. Ther Drug Monit, 2012, 34(1): 77-84.
- [46] PARK W B, KIM N H, KIM K H, 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(8): 1080-1087.
- [47] PANG L, ZHU K, SUN Y X, et al. Clinical pharmacists participating in the adjustment of treatment regimen of voriconazole: A case report and literature review[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2018, 35(11): 1725-1728.
- [48] FRIBERG L E, RAVVA P, KARLSSON M O, et al. Integrated population pharmacokinetic analysis of voriconazole in children, adolescents, and adults[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(6): 3032-3042.
- [49] NEELY M, MARGOL A, FU X W, et al. Achieving target voriconazole concentrations more accurately in children and adolescents[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(6): 3090-3097.

收稿日期: 2020-06-09

(本文责编: 曹粤锋)