

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.10.024

重症监护室患者伏立康唑谷浓度监测及影响因素分析*

朱芮芮¹, 刘晓青², 韩 栋¹, 李 强¹, 刘学松², 陈文瑛^{1△}

(1. 南方医科大学第三附属医院, 广东 广州 510631; 2. 广州医科大学附属第一医院, 广东 广州 510030)
摘要:目的 优化伏立康唑在重症监护室(ICU)的临床应用。方法 选取某三甲医院2018年1月至2020年1月静脉使用伏立康唑并进行血药浓度监测的ICU患者116例,收集患者的伏立康唑谷浓度、年龄、性别、给药剂量、总蛋白(TP)、白蛋白(Alb)、肝功能、肾功能、联合用药、辅助治疗等信息,共监测267例次,采用单因素与多因素结合效应模型分析伏立康唑谷浓度的影响因素。结果 伏立康唑稳态谷浓度为0.34~14.77 mg/L,约76%在有效治疗范围内;单因素分析结果显示,年龄、性别、每日每千克体重剂量、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、TP及Alb水平均对谷浓度有显著影响;多因素混合效应模型分析结果显示,每日每千克体重剂量、AST及Alb水平均为独立危险因素。结论 ICU患者伏立康唑谷浓度变异大,影响因素较多,有必要进行治疗药物监测。
关键词:伏立康唑;血药浓度监测;谷浓度;影响因素;重症监护室

中图分类号:R969.3;R978.5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)10-0089-04

Monitoring of Voriconazole Trough Concentration and Analysing Its Influencing Factors in Intensive Care Unit Patients

ZHU Ruirui¹, LIU Xiaoqing², HAN Dong¹, LI Qiang¹, LIU Xuesong², CHEN Wenyi¹

(1. The Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, China 510631; 2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, China 510030)

Abstract: Objective To optimize the clinical application of voriconazole in the intensive care unit(ICU). **Methods** From January 2018 to January 2020, 116 ICU patients who were treated with voriconazole intravenously and had the plasma concentration monitoring were selected, the voriconazole trough concentration, age, gender, dose, total protein(TP), albumin(Alb), liver function, renal function, combination therapy, adjuvant therapy and other information of patients were collected. A total of 267 times of plasma concentration monitoring were carried out. Single factor and Multivariate mixed effect model were used to analyze the influencing factors of voriconazole trough concentration. **Results** The steady-state voriconazole trough concentration was 0.34-14.77 mg/L, about 76% of which was within the effective therapeutic concentration. Univariate analysis showed that age, gender, daily dose per kilogram of body weight, alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST), TP and Alb levels had significant effects on the voriconazole trough concentration. Multivariate mixed effect model analysis showed that daily dose per kilogram of body weight and AST, Alb levels were independent risk factors. **Conclusion** Voriconazole trough concentration in ICU patients varies greatly, and there are many influencing factors, it is necessary to monitor the voriconazole concentration.

Key words: voriconazole; monitoring of plasma concentration; trough concentration; influencing factors; intensive care unit

伏立康唑是具有广谱抗真菌活性的第2代三唑类抗真菌药物,是侵袭性曲霉菌感染和克柔念珠菌感染的一线治疗药物,其在成人体的药代动力学特征为非线性,个体间和个体内存在较大差异,主要经细胞色素酶CYP2C19代谢^[1]。年龄、体质量、肝功能、炎症水平、联合用药、CYP2C19基因多态性等均可能影响伏立康唑谷浓度分布^[2]。重症监护室(ICU)患者病情较重,病理生理较复杂,如出现严重感染、肝肾功能不全、低蛋白血症,且合并持续性肾脏替代治疗(CRRT)、体外膜肺氧合(ECMO)等辅助治疗时,均可能导致伏立康唑谷浓度在体内产生较大波动,给临床优化应用带来巨大挑战。同

时,给药方式也是影响因素之一^[3]。ICU患者多数因不能口服或胃肠道功能受限,静脉给药较常见。性别、年龄、蛋白、转氨酶、胆红素水平、联合用药等对ICU患者伏立康唑谷浓度均有影响^[4-7]。本研究中探讨了影响ICU患者伏立康唑静脉给药谷浓度的因素,并将影响因素与稳态谷浓度建立关系式,为优化伏立康唑的临床应用提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集某三甲医院ICU 2018年1月至2020年1月收治患者的基本资料、治疗过程及用药情况。患者

*基金项目:广东省医学科学技术研究基金[C2020070];广州医科大学附属第一医院2019年度成果培育和临床转化应用培育类项目[ZH201907]。

第一作者:朱芮芮,女,在读硕士研究生,研究方向为临床药学,(电子信箱)18780722080@163.com。

△通信作者:陈文瑛,女,博士研究生,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)chenwenying2016@163.com。

均按药品说明书治疗或预防性静脉给予注射用伏立康唑;伏立康唑谷浓度达到稳态[给予负荷剂量(初次使用第1个24 h, 6 mg/kg, 每12 h 1次)时,在第5次给药前30 min;未给予负荷剂量(维持剂量为4 mg/kg, 每12 h 1次)时,在用药第5~7日早上给药前30 min]并进行监测;排除年龄<18岁,妊娠期,临床资料缺失过多(基本信息、诊断及用药信息缺失,对应谷浓度下检验相关指标缺失>50%)患者。根据监测患者病情变化及临床反应调整维持剂量,给药剂量有:每次300 mg、每12 h 1次,每次200 mg、每12 h 1次,每次200 mg、每日1次,每次150 mg、每12 h 1次,每次150 mg、每日1次,每次100 mg、每12 h 1次,每次100 mg、每日1次。本研究经医院医学伦理委员会批准(批准号2020-伦审-010)。

1.2 方法

血样处理:将采集的全血标本以5 000 r/min离心5 min,分离、得血浆,取100 μ L,置1 mL EP管中,加入10 μ L内标物,再加入150 μ L甲醇沉淀蛋白,涡旋3 min,12 000 r/min离心10 min,取上清液进样分析^[8]。

血药浓度检测:采取在线固相萃取-高效液相色谱法。色谱柱固相萃取柱为Capcell MFPh-1柱(20 mm $\times$ 4.0 mm, 5 μ m),分析柱为Hypersil GOLD C₁₈柱(150 mm $\times$ 4.6 mm, 3 μ m);流动相,在线固相萃取柱为乙腈-水溶液(8:92, V/V),分析柱为乙腈-10 mmol/L乙酸铵溶液(42:58, V/V),梯度洗脱(洗脱程序见表1);流速为1 mL/min;检测波长最大激发波长和最大发射波长(λ_{Ex} / λ_{Em})分别为254 nm和372 nm;柱温为40 $^{\circ}$ C;进样量为50 μ L^[8]。

表1 流动相梯度洗脱程序

Tab. 1 Gradient elution procedure of the mobile phase

分析柱			在线固相萃取柱			切阀位置
时间(min)	A ₁ (%)	B ₁ (%)	时间(min)	A ₂ (%)	B ₂ (%)	
0	58	42	0	92	8	6-1
13.0	58	42	1.2	92	8	1-2
15.5	20	80	3.0	10	90	6-1
16.0	58	42	7.0	10	90	6-1
18.0	58	42	8.0	92	8	6-1
20.0	58	42	20.0	92	8	6-1

注:A₁为10 mmol/L乙酸铵溶液;A₂为水,B₁和B₂均为乙腈。

Note: A₁ is 10 mmol/L ammonium acetate solution; A₂ is water, B₁ and B₂ are acetonitrile.

1.3 观察指标

采用医院信息系统(HIS)录入患者人口统计学资料,疾病严重程度评分[序贯器官衰竭(SOFA)评分、急性生理与慢性健康状况II(APACHE II)评分],临床诊断,伏立康唑给药剂量,伏立康唑稳态血药谷浓度及同

日的实验室检测指标[血肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGTP)、总蛋白(TP)、白蛋白(Alb)],联合用药(泮托拉唑、奥美拉唑、艾司奥美拉唑、糖皮质激素、吗替麦考酚酯、环孢素),辅助治疗(CRRT, ECMO)情况,建立患者的资料数据库。

1.4 统计学处理

采用R 3.5.3统计学软件处理数据。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,正偏态数据采用对数变换;计数资料以率(%)表示。采用混合效应模型分析影响伏立康唑谷浓度的单因素与多因素,以患者编号为随机效应,其他自变量为固定效应,进行多因素分析时,将性别、年龄标准化后再纳入模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。ICU患者伏立康唑谷浓度变异较大,ECMO患者与非ECMO患者的伏立康唑谷浓度无明显差异($P = 0.85$);年龄[(62.47 $\pm$ 14.41)岁]、性别、每日每千克体质量剂量及ALT、AST、TP、Alb水平均对伏立康唑谷浓度有显著影响,其中每日每千克体质量剂量、AST和Alb水平为独立危险因素,通过模型可建立谷浓度与独立危险因素的关系式,即 $C_{min} = 1.22 + 0.31X_1 + 0.36 \ln X_2 - 0.52(X_3 - 32.89)/5.16$ 。其中 C_{min} 为稳态谷浓度, X_1 为每日每千克体质量剂量, X_2 为AST水平, X_3 为Alb水平。结果 C_{min} 分布于0.34~14.77 mg/L,约76%例次测得值在有效治疗范围内。

3 讨论

本研究结果显示,ICU患者伏立康唑谷浓度变异较大,与LI等^[9]的研究结果基本一致。ECMO下与非EC-

表2 ICU患者基本资料($n = 116$)

Tab. 2 The ICU patients' general data($n = 116$)

项目	数值	项目	数值
性别[例(%)]	男 87(75.00)	实验室指标	BUN(mmol/L) 96.00 ± 56.00
	女 29(25.00)	($\bar{X} \pm s$)	Cr(μmol/L) 10.50 ± 7.50
年龄[例(%)]	≤45岁 13(11.21)		TP(g/L) 61.66 ± 8.78
	45~60岁 27(23.28)		Alb(g/L) 32.89 ± 5.16
	>60岁 76(65.52)		ALT(U/L) 41.00 ± 71.10
SOFA 评分($\bar{X} \pm s$,分)	8.96 ± 3.91		AST(U/L) 59.51 ± 99.50
APACHE II 评分($\bar{X} \pm s$,分)	20.35 ± 10.69		GGTP(U/L) 136.61 ± 148.00
诊断[例(%)]	重症肺炎 100(86.21)		TBil(μmol/L) 20.70 ± 19.50
	重症肺炎 + 肺移植 13(11.21)	联合用药	泮托拉唑 134(50.19)
	念珠菌血症 2(1.72)	[例(%)]	奥美拉唑 6(2.23)
	隐球菌脑膜炎 1(0.86)		艾司奥美拉唑 15(5.62)
辅助治疗[例(%)]	ECMO 18(15.52)		糖皮质激素 89(33.33)
	CRRT 60(51.72)		吗替麦考酚酯 18(6.74)
每日每千克体质量剂量	6.67 ± 2.02		环孢素 5(1.87)
[($\bar{X} \pm s$),mg]		合计	267(100.00)

表 3 ICU 患者伏立康唑稳态谷浓度分布

Tal. 3 The distribution of steady-state voriconazole trough concentration in ICU patients

质量浓度(mg/L)	例次	构成比(%)	谷浓度(mg/L)	质量浓度(mg/L)	例次	构成比(%)	谷浓度(mg/L)
<0.5	9	3.37	0.36±0.14	>5.0	55	20.60	6.47±1.62
0.5~5.0	203	76.03	2.41±1.29	合计	267	100.00	3.18±2.19

表 4 ECMO 与非 ECMO 患者稳态谷浓度分布

Tab. 4 The Distribution of steady-state voriconazole trough concentration between ECMO and non-ECMO patients

组别	例次	构成比(%)	平均谷浓度(mg/L)	P 值
非 ECMO 组	220	82.40	3.18±2.06	0.85
ECMO 组	47	17.60	3.25±2.73	
合计	267	100.00	3.18±2.19	

表 5 伏立康唑谷浓度影响因素单因素与多因素分析

Tal. 5 Univariate analysis and multivariate analysis of factors affecting voriconazole trough concentration

因素	模型 1		模型 2		模型 3	
	B 值	P 值	B 值	P 值	B 值	P 值
年龄	0.035	0.003			0.031	0.080
性别	0.821	0.045			0.446	0.267
每日每千克体质量剂量	0.250	<0.001	0.318	<0.001	0.314	<0.001
ln(ALT)	0.338	0.002	0.417	0.001	0.096	0.575
ln(AST)	0.529	<0.001	0.597	<0.001	0.362	0.048
Scale(TP)	-0.557	<0.001	-0.499	<0.001	-0.174	0.200
Scale(Alb)	-0.673	<0.001	-0.651	<0.001	-0.524	<0.001
Scale(Cr)	0.352	0.180				
Scale(BUN)	0.104	0.419				
Scale(TBil)	0.217	0.124				
Scale(GGTP)	-0.105	0.422				
联用泮托拉唑	0.382	0.153				
联用奥美拉唑	1.304	0.184				
联用艾司奥美拉唑	-0.088	0.883				
联用糖皮质激素	-0.338	0.265				
联用吗替麦考酚酯	-0.341	0.535				
联用环孢素	0.493	0.621				

注:模型 1 为单因素混合效应模型;模型 2 为校正了年龄、性别、BMI 的单因素混合效应模型;模型 3 为纳入了年龄、性别和模型 2 中有显著差异因素的多因素混合效应模型。

Note:Model I is a univariate mixed effect model;model II is a univariate mixed effect model adjusted for age,gender and BMI;model III is a multivariate mixed effect model included age,gender and significant difference factors in model II.

MO 下伏立康唑谷浓度无显著差异,分析原因,可能因纳入分析的两组谷浓度点数量差异较大(非 ECMO:ECMO=220:47);也可能由于 ECMO 下收集的谷浓度点一部分处于吸附未饱和状态,而另一部分处于吸附饱和状态,ECMO 对伏立康唑谷浓度的影响还需进一步研究。现有

表 6 伏立康唑单因素分层分析(n=267)

Tab. 6 Univariate stratified analysis of voriconazole(n=267)

项目	例次	谷浓度($\bar{X} \pm s$,mg/L)	P 值
年龄	≤60 岁	101	2.72±2.04
	>60 岁	166	3.46±2.23
性别	男	199	3.36±2.25
	女	68	2.67±1.89
每日每千克体质量剂量	≤6 mg	84	2.76±2.05
	>6 mg	183	3.37±2.22
ALT	≤120 U/L	248	3.07±2.04
	>120 U/L	19	4.90±3.25
AST	≤120 U/L	238	3.02±2.04
	>120 U/L	29	4.47±2.88
TP	<65 g/L	187	3.45±2.17
	≥65 g/L	80	2.55±2.10
Alb	<25 g/L	13	5.50±2.17
	25~35 g/L	154	3.37±2.18
	>35 g/L	100	2.59±1.95

注:*为与>35 g/L 比较,#为与<25 g/L 比较,△为与 25~35 g/L 比较。

Note:* is compared with Alb > 35 g/L,# is compared with Alb < 25 g/L,△ is compared with Alb in the range of 25~35 g/L.

研究表明,伏立康唑药代动力学会受到 ECMO 影响^[10]。伏立康唑在 ECMO 回路中,因易被吸附在管路中而损失,当伏立康唑在管路中未达到吸附饱和时,质量浓度较低,而达到吸附饱和后,因从管路中释放导致质量浓度急剧增加^[11]。

单因素分析结果显示,年龄、性别、TP、ALT、AST、Alb、每日每千克体质量剂量均影响伏立康唑谷浓度。老年(>60 岁)ICU 患者伏立康唑谷浓度明显高于非老年 ICU 患者,与之前的研究结果^[9,12]一致。随着年龄的增大,老年人肝脏容积及血容量均显著下降(分别减少 20%~40% 和 35%~50%),导致肝脏对药物的代谢能力下降^[13]。女性患者体内伏立康唑谷浓度显著低于男性患者,与 LI 等^[9]及陈茂林^[14]的研究结果相反。可能是因为本研究中女性患者年龄[(49.12±19.63)岁]明显低于男性患者[(64.78±10.71)岁]。

TP 水平正常(≥65 g/L)患者的伏立康唑谷浓度虽明显低于低 TP 水平患者,但目前尚缺乏 TP 影响伏立康唑谷浓度的报道,可能与 TP 会受 Alb 水平的影响有关,还需进一步研究证实。相关指南^[1]指出,ALT 上升至正常上限的 3 倍作为减少伏立康唑给药剂量的一项指征,因剂量过大会导致质量浓度过高,引起肝功能、神经及视觉障碍等不良反应。本研究结果显示,ALT 水平影响伏立康唑谷浓度,当 ALT 水平上升至正常上限的 3 倍以上时,伏立康唑谷浓度明显高于其在 ALT 水平正常

或轻度上升时的谷浓度。故ICU患者可根据ALT水平及时调整给药剂量,避免不良反应发生。

多因素混合效应模型分析结果显示,AST和Alb水平及每日每千克体质量剂量是影响伏立康唑谷浓度的独立危险因素。本研究与徐丙发等^[5]及王佳等^[7]的研究结果一致,AST及Alb水平是重症患者稳态谷浓度的危险因素,谷浓度与AST水平呈正相关,而与Alb水平呈负相关,借助软件模型3分析,假设在控制其他变量下,AST水平每升高约2.70倍时,谷浓度可增加0.36 mg/L; Alb水平每升高3.16 g/L,谷浓度将降低0.52 mg/L。

每日每千克体质量剂量亦为伏立康唑谷浓度的独立危险因素,前者每增加1 mg/(kg·d),谷浓度将增加0.31 mg/L,这与梁培等^[4]、徐丙发等^[5]及RACIL等^[15]的研究结果不一致。伏立康唑符合非线性药代动力学特征,由肝药酶系介导代谢,随着给药剂量的增加,血药浓度不断增加,当代谢酶代谢饱和时,如若再增加剂量,则伏立康唑代谢清除率将降低,血药浓度则不成比例地增加;HOHMANN等^[16]研究发现,伏立康唑的生物利用度呈剂量依赖性,口服和静脉给药一致,给药剂量大,则生物利用度高,血药浓度相应升高,表明剂量显著影响伏立康唑血药浓度。伏立康唑在静脉给药时,输注速率影响其浓度和暴露量,即同剂量下,输注速率快则浓度高,药时曲线下面积大^[17]。

本研究的亮点为,纳入研究的数据相比之前的一些研究较多;并将影响伏立康唑谷浓度的危险因素与谷浓度建立关系式,通过危险因素的变化,估算伏立康唑谷浓度,为临床用药提供参考。但本研究也存在一定局限,如未对基因型及C反应蛋白水平^[18]进行分析(其中未收集C反应蛋白数据是因为数据过少,为避免结果偏差过大)。后期将有针对性地改进,同时结合患者的临床疗效进行进一步研究。

综上所述,ICU患者伏立康唑谷浓度的影响因素较多,患者自身的病理生理变化也较复杂,导致伏立康唑药代动力学变化较复杂,谷浓度变异大,每日给药剂量及AST和Alb水平为影响伏立康唑谷浓度的独立危险因素,需特别留意。同时,伏立康唑为浓度依赖性抗菌药物,临床给药过程中应选择适当的剂量和给药速率,以更快达到有效治疗浓度。

参考文献

- [1] 陈 恩,张相林,克晓燕,等.《伏立康唑个体化用药指南》解读[J]. 临床药物治疗杂志,2019,17(3):47-52.
- [2] SHI C, XIAO Y, MAO Y, et al. Voriconazole: A Review of Population Pharmacokinetic Analyses[J]. Clinical Pharmacokinetics, 2019, 58(6): 687-703.
- [3] HARADA S, NIWA T, HOSHINO Y, et al. Influence of switching from intravenous to oral administration on serum voriconazole con-

centration[J/OL]. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2021. doi:10.1111/jcpt.13352.

- [4] 梁 培,郭晓芳.重症患者伏立康唑血药谷浓度监测分析[J]. 药物评价研究,2017,40(11):1587-1592.
- [5] 徐丙发,陈思远,昂 韦,等.低蛋白血症对危重症患者伏立康唑血药谷浓度的影响[J]. 中国新药杂志,2019,28(3):308-313.
- [6] 黄毅婷,王丽满,蒋婷婷,等.侵袭性真菌感染重症患者伏立康唑血药谷浓度的监测及影响因素分析[J]. 抗感染药学, 2020, 17(8):1097-1101.
- [7] 王 佳,徐丙发,秦 侃.重症老年患者伏立康唑血药谷浓度监测回顾性临床分析[J]. 中国医药导报,2019,16(33):107-110.
- [8] 李 强,邓艳辉,段萍萍,等.在线固相萃取——高效液相色谱法测定人血浆中伏立康唑浓度[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(24):3234-3236.
- [9] LI H, LI M, YAN J, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in critically ill patients improves efficacy and safety of antifungal therapy[J]. Basic Clinical Pharmacology Toxicology, 2020, 127(6):495-504.
- [10] SHERWIN J, HEATH T, WATT K. Pharmacokinetics and Dosing of Anti-infective Drugs in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Review of the Current Literature[J]. Clinical Therapeutics, 2016, 38(9):1976-1994.
- [11] PETERSON EL, CHITTICK PJ, RICHARDSON CL. Decreasing voriconazole requirement in a patient after extracorporeal membrane oxygenation discontinuation: A case report[J/OL]. Transplant Infectious Disease, 2020. doi:10.1111/tid.13545.
- [12] CHENG L, XIANG R, LIU F, et al. Therapeutic drug monitoring and safety of voriconazole in elderly patients[J]. International Immunopharmacology, 2020, 78:106078.
- [13] SCHMUCKER DL. Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease? [J]. Experimental Gerontology, 2005, 40(8/9):650-659.
- [14] 陈茂林. 伏立康唑血药浓度和蛋白结合率测定方法及影响其体内分布主要因素[D]. 重庆:中国人民解放军陆军军医大学,2017.
- [15] RACIL Z, WINTEROVA J, KOUBA M, et al. Monitoring trough voriconazole plasma concentrations in haematological patients: real life multicentre experience[J]. Mycoses, 2012, 55(6): 483-492.
- [16] HOHMANN N, KOCHESISE F, CARLS A, et al. Dose-Dependent Bioavailability and CYP3A Inhibition Contribute to Non-Linear Pharmacokinetics of Voriconazole[J]. Clinical Pharmacokinetics, 2016, 55(12):1535-1545.
- [17] HOHMANN N, KREUTER R, BLANK A, et al. Autoinhibitory properties of the parent but not of the N-oxide metabolite contribute to infusion rate-dependent voriconazole pharmacokinetics[J]. Br J Clin Pharmacol, 2017, 83(9):1954-1965.
- [18] 赵博欣,刘思佳,李国锋,等.炎症对伏立康唑代谢和外周血谷浓度的影响[J]. 中国医院药学杂志,2018,38(22): 2332-2335.

(收稿日期:2020-10-21;修回日期:2021-02-02)