

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.20.037

伏立康唑群体药物代谢动力学研究进展*

高泉源, 吴丽芳, 黄燕愉, 卓双塔[△]

(厦门医学院附属第二医院药学部, 福建 厦门 361021)

摘要:目的 为伏立康唑的个体化给药提供参考。方法 通过中国期刊全文数据库、万方数据库、中国生物医学文献服务系统、PubMed及Web of Science等数据库检索自建库起至2020年3月国内外公开发表的伏立康唑群体药物代谢动力学(简称药动学)研究文献,分析伏立康唑药动学的影响因素。结果 最终纳入14篇文献,涉及侵袭性真菌感染、移植和免疫缺陷、肝功能不全和肝硬化三类疾病患者,伏立康唑群体药动学的影响因素中,患者因素须纳入P450酶的CYP2C19基因型、综合的肝功能指标、年龄、体质量等协变量;移植和免疫缺陷患者还需考虑移植术后时间及是否联用吗替麦考酚酯。结论 CYP2C19基因型、年龄、体质量、肝功能分级等均为影响伏立康唑药动学的因素,给药时应充分考虑,做到个体化给药,以利于伏立康唑从体内顺利清除。

关键词:伏立康唑;群体药物代谢动力学;影响因素;个体化用药

中图分类号:R966.4;R978.5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)20-0128-04

Research Progress of Population Pharmacokinetics of Voriconazole

GAO Quanyuan, WU Lifang, HUANG Yanyu, ZHUO Shuangta

(Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Xiamen Medical College, Xiamen, Fujian, China 361021)

Abstract: Objective To provide a reference for the individualized administration of voriconazole. **Methods** The literature on population pharmacokinetics of voriconazole published at home and abroad were searched through the databases such as CJFD, WanFang database, SinoMed, PubMed and Web of Science from the inception to March 2020, and the factors affecting the pharmacokinetics of voriconazole were analyzed. **Results** A total of 14 studies were included, including patients with invasive fungal infection, patients with transplantation and immune deficiency, patients with liver dysfunction and liver cirrhosis. Among the influencing factors of population pharmacokinetics of voriconazole, patient-related factors must include covariates such as CYP2C19 genotype of P450 enzyme, comprehensive liver function indexes, age and body weight. Patients with transplantation and immune deficiency should consider the postoperative duration and whether to use mycophenolate mofetil in combination. **Conclusion** CYP2C19 genotype, age, body weight and liver function grade are all factors affecting the pharmacokinetics of voriconazole, which should be fully considered during individualized administration in order to facilitate the smooth clearance of voriconazole from the body.

Key words: voriconazole; population pharmacokinetics; influencing factors; individualized administration

伏立康唑(VRC)为三唑类抗真菌药物,是防治侵袭性曲霉感染的首选药物^[1-2],但其治疗窗窄,易发生肝功能损伤、视觉障碍、神经毒性等药品不良反应,需进行用药药物监测^[3-4]。群体药物代谢动力学(简称群体药动学)^[5]结合经典的药动学基本原理和统计学方法,研究药物在体内代谢过程的群体规律,定量考察群体中影响血药浓度特定(固定或随机)的效应因素,得到群体药动学参数及个体间参数的变异性,以指导临床个体化给药。在此,对VRC现有群体药动学模型进行归纳与分析,总结其药动学影响因素,为建立本地区VRC群体药动学模型及其个体化用药提供依据。

1 文献检索方法

以“Vroiconazole”“population pharmacokinetic or ppk or non-linear mixed effect”“伏立康唑”“群体药代动力

学”“非线性混合效应模型”等为关键词,检索PubMed及Web of Science、中国期刊全文数据库、万方数据库、中国生物医学文献服务系统等,纳入自建库起至2020年3月国内外公开发表的VRC群体药动学模型的文献研究,排除无最终药动学模型和重复发表的文献。

初步检索出37篇文献,经过筛选最终纳入14篇,研究对象可分为侵袭性真菌感染患者、移植和免疫缺陷患者、肝功能不全和肝硬化三类疾病患者。详见表1。

2 侵袭性真菌感染患者

共搜索到6篇文献^[6-11],患者均为成人。

PASCUAL等^[6]收集505份血样,以一室线性为基础模型,拟合患者基本情况,发现Ⅲ度胆汁淤积,碱性磷酸酶(ALP)或 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)超过20倍正常值上限会影响VRC的清除率。该研究未采集到患者的

*基金项目:福建省卫生计生青年科研课题[2018-2-69]。

第一作者:高泉源,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)840887209@qq.com。

[△]通信作者:卓双塔,男,硕士研究生,主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)569453257@qq.com。

表 1 各临床研究的协变量和最终影响因素

Tab. 1 Covariates and final influencing factors of each clinical study

研究	性别(男/女,例)	年龄(岁)	CYP2C19 基因型	实验室指标	合并用药	协变量
PASCUAL 2012 ^[6]	39/16	23~78	未获得	肝肾功能	奥美拉唑	Ⅲ度胆汁淤积
WANG 2014 ^[7]	104/47	18~99	PM(19)、EM(64)、HEM(65)、UM(3)	肝肾功能	奥美拉唑、地塞米松、阿奇霉素	年龄、CYP2C19 基因型、碱性磷酸酶
LIU 2014 ^[8]	181/124	17~83	PM(9)、EM(153)、HEM(65)、未知(78)	肝肾功能	奥美拉唑、氟康唑	未发现
王柠柠 2015 ^[9]	未获得	>18	未获得	肝肾功能	奥美拉唑	年龄、丙氨酸氨基转移酶
CHEN 2015 ^[10]	42/20	19~90	未获得	肝肾功能、INR	左氧氟沙星、还原型谷胱甘肽、甲泼尼龙 琥珀酸钠、奥美拉唑、阿奇霉素	直接胆红素
KIM 2019 ^[11]	164/29	18~80	PM(48)、EM(75)、IM(70)	肝功能分级	PPI	体质量、CYP2C19 基因型、Ⅲ度肝功能不全
HAN 2010 ^[12]	7/6	19~70	未获得	肝肾功能	未获得	肺纤维化、移植术后的时间、体质量
HAN 2011 ^[13]	10/3	41~76	未获得	肝肾功能、INR	泮托拉唑	INR、移植术后的时间
MUTO 2015 ^[14]	9/12	3~14	PM(2)、EM(9)、HEM(10)	肝功能	未获得	年龄、体质量
LI 2017 ^[15]	51/14	21~68	未获得	肝肾功能	PPI、糖皮质激素、免疫抑制剂	移植术后注射白蛋白
LIN 2018 ^[16]	84/21	18~58	PM(12)、EM(44)、HEM(49)、RM(1)	肝肾功能	PPI、甲泼尼龙	CYP2C19 基因型、移植术后时间
CHEN 2019 ^[17]	10/13	19~60	PM+HEM(18)、EM(5)	肝肾功能	磺胺甲噁唑、阿昔洛韦、吗替麦考酚酯	CYP2C19*2、联用吗替麦考酚酯
YAN 2019 ^[18]	48/9	27~80	PM+IM(32)、EM(25)	肝肾功能、血常规、INR	PPI	血小板计数
REN 2019 ^[19]	137/43	18~85	PM(18)、EM(61)、IM(80)、UM(1)	C 反应蛋白、肝肾功能	PPI	Child-Pugh 分级 B 级或 C 级、CYP2C19 基因型

注:PM 为慢代谢基因型,EM 为快代谢基因型,HEM 为中间代谢基因型,UM 为超快代谢基因型,IM 为中等代谢基因型;INR 为国际标准化比值,PPI 为质子泵抑制剂。

Note:PM is poor metabolizer,EM is extensive metabolizer,HEM is heterozygous extensive metabolizer,UM is ultrarapid metabolizer,and IM is intermediate metabolizer;INR is the international normalized ratio and PPI is the proton pump inhibitor.

CYP2C19 基因型,故无法判断其对 VRC 清除率的影响。

WANG 等^[7]收集 406 份血样,以一室线性为基础模型,拟合患者基本情况、生理生化指标、CYP2C19 基因型、合并用药等,发现年龄、CYP2C19 的慢代谢(PM)基因型及 ALP 水平影响 VRC 的清除率。CYP2C19 超快代谢(UM)基因型患者的 VRC 血浆谷浓度均值显著低于快代谢(EM)基因型和中间代谢(HEM)基因型($P<0.05$),但 UM 基因型未在最终模型中保留,考虑可能与其样本量较小(3 例)有关。在合并用药方面,阿奇霉素可显著降低变异系数,但反向剔除时未筛选出来。

LIU 等^[8]进行Ⅲ期临床试验,采用前瞻性、随机、对照、双盲试验,对比 VRC 和阿尼芬净疗效的同时,建立了两者的群体药动学模型。纳入了静脉用 VRC 患者 305 例、血样 899 份,口服 VRC 患者血样 66 份。该研究中纳入了体质量、体质量指数、年龄、种族和 CYP2C19 基因型,从治疗药物浓度来看,随着年龄的增加及联用 CYP2C19 酶抑制剂奥美拉唑和氟康唑,VRC 暴露量增加,但最终年龄、奥美拉唑和氟康唑均未被筛选出来。

王柠柠等^[9]回顾性分析了 86 份血样,纳入患者基本情况、生化指标、合并用药等,发现年龄和丙氨酸氨基转移酶(ALT)是 VRC 清除率的影响因素,年龄越大清除率越低,ALT 水平越高清除率越高,与 ALT 水平越高时肝功能越差,VRC 的代谢越弱,清除率应该越低的认知相悖,有待进一步研究。该研究未能收集到患者的 CYP2C19 基因型,无法考察其对 VRC 清除率的影响。

CHEN 等^[10]以一室线性模型为基础,考察重症肺炎患者基本情况及合并用药、CYP2C19 基因型等协变量的影响,发现直接胆红素为 VRC 清除率的影响因素。该研究中未发现 CYP2C19 基因型影响 VRC 清除率,考虑与相应数据较少有关。

KIM 等^[11]纳入 93 名健康志愿者和 100 名受试者,共收集 1 828 份血样,以三室模型为基础,考察患者基本情况、CYP2C19 基因型等协变量的影响,发现 CYP2C19 基因型、体质量和Ⅲ度肝功能不全均可影响 VRC 的清除率,其中 PM 基因型患者的清除率(21.5 L/h)较 EM 基因型患者(45.3 L/h)下降 53%。Ⅲ度肝功能不全患者(100 例患者中有 6 例)清除率较肝功能正常者下降 47%。建议根据 CYP2C19 基因型制订 VRC 的初始剂量,同时根据肝功能调整剂量。该研究的优点是纳入人群均取得了 CYP2C19 的基因型,同时获得密集性健康人群的血样,在建立稳定基础模型的基础上,充分考虑 CYP2C19、体质量、肝功能等对 VRC 清除率的影响。

综合分析 6 项研究发现,CYP2C19 基因型、肝功能指标(胆汁淤积、ALP、ALT、直接胆红素等)、体质量和年龄是 VRC 清除率的影响因素,但并未发现合并用药影响 VRC 的清除率。WANG 等^[7]和 KIM 等^[11]的研究均取得了患者的 CYP2C19 基因型,且均筛选出了 CYP2C19 基因型为影响 VRC 清除率的协变量。LIU 等^[8]也获得了大部分患者的 CYP2C19 基因型,但最终并未发现其影响 VRC 的清除率,考虑可能与有 25% 以上 CYP2C19

基因型缺失有关。故侵袭性真菌感染患者在考察 VRC 清除率的影响因素时,需尽可能多地获得 CYP2C19 基因型。不同研究中筛选出 ALP、ALT、Ⅲ度胆汁淤积、直接胆红素及Ⅲ度肝功能不全等肝功能指标,肝功能可能影响 VRC 的清除率,但单一的肝功能指标并未被稳定筛选出来,可考虑使用综合性的肝功能指标来替代肝功能的各个指标。WANG 等^[7]、王柠柠等^[9]均发现成人患者人群的年龄影响 VRC 的清除率。

3 移植和免疫缺陷患者

共搜索到 6 项研究^[12-17],其中 1 项研究对象为患儿^[14]。HAN 等^[12-13]对 13 例肺移植患者^[12]、13 例肝脏移植患者分别建立了群体药动学模型。在肺移植患者中发现,肺纤维化患者 VRC 的生物利用度较无纤维化患者明显降低;VRC 的生物利用度在肺移植患者中明显降低,在移植术后逐渐增加;最终发现肺纤维化、移植术后时间和体质量是 VRC 清除率的影响因素。在肝脏移植患者中,泮托拉唑、种族和 ALT 是影响药动学的参数,但最终未被筛选出来。VRC 清除率在移植术后持续降低,1 周后保持稳定。随国际标准化比值(INR)的升高,VRC 清除率降低。故最终筛选出影响 VRC 清除率的协变量只有 INR 和移植术后时间。

MUTO 等^[14]进行的Ⅱ期临床试验对来自 6 个中心的日本免疫功能不全儿童(2~15 岁)建立了群体药动学模型,发现年龄和体质量是 VRC 清除率的影响因素,但该研究中并未筛选出 CYP2C19 基因型这个协变量。

LI 等^[15]对肾移植患者的研究中剔除了联用异烟肼和利福平的患者,同时未收集相关基因型、移植术后时间等协变量,以一级一室为基础模型建立 VRC 群体药动学模型,发现白蛋白对 VRC 清除率有影响,术后常规联用质子泵抑制剂(PPI)、免疫抑制剂、糖皮质激素等未影响 VRC 清除率。

LIN 等^[16]的研究收集了肾移植患者的 342 份血样,纳入性别、年龄、体质量、常规生化指标、移植术后时间、CYP2C19 基因型、合并用药等协变量,最终筛选出 CYP2C19 和移植术后时间为 VRC 清除率的影响因素。

CHEN 等^[17]收集造血干细胞移植患者的 121 份血样,纳入患者基本情况、肝肾功能、合并用药、CYP2C19 基因型等协变量,以一室线性模型为基础模型建立 VRC 群体药动学,发现 CYP2C19 基因型和联用吗替麦考酚酯影响 VRC 的清除率。

6 项研究中,3 项纳入 CYP2C19 基因型协变量,最终仅 2 项筛选出 CYP2C19 基因型,另 1 项未筛选出来,考虑与纳入病例数较少(21 例)有关;4 项研究发现移植术后时间影响 VRC 的清除率,而 MUTO 等^[14]和 CHEN 等^[17]的研究中未纳入该协变量;患儿研究中筛选出年

龄协变量,故在考察患儿 VRC 药动学时,需考虑患儿年龄;1 项研究^[17]发现有合并使用吗替麦考酚酯时,VRC 的清除率明显受到影响,但其他合并用药如 PPI、糖皮质激素、免疫抑制剂、阿昔洛韦等均未被筛选出来。

4 肝功能不全和肝硬化患者

YAN 等^[18]收集了肝硬化患者的 166 份血样,纳入患者基本情况、生化指标、INR、CYP2C19 基因型、合并用药等协变量,以一级一室模型为基础模型,建立 VRC 群体药动学模型,发现血小板计数是影响 VRC 清除率的协变量。拟合时发现肝功能不全患者 VRC 的清除率明显减低。INR、胆红素和 CYP2C19 基因型等作为反映肝脏功能的指标,未能筛选出来,考虑可能由于肝硬化患者肝细胞损伤严重,这些指标的变化已不显著。而血小板水平在肝硬化时的变化更显著,故最终被筛选出。

REN 等^[19]分析了肝硬化患者的 383 份血样,拟合相关协变量,最终得出 Child-Pugh 分级为 B 级或 C 级,以及 CYP2C19 基因型为影响 VRC 清除率的因素。最终发现,应以肝功能的综合指标,而不是单独考虑转氨酶、胆红素等单一肝功能指标进行评估。

VRC 本身可导致肝功能损伤,故临床较少用于肝功能不全和肝硬化患者,故该人群的群体药动学研究较少。两类患者肝功能受损,经肝药酶 CYP2C19 代谢途径减少,而 2 项该人群 VRC 的群体药动学研究中有 1 项发现 CYP2C19 基因型影响其清除率,说明影响 VRC 药动学的参数中应充分考虑到 CYP2C19 基因型,还发现肝功能的综合指标才是真正影响 VRC 清除率的因素^[19],与前述侵袭性真菌感染患者 VRC 群体药动学研究结果一致。

5 VRC 群体药动学影响因素

VRC 主要经肝脏细胞色素 P450 同工酶代谢,既往研究显示,CYP2C19 基因多态性可能影响伏立康唑的药物浓度^[20-21]。本文调研中纳入的 6 项研究也得出 CYP2C19 基因型是影响 VRC 的药动学因素的结论,且亚裔人群中 CYP2C19 基因型的比例为 15%~20%。尚未发现肝脏细胞色素 P450 酶中的 CYP2C9 和 CYP3A4 酶的基因多态性对 VRC 的代谢存在个体差异,故应重点考察 P450 酶中的 CYP2C19 基因型多态性对 VRC 药动学的影响。

VRC 在肝脏代谢,代谢程度受肝功能影响。6 项相关研究中,肝功能正常、异常各 1 项研究的患者中得出综合的肝功能指标影响 VRC 药动学的结论,其余 4 项肝功能均正常患者的研究中分别发现胆汁淤积、ALP、直接胆红素、ALT 等单一的肝功能指标影响 VRC 药动学。肝功能为肝脏功能的综合性指标,在筛选药动学参数时,如肝功能已出现异常,单一的指标已不能被筛选出来,需考虑以肝功能的综合指标进行考察。

移植和免疫抑制患者中,移植术后时间,机体恢复,伏立康唑的代谢和排泄逐渐改变,势必对VRC的药动学产生影响。

患儿随年龄的增长,机体功能不断完善,对药物的代谢也发生改变。纳入的1项儿童研究中发现,年龄是VRC药动学的影响因素,随着年龄的增长,VRC的代谢程度逐渐增加并最终趋于稳定。故儿童患者需考虑年龄对VRC代谢的影响。

合并用药方面,仅1项造血干细胞移植患者研究中发现合用吗替麦考酚酯影响VRC的代谢,未发现其他合并用药对VRC代谢的影响。一些肝药酶抑制剂(如奥美拉唑、氟康唑等),在正向选择时被筛选出,但在最终模型中未能被纳入,考虑可能与其他研究中联用药物的例数一般较少有关,未能发现其影响规律,有待进一步研究。

不同人群VRC群体药动学影响因素大体一致,略有不同。考察时均须纳入CYP2C19基因型、综合的肝功能指标、年龄、体质量等协变量,移植或免疫缺陷患者,联用吗替麦考酚酯时也应考虑在内,且需考虑移植术后的时间。故在建立本地区人群VRC群体药动学研究时,需充分纳入这些协变量,以便全面拟合VRC的药动学参数。

参考文献

[1] CHAPPE M, VRIGNAUD S, DE GENTILE L, et al. Successful treatment of a recurrent *Aspergillus Aniger* otomycosis with local application of voriconazole[J]. *J Mycol Med*, 2018, 28(2): 396–398.

[2] HADLEY C, MOHAMED AWH, SINGHAL A. Central nervous system fungal infection in a young male with a history of intravenous drug abuse and hepatitis C[J]. *Raidol Case Rep*, 2017, 12(3): 590–596.

[3] VERINGA A, GELING S, SPAN LFR, et al. Bioavailability of voriconazole in hospitalized patients[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 49(2): 243–246.

[4] BADIEE P, HASHEMIZADEH Z, MONTASERI H. Therapeutic drug monitoring of voriconazole: comparison of bioassay with high-performance liquid chromatography[J]. *Jundishapur J Microbiol*, 2017, 10(4): e45645.

[5] 印晓星, 杨帆. 生物药剂学与药物动力学[M]. 北京: 科学出版社, 2009: 291–293.

[6] 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.

[7] WANG TT, CHEN SY, SUN JY, 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.

[8] LIU P, DIANE RM. Population pharmacokinetic analysis of

voriconazole and anidulafungin in adult patients with invasive aspergillosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(8): 4718–4726.

[9] 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, 13(11): 1174–1177.

[10] CHEN WY, XIE H, LIANG FH, et al. Population pharmacokinetics in China: The dynamics of intravenous voriconazole in critically ill patients with pulmonary disease[J]. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(7): 996–1004.

[11] KIM Y, RHEE SJ, PARK WB, et al. A Personalized CYP2C19 Phenotype – Guided Dosing Regimen of Voriconazole Using a Population Pharmacokinetic Analysis[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(2): 227.

[12] HAN K, CAPITANO B, BIES R, et al. Bioavailability and population pharmacokinetics of voriconazole in lung transplant recipients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(10): 4424–4431.

[13] HAN K, BIES R, JOHNSON H, et al. Population pharmacokinetic evaluation with external validation and Bayesian estimator of voriconazole in liver transplant recipients[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50(3): 201–214.

[14] MUTO C, SHOJI S, TOMONO Y, et al. Population pharmacokinetic analysis of voriconazole from a pharmacokinetic study with immunocompromised Japanese pediatric subjects[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(6): 3216–3223.

[15] LI ZW, PENG FH, YAN M, et al. Impact of CYP2C19 genotype and liver function on voriconazole pharmacokinetics in renal transplant recipients[J]. *Ther Drug Monit*, 2017, 39(4): 422–428.

[16] LIN XB, LI ZW, YAN M, et al. Population pharmacokinetics of voriconazole and CYP2C19 polymorphisms for optimizing dosing regimens in renal transplant recipients[J]. *Brit J Clin Pharmacol*, 2018, 84(7): 1587–1597.

[17] CHEN C, YANG T, LI X, et al. Population pharmacokinetics of voriconazole in Chinese patients with hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2019, 44(5): 659–668.

[18] YAN M, WANG F, XIAO YW, et al. Identifying factors affecting the pharmacokinetics of voriconazole in patients with liver dysfunction: A population pharmacokinetic approach[J]. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2019, 125(1): 34–43.

[19] REN QX, LI XG, MU JS, et al. Population Pharmacokinetics of Voriconazole and Optimization of Dosage Regimens Based on Monte Carlo Simulation in Liver Cirrhosis Patients[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2019, 108(12): 3923–3931.

[20] MIKUS G, SCHOLZ IM, WEISS J. Pharmacogenomics of the triazole antifungal agent voriconazole[J]. *Pharmacogenomics*, 2011, 12(6): 861–872.

[21] ZONIOS D, YAMAZAKI H, MURAYAMA N, et al. Voriconazole metabolism, toxicity, and the effect of cytochrome P450 2C19 genotype[J]. *J Infect Dis*, 2014, 209(12): 1941–1948.

(收稿日期: 2020-12-28; 修回日期: 2021-03-17)