

基于血药浓度探讨其与伏立康唑药物不良反应的关系及临床干预措施

杨志楠¹, 张晓艳^{1*}, 王永庆², 杨志成², 于磊², 元子青云², 陆化¹, 钱思轩¹, 陈丽娟¹, 何广胜¹, 屈晓燕¹, 李建勇¹
¹南京医科大学第一附属医院血液科, ²药剂科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:通过动态监测血液病患者伏立康唑血药谷浓度,探讨血药谷浓度与不良反应的关系,并根据部分病例探讨不良反应发生后的干预措施。方法:动态监测血液病患者的伏立康唑的药物浓度;观察患者治疗后不良反应的发生情况,分析药物浓度与患者临床反应的相关性,并对部分发生不良反应的患者予以维持剂量的调整。结果:①谷浓度在1.0~5.0 $\mu\text{g/mL}$ 和谷浓度 $>5.0 \mu\text{g/mL}$ 不良反应发生率分别为11%和41%,两者差异有统计学意义($P=0.0006$);②出现不良反应的患者较未出现不良反应的患者血药浓度高,且两者差异有统计学意义($P=0.0236$);③出现不良反应的患者中,9例伏立康唑减量,其中8例在症状消失或好转,1例停药,9例减量的患者最终均好转出院。结论:伏立康唑血药浓度个体间差异较大且患者药物浓度水平与不良反应的发生息息相关,根据动态监测患者血药谷浓度结果指导临床用药,有助于提高疗效和安全性。

[关键词] 伏立康唑; 血药浓度; 药物不良反应; 血液病

[中图分类号] R733.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)08-1144-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20180825

近年来,随着获得性免疫缺陷综合征患者的增多以及广谱抗菌药物的广泛应用、器官移植技术和导管技术等医疗技术的开展,侵袭性真菌感染(IFI)的发病率和病死率逐年上升^[1]。伏立康唑作为三唑类抗真菌药物,具有抗菌谱广、口服生物利用度高特点,主要对曲霉有杀菌作用,对念珠菌属也具有良好抗菌作用,是治疗或预防侵袭性真菌感染的首选药物^[2]。但在临床应用中却发现,即使以同样的方式给药,仍有15%~28%的患者治疗后无效,而12.5%左右的患者发生严重不良反应,表明伏立康唑个体差异较大,应加强监测,以保证安全、有效用药^[3-4]。目前合理的治疗浓度未在抗真菌指南中得到明确的认可,且对于伏立康唑用药后出现不良反应的患者亦尚未有明确的干预措施,临床上通常选择停药改予其他抗真菌药,但由于伏立康唑在抗真菌治疗中的优越性,停药或者换用其他抗真菌药有可能影响患者抗真菌疗效而导致治疗失败。本文通过对使用伏立康唑的患者进行动态监测血清药物浓度,探讨伏立康唑血药浓度与不良反应发生的

关系,并根据血药浓度对出现不良反应的患者予以减量治疗,探讨血药浓度监测在抗真菌治疗中发挥的作用及药物减量治疗的可行性。

1 对象和方法

1.1 对象

分析本院血液科2014年7月—2016年9月收治的144例IFI患者的临床资料,所有患者均符合《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(第3次修订)》及《重症患者侵袭性真菌感染诊断和治疗指南(2007)》中有关IFI的诊断标准^[5-6]。其中,白血病患者109例,淋巴瘤16例,骨髓瘤10例,骨髓增生异常综合征9例。IFI临床诊断5例,拟诊139例。本研究通过医院伦理委员会许可,所有患者均知情并签署知情同意书(表1)。

1.2 方法

纳入研究的患者均采用静脉给药方式(药品名称:注射用伏立康唑,珠海亿邦集团股份有限公司制药厂),2014年7月—2015年2月入组患者使用批号:14050101;2015年2月以后入组患者使用批号:14110104。

1.2.1 测定条件

色谱条件:色谱柱XDBC18(4.6 mm \times 50.0 mm,

[基金项目] 国家自然科学基金(81302040)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhheart@medmail.com.cn

表1 144例病例资料

临床特征	例数(%)
性别	
男	81(56)
女	63(44)
年龄(岁)	55.4(13~86)
疾病类型(n)	
白血病	109(76)
淋巴瘤	16(11)
多发性骨髓瘤	10(7)
骨髓增生异常综合征	9(6)
侵袭性真菌感染(n)	144
临床诊断	5(3)
拟诊	129(97)
给药方式	静脉给药
治疗时间(d)	15.22(4~66)
是否联合质子泵抑(PPI)	
是	56(39)
否	88(61)

1.8 μm), 流动相为乙腈-甲酸铵(10 mmol/L, pH=3.05)(55:45), 流速1.0 mL/min, 柱温30 ℃。质谱条件: 毛细管电压为4 500 V, 干燥气流速为6 min/L, 雾化气压力为413.7 kPa, 干燥气温度为350 ℃; 伏立康唑: 碎裂电压为100 V, 碰撞能量为15 V, 离子对: m/z 350.2/281.2; 芬太尼: 碎裂电压为135 V, 碰撞能量为25 V, 离子对: m/z 337.3/188.2。

1.2.2 血标本的采集与处理

在伏立康唑治疗开始后第1、4、7天, 分别于给药前及给药2 h后进行监测, 对于部分疗程长的患者视情况加测第10、14天浓度(144例中加测第10天浓度的有62例, 加测第14天浓度的有37例); 当不良反应出现予以减量治疗后, 于减量时间起的第4、7天加测减量后血药浓度。抽取静脉血5 mL, 肝素抗凝, 4 000 r/min离心8 min, 吸取上清液, 向血浆30 μL中分别加入磷酸盐缓冲液(20 mmol/L磷酸氢二钾, pH 8.50)30 μL, 0.4 μg/mL内标10 μL, 涡旋混匀后加入叔丁基甲醚300 μL, 涡旋混匀2 min, 15 000 r/min离心5 min, 吸取上清液, 35 ℃氮气吹干, 置于流动相200 μL复溶, 取5 μL进样测定。

1.2.3 伏立康唑用药方案

本研究纳入的临床病例均为静脉滴注给药。负荷剂量: 每12 h给药1次, 每次6 mg/kg(第1天); 维持剂量: 每12 h给药1次, 每次4 mg/kg(第2天起)。

本研究将伏立康唑药物浓度治疗窗定为1.0~

5.0 μg/mL^[7]。患者发生不良反应时予伏立康唑单次给药剂量下调50 mg或停药。

1.2.4 疗效评价标准

根据血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(第3次修订)及《重症患者侵袭性真菌感染诊断和治疗指南(2007)》^[5-6], 疗效评价指标为: 有效: 完全缓解、部分缓解; 无效: 稳定、疾病进展、死亡。

1.3 统计学方法

采用GraphPad Prism 7数据分析系统分析数据。数据资料均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 非正态分布计量资料行Mann-Whitney U检验, 正态分布计量资料行t检验; 计数资料以频数及百分率表示, 采用卡方检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 伏立康唑血药浓度测定

动态监测伏立康唑血药浓度, 结果显示使用推荐剂量的伏立康唑治疗后, 106例(74%)谷浓度在1.0~5.0 μg/mL, 平均浓度为2.669 μg/mL; 16例(11%)谷浓度<1.0 μg/mL, 平均浓度为0.473 μg/mL; 22例(15%)谷浓度>5.0 μg/mL, 平均浓度为6.294 μg/mL。谷浓度<1.0 μg/mL的16例均为拟诊患者, 经验性抗真菌治疗后临床症状好转, 故未予药物剂量的干预。在本研究选取用药后4~7 d的血药谷浓度作为稳态谷浓度, 其中有62例由于治疗时间较长加测了第10天的血药浓度, 排除出现不良反应的患者, 对于剩余53例第4、10天的血药谷浓度分析未发现统计学差异[(2.923 ± 1.934) μg/mL vs. (2.957 ± 1.745) μg/mL, $P=0.9243$]。

2.2 伏立康唑浓度与不良反应的关系

纳入研究的144例中, 出现不良反应21例, 其中肝功能异常5例[干预前谷浓度为(3.662 ± 2.246) μg/mL], 视觉异常(幻视、视物模糊)5例, 精神异常(精神亢奋、失眠、幻觉、反应迟钝、神志不清)10例, 听觉异常(耳鸣)1例。血药浓度检测结果显示, 在谷浓度<1.0 μg/mL的患者无不良反应, 谷浓度在1.0~5.0 μg/mL和谷浓度>5.0 μg/mL的患者中出现不良反应分别为12例和9例, 所占比率分别为11%和41%, 趋势性检验显示谷浓度>5.0 μg/mL较正常范围谷浓度不良反应发生率升高且两者差异有统计学意义($P=0.0006$)。21例出现不良反应的患者谷浓度为(3.835 ± 2.267) μg/mL, 123例未出现不良反应的患者血药浓度为(2.832 ± 1.761) μg/mL, 两组患

者血药浓度差异有统计学意义($P=0.0236$)。

2.3 基于血药浓度对部分出现不良反应的患者临床干预

21例不良反应中,12例予以停药后症状消失,9例予以伏立康唑减量治疗,具体为维持剂量单次给

药下调50 mg,动态监测患者血药浓度结果显示9例中,减量前谷浓度 $>5.0\ \mu\text{g/mL}$ 有4例,减量后谷浓度均在 $1.0\sim 5.0\ \mu\text{g/mL}$ (其中1例结果未测出),9例中,8例经减量后不良反应消失或好转,且未影响患者治疗疗效,1例减量后症状未好转(表2)。

表2 部分减量治疗患者干预治疗信息

病例	不良反应	出现不良反应时的血药谷浓度($\mu\text{g/mL}$)	减量后血药谷浓度($\mu\text{g/mL}$)	减量后不良反应的情况	治疗结果
1	耳鸣	3.667	3.625	消失	好转出院
2	幻觉	5.271	2.170	消失	好转出院
3	肝功能异常	5.079	4.521	肝酶明显下降但仍偏高	患者症状好转,要求停药出院
4	入睡困难	6.197	4.825	消失	好转出院
5	入睡困难	3.642	2.505	消失	好转出院
6	入睡困难	6.111	4.855	消失	好转出院
7	视物模糊	1.439	未测	消失	好转出院
8	肝功能异常	1.539	1.041	减量后肝酶未下降	更改抗真菌药物后好转出院
9	幻视	4.598	3.826	消失	好转出院

3 讨论

患有血液系统相关的肿瘤、接受化疗后长期处于粒细胞缺乏状态以及长期服用免疫抑制剂免疫受损的患者,是侵袭性真菌感染的高发人群^[8],本研究中所涉及的对象主要为拟诊患者,其中大部分为化疗后出现粒细胞缺乏合并发热、咳嗽等呼吸道感染症状,经抗细菌治疗无效的患者。

研究表明伏立康唑口服和静脉给药均有效,平均约5 d能达到稳态血药浓度^[9],故本研究中选取用药后4~7 d检测的浓度作为稳态谷浓度。多项研究证实伏立康唑的药动学具有非线性特征,由于肝脏P450同工酶CYP2C19的基因多态性、低蛋白血症等多种因素影响,导致不同个体之间的血浆药物浓度存在较大差异^[10-12],因此伏立康唑药物说明中对于有效的治疗浓度尚没有明确的规定,结合既往的研究结果本研究设定伏立康唑可能的安全浓度范围为 $1.0\sim 5.0\ \mu\text{g/mL}$ ^[7],结果显示谷浓度在安全范围中有105例,但仍有16例谷浓度 $<1\ \mu\text{g/mL}$,22例谷浓度 $>5\ \mu\text{g/mL}$,这部分患者中存在潜在治疗失败和发生不良反应的风险,血药浓度的检测可以及时发现这些人群而给予相应的剂量调整,李昊等^[13]进行的一项临床对照研究显示,和伏立康唑常规治疗组相比,治疗药物检测(therapeutic drug monitoring, TDM)组治疗失败率明显降低($17\% \text{ vs. } 3\%$, $P < 0.01$),这体现出血药浓度检测在治疗有效性方面的重要性。

此外,在治疗的安全性方面,研究表明伏立康唑的血药浓度与其导致的肝功能异常、视觉障碍等不良反应的发生率具有明显的相关性^[14-15],在近几年的报道中,Haiying等^[16]进行了一项涉及28项,纳入1 158例的Meta分析,结果显示当谷浓度 $>3.0\ \text{mg/L}$ 时,随着浓度的增加,出现肝脏毒性的风险也逐渐增加,且这现象对于亚洲人群更显著,当谷浓度 $>4.0\ \text{mg/L}$ 时则出现神经系统毒性的风险则会增加。本研究结果显示谷浓度 $>5.0\ \mu\text{g/mL}$ 的患者中出现不良反应的人数比例41%,且发生不良反应的患者与未出现不良反应的患者血药浓度存在统计学差异,和既往的研究结果相符,进一步证实了血药浓度与不良反应发生密切相关。

目前抗真菌治疗指南及伏立康唑药物说明均未对伏立康唑用药后出现不良反应的患者提出明确的干预指导,临床上通常选择停药改予其他抗真菌药,但是由于伏立康唑在抗真菌治疗选择的优越性,一定程度上影响了抗真菌的疗效。而当不良反应发生后,基于血药浓度尝试予以伏立康唑减量治疗,这不仅避免了不良反应的再次发生而且避免了采取其他抗真菌可能导致的治疗失败,本研究中出现不良反应予以减量治疗的9例中,在不良反应出现时血药浓度均符合患者有效治疗浓度范围($>1\ \mu\text{g/mL}$),这种情况下可以更加放心地尝试减量治疗,避免了治疗浓度未达标而实行减量治疗导致治疗失败,并且其中有4例血药谷浓度超过了 $5.0\ \mu\text{g/mL}$,超过了预

期治疗浓度范围(1.0~5.0 $\mu\text{g/mL}$),更加有理由尝试减量治疗,减量治疗后动态检测到的药物谷浓度显示仍符合预期的有效治疗浓度,本研究中参与减量治疗的9例中,8例不良反应症状消失或好转,且最终好转出院,证实了减量治疗的可行性。

对于临床实践中使用伏立康唑的患者,其药物血药浓度与不良反应发生密切相关,当患者在使用伏立康唑后出现不良反应时,虽然安全有效的治疗浓度区间以及血药浓度指导下的药物减量治疗,在伏立康唑抗真菌治疗的指南和药物说明中尚未得到明确认可,但临床实践的病例提供了参考意义,基于血药浓度指导下的药物减量治疗,一定程度上不仅避免了不良反应的再次发生而且为伏立康唑治疗的效果提供了保障。

[参考文献]

- [1] 曾贤铭,孙青阳,于婷婷,等. 颅脑外伤合并泌尿道感染患者的病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华全科医学, 2015,13(4):638-640
- [2] Keady S, Thacker M. Voriconazole in the treatment of invasive fungal infections [J]. Intensive Crit Care Nurs, 2005,21(6):370-373
- [3] 汤明. 氟康唑与伏立康唑治疗真菌感染性肺炎的疗效比较[J]. 西北药学杂志, 2014,29(3):283-285
- [4] 黄耘,于永祥,王思力,等. 伏立康唑对血液肿瘤合并侵袭性真菌病患者的病原学及疗效分析[J]. 中国生化药物杂志, 2014,34(9):146-148
- [5] 中华医学会重症医学分会. 重症患者侵袭性真菌感染诊断和治疗指南(2007)[J]. 中华内科杂志, 2007,46(11):960-966
- [6] 中国侵袭性真菌感染工作组. 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(第3次修订)[J]. 中华内科杂志, 2010,49(5):451-454
- [7] Hamada Y, Tokimatsu I, Mikamo H, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of voriconazole: a consensus review of the Japanese Society of Chemothera-

py and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring[J]. J Infect Chemother, 2013,19(3):381-392

- [8] Chuwongwattana S, Jantararoungtong T, Chitasombat MN, et al. A prospective observational study of CYP2C19, polymorphisms and voriconazole plasma level in adult Thai patients with invasive aspergillosis [J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2016,31(2):117-122
- [9] Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf DH. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole [J]. Clin Pharmacokinet, 2006,45(7):649-663
- [10] Gautierveyret E, Fonrose X, Tonini J, et al. Variability of voriconazole plasma concentrations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: impact of cytochrome p450 polymorphisms and comedication on initial and subsequent trough levels [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015,59(4):2305-2314
- [11] Chawla PK, Nanday SR, Dherai AJ, et al. Correlation of CYP2C19 genotype with plasma voriconazole levels: a preliminary retrospective study in Indians [J]. Int J Clin Pharm, 2015,37(5):925-930
- [12] Hamadeh IS, Klinker KP, Borgert SJ, et al. Impact of the CYP2C19 genotype on voriconazole exposure in adults with invasive fungal infections [J]. Pharmacogenet Genomics, 2017,27(5):190-196
- [13] 李昊,杨志勇,霍康,等. 伏立康唑治疗药物浓度监测在重症监护病房患者抗真菌治疗中的应用[J]. 中国抗生素杂志, 2017,42(7):604-610
- [14] 王颀,杨剑敏,于海静. 肉芽肿性乳腺炎的诊断与处理原则[J]. 中国实用外科杂志, 2016,36(7):734-738
- [15] Karanlik H, Ozgur ISimsek S, et al. Can steroids plus surgery become a first-line treatment of idiopathic granulomatous mastitis [J]. Breast Care, 2014,9(5):338-342
- [16] Jin H, Wang T, Falcione BA, 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

[收稿日期] 2018-03-23