

泊沙康唑的药动和药效学评价

梅丹¹ 梅隆² 刘梅¹ 刘正印¹

1 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 (北京 100730)

2 北京积水潭医院 (北京 100035)

【摘要】 目的：综述介绍泊沙康唑的药动和药效学评价。方法：检索 10 余年来的相关文献，介绍其药学相关信息。结果：泊沙康唑的口服制剂吸收在一定范围内与剂量相关，且明显受食物摄入的影响，相对生物利用度与给药方案相关，分次服用有助于提高其生物利用度 (BA)，主要通过葡萄糖醛酸转移酶 (UDP) 酶代谢，该酶的诱导或抑制剂会影响药物的浓度。结论：泊沙康唑是近年来新的三唑类抗真菌药，充分了解药品的药理、药动和药效学信息，有助于临床合理选药、用药。

【关键词】 泊沙康唑、药动学、药效学、药物相互作用

【中图分类号】 R978.5

【文献标识码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.03.003

A Review of Posaconazole Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Studies

MEI Dan^{1*}, MEI Long², LIU Mei¹, LIU Zheng-yin¹. 1. Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 2. Beijing JiShuiTan Hospital, Beijing, 100035, China

【Abstract】 Objective: To review the PK, PD, pharmacology, drug-drug interaction, safety and clinical application studies of posaconazole. **Methods:** Relevant information was identified through a literature search of Medline (1996-2013) and FDA website. **Results:** The oral absorption of Posaconazole is related with the dosage and significantly influenced by food. Multi-dose administration with Posaconazole will improve the relative bioavailability. Posaconazole is mainly metabolized by UDP enzyme. The inducers and inhibitors of this enzyme will affect the plasma concentration. **Conclusion:** Posaconazole is an extended -spectrum azole antifungal agents. The introduction of Posaconazole into China will significantly expand both prophylaxis and treatment options for invasive fungal infections.

【Keywords】 posaconazole; pharmacokinetics; pharmacodynamics; drug-drug interaction

侵袭性真菌感染逐年增长，合理优选抗真菌药并给予适当的剂量越来越为重要，可用于此的抗真菌药包括多烯类（两性霉素 B）、氟胞嘧啶、棘白菌素类和三唑类等。泊沙康唑 (Posaconazole, 商品名诺科飞、Noxafil) 是三唑类抗真菌药，由原先灵葆雅公司研发，其口服混悬液 2005 年 11 月在欧洲首次上市，美国 FDA 2006 年 9 月 15 日批准上市，我国 2013 年 6 月通过 CFDA 批准。其分子式 $C_{37}H_{42}F_2N_8O_4$ ，

相对分子质量 700.78，在水和酸性介质中溶解度小，结构式见图 1。ATC 分类码 J02AC04，DDD 值为 0.8g^[1]。

FDA 批准用于侵袭性真菌感染的预防、治疗念珠菌感染、氟康唑和伊曲康唑难治的念珠

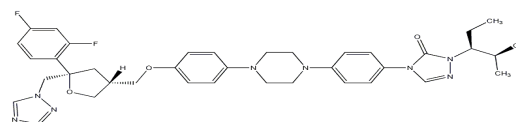


图 1 泊沙康唑结构式

* 通讯作者：梅丹 E-mail: meidanpumch@163.com

菌感染^[2]。欧盟 EMA 还批准用于两性霉素 B 或伊曲康唑难治的侵袭性曲霉菌病、镰刀菌病、着色芽生菌病和足菌病、球孢子菌病（包括氟康唑难治的），为重度疾病或免疫缺陷并对局部治疗应答较差的口咽念珠菌病的一线治疗。澳大利亚等多个国家还批准了泊沙康唑用于治疗目前临床发病率逐年提高的接合菌病。

1 作用机制^[3]

泊沙康唑对真菌敏感，通过抑制细胞色素 P450 酶（CYP）依赖的羊毛甾醇 14 α -去甲基酶（CYP51），导致真菌细胞膜的主要成分麦角固醇的生物合成障碍。泊沙康唑对念珠菌属、曲霉菌属、球孢子菌属、裴氏着色芽生菌属、部分茄病镰刀菌和接合菌等有活性。

2 药动学^[4]

有关其药动学研究包括动物模型^[5]、I 期临床试验和临床应用研究等，以不同的剂量、不同的给药频次、不同的给药时段进行研究，多为健康受试者研究。检索近年相关文献，对其药动学行为归纳如下：

2.1 吸收

口服吸收良好，血药浓度在给药后 3~6h 达峰，多剂量给药后血药浓度一般在 7~10d 达到稳态，生物利用度与给药剂量和给药方案相关。

健康受试者口服单剂量或多剂量给药后的药动学参数见表 1、表 2。

泊沙康唑多次给药（每天 2 次，连续给药 14d）的研究中，健康受试者不同剂量组第一天首剂给药后，5h 血药浓度达峰，16h 内逐步下降。同一天第 2 剂给药后约 8h（也即首剂后约 20h）达到平均 ρ_{\max} s，然后不再下降，表明重复给药后即产生累积，第 10 天达到稳态，第 10 天和第 14 天的 ρ_{\min} s 未见明显差异。多剂量给药 14d 后的药动学参数见表 2。第 14 天，峰浓度分别在首剂（早晨）后的 4~6 h 和第二剂（晚上）后的 9~11h 达到，14d 后测定血浓度发现，泊沙康唑第 1 天的 $AUC_{0\sim12}$ 和 $AUC_{12\sim24}$ 均呈剂量依赖性升高，第 14 天达稳态时亦如此， ρ_{\max} 相同但在第 2 天给药后 ρ_{\max} 则不同。

禁食状态下，与 800mg qd 给药（方案 1）相比，400mg q12h 给药（方案 2）相对生物利用度要高 98%、200mg q6h（方案 3）给药方案 BA 可增高 220%；3 种方案的 $AUC_{0\sim24}$ 和平均血药浓度见表 3。因此，为更好地发挥药效，建议本品分次服用。

2.2 分布

泊沙康唑主要与白蛋白结合，蛋白结合率 >98%^[4]，为三唑类抗真菌药中蛋白结合率高的药品。结合率与浓度无关，有研究^[7]发现，不同肾功能状态不会影响其蛋白结合率，即便过

表 1 健康受试者单剂量口服泊沙康唑的药动学参数 ($n=6$, \bar{x} (RSD) (%))^[6]

剂量 /mg	$\rho_{\max}/ng \cdot mL^{-1}$	t_{\max}/h	$AUC_{0\sim\infty}/ng \cdot h \cdot mL^{-1}$	$t_{1/2}/h$	$CL/L \cdot h^{-1}$	V_d/L
50	113 (46)	6.3 (51)	2 501 (45)	15.7 (18)	389 (40)	511 (32)
100	235 (26)	7.3 (36)	6 357 (27)	18.3 (13)	275 (21)	431 (20)
200	332 (21)	5.8 (35)	10 896 (31)	24.5 (22)	341 (40)	674 (18)
400	611 (31)	6.3 (44)	20 264 (33)	24.1 (24)	363 (35)	781 (49)
800	1 320 (26)	6.2 (46)	49 841 (43)	24.4 (33)	320 (48)	594 (19)
1 200	933 (28)	8.8 (85)	45 260 (44)	28.5 (26)	585 (73)	1 341 (58)

表 2 健康受试者多剂量给药时泊沙康唑的药动学参数 ($n=9$, \bar{x} (RSD) (%))^[6]

剂量 /mg	$\rho_{\max 1}/ng \cdot mL^{-1}$	$t_{\max 1}/h$	$AUC_{0\sim\infty}/ng \cdot h \cdot mL^{-1}$	$t_{1/2}/h$	$CL/L \cdot h^{-1}$	V_d/L	累积比
50	457 (38)	5 (12)	8 295 (36)	19.2 (16)	13.5 (34)	365 (29)	6.6 (29)
100	1 141 (37)	6 (40)	21 778 (40)	24.1 (20)	10.3 (32)	343 (24)	6.9 (27)
200	1 753 (27)	4 (12)	31 106 (26)	23.9 (26)	13.9 (34)	467 (32)	7.6 (37)
400	4 150 (20)	5 (12)	73 105 (20)	31 (46)	11.5 (25)	486 (34)	8.3 (32)

注： $\rho_{\max 1}$ 和 $t_{\max 1}$ 为首剂给药后的值；累积比为 $AUC_{0\sim12,d14}/AUC_{0\sim12,d1}$

表 3 总量相同但给药次数不同时泊沙康唑的药动学参数^[8]

给药方案	给药剂量	$\rho_{\max}/\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	$\text{AUC}_{0-\infty}/\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$
1	800mg qd	162	3 900
2	400mg q12h	320	7 700
3	200mg q6h	517	12 400

量也无法通过血透清除泊沙康唑。

本品表现分布容积 1 774L (343~3 088L), 表明血管外广泛分布并进入人体组织。回顾分析发现为 11 例脑部结合菌感染病例口服 12 周治疗成功率达 72.7%, 说明本品可穿过血脑屏障^[9]。

在健康受试者和肺移植受试者的药动学 / 药效学前瞻性研究中, 同样的给药方案, 测定肺上皮衬液 (ELF) 和肺泡细胞 (AC) 浓度, 发现在给药间隔的 12h 中和终剂量的 24h 后 ELF 和 AC 中浓度仍可持续大于曲霉菌 MIC_{90} ($0.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)。其中肺移植受者 ($n=20$, 平均年龄 (53.4 ± 11.2) y 口服泊沙康唑 400mg q12h, 与高脂肪餐同服 14 剂, 终剂量后 12h 的 ELF 和 AC 平均浓度分别为 $(1.3 \pm 1.7) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $(55.4 \pm 44) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 12h 的 ELF 和 AC 的 $\rho_{\max}/\text{MIC}_{90}$ 分别为 2.6 和 110.8、ELF/ 血浆浓度比值和 AC/ 血浆浓度比值分别为 0.57~1 和 27.3~63.6^[10]。在随机开放的健康受试者 ($n=25$, 平均年龄 (30.4 ± 7.9) y 研究中, 口服 400mg 混悬液, 每天 2 次, 与高脂肪餐同服 8d, 最后一次给药后 24h 的平均浓度 ELF 为 $(1.8 \pm 1.71) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、AC 为 $(60.7 \pm 49.2) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、ELF/ 血浆浓度和 AC/ 血浆浓度比值分别为 0.589~1.08 和 27.3~44.3^[11], 说明泊沙康唑可用来治疗或预防曲霉菌病。

2.3 代谢

泊沙康唑主要在肝葡萄糖醛酸化代谢, 代谢产物无活性^[12], 体外研究和临床研究发现本品是肝微粒体酶 CYP3A4 的抑制剂, 应关注其合并用药的药效和安全性。泊沙康唑还是 P- 糖蛋白外排系统的底物。P- 糖蛋白诱导剂如苯妥英和利福喷丁会增加本品的清除, 提示 P- 糖蛋白可能参与本品的排泄^[13]。对 P- 糖蛋白外排系统和多药耐药基因 MDR1 进行研究, 未见 P- 糖蛋白过度表达和 MDR1 单核苷酸多态性与本品

的 AUC 影响有相关性^[6]。

2.4 排泄

同位素标记发现 13%~14%^[12] 的剂量以代谢物形式经肾排泄, 以原型药物排出的很少, 120h 时可查到的原型药物低于 0.2%。71%~77% 经粪便排泄, 120h 时测得原型药物剂量可达 66%^[12]。原型药物消除相 $t_{1/2}$ 为 35 h (20~66 h)。

2.5 食物对 PK 参数的影响

食物可促进本品的吸收^[14], 研究发现, 与不含脂肪的餐同时单剂量口服 200mg, 则平均 AUC 和 C_{\max} 会比空腹下给药增高近 3 倍。与高脂肪餐 (约 50g 脂肪) 同服, 平均 AUC 和 C_{\max} 会增高 4 倍, 在一开放、随机、交叉的 I 期临床试验^[15] 中, 给健康受试者 400mg 泊沙康唑时, 高脂餐前 5min、餐中和餐后 20min 的平均 AUC 分别增高 111%、382% 和 387%, 平均 C_{\max} 会分别升高 96%、339% 和 333%, t_{\max} 中位数分别提高到 7、8 和 6h; 与液体营养补充剂 (含 14g 脂肪) 同服, 相比空腹给药, 400mg q12h 给药 7d 组的平均 AUC 和 C_{\max} 会分别升高 66% 和 65%, 而给药剂量在 200mg 每天 4 次的同样 7d 平均 AUC 和 C_{\max} 不发生变化。

因此, 为更好地发挥药效, 建议本品与餐同服、或在高脂餐后服用、或与其他食物或营养补充剂同服, 一般可设定在全餐或液体营养补充剂的前后 20min 内。

2.6 胃部特征与状态对 PK 参数的影响^[15]

2.6.1 胃液 pH 的影响 与空腹情况下单剂量给药 400mg 相比, 如本品 400mg 与酸性碳酸饮料 (姜汁汽水) 同服, C_{\max} 和 AUC 分别提高 92% 和 70%; 合用埃索美拉唑提高胃液的 pH, 则泊沙康唑的 C_{\max} 和 AUC 分别降低 46% 和 32%; 同样, 服用泊沙康唑时同时合用酸性碳酸饮料和埃索美拉唑, C_{\max} 和 AUC 也分别降低 33% 和 21%。不同的给药方案对泊沙康唑的 $t_{1/2}$ 没有明显影响。因此为更好地发挥药效, 建议本品可与酸性碳酸饮料同服, 但避免与质子泵抑制剂合用。

2.6.2 胃动力状态的影响 与只是单剂量给药 400mg 并同服营养补充剂的情况相比, 如在此基础上加用甲氧氯普安(提高胃动力)则 C_{\max} 和 AUC 分别降低 21% 和 19%; 反之, 如合用降低胃动力的药物洛哌丁胺, 则泊沙康唑的平均 C_{\max} 降低 3% 而 AUC 增加 11%。不同的给药方案对泊沙康唑的 t_{\max} 没有明显影响。

2.7 不同给药方式对 PK 参数的影响^[4]

16 位健康受试者研究, 通过鼻胃管单剂量给 400 mg, 与口服给药相比, C_{\max} 平均下降 19% (有 5 例降低 27%~53%), AUC 降低 23% (有 5 例降低了 33%~51%)。

2.8 年龄、性别和种族对 PK 参数的影响

药动学研究发现, 不同的年龄、性别和种族(黑人、白人)应用本品后, 包括平均稳态血药浓度等药动学参数没有差异, 因此无需剂量调整^[14,16]。

低于 13 岁的儿童用药的安全性和有效性尚未确立, 在预防性研究中, 10 名青少年的平均稳态泊沙康唑浓度(13~17 岁)与成年人(18 岁或以上)相似^[4]。

2.9 疾病状态对 PK 参数的影响^[4]

2.9.1 肾损害患者和透析患者 因为肾不是本品的主要排泄途径, 所以肾功能不全者不会明显影响其药动学参数, 也即不需调整剂量, 在一开放的平行单剂量研究中, 6 位透析患者($\text{CrCl} < 20 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$)透析前和透析后的泊沙康唑 AUC 差异仅近 3%, 说明本品不会通过透析清除, 血透患者也不需调整剂量^[7]。

2.9.2 肝损害患者 与健康志愿者($n=18$)相比, 肝功能不全者口服单剂量泊沙康唑 400mg, 其平均 C_{\max} 的变化是, 肝功能轻度不全者(Child-Pugh A 级, $n=6$)会增加 1%、中度不全者(Child-Pugh B 级, $n=6$)增加 27%, 重度受损者(Child-Pugh C 级, $n=6$)下降 34%; 3 种不同程度受损者的 AUC 分别增加 43%、27% 和 21%; 平均清除率分别降低 18%、36% 和 28%, 原型药物消除相 $t_{1/2}$ 分别为

39、27 和 43 h, 明显延长。目前文献看轻至重度肝功能不全者尚不需调整剂量, 但在用药过程应注意监测肝功。

2.9.3 异基因造血干细胞移植受者移植物抗宿主病 ($n=252$) 口服泊沙康唑 200mg, 每日 3 次后平均稳态血浆浓度为 $1103 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($21.5 \sim 3650 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)。

2.9.4 急性髓细胞性白血病或骨髓增生异常综合征而接受化疗的中性粒细胞减少患者^[17] ($n=215$) 口服泊沙康唑 200mg, 每日 3 次后平均稳态血浆浓度为 $583 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($89.7 \sim 2200 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$), 平均稳态 V_d 2425 L ($828 \sim 5702$), AUC 为 $15900 \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, 总清除率为 $51.2 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ ($10.7 \sim 146 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$), $t_{1/2}$ 为 37.2 h ($19.1 \sim 148 \text{ h}$)。

2.9.5 粒细胞缺乏伴发热的患者或难治性侵袭性真菌感染 ($n=23$) 者服用泊沙康唑 400mg、每天 2 次, 平均稳态血药浓度 $723 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($6.7 \sim 2256 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$), 平均稳态 V_d 3088 L ($407 \sim 13140$), 总清除率为 $76.1 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ ($14.9 \sim 256 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$), $t_{1/2}$ 为 31.7 h ($12.4 \sim 67.3 \text{ h}$)。

2.10 泊沙康唑与三唑类其他抗真菌药的 PK 参数比较 泊沙康唑目前临床可选用的三唑类抗真菌药有 4 种, 见表 4。表 4 列出了不同品种的药动学参数。了解药动学特点, 可以进一步关注药动学方面引起的与其他药物的相互作用, 促进临床安全合理用药。

3 药物-药物相互作用^[4]

泊沙康唑是 CYP3A4 的抑制剂, 从目前文献报告, 与三唑类药物可发生相互作用的药品数^[4] 本品 96 种、伏立康唑 171 种、氟康唑 209 种、伊曲康唑 249 种, 合并用药潜在的相互作用在同类药中影响略轻, 可能与经 CYP 同工酶代谢量和上市时间等有关。

3.1 合并用药后可能降低泊沙康唑药物浓度

在与泊沙康唑合并用药中西咪替丁、法莫替丁、雷尼替丁应避免合用, 因可能含降低基药物浓度。对依法韦仑、右旋兰索拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、奥美拉唑、泮托拉唑、甲氧氯普胺、苯妥英钠、利福喷丁、利福平、利匹韦林等应注意监测泊沙康唑的抗真菌效果。

表 4 三唑类抗真菌药的药动学参数^[7]

药名	泊沙康唑	氟康唑	伊曲康唑	伏立康唑
生物利用度 %	因剂量、给药方案不同而变	>90	50~75	>95
蛋白结合率 %	>98	11	99	58
$V_d/L \cdot kg^{-1}$	7~25	0.7~0.8	11	4.5
$t_{max}(h)$	3~6	2~4	4~5	1~2
$CL/L \cdot h \cdot kg^{-1}$	0.2~0.5	0.014	0.2~0.4	0.2~0.5
代谢	肝脏, 葡萄糖醛酸化, 代谢物无活性	肝脏, 11% 代谢	肝脏, CYP3A4	肝脏, CYP2C19, 2C9, 3A4
$t_{1/2}/h$	15~35	22~31	35~64	6~24
消除	原型 <1% 由尿, 66% 经粪便	原型 80% 由尿	肝, 原型 <1% 由尿	肝, 原型 <2% 由尿

3.2 合并用药后泊沙康唑可能使其他药物浓度升高

3.2.1 免疫抑制剂 可增加环孢素全血谷浓度和他克莫司的血药浓度, 故使用泊沙康唑时应降低免疫抑制剂的剂量, 而一旦停用泊沙康唑则需调整免疫抑制剂的量。禁与西罗莫司合用, 因浓度可提高 9 倍, 产生毒性。

3.2.2 长春类生物碱 与长春花碱、长春新碱^[18]及脂质体、长春瑞滨合用, 浓度升高, 可能导致肾毒性, 注意监测不良反应。

3.2.3 通过 CYP3A4 酶代谢的 HMG-CoA 还原酶抑制剂 (他汀类调脂药) 与阿托伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀等合用时注意监测肌病或横纹肌溶解等, 必要时调整他汀类剂量。

3.2.4 CYP3A4 底物 与阿司咪唑、克拉霉素、红霉素、西沙必利、达沙替尼、拉帕替尼、尼罗替尼、帕唑帕尼、舒尼替尼、伊潘立酮、美沙酮、匹莫齐特、奎尼丁、沙美特罗、泰利霉素、特非那定、齐拉西酮、磺脲类降糖药^[7]等合用会提高血药浓度并增加 QT 间期延长的风险, 应禁止合用; 有病例报告发生尖端扭转型室性心动过速。

3.2.5 麦角碱类药物 合用可提高生物碱的浓度而导致中毒, 忌合用。

3.2.6 苯二氮草类 禁与罗拉西泮合用。与咪达唑仑合用时因血药浓度可提高 5 倍, 延长镇静和催眠作用, 应注意监测, 苯二氮草受体拮抗剂可用来解救。

3.2.7 钙离子拮抗剂 如与氨氯地平、地尔硫草、乐卡地平、硝苯地平、尼索地平、尼群地平、

维拉帕米等合用, 会增加钙离子拮抗剂的血药浓度, 建议考虑降低钙离子拮抗剂的剂量并监测相关不良反应。

3.2.8 UDP 葡萄糖醛酸酶诱导剂 应尽量避免合用苯妥英、利福喷丁和抗 HIV 药物如依法韦仑、利托那韦, 以防不良反应发生, 如不得不联用则考虑调整剂量。

3.2.9 抗凝药 与利伐沙班合用增加出血的风险, 应避免合用。

3.2.10 降糖药 与沙格列汀合用应降低降糖药的剂量; 与格列吡嗪合用时要注意监测血糖。

3.2.11 其他 可使阿扎那韦、托吡酯浓度升高注意监测不良反应; 合用地高辛、依维莫司、利匹韦林、胺碘酮、卡马西平、糖皮质激素、西地那非、他达拉非、伐地那非、依立替康时要监测其浓度。

4 药效学^[19]

利用动物模型和人体研究对泊沙康唑进行了多项抗真菌的药效学研究, 包括侵袭性念珠菌、曲霉菌、隐球菌、组织胞浆菌、球孢子菌、茄病镰刀菌和毛霉菌等。

4.1 体外活性

体外研究发现本品对包括念珠菌、隐球菌在内的酵母菌、曲霉菌、双态性真菌、皮肤真菌有很高的活性, 泊沙康唑的 MIC 值较低, 体外活性与伏立康唑相似。如不计蛋白结合率, 会比伏立康唑略强。以临床分离的念珠菌的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 值来评估, 泊沙康唑为 $0.06 \mu g \cdot mL^{-1}$

和 $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 而氟康唑分别为 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $16 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ [20]。对曲霉菌比伊曲康唑强, 比两性霉素 B 稍好, 如泊沙康唑对烟曲霉的 MIC_{50} 和 MIC_{90} 分别为 $0.25 \sim 0.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $0.5 \sim 2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。泊沙康唑是三唑类中活性最强的, 但比两性霉素 B 略弱。体外抗皮肤真菌、小孢子菌属、表皮癣菌活性: 特比萘芬 > 泊沙康唑 > 伊曲康唑 > 氟康唑 [21]。

4.2 体内活性

$\text{AUC}_{0 \sim 24}$ 和 MIC 是反映治疗结果的参数。治疗有效性可通过 AUC/MIC 比值来预测, 体内研究表明最大化的暴露会使药效得以充分显现。游离药物浓度高, 药效就强, 本品游离药物的评价 $\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$ 为 17, 与其他唑类药物结果相似。游离药物浓度 / MIC 同样重要, 可反映浓度相关的参数性质。

5. 适应证和用法

用于成人和 13 岁以上儿童的侵袭性曲霉菌和念珠菌感染的预防, 治疗口咽念珠菌感染 (包括伊曲康唑和 / 或氟康唑难治的口咽念珠菌感染), 往往是高危的严重免疫缺陷患者, 包括造血干细胞移植受者、化疗后中性粒细胞减少者等 [2]。

5.1 FDA 批准的用法和用量 [2]

5.1.1 侵袭性曲霉菌感染的预防 (IIa B) 200mg(5mL), 每日 3 次, 与食物或液体营养补充剂同服 [18], 治疗周期视中性粒细胞或免疫抑制的恢复而定。

5.1.2 口咽念珠菌病 (IIb B) 第 1 天 100mg, bid 给药, 然后 100mg 隔日 1 次至 13d。

5.1.3 伊曲康唑和 / 或氟康唑难治的口咽念珠菌病 (IIb B) 400 mg(10mL), 每日 2 次, 治疗周期视病情严重程度和临床反应而定。

5.1.4 其他 欧盟 EMA 批准用于两性霉素 B 或伊曲康唑难治的侵袭性曲霉菌病、镰刀菌病、着色芽生菌病和足菌病、球孢子菌病 (包括氟康唑难治的); 重度疾病或免疫缺陷并对局部治疗应答较差的口咽念珠菌病的一线治疗。还

适用于预防以下患者的侵袭性真菌感染: 急性髓性白血病或骨髓增生异常综合征接受诱导缓解化疗、接受大剂量免疫抑制剂治疗的造血干细胞移植者。用法用量多相当, 但口咽念珠菌病者为第 1 天 200mg, 然后 100mg qd 用 13d。

5.1.5 用法 本品辅料有聚山梨酯 80、二甲基硅油等, 不得冷冻, 用前摇匀。建议与食物、或液体营养补充剂、或酸性碳酸饮料同服, 餐中或餐后即刻 (20min 内) 服, 如无法用餐或不耐受营养补充剂及饮料, 则需考虑其他替换治疗或密切监测真菌感染的进展。对严重腹泻和呕吐者 also 需密切监测其真菌感染的情况。

5.2 临床其他口服用法

5.2.1 过敏性支气管肺曲霉病 用于伊曲康唑抗真菌治疗无效或不能耐受的患者, 泊沙康唑 400mg 口服, 每日 2 次可作为一种替代治疗 [22]。

5.2.2 侵袭性曲霉菌感染 (包括慢性坏死性或空洞型肺曲霉病) 作为抢救治疗, 建议起始剂量 200 mg, 每日 4 次, 口服, 疾病稳定后为 400mg, 每日 2 次, 对免疫缺陷者至少用 6~12 周, 直至皮损缓解 [22]。HIV 感染者的预防用药为 400 mg 口服, 每日 2 次, 至少持续到外周血 CD4^+ 计数大于 200 cells/ μL 和临床反应明显。

5.2.3 预防 HIV 感染者食道念珠菌病复发 400 mg 口服, 每日 2 次, 服用 28d 或至少持续到外周血 CD4^+ 计数大于 200 cells/ μL 和临床反应明显 [23]。CDC2009 年指南为口服 400mg 第 1 天给 2 次, 然后 400mg 每日 1 次治疗, 共 7~14d。对氟康唑难治者口服本品 400mg, 每天 2 次, 治疗 28d。

5.2.4 接合菌感染 [10] 针对难治的或对其他疗法不能耐受者, 每日 800mg (200mg 每日 4 次, 或 400mg 每日 2 次) 用药 12 周, 可作为抢救性治疗手段, 也可视同为接合菌的替换治疗方案之一。

5.3 眼用给药

因茄病镰刀菌的真菌性角膜炎和感染性角膜炎, 可口服和外用泊沙康唑治疗, 口服起始剂量 200mg qid 并同时每小时眼用泊沙康唑混悬液 (10mg/0.1 ml) [24]。

6 禁忌证与不良反应

对泊沙康唑或本品中任何成份过敏者禁用。禁与麦角生物碱、CYP3A4 底物、HMG-CoA 还原酶抑制剂联合给药。

严重的不良反应包括过敏、心律失常和 QT 间期延长、肝毒性。与其它三唑类药物相比，泊沙康唑的不良反应发生率^[4,6,9,14,15,25]相对要低（表 5）。上市后未见新的不良反应发生。

总之，泊沙康唑口服混悬液的生物利用度受剂量和饮食影响，选择与餐或液体营养剂同服会大大提高其生物利用度；其特点是组织分布大于血浆分布，肝肾功能不全者不需调整剂量，在国外广泛用于重度免疫缺陷如器官移植或化疗的癌症患者，静脉剂型正在开发中，口服混悬液的药动学研究、体内外药效学研究给了我们有关药物与效用关系的知识，应更关注游离药物的浓度。利用 PK/PD 模型工具，捕捉

表 5 三唑类抗真菌药物的不良反应发生率 (%)

系统	不良反应	泊沙康唑	氟康唑	伊曲康唑	伏立康唑
心血管	水肿	9	13	14	外周水肿 <2
	腿肿	15	12	19	
	血压波动	16	15	11	<2
	心动过速	12	14	5	2.4
	QT 间期延长	1.5	上市后有报告	NA	2
皮肤	瘙痒	11	12	19	多形性红斑，光敏， SJ 综合征均 <2
	皮疹	19	18	43	7
内分泌 / 代谢	高血糖	11	14	3	NA
	低血钙症	9	10	9	NA
	低血钾症	30	26	52	NA
	低血镁症	18	16	19	NA
胃肠道	腹痛	27	27	36	有
	腹泻	42	39	60	<2
	黏膜炎症性疾病	17	13	26	NA
	恶心呕吐	33	35	47	5
血液	贫血	25	23	28	NA
	中性粒细胞减少	23	23	40	NA
	血小板减少	29	27	34	NA
	菌血症	18	18	28	
消化	肝酶升高	5	4	4	13.4
	高胆红素血症	10	9	19	
骨骼肌	关节痛、背痛	10	12	9	NA
	骨骼肌疼痛	16	15	16	NA
	僵硬	20	16	29	NA
神经	乏力	8	10	3	有
	眩晕	11	10	9	NA
	头痛	28	26	40	3
	外周神经病（长期治疗）	3			9
精神	焦虑	9	11	16	2.4
生殖	阴道出血	10	9	12	NA
呼吸	咽炎、咳嗽	12	11	21	NA
	呼吸困难	20	22	26	NA
	鼻衄	14	14	21	NA
	上呼吸道感染	7	10	9	NA
眼部	视觉障碍	NA	NA	NA	21
其他	发热	45	47	55	5.7
	单纯疱疹	15	11	17	12-30

注：NA- 未查到相关不良反应或数据

应用中的变异性和不确定性,按照临床研究制定更适合国人的用药方案。

【参考文献】

- [1] World Health Organization. ATC/DDD [EB/OL] (2013-12-19) Index [2014-04-15] http://www.who.cn/atc_ddd_index/?code=J02AC04
- [2] U.S. Food and Drug Administration [EB/OL] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022003s008,022027s001lbl.pdf
- [3] Martindale-The Complete Drug Reference [M]. 36th ed. UK: The Pharmaceutical Press, 2009: 544-545
- [4] Thomson Reuters. MICROMEDEX(R) Healthcare Series [DB/OL] 2014, V159, Q1
- [5] Nomeir AA, Kumari P, Hilbert MJ. Pharmacokinetics of SCH 56592, a New Azole Broad-Spectrum Antifungal Agent, in Mice, Rats, Rabbits, Dogs, and Cynomolgus Monkeys [J]. *J Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44(3): 727-731.
- [6] Courtney R, Pai S, Laughlin M, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral posaconazole administered in single and multiple doses in healthy adults [J]. *J Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47(9): 2788-2795.
- [7] Courtney R, Sansone A, Smith W, et al. Posaconazole pharmacokinetics, safety, and tolerability in subjects with varying degrees of chronic renal diseases [J]. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45 (2): 185-192
- [8] Ezzet F, Wexler D, Courtney R, et al. Oral bioavailability of posaconazole in fasted healthy subjects: comparison between three regimens and basis for clinical dosage recommendations. [J], *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44(2): 211-220.
- [9] van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, et al. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 42(4): 61-65
- [10] Conte JE, DeVoe C, Little E, et al. Steady-state intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of posaconazole in lung transplant recipients [J]. *J Antimicrob Agents Chemotherapy*, 2010, 54(9): 3609-3613.
- [11] Conte JE, Golden JA, Krishna G, et al. Intrapulmonary Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Posaconazole at Steady State in Healthy Subjects [J]. *J Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(2): 703-707.
- [12] Herbrecht R. Posaconazole: a potent, extended-spectrum triazole anti-fungal for the treatment of serious fungal infections [J]. *Int J Clin Pract*, 2004, 58(6): 612-624.
- [13] Limited A.I. Posaconazole: SCH 56592 [J]. *Drugs R D*, 2003, 4(4): 258-263
- [14] Courtney R, Wexler D, Radwanski E, et al: Effect of food on the relative bioavailability of two oral formulations of posaconazole in healthy adults [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, 57(2): 218-222.
- [15] Krishna G, Moton A, Ma L, et al: The pharmacokinetics and absorption of posaconazole oral suspension under various gastric conditions in healthy volunteers [J]. *J Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(3): 958-966.
- [16] Sansone Parsons A, Krishna G, Simon J, et al. Effects of age, gender, and race/ethnicity on the pharmacokinetics of posaconazole in healthy volunteers [J]. *J Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(2): 495-502,
- [17] Krishna G, AbuTarif M, Xuan F, et al. Pharmacokinetics of oral posaconazole in neutropenic patients receiving chemotherapy for acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome [J]. *Pharmacotherapy*, 2008, 28(10): 1223-1232
- [18] Jain S, Kapoor G. Severe life threatening neurotoxicity in a child with acute lymphoblastic leukemia receiving posaconazole and vincristine [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 54(5): 783.
- [19] Li YJ, Theuretzbacher U, Cornelius JC, et al. Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic Profile of Posaconazole [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49(6): 379-396
- [20] Lortholary O, Dannaoui E, Raoux D, et al. In vitro susceptibility to posaconazole of 1,903 yeast isolates recovered in France from 2003 to 2006 and tested by the method of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [J]. *J Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(9): 3378-3380
- [21] Manavathu EK, Cutright JL, Loebenberg D, et al. A comparative study of the in vitro susceptibilities of clinical and laboratory-selected resistant isolates of *Aspergillus* spp. to amphotericin B, itraconazole, voriconazole and posaconazole (SCH 56592) [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2000, 46(2): 229-234
- [22] Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al: Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(3): 327-360.
- [23] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(5): 503-535.
- [24] Sponsel WE, Graybill JR, Nevarez HL, et al: Ocular and systemic posaconazole (SCH-56592) treatment of invasive *Fusarium solani* keratitis and endophthalmitis [J]. *Br J Ophthalmol*, 2002, 86(7): 829-830.
- [25] Baxter CG, Marshall A, Roberts M, et al: Peripheral neuropathy in patients on long-term triazole antifungal therapy [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(9): 2136-2139