

• 临床药物治疗集萃 •

北京大学第三医院 学术支持

伏立康唑代谢受重度炎症的影响

研究背景及临床问题

伏立康唑为广谱抗真菌药物，主要经肝药酶 CYP2C19 代谢，其药动学特征呈非线性，且个体差异大。伏立康唑的代谢容易受多种因素的影响，如年龄、肝功能、CYP2C19 基因型以及联合使用的药物等。Morgan 2009 和 Aitken 2006 的体内体外研究显示，感染或炎症期间，许多肝脏药物代谢酶活性发生变化，包括细胞色

素 P450 同工酶的活性可能下调。因此，在炎症状态下，伏立康唑的药物清除率降低，伏立康唑的代谢可能被影响，使得谷浓度升高。Veringa 等人在荷兰开展的前瞻性研究旨在考察炎症对伏立康唑代谢及伏立康唑的谷浓度的影响。

研究内容

《J Antimicrob Chemother》2016 年 9 月发表的一项研究 (Veringa A,



Ter A M, Span I F, et al. Voriconazole metabolism is influenced by severe inflammation: a prospective study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2016, doi:10.1093/jac/dkw349) 中, 考察炎症对伏立康唑代谢及伏立康唑的谷浓度的影响。研究者在格罗宁根大学医学中心进行了一项前瞻性观察性研究, 纳入了 34 名 2014 年 1—8 月正在接受伏立康唑治疗的成年患者。患者中位年龄是 60 岁。研究者使用废弃的血液样本测定伏立康唑和伏立康唑 N-氧化物浓度。C 反应蛋白 (c reactive protein, CRP) 浓度用于确定

炎症的程度。随后, 研究者使用混合线性效应模型来评估炎症对伏立康唑代谢率和谷浓度的影响。纵向数据分析中总共纳入了 489 个伏立康唑谷浓度点。结果表明, 当校正了其他可影响伏立康唑代谢的因素 (如患者年龄、CYP2C19 基因型等) 后, 与 CRP 水平变化相关的炎症会显著影响伏立康唑代谢率 (伏立康唑 N-氧化物浓度 / 对应的伏立康唑谷浓度)、伏立康唑谷浓度和伏立康唑 N-氧化物浓度 (所有的 $P < 0.01$)。伏立康唑代谢率降低了 0.99229^N , 伏立康唑 N-氧化物浓度降低了 0.99775^N , 而伏立康唑浓

度增加了 1.005321^N (N 指的是炎症反应时测得的 CRP 浓度, 例如 CRP 浓度增加至 $200 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 伏立康唑浓度初始血药浓度将由原来的 $2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 增加到 $2 \times 1.005321^{200} \approx 6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)。

研究结论

该研究表明, 炎症使得伏立康唑的代谢有所减少, 导致了较高的伏立康唑谷浓度。因此, 重症炎症期间和重症炎症后, 研究者推荐密切监测伏立康唑血药浓度。

(刘维 综译)