

伏立康唑治疗老年侵袭性真菌感染有效性和安全性的文献分析

刘思敏^{1,2}, 蔡俊¹, 李慧馨^{1,2}, 杨立³, 赵燕³, 张晋萍^{1*}

1. 南京大学医学院附属鼓楼医院 药学部, 3. 老年科, 南京 210008; 2. 中国药科大学 基础医学与临床药学院, 南京 210009

【摘要】目的 了解老年人群应用伏立康唑的有效性和安全性, 为老年侵袭性真菌感染患者个体化给药方案的制定提供参考。**方法** 计算机检索 PubMed、Web of Science 和中国知网 (CNKI), 检索时限均从建库至 2019 年 5 月 31 日。搜集有关伏立康唑在老年侵袭性真菌感染的有效性和安全性的文献, 并对结果进行描述性统计及 Meta 分析。**结果** 老年患者应用伏立康唑平均有效率达到 73.7%, 不良反应率 15.9%。Meta 分析显示伏立康唑治疗组的有效率高于对照组, 其差异具有统计学意义 ($OR=1.34$, $95\%CI: 1.09 \sim 1.64$, $P=0.004$), 而与对照组比较安全性无显著差异 ($OR=0.65$, $95\%CI: 0.24 \sim 1.78$, $P=0.400$)。**结论** 伏立康唑应用于老年侵袭性真菌感染有效且安全, 但应进行药物浓度监测。

【关键词】 伏立康唑; 老年; 有效性; 安全性

【中图分类号】 R978.5; R969.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)10-0014-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.10.004

Effectiveness and safety of voriconazole in elderly patients with invasive fungal infection: a literature analysis

LIU Si-min^{1,2}, CAI Jun¹, LI Hui-xin^{1,2}, YANG Li, ZHAO Yan, ZHANG Jin-ping^{1*}

1. Department of Pharmacy, 3. Department of Geriatrics, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210008, China; 2. Department of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

【Abstract】Objective This study was designed to evaluate the efficacy and safety of voriconazole in the elderly in order to provide reference for the individualized application in the elderly patients with invasive fungal infection. **Methods** The databases including PubMed, Web of Science and CNKI were searched, the retrieval time was up to 31 May 2019. The studies on the effectiveness and safety of voriconazole in elderly patients with invasive fungal infection were collected, then conducted descriptive statistics and Meta analysis. **Results** The average effective rate of voriconazole in elderly patients was 73.7%, and the adverse reaction was 15.9%. Meta analysis showed that the effective rate of the voriconazole treatment group was significantly higher than the control group ($OR=1.34$, $95\%CI: 1.09 \sim 1.64$, $P=0.004$), and there was no significant difference in safety between the treatment group and the control group ($OR=0.65$, $95\%CI: 0.24 \sim 1.78$, $P=0.400$). **Conclusion** Voriconazole is effective and safe for elderly patients with invasive fungal infections, but drug concentration should be monitored.

【Key words】 voriconazole; elderly; efficacy; safety

侵袭性真菌感染 (invasive fungal infection, IFI) 指穿透通常无菌状态的人体浅表组织, 侵犯至人体深部组织器官的真菌感染。随着社会老龄化程度增加, 老年患者数量逐年增加, 其因患有多种基础性疾病,

长期使用抗菌药物、糖皮质激素、免疫抑制剂及采用侵入性诊疗方法等, 出现侵袭性真菌感染机会随之增加。尽管有各类抗真菌药物应用于临床, 但侵袭性真菌感染仍是老年重症患者死亡的重要原因之一。

基金项目: 南京药学会-常州四药医院药学科研基金 (项目编号: 2017YX003); 江苏省干部保健科研课题 (项目编号: BJ18007)

*通信作者: 张晋萍, E-mail: zjp16500@163.com

伏立康唑具有抗菌谱广、抗菌作用强、耐药性低的特点,是治疗IFI的一线抗真菌药物。多个研究表明年龄是影响伏立康唑体内浓度的重要因素之一^[1-2],老年人群应用伏立康唑存在体内代谢变异性较大的问题,药物的有效性和安全性与普通人群也有所区别。故本文对伏立康唑在老年侵袭性真菌感染患者中有效性和安全性的文献进行分析,以期临床合理用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料

检索数据库中有关伏立康唑在老年侵袭性真菌感染患者有效性和安全性的报道。纳入标准:①作者单位、收录期刊、发表时间等一般资料齐全。②文种限中、英文。③研究对象为所有诊断或拟诊为侵袭性真菌感染,应用伏立康唑,年龄 ≥ 60 岁的患者。④有效性指标符合以下标准。显效,治疗后患者的临床症状消失,真菌学检查的结果为阴性;有效,治疗后患者的临床症状有明显改善,真菌学检查的结果为阳性;无效,治疗后患者的临床症状无改善或加重,真菌学检查的结果为阳性;临床有效率=(总例数-无效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。⑤安全性指标包括:肝功能异常、视觉异常、精神症状、皮肤损害及其他。排除标准:①重复发表的文献;②原始文献未报道给药方案、设计不严谨;③原始研究不包含结局指标;④综述、个案报道等。

1.2 方法

1.2.1 检索方法 计算机检索 PubMed、Web of Science 和中国知网(CNKI),搜集有关伏立康唑治疗老年侵袭性真菌感染的有效性和安全性的文献。检索时限均从建库至2019年5月31日,英文检索词 voriconazole AND (aged OR elderly OR geriatric OR old OR gerontological OR ≥ 60 years)。中文检索词为伏立康唑 AND (老年 OR 高龄)。

1.2.2 资料提取与质量评价 由2位评价员按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料 and 评价纳入研究的方法学质量。如遇分歧则讨论解决或交由第3方协助裁定。采用自制的资料提取表提取资料,提取内容主要包括①纳入研究的基本情况:题目、作者、发

表日期等;②有效性指标;③安全性指标。采用 Cochrane 协作网推荐的针对非随机对照试验的质量评价方法(Newcastle-Ottawa quality assessment scale, NOS)分别对纳入研究的文献进行质量评价。

1.3 统计学方法

采用 SPSS Statistic 22 进行描述性统计分析。对于随机对照研究采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。采用卡方检验对各纳入研究结果进行异质性检验,显著性水平 $\alpha=0.1$,若各研究结果间无统计学异质性($P>0.1$, $I^2<50\%$),选用固定效应模型进行 Meta 分析;若各研究结果间存在统计学异质性($P\leq 0.1$, $I^2\geq 50\%$),进行异质性分析和处理,若仍无法消除异质性,则选择随机效应模型进行 Meta 分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果

依据检索方法共检索到624篇文献,基于纳入和排除标准,对文献进行去重、初筛、复筛后,最终纳入11篇文献^[3-13],共450例患者使用伏立康唑,随机对照组研究中观察组(伏立康唑组)209例,对照组209例。

2.2 纳入研究基本特征和偏倚风险评价

纳入的11项研究均为单中心研究,其中4项研究^[3-6]比较了伏立康唑与氟康唑治疗侵袭性真菌感染的老年患者的情况,1项研究^[9]比较了伏立康唑与伊曲康唑治疗侵袭性真菌感染老年患者的情况。10项研究^[3-12]均报道了老年患者应用伏立康唑的有效性和安全性,1项研究^[13]仅报道了安全性。

4项研究^[3-6]为严格的随机对照研究,但均未报道随机方法,仅提及“随机”;1项研究^[9]为非随机的对照研究,其余研究均为非随机非对照的报道性研究。基于纳入文献的最低标准,按照 Cochrane 协作网推荐的针对非随机对照试验的质量评价方法标准进行评价,其质量结果评价见表1。结果分值较高,表明质量良好,但是观察性研究自身存在选择性偏倚、回忆偏倚、测量偏倚和混杂因素的影响。

由于部分研究为非对照研究,因此采用 Egger 分析评价偏倚情况。分析显示所有纳入研究的有效性和安全性 P 值均大于0.05(分别为0.407和0.235),

表1 非随机对照研究质量评价表

研究	研究对象的选择				组间可比性		结果测量				总分
	暴露组 代表性	非暴露组 代表性	暴露因 素确定	研究起始 时观察 指标	控制最重 要的混杂 因素	控制任何其 他的混杂 因素	结局指标的 评价独立盲 法评价	结局指标的 评价有 档案记录	随访 时间	暴露组和非 暴露组随访 的完整性	
刘生豪 ^[3]	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	7
余海燕等 ^[4]	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	7
沈震宇 ^[5]	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	6
徐浩等 ^[6]	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	7
闫新欢等 ^[9]	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	9

注:各指标赋分均为1分

不存在发表性偏倚。

2.3 伏立康唑治疗老年侵袭性真菌感染的有效性

2.3.1 有效性 老年患者应用伏立康唑有效性汇总见表2。在老年患者伏立康唑和氟康唑的队列研究中,4项研究^[3-6]对老年侵袭性真菌感染患者进行的对比研究显示,观察组(伏立康唑组)有效性均高于对照组(氟康唑组),且2组差异均有统计学意义($P < 0.05$)。南会兰等^[7]研究观察到治疗总效率为60.8%,其中21.05%患者为先应用氟康唑,无效后转为伏立康唑。梁芳等^[8]研究中得出总有效治疗率为58.7%,其中包含21例应用氟康唑后疗效不佳的患者,改用伏立康唑后有效率可达到56.5%。闫新欢等^[9]比较伊曲康唑和伏立康唑疗效,结果显示伏立康唑组有效率显著高于伊曲康唑组($P < 0.05$)。本研究中,应用伏立康唑平均有效率达到73.7%。

所有文献中,依据给药方式不同可以分为3类:①依据体重的首日负荷剂量,次日维持剂量^[3-4,6-7,9,11-12];②未予负荷剂量、未依据体重的剂量^[5,13];③未予负荷剂量、依据体重的剂量^[8]。经过单因素ANOVA分析,5 mg/kg 静脉给药^[5]是有效性最高的一组(94.9%),依据体重的首日负荷剂量给药方式

有效性显著高于未予负荷剂量者($P < 0.05$)。但由于5 mg/kg 静脉给药只有1篇文献报道,仍需要更多的数据以支持此种给药方式。

2.3.2 Meta分析 严格随机对照研究试验的4项研究^[3-6]中,伏立康唑在老年患者中的平均有效率达84.33%±9.62%。对其进行Meta分析显示,观察组(伏立康唑组)的有效性明显高于对照组,其差异具有统计学意义($OR = 1.34$, 95%CI: 1.09 ~ 1.64, $P = 0.004$),见图1。

2.4 伏立康唑治疗老年侵袭性真菌感染的安全性

2.4.1 不良反应 老年患者的安全性报道中,肝功能损害表现为实验室检测指标的异常升高及巩膜黄染;视觉损害包括视觉障碍、球结膜充血和眼胀痛,其中视觉障碍表现为视力模糊、视野变暗和色觉改变;神经系统损害包括烦躁或抑郁、幻觉、头晕、肌肉震颤或麻木;皮肤损害多表现为皮疹。其中,肝功能损害和视觉损害的报道更为常见。本研究中,应用伏立康唑不良反应发生率15.9%。老年患者应用伏立康唑不良反应分类汇总见表3。与普通人群相比,本研究纳入的老年人应用伏立康唑的不良反应发生率没有显著差异($P = 0.23$)。但伏立康唑的视觉异常的不良

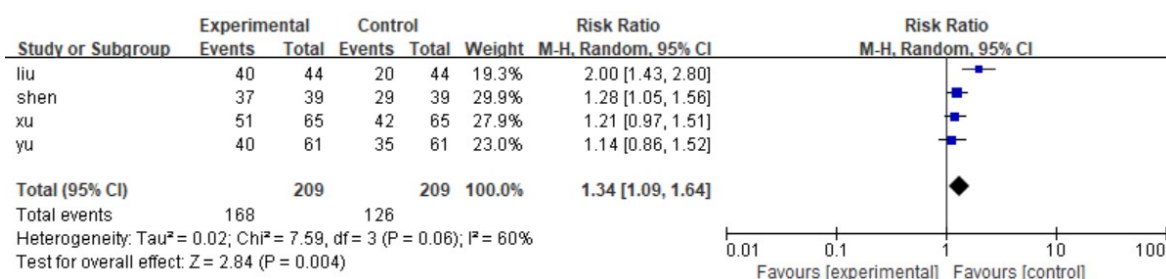


图1 观察组与对照组有效性的Meta分析森林图

反应比例(21.95%)高于普通人群(15.65%)。

2.4.2 Meta分析 伏立康唑和氟康唑随机对照治疗侵袭性真菌感染老年患者的4项研究^[3-6]中,不良反应率平均为(10.63±5.33)%。2项研究^[3-4]显示观察组(伏立康唑组)不良反应发生率明显低于对照组(氟康唑组);2项研究^[5-6]则没有显著差异。对其进行Meta分析,显示观察组(伏立康唑组)安全性与对照

组相比无显著差异($OR=0.65$, 95% CI : 0.24~1.78, $P=0.40$)(图2)。老年患者应用伏立康唑安全性汇总见表2和表3。

3 讨论

最新的Meta分析^[14]显示,普通人群中应用伏立

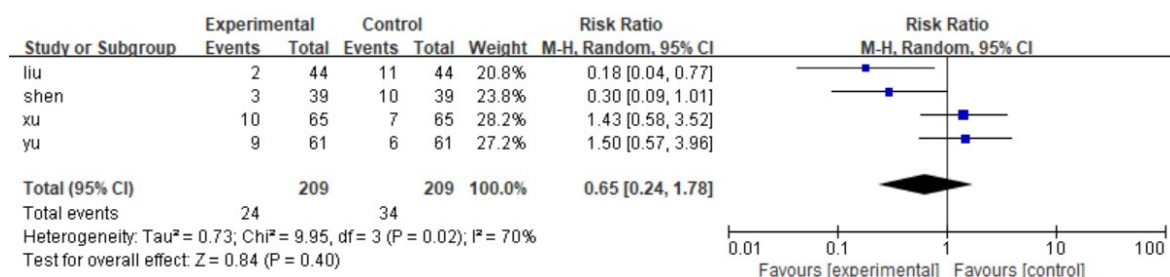


图2 观察组与对照组安全性的Meta分析森林图

表2 老年患者应用伏立康唑有效性与安全性汇总表

研究	研究设计	样本量 (n)	临床诊断	伏立康唑治疗方案	有效率 (%)	安全性(%)	
						不良反应 发生率	停药率
刘生豪 ^[3]	随机对照研究	44	侵袭性真菌感染	首日6 mg/kg, bid, 次日4 mg/kg, bid, 静脉滴注	90.0	4.6	-
余海燕等 ^[4]	随机对照研究	61	侵袭性真菌感染	首日6 mg/kg, q12 h, 次日4 mg/kg, q12 h, 静脉滴注	75.4	14.8	-
沈震宇 ^[5]	随机对照研究	39	COPD 合并侵袭性肺部真菌感染	5 mg/kg, bid, 静脉滴注	94.9	7.7	-
徐浩等 ^[6]	随机对照研究	65	COPD 合并侵袭性肺部真菌感染	首日5 mg/kg, q12 h, 次日4 mg/kg, q12h, 静脉滴注	77.0	15.4	-
南会兰等 ^[7]	回顾性观察	38	侵袭性肺部真菌感染	首日6 mg/kg, q12 h, 次日4 mg/kg, q12 h(12例); 200 mg, q12 h(6例); 静脉滴注转为口服序贯治疗(20例)	60.5	28.9	5.2
梁芳等 ^[8]	回顾性观察	46	侵袭性肺部真菌感染	200 mg, bid, 静脉滴注7日后转为200 mg, bid, 口服	58.7	8.7	-
闫新欢等 ^[9]	回顾性对照研究	29	恶性肿瘤合并肺部真菌感染	首日6 mg/kg, q12 h, 次日4 mg/kg, q12 h, 静脉滴注	82.8	13.8	-
陆敏秋等 ^[10]	回顾性观察	50	恶性血液病侵袭性真菌感染	首日6 mg/kg, q12 h, 次日4 mg/kg, q12 h, 静脉滴注; 首日400 mg, q12 h, 次日200 mg, q12 h, 口服	70.0	36.0	6.0
赵学群等 ^[11]	回顾性观察	29	侵袭性曲霉菌感染	首日6 mg/kg, q12 h, 次日4 mg/kg, bid, 静脉滴注	65.5	20.6	6.7
李萌萌等 ^[12]	回顾性观察	24	侵袭性真菌感染	200 mg, qd, 静脉滴注	62.5	8.3	-
均值					73.7	15.9	6.0

注: COPD表示慢性阻塞性肺疾病; -表示无数据

表3 老年患者应用伏立康唑不良反应发生情况[n(%)]

研究	肝功能异常	视觉异常	精神症状	皮肤损害	其他	合计
刘生豪 ^[3]	1(50.00)	1(50.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(100.00)
余海燕等 ^[4]	8(61.54)	2(15.38)	0(0.00)	0(0.00)	3(23.08) ¹	13(100.00)
沈震宇 ^[5]	1(33.33)	0(0.00)	0(0.00)	1(33.33)	1(33.33) ²	3(100.00)
徐浩等 ^[6]	5(50.00)	3(30.00)	0(0.00)	2(20.00)	0(0.00)	10(100.00)
南会兰等 ^[7]	3(75.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(25.00)	0(0.00)	4(100.00)
梁芳等 ^[8]	11(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	11(100.00)
闫新欢等 ^[9]	1(33.33)	0(0.00)	2(66.67)	0(0.00)	1(66.67) ³	3(100.00)
陆敏秋等 ^[10]	7(43.75)	5(31.25)	4(25.00)	0(0.00)	2(12.50) ⁴	16(100.00)
赵学群等 ^[11]	5(31.25)	6(37.50)	3(18.75)	2(12.50)	1(6.25) ⁵ ;1(6.25) ⁶	16(100.00)
李萌萌等 ^[12]	1(50.00)	1(50.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(100.00)
季瑞芬 ^[13]	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(50.00)	1(50.00) ⁷	2(100.00)
合计	43(52.44)	18(21.95)	9(10.98)	7(8.54)	10(12.20)	82(100.00)

注:1表示低钾血症;2表示水肿;3表示呼吸困难;4表示低钾血症;5表示面部水肿;6表示手指肿胀;7表示心律失常

康唑发生不良反应的主要类型为肝功能损害(13.5%)、视觉损害(7.3%)、消化系统损害(5.1%)、神经系统损害(4.8%)以及皮肤损害(4.3%)。本研究纳入的老年人应用伏立康唑的不良反应发生率于普通人群相比没有显著差异,因此老年人应用伏立康唑是相对安全的。

随着年龄增长,老年人药代动力学也随之改变。一般而言,伏立康唑推荐用于治疗侵袭性真菌感染的目标浓度范围为1~4 μg/mL^[15]。英国医学真菌学会抗真菌治疗药物监测指南^[16]中提出,对于应用伏立康唑的老年人群药代动力学变异性问题建议进行治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)。老年人群应用伏立康唑的多中心研究^[17-18]显示,老年人群体内的伏立康唑浓度相比年轻人普遍升高。在伏立康唑群体药动学的研究^[19-20]中也显示,随着年龄的增长,伏立康唑的体内暴露量倾向于增加。在王小燕等^[21]的研究中,纳入人群总体年龄偏大使得精神症状不良反应发生率增加。由于伏立康唑可穿透中枢神经系统产生精神症状的不良反应,而大脑是老年人特别敏感的药物靶标,在纳入的2项研究^[7-8]中报道应用伏立康唑的老年患者精神症状的不良反应发生率高于普通人群,可能也是基于此原因。在老年人群中,伏立康唑的视觉异常的不良反应比例高于普通人群,提示老年人应用伏立康唑时应当关注视觉异常的

发生。

本研究中,应用伏立康唑平均有效率达到73.7%,不良反应15.9%,因此伏立康唑治疗侵袭性真菌感染相对有效且安全。目前真菌流行病学显示非白色念珠菌感染率升高^[22],而伏立康唑显示出的对非白色念珠菌的抗真菌活性使得伏立康唑有效率普遍高于氟康唑和伊曲康唑。

综上,随着病原菌分布改变及耐药性增加,在侵袭性真菌感染的老年患者中伏立康唑显示出较好的抗真菌作用。由于老年人群药代动力学的改变,导致其伏立康唑血药浓度与年轻人群有一定的区别,但大量研究显示老年患者应用伏立康唑相对安全。对于老年人群有必要进行TDM以确保伏立康唑的有效血药浓度,并密切监视用药的效果与不良反应。

【参考文献】

- [1] Mitsani D, Nguyen M H, Shields R K, et al. Prospective, observational study of voriconazole therapeutic drug monitoring among lung transplant recipients receiving prophylaxis: factors impacting levels of and associations between serum troughs, efficacy, and toxicity [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(5):2371-2377.
- [2] Lombardi L R, Miano T A, Davis J L, et al. A retrospective analysis of the effect of patient-specific factors on voriconazole concentrations in oncology patients [J]. J Oncol Pharm Pract, 2012, 18(1): 3-9.
- [3] 刘生豪. 伏立康唑和氟康唑对老年重症侵袭性真菌感染患者

- 进行治疗的效果及安全性对比[J]. 当代医药论丛, 2018, 16(17):114-115.
- [4] 余海燕, 蔡国龙, 陈进, 等. 伏立康唑治疗老年重症患者侵袭性真菌感染的疗效与安全性[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(1): 102-104.
- [5] 沈震宇. 伏立康唑治疗老年慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺部真菌感染的疗效及安全性[J]. 中国实用医刊, 2016, 43(13): 104-105.
- [6] 徐浩, 李倩, 蒋静涵, 等. 伏立康唑治疗老年慢性阻塞性肺病合并侵袭性肺部真菌感染的疗效及安全性[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(1):235-236.
- [7] 南会兰, 张蕴, 王丽莉, 等. 伏立康唑治疗高龄肺真菌感染患者疗效及肝毒性分析[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(20): 5879-5881.
- [8] 梁芳, 赵会颖, 赵旭兰. 伏立康唑治疗老年肺部真菌感染分析[J]. 河北医药, 2011, 33(16):2451-2452.
- [9] 闫新欣, 高云, 何水波, 等. 伏立康唑和伊曲康唑治疗老年恶性肿瘤合并肺部真菌感染的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2015, 22(3):292-294.
- [0] 陆敏秋, 白砚霞, 李真, 等. 伏立康唑治疗老年恶性血液病侵袭性真菌感染疗效分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(14): 3153-3155.
- [11] 赵学群, 刘军, 杨文杰. 伏立康唑治疗老年肺曲霉病的安全性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(18):71-73.
- [12] 李萌萌, 谭进, 安旭, 等. 高龄老年侵袭性真菌感染患者应用伏立康唑治疗的疗效[J]. 老年医学杂志, 2016, 35(5):487-489.
- [13] 季瑞芬. 老年患者应用伏立康唑不良反应的观察与护理[J]. 全科护理, 2015, 13(16):1580-1581.
- [14] 魏栋, 张耀文, 陆文岐, 等. 伏立康唑用药安全性的评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(20):2077-2080.
- [15] Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(1):24-34.
- [16] Ashbee H R, Barnes R A, Johnson E M, et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(5):1162-1176.
- [17] Caroline J. Clinical review: voriconazole for injection, tablets, oral suspension[EB/OL]. (2017-11-08)[2019-08-01]. <https://www.fda.gov/media/113616/download>.
- [18] FDA. Clinical pharmacology and biopharmaceutics review: voriconazole (Vfend) [EB/OL]. (2003-11-07)[2019-08-01]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/021464s000_021466s000_Vfend_biopharmr.pdf.
- [19] Liu P, Diane R M. Population pharmacokinetic analysis of voriconazole and anidulafungin in adult patients with invasive aspergillosis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(8): 4718-4726.
- [20] 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.
- [21] 王小燕, 夏国光, 张运剑. 伏立康唑使用早期出现精神症状不良反应特点及影响因素分析[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(14): 1088-1093.
- [22] 尚元元. 宁夏医科大学附属医院 2004-2008 年院内深部真菌感染的流行特点和危险因素分析[D]. 宁夏: 宁夏医科大学, 2010.

收稿日期:2019-08-09 本文编辑:周园