

文章编号: 1672-3384 (2007) - 01 - 0047 - 05

抗真菌新药伏立康唑

【作者】 任晓蕾 张海英 李玉珍

北京大学人民医院 (北京 100044)

【中图分类号】 R978.5

【文献标识码】 B

近年来, 由于细胞毒药物、免疫抑制剂、广谱抗生素的广泛应用, 器官移植术、导管技术、静脉高营养等治疗手段的开展, 以及临床严重疾病如肿瘤、血液病、艾滋病、糖尿病、老年疾病的发病率不断上升, 使深部真菌感染呈增长趋势。三唑类抗真菌药较两性霉素 B 和氟胞嘧啶抗菌活性更强、毒性更低, 因而被广泛地应用于临床, 但第一代三唑类药物抗菌谱窄、生物利用度低并有药物相互作用和耐药性等问题, 已不能满足临床的需要。

伏立康唑 (voriconazole, 商品名 Vfend) 是由美国辉瑞公司开发研制的第二代三唑类广谱抗真菌药。本药于 20 世纪 90 年代初筛选得到, 1995 年进入临床试验, 1996 年进行 III 期临床研究, 2000 年底同时在欧、美提出了新药销售申请, 并于 2002 年 6 月 3 日获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 正式上市批准。该药为氟康唑的衍生物, 其化学结构是在氟康唑结构中加入一个甲基并用氟代嘧啶环取代了三唑环 (伏立康唑和氟康唑的结构式见图 1), 通过上述结构改造, 伏立康唑抗曲霉菌感染活性提高^[1]。

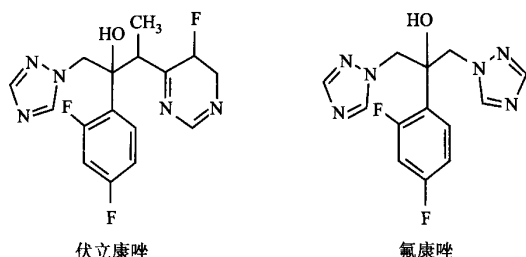


图 1 伏立康唑和氟康唑结构式

1 药理作用^[1,2]

伏立康唑为三唑类抗真菌药, 可抑制真菌细胞色素 P450 介导的 14 α -甾醇的脱甲基作用, 从而抑

制真菌麦角甾醇的合成。麦角甾醇是真菌浆膜的必需组成部分, 在维持细胞膜的流动性、生物调节以及立体结构等方面起着重要作用。麦角甾醇的缺失破坏了真菌细胞的完整性从而导致细胞死亡。

伏立康唑还可抑制 14 α -固醇去甲基酶, 从而阻碍了酵母和哺乳动物细胞的羊毛甾醇去甲基化; 同时抑制某些酵母和丝状菌的 24-亚甲基二氢羊毛甾醇去甲基酶, 因此伏立康唑对部分使用氟康唑无效的真菌有抗菌作用。

2 药效学

伏立康唑口服和静脉给药均有效, 口服具有良好的生物利用度, 体外及体内试验均表明该药具有良好的抗真菌活性。

2.1 体外抗菌活性

体外研究表明: 伏立康唑具有更广的抗菌谱, 对新生隐球菌的抗菌活性优于氟康唑和伊曲康唑, 并对临床上难以治疗的烟曲霉菌感染也有较好的疗效^[3]。

伏立康唑对念珠菌属具有良好的活性, 其 MIC 值 < 0.125 mg/L^[4]。试验发现伏立康唑对白色念珠菌和热带念珠菌的抗菌活性比伊曲康唑和酮康唑高 2 倍, 比氟康唑高 8 倍; 对近平滑念珠菌比伊曲康唑和酮康唑高 4 倍, 比氟康唑高 8 倍; 对光滑念珠菌相似于酮康唑, 比伊曲康唑高 2 倍, 比氟康唑高 8 倍; 伏立康唑对除了光滑念珠菌以外的所有念珠菌属的抗菌活性均高于两性霉素 B 和氟胞嘧啶^[5]。伏立康唑有杀曲霉菌作用, 与伊曲康唑相比, 伏立康唑对所有曲霉菌的 MIC 值较低, 尤其对烟曲霉菌 (占临床曲霉菌的 90%) 杀菌活性最强, 同时对新

生隐球菌、皮炎芽球菌、粗球孢子菌、荚膜组织胞浆菌、波氏假阿利什菌,足分支霉菌有很好的体外抗菌活性^[6]。

2.2 体内抗菌活性^[6]

在由若干念珠菌感染所致的全身性念珠菌病豚鼠实验模型中,伏立康唑抗全身性白色念珠菌的效能与氟康唑和伊曲康唑相当,优于两性霉素B。用同样的动物模型,伏立康唑在治疗由克鲁斯念珠菌、光滑念珠菌和白色念珠菌所致的全身性感染时,优于氟康唑和伊曲康唑。与其他三唑类药物相比,伏立康唑对念珠菌属的抗真菌谱更广,疗效更佳。

在隐球菌属所致肺内感染的豚鼠模型中,伏立康唑具有降低从肺隔离出的新生隐球菌的集落因子的作用,其效能与氟康唑、伊曲康唑相近;在隐球菌属所致大脑内感染的模型中,伏立康唑能降低脑组织中的新生隐球菌的集落因子,与氟康唑、伊曲康唑相近,优于两性霉素B。

在患全身性、肺曲霉菌引起的中性粒细胞减少症/免疫受损豚鼠模型中进行的体内活性实验表明,伏立康唑抗烟曲霉所致全身性曲霉菌病的活性明显强于临床上用于治疗曲霉病的三唑类药物及两性霉素B。

3 临床药代动力学^[6-9]

伏立康唑口服后吸收迅速,血浆达峰时间为1~2h,生物利用度高达96%。食物可影响本药的吸收,使生物利用度降低22%,如进食高脂肪食物则会降低80%左右^[8]。当多剂量给药,且与高脂肪餐同时服用时,伏立康唑的血药峰浓度和给药间期的药时曲线下面积分别减少34%和25%。并且食物使伏立康唑的达峰时间大约延迟到2.5h,因此片剂应在餐后或餐前至少1h服用。胃液pH值改变对本品吸收没有影响。

由于伏立康唑的代谢具有可饱和性,所以表现出非线性药代动力学特点,如AUC增加的比例远大于剂量增加的比例;消除半衰期与剂量有关;并且终末半衰期值不能用于预测伏立康唑的蓄积或清

除。在多剂量口服或静注给药后,该药的平均和最大蓄积浓度分别为单剂量给药的3倍和5倍,并在6d后达稳态血药浓度。给予受试者推荐的负荷剂量(静脉滴注或口服)后,24h内其血药浓度可接近于稳态浓度。本品在儿童中的清除呈线性,所以儿童每千克体重需更大剂量方可达到与成人相似的血药浓度。

伏立康唑给药后广泛分布在机体各组织和体液中,稳态时的分布容积为4.6L/kg,血浆蛋白结合率约为58%,并且不受肝肾功能影响。

伏立康唑通过肝脏P450酶代谢,主要是CYP2C19和CYP3A4,且CYP2C19呈现遗传多态性。例如,弱代谢者一般不需调整给药剂量,然而因肝毒性和视力障碍的不良反应与血药浓度有关,因此弱代谢人群应仔细监测血清氨基转移酶水平。代谢产物主要为N-氧化物,在血浆中占72%,该代谢产物抗菌活性微弱,对伏立康唑的药理作用无显著影响。代谢产物通过尿液排泄,尿中原形药物不到2%。

伏立康唑可经血液透析清除,清除率为121mL/min。4h的血液透析仅能清除少许药物,故血透病人使用伏立康唑时无需调整剂量。赋形剂磺丁倍他环糊精钠(SBECD)在血液透析中的清除率为55mL/min。

年龄和性别对伏立康唑的影响不大,虽然老年和女性患者血药浓度稍高于青年和男性患者,但不用因此调整给药剂量。中度到重度肾功能损害者(血清肌酐>2.5mg/dL)应用本药时可发生赋形剂SBECD的蓄积。中度肝功能不全的患者,伏立康唑的AUC比正常人高3倍以上。体重轻(<40kg)的患者AUC高。因此,伏立康唑静脉给药应根据患者的体重、肝肾功能情况调节给药剂量。

4 药物相互作用^[6,8,9]

伏立康唑通过CYP450同工酶代谢,因此CYP450的诱导剂如利福平、长效巴比妥类及卡马西平可显著降低伏立康唑的血药浓度,应避免与伏立康唑合用。利福布汀和苯妥英对伏立康唑有双向

作用,既提高自身的水平也会降低伏立康唑的水平。

伏立康唑可抑制 CYP3A4 或 CYP2C9,因此干扰经此途径代谢的药物,合用会使这些药物代谢减慢,血药浓度升高,甚至产生药物中毒。西罗莫司、麦角生物碱、特非那丁、阿司咪唑、奎尼丁、匹莫齐特和西沙必利禁与伏立康唑合用,因为这些药物如果血药浓度增加会导致 QT 间期延长或偶尔出现间断扭转型室性心动过速,具有危及生命的可能。伏立康唑与他克莫司、环孢素和华法林合用时,这些药物的剂量需减少,并需监测血药水平或密切观察不良反应。伏立康唑还可抑制磺脲类、他汀类、钙通道拮抗剂、苯二氮草类、质子泵抑制剂、长春花碱的代谢,使其血药浓度增高,合用时这些药物需减量或(和)密切观察其不良反应,并且伏立康唑停用后,需增加这些药物的剂量。

体外研究显示,伏立康唑与沙奎那韦、安普那韦和奈非那韦等蛋白酶抑制剂合用会提高药物各自的水平。本品与非核苷类逆转录酶抑制剂如地拉韦定、依发韦仑和奈韦拉平合用可能会产生双向的药物相互作用。

5 临床研究^[8-11]

美国食品药品监督管理局(FDA)批准伏立康唑适用于治疗侵袭性曲霉病;治疗不能耐受其他药物或其他药物无效的尖端足分支霉(无性繁殖形式波伊德假霉样真菌)和镰孢菌,包括腐皮镰孢菌所致的严重真菌感染。亦可用于治疗对氟康唑耐药的严重侵袭性念珠菌(包括克柔念珠菌)感染。

5.1 念珠菌病

某系列中 91 例系统性念珠菌病接受伏立康唑治疗,其中 48 例初始即应用伏立康唑治疗者临床有效率为 65%,19 例播散性念珠菌病经治疗后 7 例有效,12 例重症系统性克柔念珠菌感染 8 例有效。在 391 例免疫缺陷患者中(绝大部分为艾滋病患者)进行多中心、随机、双盲、双模拟研究中比较了伏立康唑和氟康唑治疗食管念珠菌病的疗效。给药方案均为 200mg,每日 2 次,疗程至临床症状消

失后至少 7d。伏立康唑组和氟康唑组经食管镜检查确定的痊愈率分别为 98.3%和 95.1%,无显著差异。

5.2 曲霉病

伏立康唑获准用于治疗曲霉病,是基于一项欧洲小型标签开放性非对照临床研究和另一项与两性霉素 B 对照的大型多中心随机临床研究。前一项研究中 116 例受曲霉菌侵袭的免疫抑制患者的治愈和部分好转率为 48%。其中以本品初始治疗的 60 例患者中,治愈和好转率为 59%。患者在对其他抗真菌药物治疗无效或不能耐受的情况下,再用本品进行抢救性治疗,治愈和好转率为 38%。后一项研究在确诊为曲霉病、曾一次或多次使用研究中所用药物治疗的 277 例患者中,80%以上为恶性血液病或经干细胞移植者,这些患者随机分组接受伏立康唑(144 例)和两性霉素 B(133 例)治疗。结果,治疗 12 周时,伏立康唑组曲霉病的治愈和部分好转率为 53%,两性霉素 B 组为 32%。伏立康唑组的存活率为 71%,两性霉素 B 组为 58% ($P=0.02$),提示伏立康唑用作侵袭性曲霉病的初始治疗,疗效优于两性霉素 B,并且该研究还表明两性霉素 B 治疗组药物换用率高于伏立康唑组。

5.3 其他真菌感染

伏立康唑已获准用于对其他抗真菌药不能耐受或难治的足放线菌(包括尖端足分支霉和多盲足分支霉)和镰刀菌感染患者。体外试验显示,本品抗尖端足分支霉的活性较强,抗多盲足分支霉的活性稍弱。对 36 例足放线菌感染患者以本品进行抢救性治疗,均获得治愈或好转。6 例尖端足分支霉感染的儿童经本品治疗,5 例显效,1 例无效。有报道称,伏立康唑曾成功治愈由尖端足分支霉(无性繁殖形式为波伊德假霉样真菌)侵袭引起的肺炎及中枢神经系统疾病。一项标签开放的多中心临床研究中,11 例不能耐受其他抗真菌药或难治的镰刀菌感染患者,经本品治疗后 5 例获得满意的临床效果。伏立康唑对镰刀菌属菌株的 MICs 比伊曲康唑低的多。

一项涉及 800 例病人的大型多中心研究比较了

本品和两性霉素 B 在经验治疗持续发热且中性粒细胞减少的病人中的使用情况。结果表明两者有效率相似,但伏立康唑组病人真菌严重感染明显较少($P=0.02$),而两性霉素 B 组的毒性和肾功能损害更加常见。

6 用法用量^[8,9,12,13]

伏立康唑有粉针剂(200mg/支)和片剂(50mg/片、200mg/片)两种剂型。一般治疗在第一个24h先给予负荷剂量,静脉滴注为每12h给药1次,每次6mg/kg;口服给药体重>40kg者为每12h给药1次,每次400mg,<40kg者每12h给药1次,每次200mg。在开始用药24h以后给予维持剂量,静脉注射4mg/kg, bid;或口服给药体重>40kg者200mg, bid, 体重<40kg者100mg, bid。

对于治疗口、咽及食管白色念珠菌病时可口服200mg, bid;或静脉注射3~6mg/kg, bid。顽固性疾病者,以上剂量均可增加50%。

对轻、中度肝硬化者,负荷剂量不变,但维持剂量减半。中、重度肾功能损害者宜采用片剂口服。并且伏立康唑注射液会在肾功能障碍者体内蓄积,因此肌酐清除率(C_{cr})<50mL/min者禁用。老年人应用本品时一般不需调整剂量。

伏立康唑治疗疗程一般视患者用药后的临床和微生物学反应而定,静脉用药的疗程不宜超过6个月。

伏立康唑粉针溶解为注射液后应立即使用或于2~8℃下存放,并应在24h内使用。注射液滴注速度每小时最快不超过3mg/kg,滴注时间须1~2h以上。

伏立康唑禁止与其他药物在同一静脉通路中滴注,不宜与血制品或任何电解质溶液同时滴注,但可与全胃肠外营养液不在同一静脉通路中同时静脉滴注。4.2%的碳酸氢钠注射液为弱碱性,可使伏立康唑在室温储存24h后轻微降解,所以不推荐使用其作为稀释剂。

7 耐药性^[11]

伏立康唑用于临床不久即在临床白色念珠菌分离菌株中出现急性耐药现象。由于所有唑类抗真菌

药均作用于相同的分子靶位(P450LDM),分离菌对多种唑类抗真菌药物的交叉耐药性很常见。体外实验已显示,耐氟康唑的白色念珠菌临床分离株对本品的敏感性降低。同样,实验室分离到的耐伊曲康唑的烟曲霉对本品的敏感性也降低。但由于伏立康唑对白色念珠菌和烟曲霉的MIC很低,因此在临床上可用于治疗这些分离菌株引起的感染。

8 不良反应与安全性^[7,14]

伏立康唑通常耐受良好。最常见的不良反应为可逆性视力障碍,表现为视觉改变、视力模糊、色觉改变或畏光。口服用药者发生率约15%,静脉给药者接近30%。视觉障碍多发生在用药的第1周,以后即使继续用药绝大部分患者的症状可减轻或消失。视觉障碍的发生机制还不清楚,可能与伏立康唑导致视网膜电图波形的振幅变小、视觉范围的减少有关。视觉变化主要发生在给药30min后,并持续大概30min左右。建议在用药后30min内不宜驾驶。

伏立康唑还可引起皮肤反应,发生率为6%左右。使用伏立康唑的患者如接受阳光直接照射可能引发光敏反应,但多为轻度反应,偶可见Stevens-Johnson症、毒性表皮坏死溶离及多形红斑等严重的皮肤反应。因此使用伏立康唑治疗期间应尽量避免强烈的日光直射。

转氨酶水平升高是三唑类药物共有的不良反应。伏立康唑治疗的病人中有13.4%发生转氨酶水平升高。转氨酶升高与伏立康唑血药浓度增加有关,但未见因此停药报道。由伏立康唑引发的肝毒性并导致死亡的情况少有报道。

伏立康唑其他不良反应还有头痛、恶心、呕吐、腹泻、腹痛等。另外,伏立康唑为妊娠D类药物,孕妇不宜使用,并且哺乳期妇女应权衡利弊后再使用。

【参考文献】

[1] Sutton SS. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. Continuing

(下转第60页)

肠末端、盲肠及结肠、食道,亦可累及胃。

近30年来,人类生活的显著变革造成了真菌感染的机会。随着社会的老齡化,广谱抗生素、抗肿瘤药、免疫抑制剂、介入治疗的广泛应用,器官移植的大量开展,尤其是获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的流行,急性侵袭性真菌感染明显增多,而频繁的城市改建或许正是曲霉菌流行的重要因素之一。据我国医院感染监控网分析,医院真菌感染率从1993年至1996年的13.9%上升至1998年至1999年的17.1%,1999年至2000年的24.4%。侵袭性真菌病多发生在有严重基础疾病的患者,预后差,病死率高。念珠菌病病死率30%~40%,曲霉菌病病死率高达50%~100%。由于大气和环境中的真菌可以随呼吸进入肺部,其他部位脏器遭受真菌感染后,病原菌也易经血流进入肺部,所以深部真菌感染以肺部最为常见。值得重视的是,无基础疾病的肺部真菌病的个案报道有所增加,患者多为青壮年,常因直接吸入病原菌而发病。而引起感染的真菌中,白色念珠菌减少,非白色念珠菌

和曲霉菌的比例升高,一些少见的真菌感染亦有所增加,如镰刀霉菌、毛孢子菌属、接合霉等。大量临床资料表明,深部真菌感染的疗效及转归很大程度取决于早期诊治,但深部真菌感染的早期诊断相当困难。

现有的任何一种抗真菌药都不能对所有真菌具有抗菌活性,如氟康唑对克柔念珠菌天然耐药,对丝状真菌不具有抗菌活性;伊曲康唑、伏立康唑对毛霉无效;两性霉素B对葡萄牙念珠菌、土曲菌、毛霉抗菌活性差;卡泊芬净对隐球菌、镰刀霉、接合霉无效。此外,大多数药物对真菌仅有抑菌作用,所需疗程长,通常需数周至数月。而真菌与人体同为真核细胞,长期用药具有相当毒性。由于对真菌感染的不恰当预防性治疗可能起到了筛选天然真菌抗药菌株的作用,导致真菌对结构各异、相互无关联的抗真菌药产生不同程度的耐药性,耐药菌株不断增多。有报道27.3%菌株对氟康唑耐药,19.5%对两性霉素B耐药,16.7%的念珠菌对伊曲康唑耐药。

(上接第50页)

Education Credit, 2003, 28 (4): 268

[2] 王英, 顾军. 伏立康唑抗致病真菌的研究进展. 国外医学皮肤性病学分册, 2002, 28 (4): 268

[3] 曹永兵, 张磊, 王彦, 等. 伏立康唑及其临床应用. 中国新药与临床杂志, 2005, 24 (4): 330

[4] Sabo JA, Abdel2Rahman SM. Voriconazole: a new triazole anti-fungal. AnnPharmacother, 2000, 34 (9): 1032-1043

[5] Hoban DJ, Zhanel GG, Karlowsky JA. In vitro susceptibilities of Candida and Cryptococcus neoformans isolates from blood cultures of neutropenic patients. Antimicrob Agents Chemother, 1999, 43 (6): 1463-1464

[6] 申兰慧, 石涛, 张岩, 等. 新一代广谱抗真菌药伏立康唑. 东南大学学报(医学版), 2004, 23 (1): 62

[7] 张传海, 徐飞. 抗真菌新药伏立康唑. 社区医学杂志, 2005, 3 (11): 30

[8] 崔银珠编译. 第二代三唑类抗真菌药物临床评价. 世界临床药物, 2006, 27 (7): 423-430

[9] 李光辉, 张婴元. 三唑类抗真菌新药伏立康唑. 中国抗感染化疗杂志, 2003, 3 (4): 246-250

[10] Ally R, Schurmann D, Kreisel W, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. Clin Infect Dis, 2001, 33: 1447-1454

[11] 郑艳彬, 吕迁洲. 第二代三唑类抗真菌药伏立康唑. 国外医药-合成药、生化药、制剂分册, 2002, 23 (2): 102

[12] Anon. Products: vfend tablets and infusion. Pharmaceutical, 2002, 269: 317

[13] 沈海蓉, 李中东, 钟明康. 新型抗真菌药伏立康唑. 中国新药与临床杂志, 2004, 23 (5): 310

[14] 冯碧敏, 叶云. 新一代三唑类抗真菌药伏立康唑的药理学性质及临床应用. 泸州医学院学报, 2006, 29 (4): 377-379