

Overview of Voriconazole Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Parameters

Hamid Badali¹,
Afsane Vaezi²,
Narges Aslani²,
Nina Zahedi³,
Mohammad Reza Shiran⁴

¹ Associate Professor, Invasive Fungi Research Centre, Department of Medical Mycology and Parasitology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² PhD Student in Medical Mycology, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ MSc in Medical Mycology, Invasive Fungi Research Centre, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Associate Professor, Immunogenetic Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received November 1, 2015 Accepted March 9, 2015)

Abstract

Voriconazole is an antifungal triazole, approved for management of invasive fungal diseases in patients. It is absorbed during two hours and its serum levels will be above 90%, based on the underlying factors, when the drug is administered orally. Voriconazole shows a proportional increase in an area under the plasma concentration-time curve (AUC), with increasing dose. Plasma protein binding of voriconazole is approximately 60%. Standard doses of the drug and optimal concentration are not predictable due to voriconazole's nonlinear pharmacokinetics, drug-drug interactions, age, and genetic polymorphisms of the cytochrome CYP2C19. Therefore, in order to prevent adverse effects and optimize outcomes, therapeutic drug monitoring is highly suggested. The application of linking pharmacokinetic and pharmacodynamics characteristics provides information about the relationships between antimicrobial *in vitro* susceptibility, dosage, drug concentrations and antimicrobial or toxicological effects. The current review paper presents a comprehensive overview of the relation between pharmacokinetic and pharmacodynamics parameters for voriconazole treatment efficacy.

Keywords: voriconazole, pharmacokinetics, pharmacodynamics, CYP2C19 enzyme

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26(136): 225-235 (Persian).

مروری بر فارماکوکنتیک و فارماکودینامیک وریکونازول

حمید بدلی^۱
افسانه واعظی^۲
نرگس اصلانی^۲
نینا زاهدی^۳
محمد رضا شیران^۴

چکیده

وریکونازول یک تری آزول ضد قارچی است که در درمان افراد مبتلا به بیماری قارچی مهاجمی کاربرد دارد. در صورت مصرف دارو به صورت خوراکی، جذب در مدت دو ساعت صورت می گیرد و غلظت پلاسمایی آن بالای ۹۰ درصد است. با افزایش دوز، وریکونازول یک افزایش چشمگیر در منطقه زیر منحنی زمان-غلظت پلازما (AUC) نشان می دهد. میزان اتصال این آزول به پروتئین های پلازما حدود ۶۰ درصد است. تعیین دوز استاندارد و غلظت مطلوب دارو به علت فارماکوکنتیک غیرخطی وریکونازول، تداخلات دارویی متعدد، سن و پلی مورفسم در ایزوآنزیم CYP2C19 قابل پیش بینی نمی باشد. بنابراین برای جلوگیری از عوارض جانبی دارو و رسیدن به نتیجه ای مطلوب، مانیتورینگ دارو توصیه می شود. ارتباط فارماکوکنتیک و فارماکودینامیک، اطلاعاتی در رابطه با دارو و تاثیر آن در *in vitro*، دوز، غلظت دارو و اثرات ضد میکروبی و یا سم زایی آن فراهم می کند. در مقاله ی حاضر ارتباط پارامترهای فارماکوکنتیک و فارماکودینامیک وریکونازول بر اثر بخشی درمان، مورد بررسی قرار می گیرد.

واژه های کلیدی: وریکونازول، فارماکوکنتیک، فارماکودینامیک وریکونازول، آنزیم CYP2C19

مقدمه

شده است (۲). فاکتورهای متعددی در پاسخ گویی عفونت های قارچی به درمان دخالت دارند؛ از جمله آن می توان از وضعیت سیستم ایمنی بیمار، نوع پاتوژن و حساسیت قارچ عامل بیماری به داروهای موجود و محل عفونت را نام برد. در بسیاری موارد حتی در صورت انتخاب داروی مناسب و شروع درمان به موقع، تغییرات فارماکوکنتیک دارو، تاثیر مستقیمی بر اثربخشی دارو در محل عفونت نداشته و احتمال درمان کامل را کاهش خواهد داد (۳). آزول ها یکی از مهم ترین داروهای

در سال های اخیر عفونت های قارچی مهاجم، عامل مرگ و میر بسیاری در بیماران با نقص سیستم ایمنی (مبتلایان به بدخیمی ها، دریافت کنندگان پیوند، ایدز، نوتروپنی، دریافت کنندگان داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی و شیمی درمانی) بوده است (۱). علی رغم افزایش تنوع داروهای ضد قارچی، اثر بخشی درمان با این داروها در عفونت های قارچی مهاجم رضایت بخش نبوده و میزان مرگ و میر ناشی از این عفونت ها بسته به نوع بیماری و عامل بیماری زا بیش از ۵۰ درصد گزارش

E-mail: mr.shiran@gmail.com

مؤلف مسئول: محمد رضا شیران - ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده پزشکی

۱. دانشیار، مرکز تحقیقات قارچ های مهاجمی، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

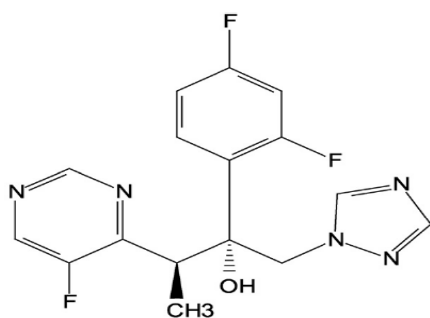
۲. دانشجوی دکتری قارچ شناسی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. کارشناسی ارشد قارچ شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات قارچ های مهاجمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. دانشیار، مرکز تحقیقات ایمونونوتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۸/۱۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۴/۸/۱۲ تاریخ تصویب: ۱۳۹۴/۱۲/۱۹

بررسی پاسخ درمانی موثر می‌باشد. در واقع پارامترهای تاثیرگذار بر منحنی غلظت پلاسمایی و عوامل موثر بر آن را مورد بررسی قرار می‌دهد. وریکونازول با فرمول شیمیایی (2R,3S)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-(5-fluoro-4- (pyrimidinyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butan-2-ol (تصویر شماره ۱)، یک عامل ضد قارچی وسیع الطیف با فعالیت قوی علیه جنس‌های آسپرژیلوس، کاندیدا، کریپتوکوکوس و پاتوزن‌های قارچی در حال ظهور مانند سدوسپوریوم و فوزاریوم است (۱۰، ۱۱).



تصویر شماره ۱: ساختار شیمیایی وریکونازول (۱۳).

وریکونازول چندین سال است که در بالین برای طیف گسترده‌ای از عفونت‌های قارچی مهاجم و فرصت طلب مورد استفاده قرار می‌گیرد. فارماکوکنتیک وریکونازول به دنبال تجویز خوراکی، بولوس داخل وریدی و سوئیچ از داخل وریدی به خوراکی، به صورت تک دوز و تکراری به داوطلبان بالغ سالم و افراد در معرض خطر عفونت‌های قارچی مورد مطالعه قرار گرفته است (۱۲). فارماکوکنتیک داروی وریکونازول وابسته به دوز می‌باشد. در دوز پایین خطی است ولی اگر دوز دارو افزایش یابد و یا دفع دارو به هر دلیلی دچار اشکال شود، کنتیک دارو غیر خطی می‌گردد. پنجره درمانی (Therapeutic index) آن باریک است و غلظت پلاسمایی آن توسط رنج وسیعی از داروها تغییر می‌کند. عوامل متعددی از جمله غلظت پلاسمایی دارو، میزان اتصال به پروتئین، نیمه عمر، حجم توزیع، کلیرنس و متابولیسم دارو، سن و جنس، مواد غذایی و تداخلات

ضد قارچی هستند که در عفونت‌های قارچی مهاجم مورد استفاده قرار می‌گیرند (۴). یکی از پر مصرف‌ترین داروها در این گروه، وریکونازول می‌باشد. وریکونازول با تغییر در ساختار فلوکونازول و جایگزینی حلقه فلوروپیریمیدین برای یکی از گروه‌های آزولی و یک گروه α -متیل اضافه شده به دست می‌آید. وریکونازول از طریق اثر بر فعالیت آنزیم سیتوکروم p450 لانسترویل ۱۴- α دمتیلاز باعث مهار سنتز ارگوسترول می‌شود که نتیجه آن تخلیه ذخایر ارگوسترول و تجمع استرول‌های متیله است که موجب اختلال در ساختمان و عملکرد غشاء سلول می‌شود (۵). دامنه فعالیت ضد قارچی وریکونازول در حال افزایش است. مزیت عمده وریکونازول، فعالیت بالای آن در برابر گونه‌های مختلف آسپرژیلوس می‌باشد (۶، ۷). در حالی که فعالیت متوسطی در مقابل گونه‌های فوزاریوم و سدوسپوریوم دارد و در برابر زایگوماست‌ها از جمله رایزوپوس، موکور و یا لکتیمیا فعالیتی نشان نمی‌دهد (۸). وریکونازول در آسپرژیلوزیس مهاجم به عنوان خط اول درمان در نظر گرفته شده است (۹).

مواد و روش‌ها

در مطالعه حاضر با استفاده از جستجو در بانک‌های اطلاعاتی نظیر Elsevier databases، Google scholar، IranMedex، Magiran، Scopus، Medline، PubMed، MEDLIB Irاندو و SID با استفاده از واژه‌های کلیدی از قبیل وریکونازول، فارماکوکنتیک، فارماکودینامیک، سیتوکروم P450، آنزیم CYP2C19، که در مقالات مرتبط طی سال‌های ۲۰۱۵-۲۰۲۰ استخراج و منتشر شده است، سعی شده مروری در زمینه‌ی ارتباط پارامترهای فارماکوکنتیک و فارماکودینامیک وریکونازول بر اثر بخشی درمان صورت گیرد.

۱. فارماکوکنتیک

فارماکوکنتیک، مطالعه در مورد جذب، توزیع، متابولیسم و دفع یک دارو، هم‌چنین تاثیر دارو بر بدن و

دارویی بر آن موثر می‌باشند. اولین پارامتر موثر در فارماکوکنتیک وریکونازول، غلظت پلاسمایی آن است. غلظت پلاسمایی دارو کاملاً تحت اثر متابولیسم کبدی می‌باشد و در بین بیماران دریافت‌کننده دارو (Intra-patient) و یک بیمار در شرایط مختلف (Inter-patient)، بسیار متغیر است (۱۴). وریکونازول به دو صورت خوراکی و تزریقی تجویز و پس از مصرف دوز منفرد خوراکی ظرف مدت ۲ ساعت جذب می‌شود و دارای Bioavailability (بازدهی بدنی) ۹۶ درصد می‌باشد. کم‌تر از ۲ درصد دارو بدون هیچ تغییری از ادرار دفع می‌گردد، در حالی که ۸۰ درصد متابولیت‌های غیرفعال این دارو توسط ادرار و باقیمانده از طریق مدفوع دفع می‌گردد. وریکونازول برخلاف برخی دیگر از تری آزول‌های ضد قارچی، تحت تاثیر pH معده قرار نمی‌گیرد، ولی غذا در تاخیر جذب دارو نقش دارد و بازدهی بدنی آن را تا ۲۲ درصد کاهش می‌دهد، پس بنابراین توصیه می‌شود با معده خالی مصرف گردد (۱۵). بازدهی بدنی بالا ممکن است اجازه تبدیل بین فرمولاسیون‌های خوراکی و داخل وریدی در زمان مناسب از نظر بالینی را فراهم کند. فارماکوکنتیک غیر خطی وریکونازول به احتمال زیاد به علت اشباع شدن متابولیسم دارو در رابطه با دوز می‌باشد (۱۶). مطالعات متعدد نشان داده است که تنوع در غلظت پلاسمایی وریکونازول و مواجهه سیستمیک بین افراد مختلف، متفاوت است و به ژنوتیپ آنزیم سیتوکروم کبدی P 450 (CYP) بستگی دارد (۱۴). غلظت وریکونازول پس از تجویز متعدد خوراکی، بسته به رژیم درمانی پس از ۷-۵ روز به حالت پایدار (Steady state) می‌رسد (۱۷). برای کاهش زمان رسیدن به حالت پایدار وریکونازول (steady state)، یک دوز نگهدارنده (Loading dose) داخل وریدی ۶ میلی‌گرم/کیلوگرم دو بار در روز و پس از آن، دوز نگهدارنده ۳-۴ میلی‌گرم/کیلوگرم دو بار در روز توصیه می‌شود (۱۷). با این رژیم درمانی، حداکثر غلظت پلاسمایی (C_{MAX}) نزدیک به حالت

پایدار (Steady state) در ۲۴ ساعت اول پس از تجویز، به دست می‌آید که از نظر بالینی مناسب می‌باشد. پروفایل فارماکوکنتیک بزاق نیز دارای یک الگوی مشابه با پلاسمای می‌باشد (۱۳). انتظار می‌رود که اندازه‌گیری وریکونازول در بزاق بتواند یک جایگزین مفید و مناسب برای غلظت پلاسمایی آن به خصوص در نظارت بر درمان باشد که مزیت آن نمونه‌گیری ساده، غیر تهاجمی و بدون درد است و روش مناسبی برای بررسی سطح دارو در بیماران به ویژه کودکان خواهد بود (۱۳). یکی دیگر از عوامل موثر در فارماکوکنتیک وریکونازول، میزان اتصال به پروتئین است. حدود ۵۸ درصد وریکونازول مستقل از دوز و غلظت پلاسمای، به پروتئین اتصال می‌یابد. غلظت وریکونازول در مایع مغزی نخاعی حدود ۵۰ درصد غلظت پلاسمایی و با غلظت بیش‌تر در بافت مغز می‌باشد (۱۸). طی بررسی ۳۲ بیمار نشان داده شد که آلبومین می‌تواند نقش مهمی در اتصال به این دارو ایفا کند. البته برای تایید رابطه بین PPB و سطح آلبومین/ پروتئین، وجود جمعیت مورد مطالعه بزرگ‌تر، ضروری به نظر می‌رسد (۱۹). تفاوت عمده فلوکونازول و وریکونازول در میزان اتصال آن‌ها به پروتئین پلاسمای است (۱۸). مطالعات نشان می‌دهد که تنها بخش آزاد دارو، در دسترس برای فعالیت ضد میکروبی است. بررسی غلظت داروی آزاد نتیجه بهتری از غلظت کل دارو در زمان بررسی ارتباط بین پارامترهای فارماکوکنتیک و فعالیت داخل بدن فراهم می‌کند (۱۸). نیمه عمر وریکونازول یکی دیگر از عوامل موثر در فارماکوکنتیک آن می‌باشد. نیمه عمر (Half-life) مدت زمانی است که نیمی از ماده فعال داروی وارد شده به بدن در پلاسمای یا سرم خون کاهش می‌یابد. به تعریف ساده‌تر، اگر دارویی وارد بدن شود و غلظت پلاسمایی آن دارو به بیشینه خود رسیده باشد مدت زمانی که این مقدار از اوج به نصف این میزان برسد نیمه عمر دارو نام دارد. نیمه عمر دارو تناسب معکوس با کلیرانس (CL) و تناسب مستقیم با حجم توزیع (VD) در داروی تجویز

کلیرانس و متابولیسم وریکونازول از دیگر عوامل موثر در فارماکو کنتیک آن است. متابولیسم این دارو در کبد توسط سیستم آنزیمی سیتوکروم P450 موجود در میکروزوم های کبدی، تحت اثر ایزوآنزیم های آن و از طریق N اکسیداسیون صورت می گیرد. کم تر از ۲ درصد از دوز وریکونازول، بدون تغییر در ادرار دفع می شود. این دارو در اثر متابولیسم اکسیداتیو کبدی به ۸ متابولیت که مهم ترین آن ها Voriconazole N-oxide و هیدروکسی متیل وریکونازول می باشد، تبدیل می شود (۲۲، ۲۳). مهم ترین آنزیم های دخیل در متابولیسم کبدی وریکونازول، CYP2C19 و به میزان کم تر CYP3A4 و CYP2C9 می باشند (۲۴). CYP2C9 و CYP3A4 آنزیم هایی با افینیتی بالا و ظرفیت کم هستند، در حالی که CYP3A4 دارای افینیتی پایین و ظرفیت بالا می باشد. CYP3A4 ممکن است نقش بیش تری در آن دسته از افرادی که فاقد آنزیم CYP2C19 هستند، داشته باشد (۲۴، ۲۵). پلی مورفیسم ژنتیکی آنزیم های سیتوکروم P450 از مهم ترین عوامل در تفاوت فعالیت متابولیک در داروها می باشد. آنزیم CYP2C19 بیش ترین پلی مورفیسم را نشان داده است. سه آلل CYP2C19*1، CYP2C19*2، CYP2C19*3 و CYP2C19*4 ناشی از جهش با جایگزینی یک باز آلی، بیش ترین فراوانی آلل های ناقص شناخته شده در این آنزیم را به خود اختصاص داده اند (۲۶). بررسی انجام شده در یک گروه ۱۰۳ نفره از جمعیت استان مازندران نشان داد که ۹۱ درصد افراد مورد مطالعه دارای آلل CYP2C19*1 بوده اند، در صورتی که در سفید پوستان و فیلیپینی ها، رایج ترین آلل CYP2C19*2 گزارش شده است (۲۷). فنوتایپ های شناخته شده ی آنزیم CYP2C19 شامل:

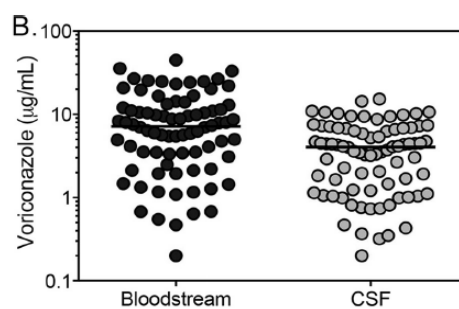
Homozygous Extensive Metabolizers (EMs)

این تایپ فاقد هر نوع جهش می باشد.

Poor Metabolizers (PMs)

جهش در آلل ها، باعث کاهش فعالیت متابولیکی

شده دارد. میانگین نیمه عمر ($t_{1/2}$) برای وریکونازول به صورت تجویز تک و یا متعدد خوراکی یا داخل وریدی در حدود ۶ ساعت است (۱۷). مقدار میانگین $t_{1/2}$ پس از تجویز خوراکی مکرر، بیش تر از تجویز خوراکی تک دوز است (۲۰). پارامتر مهم دیگر در بررسی کنتیک وریکونازول، حجم توزیع می باشد. در واقع توزیع داروها در بافت با یک پارامتر کمی به نام حجم توزیع نشان داده می شود. حجم توزیع یک حجم فرضی از مایعات بدن است که اگر دارو در آن حل شود، غلظتی معادل غلظت پلاسمایی ایجاد می کند. وریکونازول توزیع بافتی گسترده ای دارد. حجم توزیع این دارو حدود ۴/۶ لیتر/کیلوگرم است (۲۰). برای اندازه گیری غلظت دارو در محل عفونت، از نمونه بافتی هموژنیزه شده استفاده می شود. در حالت معمول چون بافت هموژن نمی باشد، دارو در این محل به صورت مساوی توزیع نمی شود. در یک مطالعه، غلظت وریکونازول در ۱۷۳ نمونه CSF اندازه گیری شد. در این مایع بیولوژیکی، غلظت متوسط $2/47 \mu\text{g/ml}$ و محدوده غلظتی از غیر قابل اندازه گیری تا $15/3 \mu\text{g/ml}$ گزارش شد. غلظت وریکونازول در CSF، بیش تر در انتهای محدوده ی غلظتی قرار داشت (تصویر شماره ۲).



تصویر شماره ۲: توزیع وریکونازول در مایع مغزی نخاعی و خون (۲۱).

با این حال، غلظت $>5 \mu\text{g/ml}$ در حدود ۲۱ درصد از نمونه ها مشاهده شد. سطوح خونی مطابقت داده شده با ۸۲ نمونه CSF بررسی شد. در این مطالعه متوسط نسبت CSF/bloodstream، $0/52$ گزارش گردید (محدوده $0-1/22$) (۲۱).

آنزیم و در نتیجه افزایش غلظت سرمی وریکونازول خواهد شد.

Heterozygous Extensive Metabolizers (HEMs) جهش در این تایپ، باعث فعالیت متوسط آنزیم (کمتر از حد نرمال) و در نتیجه غلظت پلاسمایی بیش‌تر وریکونازول در مقایسه با حالت نرمال این آنزیم شده است.

Ultra-Rapid Metabolizer (URMs) :

در این تایپ، جهش باعث افزایش فعالیت آنزیم و در نتیجه کاهش غلظت پلاسمایی وریکونازول در مقایسه با افراد نرمال خواهد شد (۲۲). CYP2C19 حدود ۴ برابر پلی مورفیسم ژنتیکی بیش‌تری در نتیجه مواجهه وریکونازول در مقابل متابولیزکننده‌های ضعیف Poor Metabolizers (PMs) یا Extensive Metabolizers (EMs) از خود نشان می‌دهد (۲۳). پلی مورفیسم ژنتیکی CYP2C19 در ۱۵-۲۰ درصد از جمعیت آسیایی انتظار می‌رود از نوع Poor Metabolizers (PMs) باشد، در حالی که شیوع این آنزیم در میان سفیدپوستان و سیاه‌پوستان ۳-۵ درصد است. در مطالعه‌ی ذکر شده در جمعیت ۱۰۳ نفره در استان مازندران، ۸۴ درصد از این جمعیت دارای ژنوتایپ هموزایگوت $CYP2C19*1/CYP2C19*1$ ، فنوتایپ EM و ۲/۵ درصد با فنوتایپ هتروزایگوت PM گزارش شده‌اند (۲۷). نشان داده شده است که هموزایگوت EM نقش کم‌تری در متابولیسم وریکونازول نسبت به هتروزایگوت EM و PM دارد. مطالعات بالینی نشان است که در PMs، غلظت وریکونازول (AUC_t) ۴ برابر بالاتر از نوع وحشی آن (Extensive Metabolizers) است. از آن‌جا که وریکونازول عمدتاً توسط متابولیسم حذف می‌شود، این احتمال وجود دارد که کلیرانس متابولیک اشباع (saturation of metabolic clearance)، علت غیر خطی بودن فارماکو کنتیک وریکونازول باشد (۲۵، ۲۸، ۲۹). سن و جنس به‌عنوان دیگر عوامل دخیل در فارماکو کنتیک دارو مطرح است. مطالعات

in vivo نشان داد که در دوز مورد استفاده در کودکان زیر ۱۲ سال، فارماکو کنتیک وریکونازول نزدیک به خطی و کلیرانس، سریع‌تر است، در نتیجه برای رسیدن به AUCs مشابه بزرگسالان نیاز به دوز بالاتر می‌باشد (۲۸). در یک بررسی نشان داده شد که برای رسیدن به غلظت حالت پایدار در پلاسم (steady-state) مشابه با بزرگسالان، کودکان زیر ۱۲ سال به دریافت وریدی مکرر دوز نگهدارنده (Loading dose) بیش‌تری نیاز خواهند داشت (۳۰). متابولیسم عبور اول روده‌ای ممکن است یک فاکتور مهم برای بازدهی بدنی (Bioavailability) پایین‌تر وریکونازول در کودکان نسبت به بالغین باشد. بیان یا فعالیت بیش‌تر آنزیم CYP2C19 در کودکان، به عبارت دیگر تفاوت در عملکرد این آنزیم در کودکان و بالغین، می‌تواند در کنتیک وریکونازول در کودکان و بالغین موثر باشد (۳۱). Pfizer و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که با دوز خوراکی تکراری در افراد سالم، میانگین CMAX و AUC_t برای زنان جوان بالاتر از مردان جوان است. ولی تفاوت معنی‌داری بین مردان و زنان سالم مسن مشاهده نشد. متوسط غلظت وریکونازول در بیماران مسن، بیش‌تر از بیماران جوان پس از تزریق داخل وریدی یا خوراکی گزارش شد (۳۰). بنابراین تنظیم دوز بر اساس سن و جنس به منظور درمان بهینه ضروری به نظر می‌رسد.

از دیگر فاکتورهای موثر در فارماکو کنتیک وریکونازول، مواد غذایی و تداخلات دارویی می‌باشند. مواد غذایی مصرف شده می‌تواند تا حدی نقش القایی و یا مهارتی در آنزیم‌های سیتوکروم P450 مسئول در متابولیسم وریکونازول در بیماران مختلف داشته باشد (۳۲). در مطالعه‌ای نشان داده شد که تجویز دوز تکراری وریکونازول با وعده‌های غذایی پرچرب با کاهش مقادیر میانگین CMAX و AUC_t همراه بوده است. بنابراین تجویز دوز خوراکی، ۱ ساعت قبل یا ۱ ساعت بعد از غذا توصیه می‌شود (۳۰، ۵). غلظت پلاسمایی

یک مطالعه با دوز خوراکی تکراری، AUC_{τ} در افراد مبتلا به اختلال کبدی متوسط (Child-Pugh کلاس B)، با توجه به دوز نگهدارنده ۴۰۰ میلی گرم دو بار در روز، در مدت یک روز، مشابه بود، به دنبال آن یک کاهش دوز نگهدارنده ۱۰۰ میلی گرم دو بار در روز به مدت ۷-۲ روز، با دوز نگهدارنده ۲۰۰ میلی گرم دو بار در روز در افراد با عملکرد طبیعی کبد مقایسه شد. وریکونازول حلالیت آبی محدود دارد، فرمولاسیون وریدی آن با استفاده از sulfobutylether- β -cyclodextrin (SBECD) آماده می شود. مطالعات نشان داد تجمع SBECD در بیماران مبتلا به اختلال قابل توجه کلیه (۵۰ میلی لیتر/دقیقه \leq کلیانس کراتینین) وجود دارد (۳۴).

جدول شماره ۱: تداخلات برخی داروها با وریکونازول در مقایسه با فلوکونازول، ایتراکونازول و پسوکونازول

POS	VCZ	ITZ	FLU	
↑	↑	↑	↑	سیکلوسپورین
↑↑	↑↑	↑↑	↑	سیرولیموس
↑↑	↑↑	↑	↑	تاکرولیموس
↑	↑	↑	↑	آتاگوئیست های کانال کلسیم
↑	↑	↑	↑	کیتیدین
?	?	?	↑	ترانس رتینونیک اسید
?	↑	↑	no	پوسولفان
↑	↑	↑	↑	میدازولام
↑↑	↑↑	↑↑	↑	سیمواستاتین
↓ Pos	↓↓↓ Voz	↓ Itz	↓ Flu	ریفامپین
↑	↑↑	↑	↑	فنی توئین
↓ Pos	↑	↓ Itz	no	امپرازول

FLU: فلوکونازول، ITZ: ایتراکونازول، VCZ: وریکونازول، POS: پسوکونازول

۲. فارماکودینامیک

فارماکودینامیک مطالعه تاثیرات فیزیولوژیک داروها بر بدن و سایر میکروارگانیسم ها است. علاوه بر این، ساز و کار اثر داروها و تاثیر غلظت دارو بر اثر دارو، از مباحث مورد بحث در فارماکودینامیک است. در واقع فارماکودینامیک ارتباط بین مواجهه دارو، پیامد، بررسی اثر ضد میکروبی دارو در رابطه با مهارکنندگی یا کشندگی آن، میزان کشندگی در طول زمان، مدت زمان اثرات ضد میکروبی و سرعت گسترش جهش های مقاوم را مورد بررسی قرار می دهد.

داروی وریکونازول به طرز چشمگیری پس از مصرف داروهایی از جمله فنوباریتول، ریفامپین، ریفابوتین، فنی توئین و کاربامازوپین کاهش می یابد، زیرا این داروها کلیانس کبدی وریکونازول را افزایش می دهند. هم چنین در اثر مصرف داروهایی مثل امپرازول، سایمتیدین، اریترومايسين و ایندیناوير، غلظت پلاسمایی وریکونازول افزایش می یابد (۳۳). بنابراین تجویز همزمان با این عوامل منع مصرف دارد. بروز اختلالات بینایی، عصبی، آنسفالوپاتی، عوارض قلبی و پوستی از جمله سندرم استیون جانسون، نکروزیس اپیدرمی سمی و اریتم مولتی فرم از اثرات سمی افزایش غلظت پلاسمایی وریکونازول در بیماران دریافت کننده دارو گزارش شده است. عوارض جانبی جدی، از جمله هپاتیت و نارسایی کبدی برق آسا، گزارش شده است (۳۰). بنابراین نظارت بر آنزیم های کبدی در طی درمان ضروری می باشد. انتظار می رود ژنوتیپ CYP2C19 و یا تجویز همزمان داروهایی که فعالیت CYP2C19 یا CYP3A4 را تحت تاثیر قرار می دهند، بر غلظت پلاسمایی وریکونازول اثر گذار باشند (۲۹،۲۳). جدول شماره ۱، به طور مختصر تداخلات برخی داروها را با وریکونازول در مقایسه با فلوکونازول، ایتراکونازول و پسوکونازول نشان داده است.

نقش بیماری های کبدی و کلیوی در فارماکوکنتیک وریکونازول

فارماکوکنتیک وریکونازول در بیماران مبتلا به درجات مختلف کبدی و نارسایی کلیوی (اثرات بیماری در فارماکوکنتیک) مورد مطالعه قرار گرفته است. تجویز دوز خوراکی منفرد وریکونازول (۲۰۰ میلی گرم) در بیماران مبتلا به نارسایی کبدی خفیف (Child-Pugh کلاس A) و یا متوسط (Child-Pugh کلاس B) منجر به مقدار ۳/۲ برابر بالاتر AUC_{τ} در مقایسه با افراد با عملکرد طبیعی کبد می شود (۳۰).

در مورد بیماران با نارسایی شدید کبدی (Child-Pugh کلاس C)، اطلاعاتی در دست نیست. در

پارامترهایی مانند غلظت (MIC / CMAX)، منحنی زمان-کشدگی و PAFEs برای توصیف اثر ضد قارچ استفاده می‌شود. گسترده‌ترین مطالعه فارماکودینامیک داروهای ضد قارچی بر روی فلوکونازول صورت گرفته است (۳۵). داده‌های فارماکودینامیک داروهای ضد قارچی قدیمی و جدید در حال گردآوری است. همانند آنتی‌بیوتیک‌ها در عفونت‌های آنتی‌باکتریال، پیش‌بینی اثرات کلینیکی داروهای ضد قارچی بر اساس پارامترهای فارماکودینامیکی در درمان بهینه موثر خواهد بود. در شرایط *in vitro*، در بیش‌تر موارد تنها از یک پارامتر واحد فارماکودینامیک، MIC دارو، استفاده می‌شود. روش استاندارد میکرو و ماکرو دایلوژن (CLSI M38-A) برای بررسی حساسیت دارویی قارچ‌ها در سال‌های اخیر گسترش یافته است (۳۶). اطلاعات جمع‌آوری شده از حساسیت داروهای ضد قارچی در شرایط *in vitro* دارای محدودیت می‌باشد، زیرا MIC تنها یک نقطه در زمان را فراهم می‌کند، در حالی که اندازه‌گیری اثر استاتیک ضد میکروبی به صورت متوسط تعریف شده است. از دیگر پارامترهای فارماکودینامیک، اثر پس از مصرف داروی ضد قارچی (Post-Antifungal Effect) یا PAFE می‌باشد. PAFE به سرکوب مداوم و جلوگیری از رشد مجدد قارچ در نتیجه‌ی مواجهه‌ی کوتاه مدت بعد از حذف داروی ضد قارچی اشاره دارد. آگاهی از این پارامتر می‌تواند در تجویز دوز درمانی موثر، مفید باشد (۳۷، ۳۸). ارتباط بین فارماکوکنتیک و فارماکودینامیک فارماکودینامیک به طور خلاصه اثر دارو بر بدن است، در حالی که فارماکوکنتیک، تاثیر بدن بر دارو را بررسی می‌کند. ارتباط فارماکوکنتیک و فارماکودینامیک اطلاعاتی در مورد رابطه‌ی بین دارو و حساسیت آن در *in vitro* دوز، غلظت دارو در بدن و اثرات ضد میکروبی و یا سم‌زایی آن فراهم می‌کند. این متغیرها برای عوامل آنتی‌باکتریال به خوبی شناخته شده اما ویژگی‌های فارماکوکنتیک/فارماکودینامیک برای عوامل ضد

قارچی کاملاً مشخص نشده است. اهمیت شناخت این ویژگی‌ها بر اساس دوز و تجویز دارو در حال افزایش است. ارتباط فارماکوکنتیک و فارماکودینامیک برای تعریف دوز مناسب ضد میکروبی و پیش‌بینی اثربخشی درمان ضد قارچی مفید می‌باشد. Andes و همکاران در بررسی پارامتر فارماکوکنتیک/فارماکودینامیک وریکونازول نشان دادند که اگر MIC/AUC₂₄ داروی آزاد در محدوده ۲۰ باشد، دوز خوراکی ۲۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز می‌تواند برای درمان عفونت‌های ناشی از کاندیدا آلیکنس در مدل موشی با MIC برابر با ۰/۲۵ میکروگرم/میلی لیتر موفقیت آمیز باشد (۳۹). هم‌چنین Nailor و همکاران نشان دادند که در تری‌آزول‌ها نسبت AUC/MIC در محدوده ۲۵ یا بیش‌تر می‌تواند اثر خوبی علیه کاندیدازیس تهاجمی داشته باشد (۴۰). اثر وریکونازول در شرایط *in vitro* بر روی ۴ ایزوله کلینیکی آسپرژیلوس فومیگاتوس با MIC در محدوده ۰/۱۲۵ تا ۲ μg/ml در یک موش نوتروپنیک با آسپرژیلوزیس منتشره بررسی شد. سه ایزوله از ۴ ایزوله دارای جهش‌های TR/L98H، M220 و G54W بودند. وریکونازول به صورت خوراکی، یک بار در روز و به مدت دو هفته تجویز شد. دوز خوراکی تجویز شده ۸۰-۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن بود. در این مطالعه، یک نتیجه بهتری در ناحیه زیر منحنی زمان-غلظت بیش‌تر از ۲۴ ساعت، در حالت پایدار (steady-state) نسبت به MIC دیده شد (AUC/MIC ratio). هم‌چنین نسبت AUC برای دارو با غلظت آزاد بر MIC یک رابطه واضح با اثر بخشی درمان نشان داد (AUC/MIC ratio) (۲۴h f) (۴۱). در مطالعات انجام شده در این زمینه، پارامترهای فارماکوکنتیک فارماکودینامیک وریکونازول شناسایی شده‌اند. این پارامترها برای داروهای در یک گروه، مشابه هستند. غلظت پلاسمایی وریکونازول از جمله عوامل موثر در فارماکوکنتیک آن می‌باشد که خود، تحت اثر عوامل گوناگون از جمله سن، جنس، وزن، اختلالات کبدی و

در داروی آزاد برای همه ایزوله‌های با حساسیت مختلف به وریکونازول مشابه است. در واقع، تجربیات بالینی و مطالعات اخیر نتایج به دست آمده را تایید می‌کند. مطالعات بالینی در تایید و اعتبار بخشیدن بیش تر رویکرد فارماکو کنتیک/فارماکودینامیک مفید خواهد بود.

ژنوتیپ آنزیم CYP2C19 بسیار متغیر است. بهترین راه برای پیش بینی اثر درمانی وریکونازول، بررسی پارامتر فارماکو کنتیک/فارماکودینامیک می‌باشد که بررسی نسبت AUC24/MIC بسیار کمک کننده است. به علت فارماکو کنتیک غیرخطی وریکونازول، نسبت AUC24/MIC

References

1. Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, Nicolau J, Coignard B, Tattevin P, et al. Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010. *Emerg Infect Dis* 2014; 20(7): 1149-1155.
2. Pfaller MA. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am J Med* 2012; 125(1 Suppl): S3-13.
3. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(1): 24-34.
4. Badali H, Vaezi A, Haghani I, Yazdanparast SA, Hedayati MT, Mousavi B, et al. Environmental study of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* with TR34/L98H mutations in the *cyp51A* gene in Iran. *Mycoses* 2013; 56(6): 659-663.
5. Leveque D, Nivoix Y, Jehl F, Herbrecht R. Clinical pharmacokinetics of voriconazole. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27(4): 274-284.
6. Zarei F, Mirhendi H, Fakhim H, Geramishoar M. The first case of onychomycosis due to *Aspergillus uvarum* (section Nigri). *Mycoses* 2015; 58(4): 239-342.
7. Nabili M, Shokohi T, Moazeni M, Khodavaisy S, Aliyali M, Badiee P, et al. High Prevalence of Clinical and Environmental Triazole Resistant *Aspergillus fumigatus* in Iran: Is It a Challenging Issue? *J Med Microbiol* 2016 March 23; doi: 10.1099/jmm.0.000255.
8. Vaezi A, Moazeni M, Rahimi MT, de Hoog S, Badali H. Mucormycosis in Iran: a systematic review. *Mycoses* 2016 February 15; doi: 10.1111/myc.12474.
9. Badali H, Fakhim H, Zarei F, Nabili M, Vaezi A, Poorzad N, et al. *In vitro* activities of five antifungal drugs against opportunistic agents of *Aspergillus Nigri* Complex. *Mycopathologia* 2016; 181(3-4): 235-240.
10. Yazdanparast SA, Khodavaisy S, Fakhim H, Shokohi T, Haghani I, Nabili M, et al. Molecular characterization of highly susceptible *candida africana* from Vulvovaginal Candidiasis. *Mycopathologia* 2015; 180(5-6): 317-323.
11. Badali H, Alian S, Fakhim H, Falahatinejad M, Moradi A, Mohammad Davoudi M, et al. Cryptococcal meningitis due to *Cryptococcus neoformans* genotype AFLP1/VNI in Iran: a review of the literature. *Mycoses* 2015; 58(12): 689-693.
12. Wang T, Chen S, Sun J, Cai J, Cheng X, Dong H, et al. Identification of factors influencing the pharmacokinetics of voriconazole and the optimization of dosage regimens based on Monte Carlo simulation in patients with invasive fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69(2): 463-470.

-
13. Michael C, Teichert J, Preiss R. Determination of voriconazole in human plasma and saliva using high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2008; 865(1-2): 74-80.
 14. Trifilio S, Pennick G, Pi J, Zook J, Golf M, Kaniecki K, et al. Monitoring plasma voriconazole levels may be necessary to avoid subtherapeutic levels in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cancer* 2007; 109(8): 1532-1535.
 15. Pascual A, Csajka C, Buclin T, Bolay S, Bille J, Calandra 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. *Clin Infect Dis* 2012; 55(3): 381-390.
 16. Lat A, Thompson GR 3rd. Update on the optimal use of voriconazole for invasive fungal infections. *Infect Drug Resist* 2011; 4: 43-53.
 17. Purkins L, Wood N, Greenhalgh K, Allen MJ, Oliver SD. Voriconazole, a novel wide-spectrum triazole: oral pharmacokinetics and safety. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56 Suppl 1: 10-16.
 18. Troke PF, Hockey HP, Hope WW. Observational study of the clinical efficacy of voriconazole and its relationship to plasma concentrations in patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(10): 4782-4788.
 19. Vanstraelen K, Wauters J, Vercammen I, Loor HD, Lagrou K, Annaert P, et al. Impact of hypoalbuminemia on plasma protein binding characteristics of voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(11): 6782-6789.
 20. Johnson HJ, Han K, Capitano B, Blisard D, Husain S, Linden PK, et al. Voriconazole pharmacokinetics in liver transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(2): 852-859.
 21. Wiederhold NP, Pennick GJ, Dorsey SA, Furmaga W, Lewis JS, Patterson TF, et al. A reference laboratory experience of clinically achievable voriconazole, posaconazole, and itraconazole concentrations within the bloodstream and cerebral spinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(1): 424-431.
 22. Ikeda Y, Umemura K, Kondo K, Sekiguchi K, Miyoshi S, Nakashima M. Pharmacokinetics of voriconazole and cytochrome P450 2C19 genetic status. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75(6): 587-588.
 23. Wang G, Lei HP, Li Z, Tan ZR, Guo D, Fan L, et al. The CYP2C19 ultra-rapid metabolizer genotype influences the pharmacokinetics of voriconazole in healthy male volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65(3): 281-285.
 24. Weiss J, Ten Hoevel MM, Burhenne J, Walter-Sack I, Hoffmann MM, Rengelshausen J, et al. CYP2C19 genotype is a major factor contributing to the highly variable pharmacokinetics of voriconazole. *J Clin Pharmacol* 2009; 49(2): 196-204.
 25. Matsumoto K, Ikawa K, Abematsu K, Fukunaga N, Nishida K, Fukamizu T, et al. Correlation between voriconazole trough plasma concentration and hepatotoxicity in patients with different CYP2C19 genotypes. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34(1): 91-94.
 26. Shahabi-Majd N, Hashemi-Soteh SMB, Habashi B, Shiran MR. Frequencies of two CYP2C19 defective alleles (CYP2C19*2, and *3) among Iranian population in Mazandaran Province. *Res Mol Med* 2013; 1(1): 17-21.

27. Hashemi-Soteh S, Shahabi-Majd N, Gholizadeh A, Shiran M. Allele and genotype frequencies of CYP2C9 within an Iranian population (Mazandaran). *Genet Test Mol Biomarkers* 2012; 16(7): 817-821.
28. Roffey SJ, Cole S, Comby P, Gibson D, Jezequel SG, Nedderman AN, et al. The disposition of voriconazole in mouse, rat, rabbit, guinea pig, dog, and human. *Drug Metab Dispos* 2003; 31(6): 731-741.
29. Sandherr M, Maschmeyer G. Pharmacology and metabolism of voriconazole and posaconazole in the treatment of invasive aspergillosis review of the literature. *Eur J Med Res* 2011; 16(4): 139-144.
30. Pfizer Inc. Lable: voriconazole for injection, tablets, oral suspension: LAB-0271-12; 2005 March.
31. Johnson TN, Salem F, Jamei M, Rostami-Hodjegan A. Prediction of Voriconazole Non-linear Pharmacokinetics Using a Paediatric Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling Approach. *Clin Pharmacokinet* 2015; 54(5): 567-568.
32. Wang T, Xie J, Wang Y, Zheng X, Lei J, Wang X, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Oral Voriconazole in Patients with Invasive Fungal Infections. *Pharmacotherapy* 2015; 35(9): 797-804.
33. Saad AH, DePestel DD, Carver PL. Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants. *Pharmacotherapy* 2006; 26(12): 1730-1744.
34. Hoffman HL, Rathbun RC. Review of the safety and efficacy of voriconazole. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11(3): 409-429.
35. Sudan A, Livermore J, Howard SJ, Al-Nakeeb Z, Sharp A, Goodwin J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluconazole for cryptococcal meningoencephalitis: implications for antifungal therapy and *in vitro* susceptibility breakpoints. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(6): 2793-2800.
36. Vaezi A, Haghani I, Mohammad Davoudi M, Mousavi B, Ansari S, Noshak MA, et al. Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus* isolates. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2013; 23(103): 121-137 (Persian).
37. Chryssanthou E, Sjolín J. Post-antifungal effect of amphotericin B and voriconazole against *Aspergillus fumigatus* analysed by an automated method based on fungal CO₂ production: dependence on exposure time and drug concentration. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54(5): 940-943.
38. Manavathu EK, Ramesh MS, Baskaran I, Ganesan LT, Chandrasekar PH. A comparative study of the post-antifungal effect (PAFE) of amphotericin B, triazoles and echinocandins on *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans*. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53(2): 386-389.
39. Andes D, Marchillo K, Stamstad T, Conklin R. *In vivo* pharmacodynamics of a new triazole, ravuconazole, in a murine candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(4): 1193-1199.
40. Nailor MD, Chandrasekar PH. Antifungal drugs: predicting clinical efficacy with pharmacodynamics. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2009; 2(4): 373-379.
41. Mavridou E, Bruggemann RJ, Melchers WJ, Verweij PE, Mouton JW. Impact of cyp51A mutations on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of voriconazole in a murine model of disseminated aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(11): 4758-4764.