

基于伏立康唑血药浓度监测的药物相互作用研究

鲁虹 史群志 李玲 刘芳群*
(长沙市中心医院药学部, 长沙 410004)

摘要: **目的** 临床药师通过治疗药物监测 (TDM) 手段, 研究利福平和伏立康唑之间的药物相互作用。**方法** 基于利福平和伏立康唑联用, 及停用利福平后使用伏立康唑这两类患者的伏立康唑血药浓度监测情况, 揭示利福平和伏立康唑间的药物相互作用强度与持续时间。**结果** 18 例利福平和伏立康唑联用患者, 94.44% 患者的伏立康唑血药浓度低于有效治疗浓度范围下限 (1.0mg/L), 其中 72.22% 患者低于定量下限 0.16mg/L; 19 例停用利福平后再使用伏立康唑的标本中, 停药 6d 内伏立康唑血药浓度小于 1.0mg/L 共 12 例, 占总例数的 63.16%, 占停药 6d 内例数的 91.67%; 停药 7d 及以上伏立康唑血药浓度大于 1mg/L 的 5 例, 占总例数的 26.32%, 占停药 7d 及以上例数的 83.33%。**结论** 利福平会严重降低伏立康唑血药浓度, 在停用利福平第 7d 起伏立康唑血药浓度很可能才上升有效浓度范围, 因此临床上应避免伏立康唑与利福平联用。临床药师借助 TDM 成功干预了有临床意义的药物相互作用, TDM 是临床药师参与药物治疗的有效技术手段。

关键词: 治疗药物监测; 利福平; 伏立康唑; 血药浓度

中图分类号: R978.5; R978.3 **文献标志码:** A

The study on drug interactions based on therapeutic drug monitoring of voriconazole

Lu Hong, Shi Qun-zhi, Li Ling and Liu Fang-qun
(Department of Pharmacy, Changsha Central Hospital, Changsha 410004)

Abstract Objective Clinical pharmacists studied drug interactions between rifampicin and voriconazole by therapeutic drug monitoring (TDM). **Methods** The drug interactions between rifampicin and voriconazole were revealed based on the monitoring of serum concentrations of voriconazole in patients with rifampicin and after the discontinuation of rifampicin. **Results** In 18 patients with rifampicin combined with voriconazole, the voriconazole serum concentrations of 94.44% of patients were lower than the limit of effective treatment concentration (1.0mg/L), of which 72.22% were lower than the quantitative limit of 0.16mg/L. Among the 19 cases of patients who used voriconazole after rifampin was discontinued, the voriconazole serum concentrations of 12 patients were less than 1.0mg/L within six days of discontinuation, accounting for 63.16% of the total cases and 91.67% of the six-day cases. The voriconazole serum concentrations of five patients were greater than 1mg/L for seven days and above after rifampicin was discontinued, accounting for 26.32% of the total cases and 83.33% of the cases of seven days and above. **Conclusion** Rifampicin seriously reduced the serum concentrations of voriconazole, and it is very likely that the voriconazole serum concentrations increased into the effective concentration range after discontinuation of rifampicin on the seventh day, and thus the combination of voriconazole and rifampicin should be avoided in clinical practice. With the help of TDM, clinical pharmacists successfully interfered with clinically meaningful drug interactions. TDM is an effective

收稿日期: 2018-07-23

作者简介: 鲁虹, 女, 生于 1984 年, 硕士, 主管药师, 主要从事治疗药物监测和临床药学工作, E-mail: 1430368@qq.com

* 通讯作者, E-mail: lfq811@qq.com

technique for clinical pharmacists to participate in drug therapy.

Key words Therapeutic drug monitoring (TDM); Rifampicin; Voriconazole; Serum concentration

伏立康唑属于第二代三唑类抗真菌药物, 具有抗菌谱广, 抗菌效果强的特点, 尤其对于侵袭性曲霉、氟康唑耐药的念珠菌 (如克柔念珠菌等) 所致感染疗效好^[1], 目前伏立康唑已成为治疗曲霉病的首选药物^[2]。伏立康唑主要通过肝脏代谢, 同时抑制肝细胞色素 P450 系统^[3] 酶, 易发生药物相互作用, 具有非药代动力学特点, 且伏立康唑血药浓度与临床疗效、毒性反应有关联性, 剂量调整可能明显提高临床疗效, 而毒性反应发生率较低, 因此推荐对伏立康唑进行治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM)^[34]。临床药师通过伏立康唑 TDM 鉴别有临床意义的药物相互作用, 为临床治疗决策提供客观依据, 提高干预成功率。

1 临床资料与方法

1.1 研究对象

2016 年 3 月—2018 年 6 月在长沙市中心医院住院的成人患者所有患者均使用注射用伏立康唑 (丽珠制药), 同时联用利福平, 或在停用利福平后开始使用注射用伏立康唑。

并用药物: 患者同时使用的药物包括抗结核药 (异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、链霉素、阿米卡星、左氧氟沙星、莫西沙星), 护肝药 (复方益肝灵、还原型谷胱甘肽、促肝细胞生长素、复方二氯醋酸二异丙胺), 质子泵抑制剂 (奥美拉唑、泮托拉唑), 抗感染药物 (美罗培南、头孢哌酮/三唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦、利奈唑胺、万古霉素), 止血药 (白眉蛇毒血凝酶、尖吻蝮蛇血凝酶、垂体后叶素、酚磺乙胺、氨甲环酸), 化痰止咳药 (氨溴索、多索茶碱)。

患者的纳入标准包括: 至少测定 1 次伏立康唑血药谷浓度。排除标准包括: 年龄在 15 岁以下; 在使用伏立康唑的同时, 合并使用以下任何一种药物: 阿司咪唑, 西沙比利, 匹莫齐特、奎尼丁、特非那定、卡马西平、苯巴比妥、依非韦伦、麦角胺、二氢麦角胺、利福布汀、依托那韦、圣约翰草、西罗莫司、环孢素、他克莫司的患者。

1.2 伏立康唑血药浓度监测

在静脉给予注射用伏立康唑负荷剂量后的第 2 天或给予维持剂量后的第 5~6 天, 即伏立康唑血药浓度达稳态时开始监测血浆谷浓度于并在下次用药前 0.5h 血采集患者静脉全血 2mL, 置于抗凝管

中, 以转速 3000r/min 离心 5min, 取出上层血浆行测定伏立康唑血药浓度。采用高效液相色谱仪 (岛津 LC-20 津) 测定, 其色谱条件如下: 色谱柱 Diamonsil C₁₈(200mm×4.6mm, 5μm), 流动相: 乙腈: 20mmol/L 磷酸二氢钾 (38:62), 流速: 1.0mL/min, 柱温: 35℃, 检测波长: 256nm, 进样量: 20μL。

2 结果

2.1 患者资料

2.1.1 注射用伏立康唑与利福平联用患者

2016 年 3 月—2018 年 6 月我院共收到注射用伏立康唑与利福平联用的患者 18 例, 共 18 例标本, 患者年龄最大 78 岁, 最小 28 岁, 平均年龄 (58.06±12.47) 岁, 男:女=8:1, 其中 15 名患者伏立康唑用法用量为 0.2g Q12h, 2 名患者伏立康唑用法用量为第 1 天 0.3g Q12h, 第 2 天调整为 0.2g Q12h, 1 名患者伏立康唑用法用量为 0.3g Q12h, 注射用伏立康唑使用时间最长达 56d, 最短 4d, 平均使用 (15.67±15.59)d。

2.1.2 停用利福平后使用注射用伏立康唑的患者

2016 年 3 月—2018 年 6 月共收到停用利福平后开始使用注射用伏立康唑血药浓度测定的患者 14 名, 共 19 例。患龄最大年龄 68 岁, 最小 21 岁, 平均年龄 (48.67±17.02) 岁, 男:女=13:1, 其中 10 名患者伏立康唑用法用量为 0.2g Q12h, 2 名患者伏立康唑用法用量为 0.1g Q12h, 2 名患者伏立康唑用法用量为第 1 天 0.3g Q12h, 第 2 天调整为 0.2g Q12h, 注射用伏立康唑使用时间最长达 30d, 最短 5d, 平均使用 (18.39±8.40)d。

2.2 伏立康唑血药浓度测定结果

2.2.1 与利福平联用

伏立康唑血药浓度监测结果: 与利福平联用的标本 18 例, 伏立康唑血药浓度监测结果如表 1。

2.2.2 停用利福平后加用使用注射用伏立康唑

表 1 注射用伏立康唑与利福平联用时, 伏立康唑血药谷浓度分布情况

Tab. 1 The distribution of voriconazole blood concentration when voriconazole for injection combined with rifampicin		
浓度 (mg/L)	例数	构成比 /%
低于定量下限 (< 0.16)	13	72.22
0.16 ~ 1.0	4	22.22
> 1.0	1	5.56
合计	18	100.0

伏立康唑血药浓度监测结果：停用利福平后开始使用注射用伏立康唑，伏立康唑血药浓度测定共

表 2 停用利福平后开始使用注射用伏立康唑，伏立康唑血药谷浓度分布情况

Tab. 2 The distribution of voriconazole blood concentration, when voriconazole for injection began after rifampicin was discontinued

浓度 / (mg/L)	例数 (构成比 / %)		
	停用 3d 内	停用 4~6d	停药 7d 及以上
低于定量下限 (< 0.16)	3(15.79%)	5(26.32%)	1(5.26%)
0.16 ~ 1.0	1(5.26%)	3(15.79%)	0
> 1.0	1(5.26%)	0	5(26.32%)
合计	5(26.32%)	8(42.10%)	6(31.58%)

19 例，具体监测结果如表 2。

3 讨论

3.1 利福平对伏立康唑的代谢诱导作用

体外试验^[5]表明，伏立康唑转化为 N-氧化物经肝脏 CYP2C19、CYP2C9 和 CYP3A4 酶代谢，其中 CYP2C19 作用最大，CYP2C9 作用最小。因此，与这些酶的底物、诱导剂或抑制剂联用时，很可能影响伏立康唑的血药浓度。利福平是抗结核治疗的一线治疗药物，是细胞色素 P-450 氧化酶和 P-糖蛋白运输系统的强诱导剂^[6]，对 CYP3A、CYP1A2、CYP2C 和 CYP2D6 均存在酶诱导作用^[7]，导致其与很多药物存在明显的相互作用。注射用伏立康唑 (商品名：威凡) 药品说明书中明确指出使用利福平 (600mg Qd) 可使伏立康唑的 C_{max} 和 AUC 分别下降 93% 和 96%，禁止两者合用。研究亦证实口服伏立康唑 (200mg Bid, 2 周) 的健康男性合用利福平 (600mg Qd, 2 周) 或利福布汀 (300mg Qd, 2 周) 可显著降低伏立康唑稳态血药浓度，其 AUC 分别降低了 95.5% 和 78.2%；在合用利福平时，双倍剂量的伏立康唑也不能恢复到无利福平时的 C_{max} 、AUC 水平，利福平与伏立康唑合用可导致伏立康唑浓度降低、利福平浓度上升至毒性水平^[8]。1 例患者第一天予以伏立康唑 400mg 后，第二天血药峰浓度和 AUC 测定结果分别为 3.97mg/L 和 27.4 hmg/L，在使用伏立康唑 36d 和利福平 30d 治疗后，该患者伏立康唑体内暴露量下降 99%，血药峰浓度和 AUC 分别下降为 0.038mg/L 和 0.145mg/(L·h)^[9]。

本研究收到与利福平联用的伏立康唑血药浓度监测标本共 18 例，其中小于 1.0mg/L 的高达 94.44%，且低于伏立康唑定量下限 (< 0.16mg/L) 的占 72.22%，仅 1 例患者伏立康唑血药浓度大于 1mg/L。由此可见利福平会明显降低伏立康唑血药浓度，使

患者血药浓度低于有效浓度范围下限。目前许多研究基于各自的研究结果对 C_{min} 目标浓度范围下限作了推荐，已有文献报道的包括 1、1.5、1.7、2、2.05 和 2.2mg/L^[10]。虽然各研究的 C_{min} 推荐值差异较大，但有效浓度范围下限最低推荐值为 1mg/L，本研究中 72.2% 的患者在伏立康唑与利福平联用时，伏立康唑血药浓度小于 0.16mg/L，导致临床治疗失败的可能性增大。

3.2 利福平对伏立康唑的代谢诱导作用持续时间

利福平是较强的肝药酶诱导剂，利福平停药后，该诱导作用仍持续 2 周后才能使药物代谢逐渐恢复至正常水平^[7,11]，亦有研究指出利福平酶诱导作用在停用利福平 9d 后能恢复至基线水平^[12]。本研究共收到停用利福平后开始使用注射用伏立康唑，进行伏立康唑血药浓度监测的患者 14 名，19 例标本，其中伏立康唑血药浓度小于 1.0mg/L 的共 13 例，占总例数的 68.42%，其中低于伏立康唑定量下限 (< 0.16mg/L) 的 9 例，占总例数 47.37%，浓度大于 1mg/L 的 6 例，占总例数 31.58%；停用利福平 6d 内伏立康唑血药浓度小于 1.0mg/L 共 12 例，占停药 6d 内例数的 92.31%，其中低于定量下限 (< 0.16mg/L) 的 8 例，占停药 6d 内例数的 61.54%；而停药 7d 及以上伏立康唑血药浓度大于 1mg/L 的 5 例，占总例数的 26.32%，占停药 7d 及以上例数的 83.33%。14 名患者中有 1 名患者在停用利福平 4d 时，伏立康唑血药浓度仅 0.185mg/L，3d 后即停用利福平 7d 时，复查伏立康唑血药浓度已上升至 1.38mg/L；另 1 名患者在停用利福平第 2 天时伏立康唑血药浓度 0.6mg/L，1 周后即停药利福平第 8 天时，复查伏立康唑血药浓度已上升至 2.14mg/L。本研究数据显示停用利福平 7d 及以上时，伏立康唑血药浓度才能上升至有效浓度范围下限，这与文献报道中利福平对伏立康唑血药浓度的影响时间相似^[13]。

4 结论

本研究通过借助血药浓度监测，探讨利福平对伏立康唑血药浓度的影响和影响持续时间，结果表明利福平和伏立康唑联用时，94.44% 的患者伏立康唑血药浓度低于有效治疗浓度范围 (1.0~5.5mg/L) 下限，其中 72.22% 的患者伏立康唑血药浓度低于定量下限 0.16mg/L，导致伏立康唑无法发挥疗效；在停用利福平 7d 后，伏立康唑血药浓度才上升至有效浓度范围，因此伏立康唑和利福平应禁止联合使用，若正服用利福平的患者因病情需要使用伏立康唑时，建议在停用利福平的 6d 内暂不使用，第 7 天先给予负

荷剂量,后调整为维持剂量,同时测定伏立康唑血药浓度,使患者伏立康唑血药浓度能尽快达到目标浓度,发挥治疗作用,同时为患者节约部分药品费用。

本研究有很多不足之处,利福平和伏立康唑联用时伏立康唑血药浓度低于目标浓度的占 94.44%,但缺少使用利福平前患者伏立康唑血药浓度的数据,无法判断利福平对伏立康唑血药浓度的影响程度;在停用利福平后伏立康唑血药浓度的数据显示,83.33%患者是在停用利福平第 7d 及以上上升至目标浓度,但患者伏立康唑血药浓度上升 1.0mg/L 后未再进行血药浓度监测,无法判断该浓度是否为稳态谷浓度,是否回复到基线水平,这些都有待于进一步研究。

参考文献

- [1] 孙浩,杜晓明,庞露,等.伏立康唑在不同人群个体化给药方案研究现状[J].中国感染与化疗杂志,2016,16(1): 99-103.
- [2] Patterson T F, Thompson G R, Denning D W, *et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(4): 433-42.
- [3] 钟册俊,唐光敏,周陶友,等.伏立康唑少见不良反应 3 例报道并文献复习[J].中国抗生素杂志,2017,42(12): 1081-1085.
- [4] Ashbee H R, Barnes R A, Johnson E M, *et al.* Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: Guideline from the British society for medical mycology[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(5): 1162-1176.
- [5] Hyland R, Jones B C, Sminth D A. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-oxidation of voriconazole[J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(5): 540-547.
- [6] Finch C K, Chrisman C R, Baciewicz A M, *et al.* Rifampin and rifabutin drug interactions:an Update[J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162(9): 985-992.
- [7] Burman W J, Gallicano K, Peloquin C. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the rifamycin antibacterials[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2001, 40(5): 327-341.
- [8] 孟现民,张莉.伏立康唑药物相互作用与处理对策[J].中国新药与临床杂志,2009,28(6): 415-420.
- [9] Geist M J P, Egerer G, Burhenne J, *et al.* Induction of voriconazole metabolism by rifampin in a patient with acute myeloid Leukemia: Importance of interdisciplinary communication to prevent treatment errors with complex medications[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 9(51): 3455-3456.
- [10] 史长城,李晴宇,林能明.伏立康唑血药浓度与临床疗效及安全性相关性的研究进展[J].中华医院感染学杂志,2017,27(4): 957-960.
- [11] Gallicano K D, Sahai J, Shukla V K, *et al.* Induction of zidovudine glucuronidation and amination pathways by rifampicin in HIV-infected patients[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1999, 48(2): 168-179.
- [12] Nolan S R, Self T H, Norwood J M. Interaction between rifampin and levothyroxine[J]. *South Med J*, 1999, 92(5): 529-531.