

• 药物研究 •

基于伏立康唑血药浓度监测的药物相互作用研究

蔡秀密 叶瑞端*

厦门大学附属第一医院制剂科 福建厦门 361000

【摘要】目的 分析伏立康唑血药浓度监测的药物相互作用。**方法** 选择我院 2018 年 1 月-2019 年 1 月收治的 60 例联合使用利福平和伏立康唑患者, 作为对照组。选择同一时间段内 60 例停用利福平后使用伏立康唑患者, 作为观察组。采用 TDM 手段对两组患者伏立康唑血药浓度进行监测。**结果** 对照组患者中 97% 患者伏立康唑血药浓度低于有效治疗范围下限。其中 93% 患者低于 0.16 毫克每升。观察组患者中停药六天之后, 75% 患者血药浓度低于药物有效浓度下限。**结论** 在服用伏立康唑患者当中, 联合使用利福平会造成患者血药浓度下降。停药七天之后, 患者伏立康唑血药浓度才能上升到有效浓度范围之内。在临床药物使用当中, 要避免联合使用伏立康唑与利福平。在药物血液浓度监测过程当中, 使用 TDM 干预监测方法可以更好地发现药物相互作用, 为临床配药治疗提供有效的技术支持。

【关键词】 TDM; 利福平; 伏立康唑; 血药浓度**【中图分类号】** R969.2**【文献标识码】** A**【文章编号】** 2095-7711 (2020) 01-100-02**前言:**

伏立康唑属于有效抗真菌药物, 抗菌效果强, 起效时间短, 药效迅速。在临床治疗当中, 可以对侵袭性曲霉、克柔念珠菌具有良好的抑制作用, 避免患者出现严重感染症状。作为首选曲霉病治疗药物, 伏立康唑应用广泛, 主要通过肝脏代谢, 可以抑制肝细胞色素 p450 系统循环, 造成不同程度的肝毒性。在临床当中调整用药, 配伍以及使用剂量不仅可以降低用药毒性, 还可以提高药物治疗效果, 本文主要结合 TDM 药物监测方法。对于伏立康唑的使用效果, 以及配合利福平对血药浓度造成的影响。现报道如下:

1 资料与方法**1.1 一般资料**

选择我院 2018 年 1 月-2019 年 1 月收治的 60 例联合使用利福平和伏立康唑患者, 作为对照组。选择同一时间段内 60 例停用利福平后使用伏立康唑患者, 作为观察组。观察组男性 25 例, 女性 35 例, 年龄 45-59 岁, 平均年龄 (56.54±1.42) 岁, 对照组男性 28 例, 女性 32 例, 年龄 45-57 岁, 平均年龄 (55.95±1.98) 岁, 两组患者在年龄上、性别比例上, 无显著差异 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

所有患者均使用利福平进行治疗三天, 对照组患者注射伏立康唑。药品生产单位为丽珠药物生产公司。观察组患者三天后停用利福平后, 给予维持稳定剂六天, 六天后开始注射伏立康唑。在用药第七天, 用药前 0.5 小时采集两组患者静脉全血 2ml。应用离心机对两组患者血清进行分离, 转速 3000 转。离心时间三分钟。取离心设备上层血浆进行药物浓度检测, 应用高效液相色谱检测仪, 对两组患者血药浓度进行检测。

1.3 观察指标

观察两组患者伏立康唑血药浓度。

1.4 统计学方法

统计学软件为 SpSS21.0。计量资料采用 t 检验, 以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示; 计数资料以 χ^2 检验, 以率 (%) 表示。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

停药前, 两组患者伏立康唑需要浓度无显著差异 ($P > 0.05$)。

表 1: 两组血药浓度情况对比

组别	例数	用药第一天	第三天
观察组	60	0.612±0.09	0.89±0.06
对照组	60	0.611±0.07	0.92±0.09
t		14.869	12.656
P		> 0.05	> 0.05

停药六天后观察组血药浓度显著好于对照组患者, 两组患者之间具有显著差异 ($P < 0.05$)。

表 2: 两组患者护理满意度对比

组别	例数 (n)	< 0.16 (n)	< 1.0 (n)	≥ 1.0 (n)	总达标率 (%)
观察组	60	56	3	1	1.67
对照组	60	45	5	10	16.67
χ^2			-		13.168
p			-		<0.05

观察组患者血药浓度变化情况显著好于对照组患者, 两组之间具有显著差异 ($P < 0.05$)。

3 讨论

利福平对于伏立康唑具有代谢诱导作用, 在使用利福平的情况下, 伏立康唑转化为氧化物经肝脏 CYP279 和 CYP3a4 酶代谢。代谢水平可平均提高 20%, 其中 90% 由 CYP279 代谢。利福平与 CYP2c9 酶的底物诱导剂联合使用, 可以起到显著的代谢诱导作用, 影响伏立康唑的血药浓度。如血药浓度达不到相关标准, 则会显著影响患者的实际治疗效果, 甚至造成肝脏损伤。从目前临床应用情况来看, 利福平应用广泛, 作为临床抗结核的主要治疗药物。属于 p 糖蛋白运输的强力诱导剂, 存在酶诱导作用, 与很多其他药物联合使用都具有相互明显作用。例如, 利福平与护肝药复方益林、甘还原型谷胱甘肽具有相互作用, 可抑制复方益肝灵血药浓度提高。利福平与质子泵抑制剂泮托拉唑联合使用, 可降低药物血液浓度。利福平与抗感染药物万古霉素, 头孢哌酮舒巴坦联合作用可抑制血药浓度上升。在多种药物说明书当中, 例如注射用伏立康唑药品说明书当中就明确指出, 联合使用利福平可导致患者 Ethyl 下降 95.5%, 在口服伏立康唑患者治疗过程当中

* 通讯作者: 叶瑞端

中,联合使用利福平 600 毫克治疗两周,两周之后伏立康唑稳定血药浓度 AUC 下降 78.2%,联合使用利福平 300 毫克进行治疗,两周后患者伏立康唑血药浓度下降 77.4%。即使患者伏立康唑使用量提高到原有的二倍,血药浓度下降水平也无法达到有效的药物作用值,AUC 水平维持在原有的 45% 左右。这都表明联合使用利福平与伏立康唑会导致患者血药浓度下降,利福平浓度上升甚至一定程度上形成药物毒性,影响患者的生命健康。例如本文当中观察组患者第一天给予伏立康唑 400ml 之后,经 TDM 检测患者血药浓度为 3.97 毫克。AUC 检测结果为 27.4 毫克。在使用伏立康唑治疗两个周期之后,联合使用利福平患者体内暴露量下降 99%。血药浓度降低 97%。低于药物有效作用值。

观察组患者当中停用利福平六天之后,使用伏立康唑患者血药浓度未达到药物有效峰值患者占比 78%,仅有三例患者达到药物作用浓度。停用利福平七天之后,使用伏立康唑患者血药浓度达到一毫克比例升高到 77.4%,这一结果表明在停药七天之后患者伏立康唑血药浓度才能够起到有效效果,有效浓度达到范围下限。在患者使用利福平之后,如联合使用伏立康唑,则会显著影响患者治疗效果,且停药时间较长对患者的治疗效果具有明显影响。从这个结果来看,利福平对于伏立康唑的代谢诱导作用持续时间较长,在维持约两周之后,患者伏立康唑的药物代谢才逐渐恢复到正常水平,停药七到九天之后患者的血药浓度基线水平才达到有效范围内。此时患者的症状改善情况不明显,仍需要进一步提高血药浓度才能提高治疗效果。伏立康唑血药浓度小于 1.0 毫克的患者,在停药七天之后占比仍超过 23.4%。因而从本研究当中可以看出,正在服用利福平的患者,如病情需要使用伏立康唑时,建议停用利福平,在七天之后再给予与伏立康唑进行联合治疗,这样的治疗方式可尽可能使血药浓度达到目标浓度,并节省患者的大量治疗费用,避免无效用药,增加患者的经

济负担,且影响患者的实际治疗效果。在未来研究过程当中,还需要患者伏立康唑血药浓度的使用前研究更好的判断利福平,对于伏立康唑血药浓度的具体影响,并分析目标浓度的达峰时间,从而为基线回归时间提供有效数据支撑。

有研究指出,利福平对于患者伏立康唑血药浓度具有显著影响,停药六天之后 78.35% 患者血药浓度仍低于 1 毫克/升,这与本研究成果基本一致^[2]。

综上所述,在服用伏立康唑患者当中,联合使用利福平会造成患者血药浓度下降。停药七天之后,患者伏立康唑血药浓度才能上升到有效浓度范围之内。在临床药物使用当中,要避免联合使用伏立康唑与利福平。在药物血液浓度监测过程当中,使用 TDM 干预监测方法可以更好地发现药物相互作用,为临床配药治疗提供有效的技术支持。

参考文献:

- [1] 张翠晶,蓝琴芬.氟康唑与伏立康唑治疗严重肺部真菌感染患者的临床疗效及安全性[J].医疗装备,2019,32(24):77-78.
- [2] 熊艳娟.伏立康唑联合胸腺肽 α_1 治疗老年慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性真菌病的效果分析[J].中国实用医药,2019,14(36):123-124.
- [3] 冯银合,曾春芳.伏立康唑对慢性阻塞性肺疾病合并肺部真菌感染患者肺顺应性及肺功能参数的影响观察[J].吉林医学,2019,40(12):2727-2729.
- [4] 王渊,刘梅.伏立康唑与氟康唑预防和治理恶性血液肿瘤患者真菌感染的效果分析[J].中国处方药,2019,17(12):77-78.
- [5] 王佳,徐雨发,秦侃.重症老年患者伏立康唑血药浓度监测回顾性临床分析[J].中国医药导报,2019,16(33):107-110.
- [6] 韩欢欢,郭冬杰.1 例体外膜氧合治疗患者美罗培南和伏立康唑血浆浓度偏低的病例分析[J].中南药学,2019,17(11):1984-1986.

(上接第 99 页)

表 3: 不良反应两组对比结果 [n/(%)]

组别	转氨酶升高	胃肠道反应	皮疹	血清肌酐升高	不良反应发生率
试验组 (n=47)	0 (0.00)	1 (2.13)	1 (2.13)	0 (0.00)	2 (4.26)
参照组 (n=47)	1 (2.13)	4 (8.51)	3 (6.38)	2 (4.26)	10 (21.28)
χ^2	--	--	--	--	6.1138
P	--	--	--	--	0.01334

MP 肺炎容易造成多器官损害,增加感染性脑梗死、细菌性脑膜炎、脑神经炎发生率。MP 肺炎容易损害人体免疫系统,激活、释放大量的炎症因子,例如 PCT、CRP 等,不利于机体康复。因此如何有效抑制炎症介质释放成为治疗 MP 肺炎的关键。

红霉素是大环内酯类抗生素,静脉给药之后可在短期内达到较高的药物浓度,缓解临床症状,但不足之处在于红霉素药物浓度达到 0.1% 时,则会刺激血管壁,出现局部疼痛、静脉炎等不适,如果长期使用,还会增加转氨酶升高等不良反应发生率。阿奇霉素相对于红霉素,虽然也属于大环内酯类抗生素,但耐酸性较强,给药之后机体吸收迅速,血浆半衰期较长,通过序贯给药阿奇霉素,可有效避免胃肠道反应等不良反应,提高临床治疗安全性。本研究示:试验组临床总有效率 (95.74%) 显著比参照组 (70.21%) 高,试验组治疗 3 周期后血清 PCT、CRP 以及 WBC 均明显低于参照组,试验组不良反应发生率 (4.26%) 显著比参照组 (21.28%) 低, $P < 0.05$ 。提示阿奇霉素在 MP 肺

炎治疗中安全、有效。本研究结果接近于梁芳^[4]研究结果。

综上所述:MP 肺炎患儿给予阿奇霉素治疗,可有效减轻临床症状及炎症反应,且不良反应较少,值得作为 MP 肺炎患儿理想、首选的治疗方案。

参考文献:

- [1] 谢小兰,曾清.评价红霉素、阿奇霉素序贯疗法与单用阿奇霉素治疗小儿肺炎支原体肺炎的临床疗效[J].现代诊断与治疗,2017,28(11):95-97.
- [2] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会.儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识 (2015 年版)[J].中华实用儿科临床杂志,2015,30(17):1304-1308.
- [3] 郭俊珍.阿奇霉素联合痰热清治疗小儿支原体肺炎临床疗效观察[J].山西医药杂志,2016,45(7):810-811.
- [4] 梁芳.阿奇霉素序贯疗法治疗小儿肺炎支原体肺炎的效果观察[J].现代诊断与治疗,2016,27(18):3388-3389.