

抗结核药物利福平不同时间点血药浓度对比分析

陈明, 吴首蓉, 赵冠人*

(解放军第309医院 药剂科, 北京 100091)

【摘要】 目的: 分析结核病患者在服用抗结核药物利福平后 C_{2h} 和 C_{4h} 血药浓度与利福平预期血药浓度 ($8\sim 24\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 对比的达标率差异, 为临床抗结核药物血药浓度监测提供指导。方法: 研究对象分为试验组和对照组, 试验组 30 例结核患者采集服用利福平 5~7 d 后服药 4 h 的静脉血, 对照组 60 例 C_{2h} 血药浓度数据从我院药理研究室数据库收集。其中, 血药浓度测定采用高效液相色谱-质谱联用设备, 数据分析采用 SPSS19.0 统计学软件, 采用卡方或 t 检验进行对比分析, $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。结果: 对两组性别、年龄和血药浓度达标情况做统计学分析。对照组: 男 28 例, 女 32 例, 平均年龄 (39.6 ± 14.1) 岁, C_{2h} 为 (7.19 ± 2.76) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 达标率 45%; 试验组: 男 12 例, 女 18 例, 平均年龄 (37.4 ± 11.9) 岁, C_{4h} 为 (10.4 ± 2.79) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 达标率 76.7%。两组间性别比例及年龄差异无统计学意义 ($P>0.05$), 血药浓度及达标率差异均具有统计学意义 ($P<0.05$)。结论: 对于利福平, 服药 4 h 后的血药浓度 C_{4h} 更接近预期血药浓度值。因此, 临床需要对患者进行抗结核药物血药浓度监测时采用 C_{4h} 浓度对临床合理用药更具有指导意义。

【关键词】 结核; 血药浓度; 治疗药物监测; 利福平

【中图分类号】 R969.3; R978.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)05-0047-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.05.011

Comparative study on serum C_{2h} and C_{4h} of antituberculosis drug rifampicin

CHEN Ming, WU Shou-rong, ZHAO Guan-ren*

(Department of Pharmacy, the 309th Hospital of PLA, Beijing 100091, China)

【Abstract】 Objective: To analyze the difference between blood C_{2h} and C_{4h} and expected blood drug concentration (8 to $24\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) of rifampicin in TB patients to guide therapeutic drug monitoring in clinic. **Methods:** The research subjects were divided into experimental group and control group. Blood samples were taken at 4 h from the 30 patients in the experimental group who had taken rifampicin for 5 to 7 d. The C_{2h} levels of 60 patients in the control group were collected from our hospital pharmacology laboratory database. The plasma concentrations of rifampicin were quantified using a validated liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method developed in our hospital pharmacology laboratory. Chi-square or t -test was conducted on the gender, age and blood drug concentration of the two groups by using SPSS19.0 statistical software, and $P<0.05$ was set as significant level. **Results:** The control group had 28 male and 32 female patients and the experimental group had 12 male and 18 female patients ($P>0.05$). The mean age of the control group was (39.6 ± 14.1) years, and that of the experimental group was (37.4 ± 11.9) years ($P>0.05$). The mean C_{2h} of the control group was (7.19 ± 2.76) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ and the qualification rate was 45%. The mean C_{4h} of the experimental group was (10.4 ± 2.79) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ and the qualification rate was 76.7%. There was statistically significant difference ($P<0.05$). **Conclusion:** The C_{4h} of rifampin is closer to the expected blood concentration than C_{2h} . Therefore, it is more meaningful to refer C_{4h} for clinical rational medication when it is necessary to monitor the blood drug concentration of rifampicin.

【Key words】 tuberculosis; plasma concentration; therapeutic drug monitoring; rifampicin

结核病是由结核分支杆菌感染引起的慢性传染病, 严重危害人类健康。虽然对于结核病的治疗已

取得很大进步, 但近年来在世界范围内结核病有死灰复燃的趋势并成为传染病的首位杀手。当前全

【收稿日期】 2018-01-19

【基金项目】 首都临床特色应用研究项目 (Z141107002S14023), 北京药学会 2017 年临床药学研究项目

【作者简介】 陈明, 主管药师, 博士; 研究方向: 药物分析; Tel: (010)66775321; E-mail: lm19851229@126.com

【通讯作者】 * 赵冠人, 副主任药师; 研究方向: 药物分析与药事管理; Tel: (010)66775321; E-mail: yanliqun79@163.com

球 1/3 的人已感染了结核菌, 每年有 800 多万新发结核病患者, 有 300 万人死于结核病。因此, 世界卫生组织已将结核病列为重点控制的 3 种传染病之一, 并宣布全球结核病处于紧急状态^[1]。中国也是结核病高负担国家之一, 控制结核病的传播就成为重大的公共卫生和社会问题。

结核病的治疗目前通常采用一线抗结核药物异烟肼、利福平等, 但是经常发生耐药。抗结核药物在体内具有一定浓度才可以起到杀灭结核菌的作用。一般认为耐药与体内较低的抗结核血药浓度水平有关, 如果血药浓度偏低, 则起不到杀灭结核菌的作用, 并导致耐药或复发, 最终导致治疗失败。治疗药物检测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 是指导临床个体化用药的一种手段, 常被用于抗结核药物的血药浓度监测。一般国际通用采集结核患者服用抗结核药物 5~7 d 后服药 2 h 后的静脉血进行测定即 C_{2h} , 然后与抗结核药物预期血药浓度对比: 异烟肼为 3~6 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 利福平为 8~24 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 医生根据实测 C_{2h} 来调整用药^[2]。目前, 大量文献都报道了异烟肼、利福平等一线抗结核药物的 C_{2h} 血药浓度值普遍低于相对应药物的预期血药浓度^[2-13]。尽管很多患者 C_{2h} 血药浓度低于预期, 却仍然获得了较好的抗结核治疗效果。甚至一些专家认为 TDM 在抗结核治疗方面没有太大临床价值^[12]。结核病研究所作为解放军第 309 医院 (以下简称我院) 临床特色科室, 每年接诊大量结核患者, 为了便于制定个体化用药方案, 我们也开展了抗结核药物的治疗药物监测, 测定异烟肼、利福平等药物 C_{2h} 的血药浓度。我们发现, 对于利福平, 一些患者 C_{2h} 虽然不达标, 但是 C_{4h} 却在预期血药浓度范围内。

基于上述, 我们设计通过对比患者服用利福平后 C_{2h} 和 C_{4h} 的浓度达标情况, 来确定哪个时间点采血更能代表患者体内真实血药浓度水平, 也在一定程度上对 C_{2h} 虽然低于预期仍能获得较好治疗效果的现象做出解释。

1 对象与方法

1.1 对象

研究对象为我院确诊为结核的患者, 分为试验组与对照组。试验组: 采集服用抗结核药物 5~7 d 后服药 4 h 后的静脉血测定 C_{4h} 数据作为试验组; 对照组: 考虑到短时间内对上述患者连续抽血两次

较为困难, 按照入组标准, 我们随机调取数据库内已有的 C_{2h} 数据作为对照组。入组标准: 男女不限, 年龄在 18~65 岁; 排除标准: 肝炎 (HBV/HCV) 或 HIV 感染患者。

本研究患者均知情同意, 并得到我院医学伦理委员会同意 (伦理委员会批件号 201607110904)。

1.2 方法

1.2.1 服药方案 按照抗结核用药指南, 临床对于利福平依据体重标准给予每日 0.45~0.60 g 空腹顿服方案。

1.2.2 血药浓度测定 利福平血药浓度采用高效液相色谱质谱联用设备 (HPLC-MS/MS) 进行测定, 具体参考试验室前期发表文献^[13]。

1.2.3 统计学方法 利用 SPSS19.0 统计学软件, 对数据进行统计分析, 计数资料采用卡方检验, 计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验, 验证相关因素是否具有统计学意义, 以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

随机选取临床确诊为结核的患者 30 例作为试验组, 其中男性 12 例, 女性 18 例, 年龄 19~64 岁, 平均 (37.4 ± 11.9) 岁; 为了确保对比分析的准确合理, 我们将对照组扩大到 60 例患者的数据, 其中男性 28 例, 女性 32 例, 年龄 18~65 岁, 平均 (39.6 ± 14.1) 岁。将对照组和试验组两组患者性别与年龄等因素进行统计分析, 性别因素: 两组计数资料经卡方检验分析, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.36$, $P > 0.05$)。年龄因素: 两组平均年龄经 t 检验分析, 差异无统计学意义 ($t = 0.757$, $P > 0.05$)。因此, 对照组和试验组中性别和年龄因素方面数据平齐, 不成为本研究的风险因素。

2.2 两组患者不同时间点血药浓度及频数分布

对照组 60 例患者, 利福平 C_{2h} 波动范围 1.9~14.8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 平均 (7.19 ± 2.76) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 与预期血药浓度 (8~24 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 相比, 达标率为 45%。试验组 30 例患者, 利福平 C_{4h} 波动范围 5.6~16.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 平均 (10.4 ± 2.79) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 与预期血药浓度 (8~24 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 相比, 达标率为 76.7%。两组血药浓度经 t 检验统计分析, 差异具有统计学意义 ($t = 5.17$, $P < 0.05$); 两组达标率经卡方检验统计分析, 差异

具有统计学意义 ($\chi^2=8.12$, $P<0.05$), 说明 C_{4h} 血药浓度值更能代表预期血药浓度水平。

按照血药浓度范围将两组患者在不同时间点的数量分布情况进行统计, 其中, 对照组中血药浓度在 $0\sim 5\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 之间 14 例, $5\sim 8\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 19 例, $8\sim 15\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 之间 27 例; 试验组中, $5\sim 8\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 之间 7 例, $8\sim 16\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 之间 23 例, 与对照组相比, 试验组血药浓度分布均大于 $5\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

3 讨论

利福平作为一线抗结核药物, 体内血药浓度水平对于能否杀灭结核菌起到非常重要的作用。目前, 已有报道认为药-时曲线下面积 (AUC) 与最小抑菌浓度 (MIC) 的比值 (AUC/MIC) 是较好的预测一线抗结核药物杀/抑菌活性的药代动力学指标^[8,14], 但是测定 AUC 所需的采样工作难以实现, 患者难以接受在较短时间内多次采血。临床中为了更好地对结核病人进行治疗与管理, 特别是对那些合并许多并发症需要联合用药或者抗结核治疗没有明显好转的患者, 常采用监测患者服用抗结核药物 2 h 后的体内药物含量作为辅助工具。2014 年, Prahl 等^[15] 报道了利福平的 C_{2h} 达标率为 42%, 与本文 C_{2h} 达标率接近。本研究发现, 对于利福平, C_{4h} 具有更高的达标率, 并且与 C_{2h} 具有统计学差异。患者服药 2 h 后的血药浓度 C_{2h} 并不代表体内最大血药浓度 C_{\max} , 由于个体差异, 药物吸收快慢不尽相同, 一线抗结核药物的 T_{\max} 波动从 $0.5\sim 8\ \text{h}$ ^[16], C_{2h} 不达标不等于体内任何时刻都不达标, 只要药物在体内某一时刻 (如 C_{4h}) 达到预期血药浓度, 仍可以起到很好的杀菌效果。我们的研究在一定程度上对于当 C_{2h} 低于相对应预期血药浓度时仍有不少患者获得较好疗效的疑问做出了较好的解释。对于一些体内血药浓度确实偏低但体内结核分支杆菌对抗结核药物敏感的患者, 也可以解释上述疑问^[17]。

为了更好地说明两个时间点血药浓度差别, 在对两组血药浓度范围频次分布统计中我们发现, 对照组 C_{2h} 血药浓度在 $5\sim 8\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 有 19 例, 很接近预期血药浓度下限 $8\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 这说明在接下来的某一时刻他们有达到预期血药浓度的可能。

本文研究发现, 对于一线抗结核药物利福平来说, 相对于 C_{2h} , C_{4h} 可能更能代表预期血药浓度水平。结核患者大多来自偏远贫困的地方, 为了更好

地进行抗结核治疗, 同时减轻他们的经济负担, 如果需要治疗药物监测辅助治疗, 在采血时间点上需要综合考虑。

由于本文研究样本量较小, 还需要更多的数据进行验证。希望本文的结果对于抗结核治疗的临床个体化用药具有一定的指导意义。

【参考文献】

- [1] WHO. Global tuberculosis report 2016[EB/OL]. (2016-10-12) [2017-11-24]. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ Accessed on Nov 2016.
- [2] Heysell S K, Moore J L, Keller S J, et al. Therapeutic drug monitoring for slow response to tuberculosis treatment in a state control program, Virginia, USA[J]. Emerg Infect Dis, 2010, 16(10):1546-1553.
- [3] Kimerling M E, Phillips P, Patterson P, et al. Low serum antimycobacterial drug levels in non-HIV-infected tuberculosis patients[J]. Chest, 1998, 113(5):1178-1183.
- [4] Mehta J B, Shantaveerapa H, Byrd R P Jr, et al. Utility of rifampin blood levels in the treatment and follow-up of active pulmonary tuberculosis in patients who were slow to respond to routine directly observed therapy[J]. Chest, 2001, 120(5):1520-1524.
- [5] Chideya S, Winston C A, Peloquin C A, et al. Isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide pharmacokinetics and treatment outcomes among a predominantly HIV-infected cohort of adults with tuberculosis from Botswana[J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(12):1685-1694.
- [6] Van Tongeren L, Nolan S, Cook V J, et al. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: a retrospective analysis [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2013, 17(2):221-224.
- [7] Pasipanodya J G, Srivastava S, Gumbo T. Meta-analysis of clinical studies supports the pharmacokinetic variability hypothesis for acquired drug resistance and failure of antituberculosis therapy[J]. Clin Infect Dis, 2012, 55(2):169-177.
- [8] Pasipanodya J G, McIlleron H, Burger A, et al. Serum drug concentrations predictive of pulmonary tuberculosis outcomes[J]. J Infect Dis, 2013, 208(9):1464-1473.
- [9] Srivastava S, Pasipanodya J G, Meek C, et al. Multidrug-resistant tuberculosis not due to noncompliance but to between-patient pharmacokinetic variability[J]. J Infect Dis, 2011, 204(12):1951-1959.
- [10] Park J S, Lee J Y, Lee Y J, et al. Serum levels of antituberculosis drugs and their effect on tuberculosis treatment outcome[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 60(1):92-98.
- [11] Mota L, Al-Efraij K, Campbell J R, et al. Therapeutic drug monitoring in anti-tuberculosis treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2016, 20(6):819-826.

(下转 79 页)

(上接 49 页)

- [12] Maze M J, Paynter J, Chiu W, et al. Therapeutic drug monitoring of isoniazid and rifampicin during anti-tuberculosis treatment in Auckland, New Zealand[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016, 20(7):955-960.
- [13] 赵冠人, 彭明丽, 申健, 等. HPLC-MS/MS 方法同时检测人血浆中异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺和左氧氟沙星的浓度 [J]. *中国药物应用与监测*, 2015, 1:16-19.
- [14] Gumbo T, Pasipanodya J G, Nuermberger E, et al. Correlations between the hollow fiber model of tuberculosis and therapeutic events in tuberculosis patients: learn and confirm[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, (61 Suppl 1): S18-S24.
- [15] Prahl J B, Johansen I S, Cohen A S, et al. Clinical significance of 2h plasma concentrations of first-line anti-tuberculosis drugs: a prospective observational study[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(10):2841-2847.
- [16] Pasipanodya J G, Srivastava S, Gumbo T. Comment on: Clinical significance of 2 h plasma concentrations of first-line anti-tuberculosis drugs: a prospective observational study[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(1):320-321.
- [17] Sotgiu G, Alffenaar J W, Centis R, et al. Therapeutic drug monitoring: how to improve drug dosage and patient safety in tuberculosis treatment[J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 32:101-104.