

[文章编号] 1007-7669(2016)10-0690-05

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2016.10.002

利奈唑胺是否需要血药浓度监测?

曹 伟^a, 卢志品^a, 余剑华^b

(厦门大学附属第一医院 a. 药学部; b. 重症医学科, 福建 厦门 361003)

[关键词] 利奈唑胺; 肾功能不全; 血小板减少; 药物相互作用; 药物监测

[摘要] 利奈唑胺非肝药酶代谢, 约 35%以原型经肾排泄, 说明书提示其浓度受其他药物影响轻微, 肾功能不全患者无需调整剂量, 但临床研究表明肾功能不全患者利奈唑胺所致血小板减少症或贫血发生率增高与利奈唑胺高暴露相关, 且利奈唑胺与某些药物存在的相互作用可显著影响其血药浓度、利奈唑胺的血药浓度在危重症患者中个体差异大, 应进行血药浓度监测。

[中图分类号] R969.1

[文献标志码] A

Whether therapeutic drug monitoring is necessary for linezolid?

CAO Wei^a, LU Zhi-pin^a, YU Jian-hua^b

(a. Department of Pharmacy, b. Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen FUJIAN 361003, China)

[KEY WORDS] linezolid; renal insufficiency; thrombocytopenia; drug interactions; drug monitoring

[ABSTRACT] Linezolid is not metabolized by CYP450s and only approximately 35% of the prototype was excreted via the kidney, and its label suggests that its concentration is affected by other drugs slightly and no dose adjustment is recommended to patients with renal impairment. Nevertheless, clinic studies showed that the development of linezolid-induced thrombocytopenia and anemia was related to the high linezolid exposure in patients with impaired renal function, and the interaction between linezolid and other drugs may significantly affect its concentration. Considering these factors and the significant variability of linezolid concentration in critically ill patients, the therapeutic drug monitoring is necessary for linezolid to ensure its efficiency and safety.

利奈唑胺 (linezolid) 非肝药酶代谢, 约 35%以原型经肾排泄, 轻、中度肝功能不全及肾功能不全患者无须调整剂量, 应用方便, 已广泛用于临床。但目前相关临床研究表明肾功能不全患者使用常规剂量的利奈唑胺时, 血小板减少症及贫血的发生率较肾功能正常患者明显升高, 并与利

奈唑胺的持续高浓度有关^[1,2], 通过血药浓度监测 (TDM), 及时调整剂量可避免或降低血小板减少症的发生风险^[3]。另外, 利奈唑胺在危重症患者中血药浓度个体差异大^[4]且与某些药物存在相互作用^[5,6]等, 提示某些特殊人群应进行 TDM。本文结合国内外研究结果, 对利奈唑胺行 TDM 的必要性

[收稿日期] 2016-07-05 [接受日期] 2016-09-19

[作者简介] 曹 伟, 女, 主管药师, 硕士研究生, 主要从事重症医学临床药师工作, Phn: 86-13959225281, E-mail: caowei2007@163.com

[责任作者] 余剑华, Phn: 86-592-2139-706, E-mail: 13606089717@126.com

与意义进行分析、评价。

肾功能不全患者应用利奈唑胺进行 TDM 2003 年 BRIER 等^[7]报道了一项利奈唑胺在不同程度肾功能不全患者中的药动学研究结果, 该研究根据 24 h 尿液肌酐清除率 (CL_{Cr}) 分为 4 组, 即肾功能正常组 ($CL_{Cr} > 80 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$)、轻中度肾功能不全组 ($CL_{Cr} 40 \sim 80 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$)、重度肾功能不全组 ($CL_{Cr} 10 \sim 39 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$)、肾功能衰竭组 ($CL_{Cr} < 10 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$), 每组 6 人, 每人单次口服利奈唑胺片 0.6 g, 然后收集血样及尿样用于药动学参数计算。结果表明各组利奈唑胺的药时曲线下面积 (AUC) 不受 CL_{Cr} 影响, 除肾功能衰竭者外, 各组总清除率为 $92.5 \sim 109.6 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 也不受 CL_{Cr} 影响, 并且达峰时间与峰浓度均不受肾功能影响, 但其肾清除率却随肾功能的下降而下降 (由 $27.9 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 下降至 $7.4 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, $P < 0.0005$)。虽然利奈唑胺的两个主要代谢物在重度肾功能不全及肾功能衰竭组浓度明显升高, 但研究者结合纳入超过 300 例严重肾功能不全患者的利奈唑胺 期临床研究结果, 认为肾功能不全患者使用利奈唑胺无须调整剂量, 此项研究结果也成为利奈唑胺产品说明书中肾功能不全患者无需调整剂量的主要依据。但该项研究存在明显缺陷, 首先为单次给药, 无法预测多次给药后利奈唑胺是否会出现蓄积; 另外, 利奈唑胺药动学/药效学 (PK/PD) 参数在中、重度肾功能不全组的个体差异非常大, 变异系数可达 50% ~ 60%, 由于每组样本量仅为 6, 可能影响 t 检验结果的可靠性。

2006 年 WU 等^[1]报道利奈唑胺致严重血小板减少症及贫血的发生率在终末期肾病患者中明显高于非终末期肾病患者 (78.6% vs. 42.9%, $P = 0.003$; 71.4% vs. 36.5%, $P = 0.003$)。同年, LIN 等^[8]也报道肾功能不全患者利奈唑胺所致血小板减少症发生率明显高于肾功能正常者 (64.7% vs. 35.6%, $P = 0.039$)。上述两项研究分别纳入了 91 和 62 例患者, 研究者均认为相关不良反应发生率的升高可能与肾功能不全患者易出现贫血有关。2010 年, MATSUMOTO 等^[2]报道肾功能不全患者利奈唑胺致血小板减少症发生率的明显增加与利奈唑胺体内暴露增加相关。该研究纳入了 9 例患者, 密切监测血常规的 6 人中, 4 人出现了血小板减少症, 此 4 人利奈唑胺的谷浓度 (c_{\min}) 分别为 14.4、23.9、25.3 和 $35.6 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, AUC_{0-24} 分别为 513.1、662.7、790.1 和 $994.6 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$, 而未发生血小板减少症

的 2 人其 c_{\min} 分别为 6.9 、 $7.2 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, AUC_{0-24} 分别为 294.3、 $323.6 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$, 并且结果表明利奈唑胺的清除率与 CL_{Cr} 正相关 ($r = 0.933$, $P < 0.01$), 与尿素氮水平负相关, 与年龄、体重无关。随后, 上述观点得到越来越多的临床研究支持, 且研究结果表明利奈唑胺在 CL_{Cr} 相似的患者中其浓度个体差异非常大^[9-11], 以致于难以根据 CL_{Cr} 水平给予固定的推荐剂量, 宜进行 TDM。

为保证临床用药的疗效及安全, 利奈唑胺 c_{\min} 阈值虽未确定, 但目前多推荐将其 c_{\min} 控制在 $2 \sim 10 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 甚至 $2 \sim 7 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 原因如下: (1) 利奈唑胺属于具有抗生素后效应的浓度依赖型抗菌药物, 其 PK/PD 评价参数为 AUC_{0-24}/MIC 与 $T > MIC$ ^[12], 对于危重症患者 $AUC_{0-24}/MIC 80 \sim 120$ 及 $T > MIC$ 大于 85% 的成功率明显提高, 而利奈唑胺对绝大多数耐药革兰阳性菌的 MIC 为 $2 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 且对于免疫受损患者利奈唑胺 $c_{\min} \geq 2 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 至关重要^[13, 14], 因此利奈唑胺 c_{\min} 宜大于 $2 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$; (2) 国内外相关研究表明, 利奈唑胺 $c_{\min} > 10 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时血小板减少症的发生风险明显增加^[14, 15], 最近, 这一阈值降低至 7.5 或 $6.3 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[16, 17]。

既然肾功能不全患者利奈唑胺的高水平暴露导致血小板减少症及贫血的发生明显增加, 那么通过 TDM 将利奈唑胺 c_{\min} 控制在推荐范围内是否能同时保证其有效性与安全性? 目前国内外这方面的报道较少, 仅 3 例。2012 年, PEA 等^[3]报道了两例使用常规剂量利奈唑胺 (0.6 g q12 h) 后出现了严重血小板减少症的患者其 c_{\min} 分别为 28 和 $17.5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 均减量至 0.6 g q24 h 后, 利奈唑胺 c_{\min} 处于 $2 \sim 7 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 范围内, 患者血小板计数均自行恢复正常, 且抗感染治疗有效。2015 年 TSUJI 等^[18]报道了一个类似的案例, 一位 78 岁的日本男性, 体重 48.2 kg, 患有糖尿病肾病, 冠状动脉旁路移植术后出现耐甲氧西林金黄色葡萄球菌所致的纵膈炎, 因患者肾小球滤过率 (GFR) 仅 $8.6 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, 故使用利奈唑胺 0.6 g q24 h , 并进行 TDM, 计划将利奈唑胺 c_{\min} 控制在 $2 \sim 7 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$; 治疗 21 d 后, 血小板计数由 $205 \times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ 降至 $65 \times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$, 当时 $c_{\min} 11.5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$; 停药 1 d, c_{\min} 降至 $3.5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 后继续使用原剂量, 4 d 后 c_{\min} 仍为 $9.3 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 且血小板计数恢复不明显, 为 $88 \times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$; 将剂量降至 0.3 g q24 h 后继续使用 26 d, 期间患者 GFR 为 $5.7 \sim 11.5 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, 利奈唑胺 c_{\min} 为 $3 \sim 6 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 血小板计

数升至 $124 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 感染完全控制。上述 3 个案例提示根据利奈唑胺 TDM 结果调整给药剂量, 可以保证其治疗的有效性与安全性, 但因样本量有限, 需要更多的临床实践支持。

危重症患者应用利奈唑胺进行 TDM 危重症患者的组织、器官病理生理改变一般不同于非重症患者, 如肝、肾功能不全, 脓毒症液体复苏时的液体过负荷, 血流高动力循环, 低蛋白血症致第三间隙液体增多等, 均可影响抗菌药物体内的药动学过程, 其中以亲水性抗菌药物所受影响最为明显^[19]。利奈唑胺为亲水性抗菌药物, 血浆蛋白结合率较低(约 31%), 可广泛分布于组织间液, 平均表观分布容积达 40 ~ 50 L, 推测其浓度在重症患者中个体差异较大。

MORATA 等^[20]对 78 例患者进行的研究表明, $GFR > 80 mL \cdot min^{-1}$ 是利奈唑胺常规剂量给药时 $c_{min} < 2 mg \cdot L^{-1}$ 的危险因素之一。而感染、某些治疗措施(如液体复苏、使用血管活性药物)可致机体高动力循环状态从而使肾清除率增强 ($130 mL \cdot min^{-1}$)。肾脏清除率增强常见于血肌酐浓度正常的危重患者, 通常发生于创伤、脓毒症、烧伤、血液系统恶性肿瘤或胰腺炎的年轻男性患者 (≤ 55 岁), 而上述患者多属于重症患者范畴^[21]。2006 年, BUERGER 等^[22]提出利奈唑胺在脓症患者中的 PK/PD 与在健康受试者或病情较轻患者的不同, 并且重症患者之间个体差异也较大, 常规给药方案可能不适合重症患者。之后, 国内外陆续有文献报道常规剂量的利奈唑胺 PK/PD 在危重症患者间个体差异非常大, 宜进行 TDM^[4, 23]。如 ZOLLER 等^[4]对 30 例重症患者静脉使用常规剂量利奈唑胺的药动学进行研究, 结果表明各 PK/PD 参数个体间存在明显差异, 其 AUC_{0-24} 为 $50.1 \sim 453.9 mg \cdot h^{-1} \cdot L^{-1}$, c_{min} 为 $0.13 \sim 14.49 mg \cdot L^{-1}$, 50% 患者 c_{min} 低于 $2 mg \cdot L^{-1}$, 约 23.33% 患者达到潜在毒性浓度(即 $AUC_{0-24} > 400 mg \cdot h^{-1} \cdot L^{-1}$ 与 $c_{min} > 10 mg \cdot L^{-1}$), 且仅 17% 的患者在用药期间将 c_{min} 维持在 $2 \sim 10 mg \cdot L^{-1}$ 的满意范围内。ARENA 等^[24]报道了一例车祸多发伤患者在常规剂量利奈唑胺与美罗培南治疗中出现利奈唑胺敏感的粪肠球菌所致血流感染的案例, 期间连续两天利奈唑胺 $T > MIC$ 仅约 50%, 笔者认为突破性感染的出现可能与利奈唑胺浓度偏低有关, 且提示应警惕利奈唑胺浓度过低诱导的耐药突变。

由上述文献可知, 利奈唑胺 PK/PD 在重症患

者中个体差异大, 为达到满意的血药浓度范围有必要根据 TDM 结果调整剂量。

联用 p-糖蛋白 (p-gp) 诱导/抑制剂进行利奈唑胺 TDM 利奈唑胺主要代谢为吗啉环氧化, 无需或极少由 CYP450 代谢, 因此认为除作为单胺氧化酶抑制剂与肾上腺素药物及 5-羟色胺类制剂存在药物相互作用外, 与其他药物的相互作用少见。但早在 2005 年, EGLE 等^[14]发现同时静脉给予利奈唑胺与利福平各 0.6 g, 在给药 6 h 后可观察到利奈唑胺的血浓度较单独给药时下降 10%, 9 h 后下降 20%, 12 h 下降 35%, 怀疑与利福平诱导肠道 p-gp 过表达而致利奈唑胺排泄增加相关。2007 年, GEBHART 等^[25]报道了 1 例多发脓肿的 31 岁女性患者在联用利奈唑胺 0.6 g q12 h 与利福平 0.3 g q8 h 治疗期间利奈唑胺浓度明显下降, 停用利福平后浓度升高。2012 年, HOYO 等^[16]报道了两例类似案例, 1 例利奈唑胺 c_{min} 从联用前的 $9.2 mg \cdot L^{-1}$ 下降至 $0.59 mg \cdot L^{-1}$, 停用后又升至 $4 mg \cdot L^{-1}$, 并且在联用期间出现了感染的复发; 1 例停用利福平后, 利奈唑胺 c_{min} 从 $1.8 mg \cdot L^{-1}$ 升至 $3.5 mg \cdot L^{-1}$ 。同年, 一项纳入 45 例患者的临床研究^[3]表明利奈唑胺单用组其 c_{min} [$3.71 mg \cdot L^{-1}$ ($1.43 \sim 6.38$) vs. $1.37 mg \cdot L^{-1}$ ($0.67 \sim 2.55$)], $P < 0.001$ 与 AUC_{0-24} [$212.77 mg \cdot h^{-1} \cdot L^{-1}$ ($166.67 \sim 278.42$) vs. $123.33 mg \cdot L^{-1}$ ($97.36 \sim 187.94$)], $P < 0.001$] 均明显高于联用利福平组, 这一明显差距可能与利奈唑胺单用组同时联用 p-gp 抑制剂奥美拉唑而利福平为 p-gp 诱导剂相关。而 2010 年文献报道利奈唑胺与奥美拉唑或胺碘酮、氨氯地平联用时, 其浓度也明显增加^[14]。作为 p-gp 抑制剂之一的克拉霉素在 2010 年被报道可明显增加利奈唑胺的浓度, 以致于利奈唑胺与克拉霉素 1 g qd 联用时其剂量需降低一半^[6]。2013 年克拉霉素与利奈唑胺相互作用的进一步临床研究表明, 利奈唑胺 0.3 g q12h 给药时, 克拉霉素 0.5 g qd 可使其暴露量增加 44%, 并且具有统计学差异, 而克拉霉素 0.25 g qd 虽也可使利奈唑胺暴露量增加但不具统计学差异^[26]。

根据上述文献报道情况, p-gp 介导利奈唑胺肠道分泌排泄的可能性大, 其诱导剂或抑制剂均可通过改变利奈唑胺的肠道分泌排泄情况而影响后者血药浓度。目前文献报道的 p-gp 诱导剂包括抗癫痫药物(卡马西平、苯妥英、苯巴比妥、扑米酮)、抗结核药(利福平)、圣约翰草提取物等,

其抑制剂主要包括钙通道阻滞药(维拉帕米、氨氯地平)、大环内酯类(红霉素、克拉霉素)、HIV蛋白酶抑制剂(利托那韦)、免疫抑制剂(环孢素)、抗心律失常药(奎尼丁、普罗帕酮、胺碘酮)、质子泵抑制剂(奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑)等^[27, 28], 因此利奈唑胺与上述药物联用时宜行TDM。

小结 综上所述, 利奈唑胺非肝药酶代谢, 受其他药物影响轻微, 肾功能不全患者无需调整剂量^[29], 鉴于利奈唑胺的疗效、血液系统不良反应与其PK/PD参数(AUC_{0-24}/MIC 、 c_{min})明显相关, 而肾功能不全、p-gp诱导剂/抑制剂均可影响其血药浓度, 且重症患者利奈唑胺的血药浓度个体差异大, 因此对于存在上述情况的患者宜考虑进行TDM, 并根据相关结果调整给药剂量, 将利奈唑胺 c_{min} 控制在 $2 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 甚至是 $2 \sim 7 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 若条件允许, 可进一步将 AUC_{0-24}/MIC 控制在 $80 \sim 120$ 。

[参考文献]

- [1] WU VC, WANG YT, WANG CY, *et al.* High frequency of linezolid - associated thrombo - cytopenia and anemia among patients with end-stage renal disease[J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(1): 66-72.
- [2] MATSUMOTO K, TAKESHITA A, IKAWA K, *et al.* Higher linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction[J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 36(2): 179-181.
- [3] PEA F, VIALE P, COJUTTI P, *et al.* Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients[J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(8): 2034-2042.
- [4] ZOLLER M, MAIER B, HORNUSS C, *et al.* Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study[J]. Crit Care, 2014, 18(4): R148.
- [5] EGLE H, TRITTLER R, KUMMERER K, *et al.* Linezolid and rifampin: drug interaction contrary to expectations? [J]. Clin Pharmacol Ther, 2005, 7(5): 451-453.
- [6] BOLHUIS MS, ALTENA RV, UGES DR, *et al.* Clarithromycin significantly increases linezolid serum concentrations[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(12): 5418-5419.
- [7] BRIER ME, STALKER DJ, ARONOFF GR, *et al.* Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(9): 2775-2780.
- [8] LIN YH, WU VC, TSAI IJ, *et al.* High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia among patients with renal insufficiency[J]. Int J Antimicrob Agents, 2006, 28(4): 345-351.
- [9] TSUJI Y, HIRAKI Y, MATSUMOTO K, *et al.* Thrombocytopenia and anemia caused by a persistent highlinezolid concentration in patients with renal dysfunction[J]. J Infect Chemother, 2011, 17(1): 70-75.
- [10] HIRAKI Y, TSUJI Y, HIRAIKE M, *et al.* Correlation between serum linezolid concentration and the development of thrombocytopenia[J]. Scand J Infect Dis, 2012, 44(1): 60-64.
- [11] NUKUI Y, HATAKEYAMA S, OKAMOTO K, *et al.* High plasma linezolid concentration and impaired renal function affect development of linezolid-induced thrombocytopenia[J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(9): 2128-2133.
- [12] CRAIG WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid[J]. Infect Dis Clin North Am, 2003, 17(3): 479-501.
- [13] RAYNER CR, FORREST A, MEAGHER AK, *et al.* Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme[J]. Clin Pharmacokinet, 2003, 42(15): 1411-1423.
- [14] PEA F, FURLANUT M, COJUTTI P, *et al.* Therapeutic drug monitoring of linezolid: a retrospective monocentric analysis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(11): 4605-4610.
- [15] XIAO Y, LI SJ, ZHANG Y. Effects of blood concentration of linezolid and renal function on linezolid-induced thrombocytopenia [J]. J Chin Pharm, 2013, 24(16): 1367-1369.
- [16] HOYO I, MARTINER-PASTOR J, GARCIA-RAMIRO S, *et al.* Decreased serum linezolid concentrations in two patients receiving linezolid and rifampicin due to bone infections[J]. Scand J Infect Dis, 2012, 44(7): 548-550.
- [17] DONG HY, XIE J, CHEN LH, *et al.* Therapeutic drug monitoring and receiver operating characteristic curve prediction may reduce the development of linezolid-associated thrombocytopenia in critically ill patients[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014, 33(6): 1029-1035.
- [18] TSUJI Y, TASHIRO M, ASHIZAWA N, *et al.* Treatment of mediastinitis due to methicillin-resistant staphylococcus aureus in a renal dysfunction patient undergoing adjustments to the linezolid dose[J]. Intern Med, 2015, 54(2): 235-239.
- [19] SCAGLIONE F, PARABONI L. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens[J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 32(4): 294-301.
- [20] MORATA L, CUESTA M, ROJAS JF, *et al.* Risk factors for a low linezolid trough plasma concentration in acute infections[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(4): 1913-1917.
- [21] ROBERTS JA, ABDUL - AZIZ MH, LIPMAN J, *et al.* Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions[J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(6): 498-509.
- [22] BUERGER C, PLOCK N, DEGHANYAR P, *et al.* Pharmacokinetics of unbound linezolid in plasma and tissue interstitium of critically ill patients after multiple dosing using

- microdialysis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 80(7): 2455-2463.
- [23] DONG HY, DONG YL, WANG X, *et al.* Therapy drug monitoring of linezolid in serum of critically ill patients[J]. *Chin Pharm J*, 2010, 45(16): 1255-1257.
- [24] ARENA F, GIANI T, GALANO A, *et al.* Breakthrough bacteremia by linezolid-susceptible *Enterococcus faecalis* under linezolid treatment in a severe polytrauma patient[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(12): 6411-6412.
- [25] GEBHART BC, BARKER BC, MARKEWITZ BA, *et al.* Decreased serum linezolid levels in a critically ill patient receiving concomitant linezolid and rifampin[J]. *Pharmacotherapy*, 2007, 27(3): 476-479.
- [26] BOLHUIS MS, ALTENA RV, SOOLINGEN DV, *et al.* Clarithromycin increases linezolid exposure in multidrug-resistant tuberculosis patients[J]. *Eur Respir J*, 2013; 42(6): 1614-1621.
- [27] CASCORBI I, HAENISCH S. Pharmacogenetics of ATP-binding cassette transporters and clinical implications[J]. *Methods Mol Biol*, 2010, 596: 95-121.
- [28] PAULI - MAGNUS C, REKERSBRINK S, KLOTZ U, *et al.* Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2001, 364(6): 551-557.
- [29] 董海燕, 董亚琳, 杨 华, 等. 利奈唑胺在不同疾病患者中药动学变化的临床意义[J]. *中国新药与临床杂志*, 2010, 29(3): 170-174.

[文章编号] 1007-7669(2016)10-0694-05

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2016.10.003

奥格列汀：治疗 2 型糖尿病的新型长效二肽基肽酶 4 抑制剂

刘 芳, 赵鸿燕, 谢永红, 刘松青

(中国人民解放军第三军医大学第一附属医院 药剂科, 重庆 400038)

[关键词] 奥格列汀; 二肽基肽酶 4 抑制剂; 糖尿病, 2 型; 服药依从性

[摘要] 奥格列汀是新型长效二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂, 主要用于 2 型糖尿病的治疗, 已于 2015 年在日本上市。奥格列汀 (25 mg) 1 周 1 次给药单用或与其他口服降血糖药联用, 均能显著降低糖化血红蛋白、空腹血糖和餐后血糖水平, 疗效较好, 耐受性高, 患者依从性好。重度肾功能不全或终末期肾病患者在使用奥格列汀时需调整给药剂量, 而肝功能不全患者无需调整剂量。

[中图分类号] R977.15

[文献标志码] A

Omarigliptin: a novel long acting dipeptidyl-peptidase 4 inhibitor for treatment of type 2 diabetes mellitus

LIU Fang, ZHAO Hong-yan, XIE Yong-hong, LIU Song-qing

(Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Third Military Medical University of PLA, CHONGQING 400038, China)

[KEY WORDS] omarigliptin; dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors; diabetes mellitus, type 2; medication adherence

[ABSTRACT] Omarigliptin is a novel long acting dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4) inhibitor used for treating

[收稿日期] 2016-06-14 [接受日期] 2016-09-26

[作者简介] 刘 芳, 女, 主管药师, 硕士, 主要从事医院药学研究, Phn: 86-23-6876-5991, E-mail: liufang0209@163.com;

刘松青, 男, 主任药师, 硕士, 主要从事医院药学研究, E-mail: songqingliu@hotmail.com

[责任作者] 刘松青