

[文章编号] 1007-7669(2014)08-0559-04

利奈唑胺在肝功能受损患者中的应用

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; 肝功能不全; 血小板减少

[摘要] 利奈唑胺为新型噁唑烷酮类抗菌药物, 可用于耐药革兰阳性菌感染。因其由非肝药酶途径代谢, 利奈唑胺说明书提示轻、中度肝功能不全者无须调整剂量, 重度肝功能不全者尚未有相关研究。本文分析、总结了利奈唑胺在肝功能受损患者中的应用情况。

[中图分类号] R978.1 [文献标志码] A

Use of linezolid in hepatic impairment patients

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

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

[KEY WORDS] linezolid; hepatic insufficiency; thrombocytopenia

[ABSTRACT] Linezolid is an oxazolidinone, which is indicated to the infection of resistant Gram-positive bacteria. Due to its nonrenal and nonenzymatic clearance pathways, the label of linezolid suggests that no dose adjustment is recommended to patients with mild-to-moderate hepatic impairment and its use in severe hepatic impairment has not been evaluated. This paper analyzed and summarized the use of linezolid in hepatic impairment patients.

利奈唑胺 (linezolid) 为第一个被美国食品与药物管理局 (FDA) 批准用于临床的噁唑烷酮类抗菌药物, 因对包括耐万古霉素肠球菌、耐甲氧西林葡萄球菌在内的革兰阳性菌具有良好抗菌活性, 并且组织渗透性好, 口服生物利用度高, 可序贯给药, 被广泛用于临床^[1]。本品 50% ~ 70% 通过肝脏代谢, 但不经细胞色素 P450 系统代谢, 约 35% 的给药量以原型经肾排出。与健康受试者相比, 轻度到重度的肾功能不全以及轻到中度的肝功能不全不影响利奈唑胺的血浆浓度, 但因缺乏相应的药动学参数, 重度肝功能不全患者使用利奈唑

胺时是否需要调整剂量以及如何调整目前仍不确定^[2-4]。其 2012 年 6 月 25 日最新修改的说明书提示: 对 7 位轻至中度肝功能不全患者 (Child-Pugh 分级 A 或 B) 的研究表明, 利奈唑胺的药动学性质未见改变, 根据现有的资料, 无须对轻至中度肝功能不全患者调整剂量, 尚未在严重肝功能不全的患者中评价利奈唑胺的药动学特性。鉴于利奈唑胺用于轻、中度肝功能不全患者无须调整剂量的依据仅来源于 7 例患者, 病例数、可信度均有限, 因此本文对文献所报道的利奈唑胺在肝功能受损患者中的应用情况进行分析、总结, 以期

[收稿日期] 2013-11-12 [接受日期] 2014-04-28

[作者简介] 曹伟, 女, 主管药师, 硕士, 主要从事临床药学工作, E-mail: caowei2007@163.com

[责任作者] 余剑华, E-mail: 13606089717@126.com

明确轻、中度肝功能不全, 甚至重度肝功能不全患者使用利奈唑胺时是否需要调整剂量。

利奈唑胺在肝脏手术患者中的应用 2006年, PEA等^[5]报道了一例接受肝移植的59岁男性白种人, 因术后4 d出现双侧肺炎而静脉使用美罗培南(0.5 g, q6 h)与利奈唑胺(0.6 g, q12 h)。用药8 d后, 在临床症状逐渐好转、移植物及肾功能指标均正常的情况下, 患者乳酸水平由 $1.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 上升至 $6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 于第10日停用美罗培南, 对利奈唑胺血药浓度进行测定, 其 c_{max} $43.22 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 c_{min} $26.99 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 AUC_{0-12} $412.55 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $t_{1/2}$ 16.57 h , 而对于健康受试者^[4], 利奈唑胺静脉给药 0.625 g , $q12 \text{ h}$, c_{max} (13.40 ± 1.73) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 AUC_{0-12} (79.20 ± 27.80) $\text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $t_{1/2}$ (4.40 ± 2.36) h , 由此可见该患者利奈唑胺的血药浓度明显升高。为明确是否为利奈唑胺诱导的乳酸升高, 用药第12日停用利奈唑胺, 并对停药后48 h内利奈唑胺、乳酸浓度进行测定, 结果提示随着利奈唑胺浓度从 $26.99 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 下降至接近 $0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 乳酸水平从用药第12日的最高值 $8.4 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 下降至 $2.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 提示两者存在明显的相关性。已有文献报道^[6-8], 长期使用利奈唑胺可导致高乳酸血症, 并随着用药的停止乳酸水平将缓慢下降, 但该患者在用药1周后即出现乳酸水平升高, 并在撤药48 h内恢复正常, 提示高乳酸血症的出现与利奈唑胺高浓度有关。对于利奈唑胺浓度显著升高的原因, 研究者认为系合并使用P-糖蛋白(P-gp)抑制剂舍曲林所致, 而利奈唑胺可能为P-gp的底物。P-gp在体内分布广泛, 大脑、胎盘、小肠、皮肤、肺、肝、胆、肾等组织均有表达, 参与药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程^[9]。对于上述患者, P-gp有可能影响的是利奈唑胺的肝代谢与肾排泄过程, 而利奈唑胺仅35%以原型经肾排泄, 因此P-gp抑制剂对利奈唑胺肝代谢的抑制是导致浓度明显升高的主要原因, 而P-gp在肝细胞中的表达受肝功能状态的影响, 在某种程度上肝功能状态应可影响利奈唑胺的代谢。

另外, 2010年SWOBODA等^[10]报道的临床研究提示肝移植或肝部分切除者较未行肝脏手术者利奈唑胺的清除率下降了60%, 且抗菌药物超最小抑菌浓度(MIC)时间($T > \text{MIC}$) ($74.5\% \pm 30.4\%$ vs. $28.9\% \pm 13.0\%$)、 AUC_{0-24} [$(196.6 \pm 109.9) \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ vs. $(75.2 \pm 30.4) \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$]与 AUC/MIC [$(49.1 \pm 27.5) \text{ h}$ vs. $(18.8 \pm 7.6) \text{ h}$]均

存在明显差异($P = 0.01$)。该研究原计划比较利奈唑胺在行血液透析与不行血液透析脓毒症患者中药动力学变化, 其中透析组10例, 包括5例肝移植或肝切除术后患者, 非透析组5例, 包括1例肝切除术后患者。分析研究结果时意外发现透析组与非透析组利奈唑胺的峰浓度($7.9 \sim 22.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 中位数 $14.1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 标准差 $4.9 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ vs. $7.5 \sim 24.9 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 中位数 $11.8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 标准差 $5.9 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)与谷浓度($0.1 \sim 8.8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 中位数 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 标准差 $2.7 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ vs. $0.1 \sim 9.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 中位数 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 标准差 $3.6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)相似, 但6例行肝脏手术者利奈唑胺的峰浓度($12.0 \sim 24.9 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 中位数 $18.8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 标准差 $3.9 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)与谷浓度明显升高($0.5 \sim 9.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 中位数 $2.7 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 标准差 $3.7 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$), 存在显著差异, P 值分别为0.008、0.016。对于肝脏手术者利奈唑胺浓度明显升高, 研究者认为可能与肝脏手术过程中的局部缺血与再灌注损伤导致的肝酶活性改变有关, 虽然上述患者主要肝功能指标, 如胆红素与凝血因子水平均正常, 但可能因常规临床指标的敏感度不足而不能体现实际出现的肝功能受损情况。

而有国内外进行的临床研究结果表明肝移植术后患者使用利奈唑胺安全有效。RADUNZ等^[11]对46例肝移植患者因确诊或疑诊革兰阳性菌感染而使用利奈唑胺的安全性及有效性进行了研究, 患者均首先静脉使用利奈唑胺 0.6 g , $q12 \text{ h}$, 待临床症状好转后改为口服利奈唑胺 0.6 g , $q12 \text{ h}$, 疗程为(11 ± 7) d , 最长者38 d , 最后治愈43例, 死亡3例, 且治疗期间未出现明显不良反应。童荔等^[12]在85例肝移植患者中进行随机、对照研究, 其中利奈唑胺(0.6 g , $q12 \text{ h}$, iv gtt)组44例, 万古霉素(0.5 g , $q8 \text{ h}$, iv gtt)组40例, 疗程分别为(11.0 ± 4.6) d ($6 \sim 35 \text{ d}$)、(14.7 ± 9.6) d ($7 \sim 37 \text{ d}$), 最后血小板减少的发生率分别为2.3%、2.5%, 两组间无显著差异, 提示肝移植术后患者使用利奈唑胺不会引起血小板的减少, 其安全性与万古霉素相似。

利奈唑胺在慢性肝病中的应用 2011年TAKAHASHI等^[13]报道的一项利奈唑胺致血小板减少的危险因素研究提出, 慢性肝功能不全(如肝硬化、肝炎)是该研究确定的5个增加血小板减少风险的因素之一, 其优势比(OR)为1.63, 95%置信区间为0.92 ~ 2.86, P 值为0.092, 而其

他4个危险因素分别为利奈唑胺疗程大于14 d、肌酐清除率小于 $50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 、呼吸道感染、口服给药。该研究入组331例患者,其中男性221例、女性110例,平均年龄(58.0 ± 20.2)岁,给药方案为静脉滴注或口服利奈唑胺 0.6 g , $q12 \text{ h}$,平均疗程(10.5 ± 8.7)d,最后128例(38.7%)出现了血小板减少。同年IKUTA等^[14]报道的一项临床研究也表明慢性肝脏疾病增加因消化道术后并发耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染而使用利奈唑胺患者发生血小板减少症的风险,该研究入组了43例患者,包括11例慢性肝病患者(8例慢性肝炎患者,3例肝硬化患者),均静脉滴注或口服利奈唑胺 0.6 g , $q12 \text{ h}$,平均疗程9.6 d,最后有21例患者出现血小板减少,其中10例为慢性肝病患者,虽然治疗前慢性肝病患者的血小板基线值低于非慢性肝病患者,但不具有统计学意义。最后研究结果表明血小板减少与长疗程、胆红素与转氨酶基线值高以及存在慢性肝病明显相关,但多变量回归分析表明合并慢性肝病是唯一的独立危险因素。

上述两项临床研究仅提示慢性肝病可增加利奈唑胺致血小板减少的风险,而同年报道的另外一项临床研究则首次表明肝硬化可改变利奈唑胺的药动学^[15]。该研究为在日本感染人群中进行的前瞻性、开放、非对照临床试验,主要研究利奈唑胺的群体药动学/药效学(PPK/PD)以及血液系统的不良反应。该试验入组110例,其中50例的血样(共135份)用于建立群体药动学模型,最后基于非线性混合效应模型(NONMEM)分析,群体药动学参数清除率($CL, \text{L}\cdot\text{h}^{-1}$) = $2.85 \times (CL_{CR}/60.9)^{0.618} \times 0.472^{CIR}$ (CL_{CR} 为血肌酐清除率; CIR:肝硬化存在为1,不存在则为0)、表观分布容积(V, L) = $33.6 \times (\text{BW}/57.9)$ (BW为体重, kg),结果提示肝硬化患者利奈唑胺的清除率可降低约50%,这一结果与前文所提SWOBODA等^[9]报道的肝移植或肝部分切除者利奈唑胺的清除率可下降60%相似。虽然入组的所有患者中仅4例为肝硬化患者(Child-Pugh分级C),但利奈唑胺的谷浓度均明显升高,分别为32.5、36.4、40.8、45.4 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,提示肝硬化可改变利奈唑胺的药动学。另外,基于该研究所得PPK/PD模型的蒙特卡罗模拟提示:(1)存在严重肝硬化(Child-Pugh分级C)、利奈唑胺 0.6 g , $q12 \text{ h}$ 的疗程大于14 d时,血小板减少症的发生率预计可达60%,即使将剂量降

至 0.3 g , $q12 \text{ h}$,血小板减少症的发生率仍可高达50%;(2)当患者肾功能正常,肝功能Child-Pugh分级C时,若1000例患者使用利奈唑胺 0.6 g , $q12 \text{ h}$ 的给药方案,将有99.9%的患者利奈唑胺的 $AUC/MIC > 100 \text{ h}$,而将剂量降至 0.3 g , $q12 \text{ h}$ 时这一比率仍可达90.9%。基于上述结果,研究者认为严重肝硬化(Child-Pugh分级C)患者利奈唑胺的给药剂量应降至 $0.6 \text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$,但因为病例数有限,有待于进一步的大样本研究。

另外,2004年有个案报道一例严重肝功能不全患者使用常规剂量利奈唑胺出现心动过缓^[16]。该患者女性,49岁,因胆道癌行多次化疗,后因发热入院,入院时心率 $82 \text{ 次}\cdot\text{min}^{-1}$ 、血压 $120/70 \text{ mmHg}$,肌酐 $103.4 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,总胆红素 $195.8 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,直接胆红素 $112.9 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, γ -谷氨酰基转移酶 $1810 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,碱性磷酸酶 $574 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,天冬氨酸转氨酶 $103 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,丙氨酸转氨酶 $442 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,胸部X片及心电图均正常。入院后口服利奈唑胺 0.6 g , $q12 \text{ h}$ 以及静脉使用头孢他啶 2 g , $q12 \text{ h}$ 进行抗感染治疗,开始治疗的第2日,患者血压即升至 $170/90 \text{ mmHg}$,心率降至 $37 \sim 40 \text{ 次}\cdot\text{min}^{-1}$,怀疑与利奈唑胺有关,故停用利奈唑胺,并根据药敏停用头孢他啶而静脉使用亚胺培南 1 g , $q8 \text{ h}$ 进行抗感染。停利奈唑胺2日后,患者心率恢复正常,而停药前后其肝、肾功能无变化,并未使用单胺氧化酶抑制剂或食用富含酪胺的食物。虽然黄疸也可致心动过缓,但该作者认为患者出现心动过缓与使用利奈唑胺的相关性更高,因此建议严重肝功能不全患者使用利奈唑胺时应更加谨慎。

结语 目前,国内外专门针对利奈唑胺在肝功能受损患者中的药动学与安全性研究较少,仅报道了11例肝脏术后或严重肝功能不全患者在使用标准剂量利奈唑胺时谷浓度明显升高,提示肝功能受损可能影响利奈唑胺的药动学。另外,虽然TAKAHASHI^[13]与IKUTA^[14]的研究仅提示利奈唑胺在慢性肝病或慢性肝功能不全患者中致血小板减少的风险增加,但目前的研究结果,如肾功能受损者利奈唑胺致血小板减少的风险增加^[17]、利奈唑胺的AUC及疗程与出现血小板减少症密切相关^[18]、利奈唑胺导致的血液毒性可能与暴露浓度过高有关^[19]等,均提示利奈唑胺致血小板减少症与其浓度升高相关,因此不能排除慢性肝病或慢性肝功能不全患者中利奈唑胺致血小板减少症的风险增加是源于其浓度的升高。

目前对肝功能受损患者使用利奈唑胺的研究有限, 有待于进一步的大样本研究以明确利奈唑胺在肝功能受损患者的给药方案, 而在此同时, 对于轻、中度肝功能不全的患者, 应可按说明书使用利奈唑胺 0.6 g, q12 h 的初始治疗方案, 同时密切监测血小板、乳酸水平以及肝酶指标, 若出现明显异常可考虑减量至 0.3 g, q12 h 甚至停药; 对于肝硬化、慢性肝炎等重度肝功能不全患者, 可考虑使用利奈唑胺 0.3 g, q12 h 的给药方案, 并密切关注其可能出现的不良反应, 必要时停用。另外, 为了保证肝功能受损患者使用利奈唑胺的有效性与安全性, 更有效的途径是对其进行血药浓度监测, 但目前相关研究仍有限。

[参考文献]

- [1] MOELLERING RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial[J]. *Ann Intern Med*, 2003, 138(2): 135-142.
- [2] 董海燕, 董亚琳, 杨华, 等. 利奈唑胺在不同疾病患者中药动力学变化的临床意义[J]. *中国新药与临床杂志*, 2010, 29(3): 170-174.
- [3] MCGOWAN AP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram positive infections[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 51 Suppl 2: ii17-ii25
- [4] STALKER DJ, JUNGBLUTH GL, HOPKINS NK, *et al.* Pharmacokinetics and tolerance of single and multiple dose oral or intravenous linezolid, and oxazolidinone antibiotic, in healthy volunteers[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 51 (5): 1239-1246.
- [5] PEA F, SCUDELLER L, LUGANO M, *et al.* Hyperlactacidemia potentially due to linezolid overexposure in a liver transplant recipient[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(3): 433-434.
- [6] APODACA AA, RAKITA RM. Linezolid-induced lactic acidosis [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(1): 86-87.
- [7] KOPTERIDES P, PAPADOMICHELAKIS E, ARMAGANIDIS A. Linezolid use associated with lactic acidosis[J]. *Scand J Infect Dis*, 2005, 37(2): 153-154.
- [8] PALENZUELA L, HAHN NM, NELSON RP Jr, *et al.* Does linezolid cause lactic acidosis by inhibiting mitochondrial protein synthesis?[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(12): e113-e116.
- [9] 聂昊, 王晖. P糖蛋白在不同组织中的分布与功能研究进展[J]. *广东药学院学报*, 2012, 2(6): 456-460.
- [10] SWOBODA S, OBER MC, LICHTENSTERN C, *et al.* Pharmacokinetics of linezolid in septic patients with and without extended dialysis[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010, 66(3): 291-298.
- [11] RADUNZ S, JUNTERMANN S, KAISER GM, *et al.* Efficacy and safety of linezolid in liver transplant patients[J]. *Transpl Infect Dis*, 2011, 13(4): 353-358.
- [12] 董荔, 魏绪霞, 李敏如, 等. 肝移植术后应用利奈唑胺对血小板的影响[J]. *中华普通外科学(电子版)*, 2011, 5(1): 7-11.
- [13] TAKAHASHI Y, TAKESUE Y, NAKAJIMA K, *et al.* Risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy[J]. *J Infect Chemother*, 2011, 17(3): 382-387.
- [14] IKUTA S, TANIMURA K, YASUI C, *et al.* Chronic liver disease increases the risk of linezolid-related thrombocytopenia in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected patients after digestive surgery[J]. *J Infect Chemother*, 2011, 17(3): 388-391.
- [15] SASAKI T, TAKANE H, OGAWA K, *et al.* Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of linezolid and a hematologic side effect, thrombocytopenia, in Japanese patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(5): 1867-1873.
- [16] TARTARONE A, GALLUCCI G, IODICE G, *et al.* Linezolid-induced bradycardia: a case report [J]. *Intern J Antimicrob Agents*, 2004, 23(4): 412-413.
- [17] MATSUMOTO K, TAKEDA Y, TAKESHITA A, *et al.* Renal function as a predictor of linezolid induced thrombocytopenia[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2009, 33(1): 98-99.
- [18] FORREST A, RAYNER CR, MEAGER AK, *et al.* Pharmacostatistical modelling of hematologic effects of linezolid in seriously-ill patients [EB/OL]. [2014-03-31]. <http://www.icpd.com/Search/index.php?id=355>.
- [19] 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.