

泊沙康唑药动学及其治疗药物监测方法研究进展

叶珍洁, 吴灵洁, 张晓颖, 郑玲*

福建医科大学孟超肝胆医院, 福建 福州 350025

摘要: 泊沙康唑作为第二代三唑类抗真菌药物, 其抗菌谱广、抗菌作用强、耐受性好, 因而受到临床广泛关注。泊沙康唑口服制剂达峰时间为3~5 h, 血浆蛋白结合率高达98%, 其体内药物代谢受食物、用药方案、药物相互作用等因素影响, 导致个体间血浆药物浓度变异性大, 而泊沙康唑血浆药物浓度与其临床疗效密切相关, 故推荐临床开展泊沙康唑治疗药物监测, 以保证其稳态谷浓度大于有效浓度。目前常用于泊沙康唑浓度检测的方法有微生物检定法、化学荧光法及色谱法, 其中液相色谱串联质谱法灵敏、准确、简单, 为药物浓度检测“金标准”。

关键词: 泊沙康唑; 药动学; 治疗药物监测; 侵袭性真菌感染病; 检测方法

中图分类号: R978.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 01-0222-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.01.031

Advances research on pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of posaconazole

YE Zhenjie, WU Lingjie, ZHANG Xiaoying, ZHENG Ling

Mengchao hepatobiliary hospital of Fujian medical university, Fuzhou 350025, China

Abstract: As a second generation of triazole antifungal drug, posaconazole has been widely used in clinic because of its wide antibacterial spectrum, strong antimicrobial activity and good tolerance. The t_{max} of posaconazole is 3 — 5 h, and the binding rate of plasma protein was up to 98%. However, the pharmacokinetics of posaconazole are easily affected by food, drug regimen, drug interaction and other factors, resulting in great variability of drug concentration in plasma among individuals, and drug concentration of posaconazole is closely related to its clinical efficacy. Therefore, it is recommended to carry out therapeutic drug monitoring of posaconazole. At present, the commonly used methods for the detection of posaconazole concentration include microbial assay, chemical fluorescence and chromatography. Among them, liquid chromatography tandem mass spectrometry is sensitive, accurate and simple, and is the "gold standard" for the detection of drug concentration.

Key words: posaconazole; pharmacokinetics; therapeutic drug monitoring; invasive fungal disease; detection method

近年来,随着广谱抗生素、抗肿瘤药物、免疫抑制剂的大量应用,放射治疗和侵袭性操作的广泛开展以及获得性免疫缺陷患者的急速增加,侵袭性真菌感染病(invasive fungal disease, IFD)发病率逐年上升,侵袭性真菌感染已成为艾滋病及肿瘤等疾病重要致死因素之一^[1]。泊沙康唑作为第二代三唑类抗真菌药物,在IFD的预防与治疗方面效果显著,其抗菌谱广、抗菌作用强、耐受性好^[2],因而受到临床

广泛关注。然而,泊沙康唑体内药物代谢易受食物、药物相互作用等因素影响,导致个体间泊沙康唑血浆药物浓度变异性大^[3-4],而其血浆药物浓度与其临床疗效密切相关,故泊沙康唑的治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)越来越受到临床重视。

本文就泊沙康唑药动学特征及其影响因素、泊沙康唑治疗药物监测有效浓度及检测方法等相关

收稿日期: 2020-07-28

基金项目: 福建省临床重点专科建设项目(闽卫医政函[2018]145号);福州市卫生健康科技创新平台项目(2019-S-wp6);福州市感染性疾病医学中心科研项目(2018080306)

第一作者: 叶珍洁(1990—),女,主管药师,硕士研究生,研究方向为治疗药物监测及药物代谢动力学。Tel: (0591)88116019
E-mail: 532087601@qq.com

*通信作者: 郑玲,女,主任医师,研究方向为药物代谢动力学及抗感染。Tel: (0591)83256530 E-mail: zhengl68@126.com

进展进行总结,以期为泊沙康唑个体化用药提供借鉴。

1 药动学及其影响因素

泊沙康唑口服混悬液、肠溶片和注射剂分别于2005、2013、2014年经美国食品药品监督管理局批准先后上市;在中国,其口服混悬液与肠溶片于2013、2018年上市^[3]。不同剂型泊沙康唑其药动学特征及影响因素略有不同。

1.1 药动学

泊沙康唑混悬液主要在胃部溶解,于十二指肠吸收,口服后3 h达峰浓度。泊沙康唑肠溶片口服后达峰时间为4~5 h,其包衣由pH值敏感聚合物稳定剂赋形剂组成,可限制泊沙康唑在胃中的低pH值释放,并在小肠的中性pH值释放泊沙康唑,可显著提高药物吸收,空腹条件下,泊沙康唑肠溶片与混悬剂相比,生物利用度提高了3倍^[4]。而泊沙康唑注射剂无吸收过程,几乎在注射完毕时即可达血药峰浓度,适用于不能耐受口服剂型的患者。

泊沙康唑血浆蛋白结合率高达98%,具有良好的组织渗透性,表观分布容积1 774 L,可广泛分布于全身。该药可经过肝脏二磷酸尿苷葡萄糖苷酶(UDP-葡萄糖苷酶)系统代谢为无生物活性的代谢产物,后经肠道P糖蛋白-ATP依赖的细胞膜转运蛋白,从细胞内排出。泊沙康唑半衰期约为35 h,规律使用6~7 d后达稳态浓度,77%泊沙康唑主要以原型药物经粪便排泄,其余以代谢产物经肾排泄^[5]。

1.2 药动学影响因素

泊沙康唑的药动学影响因素包括食物及营养

液、胃液pH值与胃肠道蠕动、给药方案与给药途径、体质指数与体质量、疾病状态和药物相互作用。

1.2.1 食物及营养液 既往研究表明泊沙康唑混悬液与食物同服后,其药时曲线下面积(AUC)和峰浓度($C_{\max}$)比空腹给药增高近3~4倍^[6],而泊沙康唑肠溶片主要在肠道释放并吸收,故其体内吸收受食物影响较小^[7]。此外,营养液亦能显著提高泊沙康唑混悬液体内吸收,与禁食条件相比,泊沙康唑混悬液与营养液同服,其 $C_{\max}$ 和AUC值分别增加3.5、2.9倍^[8]。食物与营养液能提高泊沙康唑溶解度,进而提高泊沙康唑生物利用度。

1.2.2 胃液pH值与胃肠道蠕动 泊沙康唑混悬液与碳酸饮料同服,可使其 $C_{\max}$ 和AUC分别提高92%、70%,而与质子泵抑制剂(PPI)同服,其 $C_{\max}$ 和AUC可降低46%、32%,与胃肠动力药(甲氧氯普胺)同服,胃肠蠕动增加使泊沙康唑吸收减少, $C_{\max}$ 和AUC分别下降21%、19%^[9],提示泊沙康唑的吸收随胃液pH值的升高或胃肠蠕动的增加而降低。泊沙康唑肠溶片体内吸收几乎不受胃液pH值与胃肠道蠕动影响^[10]。

1.2.3 给药方案与给药途径 不同给药方案显著影响泊沙康唑生物利用度^[11],空腹条件下,400 mg/次、2次/d及200 mg/次、4次/d服用泊沙康唑混悬剂,其生物利用度比800 mg单剂量服用高98%、220%,见表1^[11]。提示分剂量给药可显著提高泊沙康唑混悬剂生物利用度。另外,鼻胃管给药比口服泊沙康唑混悬液, $C_{\max}$ 、AUC分别下降19%、23%^[12]。

表1 给药方案对泊沙康唑药物代谢动力学影响

Table 1 Effect of administration regimen on pharmacokinetics of posaconazole

给药方案	$C_{\max}/(\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$	$C_{\min}/(\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$	$C_{\text{trough}}/(\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$	$\text{AUC}/(\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1})$
口服(混悬剂), 800 mg, 1次·d ⁻¹	137	50	162	3 900
口服(混悬剂), 400 mg, 2次·d ⁻¹	225	96	320	7 700
口服(混悬剂), 200 mg, 4次·d ⁻¹	405	189	517	12 400

1.2.4 体质量指数与体质量 服用相同剂量泊沙康唑混悬液,体质量指数(BMI)为17 kg/m²的患者用药48 h后其靶浓度(0.5 mg/L)达标率(PTA)为70%,而BMI为38的患者,PTA仅为20%^[13]。另有研究表明,BMI>30 kg/m²和体质量>90 kg患者的泊沙康唑稳态浓度低于BMI及体质量正常患者^[14],提示肥胖患者泊沙康唑生物利用度低,这主要是由于泊沙康唑脂溶性高,能广泛分布于脂肪中,导致表观分布体积增大,血浆药物浓度降低。

1.2.5 疾病状态 腹泻、胃肠道黏膜炎等胃肠吸收

功能障碍的疾病,会降低泊沙康唑吸收^[2]。另外,因泊沙康唑主要以原型经粪便排出,即经肝脏代谢和肾脏清除只起次要作用,故肝、肾功能不全对泊沙康唑影响较小^[15]。

1.2.6 药物相互作用 泊沙康唑通过UDP-葡萄糖苷酶进行代谢,后经P糖蛋白外排,因此,这些清除途径的抑制剂或诱导剂可对泊沙康唑的血浆浓度产生影响,进而影响药物疗效。依法韦伦、苯妥英及利福布汀均为UDP-葡萄糖苷酶诱导剂,与泊沙康唑联用时,将加速泊沙康唑体内代谢速率,均使得泊

沙康唑 $C_{\max}$ 和 AUC 下降近 50%^[3], 进而影响泊沙康唑抗真菌疗效。所以, 应尽量避免泊沙康唑与依法韦伦、苯妥英及利福布汀联用, 若必须使用, 应监测泊沙康唑血药浓度及疗效, 及时调整泊沙康唑剂量以保证药物疗效。

H2 受体拮抗剂(西咪替丁)和质子泵抑制剂(艾美拉唑)、甲氧氯普胺影响泊沙康唑混悬液体内吸收, 可导致泊沙康唑血浆浓度降低, 避免上述药物与泊沙康唑混悬液联用^[9-10]。

此外, 泊沙康唑也是 CYP3A4 的强效抑制剂, 故泊沙康唑可增加通过 CYP3A4 代谢的药物(免疫抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂及匹罗齐特、奎尼丁等)浓度, 提高这些药物的毒副作用发生率。故泊沙康唑与免疫抑制剂环孢素 A、他克莫司联用时, 应频繁监测免疫抑制剂的的全血谷浓度, 并根据结果及时调整免疫抑制剂剂量^[16]。禁止西罗莫司、HMG-CoA 还原酶抑制剂、匹罗齐特、奎尼丁等药物与泊沙康唑联用。

2 泊沙康唑治疗药物监测

目前我国泊沙康唑仅有口服剂型, 其中泊沙康唑混悬液临床使用尤为广泛, 泊沙康唑血浆药物浓度易受食物、用药方案、药物相互作用等因素影响, 使其血药浓度在个体间呈现高度变异, 而泊沙康唑血浆药物浓度与其临床疗效显著相关, 浓度过低抗菌效果差, 甚至引起泊沙康唑耐药。为维持有效的血药浓度, 以提高泊沙康唑临床疗效, 保证临床用药的有效性和合理性, 推荐对以下患者开展泊沙康唑 TDM^[3, 17]: (1) 治疗确诊的 IFD (尤其是三唑类敏感性较差的真菌); (2) 伴有腹泻、胃肠道黏膜炎等胃肠吸收功能障碍的疾病的患者; (3) 治疗效果欠佳, 需排除泊沙康唑剂量不足; (4) 出现药物相关不良反应, 怀疑与泊沙康唑有关; (5) 患者治疗依从性较差; (6) 同时服用或终止服用影响泊沙康唑吸收、代谢或排泄的药物; (7) 服用泊沙康唑混悬剂预防或治疗 IFD 的患者。

2.1 泊沙康唑 TDM 有效浓度

2.1.1 泊沙康唑预防 IFD 临床研究及指南推荐 泊沙康唑用于预防 IFD 时其稳态谷浓度 (steady-state trough concentration, C_{trough}) 应保持在 0.7 mg/L 以上^[3-5, 17]。研究表明, 泊沙康唑 C_{trough} 为 0.289、0.736、1.239、2.607 mg/L 时, 临床预防有效率为分别为 66%、79%、82%、82%, 表明泊沙康唑 C_{trough} 与其预防 IFD 有效率呈正相关, 泊沙康唑 $C_{\text{trough}} > 0.7$ mg/L 时, 临床预防有效率并无明显提高^[18]。然而泊沙康

唑半衰期较长 (35 h), 服药后 7 d 才能达稳态浓度, 为及时调整用药方案, 可采用服药后 48 h 的药物谷浓度预测泊沙康唑 C_{trough} , 模拟研究显示, 为保证泊沙康唑 $C_{\text{trough}} > 0.7$ mg/L, 用药后 48 h 泊沙康唑谷浓度应 > 0.35 mg/L^[19], 见图 1。

另外, 泊沙康唑混悬剂因其体内吸收受食物、胃肠动力情况等因素影响, 其生物利用度显著低于肠溶片, 约 50% 服用标准剂量泊沙康唑混悬剂预防 IFD 的患者, 其 $C_{\text{trough}} < 0.7$ mg/L^[20], 而在服用标准剂量泊沙康唑肠溶片预防 IFD 的患者中, 90% 患者泊沙康唑 $C_{\text{trough}} > 0.7$ mg/L, 且仅有 5% 患者其 $C_{\text{trough}} < 0.5$ mg/L^[21], 故对于服用泊沙康唑混悬剂患者, 强烈推荐进行治疗药物监测, 以保证其预防 IFD 有效率。

2.1.2 泊沙康唑治疗 IFD 泊沙康唑抗菌谱广, 可作为难治性口咽念珠菌、侵袭性曲霉菌、毛霉菌以及孢子菌病、镰刀菌病等少见的 IFD 的挽救性治疗药物。一项泊沙康唑常规治疗难治侵袭性曲霉菌病体外对照试验表明: 当泊沙康唑 $C_{\text{trough}} > 1.25$ mg/L 时, 其临床治疗有效率为 75%, 而 $C_{\text{trough}} < 1.25$ mg/L, 临床治疗有效率降为 24%~53%, 提示泊沙康唑临床治疗有效率与其 C_{trough} 显著相关^[22]。虽然欧洲药物管理局仍推荐泊沙康唑安全浓度上限为 3.75 mg/L^[3], 但泊沙康唑临床使用安全性较高^[2], 目前暂无其药物浓度相关性的毒副反应报道。故为提高药物临床使用的合理性, 在使用泊沙康唑治疗 IFD 时, 推荐其 $C_{\text{trough}} > 1.25$ mg/L^[3-5, 17]。

泊沙康唑治疗药物监测点为稳态谷浓度, 即规律使用药物后 7 d, 再次给药前半个小时内采样, 若患者血浆中泊沙康浓度超出有效浓度, 临床医师可结合临床, 及时调整泊沙康唑用药方案或停用可能与其发生相互作用的药物。若有调整剂量, 可 7 d 后再次监测其稳态谷浓度, 以确保 C_{trough} 在泊沙康唑治疗窗内, 见图 1^[4], 图中实线内容为泊沙康唑治疗药物监测过程中必要步骤, 虚线内容为非必要步骤。

2.2 泊沙康唑游离药物浓度

泊沙康唑血浆蛋白结合率高达 98%, 血液中大部分泊沙康唑与血浆蛋白结合生成复合物, 这部分药物称为结合型泊沙康唑, 小部分泊沙康唑在血液中呈游离状态, 只有游离型泊沙康唑才能透过细胞膜到达靶部位, 进而发挥药物药理活性^[23]。目前, 泊沙康唑 TDM 相关研究多以药物总浓度 (结合型药物浓度+游离型药物浓度) 为监测指标。一项在 IFD 危重病人中泊沙康唑药动力学的前瞻性研究结果表明^[12], 血浆中泊沙康唑总浓度随着血浆蛋白的升

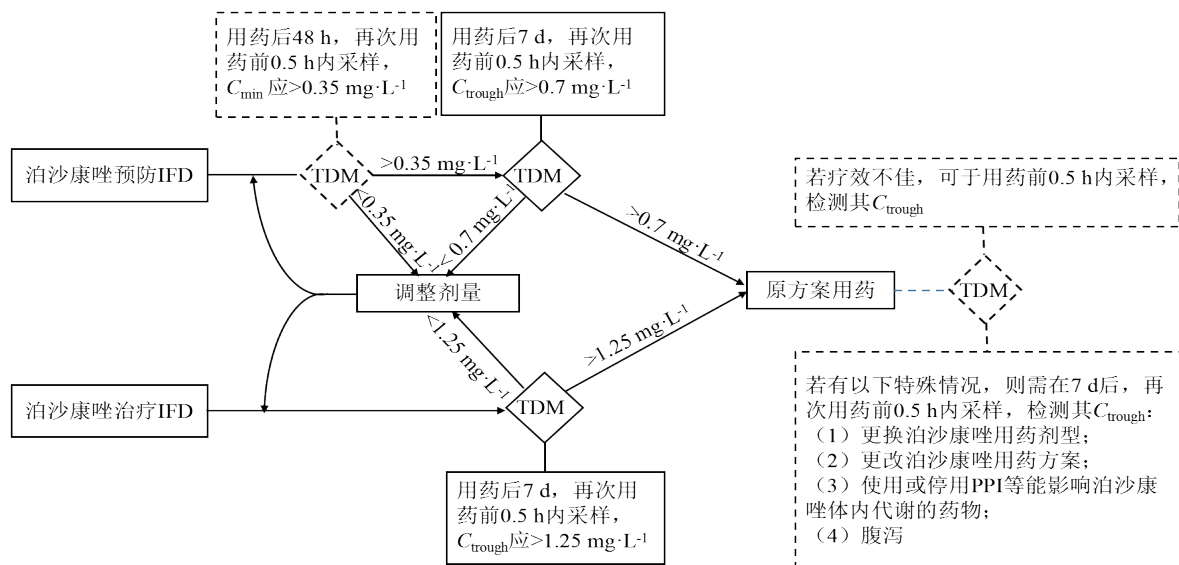


图1 泊沙康唑治疗药物监测

Fig. 1 Therapeutic drug monitoring of posaconazole

高而升高,而血浆蛋白量并不影响泊沙康唑游离药物浓度,提示血浆中泊沙康唑总浓度与游离浓度相关性差,尤其对于血浆蛋白低的患者,仅监测泊沙康唑总浓度不能有效反映疗效,泊沙康唑游离药物浓度比总浓度更适合作为TDM监测指标。

2.3 泊沙康唑浓度检测方法

目前,可用于泊沙康唑TDM浓度检测的方法有微生物检定法、化学荧光法及色谱法。

2.3.1 微生物检定法 微生物检定法利用泊沙康唑在琼脂培养基内的扩散作用,敏感白色念珠菌为试验菌,以泊沙康唑浓度-抑菌圈的大小定标,测定生物样本中泊沙康唑浓度。该方法通过抗菌活性定量,研究表明,采用微生物检定法与色谱法检测患者血浆中泊沙康唑浓度,其准确度相当^[24-26]。微生物检定法准确、简单、经济,但特异性低,易受其他对试验菌敏感的药物或有抗菌活性的代谢物影响导致检测浓度偏高^[26],且孵育时间长(15~24 h),严重影响TDM的时效性。

2.3.2 化学荧光法 有人采用荧光标记的配体与还原型石墨烯开发了一种基于化学荧光法检测人血浆中泊沙康唑浓度的方法^[27]。荧光标记的配体在无泊沙康唑情况下被还原型石墨烯淬灭,加入检测药物后与配体结合,使其从还原型石墨烯表面释放,荧光信号增强,以泊沙康唑浓度-荧光强度定标,检测泊沙康唑浓度。该检测方法准确、方便、快速,但对环境要求较高,温度、pH值等均可影响检测结果。

2.3.3 色谱法 色谱法基于药物在流动相与色谱柱中的分配系数、亲和力的不同,实现药物分离与

定量,该方法是治疗药物监测中最常用的检测方法,目前用于泊沙康唑药物浓度检测的色谱法有高效液相色谱(HPLC)法及液相色谱串联质谱法(LC-MS/MS)。HPLC法多采用紫外检测器(UV)^[24-25]、二极管阵列检测器(DAD)^[28-29]定量,与LC-MS/MS相比,选择性及灵敏度较低,且分析时间较长(10~20 min)。

LC-MS/MS以质谱为定量检测器,特异性、灵敏性及准确度高、不受代谢产物及其他药物影响,且检测快速,可同时检测包括泊沙康唑在内的多种抗真菌药物^[30-33],既往研究多以0.1%甲酸水-1%甲酸乙腈或甲醇为有机相,采用乙腈沉淀蛋白法进行样本前处理,建立了LC-MS/MS同时检测人血浆中泊沙康唑以及其他三唑类抗真菌药物浓度的方法,分析时长为3~6 min,可广泛应用于临床泊沙康唑TDM^[34-36]。此外,Sime等^[13]采用超速离心将血浆中游离型泊沙康唑分离,进而利用LC-MS/MS法检测血浆中泊沙康唑游离药物浓度。LC-MS/MS法灵敏、准确、简单,为TDM的主流分析技术和“金标准”。

患者需静脉采血监测血浆或血清中的泊沙康唑浓度,然而对于儿童、老年人、ICU等患者,静脉采血较为困难,限制了泊沙康唑TDM的开展,为此,Elst等^[37]及Reddy等^[38]等建立了干血斑(dry blood spot, DBS)法采样检测患者全血中泊沙康唑浓度的方法,可用于泊沙康唑治疗药物监测。干血斑法是一种新的采血方法,该方法仅需指尖穿刺采集约50 μL血液,并将血液滴至滤纸上,干燥后用打孔器取固

定直径大小的干血斑片,加入提取液后进行震荡、超声,而后采用LC-MS/MS进行分析检测。研究表明^[37],同一病人,采用DBS采样检测的泊沙康唑浓度与静脉采样检测结果无显著差异;另外,问卷调查结果示^[37],患者认为DBS采样疼痛感较小,大部分患者更倾向选择DBS采样。与传统静脉采血相比,DBS取样操作简单、采血量小、微创取样且样本运输方便,DBS采样的应用可将泊沙康唑TDM服务扩展至无生物分析基础设施的医疗机构^[39]。

3 结语

泊沙康唑作为新型三唑类抗真菌药物,在IFD的抗菌疗效及耐受性上有明显的优势。然而食物、营养液、胃液pH值、胃肠道蠕动、给药方案、BMI以及药物相互作用等显著影响泊沙康唑尤其是其混悬剂的体内代谢,为提高药物生物利用度,推荐泊沙康唑混悬剂于进餐时服用,对于无法进食的患者,可伴随营养液或碳酸饮料服用,此外,泊沙康唑混悬剂应尽量避免与PPI制剂、H₂受体拮抗剂及胃肠促动力药合用。而泊沙康唑肠溶片因在肠道吸收,几乎不受饮食、胃液pH值及胃肠道蠕动影响,故对于胃肠功能受损或使用PPI制剂、H₂受体拮抗剂及胃肠促动力药的患者,建议选用泊沙康唑肠溶片。而泊沙康唑注射剂避开了胃肠吸收环节,适用于吞咽困难或吸收障碍患者。

泊沙康唑药动学受多因素影响,致其个体间生物利用度变异性大,为保证药物疗效、降低耐药率,需对服用泊沙康唑的患者进行TDM。在使用泊沙康唑预防IFD时,患者药物稳态谷浓度应不低于0.7 mg/L,而在治疗IFD用药时,其稳态谷浓度应不低于1.25 mg/L。目前,国内外泊沙康唑TDM多采用色谱法监测患者血浆中泊沙康唑稳态谷浓度,但泊沙康唑因血浆蛋白结合率高,其游离药物浓度比总浓度更适合作为TDM监测指标,而目前泊沙康唑游离型药物浓度监测相关研究较少,缺乏游离型药物浓度与泊沙康唑量效关系数据,未来仍需进一步开展相关临床研究工作,以期指导个体化用药,保证临床用药的有效性和安全性。此外,DBS作为一种新型采血方式,可提高泊沙康唑TDM服务范围。泊沙康唑游离药物浓度监测及DBS采样将是泊沙康唑治疗药物监测发展趋势。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中华医学会热带病与寄生虫学分会艾滋病学组. 艾滋病合并侵袭性真菌病诊治专家共识 [J]. 中华临床感染

病杂志, 2019, 12(4): 253-266.

AIDS Professional Group of Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of HIV infection combined with invasive fungal diseases [J]. Chin J Clin Infect Dis, 2019, 12(4): 253-266.

[2] 操梅林, 徐燕丽, 张秀群, 等. 泊沙康唑预防侵袭性真菌感染有效性及安全性的荟萃分析 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(14): 309-314.

Cao M L, Xu Y L, Zhang X Q, et al. Efficacy and safety of posaconazole in prophylaxis of invasive fungal infections: a meta-analysis [J]. Chin J Infect Chemother, 2015, 15(14): 309-314.

[3] 泊沙康唑临床应用专家组. 泊沙康唑临床应用专家共识 [J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(4): 241-261.

Posaconazole Clinical Application Expert Group. Expert consensus on clinical use of posaconazole [J]. Int J Respir, 2020, 40(4): 241-261.

[4] Dekkers B, Bakker M, Elst K, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole: an update [J]. Curr Fungal Infect Rep, 2016, 10: 51-61.

[5] Lu C, Krekels E, Verweij P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of posaconazole [J]. Drugs, 2020, 80(7): 671-695.

[6] Courtney R, Wexler D, Radwanski E, et al. Effect of food on the relative bioavailability of two oral formulations of posaconazole in healthy adults [J]. Br J Clin Pharmacol, 2004, 57(2): 218-222.

[7] Kersemackers W, Dogterom P, Xu J, et al. Effect of a high-fat meal on the pharmacokinetics of 300-milligram posaconazole in a solid oral tablet formulation [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59: 3385-3389.

[8] Krishna G, Ma L, Vickery D, et al. Effect of varying amounts of a liquid nutritional supplement on the pharmacokinetics of posaconazole in healthy volunteers [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(11): 4749-4752.

[9] Krishna G, Moton A, Ma L, et al. The pharmacokinetics and absorption of posaconazole oral suspension under various gastric conditions in healthy volunteers [J]. J Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(3): 958-966.

[10] Kraft W, Chang P, Iersel M, et al. Posaconazole tablet pharmacokinetics: lack of effect of concomitant medications altering gastric pH and gastric motility in healthy subjects [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58: 4020-4025.

[11] Ezzet F, Wexler D, Courtney R, et al. Oral bioavailability of posaconazole in fasted healthy subjects comparison between three regimens and basis for clinical dosage recommendations [J]. Clin Pharmacokinet, 2005, 44(2):

- 211-220.
- [12] 梅丹, 梅隆, 刘梅, 等. 泊沙康唑的药动和药效学评价[J]. 临床药物治疗杂志, 2014, 12(3): 15-22.
Mei D, Mei L, Liu M, et al. A review of posaconazole pharmacokinetic and pharmacodynamic studies [J]. Clin Med J, 2014, 12(3): 15-22.
- [13] Sime F, Byrne C, Parker S, et al. Population pharmacokinetics of total and unbound concentrations of intravenous posaconazole in adult critically ill patients [J]. Critical Care, 2019, 23: 205-216.
- [14] Miceli M, Perissinotti A, Kauffman C, et al. Serum posaconazole levels among haematological cancer patients taking extended release tablets is affected by body weight and diarrhoea: single centre retrospective analysis [J]. Blackwell Verlag GmbH Mycoses, 2015, 58: 432-436.
- [15] 刘洁, 胡小平, 刘伟. 三唑类抗真菌新药泊沙康唑和伏立康唑简介[J]. 菌物学报, 2018, 37(10): 1391-1398.
Liu J, Hu X P, Liu W. Introduction of the new triazole antifungal drug posaconazole and voriconazole [J]. Mycosystema, 2018, 37(10): 1391-1398.
- [16] 王红梅, 陈恩, 胡凯, 等. 泊沙康唑对免疫抑制药药代动力学影响的评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(1): 57-59.
Wang H M, Chen K, Hu K, et al. Review of posaconazole on pharmacokinetic impact of immunosuppressors [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2018, 34(1): 57-59.
- [17] Maertens J, Girmenia C, Brüggemann R, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia [J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(12): 3221-3230.
- [18] Jang S, Colangelo P, Gobburu J. Exposure-response of posaconazole used for prophylaxis against invasive fungal infections: evaluating the need to adjust doses based on drug concentrations in plasma [J]. Clin Pharmacol Ther, 2010, 88: 115-119.
- [19] Green M, Woolery J. Posaconazole serum level on day 2 predicts steady state posaconazole serum level [J]. Ther Drug Monit, 2012, 34: 118-119.
- [20] Ashbee H, Barnes R, Johnson E, et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology [J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(5): 1162-1176.
- [21] Cornely O, Duarte R, Haider S, et al. Phase 3 pharmacokinetics and safety study of a posaconazole tablet formulation in patients at risk for invasive fungal disease [J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(3): 718-726.
- [22] Dolton M, Ray J, Marriott D, et al. Posaconazole exposure-response relationship: evaluating the utility of therapeutic drug monitoring [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56: 2806-2813.
- [23] 陈冰, 蔡卫民. 游离药物浓度监测及其应用研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2008, 24(3): 255-259.
Chen B, Cai W M. Progress in monitoring of free drug concentration and its clinical application [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2008, 24(3): 255-259.
- [24] Cendejas E, Forastiero A, Rodriguez J, et al. HPLC/UV or bioassay: two valid methods for posaconazole quantification in human serum samples [J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(12): 1229-1235.
- [25] Vyzantiadis A, Yannaki E, Oliver A, et al. Alternative approaches to the therapeutic drug monitoring of prophylactic posaconazole in haematology patients [J]. J Mycol Méd, 2017, 28(1): 65-69.
- [26] Rochat B, Pascual A, Pesse B, et al. Ultra-performance liquid chromatography mass spectrometry and sensitive bioassay methods for quantification of posaconazole plasma concentrations after oral dosing [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(12): 5074-5081.
- [27] Rochat B, Pascual A, Pesse B, et al. A novel, rapid, and low-volume assay for therapeutic drug monitoring of posaconazole and other long-chain azole-class antifungal drugs [J]. mSphere, 2018, 3(6): 1-5.
- [28] Santana A, Danda L, Nunes L, et al. Simultaneous Quantification of Benzimidazole and Posaconazole by HPLC-DAD Using QbD Approach [J]. J Chromatogr Sci, 2019, 57(2): 156-162.
- [29] Lopez A, Fuoli L, Bernal L. Simultaneous quantification of systemic azoles and their major metabolites in human serum by HPLC/PDA: role of azole metabolic rate [J]. Diagnostic Microbiol Infect Dis, 2018, 92(1): 78-83.
- [30] Yoon S, Lee K, Oh J, et al. Experience with therapeutic drug monitoring of three antifungal agents using an LC-MS/MS method in routine clinical practice [J]. Clin Biochem, 2019, 70: 14-17.
- [31] Jenkins N, Black M, Schneider H. Simultaneous determination of voriconazole, posaconazole, itraconazole and hydroxy-itraconazole in human plasma using LCMS/MS [J]. Clin Biochem, 2018, 53: 110-111.
- [32] Müller C, Gehlen D, Blaich C, et al. Reliable and easy-to-use liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous analysis of fluconazole, isavuconazole, itraconazole, hydroxy-itraconazole, posaconazole and voriconazole in human plasma and serum [J]. Ther Drug Monit, 2017, 39(5): 505-513.
- [33] 张素洁, 孙贺伟, 郭君君, 等. 液相色谱-串联质谱法同

- 时测定血清中5个三唑类抗真菌药物浓度及治疗药物监测应用[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(6): 1036-1045.
- Zhang S J, Sun H W, Guo J J, et al. Quantitative determination of five azole antifungals in human serum by LC-MS/MS and its application to therapeutic drug monitoring [J]. Chin J Pharm Anal, 2017, 37(6): 1036-1045.
- [34] 金鸿宾, 董吉, 丁一多. 超高效液相色谱-串联质谱法测定人血浆中泊沙康唑[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(24): 3241-3243.
- Jin H B, Dong J, Ding Y D. Determination of posaconazole's concentration in plasma by UPLC-MS-MS [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2019, 35(24): 3241-3243.
- [35] 牛壮, 程晓亮, 王陶陶, 等. 高效液相色谱-质谱联用法测定泊沙康唑的血药浓度[J]. 中南药学, 2016, 14(7): 708-711.
- Niu Z, Cheng X L, Wang T T, et al. Liquid chromatography-mass spectrometry method for the quantification of posaconazole in human plasma [J]. Central South Pharm, 2016, 14(7): 708-711.
- [36] Chae H, Cho U, Yu H, et al. Determination of posaconazole concentration with LC-MS/MS in adult patients with hematologic malignancy [J]. Clin Chim Acta, 2015, 450(2015): 220-226.
- [37] Elst K, Span L, Hateren K, et al. Dried blood spot analysis suitable for therapeutic drug monitoring of voriconazole, fluconazole, and posaconazole [J]. Antimicro Agents Chemother, 2013, 57(10): 4999-5004.
- [38] Reddy T, Tama C, Haye R. A dried blood spots technique based LC-MS/MS method for the analysis of posaconazole in human whole blood samples [J]. J Chromatogr B, 2011, 879(2011): 3626-3638.
- [39] Hofman S, Bolhuis M, Koster R. Role of therapeutic drug monitoring in pulmonary infections: use and potential for expanded use of dried blood spot samples [J]. Bioanalysis, 2015, 7(4): 481-495.

[责任编辑 李红珠]