

抗菌药物与洛匹那韦/利托那韦相互作用研究进展

张若英, 徐颖颖, 郑韧, 王怀冲, 王宇, 蔡鑫君^{*}(浙江省中西医结合医院药学部, 杭州 310003)

摘要: 口服抗病毒药洛匹那韦/利托那韦的抗病毒作用受很多因素的影响, 如患者性别、种族、合并症、用药依从性等。与其他药物的相互作用也是影响洛匹那韦/利托那韦抗病毒的重要因素之一, 其中一些抗菌药物对洛匹那韦/利托那韦的影响较大且机制复杂, 作用持续时间也较长, 对于联用洛匹那韦/利托那韦合并细菌或真菌感染的患者, 抗菌药物的选择与监测更为重要。本文通过综述国内外相关研究, 探讨和总结洛匹那韦/利托那韦与抗菌药物的相互作用机制和应对策略, 比较不同抗菌药物的药动学特性及与洛匹那韦/利托那韦相互作用的差异, 从而为抗菌药物的选择和相应剂量的调整提供参考, 降低患者用药风险, 提高安全性。

关键词: 抗菌药物; 洛匹那韦/利托那韦; 相互作用

中图分类号: R969.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2021)04-0503-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.04.022

引用本文: 张若英, 徐颖颖, 郑韧, 等. 抗菌药物与洛匹那韦/利托那韦相互作用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(4): 503-507.

Research Progress of Interactions Between Antibacterials and Lopinavir/Ritonavir

ZHANG Ruoying, XU Yingying, ZHENG Ren, WANG Huaichong, WANG Yu, CAI Xinjun^{*} (Department of Pharmacy, Zhejiang Integrated Traditional and Western Medicine Hospital, Hangzhou 310003, China)

ABSTRACT: The effectiveness of lopinavir/ritonavir, an oral antiviral drug, was affected by patient's sex, race, presence of comorbidities, adherence. Interactions with other drugs was also one of the important factors affecting the antiviral action of lopinavir/ritonavir, the interactions among lopinavir/ritonavir and some antibacterials were major, complex and delayed. Thus, the choice of antibacterials and concentration monitoring were very important for the patient with bacterial or fungal infections receiving lopinavir/ritonavir treatment. This review summarized the data about the influence of antibacterials on lopinavir/ritonavir treatment and analyzed interaction mechanisms and suggested management to provide reference about choice of antibacterials and dosage adjustment of antibacterials, to avoid the risk of medication and improved safety.

KEYWORDS: antibacterials; lopinavir/ritonavir; interaction

洛匹那韦(lopinavir, LPV)联合低剂量利托那韦(ritonavir, RTV)复合片剂洛匹那韦/利托那韦片(LPVR)于 2000 年被美国 FDA 批准上市。2001—2007 年, LPV/r 的胶囊、口服液、片剂相继在国内上市, 适用于与其他抗逆转录病毒药物联合用药, 治疗人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染, 作为国内二线抗逆转录病毒治疗药物之一^[1]。自发生新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)病例以来, 指南推荐^[2] LPV/r 作为经验性抗病毒用药之一, 并作为妊娠合并新型冠状病毒感染推荐用药。在 COVID-19 诊疗方案第五版首次提出并强调要注意 LPV/r 相关腹泻、恶心、呕吐、肝功能损害等不良反应, 同时要注意和其他药物的相互作用^[3]。由于新型冠状

病毒感染的肺炎患者往往合并细菌或真菌感染, 尤其是重症患者, 而抗菌药物与 LPV/r 的相互作用较为复杂, 且无相关剂量推荐, 本文通过综述国内外关于抗菌药物与 LPV/r 相互作用的研究, 探讨和总结 2 类药物发生相互作用机制和应对策略, 以期帮助 LPV/r 合并细菌或真菌感染的患者合理使用抗菌药物, 减少临床用药中的风险。

1 抗菌药物与 LPV/r 相互作用机制

抗菌药物与 LPV/r 的相互作用机制主要体现在 2 个方面, 即影响 LPV/r 分布和代谢。LPV/r 中 LPV 是一种具有高蛋白结合率的药物, 因此抗菌药物中一些高蛋白结合率的药物可将结合的 LPV 置换出来, 提高了血浆中游离 LPV 浓度, 增加肝毒性。包括替考拉宁(蛋白结合率 90%~95%)、

基金项目: 浙江省药学会医院药理学专项科研资助项目(2019ZYY27); 杭州市医坛新秀培养对象(2020 年度)

作者简介: 张若英, 女, 副主任药师 Tel: (0571)56109872 E-mail: 675724261@qq.com *通信作者: 蔡鑫君, 男, 硕士, 副主任药师 Tel: (0571)56109872 E-mail: zjtemcxj@163.com

头孢曲松(蛋白结合率 85%~95%)、多黏菌素(蛋白结合率 86%~98%)、达托霉素(蛋白结合率 90%~93%)等^[4]。LPV/r 中含有 LPV 和 RTV, 两者主要都经过肝脏代谢, 是细胞色素 P450 异构体 CYP3A 同工酶的抑制剂。2 个药物之间存在相互作用, 这是由于 RTV 作为强效的 CYP3A 抑制剂, 可抑制 LPV 在体内的药物代谢, 从而提高 LPV 血浆药物浓度。同时, LPV/r 可抑制经 CYP3A4 介导的抗菌药物的代谢, 使抗菌药物血药浓度升高, 进而导致抗菌药物作用时间延长, 增加不良反应的发生或诱导产生其他的生物转化^[5]。同样作为 CYP3A4 肝药酶诱导剂(如利福平)或抑制剂(如伊曲康唑)的抗菌药物也可以诱导或抑制经 CYP3A4 介导的 LPV/r 的代谢, 降低或增加 LPV/r 的浓度, 将对 LPV/r 的抗病毒作用产生很大影响。

2 抗菌药物与 LPV/r 的相互作用

2.1 抗细菌药物与 LPV/r 的相互作用

2.1.1 头孢菌素类、硝基咪唑类与 LPV/r 的相互作用 头孢菌素类药物具有与双硫仑相同的双硫结构, 包括 7-氨基头孢烷酸母核环的 3 位上有 *N*-甲基硫代四唑基团和可以在中性水溶液中水解及分子重排形成 *N*-甲基硫代四唑基团的甲硫三嗪侧链结构。因此, 头孢菌素类药物也能够与 LPV/r 口服溶液的赋形剂乙醇(42.4%)发生相互作用, 在乙醇代谢为二氧化碳和水的过程中, 头孢菌素类药物与辅酶 I 竞争乙醛脱氢酶的活性中心, 阻止乙醛继续氧化, 导致乙醛蓄积, 人体出现乙醛增多的毒性作用和儿茶酚胺类物质减少引起双硫仑样反应的临床症状, 又称为戒酒硫样反应^[6-7]。硝基咪唑类抑制乙醛脱氢酶, 干扰乙醇的氧化过程, 导致乙醇代谢物乙醛的堆积而发生双硫仑样反应。

临床上可能引起双硫仑样反应的抗菌药物包括头孢菌素类药物, 如头孢唑啉、头孢氨苄、头孢美唑、拉氧头孢、头孢他啶、头孢曲松、头孢拉定、头孢哌酮、头孢噻肟以及头孢克肟等; 硝基咪唑类, 如甲硝唑、替硝唑及奥硝唑; 其他抗微生物的药物, 如呋喃唑酮、呋喃妥因、氯霉素、酮康唑、灰黄霉素、琥乙红霉素、复方磺胺甲噁唑、异烟肼及奎纳克林等^[8]。因此应用 LPV/r 口服溶液时应仔细询问患者 2 周内用药史, 避免用药过程中发生药源性双硫仑样反应, 或者建议更换为片剂。对于需要鼻饲患者, 因 LPV/r 片剂要求

整片吞咽, 不能咀嚼、掰开或压碎, 一般建议服用 LPV/r 口服溶液。由于 LPV/r 脂溶性高, 冲洗鼻饲管建议用牛奶稀释, 不建议用水稀释, 否则可发生沉淀的危险; 同时建议随餐服用, 对于苦味不能忍受者, 用巧克力牛奶稀释, 但应避免合用易发生双硫仑样反应的药物^[9]。

2.1.2 大环内酯类与 LPV/r 的相互作用 大环内酯类药物红霉素和克拉霉素与 LPV/r 发生药物相互作用的可能性与强度远大于阿奇霉素, 可能原因是这 3 个大环内酯类药物对 CYP3A4 抑制强度不同造成的。相关文献报道, 克拉霉素、红霉素和阿奇霉素分别是 CYP3A4 的强抑制剂、中度抑制剂和弱抑制剂^[10]。LPV/r 临床前研究已有引发心脏不良事件的相关报道, 因此不能排除其潜在的的心脏效应。同时 LPV/r 代谢主要通过抑制 CYP3A 同工酶, 尤其是 RTV 作为肝细胞 CYP3A4 强效抑制剂与延长 Q-T 间期的药物(如大环内酯类克拉霉素、红霉素、阿奇霉素)联合应用时, 由于对 CYP3A4 的竞争使得大环内酯类药物代谢发生障碍, AUC 不同程度增加, 将导致药物在体内蓄积, 阻断钾通道, 从而导致 Q-T 间期延长的心脏不良事件, 故两者联用应谨慎, 推荐进行心电图监测^[11]。

其中克拉霉素与 LPV/r 的相互作用尤为明显, 克拉霉素(500 mg bid)和 RTV(200 mg bid)联合应用, 可使克拉霉素 AUC 增加 77%, C_{min} 增加 31%。14-OH 克拉霉素代谢物的 AUC 和 C_{min} 分别降低了 100%和 99%。由于克拉霉素的治疗窗大, 肾功能正常的患者不需要减少剂量, 当克拉霉素日剂量 >1 g, 不应与 RTV 合用。对于肾损害患者应考虑减少克拉霉素的剂量, 如对于肌酐清除率为 30~60 mL·min⁻¹ 的患者, 剂量应减少 50%; 对于肌酐清除率 <30 mL·min⁻¹ 的患者, 剂量应减少 75%^[12]。肝功能损害患者应用克拉霉素联合 LPV/r 时也应谨慎。Ouellet 等^[13]通过 22 例健康受试者参与的一个随机开放三交叉对照试验, 考察了 RTV 与克拉霉素合用时药动学的变化。受试者随机服用 RTV 200 mg tid, 或克拉霉素 500 mg bid 或 RTV+克拉霉素, 4 d 后测定两者的药动学参数。结果发现, 与单用相比, RTV 几乎完全抑制了克拉霉素转化为 14-OH 克拉霉素, 使克拉霉素的 AUC 增加 77%, $T_{1/2}$ 从 5 h 延长至 14 h, C_{max} 升高 31%, C_{min} 升高 182%; 克拉霉素使 RTV 的 AUC 增加 12.5%, C_{max} 升高 15.3%, 但没有影响 $T_{1/2}$ 。

2.1.3 氟喹诺酮类与 LPV/r 的相互作用 莫西沙星和左氧氟沙星已被证明可以延长 Q-T 间期, LPV/r 临床前研究已有心脏不良事件的报道, 不能排除 LPV/r 的潜在心脏效应。LPV 的欧盟药品说明书内建议: 其与导致 Q-T 间期延长的药物联用时, 可能会增加联用药物的浓度, 这可能导致其相关的心脏不良事件增加, 需谨慎联用, 联用时建议进行心电图监测及电解质(尤其钾离子)监测^[11]。

2.2 抗结核药物与 LPV/r 的相互作用

2.2.1 利福平与 LPV/r 的相互作用 RTV 是 CYP3A 强抑制剂, 减少了利福平的清除, 而利福平为 CYP3A4 强效诱导剂, 可增加 LPV 和 RTV 的清除率。两者联用, 可引起 LPV/r 水平下降和利福平水平升高, 应避免合用^[14]。有文献提示通过调整 LPV/r 复方制剂中 RTV 剂量可以消除利福平对 CYP3A 的诱导效应^[15]。欧洲指南推荐利福平联用双倍剂量的 LPV/r 或有超级增强剂的 RTV(400 mg, 每日 2 次)+LPV 可作为替代方案^[9]。

Zhang 等^[16]建立 nonmem 7 模型, 研究以 LPV/r 为基础的抗逆转录病毒治疗, 研究单独使用或与利福平合用时的药动学特征。该研究纳入 21 例 HIV 感染的成人, 39 例 HIV 感染的儿童和 35 例 HIV 感染的结核病儿童, 构建一个群体药动学模型。结果发现: ①与单用相比, 合用利福平方案使 LPV 在成人与儿童的生物利用度分别降低 25% 和 59%, 这种影响与增效剂 RTV 的剂量相关。②利福平对 LPV 和 RTV 清除率影响成人(清除率分别增加 58% 和 34%) 大于儿童(清除率分别增加 48% 和 22%)。③与成人相比, 在儿童中 LPV 的吸收半衰期和 RTV 的平均代谢时间均延长。研究结果提示成人 LPV/r 合用利福平的药动学影响的研究结论不能有效预测对儿童药动学的影响, 临床应该避免合用利福平和 LPV/r, 并根据 RTV 的剂量调整 LPV 的用量。Boulanger 等^[17]开展了一项开放、非随机药动学研究, 在 HIV 合并结核(tuberculosis, TB)感染的患者中使用以利福平为基础的 TB 方案给予 LPV/r(400/400 mg)。11 例患者(10 位男性), 年龄 29~43 岁, 开始给予 LPV/r(400/100 mg), 则每 3 d 添加额外的 RTV 剂量, 直至达到 400 mg bid RTV 剂量。2 例患者因不依从而中断治疗, 在完成治疗的所有 9 例受试者中, 所有患者均符合 LPV C_{max} 和 AUC_{0-12h} 指标。有 5 例患者达到了利福平 C_{max} (8 mg·mL⁻¹) 的主要终点, 有 5 例患者达到了最

小 $AUC(\geq 44 \text{ mg}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1})$ 。有 8 例患者(72%)出现包括腹痛、恶心、呕吐或腹泻的胃肠道反应。轻度不良反应占 44%, 出现了 2 例转氨酶升高, 其中 1 例是 3 级不良事件, 但没有因不良反应而终止治疗的。

2.2.2 利福布汀与 LPV/r 的相互作用 利福布汀轻度诱导 LPV/r 的代谢, 合用 LPV/r 能显著升高利福布汀的 AUC 和 C_{max} ^[15]。

Naiker 等^[18]研究了 16 例结核-艾滋病毒合并感染的患者接受利福布汀联用肺结核化疗(最初为吡嗪酰胺、异烟肼和乙胺丁醇, 然后仅用异烟肼)的患者, 随机接受异烟肼+LPV/r+利福布汀, 利福布汀是 150 mg 每周 3 次或 150 mg qd。1 个月后对利福布汀的剂量进行调整。在每次治疗的 4 周后连续测定利福布汀和其代谢产物去乙酰利福布汀(d-RBT)的血药浓度, 结果发现, 利福布汀 150 mg 每周 3 次与利福布汀 150 mg qd 相比较, 利福布汀每周 3 次组患者的 AUC_{0-48h} 和 C_{max} 中值显著减低, 且有 86% 的患者血药浓度 $< 0.45 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 该浓度在此前研究中已被证实与利福霉素获得性耐药相关。每周 3 次利福布汀组患者的 d-RBT 血浆浓度增加 5 倍, 而每日服用利福布汀组患者的 d-RBT 血浆浓度增加了 15 倍。利福布汀在所有剂量组中的耐受性均良好, 没有出现 4 级以上不良反应。提示临床应选择利福布汀 150 mg qd 联合 LPV/r 治疗, 能维持安全的利福布汀血药浓度, 也能预防利福布汀获得性耐药。

Lan 等^[19]通过 33 例患者参与的一个随机开放多剂量交叉对照试验, 考察了最初治疗方案为标准剂量异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇和利福布汀 300 mg qd 治疗 2 周, 然后分别接受利福布汀(150 mg, 每周 3 次, 共 3 周, $n=16$; 150 mg qd, 共 3 周, $n=17$)联合 LPV/r 治疗的 HIV 相关结核患者治疗的有效性。结果发现, 与利福布汀单用相比, 利福布汀 150 mg qd+LPV/r 合用时, 利福布汀平均稳态血药浓度升高 32%, 但是, 利福布汀 150 mg 每周 3 次联合 LPV/r 的方案使其平均稳态血药浓度下降 44%。相应的这 2 种不同剂量方案的利福布汀代谢率(d-RBT/利福布汀血药浓度比值)中位数分别为 0.57 和 0.64, 远高于利福布汀 300 mg qd 单用代谢率中位数 0.13。2 种不同剂量方案的 d-RBT 浓度较单药利福布汀 300 mg qd 代谢物浓度升高了 2~5 倍。不同剂量的利福布汀对

LPV/r 的血药浓度都没有影响。结果提示,利福布汀 150 mg qd 的方案更利于合用 LPV/r 治疗 HIV 相关的结核感染。

根据目前的研究结果,合用 LPV/r 时利福布汀 150 mg qd 的给药方案可能比较合适。

2.3 抗真菌药物与 LPV/r 的相互作用

2.3.1 氟康唑与 LPV/r 的相互作用 氟康唑为 CYP3A4 的中效抑制剂和 CYP2C9 的强效抑制剂,LPV/r 与经 CYP3A 代谢的其他药物同服时,可影响其代谢状态,使其药物浓度升高,或诱导产生其他的生物转化。多个临床研究提示氟康唑与 LPV/r 或 RTV 之间不存在有临床意义的药动学相互作用,合用不需要调整剂量^[20-22]。但两药都是导致 Q-T 间期延长的中等风险的药物,需注意可能的心脏毒性^[15]。

Cato 等^[20]通过 8 例健康受试者参与的一个随机开放 2 周期多剂量交叉对照试验,考察了氟康唑对 RTV 药动学的影响。受试者随机服用 RTV 200 mg q6h 共 4 d,或 RTV+氟康唑(第 1 天 400 mg,第 2~6 天 200 mg·d⁻¹)。结果发现,与单用相比,合用氟康唑使 RTV 的 C_{max} 升高, AUC_{0-24h} 增加,但升高或增加幅度<15%;氟康唑不影响 RTV 的 T_{max} 。

Peytavin 等^[21]在 Lopigen 前瞻性研究中,对 9 例艾滋病患者中进行了氟康唑(100 mg qd)对 LPV(400~533 mg bid)、RTV(100~233 mg bid)、安瑞那韦(amprenavir, APV)(600~750 mg bid)药动学的影响研究。氟康唑治疗后导致 LPV C_{min} 增加 18%,RTV C_{min} 增加 35%,安瑞那韦 C_{min} 增加 66%。氟康唑治疗前后 LPV C_{min} 的中位数分别为 3 338(98~7 341)和 4 065(1 720~9 900)ng·mL⁻¹。结果低剂量氟康唑在 HIV-1 感染患者对 LPV/r/APV 相互作用达到最小化。

2.3.2 伏立康唑与 LPV/r 的相互作用 伏立康唑经肝脏细胞色素 P450 同工酶, CYP2C19、CYP2C9 和 CYP3A4 代谢。LPV/r 是 CYP3A4 抑制剂,并能够增加经此同工酶代谢的血药浓度。体内研究也显示 LPV/r 不仅能够诱导其自身代谢,而且能够增加由细胞色素 P450 同工酶代谢和葡萄糖苷酸化药物的生物转化,包括诱导经 CYP2C9 介导的伏立康唑代谢,使伏立康唑的血药浓度降低,从而减弱其疗效^[22-23]。同时作为 CYP3A4 抑制剂的伏立康唑可抑制 LPV/r 的代谢,使其血药浓度升高,增加 QT 间期延长的发生率,故两药应避免联合使

用^[24-25]。因此,临床治疗应当根据病情换用其他抗真菌药如卡泊芬净、米卡芬净或者两性霉素 B 等。也可以参考伏立康唑血药浓度的检测结果,调整伏立康唑给药剂量,使其血药浓度为 1~5.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,同时关注肝功能异常等情况。

伏立康唑与 LPV/r 联用可能导致双向相互作用,出现 LPV/r 浓度增加和伏立康唑浓度增加或减少。1 项研究显示^[26]:伏立康唑与 RTV(100 mg bid)合用,引起伏立康唑 AUC 降低 39%。由于伏立康唑浓度可能发生变化,对患者的益处/风险进行评估,除非证明其益处大于风险,否则应避免伏立康唑和 LPV/r 的合用。

2.3.3 伊曲康唑与 LPV/r 的相互作用 伊曲康唑是 CYP3A4 的强效抑制剂,也是 CYP3A4 的底物,以及 P 糖蛋白的抑制剂。复合制剂 LPV/r 中的 RTV 也是 CYP3A4 的强效抑制剂,因此 LPV/r 与经 CYP3A4 代谢的伊曲康唑同服时,由于 LPV/r 抑制 CYP3A4 而使伊曲康唑血清浓度升高。故两药联用不建议使用大剂量的伊曲康唑(>200 mg·d⁻¹)。

Crommentuyn 等^[26]报道了 1 例 HIV+患者合并播散性组织胞浆菌病接受伊曲康唑与 LPV/r 治疗,伊曲康唑(200 mg bid)给药 10 d 后,开始服用 LPV/r(400/100 mg bid),伊曲康唑的剂量减少到 200 mg qd。伊曲康唑和 LPV/r 合用后,伊曲康唑浓度显著升高,羟基伊曲康唑(一种具有同等药理活性的代谢物)浓度降低。尽管剂量减少,伊曲康唑的浓度仍然与 LPV/r 使用前水平(C_{max} 750 ng·mL⁻¹)相似。治疗 5 周后,伊曲康唑 C_{max} > 2 000 ng·mL⁻¹,半衰期从 16 h 增加到 160 h 以上,洛匹那韦 C_{min} 和 C_{max} 值分别为 3.4, 8.5 mg·L⁻¹,与未接受伊曲康唑治疗的 HIV 成人相当。

3 讨论

LPV/r 是口服 HIV 抗病毒药,已在国内外上市多年,近期因新型冠状病毒暴发,COVID-19 诊疗快速建议指南多版推荐 LPV/r 作为抗病毒用药之一,对于 COVID-19 患者,往往合并细菌和真菌感染,至今直接研究 LPV/r 与抗菌药物相关的药物相互作用的药动学临床研究并不多,其机制主要集中于对 CYP3A4 的影响,而关于 LPV/r 与抗菌药物蛋白结合率方面的影响研究甚少,抗菌药物与 LPV/r 治疗过程中相互作用受到多因素影响,需监测血药浓度,通过剂量调整达到良好的抗病毒目标。对于 LPV/r 治疗过程中需要减少或

增加抗菌药物的患者,更应密切监测 LPV 的血药浓度变化,增加监测频率,及时调整药物剂量,特别是对于合并真菌感染患者,部分抗真菌药物对 LPV/r 影响较大且复杂,作用持续时间也较长,因此对于这类患者在选择抗菌药物时应更加谨慎,以防药物相互作用导致严重的药物不良反应,通过更多 LPV/r 与抗菌药物在体内相互作用的研究,进一步完善可能影响 LPV/r 和抗菌药物疗效的临床资料,并开展治疗药物监测,保障临床用药的安全、有效。

REFERENCES

- [1] 张笑影. 洛匹那韦在中国成人 HIV-1 感染者体内的药动学和药效学研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2014.
- [2] JIN Y H, CAI L, CHENG Z S, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus(2019-nCoV) infected pneumonia(standard version)[J]. *Mil Med Res*(军事医学研究: 英文), 2020, 7(1): 1-22.
- [3] General Office of National Health Committee. Office of State Administration of Traditional Chinese Medicine. Notice on the issuance of a programme for the diagnosis and treatment of novel coronavirus(2019-nCoV) infected pneumonia(trial fifth edition)[EB/OL]. [2020-02-06]. <http://bgs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2020-02-06/12847.html>
- [4] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018(41): 409-446.
- [5] MARZOLINI C, TELENTI A, DECOSTERD L, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients[J]. *AIDS*, 2001, 15(9): 1193-1194.
- [6] U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Serious health problems seen in premature babies given Kaletra(lopinavir/ritonavir) oral solution[S]. 2011.
- [7] XIONG J Q, GAO X B, HE Z, et al. Disulfiram-like reaction and advances on clinical drugs treatment[J]. *Pract Pharm Clin Remedies*(实用药物与临床), 2015, 18(5): 610-613.
- [8] LI HUIBO, WANG LI, YAN X E. Hydrocortisone injection and metronidazole interact to produce a disulfiram-like reaction[J]. *Clin Med J*(临床药物治疗杂志), 2018, 16(2): 84-87.
- [9] European AIDS Clinical Society. European AIDS clinical society guidelines[S]. 2019.
- [10] MU W J, REN X L, ZHANG H Y. Literature analysis of drug-induced Q-T interval prolongation[J]. *Drug Eval*(药品评价), 2013, 10(24): 28-30, 35.
- [11] European Medicines Agency. Kaletra summary of product characteristics[S]. 2012.
- [12] European Medicines Agency. Norvir summary of product characteristics[S]. 2016.
- [13] OUELLET D, HSU A, GRANNEMAN G R, et al. Pharmacokinetic interaction between ritonavir and clarithromycin[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1998, 64(4): 355-362.
- [14] GILBERT D N, CHAMBERS H F, GM E et al. Sanford guide to antimicrobial therapy[M]. 48th ed. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2019.
- [15] 刘治军, 韩红蕾. 药物相互作用基础与临床[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [16] ZHANG C, DENTI P, DECLOEDT E H, et al. Model-based evaluation of the pharmacokinetic differences between adults and children for lopinavir and ritonavir in combination with rifampicin[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 76(5): 741-751.
- [17] BOULANGER C, ROLLA V, AL-SHAER M H, et al. Evaluation of super-boosted lopinavir/ritonavir in combination with rifampicin in HIV-1-infected patients with tuberculosis[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 55(2): 105840. Doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.10.021.
- [18] NAIKER S, CONNOLLY C, WIESNER L, et al. Randomized pharmacokinetic evaluation of different rifabutin doses in African HIV- infected tuberculosis patients on lopinavir/ritonavir-based antiretroviral therapy[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2014, 15(1): 1-11.
- [19] LAN N T N, THU N T N, BARRAIL-TRAN A, et al. Randomised pharmacokinetic trial of rifabutin with lopinavir/ritonavir-antiretroviral therapy in patients with HIV-associated tuberculosis in vietnam[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e84866. Doi: 10.1371/journal.pone.0084866.
- [20] CATO A, CAO G, HSU A, et al. Evaluation of the effect of fluconazole on the pharmacokinetics of ritonavir[J]. *Drug Metab Dispos*, 1997, 25(9): 1104-1106.
- [21] PEYTAVIN G, DOMINGUEZ S, LAMOTTE C, et al. Minimization of the triple reciprocal lopinavir/ritonavir/amprenavir interaction by low dose fluconazole in experienced HIV-1 infected patients in the Lopigen prospective study[C]. Paris: 2nd IAS Conference on Pathogenesis and Treatment, 2003.
- [22] SWEETMAN S C. Martindale: The complete drug reference[M]. 37th ed. Beijing: Chemical Industry Press, 2013.
- [23] 中国药典. 二部[S]. 2015.
- [24] KONG L M, JIANG S P, LU X Y. Practice of pharmaceutical service in medication therapy management for common type of COVID-19 patients[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2020, 37(6): 641-645.
- [25] ZHU S Y, LIU Y, CHEN C Y, et al. Anti-SARS-CoV-2 drugs Induced QT interval prolongation: a literature review and pharmaceutical care[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2020, 37(5): 560-563.
- [26] CROMMENTUYN K M L, MULDER J W, SPARIDANS R W, et al. Drug-drug interaction between itraconazole and the antiretroviral drug lopinavir/ritonavir in an HIV-1-infected patient with disseminated histoplasmosis[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 38(8): e73-e75.

收稿日期: 2020-02-27

(本文责编: 沈倩)