

## · 药物与临床 ·

# 药物相互作用致环孢素不良反应分析及药学监护

常馨予, 郭桂明, 刘洋, 韩丽娟, 车晓平, 范峥 (首都医科大学附属北京中医医院临床药学科, 北京 100038)

**[摘要]** **目的** 探讨临床药师在药物相互作用致不良反应的临床判断和治疗中所发挥的作用。**方法** 通过临床药师对因停用抗结核药物致环孢素神经系统不良反应的病例分析, 探讨环孢素与双手无力伴震颤不良反应的相关性, 解析抗结核药物对环孢素血药浓度的影响机制, 最后给出关于药物相互作用致不良反应的建议, 协助临床医师处理不良反应。**结果** 临床药师通过自身专业特长, 及时发现引起不良反应的原因, 协助医生调整患者给药方案, 患者病情得以好转。**结论** 临床药师关注不良反应, 协助医师保障临床用药安全。

**[关键词]** 环孢素; 不良反应; 合理用药

**[中图分类号]** R969

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2018)04-0365-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.04.018

## Analysis and pharmaceutical care of the adverse reaction of cyclosporine induced by drug interaction

CHANG Xinyu, GUO Guiming, LIU Yang, HAN Lijuan, CHE Xiaoping, FAN Zheng (Department of Clinical Pharmacy, Beijing Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100038, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the role of clinical pharmacists in the clinical judgment and treatment of adverse drug reactions induced by drug interactions. **Methods** The correlation between cyclosporine and adverse effects of tremor in two hands were investigated by clinical pharmacists. The mechanism of the effect of anti-tuberculosis drugs on cyclosporine blood concentration was analyzed. Finally, suggestions on adverse reactions to drug interactions were given to assist clinicians in dealing with adverse reactions. **Results** The causes of adverse reactions were found out in time by the clinical pharmacists from their professional expertise. The clinical pharmacists assisted the doctor to adjust the patient's regimen. The patient's condition would be improved. **Conclusion** Clinical pharmacists could help doctors to ensure the safety of clinical medication through paying attention to adverse reactions.

**[Key words]** cyclosporine; adverse reactions; rational use of drugs

环孢素(cyclosporine A, CsA)是一种钙调磷酸酶抑制剂,临床上除用于肝、肾以及心脏移植的抗排异反应外,亦常与糖皮质激素联合用于治疗多种肾脏疾病。环孢素治疗窗窄,诸多药物均与其存在相互作用从而影响环孢素的血药浓度。本文探讨联合应用激素与环孢素治疗局灶节段性肾小球硬化症的患者,由于停用抗结核药物,导致环孢素血药浓度升高,引发双手无力伴震颤的不良反应,提示临床应关注药物相互作用所致不良反应,确保临床用药安全。

### 1 临床资料

患者女性,65岁,体重63 kg。双下肢间断水肿11个月余,9个月前就诊于首都医科大学附属北京中医医院临床药学科,诊断为“肾病综合征”,肾脏穿刺活检病理符合局灶节段性肾小球硬化症,期间先后予以醋酸泼尼松60 mg qd(每月减10 mg,减至40 mg时每月减5 mg)、环磷酰胺50 mg qd、环孢素软胶囊150 mg q12 h治疗。由于患者30年前有肺结核病史,经与胸科医院会诊后,建议加用激素的同时预防性给予异烟肼片和利福平片抗结核治疗。半月前患者由于激素已减量,自行停用异烟肼和利福平,约10 d前患者出现双手无力伴震颤,口服甲钴胺片症状无明显缓解。具体既往病史过程详见图1,无食物、药物过敏史。

**[作者简介]** 常馨予,主管药师, Tel:(010)52177321, Email:xinyu\_chang@163.com

**[通讯作者]** 郭桂明,主任药师,研究方向:临床药学与药事管理, Tel:(010)52176652, Email:ggmj@ sina.com

## 2 治疗经过

入院后给予患者低盐低脂优质低蛋白饮食,考虑患者此次病情复发与1月前激素减量有关,将激素剂量调整至30 mg qd,入院后发现患者环孢素血药浓度192.40 ng/ml较用药初期明显升高,临床药师考虑该患者双手无力伴震颤可能与环孢素的神经毒性有关,建议医师减量,医嘱改为100 mg q12 h;患者曾有肺结核史,在最初应用激素前开始给予利福平胶囊和异烟肼片预防结核复发,半月前患者自行停用,为预防结核复发应予以继续服用,临床药师查询相关资料发现利福喷丁对肝药酶的诱导作用小于利福平,且两药均为抗结核的一线用药,建议更换为利福喷丁胶囊,入院第12天患者诉双手震颤消失,双手无力现象明显好转,方案拟定予以出院,治疗过程详见图1。

## 3 分析讨论

### 3.1 环孢素与双手无力伴震颤不良反应的相关性

环孢素软胶囊药品说明书中主要的不良反应有

肾损害、心血管系统损害(如动脉高血压)、神经系统损害(包括惊厥、头痛、震颤、无力等)以及代谢方面的问题(如高血脂、高血糖、高血钾等)。该患者发生双手无力伴震颤时环孢素血药浓度高,当环孢素剂量减量后,伴随血药浓度的下降,不良反应症状逐渐减轻,该不良反应相关性为很可能。

### 3.2 药物相互作用是导致此例环孢素血药浓度升高的主要原因

入院后发现患者环孢素血药浓度明显高于用药初期的监测水平,临床药师分析其原因:①首先排除人为因素,如患者剂量服用错误,或血药浓度监测没有采集谷浓度,经询查后可排除;②环孢素A主要经过肝脏代谢,经胆道排泄至粪便中排出,约有6%经肾脏排泄,故需排除肝功能障碍及胆汁淤积症,检查结果示该患者肝肾功能均正常,胆红素正常亦无黄疸等症状,可除外;③考虑药物相互作用,该患者环孢素血药浓度的升高可能与自行停用抗结核药物异烟肼和利福平相关。有报道<sup>[1]</sup>称联用利福平、异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇后患者环孢素的血药浓度由93 ng/ml下降到34 ng/ml。究其原因,CsA在

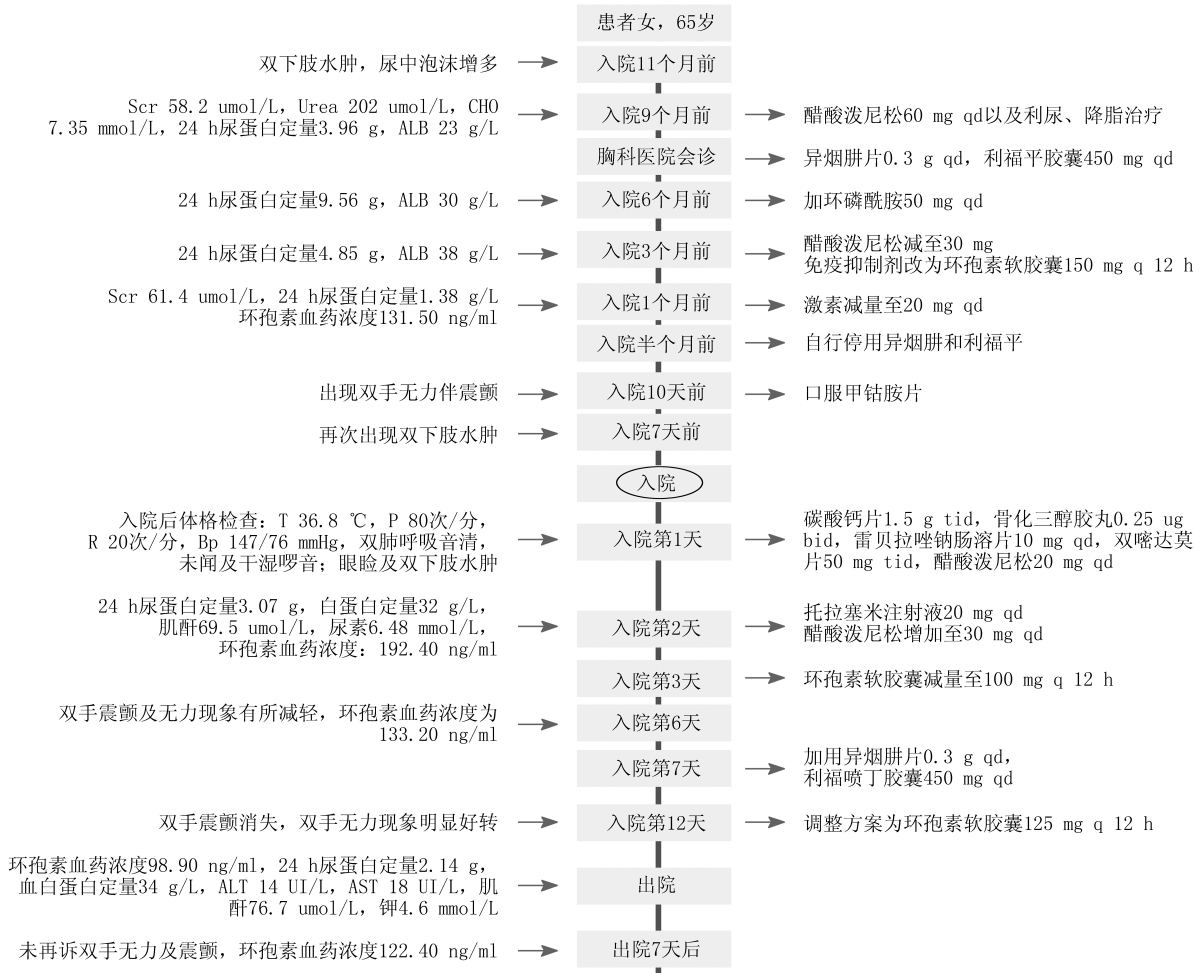


图1 患者重要临床信息和主要治疗过程时间轴

体内主要经肝脏 CYP3A 酶系代谢,抗结核药物利福平为肝药酶诱导剂<sup>[2]</sup>,异烟肼为肝药酶抑制剂<sup>[3]</sup>,但有研究示利福平与异烟肼合用后仍呈现肝药酶诱导作用<sup>[4]</sup>,从而两种药物与环孢素合用时,由于肝药酶的诱导作用使环孢素血药浓度偏低,而当两种药物停用后,肝药酶诱导作用消失,导致环孢素血药浓度明显升高,因而药物相互作用是引起环孢素 A 血药浓度升高的关键因素,也是引发此例不良反应的主要原因。

### 3.3 环孢素引发的神经系统不良反应机制的探讨

有报道<sup>[5]</sup>称环孢素引发的神经系统不良反应占所有不良反应类型的 26.39%,不良反应的发生多与剂量过大、血药浓度过高相关。该患者出现不良反应时的血药浓度为 192.40 ng/ml,有研究<sup>[6]</sup>表明环孢素血药浓度在 150~250 ng/ml 的范围波动时,不良反应的风险增加。环孢素引发的神经毒性多为可逆性的,当环孢素的神经系统不良反应发生后,降低剂量、停药或换用其他免疫抑制剂均是可以采用的措施<sup>[7]</sup>。

在环孢素神经毒性中主要是脑后部区域受累,为椎基底动脉系统供血区。研究认为<sup>[8]</sup>环孢素引发血压上升,同时血管周围交感神经受到血压刺激,血管阻力增加以保护脑组织,由于椎基底动脉系统只有少量的交感神经分布,灌注增加和自动调节的失衡导致了该区域的水肿。另外,环孢素可破坏内皮细胞,继而释放血管活性因子如内皮素 I。而内皮素的特异性结合位点为小脑、海马结构、间脑和脉络丛,因此,内皮素 I 在颅内血管中引起血管收缩和血管痉挛,从而诱发轻度的可逆的缺血和白质水肿。因而,研究认为过高的血药浓度引发血管收缩和痉挛是环孢素神经毒性的重要因素。

另有研究<sup>[9]</sup>认为,脑组织中较高浓度的药物蓄积也可能与环孢素的神经毒性相关,ABCB1 C1236T 与 ABCB1 G2677T/A 位点的基因突变的患者 P-糖蛋白的表达水平更高,可能会获得更高的脑组织药物浓度,这可能会使该类患者发生神经系统不良反应的几率偏高。而肝药酶 CYP3A 亚族的 CYP3A5 \* 3、CYP3A4 \* 18B 等基因多态性虽与环孢素血药浓度相关<sup>[10-12]</sup>,却与神经系统的毒性无相关性<sup>[9]</sup>。目前该类研究的样本量仍然偏少,需要更多更深入的研究来证实这一观点。

### 3.4 临床药师关于药物相互作用致不良反应的建议

环孢素治疗窗浓度与中毒浓度之间存在交叉重叠,血药浓度受肝药酶诱导剂或抑制剂等多种因素

的影响。笔者提出以下建议,仅供同行及读者参考。

一是评估药物合用方案。对于存在相互作用的医嘱,首先评估两种药物应用的必要性,是否可以更换或停用药物。就该患者而言,选用环孢素治疗局灶节段性肾小球硬化症(FSGS)符合《肾小球肾炎临床实践指南(KDIGO)》<sup>[13]</sup>关于激素抵抗型 FSGS 患者的治疗推荐,且该患者应用后治疗有效;而临床观察结果<sup>[14]</sup>证实结核高危患者在接受长期大剂量糖皮质激素治疗时行预防性抗结核治疗也是必要的。抗结核治疗中的常用药物及一线药物是利福霉素类,虽然利福平与利福喷丁均为肝药酶诱导剂,但有研究<sup>[15,16]</sup>表明,在肝药酶的诱导方面,尤其是对肝药酶 CYP3A4 的诱导,利福平>利福喷丁,且利福喷丁抗结核作用及副作用方面均较利福平有优势,因而药师建议将利福平更换为利福喷丁,以尽可能减少抗结核药物对环孢素血药浓度的影响。换药后,该患者服用了更低剂量的环孢素即达到了合格的治疗浓度。

二是加强对此类患者的用药教育。临床药师嘱患者环孢素与诸多药物存在相互作用,这些相互作用可能会影响环孢素的血药浓度,加用或停用任何一种药物均须告知医师或药师,必要时进行血药浓度监测,切勿自行更改用药方案,以免引起治疗失败或诱发不良反应。另外,该患者曾自行停用抗结核药物,临床药师对于该患者应用抗结核药物的必要性予以说明:长期使用激素可导致患者免疫力低下、感染风险增加,患者既往有明确的肺结核病史,如不及时给予预防性抗结核药物,可能会导致结核复发,因此切勿自行停药。

## 4 小结

结合患者由于停用肝药酶抑制剂使环孢素血药浓度升高,从而诱发神经系统不良反应的临床案例,探讨诱发环孢素神经系统不良反应的机制,提示临床药师关注药物相互作用的必要性。药物相互作用是联合用药时不容忽视的问题,临床药师配合医师分析药物相互作用,评估用药方案,查阅资料给出分析建议,为患者安全用药提供专业保障,同时加强患者用药教育,增加患者的依从性,尽可能减少药物相互作用诱发的不良反应,实现安全合理用药。

## 【参考文献】

- [1] 兰 瑛. 环孢素 A 与抗结核药物合用患者的药学监护[J]. 中国药师, 2015, 18(2): 268-270.
- [2] XIAOYAN PANG, YIFAN ZHANG, RUINA GAO, et al.

- Effects of rifampin and ketoconazole on pharmacokinetics of morinidazole in healthy Chinese subjects [J]. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Oct, 58(10): 5987-5993.
- [3] WEN XI, WANG JS, NEUVONEN PJ, *et al*. Isoniazid is a mechanism-based inhibitor of cytochrome P450 1A2, 2A6, 2C19 and 3A4 isoforms in human liver microsomes [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2002, 57(11): 799-804.
- [4] LIU ZW, HU ZH, CAI YY. The combined effect of isoniazid and rifampicin on the activities of CYP4501A2 and CYP4503A4 in primary hepatocytes from healthy human adults [J]. *Zhonghua Jiehe he Huxi Zazhi*, 2005, 28(11): 785-788.
- [5] 程 凯, 贾 萍, 徐 挺, 等. 72 例环孢素 A 所致不良反应文献分析 [J]. *中国药业*, 2010, 19(1): 36-37.
- [6] DA SILVA JB, DE MELO LIMA MH, SECOLI SR. Influence of cyclosporine on the occurrence of nephrotoxicity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review [J]. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2014, 36(5): 363-368.
- [7] 曲彩红, 苏向阳. 伏立康唑致环孢素血药浓度升高相关癫痫样发作 [J]. *药物不良反应杂志*, 2010, 12(5): 354-356.
- [8] 毕晓莹. 环孢霉素的神经系统毒性 [J]. *国外医学神经病学神经外科学分册*, 2004, 31(6): 519-522.
- [9] YANAGIMACHI M, NARUTO T, TANOSHIMA R, *et al*. Influence of CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms on calcineurin inhibitor-related neurotoxicity after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Clin Transplant* 2010; 24: 855-861.
- [10] CRETTOLE S, VENETZ JM, AUBERT J, *et al*. CYP2A7, CYP3A5, CYP3A4, and ABCB1 genetic polymorphisms, cyclosporine concentration, and dose requirement in transplant recipients [J]. *Ther Drug Monit*, 2008, 30(6): 689-699.
- [11] 丁伶俐, 田雪梅, 王彦娥, 等. 环孢素 A 药动学/药效学/不良反应的影响因素分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(21): 1935-1939.
- [12] WANG YI, WANG C, LI J, *et al*. Effect of genetic polymorphisms of CYP3A5 and MDR1 on cyclosporine concentration during the early stage after renal transplantation in Chinese patients co-treated with diltiazem [J]. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Mar; 65(3): 239-247.
- [13] GROUP AW. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease [J]. *Kidney International*, 2012; 279-335.
- [14] 马 丽, 林 冰, 王丽英, 等. 预防治疗系统性红斑狼疮患者医源性活动性结核病的临床观察 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(45): 3579-3582.
- [15] WILLIAMSON B, DOOLEY KE, ZHANG Y, *et al*. Induction of influx and efflux transporters and cytochrome P450 3A4 in primary human hepatocytes by rifampin, rifabutin, and rifapentine [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(12): 6366-6369.
- [16] BOLHUIS MS, PANDAY PN, PRANGER AD, *et al*. Pharmacokinetic drug interactions of antimicrobial drugs: A systematic review on oxazolidinones, rifamycines, macrolides, fluoroquinolones, and beta-lactams [J]. *Pharmaceutics*, 2011, 3(4): 865-913.
- [收稿日期] 2017-09-11 [修回日期] 2018-03-05  
[本文编辑] 陈盛新

(上接第 361 页)

- [10] HAN QB, JIANG B, MEI SX, *et al*. Constituents from the roots of *Semiaquilegia adoxoides* [J]. *Fitoterapia*, 2001, 72(1): 86-88.
- [11] 邱声祥, 张壮鑫, 周 俊. 雀瓢的黄酮醇成分 [J]. *云南植物研究*, 1990, 12(2): 227-228.
- [12] 白 杰, 马秀琴, 陈卓尔, 等. 恰麻古化学成分的研究 [J]. *华西药理学杂志*, 2016, 31(3): 221-223.
- [13] 周锡钦, 梁 鸿, 路新华, 等. 中药黄芩主要黄酮类成分及其生物活性研究 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2009, 41(5): 578-584.
- [14] NISHIKAWA K, FURUKAWA H, FUJIOKA T, *et al*. Flavone production in transformed root cultures of *Scutellaria baicalensis* Georgi [J]. *Phytochemistry*, 1999, 52: 885-890.
- [收稿日期] 2017-12-18 [修回日期] 2018-03-13  
[本文编辑] 李睿旻