

环孢素与他汀类药物在治疗原发性肾病综合征中的相互作用分析^Δ

宋 尧*, 郭 恒, 杨鸿鸽, 李新刚# (首都医科大学附属北京友谊医院药剂科, 北京 100050)

中图分类号 R972+.6; R979.5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)02-0234-03

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.02.022



摘要 目的:了解该院原发性肾病综合征患者他汀类药物的使用情况,探讨所用的各类他汀类药物与环孢素可能存在的药物相互作用,为临床合理选药提供参考。方法:回顾性分析2022年1—6月该院门诊诊断为原发性肾病综合征患者的他汀类药物使用情况;利用Lexicomp药物相互作用数据库以及药品说明书,对所用他汀类药物的种类及其与环孢素可能存在的药物相互作用进行对比分析。结果:2022年1—6月,该院原发性肾病综合征患者使用的他汀类药物主要包括普伐他汀、氟伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀和瑞舒伐他汀;其中,药品说明书“禁忌”项中明确列出禁止与环孢素合用的有辛伐他汀和瑞舒伐他汀。在Lexicomp数据库中,与环孢素相互作用为D等级的药物有普伐他汀、氟伐他汀和瑞舒伐他汀;与环孢素相互作用为X等级的药物为辛伐他汀和阿托伐他汀。结论:在原发性肾病综合征的治疗中,环孢素与他汀类药物存在相互作用,文献报道与药品说明书并不完全一致,医师在决策时需综合考量,选择普伐他汀和氟伐他汀可能更理想。

关键词 原发性肾病综合征; 环孢素; 他汀类药物; 药物相互作用

Interaction Between Cyclosporine and Statins in the Treatment of Primary Nephrotic Syndrome^Δ

SONG Yao, GUO Heng, YANG Hongge, LI Xingang (Dept. of Pharmacy, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the application of statins in patients with primary nephrotic syndrome in this hospital, and to probe into the possible drug interactions between various types of statins and cyclosporine, so as to provide reference for rational clinical drug selection. **METHODS:** The application of statins in patients diagnosed with primary nephrotic syndrome in outpatient department in this hospital from Jan. to Jun. 2022 was retrospectively analyzed; the categories of statins used and their possible drug interactions with cyclosporine were compared and analyzed by using the Lexicomp drug interaction database and dispensatory. **RESULTS:** From Jan. to Jun. 2022, the main statins used by patients with primary nephrotic syndrome in this hospital included pravastatin, fluvastatin, simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin; among them, simvastatin and rosuvastatin were definitely prohibited in combination with cyclosporine in the “contraindications” of the dispensatory. In the Lexicomp database, the drugs with D-class interactions with cyclosporine were pravastatin, fluvastatin and resulvastatin; the drugs with X-class interaction with cyclosporine were simvastatin and atorvastatin. **CONCLUSIONS:** In the treatment of primary nephrotic syndrome, there are interactions between cyclosporine and statins, and the literature reports do not fully agree with the dispensatory; physicians need to take a comprehensive consideration when making decisions, choosing pravastatin and fluvastatin may be more desirable.

KEYWORDS Primary nephrotic syndrome; Cyclosporine; Statins; Drug interactions

原发性肾病综合征是常见的一组肾脏疾病综合征,临床表现以大量蛋白尿(>3.5 g/d)、低白蛋白血症(人血白蛋白<30 g/L)以及不同程度的水肿、高脂血症为主要特征。环孢

素是一种钙调磷酸酶抑制剂,是临床治疗肾脏疾病的常用药物,其能够促进肾脏足细胞的修复,抑制淋巴细胞的增殖和细胞因子的转录,可使细胞免疫和体液免疫功能降低,在原发性肾病综合征的治疗中被广泛应用,属于诱导治疗的一线用药^[1]。肾病综合征患者的高脂血症通常可在肾脏疾病本身缓解后自然缓解,无需再继续用药治疗。虽然在肾病综合征缓解前,其脂代谢紊乱无法完全矫正,但降脂治疗仍可使

^Δ 基金项目:北京市医院管理中心创新梦工厂经费资助项目(No. 202101)

* 主管药师。研究方向:临床药理学。E-mail:songyao926@163.com
通信作者:主任药师。研究方向:药事管理及药动学。E-mail:lvg198320022003@163.com

高脂血症减轻,从而减少并发症^[2]。他汀类药物作为降脂治疗的一线药物,常被用于原发性肾病综合征患者的临床治疗中^[3]。目前,关于原发性肾病综合征治疗中他汀类药物与环孢素相互作用的报道较少。本研究通过对我院门诊原发性肾病综合征患者他汀类药物的应用情况进行统计分析,结合所用他汀类药物的药品说明书和 Lexicomp 数据库进行各类他汀类药物与环孢素的相互作用分析,为临床合理选用他汀类药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2022 年 1—6 月我院门诊诊断为原发性肾病综合征的患者处方进行回顾性分析。

1.2 方法

统计原发性肾病综合征患者他汀类药物的应用种类,并提取药品说明书中的“禁忌”项和“药物相互作用”项的内容。同时,利用 Lexicomp 数据库将每种他汀类药物与环孢素的相互作用进行对比记录。Lexicomp 数据库将药物间相互作用的

表 1 2022 年 1—6 月我院原发性肾病综合征患者所用他汀类药物的种类分布

Tab 1 Categories of statins used in patients with primary nephrotic syndrome in our hospital from Jan. to Jun. 2022

药品	1月/例	2月/例	3月/例	4月/例	5月/例	6月/例	合计/例	百分比/%
阿托伐他汀	29	23	64	75	77	30	298	56.12
普伐他汀	29	33	35	33	29	12	171	32.20
辛伐他汀	6	4	6	5	4	1	26	4.90
瑞舒伐他汀	7	7	4	2	3	2	25	4.71
氟伐他汀	3	2	1	2	2	1	11	2.07
合计	74	69	110	117	115	46	531	100.00

2.2 5 种他汀类药物药品说明书中“禁忌”项和“药物相互作用”项情况

对我院 5 种他汀类药物的药品说明书进行检索,提取药品说明书中“禁忌”项的内容及与环孢素的药物相互作用,见表 2。(1)普伐他汀:药品说明书“禁忌”项中未列出与环孢素合用;“相互作用”项中描述为普伐他汀与环孢素合用导致普伐他汀系统暴露的增加;对肾功能受损者,这种影响可能更大,建议对联合应用普伐他汀与环孢素的患者进行临床和生化监测。使用环孢素的患者,若同时使用普伐他汀,应注意普伐他汀的起始剂量为 10 mg,并谨慎递增至更高剂量,普伐他汀的最大日剂量为 20 mg。(2)氟伐他汀:药品说明书“禁忌”项中未列出与环孢素合用;“相互作用”项中描述为对于稳定的环孢素治疗的肾移植患者中使用本品,氟伐他汀暴露量和最大血药浓度与健康受试者的历史数据相比增加了 2 倍,发生疾病的危险性增加,二者联合应用时应慎重。(3)辛伐他汀:药品说明书将辛伐他汀与环孢素联合应用列为禁忌。(4)阿托伐他汀:药品说明书“禁忌”项中未列出与环孢素合用;“相互作用”项中描述为应用阿托伐他汀期间同时应用环孢素可增加肌病的危险,应避免联合使用。(5)瑞舒伐他汀:药品说明书中将瑞舒伐他汀与环孢素联合应用列为禁忌。

2.3 Lexicomp 数据库中 5 种他汀类药物与环孢素的相互作用

在 Lexicomp 数据库中检索 5 种他汀类药物与环孢素的相互作用,结果见表 3。

可能性和临床意义分为 5 个层级,分别为 A、B、C、D 和 X 级。A 级:目前无已知的相互作用;B 级:可能存在相互作用,但无证据显示具有临床意义,可以不必采取干预措施;C 级:药物之间的相互作用具有临床意义,联合用药后的获益通常大于风险,需要对治疗进行监测,对于少数患者可能需要调整药物剂量;D 级:药物存在相互作用且具有临床意义,需要权衡利弊而使用,并且需要密切监测、调整剂量或更换药物;X 级:药物存在相互作用且有临床意义,联合用药的风险通常大于获益,应避免联合应用。

2 结果

2.1 我院原发性肾病综合征患者使用他汀类药物情况

对 2022 年 1—6 月我院肾内科门诊处方进行统计,共筛选出诊断为原发性肾病综合征且应用他汀类药物治疗的患者 531 例。我院原发性肾病综合征患者使用的他汀类药物共涉及 5 种,其中使用占比最多的为阿托伐他汀(占 56.12%),其余为普伐他汀(占 32.20%)、辛伐他汀(占 4.90%)、瑞舒伐他汀(占 4.71%)和氟伐他汀(占 2.07%),见表 1。

表 2 5 种他汀类药物的药品说明书中与环孢素相关的禁忌证情况

Tab 2 Contraindications related to cyclosporine in the dispensatory of 5 kinds of statins

药品	禁忌	相互作用
普伐他汀	未提及	建议起始 10 mg,最大日剂量 20 mg,并进行临床和生化监测
氟伐他汀	未提及	联合应用需慎重
辛伐他汀	禁止联合应用	—
阿托伐他汀	未提及	避免联合使用
瑞舒伐他汀	禁止同时使用	—

注:“—”表示未提及(因为禁忌)

Note:“—” means not mentioned(because of contraindications)

表 3 Lexicomp 数据库中 5 种他汀类药物与环孢素的相互作用
Tab 3 Interactions between cyclosporine and 5 kinds of statins in the Lexicomp database

药品	风险等级	相互作用
普伐他汀	D 级	环孢素可能会增加普伐他汀的血药浓度;普伐他汀可能增加环孢素的血药浓度
氟伐他汀	D 级	环孢素可能会增加氟伐他汀的血药浓度
辛伐他汀	X 级	环孢素可能增加辛伐他汀的血药浓度
阿托伐他汀	X 级	环孢素可能增加阿托伐他汀的血药浓度
瑞舒伐他汀	D 级	环孢素可能会增加瑞舒伐他汀的血药浓度

3 讨论

原发性肾病综合征多由肾小球本身病变造成,发病机制尚未完全明确^[4]。目前认为,该病是由复杂的免疫功能紊乱引起的。临床多通过糖皮质激素、免疫抑制剂和细胞毒药物等进行治疗^[5]。环孢素是治疗中应用广泛的免疫抑制剂,其与不

同种类他汀类药物存在的相互作用的严重程度也不同,这些容易被医师忽视。Lexicomp 数据库更新及时,分级方法应用广泛,如郭恒等^[6]利用 Lexicomp 数据库分级方法分析了高血压患者潜在的药物相互作用。需要注意的是,Lexicomp 数据库中的推荐与药品说明书并不完全一致。本研究通过对 Lexicomp 数据库和药品说明书的综合考量,分析环孢素与我院 5 种他汀类药物的相互作用,为医师选择药物提供参考。

通过对比分析发现,目前我院 5 种他汀类药物中,药品说明书在“禁忌”项中明确标出禁止与环孢素合用的有辛伐他汀、瑞舒伐他汀。虽然阿托伐他汀的药品说明书“禁忌”项中未提及,但在“注意事项”和“药物相互作用”项中指出避免与环孢素合用。主要是因为环孢素显著增加了辛伐他汀、瑞舒伐他汀和阿托伐他汀的浓度,导致肌病的风险大大增加。Ichimaru 等^[7]研究了 19 例同时应用环孢素和辛伐他汀的肾移植术后患者,发现辛伐他汀的曲线下面积(AUC)平均升高了 8 倍。瑞舒伐他汀的药品说明书中指出,当与环孢素合用时,瑞舒伐他汀的 AUC 比在健康志愿者中所观察到的平均高 7 倍,故禁止与环孢素合用。阿托伐他汀的药品说明书中指出,当与环孢素[5.2 mg/(kg·d)]合用时,阿托伐他汀的 AUC 可升高 8.7 倍。由此推断,阿托伐他汀也应禁止与环孢素合用。

在 Lexicomp 数据库中检索发现,环孢素均可使 5 种他汀类药物浓度升高,但风险等级不同。可以看到,普伐他汀、氟伐他汀和瑞舒伐他汀均为 D 级,环孢素导致上述 3 种他汀类药物浓度升高的原因可能是环孢素抑制了有机阴离子转运多肽 1B1(OATP1B1)对他汀类药物的肝脏摄取^[8-9]。目前几乎所有的他汀类药物都是 OATP1B1 的底物,因此,上述他汀类药物都会与环孢素存在不同程度的相互作用^[10]。辛伐他汀、阿托伐他汀与环孢素合用的风险等级最高。分析原因,除了上述环孢素抑制 OATP1B1 的机制外,辛伐他汀和阿托伐他汀通过 CYP3A4 代谢^[11-12],而环孢素也主要经 CYP3A4 代谢,竞争性抑制了辛伐他汀和阿托伐他汀的代谢^[13]。不仅是环孢素,当应用其他 CYP3A4 抑制剂如氟康唑、酮康唑、克拉霉素等时,也可以增加肌肉毒性的发生风险^[14]。Ezad 等^[15]报告了联合应用辛伐他汀与克拉霉素导致肌溶解的病例;刘晓蓉等^[16]报告了 1 例胺碘酮联合辛伐他汀导致横纹肌溶解的病例;张志豪等^[17]报告了 1 例阿托伐他汀联合克拉霉素导致横纹肌溶解的病例。通过抑制 OATP1B1 和 CYP3A4 这种双重机制,使得辛伐他汀和阿托伐他汀出现肌病的风险进一步增加。部分文献也报道了联合应用环孢素与辛伐他汀出现严重肌肉毒性的不良反应^[18-19]。

综上所述,由于临床实际治疗的需要,药物的相互作用不可避免,文献报道与药品说明书之间可能存在差异,及时发现、监测潜在的药物相互作用是药师的责任体现^[20]。同时,也要求医师将文献与药品说明书相结合,来进行临床决策。综上所述,在应用环孢素治疗原发性肾病综合征期间若需要降脂治疗,在严密监测肌病等不良反应的情况下,选择普伐他汀和氟伐他汀可能更理想。

参考文献

- [1] 杨雪梅. 环孢素 A 联合激素治疗肾病综合征的效果研究[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(9): 188-190.
- [2] 吴永佩, 蔡映云, 史伟, 等. 临床药物治疗学-肾脏疾病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 103-104.
- [3] 蒋娅, 崔鲈. 他汀类药物治疗原发肾病综合征致肝损害的临床特点分析[J]. 中华灾害救援医学, 2020, 8(3): 147-151.
- [4] 李学旺. 成人原发性肾病综合征治疗专家共识[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 81.
- [5] 吴锐. 糖皮质激素与环磷酰胺联合应用对肾病综合征的治疗效果探究[J]. 中国医药指南, 2018, 16(22): 145-146.
- [6] 郭恒, 吴汀溪, 李丹丹, 等. 高血压患者常见合并症及潜在药物相互作用筛查[J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(12): 38-41.
- [7] ICHIMARU N, TAKAHARA S, KOKADO Y, et al. Changes in lipid metabolism and effect of simvastatin in renal transplant recipients induced by cyclosporine or tacrolimus [J]. *Atherosclerosis*, 2001, 158(2): 417-423.
- [8] AMUNDSEN R, CHRISTENSEN H, ZABIHYAN B, et al. Cyclosporine a, but not tacrolimus, shows relevant inhibition of organic anion-transporting protein 1B1-mediated transport of atorvastatin[J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(9): 1499-1504.
- [9] 邓晟, 李元建. HMG-CoA 还原酶抑制剂与转运体 OATP1B1 [J]. *中南药学*, 2008, 6(5): 583-586.
- [10] 陆文铨, 刘泉林. 环孢素与降血脂药物在器官移植患者中的相互作用[J]. *中国医院药学杂志*, 2004, 24(11): 697-699.
- [11] 他汀类药物安全性评价工作组. 他汀类药物安全性评价专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(11): 890-894.
- [12] 刘晶晶, 刘水平. 他汀类药物相关肌病的特点及防治策略[J]. *中国药房*, 2014, 25(14): 1298-1300.
- [13] 叶倩倩, 尹桃, 伍列林, 等. 中草药、食物及膳食补充剂对肾移植患者用药及肾功能的影响[J]. *中南药学*, 2019, 17(11): 1890-1894.
- [14] 柳迎华, 赵丽艳, 付青姐. P450 酶介导的 EGFR-TKIs 药物与其他药物的相互作用[J]. *中国药业*, 2022, 31(2): 128-133.
- [15] EZAD S, CHEEMA H, COLLINS N. Statin-induced rhabdomyolysis: a complication of a commonly overlooked drug interaction [J]. *Oxf Med Case Reports*, 2018, 2018(3): omx104.
- [16] 刘晓蓉, 蒋燕, 王欣怡. 胺碘酮片与辛伐他汀片联用致横纹肌溶解症 1 例[J]. *中国药物警戒*, 2017, 14(6): 379-380.
- [17] 张志豪, 孙萍萍, 陈杰. 阿托伐他汀与克拉霉素相互作用致严重肌毒性的病历分析[J]. *今日药学*, 2015, 25(11): 800-802.
- [18] 徐锦龙, 吕志刚, 胡东军, 等. 辛伐他汀致异体肾移植状态患者横纹肌溶解 1 例[J]. *中国新药与临床杂志*, 2014, 33(6): 475-476.
- [19] 刘光军, 吴建永, 王逸民, 等. 使用他汀类药物导致肾移植受者横纹肌溶解症二例[J]. *中华器官移植杂志*, 2017, 38(1): 15-17.
- [20] 周晨. 以药物相互作用为切入点开展临床药学服务[J]. *中医药管理杂志*, 2018, 26(5): 84-85.

(收稿日期:2022-08-01 修回日期:2022-09-23)