

· 药物警戒 ·

1 例瑞舒伐他汀联用缬沙坦致梗阻性黄疸的药学监护

寸玉芳¹, 杨四涛¹, 席宇飞², 阿颖利¹ (1.大理白族自治州人民医院, 云南 大理 671000; 2.上海交通大学附属第一人民医院, 上海 200080)

摘要: 目的 探讨临床药师参与的 1 例冠心病患者联用瑞舒伐他汀和缬沙坦引起肝损害所致的梗阻性黄疸的药学监护。方法 介绍临床药师参与 1 例冠心病患者的治疗过程, 从药理学角度分析他汀类药物引起的肝损害与剂量、代谢及其他药物相互作用的关系, 并提供相关建议。结果 医师只考虑由他汀类药物引起, 而临床药师利用专业知识, 提出瑞舒伐他汀钙与缬沙坦胶囊的相互作用最大, 建议同时停用缬沙坦胶囊。结论 通过医师与药师的合作, 从而促进合理用药, 保证患者用药的安全有效。同时, 也为临床药师实施药学监护提供一种新的思维方式。

关键词: 肝损害; 梗阻性黄疸; 他汀类; 药学监护

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2015)05-0640-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.05.031

Pharmaceutical Care of Obstructive Jaundice Caused by Rosuvastatin Calcium Combined with Valsartan Capsules

CUN Yufang¹, YANG Sitao¹, XI Yufei², A Yingli¹ (1.The People's Hospital of Dali Prefecture, Dali 671000, China; 2.Shanghai General Hospital, Shanghai 200080, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore one case of clinical pharmaceutical care of patient suffered from obstructive jaundice caused by liver damage induced by rosuvastatin calcium combined with valsartan capsule. **METHODS** The process of clinical pharmacist participating in treatment process for coronary atherosclerotic cardiopathy was introduced, from the perspective of pharmacology, the liver damage led by statins and related to pharmacological dose, pharmacokinetics and other statin-induced interactions. Pharmacist provided related recommendations. **RESULTS** Physicians only considered the liver damage led by statins. Thinking of the interaction with rosuvastatin calcium and valsartan, clinical pharmacist recommended that valsartan also should be withdrawn. **CONCLUSION** The cooperation of doctors and pharmacists can improve rational drug use, and ensure the medication safety. Simultaneously, the cooperation provides the clinical pharmacists a new way of thinking about the implementation of pharmaceutical care.

KEY WORDS: liver damage; obstructive jaundice; statin; pharmaceutical care

在临床药物治疗过程中, 单一的药物治疗往往不能达到最佳疗效, 通常需要联合用药, 在联合用药时, 会发生药物间的相互作用。药物代谢性相互作用是指 2 种或 2 种以上药物在同时或前后用药时, 在代谢环节产生干扰作用, 使疗效增强、减弱或产生不良反应^[1]。药物在起治疗作用的同时, 会因患者个体差异、给药剂量、给药途径等的不同, 出现药物的不良反应。他汀类药物在临床上常见的不良反应是肝损害。2012 年 2 月 28 日^[2], 美国食品药品监督管理局(FDA)宣布, 删除原对他汀类降脂药物说明书中“服用他汀类药物的患者需要常规定期肝酶监测”这项内容。若在治疗期间出现严重的肝损伤且伴有临床症状和(或)高

胆固醇血症或黄疸, 则应中断治疗。Björnsson 等^[3]对瑞典药品不良反应咨询委员会(1988—2010 年)的疑似他汀类药物所致的肝损害不良反应报告进行分析, 显示近 35% 的患者发生黄疸且发生在致命性死亡的患者中, 因此重视他汀类药物引起的黄疸有一定的意义。

1 病例资料

患者, 男性, 89 岁, 入院时间 2013 年 3 月 16 日。于 3 周前无明显诱因下突然出现剧烈胸痛, 位于心前区, 呈压榨样, 伴有肩背部及左上肢放射痛, 伴有胸闷, 入院后查心电图示窦性心律, V1-V4 导联 ST 段压低 2 mV, 心肌酶、心肌损伤标志物正常, 有高血压病史 10 年, 服用硝苯地平

作者简介: 寸玉芳, 女, 硕士 Tel: 15969084672 E-mail: cunyf@163.com

缓释片 30 mg qd、血压控制在 130/80 mmHg；糖尿病史 2 年，服用格列齐特缓释片，血糖控制在 6~8 mmol·L⁻¹。自诉青霉素、链霉素、头孢过敏。查体：神志清楚，发育正常，营养中等，皮肤巩膜未见瘀斑、黄染。心率：70 次·min⁻¹，BP：140/70 mmHg，肝脾肋下未触及，移动性浊音(-)，肠鸣音正常。四肢肌力正常，双侧 Babinski 征阴性，Hoffman 征阴性。入院诊断：冠心病、心绞痛、高血压病。治疗药物：阿司匹林 100 mg qd po、硫酸氢氯吡格雷片 75 mg qd po、瑞舒伐他汀钙片 10 mg qn po、富马酸比索洛尔片 2.5 mg qd po、缬沙坦胶囊 80 mg qd po、单硝酸异山梨酯片 40 mg qd po。患者于 2013 年 3 月 19 日 13:30 左右诉胸闷，予以硝酸异山梨酯片(消心痛)1 粒舌下含服，后胸闷好转；14:30 左右诉怕冷发抖，出现寒战，给予盐酸异丙嗪注射液 12.5 mg 后症状好转。患者腹胀，右下腹压痛，巩膜黄染，其肝功能指标见表 1，请消化科、普外科会诊，考虑肝损害致梗阻性黄疸可能大，当时停瑞舒伐他汀钙片。

2 用药分析

2.1 临床药师用药分析

2.1.1 药物重整 临床药师对患者目前使用药物的代谢进行了分析。患者服用阿司匹林主要经肝脏代谢，肾脏排泄；氯吡格雷主要经肝脏代谢，尿和粪便排泄；富马酸比索洛尔片 50%通过肝脏代谢，从肾排出，另 50%通过肾代谢，肾排出；瑞舒伐他汀钙肝脏代谢，需要膜转运子 OATP-C 对瑞舒伐他汀钙的消除，以原形粪便排出，部分通过尿液；缬沙坦经胆汁排泄，胆道梗阻者排泄减少。临床药师在询问患者用药史时，家属说患者曾患过胆囊结石，但最近没有临床症状，未告知医师。此次入院后，服用的口服药基本都在肝脏代谢，会加重肝脏负担，临床药师考虑到辛伐他汀通过 CYP3A4 代谢但不抑制 CYP3A4 活性，因此它不会影响通过 CYP3A4 代谢的其他药物的血浆浓度，此外辛伐他汀对肝脏的损害，主要是对肝细胞性损伤^[4]而非胆汁淤积，建议暂停服用瑞舒伐他汀改为辛伐他汀片。

2.1.2 他汀类药物用药分析 他汀类药物的主要代谢场所是肝脏，其肝脏损害作用主要导致丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸转移酶(AST)升高，临床表现包括急性肝功能衰竭、肝炎、胆汁郁积或无症状性转氨酶升高。肝脏损害严重程度

与他汀类药物的种类和用药剂量有关，随着剂量的增加，肝损害也逐渐增加^[5-6]。Olteanu 等^[7]研究表明，服用不同剂量(5 mg qn 和 10 mg qn)的瑞舒伐他汀钙 6 d 后均对胆总管结扎的小鼠引起胆汁淤积，说明瑞舒伐他汀钙在一定程度上会引起黄疸。临床药师对他汀类的代谢进行相关分析，瑞舒伐他汀钙除 CYP2C9 作用而分解代谢外，肝脏对瑞舒伐他汀钙的摄取需要转运蛋白的作用，参与该过程的转运蛋白包括有机阴离子转运多肽(organic iontransporting polypeptide, OATP)、p-糖蛋白等。该类蛋白在药物肝胆转运中起着重要作用，因此转运蛋白出现异常改变，会对胆汁酸的分泌和排泄出现影响，导致胆汁淤积^[8-9]，瑞舒伐他汀钙经 OATP 代谢到达胆汁对其清除具有重要意义^[10]。临床药师分析瑞舒伐他汀钙与其他药物相互作用后发现，大约 70%的缬沙坦以原型经胆汁排泄，对非胆管源性、无淤胆的肝功能不全患者，不必调整剂量，但胆汁性肝硬变或胆道梗阻患者，缬沙坦的 AUC 会增加约 1 倍，此外，缬沙坦在肝脏内代谢需要膜转运 OATP-C 的参与^[11]。同时瑞舒伐他汀钙的代谢也需要 OATP-C 的转运，该患者同时使用 2 种需要 OATP-C 转运的药物，由于竞争代谢所需同一作用的靶点酶，导致排泄量减少或两药竞争性结合重吸收位点，使重吸收减少，排泄增加^[12]。临床药师从上述方面考虑该患者有胆囊炎史，排泄减弱，可能是 2 种药物相互作用，导致药物在胆汁内蓄积，从而使患者在短期内(3 d)服用瑞舒伐他汀钙和缬沙坦就出现肝损害所致的梗阻性黄疸。建议临床医师停用瑞舒伐他汀钙和缬沙坦，改为厄贝沙坦，并密切观察肝功能变化。

2.2 临床医师用药分析

临床医师结合患者具体情况，从他汀类药物引起的肝损害分析，肝脏损害严重程度与他汀类药物的种类和用药剂量有关，通常在用药 2 周以后出现上述情况，停用或换用其他降脂药，采取保肝治疗后，肝功能多能自行恢复。该患者 ALT 和 AST 均升高超过 3 倍，且总胆汁酸(TBA)也升高，故不能排除瑞舒伐他汀钙引起的肝损害所致的梗阻性黄疸，同意停用瑞舒伐他汀钙。目前临床医师关注的主要为药物自身的理化性质引起的不良反应，对药物两两配伍以及药物在代谢动力学上引起的不良反应关注较少。临床医师只考虑

停用瑞舒伐他汀钙, 未考虑缬沙坦与其相互作用竞争 OATP-C 酶, 临床药师与医师沟通后, 医师采纳药师提出的停用缬沙坦的建议。

3 结果

患者经过药物调整, 停用瑞舒伐他汀钙、缬

沙坦, 改用辛伐他汀、厄贝沙坦, 同时给予复方甘草酸苷保肝治疗, 黄疸逐渐消失, 复查肝功能 ALT、AST、TBA、血清总胆红素(TBIL)、血清直接胆红素(DBIL)、 γ -谷氨酰基转移酶(γ -GT), 症状好转, 给予出院, 结果见表 1。

表 1 患者肝功能变化情况

Tab. 1 Changes in liver function of patient

时间	肝功能指标						
	ALT/ $U \cdot L^{-1}$	AST/ $U \cdot L^{-1}$	AST/ALT	TBA/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	TBIL/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	DBIL/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	γ -GT/ $U \cdot L^{-1}$
停药前 3月16日	14.0	12.0	0.9	11.4	11.3	5.5	103.7
3月19日	110.0	81.4	0.7	136.5	-	-	343.0
停药后 3月21日	90.0	43.0	-	-	25.0	-	264.0
3月24日	30.6	22.0	0.7	8.5	16.6	5.6	290.0
正常值	5~40	8~40	0.8~1.5	0~10	3.4~17.1	0~6	7~50

4 讨论

临床药师通过参与本例冠心病患者使用瑞舒伐他汀引起肝损害所致的梗阻性黄疸, 在临床药物治疗方面发挥了重要作用。药师不仅利用自身的药学知识, 还结合患者的个体化差异, 为临床医师提供合理的给药方案和用药参考, 并对患者用药过程进行了药学监护, 促进了合理用药, 保障了用药的安全有效。

随着膜分子学的发展, 药物转运体影响药物的吸收、分布和代谢, 因此它们在药物体内药动学中有一定的作用, 决定着药物的有效性和安全性。其中转运蛋白分子水平上的临床应用主要集中于药物间相互作用, 所以药师在药学监护中, 除了对患者自身条件、药物自身理化性质引起的不良反应、药效学、药物代谢、排泄监测外, 更应注重一些由代谢、排泄途径, 即药物转运体引起的药物间的相互作用。本研究为临床药师实施药学监护及药学服务提供一种新的方向。

REFERENCES

[1] FANG H, ZENG H Z. Clinical interaction of common and important drugs [J]. Eval Anal Drug Use Hosp China(中国医院用药评价与分析), 2013, 13(3): 283-286.

[2] U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs [S]. 2012.

[3] BJÖRNSSON E, JACOBSEN E I, KALAITZAKIS E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic

liver injury post-marketing [J]. J Hepatol, 2012, 56(2): 374-380.

[4] BJÖRNSSON E, JACOBSEN E I, KALAITZAKI E. Hepatotoxicity associated with statins: Reports of idiosyncratic liver injury post-marketing [J]. J Hepatol, 2012, 56(2): 374-380.

[5] FARMER J A, TORRE-AMIONE G. Comparative tolerability of the HMG-CoA reductase inhibitors [J]. Drug Saf, 2000, 23(3): 197-213.

[6] DENG H, LEI Z B. Statin-induced liver injury [J]. Adv Drug React J(药品不良反应杂志), 2012, 14(2): 88-92.

[7] OLTEANU D, NAGY A, DUDEA M, et al. Hepatic and systemic effects of rosuvastatin on an experimental model of bile duct ligation in rats [J]. J Physiol Pharmacol, 2012, 63(5): 483-496.

[8] RAO Z, YANG H, WU X A. The function of drug-transporter in biliary excretion [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药杂志), 2012, 32(14): 1144-1146.

[9] SUN J, SUN Y B, HE Z G. Significant role of transporters in drug hepatobiliary transport [J]. Acta Pharm Sin(药学报), 2005, 40(8): 680-685.

[10] HE Y J, ZHANG W, TU J H, et al. Hepatic nuclear factor 1alpha inhibitor ursodeoxycholic acid influences pharmacokinetics of the organic anion transporting polypeptide 1B1 substrate rosuvastatin and bilirubin [J]. Drug Metab Dispos, 2008, 36(8): 1453-1456.

[11] YAMASHIRO W, MAEDA K, HIROUCHI M, et al. Involvement of transporters in the hepatic uptake and biliary excretion of valsartan, a selective antagonist of the angiotensin II AT1-receptor in humans [J]. Drug Metab Dispos, 2006, 34(7): 1247-1254.

[12] ZHANG J, LIU K X. Intestinal of absorption and renal excretion mediated by transporters and the relationship with drug-drug interaction [J]. Acta Pharm Sin(药学报), 2010, 45(9): 1089-1094.

收稿日期: 2014-04-04