

## · 临床药学 ·

# 复发性肾病综合征合并他克莫司肾损害患者药学监护

李璐璐, 张耕\* (武汉市第一医院, 武汉 430022)

**摘要** 目的: 探讨临床药师参与肾病综合征合并他克莫司肾损害患者的药学监护要点。方法: 临床药师参与1例17岁男性复发性肾病综合征患者的治疗, 从他克莫司的肾损害评估、免疫抑制剂治疗方案的制定、调脂药物的选择、药物间相互作用等方面提供药学监护。结果: 医生采纳临床药师建议, 相继停用他克莫司, 加用环磷酰胺抑制免疫, 调整阿托伐他汀为普伐他汀降低血脂。通过加用五酯胶囊, 提高他克莫司血药浓度。患者水肿好转, 24 h尿蛋白由10.96 g下降至7.80 g。结论: 药学监护对促进合理用药和患者治疗能提供必要支持。

**关键词:** 药学监护; 肾病综合征; 他克莫司; 环磷酰胺; 阿托伐他汀; 普伐他汀; 肾损害

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)01-0082-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.01.016

## Pharmaceutical Care for a Case of Relaps Nephrotic Syndrome with Tacrolimus-induced Kidney Injury

Li Lulu, Zhang Geng\* (Wuhan No.1 Hospital, Wuhan 430022, China)

**Abstract Objective:** To investigate the key points of participation of clinical pharmacists in pharmaceutical care for nephrotic syndrome with tacrolimus-induced kidney injury. **Methods:** Clinical pharmacists participated in therapy for a 17-year-old male patient with relaps nephrotic syndrome and gave advice on the evaluation of tacrolimus-induced kidney injury, the selection of immunosuppressive drugs therapy, drug choice for decreasing cholesterol, and drug interactions. **Results:** Physicians adopted the recommendations from clinical pharmacists, that cyclophosphamide instead of tacrolimus was used for immunosuppressive therapy; pravastatin instead of atorvastatin was used for decreasing cholesterol; the Wuzhi capsules was used for increasing the blood concentration of tacrolimus. Through teamwork, edema of the patient was relieved and 24 h urinary protein decreased from 10.96 g to 7.80 g. **Conclusion:** Pharmaceutical care can provide necessary support in rational drug use and patient care.

**Keywords:** pharmaceutical care; nephrotic syndrome; tacrolimus; cyclophosphamide; atorvastatin; pravastatin; kidney injury

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是肾内科常见疾病,可由多种不同病理类型的肾小球疾病引起,其基本特征是大量蛋白尿( $\geq 3.5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ )、低蛋白血症( $\leq 30 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ )、水肿和高脂血症。其主要治疗药物为糖皮质激素,根据患者对糖皮质激

素的治疗反应,可分为激素敏感型、激素依赖型和激素抵抗型<sup>[1-2]</sup>,部分患者需联合使用免疫抑制剂<sup>[2]</sup>。本文通过1例复发的肾病综合征合并他克莫司引起肾损害患者的用药分析,探讨药学监护要点,为临床药师提供参考。

作者简介: 李璐璐, 药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (027) 85332011; E-mail: lilulu.zzu@163.com

通信作者: 张耕, 主任药师; 研究方向: 临床药学、药事管理; Tel: (027) 85332089; E-mail: zhanggen888@126.com

## 1 病例资料

患者, 男性, 17岁, 体重66 kg, 因“间断水肿1年余, 加重1周”, 于2015年7月9日入院。患者1年前无明显诱因出现眼睑及双下肢水肿, 晨起加重, 傍晚好转。2014年5月于当地医院就诊, 诊断为肾病综合征, 予以泼尼松片50 mg po qd治疗, 2014年7月, 尿蛋白转阴, 泼尼松片减量至45 mg po qd, 后每月逐步减量5 mg。2014年12月减量至25 mg po qd时, 再次出现尿蛋白阳性, 至当地医院就诊时, 又将泼尼松片调整至55 mg po qd, 疗程3个月, 尿蛋白未转阴。2015年5月, 至我院就诊, 行肾活检。病理提示: 局灶节段性肾小球硬化。医生建议泼尼松片50 mg po qd基础上联合缬沙坦、雷公藤治疗, 但患者及家属拒绝。自2015年7月起, 患者反复出现眼睑及双下肢水肿, 并逐渐发展至全身浮肿, 伴乏力、恶心。为求进一步诊治, 入我院。

入院查体: 体温37.8 °C, 呼吸20次/min, 脉搏76次/min, 血压104/78 mmHg, 双肺呼吸音清, 全身浮肿。入院诊断: 肾病综合征。

## 2 治疗过程

入院后行相关检查: 尿蛋白3+, 白蛋白13.9 g·L<sup>-1</sup>, 血肌酐87 μmol·L<sup>-1</sup>, 胆固醇7.12 mmol·L<sup>-1</sup>, 高密度脂蛋白2.54 mmol·L<sup>-1</sup>, 低密度脂蛋白4.35 mmol·L<sup>-1</sup>。入院第1天, 给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg ivgtt qd、他克莫司胶囊0.5 mg po bid抑制免疫; 托拉塞米注射液60 mg iv qd利尿、低分子肝素钙注射液4100 u ih qd抗凝、泮托拉唑注射液40 mg ivgtt qd抑酸、阿托伐他汀钙片10 mg po qn降脂。入院第4天, 24 h尿蛋白10.96 g, 血肌酐112 μmol·L<sup>-1</sup>, 他克莫司谷浓度2.9 μg·L<sup>-1</sup>, 加用五酯胶囊1粒 po tid。入院第7天, 患者血肌酐323 μmol·L<sup>-1</sup>, 他克莫司谷浓度7.2 μg·L<sup>-1</sup>。临床药师建议: 立即停用他克莫司。医生采纳建议, 并加用尿毒清颗粒5 g po tid、包醛氧淀粉胶囊3.75 g po tid。入院第8-9天, 调整免疫抑制方案为注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg ivgtt qd联合环磷酰胺, 根据患者体表面积, 临床药师计算环磷酰胺给药方案为0.4 g ivgtt 共计2天。入院第10天, 复查血肌酐235 μmol·L<sup>-1</sup>。入院第16天, 患者血肌酐159 μmol·L<sup>-1</sup> (8月13日返院复查血肌酐79 μmol·L<sup>-1</sup>, 恢复正常), 白蛋白17.9 g·L<sup>-1</sup>,

24 h尿蛋白定量7.80 g, 病情好转出院, 出院时将注射用甲泼尼龙琥珀酸钠调整为甲泼尼龙片40 mg po qd。1个月后, 患者返院, 行环磷酰胺冲击治疗。

## 3 用药分析与药学监护

### 3.1 他克莫司致肾损害的识别评估和处理

患者入院血肌酐87 μmol·L<sup>-1</sup>, 使用他克莫司7天后, 血肌酐上升至323 μmol·L<sup>-1</sup>, 参照改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南<sup>[3]</sup>, 患者肾损害诊断明确。为防止肾功能进一步恶化, 临床药师建议暂停用该药, 医生采纳并停用。同时, 给予含大黄的尿毒清颗粒、包醛氧淀粉胶囊, 增加氨、氮等毒素的排出, 协助降低血肌酐水平<sup>[4-5]</sup>。停用他克莫司3天后, 患者血肌酐降至235 μmol·L<sup>-1</sup>, 9天后, 血肌酐进一步下降为159 μmol·L<sup>-1</sup>。3周后, 随访血肌酐水平为79 μmol·L<sup>-1</sup>, 恢复正常。患者肾损害与他克莫司的使用具有时间上的相关性, 合并使用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠、低分子肝素钙注射液、泮托拉唑注射液、阿托伐他汀钙片等药物, 未见肾损害的不良反应报道, 且患者出现肾损害前后均持续使用上述药物, 未见病情反复, 基本可排除合并药物所致。综上考虑, 患者本次肾损害的发生与他克莫司具有一定相关性。

他克莫司的肾毒性主要与入球小动脉的收缩有关, 表现在血肌酐水平升高、高钾血症和/或尿量减少<sup>[6]</sup>, 该患者主要表现为血肌酐水平升高。参照指南推荐该药使用过程中需监测全血谷浓度, 肾病综合征患者推荐为5~10 μg·L<sup>-1</sup><sup>[1]</sup>, 该患者在治疗期间行两次谷浓度测定, 分别为2.9 μg·L<sup>-1</sup>、7.2 μg·L<sup>-1</sup>。随着谷浓度的升高, 合并出现血肌酐的升高, 提示患者肾功能的变化与该药具有一定相关性, 与文献<sup>[7]</sup>提示该药肾毒性与全血谷浓度水平密切相关的报道一致。除全血谷浓度水平外, 他克莫司肾毒性还与基因多态性<sup>[8]</sup>相关, 文献提示, CYP3A5在他克莫司的代谢中起重要作用, 而CYP3A5\*1等位基因频率存在显著种族差异, CPIC指南建议携带CYP3A5\*3/\*3基因型患者需减少他克莫司的用药剂量, 以避免严重不良反应的发生<sup>[9]</sup>, 但我院目前尚未开展该项目。联合使用可能引起肾功能损害的药物如非甾体抗炎药、糖肽类抗菌药物, 亦会促进他克莫司肾损害的发生<sup>[10]</sup>, 临床药师需注意特别关注。患者停用他克莫司后肾功能逐渐

恢复,嘱咐患者谨慎再次使用钙调神经磷酸酶抑制剂(CNI)类药物,如他克莫司或环孢素。

### 3.2 免疫抑制剂方案的制定和调整

患者肾病综合征诊断明确,长期服用糖皮质激素。临床药师需注意其安全性。根据2013年《糖皮质激素诱导的骨质疏松诊治的专家共识》<sup>[11]</sup>,考虑该患者使用激素1年余,且服用剂量较大,骨质疏松风险明显升高,需在生活方式干预基础上,积极补充钙剂和维生素D。目前患者已服用碳酸钙维生素D3,需积极监测骨密度。

患者在激素减量过程中病情复发,肾穿刺提示局灶节段性肾小球硬化。该病理类型的肾病综合征患者多数对糖皮质激素抵抗。2012年KDIGO指南推荐他克莫司可用于局灶节段性肾小球硬化患者的复发治疗,包括成人频繁复发或激素依赖型患者<sup>[12]</sup>。且中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识<sup>[13]</sup>提示,对于激素依赖或抵抗患者,钙调神经磷酸酶抑制剂较环磷酰胺可更快达到缓解<sup>[14]</sup>,故患者起始治疗方案为糖皮质激素基础上联合CNI类药物他克莫司。患者在住院期间,因他克莫司的肾损害,调整为环磷酰胺。环磷酰胺是临床应用较多的烷化剂<sup>[15]</sup>,推荐给药方案为每月1次静注,500 mg/(m<sup>2</sup>·次),共6次<sup>[1]</sup>。文献提示,激素联合环磷酰胺的治疗方案可明显减少肾病综合征患者6-12个月时的复发率,且与口服环磷酰胺相比,静脉每月1次冲击治疗,二者有效率相当,但感染、脱发等不良反应更低<sup>[1,13]</sup>。临床药师根据患者体表面积(1.77 m<sup>2</sup>),协助医生制定的给药方案为环磷酰胺0.4 g ivgtt、连用2d冲击治疗,每月1次。因为患者在使用环磷酰胺期间出现了明显的恶心,根据2014年《肿瘤治疗相关呕吐防治指南》,及时给予甲氧氯普胺10 mg im后,上述症状好转。鉴于患者为17岁未婚男性,临床药师提醒医生该药使用总累积量不宜超过200mg·kg<sup>-1</sup><sup>[13]</sup>,以免引起性腺损害。患者3周后返院,白蛋白25.1 g·L<sup>-1</sup>,24 h尿蛋白定量3.9 g,说明激素联合免疫抑制剂方案治疗有效。

### 3.3 基于相互作用的药物调整和监护

患者入院时合并高脂血症,初始治疗给予阿托伐他汀钙片10 mg po qn。患者合并用药较多,包括阿托伐他汀、甲泼尼龙、他克莫司、五酯胶囊。他克莫司为P450 1A、3A及P-gp抑制剂,与CYP3A

底物阿托伐他汀、甲泼尼龙联合使用时,肝脏清除可能受到抑制,影响他克莫司的血药浓度,增加他汀类药物横纹肌溶解、肝损害等严重不良反应发生风险<sup>[16]</sup>,且国家食品药品监督管理总局于2012年已发布相关警示,提示钙调神经磷酸酶抑制剂与他汀类合用的上述风险<sup>[16]</sup>。因此,入院第2天,临床药师建议调整阿托伐他汀为普伐他汀,因该药不通过细胞色素P450酶代谢<sup>[16]</sup>,医生采纳了该建议。

患者入院第1天,给予他克莫司0.5 mg po bid,日费用30.2元。第4天,该药谷浓度为2.9 μg·L<sup>-1</sup>,低于目标谷浓度5~10 μg·L<sup>-1</sup>。医师考虑需增加他克莫司给药剂量。据报道,他克莫司与五酯胶囊均通过细胞色素P450 3A系统代谢,二者合用可有效增加他克莫司的全血谷浓度<sup>[17]</sup>,考虑五酯胶囊抑制CYP3A4的活性,减慢他克莫司代谢,并抑制P-gp降低药物外排相关<sup>[18]</sup>。临床药师由此建议,可试用联合五酯胶囊(日费用2元),相比增加他克莫司给药剂量更经济。通过两药联合使用3天后,他克莫司谷浓度上升至7.2 μg·L<sup>-1</sup>,与文献报道一致<sup>[17]</sup>。

### 3.4 抗凝方案的监护

血栓、栓塞是肾病综合征患者常见并发症。血浆白蛋白低于20g·L<sup>-1</sup>时,即可开始预防性抗凝治疗。患者入院时白蛋白13.9 g·L<sup>-1</sup>、纤维蛋白原9.33 g·L<sup>-1</sup>、D-二聚体0.54 mg·L<sup>-1</sup>,提示存在高凝状态。医师加用低分子肝素钙抗凝。虽然该药相比于肝素具有较高的抗凝血因子Xa活性,静脉注射活性可维持12 h,不显著改变APTT,但血小板减少症仍可能在用药5-10天发生<sup>[19]</sup>,需要特别关注。患者住院期间未出现牙龈出血、皮下粘膜出血等情况,用药期间血小板计数未见异常。

### 3.5 无指证用药的药学干预

患者入院时,因尿蛋白阳性,入院第1天,给予肾康注射液100 mL ivgtt qd。该药为中药注射剂,根据《中成药临床应用指导原则》,使用中成药需根据中医理论辨证用药,禁止超功能主治用药。肾康注射液适用于慢性肾功能衰竭,属湿浊血瘀证。该患者表现为肾病综合征,缺乏明确用药指证,且增加了患者的液体摄入量,进一步加重患者的水肿情况。药师建议及时停用,医生采纳。入院第2天予以停用。

患者入院第8天,行环磷酰胺治疗后,恶心明

显, 饮食状况不佳。考虑入院时白蛋白 $13.9\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ , 存在低蛋白血症, 医生给予氨基酸注射液营养支持。临床药师对患者行NRS2002营养风险筛查<sup>[20]</sup>, 评分 $<3$ 分, 无营养风险, 使用氨基酸注射液无适应症。且该药单独输注, 未匹配充足的非蛋白热卡, 氨基酸注射液不能用以合成蛋白质, 仅能作为机体热量来源<sup>[20]</sup>, 造成浪费。经评估患者的肠道功能, 选用肠外营养也不适宜。在积极与医生进行沟通后, 医生采纳, 当日予以停用。

### 3.6 患者用药教育

临床药师在参与临床治疗与查房时, 及时对患者进行用药教育与指导。患者入院时水肿严重, 建议卧床休息, 水肿减轻及一般情况好转后, 可适当活动, 避免感染。水肿时, 予低盐低脂及优质蛋白饮食。

患者出院前, 临床药师协助患者梳理正确的用药时间, 如甲泼尼龙、包醛氧淀粉胶囊, 提高用药依从性。在药物安全性方面, 强调避免感染, 注意甲泼尼龙片、环磷酰胺的联合用药问题。鉴于患者为17岁肾病综合症再次复发, 家属因焦虑万分, 曾自行购买不明成分保肾药丸。临床药师发现后, 及时制止, 并帮助患者及家属正确认识疾病, 理解局灶节段性肾小球肾炎的规范治疗, 了解常见的肾毒性药物及富含马兜铃酸成分的中草药<sup>[21]</sup>等, 有助于患者的用药安全。

## 4 结语

本例患者肾病综合征诊断明确, 治疗以糖皮质激素联合免疫抑制剂为主。临床药师通过参与治疗团队, 及时识别和处理他克莫司致肾损害的不良反应, 在后期治疗中, 对可能发生的不良反应加强监测, 促进患者好转出院。通过干预药物相互作用, 避免不利的, 并利用有益的, 减少可能的不良反应, 降低了治疗费用。对患者行用药教育, 提高了患者用药依从性, 并强调患者自身监测方法, 提高了临床治疗效果。

### 参考文献:

[1] 中华医学会儿科学会肾脏病学组. 激素耐药型肾病综合征诊治循证指南(试行) [J]. 中华儿科杂志, 2010, 48 (1): 76-78.  
[2] 李忠. 难治性肾病综合征治疗对策及原因分析[J]. 中国医药指南, 2011, 9 (9): 178-180.

[3] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury[J]. *Kidney inter*, 2012, 2 (Suppl): 1-138.  
[4] 田鹏, 汪汉, 李璐, 等. 尿毒清治疗慢性肾脏病的系统评价[J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12 (3): 63-67.  
[5] 陈灏珠, 钟南山, 陆再英. 内科学(第8版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 531-532.  
[6] Gulati S, Prasad N, Sharma RK, et al. Tacrolimus a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23 (3): 910-913.  
[7] 辛华雯, 何艳. 神经钙蛋白阻滞药的肾毒性研究进展[J]. 中国药师, 2010, 13 (9): 1337-1340.  
[8] 谢轲楠, 陈朝红. 基因多态性与他克莫司的慢性肾毒性[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2012, 21 (6): 571-576.  
[9] Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing[J]. *Clin Pharmacol Ther*. 2015, 98 (1): 19-24.  
[10] 龙靓, 李璐璐, 阎敏, 等. 他克莫司致老年患者肾损害的回顾性分析[J]. 药物不良反应杂志, 2014, 16 (2): 91-94.  
[11] 中华医学会风湿病学分会. 糖皮质激素诱导的骨质疏松诊治的专家共识[J]. 中华风湿病学杂志, 2013, 17 (6): 363-368.  
[12] 汪年松, 桂定坤, 李军辉. 他克莫司在肾脏病中的合理应用[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2014, 3 (4): 200-203.  
[13] 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家组. 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30 (6): 467-474.  
[14] Ren H, Shen P, Li X, et al. Tacrolimus Versus Cyclophosphamide in Steroid-dependent or Steroid-Resistant Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Randomized Controlled trial[J]. *Am J Nephrol*, 2013 (1), 37: 84-90.  
[15] 陈香美. 中华医学会临床诊疗指南(肾脏病学分册) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 15-20.  
[16] 李小丝, 杜淑贤, 陈林. CYP450介导的他汀类药物相互作用及其药理学监护[J]. 药物流行病学杂志, 2014,

- 23 (12) : 755-758+762.
- [17] 辛华雯, 李馨, 吴笑春, 等. 五酯胶囊与他克莫司合用对肾移植受者的成本与效果评估研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27 (4) : 295-298.
- [18] 高其水, 韩淑华, 苏乐群, 等. 他克莫司应用中的药学服务[J]. 药学研究, 2015, 34 (2) : 109-111.
- [19] 徐姗姗, 赵环宇, 李荔, 等. 低分子肝素诱导的血小板减少症1例临床用药分析[J]. 中国医药导报, 2014, 11 (17) : 82-84.
- [20] 中国医师协会. 临床技术操作规范- 肠外肠内营养学分册[M]. 北京: 人民军医出版社, 2008: 55-57.
- [21] 周娜, 李晓玫. 马兜铃酸肾病研究的新进展[J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9 (1) : 1-6.

(收稿日期 2016年3月24日 编辑 邹宇玲)