

中图分类号: R95; R978.3 文献标志码: A
doi: 10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2023.07.024

文章编号: 1006 - 4931(2023)07 - 0107 - 04



临床药师参与2例结核病合并心脏病患者用药实践*

曾俊芬, 鲁建武, 宋杨一嫣, 谭娟

(武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430060)

摘要:目的 为结核病合并心脏病患者提供个体化用药指导。方法 临床药师参与1例肠结核合并急性非ST段抬高型心肌梗死患者(患者1)及1例肺结核合并房颤患者(患者2)的药物治疗过程, 分析患者用药存在的问题, 给予用药指导及药学监护, 并进行用药教育。结果 临床药师建议, 患者1选择对肝功能影响更小的中等强度的瑞舒伐他汀钙调脂治疗, 在使用利福平期间将替格瑞洛替换为氯吡格雷, 首剂量150 mg, 维持剂量75 mg(每日1次); 患者2使用利福平期间胺碘酮维持200 mg(每日3次), 利伐沙班20 mg(每日1次)。医师采纳建议, 2例患者的各项指标均好转, 且无不良事件发生。结论 利福平是细胞色素P450 3A4酶强诱导剂, 可与多种药物发生相互作用, 临床药师应根据药物的作用特点, 为患者提供个体化用药方案。

关键词: 结核病; 心肌梗死; 房颤; 药物相互作用; 药学监护

Clinical Pharmacists' Participation in the Drug Treatment of Tuberculosis Complicated with Heart Disease: Two Case Reports

ZENG Junfen, LU Jianwu, SONG Yangyiyan, TAN Juan

(Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, China 430060)

Abstract: Objective To provide the individualized medication guidance for tuberculosis patients complicated with heart disease.

Methods Clinical pharmacists participated in the drug treatment of an intestinal tuberculosis patient complicated with acute non-ST-elevation myocardial infarction (patient 1) and a pulmonary tuberculosis patient complicated with atrial fibrillation (patient 2), analyzed the problems existing in the medication, gave medication guidance and pharmaceutical care, and provided medication education for patients. **Results** The clinical pharmacists suggested that patient 1 choose the medium intensity rosuvastatin calcium for lipid-regulating treatment with less influence on the liver function, and replace ticagrelor with clopidogrel (at the initial dose of 150 mg, maintenance dose of 75 mg, once a day) during the use of rifampicin. The clinical pharmacists suggested that patient 2 maintain 200 mg of amiodarone (three times a day) during the use of rifampicin, and use 20 mg of rivaroxaban (once a day). Physicians adopted the above suggestions, then all indicators of the two patients improved, and no adverse events occurred.

Conclusion Rifampicin is a strong inducer of cytochrome P450 3A4 enzyme, and can interact with many drugs. Clinical pharmacists should provide individualized medication scheme for patients according to the characteristics of drugs.

Key words: tuberculosis; myocardial infarction; atrial fibrillation; drug interaction; pharmaceutical care

结核病是由结核杆菌感染引起的慢性传染病, 结核杆菌侵犯肺脏称为肺结核, 侵犯肠道称为肠结核。抗结核化学治疗的常用一线药物有异烟肼(H)、利福平(R)、吡嗪酰胺(Z)、乙胺丁醇(E)。利福平是细胞色素P450 3A4酶(CYP3A4)及P-糖蛋白(P-gp)强诱导剂, 氯吡格雷、替格瑞洛等抗血小板聚集药物, 胺碘酮等抗心律失常药物及抗凝药物均经细胞色素P450酶系(CYP)及P-gp代谢, 故抗结核药物与治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病及房颤的药物可能产生相互作用, 引起药品不良反应(ADR)或降低疗效。本研究分析了临床药师参与2例结核病合并心脏病患者的用药实践, 为临床个体化用药提供参考。现报道如下。

1 临床资料

1.1 患者1

1.1.1 一般资料

患者, 男, 48岁, 11 d前无明显诱因突发胸闷、胸痛, 持续约1 h后症状缓解, 当地医院诊断为“急性非ST段抬高型心肌梗死”, 予以相关治疗后仍感不适, 来我院进一步就诊。目前服用阿司匹林肠溶片100 mg(每日1次)、替格瑞洛片90 mg(每日2次)、阿托伐他汀钙片20 mg(每晚1次)。4个月前发现肠结核, 采用短程抗结核标准化学药物治疗方案2HRZE/4HR, 目前服用异烟肼0.3 g(每日1次)、利福平0.45 g(每日1次)、护肝片1.44 g(每日2次)。入院检查示, 体温36.1℃, 脉搏67次/分, 呼吸19次/分, 血压111/77 mmHg(1 mmHg =

*基金项目: 湖北省中央引导地方科技发展专项[2019ZYYD065]。

第一作者: 曾俊芬, 女, 博士, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)zengjf1979@126.com。

0.133 kPa), 丙氨酸氨基转移酶(ALT) 111 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶(AST) 97 U/L, 总胆固醇(TC) 3.57 mmol/L, 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) 2.16 mmol/L, 肌酸激酶同工酶(CK-MB) < 0.18 ng/mL, 肌红蛋白 16.75 μ g/L, 超敏肌钙蛋白(hs-cTn) < 0.006 ng/mL, 心电图为窦性心律、心电轴左偏。诊断: 急性非ST段抬高型心肌梗死; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 肠结核。

1.1.2 主要治疗经过及药学监护

入院第1天, 患者继续抗血小板、调脂、抗结核、护肝治疗方案, 增加美托洛尔缓释片 47.5 mg(每日1次) 减少心肌耗氧、改善缺血, 沙库巴曲缬沙坦钠片 25 mg(每日2次) 改善心室重构, 注射用艾普拉唑钠 10 mg(每日1次) 护胃, 乙酰半胱氨酸注射液 8 g(每日1次) 护肝。

入院第2天, 临床药师梳理患者入院前后的用药方案, 发现患者 ALT 和 AST 均超过2倍正常值上限, 建议替换阿托伐他汀钙片为对肝酶影响较小的中等强度的瑞舒伐他汀钙片 10 mg(每日1次)。考虑利福平可显著降低替格瑞洛的药效, 临床药师建议将替格瑞洛替换为氯吡格雷, 首剂量 150 mg, 维持剂量 75 mg(每日1次), 并进行氯吡格雷基因检测。

入院第4天, 冠状动脉造影提示患者右冠状动脉近中段至中远段长段病变, 管腔重度狭窄, 遂行经皮冠状动脉介入术治疗, 回旋支中段药物球囊扩张, 右冠状动脉中段至中远段置入2枚支架。氯吡格雷基因检测结果为细胞色素 P450 2C19(CYP2C19) 中间代谢型, 医师考虑患者存在氯吡格雷抵抗风险, 遂增加氯吡格雷维持剂量 150 mg(每日1次)。

入院第7天, 临床药师药学查房详细询问患者用药情况及 ADR, 主诉有少量牙龈出血, 临床药师与医师讨论患者虽为 CYP2C19 中间代谢型, 但利福平能显著增加氯吡格雷的抗血小板聚集作用, 故建议调整氯吡格雷维持剂量为 75 mg(每日1次)。复查肝功能示, ALT 82 U/L, AST 66 U/L, 较入院初改善。

入院第9天, 患者牙龈出血消失, 一般情况良好, 调整注射用护肝药为口服多烯磷脂酰胆碱 456 mg(每日3次), 予以出院。

1.1.3 用药教育及随访

出院前, 临床药师对患者进行如下用药教育。1) 严密监控血脂水平、肝肾功能; 2) 使用抗血小板药物期间需留意出血事件, 如牙龈出血、皮下出血、黑便等, 若出血无法控制时应及时就医; 3) 抗血小板药物使用时长至少12个月, 抗结核药物时长2个月, 停止抗结核治疗后需及时告知医师, 以便医师及时调整用药。患者出院2个月后复查结果示, ALT 65 U/L, AST 42 U/L, TC 3.14 mmol/L, LDL-C 1.75 mmol/L。停止抗结核治疗

后, 医师根据氯吡格雷基因检测结果建议换用替格瑞洛 90 mg(每日2次) 抗血小板聚集。患者用药期间未发生出血事件。

1.1.4 用药分析

调脂药物选择: 《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》(简称《指南》) 中建议动脉粥样硬化性心血管疾病极高危患者 LDL-C 靶目标 < 1.8 mmol/L, 《欧洲心脏病学会指南》建议 LDL-C 治疗的目标值 < 1.4 mmol/L。患者 LDL-C 为 2.16 mmol/L, 根据《指南》应首选他汀类调脂药, 患者入院前使用阿托伐他汀钙 20 mg(每日1次)。由于抗结核药物损伤肝功能, 患者 ALT 和 AST 水平升高, 故应选择对肝功能损伤更小的他汀类调脂药。阿托伐他汀钙主要经肝 CYP3A4 代谢, 对肝脏有潜在损伤, 而瑞舒伐他汀钙不经 CYP 代谢, 对肝脏影响小; 且脂溶性他汀的 ADR 发生率较水溶性他汀高, 阿托伐他汀钙为脂溶性, 瑞舒伐他汀钙为水溶性。研究显示, 瑞舒伐他汀引起肝功能异常的发生率低于阿托伐他汀^[1]。大剂量阿托伐他汀(40~80 mg) 与瑞舒伐他汀(20~40 mg) 的安全性研究显示, 阿托伐他汀组的 ADR 发生率显著高于瑞舒伐他汀组(4.59% 比 2.91%, $P < 0.05$), 且异常氨基转移酶浓度显著高于瑞舒伐他汀组(3.99% 比 1.39%, $P < 0.05$)^[2]。累积排序曲线下面积可用于评价不同他汀类药物对肝功能的影响, 值越高对肝功能的影响越小, 为最优选他汀类药物的可能性越大^[3]。不同他汀类药物对肝功能影响的 Meta 分析表明, 中等强度瑞舒伐他汀的累积排序曲线下面积值最大^[4], 提示 10 mg 瑞舒伐他汀可能对肝功能影响最小。利福平为 CYP3A4 强诱导剂, 阿托伐他汀钙主要经 CYP3A4 代谢, 联用时利福平会减少阿托伐他汀钙的暴露量, 阿托伐他汀血药浓度-时间曲线下总面积(AUC) 降低了 80%, 活性代谢物 2-羟基阿托伐他汀酸 AUC 降低了 43%^[5]。阿托伐他汀钙与氯吡格雷均经 CYP3A4 代谢, 阿托伐他汀钙以剂量依赖性方式减弱氯吡格雷的抗血小板活性, 故接受氯吡格雷治疗的患者应尽可能使用不被 CYP3A4 代谢的他汀类药物^[6]。瑞舒伐他汀钙不存在 CYP450 介导所致药物相互作用, 故瑞舒伐他汀钙与利福平及氯吡格雷联用安全、有效。患者入院第7天复查肝功能示, ALT 及 AST 均较入院初改善, 2个月后复查氨基转移酶的浓度极大改善, 血脂符合《指南》要求, 提示瑞舒伐他汀钙对肝功能损伤患者的安全性更高, 且可有效调节血脂。

抗血小板药物选择: 患者入院初使用替格瑞洛抗血小板治疗, 替格瑞洛主要由 CYP3A4 代谢, 是 CYP3A4 底物和弱抑制剂及 P-gp 底物, 利福平是 CYP3A4 和 P-gp 强诱导剂。二者联用后, 替格瑞洛的最大血药浓

度与单用替格瑞洛相比降低73%, AUC降低86%, 24 h内效应曲线下面积缩小27%^[7], 提示利福平使替格瑞洛无法发挥有效的抗血小板聚集作用。氯吡格雷在体内经CYP2C19代谢后生成活性代谢产物, 从而发挥抗血小板聚集作用, 利福平可增强多种CYP的活性, 联用后氯吡格雷活性代谢物的AUC增加3.76倍, 可更大程度地抑制血小板聚集^[8]。故临床药师建议患者在服用利福平时使用氯吡格雷而非替格瑞洛进行抗血小板聚集治疗。患者氯吡格雷基因检测为CYP2C19中间代谢型, 当维持剂量增至150 mg后患者出现牙龈出血, 临床药师分析出血可能与氯吡格雷剂量加倍有关。查阅文献发现, 利福平能显著增强氯吡格雷中代谢型和慢代谢型者的抗血小板聚集作用, 血小板聚集抑制率从33%升至56%, 且联用利福平后, 氯吡格雷中代谢型者抗血小板聚集与快代谢型者比较无显著差异^[9]。该患者虽为氯吡格雷中代谢型, 但与利福平联用后的抗血小板聚集功效可达到快代谢型水平, 加倍氯吡格雷剂量可能引起出血, 故建议调整维持剂量为75 mg, 2 d后牙龈出血症状消失。患者使用抗血小板药物至少12个月, 继续抗结核时间为2个月, 停用利福平后, 若继续使用氯吡格雷当前剂量将达不到良好的抗血小板聚集作用。故临床药师建议患者出院后定期随访, 停用抗结核药物后需将其药物调查情况及基因检测结果告知医师, 以制订合理的药物治疗方案。患者2个月后停用利福平, 医师将抗凝药物更换为替格瑞洛90 mg(每日2次)。

1.2 患者2

1.2.1 一般资料

患者, 女, 68岁, 凌晨2:00突发心慌, 持续数分钟后消失; 清晨6:00再发心慌, 伴有胸闷, 持续不能缓解。入院后心电图示房颤伴快速心室率, 心脏彩超未见显著异常, 体温36.3℃, 脉搏100次/分, 呼吸23次/分, 血压128/99 mmHg, 心率105次/分, 心律不齐, 肌酐112 μmol/L, 肌酐清除率57 mL/min, 肝功能正常。患者5月余前外院诊断肺结核, 采用短程抗结核标准化学药物治疗方案2HRZL/4HR, 目前无咳嗽、咳痰、咯血、低热、乏力等症状, 服用异烟肼0.3 g(每日1次)、利福平0.45 g(每日1次)抗结核, 多烯磷脂酰胆碱胶囊456 mg(每日3次)护肝。诊断: 房颤; 肺结核。

1.2.2 主要治疗经过及药学监护

入院第1天, 给予胺碘酮静脉泵注0.9 g(每日1次), 给药2 d后转为窦性心律, 予美托洛尔缓释片23.75 mg(每日1次)控制心率、减少心肌耗氧、改善缺血, 百令胶囊4粒(每日3次)保护肾脏, 利伐沙班10 mg(每日1次)抗凝, 同时继续入院前抗结核及护肝药物治疗方案。

入院第2天, 临床药师梳理患者入院前后的用药方

案, 患者肌酐清除率57 mL/min, 属轻度肾功能不全; 且利伐沙班为CYP3A4和P-gp的共同底物, 与利福平联用可减少其暴露量, 降低药效, 10 mg利伐沙班不能达到良好的抗凝效果。临床药师与医师沟通, 建议利伐沙班给药剂量增至20 mg(每日1次), 并嘱患者留意出血事件。

入院第3天, 胺碘酮由静脉泵注改为口服0.2 g(每日3次), 根据《胺碘酮抗心律失常治疗应用指南(2008)》, 转复成功后第1周200 mg(每日3次), 第2周200 mg(每日2次), 第3周200 mg(每日1次)维持。考虑利福平会加速胺碘酮代谢, 降低后者的药效, 临床药师与医师讨论后建议患者服用利福平期间胺碘酮维持200 mg(每日3次), 结束利福平异烟肼抗结核治疗后1周内调整胺碘酮200 mg(每日2次), 1周后维持200 mg(每日1次)。

入院第5天, 患者肌酐108 μmol/L, 肌酐清除率61 mL/min, 与入院前比较无显著差异, 患者一般情况良好, 住院期间未发生出血事件, 复律后维持窦性心律, 予以出院。

1.2.3 用药教育及随访

出院前, 临床药师对患者进行如下用药教育。1) 抗结核治疗还需十余天, 期间应按每日3次服用胺碘酮, 遵医嘱减少给药频次; 2) 20 mg利伐沙班应与食物同服; 3) 严密监控肾功能, 必要时于肾内科就诊, 若肌酐清除率降低为中度(30~49 mL/min)或发生重度(15~29 mL/min)肾功能损害, 利伐沙班剂量减至15 mg; 4) 抗凝药物使用时长为复律后4周, 使用期间需留意出血事件; 5) 建议患者在抗结核治疗完成后选择射频消融术, 避免长期应用胺碘酮引发的ADR。30 d后复查肌酐清除率65 mL/min, 1个月后复查肌酐清除率70 mL/min, 心电图提示窦性心律, 随访提示患者出院后1个月内使用20 mg利伐沙班, 期间未出现心慌、心悸、出血等不良事件。

1.2.4 用药分析

抗心律失常药物选择: 胺碘酮和利福平主要经肝脏代谢, 胺碘酮为CYP3A4和P-gp抑制剂, 利福平为CYP3A4和P-gp强诱导剂, 可加速胺碘酮代谢, 降低其浓度和疗效^[10]。研究发现, 服用利福平10 d后胺碘酮及其代谢物的累积浓度减少52%, 需增加胺碘酮剂量才能达到正常范围^[11]。由于胺碘酮及其活性代谢物的半衰期长, 对利福平有抵消作用, 应通过检测胺碘酮及其代谢物血药浓度来确定使用剂量^[12]。目前开展胺碘酮血药浓度检测的医疗机构较少, 可操作性不强。患者住院期间使用胺碘酮200 mg(每日3次)可维持窦性心律, 提示该患者联用利福平后胺碘酮200 mg(每日3次)可有

效控制心率,考虑患者10 d后结束抗结核治疗,临床药师与医师沟通后建议服用利福平期间应服用胺碘酮200 mg(每日3次)。

抗凝药物选择:新型口服抗凝药物利伐沙班是CYP3A4和P-gp的共同底物,利福平为CYP3A4和P-gp强诱导剂,二者联用可减少利伐沙班暴露量,增加血栓发生风险。研究显示,600 mg利福平和20 mg利伐沙班联用后,利伐沙班的AUC降低50%,最大血药浓度降低22%^[13]。胺碘酮为CYP3A4与P-gp抑制剂,可能会增加利伐沙班暴露量。研究发现,胺碘酮200 mg(每日3次)与利伐沙班20 mg(每日1次)联用后,利伐沙班的AUC增加1.36倍;轻度肾功能损害时,AUC增加1.86倍^[14]。利伐沙班部分经肾脏清除,肾功能损害患者利伐沙班清除率降低,代谢时间延长,但利伐沙班用于非瓣膜性房颤患者卒中预防的随机双盲前瞻性研究结果显示,轻度肾功能不全患者无须减少利伐沙班剂量,且胺碘酮对利伐沙班的安全性无影响^[15]。患者目前为轻度肾功能损害,临床药师与医师沟通后确定利伐沙班给药剂量为20 mg(每日1次),患者住院期间未发生出血事件。考虑患者的肌酐清除率处于轻中度边缘值,临床药师建议严密监测肾功能,并根据监测结果调整剂量。患者出院后随访,肾功能仍轻度损伤,故维持利伐沙班20 mg,直至4周后结束抗凝治疗。

2 讨论

利福平作为一线抗结核药物,可与多种药物发生相互作用,导致药物疗效降低或ADR发生率升高。临床药师应充分考虑整体治疗方案中药物间的相互作用,并结合患者的具体情况,在给药方法、剂量和疗程等方面提供合理用药建议。同时,临床药师对患者进行用药监护和用药教育,可促进安全、合理用药。需注意的是,抗结核治疗一般只是阶段性药物治疗,而心血管疾病需长期用药,当结束抗结核治疗后需调整心血管疾病的药物,故临床药师需对患者进行详细用药宣教,以便其在抗结核药物调整后复诊时为医师提供准确信息,从而获得合理的药物治疗方案。临床药师通过发挥自身专业优势在药物配伍禁忌及相互作用等方面进行用药指导和药学监护,对患者入院、在院、出院及后期随访进行深入的药学服务,实现了临床药师真正走进临床,促进了医院合理用药水平的提高。

参考文献

- [1] CHANG CH, CHANG YC, LEE YC, et al. Severe hepatic injury associated with different statins in patients with chronic liver disease: a nationwide population - based cohort study [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(1): 155 - 162.
- [2] STEIN B, WARD T, HALE G, et al. Safety of High - Intensity Statins in the Veteran Population: Atorvastatin 40 to 80 mg Compared With Rosuvastatin 20 to 40 mg [J]. Ann Pharmacother, 2020, 54(5): 405 - 413.
- [3] SALANTI G, ADES AE, IONNIDIS JPA. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple - treatment meta - analysis: an overview and tutorial [J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(2): 163 - 171.
- [4] 邱钰蓉, 冯英娜, 杨大鸿. 等. 不同他汀类药物对肝功能影响的网状Meta分析[J]. 中国全科医学, 2021, 24(18): 2331 - 2341.
- [5] BACKMAN JT, LUURILA H, NEUVONEN M, et al. Rifampin markedly decreases and gemfibrozil increases the plasma concentrations of atorvastatin and its metabolites [J]. Clin Pharmacol Ther, 2005, 78(2): 154 - 167.
- [6] 李 萍, 王春燕. 他汀类药物与常见心血管药物的相互作用分析[J]. 中国药业, 2019, 28(7): 82 - 84.
- [7] TENG R, MITCHELL P, BUTLER K. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ticagrelor in healthy subjects [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2013, 69(4): 877 - 883.
- [8] JUDGE HM, PATIL SB, BUCKLAND RJ, et al. Potentiation of clopidogrel active metabolite formation by rifampicin leads to greater P2Y12 receptor blockade and inhibition of platelet aggregation after clopidogrel [J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(8): 1820 - 1827.
- [9] LAU WC, GURBEL PA, WATKINS PB, et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance [J]. Circulation, 2004, 109(2): 166 - 171.
- [10] FERREIRA A, RODRIGUES M, SILVESTRE S, et al. HepaRG cell line as an *in vitro* model for screening drug - drug interactions mediated by metabolic induction: amiodarone used as a model substance [J]. Toxicol In Vitro, 2014, 28(8): 1531 - 1535.
- [11] MUNNINK THO, DEMMER A, SLENTER RHJ, et al. Amiodarone rifampicin drug - drug interaction management with therapeutic drug monitoring [J]. Ther Drug Monit, 2018, 40(2): 159 - 161.
- [12] ROTMENSCH HH, BELHASSEN B, SWANSON BN, et al. Steady - state serum amiodarone concentrations: relationships with antiarrhythmic efficacy and toxicity [J]. Ann Intern Med, 1984, 101(4): 462 - 469.
- [13] 郑婷婷, 叶晓芬, 金美玲, 等. 临床药师参与1例结核性胸膜炎合并肺栓塞病例的药物治疗分析[J]. 药物流行病学杂志, 2020, 29(8): 556 - 558.
- [14] CHEONG EJY, GOH JJN, HONG YJ, et al. Rivaroxaban with and without amiodarone in renal impairment [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(12): 1395 - 1397.
- [15] SHAH R, PATEL MR. Primary and key secondary results from the ROCKET AF trial, and their implications on clinical practice [J]. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2017, 11(3): 105 - 120.

(收稿日期: 2022 - 07 - 20; 修回日期: 2022 - 12 - 05)