

慢性肾脏病肾功能减退患者的药物代谢

蔡士铭 李月红

[关键词] 慢性肾脏病； 药物代谢； 药代动力学

慢性肾脏病 (CKD) 是一个全球性的健康问题,CKD 患者多同时合并心血管系统、消化系统及代谢性疾病,需同时服用多种药物治疗。对于肾功能不全患者如何调整用药剂量,是临床常面临的问题,本文就 CKD 患者肾功能减退对药物代谢的影响及如何调整用药进行阐述。

一、药物在体内的代谢机制

药物在体内代谢的第一相反应主要包括氧化、还原和水解过程,将药物分子转化为更容易被肾脏或胆道系统排泄的极性或水溶性代谢物。氧化作用主要由两大类酶参与催化,即细胞色素 P450 (CYPs) 和含黄素单氧化酶 (FMOs)。CYPs 由肝脏和肠道表达,大多参与药物的首过效应。肝脏中 CYPs 包括 CYP3A4 和 CYP3A5 (占肝脏总 P450 含量的 40%)、CYP2Cs (25%)、CYP1A2 (18%)、CYP2E1 (9%)、CYP2A6 (2%)、CYP2D6 (2%) 和 CYP2B6 (<1%), 另外还有 FMO3。人体肠道 CYPs 包括 CYP1A1、CYP3A4、CYP3A5 和 CYP2J2,人体肾脏存在 CYP1A1、CYP1A2、CYP3A5、CYP4A1 和 FMO1,但表达水平远低于肝脏和肠道^[1]。部分药物或一相代谢产物需再经第二相结合反应进一步代谢,肾功能不全时药物的 N-乙酰化和 O-葡萄糖醛酸化会受到影响^[2]。此外,药物转运蛋白是一种跨膜蛋白,对药物在体内吸收及分布扮演着重要角色,在肠道和肾小管参与药物代谢的摄取或外排作用。

二、CKD 对药代动力学的影响

药物在体内代谢的过程包括吸收、分布、生物代谢转化和排泄 4 个主要环节^[3]:(1)对吸收的影响:肾功能减退患者出现胃肠道症状时,药物吸收速率减慢、吸收量减少。(2)对分布的影响:药物的表观分布容积主要受药物脂溶性和蛋白结合率的影响,蛋白结合率大或水溶性的药物表观分布容积较小,反之则表观分布容积较大。CKD 患者若体液量增加,则药物分布容积增大,血药浓度降低,同时药物蛋白结合率下降。(3)对生物代谢转化的影响:CKD 患者药物的氧化、还原和水解反应减慢,生物转化效率降低。药物的蛋白结合率发生改变也会影响药物的代谢。(4)对排泄的影响:大多数药物通过肾脏排泄清除,CKD 患者肾功能减退,药物排泄下降,血药浓度升高^[4]。根据

肾功能损害的急、慢性及肾脏替代治疗情况,对药代动力学的影响见表 1^[5]。

表 1 肾功能损害对药代动力学的影响

过程	急性肾损伤	慢性肾脏病	肾脏替代治疗
吸收	可能降低	增加或降低	影响较小
分布	无变化或增加	无变化或增加	无变化或降低
代谢	CYP3A4/5 介导的药物清除减低	CYP 介导的药物清除减低	肾脏替代治疗后可能增加
排泄	经肾脏排泄:减低; 非经肾脏排泄: 不确定	经肾脏排泄:减低; 非经肾脏排泄: 可能减低	经肾脏排泄:无变化; 非经肾脏排泄: 不确定
清除	-	-	根据药物及肾脏替代治疗的周期决定,可能增加

三、CKD 对药物转运的影响

2009 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 对 2003 年 1 月 ~ 2007 年 7 月批准的新药进行肾功能损害对药物代谢的影响调查发现,37 种口服新药中,23 例 (62%) 不经肾脏清除,与健康对照组比较,这 23 种新药中的 13 种 (57%) 在肾功能受损患者的药物-时间曲线下面积 (AUC) 平均增加 1.5 倍^[6],表明肾功能损害时,对非经肾脏代谢的药物清除也会有影响。

CKD 患者部分药物的非肾脏清除率下降,主要在 CYPs 介导的氧化过程受到影响,少部分药物 (如吗啡、异烟肼、普鲁卡因) 则是因 N-乙酰化和 O-葡萄糖醛酸化受到影响。对于主要经肠道或肝脏首过效应明显的药物,将引起口服生物利用度增加。如当尼莫地平的非肾脏清除率降低,可能导致其 AUC 增加 7 倍。既往研究推测肾功能不全对 CYPs 的可能影响机制包括:(1)酶基因转录和蛋白质反应改变;(2)血红蛋白形成抑制或酶降解增加导致 CYPs 表达减少;(3)尿毒症环境存在 CYPs 的竞争性抑制物质^[7]。此外也有研究发现 CYPs 基因表达下降与甲状旁腺激素水平升高有关^[8],推测甲状旁腺激素可增加环腺苷一磷酸生成,与细胞内钙离子水平升高和 (或) 核因子-κB 途径激活有关。促炎细胞因子和其他急性期反应介质 [如白细胞介素 (IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子-α、干扰素] 都可导致 CYPs 基因表达下降^[7]。尿毒症环境也可能干扰 CYPs 基因转录的核受体信号传导,如孕烷-X-受体 (PXR) 导致 CKD 患者 CYPs 下降^[10]。

CKD 患者仍有少数药物的非肾脏清除率增加,如苯妥英钠、福辛普利、头孢匹胺、硝苯地平、布美他尼和磺胺二甲嘧啶等。苯妥英钠的非肾脏清除效率增加与尿毒症时患者血清中苯妥英钠与白蛋白的结合减少、有更高比例循环药物在肝脏摄

DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2019.11.025
基金项目:首都临床特色研究与推广项目 (Z181100001718129)
作者单位:102218 北京,清华大学附属北京清华长庚医院肾内科
清华大学临床医学院
通讯作者:李月红,E-mail:liyuehong0616@163.com

取和代谢有关^[11]。

药物经肝细胞窦膜运送至胆小管的过程影响药物底物与肝细胞酶的相互作用,这是药物在代谢过程中的限速步骤^[12]。相关试验证实肝脏有非选择性有机阴离子转运多肽(OATP),具有摄取两种阴离子染料(吲哚青绿和溴磺酞钠)的能力,在急性肾损伤小鼠中可发现OATP减少。研究发现在CKD患者中,与OATP高亲和力的药物(如红霉素、埃普沙坦、非索非那定及地高辛)其非肾脏清除率下降,考虑与肾功能不全导致OATP表达或活性降低有关^[13]。

肾脏是维持机体内环境稳态的最重要的器官,是药物及其代谢产物清除的重要途径,CKD患者若有肾功能减退和肾小球滤过率降低,可影响药物的肾脏清除率及药物代谢酶和转运体的活性,从而影响药物在体内转运和代谢,导致药物体内蓄积或不良反应增多。

四、肾功能减退时药物的调整

掌握药物代谢动力学特点,了解药物蛋白结合率、排泄途径和不良反应,对于肾功能不全、尤其是老年人及合并肝功能异常等多种疾病的患者,更需选择肾毒性小的药物,临床用药需根据患者肾功能调整药物剂量和给药方案。使用多种药物的患者,要考虑药物间相互作用,避免药物在体内蓄积增加毒性或排泄增加导致治疗剂量不足。

肾功能减退时容易造成药物及其代谢物在体内蓄积,对于治疗窗小的药物(如地高辛、锂制剂)容易造成药物中毒^[14]。地高辛存在较窄的治疗窗,对于老年患者药物半衰期会延长,估算的肾小球滤过率(eGFR)为 $10 \sim 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者,建议每日地高辛维持剂量为 $62.5 \sim 125.0 \mu\text{g}$; eGFR $< 10 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者则建议每日地高辛维持剂量为 $62.5 \mu\text{g}$,或隔日口服 $62.5 \mu\text{g}$,定期监测肾功能及药物浓度。此外血清中钾、钙、镁离子的水平也会影响地高辛对心肌的作用,要注意监测血清电解质水平^[15]。

双膦酸盐类药物是治疗骨质疏松的常见药物,对eGFR $< 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者禁用。FDA曾警告唑来膦酸有增加肾功能衰竭的风险,特别是与利尿剂或其他潜在肾毒性药物共同使用时。新型口服抗凝药物应根据慢性肾脏病分期减量,达比加群对肾功能不全患者有增加药物蓄积和出血的风险, eGFR $< 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者不建议使用,尤其对于有肾功能损伤风险的患者(如低血容量、脱水、长期使用肾毒性药物),应避免出血发生。

降糖药物胰岛素是终末期肾脏病合并糖尿病患者的主要用药,肾功能不全患者使用磺脲类药物发生低血糖的风险较大,如需使用则可选择短效磺脲类药物,如格列齐特或格列吡嗪。二甲双胍蓄积有乳酸酸中毒风险,尤其合并低氧血症(如急性心肌梗死、严重感染、呼吸系统疾病、肝脏疾病等)^[16]。糖苷酶抑制剂、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物在患者的eGFR $< 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 时应避免应用;二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂根据患者肾功能减量使用;钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂在严重肾功能不全时应避免使用。

肾功能不全患者使用抗生素时需选择肾毒性低的药物,应

用主要由肝胆系统排泄的药物时可维持原剂量或剂量略减;应用经肾脏排泄的药物时需根据肾功能调整剂量;有明确肾毒性的药物应避免使用。其他如阿片类药物(可待因、曲马多、吗啡等),肾功能不全患者需减量使用,其活性代谢物容易在体内蓄积引起中枢神经系统或呼吸系统抑制。对于eGFR $< 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者,羟考酮的初始剂量需减量,芬太尼和丁丙诺啡则可适用于肾功能损害的患者^[17]。

总之,CKD患者用药要根据肾功能调整剂量,进行肾脏替代治疗的透析患者,需考虑药物的蛋白结合率及是否经透析清除,调整给药时间和剂量。治疗窗小的药物需监测药物血药浓度。应根据肾功能调整药物使用剂量、减少药物使用频率或延长使用间隔时间,更换非肾脏途径排泄药物,从而避免药物毒性蓄积,减轻药物不良反应。

参 考 文 献

- [1] Yeung CK, Shen DD, Thummel KE, et al. Effects of chronic kidney disease and uremia on hepatic drug metabolism and transport[J]. *Kidney Int*, 2014, 85(3): 522-528.
- [2] Perez-Paramo YX, Chen G, Ashmore JH, et al. Nicotine-N'-Oxidation by Flavin Monooxygenase Enzymes[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28(2): 311-320.
- [3] Fan J, de Lannoy IA. Pharmacokinetics[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 87(1): 93-120.
- [4] Weir MR, Fink JC. Safety of medical therapy in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2014, 23(3): 306-313.
- [5] Roberts DM, Sevastos J, Carland JE, et al. Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Application to Rational Design of Dosing Regimens[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(8): 1254-1263.
- [6] Roberts DM, Sevastos J, Carland JE, et al. Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Application to Rational Design of Dosing Regimens[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(8): 1254-1263.
- [7] Tan ML, Yoshida K, Zhao P, et al. Effect of Chronic Kidney Disease on Nonrenal Elimination Pathways: A Systematic Assessment of CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and OATP[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 103(5): 854-867.
- [8] Watanabe H, Maruyama T. Role of Parathyroid Hormone in Regulating Transporter and Metabolizing Enzyme Function[J]. *Ther Apher Dial*, 2018, 22(3): 251-254.
- [9] Shi LX, Wang X, Wu Q, et al. Hepatic Cyp1a2 Expression Reduction during Inflammation Elicited in a Rat Model of Intermittent Hypoxia[J]. *Chin Med J*, 2017, 130(21): 2585-2590.
- [10] Velenosi TJ, Feere DA, Sohi G, et al. Decreased nuclear receptor activity and epigenetic modulation associates with down-regulation of hepatic drug-metabolizing enzymes in chronic kidney disease[J]. *FASEB J*, 2014, 28(12): 5388-5397.
- [11] Shimura K, Murayama N, Tanaka S, et al. Suitable albumin concentrations for enhanced drug oxidation activities mediated by human liver microsomal cytochrome P450 2C9 and other forms predicted with unbound fractions and partition/distribution coefficients of model substrates[J]. *Xenobiotica*, 2019, 49(5): 557-562.
- [12] Fenner KS, Jones HM, Ullah M, et al. The evolution of the OATP hepatic uptake transport protein family in DMPK sciences: from obscure liver transporters to key determinants of hepatobiliary clearance[J]. *Xenobiotica*, 2012, 42: 28-45.
- [13] Schwenk MH, Pai AB. Drug Transporter Function-Implications in CKD[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2016, 23(2): 76-81.
- [14] Baird-Gunning J, Lea-Henry T, Hoegberg LCG, et al. Lithium poisoning[J]. *J Intensive Care Med*, 2017, 32: 249-263.
- [15] Zhao L, Yang P, Li P, et al. Efficiency of individual dosage of digoxin with calculated concentration[J]. *Clin Interv Aging*, 2014, 9: 1205-1210.
- [16] Juurlink DN, Roberts DM. The enigma of metformin-associated lactic acidosis[J]. *Clin Toxicol*, 2014, 52(2): 85-87.
- [17] Sande TA, Baird BJ, Fallon MT. The use of opioids in cancer patients with renal impairment-a systematic review[J]. *Support Care Cancer*, 2017, 25(2): 661-675.

(收稿日期:2019-04-09)

(本文编辑:余晓曼)