

· 药物与临床 ·

## 药师参与 1 例 2 型糖尿病伴严重肾功能不全患者的治疗方案的优化

李博宇, 崔向丽, 刘丽宏\*

(首都医科大学附属北京朝阳医院药事部, 北京 100020)

**【摘要】目的:** 总结临床药师参与优化 1 例 2 型糖尿病伴严重肾功能不全患者的降糖方案的经验和体会, 体现药师在临床合理用药中的价值。**方法:** 临床药师结合患者临床具体情况, 对患者的治疗方案进行分析, 并着重从降糖药物的药代动力学、药效动力学和药物经济学 3 方面考虑, 对患者的降糖方案进行优化。**结果:** 优化后的基础+餐时胰岛素(甘精胰岛素+门冬胰岛素)降糖方案克服了患者血糖控制不佳的问题, 个体化的给药剂量下患者未发生低血糖不良反应, 患者血糖控制满意后出院。**结论:** 临床药师参与临床治疗方案的优化, 从药学角度提出专业建议, 可提高医疗质量和患者满意度。

**【关键词】** 2 型糖尿病; 肾功能不全; 降糖方案; 合理用药

**【中图分类号】** R969.3

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2016)05-0065-004

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.05.016

### Participation of pharmacist in optimization of therapeutic regimen for a patient with type 2 diabetes mellitus and sever chronic renal dysfunction

LI Bo-yu, CUI Xiang-li, LIU Li-hong\*

(Department of Pharmacy, Beijing Chao Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

**【Abstract】 Objective:** To summarize the experience of participating the optimization of the therapeutic regimen for a patient with type 2 diabetes mellitus and sever chronic renal dysfunction and to embody the important role of the pharmacist in therapeutic regimen management. **Methods:** The pharmacist analyzed the patient's therapeutic regimen combining with clinical situation and provided professional advice to optimize the anti-diabetic therapeutic regimen from the perspective of pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacoeconomics. **Result:** The optimized regimen of basal insulin in combination with short-acting insulin (insulin glargine in combination with Insulin aspart) overcame the problems of hyperglycemia and the increased risk of hypoglycemia. The patient's blood glucose got effectively controlled after 9 days' treatment and discharge then. **Conclusion:** The pharmacist involved in therapeutic regimen management could provide professional pharmaceutical advice, which would promote the therapeutic quality and satisfaction of patients.

**【Key words】** Type 2 diabetes mellitus; renal dysfunction; regimen for hyperglycemia; rational use of drugs

对于慢性肾功能不全的 2 型糖尿病患者, 肾功能不全这一特殊的病理状态给治疗方案的制定带来一定的困难, 需选用对肾功能影响较小的治疗药物, 同时还要面临降糖效果不佳和低血糖风险增加的双重风险<sup>[1]</sup>。因此, 治疗中需要临床医师和药师的通力合作, 以确定最优降糖方案及做好药学监护工作。

2002 年 1 月, 我国国家卫生部会同中药药管

理局联合颁布了《医疗机构药事管理暂行规定》, 首次提出在我国现有医疗机构中将逐步建立临床药师制度<sup>[2]</sup>。十几年间, 通过借鉴国外先进的临床药师制度和不断的自我完善, 我国临床药师事业有了蓬勃的发展<sup>[3]</sup>。笔者就 1 例 2 型糖尿病伴严重肾功能不全患者的降糖、降压等治疗方案进行分析, 并对其治疗方案的选择提出建议和药学监护, 体现药

[收稿日期] 2016-04-29

[基金项目] 李博宇, 女, 博士, 药师, 主要从事临床药学研究工作。Tel: (010)85231077, E-mail: boyulby@163.com

[通讯作者] \* 刘丽宏, 女, 博士, 主任药师, 主要从事医院药学研究。Tel: (010) 85231788, E-mail: hongllh@126.com

师在临床工作中的价值。

## 1 病例简介

患者,男,74岁,因“口干、多饮、多尿10年余”入院。患者10余年前无明显诱因下出现口干、多饮、多尿症状,伴体重下降,至当地医院就诊,诊断为2型糖尿病。患者先后使用口服降糖药物、胰岛素控制血糖,入院前口服瑞格列奈片2mg tid联合每晚皮下注射甘精胰岛素12u降糖治疗,自测空腹血糖波动于12~13 mmol/L,餐后血糖波动于18~20 mmol/L,为进一步控制血糖入院治疗。患者既往高血压病史14年,服用缬沙坦氢氯噻嗪片、硝苯地平控释片、琥珀酸美托洛尔缓释片联合降压,自诉血压控制可。既往慢性肾功能不全病史8年,未用药。有烟酒嗜好,家族中无类似遗传病例。查体:T 36.0℃,身高172 cm,体质量80 kg。体型偏胖,双侧足背动脉搏动良好,余未见明显异常。辅助检查:入院随机血糖11.8 mmol/L,糖化血红蛋白7.6%;馒头餐糖耐量试验:空腹胰岛素10.38  $\mu$  IU/mL,空腹C肽1367 pmol/L,餐后2h胰岛素47.74  $\mu$  IU/mL,餐后2h C肽3817 pmol/L;肾功能:尿素氮18.3 mmol/L,肌酐246  $\mu$  mol/L,肾小球滤过率估计值(estimated glomerular filtration rate, eGFR)23.84 mL/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>);尿微量白蛋白/肌酐:110.8 mg/g。临床诊断:2型糖尿病、高血压病2级(高危)、慢性肾功能不全。

## 2 治疗经过

患者入院第1日暂维持原降糖方案,予甘精胰岛素12u联合瑞格列奈片2mg tid降糖治疗,监测该日七点血糖(早餐前-早餐后-中餐前-中餐后-晚餐前-晚餐后-睡前)为7.7、17.9、11.0、9.2、8.1、12.2和10.4 mmol/L,血糖控制不佳。临床药师综合考虑药代动力学、药效动力学和药物经济学等方面因素,与医生、患者讨论后,更改患者降糖方案为基础+餐时胰岛素多次皮下注射,即甘精胰岛素12u+门冬胰岛素早4u晚4u皮下注射。后根据血糖监测结果,调整剂量为甘精胰岛素12u+门冬胰岛素早6u晚5u皮下注射,测患者空腹血糖波动于6~7 mmol/L,餐后血糖波动于9~10 mmol/L,血糖控制达标。患者入院第1日暂维持原降压方案,予缬沙坦氢氯噻嗪片80 mg/5 mg qd、硝苯地

平控释片30 mg qd、琥珀酸美托洛尔缓释片23.75 mg qd联合降压,后监测患者血压偏低,查肌酐246  $\mu$  mol/L,第4日停用缬沙坦氢氯噻嗪片,监测血压达标。患者糖尿病合并高龄、高血压危险因素,予阿司匹林肠溶片100 mg qd进行心血管病变的一级预防。患者严重肾功能不全,予海昆肾喜胶囊2粒 tid,并予低蛋白饮食。为防止患者每日氨基酸摄入量不足,予复方 $\alpha$ -酮酸片4片 tid po。临床药师嘱患者低糖饮食,适量运动,适当减重。患者入院第9日,血糖、血压控制良好,予以出院。

## 3 讨论

### 3.1 降糖治疗方案优化

患者入院后测eGFR为23.84 mL/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>),根据《中国2型糖尿病防治指南》(2013)<sup>[4]</sup>对慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD)的肾功能分期,当eGFR重度降低至15~29 mL/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>)时为慢性肾脏病4期(CKD4期)。对于CKD4期的2型糖尿病病人,其治疗的难点在于:首先,由于肾功能严重受损,多数降糖药物的药代动力学会发生变化,致使相当一部分主要经肾排泄的药物不能使用,在降糖药物的选择上具有很大的局限性<sup>[5]</sup>。其次,CKD合并2型糖尿病的病人通常伴有胰岛素抵抗,增加了高血糖的风险。再次,晚期CKD患者随着残余肾功能下降,肾脏糖异生功能受损<sup>[6]</sup>,加之胰岛素和口服降糖药经肾清除延迟,使低血糖发生风险显著增加,易引发心脑血管严重并发症<sup>[7]</sup>。该患者2型糖尿病病史10余年,伴慢性肾功能不全病史8年,馒头餐糖耐量试验存在胰岛素抵抗,如何在有效控制高血糖的同时防止低血糖的发生成为本例治疗的难点。临床药师从药代动力学、药效动力学、药物经济学等方面考虑如下:

药代动力学:肾功能不全的患者应优先选择从肾脏排泄较少的降糖药。对于CKD 3~5期的2型糖尿病患者,可选的降糖药物有磺脲类胰岛素促泌剂格列喹酮、格列奈类、DPP-4抑制剂利格列汀和胰岛素<sup>[8]</sup>。格列喹酮在体内代谢为无活性产物,绝大部分代谢产物经胆道消化系统排泄,仅约5%经肾排出,对肾脏影响较小。瑞格列奈及其代谢物主要通过胆汁排泄,大约8%以代谢产物自尿排出,对肾脏影响亦较小。DPP-4抑制剂利格列汀在常用

剂量(5 mg)下,以原型经肾排泄5%左右,经粪便排泄85%左右<sup>[9]</sup>,肾功能不全者无需调整剂量。胰岛素被推荐用于严重肾功能不全的2型糖尿病患者。基础胰岛素可选用长效胰岛素,如甘精胰岛素,其作用持续时间长,作用平稳,可减少夜间低血糖事件的发生。餐时胰岛素宜选用速效人胰岛素类似物,其峰浓度和半衰期在肾功能不全患者体内没有明显变化,发生低血糖的风险较低。

**药效动力学:**二甲双胍可通过促进糖的无氧酵解增加肌肉、脂肪等外周组织对葡萄糖的摄取和利用降低血糖,减少肝脏葡萄糖的输出,根据《中国2型糖尿病防治指南》(2013),2型糖尿病药物治疗的首选是二甲双胍,若无禁忌证二甲双胍应一直保留在糖尿病的治疗方案中。但在严重肾功能不全的患者中二甲双胍引起乳酸酸中毒的风险增加,故该患者不能选用二甲双胍降糖治疗。胰岛素促泌剂主要通过刺激胰岛 $\beta$ 细胞分泌胰岛素,增加体内胰岛素水平而降低血糖,是不能使用二甲双胍者的替代治疗用药。其中,瑞格列奈为短效胰岛素促泌剂,口服后可在餐后30 min内出现促胰岛素分泌反应。患者体型肥胖,空腹C肽1367 pmol/L,餐后C肽3817 pmol/L,存在明显的胰岛素抵抗。患者入院前已使用基础胰岛素联合瑞格列奈降糖,在瑞格列奈剂量使用至每日6 mg(2 mg tid)时餐后血糖仍高,如继续增加瑞格列奈剂量恐怕降糖效果有限,故胰岛素促泌剂对该患者并不适用。DPP-4抑制剂能够升高活性肠促胰岛素激素的浓度,以葡萄糖依赖性的方式刺激胰岛素释放,降低循环中的胰高血糖素水平,为降糖治疗的选择之一。

**药物经济学:**一项关于利格列汀对初发2型糖尿病患者胰岛 $\beta$ 细胞分泌功能影响的观察性研究表明,利格列汀治疗后患者体重及胰岛素抵抗指数较治疗前明显降低,差异具有统计学意义<sup>[10]</sup>。患者体型肥胖,存在胰岛素抵抗,利格列汀对该患者较为适用。但利格列汀片价格较高,疗程中经济负担较大,与患者沟通后,患者因经济原因拒绝使用该药。而相较之下,胰岛素在价格方面具有优势。

综上所述,该患者降糖方案确定为胰岛素多针降糖。根据美国医师协会推荐,当eGFR下降到10~50 mL/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>)时,胰岛素用量应减少25%<sup>[11-12]</sup>,故予患者胰岛素小剂量起始治疗。患者皮下注射甘精胰岛素12 u,测空腹血糖7.7 mmol/L,

故维持该剂量。患者中餐后血糖不高,故予门冬胰岛素早、晚餐前各4 u皮下注射。严密监测患者血糖,测得早晚餐后血糖仍偏高,故小剂量增加早、晚餐前门冬胰岛素剂量至6 u、5 u。应当注意的是,胰岛素治疗可能给患者带来体质量增加的风险,故临床药师对患者展开健康宣教,告知患者生活方式管理的重要性,嘱患者糖尿病低盐低脂饮食、戒烟、适量运动等,并强调合理控制体质量对改善胰岛素抵抗及控制血糖的重要性。

### 3.2 降压治疗方案分析

患者入院时使用缬沙坦氢氯噻嗪片+硝苯地平控释片+琥珀酸美托洛尔缓释片联合降压,入院后监测血压波动于110/60 mmHg左右。根据《中国2型糖尿病防治指南》(2013),糖尿病合并高血压患者的血压控制目标为<140/80 mmHg。Zhao等<sup>[13]</sup>的研究表明血压控制过低会使糖尿病患者的心血管事件风险增加,与收缩压<140 mmHg相比,将收缩压控制在<120 mmHg水平不仅不会让心血管进一步获益,反而可能增加心血管事件风险。该患者老年男性,现血压控制虽达标并较目标值偏低,可考虑通过减少联用的降压药的种类来降低降压强度。患者入院后测血肌酐246  $\mu$ mol/L,一般情况下,当血肌酐水平 $\geq$ 3 mg/dL(265  $\mu$ mol/L)时,当慎用血管紧张素受体阻滞剂<sup>[14]</sup>,故可停用缬沙坦氢氯噻嗪片,继续使用硝苯地平控释片+琥珀酸美托洛尔缓释片降压。继续监测患者血压,测血压波动于150/90 mmHg左右,控制达标。

### 3.3 抗血小板治疗方案分析

患者老年男性,合并高血压、吸烟、肾功能不全等危险因素,根据《中国2型糖尿病防治指南》(2013),应使用阿司匹林作为心血管疾病的一级预防<sup>[4]</sup>。由于在一定范围内阿司匹林的抗血栓作用并不随剂量增加而增加,故在该患者无明显出血倾向的情况下,予小剂量阿司匹林每日100 mg,剂量合适。

### 3.4 药学监护

患者使用胰岛素降糖常见低血糖不良反应。临床药师告知患者,如出现心慌、大汗等低血糖症状,应立即测定血糖并食用糖果、饼干、果汁等含糖食品,间隔15 min复测血糖,直至低血糖纠正。平时应备用糖块、饼干等,以便发生低血糖时及时进食。患者使用硝苯地平控释片和琥珀酸美托洛尔

片降压, 应注意监测血压和心率, 如出现心率 < 60 次/分, 应注意减少琥珀酸美托洛尔片的剂量, 同时琥珀酸美托洛尔片不可突然停药, 如需调整降压方案需至医生处, 缓慢减量并停药。阿司匹林易引起胃部不适、出血等不良反应, 注意监测患者有无上述不良反应的发生, 如有牙龈出血、皮肤瘀斑或黑便等情况, 应停用阿司匹林, 换用其他抗血小板药治疗。

#### 4 小结

临床药师参与临床用药方案的制定, 可从药学专业角度协助医生制定合理有效的治疗方案, 是医生的好帮手, 对促进合理用药具有重要的作用。在本例 2 型糖尿病伴严重肾功能不全患者的治疗中, 临床药师综合考虑药代动力学、药效动力学、药物经济学等方面, 对患者的降糖方案进行优化, 并对患者实施药学监护, 同时进行生活方式的健康宣教, 提高了患者此次入院治疗的质量, 切实体现出临床药师的价值。

#### 【参考文献】

- [1] Masakazu H, Akizuki M. Which hypoglycaemic agents to use in type 2 diabetic subjects with CKD and how? [J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(2): 338-341.
- [2] 胡静, 杨世民. 论我国建立临床药师制度的难点问题 [J]. 中国药房, 2004, 15(10): 580-582.
- [3] 菅凌燕, 何晓静, 汪珊. 美国临床药学发展带给我们的思考 [J]. 中国执业药师, 2013, 10(10): 39-43.
- [4] 中华医学会糖尿病分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年) [J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447-498.
- [5] 李全民, 王秩. 2 型糖尿病合并肾功能不全人群如何合理选择降糖药 [J]. 药物与临床, 2015, 12(3): 30-33.
- [6] 陈惠萍. 糖尿病肾病患者肾小球滤过膜结构和功能及代谢指标的再认识 [J]. 医学研究生学报, 2010, 23(8): 785-791.
- [7] Lubowsky N D, Siegel R, Pittas A G. Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD [J]. Am J Kidney Dis, 2007, 50(5): 865-879.
- [8] 王昕怡. 肾功能不全患者的降糖治疗 [J]. 医学研究生学报, 2013, 26(4): 442-446.
- [9] Blech S, Ludwig-Schwellinger E, Grafe-Mody E U, et al. The metabolism and disposition of the oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, in humans [J]. Drug Metab Dispos, 2010, 38(4): 667-678.
- [10] 董健. 利格列汀对初发 2 型糖尿病患者胰岛  $\beta$  细胞功能的影响 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2015, 23(4): 59-61.
- [11] Charpentier G, Riveline J P, Varroud-Vial M. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure [J]. Diabetes Metab, 2000, 26 (Suppl 4): S73-S85.
- [12] Bennett W M, Aronoff G R, Morrison G, et al. Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults [J]. Am J Kidney Dis, 1983, 3(3): 155-193.
- [13] Zhao W, Katzmarzyk P T, Horswell R, et al. Aggressive blood pressure control increases coronary heart disease risk among diabetic patients [J]. Diabetes Care, 2013, 36(10): 3287-3296.
- [14] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国医师协会高血压专业委员会. 高血压合理用药指南 [J]. 中国医学前沿杂志, 2015, 7(6): 22-64.

## 投稿方法及流程

本刊已开通网站及采编系统, 自 2015 年起由本刊网站统一收稿。请登录本刊网站 [www.lcywzlzz.com](http://www.lcywzlzz.com), 点击左上角“作者在线投稿”, 按照系统提示注册为本刊作者 (建议用常用邮箱名作为注册用户名, 以防遗忘), 提交个人信息及稿件信息, 完成投稿后会收到稿件编号及收稿回执信。

——摘自本刊 2016 年投稿须知