

# 1 例糖尿病肾病 IV 期合并肾小管间质病变患者的药学监护

常馨予<sup>1</sup>, 唐崑<sup>2\*</sup>, 郭桂明<sup>1</sup>

(1. 首都医科大学附属北京中医医院临床药学科, 北京 100038; 2. 中日友好医院药学部, 北京 100029)

**【摘要】目的:**探讨临床药师在临床药物治疗中所发挥的作用。**方法:**临床药师参与 1 例糖尿病肾病患者的临床治疗过程, 参与药物治疗方案的调整, 监护患者用药全过程。**结果:**临床药师为患者提供药学服务可以提高患者治疗的依从性, 提高药物治疗水平。**结论:**临床药学服务可为合理用药提供有力的帮助。

**【关键词】**临床药师; 糖尿病肾病; 药学监护

**【中图分类号】** R969.3

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2016)06-0074-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.06.017

## Clinical pharmaceutical care for one case with diabetic nephropathy and renal tubular interstitial lesions

CHANG Xin-yu<sup>1</sup>, TANG Kun<sup>2\*</sup>, GUO Gui-ming<sup>1</sup>

(1. Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Chinese Medicine Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100038, China)

**【Abstract】 Objective:** To explore the role of clinical of pharmacists in the treatment of the patient with diabetic nephropathy. **Methods:** Through participating in the treatment of a patient with diabetic nephropathy, clinical pharmacists assisted doctors to adjust medication protocol. **Results:** The pharmaceutical care provided by clinical pharmacists contributed to enhancement of patient compliance to treatment and improvement of the drug treatment level. **Conclusion:** Clinical pharmacy service can provide effective help in rational drug use.

**【Key words】** clinical pharmacists; diabetic nephropathies; pharmaceutical care

糖尿病肾病是糖尿病发展进程中最常见的微血管并发症之一, 是目前引起终末期肾病的重要原因。随着糖尿病患者肾功能的下降, 肾脏代谢、排泄能力减弱, 一些口服药物的使用会受到限制, 一些药物的剂量可能需要调整, 给临床治疗中药物的选择带来了困难。此时, 临床药师根据药物的药动学、药效学, 针对每例患者的具体情况, 对患者用药进行正确、有效、个体化的药学服务就显得尤为重要。现将临床药师参与 1 例糖尿病肾病 IV 期患者治疗的临床实践及体会报告如下。

## 1 病例资料

### 1.1 病例介绍

男性患者, 48 岁, 因“发现糖尿病 18 年, 血

压增高伴眼睑浮肿、双下肢水肿 1 年, 发现蛋白尿增多, 肌酐升高半年”于 2015 年 10 月 24 日入院。患者 18 年前诊断为糖尿病, 2012 年于中日友好医院内分泌科诊断为“成人隐匿型自身免疫性糖尿病、糖尿病性周围神经病变、糖尿病视网膜病变Ⅲ期”, 现予生物合成人胰岛素注射液(诺和灵 R) 10 u-10 u-10 u 3 餐前注射、精蛋白生物合成人胰岛素注射液(诺和灵 N) 10 u 睡前注射及阿卡波糖 100 mg tid 治疗; 6 年前出现夜尿增多, 尿中泡沫增多, 24 h 尿微量白蛋白 >300 mg, 未予重视; 1 年前患者无明显诱因出现眼睑浮肿、双下肢水肿, 小便泡沫增多, 测血压 180/110 mmHg, 服用替米沙坦 80 mg bid、酒石酸美托洛尔片 25 mg qd 降压, 血压波动于 160/100 mmHg 左右; 7 个月前, 患者

[收稿日期] 2016-02-16

[基金项目] 国家中医药管理局临床中药学重点学科项目

[作者简介] 常馨予, 女, 主管药师, 研究方向: 临床药学; Tel: (010) 52177321; E-mail: xinyu\_chang@163.com

[通讯作者] 唐崑, 女, 副主任药师, 研究方向: 临床药学与药事管理; Tel: (010) 84206032; E-mail: tangkun7332@126.com

查尿蛋白增多、肌酐增高(具体不详);半月前就诊于中日友好医院门诊,查尿常规示尿蛋白6 g/L, RBC(H) 7.8 HPF,血生化示肌酐178.9  $\mu\text{mol/L}$ 、总胆固醇9.16 mmol/L,低密度脂蛋白6.3 mmol/L。自患病来,患者精神、饮食、睡眠可,体重无明显变化。否认心脏病、脑血管病史,否认神经精神疾病史,否认肝炎史、结核史、疟疾史,预防接种史不详,否认手术史、外伤、输血史。

入院诊断:①糖尿病肾病IV期;②成人迟发自身免疫性糖尿病、糖尿病视网膜病变3期、糖尿病周围神经病变;③高血压3级;④高脂血症;⑤动脉粥样硬化;⑥颈椎病。

## 1.2 肾穿记录

2015年10月28日患者肾穿刺室行B超引导下肾穿刺活检术。肾穿结果示:免疫荧光:IgA++, IC3+++, IgM++, IgG++, Clq++, FRA-,病理结果符合结节性糖尿病肾小球硬化症伴亚急性肾小管间质病变。

## 2 治疗过程与药学监护

患者糖尿病病史18年,大量蛋白尿,眼底糖尿病视网膜病变,诊断为糖尿病肾病IV期,病理结果支持该诊断。糖尿病肾病的治疗以控制血糖、控制血压、减少尿蛋白为主,包括生活方式干预、纠正脂质代谢紊乱、治疗肾功能不全的并发症、终末期需透析治疗等。

### 2.1 生活方式

改变生活方式包括饮食治疗、运动、戒酒、戒烟、控制体重,有利于减缓糖尿病肾病进展,保护肾功能。入院后给予该患者低盐低脂优质低蛋白饮食,患者高血压,大量蛋白尿,低盐饮食既有利于控制血压又有利于血管紧张素受体拮抗剂(ARB)血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类药物发挥药效,对糖尿病肾病及心血管疾病有益;患者高脂血症应予低脂饮食;糖尿病肾病患者应避免高蛋白饮食,严格控制蛋白质每日摄入量,不超过总能量的15%,微量白蛋白尿者每千克体重应控制在0.8~1.0 g,显性蛋白尿者及肾功能损害者应控制在0.6~0.8g<sup>[1]</sup>。由于蛋白质的摄入减少,摄入的蛋白质应以生物学效价高的优质蛋白质为主,可从家禽、鱼、大豆及植物蛋白等中获得。综上所述,给予患

者低盐低脂优质低蛋白饮食合适,同时予服用复方 $\alpha$ -酮酸片,可提供必需氨基酸并尽量减少氨基氮的摄入。这是因为酮或羧氨基酸本身不含有氨基,其利用非必需氨基酸的氮转化为氨基酸,因此可减少尿素合成,尿毒症毒性产物的蓄积也减少。

### 2.2 降糖治疗

患者糖尿病病史18年,既往采用生物合成人胰岛素注射液3餐前+精蛋白生物合成人胰岛素注射液睡前皮下注射,同时联用口服阿卡波糖片控制血糖,入院查糖化血红蛋白7.7%。2014年中国糖尿病肾病防治专家共识<sup>[2]</sup>中指出糖尿病肾病患者的血糖控制目标应为:糖化血红蛋白(HbA1c)不超过7%。患者糖化血红蛋白不达标,诉既往不控制饮食,临床药师嘱其控制饮食的必要性,并监测其在院期间血糖情况。

患者既往口服阿卡波糖片,其为 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂,口服后阿卡波糖及其降解产物迅速完全地自尿中排出,随着肾功能的降低,阿卡波糖及其代谢产物的血药浓度显著增加,此次入院查血肌酐178.4  $\mu\text{mol/L}$ ,估算肾小球滤过率36.24 mL/min/1.73m<sup>2</sup>。而阿卡波糖片严重肾功能损害(肌酐清除率<25 mL/min)的患者禁用,故医师将阿卡波糖改为安全性更高的瑞格列奈片。瑞格列奈为短效胰岛素促泌剂,瑞格列奈通过促进胰腺释放胰岛素来降低血糖水平,主要通过胆汁排泄,很少部分(大约8%)以代谢产物自尿排出,粪便中的原形药物少于2%。研究<sup>[3]</sup>表明瑞格列奈水平与肌酐清除率之间仅有微弱的联系,因而肾功能异常的患者无需调整剂量。但临床药师认为2012年前该患者即被诊断为成人隐匿型自身免疫性糖尿病,现胰岛 $\beta$ 细胞功能应明显衰退,使用瑞格列奈这类的胰岛素促泌剂效果会不佳。结合该患者肾功能情况,临床药师建议单纯采用胰岛素进行治疗,临床医师予以采纳,医嘱停用瑞格列奈片,胰岛素用量暂不调整,监测整天的血糖值,发现与停用前后血糖无明显差异。

监测发现患者入院后空腹血糖高,为8.85 mmol/L(10月26日)、9.26 mmol/L(11月2日),餐后血糖大致可。询问患者发现其有夜间进食习惯,临床药师给予患者生活教育,纠正夜间进食习惯。提示患者定时监测血糖,若1周后空腹仍高需更改

胰岛素用药方案,如可将睡前胰岛素更改为更长效的甘精胰岛素。

### 2.3 降压治疗

该患者1年前诊断为高血压,服用替米沙坦 80 mg bid、酒石酸美托洛尔片 25 mg qd 降压,血压波动于 160/100 mmHg 左右,心率 84 次/min 左右。糖尿病肾病防治专家共识(2014)指出糖尿病患者血压控制目标为 140/90 mmHg,合并肾病的患者血压应控制在 130/80 mmHg。该患者血压控制远未达标,需要调整降压药物。

ACEI 或 ARB 在糖尿病肾病中有控制血压、减少尿蛋白、延缓肾功能进展的作用,是目前治疗糖尿病肾病的药物中临床证据最多的,被推荐为治疗糖尿病肾病的一线药物<sup>[2]</sup>。ACEI 或 ARB 降压效果不理想时,可联合使用钙通道阻滞剂(CCB)、噻嗪类或袢利尿剂、 $\beta$ 受体阻滞剂等降压药物。该患者在继续应用替米沙坦的基础上,医师加用钙通道阻滞剂(CCB)类药物硝苯地平控释片 30 mg bid,同时为避免大剂量 CCB 扩血管作用反射性的引起心率加快,将酒石酸美托洛尔片调整为 50 mg bid。药师建议将酒石酸美托洛尔片改为缓释剂型服用,以发挥更平稳的药效并增加患者依从性,医师予以采纳。医嘱更改后患者血压控制在约为 135/75 mmHg,心率约 75 次/min。

考虑到患者蛋白尿控制不佳,医师拟采用小剂量 ACEI+ARB 联合应用以更好的降低尿蛋白水平,医嘱调整为替米沙坦 80 mg qd(较前减半)+福辛普利 10 mg qd+硝苯地平控释片 30 mg bid+酒石酸美托洛尔缓释片 47.5 mg qd 联合降压。虽然 KDIGO 指南以及糖尿病肾病防治专家共识(2014)中都明确提出不建议 ACEI 和 ARB 类药物联合应用,因为其可能引起不良反应率的增加<sup>[4-5]</sup>,但 2015 年发表在柳叶刀上的一篇荟萃<sup>[6]</sup>分析表明联用两类药物在独立于血压获益外,能明显降低糖尿病肾病患者的蛋白尿的水平并降低死亡率。原因在于联合治疗对 RAS 的抑制更有效,由于肾脏疾病的进展很大程度上取决于血管紧张素 II 的介导,RAS 双重阻断协同阻止血管紧张素 II 的产生和激活,可以有效的降低蛋白尿,防止肾小球硬化和逆转肾小管间质损伤。当然,完全的 RAS 阻断可能使肾脏血管适应性变迟钝,降低灌注压力,这种极度降低肾小球压力和灌注会导致 AKI 和高钾血症

的发生,特别是伴随一些肾血管疾病或其他并发症时。因而文章推荐联合应用小剂量 ACEI 和 ARB 药物治疗糖尿病肾病,需严密监测肾功能和血钾水平。用药 3 d 后,监测肾功能发现患者血肌酐由 188  $\mu\text{mol/L}$  上升至 212  $\mu\text{mol/L}$ ,上升趋势明显,遂立即停用后加的福辛普利,停用后患者血压约 145/70 mmHg,1 周后患者肌酐水平 197  $\mu\text{mol/L}$ ,嘱患者出院后继续监测肾功能,待肾功能稳定后再考虑将替米沙坦的剂量加倍,以更好控制血压和降低尿蛋白水平。

### 2.4 降脂治疗

患者高脂血症,入院查总胆固醇 9.31 mmol/L,甘油三酯 4.74 mmol/L,低密度脂蛋白 6.11 mmol/L。高脂血症不仅直接参与糖尿病胰岛素抵抗和心血管并发症的发生,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)还可以通过作用于肾小球系膜细胞上的 LDL 受体,导致系膜细胞和足细胞的损伤,加重蛋白尿和肾小球及肾小管间质纤维化的进展。因此,需积极纠正糖尿病肾病患者体内脂代谢紊乱。糖尿病肾病防治专家共识(2014)糖尿病肾病血脂干预治疗切点:血 LDL-C>3.38 mmol/L,甘油三酯(TG)>2.26 mmol/L。治疗目标:LDL-C 水平降至 2.6 mmol/L 以下(并发冠心病至 1.86 mmol/L 以下),TG 降至 1.5 mmol/L 以下。该患者血脂水平符合治疗切点,给予阿托伐他汀钙 20 mg qd 治疗。研究表明他汀类药物可减少糖尿病血管疾病的发生率和肾功能减退。糖尿病肾病防治专家共识建议所有糖尿病患者均应首选口服他汀类药物,单用他汀类调脂药物治疗后 LDL-C 仍未达标者,可考虑他汀类和依折麦布联用。本患者出院前复查血脂恢复正常,他汀类药物治疗有效。

### 2.5 降尿蛋白

该患者在应用 ARB 类药物替米沙坦的基础上,入院后给予黄葵胶囊和舒洛地特软胶囊辅助降低尿蛋白。关于黄葵胶囊联合 ACEI 或 ARB 类药物治疗糖尿病肾病的 meta 分析<sup>[7]</sup>表明:黄葵胶囊联合 ACEI 或 ARB 类药物在降低尿蛋白水平,降低肌酐及尿素氮,降低胆固醇和甘油三酯方面优于单纯 ACEI 或 ARB 治疗,此外,还有研究表明黄葵胶囊对于糖尿病肾病患者血管内皮细胞功能具有稳定作用<sup>[8]</sup>。舒洛地特软胶囊是一种肝素类物质,用于抗血栓治疗。舒洛地特用于糖尿病肾病的机制主要是



保护肾小球滤过屏障,修护基底膜。1篇2013年舒洛地特治疗糖尿病肾病的系统评价<sup>[9]</sup>显示舒洛地特可以降低糖尿病肾病尿蛋白、胆固醇及肌酐等。但近期也有文献[10]报道称并未发现舒洛地特有明显的降低尿蛋白的效果,此结论尚存在争议,需要更多的临床试验得以证实。

## 2.6 其他

患者高凝状态,给予阿司匹林肠溶片100mg qd抗血小板治疗。此患者同时还应用了抗血栓药物舒洛地特,对于同时应用两种药物的出血风险目前还没有文献报道,临床药师建议患者出院后应关注是否出现牙龈出血,大便发黑等情况,警惕出血风险。

对于改善糖尿病神经病变,加用依帕司他片50 mg tid;此外,该患者还应用了海昆肾喜胶囊化浊排毒、肾康注射液益气活血、排毒护肾,百令胶囊补肺肾、益精气、延缓肾功能进展。

## 3 总结

在本例病例中,临床药师深入临床,利用专业知识,协助医师合理用药。患者肾功能不全,临床药师在药学首次问诊时即对患者入院前应用的药物进行筛查,以便根据患者肾功能情况及时调整用药。当药师发现医嘱将阿卡波糖变更为瑞格列奈并不合适时,及时和医师沟通自己的想法并取得医师的赞同;药师建议医师将普通片剂改为缓释剂型,已达到更平稳的药效并增加患者依从性,获得医师赞同;临床药师关注药物不良反应,患者联用ACEI和ARB药物后发生致肌酐明显升高的不良反应,临床药师及时和医师沟通建议给患者停药,并及时将不良反应上报国家药品不良反应监测网;对在院患者进行用药指导及时消除患者用药疑虑;对患者进行饮食指导,建议摄入优质低蛋白,嘱患者糖尿病病人控制饮食的必要性及高血压高脂血症患者低盐低脂饮食的必要性。临床药师监护患者药物治疗

的全过程,实现个体化用药监护及药学服务,同时,临床药师在不断的实践中也提高了对疾病的认知和药物治疗经验,逐步建立临床思维,不断在实践中提高自己以更好的服务临床。

## 【参考文献】

- [1] KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49(Suppl 2): S12-154.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11):792-801.
- [3] Marbury T C, Ruckle J L, Hatorp V, et al. Pharmacokinetics of repaglinide in subjects with renal impairment[J]. Clin Pharmacol Ther, 2000(67):7-15.
- [4] Hsu T W, Liu J S, Hung S C, et al. Renoprotective effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with predialysis advanced chronic kidney disease, hypertension, and anemia[J]. JAMA Intern Med, 2014, 174(3):347-354.
- [5] Mann J F, Schmieder R E, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial[J]. Lancet, 2008, 372(9638):547-553.
- [6] Palmer S C, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis [J]. Lancet, 2015, 385(9982):2047-2056.
- [7] 刘红, 孙伟, 顾刘宝, 等. 黄葵胶囊联合ACEI或ARB类药物治疗糖尿病肾病的Meta分析[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(5):1712-1718.
- [8] 苏清敏, 孟红梅, 张秋芬, 等. 黄葵胶囊对糖尿病肾病血管内皮功能的影响[J]. 临床合理用药, 2015, 8(3):63-64.
- [9] 王宝福, 谢席胜, 冯胜刚, 等. 舒洛地特治疗糖尿病肾病的系统评价[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(6):524-529.
- [10] Satirapoj B, Kaewput W, Supasindh O, et al. Effect of sulodexide on urinary biomarkers of kidney injury in normoalbuminuric type 2 diabetes: a randomized controlled trial. [J]. J Diabetes Res, 2015:172038. doi: 10.1155/2015/172038.