

## 4例肾病综合征利尿剂抵抗患者的药学监护

袁丽华<sup>1</sup>, 张永<sup>1</sup>, 唐崑<sup>2\*</sup>

(1. 南京医科大学附属儿童医院 药学部, 江苏 南京 210008; 2. 北京中日友好医院 药学部, 北京 100029)

**【摘要】目的:** 探讨临床药师参与肾病综合征利尿剂抵抗患者用药调整的实践方式。**方法:** 以利尿治疗为切入点, 针对发生利尿剂抵抗的肾病综合征患者, 开展药学监护, 提出治疗方案调整建议。**结果:** 临床药师为患者遴选合理的处理方案, 个体化用药, 成功缓解利尿剂抵抗患者症状。**结论:** 临床药师结合药学知识与临床实践, 参与到肾病综合征利尿剂抵抗患者治疗中, 优化药物治疗方案, 保证患者用药合理、安全、有效。

**【关键词】** 肾病综合征; 利尿剂抵抗; 利尿剂; 临床药师

**【中图分类号】** R969

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2017)03-0060-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.03.015

### Pharmaceutical care for four cases of nephrotic syndrome complicating with diuretic resistance

YUAN Li-hua<sup>1</sup>, ZHANG Yong<sup>1</sup>, TANG Kun<sup>2\*</sup>

(1. Pharmacy Departemnt, Nanjing medical university affiliated nanjing children's hospital, Nanjing 210008, China; 2. Pharmacy Departemnt, china-japan friendship hospital, Beijing 100029, China)

**【Abstract】 Objective:** To explore the ways of clinical pharmacists participating in the individualized medication and providing pharmaceutical care for patients with nephrotic syndrome complicating with diuretic resistance. **Methods:** Sleeting diuretic treatment as a new starting point, clinical pharmacists provided substitution medications and pharmaceutical care for patients with diuretic resistance. **Results:** Clinical pharmacists selected rational therapeutic plan for patients and finally achieved satisfactory therapeutic efficacy. **Conclusion:** Combined pharmaceutical knowledge and clinical practice, the participation of clinical pharmacists in diuretic treatment in nephrotic syndrome patients can take advantage in the perspective of pharmacy, optimize treatment regimen, and guarantee the safety of drug use.

**【Key words】** Nephrotic syndrome; Diuretic resistance; Diuretics; Clinical pharmacists

在肾内科, 利尿剂是肾病综合征患者常规治疗药物, 利尿剂抵抗发病率很高, 因利尿剂抵抗缺乏标准化定义, 容易被临床忽视, 目前临床上普遍仍采用 Kittleson<sup>[1]</sup> 提出的利尿剂抵抗定义。近几年, 利尿剂抵抗研究的报道逐渐增多, 但大部分是基于心衰患者的研究<sup>[2]</sup>。长时间利尿剂抵抗使得肾病综合征患者住院时间延长、治疗费用增加, 还因限制饮水增加不适感。因此临床药师应重视利尿剂抵抗治疗过程中的监护, 掌握利尿剂抵抗机制、趋利避害, 利用自身专业知识, 为临床遴选合理的处理方案。

笔者在进修临床药师期间参与的4例利尿剂抵抗的肾病综合征患者的药学监护, 为患者进行了个

体化用药调整, 成功缓解了利尿剂抵抗症状。

### 1 药学监护实践案例分析

#### 1.1 联合使用作用于肾单位不同部位的利尿剂

**1.1.1 患者基本资料** 例1患者, 女, 22岁, 因反复出现眼睑及双下肢水肿, 伴尿量减少、尿中泡沫增多入院。临床诊断轻度系膜增生性 IgA 肾病(肾病综合征), 高血压。入院查体示血压 105/79 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 双下肢、双足踝及足背部中度可凹性水肿。入院辅助检查: 24 h 尿蛋白 3.93 g; 血浆白蛋白 27 g·L<sup>-1</sup>。入院后给予激素、护胃、降压、抗血小板及补钙等治疗。给予托拉塞米 40 mg, po, qd, 治疗 4 d 后患者水肿消退不明显; 24 h 尿

【收稿日期】2016-08-23

【作者简介】袁丽华, 女, 主管药师; 研究方向: 营养及抗感染; Tel: (025) 83117533; E-mail: 516975138@qq.com

【通讯作者】\* 唐崑, 女, 副主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010) 84206032; E-mail: tangkun7332@126.com

量为1 000 mL,较入院前700 mL增加不明显;体质量没有变化。

**1.1.2 原因分析** 利尿剂疗程偏长。临床药师询问用药史,患者于2年前诊断为肾病综合征,近半年因反复晨起眼睑水肿自行服用托拉塞米,自觉水肿缓解后即停药。长期使用袢利尿剂使远曲小管上皮细胞增生肥大,导致大量被袢利尿剂抑制钠离子转运至远曲小管并刺激远曲小管及集合小管上皮细胞钠摄入增加,降低利尿效果<sup>[3]</sup>。

**1.1.3 治疗方案调整及结果** 噻嗪类利尿剂作用于远端肾小管,阻断远端肾小管钠的重吸收,可抑制袢利尿剂作用后的潴钠效应并拮抗因长期使用袢利尿剂所致的远曲小管上皮细胞增生肥大。螺内酯作用于远曲小管和集合管处,竞争性拮抗醛固酮,促进 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 排出而产生利尿作用<sup>[4]</sup>。结合分析,临床药师建议袢利尿剂联合噻嗪类利尿剂与螺内酯协同发挥效应,改善利尿剂抵抗。于入院第5天给患者氢氯噻嗪25 mg, po, bid、螺内酯20 mg, po, bid治疗。治疗3 d后24 h尿量约2 500 mL,体质量下降2.5 kg,水肿明显消退。监测血压波动在100~110/75~80 mmHg,血钾水平波动在4.2~4.7 mmol·L<sup>-1</sup>。

## 1.2 改变利尿剂给药方式

**1.2.1 患者基本资料** 例2患者,男,42岁,因双下肢水肿1月余入院,临床诊断肾病综合征(局灶节段性肾小球硬化症),高血压3级(很高危),右侧髋关节置换术后。入院查体示血压158/110 mmHg,眼睑、腹部水肿及双下肢重度可凹性水肿。入院辅助检查:24 h尿蛋白5.13 g;血浆白蛋白25.1 g·L<sup>-1</sup>。给予降压、降脂、抗凝及补钙等治疗。并给予托拉塞米40 mg, iv, qd利尿治疗。第3天24 h尿量较入院800 mL无明显变化,医生增加托拉塞米剂量80 mg, iv, qd。第5天24 h尿量900 mL,体质量增长1 kg,水肿消退不明显。

**1.2.2 原因分析** ①“弹丸”式给药,利尿效果下降:袢利尿剂作用时间短,“弹丸”式给药会出现钠重吸收“反跳”,钠重吸收显著增强,减低利尿效果<sup>[5]</sup>。②口服利尿剂吸收不佳:患者全身严重水肿,不除外胃肠道水肿,口服药物吸收能力下降,选择静脉途径给予利尿剂治疗<sup>[3]</sup>。

**1.2.3 治疗方案调整及结果** 结合分析,临床药师建议可先采用输液泵持续缓慢泵注避免“反跳”现

象<sup>[6]</sup>。另外,为使髓袢中利尿剂能较快达到有效浓度,建议泵注前给1次负荷量<sup>[7]</sup>。综合药师建议,医生第1天静脉推注托拉塞米40 mg, iv, qd,后每天静脉持续泵入呋塞米120 mg, 30 mg·h<sup>-1</sup>, qd。治疗3 d后24 h尿量约3 000 mL,体质量每日下降超过1 kg,水肿明显消退。

**1.2.4 药学监护** 监测患者体质量变化,发现体质量下降过快,静脉血栓风险增加,临床药师及时反馈给临床医生,建议利尿剂减量。临床医生逐渐减少呋塞米泵入量至40 mg, 15 mg·h<sup>-1</sup>, qd时,体质量下降幅度趋于平稳,每日约为0.5 kg。监测血压波动在120~130/80~90 mmHg,血钾水平波动在4.3~4.8 mmol·L<sup>-1</sup>。

## 1.3 高渗性溶液联合利尿剂

**1.3.1 患者基本资料** 例3患者,女,65岁,因反复双下肢水肿9月余入院,临床诊断肾病综合征(糖尿病肾病IV期),2型糖尿病,2型糖尿病视网膜病变,高血压2级(很高危),高脂血症。入院查体示血压163/89 mmHg,双侧前臂、双下肢、双足踝及足背部重度可凹性水肿。入院辅助检查:24 h尿蛋白7.3 g;血浆白蛋白18 g·L<sup>-1</sup>。入院后给予降糖、降压、降脂、抗凝及补钙等治疗。入院给予静脉泵入托拉塞米40 mg, 10 mg·h<sup>-1</sup>, qd,治疗4 d后24 h尿量仅为500 mL,体质量没有下降。第5天临床医生给患者增加托拉塞米剂量,静脉泵入80 mg, 20 mg·h<sup>-1</sup>, qd。药师补充给药策略:加作用于肾单位不同部位氢氯噻嗪25 mg, po, qd联合治疗,24 h尿量仅为570 mL、体质量无变化,水肿消退不明显。

**1.3.2 原因分析** 患者生化检查血浆白蛋白为18 g·L<sup>-1</sup>,提示严重低蛋白血症,血浆胶体渗透压下降,水分从血管腔进入组织间隙,使利尿剂分布到血管外间隙,导致血中利尿剂浓度下降<sup>[8]</sup>。

**1.3.3 治疗方案调整及结果** 静脉滴注高渗性溶液<sup>[2]</sup>的同时连续静脉微量泵入大剂量的利尿剂,可使血浆晶体渗透压升高,组织间水分重吸收而使血容量增多,从而增加肾血流量,有助于改善利尿剂抵抗。常用于辅助利尿高渗性溶液有人血白蛋白及低分子右旋糖酐<sup>[9-10]</sup>。人血白蛋白可以纠正低蛋白血症,提高血浆胶体渗透压,促进组织间隙中水分回吸收到血管而发挥利尿作用,但人血白蛋白同时加重肾小球高过滤、损害肾小管上皮细胞,不宜使用。低分子右旋糖酐在体内存留时间短,从肾脏快速排泄,

增加尿黏度,可能导致少尿或肾功能衰竭,尤其是老年患者用量不宜过大。结合分析,临床药师建议选择低分子右旋糖酐扩容利尿<sup>[11]</sup>;并减少右旋糖酐给药频次,一周最多用2次。医生采纳建议,第7天开始给低分子右旋糖酐250 mL,联合静脉持续泵入托拉塞米80 mg,20 mg·h<sup>-1</sup>,qd。治疗2周后,患者24 h尿量为1 500 mL,体质量每日下降约1 kg,水肿明显消退。监测血压波动在125~135/70~85 mmHg,血钾水平波动在4.1~4.5 mmol·L<sup>-1</sup>。

#### 1.4 纠正低钠血症,采用替代疗法

**1.4.1 患者基本资料** 例4患者,女,37岁,因无明显诱因出现上腹部疼痛,伴恶心、呕吐1次,颜面及双下肢水肿6 d入院。临床诊断肾病综合征,肾小球微小病变,低钠血症,急性肾小管损伤。入院查体示血压107/80 mmHg,颜面、腹部水肿及双下肢重度可凹性水肿。入院辅助检查:血浆白蛋白14 g·L<sup>-1</sup>、血肌酐76.6 μmol·L<sup>-1</sup>、血钠130 mmol·L<sup>-1</sup>、血钾3.3 mmol·L<sup>-1</sup>,腹部B超示双肾大小形态正常、腹水。入院后给予激素、补钾、抗血小板、补钙及护胃等治疗。第1天给患者口服呋塞米20 mg,po,qd,螺内酯20 mg,po,qd,氢氯噻嗪25 mg,po,qd。治疗2 d后24 h尿量较入院650 mL无明显变化,体质量增长1 kg,水肿消退不明显。第5天更改给药方案,静脉推注托拉塞米40 mg,iv,qd,治疗2天后患者尿量增加为1 000 mL,体质量无变化,水肿消退不明显。第7天给予患者10% NaCl 20 mL,iv,qd,并加用人血白蛋白扩容利尿治疗。治疗5 d后患者尿量为1 200 mL,体质量增加2 kg,利尿无效。

**1.4.2 原因分析** ①无法去除原发病灶:微小病变合并肾小管损伤导致患者对激素治疗不敏感。②稀释性低钠血症:利尿剂是使肾脏对水和钠成比例排出,单纯利尿不补钠只会加重体内水多钠少的情况,导致稀释性低钠血症<sup>[12-13]</sup>。③白蛋白使用不合理:白蛋白扩容协同袢利尿剂增加体内水排泄,对于低蛋白血症患者,利尿剂利尿效果不佳时,继续予以白蛋白扩容会加重水肿、尿钠流失。④有效循环血容量下降:肾病综合征合并低钠血症时,肾血流量减少,肾小球滤过率降低,利尿剂疗效下降。

**1.4.3 治疗方案调整及结果** 该患者经扩容、利尿剂利尿水肿没有改善并伴有血钠下降(复查血钠浓度

为114 mmol·L<sup>-1</sup>),结合分析,考虑该患者存在稀释性低钠血症,单纯补钠加重水肿,利尿不补钠使得血钠水平进一步下降,且过分限水病人不易接受。查阅资料,临床药师建议积极纠正低钠血症的同时更换利尿剂,选择有利水而无排钠作用的新型利尿药血管加压素受体拮抗剂—托伐普坦<sup>[14]</sup>,同时药师还建议患者适当补充水分。综合药师的建议,入院第13天医生给患者加用托伐普坦7.5 mg,po,qd,停用诱发电解质紊乱的利尿剂托拉塞米及呋塞米,同时联用10% NaCl 20 mL,iv,qd及盐胶囊6粒,po,qd纠正低钠水平。治疗7 d后血钠浓度为138 mmol·L<sup>-1</sup>,24 h尿量3 000~3 500 mL,体质量每日下降超过1 kg,水肿明显消退。监测血压波动在90~100/70~75 mmHg,血钾水平波动在3.9~4.2 mmol·L<sup>-1</sup>。

## 2 讨论

肾病综合征利尿剂抵抗患者临床表现主要为水肿,而导致利尿剂抵抗的因素是多样的,故临床药师可以开展药学监护,协助医生分析原因、调整用药方案,参与到肾病综合征利尿剂抵抗患者的治疗中。

总结上述案例,临床药师在肾病综合征患者的药学监护中,首先了解患者饮食情况、用药史。然后从药学角度,总结肾病综合征利尿剂抵抗患者可能的途径:①利尿剂药动学改变,口服利尿剂吸收率下降。②利尿剂利尿效果钝化原因:利尿后钠潴留,肾远曲小管上皮细胞代偿性增生肥大,大量被袢利尿剂抑制的Na<sup>+</sup>重吸收增加,使利尿剂利尿效果钝化。③利尿剂分布改变:低钠血症,远曲小管的钠盐转运减弱,钠潴留明显;低蛋白血症,利尿剂分布到血管外间隙,血中利尿剂浓度下降,利尿作用相应减弱。在掌握利尿剂抵抗原因的基础上,配合医生为患者个体化制定利尿方案:①在利尿药选择上,当单一类型利尿剂利尿效果不佳时,应考虑多靶点给药。②在利尿药给药途径上,对水肿严重的患者,避免口服用药。③积极纠正有效循环血容量不足,避免弱化利尿剂的利尿效果。④动态监测电解质水平,对于轻度低钠血症,积极纠正,避免低钠血症的进行性加重造成顽固性水肿;对于中、重度低钠血症,可以考虑增加钠摄入、减少钠排出双途径纠正低钠血症。此外,临床药师在患者利尿过

程中做好不良反应监测工作,早期识别,早期干预。

综上,笔者作为临床药师与医务人员形成治疗团队,不仅保障肾病综合征利尿剂抵抗患者用药安全合理,提高疗效;也为药师给肾病综合征利尿剂抵抗患者提供药学监护积累了一定经验。

#### 【参考文献】

- [1] Kittleson M, Hurwitz S, Shah M R, et al. Development of circulatory-renal limitations to angiotensin-converting enzyme inhibitors identifies patients with severe heart failure and early mortality [J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(11):2029-2035.
- [2] Ter Maaten J M, Valente M A, Damman K, et al. Diuretic response in acute heart failure-pathophysiology, evaluation, and therapy[J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(3):184-192.
- [3] 戴宁,马清,陈海平.心肾综合征治疗中的袢利尿剂抵抗[J].药物不良反应杂志,2014,16(02):107-110.
- [4] 李红霞,王孝蓉,赵志刚.利尿剂的临床应用[J].临床药物治疗杂志,2005,3(5):42-46.
- [5] 谌贻璞.急性心力衰竭所致急性肾损伤的肾内科治疗[J].中华临床医师杂志:电子版,2013(6):1-2.
- [6] 郝玉明,韩永燕.利尿药在心力衰竭患者中的合理应用[J].临床药物治疗杂志,2011,9(5):31-35.
- [7] 李煜.托拉塞米治疗老年慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗患者的短期疗效[J].中国药物经济学,2016,11(3):74-75.
- [8] 朱丁季,刘长华,许顶立.心力衰竭患者利尿剂抵抗及其防治[J].中华心血管病杂志,2015,43(3):200-202.
- [9] 孙四平.低分子右旋糖酐治疗肾病综合征致重度水肿的疗效[J].中华实用儿科临床杂志,2011,26(11):892-893.
- [10] 李新辰,赵志刚.白蛋白使用的循证评价与合理性探讨[J].药品评价,2015(16):16-20.
- [11] 李世军.肾病综合征患者使用利尿剂的策略[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2015,24(6):544-545.
- [12] 王文悦,杨珊,周波.利尿剂所致低钠血症:临床研究汇总分析[J].中华内分泌代谢杂志,2014,30(2):138-140.
- [13] 吴玥,彭燕,谢诚.临床药师对心力衰竭合并低钠血症患者的药学监护[J].中国药房,2014,25(14):1331-1333.
- [14] 吴倩,张亚同,史爱欣.1例心功能不全终末期伴多浆膜腔积液患者的药学监护[J].临床药物治疗杂志,2016,14(3):81-83.

## 数字用法

以《中华人民共和国国家标准(GB/T15835-2011)出版物上数字用法的规定》为准。

公历世纪年代年月日和时刻 用阿拉伯数字,年份不能简写,如1990年不能写成90年。

阿拉伯数字的使用规则 ①多位的阿拉伯数字不能拆开转行;②计量和计数单位前的数字必须用阿拉伯数字;③小数点前或后若超过4位数(含4位),应从小数点起向左或向右每3位空半格;④纯小数须写出小数点前用以定位的0;⑤数值的增加可用倍数表示,减少只能用分数或%表示,例如增加2倍,减少1/5或减少20%。

参与与偏差范围 ①数值范围:二至十写成2~10; $5 \times 10^6 \sim 9 \times 10^6$ 可写成 $(5 \sim 9) \times 10^6$ ,但不能写成 $5 \sim 9 \times 10^6$ ;②百分数范围:10%~15%不能写成10~15%, $(20 \pm 5)\%$ 不能写成 $20 \pm 5\%$ ;③具有相同单位的量值范围:3.5~5.4 mA不必写成3.5 mA~5.4 mA;④偏差范围:如 $(30 \pm 1)^\circ\text{C}$ 不能写成 $30 \pm 1^\circ\text{C}$ 。

——摘自本刊2017年投稿须知