

1 例肾移植患者术后发生高血糖高渗综合征的药学监护

杨辉^a, 崔向丽^a, 王伟^b, 胡小鹏^b, 蒋一航^b, 刘丽宏^{a*}

(首都医科大学附属北京朝阳医院 a. 药事部; b. 泌尿外科, 北京 100020)

【摘要】 1例男性患者患2型糖尿病史16年, 肾移植术后发生高血糖高渗综合征和黏膜念珠菌病。临床药师综合考虑这些问题, 评估药物治疗的疗效与安全性, 协助医师制定治疗方案并根据患者情况适时调整, 从而使患者高渗性高血糖和黏膜念珠菌病得到控制。在治疗过程中, 临床药师作为多学科治疗团队中的一员, 协助医师完善用药方案, 促进药物合理应用。

【关键词】 肾移植受者; 高血糖高渗综合征; 药学监护

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)04-0090-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.04.021

Pharmaceutical care for a renal transplant recipient with hyperglycemic hyperosmolar syndrome by clinical pharmacist

YANG Hui^a, CUI Xiang-li^a, WANG Wei^b, HU Xiao-peng^b, JIANG Yi-hang^b, LIU Li-hong^{a*}

(a. Department of Pharmacy; b. Department of Urology, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

【Abstract】 A Chinese male patient with 16-year T2DM suffered from hyperglycemic hyperosmolar syndrome (HHS) and oral mucous candidiasis after kidney transplantation. Considering the complexity of these issues, the clinical pharmacist gave suggestions on medication therapy modification to assist clinicians in treatment of HHS and oral mucous candidiasis. The clinical pharmacist, as a member of the multidisciplinary team, could help clinicians promote rational drug use.

【Key words】 kidney transplant recipients; hyperglycemic hyperosmolar syndrome; pharmaceutical care

器官移植是目前治疗终末期肾病最有效的手段。由于患者可能需要同时服用免疫抑制剂、抗感染药物、降糖药物等, 治疗药物趋于复杂^[1]。本文拟通过临床药师参与1例肾移植患者术后发生高血糖高渗综合征的药学监护, 探讨临床药师在合并多种并发症的肾移植受者药物治疗中的作用。

1 病例介绍

患者, 男, 54岁, 体重72 kg, 身高174 cm, 因“发现蛋白尿16年, 血肌酐升高6个月”, 为进行肾移植手术, 于2018年5月27日收入首都医科大学附属北京朝阳医院(以下简称我院)。

入院患者血常规: 白细胞 $7.58 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 中

性粒细胞 64.8%, 血红蛋白 $116 g \cdot L^{-1}$; 生化全项: 尿素氮 $40.24 mmol \cdot L^{-1}$, 肌酐 $819.4 \mu mol \cdot L^{-1}$, 尿酸 $343 \mu mol \cdot L^{-1}$, 钙 $2.23 mmol \cdot L^{-1}$, 磷 $2.71 mmol \cdot L^{-1}$, 钾 $5.2 mmol \cdot L^{-1}$, 胆固醇 $4.22 mmol \cdot L^{-1}$, 低密度脂蛋白 $1.5 mmol \cdot L^{-1}$, 甘油三酯 $2.61 mmol \cdot L^{-1}$, 谷草转氨酶 $8 U \cdot L^{-1}$, 谷丙转氨酶 $11 U \cdot L^{-1}$ 。

既往史: 否认肝炎史、疟疾史、结核史, 22年前诊断肾结石, 多次行体外碎石治疗。患高血压16年, 最高达170/100 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 目前服用降压药物硝苯地平、比索洛尔及呋塞米, 血压控制在110/70 mmHg左右。患糖尿病16年, 皮下注射胰岛素, 血糖控制满意。5年前因左肾囊肿行手术治疗。

[收稿日期] 2018-07-28

[作者简介] 杨辉, 女, 硕士, 药师; 研究方向: 肾功能异常患者用药及患者教育效果评估; Tel: (010)85231077; E-mail: huiguniang0517@sina.com

[通信作者] *刘丽宏, 女, 博士, 主任药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010)85231077; E-mail: hongllh@126.com

否认冠心病史、脑血管病史、精神病史,否认外伤史、输血史,否认过敏史,预防接种史不详。

2 诊疗过程

2018年5月27日患者进行同种肾移植手术,术中诱导药物为注射用巴利昔单抗20 mg和注射用甲泼尼龙琥珀酸钠500 mg,术后规律给予他克莫司胶囊4.5 mg 每12小时1次,麦考酚钠肠溶片0.75 g 每12小时1次和醋酸泼尼松片30 mg 每日1次治疗。2018年6月6日,患者因腹泻、伴黑便及新鲜血便1 d在麻醉下行胃镜下十二指肠黏膜止血术,术中可见十二指肠球降移行部前壁可见一血管端,伴活动性出血。术后予禁食水、抑酸、补液、免疫抑制治疗。6月10日5:50,患者血钠报危急值 $160.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,18:05,血钠再次报危急值 $163.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,体温最高达 38.4°C 。医师考虑与患者高渗透性利尿、抑制消化液分泌有关,给予注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠经验性抗菌治疗,同时给予0.9%氯化钠注射液4000 mL和5%葡萄糖注射液4000 mL输液。6月11日,患者血钠危急值 $163.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,血氯 $129.3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,渗透压 $341 \text{ mOsm} \cdot \text{L}^{-1}$,患者诉口渴,伴发热,体温最高达 38.6°C ,并开始出现意识不清,考虑高血糖高渗综合征(hyperglycemic hyperosmolar syndrome, HHS),医师给予静脉负荷量速效胰岛素10 u,随后每小时7 u 静脉连续泵入,每小时监测血糖,每小时血糖下降速度维持在 $3.9 \sim 6.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,最终将血糖稳定在 $11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。药师考虑给予0.9%氯化钠注射液会加重高钠血症情况^[2,4],建议更换补液液体,换为乳酸格林纳进行补液,医师接受建议。6月12日,患者症状较前明显缓解,血糖控制良好,血钠、血氯及渗透压较前降低,6月14日,患者诉喉痛、吞咽困难,无咳嗽、咳痰、胸闷等不适。耳鼻喉科会诊后建议应用吸入用布地奈德混悬液雾化治疗。6月16日,患者血钠、血氯及渗透压恢复正常,意识恢复。6月18日,患者喉痛明显、吞咽困难、舌苔发白,怀疑白色念珠菌感染。药师建议停布地奈德混悬液雾化治疗,同时给予制霉菌素片50万u 每日3次治疗。6月19日,患者口腔疼痛明显,无法进食,舌苔白色斑块加重,感染科建议开具氟康唑200 mg 每日1次,口服。药师考虑氟康唑与他克莫司存在相互作用^[5-8],建议将他

克莫司剂量由3.5 mg 每12小时1次,直接减少为2 mg 每12小时1次,医师接受建议。6月20日,患者他克莫司谷浓度由 $8 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 升至 $10.3 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,随后谷浓度稳定在 $10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 左右,随后未出现明显波动。同时,患者高血糖高渗综合征症状明显好转,药师建议撤除胰岛素泵,改为皮下注射重组甘精胰岛素注射液睡前16 u,因患者进食差,暂不给予短效胰岛素。6月21日患者各方面稳定,患者恢复进食,药师建议最终胰岛素方案为重组甘精胰岛素注射液睡前20 u,诺和锐餐前即刻早6 u、午6 u、晚8 u。6月28日,患者口腔症状消失,血糖控制佳,肌酐稳定在 $160 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 左右,患者出院。

3 药学监护

3.1 高血糖高渗综合征的治疗方案

HHS是严重高血糖、高血浆渗透压、严重脱水和进行性意识障碍为特点的临床综合征,其误诊率及死亡率均较高^[9]。此患者存在多种诱发因素,如肾移植术后、高血糖、脱水(尿量最高至7530 mL)、服用糖皮质激素等免疫抑制剂^[10]。患者一旦发生HHS应进行严密血糖控制和监测,直至血糖维持在 $11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 左右的安全范围^[2,3]。积极补液是防止HHS患者心血管性休克的重要手段。补液量应为体重的10%~20%,常用的补液溶媒是0.9%氯化钠注射液,但是此患者处于高钠状态,渗透压逐渐升高,并出现意识不清情况。药师查阅文献认为,补液溶媒应根据患者情况而定,对于血钠增高明显,呈显著高渗状态,应选择低渗溶液,如0.45%氯化钠注射液,但需警惕血浆渗透压降低太快,从而导致低血容量及休克、脑水肿的情况^[3]。文献报道,喂饮白开水明显有助于血钠、高渗性下降,从而避免低渗透压溶液诱发脑水肿、肺水肿等不良反应^[4]。由于我院无0.45%氯化钠注射液,同时患者无法喂服白开水,故药师建议,给予含钠量较低的乳酸钠林格注射液(乳酸钠林格注射液含有钠约 $3 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,0.9%氯化钠注射液含钠约 $3.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)6000 mL,待血糖降至 $16.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,可以改输5%葡萄糖溶液,并加入中和量的速效胰岛素。

3.2 黏膜念珠菌病的治疗方案

口腔念珠菌病主要由白念珠菌感染引起的机会

性黏膜感染性疾病。本例患者存在多种易感因素：规律服用免疫抑制剂治疗、糖尿病患者、服用糖皮质激素^[11]。同时，根据会诊意见，患者给予布地奈德混悬液雾化吸入5 d，共识指出持续吸入皮质类固醇激素易导致口腔白色念珠菌感染^[12]。所以，药师建议停用布地奈德混悬液。根据指南^[13]，此患者应用制霉菌素1片每日3次，治疗效果差，随后改为氟康唑200 mg每日1次。唑类抗真菌药为CYP3A4的抑制剂，可抑制他克莫司代谢酶的活性，减慢他克莫司的清除，使血药浓度升高^[5,6]。研究显示肝移植患者同时服用伏立康唑，可使他克莫司的血药浓度升高近10倍^[7]。Shitrit等^[8]研究发现，在使用伊曲康唑时，他克莫司的用量为 $(3.26 \pm 2.1) \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，在停用伊曲康唑后，他克莫司的用量为 $(5.74 \pm 2.9) \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，平均日剂量增加76%。在此例患者中，由于患者要应用氟康唑，考虑到相互作用，药师建议和合并用药的同时，直接减低他克莫司剂量，随后患者的血药浓度未出现明显波动。

3.3 胰岛素泵转为皮下注射的转换方案

根据《中国高血糖危象诊断与治疗指南》，高血糖危象患者在病情缓解、可以进食时，应起始皮下胰岛素注射方案，皮下注射选择的时机应在停止静脉输注胰岛素前1~2 h^[14]。目前，国内外指南尚未推荐关于胰岛素静脉泵入转为皮下的剂量转换及胰岛素类型，根据经验，建议在转变后的最初24 h内皮下注射胰岛素应占静脉注射胰岛素每日总量的80%。对于仍需继续禁食的患者，根据转变为皮下注射的每日总量计算结果，给予与之相等剂量的基础甘精胰岛素。同时每4~6 h给予可测量性胰岛素治疗。对于由禁食转换成进餐的患者，患者每次额外注射的速效胰岛素剂量应该等于基础胰岛素剂量的1/3。此患者由于胃出血、咽喉疼痛的原因，未进食，所以药师建议在晚上停泵前1~2 h给予20 u的重组甘精胰岛素注射液，每4~6 h给予可测量性胰岛素治疗。患者转换后未出现高血糖或低血糖的症状。

综上，本文通过临床药师参与1例肾移植术后发生高血糖高渗综合征患者的药学监护，明确临床药师对于合并多种并发症的肾移植受者药物治疗中

的作用。临床药师应发挥自己在药学方面的专长，对肾移植患者进行全程药学监护，减少药物相互作用，提高肾移植受者的生存质量。

【参考文献】

- [1] 中华医学会器官移植学分会,中国医师协会器官移植医师分会.中国肾移植受者免疫抑制治疗指南(2016版)[J].器官移植,2016,7(5):1-5.
- [2] 张玉婷,李惠芳,陈代云.16例高渗高血糖综合征合并横纹肌溶解症的护理[J].中华护理杂志,2017,52(9):1145-1148.
- [3] 闫建华.渗性非酮症高血糖性昏迷综合征16例救治体会[J].临床医药文献杂志,2015,2(17):3487.
- [4] 杨丽.28例非酮症高渗性高血糖综合征诊治体会[J].辽宁实用糖尿病杂志,2004,12(2):40.
- [5] 刘艺平,戴立波,李焕德,等.影响他克莫司疗效的相关因素分析[J].中国医院药学杂志,2011,31(5):405-407.
- [6] 姜顺军,肖翔林,喻鹏久,等.联用抗真菌药对肺移植受者他克莫司血药浓度的影响研究[J].中国药房,2014,25(30):2821-2823.
- [7] Venkataraman R,Zang S,Gayowski T,et al. Voriconazole inhibition of the metabolism of tacrolimus in a liver transplant recipient and in human liver microsomes[J]. Antimicrob Agents Chemother,2002,46(9):3091-3093.
- [8] Shitrit D,Ollech J E,Ollech A,et al. Itraconazole prophylaxis in lung transplant recipients receiving tacrolimus(FK 506):efficacy and drug interaction[J]. J Heart Lung Transplant,2005,24(12):2148-2152.
- [9] 郑文巧.糖尿病高渗综合征14例临床分析[J].实用糖尿病杂志,2013,9(2):27-28.
- [10] 郝明.高血糖高渗综合征的诊治[J].中华内科杂志,2016,55(10):804-806.
- [11] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会,中华医学会皮肤性病学会真菌学组.黏膜念珠菌病治疗指南[J].中国真菌学杂志,2011,6(4):232-235.
- [12] 中华医学会呼吸病分会呼吸治疗学组.雾化治疗专家共识(草案)[J].中华结合和呼吸杂志,2014,37(11):805-808.
- [13] Pappas P G,Kauffman C A,Andes D R,et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis:2016 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis,2016,62(4):e1-e50.
- [14] 中华医学会糖尿病学分会.中国高血糖危象诊断与治疗指南[J].中华糖尿病杂志,2013,5(8):449-461.

(本文编辑:郭美晨)