

1 例糖尿病伴胰岛素抵抗患者的药学监护

郑文霞, 吴方建

(长江航运总医院·武汉脑科医院药学部, 武汉 430010)

摘要 **目的** 探讨临床药师对糖尿病伴胰岛素抵抗患者开展降糖药物药学监护的方法。**方法** 临床药师对 1 例糖尿病伴胰岛素抵抗患者的治疗方案合理性进行分析并提出建议, 并实施全程药学监护。**结果** 医师采纳了临床药师的建议, 调整完善了药物治疗方案, 治疗安全有效, 患者病情好转出院。**结论** 临床药师融合在治疗团队中, 可充分发挥专业所长, 促进合理用药。

关键词 糖尿病; 胰岛素抵抗; 临床药师; 药学监护

中图分类号 R977.15; R969.3

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)01-0099-03

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.01.025

Pharmaceutical Care of Hypoglycemic Regimen for A Patient with Insulin Resistant

ZHENG Wenxia, WU Fangjian (Department of Pharmacy, General Hospital of the Yangtze River Shipping, Brain Hospital of Wuhan City, Wuhan 430010, China)

ABSTRACT **Objective** To summarize the method and experience of pharmaceutical care for a patient with insulin resistant. **Methods** The rationality of the treatment plan was analyzed by the clinical pharmacist, and the entire pharmaceutical care process was implemented to the patient. **Results** Doctors took the advice of clinical pharmacists, perfected the treatment plan. The treatment was safe and effective. The patient was discharged with a better health condition.

Conclusion Clinical pharmacist integrates in the treatment team, and to promote the rational use of drugs.

KEY WORDS Diabetes; Insulin resistance; Clinical pharmacists; Pharmaceutical care

胰岛素对糖尿病治疗有重要的意义, 相关指南一致推荐对具有适应证者应及时启用胰岛素治疗。胰岛素能够有效地控制高血糖, 但是用量并非越多越好, 而且对于体内本来就不缺胰岛素的胰岛素抵抗患者, 应该注意合理地调整胰岛素治疗方案。笔者拟介绍临床药师参与 1 例糖尿病伴胰岛素抵抗患者的降糖方案的调整, 以及对患者的全程药学监护。

1 病例概况

患者, 女, 86 岁, 身高 1.65 m, 体质量 75 kg, 体重指数 $27.6 \text{ kg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$ 。糖尿病病史 30 余年, 先后应用格列本脲、精蛋白生物合成人胰岛素(预混 30R)、门冬胰岛素 30、瑞格列奈治疗。1 个月前再次出现血糖升高, 自行调整药量: 门冬胰岛素 30 注射液 20 ~ 24 U, 早餐前, 12 ~ 14 U, 午餐前, 20 ~ 24 U, 晚餐前, sc, 同时联用瑞格列奈 0.5 mg, po, tid。自行调整胰岛素和口服降糖药多日后未见血糖有明显改善(监测餐

后血糖波动在 $10 \sim 14 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)。患者既往原发性高血压史 40 余年。冠心病病史 30 余年。既往有磺胺类抗菌药物过敏史, 停药后症状消失。否认食物及鱼虾过敏史。入院后生命体征平稳。双下肢无水肿, 双下肢足背动脉搏动减弱。辅助检查: 空腹血糖 $8.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 尿糖(+), 心电图结果显示已发生糖尿病周围神经病变, 肾功能、肝功能、血脂、凝血功能未见异常。入院诊断: ①2 型糖尿病; ②高血压病(3 级, 很高危); ③冠状动脉粥样硬化性心脏病。

2 病程进展及治疗过程

如前所述, 该患者发现血糖升高 30 余年, 入院前曾自行调节胰岛素最大日剂量 62 U, 同时联用瑞格列奈控制血糖, 血糖控制欠佳。入院后由于血糖水平整体较高(早餐后 2 h 血糖 $12.3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、午餐前血糖 $10.3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、午餐后 2 h $10.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、晚餐前 $11.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、晚餐后 2 h $13.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、睡前 $11.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 结合患者体重指数 [$27.6 \text{ kg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$]、体型(腹型肥胖)等初步判断该患者存在一定程度的胰岛素抵抗, 停用胰岛素和瑞格列奈并加强监护。以二甲双胍 0.5 g, po, tid, 吡格列酮 15 mg, po, bid(药师建议更改使用频次 bid 为 qd)及西格列汀 0.1 g, po, qd, 3 药联用来改善胰岛素抵抗。由于餐后血糖整体偏高(入院后餐后血糖波动在 $10 \sim 18 \text{ mmol} \cdot$

收稿日期 2015-06-19 修回日期 2015-12-01

作者简介 郑文霞(1985-), 女, 湖北十堰人, 药师, 硕士, 从事临床药学工作。电话: 027-82451214, E-mail: wenxia1985@163.com。

通信作者 吴方建(1947-), 男, 湖北武汉人, 主任药师, 学士, 从事药事管理和临床药学工作。电话: 027-82451206, E-mail: wu_fangjian@163.com。

L^{-1}),联用阿卡波糖0.05 g, po, tid, 11 d后患者餐后血糖明显改善(早餐后2 h $8.9\text{ mmol}\cdot L^{-1}$ 、午餐后2 h $9.9\text{ mmol}\cdot L^{-1}$ 、晚餐后2 h $8.9\text{ mmol}\cdot L^{-1}$),遂停用。但空腹血糖仍未达标(波动在 $7\sim 10\text{ mmol}\cdot L^{-1}$ 之间),于入院第7天晚餐前加用格列美脲1 mg, po, 患者整体血糖水平达标。但鉴于患者胰岛功能障碍,药师建议停用磺脲类胰岛素促泌剂格列美脲。调整降糖治疗方案20 d后,病情好转出院。

3 用药分析与药学监护

内源性胰岛素由胰岛 β 细胞分泌,可直接进入门脉循环,有利于对葡萄糖的利用。而外源性胰岛素通过皮下注射,其在体循环中的浓度大于门脉循环。同时,在一定程度上,内源性胰岛素清除率更高,低血糖发生率更低^[1]。胰岛素抵抗指胰岛素作用的器官、组织如肝脏、肌肉、脂肪等对胰岛素敏感度降低,反应性降低或消失,从而引起一系列病理变化。由于胰岛素抵抗,胰岛 β 细胞则分泌更多的胰岛素以维持血糖不过度升高,因而出现了高胰岛素,进而加重胰岛素抵抗,最终使胰岛 β 细胞衰竭,再不能分泌出更多胰岛素^[2]。针对该患者,考虑其胰岛素抵抗的原因主要与环境因素、高龄所导致的胰岛 β 细胞功能障碍,以及高龄所合并的其他基础疾病等相关^[2-3]。

综上所述,注射胰岛素对于该患者不但收效甚微,而且很容易进入高胰岛素血症的恶性循环。入院后停用62 U胰岛素,在评价患者的肝肾功能及心功能[丙氨酸氨基转移酶 $21.0\text{ U}\cdot L^{-1}$,天冬氨酸氨基转移酶 $20.5\text{ U}\cdot L^{-1}$,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, eGFR) $83.8\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,心功能II级]后,换用上述治疗方案。

3.1 临床药师对用药的建议

3.1.1 建议更换吡格列酮使用频次 吡格列酮每天1次口服24 h后,总吡格列酮(吡格列酮和其活性代谢产物)血清浓度仍比较高,吡格列酮和总吡格列酮的平均血清半衰期分别为 $3\sim 7\text{ h}$ 和 $16\sim 24\text{ h}$ 。说明书中亦明确指出每天1次使用。因此药师建议将该药的使用频次从每天2次调整为从药动学方面来说更为合理的每天1次,医师采纳此建议,更换治疗方案。

3.1.2 建议停用格列美脲 ①患者既往有磺胺类抗菌药物过敏史,从化学结构上来看,磺胺类抗菌药和其他磺胺类药物发生交叉变态反应的理论可能性较低。同时,无论是从诊断试验还是从循证医学的证据,对于既往有磺胺类药物过敏史的患者,服用磺脲类药物是否发生变态反应的依据都不充分。但值得重视的是:有磺胺类抗菌药物过敏史的患者,往往说明患者对

药物过敏的易感性较高^[4],格列美脲说明书亦明确指出“对格列美脲、其他磺脲类、磺胺类或赋形剂过敏者禁用”。药师建议停用格列美脲以其他降糖药替代格列美脲,但建议暂未被医师采纳。②使用胰岛素促泌药的安全性探讨,患者入院第10天葡萄糖、胰岛素、C肽检测结果表明其胰岛 β 细胞功能尚存,但较非糖尿病患者仍有较大差距(葡萄糖:空腹 $5.17\text{ mmol}\cdot L^{-1}$,餐后1,2,3 h分别为 $8.18, 12.75, 14.42\text{ mmol}\cdot L^{-1}$;胰岛素:空腹 $9.89\text{ mU}\cdot L^{-1}$,餐后1,2,3 h分别为 $13.81, 34.93, 35.13\text{ mU}\cdot L^{-1}$;C肽:空腹 $3.02\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,餐后1,2,3 h分别为 $3.21, 4.88, 5.85\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$),且老年患者随着年龄的增长存在胰岛 β 细胞功能障碍,在这种情况下仍然长期使用胰岛素促泌药,可能会使其不堪重负。建议停用格列美脲,医师综合上述两点关于格列美脲的建议,遂同意将其停用。

3.2 主要不良反应监测

3.2.1 低血糖反应 由于使用了磺脲类胰岛素促泌剂,药师叮嘱护士密切关注患者的糖谱变化。患者在院期间并未出现出现心悸、焦虑、出汗、饥饿感等症状。药师叮嘱患者谨防运动或饮食改变所造成的低血糖,并对患者进行饮食运动教育,告诉患者外出运动应自备含糖物质(如饼干、果汁、糖块等),出现心悸、出汗、饥饿感等症状时备用。

3.2.2 体质量 磺脲类药物可导致体质量增加,而噻唑烷二酮类药物除导致体质量增加外,还可引起水肿,因此,在院期间药师严格监测患者体质量变化以及是否出现水肿,使患者在院期间体质量大致维持在入院前水平。

3.2.3 胃肠道症状 二甲双胍和 α -糖苷酶抑制药的主要不良反应为胃肠道反应。药师关注监护患者的胃肠道症状,患者在院期间并未出现胃痛、消化不良、腹泻、便秘、恶心和呕吐等胃肠道症状。

3.2.4 肾功能 对于二甲双胍,年龄并非其禁忌,但需要监测患者的肾功能,老年患者的eGFR在 $45\sim 60\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(173\text{ m}^2)^{-1}$ 者应减少剂量, eGFR $< 45\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(173\text{ m}^2)^{-1}$ 不能使用^[5]。对于西格列汀,肌酐清除率在 $30\sim <50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,剂量应调整为50 mg, qd,肌酐清除率 $<30\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 或需要血液透析或腹膜透析的终末期肾病患者,剂量应调整为25 mg, qd。吡格列酮用于慢性肾脏病3b~5期患者,由于用药经验有限,需谨慎用药。阿卡波糖对于慢性肾脏病4~5期的患者应禁用。而格列美脲对于慢性肾脏病3b~5期的患者禁用^[6]。该患者入院查体肾功能正常(eGFR $83.8\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$),虽然不存在使用上述药品的

禁忌,但由于年龄较高,并且合并用药较多,因此严格监测患者肾功能,患者出院前复查肾功能,并未出现药物导致的肾损伤。

3.2.5 心功能 关于噻唑烷二酮类药物是否增加心血管风险,文献报道不一。2007 年《新英格兰医学杂志》上发表的一篇荟萃分析提示:罗格列酮可能大幅增加心脏病风险^[7],中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)明确指出:心力衰竭的患者应禁用噻唑烷二酮类药物^[8]。而药品说明书也有对使用该类药物的心功能有明确限制。但 2013 年,美国食品药品监督管理局(FDA)对一项大型、长期临床试验数据的审查认为,罗格列酮不会增加心脏病发作风险,并要求取消 2010 年设置的对罗格列酮的处方和分销限制。虽然对噻唑烷二酮类药物的临床试验数据仍在不断更新,并无定论,但是作为药师,安全问题仍为首要考虑,在医嘱尚保留该药前提下,药师严格监测患者心功能,患者在院期间并未出现心血管不良事件。

3.2.6 交叉变态反应 患者既往有磺胺类抗菌药物过敏史,药师建议停用格列美脲。但医师当时未接受建议,因此药师十分注意对患者进行磺胺类抗菌药和其他磺胺类药物交叉变态反应的监测。监测患者并未出现如红斑、荨麻疹、疱疹、紫癜、剥脱性皮炎、光敏性皮炎、湿疹、血管性水肿、过敏性休克等。

3.2.7 骨折风险 噻唑烷二酮类药物会造成中度骨质流失。入院后药师评估患者骨骼健康,发现其存在骨量减少,治疗上配合医生给予抗骨质疏松药物进行干预。

3.3 药师的其他药学服务

3.3.1 用药指导服务 对该例患者,药师告知二甲双胍片应随餐服用。阿卡波糖片应在餐前即刻整片吞服或与前几口食物一起咀嚼服用。西格列汀片、吡格列酮片不受食物的影响。格列美脲片早餐前立即吞服,若不吃早餐,则于第一次正餐前立即服用。嘱患者服用促泌药格列美脲片后不要忘记用餐。如果近期计划做血管造影,应用造影剂之前 48 h 停用二甲双胍,造影完毕复查肾功能正常后再重新应用。如果出现发热、外伤、感染,可能需要调整治疗方案,应及时通知医师或者药师。

3.3.2 饮食运动指导服务 糖尿病的控制不是传统意义上的治疗,而是系统的管理,而饮食、运动、药物缺一不可。健康合理的饮食、运动方案将有助于血糖的控制。基于上述因素考虑,药师为患者及家属进行相关指导。

4 讨论

研究表明,肥胖,尤其是腰围大于臀围的苹果型肥胖者最容易发生胰岛素抵抗。本例治疗目标旨在缓解胰岛素抵抗,药学服务在该患者取得良好治疗效果,但是本例只是个案,面临其他患者仍需具体问题具体分析。在协助医师进行药物治疗时,药师发挥专业所长,从药动学、药物的化学结构及药理作用机制,对用药合理性进行分析、评估并提出建议,对患者用药安全性进行监护,对患者用药、饮食和运动进行指导。降糖药品种类繁多,治疗方案多种多样,因此,医师和药师从患者具体情况出发,个体化给药,为患者提供安全、有效、经济的药物治疗具有重要的意义。

参考文献

- [1] RICHARD C E, DEAN D K, ALISSA M W, et al. Hyperinsulinemia after pancreatic transplantation[J]. Ann Surg, 1993, 218(4): 428-441.
- [2] 陈德生. 科学认识胰岛素抵抗——访我国著名内分泌专家李光伟教授[J]. 长寿, 2007, 28(3): 4-5.
- [3] 宓继红, 王一生, 方文军. 胰岛素抵抗与年龄关系的研究现状[J]. 老年医学与保健, 1999, 5(4): 190-192.
- [4] 徐慧敏, 蔡宏文, 李天元, 等. 磺胺类药物过敏和交叉过敏的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(6): 897-901.
- [5] 母义明, 纪立农, 宁光, 等. 二甲双胍临床应用专家共识[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 673-381.
- [6] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者口服降糖药用药原则中国专家共识[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(10): 865-870.
- [7] NISSEN S E, WOLSKI K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular cause[J]. New Eng J Med, 2007, 356(24): 2457-2471.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447-498.

[本栏目由江苏豪森药业集团有限公司冠名]