

临床药师参与1例膜性肾病患者的用药分析与药学监护

吕甜^{1,2*}, 张岩¹, 赵庆春¹, 侯明晓^{1#} (1. 沈阳军区总医院, 沈阳 110016; 2. 沈阳药科大学, 沈阳 110016)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)26-2485-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.26.32

摘要 目的:探讨膜性肾病患者的药物治疗方案。方法:针对1例膜性肾病患者生理、病理特点,临床药师提出了甲泼尼龙联合环磷酰胺进行免疫治疗、血管紧张素转化酶抑制剂类药物降低尿蛋白、低分子肝素钙预防血栓栓塞、阿托伐他汀降脂抗凝,并对其进行药学监护,发现并解决治疗过程中出现的问题。结果:对症治疗患者双下肢浮肿减轻,高凝状态缓解,尿蛋白、胆固醇及甘油三酯测定值均呈下降趋势,且未发生药物不良反应。结论:免疫抑制、利尿消肿、降低尿蛋白、降血脂、预防血栓栓塞等对症治疗可有效控制膜性肾病患者病情。

关键词 膜性肾病;药学监护;用药分析

Medication Analysis and Pharmaceutical Care for a Patient with Membranous Nephropathy by Clinical Pharmacist

LYU Tian^{1,2}, ZHANG Yan¹, ZHAO Qing-chun¹, HOU Ming-xiao¹ (1. General Hospital of Shenyang Military Command, Shenyang 110016, China; 2. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore therapy program for a patient with membranous nephropathy. **METHODS:** According to the physiological and pathological features of a patient with membranous nephropathy, clinical pharmacists planned therapy program as methylprednisolone combined with cyclophosphamide for immunotherapy, ACEI for reducing urine protein, low-molecular-weight heparin calcium for preventing thrombembolia, atorvastatin for lowering lipid and anti-coagulation and provided pharmaceutical cares. During the hospitalization, the issues of drug treatment were identified and solved. **RESULTS:** After symptomatic treatment, edema and hypercoagulable state were relieved, the values of urine protein, cholesterol and triglyceride were decreased. And adverse drug reactions were not found. **CONCLUSIONS:** Symptomatic treatment, including immunosuppression, reducing edema, urinary protein and blood fat, thrombembolia prevention, etc., can effectively control the progress of membranous nephropathy.

KEYWORDS Membranous nephropathy; Pharmaceutical care; Medication analysis

膜性肾病(Membranous nephropathy, MN)的特征性病理学改变是肾小球毛细血管袢上皮侧大量的免疫复合物沉积,该沉积物局限于肾小球基底膜的上皮侧,一般不伴肾小球固有细胞增殖和局部炎症反应。MN是导致末期肾病的常见原因,约30%的成年肾病综合征患者肾活检病理诊断为MN。发病年龄多见于40岁以上患者,男性与女性发病率之比约为2:1^[1]。MN发病机制尚未完全阐明,临床表现为肾病综合征,或无症状、非肾病范围的蛋白尿,部分患者伴有镜下血尿、高血压和肾功能损害。

目前该疾病的治疗尚无统一有效的方案^[2]。对于初发的、表现为非肾病范围蛋白尿、肾功能正常的患者可暂不进行免疫抑制剂治疗,在进行非特异性治疗的同时,观察病情进展。非特异性治疗主要包括低蛋白饮食、控制血压、预防性抗凝及治疗水肿、高脂血症等。对于临床表现为大量蛋白尿的患者,早期进行糖皮质激素与免疫抑制剂联合治疗可达到降低蛋白

尿、减少并发症、延缓肾功能恶化的目的。临床药师分析了1例膜性肾病患者的药物治疗方案,并提出药学建议,同时对患者进行药学监护,辅助医护人员为患者提供优质的个体化医疗服务。

1 病例资料

患者,男性,46岁,身高170 cm,体质量60 kg,因“双下肢浮肿3月余”入院。2012年5月初患者无明显诱因出现双下肢浮肿,6月20日因双下肢浮肿加重于当地医院诊断为肾病综合征,给予抗炎(具体不详)、利尿等治疗。随后于7月10日将抗炎药物改为口服甲泼尼龙40 mg/d,目前口服甲泼尼龙32 mg/d。8月27日实验室检查血清总蛋白48 g/L,血清白蛋白22 g/L,24 h尿蛋白定量4 773 mg/d,以“原发性肾小球肾病”收入我院肾脏病内科。既往否认高血压、糖尿病、冠心病等病史,无食物、药物过敏史。入院查体:体温、血压正常,心肺听诊正常,双肾区无叩痛,双下肢浮肿。辅助检查:血清肌酐及尿素氮测定值正常;24 h尿蛋白定量10.61 g/d;生化:总蛋白44.2 g/L、白蛋白21.4 g/L、总胆固醇6.12 mmol/L、甘油三酯3.79

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: lvtian89@163.com
通信作者:教授,博士研究生导师,博士。研究方向:胸心血管外科与临床药学。电话:024-28856109。E-mail: houmingxiao@hotmail.com

本栏目协办

上海交通大学附属第六人民医院
昆明贝克诺顿制药有限公司

mmol/L、血清钙 1.97 mmol/L;凝血功能:凝血酶原时间 11.4 s、纤维蛋白原 5.04 g/L。

结合相关检查基本可除外继发性肾病,初步诊断为原发性肾小球疾病。

2 治疗经过及用药分析

2.1 治疗经过

患者肾功能正常,尿检提示尿蛋白+++ ,24 h尿蛋白定量为 10.61 g/d,临床表现为双下肢浮肿,合并高脂血症。针对本患者的病情,药物治疗以减少尿蛋白、预防血栓栓塞、降血脂、防治感染为主。9月11日患者行肾活检穿刺术,病理诊断为MN II期,于19日进行糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗。患者在院期间主要治疗药物使用情况表1。

表1 患者在院期间用药情况

Tab 1 Medication of patient during hospitalization

时间	药物	用法
9月6-19日	甲泼尼龙片	32 mg、po、qd
9月19日	注射用环磷酰胺	0.8 g、ivgtt、qd
9月7、9日	呋塞米片	40 mg、po、qd
9月7、9日	螺内酯片	40 mg、po、qd
9月9-11日	福辛普利片	10 mg、po、qd
9月6-19日	低分子肝素钙注射液	4 100 IU、ih、bid
9月6-19日	阿托伐他汀钙片	20 mg、po、qn
9月11-19日	青霉素注射用灭菌粉末	400 wu、ivgtt、bid
9月6-19日	碳酸钙D ₃ 片	600 mg、po、qn
9月6-19日	瑞巴派特片	100 mg、po、tid

2.2 用药分析

2.2.1 免疫治疗。MN免疫治疗方案及其疗效评价存在很大的争议,总体上认为单独应用糖皮质激素无效。免疫抑制剂治疗取决于患者蛋白尿的程度、持续时间以及肾功能的状态。一般认为,蛋白尿>3.5 g/d伴肾功能减退,或蛋白尿>8 g/d的高危患者应予以免疫治疗^[1]。患者入院前已口服甲泼尼龙1月余,24 h尿蛋白定量为10.61 g/d,仍高于正常值。为有效减少尿蛋白、保护肾功能,建议进行甲泼尼龙联合免疫抑制剂治疗。

大量研究表明,应用激素+环磷酰胺(CTX)或环孢素A(CsA)治疗,能使部分患者达到临床缓解。CsA联合小剂量泼尼龙[0.15 mg/(kg·d)]治疗,可使蛋白尿缓解率明显增加。但CsA剂量>5 mg/(kg·d)易造成肾毒性,需进行血药浓度监测。然而CsA血药浓度在正常范围内也可能产生肾毒性^[2]。为避免患者肾功能受损,不建议应用此方案。

Ponticelli曾提出甲泼尼龙(MP)和苯丁酸氮芥(CH)周期性治疗方案,此后又提出MP+CTX方案。目前认为甲泼尼龙联合CTX的疗效优于联合CH方案,且副作用较少^[3]。对于轻至中度肾功能不全并存在大量蛋白尿的患者,应用甲泼尼龙联合环磷酰胺方案后,蛋白尿水平明显下降,且肾功能保持稳定^[4]。综合考虑药物治疗的安全性、有效性及患者依从性,临床药师建议选用甲泼尼龙联合环磷酰胺方案。具体为甲泼尼龙片32 mg、po、qd(满8周),注射用环磷酰胺0.8 g、ivgtt、qd(每月1次)。

2.2.2 降低尿蛋白。蛋白尿不但是肾小球损伤的后果,也是

慢性肾病进展和心血管疾病的独立危险因素。《临床诊疗指南肾脏病学分册》推荐首选血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂(ARB)降低尿蛋白^[5],抑制肾素-血管紧张素系统(Renin-angiotensin system, RAS)能有效减少尿蛋白的排出,从而达到保护肾脏、阻止肾病进展的目的。与ARB类药物相比,ACEI类药物适应证广泛,除减少尿蛋白外,还可降低血糖、血脂。患者入院时测定总胆固醇6.12 mmol/L、甘油三酯3.79 mmol/L,均高于正常值。因此药师推荐使用ACEI类药物,在减少尿蛋白的同时,又能够降低血脂。

2.2.3 预防血栓栓塞。膜性肾病患者血浆白蛋白浓度下降,胶体渗透压降低致水分进入组织间隙,循环血容量不足加重了血液浓缩。此外,高脂血症增加了血液黏稠度,治疗药物如利尿药、糖皮质激素和活动减少均使患者血栓栓塞性并发症的发生率升高^[6]。

患者凝血系列检验结果显示:凝血酶原时间11.4 s、纤维蛋白原5.04 g/L。提示患者处于高凝状态,需进行预防性抗凝治疗。临床常用的抗凝药有华法林和低分子肝素(LMWH)。华法林起效慢,初期应与肝素重叠使用,直到凝血酶原国际标准化比值(INR)达标2 d后再停用肝素,INR值需控制在1.8~2.0之间^[6]。药师建议使用LMWH,其抗凝治疗安全性较高,不需监测INR与活化部分凝血活酶时间(APTT)。低分子肝素钙与肝素钠的活性成分均为LMWH,但低分子肝素皮下注射后不减少毛细血管的钙胶质,也不改变血管通透性,克服了肝素钠皮下注射易出血的副作用。

2.2.4 降低血脂。高脂血症能加重肾小球与间质的损伤,也是促使肾脏疾病进展的危险因素^[6]。患者入院检验显示:总胆固醇6.12 mmol/L、甘油三酯3.79 mmol/L,均高于正常值,应积极进行降血脂治疗。他汀类药物不仅可以调节血脂,还能发挥不依赖降脂的肾脏保护作用。由于夜间为脂类合成的高峰期,嘱患者睡前服药。

研究表明,与其他4种他汀类药物相比,阿托伐他汀可有效降低低密度脂蛋白,且肝酶升高的不良反应发生率^[7];此外,阿托伐他汀还具有一定的抗凝作用^[8]。因此药师建议使用阿托伐他汀同时降脂、抗凝。

2.2.5 防治感染。《抗菌药物临床应用指导原则》中指出,手术野无污染,通常不需预防用抗菌药物,但高龄或免疫缺陷者等高危人群可考虑预防用药。患者服用糖皮质激素属高危人群,临床药师认为需使用抗菌药物防治感染,并主要针对金黄色葡萄球菌选用药物。

此外,预防用抗菌药物的有效覆盖时间应包括整个手术过程和术后4 h,总的预防用药时间不超过24 h,个别情况可延长至48 h。患者9月11日行肾活检穿刺术,12日可停用抗菌药物。但由于患者12日出现咳嗽、咳痰症状,为避免感染加重,药师建议继续使用抗菌药物。17日咳嗽、咳痰症状缓解,血常规结果提示感染基本得到控制,此时停用抗菌药物。

3 药学监护

3.1 药品不良反应

3.1.1 免疫治疗药物。长程糖皮质激素治疗时易发生高血

糖、高血压、股骨头无菌性坏死、感染等不良反应^[9]。用药过程需注意个体化,监测患者血压、血糖、血脂、血钙等指标的变化,并警惕感染的发生,同时给予预防骨质疏松的药物,如钙剂、活性维生素D等。另外根据人体糖皮质激素分泌的节律性,建议患者每日清晨8:00时服用药物。患者用药期间血压、血糖等指标基本维持在正常范围内,血脂呈下降趋势。

环磷酰胺属于烷化剂,在体内转化为磷酸酰胺氮芥发挥药理作用。主要不良反应包括骨髓抑制、肝功能损害、出血性膀胱炎等。针对以上不良反应,用药过程中定期检查血常规、肝功能和尿常规,并嘱患者用药当天多饮水,防止环磷酰胺的代谢产物丙烯醛对膀胱的刺激,也可使用美司钠预防出血性膀胱炎。对患者进行随访,应用环磷酰胺后未出现骨髓抑制、肝功能异常,尿常规也未见异常。

3.1.2 ACEI类药物。ACEI类药物可能导致肾小球滤过率(GFR)、血清肌酐的升高,因此限制了其在慢性肾脏病患者中的应用。一般认为,在血肌酐(Scr)值 ≤ 30 mg/L时使用ACEI较安全^[10]。患者入院测定Scr为46 $\mu\text{mol/L}$,在正常范围内,但用药期间仍需密切关注肾功能。患者用药期间肌酐测定值为43~46 $\mu\text{mol/L}$,尿素测定值为7.41~7.98 mmol/L,均出现异常。药师建议患者出院后定期复查肾功能。

3.2 他汀类药物

使用他汀类药物可引起肝功能生化指标异常,与环磷酰胺联用增加了发生肝功能异常的风险。因此用药过程中需密切关注患者肝功能的改变,若血清转氨酶升高至超过正常值的3倍,考虑停用阿托伐他汀,并使用保肝药。患者在院期间监测丙氨酸氨基转移酶为24~30 U/L、天门冬氨酸氨基转移酶为16~20 U/L,转氨酶未升高。嘱患者服药期间定期复查肝功能。

3.3 水、电解质平衡

患者入院时双下肢浮肿明显,为缓解症状,并保证ACEI/ARB类药物的疗效,进行利尿治疗。由于患者处于高凝状态,大量使用利尿药会导致血容量不足,加重其高凝状态,使脑血管意外的发生率升高,因此利尿药的使用剂量应根据患者尿量进行调整。患者在院期间每日液体入量为1 500~2 500 ml,出量为2 500~4 000 ml/d,双下肢浮肿减轻。

另外,利尿药易导致电解质紊乱(如低钾血症、低钠血症等),低钾血症可诱发严重心律失常。虽然ACEI/ARB类药物抑制醛固酮分泌,升高血钾浓度,与利尿药合用可预防电解质紊乱,但用药过程中仍需密切关注血钾、血钠等检验指标变化。若出现低钾血症需及时补钾,避免不良反应发生。患者用药过程中血钾为3.57~5.26 mmol/L,血钠为130.0~138.1 mmol/L,未发生电解质紊乱。

3.4 抗凝强度

LMWH主要不良反应为血小板减少、黏膜出血、伤口出血等,严重者可导致致命性出血。患者入院检验便常规提示潜血弱阳性,虽已使用瑞巴派特保护胃黏膜,仍需严密监测患者凝血功能,并且关注有无消化道出血等症状出现。患者出院前复查便常规提示潜血阴性,检验凝血系列:纤维蛋白原4.08 g/L、凝血酶原时间12.5 s、凝血酶时间20.8 s、活化部分凝血活

酶时间34.4 s、INR0.96。患者高凝状态较前略缓解,且无出血倾向。

4 结语

膜性肾病患者在限制钠盐及水的摄入量、坚持低脂饮食的基础上,还需针对尿蛋白、水肿、高脂血症等进行支持治疗。回顾本药理学监护,患者在院期间服用甲泼尼龙片并联合环磷酰胺进行免疫治疗,呋塞米及螺内酯利尿消肿,福辛普利降低尿蛋白,低分子肝素钙预防血栓栓塞,阿托伐他汀降血脂;同时针对各种药物可能导致的不良反应进行药理学监护,最终使患者病情得以缓解和控制。临床药师以药物选择、药品不良反应、用药剂量等方面为切入点,查阅大量文献,利用自身优势辅助医护人员,发现问题及时与其沟通,并提出合理化建议,为患者的个体化药物治疗保驾护航。

近年来,随着医疗体制的不断健全,“五师服务临床”这一理念逐渐深入人心,“五师”即医师、药师、护师、营养师和心理咨询师。临床药师应将自身定位为治疗团队中的“军师”,积极主动地为医护人员提供药理学建议;同时作为联系患者与医护人员的一座桥梁,切实做到患者用药利益最大化、药源性损害最小化。除此之外,临床药师也要不断充实、完善医药知识,将“懂医精药”作为奋斗目标,在为患者服务的道路上坚定前行。

参考文献

- [1] 中华医学会.临床诊疗指南:肾脏病学分册[M].北京:人民卫生出版社,2011:35-39.
- [2] 刘志红.膜性肾病的治疗[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2009,18(4):353.
- [3] 《环孢素A在肾内科的应用》专家协作组.环孢素A治疗肾小球疾病的应用共识[J].中华肾脏病杂志,2005,21(9):556.
- [4] 蔡广研,陈香美.免疫抑制剂在膜性肾病治疗中的选择[C]//中华医学会肾脏学分会2004年年会暨第二届全国中青年肾脏病学术会议专题讲座汇编,2004:104-106.
- [5] 黄欣,王尊松,厉国,等.肾病综合征患者的药理学监护[J].中国药物应用与监测,2011,8(2):94.
- [6] 王海燕.肾脏病学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2008:949-952,996-1 008.
- [7] Jacobson TA. Statin safety: lessons from new drug applications for marketed statins[J].*Am J Cardiol*, 2006, 97(8A):44C.
- [8] Sanguigni V, Pignatelli P, Lenti L, et al. Short-term treatment with atorvastatin reduces platelet CD40 ligand and thrombin generation in hypercholesterolemic patients[J].*Circulation*, 2005, 111(4):412.
- [9] 陆丽文.激素在临床中的应用及不良反应[J].中国民族民间医药,2010(24):117.
- [10] 陈颖颖,丁峰.肾素-血管紧张素系统阻断剂在慢性肾病治疗中的应用[J].上海医药,2013,34(1):5.

(收稿日期:2013-08-19 修回日期:2013-10-20)