

1 例肝硬化失代偿期合并糖尿病痛性神经病变患者 疼痛用药分析及药学监护

刘清茹¹ 欧阳文鹃¹ 王敏² 唐翎³ 肖幸华^{1,3} 贺蕾艳¹

(1. 湘雅常德医院药剂科 湖南常德 415000; 2. 中南大学湘雅医院内分泌科; 3. 中南大学湘雅医院药学部)

摘要 本文报道临床药师根据自身药学特长为医生找出可疑致不良反应的药物,并以糖尿病痛性神经病变相关指南及药物说明书、药物代谢动力学等为参考,结合1例肝硬化失代偿期合并糖尿病痛性神经病变患者实际病情,分析患者疼痛管理治疗药物的适宜性,给予个体化药物治疗方案的建议。临床药师参与临床治疗,为医生提供药学信息,优化药物治疗方案,为患者提供药学服务,保证用药安全性和有效性,为促进临床合理用药发挥了积极作用。

关键词 肝硬化;糖尿病性痛性神经病变;疼痛;药学监护

中图分类号:R97 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2020)10-0696-04

Medication Analysis and Pharmaceutical Care for Pain Management in Patients with Decompensated Cirrhosis and Diabetic Painful Neuropathy

Liu Qingru¹, Ouyang Wenjuan¹, Wang Min², Tang Ling³, Xiao Xinghua^{1,3}, He Leiyan¹

1. Department of Pharmacy, Xiangya Changde Hospital, Changde 415000, Hunan, China; 2. Department of Endocrine, Xiangya Hospital Central South University; 3. Department of Pharmacy, Xiangya Hospital Central South University

ABSTRACT Clinical pharmacists provided doctors with suspicious drug that cause adverse reactions based on their own pharmacological expertise, and referred to the relevant guidelines for diabetic painful neuropathy, drug instructions, pharmacokinetics, etc., and combined the actual medical history of a patient with decompensated cirrhosis and diabetic painful neuropathy, analyzed the suitability of patients' pain management and treatment drugs, and gived recommendations for individualized drug treatment plan. The participation of clinical pharmacists in clinical treatment could provide doctors with pharmaceutical information, optimize drug treatment programs, provide patients with pharmaceutical services, ensure the safety and effectiveness of medication, and play a positive role in promoting clinical rational medication.

KEY WORDS Decompensated cirrhosis; Diabetic painful neuropathy; Pain; Pharmaceutical care

肝硬化是各种慢性肝病进展至以肝脏弥漫性纤维化、假小叶形成、肝内外血管增殖为特征的病理阶段,失代偿期以门静脉高压和肝功能严重损伤为特征^[1]。糖尿病周围神经病变是糖尿病最常见的慢性并发症之一,是指在排除其他原因的情况下,糖尿病患者出现周围神经功能障碍相关的症状或体征^[2],痛性周围神经病是以神经病理性疼痛为突出表现的周围神经病,主要表现为疼痛和其他感觉异常,持续慢性疼痛可伴有焦虑、抑郁状态和睡眠障碍^[3]。本文通过1例肝硬化失代偿期合并糖尿病痛性神经病变患者在疼痛管理的临床诊疗过程,探讨如何选择治疗药物及临床药师在制定个体化给药方案的积极作用。

1 病例资料

患者男,53岁,身高178 cm,体重73 kg,体重指

数(BMI) 23.0 kg·m⁻²。因“多尿、口干、体重下降4年,双下肢麻木疼痛1年”于2018年10月30日入院。患者4年前诊断为糖尿病,自诉注意运动饮食,血糖控制尚可,1年前开始出现有双下肢麻木、疼痛,表现为双足对称性袜套样分布针刺样疼痛,症状逐步向上蔓延,曾于2018年7月31日~8月16日因2型糖尿病在我院内分泌科住院治疗,出院时予精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液(早餐前12 u,中餐前4 u,晚餐前14 u)控制血糖,加巴喷丁胶囊0.3 g tid,甲钴胺分散片0.5 mg tid,硫辛酸胶囊0.2 g tid改善糖尿病性周围神经病变。出院后患者诉仍有反复双下肢麻木疼痛症状,近1个月上述症状进行性加重。既往史:肝硬化病史3年,未规律服用护肝药物,肝功能情况不详;否认“结核”及其接触病史,1992年因左室贯穿伤行修补术,有输血史,自诉因输血感染丙型肝炎病毒。患者抽烟30余年,

平均 20 支/d; 饮酒 30 余年, 平均饮白酒 8 两/d, 戒酒 2 年。

入院体检: T 36.5℃, P 88 次/min, R 16 次/min, BP 130/70 mmHg; 肝病病容, 巩膜轻度黄染; 胸前区及颈部有 5~6 个蜘蛛痣, 无出血点; 双下肢无水肿, 四肢肌力及肌张力正常; 双下肢痛觉、压力觉、温度觉正常, 振动觉减弱, 踝反射未引出。

患者入院完善相关检查: 糖化血红蛋白 5%, C 肽 2.75 ng · ml⁻¹ (0 min), 3.73 ng · ml⁻¹ (30 min), 7.43 ng · ml⁻¹ (120 min); 甲胎蛋白 (AFP): 15.17 ng · ml⁻¹; 丙型肝炎抗体定量: HCV 抗体定量 12.84 s/CO; 肝纤维化检测: 三型前胶原 N 端肽 75.753 ng · ml⁻¹, 血清透明质酸 264.266 ng · ml⁻¹, 甘胆酸 15.393 μg · ml⁻¹, IV 型胶原 67.85 ng · ml⁻¹。肾功能: 肌酐 72.0 μmol · L⁻¹, 尿微量白蛋白/尿肌酐 64.16 mg · g⁻¹。肌电图提示: ①四肢周围神经病变, 以感觉神经和双下肢神经病变明显; ②SSR 异常。眼底检查提示右眼未见异常, 左眼可疑糖尿病视网膜病变; 血压/脉搏检查提示血管年龄与年龄代相同; 感觉阈值提示左右组第一趾均为高风险; 肝脏超声纤维化无创检查示 F4 期, 提示肿大、肝纤维化, 符合肝硬化表现。

入院诊断: 2 型糖尿病 (2 型糖尿病性周围神经病变、2 型糖尿病性视网膜病变、2 型糖尿病肾病); 丙型肝炎肝硬化失代偿期 (肝大伴脾大、脾功能亢进、腹水); 胃黏膜病变 (淋巴瘤待排); 胆囊结石伴慢性胆囊炎; 声带息肉; 手术后状态 (左心室贯穿伤术后)。

2 治疗过程

原发病: 患者入院血糖尚可, 糖化血红蛋白不高, 继续予精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液 (早餐前 12 u, 中餐前 4 u, 晚餐前 14 u) 控制血糖, 前列地尔改善微循环, 硫辛酸抗氧化应激, 甲钴胺和单唾液酸四己糖神经节苷脂营养周围神经。

疼痛管理: 入院即予加巴喷丁胶囊口服, 对抗糖尿病痛性周围神经病变, 疼痛管理主要治疗药物见表 1。10 月 31 日 (入院第 2 天) 患者仍诉双下肢麻

木疼痛, 双足对称性袜套样分布针刺样疼痛, 夜间难以入眠, 严重影响生活质量。肝功能指标见表 2。医生给予曲马多缓释片缓解夜间双下肢疼痛。11 月 1 日 (入院第 3 天), 心理卫生中心会诊考虑患者有慢性疼痛所致焦虑状态, 医生加用度洛西汀, 增加加巴喷丁剂量缓解疼痛。11 月 5 日 (入院第 7 天), 患者诉双下肢疼痛症状较前明显减轻。11 月 7 日 (入院第 9 天), 肝功能示 ALT 升高约 2 倍, 临床药师认为患者肝硬化失代偿期基础疾病是致 ALT 升高的重要因素, 但本次住院期间使用度洛西汀为首要诱因, 建议停用。医生采纳并加用双环醇和还原性谷胱甘肽降酶护肝。11 月 12 日 (入院第 14 天), 复查肝功能示 ALT 较前有所下降, 医生咨询临床药师, 改善糖尿病痛性周围神经病变疗效好且对肝脏影响小的用药方案。临床药师建议停用加巴喷丁胶囊, 改为口服普瑞巴林胶囊, 初始剂量 50 mg bid, 根据病情逐渐增至 75 mg bid 或 100 mg bid。11 月 15 日 (入院第 17 天), 患者服用普瑞巴林后诉双下肢疼痛感较前减轻, 在院血糖控制尚可, 于 11 月 16 日 (入院第 18 天) 带药出院。12 月 18 日患者内分泌门诊复查肝功能较前好转, 双下肢疼痛感有所改善。

表 1 患者住院期间疼痛管理主要治疗药物

起止时间	药物名称	用法用量
10 月 30~31 日	加巴喷丁胶囊	0.3g, po, bid
11 月 1~12 日	加巴喷丁胶囊	0.3g, po, tid
10 月 31 日	曲马多缓释片	100mg po
11 月 1~7 日	度洛西汀胶囊	60mg, po, qd
11 月 7~15 日	双环醇片	25mg, po, tid
11 月 7~15 日	还原性谷胱甘肽注射剂	2.4g, ivd, qd
11 月 12~13 日	普瑞巴林胶囊	50mg, po, bid
11 月 14~16 日	普瑞巴林胶囊	75mg, po, bid

3 用药分析及药学监护

3.1 致患者住院期间 ALT 升高的原因

度洛西汀是一种选择性 5 羟色胺 (5-HT) 和去甲肾上腺素 (NE) 再摄取抑制药, 通过提高中枢神经系统中 5-HT 和 NE 浓度, 调控情感和对疼痛敏感程度, 从而改善抑郁症患者病情, 提高机体对疼痛的耐受力^[4]。度洛西汀在体内代谢广泛, 主要经肝药酶 CYP2D6 和 CYP1A2 代谢, 且对 CYP2D6 具有中度抑

表 2 患者入院期间肝功能主要指标变化情况

时间	总蛋白 (g · L ⁻¹)	白蛋白 (g · L ⁻¹)	总胆红素 (μmol · L ⁻¹)	直接胆红素 (μmol · L ⁻¹)	总胆汁酸 (μmol · L ⁻¹)	ALT (U · L ⁻¹)	AST (U · L ⁻¹)
10 月 31 日	64.3	31.1	18.6	10.3	39.5	70.1	64.4
11 月 7 日	60.6	29.7	13.3	7.8	65.1	141.4	120.0
11 月 12 日	63.7	30.9	12.9	7.6	46.4	112.7	104.8
12 月 18 日	64.4	31.5	15.2	7.0	38.4	81.5	64.2

制作用^[5]。相关研究显示,度洛西汀可降低 HepG2 细胞的存活率,IC₅₀ 为 68.8 μmol · L⁻¹,且呈剂量依赖性,表明度洛西汀对肝脏具有潜在毒性^[6]。一篇收集 41 例度洛西汀不良反应的文献指出,度洛西汀不良反应多发生于服药后 2~7 d,以肝胆系统损害最为多见(12 例,29.3%)^[7]。度洛西汀不良反应临床表现主要为肝酶升高和胆汁郁积性黄疸^[8],约有 0.6% 的患者用药 1 年以上因为肝功能改变而停止用药^[9]。另有文献报道 1 例患者因急性肝衰竭死亡^[10]。

本例患者在 10 月 31 日~11 月 7 日 ALT 较前升高约 2 倍,考虑与患者肝脏基础疾病及使用药物度洛西汀相关:①度洛西汀不良反应一般发生在服药后 2~7 d,患者服用度洛西汀第 6 天复查肝功能发现 ALT 升高约 2 倍;且 ALT 升高符合度洛西汀已知不良反应;②患者 11 月 7 日停用度洛西汀后 5 d 再次复查肝功能,ALT 较前下降,ALT 降低主要与停用度洛西汀,使用降酶药物双环醇和保肝药物还原型谷胱甘肽相关;③查询其他合并用药(甲钴胺、单唾液酸四己糖神经节苷脂、硫辛酸、加巴喷丁和精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液)说明书,未见致 ALT 升高的不良反应记载,且患者住院期间及出院后持续使用精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液、前列地尔、加巴喷丁、甲钴胺、硫辛酸等药物,未见肝功能损伤进展情况,考虑合用药物对此次患者 ALT 升高影响不大;④患者患丙型肝炎肝硬化并处于失代偿期、肝大伴脾大、脾功能亢进、门脉高压征、门脉高压性胃肠病,其基础疾病对 ALT 变化的影响不能排除,但患者白蛋白水平变化不大,凝血常规无异常,提示肝脏细胞功能大致同前,短期内转氨酶变化明显仍考虑度洛西汀为主要原因。综上所述,判断该患者住院期间 ALT 升高为药物度洛西汀所致的因果关系为很可能。

3.2 肝硬化合并糖尿病痛性神经病变患者的药物选择

根据《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》^[11]推荐,治疗痛性糖尿病神经病变的药物分为 3 类:抗惊厥药,如加巴喷丁、普瑞巴林等;抗抑郁药物,如度洛西汀、西酞普兰等;阿片类药物,如曲马多、羟考酮等。由于阿片类药物成瘾性和并发症风险,不推荐作为治疗糖尿病神经病变疼痛的一、二线药物。因此,其虽可短期内抗糖尿病痛性神经病变,但不应长期应用于痛性神经病变患者。2017 年美国糖尿病协会(ADA)关于糖尿病痛性神经病变推荐普瑞巴林或度洛西汀作为起始症状治疗(A);综

合评估患者社会地位、合并症以及潜在药物相互作用,加巴喷丁也可用于起始治疗(B);三环类抗抑郁药对糖尿病痛性神经病变也有效,但由于其可能增加心肌缺血和心律失常的风险,该用法尚未被美国食品药品监督管理局(FDA)批准,对合并心脏病患者,应谨慎使用三环类抗抑郁药(B);由于成瘾风险和其他并发症风险,包括他喷他多、曲马多在内的阿片类药物不推荐作为治疗糖尿病痛性神经病变的一线或二线用药(E)^[12,13]。

本例患者有双下肢麻木疼痛 1 年病史,血糖控制较好,空腹血糖 5.1~5.5 mmol · L⁻¹,餐后 2 h 血糖 5.1~9.2 mmol · L⁻¹。有肝硬化病史,肌酐清除率 108.3 ml · min⁻¹,肝生化指标异常(ALT 112.7 U · L⁻¹,AST 104.8 U · L⁻¹)。普瑞巴林主要以原型药物形式经尿液排泄,体内代谢量极少(尿液中仅发现不到给药剂量 2% 的代谢产物)。离体研究显示,普瑞巴林不抑制药物代谢,也不与血浆蛋白结合,普瑞巴林几乎不与其他药物发生相互作用;同普瑞巴林一样,加巴喷丁也很少代谢,也不干扰其他一般合用的抗癫痫药物的代谢。因此,对于肝硬化患者,普瑞巴林、加巴喷丁不会增加其肝脏代谢的负担。而度洛西汀主要通过 CYP1A2 和 CYP2D6 代谢,是 CYP2D6 酶的中度抑制药^[5]。对于需要使用多种口服药物的糖尿病合并肝硬化患者,服用度洛西汀可能存在出现多种药物相互作用的风险及加大肝脏代谢负担。因此,相比于需经体内代谢的药物来说,普瑞巴林和加巴喷丁更适用于肝硬化合并糖尿病痛性神经病变患者的疼痛管理。

普瑞巴林与加巴喷丁同为抗惊厥药物,通过结合钙离子通道 α 瑞巴林亚单位发挥作用,普瑞巴林与钙离子通道的结合程度强于加巴喷丁^[14]。从药动学角度,加巴喷丁的剂量需要逐步滴定,且通常需要高达 1 800~3 600 mg 的剂量才具有临床效果^[15],普瑞巴林则符合线性动力学特征,临床治疗剂量通常在 150~600 mg · d⁻¹^[16]。因此普瑞巴林起效更快,更易滴定至有效剂量。普瑞巴林用于癫痫治疗的常用剂量为 600 mg · d⁻¹,用于神经痛治疗的剂量一般不超过 300 mg · d⁻¹,应用普瑞巴林 600 mg · d⁻¹ 时不良反应发生率最高^[17]。本例患者有因慢性神经疼痛所致焦虑状态,其神经疼痛得到有效控制后焦虑状态也能有所缓解,根据其肾功能水平,普瑞巴林可不超过 300 mg · d⁻¹,该患者使用 75 mg bid 为正常剂量,若疼痛控制不佳,可逐步增加剂量。

3.3 加巴喷丁与普瑞巴林的药理学监护

对于糖尿病患者需注意,加巴喷丁有致血糖异常的不良反应,因此,在使用该药时应更注意患者血糖的变化。此外,眩晕、嗜睡、头痛、恶心、共济失调等也都是加巴喷丁的常见不良反应。

文献报道,普瑞巴林较加巴喷丁更安全,不良反应更少^[18]。尽管如此,在使用普瑞巴林时仍需告知患者及家属可能出现头晕、嗜睡、体重增加、乏力、外周水肿等常见不良反应。另外,2019年12月美国FDA发布药物警告示有呼吸风险因素的患者在同时使用加巴喷丁或普瑞巴林联合阿片类止痛药和其他抑制中枢神经系统药物后可能出现严重的呼吸困难,因此在患有慢性阻塞性肺疾病、老年人等肺功能下降人群中使用时加巴喷丁或普瑞巴林,应注意呼吸困难的危险。

4 小结

对于肝硬化合并2型糖尿病性周围神经病变的患者在使用药物时应谨慎,兼顾药物代谢特点及治疗目标,充分评估长期用药的获益与风险。对于有适应证及指南推荐首选的药物,应结合患者自身情况(用药史、肝肾功能等)及药物代谢特点,个体化选择最佳治疗药物,而非选择最常见或最常用药物,并且应尤其注意监测肝肾功能不全患者的肝肾功能改变,及时调整或停用相应治疗药物。

参 考 文 献

- 1 中华医学会肝病学会. 肝硬化诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11):2408-2425
- 2 中华医学会神经病学分会肌电图与临床神经电生理学组, 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组. 糖尿病周围神经病诊断和治疗共识[J]. 中华神经科杂志, 2013, 46(11):787-789
- 3 中华医学会神经病学分会肌电图与临床神经电生理学组, 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组. 痛性周围神经病的诊断和治疗共识[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(11):824-827
- 4 Dhillon S. Duloxetine: a review of its use in the management of major depressive disorder in older adults[J]. *Drugs Ag-*

- ing, 2013, 30(1) : 59-79
- 5 赵静, 朱珠. 治疗重症抑郁和糖尿病周围神经病变的新药——度洛西汀[J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(14): 1118-1120
- 6 薛瑞, 徐晓丹, 李诺敏, 等. 度洛西汀抗抑郁活性评价及毒性研究[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(11): 1471-1475
- 7 赵明, 梁良, 朱愿超, 等. 度洛西汀致不良反应文献分析[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(22):2701-2704
- 8 Vuppalanchi R, Hayashi PH, Chalasani N, et al. Duloxetine hepatotoxicity: a case-series from the drug-induced liver injury network [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32(9):1174-1183
- 9 Hanje AJ, Pell LJ, Votolato NA, et al. Case report: fulminant hepatic failure involving duloxetine hydrochloride[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(7) : 912-917
- 10 孙伟伟, 叶兰仙. 新一代抗抑郁药物的不良反应[J]. 精神医学杂志, 2011, 24(1) : 79-80
- 11 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1) : 4-67
- 12 Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(1):136-154
- 13 刘新明, 李全民. 糖尿病痛性神经病变的治疗新进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(11) : 1-4
- 14 陆进, 樊碧发. 疼痛药物治疗的药理学监护[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019:75-78
- 15 Quilici S, Chancellor J, Lothgren M, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain [J]. *BMC Neurol*, 2009, 9(1) : 6
- 16 Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: Findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(7) :1448-1454
- 17 黄丽, 罗圣平, 谭秋红. 73例普瑞巴林不良反应的文献分析[J]. 安徽医药, 2019, 23(2):421-424
- 18 董敏. 普瑞巴林加巴喷丁卡马西平治疗痛性糖尿病神经病变效果及安全性分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(12) :106-107

(2020-05-20 收稿 2020-07-29 修回)