

中图分类号: R95; R977.1+5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)09-0121-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.09.029



临床药师参与药物致胰岛素自身免疫综合症的诊疗分析*

李敏¹, 尤晓红¹, 计成^{2△}

(1. 江苏省无锡市第九人民医院·江苏省无锡市骨科医院·苏州大学附属无锡九院, 江苏 无锡 214062; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院, 江苏 南京 210008)

摘要:目的 为临床药师参与药物致胰岛素自身免疫综合征(IAS)的诊疗提供参考。方法 临床药师通过分析药学查房中3例典型IAS病例的治疗经过,总结诊疗流程。结果 与临床医师积极有效沟通后,临床药师的建议被采纳,药源性疾病得到及时诊断,提高了药物治疗的有效性。同时,形成了较完整的IAS诊疗流程,建立了致IAS的药品目录。结论 药物致IAS为较罕见的药源性疾病。含巯基类药物如甲巯咪唑、丙硫氧嘧啶、硫辛酸等为常见致IAS药物,代谢可生成巯基类药物氢氯吡格雷、泮托拉唑、雷贝拉唑等,也易致IAS。临床药师参与药物致IAS的诊疗,能提高临床救治效果,降低药品不良反应的危害,保障患者安全用药。

关键词:临床药师;胰岛素自身免疫综合征;药学服务;诊疗流程

Clinical Pharmacists' Participation in the Diagnosis and Treatment of Drug - Induced Insulin Autoimmune Syndrome

LI Min¹, YOU Xiaohong¹, JI Cheng²

(1. Wuxi Ninth People's Hospital · Wuxi Orthopedic Hospital · Wuxi Ninth Hospital Affiliated to Soochow University, Wuxi, Jiangsu, China 214062; 2. The Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu, China 210008)

Abstract: Objective To provide a reference for clinical pharmacists to participate in the diagnosis and treatment of drug - induced insulin autoimmune syndrome (IAS). **Methods** Clinical pharmacists summarized the diagnosis and treatment process by analyzing the treatment process of three typical IAS cases in pharmaceutical ward rounds. **Results** After active and effective communication with clinical physicians, the suggestions of clinical pharmacists were adopted, and drug - induced diseases were timely diagnosed, which improved the effectiveness of drug treatment. Meanwhile, a relatively complete diagnosis and treatment process of IAS has been formed, and a drug catalog for IAS has been established. **Conclusion** Drug - induced IAS is a relatively rare drug - induced disease. Sulfhydryl - containing drugs such as methimazole, propylthiouracil, and lipoic acid are common drugs that induce IAS, and they can be metabolized to produce sulfhydryl drugs such as hydrochloropyridogrel, pantoprazole, rabeprazole, etc., which are also easy to induce IAS. Clinical pharmacists' participation in the diagnosis and treatment of drug - induced IAS can improve the clinical treatment effect, reduce the harm of adverse drug reactions, and ensure medication safety for patients.

Key words: clinical pharmacist; insulin autoimmune syndrome; pharmaceutical care; diagnosis and treatment process

胰岛素自身免疫综合征(IAS)是由血中非外源性的胰岛素诱导产生的高浓度免疫活性胰岛素及高效价胰岛素自身抗体(IAA)而引起的反复自发性低血糖,治疗不及时易危及患者性命^[1-4]。导致IAS的因素主要有合并疾病、药物、病毒感染等,同时与HLA-DR4等位基因密切相关。IAS治疗方案包括调整饮食结构、病因治疗、免疫抑制治疗。已报道的IAS主要由药物引起,临床药师参与救治,及时找到相关致病药物,可快速准确找到病因。IAS作为一种罕见疾病,尚无公认的临床治疗指南,其诊断流程如下。1)诊断为低血糖。表现为Whipple三联征,即发作性低血糖、血糖 < 2.8 mmol/L、口服或静脉输注葡萄糖后症状消失。2)低血糖发作期间测定血清胰岛素和C肽水平,通常血清胰岛素浓度 $>$

1 000 pmol/L。3)检测血清IAA,IAA为确诊IAS的金标准。随着对IAS研究的深入,发现越来越多的药物会导致IAS^[5-6]。为规范IAS的诊疗,我院成立临床药师工作小组,由内分泌专业临床药师、内分泌科医师、内分泌科专科护士组成,由临床药师负责主要工作。本研究中报道了临床药师参与的3例典型病例的诊疗情况,为IAS的诊疗提供参考。现报道如下。

1 临床药师参与IAS的诊疗流程

详见图1。

2 3例典型病例诊疗分析

2.1 提供罕见药品不良反应(ADR)信息,参与药源性疾病诊治

病例资料:患者1,男,71岁,因“间断头晕、心慌

*基金项目:江苏省研究型医院学会精益化用药-石药专项科研基金项目[JY202041];广东省药学会研究基金项目[2020ZX03];2021年度南京鼓楼医院临床研究专项基金培育项目[2021-LCYJ-PY-33]。

第一作者:李敏,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学与医疗机构药事管理,(电子信箱)lixiaomin1991@163.com。

△通信作者:计成,男,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学与医疗机构药事管理,(电子信箱)getcct@sina.com。

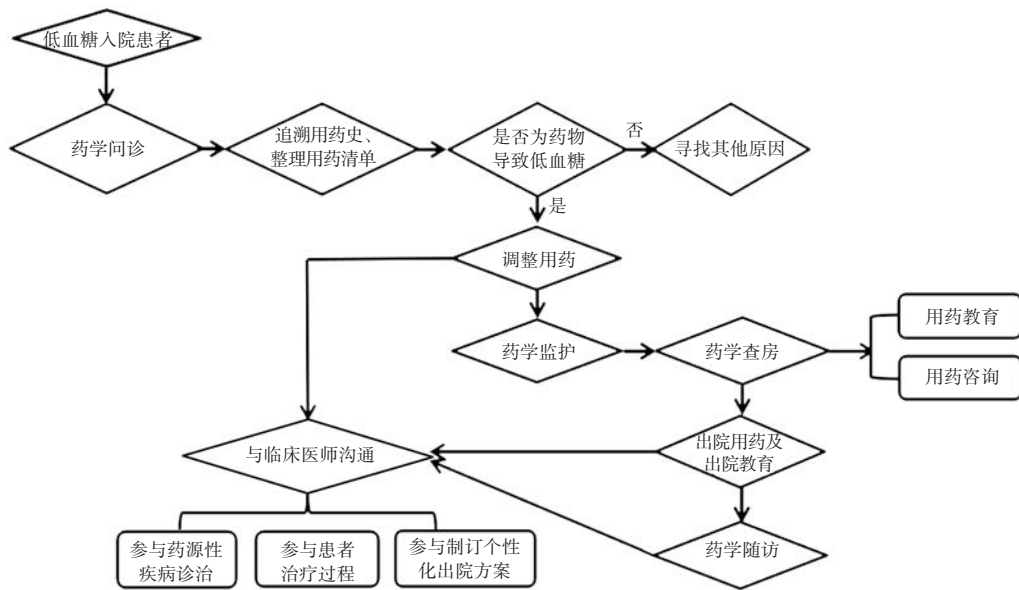


图1 临床药师参与IAS的诊疗流程

Fig. 1 Diagnosis and treatment process of IAS that clinical pharmacists participated in

40余天”于2021年10月9日入院。3个月前因护胃治疗,开始口服雷贝拉唑钠肠溶片;40d前出现低血糖症状,后反复发作,以“低血糖症”收治内分泌科。入院诊断:低血糖症;冠状动脉粥样硬化性心脏病;高血压3级(极高危);脑梗死个人史。入院第1天,完善相关检查,明确病因,予降压、调脂对症治疗。入院第3天,加用雷贝拉唑钠肠溶片护胃治疗,出现低血糖反复发作,血糖低至1.83 mmol/L,辅助检查示:IAA阳性、胰岛素>1000 mIU/mL,诊断为IAS。入院第5天,临床药师追溯患者用药史,判断是否为药物导致的低血糖。排除其他因素后,怀疑是由雷贝拉唑钠肠溶片导致IAS,与临床医师沟通后,建议停用雷贝拉唑钠肠溶片,改用法莫替丁片护胃治疗,若出现反复发作严重低血糖则加用醋酸泼尼松片抑制免疫治疗。临床医师采纳建议,更换治疗方案。动态血糖分析显示,未出现低血糖。入院第8天,患者血糖平稳,未再出现低血糖,予出院。

临床药师处置分析:临床药师及时发现治疗药物的罕见ADR,及时做出了药源性疾病诊断,为临床提供诊疗信息。追溯患者用药史,发现患者服用雷贝拉唑钠肠溶片前无低血糖发作,服用2个月余开始出现低血糖症状。排除其他致低血糖因素。患者入院停用雷贝拉唑钠肠溶片,再次服用后出现低血糖症状。临床药师查阅文献,发现质子泵抑制剂(PPIs)可致低血糖^[7-9]。临床药师积极参与IAS的诊疗,可更快、更准确找到病因,特别是对罕见的ADR导致的疾病,并提出有效的治疗方案,可帮助患者尽早脱离低血糖风险。

2.2 参与治疗过程,共同制订治疗方案

病例资料:患者2,男,68岁,因“间断心慌、出汗

1周”于2021年11月12日入院。患者1个月前因抗血小板治疗而服用硫酸氢氯吡格雷片;1周前出现低血糖症状,进食后好转,后多次出现低血糖症状。3d前再次出现低血糖症状,为求进一步治疗入我院,检测血糖1.96 mmol/L。入院诊断:低血糖症;心肌梗死;高血压3级(极高危)。入院第1天,予硫酸氢氯吡格雷片治疗。入院第3天,诊断为IAS。入院第4天,临床药师与临床医师讨论,排除常见低血糖,判断是否为药物导致的低血糖。考虑低血糖发生于患者服用硫酸氢氯吡格雷片1个月后,可能为服用硫酸氢氯吡格雷片引起IAS^[10-13]。临床药师建议:1)停用硫酸氢氯吡格雷片;2)考虑患者既往服用阿司匹林肠溶片出现过胃出血,建议加用护胃药,从小剂量服用阿司匹林肠溶片;3)少食多餐,予高蛋白、高纤维饮食。临床医师采纳建议,完善治疗方案,患者病情逐渐平稳。入院第7天,患者血糖平稳,低血糖未再发作,予出院。

临床药师处置分析:针对病因不明的疾病,了解患者用药史,为临床治疗提供药源性疾病的相关信息,从用药方面提出积极、可行的治疗方案。排除患者服用其他药物因素及相关疾病因素。于1个月前开始服用硫酸氢氯吡格雷片,后出现低血糖症状,停用药物并予积极治疗后血糖平稳,怀疑患者为服用硫酸氢氯吡格雷片导致IAS,建议停药。针对患者既往服用阿司匹林肠溶片致胃出血的不良反应史,临床药师建议阿司匹林肠溶片小剂量开始,同时加用兰索拉唑肠溶片护胃治疗。对患者进行用药教育,出院后随访。

2.3 结合病情需要,参与制订个性化出院方案

病例选择:患者3,女,46岁,因“怕热、心悸、消瘦

半年,反复意识不清1周”于2020年12月29日入院。3个月前因甲状腺功能亢进症(简称甲亢)口服甲巯咪唑片治疗;7d前因意识不清送至当地医院,血糖2.1 mmol/L,入院后停用甲巯咪唑片。后入我院治疗。入院诊断:甲状腺功能亢进(Graves病);低血糖昏迷;IAS。入院第1天,予1500 mL 10%葡萄糖注射液静脉泵入维持血糖,监测血糖。入院第4天,口服葡萄糖耐量试验(OGTT)过程中出现低血糖,血糖最低1.4 mmol/L,立即予60 mL 50%葡萄糖注射液静脉推注,10%葡萄糖注射液静脉泵入治疗,嘱患者进食。入院第7天,血糖平稳,予出院。制订出院方案时,临床药师与临床医师沟通,考虑选用丙硫氧嘧啶片可引起甲亢患者IAS风险,建议行放射性碘¹³¹I治疗。

临床药师处置分析:对于药物致IAS的治疗,在停用致病药物的基础上,临床药师参与制订治疗方案,可避免选用会再次引起IAS的药物,避免再次出现药物致IAS。甲巯咪唑片^[14]和丙硫氧嘧啶片^[15]均可致IAS。建议患者后期行¹³¹I治疗,嘱患者低碳水化合物、高蛋白、高纤维素饮食,少食多餐,且出院后定期随访。

3 临床药师参与IAS诊疗的体会

3.1 关注致IAS药物,为临床提供相关信息

随着对IAS关注度的增加,越来越多导致IAS的药物被发现。以含巯基结构的药物如甲巯咪唑片等最常见,还包括在体内代谢后会生成含巯基结构的化合物如硫酸氢氯吡格雷片^[10-13]、部分PPIs等。服用雷贝拉唑钠肠溶片致IAS十分罕见,全球已报告的PPIs致IAS的病例仅3例,分别为国外报道的泮托拉唑^[7]和奥美拉唑^[8],以及国内报道的埃索美拉唑^[9]。临床药师应关注常用药物导致的罕见不良反应,建立内分泌科常用药物罕见不良反应目录。定期查阅文献,关注常见药物新增罕见不良反应,及时更新目录,在药学查房时注意发现出现的相关不良反应,及时与临床医师沟通。

3.2 建立IAS诊疗流程,提出合理用药方案

目前,IAS诊疗流程并不规范。我院内分泌科临床药师参与常规处理IAS的流程,从入院到出院,全程关注。入院时,对于病因暂不明确的患者,关注用药史,及时发现药物引起的罕见不良反应,与临床医师沟通,参与药源性疾病诊断。治疗过程中,因患者病情需要涉及使用致IAS的药物时,积极寻找可替代治疗方案,避免再次发生药物致IAS;日常药学查房时,进行药学教育,告知患者可能引起IAS的药物,对后续治疗中涉及的相关药物仍需慎用。对患者进行饮食教育,嘱少食多餐,高蛋白、高纤维饮食,以减少低血糖发生风险。出院时,参与患者出院方案制订,进行出院教育;出院后,进行药学随访,关注病情变化。

3.3 发挥药师的药学教育作用,促进安全用药公众化

临床药师是保障公众安全用药的重要环节,要充分发挥主动性,在做好病区工作的基础上,逐步促进从病房到社区的安全、合理用药。1)扎实做好日常药学查房工作。患者入院时,询问用药史,告知药物的正确用法用量、可能引起的不良反应及应对方式;患者住院时进行药学监护,关注治疗指标,提出合理用药方案;患者出院时进行出院教育,告知药物服用注意事项;患者出院后定期随访,关注病情恢复情况。2)定期举办安全用药讲座,宣教内容包括药物、饮食、运动等,特别是药物罕见不良反应,告知患者应定期检测相关指标,一旦出现症状立即就医,以免延误治疗。3)深入社区,以生动有趣、通俗易懂的科普视频进行宣教,促进安全、合理用药公众化。

3.4 结语

导致IAS的相关药物包括以下两类。1)含巯基类药物。包括甲巯咪唑、丙硫氧嘧啶、硫辛酸、亚胺培南、谷胱甘肽、卡托普利、硫普罗宁、青霉胺、乙酰半胱氨酸等,其中以甲巯咪唑最常见。2)本身不含巯基,但代谢可生成巯基类药物,包括氢氯吡格雷、泮托拉唑、雷贝拉唑、利福平、异烟肼等。此外,外源性胰岛素也可导致患者发生IAS,称为外源性胰岛素自身免疫综合征(EIAS),如门冬胰岛素注射液、精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液(50R)、精蛋白生物合成人胰岛素注射液(预混30R)等。

为应对药物导致的IAS,临床药师应注意以下3个方面。1)预防为主。临床药师在日常工作中要关注IAS相关的最新报道,建立导致IAS的药物目录;同时,开展安全用药讲座,提高患者对IAS的认知和判断、鉴别能力,防止因不了解疾病症状及致病因素出现危及生命的后果。2)积极参与治疗过程,建立IAS处理流程。首先,及时追溯患者用药史,判断是否为药物致IAS,帮助临床医师及时找出病因;其次,参与制订治疗方案,与临床医师积极沟通,保障治疗过程中的安全用药。3)关注患者预后。对IAS出院患者定期进行药学随访,告知复查指标,关注最新检查结果。同时,积极关注患者出院后的用药改变,避免再次出现因用药导致IAS。

参考文献

- [1] HIRATA Y. Insulin autoimmune syndrome[J]. Nippon Rinsho, 1973,31(7):2227-2231.
- [2] SEINO S, FU ZZ, MARKS W, et al. Characterization of circulating insulin in insulin autoimmune syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1986,62:64-69.
- [3] 金丽霞,肖建中. 胰岛素自身免疫综合征研究进展[J]. 中华