

· 药物与临床 ·

内分泌科临床药师参与 1 例糖尿病合并高催乳素血症患者的治疗实践

王涛¹, 邓昂² (1. 徐州医学院附属医院药学部, 江苏 徐州 221006; 2. 北京中日友好医院药学部, 北京 100029)

[摘要] **目的** 探讨内分泌科临床药师参与临床药物治疗的工作模式。**方法** 临床药师通过参与 1 例糖尿病合并高催乳素血症患者的治疗, 分析患者血糖控制不佳及高催乳素血症的原因, 提出治疗方案。**结果** 长期服用抗精神病药物可能是患者血糖控制不佳的原因之一。高催乳素血症可能与患者长期服用抗精神病药帕潘立酮缓释片有关, 建议患者转诊精神科, 选用无升高催乳素作用的抗精神病药物治疗。**结论** 临床药师积极参与临床治疗, 能有效提高患者用药的合理性和依从性。

[关键词] 临床药师; 糖尿病; 高催乳素血症; 抗精神病药物

[中图分类号] R969 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2015)02-0167-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.02.020

Clinical practice of an endocrinology clinical pharmacists participating in the treatment of a patient with diabetes and hyperprolactinemia

WANG Tao¹, DENG Ang² (1. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221006, China; 2. Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

[Abstract] **Objective** To explore the working pattern for endocrinology clinical pharmacists participating in clinical drug treatment. **Methods** By participating in the treatment for a patient with diabetes and hyperprolactinemia and analyzing the causes of poor glycemic control and hyperprolactinemia, clinical pharmacists proposed therapeutic regimen. **Results** The long-term psychotropic medication may be one of the reasons why blood glucose of the patient was unsatisfactorily controlled. The patient with hyperprolactinemia may be associated with her longstanding use of paliperidone. The patient was recommended to consult a psychiatrist and switch to an alternative medication which does not cause hyperprolactinemia. **Conclusion** The active participation of clinical pharmacists during clinical drug therapy could improve the medication rationality and compliance of patients with drugs.

[Key words] clinical pharmacist; diabetes; hyperprolactinemia; antipsychotic drug

有临床报道称^[1], 抗精神病药物可增加糖尿病发病率或使原有糖尿病症状恶化, 美国食品药品监督管理局(FDA)于 2003 年 9 月发布了关于非典型抗精神病药可能引起糖尿病的警告。高催乳素血症(HPRL)是由多种原因导致的垂体催乳素(PRL)分泌增加而引发的一种疾病。引起 PRL 升高的原因有生理性因素、病理性因素及药物性因素, 临床常表现为溢乳、闭经或性欲低下等症状, 多见于女性^[2]。本文结合 1 例糖尿病合并高催乳素血症患者, 分析血糖控制不佳及 PRL 升高原因是否与抗精神病用药有关, 为医生提供参考, 也为专科临床药师如何深入临床开展工作提供思路。

1 病例摘要

患者, 女性, 27 岁, 因“口渴、多饮、多尿、体重减轻 3 年, 乏力 7 d”入院。患者有 2 型糖尿病病史 3 年, 此次因糖尿病酮症入院, 予重组人胰岛素注射液 10-8-8 U 三餐前皮下注射。精蛋白锌重组人胰岛素注射液 12 U 睡前皮下注射, 血糖控制稳定后降糖方案调整为格列美脲片 2 mg, qd 及二甲双胍片 500 mg, bid 口服治疗。患者既往有精神分裂症病史 11 年, 长期服用帕潘立酮缓释片 6 mg, qd 治疗。患者诉其服该药后, 月经周期不规律, 月经量极少。住院过程中进行多项激素检查, PRL 水平为 95.80 ng/ml。PRL 节律检查: PRL (6:00) 71.51 ng/ml; PRL (6:15) 62.36 ng/ml; PRL (10:00) 43.70 ng/ml; PRL (10:15) 40.90 ng/ml, 患者 HPRL 诊断明确。同时完善相关检查, 肝肾功能、甲状腺功能正常; 头颅 MRI、子宫附件及甲状腺

[作者简介] 王涛, 主管药师. E-mail: misst2011@126.com

[通讯作者] 邓昂. E-mail: djgly@sina.com

彩超无异常。

2 治疗分析及建议

2.1 抗精神病药物与糖尿病相关性分析及药师建议 患者糖尿病病史 3 年,长期服用抗精神病药帕潘立酮缓释片,该药为非典型抗精神病药物。流行病学调查研究显示^[3,4],非典型抗精神病药可增加高血糖风险。该患者因糖尿病酮症入院,血糖控制不佳原因是否与长期服用非典型抗精神病药物有关?笔者查阅了相关文献,个案报道及回顾性药物流行病学研究均表明,抗精神病药物(包括传统和非典型)与血糖升高或增加糖尿病风险有关,而一些前瞻性研究主要集中于研究非典型抗精神病药物与糖尿病之间的关系,认为非典型抗精神病药物增加糖尿病发病风险更大,其机制是增加体重,而不是对胰岛素抵抗或胰岛细胞功能的直接作用^[5]。有文献报道,氯氮平和奥氮平这类非典型抗精神病药物最易引起体重增加,导致糖尿病发病风险最大^[6]。鉴于非典型抗精神病药物与糖尿病之间的关系,2003 年美国 FDA 要求抗精神病药品制造商修改药品说明书,要求具有糖尿病高风险的精神病患者定期监测血糖^[5]。

目前尚未见帕潘立酮与糖尿病相关的研究报告,而 Lu 等^[7]报道了 1 例精神分裂症患者服用利培酮后发生了糖尿病酮症酸中毒并致死的案例。由于糖尿病本身发病机制复杂,患者此次糖尿病病情恶化,很难用单一原因解释,除了精神病患者用药依从性差之外,长期使用帕潘立酮缓释片可能是导致其血糖控制不佳的原因之一。临床上糖尿病合并使用抗精神病药物的患者不在少数,针对这一类患者,临床药师重点关注的是努力提高患者用药依从性,为患者制订严格的血糖监测计划,维持患者血糖稳定,避免糖尿病病情进一步恶化。首先,精神病患者用药依从性较差,药师加强了对患者及家属有关糖尿病的相关知识教育,使其认识到用药依从性对糖尿病控制的重要性。其次,药师与医生沟通并达成共识,重视抗精神病药物对血糖的影响,为这类患者控制血糖制订严格的管理流程。对已确诊为糖尿病的患者,使用非典型抗精神病药物治疗时应定期监测血糖(每周至少 3 次),及时发现血糖控制是否恶化,任何时候只要发现血糖显著升高,或发现其他躯体性疾病,就应检查尿中酮体;对存在糖尿病危险因素(如肥胖、糖尿病家族史)的患者,如使用非典型抗精神病药物治疗,应在用药前和用药后定期进行空腹血糖监测;对任何服用非典型抗精神病药物的患者均应检查是否存在如多饮、多食、多尿、乏力等症状。

2.2 患者 HPRL 原因分析 PRL 水平升高的常见原因有生理性、病理性及药物性因素。对患者行 PRL 节律检查,PRL 水平仍高于正常值,生理性因素引起的 HPRL 可排除。引起 PRL 升高的常见病理性因素有垂体肿瘤、原发性甲状腺功能减退症、肾衰竭等,该患者甲状腺功能及头颅 MRI 等相关检查均无异常,可排除病理性因素引起的 HPRL。抗精神病药物是引起 PRL 水平升高最常见的药物性因素,作用机制与阻断垂体 D₂ 受体有关^[8]。下丘脑多巴胺是 PRL 释放的抑制因子,多巴胺作用于 D₂ 受体后,抑制 PRL 释放。HPRL 的发生取决于药物对垂体多巴胺受体的阻断程度,而 PRL 水平的升高程度则取决于药物对多巴胺受体的亲和力及脂溶性。抗精神病药物需要透过血-脑屏障才能产生抗精神病作用,而脑垂体位于血-脑屏障之外,抗精神病药物容易到达。一些抗精神病药物,如利培酮的脂溶性低,对垂体多巴胺的亲和力远高于大脑纹状体,因此利培酮导致 HPRL 的概率(72%~100%)高于其他非典型抗精神病药物(33%)^[9,10]。帕潘立酮是利培酮的活性代谢产物 9-羟基利培酮,一篇关于利培酮、帕潘立酮血药浓度与 PRL 相关性的研究报告称,PRL 水平的增高与帕潘立酮的血药浓度相关,而非利培酮^[11]。随后 Melkersson 等^[12]也得出了同样的结论,帕潘立酮血药浓度对 PRL 水平的升高起决定性作用,主要原因在于利培酮与帕潘立酮的药动学不同,利培酮血浆蛋白结合率(77.4%)低于帕潘立酮(90.0%),而帕潘立酮的脂溶性低于利培酮,此外,帕潘立酮的半衰期(20 h)长于利培酮(2~4 h)^[13]。

自 2006 年美国 FDA 批准帕潘立酮上市以来,由其引起 PRL 升高的报道很多。一项双盲安慰剂对照试验发现,服用帕潘立酮缓释片(3 mg 逐渐增量至 15 mg, qd)6 周后,女性患者 PRL 平均水平为 130.1 ng/ml,男性患者为 52.8 ng/ml,而安慰剂组女性患者 PRL 平均水平为 20.8 ng/ml,男性患者为 12.5 ng/ml^[14]。另一项随机临床对照试验荟萃研究报告,帕潘立酮治疗的精神病患者中,有 38.8% 发生 HPRL,女性患者 PRL 水平升高的平均值为(28.9±68.2) ng/ml,男性患者为(10.6±22.9) ng/ml^[15]。本例患者服用帕潘立酮缓释片 6 年,排除 PRL 升高的生理性、病理性因素,HPRL 由帕潘立酮缓释片引起的可能性最大。若患者停用帕潘立酮缓释片,PRL 水平降至正常,再次使用该药引起 PRL 水平再次上升,则可明确 HPRL 由帕潘立酮引起。停药会影响患者病情,弊大于利,故为患者制订安全有效的治疗方案更为重要。

2.3 患者 HPRL 治疗方案的选择 抗精神病药物包括传统和非典型抗精神病药物,传统的抗精神病药物有吩噻嗪类、丁酰苯类、噻吨类,与 D₂ 受体有很高的亲和力,可引起较为显著的 PRL 水平升高。而一些非典型抗精神病药如氯氮平、齐拉西酮、阿立哌唑等无升高 PRL 的不良反应^[16]。患者长期服用帕潘立酮缓释片,PRL 水平升高明显,目前月经周期不规律,月经量极少,可能与 HPRL 所致不良反应有关。临床医生给予患者小剂量溴隐亭(1.25 mg, bid)治疗。溴隐亭是目前国内外治疗 HPRL 的首选药物,作用机制是激活多巴胺受体,改善 HPRL,但溴隐亭的作用机制与抗精神病药物的作用机制相互拮抗,有加重精神病症状的可能^[17]。郭金宏等^[18]报道,溴隐亭对抗精神病药物所致的 HPRL 的有效率为 60%,但有 20% 的患者服用溴隐亭后精神症状加重。因此,多巴胺受体激动剂用于治疗抗精神病药物引起的 HPRL 尚存在争议^[19]。

阿立哌唑为多巴胺受体部分激动剂,多巴胺功能低下时,发挥激动剂作用,多巴胺活动过度时部分减少其传递,是其极少引起 HPRL 的基础。Rocha 等^[20]报道了 1 例女性精神分裂症患者服用帕潘立酮缓释片后,PRL 水平升高至 228~289 ng/ml,加用阿立哌唑(15 mg, qd)1 个月后,PRL 水平降至 47.1 ng/ml。因此,针对该患者 HPRL 治疗方案的选择,临床药师建议停用溴隐亭,患者先转诊精神科,如果不能停用帕潘立酮,可加用小剂量阿立哌唑治疗,避免了多巴胺受体激动剂加重精神病症状的风险。临床医生未采纳药师建议,对患者进行随访,小剂量溴隐亭治疗 2 周后,患者门诊复查 PRL 水平为 41.31 ng/ml,PRL 水平下降不明显,若加大溴隐亭剂量可能会影响患者精神病病情,药师再次建议医生停用溴隐亭,将患者转入精神科调整抗精神病药物,最终医生采纳了药师意见。药师随访患者,2 个月前患者在精神科已调整抗精神病治疗方案,维持帕潘立酮缓释片治疗的基础上加用阿立哌唑 5 mg, qd 治疗,1 个月前 PRL 水平为 25.09 ng/ml,较前下降,患者病情稳定。

3 小结

通过内分泌科临床药师参与 1 例糖尿病合并 HPRL 患者的治疗实践,从药学角度对疾病原因进行分析,查阅相关文献资料,为患者制订个体化监护计划,并提出合理的治疗方案,提高了患者的用药安全性和依从性。内分泌科 PRL 水平增高患者较常见,针对此类患者,临床药师应如何开展工作,笔者提出以下几点建议:首先,作为一名专科临床药师,

对引起 PRL 增高的常见药物进行总结,任何能减少多巴胺以及直接刺激催乳素细胞的药物均可使 PRL 升高^[16, 21]。进一步归纳总结内分泌科常见药物所致的药源性疾病,如药源性低钾血症、高钾血症、影响血糖调节的药物等,并将结果反馈至临床。其次,每日查房前,药师对患者进行医嘱审核时,重点关注此类药物,对长期使用这类药物的患者做好记录,在查房过程中,针对具体患者积极与临床医生交流,引起医生的高度重视。最后,药师筛选出需要重点监护的患者,与临床医生共同制订治疗计划,药师全程参与监护,密切关注患者病情变化,出院后定期随访患者。以上几点建议希望能为内分泌科临床药师开展药学服务时提供帮助,也希望为其他科室的临床药师开展工作时提供一点新思路。

【参考文献】

- [1] 黎燕, 罗维肖. 非典型抗精神病药与糖尿病关系的研究[J]. 临床精神医学杂志, 2002, 12(5):299-300.
- [2] 林琳, 瞿发林. 抗精神病药所致高催乳素血症的防治进展[J]. 实用药物与临床, 2010, 13(4):290-292.
- [3] 牟晓东, 张志. 抗精神病药物治疗与血糖调节紊乱[J]. 国外医学精神病学分册, 2004, 31(2):86-88.
- [4] 姜素琴, 杨广声, 钱东丽. 抗精神病药物引起血糖升高 135 例[J]. 医药导报, 2006, 25(10):1009.
- [5] Holt RI, Peveler RC. Association between antipsychotic drugs and diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2006, 8(2):125-135.
- [6] Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature[J]. J Clin Psychiatr, 2001, 62 (Suppl 7): 22-31.
- [7] Lu CH, Yan YH. Risperidone-associated newly diagnosed diabetes and fatal diabetes ketoacidosis in a young schizophrenic patient[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2009, 83(2):e66-67.
- [8] Bostwick JR, Guthrie SK, Ellingrod VL. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia[J]. Pharmacotherapy, 2009, 29(1):64-73.
- [9] Kapur S, Langlois X, Vinken P, et al. The differential effects of atypical antipsychotics on prolactin elevation are explained by their differential blood-brain disposition: a pharmacological analysis in rats[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2002, 302(3):1129-1134.
- [10] Staller J. The effect of long-term antipsychotic treatment on prolactin[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2006, 16(3):317-326.
- [11] Knegtering R, Baselmans P, Castelein S, et al. Predominant role of the 9-Hydroxy metabolite of risperidone in elevating blood prolactin levels[J]. Am J Psychiatr, 2005, 162(5):1010-1012.
- [12] Melkersson KI. Prolactin elevation of the antipsychotic risperidone is predominantly related to its 9-hydroxy metabolite[J]. Hum Psychopharmacol, 2006, 21(8):529-532.
- [13] Citrome L. Paliperidone: quo vadis? [J]. Int J Clin Pract,

2007, 61(4):653-662.

- [14] Meltzer HY, Bobo WV, Nuamah IF, *et al.* Efficacy and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia: pooled data from three 6-week, placebo-controlled studies[J]. *J Clin Psychiatr*, 2008, 69(5): 817-829.
- [15] Einarson TR, Hemels ME, Nuamah I, *et al.* An analysis of potentially prolactin-related adverse events and abnormal prolactin values in randomized clinical trials with paliperidone palmitate[J]. *Ann Pharmacother*, 2012, 46(10):1322-1330.
- [16] Molitch ME. Drugs and prolactin[J]. *Pituitary*, 2008, 11(2): 209-218.
- [17] Bankowski BJ, Zacur HA. Dopamine agonist therapy for hyperprolactinemia[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2003, 46(2):

349-362.

- [18] 郭金宏,曹长安. 溴隐亭治疗抗精神病药物致高泌乳素血症的临床研究[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2003, 3(3): 244.
- [19] Lee MS, Song HC, An H, *et al.* Effect of bromocriptine on antipsychotic drug-induced hyperprolactinemia: eight-week randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter study[J]. *Psychiatr Clin Neurosci*, 2010, 64(1):19-27.
- [20] Rocha FL, Hara C, Ramos MG. Using aripiprazole to attenuate paliperidone-induced hyperprolactinemia[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr*, 2010, 34(6):1153-1154.
- [21] 魏桂林,徐小薇,李大魁. 药物与高催乳素血症[J]. *药物不良反应杂志*, 2000, 2(2):73-75.

[收稿日期] 2014-02-17 [修回日期] 2014-09-22

[本文编辑] 李睿旻

(上接第 109 页)

- [16] Ishida T, Ichihara M, Wang X, *et al.* Spleen plays an important role in the induction of accelerated blood clearance of PEGylated liposomes[J]. *J Control Release*, 2006, 115(3): 243-250.
- [17] Lu W, Wan J, She Z, *et al.* Brain delivery property and accelerated blood clearance of cationic albumin conjugated pegylated nanoparticle[J]. *J Control Release*, 2007, 118(1):38-53.
- [18] Park K. To PEGylate or not to PEGylate, that is not the question[J]. *J Control Release*, 2010, 142(2): 147-148.
- [19] Cukierman E, Khan DR. The benefits and challenges associated with the use of drug delivery systems in cancer therapy[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(5): 762-770.
- [20] Grantab R, Sivanathan S, Tannock IF. The penetration of anticancer drugs through tumor tissue as a function of cellular adhesion and packing density of tumor cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(2): 1033-1039.
- [21] Netti PA, Berk DA, Swartz M A, *et al.* Role of extracellular matrix assembly in interstitial transport in solid tumors [J].

Cancer Res, 2000, 60(9): 2497-2503.

- [22] Brown E, Mckee TD, Tomaso ED, *et al.* Dynamic imaging of collagen and its modulation in tumors in vivo using second-harmonic generation[J]. *Nat Med*, 2003, 9(6): 796-800.
- [23] Ramanujan S, Pluen A, Mckee TD, *et al.* Diffusion and convection in collagen gels: implications for transport in the tumor interstitium[J]. *Biophys J*, 2002, 83(3): 1650-1660.
- [24] Alexandrakis G, Brown E, Tong RT, *et al.* Two-photon fluorescence correlation microscopy reveals the two-phase nature of transport in tumors[J]. *Nat Med*, 2004, 10(2): 203-207.
- [25] Ernsting MJ, Murakami M, Roy A, *et al.* Factors controlling the pharmacokinetics, biodistribution and intratumoral penetration of nanoparticles[J]. *J Control Release*, 2013, 172(3): 782-794.
- [26] Damia G, D'Incalci M. Contemporary pre-clinical development of anticancer agents-what are the optimal preclinical models[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(16): 2768-2781.

[收稿日期] 2014-01-14 [修回日期] 2014-09-23

[本文编辑] 李睿旻

(上接第 149 页)

本实验结论大蒜素抑菌效果优于红霉素和环丙沙星,与国外报道有差异^[2]。大蒜素粗提取物的含量测定参照《中华人民共和国药典(一部)》2010年版^[8],含二烯丙基三硫化物不含二烯丙基一硫和二硫化物,而国外资料没有明确提出其成分,所用菌株是否存在差异。另外,我国自古以来常以大蒜作为调料和食品(如甜蒜),能否产生细菌抗药性,值得进一步研究。

【参考文献】

- [1] Cavallito CJ, Bailey JH. Allicin, the antibacterial principle of *Allium sativum*. I. isolation, physical properties, and antibacterial action[J]. *Am Chem Soc*, 1944, 66(11):1950.
- [2] Lu X, Samuelson DR, Rasco BA, *et al.* Antimicrobial effect of diallyl sulphide on *Campylobacter jejuni* biofilms[J]. *J*

Antimicrob Chemother, 2012, 67(8):1915-1926.

- [3] 骆海明,陈倩. 弯曲菌种冷冻保存及复苏方法研究[J]. *中国食品卫生杂志*, 2007, 19(6):518.
- [4] 韩新锋,刘书亮,张晓利,等. 鸡肉空肠弯曲杆菌的分离鉴定及耐药性分析[J]. *中国人兽共患病学报*, 2012, 28(1):31.
- [5] Clinical and Laboratory Standards Institute. Approved standard M07-A8 methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically [S]. 8th ed. Villanova, PA:NCCLS, 2009, 29(2).
- [6] 孙长贵,曾向铭,杨燕. 肉汤稀释法酵母菌药物敏感性试验及质量控制介绍[J]. *江西医学检验*, 2007, 25(1):57.
- [7] 陈振华,刘文恩. 碳青霉烯酶研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2010, 31(6):848.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2010年版一部[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2010:23.

[收稿日期] 2014-03-03 [修回日期] 2014-09-24

[本文编辑] 李睿旻