

上消化道出血合并痛风急性发作患者的用药监护

叶青林¹ 丁小莹² 李坤¹ 王晓倩¹ 刘莹¹ 孙建华¹

(1. 中国人民解放军陆军第 83 集团军医院药械科 河南新乡 453000; 2. 新乡市中心医院消化内科)

摘要 临床药师对 1 例上消化道出血合并痛风急性发作患者实施药学监护,发现药品不良反应及治疗矛盾,发现质子泵抑制剂很可能是导致痛风急性发作的主要原因,协助医师分别调整上消化道出血和痛风的治疗方案,并为患者提供药学监护和用药教育,体现了临床药师在临床治疗与合理用药方面发挥积极作用的优势。

关键词 痛风;上消化道出血;质子泵抑制剂;别嘌醇;曲马多;用药监护

中图分类号:R97 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2020)03-0186-04

Pharmaceutical Care for Upper Gastrointestinal Bleeding Accompanied by Acute Episode of Gout

Ye Qinglin¹, Ding Xiaoying², Li Kun¹, Wang Xiaoqian¹, Liu Ying¹, Sun Jianhua¹

1. Department of Drugs and Equipment, the Hospital of the PLA 83th Army, Xinxiang 453000, Henan, China;

2. Department of Gastroenterology, Xinxiang Central Hospital

ABSTRACT Through the pharmaceutical care for one patient with upper gastrointestinal bleeding complicated with acute episode of gout, clinical pharmacists found the drug adverse reactions and contradictions in drug treatment, and assisted physicians in solving the problems. In the process of pharmaceutical care for the patient, clinical pharmacists found the proton pump inhibitor (PPI) was likely to be the main reasons leading to the acute episode of gout, helped physician adjust the treatment plan of upper gastrointestinal bleeding and acute episode of gout, and provided pharmaceutical care and medication education for the patient. The case showed that clinical pharmacists could play a positive role in promoting rational medication, solving the treatment contradictory, finding adverse drug reactions.

KEY WORDS Gout; Upper gastrointestinal bleeding; Proton pump inhibitor; Allopurinol; Tramadol; Pharmaceutical care

上消化道出血是指屈氏韧带以上的消化道,包括食管、胃、十二指肠、胆管和胰管等病变引起的出血,可分为非静脉曲张性出血和静脉曲张性出血两类。其中,导致非静脉曲张性出血常见的病因为胃十二指肠溃疡(20%~50%)^[1]。近年来,非甾体抗炎药(NSAIDs)、阿司匹林或其他抗血小板聚集药物逐渐成为上消化道出血的重要病因^[2],主要治疗药物包括质子泵抑制剂(PPI)、H₂受体阻断药(H₂RA)、止血药物、生长抑素及其类似物、血管升

压素等。对于有痛风病史的上消化道出血患者,应用PPI会诱发痛风急性发作^[3],主要表现为关节刺痛,受累关节及周围组织红肿热痛和功能受限。而NSAIDs在治疗痛风的过程中可能会加重上消化道出血。因此,两者在治疗上存在相互矛盾。本文报道1例上消化道出血合并痛风急性发作患者,临床药师参与该患者的药物治疗过程,在患者痛风急性发作后给予治疗建议,并进行用药监护。同时,通过查阅资料,发现药品不良反应,为此类疾病的诊疗提

供一定的经验。

1 病例概况

患者,男,65岁,体重70 kg,主诉“黑便伴间断腹痛3月余”,偶有上腹痛,无明显规律,无腹胀、腹泻、便秘,无头晕、乏力、无心慌等,未予特殊处理,现为明确诊断于2017年4月7日收入消化内科。门诊胃镜提示:反流性食管炎、糜烂性胃炎、十二指肠溃疡、幽门螺杆菌(*Hp*)++。患者既往多年痛风病史,间断口服双氯芬酸钠肠溶胶囊治疗,仍有间断下肢疼痛,否认其他病史,对“新诺明、磺胺类”可疑过敏。发病以来,精神尚可,体力、食欲、睡眠均正常,体重无明显变化。入院体检:T 36.7℃,P 84次/min,R 20次/min,BP 120/80 mmHg;腹软,无压痛及反跳痛,无液波震颤,墨菲征(-),移动性浊音(-),肝区叩击痛(-),双肾叩击痛(-)。肠鸣音正常(3次/min)。辅助检查提示,心电图:①窦性心律;②ST段稍改变。生化检查:WBC $6.21 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,N 67.20%,RBC $3.87 \times 10^{12} \cdot L^{-1} \downarrow$,Hb $105.0 g \cdot L^{-1} \downarrow$,Plt $365 \times 10^9 \cdot L^{-1} \uparrow$;AST $14 U \cdot L^{-1} \downarrow$,白蛋白(Alb) $38.4 g \cdot L^{-1} \downarrow$;血清胱抑素C $1.64 mg \cdot L^{-1} \uparrow$,尿酸 $586 \mu mol \cdot L^{-1} \uparrow$ 。粪便潜血:阳性。入院诊断:①上消化道出血;②十二指肠溃疡;③糜烂性胃炎;④反流性食管炎;⑤痛风。

2 治疗经过与药学监护

患者入院后给予注射用奥美拉唑 40 mg qd 抑制胃酸分泌,给予0.9%氯化钠注射液 500 ml+维生素C 2 g+维生素B₆ 200 mg+10%氯化钾 10 ml 补液及补充电解质。给予根除 *Hp* 的四联方案:奥美拉唑肠溶胶囊 20 mg bid+复方铝酸铋胶囊 3 粒 tid+阿莫西林胶囊 1 g bid+盐酸左氧氟沙星胶囊 0.2 g bid;同时给予康复新液 10 ml tid 治疗胃痛出血,胃、十二指肠溃疡。药师查房过程中发现,医师给予注射用奥美拉唑同时给予奥美拉唑肠溶胶囊属于重复用药,告知医师根除 *Hp* 方案无需额外增加口服抑酸药,医师同意药师观点,停用奥美拉唑肠溶胶囊。

入院第3天,血常规:RBC $3.45 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$,Hb $94 g \cdot L^{-1}$,较前有所下降,提示上消化道出血并未停止。因患者夜间出现反酸、烧心等症状,睡前加用泮托拉唑肠溶片 40 mg qn。药师认为,夜间“酸突破”,宜选用 H₂RA,鉴于法莫替丁抑制夜间酸突破的作用最强,建议选用。医师采纳意见,给予患者法莫替丁片 20 mg,po,qn。

入院第7天,患者出现右膝关节、踝关节及右拇趾红肿及疼痛,查血尿酸 $579 \mu mol \cdot L^{-1} \uparrow$,结合患者既往病史及检验指标,诊断为痛风急性发作。给予碳酸氢钠注射液 3 g,ivd qd+别嘌醇片 0.1 g,po,tid。考虑患者存在上消化道出血,因此暂未给予止痛药物。但患者诉夜间疼痛难忍,难以入眠,自行间断服用双氯芬酸钠肠溶胶囊,但疼痛未得到完全缓解。考虑 NSAIDs 可能加重上消化道出血,药师建议使用弱阿片类镇痛药物如曲马多缓释片镇痛治疗,但该药没有抗炎作用。医师采纳药师意见,给予盐酸曲马多缓释片 0.1 g,po,qn,患者夜间疼痛有所缓解。药师认为,痛风急性发作期不宜使用别嘌醇,医师考虑先观察疗效,未予采纳。

入院第11天,患者大便颜色较前发黑,考虑活动性出血,给予冰0.9%氯化钠溶液 100 ml+去甲肾上腺素注射液 6 g 分次口服,q8h。患者血红蛋白较前稍回升至 $88 g \cdot L^{-1}$,考虑止血治疗有一定效果。

入院第17天,患者停用阿莫西林胶囊、盐酸左氧氟沙星胶囊,继续使用抑酸药和保护胃黏膜药物入院第17~25天血常规提示患者 Hb 变化不明显,大便潜血仍阳性,T、P、BP 等生命体征平稳,考虑缓慢出血可能。因患者病情稳定,经上级医师同意,允许出院。

患者治疗期间药物治疗方案见表1,住院期间 RBC 与 Hb 水平变化见图1、图2。

表1 患者主要药物治疗方案

药品	用法用量	给药时间
注射用奥美拉唑	40mg, ivd, bid	d1~d10
奥美拉唑肠溶胶囊	20mg, po, bid	d1~d4
泮托拉唑肠溶片	40mg, po, qn	d2~d3
复方铝酸铋胶囊	3粒, po, tid	d1~d2
法莫替丁片	20mg, po, qn	d3~d4
	20mg, po, bid	d10~d21
铝碳酸镁片	1g, po, tid	d4~d21
胃铋镁颗粒	1袋, po, tid	d17~d19
阿莫西林胶囊	1g, po, bid	d1~d17
盐酸左氧氟沙星胶囊	0.2g, po, bid	d1~d17
0.9%氯化钠注射液 500ml +维生素C+维生素B ₆	2g+0.2g, ivd, qd	d2~d21
云南白药胶囊	0.5g, po, tid	d1~d21
冰0.9%氯化钠溶液+去甲肾上腺素注射液	6mg, po, q8h	d10~d11
	6mg, po, q8h	d17~d21
碳酸氢钠注射液	3g, ivd, qd	d7~d9
碳酸氢钠片	0.9g, po, tid	d9~d21
别嘌醇片	0.1g, po, tid	d9~d21
盐酸曲马多缓释片	0.1g, po, qn	d19~d21

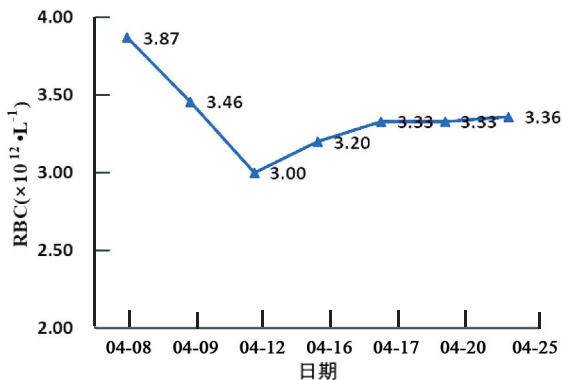


图1 患者住院期间 RBC 变化情况

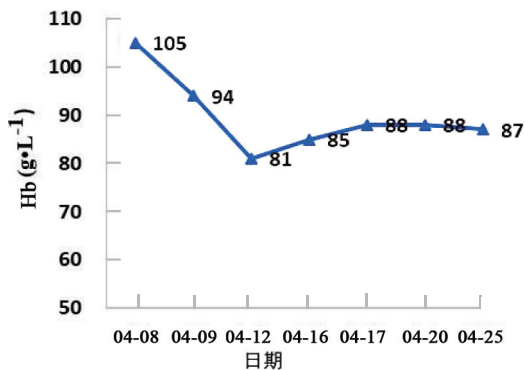


图2 患者住院期间 Hb 水平变化

3 用药分析与监护

3.1 上消化道出血的治疗方案分析

根据急性非静脉曲张性上消化道出血 (AN-VUGIB) 指南^[4], 应根据病情及循证医学原则行个体化救治, 主要包括: ①出血征象的监测; ②液体复苏; ③止血措施。止血措施包括: 使用抑酸药、内镜下止血措施、手术治疗等。由于患者入院时症状体征未达到输血指征, 未进行输血。根据指南, PPI 的抑酸效果明显优于 H_2RA , Blatchford 评分系统^[8] 提示为低危患者, 因此给予注射用奥美拉唑 40 mg bid 较为合理。入院之初, 药师建议给予冰 0.9% 氯化钠溶液+去甲肾上腺素 6mg 分次口服, 医师考虑出血情况并不严重, 暂未采纳。但患者入院第 3 天粪便潜血+, Hb $94 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, 入院第 6 天粪便潜血+, Hb $81 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。提示慢性出血不止。药师继续建议给予冰 0.9% 氯化钠溶液+去甲肾上腺素 6 mg 分次口服, 医师采纳意见, 同时继续给予注射用奥美拉唑 40 mg bid。此后患者 RBC 和 Hb 水平逐渐升高, 提示出血情况逐步好转, 治疗有效。

3.2 根除 H_p 方案及抑酸药使用的合理性分析

最新共识^[5]指出, H_p 感染是消化性溃疡的主要病因, 不管溃疡是否活动以及是否有并发症史, 均应

检测和根除 H_p 。推荐经验性铋剂四联治疗方案疗程为 10 d 或 14 d, 并且倾向于尽可能将疗程延长至 14 d。此病例的根除方案是奥美拉唑肠溶胶囊 20 mg bid+复方铝酸铋胶囊 3 粒 tid+阿莫西林胶囊 1 g bid+盐酸左氧氟沙星胶囊 0.2 g bid, 疗程 17 d。在此方案中, 复方铝酸铋胶囊会导致大便颜色发黑而干扰便血的判断, 其与喹诺酮类合用可使两者活性均降低, 需间隔 2~3 h 使用。而盐酸左氧氟沙星胶囊不良反应较多, 如恶心、呕吐、结晶尿、关节疼痛等, 能够导致结晶尿和肾毒性。该患者诊断为上消化道出血合并痛风急性发作, 不宜选用盐酸左氧氟沙星胶囊。若换用其他胃黏膜保护药, 如铝碳酸镁片, 则根除 H_p 的作用不及铋剂。与非铋剂治疗方案相比, 选择含铋剂的四联方案有下列优势^[5]: 铋剂不耐药, 铋剂短期应用安全性高, 治疗失败后抗菌药物选择余地大。因此, 经验治疗根除 H_p 应尽可能应用铋剂四联方案。根据《2018 年急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南》, 对出血病因明确者, 为提高疗效、防止复发, 应采取针对原发病的病因治疗。如 H_p 阳性的消化性溃疡患者, 应予 H_p 根除治疗及抗溃疡治疗, 根除治疗应在出血停止后尽早开始。因此, 药师认为可在患者病情好转出院后再行根除 H_p 方案。同时, 疗程达 17 d 有些偏长。

该患者在入院时同时使用了注射用奥美拉唑+奥美拉唑肠溶胶囊+泮托拉唑肠溶片。药师分析, 奥美拉唑的注射剂型和口服剂型没有必要同时使用, 选用注射用奥美拉唑的同时可以不用口服奥美拉唑肠溶胶囊。患者自诉夜间存在反酸、烧心的情况, 故而医师加用泮托拉唑肠溶片。药师认为, 可以选用 H_2RA , 其对夜间基础胃酸分泌抑制的作用较强, 能够控制反酸、烧心症状, 晚餐服用一次 H_2RA 可促进十二指肠溃疡的愈合^[6], 因此可以选用抑酸作用更强的法莫替丁 20 mg qn, 医师采纳意见。

3.3 痛风急性发作的原因分析

文献报道, PPI 不仅能够引起有痛风史患者痛风性关节炎急性发作, 而且还能够引起痛风性关节炎初次发作^[7,8]。痛风性关节炎急性发作多在用药后 3~11 d 内发生, 且均为男性, 但其发病机制尚不清楚, 也无法确定用药是否与用药剂量及给药途径有关。其初始高尿酸血症及酸性尿可能与使用 PPI 后痛风性关节炎急性发作有关。可能的具体机制是, PPI 可能在特定条件下通过抑制肾脏 $\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶引起肾脏微环境酸碱失衡, 使尿酸排泄减少, 也可能与消化道出血时血容量不足有关, 而且可能与肾脏调节能力受

损协同作用进一步诱发痛风性关节炎急性发作^[9]。另外,此患者在入院之初的3~4 d内,同时使用过多的PPI也可能是导致痛风急性发作的原因之一,但目前尚缺乏相应的证据支持。

3.4 治疗痛风的方案探讨

患者于入院第7天出现痛风急性发作,医师给予的治疗方案是:0.9%氯化钠注射液100 ml+碳酸氢钠注射液3 g,ivd,qd,碳酸氢钠片0.9 g tid+别嘌醇片0.1 g tid。指南^[10]指出,痛风急性发作期,推荐首选NSAIDs缓解症状;对NSAIDs有禁忌证的患者,建议单独使用低剂量秋水仙碱(1.5~1.8 mg·d⁻¹)。该患者使用碳酸氢钠碱化尿液,可以促进尿酸的排泄,但是患者目前关节疼痛较重,需进行镇痛治疗,因此降尿酸治疗并不是首选治疗方式,应首选镇痛、抗炎治疗。别嘌醇作为抑制尿酸合成的药物,不能控制痛风性关节炎的急性炎症症状,不能作为抗炎药使用。因为本品促使尿酸结晶重新溶解时可再次诱发并加重关节炎急性期症状。同时本品必须在痛风性关节炎的急性炎症症状消失后(一般在发作后两周左右)方开始应用。故药师认为,给予别嘌醇片不适宜,可选择NSAIDs或低剂量秋水仙碱进行镇痛抗炎治疗。但患者存在十二指肠溃疡伴慢性出血,即使推荐选择性环氧合酶2抑制剂如塞来昔布、艾瑞昔布等,对于活动性消化性溃疡也是禁忌,因此,存在治疗矛盾,增加药物的选择难度。韦琪等^[11]比较单用塞来昔布胶囊(0.1 g bid)和小剂量秋水仙碱(0.5 mg bid)联合塞来昔布(0.1 g bid)的疗效,结果显示,联合用药组的总有效率明显高于对照组($P<0.05$),且两组药品不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。提示小剂量秋水仙碱联合塞来昔布可缓解临床症状,提高治疗效果,而且不会增加不良反应。因此药师建议,可选择低剂量的秋水仙碱(1.5~1.8 mg·d⁻¹),其虽有胃肠道不良反应,如腹痛、腹泻、呕吐及食欲不振等,但活动性消化道溃疡或出血不是禁忌证,仅长期服用者可出现严重的出血性胃肠炎。因存在加重患者的出血风险,因此医师未予采纳。考虑到PPI可能是导致患者痛风急性发作的原因,因此,药师建议停用注射用奥美拉唑,将法莫替丁改为20 mg,po,bid,医师同意。患者夜间疼痛难忍,建议加用曲马多缓释片,医师采纳,患者诉夜间疼痛缓解明显。

4 小结

该患者以上消化道出血而入院,但住院过程中出现痛风急性发作。治疗过程中,存在药物选择上的矛盾,即PPI的使用与痛风急性发作的矛盾,以及治疗痛风的药物与上消化道出血之间的矛盾。临床药师通过查阅资料发现PPI能够导致痛风急性发作,并通过建议改用H₂RA而解决痛风症状继续加重的问题。通过避免使用NSAIDs和加用曲马多缓释片而避免上消化道出血病情加重,同时也缓解了患者的疼痛症状。整个治疗过程中,临床药师协助医师解决临床上的治疗矛盾,制定合理的给药方案,监护患者用药,发现及分析药品不良反应,促进了合理用药,实现临床药师的价值。

参 考 文 献

- 1 中国医师协会急诊医师分会. 急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识[J]. 中国急救医学, 2015, 35(10): 865-873
- 2 中华医学会消化内镜学分会. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南[J]. 中华消化杂志, 2015, 35(12): 793-798
- 3 宋慧琴, 何文芳, 李睿, 等. 上消化道出血合并痛风急性发作的临床分析[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(7): 15-17
- 4 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2018年,杭州)[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(8): 571-578.
- 5 刘文忠, 谢勇, 陆红, 等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 胃肠病学, 2017, 22(6): 346-360
- 6 杨宝峰, 苏定冯. 药理学[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社, 2008:324
- 7 吴雄健, 刘洪荣, 谢军. 奥美拉唑致急性痛风1例[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(4): 315
- 8 李媛, 高玉强, 姜志, 等. 质子泵抑制剂致痛风复发2例[J]. 中国药物应用与监测, 2016, 13(1): 63-64
- 9 王淑玲, 姜葵, 陈鑫, 等. 质子泵抑制剂诱发痛风性关节炎急性发作病例回顾并可能机制分析[J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(9): 852-856
- 10 中华医学会风湿病学分会. 2016中国痛风诊疗指南[J]. 浙江医学, 2017, 39(21): 1823-1832
- 11 韦琪, 覃玲. 小剂量秋水仙碱联合塞来昔布治疗质子泵抑制剂诱使有痛风病史的上消化道出血患者发生急性痛风性关节炎的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(9): 1196-1200

(2019-07-15 收稿 2019-12-03 修回)