

# 对痛风患者的药学服务

郑 映,朱光辉,鲍仕慧

(温州医学院附属第二医院药剂科,325027)

**[摘要]** 痛风是长期嘌呤代谢障碍,血尿酸持续增高导致尿酸盐结晶沉积,引起组织损伤的临床综合征。急性期治疗药物主要有秋水仙碱、非甾体类抗炎药(NSAIDs)、糖皮质激素等;慢性期治疗药物主要有促尿酸排泄药如丙磺舒、苯磺唑酮、苯溴马隆等,抑制尿酸生成药,降尿酸药物等。药学服务过程中需要注意的问题:①避免血尿酸下降过快;②降尿酸药物在急性发作时不应使用,但正在用药者不必停药;③合用碱性药,以碱化尿液。

**[关键词]** 秋水仙碱;非甾体类抗炎药;糖皮质激素;丙磺舒;药学服务;痛风

**[中图分类号]** R977;R589.7

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2008)09-1123-02

随着人们生活水平的提高及饮食结构的改变,痛风发病率已日渐增加,发病年龄也日趋年轻。目前,我国痛风患病率在一般人群达 0.84%,约有 1 200 万人。痛风和高尿酸血症正日益成为威胁我国人民健康的常见病。为此,重视和加强对痛风患者的药学服务不容迟疑。

## 1 治疗药物

痛风是长期嘌呤代谢障碍,血尿酸持续增高导致尿酸盐结晶沉积,引起组织损伤的一组临床综合征。临床药物治疗能达到的目的是:控制急性发作;纠正高尿酸血症,防止关节炎复发;预防尿酸盐沉积造成的关节破坏、肾脏损害及痛风石的形成。

### 1.1 急性期治疗药物

**1.1.1 秋水仙碱** 最古老的治疗急性痛风的药物之一,它对急性痛风性关节炎有选择性消炎作用,其作用机制是与粒细胞的微管蛋白结合,从而妨碍粒细胞的活动,抑制粒细胞浸润。它不影响尿酸盐的生成、溶解及排泄,因而无降血尿酸作用。秋水仙碱治疗急性痛风适用于肝、肾功能或骨髓功能正常,尤其是非甾体类抗炎药(NSAIDs)禁忌或不能耐受的患者。秋水仙碱用药后 12 h 关节红、肿、热、痛症状即行减轻,48 h 内缓解。秋水仙碱用量参照《英国国家药典》(BNF)的推荐剂量,即:起始剂量 1 mg,继之以每 2~3 h 500 μg 的剂量给药直至疼痛缓解或出现呕吐、腹泻等症状或总剂量达 6 mg;该疗程在 3 d 内不得重复进行。国内某些专家认为 BNF 推荐的剂量和用法不能为我国痛风患者所耐受,我国患者的用法及用量:首日 1.5~3.0 mg,分 2 或 3 次服用,以后 0.5~1.5 mg·d<sup>-1</sup>,分 2 或 3 次服用;连续 7~14 d 为一个疗程。虽然最佳用量尚不能完全统一,但据报道,小剂量秋水仙碱治疗急性痛风具有较好的疗效,不良反应较少见<sup>[1,2]</sup>。

**1.1.2 NSAIDs** 本类药物逐渐成为治疗急性痛风的一线用药,对缓解急性发作期的各项指标都有明确的作用。虽不及秋水仙碱作用迅速,但也有很好的抗炎镇痛作用,且药源充足,不良反应相对较少,是一种很好的替代药物。可选用其中任何一种,一旦症状减轻即逐渐减量,5~7 d 后停用。

**1.1.3 糖皮质激素** 治疗急性痛风有效,但一般只是在患者不能耐受秋水仙碱和 NSAIDs 或有相对禁忌证时使用。应该强调的是,当肾功能不全(血肌酐水平  $\geq 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  或肌酐清除率  $< 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  的患者发作急性痛风时,不应选用秋水仙碱或 NSAIDs,而应选用糖皮质激素)。关节腔内注射也可缓解症状<sup>[3]</sup>。

**1.2 慢性期治疗药物** 痛风的慢性治疗是指坚持抗高尿酸或降低尿酸治疗。治疗的目标是使血尿酸水平降至结晶饱和点 ( $60 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  或  $360 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 以下,有助于减少痛风急性发作。

**1.2.1 促尿酸排泄药** 有丙磺舒、苯磺唑酮、苯溴马隆等。此类药物主要通过抑制近端肾小管对尿酸的重吸收而促进尿酸排泄,适用于血尿酸增高,肾功能尚好,每日尿酸排出不多的痛风患者。最大缺点是能引起尿酸盐晶体在尿路的沉积,引发肾绞痛和肾功能损害。因此应从小剂量开始缓慢增量,同时多饮水,适当碱化尿液,以利尿酸排出,并定期检查肾功能。

**1.2.2 抑制尿酸生成药** 别嘌醇是目前公认的有效减少尿酸生成及减低尿酸水平的药物,价格便宜,应用广泛。尤其适用于血尿酸和 24 h 尿尿酸过多,或有痛风石,或有泌尿系凝结核及不宜用促尿酸排出药者。中度以上肾功能受损者,及(或)尿酸排出过多时,用排尿酸药会造成尿酸盐结晶,加重肾损害,也应选择抑制尿酸生成药。

**1.2.3 新型降尿酸药物** 药用炭片(爱西特)是新型广谱高分子吸附药,作用机制是在肠道内吸附非蛋白氮及尿酸,从肠道排出。研究发现非诺贝特和氯沙坦兼有降尿酸作用,但不主张单独用于慢性痛风患者的治疗。在国外有一些新的降尿酸药物正在进行最后的临床前观察,如 febuxostat<sup>[4]</sup>、奥昔嘌醇<sup>[5]</sup>、尿酸酶、聚乙二醇尿酸酶等。

**1.3 预防痛风急性发作的药物** 降尿酸药物不仅没有抗炎镇痛和治疗急性关节炎的作用,而且还会因为不正确的使用使血尿酸下降过快,促使关节内痛风石表面溶解,形成不溶性结晶而加重炎症反应或关节炎迁移,诱发急性痛风,因而对于反复发作痛风性关节炎的患者,预防性应用秋水仙碱可阻止痛风发作,减轻其严重程度。如果对有痛风石的患者给予降尿酸治疗,而无肾功能受损的证据,可予秋水仙碱维持,不能耐受者选用 NSAIDs,减少急性发作。但也有学者认为预防性治疗可能减少发作但不能减少晶体沉积,反而没有了急性发作的警示,不

**[收稿日期]** 2007-09-29

**[作者简介]** 郑 映(1977-),女,浙江温州人,药师,学士,从事医院药学工作,电话:(0)13757718157,E-mail:wzying222@126.com。

能早期引起患者和医生的足够重视。

## 2 药物不良反应

**2.1 秋水仙碱** 与剂量大小有明显相关性,腹痛、呕吐、腹泻及食欲不振为常见的早期胃肠道不良反应,发生率可达 80%,严重者可造成脱水及电解质紊乱等表现,长期服用者可出现严重的出血性胃肠炎或吸收不良综合征,且发现有肌肉及周围神经病变、骨髓抑制、休克、致畸、肝肾损害等严重不良反应。静脉注射应慎用,以免导致骨髓抑制、肝坏死、肾衰竭、低血压,甚至死亡。如发生呕吐、腹泻等反应,应减小用量,严重者应立即停药;女性患者在服药期间及停药以后数周内不得妊娠;骨髓造血功能不全、严重心脏病、肾功能不全及胃肠道疾病患者慎用。本品毒性大,一旦过量缺乏解救措施,须格外注意药物过量。

**2.2 丙磺舒** 少数患者可见胃肠道反应、皮疹、发热。治疗初期可使痛风发作加重,是由于尿酸盐由关节移出所致。肾功能低下,对磺胺类药过敏者及肾功能不全者禁用。伴有肿瘤的高尿酸血症者,或使用溶解细胞的抗癌药,放射治疗患者,均不宜使用本品,因可引起急性肾病。

**2.3 别嘌醇** 最常见的不良反应为皮肤、黏膜损害,其次为发热、肝肾损害及骨髓抑制等,最严重的不良反应是超敏反应综合征,表现为发热、皮疹、嗜酸粒细胞增高,进行性肾衰竭,甚至致死,虽可见于任何人,但最常见于慢性肾功能不全使用利尿药者。药学人员应该告知患者如出现发热或皮疹应立即停药并就诊。对于各类药疹,可采用抗变态反应疗法,严重者可静脉给予地塞米松等糖皮质激素。对皮肤黏膜等创面应细心护理,防止继发感染。另应定期进行血常规及肝肾功能的检查,根据肾功能进行剂量调整。变态反应轻且必须用药者可通过专科医生进行口服或胃肠外给药脱敏治疗。

**2.4 苯溴马隆** 一般患者对本品耐受性较好,但有时可出现腹泻、胃部不适、恶心等消化系统症状及风团、斑疹、潮红、瘙痒等皮肤过敏症。也有不少痛风患者在初用药阶段,急性关节炎发作更加频繁,肾石症发生率增加,有时出现肾绞痛,偶尔还有急性肾衰竭的病例发生。在欧洲临床研究发现引起爆发性肝炎的危险,已从部分欧洲市场撤出。

**2.5 NSAIDs** 这类药物的不良反应主要是消化性溃疡、出血和穿孔,以及对肾脏、心血管系统和神经系统的损害。近年来还发现一些新的 NSAIDs 药物具有明显的心血管不良反应,这一点也是广大医务工作者应该密切关注。糖皮质激素由于用药时间一般较短,不良反应较少见。

## 3 药物相互作用

慢性乙醇伤害,利尿药,两种抗结核病药(吡嗪酰胺、乙胺丁醇),NSAIDs,小剂量阿司匹林,左旋多巴,烟酸或环孢素等均可使肾小管排泄尿酸减少,抵消降尿酸药物作用。降尿酸药物与尿酸化药同用,可增加肾凝结核形成的可能。丙磺酸与口服降糖药合用可使降糖效应加强。丙磺酸与吡嗪美辛、萘普生、氨苯砜、甲氨蝶呤及磺胺药合用,可使这些药物的血药浓度升

高,毒性加强。丙磺酸与吡嗪美辛合用,可使后者肾小管分泌受抑制,尿中浓度降低。别嘌醇可使硫唑嘌呤、巯嘌呤、抗凝药如双香豆素的血药浓度升高作用加强,应注意调整剂量。别嘌醇不与铁剂同服,与环磷酰胺合用会对骨髓的抑制更明显,与氨基西林合用时皮疹的发生率增多(尤其在尿酸血症患者中)。秋水仙碱可影响消化道中维生素 B<sub>12</sub> 的吸收,可使中枢神经系统抑制药增效,拟交感神经药的反应性加强。

## 4 药学服务过程中应注意的问题

为避免血尿酸下降过快,血尿酸水平波动范围过大而诱发痛风关节炎急性发作,不宜过早应用降尿酸药,应首先考虑非药物降尿酸方法,告诫患者要改变其生活方式如严格低嘌呤饮食,避免摄入含嘌呤丰富的食物(动物内脏、部分海鲜等),保证足够的尿量,纠正尿 pH,戒酒(尤其啤酒),减轻过重的体重,避免过劳,停用某些可以导致血尿酸增高的药物。当血尿酸水平适当下降后,再小剂量应用降尿酸药,同时治疗初期应用小剂量秋水仙碱预防痛风关节炎急性发作。①降尿酸药物在急性发作时不应使用,但正在用药者不必停药。用药剂量都是采用小剂量逐渐递增法,这样既可避免大量尿酸盐在肾小管及间质沉积引起急性尿酸盐肾病,又可避免血尿酸水平急剧下降而诱发痛风关节炎的发作,还有利于发现药物不良反应。不并用其他降尿酸药物。②合用碱性药,以碱化尿液,使尿液中尿酸盐形成减少,肾损害减轻,同时碱性药还有促进尿酸排泄的功能,碱性药的用量由测得的尿 pH 值决定,能使尿 pH 值保持在 6.0~7.0 即可。③由于老年人胃肠道的一些防御机制将随着衰老而逐渐减退,对于痛风急性发作作用传统的秋水仙碱治疗,往往在关节疼痛尚未缓解之前就已经发生不可耐受的胃肠道反应,故对于老年痛风患者更应考虑到药物的毒副作用,尽量选用安全性大的 NSAIDs 药物。④长期随访,定期检测血尿酸及相关生化指标,以便及时调整用药,控制病情进展。切不可一次血尿酸检测正常即自行停药。对于无症状性高尿酸血症,血尿酸水平  $900 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $535 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )、无痛风家族史者无需治疗,反之应使用降尿酸药物。如果并发高血压病、糖尿病、高脂血症、心脑血管病等,应在治疗上述疾病的同时,适当降低血尿酸。

### [参考文献]

- [1] COX A R. Colchicine in acute gout: optimal dose of colchicine in still elusive[J]. *BJM*, 2004, 328(7434): 288.
- [2] TERKELTAUB R. Gout[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(17): 1647 - 1655.
- [3] 叶金朝,叶菲. 急性痛风的药物治疗评价[J]. *医药导报*, 2005, 24(4): 348 - 349.
- [4] TAKANO Y, HASE A K, HORIUCHI H, et al. Selectivity of febuxostat, a novel non-2-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase[J]. *Life Sci*, 2005, 76(16): 1835 - 1847.
- [5] SCHLESINGER N. Management of acute and chronic gouty arthritis: present state of the art[J]. *Drugs*, 2004, 64(21): 2399 - 2416.