

# 肾功能不全痛风患者临床药疗方案的研究进展

吴萍\*, 王明丽, 邹素兰(常州市第一人民医院药剂科, 江苏常州 213003)

中图分类号 R977.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)02-0171-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.02.28

**摘要** 目的:为肾功能不全痛风患者的治疗药物选择提供参考。方法:对伴肾功能不全的痛风患者在急性发作期及缓解期治疗痛风的药物选择进行综述。结果与结论:肾功能不全是很多痛风患者常见的并发症之一。在痛风急性发作期,肾功能不全的患者与肾功能正常的患者在治疗目标方面虽然没有差异,但在治疗药物的选择及某些药物的剂量使用方面却需要谨慎。对于肾功能不全的痛风患者,药物应用应遵循个体化用药原则,并根据肾功能情况选择合适的治疗药物及剂量。注意痛风药物用药剂量、药物禁忌证,加强监测患者的药品不良反应,同时避免应用使血尿酸升高的药物。

**关键词** 痛风;肾功能不全;急性痛风发作;治疗

对于痛风患者来说,在治疗上一个极大的挑战就是痛风患者往往合并多种并发症:高血压、胰岛素抵抗、冠心病、心力衰竭,尤其是肾功能不全(CKD)。这些疾病在给患者带来危害的同时,也给痛风的治疗药物选择和用药剂量使用带来极大的困难。对于肾功能不全的痛风患者,如何选择合适的治疗药物及剂量是实际而又重要的问题。故本文对伴肾功能不全的痛风患者在急性发作期及缓解期治疗痛风的药疗方案进行综述。

## 1 痛风急性发作期药物治疗方案的选择

### 1.1 秋水仙碱

在痛风急性发作期,药物治疗最主要的目标是迅速缓解疼痛和炎症,秋水仙碱、非甾体抗炎药(NSAIDs)、皮质类固醇激素和皮质激素是痛风急性发作期的主要治疗药物,其中秋水仙碱应用最多。由于秋水仙碱易引起严重不良反应甚至死亡,在很多国家,静脉注射秋水仙碱受到严格的限制。秋水仙碱口服剂型在口服后经胃肠道迅速吸收,生物利用度达50%;在肝脏代谢,经过胆汁和肾脏(20%)排出。在肝、肾功能不全的患者中,秋水仙碱的清除率明显降低,可能会使药物在细胞中蓄积而致毒性<sup>[1]</sup>。

对于CKD患者,应该根据肾小球滤过率(GFR)调整秋水仙碱剂量。如果GFR<50 ml/min,应尽量避免使用秋水仙碱<sup>[2]</sup>。Terkeltaub RA<sup>[3]</sup>推荐对GFR 39~49 ml/min的患者,秋水仙碱剂量0.6 mg, qd;当GFR 10~34 ml/min时,秋水仙碱剂量每2~3天1次,0.6 mg,但是并没有长期数据证明这种剂量调整方案的有效性和安全性<sup>[2]</sup>;当GFR<15 ml/min时,秋水仙碱绝对禁忌使用。即使已经调整药物剂量,临床使用秋水仙碱还是必须小心谨慎,因为小剂量的秋水仙碱仍可能引起可逆性的神经肌病和骨髓抑制<sup>[3]</sup>。

对于使用秋水仙碱的合并CKD患者必须定期监测血常规、肌酶和肝脏转氨酶。血液透析患者应该避免长期服用秋水仙碱预防痛风发作,因其不能被透析清除,在这种情况下发生中毒的风险相当高。如果没有其他治疗选择或者已经给药的情况下,患者必须密切监测毒性变化<sup>[4]</sup>。当合并使用大环内酯类药物(如克拉霉素)、大部分他汀类药物、酮康唑、环孢素,会影响秋水仙碱分布、清除,甚至可能会引起死亡,因此在同时使用这些药物时需要特别注意<sup>[5]</sup>。

\* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0519-68870870。E-mail: morningping@163.com

### 1.2 NSAIDs

在痛风关节炎的急性发作期,NSAIDs疗效不如秋水仙碱迅速,但因种类繁多,可以选择不良反应较小、疗效较高、能较长期应用的药物。英国风湿学会推荐在没有禁忌证的情况下,使用最大剂量NSAIDs(双氯芬酸250 mg/d、布洛芬2400 mg/d、吲哚美辛150 mg/d或塞来昔布120 mg/d)3~4 d,然后减量,维持疗程1~2周,可以迅速有效地控制痛风急性发作期炎症而缓解疼痛<sup>[6]</sup>。NSAIDs虽然可以有效控制痛风发作,但是可能会引起急性肾脏毒性和加重肾功能恶化,包括:水钠潴留、急性肾小管坏死、急性间质性肾炎、蛋白尿、高血压、高血钾、慢性肾脏损害等。

因此,对于CKD患者来说,任何短期大剂量NSAIDs的使用都应该避免,因为NSAIDs可能会引起急性肾脏毒性和加重肾功能恶化;如果必须服用NSAIDs,应该监测肾功能,而且使用时间越短越好<sup>[7]</sup>。新型环氧酶2(COX-2)选择性抑制剂依托考昔,由于起效快、作用强、胃肠道不良反应低,已被批准用于急性痛风性关节炎的治疗<sup>[8]</sup>;但是,对于GFR<30 ml/min的患者仍不推荐使用本品。

### 1.3 皮质类固醇激素

在CKD的痛风患者中,对秋水仙碱和NSAIDs不能耐受和禁忌使用的患者,一般可以选择皮质类固醇激素控制痛风急性发作。关节腔局部注射长效糖皮质激素适用于仅有单个关节或关节囊痛风发作,而且发作关节未遭细菌感染<sup>[9]</sup>。全身给药(包括口服、肌肉、静脉给药)均可以完全缓解急性痛风。短期使用糖皮质激素的副作用甚小,对于痛风反复发作或慢性痛风需要频繁使用糖皮质激素的患者,副作用才是需要考虑的对象<sup>[10]</sup>。对于同时合并糖尿病的患者,糖皮质激素有升高血糖的作用,故需要监测血糖并相应调整降糖药用量。透析患者往往是发生脓毒血症感染的高危人群,在这类人群中使用时,无论是局部给药抑或全身给药,均需谨慎避免脓毒血症的发生<sup>[11]</sup>。

### 1.4 其他新药

目前国外对于控制痛风急性发作的推荐新药包括促肾上腺皮质激素、外周抗肿瘤坏死因子和白介素1激动药等。在禁忌使用秋水仙碱、NSAIDs和皮质类固醇激素的患者中,可以考虑使用上述药物<sup>[11-12]</sup>。除了价格昂贵外,促肾上腺皮质激素会促进肾上腺释放激素而引起水钠潴留,这种现象在肾功能不全和心力衰竭的患者中表现更加严重。而外周抗肿瘤坏死因子

和白介素1激动药迅速缓解疼痛和炎症的效果更强,对于特殊患者(如肾功能不全、糖尿病、肝脏疾病)可能成本-效益更佳<sup>[13]</sup>。

## 2 痛风缓解期药物治疗方案的选择

由于降尿酸治疗可能诱发急性痛风,所以多数意见认为对于痛风反复发作、伴有痛风石、痛风伴尿酸结石、痛风关节炎的患者,应该在急性痛风完全缓解后1~2周再开始降尿酸治疗,同时给予3~6个月的预防治疗,而降尿酸治疗应该持续终生<sup>[14]</sup>。痛风预防治疗的目标是保持较低的血清尿酸盐水平,以减少尿酸盐在关节周的沉积,因此降低尿酸治疗需要维持终身。

### 2.1 降低尿酸

4种降低尿酸的方式:促进肾脏尿酸排泄、饮食控制、减少尿酸合成、促进尿酸分解。

2.1.1 促进肾脏尿酸排泄:(1)丙磺舒、磺吡酮和苯溴马隆对GFR<60 ml/min患者效果甚微,对GFR<30 ml/min者几乎无效,而且需要每天大量饮水才能达到最大药效。(2)对于尿酸每天超过1 000 mg者,要避免使用利尿药,因为会促进泌尿系统尿酸结石形成,尤其对于已存在泌尿系统结石的患者。(3)不推荐老年患者和合并多种并发症的患者使用,以避免多种药物相互作用,丙磺舒与包括利福平、咪唑啉、水杨酸类、青霉素、吡喹酮和肝素等多种药物均有相互作用<sup>[5]</sup>。

2.1.2 促进尿酸分解药物:美国FDA新批准的注射用聚乙二醇-尿酸酶(PEG-uricase)可以有效地把尿酸盐转化为尿素囊而被清除,虽然其价格还未知,但对于CKD的痛风患者可能是一个相对安全的药物<sup>[15]</sup>。

2.1.3 减少尿酸合成药物:别嘌醇是一种竞争性黄嘌呤氧化酶,可以抑制次黄嘌呤氧化成黄嘌呤,抑制黄嘌呤氧化成尿酸。关于在CKD患者中有没有必要调整别嘌醇剂量,目前还没有达成共识。一般认为对于肾功能不全的患者,起始剂量宜小(100~200 mg/d)以减少痛风复发的概率,以后每隔1~2周增加100 mg,直至血清尿酸水平<6 mg/dl,同时加强实验室检查和临床监测<sup>[16]</sup>。

2.1.4 非布索坦——别嘌醇的替代物:非布索坦是一种新型的口服选择性黄嘌呤氧化酶抑制剂。与非布索坦相比,非布索坦具有非嘌呤分子结构,对黄嘌呤氧化酶的抑制更具有特异性,因而疗效优于别嘌醇<sup>[17]</sup>。由于该药主要由肝氧化代谢,经过粪便和尿排泄,理论上来说适于伴有轻、中度肾功能不全的患者使用。但是到目前为止,还没有非布索坦在严重肾功能不全和血液透析患者体内作用的全面评价<sup>[18]</sup>。

### 2.2 痛风患者的抗炎预防

2.2.1 秋水仙碱预防:在开始降尿酸治疗的同时给予小剂量秋水仙碱可以明显降低痛风再次发作率。CKD患者应该根据GFR调整秋水仙碱剂量。如果GFR<50 ml/min,应尽量避免使用秋水仙碱。小剂量的秋水仙碱仍可能引起可逆性的神经肌病和骨髓抑制。对于使用秋水仙碱合并CKD的患者,必须定期监测血常规、肌酶和肝功能。

2.2.2 NSAIDs:小剂量类固醇激素不适于CKD患者预防痛风发作:考虑到药物副作用,对于CKD患者来说,长期应用NSAIDs预防急性痛风发作不合适。而长期服用小剂量类固醇激素对于预防痛风发作无效,因为在长期服用强的松维持治疗的器官移植患者中,仍可能常有持续性痛风发作。

### 2.3 碱性药物

大多数痛风患者pH值低于正常人,尿液呈酸性,尿酸易

沉积形成痛风性肾损害,故在痛风治疗中服用碱性药物使尿pH维持于6.5左右,有利于尿酸排出和保护肾脏。尤其对于应用促尿酸排泄药物者,服用碱性药物并保持尿量至关重要。改变尿pH值的碱性药物主要包括:碳酸氢钠片,须根据尿pH改变而调整剂量,有水钠潴留的病变如充血性心力衰竭、肾功能衰竭和水肿者禁用;碱性合剂,包括枸橼酸钾、钠溶液,使用时应注意监测血钾浓度,避免发生高钾血症。

## 3 讨论

随着CKD患者和痛风患者逐年增多,寻找疗效更确切、毒副作用更小、适合CKD痛风患者使用的药物已迫在眉睫。对于CKD的痛风患者,药物应用应遵循个体化用药原则,并根据肾功能情况选择合适的治疗药物及剂量。总的来说,对于伴有CKD的痛风患者,需注意痛风药物用药剂量、药物禁忌证,加强监测患者的药品不良反应,同时避免应用使血尿酸升高的药物。随着痛风发病机制的揭示及药物作用新靶点的发现,希望能够研发出更多适合CKD患者的高效、低毒、价廉的抗痛风新药。

### 参考文献

- [1] Niel E, Shermann JM. Colchicine today[J]. *Joint Bone Spine*, 2006, 73(6): 672.
- [2] Terkeltaub RA. Colchicine update: 2008[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2009, 38(6): 411.
- [3] Terkeltaub RA. Clinical practice. Gout[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(17): 1 647.
- [4] Gaffo AL, Saag KG. Management of hyperuricemia and gout in CKD[J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2008, 52(5): 994.
- [5] Cocco G, Chu DC, Pandolfi S. Colchicine in clinical medicine. A guide for internists[J]. *European Journal of Internal Medicine*, 2010, 21(6): 503.
- [6] Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, et al. British society for rheumatology and british health professionals in rheumatology guideline for the management of gout[J]. *Rheumatology: Oxford*, 2007, 46(8): 1 372.
- [7] El-Zawawy H, Mandell BF. Managing gout: How is it different in patients with chronic kidney disease?[J]. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2010, 77(12): 919.
- [8] Schumacher HR, Boice JA, Daikh DI, et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis[J]. *BMJ*, 2002, 324(7 352): 1 488.
- [9] Clive DM. Renal transplant-associated hyperuricemia and gout[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11(5): 974.
- [10] Man CY, Cheung IT, Cameron PA, et al. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial[J]. *Ann Emerg Med*, 2007, 49(5): 670.
- [11] Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial[J]. *Lancet*, 2008, 371(9 627): 1 854.
- [12] 洪霞, 逯再峰. 痛风的药物治疗新进展[J]. *中国药房*, 2011, 22(46): 4 405.
- [13] So A, De Smedt T, Revaz S, et al. A pilot study of IL-1 in-

# 药学监护对2型糖尿病患者出院后用药的影响<sup>△</sup>

李妍<sup>1\*</sup>,高玉霞<sup>2</sup>,刘丽亚<sup>3</sup>,赵霞<sup>1</sup>,李宏建<sup>1</sup>,苏乐群<sup>1</sup>(1.山东省千佛山医院药学部,济南 250014;2.胜利石油管理局胜利医院药剂科,山东东营 257000;3.章丘市人民医院药剂科,山东章丘 250200)

中图分类号 R952 文献标志码 B 文章编号 1001-0408(2013)02-0173-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.02.29

**摘要** 目的:评价规范化药学监护对于2型糖尿病患者出院后用药依从性等指标的影响。方法:设计一项随机、对照、前瞻性试验,试验组患者接受临床药师提供的全程化药学服务,对照组患者接受传统医疗服务。在患者出院1个月后随访调查,考察患者出院后的用药依从性、药品不良事件(ADE)发生率、复诊(或再入院)率和满意度等各项指标,评价患者住院期间所接受的药学服务对其出院后用药的影响。结果:与对照组比较,试验组患者对于胰岛素、促泌剂、双胍类、 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂的数量依从性及时间依从性,均显示有统计学差异( $P<0.05$ ),而对噻唑烷二酮类药的依从性无统计学差异( $P>0.05$ );2组患者总的ADE发生率比较无统计学差异( $P<0.05$ ),但可预防的和严重ADE的发生率比较2组均有统计学差异(分别为 $P<0.05$ 和 $P<0.01$ );复诊(或再入院)率无统计学差异( $P>0.05$ );满意度有极显著的统计学差异( $P<0.01$ )。结论:为2型糖尿病住院患者提供规范化的药学监护,可改善患者出院后对于多数药品的用药依从性,提高患者的满意度,降低可预防的和严重ADE的发生率,而对于患者复诊(或再入院)率无显著影响。

**关键词** 2型糖尿病;药学监护;依从性;药品不良事件

## Effects of Pharmaceutical Care on Drug Use of Type 2 Diabetes Patients after Discharge

LI Yan<sup>1</sup>, GAO Yu-xia<sup>2</sup>, LIU Li-ya<sup>3</sup>, ZHAO Xia<sup>1</sup>, LI Hong-jian<sup>1</sup>, SU Le-qun<sup>1</sup>(1.Dept. of Pharmacy, Qianfoshan Hospital of Shandong Province, Jinan 250014, China; 2.Dept. of Pharmacy, Shengli Hospital, Shengli Oil Administration, Shandong Dongying 257000, China; 3.Dept. of Pharmacy, Zhangqiu People's Hospital, Shandong Zhangqiu 250200, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To evaluate the effect of standard pharmaceutical care on medication compliance of type 2 diabetic patients after discharge. **METHODS:** In a randomized control prospective trial, trial group received whole-coursing pharmaceutical care by clinical pharmacists, while control group received traditional medical service. Through a follow-up 1 month after the patients discharged from the hospital, medication compliance, incidence of ADE, readmission (return visit) rate and patient satisfaction were investigated to evaluate the impact of pharmaceutical care on drug use of patients after discharge. **RESULTS:** Compared with control group, there were statistical significance in the number and time compliance of trial group when they used insulin, insulin secretagogues, biguanides and  $\alpha$ -glycosidase inhibitors ( $P<0.05$ ), while there was no significant difference when they used thiazolidinediones ( $P>0.05$ ). There was no statistical significance between 2 groups for the total incidence of ADE ( $P<0.05$ ), while there was statistical significance between 2 groups for the incidence of preventable or severe ADE ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). There was no statistical significance for readmission (return visit) rate between 2 groups ( $P>0.05$ ); the satisfaction degree of patients had dramatically statistical significance ( $P<0.01$ ). **CONCLUSION:** Standardized pharmaceutical care provided for the type 2 diabetic in-patients can improve the patients' satisfaction and medication compliance for most drugs after discharge, and it lowers the incidence of preventable and severe ADE. However, there is no significant difference for readmission (return visit) rate.

**KEY WORDS** Type 2 diabetes; Pharmaceutical care; Compliance; Adverse drug event

hibition by anakinra in acute gout[J]. *Arthritis Res Ther*, 2007, 9(2):R28.

[14] Angelo LG, Kenneth GS. Management of Hyperuricemia and Gout in CKD[J]. *American Journal of Kidney Disease*, 2008, 52(5):994.

[15] Sundy JS, Becker MA, Baraf HS, et al. Reduction of plasma urate levels following treatment with multiple doses of pegloticase (polyethylene glycol-conjugated uricase) in patients with treatment-failure gout: results of a phase II randomized study[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(9):2 882.

[16] 王宇,贾薇.治疗痛风和高尿酸血症新药:非布索坦[J]. *中国药房*, 2009, 20(22):1 748.

[17] Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, et al. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout[J]. *Ann Rheum Dis*, 1998, 57(9):545.

[18] Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 59(11):1 540.

(收稿日期:2012-01-30 修回日期:2012-06-26)

△基金项目:山东省自然科学基金资助项目(No.ZR2010HL017)  
\*副主任药师。研究方向:内分泌专业药物治疗学。电话:0531-89268352。E-mail:li\_xyan@126.com