

# 临床药师对1例乙肝后肝硬化腹水合并食管胃静脉曲张破裂出血患者的药学监护

雷利群\*, 罗宏丽, 肖顺林(泸州医学院附属医院药剂科, 四川 泸州 646000)

中图分类号 R969.3;R975 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)34-3259-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.34.31

**摘要** 目的:了解肝硬化失代偿期的药物治疗经过,探讨对该类患者的药学监护要点。方法:对1例乙肝后肝硬化腹水合并食管胃静脉曲张破裂出血患者治疗过程所用药物进行分析,发现存在多种治疗矛盾。药师以此为切入点,协助医师共同制订个体化用药方案:调整螺内酯、呋塞米剂量,应用特利加压素减少腹水;选用普萘洛尔降低门脉压;使用恩替卡韦保肝及抗乙肝病毒;合理使用凝血酶、抑酸剂、生长抑素等处理急性上消化道出血,监护患者用药全过程,并对患者开展用药教育。结果:在临床药师和临床医师共同参与下,患者肝硬化腹水明显减少,上消化道出血完全控制后出院。结论:当临床合并多种疾病或出现治疗矛盾时是临床药师工作的切入点。药师可协同临床医师优化治疗方案,实施药学监护,以促进临床合理用药。

**关键词** 肝硬化;腹水;食管静脉曲张出血;用药分析;药学监护

## Pharmaceutical Care for a Patient with Hepatitis B and Liver Cirrhosis Ascites Complicating with Gastroesophageal Varices Bleeding by Clinical Pharmacists

LEI Li-qun, LUO Hong-li, XIAO Shun-lin (Dept. of Pharmacy, The Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Sichuan Luzhou 646000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the drug treatment process, and to discuss the pharmaceutical care for the patients with decompensated cirrhosis. METHODS: The drugs used in a patient with hepatitis B and liver cirrhosis ascites complicating with gastroesophageal varices bleeding were analyzed to find various contradictions in therapeutic process. Therefore, pharmacists took it as point of penetration, and formulated individual therapy plan together with doctors: adjusting the dose of spiro lactone and furosemide, using terlipressin to decrease ascites; reducing portal vein pressure by using propranolol; using entecavir for liver-protection therapy and anti-hepatitis B virus therapy; using thrombin, acid inhibitor, somatostatin, and other drugs for acute upper gastrointestinal hemorrhage; monitoring medication duration and providing medication education. RESULTS: With the cooperation of pharmacists and doctors, ascites due to cirrhosis decreased significantly, and upper gastrointestinal bleeding could be controlled completely; then the patient discharge from hospital. CONCLUSIONS: The situation is point of penetration for pharmacists that patient suffers from various diseases or therapy contradictions. Clinical pharmacists can optimize treatment plan with doctors and implement pharmaceutical care for patients to promote rational use of drug.

**KEYWORDS** Liver cirrhosis; Ascites; Esophageal varices bleeding; Analysis of drug use; Pharmaceutical care

肝硬化失代偿期往往存在严重的并发症,包括腹水、自发性腹膜炎、肝性脑病、食管胃静脉曲张破裂(Gastroesophageal varices, GOV)出血等,其中GOV出血病死率最高,是最常见的消化系统急症之一。笔者作为临床药师参与了1例乙肝后肝硬化腹水合并GOV破裂出血的治疗过程,现对该病例的用药作如下分析。

### 1 病例资料

患者,女性,73岁,因“发现乙肝后肝硬化2年余,走路不稳伴反应迟钝6d”入院。患者2年前自觉腹围逐渐增大,于外院诊断为“乙肝后肝硬化”,平日服用普萘洛尔、呋塞米及螺内酯,未再出现腹胀。6月前于外院诊断“腰背部带状疱疹”,因遗留有神经痛,服用“加巴喷丁0.1g, qd;阿普唑仑0.4mg, qn;舍曲林50mg, qd”后出现间断性四肢乏力,反应迟钝。将舍曲

林用量减半后上诉症状仍间断出现,但程度较轻。6d前无明显诱因再次出现走路不稳、倒地,伴反应迟钝、四肢乏力、抽搐,急诊以“肝硬化失代偿期”收入我院消化内科。糖尿病史6年余,院外长期服用瑞格列奈控制血糖,自诉血糖控制尚可。查体:体温(T)37.2℃,脉搏(P)70次/min,呼吸(R)20次/min,血压(BP)98/61 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa)。腹部饱满,全腹软,无压痛及反跳痛,腹部未触及包块。肝脾、双肾未触及,双下肢无水肿。辅助检查,血常规:红细胞 $3.30 \times 10^{13} L^{-1}$ ,血红蛋白105 g/L,白细胞 $8.13 \times 10^9 L^{-1}$ ,中性粒细胞百分比68.6%,血小板 $21 \times 10^9 L^{-1}$ ;生生化:丙氨酸氨基转移酶(ALT)28 U/L,天冬氨酸氨基转移酶(AST)35 U/L,总胆红素29.3  $\mu mol/L$ ,直接胆红素16.2  $\mu mol/L$ ,白蛋白27.2 g/L,尿素氮21.18 mmol/L,肌酐130  $\mu mol/L$ ,葡萄糖22.77 mmol/L,钠126.5 mmol/L,钾4.45 mmol/L,血氨27  $\mu mol/L$ ;凝血功能:凝血酶原时间19.7 s,国际标准化比值1.65;肿瘤标记物:甲胎蛋白10.92 ng/ml、癌胚抗

\*主管药师。研究方向:医院药学。电话:0830-3165756。E-mail: 30334244@qq.com

原 12.97 ng/ml、CA-125 137.20 U/ml。腹部彩超:肝硬化伴结节,门静脉增宽,部分属支内栓子;脐静脉开放,胆囊壁增厚,胆囊结石;脾脏长大,脾静脉增宽,腹腔积液。入院诊断:(1)乙肝后肝硬化失代偿期(Child-pugh C级);(2)反应迟钝伴行走不稳待诊;(3)2型糖尿病;(4)带状疱疹后神经痛。入院后予以呋塞米和螺内酯联合利尿、补蛋白、特利加压素减少腹水;普萘洛尔降低门脉压;多烯磷脂酰胆碱和还原型谷胱甘肽保肝;普瑞巴林缓解带状疱疹后神经痛。入院后第2天查现乙肝“小三阳”,高精度HBV-DNA 1.83E+07 拷贝/ml,遂以恩替卡韦抗乙肝病毒;第8天上腹部CT血管三维重建:肝硬化、脾大、腹水、食管下段、胃底及脾门周围及腹壁见迂曲扩张血管影,门静脉高压,侧支循环开放。肝实质右叶强化结节,多系原发性肝细胞癌。第10天因GOV破裂出现急性上消化道出血,给予补液、输血浆和红细胞悬液、卡络磺钠和埃索美拉唑静滴、凝血酶口服、生长抑素持续泵入等。第13天因再次呕血、便血,安置双囊三腔管压迫止血,第15天行颈内静脉门体分流(TIPS)术。入院治疗26 d后病情好转出院,嘱出院后继续服用利尿药、恩替卡韦和普瑞巴林。出院新增诊断:(1)急性上消化道出血:食管胃静脉曲张破裂;(2)原发性肝癌?

## 2 用药分析及药师建议

### 2.1 减少腹水

肝硬化腹水的处理主要包括限钠、利尿、补蛋白、放腹水、TIPS术等。<sup>①</sup>利尿为减少腹水的重要手段。欧美指南推荐的一线治疗用药为螺内酯和/或呋塞米,其中螺内酯为基础用药。对于腹水初发患者的初始治疗,指南推荐单独给予螺内酯;对于复发患者,可联合应用呋塞米,比例为螺内酯/呋塞米(100 mg:40 mg)<sup>[1]</sup>。该患者已诊断乙肝后肝硬化腹水2年余,为腹水复发,故联合应用呋塞米和螺内酯合理。起始日剂量一般为螺内酯100 mg、呋塞米40 mg,但该患者此次并非肝硬化腹水入院,且腹水仅超声所见,故选用了相对低的起始剂量(螺内酯60 mg、qd,呋塞米20 mg、qd)。使用利尿药期间记录24 h尿量、腹围、体质量,复查电解质(每周2次),据此每3~5 d调整剂量。当血钾<3 mmol/L,应暂停呋塞米;血钾>6 mmol/L,应暂停螺内酯。患者分别于第17、24天复查血钾稍低于3 mmol/L,但经及时口服和静脉补钾,血钾恢复正常,故继续使用呋塞米。前6 d每日尿量约1 500 ml,腹围减少不明显,故第7天增加为螺内酯60 mg、bid,呋塞米20 mg、bid。第10天出现急性上消化道出血,经过2 d止血处理,血容量仍不足,为防止其诱发肾前性肾功能衰竭,故在第13天暂停利尿。第13天安置双囊三腔管后出血停止,血压逐渐恢复,故第14天重新以起始剂量利尿。第15天行TIPS术后腹水消退较慢,需继续使用利尿药。<sup>②</sup>特利加压素能通过收缩内脏血管,降低门静脉压力,减少肝门脉、脾脏及肠系膜血流,减少腹水的形成;还能通过血管收缩后内脏血流重新分布,使肾脏灌注增加,使肾素-血管紧张素-醛固酮系统及交感神经系统失活,使血浆中醛固酮、肾素等血管活性物质的浓度降低,增加肾脏水钠排泄而降低腹水量<sup>[2]</sup>。但药师发现该药说明书中没有肝硬化腹水这项适应证,属于超说明书用药。而药品说明书是

判断用药行为是否得当最具法律效力的依据<sup>[3]</sup>。药师建议:应先通过医院医务科、药事管理与药物治疗学委员会等部门确定治疗方案,并告知患者及家属风险,签署知情同意书,同时密切监测患者的生命体征变化,以保证用药安全。特利加压素用于肝硬化腹水的剂量为4~6 mg/d,最大可达12 mg/d,消除半衰期为51~66 min,可静脉滴注或微量泵泵入,但需注意已配制的溶液需保存于8℃以下,并于12 h内使用。其剂量确定根据患者肝功能、体质量、经济状况、对该药物的耐受情况(虽对全身血流动力学影响较小,但仍可引起血压升高、肠蠕动加快致腹痛腹泻等)及疗效。患者自第9天开始泵入,尿量增加及腹围减少明显,但在第10天因GOV出血,患者及家属怀疑与特利加压素使用有关,另外考虑到费用太高,故在使用仅2 d后停用。

### 2.2 降低门脉压

B超及上腹部CT血管三维重建均提示肝硬化、门静脉高压,有降门脉压治疗的指征。《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识》指出降门脉高压首选非选择性的 $\beta$ 受体阻滞药:普萘洛尔10 mg、bid,纳多洛尔20 mg、qd,渐增至最大耐受剂量,即静息心率下降到基础心率的75%或50~60次/min,以此作为维持剂量;一旦用药,应长期坚持服用,注意监测心率,当心率低于60次/min应暂停服用<sup>[4]</sup>。普萘洛尔阻断 $\beta_1$ 和 $\beta_2$ 受体(与肝糖原分解和异生与 $\beta_2$ 受体有关),对糖代谢和胰岛素敏感性有负面作用,故糖尿病患者多不推荐使用普萘洛尔。《最新门脉高压共识(Baveno V版)》中提到同时作用于 $\beta$ 和 $\alpha_1$ 受体的卡维地洛,是一种有前途的替代药物,降门压效果比普萘洛尔更显著<sup>[5]</sup>。有研究表明,卡维地洛显示出对(非)糖尿病患者胰岛素敏感性均有益处,如增加胰岛素敏感性、降低血糖和糖化血红蛋白,但目前尚未被肝硬化相关指南推荐首选用于该类患者,尚需更多临床治疗加以证实。另外,临床医师没有将卡维地洛应用于肝硬化患者治疗的经验,因此,医师与药师决定在密切监护血糖、心率的情况下仍选用普萘洛尔,并使用较低起始剂量5 mg、po、tid。监护结果:血糖控制尚可,心率70~80次/min。第10天出现消化道出血、循环血容量不足,若此时再继续服用普萘洛尔将进一步减少心输出量,加重循环容量不足。因普萘洛尔通过阻断 $\beta_1$ 受体,减慢心率,从而减少心输出量,减少肝动脉和门静脉血流;同时阻断 $\beta_2$ 受体使内脏血管收缩,共同作用使内脏血流减少,门静脉压力降低,故在第10天停用。TIPS术能在短期内明显降低门静脉压,故术后不必再服用普萘洛尔。

### 2.3 保肝及抗乙肝病毒

肝硬化虽不能逆转,但患者肝功能已为Child-Pugh C级,肝脏储备功能已受损,应积极进行保肝治疗,旨在恢复肝功能,缓解或延缓病情的发展。多烯磷脂酰胆碱和还原型谷胱甘肽通过不同途径和机制改善肝脏功能。患者HBV-DNA 1.83E+07 拷贝/ml,属乙肝肝硬化失代偿期。根据《慢性乙型肝炎防治指南》,对于肝硬化失代偿期,只要能检出HBV-DNA,不论ALT、AST是否升高,都应开始抗病毒治疗<sup>[6]</sup>。目前抗病毒的药物主要有拉米夫定、阿德福韦酯、替米夫定、恩替卡韦、

替诺福韦酯,推荐使用高效低耐药品种恩替卡韦和替诺福韦酯,但后者尚未在中国上市。药师建议:抗病毒前,需向患者交代肝硬化需终身服药;拉米夫定耐药率高,耐药后需联用阿德福韦酯(疗效低、起效慢、肾毒性),两药总价格与恩替卡韦接近;最重要的是患者肝功C级,有原发性肝癌的可能,必须及时选择有效的药物控制乙肝病毒复制,延缓病情发展,而恩替卡韦起效快,能在1个月使HBV-DNA下降,甚至更快;从安全、有效、经济考虑,推荐使用恩替卡韦。患者因GOV出血安置有双囊三腔管,不便服药,药师查阅药品说明书及相关资料后发现恩替卡韦制剂工艺无特殊,建议磨碎后从胃管注入,对其疗效影响不大。

#### 2.4 急性上消化道出血的处理

患者于第10天出现急性上消化道出血,根据CT提示出血原因为GOV破裂,其处理依据《肝硬化门脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识》。①第13天安置双囊三腔管,药师建议:服用凝血酶前,先从胃管将积血抽吸干净,保证药物与出血创面能直接接触,起到更好的止血效果,避免上层血液凝结而下层继续出血。②第15天行TIPS术,该手术对静脉曲张破裂出血的即刻止血成功率达90%~99%,故于第16天停用卡络磺钠和凝血酶。③抑酸剂能提高胃内pH值,促进血小板聚集和纤维蛋白凝块的形成,避免血凝块过早溶解,有利于止血和预防再出血。埃索美拉唑常规剂量40 mg、q12h静脉滴注,随着活动性出血的控制,逐渐减量为40 mg、qd静脉滴注或口服。④生长抑素能够减少内脏血流、降低门静脉阻力、抑制胃酸和胃蛋白酶分泌、抑制胃肠道及胰腺肽类激素分泌等。其半衰期仅3 min左右,静脉注射后1 min内起效,15 min内即可达峰浓度,有利于早期迅速控制急性上消化道出血。常规剂量250 μg/h静脉滴注或泵入,对于高危患者(Child-Pugh B、C级或红色征阳性等),可剂量翻倍<sup>[7]</sup>;根据病情可多次重复250 μg快速静脉滴注,最多可达3次<sup>[8]</sup>。患者自第10天开始予生长抑素静脉泵入(500 μg/h),第13天再次呕鲜红色血液,解血便,故再次加大剂量。第15天TIPS术后出血停止,逐步减少用量,出血停止后需继续使用48~72 h,疗程5 d或更长时间。患者合并有2型糖尿病,生长抑素可抑制胰岛素和胰高血糖素的分泌,可能引起血糖紊乱,临床药师建议治疗时密切注意血糖变化。⑤抗菌药物的应用:活动性出血时常存在胃食管黏膜炎性水肿,预防性使用抗菌药物有助于止血,并可减少早期再出血及预防感染。但鉴于患者体温和血象基本正常,且预防应用抗菌药物管控严格,暂未预防应用。药师提醒:若要使用抗菌药物,需注意不能选用莫西沙星,因其说明书明确规定不能用于C级肝功患者。

#### 3 患者用药教育

(1)药师建议患者服用氯化钾口服溶液时,先用开水或果汁稀释后再喝。因为该溶液口感很差,且钾对胃肠道有刺激,而患者GOV出血刚控制,若直接服用有可能诱发再次出血。

(2)告知患者利尿药使用时注意卧床休息,因直立姿势会产生对肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统的明显刺激,促进肝硬化腹水患者体内水钠潴留,影响利尿效果。(3)患者为初次抗病毒治疗,应每月检测1次ALT、AST、乙肝两对半、HBV-DNA,连续3次,之后再根据病情可每3月检测1次,同时还需监测血常规、肌酐、肌酸激酶等。若6个月HBV-DNA下降<1g 2,表明治疗失败,此时可以查耐药基因;若出现耐药,可联合阿德福韦酯或加大恩替卡韦用量。(4)埃索美拉唑肠溶片需整片吞服,但患者为老年人,且因GOV出血食管胃黏膜存在炎性水肿等,药师建议将药片溶于不含碳酸盐的水中或掰开于餐前30 min服用。(5)嘱低盐(<2 g/d)饮食,避免进食辛辣刺激食物及肝损害药物。告知患者及家属TIPS术后易发生肝性脑病,其诱发因素有摄入过多的含氮食物、消化道出血、感染、服用镇静催眠药、便秘、电解质紊乱等<sup>[9]</sup>,因此应减少动物蛋白(禽、畜及鱼类等肉、蛋、奶)摄入,其中牛奶、鸡蛋比肉类相对安全些,并适当增加植物蛋白(豆类、面粉、大米等)。保持大便通畅(1~2次/d),必要时服用乳果糖或利福昔明。指导家属注意观察患者性格及行为变化,以便早发现、早治疗。同时,告知患者及家属肝性脑病属于良性病变过程,经过处理大多可以恢复,不必太过担心而影响正常生活。

#### 参考文献

- [1] 王菲,王炳元.2010年欧洲肝硬化腹水临床实践指南介绍[J].中华肝脏病杂志,2010,18(12):951.
- [2] 沈宝玉,杨育林,杨法根.特利加压素对肝硬化顽固性腹水的临床疗效观察[J].中国中西医结合消化杂志,2013,21(6):319.
- [3] 国家食品药品监督管理局.药品说明书和标签管理规定[S].2006-03-15.
- [4] 中华医学会消化病学分会,中华医学会肝病学分会,中华医学会内镜学分会.肝硬化门脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识[J].内科理论与实践,2009,4(2):152.
- [5] 杨力,韩国宏.最新门脉高压共识:Baveno V版[J].临床肝胆病杂志,2011,27(2):116.
- [6] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南[J].中国病毒病杂志,2011,1(1):9.
- [7] Moitinho E, Planas R, Banares R, et al. Multicenter randomized controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding[J]. *Hepatology*, 2001, 35(6):712.
- [8] 中国医师协会急诊医师分会.急性上消化道出血急诊诊治专家共识[J].中国急救医学,2010,30(4):289.
- [9] 中华医学会消化病学分会,中华医学会肝病学分会.中国肝性脑病诊治共识意见[J].中华消化杂志,2013,33(9):581.

(收稿日期:2014-04-22 修回日期:2014-07-03)