

• 病例报告 •

塞来昔布致老年急性上消化道大出血 1 例并文献复习

李春辉, 何 瑞, 刘剑立, 曲 颖, 程志明

【关键词】 老年人; 上消化道出血

【中图分类号】 R573.2

【文献标识码】 B

【文章编号】 1671-5403(2010)02-04-02

非甾体类抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 临床应用广泛, 但常见消化道不良反应, 尤其以消化道出血最常见^[1]。塞来昔布是一种新型 NSAIDs, 消化道出血的发生率较低, 有文献报道其消化道出血风险甚至与安慰剂相当^[2], 而引起急性上消化道大出血的情况则更少。现报道 1 例 90 岁高龄患者服用塞来昔布后导致急性上消化道大出血的病例, 并复习相关文献, 以提醒临床医师在老年人群中应用该药物时仍要注意消化道出血的风险。

1 临床资料

患者, 男性, 90 岁。因腹痛、腹泻伴发热 1d, 于 2009 年 3 月 5 日 18 时入院。患者腹泻无明显诱因, 呈黄色稀水样便, 伴腹痛、发热, 体温最高 37.9℃, 化验红细胞 $3.12 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 102 g/L, 便潜血阴性。入院诊断急性肠炎, 予以左氧氟沙星注射液 0.5 g 静脉输液治疗 (1 次/d)。入院第 2 天腹痛、腹泻症状停止、体温恢复正常, 3 d 后停用抗生素。此后未再有腹部不适症状。既往患有高血压、冠心病、慢性肾功能不全、肾性贫血及痛风等多种疾病。入院 1 周后于 3 月 12 日患者痛风发作, 左足背部红肿, 双膝关节疼痛, 化验血尿酸 649 $\mu\text{mol}/L$, 予以口服碳酸氢钠 1.0 g (3 次/d) 碱化尿液, 塞来昔布 200 mg (1 次/d) 缓解疼痛, 并鼓励患者多饮水。3 月 13 日因患者疼痛未缓解, 影响睡眠, 塞来昔布改为 200 mg (2 次/d)。3 月 15 日 23 时 50 分患者解黑便一次, 量约 100 ml, 伴出冷汗, 乏力。当时测心率为 88/min, 血压 100/50 mmHg, 化验便潜血阳性, 40 min 后患者出现呕吐, 为咖啡色胃内容物, 约 150 ml。测心率 110 次/min, 血压 79/45 mmHg。化验: 呕吐物潜血阳性, 外周血红细胞计数 $2.0 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 76 g/L, 血细胞比容 22.3%。予以紧急输血 400 ml, 同时应用血管活性药物多巴胺控制血压, 紧急补液、质子泵抑制剂抑酸及生长抑素等综合治疗。此后未再出现呕血及黑便, 但化验仍有明显贫血, 继续输入红细胞悬液, 至 3 月 18 日共输入红细胞悬液 1 200 ml, 化验红细胞计数 $2.67 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 88 g/L。血压平稳后胃镜检查见胃底黏膜多处条片状出血, 胃体黏膜呈剥脱样改变伴充血糜烂, 十二指肠球部及降部片状充血, 未见溃疡。继续按急性上消化道出血治疗, 患者病情稳定出院。

2 结果

NSAIDs 最常见的不良反应为消化道症状, 以消化道出血最为常见, 但复习相关文献, 选择性环加氧酶 (COX) 2 抑制剂塞来昔布是一种安全性相对较高的 NSAIDs。现将与塞来昔布有关的涉及消化道安全性的几个大型临床试验复习如下。风湿性关节炎患者服用塞来昔布的随机对照的临床试验^[3]比较了塞来昔布 100, 200, 400 mg (2 次/d)、萘普生 500 mg/d 及安慰剂抗炎镇痛的疗效及上消化道的不良反应。结果发现, 塞来昔布组镜下消化道溃疡的发生率明显低于萘普生组, 与安慰剂组类似。NSAIDs 上消化道出血风险比较研究^[4]是由西班牙和意大利的 18 所医院共同进行的一项多中心的病例对照研究, 该研究比较了新型 NSAIDs 和多种传统 NSAIDs 在上消化道出血方面的风险, 结果 NSAIDs 上消化道出血的总体发生率为 401.4/100 万, 其中塞来昔布消化道出血的比值比仅为 0.3; 明显低于其他传统 NSAIDs 及罗非昔布。选择性 COX2 抑制剂、传统非阿司匹林类 NSAIDs、阿司匹林及 NSAIDs 联合制剂致上消化道出血的风险研究^[5]是一项旨在比较昔布类、传统 NSAIDs、抗血小板制剂阿司匹林、噻氯匹定及 NSAIDs 联合质子泵抑制剂上消化道出血风险的病例对照试验。结果表明非阿司匹林类 NSAIDs 总体上消化道出血的相对危险度 (RR) 为 5.3, 其中酮咯酸 RR 最高为 14.4, 抗血小板制剂上消化道出血的风险也增加, 其中氯吡格雷及噻氯匹定相对危险度为 2.8, 每日 100 mg 阿司匹林上消化道出血危险度为 2.7, 而塞来昔布、对乙酰氨基酚 (扑热息痛) 及 NSAIDs 同时应用质子泵抑制剂时上消化道出血的风险并没有增加。老年人由于其生理特点决定了同健康成年人相比, 其发生药物不良反应的比例增高。老年患者服用选择性 COX2 抑制剂或传统 NSAIDs 上消化道出血的临床观察^[2]是一项大规模的队列研究。旨在评价老年人服用塞来昔布及其他 NSAIDs 在消化道出血方面的安全性。该研究入选年龄均在 66 岁以上, 共 143 969 人, 平均年龄 76 岁。采用随机分组方式, 比较非选择性 NSAIDs、双氯芬酸加米索前列醇组、罗非昔布、塞来昔布及安慰剂组消化道出血的风险。结果显示, 在老年人群中, 塞来昔布的消化道安全性也显著高于其他 NSAIDs, 因上消化

道出血住院的比例与安慰剂组相同,且不同剂量塞来昔布消化道出血的风险没有明显差异。该项试验表明,塞来昔布在老年人群中也有很高的安全性。上述临床试验均表明塞来昔布作为一种新型的 NSAIDs,其消化道出血的风险明显降低,甚至在老年人群中也是安全的。但对于平均年龄在 80 岁以上的高龄老人,其安全性如何尚缺乏循证医学证据。NSAIDs 患者高危人群的超额风险评估^[6],是一项旨在确定服用 NSAIDs 人群消化道出血的高危因素和特征的大型队列研究。该研究观察了 207 000 患者,发现未服用 NSAIDs 者上消化道出血年发病率为 47/10 万;服用 NSAIDs 者消化道出血年发病率 253/10 万,男性较女性比例高(277/10 万 vs 150/10 万)。75 岁以上服用 NSAIDs 的老年人发病率明显增高(1 258/10 万),多变量分析显示每增加 1 岁,胃肠道并发症的危险增加 4%。男性、高龄和既往溃疡史者上消化道出血的发生率明显增高。由于该试验完成较早,所观察的药物中并不包括塞来昔布。因此塞来昔布所致消化道出血的风险是否与年龄和性别存在某种相关性尚待证实。

本例为 90 岁高龄老年患者,既往曾多次因痛风发作而连续服用塞来昔布 200 mg(1 次/d),用药时间最长达 2 周,未发生不良反应。患者本次住院期间因痛风发作,再次服用塞来昔布 200 mg(2 次/d),4 d 后出现急性上消化道出血伴低血压状态,内镜检查发现以胃黏膜糜烂出血为主要改变,与 NSAIDs 所致急性胃黏膜病变报道一致。分析其相关因素:(1)尽管文献报道高龄患者塞来昔布安全性较好,但药物不良反应与年龄有明显相关性,年龄越大,药物不良反应的发生率越高。(2)与药物剂量有关。患者本次住院服用塞来昔布剂量较以往增加,对高龄老年患者来说,增加剂量与消化道出血的不良反应的发生有相关性。(3)服药前 1 周内患急性肠炎,虽然肠炎的临床症状消失,但肠道的应激反应及功能尚未完全恢复,此时可能对 NSAIDs 的敏感性易损性增加,更易发生消化道出血的不良反应。

总之,尽管目前多个临床试验均证实了塞来昔布在消化道出血方面的安全性,即使在老年人群中也是相对安全的,但是在 80 岁以上的高龄人群中,塞来昔布的安全性尚缺乏

循证医学的证据,该人群在服用塞来昔布时仍要考虑消化道出血的可能性。建议小剂量、短时应用,必要时同时服用质子泵抑制剂以减少消化道出血的风险。

【参考文献】

- [1] 程能能. 非甾体类抗炎药不良反应 43 年间的国内文献源分析[J]. 复旦学报(医学版), 2004, 31(5): 527-531.
- [2] Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, *et al.* Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs[J]. *BMJ*, 2002, 325(7365): 607-608.
- [3] Simon LS, Weaver AL, Graham DY, *et al.* Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 1999, 282(20): 1921-1928.
- [4] Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, *et al.* Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents[J]. *Drug Saf*, 2004, 27(6): 411-420.
- [5] Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, *et al.* Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations [J]. *Gut*, 2006, 55(12): 1731-1738.
- [6] Hallas J, Lauritsen J, Villadsen HD, *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal bleeding, identifying high-risk groups by excess risk estimates[J]. *Scand J Gastroenterol*, 1995, 30(5): 438-444.

(收稿日期:2009-07-30;修回日期:2009-11-25)