

头孢曲松/他唑巴坦致急性肝损伤 1 例

张艳芳 叶旭军 陈敏 王桦

(武汉大学中南医院综合医疗科 武汉 430071)

关键词 药物性肝损伤;头孢曲松/他唑巴坦;药品不良反应

中图分类号:R978.1⁺1 **文献标识码:**B

文章编号:1005-0698(2021)06-0421-02

1 病例资料

患者,女,96岁,65 kg,因“咳嗽咳痰 1 天”于 2018 年 3 月 25 日入我院综合医疗科。患者入院前 1 d 受凉后出现咳嗽咳痰,咳白色黏痰,无发热、腹痛等不适。既往有高血压病史 3 年,曾服用氨氯地平片 5 mg · d⁻¹ 治疗,近半年停药,血压控制可;阿尔茨海默病史 6 年,未用药;膀胱癌史 43 年,诊断初期曾行手术及膀胱灌注治疗。无传染病史、肝功能异常史、饮酒史、个人及家族食物药物过敏史。入院体检:T 36.5℃,P 90 次/min,R 18 次/min,BP 120/70 mmHg;痴呆貌,不能有效交流,全身皮肤巩膜无黄染,双肺呼吸音清,双下肺可闻及湿啰音,心率 90 次/min,律齐,腹平软,无压痛,肝脾肋下未触及,双下肢不肿。实验室检查:血常规:WBC 11.29×10⁹ · L⁻¹,N 83%;肝功能:ALT 17 U · L⁻¹,AST 20 U · L⁻¹,总胆红素(TBIL) 9.9 μmol · L⁻¹,直接胆红素(DBIL) 2.2 μmol · L⁻¹,间接胆红素(IBIL) 7.7 μmol · L⁻¹;肾功能:血尿素氮(BUN) 7.5 mmol · L⁻¹,SCr 55 μmol · L⁻¹,Cer 54.08 ml · min⁻¹。胸部 CT:左肺下叶炎症。诊断:左下肺感染。

入院后予 0.9%氯化钠注射液 100 ml+头孢曲松/他唑巴坦(海口奇力制药股份有限公司,批号:20171104)2 g,ivd,bid 抗感染;5%葡萄糖注射液 100 ml+溴己新 4 mg,ivd,bid 祛痰。3 月 28 日患者咳嗽咳痰稍好转,但精神食欲欠佳,因患者无法正常交流,不能主诉不适症状。查体:生命体征平稳,全身皮肤巩膜无明显黄染,肝区叩击痛弱阳性。复查肝生化指标:ALT 1 124 U · L⁻¹,AST 1 180 U · L⁻¹,TBIL 23.7 μmol · L⁻¹,DBIL 15.0 μmol · L⁻¹,IBIL 8.7 μmol · L⁻¹;乙肝表面抗原、抗体阴性,甲肝、丙肝、戊肝抗体均阴性,自身免疫性肝炎全套阴性。全腹部 CT 无明显异常。考虑为头孢曲松/他唑巴坦所致肝损伤,停用该药。调整治疗方

案为:盐酸莫西沙星氯化钠注射液 0.4 g,ivd,qd 抗感染治疗,疗程 3 月 28 日~4 月 5 日;继续原方案溴己新祛痰治疗至 4 月 5 日;加用肝细胞保护药物治疗:10%葡萄糖注射液 250 ml+异甘草酸镁注射液 0.2 g,ivd,qd,疗程 3 月 28 日~4 月 7 日。3 月 30 日患者精神状态好转,复查肝生化:ALT 755 U · L⁻¹,AST 348 U · L⁻¹,胆红素正常;4 月 3 日,ALT 180 U · L⁻¹,AST 46 U · L⁻¹;4 月 7 日 ALT 45 U · L⁻¹,AST 29 U · L⁻¹,恢复正常。4 月 10 日患者呕吐误吸,4 月 11 日出现发热,血白细胞升高,诊断为吸入性肺炎,给予 0.9%氯化钠注射液 100 ml+注射用头孢孟多酯 1 g,ivd,q8h,疗程 4 月 11~19 日;5%葡萄糖注射液 100 ml+溴己新 4 mg,ivd,bid,疗程 4 月 11~24 日。期间多次肝生化指标检查结果均正常。

2 讨论

本例患者既往无肝炎病毒感染及肝脏疾病史,入院时肝功能正常,入院后给予头孢曲松/他唑巴坦及溴己新静滴治疗后,第 3 天出现肝功能异常,停用头孢曲松/他唑巴坦,换用盐酸莫西沙星氯化钠注射液及加用肝细胞保护药物治疗后肝功能好转,为可逆性肝损伤,肝损伤发生及好转时间与头孢曲松他唑巴坦的用药及停药时间有关联性,且与基础疾病无直接关系。根据《药物性肝损伤诊治指南》2015 年版^[1],可诊断为药物性肝损伤。使用 Roussel Uclaf 因果关系评估表(RUCAM)^[2,3]对头孢曲松/他唑巴坦与肝损伤进行关联性分析:该例患者初次治疗 5 d 内出现肝损伤(+1 分),停药后 8 d 内 ALT 从峰值下降 ≥50% (+3 分),年龄 >55 岁 (+1 分),排除病毒性肝炎及其他相关疾病(+2 分),药品说明书中记载可能出现一过性肝损伤(+2 分),得分共 9 分,判断为高度可能。溴己新的关联性分析结果:初次治疗 5 d 内出现肝损伤(+1 分),年龄 >55 岁(+1 分),已知伴随用药有肝毒性且使用时间与发病时间相符合(-2 分),排除病毒性肝炎及其他相关疾病(+2 分),药品说明书中有肝毒性相关记载(+2 分),再用药反应阴性(-2 分),共计 2 分,判断为不大可能。患者肝功能异常发生在莫西沙星氯化钠注射液使用前,根据 RUCAM 评估表,可判定肝损伤与该药无关联性,故考虑肝功能异常很可能为头孢曲松/他唑巴坦所致。

头孢曲松/他唑巴坦为半合成的第三代头孢菌素,他唑巴坦是 β-内酰胺酶抑制药,能增强前者的抗菌活性,扩大其抗菌谱,减少不良反应^[4]。药品说明书(海口奇力制药股份有限公司)中记载的该药最常见不良反应包括胃肠道反应(上腹不适、恶心、呕吐、腹泻等)、皮肤反应(皮肤瘙痒、斑丘疹、荨麻疹等)、血液学检查异常(长期使用会导致可逆性中性粒细胞减少、血小板减少等)、实验室检查异常(一过性转氨酶升高)、头痛、胸闷、药物热、静脉炎等。肝肾功能不全患

者一般不需调整剂量,但严重肾功能不全患者每日用量应少于 2 g。本例患者 C_{cr} 54.08 ml · min⁻¹, 肾功能轻微受损, 所以按常规剂量使用该药。检索中国期刊全文数据库及万方数据知识服务平台, 截止至 2020 年 12 月, 尚无关于头孢曲松/他唑巴坦致急性肝损伤的报道; 有头孢曲松引起药物性肝损伤的个案报道^[5,6], 机制不明^[7]; 无他唑巴坦引起肝损伤的报道。本例中急性肝损伤是由头孢曲松/他唑巴坦中哪一种成分引起尚不清楚。

本例患者为高龄老年女性, 肝肾功能减退, 对药物代谢能力减低, 易发生药物性肝损伤^[8], 后者由于缺乏用于诊断的特异性生物标志物, 常被临床医生漏诊或误诊^[9]。据报道, 老年药物性肝损伤占老年肝病的 20% 以上^[10]。另有文献报道, 女性更容易发生药物性肝损伤^[11,12]。本例提示, 临床使用头孢曲松/他唑巴坦过程中, 需要检测患者的肝功能, 警惕出现肝功能异常, 提高用药安全性, 尤其老年女性患者。

参 考 文 献

- 1 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(11): 810-820
- 2 Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(7): 950-966
- 3 Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: The update[J]. Int J Mol Sci, 2015, 17(1): 14
- 4 《β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂临床应用专家共识》编号专家组. β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂临床应用专家共识(2020年版)[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(10): 738-747
- 5 栗啸阳, 郭代红, 刘思源, 等. 13458 例头孢菌素类药品不良反应报告分析[J]. 药物流行病学杂志, 2020, 29(3): 166-170
- 6 潘梁, 林东兴, 涂志辉. 头孢曲松钠临床应用不良反应 82 例分析[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(19): 113-114
- 7 Devarbhavi H, Andrade RJ. Drug-induced liver injury due to antimicrobials, central nervous system agents, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs [J]. Semin Liver Dis, 2014, 34(2): 145-161
- 8 李旭, 于军. 老年人合理用药分析[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(7): 1789-1791
- 9 严婉妮, 程虹. 生物标志物在药物性肝损伤中应用的研究进展[J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(6): 413-418
- 10 姬琛华, 张长青, 王晓媛, 等. 老年药物性肝损伤患者临床特征分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(3): 502-506

- 11 Suzuki A, Barnhart H, Gu J, et al. Associations of gender and a proxy of female menopausal status with histological features of drug-induced liver injury [J]. Liver Int, 2017, 37(11): 1723-1730
- 12 Amacher DE. Female gender as a susceptibility factor for drug-induced liver injury [J]. Hum Exp Toxicol, 2014, 33(9): 928-939

(2020-12-31 收稿 2021-03-14 修回)

环孢素致罕见脑病 1 例

王琴琴^{1,2} 黄崇媚³ 罗环^{1,4} 吴佳琪¹ 高君伟¹
 (1. 上海交通大学附属第一人民医院临床药学科 上海 200080; 2. 商洛市中心医院药学部; 3. 上海交通大学附属第一人民医院血液科; 4. 浙江大学医学院附属第二医院)

关键词 环孢素; 伏立康唑; 药物相互作用; 罕见脑病
 中图分类号: R979.5 文献标识码: B
 文章编号: 1005-0698(2021)06-0422-03

1 病例资料

患者, 男, 28 岁, 体重 52 kg, 因“乏力、纳差、牙龈出血”于 2019 年 1 月 8 日就诊上海市第一人民医院血液科。骨髓涂片: 有核细胞增生活跃, 原幼细胞约占 52.5%, 确诊急性髓系白血病, 先后行 2 程标准 IA 方案[去甲氧柔红霉素 (IDA) 20 mg d1~3, 阿糖胞苷 (Ara-c) 100 mg, q12h, d1~7] 化疗, 完全缓解后, 于 2019 年 3 月 15 日行异基因造血干细胞移植, 先后予环孢素 (CsA) 胶囊 125 mg, po, bid, 服用 3 个月后, 减量为 100 mg, po, bid; 同时常规给予泊沙康唑口服混悬液 5 ml, po, tid 和伐昔洛韦片 600 mg, po, bid 预防真菌和病毒感染, 持续使用 3 个多月。4 月 5 日随访中对患者 C1236T 与 G2677T/A 两个位点进行基因监测, 发现均发生突变 (rs1128503: A>G, rs2032582: A>C/A>T)。5 月 23 日患者出现严重腹泻, 考虑为以胃肠道反应为主的 IV 度移植后抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD), 抗排异方案调整为: 甲泼尼龙 80 mg qd + CsA 70 mg bid + 麦考酚钠肠溶片 720 mg, po, bid + 巴利昔单抗 20 mg d1, 4, 9 + 间充质干细胞治疗。治疗 1 个月后患者腹泻好转, 抗排异方案调整为: 甲泼尼龙片 12 mg qd + CsA 胶囊 100 mg, po, bid + 麦考酚钠肠溶片 360 mg,

基金项目: 上海市科委医学引导类 (西医) 科技支撑项目 (编号: 194119698001)

通信作者: 高君伟 Tel: 15800393759 E-mail: gjwmlhy@163.com