

- 顾性研究 [J]. 中华全科医师杂志, 2014, 13(12): 1003-1005.
- [6] 古丽拜尔·卡哈尔, 侍效春, 刘晓青, 等. 利奈唑胺临床治疗安全性分析 [J]. 中国全科医学, 2013, 16(7A): 2296-2298.
- [7] CHEN C, GUO D H, CAO X T, et al. Risk factors for thrombocytopenia in adult Chinese patients receiving linezolid therapy [J]. *Curr Therap Res*, 2012, 73(6): 195-206.
- [8] TAKAHASHI Y, TAKESUE Y, NAKAJIMA K, et al. Risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy [J]. *J Infect Chemother*, 2011, 17(3): 382-387.
- [9] NIWA T, SUZUKI A, SAKAKIBARA S, et al. Retrospective cohort chart review study of factors associated with the development of thrombocytopenia in adult Japanese patients who received intravenous linezolid therapy [J]. *Clin Ther*, 2009, 31(10): 2126-2133.
- [10] 陆再英, 钟南山, 谢毅, 等. 内科学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 101-110.
- [11] 段华新, 彭浪, 杨扬, 等. 感染所致 104 例血小板减少的临床研究 [J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2014, 11(2): 23-26.
- [12] 赵娅, 郭锦辉, 吴翠芳, 等. 卡马西平致血小板减少症 1 例 [J]. 医药导报, 2014, 33(10): 1331-1332.
- [13] 杨九一, 顾健. 药源性血小板减少症机制研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(10): 1990-1993.
- [14] 任宏波, 张友山, 何蓉, 等. 重症感染相关性血小板减少的临床研究 [J]. 内科急危重症杂志, 2010, 16(6): 316-317.
- [15] DAWSON M, DAVIS A, ELLIOTT P, et al. Linezolid-induced dyserythropoiesis: chloramphenicol toxicity revisited [J]. *Intern Med J*, 2005, 35(10): 626-628.
- [16] 陈璋璋, 吕迁洲. 利奈唑胺相关血小板减少的危险因素分析 [J]. 药物不良反应杂志, 2012, 14(4): 218-223.
- [17] 张抗怀, 崇大鑫, 宁亚萍, 等. 利奈唑胺致血小板减少的回顾性研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(1): 68-72.
- [18] IKUTA S, TANIMURA K, YASUI C, et al. Chronic liver disease increases the risk of linezolid-related thrombocytopenia in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infected patients after digestive surgery [J]. *J Infect Chemother*, 2011, 17(3): 388-391.
- [19] 庞昶, 朴成浩, 林树无. 利奈唑胺治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染肺炎并发肝功能损伤的危险因素分析 [J]. 医药导报, 2015, 34(1): 43-46.

多西环素联用阿托伐他汀钙致严重肝功能异常 1 例

李红娜 张云琛 费燕

(解放军第一七五医院/厦门大学附属东南医院药学科, 漳州 363000)

关键词 多西环素; 阿托伐他汀钙; 肝功能异常

中图分类号 R978; R972.6

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)05-0583-02

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.05.028

1 病例资料

患者,男,73岁,因突发言语含糊、右侧肢体乏力 4 h,于 2016 年 2 月 7 日就诊于我院神经内科。患者既往有冠心病史数年,未治疗。否认肝炎、结核、疟疾等传染病史,否认肾炎、高血压、糖尿病等病史,否认手术史、外伤史、输血史,否认药物、食物过敏史。入院诊

断:脑梗死,冠心病,急性心肌梗死,颅内多发动脉狭窄,肺部感染。给予呋塞米与螺内酯利尿;阿司匹林与硫酸氢氯吡格雷抗血小板聚集;左氧氟沙星抗感染;奥美拉唑钠保护胃黏膜。2016 年 2 月 9 日患者突发胸闷、气喘,烦躁不安,痰液黏稠无法自行咳出。体检:双肺可闻及明显痰鸣音、哮鸣音。考虑:急性左心力衰竭、肺部感染。2016 年 2 月 10 日患者出现快速型心房颤动,并气喘加重,转重症医学科继续治疗。给予头孢哌酮钠/舒巴坦钠 3 g, q8h, 静脉滴注抗感染治疗。2016 年 2 月 18 日予阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,规格:20 mg,批号:M84662) 20 mg, qd, 经胃管注入。2016 年 2 月 28 日肝功能示:血清丙氨酸氨基转移酶(ALT) 46.9 U·L⁻¹, 天冬氨酸氨基转移酶(AST) 46.5 U·L⁻¹, 血清总蛋白(TP) 60.8 g·L⁻¹, 白蛋白

收稿日期 2016-06-06 修回日期 2016-09-02

作者简介 李红娜(1989-),女,福建漳州人,药师,硕士,主要研究方向:临床药学。电话:0596-2975694, E-mail: LHN0101@163.com。

通信作者 费燕(1980-),女,福建漳州人,主管药师,硕士,主要研究方向:医院药学、临床药学。电话:0596-2975795, E-mail: feiyanfy@126.com。

(ALB) $40.7 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 直接胆红素(D-BiL) $5.02 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 间接胆红素(I-BiL) $4.00 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 总胆红素(T-BiL) $9.02 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; 凝血功能示: 凝血因子 II 时间 15.5 s。痰培养示鲍曼不动杆菌生长, 根据药敏结果停用头孢哌酮钠/舒巴坦钠, 改用多西环素片(江苏瑞年前进制药有限公司, 规格: 0.1 g, 批号: 1512171) 0.1 g(首剂 0.2 g) bid 经胃管注入抗感染治疗。2016 年 2 月 29 日复查肝功能示: ALT $1\ 919 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $1\ 954 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, TP $59.4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, ALB $39.2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, D-BiL $7.00 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, I-BiL $3.52 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, T-BiL $10.52 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; 凝血功能示: 凝血因子 II 时间 24.7 s。患者使用多西环素前肝功能未见明显异常, 乙型肝炎病毒标志物为阴性。患者服用多西环素后 15 h 即出现转氨酶急剧升高合并凝血功能异常, 考虑为多西环素引起, 停用多西环素, 予异甘草酸镁 200 mg, qd, 静脉滴注; 多烯磷脂酰胆碱 10 mL, qd, 静脉注射; 还原型谷胱甘肽 2.4 g, qd, 静脉滴注保肝治疗。2016 年 3 月 1 日复查肝功能示: ALT $1\ 719.0 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $1\ 541.9 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, TP $57.9 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, ALB $39.7 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, D-BiL $9.00 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, I-BiL $3.70 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, T-BiL $12.70 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; 凝血功能示: 凝血因子 II 时间 34.7 s 患者肝功能未见明显好转, 回顾患者用药情况, 服用多西环素期间同时服用阿托伐他汀钙, 阿托伐他汀钙也有肝损伤的不良反应, 故不排除肝功能异常可能与阿托伐他汀钙相关, 予停用, 同时停用咪塞米、螺内酯、硫酸氢氯吡格雷, 继续保肝治疗。2016 年 3 月 2 日凌晨患者因心源性休克死亡。

2 讨论

患者既往无肝炎病史, 服用多西环素前肝功能未见明显异常, 实验室检查示乙型肝炎病毒相关标志物均为阴性。患者服用多西环素后, 转氨酶、总胆红素及直接胆红素明显升高, 凝血酶原时间显著延长, 考虑严重肝功能异常为多西环素引起。患者服用多西环素期间服用阿托伐他汀钙, 根据《药物性肝损伤诊治指南》^[1] 不排除肝功能异常为多西环素与阿托伐他汀钙并用所致。

多西环素为四环素类药物, 主要在肝脏中进行代谢转化, 可抑制血浆凝血因子 II 活性, 其不良反应包括肝毒性、变态反应、消化系统、血液系统及中枢神经系统损害等, 与阿奇霉素、安非他酮等肝损伤作用药物联用时应加强肝功能检测^[2-4]。阿托伐他汀钙通过 CYP3A4 酶代谢, 常见的严重不良反应主要为横纹肌溶解与肌病、肝酶异常。笔者目前未见国内外关于多西环素联用阿托伐他汀钙致肝损伤的报道, 两者的说明书也均未提及阿

托伐他汀钙会与多西环素相互作用。

本例患者服用阿托伐他汀钙 10 d, 肝功能未见明显异常, 加用多西环素后 15 h 即出现严重肝功能异常, 从时间关联性分析, 很有可能为多西环素引起。多西环素与阿托伐他汀钙均有肝损伤风险, 且有报道阿托伐他汀钙与左氧氟沙星、长春西汀、阿奇霉素等其他具有肝损伤作用的药物联用时增加肝损伤风险^[5-6], 考虑为二者联用加重本例患者肝损伤发生的风险。本例患者根据药敏结果选用多西环素, 但首剂给药 0.2 g, 为常规剂量的 2 倍, 不符合说明书及《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》(2012 版)^[7] 的推荐剂量, 可能增加患者肝毒性的风险。AU 等^[8] 报道大部分具有固有肝毒性的药物导致的肝损伤与剂量具有相关性, 认为当药物超剂量时, 具有解毒作用的谷胱甘肽被饱和, 增加了肝损伤发生的风险。根据《药物性肝损伤诊治指南》中急性药物性肝损伤的分级标准^[1], 本例为 3 级急性药物性肝损伤。此外, 该患者由于生理及病理因素, 药物代谢及排泄能力下降, 可能导致药物蓄积, 药物不良反应的发生率升高。本例患者最终因心源性休克死亡, 但不排除药物性肝损伤加重患者病情。本例提示: 使用多西环素时应严格按照说明书与指南规定的剂量给药; 若因临床需要而超剂量使用多西环素时则应充分评估用药利弊; 对于特殊人群, 如老年患者, 多种药物联用时, 应注意避免使用具有相同不良反应风险的药物, 同时应避免超剂量用药。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 肝脏, 2015, 20(10): 750-767.
- [2] 陈滢秋. 多西环素片致急性肝损伤患者 1 例[J]. 抗感染药学, 2015, 12(2): 250-251.
- [3] 张杏葵, 张志. 联用抗生素致急性肝损害一例分析[J]. 临床合理用药, 2014, 7(5): 176.
- [4] TANG D M, KOH C, TWADDELL W S, et al. Acute hepatocellular drug-induced liver injury from bupropion and doxycycline[J]. ACG Case Rep J, 2015, 1(3): 66-68.
- [5] 何娟. 阿托伐他汀钙与多种药品合用致肝功能损害 1 例[J]. 中国药物警戒, 2014, 11(8): 505-506.
- [6] 吕敏, 刘建军, 刘丽萍, 等. 药物性肝损伤分析及临床防治[J]. 中国现代医药杂志, 2015, 17(5): 104-107.
- [7] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中国医药科学, 2012, 2(8): 3-8.
- [8] AU J S, POCKRO P J. Drug-induced liver injury from antiepileptic drugs[J]. Clin Liver Dis, 2013, 17(4): 687-697.