

• 药物不良反应 •

儿童重症肺结核患者出现药物性肝损伤的病例分析
黄红萍¹, 于 闾^{1,2*} (1. 厦门大学附属第一医院药理学部, 福建厦门 361022; 2. 厦门市药事综合管理质控中心, 福建厦门 361000)

摘要: 目的 通过儿童重症肺结核出现耐药及药物性肝损伤的病例分析, 探讨进行药学监护的方法和思路。方法 临床药师结合患者疾病特点、病史、用药史、药物不良反应等情况, 分析儿童患者出现药物性肝损伤的相关性及使用喹诺酮类药物的分析。结果 临床药师认为该患者出现药物性肝损伤是吡嗪酰胺所致, 使用喹诺酮类抗结核抗感染治疗合理。结论 临床药师积极参与临床药物治疗工作, 协助医师优化治疗方案, 为临床提供更好的药学服务。

关键词: 肺结核; 肝损伤; 儿童; 莫西沙星; 耐药

中图分类号: R969.3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3765(2019)-12-12137-0227-03

1 临床资料

患者, 男性, 13岁, 因“咳嗽3月余, 发热2月”入院, 3月余前无明显诱因出现咳嗽加剧, 伴畏冷、发热, 体温大于38.5度。查体: T 37.9℃; P 92次/min; R 20次/min; BP 108/80mmHg; SpO₂ 98%。双肺呼吸音粗, 可闻及湿性啰音。辅助检查: 1) 肺部CT检查: 2018-2-21 双肺见弥漫的不规则片状、斑片状增密影, 内见大小不等薄壁空洞影, 双上肺为主, 病灶内见钙化, 右侧液化胸, 右肺外压性不张, 压缩约75%, 右肺门纵膈多发钙化淋巴结。2018-4-1 较前对比, 双肺病灶较前进展, 部分空洞较前略缩小, 部分空洞内出现液平, 余同前。2) 痰博奥基因芯片检测: 检出结核分枝杆菌复合群, 对异烟肼、左氧氟沙星、链霉素耐药。痰培养: 培养出金黄色葡萄球菌, 对莫西沙星、利福平、万古霉素、克林霉素等均敏感。痰培养: 上呼吸道混合菌丛生长。肺泡灌洗液检抗酸杆菌3次(1+), 灌洗液检出结核分枝杆菌复合群, 利福平 rpoB 野生型, 异烟肼 inhA 野生型, 异烟肼 KatG 突变型。痰检抗酸杆菌2次(2+)。肝炎病毒抗体及自身免疫抗体等检测均为阴性。入院时丙氨酸转氨酶(ALT) 16U·L⁻¹, 天冬氨酸转氨酶(AST) 14U·L⁻¹, 尿酸(URIC) 497μmol·L⁻¹, 入院10天 ALT 286U·L⁻¹, AST 192U·L⁻¹, URIC 980μmol·L⁻¹, 入院13天 ALT 81U·L⁻¹, AST 77U·L⁻¹, URIC 400μmol·L⁻¹。

入院诊断为: ①空洞型肺结核上°中°下/上°中°下 S(+) 初治, 异烟肼耐药, 干酪性肺炎; ②肺部感染; ③营养不良; ④低蛋白血症; ⑤轻度贫血。患者入院后反复发热, 双肺干酪性

肺炎、多发空洞, 为重症肺结核, 入院予利福喷丁+吡嗪酰胺+丙硫异烟胺+阿米卡星+利奈唑胺+对氨基水杨酸抗结核, 头孢他啶抗感染, 保肝、双氯芬酸钠缓释片+小剂量强的松退热抗炎等治疗, 仍有间断性发热。期间因治疗效果不佳, 停用丙硫异烟胺+对氨基水杨酸钠, 换用入院前已使用的药物乙胺丁醇。出院抗结核方案: 暂定方案为4利福喷丁(RFT)+乙胺丁醇(EMB)+莫西沙星(Mfx)+阿米卡星(Am)/8RFT+EMB+Mfx 抗结核12月以上。

2 药学监护和分析

2.1 药物性肝损伤 患者入院后确诊为肺结核, 抗结核治疗后出现药物性肝损伤。但是抗结核药物利福喷丁、吡嗪酰胺, 丙硫异烟胺、阿米卡星、对氨基水杨酸以及退热药物双氯芬酸钠缓释片均有出现药物性肝损伤的可能。

2.1.1 利福喷丁(RFT): 临床药师查阅利福喷丁说明书, 不良反应发生率较低, 会出现丙氨酸氨基转移酶升高。该患者对利福平耐药, 遂换用利福喷丁进行抗结核治疗。患者服用利福喷丁为1周2次(周二、周五), 1次0.45g口服, 已使用数月未出现不良反应。提醒患者密切关注观察血象、血压及肝功能变化, 尿液唾液等出现红色不必惊慌, 停药后会自行消失。

2.1.2 吡嗪酰胺(PZA): 吡嗪酰胺说明书中不良反应: 发生率较高者有: 关节痛(由于高尿酸血症引起, 常轻度, 有自限性); 发生率较少者: 食欲减退、发热、乏力、眼或皮肤黄染(肝毒性)。可使丙氨酸氨基转移酶, 门冬氨酸氨基转移酶, 尿酸浓度测定值增高。具有较大毒性, 儿童不建议应用, 使用必须权衡利弊。该患者为重症肺结核, 且对异烟肼、链霉素耐药, 所以初次选择抗结核一线药物吡嗪酰胺。给予0.5g, tid口服用法, 提醒患者密切关注是否出现关节酸痛等不良反应, 定期监测肝功能及尿酸水平。

2.1.3 丙硫异烟胺(PTO): 丙硫异烟胺说明书中不良反应: 发生率较少者有: 眼或皮肤黄染(黄疸、肝炎)。可使丙氨酸氨基转移酶、门冬氨酸氨基转移酶测定值增高。治疗期间须进行检验: 用药前和疗程中每2~4周测定丙氨酸氨基转移酶, 门冬氨酸氨基转移酶, 但上述试验值增高不一定预示发生临床肝炎, 并可能在继续治疗过程中恢复。初次给予0.2g, tid口服用法, 提醒患者关注中枢神经系统毒性等不良反应、肝功能及定期进行眼部检查。

2.1.4 阿米卡星(Am): 阿米卡星说明书中不良反应有肝功能异常等。可使丙氨酸氨基转移酶, 门冬氨酸氨基转移酶等测定值增高。该药为二线抗结核药物。给予0.4g, qd, 静脉滴注, 提醒患者定期监测尿常规、肾功能、听力检查等。

2.1.5 对氨基水杨酸钠(PAS): 注射用对氨基水杨酸钠说明书中不良反应: 发生率较少者: 眼或皮肤黄染(黄疸、肝炎)。可使丙氨酸氨基转移酶、门冬氨酸氨基转移酶的正常值增高。该患者对异烟肼、链霉素等一线抗结核药耐药, 给予二线药物抗结核治疗。给予50mg, qd, 静脉滴注。提醒患者注意关节

通讯作者: 于 闾。

基金项目: 全国医药经济信息网科技传播创新工程项目(项目编号: CMEI2017KP00217)

酸痛、皮疹等不良反应,定期监测肝功能水平。

2.1.6 双氯酚酸钠缓释片:双氯酚酸钠缓释片说明书中不良反应:血清丙氨酸草酰乙酸转氨酶(GOT)、血清谷氨酸丙酮酸转氨酶(SGPT)升高。16岁以下的儿童不宜服用。但该患者前2个月反复使用布洛芬及对乙酰氨基酚缓释片退热效果不佳,患者仍反复发热,权衡利弊后给予该药降温处理。给予1片,qd,口服,提醒患者温开水送服,整片吞服,不可嚼碎并密切关注不良反应,定期监测肝功能和血象。

该患者所用上述药物均可能引起转氨酶升高,说明书显示转氨酶升高不一定是药物性肝损伤,上述本身药物会使转氨酶的正常值升高。临床药师无法根据急性药物性肝损伤的诊断标准^[1]进行判断,因无法进一步确定是否是药物性肝损伤?如果是,是哪一种药物引起的肝损伤?而肺结核用药特殊性,无法全部停药处理。一般成人的肺结核患者不进行停药处理,继续使用,密切观察,但是该患者为儿童且病情严重,其转氨酶突然升高,且吡嗪酰胺引发的尿酸也剧烈增高。之前入院未使用过吡嗪酰胺,本次吡嗪酰胺也是权衡利弊下给予的。也有研究学者认为吡嗪酰胺的肝脏毒性是特异质反应^[2]。遂临床药师建议医师先给予停用吡嗪酰胺后观察处理。

而三天后观察该患者的尿酸及转氨酶均大幅降低。临床药师根据急性药物性肝损伤临床诊断标准^[1]判断:该患者为用药后10天发现肝功能损害,停药后肝功能迅速恢复,而原患疾病(肺结核、肺部感染)与肝损伤的相关性未见报道。可以明确诊断该患者为急性药物性肝损伤。再根据药物性肝损伤因果关系评价表^[3](Roussel Uclaf causality assessment method, RUCAM)进行评价。资料显示:RUCAM方案的特异性及敏感性均较高,在缺乏“金标准”及更好诊断方案出现的情况下,RUCAM方案仍是目前最准确可靠的诊断标准^[4,5]。将药物与肝损害的相关性进行评价分析,得分为9分,其中大于8分为极可能。之后继续观察患者的转氨酶情况,均未发生明显升高情况。综上所述,可以高度怀疑是吡嗪酰胺引起的药物性肝损伤。

2.2 喹诺酮类药物 患者在住院期间使用头孢他啶抗感染治疗肺部感染,但住院治疗期间仍反复发热,出院时未再发热,但病灶仍广泛,出院后建议加用喹诺酮类药物加强抗结核,但喹诺酮类药物说明书要求18岁以上使用。医师咨询临床药师其出院带药是否可以使用该类药物治疗?

2.2.1 必要性:由于患者为13岁儿童,但肺部出现重症肺结核,肺部感染。病情严重,给予抗结核药物化疗时病灶仍广泛。患者对左氧氟沙星耐药,使用莫西沙星继续抗感染,抗结核十分必要。再者,患者身高已达160cm,已将情况告知患者家属并签订知情同意书,患者家属理解在利大于弊的权衡下,使用莫西沙星继续抗结核和抗感染治疗。

2.2.2 有效性:截止目前为止,对患者出院后回访了解到,患者恢复效果好,复诊肺部CT病灶较前吸收。未再出现发热,多次的痰涂片及痰培养均为阴性。医师给予继续原出院方案执行。即4RFT+EMB+Mfx+Am/8RFT+EMB+Mfx抗结核12月以上。

• 228 •

2.2.3 特殊性:由于患者为13岁未成年儿童,喹诺酮类药物说明书规定:18岁以下患者禁用,因喹诺酮类药物可能造成关节软骨损伤。但患者的病情严重,病灶广泛,且存在耐药等特殊性质,使用莫西沙星暂无药可替代。权衡利弊下,继续选择莫西沙星治疗。另外莫西沙星说明书中指出:由于临床数据有限,患者肝功能损伤的患者和转氨酶升高大于5倍正常值上限的患者应禁止使用莫西沙星。该患者住院初期出现药物性肝损伤,经停用吡嗪酰胺处理后,住院后期肝功能的转氨酶指标已达正常指标。出院后可继续使用莫西沙星抗结核抗感染治疗,但须密切观察患者的肝肾功能。患者出院后再次复诊时,查看其肝功能指标均正常。

2.3 出院教育及监护 该患者出院带药为:RFT 0.45g qd + EMB 0.75g qd + Mfx 0.4g qd + Am 0.4g qd 肌肉注射或静滴。

药学监护及用药指导:儿童服用喹诺酮类药物可引起可逆性关节损伤。患者身高虽已达160cm,但仍属于13岁的儿童,需予密切关注。并提醒患者密切关注骨骼肌腱断裂、肌肉酸痛、QT间期延长等不良反应发生,与含铝、镁等金属离子的试剂同服,至少间隔4~8h。避免阳光暴晒。定期监测肝功能及电解质,及心电图。

该患者早期多次入院均有合并使用EMB,之前效果不佳。但不能排除是其他药物如异烟肼、利福平等耐药引起,不可否定EMB的治疗效果。所以本次住院期间继续合用乙胺丁醇片,观察疗效。出院带药继续使用该药物。并提醒患者定期监测尿酸、视力、肝肾功能等检查,出现视力模糊,关节酸痛等不良反应及时就医。余药物监护同前。

1个月后复查CT,以后每隔三月复查肺部CT,强化期每半月复查血常规、肝肾功能、尿酸,巩固期每月复查,定期复查痰涂片检抗酸杆菌。加强营养,多进食高蛋白食物,避免辛辣刺激食物,避免剧烈活动及体力劳动,防止咯血、气胸,如有不适,随时就诊。

3 讨论

该患者为儿童肺结核患者,病情严重,再加营养不良,抵抗力低下,同时服用多种抗结核药物后出现药物性肝损伤,但无法判断何种药物引起,临床药师建议医师先给予已经出现尿酸增高的吡嗪酰胺停用后观察处理,结果也证实是该药物引起的药物性肝损伤。

目前药物性肝损伤的诊断标准仍只适用于回顾性研究中^[3]。对于早期的诊断仍无新的标准。目前我们仅知晓抗结核药物在体内代谢过程中,有些代谢产物会产生肝毒性,但抗结核药物引发肝损伤的机制比较复杂,目前并不完全明确。此外肝损伤的过程中是否有其它基因改变等等问题,还期待进一步的研究^[6]。

喹诺酮类药物对于18岁以下儿童为禁用,在危重病情等权衡利弊下,可以使用莫西沙星。患者出院后多次复诊结果显示其抗结核抗感染效果显著,目前暂无反馈有任何不适,继续观察监护。

参考文献

- (1)中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 急性药物性肝损伤诊治建议(草案)[J]. 中华消化杂志,2007,27(11):765-767.

- (2) 张云, 郭宏丽, 张陆勇, 等. 吡嗪酰胺肝脏毒性的研究进展 (J). 药物评价研究, 2014, 37(6): 558-560.
- (3) Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drug-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries (J). J Clin Epidemiol, 1993, 46: 1323-1330.
- (4) 曾玲玲, 周桂琴. 药物性肝损害诊断标准及其临床应用 (J). 药物不良反应杂志, 2011, 13(1): 17-20.
- (5) 高旭东, 樊艳华. 药物性肝损伤诊断评分系统的比较及应用体会 (J). 中日友好医院学报, 2011, 25(5): 259-262.
- (6) 赵菊芳, 郝金奇, 侯瑞丽, 等. 肺结核治疗过程中耐药性和肝损害的现状研究 (J). 包头医学院学报, 2016, 32(12): 160-162.

钆喷酸葡胺注射液已报道的 ADR 分析报告

刘锡丹¹, 周龙龙¹, 郭亭亭¹, 张静^{2*} (1. 乌鲁木齐市药品不良反应(医疗器械不良事件)监测中心, 新疆乌鲁木齐 830063; 2. 乌鲁木齐市食品药品检验检测中心, 新疆乌鲁木齐 830010)

摘要: 目的 通过对 2008 年~2018 年期间钆喷酸葡胺注射液 ADR 的分析, 突出其潜在风险因素, 提高医护人员的安全用药和预防措施能力。方法 对 2008 年~2018 年文献中报道的 ADR 进行数据统计分析。结果 共查得病例数 29124 例, 其中 ADR 病例数 193 例, ADR 发生率为 0.66%。男女比为 1.2:1, 且 41~65 岁之间的患者居多; 多数 ADR 出现在 5min 之内, 以轻、中度为主; 静脉高压注射, 所占比为 59.0%, 高于手推静脉注射所占比的 40.3%。结论 钆喷酸葡胺注射液 ADR 发生率比较低, 但是也存在死亡的案例, 需提高警惕, 引起临床重视。

关键词: 钆喷酸; 不良反应; 临床研究

中图分类号: R969.3 文献标识码: B 文章编号: 1006-3765(2019)-12-02008-0229-03

含钆造影剂已被广泛应用于 MRI 增强检查, 其中钆喷酸葡胺注射液 (Gd-DTPA) 是临床扫描时最为常用对比剂⁽¹⁾。钆喷酸葡胺静脉给药后很快弥散到体内各组织的细胞外液内, 然后经肾小球滤过以原形排出, 有少量分泌于胃肠道后随粪便排出。本品适用于中枢神经(脑脊髓)、腹、盆腔、四肢等人体脏器和组织的磁共振成像。还可代替 X 线含碘造影剂。其较碘对比剂安全性高、用药剂量小, 但近几年临床仍会有一些患者在检查时出现 ADR, 严重者甚至出现死亡情况⁽²⁾。因此, 本篇通过对 2008 年~2018 年期间钆喷酸葡胺注射液文献报道的不良反应进行分析, 突出其潜在的风险因素和处理

通讯作者: 张静。

基金项目: 新疆维吾尔自治区食品药品监督管理局科研项目(新食药监 201700003(科))

方式, 以便于后期临床安全用药的分析和参考。

1 资料与方法

1.1 资料收集 检索“万方医学数据库”、“中国知网”、“维普中文科技期刊数据库”等所收录的文献, 以“钆”、“钆喷酸葡胺”、“不良反应”为检索词, 搜索 2008~2018 年之间的相关文献, 并剔除内容不相符的以及重复的文献。共检索到可用文献 26 篇^[3-28], 病例数共计 29124 例, ADR 发生案例共 193 例(不良反应均发生在 2008~2018 年之间)。

1.2 方法 对 ADR 发生病例进行信息提取, 包括性别、年龄、ADR 发生时间、ADR 发生临床表现、注射方式、处理方式与转归等, 进行分析。

1.3 判断标准 本次 ADR 程度分型参考中国对比剂安全使用委员会编制的《对比剂使用指南》, 其中迟发性 ADR 包括: 肾功能不全、关节挛缩及四肢皮肤硬化、增厚等; 轻度过敏反应包括: 皮疹、荨麻疹、皮肤潮红等; 中度过敏反应包括: 胸闷、呼吸急促等; 重度过敏反应包括: 休克、心悸、血压下降、惊厥、意识丧失等; 非过敏反应包括: 头晕、头痛、恶心、呕吐等。

2 结果

本文共统计病例 29124 例, ADR 病例共计 193 例, ADR 发生率为 0.66%。分析结果如下:

2.1 性别与年龄 193 例 ADR 中, 其中报道了性别的有 166 例, 男 92 例, 女 74 例, 男女所占比为 1.2:1。报告年龄的有 59 例, 其年龄范围为 3~91 岁, 由表 1 可知其中最多的是 41~65 岁之间的患者, 人数为 30 例, 所占比为 50.0%, 最少的是 40 岁以下的患者, 人数为 5 例, 所占比为 8.3%。

表 1 钆喷酸葡胺注射液 ADR 患者年龄情况

组别	n	构成比(%)
40 岁以下	5	8.3
41~65 岁	29	60.0
65 岁以上	25	31.7
合计	59	100

2.2 ADR 发生时间 有 45 例报告了 ADR 发生时间, 由表 2 可知, 发生不良反应人数最多的为注射后 5min 之内, 共计 22 例, 所占比例为 48.9%, 发生不良反应人数最少的时间是 1~24h 及 24h 以上, 所占比均为 4.4%。

表 2 钆喷酸葡胺注射液 ADR 发生时间

组别	n	构成比(%)
5min 之内	22	48.9
6~30min 之内	13	28.9
31min~1h 之内	6	13.4
1~24h 之间	2	4.4
24h 以后	2	4.4
合计	45	100

2.3 ADR 临床表现 193 例 ADR 中, 轻度过敏反应最多, 为 73 例, 所占比为 37.8%。迟发性 ADR 人数最少, 为 12 例, 所占比为 6.2%。且重度过敏反应中死亡有 2 例。