

• 药物不良反应与不良事件 •

氟康唑注射液致肝功能异常 1 例

李彦萍¹ 孙洲亮¹ 郭锦辉²

(1. 厦门大学附属第一医院药学部 厦门 361000; 2. 新乡医学院第一附属医院药学部 卫辉 453100)

关键词 氟康唑; 肝功能异常; 不良反应

中图分类号 R978.1; R95 文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2015)07-1540-02

1 病例简介

患者,男,45岁,因反复头痛半个月,发热6d,呕吐2d入院。入院诊断为隐球菌性脑膜炎,既往无慢性肝脏及胆道疾病史,无其他基础疾病史。入院时肝功能:血清丙氨酸氨基转移酶(alanine amino transferase,ALT) $22 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,天冬氨酸氨基转移酶(aspartate amino transferase,AST) $11 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 。初始给予注射用两性霉素B脂质体 $10 \text{ mg} + 5\%$ 葡萄糖注射液 500 mL ,qd,静脉滴注;氟胞嘧啶片 1 g ,qid,po。第2天加用氟康唑注射液(辉瑞投资有限公司,规格: $100 \text{ mL} : 200 \text{ mg}$,批号:A434203) 200 mg 静脉滴注,bid。连用6d后复查肝功能,ALT $884 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,AST $604 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 。体检:患者无发热、腹痛、恶心等,皮肤巩膜无黄染,肝区无叩痛。乙肝表面抗原、丙肝抗体、甲肝抗体、戊肝抗体及相关免疫指标均正常,怀疑为药物性肝损害,氟康唑注射液所致可能性大。立即停用氟康唑注射液,继续使用注射用两性霉素B脂质体和氟胞嘧啶片,并加用多烯磷脂酰胆碱注射液、异甘草酸镁注射液、双环醇片。入院第9天复查肝功能:ALT $447 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,AST $63 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 。之后肝功能逐渐恢复正常(表1),直至出院。

2 讨论

本例患者既往无慢性肝病,本次入院所患疾病无肝损害倾向,入院时肝功能正常,入院第7天发现重度肝功能异常,不伴胆红素升高。对氟康唑与该患者肝功能异常的关联性进行评价,考虑很可能是由氟康唑注射液引起,具体分析如下:①患者用药前肝功能正常,用药第7天发现ALT、AST明显升高,停药后

表1 患者肝功能指标变化情况

时间	ALT	AST
第1天	22	11
第7天	884	604
第9天	447	63
第14天	247	90
第26天	57	42

2d,ALT、AST下降幅度 $>50\%$,这些变化与氟康唑的使用有合理的时间先后关系。②《马丁代尔药物大典》明确指出:氟康唑常见不良反应为导致ALT和AST升高。③有类似的氟康唑致肝损害的报道^[1-3]。④患者既往无慢性肝脏及胆道系统疾病史,检查排除肝炎、自身免疫性肝病等。⑤氟胞嘧啶片、注射用两性霉素B脂质体虽也有引起肝功能异常的相关报道^[3-4],但患者停用氟康唑后继续使用这两种药物,肝功能逐渐恢复正常,排除其引起的肝功能异常。⑥合用的其他药物,如甘油果糖注射液、氯化钾缓释片、氯丙嗪片等均未引起药物性肝损害的报道。

氟康唑是三唑类第3代抗真菌药,主要排泄途径为肾脏,接近80%以原型从肾脏排泄,高度选择性地抑制真菌依赖的细胞色素P₄₅₀酶,但大剂量使用时,对人体的P₄₅₀酶也有影响^[1]。目前,氟康唑对肝功能损害机制还不清楚,动物实验研究^[5]表明,氟康唑的肝脏毒副作用与应用剂量和时间相关,随着剂量和时间增加,细胞毒性有所增加。虽然氟康唑的肝脏毒性小,但本例患者病情危重,氟康唑在肝脏代谢20%就可能产生很强的肝脏毒性。

根据药物性肝损害治疗原则,一旦诊断明确,原则上应停用可疑药物和可能导致肝损伤的合并用药,并防止重新给予引起肝损害的药物。该患者实验室检查主要为转氨酶显著升高,未见胆红素升高,未见皮肤巩膜黄染等肝损害症状,引起肝功能异常的可疑药物有氟胞嘧啶片、注射用两性霉素B脂质体和氟康唑注射液。但前2种药物是患者隐球菌性脑膜炎治疗中的主要药物,

收稿日期 2014-10-20 修回日期 2014-11-15

作者简介 李彦萍(1984-)女,福建厦门人,主管药师,学士,研究方向:临床药学。E-mail: 12onetwo@163.com。

通信作者 孙洲亮(1974-)男,福建厦门人,副主任药师,硕士,研究方向:医院药学。电话:0592-2137007,E-mail: sunzhouliang@126.com。

无其他更好的替代药物。此时为防止肝功能进一步损害,先停最可疑和停药对患者治疗影响最小的药物氟康唑,同时给予保肝治疗。氟康唑停用后第 2 天复查肝功能,转氨酶大幅下降,停药后第 19 天肝功能恢复正常,确定该患者转氨酶升高与氟康唑有关。

在临床使用过程中,医护人员应重视氟康唑所致肝功能损害,若出现肝功能异常,应及时停药,减少不良反应,促进临床安全、合理用药。

参考文献

[1] 吴妙燕,吕迅羽,何梅凤. 氟康唑不良反应的文献分析

[J]. 中国实用医药 2011 6(12):34-36.

[2] 庄启州. 氟康唑不良反应文献分析[J]. 医药导报 2011, 30(11):1530-1532.

[3] 白艳,李悦,刘斌,等. 抗真菌药肝毒性的文献计量学分析[J]. 药物不良反应杂志 2014, 16(3):134-138.

[4] 陈荣华,张晓娟,梁丽杰,等. 伏立康唑与两性霉素 B 治疗急性淋巴细胞白血病真菌感染的临床疗效分析[J]. 中华医院感染学杂志 2014, 24(14):3450-3452.

[5] 王春梅,张建,李建新,等. 氟康唑对老年危重患者肝功能影响的临床研究[J]. 山东医药 2011, 51(52):46-47.

DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2015.11.034

拉莫三嗪致高敏综合征 2 例

何心,许静,王珊珊,徐进

(南京医科大学附属南京儿童医院药学部,南京 210008)

关键词 拉莫三嗪;抗癫痫药物高敏综合征

中图分类号 R971.6;R969

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2015)11-1541-02

1 病例介绍

患者 1,女,9 岁,体质量 26 kg。因服用拉莫三嗪后发热伴皮疹 2 d,于 2013 年 9 月 10 日入院。患儿 2 年前在当地医院确诊为癫痫,之后一直服用托吡酯片。10 余天前患儿突然抽搐,1 d 内抽搐 2 次。表现为双眼凝视,四肢抖动,口吐白沫,呼之不应。在当地医院抢救治疗,加服拉莫三嗪片(三金集团湖南三金制药,规格:25 mg,批号:130301) 12.5 mg bid(初始剂量)后出院。4 d 前增加至 25 mg bid,1 d 前患儿开始发热(当时未测体温),次日凌晨患儿体温升至 39℃,面部出现红色斑丘疹,渐加深呈暗红色,迅速波及全身,皮疹渐融合成片,伴瘙痒。我院门诊予“葡萄糖酸钙、维生素 C、地塞米松、炎琥宁”静脉滴注治疗后收治入院。患儿既往有口服卡马西平过敏史。入院体检:体温 36.8℃,脉搏 88 次·min⁻¹,呼吸 20 次·min⁻¹。全身皮肤及颜面部见暗红色斑丘疹,呈充血性,部分融合成片,疹间有正常皮肤,口唇干燥皴裂,口腔黏膜充血明显,未见溃烂,咽红。血生化、血常规基本无异常,

尿常规、大便常规未见异常。诊断:抗癫痫药物高敏综合征(anticonvulsant hypersensitivity syndrome, AHS)、癫痫。入院以后停用拉莫三嗪,给予 5% 葡萄糖注射液 100 mL+甲泼尼龙 100 mg, qd; 5% 葡萄糖注射液 100 mL+葡萄糖酸钙 0.5 g, qd; 5% 葡萄糖注射液 100 mL+维生素 C 1 g 及 5% 葡萄糖注射液 100 mL+西咪替丁 0.1 g, qd, 静脉滴注。同时给予马来酸氯苯那敏片 3 mg bid, po。2013 年 9 月 13 日患儿体温正常,全身皮肤及颜面部可见陈旧性暗红色斑丘疹,部分融合成片,疹间有正常皮肤,无新发皮疹,口唇干燥皴裂较前好转。甲泼尼龙剂量减半,其余抗过敏治疗继续。治疗过程中患儿病情逐渐好转,甲泼尼龙剂量每隔 3 d 减半,直至改为泼尼松口服后减停。2013 年 9 月 19 日患儿皮疹基本消退,无其他特殊不适,出院。

患者 2,女,11 岁,体质量 31 kg,因皮疹 6 d 于 2013 年 11 月 1 日入院。患儿既往有癫痫病史,丙戊酸钠抗癫痫治疗控制欠佳,1 个多月前加用拉莫三嗪(葛兰素史克,批号:ZJ044,规格:50 mg) 12.5 mg bid(初始剂量),6 d 前将拉莫三嗪剂量调整为早 25 mg、晚 12.5 mg 口服后出现皮疹,初局限于手足心,立即停药,皮疹无减轻,渐加重,颜面、手足、躯体可见较多红色皮疹,疹间皮肤正常,伴瘙痒,咽红,舌体溃烂。在我院门诊予氨曲南、地塞米松治疗后收治入院。患儿既往无食物、药物过敏史。入院体检:体温 38.2℃,脉搏

收稿日期 2015-01-22 修回日期 2015-02-25

作者简介 何心(1987-),女,江苏南京人,药师,硕士,从事临床药学工作。电话:025-83117533, E-mail: hexin19870422@163.com。

通信作者 徐进(1968-),男,江苏南京人,副主任药师,从事医院药学工作。电话:025-83117223, E-mail: xujin_cn@163.com。