

溺水引发吸入性肺炎病人使用抗感染药物致药物性肝损伤的药学监护 1 例分析

胡钟¹, 王利¹, 石庆平², 徐旭萍¹, 张永², 夏雪梅², 朱裕林²

(1. 马鞍山十七冶医院, 安徽 马鞍山 243000; 2. 蚌埠医学院第一附属医院, 安徽 蚌埠 233000)

摘要:目的 探讨 1 例溺水引发吸入性肺炎病人使用抗感染药物致药物性肝损伤治疗实践。方法 临床药师参与呼吸科重症监护室(ICU)抗感染药物治疗, 对抗菌药物的选择、药物相互作用和不良反应监测等方面提出合理的建议。结果 临床药师采用计算推算法(法国归因系统)评定该例肝损伤病人的可疑药物不良反应的等级, 对可疑药物提供血药浓度监测(TDM), 为诊断药物性肝损伤提供依据。结论 药学监护可以减少药物不良反应的发生, 提高药物治疗的安全性和有效性。

关键词:临床药师; 溺水; 药物性肝损伤

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.04.044

Drug induced liver injury for 1 patient with aspiration pneumonia after drowning

HU Zhong¹, WANG Li¹, SHI Qiping², XU Xuping¹, ZHANG Yong², XIA Xuemei², ZHU Yulin²

(1. Shiqiye Hospital of Ma'anshan, Ma'anshan, Anhui 243000, China;

2. The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233000, China)

Abstract: Objective To explore clinical pharmacists participating in drug-induced liver injury treatment practice for 1 patient after drowning. **Methods** Clinical pharmacists participating in anti-infection therapy in respiratory intensive care unit (ICU), including the choice of antimicrobial drugs, drug interactions and monitoring of adverse reactions. **Results** Clinical pharmacists use the method of Calculation Method (French Attribution System) to assess the level of suspicious adverse drug reactions in patients with liver injury. Meanwhile, clinical pharmacists should perform blood concentration monitoring (TDM) to provide positive evidence for the diagnosis of

而病情复杂的病人多就诊于三级医院, 因此三级医院使用联合用药方案明显较社区医院多。

综上所述, 咸阳市 6 家医疗机构降压药物的用药情况基本合理, 与高血压治疗指南基本相符, 符合国内、外高血压疾病的治疗趋势。治疗原则基本遵循了指南推荐的以小剂量给药和长效制剂平稳降压为主, 较多的采用联合给药方式。

不足之处在于社区医院的药品品种较少, 选择空间小, 不利于在社区治疗中开展个体化给药; 在联合用药的方案使用方面明显偏少, 而多药联合方案以两联用药为主, 但总体方案中仍是单一用药偏多; 复方制剂具有使用方便, 可改善治疗的依从性等优点, 样本医院中复方制剂 DDDs 排序靠后, 可能与其品种较少等因素有关, 有待于进一步规范抗高血压药物的使用, 提高合理用药水平。

参考文献

[1] 中国疾病预防控制中心, 中国疾病预防控制中心慢性非传染

性疾病预防控制中心. 中国慢性病及其危险因素监测报告-2010[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 233.

[2] 栾岚. 老年高血压病治疗的基本原则探讨[J]. 中国卫生标准管理, 2014, 5(2): 81-82.

[3] 吕祥威, 徐彤彤. 中国高血压基层防治现状和策略[J]. 航空航天医学杂志, 2011, 22(6): 691-693.

[4] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南: 2010 年修订版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 230.

[5] 国家药典委员会. 中国药典(二部)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2013.

[6] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 944.

[7] 张芸, 叶平. 高血压患病及防控策略现状[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(6): 508-510.

[8] 何秉贤. 中国高血压的 10 大特点[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(10): 901.

[9] 王文. 我国高血压防治的主战场在基层还是大医院?[J]. 中华高血压杂志, 2014, 22(1): 10-13.

[10] 吴俊辉, 李冬红, 周经纬. 缬沙坦联合氨氯地平治疗老年高血压的临床疗效[J]. 北方药学, 2016, 13(6): 95-96.

(收稿日期: 2016-07-22, 修回日期: 2016-12-11)

drug induced liver injury. **Conclusions** Pharmaceutical care can reduce the adverse reaction and improve safety and efficacy of treatment.

Key words: Clinical pharmacist; Drowning; Drug induced liver injury

人淹没于水或其他液体介质中并受到伤害的状况称为溺水,当人呼吸道和肺泡充满水时可引起缺氧窒息,进而可能引发一系列肺部炎症反应,出现肺水肿甚至是急性呼吸窘迫综合征(ARDS);另外,吸收到血液循环的水可能会引起血液渗透压改变、电解质紊乱和组织损害,甚至造成呼吸停止和心脏停搏^[1]。药物性肝损伤(Drug Induced Liver Injury, DILI)主要指在治疗过程中应用治疗剂量药物引起的肝脏损害,是医源性疾病的主要类型之一^[2]。药物性肝损伤占整个药品不良反应的10%~15%,临床表现多样,以无力、尿黄、恶心及右上腹不适为主,部分有黄疸^[3]。本案例是对1例溺水致吸入性肺炎(侵袭性肺部真菌感染)使用抗感染药物致药物性肝损伤的病人进行药学监护,探讨临床药师在该病例药物治疗中发挥的作用,保障临床用药合理安全。

1 病例资料

病人,男,66岁,以“溺水后发热伴咳嗽咳痰半月余”为主诉于2016年4月29日入院。病人半月前不慎跌入污水昏迷后急诊至当地医院ICU就诊,经治疗5h后病人神志转清,但很快出现发热,咳嗽咳痰,痰呈咖啡色黏痰,痰量不多,最高体温升至39℃,给予注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗,目前病人仍有高热,咳嗽咳痰,出现痰中带血,为进一步诊疗入院。有“青霉素、头孢类”药物过敏史。

入院查体:体温36.8℃,脉搏74次/分,呼吸20次/分,血压110/80 mmHg,身高175 cm,体质量70 kg。神志清楚,发育正常,全身皮肤黏膜无黄染,查体合作。双肺呼吸音低,右上肺可闻及管状呼吸音。心律齐,心率74次/分,未闻及病理性杂音,腹平软,肝脾肋下未及,全腹无压痛及反跳痛。

辅助检查:胸部CT示两肺感染性病变。血气分析:pH 7.49、O₂分压50 mmHg、CO₂分压34 mmHg、O₂饱和度88%、HCO₃⁻25.9 mmol·L⁻¹。血常规:白细胞10.2×10⁹·L⁻¹,中性粒细胞82.0%。生化常规:丙氨酸氨基转移酶(ALT)85 U·L⁻¹,天冬氨酸氨基转移酶(AST)38 U·L⁻¹,白蛋白(ALB)26.5 g·L⁻¹,血肌酐(SCr)80 μmol·L⁻¹,尿素氮(BUN)5.90 mmol·L⁻¹,C-反应蛋白(CRP)160.00 mg·L⁻¹,血小板压积(PCT)0.44 μg·L⁻¹。结核抗体:阴性。涂片找结核杆菌:未查见抗酸杆菌。痰涂片示少量革兰阳

性细菌。

入院诊断:(1)吸入性肺炎重症感染伴I型呼吸衰竭;(2)肝功能不全;(3)心肺复苏术后。

2 诊治过程

病人入院后给予注射用伏立康唑(负荷剂量0.4 g,维持剂量0.3 g,每12 h 1次,静脉滴注)、莫西沙星氯化钠注射液(0.4 g,每天1次,静脉滴注)和注射用亚胺培南西司他丁钠(0.5 g,每8 h 1次,静脉滴注)三联抗感染治疗。入院第6天(5月4日),生化常规示ALT 279 U·L⁻¹,AST 158 U·L⁻¹,加用异甘草酸镁注射液(30 mL,每天1次,静脉滴注)进行保肝治疗。入院第7天(5月5日),痰涂片示少量革兰阳性细菌,将莫西沙星氯化钠注射液调整为利奈唑胺注射液(0.6 g,每天1次,静脉滴注)。入院第11天(5月9日),血常规示WBC 9.12×10⁹·L⁻¹,NEUT 65.3%,停用亚胺培南西司他丁钠。入院第21天(5月19日),咳嗽咳痰症状明显好转,无发热症状,停用利奈唑胺注射液。入院第31天(5月29日),生化常规示ALT 128 U·L⁻¹,ALP 361 U·L⁻¹,直接胆红素(TBil)75.5 μmol·L⁻¹,停用注射用伏立康唑,改口服伏立康唑片(0.2 g,每12 h 1次,口服)序贯疗法,加用腺苷蛋氨酸(0.5 g,每天1次,静脉滴注)及口服多烯磷脂酰胆碱胶囊(2粒,每天3次,口服)保肝降胆红素对症处理。入院第35天(6月2日),胸部CT示:病灶吸收不明显,Child-Pugh分级系统评分B级7分,停用口服伏立康唑,选用卡泊芬净(负荷剂量70 mg,每天1次,口服,维持剂量35 mg,每天1次,口服)继续抗真菌治疗。临床药师依据相关治疗指南与文献,对抗感染药物肝损害药物因素评定因果关系等级,结合评定结果给予合理用药建议,此后病人肝损害好转,生命体征平稳,于住院第39天(6月6日)转入呼吸科普通病房。

3 讨论

3.1 抗细菌治疗方案分析 污水含有的病原微生物种类以真菌为主,如曲霉菌、毛霉菌和隐球菌等。其它种类包括革兰阳性菌,如链球菌和金黄色葡萄球菌等以及革兰阴性菌,如产气单胞菌、肠杆菌属和类鼻疽伯克菌等^[4]。

病人入院后经验性给予注射用亚胺培南西司他丁钠(0.5 g,每8 h 1次,静脉滴注)和莫西沙星氯

化钠(0.4 g, 每天1次, 静脉滴注)抗细菌感染治疗, 这两种药物联合可覆盖革兰阳性菌、革兰阴性菌和厌氧菌等细菌, 一般治疗疗程一般为7~10 d。入院第7天(5月5日), 结合实验室检查(痰涂片), 考虑金黄色葡萄球菌, 调整莫西沙星为利奈唑胺注射剂(0.6 g, 每12 h 1次, 静脉滴注)加强抗金黄色葡萄球菌治疗。

3.2 抗真菌治疗方案分析 溺水所引发肺部感染主要是真菌感染, 潜伏期为7 d左右, 脑部真菌感染潜伏期一般为15 d, 最终会导致蛛网膜下腔出血^[5]。一旦证实真菌感染, 其对溺水者往往是致死性的, 所以治疗需积极迅速, 一旦怀疑为真菌感染应立即启动抗真菌治疗^[6]。抗真菌必须保证足够的疗程与剂量, 真菌感染治疗的周期至少持续维持6~12周。溺水后导致吸入性肺炎(侵袭性真菌病), 主要病原体为曲霉菌、隐球菌和念珠菌。

美国胸科学会《成年人及危重病人肺部真菌感染治疗指南》^[7]推荐伏立康唑用于侵袭性曲霉病及其他真菌感染。《热病: 桑福德抗微生物治疗指南》44版^[8]推荐侵袭性曲霉病、严重霉菌和严重的念珠菌感染首选伏立康唑(第1天6 mg·kg⁻¹, 每12 h一次, 然后每12 h按4 mg·kg⁻¹给药)致症状改善, 然后口服伏立康唑(每12 h, 200 mg), 至临床治愈或所有症状及影像学显示稳定。

病人入院后第1天(4月29日)经验性选用注射用伏立康唑(负荷剂量0.4 g, 每12 h 1次, 静脉滴注, 维持剂量0.3 g, 每12 h 1次, 静脉滴注)抗真菌治疗。入院第31天(5月29日), 停用注射用伏立康唑, 改口服序贯疗法。入院第35天(6月2日), Child-Pugh分级系统评分为中度肝损害, 停用口服伏立康唑, 治疗上选用肝脏安全性较好的卡泊芬净继续抗真菌治疗。

3.3 肝功能损害用药分析

3.3.1 病人入院期间肝功能指标变化 药物性肝损伤是由药物或其代谢产物引起的肝功能指标检测异常, 按照国际药物性肝损伤定义^[9]: ALT > 3倍上限、ALP > 2倍上限、TBil > 2倍上限, 伴任何ALT或ALP升高。病人符合以上3项中任何1项, 即可诊断为药物性肝损伤。反映肝实质损害的指标主要包括ALT、AST等, 其中ALT是最常用的敏感指标, 1%的肝细胞发生坏死时, 血清ALT水平即可升高1倍。病人入院第6天(5月4日), ALT 279 U·L⁻¹ > 3倍上限, AST 158 U·L⁻¹, 入院17天(5月15日)后, AST持续升高, 入院第25天(5月23日), ALP 365 U·L⁻¹ > 2倍上限, 入院29天(5月

27日)后, AST数值超过ALT, 并且TBil 75.5 μmol·L⁻¹ > 2倍上限, 提示肝实质损害严重, 同时也是慢性化程度加重的标志。

3.3.2 导致肝功能损害药物的评价 病人入院后立即静脉给予伏立康唑、莫西沙星和亚胺培南西司他丁三联抗感染药物治疗。伏立康唑是在氟康唑的结构基础上合成的一种新型的三唑类抗真菌药, 是侵袭性真菌感染治疗的有效药物^[10], 研究表明它神经系统损害发生率最高(28.13%), 其次是肝功能异常(19.79%), 但是伏立康唑出现的不良反应一般为一过性, 停药后症状即减轻或消失^[11-12]。莫西沙星为8-甲氧基氟喹诺酮类抗菌药物, 具有超广谱抗菌活性、口服吸收好、与其他药物相互作用小等特点。赵东玲等^[13]在莫西沙星致不良反应的3445例文献分析中发现, 排名前三不良反应分别是变态反应(38.51%), 神经系统(23.97%), 消化系统(19.45%), 导致肝功能损害占全身系统的4.32%。亚胺培南西司他丁是目前碳青霉烯类中临床评价较高的品种之一, 因其耐酶性良好且广谱抗菌而被广泛应用于重症细菌性感染的起始经验治疗。研究表明^[14]中枢神经系统、过敏反应以及胃肠道不良反应多见, 药物性肝病十分罕见, 药品说明书虽有提及但是国内外文献未见明确病例记载。

临床药师在抗感染用药监护中, 按照法国的归因系统, 针对时间顺序, 是否已有类似反应的资料等基本问题予以打分, 最后按所记总分评定因果关系等级。按表1问题回答计分。

在本病例中临床药师从药学角度, 对抗感染药物不良反应进行评定, 结果伏立康唑分值8分, 等级很可能有关; 莫西沙星分值3分, 等级可能有关; 亚胺培南西司他丁分值1分, 等级可能有关。临床药师针对重点怀疑的伏立康唑, 关注潜在的药物相互作用, 进行血药浓度监测并提出建议, 得到了医生的采纳, 对临床治疗起到积极的作用。

3.3.3 临床药师参与药物性肝损伤的用药监护

病人跌入污水沟, 含有的病原微生物较多且复杂, 入院时病情较重(高热、咳嗽和咳痰), 且于外院抗感染治疗效果不佳, 病原学不明确, 故初始经验治疗应覆盖包括革兰阳性细菌、革兰阴性细菌、厌氧菌和真菌, 临床药师建议采用广谱强效抗菌药物联合抗真菌药物进行抗感染治疗, 并积极进行痰培养、血培养以明确病原菌。病人入院后经验性选用亚胺培南西司他丁、莫西沙星和伏立康唑三联抗感染治疗, 入院第6天, 生化常规示ALT 279 U·L⁻¹, AST 158 U·L⁻¹, 加用异甘草酸镁注射液(30 mL,

表1 计算推算法评定因果关系

项目	是	否	不知道	伏立康唑	莫西沙星	亚胺培南西司他丁
1. 该反应以前是否已有报告	+1	0	0	+1	0	0
2. 本不良反应是否在使用所疑药物后出现	+2	-1	0	+2	+2	+2
3. 当所疑药物停用后使用特异的对抗剂之后不良反应是否有改善	+1	0	0	+1	+1	0
4. 再次服用所疑药物, 不良反应是否出现	+2	-1	0	+2	0	0
5. 是否有其他原因引起这种反应	-1	+2	0	-1	-1	-1
6. 当给安慰剂这种反应是否能再出现	-1	+1	0	0	0	0
7. 血或其他体液的药物浓度是否为已知的中毒浓度	+1	0	0	+1	0	0
8. 增大药物剂量, 反应是否加重; 减少药物剂量, 反应是否减轻	+1	0	0	+1	+1	0
9. 病人以前用过相同或类似的药物是否也有相似的反应	+1	0	0	0	0	0
10. 该不良反应是否有客观检查, 予以确认	+1	0	0	+1	0	0

注: 总分 ≥ 9 分: 肯定有关; 总分5~8分: 很可能有关; 总分1~4分: 可能有关; 总分 ≤ 0 分: 可疑。

每天1次, 静脉滴注) 后好转(ALT 132 U·L⁻¹, AST 82 U·L⁻¹)。入院第25天(5月23日), ALT 168 U·L⁻¹, AST 162 U·L⁻¹, ALP 365 U·L⁻¹, 奥美拉唑属于肝细胞型药物, 它可与伏立康唑产生药物相互作用, 可以增加伏立康唑的C_{max}和AUC, 致使体内伏立康唑的蓄积, 所以临床药师建议停用注射用奥美拉唑钠, 3d后较前好转(ALT 128 U·L⁻¹, AST 134 U·L⁻¹, ALP 361 U·L⁻¹)。入院第31天(5月29日), Child-Pugh分级系统评分为B级7分(中度肝损伤), 停用注射用伏立康唑, 改口服序贯疗法, 临床药师建议给予该病人进行伏立康唑血药浓度监测(5.24 mg·L⁻¹), 以减少不良反应的发生。有研究^[15]表明伏立康唑的血药浓度每增加1 mg·L⁻¹, 肝功能受损的风险会增加7%~17%。入院第33天(5月31日), TBil升高, 临床药师建议将异甘草酸镁注射液更换成多烯磷脂酰胆碱胶囊口服, 药物性肝损伤时多烯磷脂酰胆碱能迅速修补受损的肝细胞膜, 促进线粒体膜修复, 参与人体自身代谢^[16]。入院第39天(6月6日), 病人转入呼吸科普通病房。

4 小结

抗感染药物在控制致病菌感染方面发挥了巨大的作用, 但各种不良反应包括药源性肝损伤也相应发生。临床药师立足于药学专业视角, 采用计算推算法(法国归因系统)评定该例溺水致吸入性肺炎病人肝损伤的可疑药物不良反应的等级, 对重点怀疑药物伏立康唑进行药学监护, 对病人进行个体化用药分析, 减少病人药物性肝损伤, 进一步提高合理用药水平。

参考文献

[1] CITRO R, PATELLA MM, BOSSONE E, et al. Near-drowning syndrome: a possible trigger of tako-tsubo cardiomyopathy[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2008, 9(5): 501-505.

[2] 常彬霞, 邹正升, 李保森. 美国胃肠病协会临床指南: 特性质性药物性肝损伤的推荐意见[J]. 中国肝脏病杂志, 2015, 7(1): 123.

[3] 吕露, 马林, 曾芳. 临床药师参与1例药物性肝损害典型病例分析[J]. 中国药师, 2014, 17(12): 2110-2111.

[4] CHANEY S, GOPALAN R, BERGGREN RE. Pulmonary Pseudallescheria boydii infection with cutaneous zygomycosis after near drowning[J]. South Med J, 2004, 97(7): 683-687.

[5] KOWACS PA, MONTEIRO DE ALMEIDA S, PINHEIRO RL, et al. Central nervous system Aspergillus fumigatus infection after near drowning[J]. J Clin Pathol, 2004, 57(2): 202-204.

[6] STEVENS DA, KAN VL, JUDSON MA, et al. Practice guidelines for diseases caused by Aspergillus. Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2000, 30(4): 696-709.

[7] 吴笑春, 苏丹, 周帆, 等. 成年人及危重患者肺部真菌感染治疗指南[J]. 医药导报, 2011, 30(10): 1.

[8] (美) 桑福德, 范洪伟. 译. 热病: 桑福德抗微生物治疗指南[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014: 1-257.

[9] 李剑, 吴东. 协和内科住院医师手册[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008: 183.

[10] 钟明媚, 张琳, 张金, 等. 重症监护病房患者侵袭性真菌感染现状分析[J]. 安徽医药, 2014, 18(7): 1258-1261.

[11] 官东秀, 冯祚臻, 棒小平, 等. 伏立康唑药物不良反应文献分析[J]. 齐鲁药事, 2009, 28(8): 507.

[12] 蔡然, 张杰根, 刘晓蒙, 等. 42例伏立康唑治疗肺真菌感染患者的不良反应[J]. 临床药物治疗杂志, 2013, 11(2): 48-51.

[13] 赵东玲, 屈清慧, 李瑞林, 等. 莫西沙星致不良反应3445例文献分析[J]. 中国药房, 2015, 26(21): 2913.

[14] 刘丽娜, 刘晓东, 肇丽梅. 亚胺培南西司他丁致肝损害1例[J]. 中国新药与临床杂志, 2014, 33(1): 77.

[15] LUTSAR I, HODGES MR, TOMASZEWSKI K, et al. Safety of voriconazole and dose individualization[J]. Clin Infect Dis, 2003, 36(8): 1087-1088.

[16] 栾兴龙, 王书英, 苏峰. 多烯磷脂酰胆碱联合腺苷蛋氨酸对酒精性肝硬化患者肝纤维化的影响[J]. 中国药业, 2015, 24(23): 23-24.

(收稿日期: 2016-08-10, 修回日期: 2016-09-25)