

替加环素致肝损伤 1 例

俞婷婷, 楼炜* (浙江中医药大学附属第三医院, 杭州 310005)

中图分类号: R944.11

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)08-1018-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.08.029

1 病例介绍

患者, 男, 82 岁, 既往有饮酒史, 已戒 1 年; 有“冠状动脉粥样硬化性心脏病、稳定型心绞痛、陈旧性心肌梗死”等病史, 否认“肝炎”病史。因“重症感染、急性左心衰”于 2013 年 11 月 18 日入住重症监护室。实验室检查: 谷丙转氨酶(ALT) $23 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ (参考范围 $5\sim 50 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$)、谷草转氨酶(AST) $70 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ (参考范围 $5\sim 40 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$)、碱性磷酸酶(ALP) $107 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ (参考范围 $40\sim 150 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$)、总胆红素(TBIL) $3.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (参考范围 $3.4\sim 20.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、直接胆红素(DBIL) $2.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (参考范围 $0.0\sim 7.1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、乳酸脱氢酶(LDH) $1\ 854 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ (参考范围 $15\sim 220 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$)。2013 年 12 月 13 日因“感染性休克”, 予以注射用美罗培南 0.5 g 静注, 每 6 h 静注 1 次, 注射用替加环素(泰阁, 批号: AHTY/15) 100 mg (首剂)/ 50 mg 静滴, 每 12 h 1 次(当天仅使用 1 次)联合注射用卡泊芬净(科赛斯) 70 mg (首剂)/ 50 mg 静滴, 每天 1 次抗感染治疗, 实验室检查: ALT: $6 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 、AST: $102 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 、ALP: $85 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 、TBIL: $6.4 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、DBIL: $2.8 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、LDH: $1\ 218 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 。用药第 3 天, 患者休克得到纠正。用药期间, 每天检测生化指标, AST 一直处于异常范围; 使用第 5 天, ALP 出现异常, 为 $160 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$; 第 8 天, 胆红素出现异常, TBIL: $23.6 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、DBIL: $10.3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 第 9 天, ALT 出现异常, 为 $53 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$; 第 12 天, 患者皮肤黄染明显, ALT: $75 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 、AST: $162 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 、ALP: $1\ 209 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 、TBIL: $109.7 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、DBIL: $48.9 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 考虑为药物引起, 停用替加环素(当天仍使用 1 次)、卡泊芬净, 并给予注射用还原型谷胱甘肽 1.2 g 静注, 每天 1 次、多烯磷脂酰胆碱针 465 mg 静注, 每天 1 次、注射用腺苷蛋氨酸 1.0 g 静注, 每天 1 次护肝治疗。停药后第 5 天 TBIL 升至最高, 为 $351.4 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 停药后第 6 天 AST、ALP 升至最

高, 分别为 $603, 3\ 073 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$; 停药后第 7 天, ALT 升至最高, 为 $403 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$; 停药后第 9 天, 患者再次出现休克, 并伴随多脏器衰竭; 停药后第 10 天 DBIL 升至最高, 为 $138.7 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。高峰过后, ALP 下降迅速, 停药后第 11 天为 $1\ 172 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$; 胆红素及转氨酶稳中有降; 停药后第 13 天, ALT: $110 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 、AST: $351 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 、ALP: $680 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 、TBIL: $298.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、DBIL: $120.8 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 家属放弃治疗; 停药后第 16 天, 患者死亡。

2 讨论

患者用药前仅 AST 轻度升高, 其余肝脏生化检测指标均正常, 结合患者既往史及 LDH 水平, 其异常可能为心脏引起。患者用药后第 5 天出现 ALP 异常, 第 9 天出现 ALT 异常, 即表现为 ALP 水平升高先于转氨酶; 且 ALP 超过正常值上限 2 倍、ALT/ALP 升高倍数比值 ≤ 2 , 根据《急性药物性肝损伤诊治建议(草案)2007》, 考虑胆汁淤积性肝损伤。患者否认“肝炎”病史, 休克时肝功能正常, 病情好转后肝功能出现异常, 故可排除其他病因或疾病所致的肝损伤; 用药后第 5 天出现肝损伤, 有与药物性肝损伤发病规律相一致的潜伏期 ($5\sim 90 \text{ d}$ 内); ALP 峰值水平在停药后 11 天下降 $\geq 50\%$, 符合停药后异常肝脏指标恢复的临床过程, 即胆汁淤积型的 ALP 峰值水平在 180 d 内下降 $\geq 50\%$ 。替加环素说明书“已有使用替加环素后出现肝功能障碍和肝衰竭的报告”。卡泊芬净说明书“上市后经验: 罕见的肝脏功能失调”, 查阅相关文献, 仅有少数引起轻度肝功能异常的报道。根据《急性药物性肝损伤诊治建议(草案)2007》, 很可能为替加环素引起的药物性肝损伤。患者停药后肝脏生化检测指标未及时下降的原因可能有: 替加环素代谢缓慢, 血浆半衰期为 42.4 h , 约 $8\sim 10 \text{ d}$ 才能从体内完全清除; 高龄; 基础情况差等。

替加环素是首个甘氨酸环素类抗菌药物, 为

作者简介: 俞婷婷, 女, 主管药师 Tel: (0571)88393553 E-mail: 405926202@qq.com
(0571)88393509 E-mail: louyfl12@163.com

*通信作者: 楼炜, 男, 副主任药师 Tel:

米诺环素的衍生物,其区别在于9位上引入D-环甘氨酸环基团,该基团产生的空间位阻使替加环素克服细菌外排泵和核糖体的耐药机制而不易产生耐药,为临床多重耐药菌感染提供一种新的治疗选择。但替加环素作为一种刚上市不久的新型

抗菌药物,其安全性尚未做出广泛评价,通过本例诊治提示:对于使用替加环素者,一旦出现肝损症状或(和)肝脏生化检测异常应及时停药,以免引起急性重症药物性肝损伤。

收稿日期:2014-01-13

“天保宁杯”药品未注册用法有奖征文活动通知

药品未注册用法(unlabeled uses, off-label uses, out-of label usage or outside of labeling),是指药品使用的适应症、给药方法或剂量不在药品监督管理部门批准的说明书之内的用法,其具体含义包括给药剂量、适应人群、适应症或给药途径等与药品说明书不同的用法。目前,我国尚未就“药品未注册用法”立法,关于“药品未注册用法”的文献报道极少,也很少有指南帮助区分有证据支持的超说明书用药和无证据支持的超说明书用药。但是,由于药物使用过程中不断有新的经验积累与发现,加之药物临床试验和药品说明书更新滞后,超说明书用药在医疗行为中不可避免。国外一项对普通成人用药情况进行的调查资料显示,20%的处方存在未注册用法用药情况。“药品未注册用法”具有其存在的合理性和不可替代性,全球有6个国家已经对其立法,包括美国、德国、意大利、日本、荷兰和新西兰。

为促进我国“药品未注册用法”的使用规范,推动合理的“药品未注册用法”的工作开展,进一步探索门诊和临床的合理用药,《中国现代应用药学》杂志将开设“药品未注册用法”专栏,并与浙江康恩贝医药销售有限公司联合举办“天保宁杯”药品未注册用法有奖征文活动,对2014年5月1日—2015年4月30日刊登于本刊“药品未注册用法”专栏的银杏叶相关优秀论文进行奖励。

一、征文内容

1. 关于“药品未注册用法”的调查研究;
2. 关于“药品未注册用法”具有深度的分析和思考;
3. “药品未注册用法”的具体案例分析和研究;
4. “药品未注册用法”的立法或规范研究;
5. “药品未注册用法”存在的问题剖析和应对方法;
6. 中成药如何鉴定“药品未注册用法”的探讨;
7. 中成药在“药品未注册用法”方面的特殊性和适用性研究;
8. 中成药“药品未注册用法”的具体案例分析和研究;
9. 其他有关“药品未注册用法”的研究。

二、征文要求

1. 应征论文未在国内公开发行的期刊或媒体上发表过,论文的设计和撰写符合《中国现代应用药学》杂志的征稿简则;
2. 在《中国现代应用药学》投稿网站上进行投稿,并备注为“药品未注册用法”征文;
3. 论文字数在5000字以内为宜,应附中英文摘要。

三、征文评奖办法

由《中国现代应用药学》杂志编辑部、国内著名专家组成的“药品未注册用法”专栏评审委员会,对所刊登的征文进行公开、公正的评审,奖项设置为:

- 一等奖论文1篇,每篇5000元奖金或同等价值物品;
- 二等奖论文2篇,每篇3000元奖金或同等价值物品;
- 三等奖论文5篇,每篇1000元奖金或同等价值物品。