

阿奇霉素致 27 例肝损害的原因分析和预防对策

吴芳,徐翔 (浙江大学医学院附属第二医院药剂科,杭州 310009)

摘要:目的 研究分析阿奇霉素致肝损害的一般规律并探讨预防对策,为临床合理使用阿奇霉素提供参考。方法 通过检索维普全文数据库,对 1999~2007 年国内临床使用阿奇霉素出现肝损害的报道进行统计和分析。结果 阿奇霉素所致肝损害的不良反应在各年龄段均有发生,但尤以儿童(<15 岁)为多见。报道中所发生的肝损害患者的给药途径以静脉滴注为主,在口服给药中偶有发生。结论 阿奇霉素所致肝损害与年龄、给药途径有一定的关系。与性别无关。与给药剂量、原患疾病、给药速度是否有关还需进一步的研究。

关键词:阿奇霉素;肝损害

中图分类号:R994.1 文献标识码:B 文章编号:1007-7693(2008)05-0470-04

Analysis and Prevention of Liver Injury Caused by Azithromycin: a Retrospective Study of 27 Cases

WU Fang, XU Xiang (2nd Affiliated Hospital Zhejiang University College of Medicine, Hangzhou 310009, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the general rules of liver injury caused by azithromycin and draw a preventive measurement, then provide a reasonable usage information for clinic. **METHODS** The case reports of liver injury caused by azithromycin were analyzed during the period from 1999 to 2007 by way of VIP database. **RESULTS** Liver injury can be seen in all age, but most happened on those whose age was below 15-years-old. The injury was mainly caused by intervenous drop infusion and occasionally happened by oral administration. **CONCLUSION** Liver injury caused by azithromycin is relate to age and the route of administration, and isn't relate to sex. Whether it is relate to the dosage, disease and administration's speed needs more research in the future.

KEY WORDS: azithromycin; liver injury

近年来,随着临床应用药物种类的迅速增加,尤其是抗生素的不断开发和广泛应用,使临床发生药物性肝损害的风

作者简介:吴芳,女,药剂师 Tel:13588010269 E-mail:wufang78@gmail.com

险也随之增加。笔者就目前临床应用非常广泛的新一代大环内酯类抗生素——阿奇霉素所致肝损害进行分析讨论,以提醒医务人员在临床用药过程中应合理使用,避免不良反应的发生。

药物性肝损害 (drug-induced liver injury, DILI), 是指应用治疗剂量的药物时肝脏受药物毒性损害或发生过敏反应所引起的疾病。根据发生机制分为药物的固有毒性作用和用药者的特异体质两类^[1]。前者其损害程度与药物剂量相关,一般多发生在剂量 $> 10 \sim 15 \text{ g}$ 时,是剂量依赖性的,与宿主的易感性大致无关。后者是某些药物对少数个体在治疗剂量时发生的肝损害,是难以预计的,它是由特异的个体敏感性造成的,肝损害程度一般与药物剂量无关,同一药物或同一类药有相似的反应模式。

阿奇霉素 (azithromycin, AZM) 是第一个半合成的 15 元环的大环内酯类抗生素,与其他抗生素相比,其抗菌谱更广,抗菌作用更强,且吸收好,不良反应少,使用方便,不用做皮试等优点,使其临床应用非常广泛^[2]。但随着临床应用的逐渐扩大,其不良反应的发生也随之增加,阿奇霉素所引起的较罕见的肝损害方面的不良反应报道也不断增多。笔者就国内 1999~2007 年报道^[3-14] 的与阿奇霉素有关的肝损害病例进行系统分析,供临床用药参考。

1 资料来源与方法

通过检索“维普中文期刊数据库”,并手工查阅相关文献,收集 1999~2007 年有关阿奇霉素致肝损害不良反应的病例报道。并对所收集到的 27 例肝损害按性别、年龄、原患疾病、过敏史、给药途径、用药剂量以及出现肝损害的时间、临床表现及治疗措施进行统计分析。

2 结果

2.1 年龄与性别分布

27 例阿奇霉素所致肝损害的患者中,5 例为男性,8 例为女性,其中有 14 例发生在具体性别不祥的 7 个月至 14 岁的儿童中。患者中年龄最小的为 7 个月,最大的 81 岁。详见图 1。

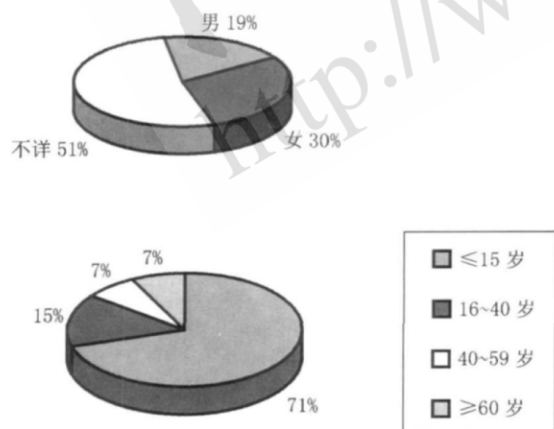


图 1 27 例患者的性别、年龄分布

Fig 1 Distribution of gender and age in the 27 cases

2.2 过敏史与原患疾病分布

27 例 AZM 所致肝损害的患者中,1 例有青霉素和磺胺类药物过敏史,1 例有青、链霉素过敏史,其余均未交待有药

物过敏史。27 例患者中,既往均无肝病史。原患疾病以支气管肺炎、支原体肺炎、肺内感染等呼吸系统疾病为最多,有 23 例,占 85.2%,其次为泌尿系统感染,有 3 例,占 11.1%,还有 1 例为风湿热。

2.3 给药方法统计

27 例患者中,有 22 例为静脉滴注给药,占 81.3%,其中 13 例 7 个月至 6 岁婴幼儿给药剂量为 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连续用药 3~5 d 停药 4~7 d 续贯治疗 3~4 周;有 4 例儿童的剂量为 $0.25 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$,连续用药 5 d 有 2 例儿童的剂量为 $0.45 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$,连续用药 4 d 有 2 例成人静脉输液剂量为 $0.5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$,分别用药 6 d 和 3 d 1 例给药剂量不详,连续用药 5 d。有 5 例患者是口服给药, $0.5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$,其中 2 例连续服药一周;2 例为 $0.25 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 连续服药 10 d 还有 1 例为 $1.0 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

2.4 出现肝损害的时间分布

27 例患者中,有 3 例口服用药的患者是在用药当天即出现肝损害的症状;其他患者有 5 例为停药后 2~3 d 出现症状;有 5 例在治疗期间出现,分别在治疗的第 3、5、6、10 d 后出现;有 13 例为续贯治疗 3~4 周后出现,其中最长的 1 例为用药后数月才出现症状,因排除了其他的一切可能原因后,确定为与服用阿奇霉素有关。

2.5 阿奇霉素所致肝损害的临床表现

患者的基本表现是感觉乏力、恶心、厌食、纳差、发热等,有些伴有尿液呈浓茶色,皮肤巩膜有不同程度黄染,继而进一步观察或入院就诊,并做相应检查,发现患者均有不同程度的谷丙转氨酶 (ALT) 和谷草转氨酶 (AST) 的升高。其中有 1 例患者引起胆汁淤积性肝炎,有 1 例发生肝功能异常并伴有肝性脑病,有 1 例致肝损害并发急性胆囊炎;1 例为中毒性肝炎;1 例为肝功能异常;1 例是应用阿奇霉素和自制白癣风冲剂 1 号所引起的药物性肝炎 (白癣风冲剂 1 号临床已应用多年,疗效确切,没有不良反应报道);2 例是应用多西环素和阿奇霉素引起的肝功能损害;6 例诊断为同时伴有巩膜和皮肤感染的肝损害;13 例仅表现为 ALT 和 AST 及 AKP 轻度升高的肝损害。

2.6 转归

经停药,并应用甘利欣 (甘草酸二铵)、阿拓莫兰 (还原型谷胱甘肽)、丹参、思美肽 (腺苷蛋氨酸) 等改善胆汁淤积和解毒保肝治疗,辅以葡醛内酯、复合维生素 B、维生素 C、能量合剂等保肝治疗,一般一周后患者症状消失,复查肝功能各项指标均为正常,严重者进行 2~4 周保肝、解毒,对症治疗,复查肝功能各项正常,患者痊愈。

3 讨论

3.1 与年龄和性别的关系

阿奇霉素所致 27 例肝毒性在各年龄段均有发生,年龄小于 15 岁的共 19 例,所占比例为 70.4%,可见阿奇霉素所致肝毒性与年龄有着密切的联系。这是因为阿奇霉素的主要排泄途径是肝胆系统,而儿童的器官生长发育尚未成熟,尤其是药物代谢的主要器官——肝脏,势必使药物代谢酶也延迟成熟,这就使药物代谢受到影响,排泄减慢,使药物蓄积

而产生毒性。至于与性别的关系,笔者认为没有充分的依据证明肝毒性与性别有关。

3.2 与原患疾病和过敏史的关系

从结果中可知阿奇霉素所致肝毒性与患者是否有其他类药物过敏史无关,而本文所统计的病例也均未报道患者曾经有大环内酯类药物过敏史。同时,笔者认为与原患疾病也没有直接相关性。虽然在原患疾病中有 23 例是呼吸系统疾病,占 85.2%,其次为泌尿系统疾病占 11.1%,但这主要是因为阿奇霉素能抑制多种革兰阳性球菌、支原体、衣原体及嗜肺军团菌,其吸收后分布在肺泡巨噬细胞中的浓度最高,其次是支气管黏膜、生殖器和淋巴组织,因此阿奇霉素在呼吸系统、泌尿系统等感染中有着广泛的应用^[15],而其所致肝毒性只有在这广泛的应用基础之上才能被发掘。但阿奇霉素用于风湿热的治疗和预防的疗效目前尚无资料,由此可见本文中有一风湿热病例应用阿奇霉素治疗可以说是超出了阿奇霉素的适用范围。

3.3 与给药方法的关系

从分析结果来看,只有 1 例患者口服阿奇霉素 $1\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$,超过了常用量 ($0.5\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$),其余患者均在常用量范围内发生肝损害,所以肝损害与给药剂量之间的相关性本文尚不能给出答案。但是肝损害与给药途径应该有一定的关系,因为在 27 例患者中有 22 例是通过静脉给药的方式,占 81.5%,可以看出通过静脉用药更容易引起肝损害。有 3 例口服患者是在连续服用药 1 周以上后出现症状,这本身就是超说明书规定剂量的使用,而阿奇霉素本身单剂量给药后血液消除半衰期长(为 35~38 h),排泄较慢,有较强的抗生素后效应,加之较长时间的连续用药,使阿奇霉素的组织浓度增加,产生蓄积,由此增加肝损害的风险。但同时也不排除是易感个体的特异质反应,原因目前尚未研究。

3.4 与患者特异体质的关系

在本文所统计的阿奇霉素引起的肝损害中,有一例(口服 $1\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$)是在超过常用剂量 ($0.5\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$)时发生的,但这一剂量远没有达到药物性肝损害的中毒剂量 ($10\sim15\text{ g}$;其余病例均是在治疗剂量范围内所引起的药物性肝损害。因此,这些病例可以考虑是由于特异体质有关的药物性肝损害。但是,阿奇霉素所致肝损害的确切机制值得更深入的研究与思考。

4 预防及注意事项

4.1 肝胆系统是阿奇霉素的主要排泄途径,因此肝功能不全者应慎用,严重肝病患者应禁用,医生包括药师在给患者用药前应详细询问患者,并做好相关的交待。在用药期间,要密切关注肝功能的变化情况,以便及时采取必要措施,避免和减少肝毒性的发生。

4.2 避免与有肝损害的药物联用,如四环素、青霉素、红霉素、头孢菌素等,以免增加肝毒性的发生。

4.3 使用前需详细询问患者有无药物过敏史,特别是曾经是否有过阿奇霉素过敏史。因为在临床应用,阿奇霉素是不需做皮试的抗生素,容易被医务人员忽略由此带来不良的

后果。

4.4 医生和药师应严格掌握阿奇霉素的适应证,不可随意超适用范围或给患者随意增加剂量,应严格按说明书上的适应证和剂量使用,不能长时间连续应用(在本文中患者基本都是连续应用 7 d 以上),尤其是儿童和老年患者还应适当调整剂量。

4.5 通过静脉输液给药发生肝损害的不良反明显高于口服制剂给药,所以应建议除非病情需要,尽量使用口服制剂。对于需较长时间治疗的患者,如支原体肺炎,其抗感染需 3~4 周,在应用阿奇霉素时可以连用 3~5 d 后停 4~7 d,此用药方法可以减少对肝功能的损害^[16]。

4.6 虽然此次统计结果并未特别发现输液速度对引起肝损害不良反应的影响,但为了更安全用药,减少不良反应的发生,还是应该注意调整适当的滴速。根据说明书并结合临床经验用药, ≤ 3 岁患儿调节滴速为 $8\sim16\text{ d}\cdot\text{min}^{-1}$, ~ 6 岁为 $16\sim20\text{ d}\cdot\text{min}^{-1}$, ~ 8 岁为 $20\sim24\text{ d}\cdot\text{min}^{-1}$, ~ 14 岁为 $24\sim30\text{ d}\cdot\text{min}^{-1}$,并将 >14 岁的患者滴速调至 $30\sim60\text{ d}\cdot\text{min}^{-1}$ ^[17]。

5 结论

阿奇霉素作为国家基本药物之一,在临床应用非常广泛,本文旨在提醒在临床应用过程中要加强对阿奇霉素不良反应的监测,保证用药安全有效,避免不良反应的发生。同时关于阿奇霉素所致肝损害的确切机制目前尚不明确,这也是作为药学工作者需要不断研究的一个课题。

REFERENCES

- [1] HAN Q. Drug-induced liver injury [J]. Med J Chin People Health (中国民康医学), 2007, 19(8): 695-696.
- [2] YANG H, MANG J Q, YANG J, *et al*. A systematic overview of allergic shock due to azithromycin intravenous injection [J]. Chin New Drugs J (中国新药杂志), 2006, 15(17): 1495-1498.
- [3] CHENG Q Y, WANG N, LI Q. A case of DILI induced by azithromycin and Baidianfeng Chongji [J]. Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药学), 2005, 22(2): 172.
- [4] YU Y J. Azithromycin's untoward reactions and announcements [J]. Strait Pharm J (海峡药业), 2007, 19(6): 120-121.
- [5] FENG C H. A case of cholestasis hepatitis induced by azithromycin [J]. Chin J Today's Med (中华今日医学杂志), 2003, 3(10): 71-72.
- [6] WU Q H. Two cases of hepatotoxicity reaction induced by azithromycin [J]. Abstr Chin Med (中国医学文摘), 2003, 22(9): 666.
- [7] MENG Q Y. Azithromycin-caused liver damage and acute cholecystitis [J]. Adverse Drug React J (药物不良反应杂志), 2005, 1: 57.
- [8] WANG D H, SU Y, LI X K. Clinical analysis of 36 cases of untoward reaction induced by azithromycin injection [J]. Beijing Pharm (北京医药), 2005, 27(8): 510.
- [9] WU K M. Two cases of hepatic lesion induced by doxycycline, azithromycin [J]. Chin J Hosp Pharm (中国医院药学杂志), 2004, 24(7): 447.
- [10] WANG S L, LI X L, XIA L, *et al*. Affect to hepatic function induced by azithromycin lactobionate in curing children mycoplasma pneumonia [J]. Hebei Med J (河北医药), 2005, 27(1): 42.
- [11] AN N, GUI X M, WANG Y H. A case of serious hepatic lesion induced by intravenous drip of azithromycin [J]. Chin J Pediatr

(中国儿科杂志), 2006, 44(4): 313.

[12] YANG S Q, LIU M. A case of hepatic lesion induced by intravenous drip of azithromycin[J]. Adverse Drug React J(药物不良反应杂志), 2004, 6: 421.

[13] LI Y H. A case of hepatic lesion induced by intravenous drip of azithromycin[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学杂志), 2005, 22(5): 392.

[14] WANG Z, CHEN S Q. A case of toxic hepatitis induced by azithromycin taken orally[J]. Her Med(医药导报), 1999, 22(5): 392.

[15] LI M Y, CUI H M, LI Y L. Pharmac-character of azithromycin [J]. Chin J Vet Med(中国兽医杂志), 2005, 41(11): 42-43.

[16] WANG X H, WANG D M. Efficacy and safety of injectable azithromycin in treatment of pneumonia in children[J]. Chin New Drugs J(中国新药杂志), 2001, 10(9): 695-696.

[17] LIANG L Y, ZHOU W M. Affection to untoward reaction of azithromycin by velocity of intravenous drip[J]. J Nurs(护理学报), 2007, 14(7): 82-83.

收稿日期: 2008-04-23