

# 1例坎地沙坦致不良反应慢病患者实施药物治疗管理的实践<sup>△</sup>

柳丽丽<sup>1\*</sup>,冯毅<sup>2#</sup>,刘文生<sup>1</sup>,王毅军<sup>1</sup>,任超逸<sup>1</sup>,骆昱煜<sup>1</sup>(1.天津市第三中心医院/天津市肝胆疾病研究所/天津市人工细胞重点实验室/卫生部人工细胞工程技术研究中心,天津 300170;2.天津市第五中心医院/北京大学滨海医院,天津 300450)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)11-1559-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.11.24

**摘要** 目的:为评价药物与药品不良反应(ADR)的关联性及其实施药物治疗管理(MTM)提供参考。方法:回顾性分析天津市第三中心医院门诊收治的1例服用坎地沙坦后出现白细胞、血小板减少及肝脏生化学检查异常等ADR的慢病(高血压合并冠心病)老年患者的临床资料,MTM药师采用Naranjo评估量表法分析坎地沙坦与ADR的关联性,并联合Roussel Uclaf因果关系评价法(简称RUCAM法)分析患者肝脏生化学检查异常的原因,根据结果对患者进行用药重整,配合医师制订个体化用药方案并跟踪随访。结果:采用Naranjo评估量表法,分析结果为坎地沙坦与ADR关联性为“很可能有关”;采用RUCAM法,分析结果为坎地沙坦与肝脏生化学检查异常之间关联性为“很可能”。MTM药师建议及时停用坎地沙坦并调整患者用药,医师及患者采纳药师建议,患者停药38天后,ADR症状消失,白细胞、血小板计数和肝脏生化学检查结果均正常。调整用药后随访6个月,患者血压恢复正常,情况良好。结论:Naranjo评估量表法和RUCAM法在评价药物与ADR及肝毒性关联性上简单可行,二者在评价药物与肝毒性相关性上具有一致性,在评价含肝脏生化学检查异常ADR相关性时可联用Naranjo评估量表法和RUCAM法进行分析。

**关键词** Naranjo评估量表法;Roussel Uclaf因果关系评价法;药物治疗管理;坎地沙坦;药品不良反应

## Medication Therapy Management Practice of A Chronic Disease Patient with Adverse Drug Reactions Caused by Candesartan

LIU Lili<sup>1</sup>, FENG Yi<sup>2</sup>, LIU Wensheng<sup>1</sup>, WANG Yijun<sup>1</sup>, REN Chaoyi<sup>1</sup>, LUO Yuyu<sup>1</sup>(1.Tianjin Third Central Hospital/Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease/Tianjin Key Lab of Artificial Cells/Research Center of Artificial Cell Engineering Technology, Ministry of Public Health, Tianjin 300170, China; 2.Tianjin Fifth Central Hospital/Peking University Binhai Hospital, Tianjin 300450, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for the evaluation of the correlation between drugs and adverse drug reaction (ADR) and the implementation of medication therapy management (MTM). METHODS: Clinical information of a elderly patient with chronic disease (hypertension and coronary heart disease) whose suffered from leukocyte and platelet counts reduction and abnormal liver biochemical examination after taking candesartan were analyzed retrospectively in outpatient department of Tianjin Third Central Hospital. MTM pharmacists analyzed the correlation of candesartan with ADR using Naranjo evaluation scale method. The reasons for abnormal liver biochemical examination were analyzed by Naranjo evaluation scale method combined with Roussel Uclaf causality analysis method (called RUCAM method for short). The medication reconciliation was conducted according to the results, and pharmacists cooperated with doctors to set individualized medication regimen and follow-up. RESULTS: By Naranjo evaluation scale method, analysis results showed that candesartan was “probably related” to ADR. By RUCAM method, analysis results showed that candesartan was “probably related” to liver biochemical abnormalities. MTM pharmacists suggested that candesartan should be stopped in time and the patient’s medication should be adjusted. The physician and the patient adopted the pharmacist’s advice. After 38 days of drug withdrawal, the patient’s ADR symptoms disappeared, and leukocyte count, platelet count and liver biochemical examination were normal. After adjustment of medication, the patient was followed up for 6 months with normal blood pressure. CONCLUSIONS: Naranjo evaluation scale method and RUCAM are simple and feasible in evaluating

本栏目协办

重庆希尔安药业有限公司

地址:重庆市合川工业园区希尔安路168号  
电话:023-67893732 邮编:401520

<sup>△</sup> 基金项目:天津市科技计划项目(No.17YFZCSY01070)

\* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学、药物治疗管理。电话:022-84112022。E-mail:liulili117@163.com

# 通信作者:主治医师,硕士。研究方向:泌尿外科。电话:022-65665312。E-mail:fengyi\_1234@163.com

the correlation of drugs with ADR and hepatotoxicity. The two methods are consistent in evaluating the correlation between drugs and hepatotoxicity. Naranjo scale method and RUCAM method can be combined to analyze the correlation between drugs and ADR with abnormal liver biochemical examination.

**KEYWORDS** Naranjo assessment scale method; Roussel Uclaf causality assessment method; Medication management; Candesartan; ADR

目前我国人口老龄化及慢病患者群体年轻化趋势严峻,慢病患者增多导致的多病共存、多药联用的问题已成为社会关注热点<sup>[1]</sup>。当患者服药后出现药品不良反应(ADR)时,分析ADR与所服药物的关联性对于患者合理用药显得尤为重要。现今用于评估药物与ADR关联性的方法有很多,其中Naranjo评估量表由事先设置既定分值的与ADR相关的10个指标构成,用于评价和确定药物与ADR之间的关联性及其紧密程度,应用广泛,并被国际广泛认可<sup>[2]</sup>。但有文献对于Naranjo评估量表用于评价药物肝毒性因果关系提出质疑,认为Roussel Uclaf因果关系评价法(简称RUCAM法)对评价药物肝毒性因果关系有更高的可靠性和可重复性<sup>[3]</sup>。RUCAM法是目前国际评价药物肝毒性因果关系的公认方法,从服药至发病时间、病程、危险因素、伴随用药、其他肝损伤原因、药物既往肝损伤报告及再用药反应7个方面评价药物肝毒性因果关系,是目前诊断药物性肝损伤的权威工具。我国联合利用上述2种量表实施药物治疗管理(MTM)的案例较少。

本文介绍了天津市第三中心医院收治的1例服用坎地沙坦后出现白细胞(WBC)及血小板(PLT)减少、肝脏生化学检查异常等ADR的慢病(高血压合并冠心病)患者,MTM药师应用Naranjo评估量表联合RUCAM法对药物与ADR的关联性进行分析,同时对患者进行用药重整及指导,以期解决患者用药问题,提高用药安全性。

## 1 病例资料

患者,女,73岁,既往高血压、冠心病病史20年,无吸烟饮酒史,血压最高205/90 mmHg,2010年5月3日—2017年4月13日不规律自服降压避风片(每次4片,bid)和牛黄降压片(3片/d),但血压控制不佳。该患者于2017年4月14日在外院住院治疗,入院诊断:冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压3级、高脂血症、左肾上腺结节、右侧卵巢囊肿、胆结石,医师开具用药方案为坎地沙坦西酯片(4 mg/d),患者服药后血压控制在100/60 mmHg左右,于2017年4月17日出院,出院时医师调整用药方案为坎地沙坦西酯片(2 mg/d)。患者出院后继续按上述用药方案治疗至2017年11月14日,2017年11月15日回该院复查血常规、肝功能正常,血压150/80 mmHg,医师根据患者检查结果再次调整坎地沙坦用药剂量,改为4 mg/d,调整方案6个月后患者尿液颜色发黄,于2018年5月14日于社区医院复查血常规,发现

WBC、PLT减少,肝功能检查提示丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)升高,社区医院建议患者转诊天津市第三中心医院治疗。2018年5月15日,患者来天津市第三中心医院就诊,查肝脏超声、腹部CT未见明显异常,血常规提示红细胞 $4.44 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$ 、血红蛋白131 g/L、C反应蛋白 $<8 \mu\text{g/mL}$ 、降钙素原 $<0.5 \text{ ng/mL}$ ,肝病自身抗体及病毒阴性,均正常,医师排除可能引起此异常的其他疾病,怀疑是药源性异常,转诊患者至用药咨询门诊。用药咨询门诊MTM药师详细询问患者病史、用药情况及相关检验、检查资料,并进行整理,采用Naranjo评估量表法和RUCAM法对药物与ADR关联性进行评价,并进行用药重整。该患者近期既往用药史见表1(包含患者所有规律服用的药物,如处方药、非处方药、中草药和其他的膳食补充剂),来我院就诊时的异常检验结果及复查结果见表2。

表1 既往用药史

Tab 1 Previous medication record

药物	单次用药剂量	用药频次	服用时间	开始用药日期	停止用药日期
单硝酸异山梨酯片(欣康,鲁南贝特制药有限公司)	20 mg(1片)	1日2次	早晨、晚上	2016/3/2	
阿司匹林肠溶片(拜阿司匹灵,拜耳医药保健有限公司)	100 mg(1片)	1日1次	早晨	2016/10/8	2016/11/17 (因牙龈出血停药)
	100 mg(1片)	隔日1次		2017/4/2	2018/4/10(因牙龈出血停药)
阿托伐他汀钙片(立普妥,辉瑞制药有限公司)	10 mg(1片)	1日1次	晚上	2017/4/14	2017/5/11
散结丸(华顺药业有限公司)	60丸	1日2次	早晨、晚上	2017/4/14	2018/4/28
坎地沙坦西酯片(必洛斯,Takeda Pharmaceutical Company Limited)	2 mg(半片)	1日1次	早晨	2017/4/17	2017/11/14
	4 mg(1片)			2017/11/15	

表2 患者的异常检验结果及复查结果

Tab 2 Abnormal test results of patients and their re-check results

日期	WBC, $\times 10^9/\text{L}$	PLT, $\times 10^9/\text{L}$	中性粒细胞 (NEU), $\times 10^9/\text{L}$	ALT, U/L	AST, U/L	总胆红素 (TBIL), $\mu\text{mol/L}$	结合胆红素 (DBIL), $\mu\text{mol/L}$
2017/5/14	2.41	95	1.56	70	55	25.5	10.9
2017/6/8	2.65	113	1.62	42	36	21.4	9.8
2017/6/22	4.60	164	2.92	23	27	15.5	5.8

## 2 用药咨询门诊对患者实施MTM

### 2.1 坎地沙坦西酯片与患者检验结果异常的关联性评价

2.1.1 患者自述情况 患者自述曾在2013年因“肺炎”于外院输注左氧氟沙星注射液引起药物性肝损伤,ALT、AST均高于120 U/L。根据药物性肝损伤流行病学

学资料<sup>[4]</sup>显示,药物性肝损伤危险因素包括宿主遗传学及非遗传学因素,药师怀疑该患者可能存在药物性肝损伤宿主遗传学易感性。

2.1.2 Naranjo 评估量表 该患者2018年5月14日检验结果异常时所服药物包含:坎地沙坦西酯片、单硝酸异山梨酯片。散结丸于2018年4月28日停药,根据RUCAM评估量表提示肝毒性发生在停药后超过15 d即不具有相关性,由此排除散结丸的影响。按Naranjo评估量表对该患者进行评分。

根据Naranjo评估量表指标1:该ADR先前是否有结论性报告?药师查阅坎地沙坦西酯片说明书发现,有0.1%~5%的患者服用坎地沙坦西酯片后有可能出现WBC、PLT减少;另有研究<sup>[9]</sup>提示,服用坎地沙坦期间需要随访监测血常规,如果WBC过低则应停药,停药后WBC可逐渐恢复正常。同时,有多篇研究<sup>[6-9]</sup>报道,坎地沙坦可引起患者肝脏生化学检查异常及药物性肝损伤。而单硝酸异山梨酯片说明书及文献均没有查到此种报道。因此,药师初步怀疑坎地沙坦与该ADR存在关联可能性。

就Naranjo评估量表指标2:该ADR是否是在使用可疑药物后发生的?患者既往用药史显示,先按2 mg/d剂量服用坎地沙坦西酯片半年后,调整剂量为4 mg/d再服用了半年,随后出现尿液颜色发黄,血常规WBC、PLT降低,肝功能ALT、AST、总胆红素(TBIL)、结合胆红素(DBIL)升高,时间上坎地沙坦与该ADR存在合理的先后顺序关系。

就Naranjo评估量表指标3:该ADR是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?目前未知,可在患者停用坎地沙坦西酯片后再次评价。

就Naranjo评估量表指标4:该ADR是否在再次使用可疑药物后重复出现?患者无再次使用坎地沙坦西酯片,因此使用可疑药物后该ADR是否会重复出现目前未知。

就Naranjo评估量表指标5:是否存在其他原因能单独引起该ADR?患者其他检验、检查结果均正常,排除了其他疾病的可能性。

就Naranjo评估量表指标6:该ADR是否在应用安慰剂后重复出现?患者未使用安慰剂,因此目前未知。

就Naranjo评估量表指标7:药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?因客观条件未进行坎地沙坦的血药浓度检测,无法得知相关情况。

就Naranjo评估量表指标8:该ADR是否随剂量增加而加重,或随剂量减少而缓解?患者增加坎地沙坦西酯片用药剂量半年后出现该ADR,提示该ADR有可能与坎地沙坦剂量增加及用药时间较长有关,与文献<sup>[10]</sup>

相符:坎地沙坦增加剂量延长疗程可能增加ADR发生率,同时随剂量增加而加重。

就Naranjo评估量表指标9:患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?患者曾经未使用过坎地沙坦或同类药物,所以也未出现过类似反应。

就Naranjo评估量表指标10:是否存在任何客观证据证实该反应?患者尿液颜色发黄,WBC、PLT、ALT、AST、TBIL、DBIL检验结果均异常,这都是证实此ADR的客观证据。

根据上述结果,该患者Naranjo评估量表总分为7分,根据评分标准:总分值 $\geq 9$ 分,该药物与ADR关联性为肯定,即具有客观证据及定量检测数据证实;总分值5~8分,为很可能有关,即具有客观证据或定量检测结果支持;总分值1~4分,为可能有关,即说明既不能被充分证实,又不能被完全否定;总分值 $\leq 0$ ,为可疑,即说明偶然的或基本无关联,提示坎地沙坦与该ADR关联性为“很可能有关”。Naranjo评估量表得分情况见表3。

表3 Naranjo 评估量表得分情况

Tab 3 Naranjo's assessment scale

指标	问题分值			回答	得分
	是	否	未知		
1. 该ADR先前是否有结论性报告?	+1	0	0	是	+1
2. 该ADR是否是在使用可疑药物后发生的?	+2	-1	0	是	+2
3. 该ADR是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0	未知	0
4. 该ADR是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0	未知	+2
5. 是否存在其他原因能单独引起该ADR?	-1	+2	0	否	+0
6. 该ADR是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0	未知	0
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	未知	0
8. 该ADR是否随剂量增加而加重,或随剂量减少而缓解?	+1	0	0	是	+1
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	+1	0	0	否	0
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0	是	+1
总分值					7

2.1.3 RUCAM法 鉴于文献对Naranjo评估量表用于评价肝毒性因果关系的质疑,药师再按照RUCAM法对该患者的肝脏生化学检查异常进行评估。RUCAM法包含肝细胞损伤型和胆汁淤积型肝损伤2种类型的评价分析,首先需要计算R值确定患者的肝损伤类型。患者于用药咨询门诊就诊时ALT 70 U/L[ALT的正常值上限(ULN)为40 U/L]、碱性磷酸酶(ALP)122 U/L(ALP的ULN为135 U/L),根据 $R = (\text{ALT实测值}/\text{ALT的ULN}) / (\text{ALP实测值}/\text{ALP的ULN})$ 计算该患者R值为1.2,判断该患者肝损伤类型为胆汁淤积型肝损伤( $R \leq 2$ )。然后根据RUCAM法中胆汁淤积型肝损伤指标对该患者进行分析。

就RUCAM法中指标1:服药至发病时间。患者初次服用坎地沙坦西酯片至出现该ADR的时间间隔1年多,>90天,提示坎地沙坦与该ADR因果关系很可疑。

就RUCAM法中指标2:病程。病程评价与患者停

药后TBIL峰值与其ULN之间的差值变化有关,目前未知患者停药后TBIL峰值与其ULN之间的差值变化,可在患者停药后再次评价。

就RUCAM法中指标3:危险因素。患者年龄>55岁,提示具有引起肝损伤的危险因子。

就RUCAM法中指标4:伴随用药。患者同时存在伴随用药单硝酸异山梨酯,其使用时间与发病时间相符合。

就RUCAM法中指标5:其他肝损伤原因。患者其他检验、检查结果均正常,可排除由于其他原因引起的肝损伤。

就RUCAM法中指标6:药物既往肝损伤的报告。坎地沙坦西酯片说明书中有肝毒性报告。

就RUCAM法中指标7:再用药反应。患者无再次使用坎地沙坦西酯片,因此此项无法判断。

根据上述结果,该患者RUCAM法总分为5分,根据评分标准:慢代谢型药除外,总分>8,非常可能;总分6~8,很可能;总分3~5,可能;总分1~2,不像;总分≤0,无关,提示坎地沙坦与肝毒性关联性为“可能”,此评估结果与Naranjo评估量表法结果存在一致性。该患者RUCAM法得分情况见图1([www.hepatox.org/rucam](http://www.hepatox.org/rucam))。

2.1.4 小结 药师将坎地沙坦与该ADR之间的关联性分析结果告知医师,并建议停用坎地沙坦西酯片,医师采纳建议。2018年6月8日,患者停药22天后尿液颜色发黄的症状好转,复查检验结果显示,WBC、PLT仍减少,ALT、AST、TBIL、DBIL仍轻度升高,但较之前均有所改善;2018年6月22日,停药38天后患者尿液颜色、血常规及肝功能生化指标均恢复正常,说明该ADR在患者使用坎地沙坦后发生,停药后缓解消失,药师再次采用Naranjo评估量表法和RUCAM法对患者进行评分。其中根据Naranjo评估量表指标3,由于ADR在患者停药后得到缓解,所以评分+1,Naranjo评估量表总分值改为8分,提示坎地沙坦与该ADR的关联性为“很可能有关”;根据RUCAM法指标2,患者停药后TBIL峰值与其ULN之间的差值180天内下降52.6%,所以评分+2分,RUCAM法总分改为7分,提示坎地沙坦与该ADR的关联性为“很可能”。Naranjo评估量表法评估结果与RUCAM法评估结果一致。

## 2.2 用药重整

根据美国卫生及公共服务部、国立卫生研究院、国家癌症研究所的常见不良反应事件评价标准4.0版<sup>[11]</sup>,该患者药物不良事件仅为1级,及时停药,改变降压方案,无需对症治疗。因此,药师与医师沟通后停用坎地沙坦。

患者有冠心病、高血压、高脂血症病史,2018年5月15日在我院查总胆固醇(TC)6.47 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)4.07 mmol/L,血压130/80 mmHg。由于冠心病患者需要一级、二级预防用药<sup>[12]</sup>,如无用药禁忌,均应长期口服阿司匹林以降低心脑血管疾病发生风险,不能耐受阿司匹林的患者改用氯吡格雷替代治疗,患者自述服用阿司匹林两段时间均因牙龈出血停药,根据Naranjo评估量表对阿司匹林与该ADR关联性进行分析,总分为9分,提示阿司匹林与该ADR关联性为“肯定”。因此,药师建议患者口服氯吡格雷75 mg/d。如无禁忌证, $\beta$ 受体阻滞药应作为稳定型心绞痛的初始治疗药物,考虑到ADR及患者依从性,老年患者更宜选用选择性 $\beta_1$ 受体阻滞药缓释制剂。因此,药师建议患者早晨用至少半杯液体送服琥珀酸美托洛尔缓释片23.75 mg/d。钙通道阻滞药(CCB)与 $\beta_1$ 受体阻滞药联用可协同抗心绞痛及抗动脉粥样硬化,且降压作用不受高盐饮食影响,尤其适合习惯高盐饮食患者,更符合我国老年高血压患者的病理生理特点,且长效CCB可提高老年患者的用药依从性,因此,药师推荐患者使用苯磺酸氨氯地平5 mg/d治疗,血压控制目标为<130/80 mmHg。他汀类药物有降脂、延缓斑块进展、稳定斑块等作用,高脂血症和冠心病患者均应接受他汀类药物的治疗,LDL-C目标值<1.8 mmol/L。该患者曾服用阿托伐他汀治疗,自述因效果不佳停药,药师对患者进行用药教育,建议患者继续服用,剂量改为20 mg/d,用药4周后复查,根据复查结果再调整用药。

通过药师与患者充分沟通,上述用药方案得到患者的认可,药师与患者的主治医师反馈后,上述用药建议被采纳,但鉴于其他药物对血常规及肝功能指标的影响,建议患者根据检验结果逐步加药。2018年6月8日,患者复查结果显示血常规和肝功能指标均好转,医师调整用药方案,加服苯磺酸氨氯地平片5 mg/d;2018年6月22日,患者再次复查,结果显示血常规和肝功能指标均已恢复正常,医师调整用药方案,加服其他几种药物,具体用药记录见表4。

## 2.3 健康教育

鉴于患者的疾病及用药情况,药师与患者充分沟通,饮食建议:低盐低脂清淡饮食,运动建议:行走或者慢跑,1周3~7天,最佳运动时间为每天30~60分钟,控制体质量、血脂、血压,每年接种流感疫苗。

## 2.4 跟踪随访

患者按药物重整的用药方案治疗1个月和6个月,检验指标结果均正常,血压控制在120/80 mmHg左右,心率60次/分,情况良好,无其他不适。

肝细胞型		胆汁淤积或混合型		评价
<b>1. 服药至发病时间</b>				
不相关	反应发生在开始服药前或停药后超过 15 天		反应发生在开始服药前或停药后超过 30 天	无相关性
未知	无法获得服药至发病时间		无法获得服药至发病时间	无法评价
	<b>初次治疗</b>	<b>随后的治疗</b>	<b>初次治疗</b>	<b>随后的治疗</b>
从服药开始				
提示	5-90 天	1-15 天	5-90 天	1-90 天
可疑	<5 天或 > 90 天	> 15 天	<5 天或 > 90 天	> 90 天
从停药开始				
可疑	≤15 天 (慢代谢化学药物除外: >15 天)	≤15 天 (慢代谢化学药物除外: >15 天)	≤30 天 (慢代谢化学药物除外: >30 天)	≤30 天 (慢代谢化学药物除外: >30 天)
<b>2. 病程</b>	<b>ALT 峰值与正常上限之间的差值</b>		<b>ALP 或 TBil 峰值与正常上限之间的差值</b>	
停药后				
高度提示	8 天内下降 ≥ 50%		不适用	● +3
提示	30 天内降低 ≥ 50%		180 天内下降 ≥ 50%	● +2
可疑	在 30 天后不适用		180 天内下降 < 50%	● +1
无结论	没有相关资料或在 30 天后下降 ≥ 50%		不变、上升或没有资料	● 0
与药物作用相反	30 天后下降 < 50% 或再升高		不适用	● -2
如果药物仍在服用				
无结论	所有情况		所有情况	● 0
<b>3. 危险因素</b>	<b>酒精</b>		<b>酒精或怀孕</b>	<b>计分</b>
	饮酒 (当前饮酒量: 女性 > 2 次/d, 男性 > 3 次/d, 约 10g 乙醇/次)		饮酒 (当前饮酒量: 女性 > 2 次/d, 男性 > 3 次/d, 约 10g 乙醇/次) 或怀孕	● +1
	饮酒 (当前饮酒量: 女性 ≤ 2 次/d, 男性 ≤ 3 次/d, 约 10g 乙醇/次)		饮酒 (当前饮酒量: 女性 ≤ 2 次/d, 男性 ≤ 3 次/d, 约 10g 乙醇/次)	● 0
	年龄 ≥ 55		年龄 ≥ 55	● +1
	年龄 < 55		年龄 < 55	● 0
<b>4. 伴随用药</b>				<b>计分</b>
无或伴随用药使用时间与发病时间不符合				● 0
伴随用药使用时间与发病时间相符合				● -1
已知伴随用药有肝毒性且使用时间与发病时间相符合				● -2
有证据表明伴随用药致肝损伤 (再用药反应或有价值的检测)				● -3
<b>5. 除外其它原因</b>				
组 I (7 类病因): • HAV 感染: 抗-HAV-IgM • HBV 感染: HBsAg, 抗-HBc-IgM, HBV DNA • HCV 感染: 抗-HCV, HCV RNA • HEV 感染: 抗-HEV-IgM, 抗-HEV-IgG, HEV RNA • 肝胆超声波成像/肝血管彩色多普勒成像/腔内超声检查/CT/MRC • 酒精中毒 (AST/ALT ≥ 2) • 近期有急性低血压病史 (尤其是在有潜在心脏疾病时)		所有组 I 和组 II 的病因均能合理地排除		● +2
		组 I 的 7 种病因可排除		● +1
		组 I 的 6 或 5 种病因可排除		● 0
组 II (5 类病因): • 合并胶毒症、转移性恶性肿瘤、自身免疫性肝炎、慢性乙型或丙型肝炎、原发性胆汁性胆管炎或原发性硬化性胆管炎、遗传性肝病等 • CMV 感染: 抗-CMV-IgM, 抗-CMV-IgG, CMV-PCR • EBV 感染: 抗-EBV-IgM, 抗-EBV-IgG, EBV-PCR • HSV 感染: 抗-HSV-IgM, 抗-HSV-IgG, HSV-PCR • VZV 感染: 抗-VZV-IgM, 抗-VZV-IgG, VZV-PCR		组 I 可排除的病因不足 5 种		● -2
		备选病因高度可能		● -3
<b>6. 药物既往肝损伤的报告</b>				
产品说明中有肝毒性报告				● +2
有文献报道但产品说明中无相关信息				● +1
尚无肝毒性报道				● 0
<b>7. 再用药反应</b>				
阳性	再用药前 ALT 低于 5 ULN, 再次单用药物/草药后 ALT 加倍升高		再用药前 ALP 低于 2 ULN, 再次单用药物/草药后 ALP 加倍升高	● +3
可疑	再次给予首次反应时应用的药物/草药, ALT 加倍升高		再次给予首次反应时应用的药物/草药, ALP 加倍升高	● +1
阴性	在与首次用药相同的条件下, ALT 升高但低于 ULN		在与首次用药相同的条件下, ALT 升高但低于 ULN	● -2
未做或不可判断	其他情况		其他情况	● 0

图 1 RUCAM 法得分表  
Fig 1 Table of RUCAM score

表4 用药重整后的用药记录

Tab 4 Medication record after medication reconciliation

药名	药物		服用时间	开始用药日期	备注
	单次剂量	用药频次			
硫酸氢氯吡格雷片	75 mg(1片)	1日1次	早晨	2018年6月22日	饭后
单硝酸异山梨酯片	20 mg(1片)	1日2次	早晨、傍晚	2018年3月2日	饭后
琥珀酸美托洛尔缓释片	23.75 mg(半片)	1日1次	早晨	2018年6月22日	饭后
苯磺酸氨氯地平片	5 mg(1片)	1日1次	早晨	2018年6月8日	饭后
阿托伐他汀钙片	20 mg(1片)	1日1次	晚上	2018年6月22日	固定点

### 3 结语

坎地沙坦致血管神经性水肿等 ADR 较为常见<sup>[13-17]</sup>, 致 WBC 及 PLT 减少、肝脏生化学检查异常的案例较少, 但仍需重视。Naranjo 评估量表法和 RUCAM 法在评价药物与 ADR 及肝毒性关联性上简单可行, Naranjo 评估量表法用于评价药物与不含肝脏生化学检查异常的 ADR 关联性上被广泛认可, RUCAM 法在评价药物与肝毒性关联性上具有权威性, 在此案例中, 二者在评价药物与肝毒性关联性上具有一致性, 但仍需要大量实例及数据确定二者的一致性。为确保分析结果的准确性, 在评价含肝脏生化学检查异常的 ADR 关联性时建议联合 Naranjo 评估量表法和 RUCAM 法进行分析, 但在患者就诊时往往缺乏停药后的项目评价, 可能会影响评价结果的准确性, 可在停药一段时间后再次评价以提高准确性。

综上所述, Naranjo 评估量表法联合 RUCAM 法用于 MTM 可及时确定药物与含肝脏生化学检查异常的 ADR 的关联性, 帮助患者调整用药, 提高用药安全性。

### 参考文献

[1] 毛静怡, 柳丽丽, 潘永卉. 美国药物治疗管理对我国药学服务的启示[J]. 现代药物与临床, 2017, 10(32): 2031-2035.

[2] 郑飞跃, 吴燕, 饶跃峰, 等. 诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(8): 650-652.

[3] 李继瑾. Naranjo 药物不良反应评分系统不适用药物性肝损伤因果评价[J]. 肝脏, 2008, 13(6): 495-498.

[4] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤

诊治指南[J]. 肝脏, 2017. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2015.10.002.

[5] 王晓丽. 合理应用坎地沙坦警惕临床不良反应[J]. 中国保健营养, 2013(6): 300.

[6] JIMÉNEZ-SÁENZ M, ARROYO Q, SANJUAN M, et al. Candesartan-induced cholestatic hepatitis: a case report [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2010, 33(1): 66-67.

[7] LAMMEL-LINDEMANN JA, FLORES-VILLALBA E, MARTAGÓN AJ, et al. Noncholestatic acute hepatocellular injury following candesartan administration[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(1): 204-207.

[8] PAMIES E, MORILLO SG, VALLEJO I. Acute hepatitis induced by candesartan[J]. *Med Clin*, 2000, 115(18): 719.

[9] GONZALES-JIMENEZ D, VARELA JM, CALDERON E, et al. Candesartan and acute liver injury[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2000, 56(9/10): 769-770.

[10] 张文凌, 陈娅蓓. 坎地沙坦酯治疗原发性高血压有效性、安全性的 Meta 分析[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(19): 4124-4126.

[11] 美国卫生及公共服务部, 国立卫生研究院, 国家癌症研究所. 常见不良反应事件评价标准 (CTCAE) 4.0 版[S]. 2009-05-28.

[12] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 冠心病合理用药指南: 第2版[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(6): 1-130.

[13] LO KS. Angioedema associated with candesartan[J]. *Pharmacotherapy*, 2002, 22(9): 1176-1179.

[14] 刘萍. 坎地沙坦酯片治疗老年轻中度高血压的疗效和不良反应观察[J]. 淮海医药, 2013, 31(1): 74-75.

[15] 唐毅辉, 苗蔚. 坎地沙坦与苯那普利治疗高血压的疗效对比及不良反应分析[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(4): 27-28.

[16] 黄强. 坎地沙坦与厄贝沙坦降压疗效与不良反应分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(10): 95-96.

[17] 赵璞, 华小黎, 伍三兰, 等. 坎地沙坦治疗原发性高血压和慢性心力衰竭的 Meta 分析[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(8): 725-730.

(收稿日期: 2019-02-02 修回日期: 2019-04-03)

(编辑: 邹丽娟)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA) 收录期刊, 欢迎投稿、订阅