

我院神经内科重症监护室药源性肝酶升高病例分析

齐晓涟*, 芦 梦(首都医科大学宣武医院药剂科, 北京 100053)

中图分类号 R97;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)02-0228-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.02.29

摘要 目的:为预防神经内科重症患者发生药源性肝损害提供参考。方法:采取回顾性分析的方法,对我院神经内科重症监护室2009—2013年上报的不良药物反应(ADR)中有关药源性肝酶升高的ADR报表进行归纳分析。结果:在28例应用药物后导致肝酶升高涉及的药品中,脑血管病药11例(39.29%),占首位;其次是抗感染药6例(21.43%)和中药5例(17.86%)。用药后首次出现肝酶升高的平均时间为(8±6.00)d,其中最快的为1d(莫西沙星),肝酶升高达到峰值的平均时间为(10.54±6.72)d。28例患者中痊愈9例(32.14%),好转19例(67.86%);其中未停药3例(10.71%),停药25例(89.29%);停药后自行好转5例(17.86%),应用保肝药好转14例(50.00%)。结论:神经内科重症患者肝酶升高的发生率较高,尤其是老年患者以及合并感染的患者,但及时处理可好转。临床药师应注意监测患者肝功,发现肝酶异常及时治疗,更应在安全合理用药上当好医师的助手。

关键词 神经内科;重症;肝酶升高;药源性肝损害

Analysis of Drug-induced Elevated Liver Enzymes Cases from Neurological ICU

QI Xiao-lian, LU Meng (Dept. of Pharmacy, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for prevention and treatment of drug-induced hepatic impairment in patients from neurological ICU (NICU). METHODS: ADR reports about drug-related elevated hepatic enzyme reported by NICU of our hospital between 2009 and 2013 were summarized and analyzed retrospectively. RESULTS: Among elevated hepatic enzyme drugs in 28 cases from NICU, drugs for cerebrovascular disease took up the first place (11 cases, accounting for 39.29%), followed by antibiotics (6 cases, 21.43%) and TCM (5 cases, 17.86%). The average time of first abnormal hepatic enzyme was (8±6.00) days, among which the earliest ADR was presented one day after the use of moxifloxacin. The average time of abnormal hepatic enzyme peak value was (10.54±6.72) days. In 28 cases, 9 cases were cured (32.14%), and 19 cases improved (67.86%); wherein 3 cases did not stop the treatment (10.71%), and 25 cases stopped the treatment (89.29%); 5 cases were improved spontaneously after drug withdrawal (17.86%), and 14 cases improved after the application of hepatoprotectants (50.00%). CONCLUSIONS: Patients with severe neurological diseases are more likely to suffer from severe elevated liver enzyme, particularly in the elderly and in patients with infection, which could be cured with timely treatment. Therefore, clinical pharmacist should pay more attention to monitoring of patients' liver function and timely treatment should be performed after the emergence of abnormal hepatic enzyme, particularly they should be an assistant of the doctors in the safety of rational drug use.

KEYWORDS Neurology department; Severe; Elevated liver enzymes; Drug-induced hepatic impairment

神经内科重症疾病复杂,不同部位病变所表现的症状不同,若病灶同时累及多个部位,临床症状就有相互重叠的可能;同时,由于体内各系统的功能和各种生理过程都是在神经系统的直接或间接调节控制下,互相联系、相互影响、密切配合完成的,因此神经系统疾病的症状表现也是多种多样,这些症状可能由神经系统疾病引起,也可能由其他系统疾病产生。正是神经系统自身和疾病的特点,致使神经内科重症疾病对患者生命的威胁程度非常高,甚至可突发呼吸心跳停止,抢救不及时往往危及生命^[1]。这就导致了神经内科重症监护室的患者用药种类繁多复杂,从而导致药物不良反应(ADR)也相应增多。肝脏在药物代谢中具有重要的作用,大多数药物在肝脏中经过生物转化而被清除,但也有一些药物系肝脏代谢后产生的代谢产物对肝脏产生损伤。由于神经内科重症患者病情危重,用药种类繁多,对肝脏的负担重,导致肝脏的ADR的发生率较高。本文对2009—2013年我院神经内科重

症监护室上报的ADR报告进行统计,并对其中因药物引起的肝酶升高的ADR报告进行重点分析,以期对神经内科重症患者预防药源性肝损害提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2009—2013年首都医科大学宣武医院神经内科重症监护室上报的所有ADR中与药物引起肝酶升高有关的ADR报表。

1.2 研究方法

应用回顾性研究的方法,统计分析包括患者性别、年龄、民族、体质量、原患疾病、家族ADR史、既往ADR史、吸烟史、饮酒史、妊娠期、肝病史、肾病史、过敏史、怀疑药品、并用药品、用药天数、用法用量、给药途径、肝酶情况、转归、持续时间等临床资料,并输入Excel进行归纳分析。

2 结果

2.1 患者一般情况

2009—2013年中,我院神经内科重症监护室共收治患者

* 副主任药师。研究方向:临床药学。电话:010-83198832。E-mail:qxlxw@163.com

1 250例,共上报ADR 136例,ADR发生率为10.88%,其中有28例患者发生了肝酶升高,占总ADR的20.59%。在上报的136例ADR患者中,男性80例(58.82%),女性56例(41.18%),平均年龄(51.47±20.31)岁。28例肝酶升高患者的平均年龄为(52.15±17.20)岁,平均体质量为(70.00±12.09)kg。其中,既往有饮酒史者2例,均无肝病史。28例肝酶升高患者的一般情况见表1。

表1 28例肝酶升高患者的一般情况

Tab 1 General information of 28 patients with elevated liver enzymes

项目	例数	构成比,%
性别		
男性	18	64.29
女性	10	35.71
年龄,岁		
<18	0	0
18~60	20	71.43
>60	8	28.57
民族		
汉族	26	92.86
壮族	1	3.57
维族	1	3.57
ADR病史		
有	4	14.29
无	24	85.71

ADR关联性评价为肯定的3例(10.71%),很可能的16例(57.14%),可能的9例(32.14%)。

在28例肝酶异常的患者中,原患疾病为脑梗死的患者12例(42.86%),病毒性脑炎8例(28.57%),脑干出血2例(7.14%),格林巴利综合征1例(3.57%),颈髓病变待查1例(3.57%),颅内病变性质待查1例(3.57%),脑梗术后出血1例(3.57%),脱髓鞘病1例(3.57%),新型隐球菌性脑膜炎1例(3.57%)。其中,病毒性脑炎合并肺部感染1例(3.57%),脑梗死合并肺部感染10例(35.71%)。

2.2 用药情况

28例肝酶升高的ADR报告中涉及5类药物(见表2),其中单一用药17例(60.71%),并用1种药物8例(28.57%),并用3种药物3例(10.71%)。合并用药共17个药品,其中抗生素有6个(35.29%),占并用药物的首位;而并用药物中说明书上明确指出会引起肝酶升高的药物共11个(64.71%)。

表2 药物导致肝酶升高的用药情况

Tab 2 Drug use for drug-induced elevated liver enzymes

药品类别	药物名称(例数)	总例数	构成比,%
脑血管病药	依达拉奉(5)、前列地尔注射液(1)、吡拉西坦(1)、马来酸桂哌齐特(3)、长春西汀(1)	11	39.29
抗感染药	莫西沙星(3)、米诺环素(1)、美罗培南(1)、头孢哌酮/舒巴坦(1)	6	21.43
中药	注射用七叶皂苷钠(4)、醒脑静注射液(1)	5	17.86
镇静麻醉药	苯巴比妥(1)、丙泊酚(2)	3	10.71
抗病毒药	注射用阿昔洛韦(2)、两性霉素B脂质体(1)	3	10.71

28例患者均按说明书规定剂量用药,其中静脉滴注26例(92.86%),口服1例(3.57%),静脉持续泵入1例(3.57%)。

28例患者中,用药天数平均(13.74±16.63)d,其中最短1d,最长90d;用药在1周内的9例(32.14%),1~2周13例(46.43%),2~3周3例(10.71%),3~4周1例(3.57%),1~2个月1例(3.57%),2~3个月1例(3.57%)。

2.3 肝酶升高

28例肝酶升高患者报告中,肝酶升高达到正常值的3倍

(3ULN)以上者共23例(82.14%)。肝酶升高的数值、出现时间和持续时间见表3。

表3 28例患者肝酶升高的数值、出现时间和持续时间($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 The value, occurrence time, duration of 28 patients with elevated liver enzymes($\bar{x} \pm s$)

项目	单位	数值
丙氨酸氨基转移酶(ALT)均值	U/L	195.00±74.00
ALT最高值(升高的数值)	U/L	343(314)
天冬氨酸氨基转移酶(AST)均值	U/L	86.47±40.12
AST最高值(升高的数值)	U/L	238(216)
出现肝酶异常的平均时间	d	8±6.00
肝酶异常达到峰值的平均时间	d	10.54±6.72
肝酶达3ULN的平均时间	d	9.05±7.03
肝酶持续异常的平均时间	d	12.26±5.61

对ALT和AST影响最大的药物是马来酸桂哌齐特。出现肝酶升高最快的药物是莫西沙星(1d),最慢的药物是两性霉素B脂质体(24d);达3ULN最快的药物是莫西沙星(2d),最慢的药物是醒脑静注射液(26d);肝酶升高持续时间最短的是马来酸桂哌齐特和盐酸米诺环素胶囊(4d),最长的药物是美罗培南(24d)。

2.4 治疗与转归

在28例肝酶升高患者的治疗中,有25例患者(89.29%)停用可疑药物,3例患者(10.71%)因病情没有停药。应用药物治疗的患者14例(还原型谷胱甘肽6例,异甘草酸镁2例,还原型谷胱甘肽联合异甘草酸镁2例,还原型谷胱甘肽联合甘草酸二胺1例,还原型谷胱甘肽联合复方甘草酸苷片1例,辅酶注射液联合还原型谷胱甘肽1例,维生素C联合葡醛内酯片1例)。肝酶升高患者的转归情况见表4。

表4 肝酶升高患者的转归情况

Tab 4 Turnover of the patients with elevated liver enzymes

转归	例数	构成比,%
痊愈	9	32.14
停药自行好转	5	17.86
停药,给予药物治疗后好转	11	39.29
未停药,给予药物治疗后好转	3	10.71

3 讨论

3.1 一般情况

根据2002年国家食品药品监督管理局(SFDA)发布的ADR通报可知,住院患者的ADR发生率为10%~20%。从本次调查显示的我院神经内科重症监护室ADR的发生率为10.88%可以看出,虽然重症监护室用药复杂,患者病情危重,但药物使用方面比较谨慎,ADR发生率与国家发布的数据基本一致,并且相对较低。根据文献报道,药源性肝损害ADR的发生率为10%~15%^[2],而本次调查的神经内科重症监护室发生肝酶升高的患者有28例,占总ADR的20.59%。肝酶升高发生率偏高的现象提示我们,应关注危重症患者肝功变化,特别是危重症患者使用有潜在肝损害药物的情况。

在本次调查中,引起肝酶异常的男女比例约为2:1,比所发生的136例ADR中的男女比例大,这可能与男性的吸烟、饮酒等不良嗜好导致肝脏本身的状态有关。提示临床应重点关注有吸烟、饮酒史的男性危重症患者的肝酶变化。

在年龄方面,28例药物致肝酶升高患者的年龄分布与其他ADR的年龄分布大致相同。28例药物致肝酶升高患者的平均年龄为(52.15±17.20)岁,其中年龄在60岁以上的老年

患者有8例(28.57%)。老年人肝细胞减少,肝质量减轻,肝血流减少,微粒体酶活性降低,对药物的代谢量减少,导致血药浓度较高,药物半衰期较长,特别是一些有潜在肝毒性的药物会因在体内停留时间增加,使血药浓度增加,从而导致肝酶异常^[3]。另外,由于老年人肝脏合成白蛋白的功能下降,当患者存在营养不良或患有其他慢性病时,血浆白蛋白的下降更显著,导致与血浆蛋白结合率高的药物的游离成分增加,这些因素增加了有潜在肝毒性ADR的发生率,从而导致肝酶异常^[4]。提示对于老年危重患者,考虑到疾病与年龄等综合因素,在使用有潜在肝损害的药物时,应密切监测肝功能,在肝酶轻度升高时就应积极处理。

在28例发生肝酶升高的患者中,有11例合并肺部感染,说明这些患者在使用治疗原发病的药物的同时也应用了大量的抗生素,从而导致了ADR。这点与后面提到的使用抗生素导致肝酶升高的结论相一致,说明神经内科重症监护室的重症患者原患疾病重,并发症多,用药复杂,抗生素的使用多,致使肝酶升高的发生也多。故应重视有合并感染患者的肝功能监测。

3.2 用药情况

在28例发生肝酶升高的患者中,原患疾病是脑血管病的有16例(57.14%),2010年《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[5]推荐脑梗死的特异性治疗中可以应用神经保护剂来保护脑细胞,提高对缺血缺氧的耐受性。如,依达拉奉是一种抗氧化剂和自由基清除剂,国内外多个随机双盲安慰剂对照试验提示其能改善急性脑梗死的功能结局且安全(I级推荐,B级证据)。中成药在我国广泛用于治疗缺血性脑卒中已有多年。故脑血管病药(11例)和中药(5例)占据引起肝酶升高药物的第1位和第3位。其中依达拉奉、马来酸桂哌齐特、吡拉西坦、长春西汀的说明书中也提到其有发生肝酶升高的可能。这与本文的结果相一致,所以今后在应用这些药物时应注意严格按照说明书或指南规定的用法用量给药,对于作用机制相同的药物不重复用药,使用时应密切监测肝功能,发现肝损害时应立即停药。

抗感染药引起的肝损害有6例(21.43%),占第2位,这可能与大多危重患者并发感染、抗生素使用较多有关。其中以莫西沙星最多见(3例)。喹诺酮类药物部分经过肝脏代谢,长期大剂量应用可产生明显的肝毒性,尤以静脉给药为重,其机制与药物直接毒性或过敏反应有关^[6]。此外,莫西沙星出现肝酶升高的时间最短,提示临床在应用莫西沙星的同时,尽快监测患者肝酶情况。同时,鉴于莫西沙星的神经系统的ADR,加上肝损害发生的几率较大,神经内科重症患者是否应该尽量避免使用莫西沙星值得研究。

在28例发生肝酶升高的患者中,静脉滴注给药的患者占92.86%,这与神经内科重症监护室患者病情危重,多意识不清,不能口服或鼻饲有关,这种情况虽然无法避免,但对于可以口服或鼻饲的患者可否尽量避免静脉滴注的给药方式,同时注意溶剂、滴速等的影响。

在本次调查的28例ADR报告中,用药1~2周发生肝酶升高的患者占46.43%,究其原因可能与ALT的半衰期为47h,药物对肝脏损害引起肝酶变化需要一定的时间有关。提示,应用具有潜在肝损害的药物1~2周内为肝酶升高的高发时段,应密切监测。

在本次调查的28例ADR报告中,并用1种药物8例

(28.57%),并用3种药物3例(10.71%)。神经内科重症监护室患者的病情复杂,以往经常会合并应用很多不同种类的药物,而此刻,临床医师和临床药师对患者的临床用药和实验室检查进行了仔细比对,查阅资料,细心排查,从中找到引起肝酶升高的药物,这是本次调查的ADR报表中合并用药的种类和数量不多的原因。由于各种药物可以通过作用机制、作用靶点、代谢途径等多种因素产生协同或拮抗作用,从而引发ADR。对于这种情况,建议慎重联合用药,特别是在长期用药的情况下,应定期监测肝酶水平,并严格控制药物剂量。

3.3 肝酶升高

由28例患者肝酶升高的数值、出现时间和持续时间可以看出,应用抗感染药后发生肝酶升高的持续时间较长,同时其肝酶升高的发生时间、达峰时间较快。应用抗感染药肝酶平均值为(188.17±48.26)U/L,比总平均值稍低。由此可见,由于总抗感染药导致的肝酶升高虽然常见,但较其他药物导致的肝酶异常较轻,而且有66.67%可以通过应用保肝药缓解。

在本次调查中,有1例新型隐球菌性脑膜炎的患者在应用两性霉素B脂质体后,再次出现肝酶升高,临床医师并未停药,而是给予了保肝治疗,这也导致了有些患者肝酶升高持续时间较长。对于部分原发病相对较重的患者在发生肝酶的轻度升高时,可以在给予保肝治疗的同时密切监测患者的肝功及临床表现,综合评估减停药物的时机。

由于神经内科重症患者合并的感染一般较重,需要抗感染药重拳出击,使用的剂量也相对较大,这也是导致使用抗感染药后肝酶升高出现较快的原因之一。提示对于危重患者选择抗感染药的时候,可优先选择对肝脏影响较小的抗感染药,或根据患者原发病及感染程度权衡利弊给药。

3.4 治疗

在28例发生肝酶升高的患者中,停药的患者有25例(89.29%);停药后自行好转和痊愈的患者有14例,符合发现药源性肝损害应停用可疑药物的规定^[7-9],且治疗有效。本次调查中有3例患者没有停药,14例患者应用保肝药后好转。提示虽然药物导致的肝酶升高大部分可以通过停药的方式改善,但是对于因疾病原因不能马上停药而导致肝酶升高的持续时间较长、发生和达峰时间较快的患者,可以考虑积极应用保肝药,如还原型谷胱甘肽、异甘草酸镁等,通常预后良好。

14例应用保肝药好转的患者中,有11例(78.57%)使用了还原型谷胱甘肽。还原型谷胱甘肽可以通过与体内自由基的结合,发挥对外源性毒性物质的解毒作用。药物引起肝损伤时,外源性补充还原型谷胱甘肽可减轻氧化应激和脂质过氧化反应,抑制肝细胞凋亡,减轻肝损伤^[9]。在14例应用保肝药好转的患者中,有6例使用了含有甘草酸成分的药物进行保肝治疗,其中的4例应用了异甘草酸镁。异甘草酸镁为天然甘草酸的立体异构体镁盐,为单一18 α -甘草酸,亲脂性大于 β 异构体,在体内更易与受体蛋白和类固醇激素的靶细胞受体结合,具有更强的抗炎、保护肝细胞膜、解毒、抗生物氧化及促进肝细胞的再生和修复,改善肝功能作用,较以往的甘草酸制剂有更好的疗效和安全性^[10]。在28例患者中,应用还原型谷胱甘肽联合甘草酸制剂进行保肝治疗的有4例,二者通过不同的药理作用,达到协同保肝的效果。但对于联合应用复合辅酶注射液和还原型谷胱甘肽的患者,因为注射用复合辅酶1支含还原型谷胱甘肽1mg,而1支还原型谷胱甘肽为600mg,二者联用在

664例垂体后叶素致低钠血症文献分析

李黎明*(河南省人民医院ICU, 郑州 450002)

中图分类号 R969.3;R973*.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)02-0231-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.02.30

摘要 目的:提示临床重视垂体后叶素致低钠血症,为其合理应用及完善说明书提供参考。方法:以“垂体后叶素”“低钠血症”等为检索词,检索中国期刊全文数据库(CNKI)截至2014年6月文献,按纳入与排除标准共纳入34篇文献、664例病例,进行资料提取,按患者性别、年龄、用药剂量、临床表现等进行统计;另对国内3个厂家的药品说明书进行对比分析。结果:垂体后叶素致低钠血症较常见,且严重低钠血症可危及生命;说明书中未见有低钠血症的风险提示。结论:临床应重视垂体后叶素致低血钠的风险,药品说明书应得以完善,确保临床用药安全。

关键词 垂体后叶素;低钠血症;药品说明书;分析

Literature Analysis of 664 Cases of Hypophysin-induced Hyponatremia

LI Li-ming(ICU, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prompt the clinicals attach importance to the hyponatremia induced by hypophysin, and to provide reference for its rational application and the improvement of drug package inserts. METHODS: Using “hypophysin” and “hyponatremia” as key words, retrieving CNKI up to Jun. 2014, 34 literatures were included according to inclusion and exclusion criteria. 664 medical cases were extracted and analyzed statistically in respects of patient's gender, age, drug dosage, clinical manifestations, etc. The package inserts of drugs from 3 manufacturers were analyzed comparatively. RESULTS: Hyponatremia induced by hypophysin is very common. The life may be threatened by severe hyponatremia, and there is no warning of hyponatremia in the drug package insert. CONCLUSIONS: Great importance should be attached to the risk of hyponatremia induced by hypophysin and the improvement of drug package inserts so as to ensure the safety of drug use in the clinic.

KEYWORDS Hypophysin; Hyponatremia; Drug package inserts; Analysis

垂体后叶素由动物垂体后叶中提取,含催产素及加压素两种成分,主要利用加压素作用于血管平滑肌,使肺小动脉或支气管动脉收缩,有助于破裂血管区凝血、止血,因其止血起效快,疗效显著,有“内科止血钳”之称。临床上主要用于肺、

支气管出血(如咯血)、消化道出血(呕血、便血)等。垂体后叶素为《国家基本药物目录》收录品种,临床应用量大,其不良反应如面色苍白、出汗、心悸、胸闷、腹痛以及过敏反应常被关注,但低钠血症却易被忽视。严重的低钠血症可致患者昏迷、

作用机制上重复,而且辅酶注射液含还原型谷胱甘肽的量少,所以不建议二者联合应用于肝酶升高患者的保肝治疗。

神经内科重症患者病情危重,用药种类繁多,对肝脏的负担重,导致肝脏的ADR的发生率较高。有吸烟、饮酒史及老年患者是高发人群,一般在用药后1~2周内肝酶升高明显,合并感染应用抗感染药物的患者,肝酶升高得快,持续时间长,使用时应注意监测患者肝酶变化,发生肝酶升高时应及时停药,或根据患者临床实际情况进行保肝治疗,治疗药物可以选择联合作用机制不同的药物。总之,对于危重症患者来说,临床药师应该多关注老年患者用药情况,尤其是对有吸烟、饮酒等不良嗜好的男性脑血管病合并感染的患者,应密切监测肝酶变化,一旦发生肝脏损害时,更应协助临床医师权衡利弊,积极治疗,当好临床医师安全合理用药的助手。

参考文献

- [1] 贾建平.神经病学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2010:1-3.
- [2] 姜远英.临床药物治疗学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2011:87-94.

- [3] 梁雁,鲁云兰,车文玺.111例药物性肝损害病例分析[J].药物不良反应杂志,2004,6(6):374.
- [4] 朱蕙,但菊开.药源性肝损害及其防治[J].医药导报,2009,28(9):1231.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组.急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南:2010[J].中华神经科杂志,2010,43(2):1.
- [6] 王浴生,周黎明,洪净.氟喹诺酮类药物不良反应的机制与化学结构的关系[J].药物不良反应杂志,2005,7(6):401.
- [7] 中华医学会感染病学分会.肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会.肝脏炎症及其防治专家共识[J].中国实用内科杂志,2014,34(2):152.
- [8] 于乐成,陈成伟.ACG特异质性药物性肝损伤临床诊治指南解读[J].肝脏,2014,19(8):570.
- [9] 于清英,邵荟竹.还原型谷胱甘肽治疗药物性肝损伤的疗效观察[J].中外健康文摘,2013,10(8):136.
- [10] 刘超.异甘草酸镁治疗药物性肝损害36例[J].中国药业,2013,22(7):80.

*副主任护师。研究方向:重症监护、护理管理。电话:0371-63337776。E-mail:syliliming@163.com

(收稿日期:2014-08-29 修回日期:2014-11-28)
(编辑:李劲)