

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.06.030

1 例阿昔洛韦致药物性肝损伤患儿的药学监护*

张 文, 蒋 莉, 周后凤, 干小红[△]

(四川省成都市第五人民医院, 四川 成都 611130)

摘要:目的 探讨临床药师在药物性肝损伤临床治疗中发挥的作用。方法 临床药师参与 1 例阿昔洛韦致肝功能损伤传染性单核细胞增多症患儿的临床诊疗过程, 评估肝损伤程度和类型, 结合相关指南及文献, 综合患儿肝损伤的特征和用药史, 并结合因果关系评价量表(RUCAM 评分系统)进行量化评估, 判断引起肝损伤的药物, 建议停用可疑药物, 调整保肝药物。结果 临床药师判断阿昔洛韦致可疑性药物肝损伤的可能性大, 为肝细胞损伤型, 急性, RUCAM 8 分(很可能), 严重程度 2 级。并参考相关指南, 为临床提供了合理的用药方案, 患儿症状缓解, 出院。结论 临床药师可多环节参与药物性肝损伤患儿的临床诊疗, 发挥药学专业优势, 优化治疗方案。

关键词: 临床药师; 药物性肝损伤; 阿昔洛韦; 药学监护; 小儿

中图分类号: R95; R978.7

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)06-0114-04

Pharmaceutical Care for a Child with Drug-Induced Liver Injury Induced by Acyclovir

ZHANG Wen, JIANG Li, ZHOU Houfeng, GAN Xiaohong

(Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 611130)

Abstract: **Objective** To investigate the role of clinical pharmacists in the treatment of drug-induced liver injury (DILI). **Methods** Clinical pharmacists participated in the clinical diagnosis and treatment process of a child case with liver injury infectious mononucleosis (IM), the degree and type of liver injury were assessed. Based on the related guidelines and literature, combined with features and medication history of liver injury of the child case and quantitative assessment that conducted with rousssel uclaf causality assessment method (RUCAM scoring system), clinical pharmacists can judge drugs which induced liver damage, stop the use of suspicious drugs and adjust the use of medicine for protecting liver. **Results** Suspicious drug liver injury was highly likely caused by acyclovir through the judgement by clinical pharmacists, which was judged as acute, hepatocellular injury with severity at level 2, eight points for RUCAM (high probability). Clinical pharmacists provided a reasonable medication plan for the clinic based on the related guidelines for the child case's recovered well and discharged from hospital. **Conclusion** Clinical pharmacists can participate in the clinical diagnosis and treatment of DILI in multiple links, in which they should give full play to the advantages of pharmacy profession and optimize treatment regimens.

Key words: clinical pharmacists; drug-induced liver injury; acyclovir; pharmaceutical care; child

*基金项目: 中国药学会全国医药信息网科普研究项目[CMEI2021KPYJ00465]。

第一作者: 张文, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为儿科临床药学, (电子信箱)2452966421@qq.com。

[△]通信作者: 干小红, 女, 大学本科, 主任药师, 研究方向为临床药学与药事管理学, (电子信箱)572219153@qq.com。

- Heart Fail Rev, 2021, 26(6): 1421-1435.
- [8] 张 超, 鄢金柱, 孙 凤, 等. 网状 Meta 分析一致性的鉴别与处理方法[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(7): 884-888.
- [9] NIKOLAKOPOULOU A, HIGGINS JPT, PAPAKONSTANTINO T, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis [J]. PLoS Med, 2020, 17(4): e1003082.
- [10] ZINMAN B, WANNER C, LACHIN JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes[J]. N Engl J Med, 2015, 373(22): 2117-2128.
- [11] NEAL B, PERKOVIC V, MAHAFFEY KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes[J]. N Engl J Med, 2017, 377(7): 644-657.
- [12] PERKOVIC V, JARDINE MJ, NEAL B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy[J]. N Engl J Med, 2019, 380(24): 2295-2306.
- [13] IVIOTT SD, RAZ I, BONACA MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes[J]. N Engl J Med, 2019, 380(4): 347-357.
- [14] CANNON CP, PRATLEY R, DAGOGO - JACK S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes[J]. N Engl J Med, 2020, 383(15): 1425-1435.
- [15] HEERSPINK HJL, STEFÁNSSON BV, CORREA - ROTTER R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease[J]. N Engl J Med, 2020, 383(15): 1436-1446.
- [16] BHATT DL, SZAREK M, PITT B, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease[J]. N Engl J Med, 2021, 384(2): 129-139.
- [17] BHATT DL, SZAREK M, STEG PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure[J]. N Engl J Med, 2021, 384(2): 117-128.
- [18] 唐晓笛, 樊 瑛. 钠-葡萄糖协同转运蛋白抑制剂对合并射血分数保留型心力衰竭的 2 型糖尿病患者的心血管保护作用研究[J]. 临床心血管病杂志, 2021, 37(1): 68-72.

(收稿日期: 2021-07-30; 修回日期: 2021-09-07)

传染性单核细胞增多症(IM)是由原发性EB病毒(EBV)感染所致,其典型临床“三联征”为发热、咽扁桃体炎、颈部淋巴结肿大,可合并肝脾肿大,外周血异形淋巴细胞增高,属良性自限性疾病,多数预后良好^[1],但会对其他重要脏器造成伤害,尤以肝功能损害多见。IM的治疗目前以对症治疗为主。阿昔洛韦属核苷类似物,能通过抑制EBV DNA聚合酶来抑制EBV裂解感染,对潜伏期感染无效^[2],临床广泛用于IM的治疗。现就药师参与1例阿昔洛韦致可疑药物性肝损伤诊治实例进行分析,为临床安全、合理用药提供参考。报道如下。

1 临床资料

患儿,男,9岁6个月,身高142 cm,体质量34 kg。因“发热3 d,发现皮疹1 d”入院。入院前3 d,无明显诱因出现发热,伴畏寒、寒战,无抽搐,最高体温39.2℃,热峰出现频率1~2次/天,口服退热药可降至正常。2 d前至外院就诊,诊断为“急性扁桃体炎”,予口服“头孢克洛、蓝芩口服液、萘普生”治疗,剂量不详,无明显好转。反复发热,最高体温39.0℃,全身出现红色皮疹伴瘙痒(躯干、四肢明显),无咳嗽、流涕,无眼红、唇红,无指肢端硬肿,无尿少、浮肿等表现。入院体格检查示:急性病容,双侧颈部扪及多个淋巴结,以左侧耳后最大,约3 cm×4 cm,咽部充血,双侧扁桃体Ⅰ度至Ⅱ度肿大,表面未见脓性分泌物,肝脾脏未触及,余无特殊。复查血常规示:白细胞计数(WBC) $7.2 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞比例(NEUT%) 22%,淋巴细胞比例(L%) 49%,C反应蛋白(CRP) 19 mg/L,降钙素原(PCT) 1.61 ng/mL。生化指标示:丙氨酸氨基转移酶(ALT) 371 U/L,天冬氨酸氨基转移酶(AST) 313 U/L,总胆红素(TBiL) 27.2 $\mu\text{mol/L}$, γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT) 173 U/L,乳酸脱氢酶(LDH) 1 255 U/L,碱性磷酸酶(ALP)水平正常,肾功能指标、血糖、电解质无明显异常,腹部超声无异常。入院诊断:急性扁桃体炎,感染性皮疹,肝功能异常。患儿既往身体健康,否认肝炎、结核或其他传染病史,否认既往手术史、输血史、家族史,个人史无特殊。

2 治疗过程

入院后完善相关检查,予注射用头孢硫脒1.7 g(每日2次)静脉滴注抗感染,注射用还原型谷胱甘肽600 mg(每日1次)保肝,维生素C 2 g(每日1次)静脉滴注抗过敏。入院第2天,患儿仍发热,热峰38.2℃,予物理降温后体温恢复正常,皮疹基本消退,可见散在陈旧性皮疹。辅助检查示:EB-DNA 5 640 cps/mL,异型淋巴细胞比例(AC%) 25%,ALT 276 U/L,AST 263 U/L,TBiL 26.7 $\mu\text{mol/L}$,余正常。修正诊断为IM,遂加用阿昔洛韦(每次340 mg,每8 h 1次)静脉滴注抗病毒。入院第5天,患儿体温正常,扁桃体无肿大,颈部肿块较前减小,未见新发皮疹。血常规+CRP示:WBC $11.6 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,NEUT% 9%,L% 74%,AC% 13%;CRP 6 mg/L。停用头

孢硫脒,继续目前治疗方案。入院第9天,患儿皮肤轻度黄染,伴纳差,无发热,无皮疹,颈部淋巴结肿块明显缩小。复查血常规+CRP示:WBC $12.9 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,NEUT% 14%,L% 75%,AC% 11%,CRP 5.0 mg/L。复查肝功能示ALT 1 109 U/L,AST 901 U/L,TBiL 55.7 $\mu\text{mol/L}$,且胆红素(DBiL) 46.5 $\mu\text{mol/L}$, γ -GT 221 U/L,LDH 610 U/L,ALP 394 U/L,国际标准化比值(INR)正常,加用静脉滴注注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸500 mg(每日1次)和口服熊去氧胆酸片(每次250 mg,每日3次)保肝利胆。患儿入院第12天,复查肝功能示ALT 1 229 U/L,AST 892 U/L,TBiL 47.7 $\mu\text{mol/L}$,DBiL 39.0 $\mu\text{mol/L}$, γ -GT 142 U/L,余正常,甲型、乙型、丙型肝炎抗体阴性。医生咨询药师如何调整用药方案,药师建议停用阿昔洛韦、丁二磺酸腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸及还原型谷胱甘肽,予口服复方甘草酸苷片(每次25 mg,每日3次)保肝治疗。入院第14天,患儿皮肤黄染较前明显减轻,无发热,皮疹等不适。第19天,复查肝功能示:ALT 277 U/L,AST 68 U/L,余未见明显异常,继续保肝治疗。第21天,患儿皮肤无黄染,全身皮肤无皮疹,咽部无充血,双侧扁桃体无肿大,复查肝功能示ALT 88 U/L,AST 46 U/L,准予出院。

3 分析与讨论

3.1 入院第9天肝生化指标异常升高原因分析

该患儿既往无肝脏、胆道或自身免疫性相关疾病病史,无饮酒史,饮食无特殊,排除病毒性肝炎,肝酶再次升高应优先考虑原发疾病所致或药物性肝损伤。

1) 原发疾病相关

根据《儿科疾病诊疗指南》(第3版)示,IM主要由原发性EBV感染所致。肝功能损害是其常见并发症,但通常程度轻及具有自限性,有时可随病程进展自行消退。DUMOULIN等^[3]指出,IM合并肝功能损伤时,转氨酶水平升高且常低于正常上限(ULN)值的5倍,胆红素水平一般轻微升高。CHAN等^[4]的研究结果相似,指出IM合并肝功能损害转氨酶峰值通常低于500 U/L。转氨酶和胆红素水平在患儿发病初期升高,此后随着病程进展及给予护肝治疗后逐渐降低,但在入院第9天复查,患儿肝功能指标ALT 1 109 U/L,AST 901 U/L。TAN等^[5]报告了1例IM合并肝功能损害的14岁女性患儿,其病程中罕见地出现了多个转氨酶峰值。自发病第1周转氨酶开始升高,经对症治疗后降低,然后反复波动,分别在第2~3周、第5~6周形成2个峰值,最高值达1 750 U/L。KOFTERIDIS等^[6]在41例成年IM患者的研究中也发现了与上述研究相似的转氨酶多峰值。IM合并肝功能损伤患者出现转氨酶多次峰值的根本原因尚不明确。因此,该患儿转氨酶再度升高由原发性疾病所致可能性虽小,但仍不能排除。

2) 药物相关性肝损伤(DILI)

DILI属排除性诊断,其诊断的必要条件是有药物

暴露史、排除其他原因或疾病所致的肝功能损伤^[7]。对于DILI疑似病例,即用药与肝损伤之间存在合理的时序关系,但同时存在可能导致肝损伤的其他病因或疾病状态时,根据美国胃肠病学院《2014ACG药物性肝损伤诊断和管理临床指南》^[8]及中华医学会《药物性肝损伤基层诊疗指南(2019年)》^[7],可运用因果关系评价量表——RUCAM评分系统进行量化评估。评估量表主要包括患者的用药史、病程长短、生化指标异常的动态特点、危险因素、合并应用其他药物、肝损伤非药物性因素的排除或权重,以及药物以往的肝毒性信息,再激发反应等7个方面。根据评分结果可将药物与肝损伤的因果相关性分为5级:>8分为极可能,6~8分为很可能,3~5分为可能,1~2分为不太可能,≤0分可排除。

该患儿入院第9天,根据其ALT和ALP指标计算,ALT水平不低于ULN值的5倍,R值 $[(ALT/ULN)/(ALP/ULN)]$ 为 $13.03 > 5$,为肝细胞损伤型。急性DILI有一定的潜伏期,通常为1~4周,因此需结合患儿病程及此次入院前后使用药物进行分析。

患儿入院当天检查已有肝损伤症状,入院后肝酶水平下降后再次升高,且呈持续上升趋势。药师分析患儿入院时的肝损伤主要有2个方面:IM本身造成的肝功能指标异常、外院使用药物所致;入院后继续使用药物,加重了药物性肝损伤。对所用药物进行分析,入院后给予头孢硫脒、还原型谷胱甘肽治疗,肝酶水平有所下降,但加用阿昔洛韦后,肝酶水平急剧上升。综上,考虑为阿昔洛韦所致可能性较大。

进一步结合量表分析,患儿发病时间为使用阿昔洛韦第8天,+2分;停用后8d内下降≥50%,+3分;无相关危险因素,+0分;无伴随用药,或无资料,或伴随用药至发病时间不相合,+0分;除其他肝损伤原因外,排除量表组I中的所有病因,+1分,阿昔洛韦致肝损伤反应在药品说明书中有标明,+2分,该患儿未再使用,综上累计得分为8分(很可能)。根据ALP,ALT,TBil指标计算,其严重程度为2级(中度肝损伤),且根据其临床表现,病程可判断为急性DILI。故诊断为药物性肝损伤,肝细胞损伤型,急性,RUCAM 8分(很可能),严重程度2级。

注射用阿昔洛韦药品说明书示其可导致肝功能异常,如转氨酶、ALP,LDH,TBil水平轻度升高,但其导致严重肝损伤不良反应的报道还相对较少^[8],证据级别也较低。药师分析,这主要是由于阿昔洛韦在临床主要用于单纯疱疹或水痘带状疱疹感染的治疗,因病毒感染本身可能会发生肝损伤,故难以识别。需注意,目前关于急性EB病毒性肝炎患者继发药物性肝损伤致严重肝功能障碍的个案已有报道^[9]。体外研究证实,阿昔洛韦对大鼠肝细胞胞浆和线粒体有一定损伤作用,但致人肝细胞损伤的作用机制还有待研究。

3.2 肝功能异常的处理

根据DILI相关指南^[7]推荐,其治疗基本原则为,及

时停用可疑肝损伤药物;充分权衡停药引起原发病的进展和继续用药导致肝功能损伤加重的风险;按DILI的临床类型选用适当的药物治疗。该患儿血清ALT,AST>8ULN^[10],应及时停用肝功能损伤药物阿昔洛韦。并对其原发疾病进行评估,患儿除肝酶水平明显升高外,IM相关症状体征,异常外周血常规均恢复正常,据此药师建议立即停用阿昔洛韦。同时进行抗炎保肝及预防肝纤维化治疗^[11]。该患儿为中度肝细胞损伤型,指南推荐首选抗炎保肝药甘草酸制剂或水飞蓟素^[12]。因此该患儿给予解毒类药物还原型谷胱甘肽,利胆类药物熊去氧胆酸、丁二磺酸腺苷蛋氨酸三联保肝治疗并非最佳方案,建议停用,换用一线药物复方甘草酸苷口服液,病程中避免使用对乙酰氨基酚等肝毒性大的药物,并密切监测肝功能指标。

3.3 疗效评价与用药监护

复方甘草酸苷为第2代甘草酸类制剂,属抗炎保肝药,可明显改善各类肝炎所致血清转氨酶水平升高等异常,减轻肝脏病理损害,改善受损的肝细胞功能,对药物性肝损伤有较好的作用^[13]。患儿使用复方甘草酸苷治疗7d后,复查肝功能示:ALT 277 U/L,AST 68 U/L, γ -GT 142 U/L,较前明显好转,临床治疗有效,无药品不良反应发生。患儿入院第21天,一般情况好转,予以出院。药师告知患儿家长,应定期随访,复查肝功能指标,继续口服复方甘草酸苷片,每次1片,每日3次维持治疗,然后缓慢减停,以减少或避免病情反复。此外还需适当休息,可少量活动,清淡饮食,不宜进食高脂肪、高蛋白及高糖食物,以免增加肝脏负担。

在诊疗过程中,药师与医师积极沟通,查阅相关文献,分析肝损伤的原因,及时建议医师停用导致肝功能损伤的可疑药物,并重新调整了保肝治疗方案,改善了患儿的转归,避免了严重并发症的发生。

3.4 应避免滥用“保肝药”

目前,关于IM患者抗病毒治疗的获益仍存在争议。有学者系统评价了抗病毒治疗对IM的有效性与安全性,纳入7个随机对照试验(RCT),333例患者,阿昔洛韦、更昔洛韦和伐昔洛韦治疗组与安慰剂组对比,在急性IM治疗中的有效性尚不确定,且会增加不良事件,增加患者的治疗成本及病毒的耐药性^[14]。但也有文献指出,抗病毒药物阿昔洛韦、更昔洛韦治疗IM有效,能明显缩短热程、恢复肝功能及缩短异形淋巴细胞水平降至正常的时间^[15],故仍被广泛应用于IM的治疗。但有文献报道,对于先前存在乙型或丙型肝炎及转氨酶基础水平升高的患者,随后使用抗病毒治疗有较高的肝损伤风险^[16]。药师建议:对于IM合并肝功能异常患者使用阿昔洛韦时,需密切监测肝功能,警惕药品不良反应;对于DILI轻度患者停药后可自行恢复,重者可能危及生命,需积极治疗,在选用“保肝药”时需注意对症下