

氟康唑引起急性肝衰竭 1 例

文艳¹ 郭均平² 吕玲² 齐晓蕾² (武警湖北总队医院 1. 心血管内科; 2 药剂科 武汉 430070)

关键词 氟康唑; 肝衰竭; 药品不良反应

中图分类号: 文献标识码: B 文章编号: 1008-049X(2018)05-0882-02

1 病例资料

重4天”于2016年9月13日入院就诊。既往有慢性阻塞性肺疾病病史多年。入科体检: T 36.8℃, P 122次/min, R 22次

患者,男,78岁,因“反复咳嗽、咳痰、喘气10余年,再发加

通讯作者: 郭均平 Tel: (027)50723091 E-mail: guojunping33@163.com

/min, BP 142/68 mmHg, 神志清楚, 问答切题, 伸舌居中, 颈软无抵抗, 颈静脉充盈, 心率 122 次/min, 心律齐, 心音可, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音, 双肺呼吸音粗, 双肺可闻及干湿性啰音。腹软, 全腹无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未触及, 墨菲征阴性, 双下肢中度凹陷性水肿。神经系统检查未见异常。血常规: 白细胞 (WBC) $9.9 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 中性粒细胞百分比 (N) 86.0%, 红细胞 (RBC) $2.83 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, 血红蛋白 (Hb) $87 g \cdot L^{-1}$; 电解质: Na^+ $128 mmol \cdot L^{-1}$, K^+ $3.0 mmol \cdot L^{-1}$, Cl^- $92 mmol \cdot L^{-1}$ 。肝功能、肾功能、甲状腺激素三项、凝血功能分析均正常。降钙素原 $5.45 ng \cdot ml^{-1}$, C 反应蛋白 $66.65 mg \cdot L^{-1}$, 脑钠肽 (BNP) $8 897.49 pg \cdot ml^{-1}$ 。胸部 CT: 肺气肿, 左肺上叶及右肺下叶炎症, 右肺上叶及下叶纤维化灶, 左肺钙化灶。心脏彩超示二尖瓣后叶脱垂伴中重度关闭不全, 升主动脉稍宽及左房增大, 室间隔增厚, 中度肺动脉高压, 心功能临界, 左室顺应性降低。

入院后给予头孢哌酮钠/他唑巴坦 2 g, ivd, q12h 联合左氧氟沙星 0.3 g, ivd, qd 抗感染治疗, 10 d 后患者出现发热, 体温 $38.6^\circ C$, 咳嗽、咳痰未见明显好转。血常规: WBC $13.9 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 86.7%, RBC $2.70 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, Hb $83 g \cdot L^{-1}$ 。于 2016 年 9 月 23 日换用亚胺培南/西司他丁钠 500 mg, ivd, q8h 联合莫西沙星 0.4 g, ivd, qd 抗感染治疗。9 月 27 日复查肝功能: 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) $7 U \cdot L^{-1}$, 天冬氨酸氨基转移酶 (AST) $12 U \cdot L^{-1}$, 总胆红素 (TBIL) $23.5 \mu mol \cdot L^{-1}$, 直接胆红素 (DBIL) $15.6 \mu mol \cdot L^{-1}$, 间接胆红素 (IBIL) $7.9 \mu mol \cdot L^{-1}$, 白蛋白 (Alb) $33.1 g \cdot L^{-1}$ 。肾功能: 尿素氮 $7.7 mmol \cdot L^{-1}$, 尿酸 $296 \mu mol \cdot L^{-1}$, 肌酐 $81 \mu mol \cdot L^{-1}$ 。血常规: WBC $12.13 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 80.0%, RBC $2.72 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, Hb $94 g \cdot L^{-1}$ 。两次痰涂片找到真菌, 考虑合并真菌感染, 9 月 28 日加用氟康唑 (安徽双鹤药业有限责任公司, 批号: 1701043G) 200 mg, ivd, qd (首剂加倍)。9 月 30 日血常规: WBC $15.66 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 83.0%, RBC $2.69 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, Hb $83 g \cdot L^{-1}$ 。10 月 3 日患者出现全身黄疸、胡言乱语、行为异常。血常规: WBC $17.32 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 84.0%, RBC $2.56 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, Hb $80 g \cdot L^{-1}$, Plt $69 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; 肝功能: ALT $1 253 U \cdot L^{-1}$, AST $3 252 U \cdot L^{-1}$, TBIL $67.9 \mu mol \cdot L^{-1}$, DBIL $45.7 \mu mol \cdot L^{-1}$, IBIL $22.2 \mu mol \cdot L^{-1}$, Alb $30 g \cdot L^{-1}$; 凝血功能指标: 凝血酶原时间 (PT) 38.2 s, PT 百分比活动度 (PT%) 21%, 国际标准化比值 (INR) 3.74, D-二聚体 $46.53 \mu g \cdot ml^{-1}$; 乙肝两对半: HBsAb +, HBcAb +; 甲丙戊肝抗体阴性。考虑急性肝衰竭引起肝性脑病, 立即停抗感染治疗, 同时先后给予输新鲜血浆、输注人血白蛋白、人免疫球蛋白、还原型谷胱甘肽 + 甘草酸二铵注射液护肝降酶等对症支持治疗。患者症状逐渐好转, 10 月 14 日复查 WBC $10.22 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,

N 60.0%, RBC $2.94 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, Hb $92 g \cdot L^{-1}$, Plt $167 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。肝功能: ALT $118 U \cdot L^{-1}$, AST $52 U \cdot L^{-1}$, TBIL $33.2 \mu mol \cdot L^{-1}$, DBIL $25.8 \mu mol \cdot L^{-1}$, Alb $31 g \cdot L^{-1}$ 。肾功能正常。凝血分析: PT 16.5 s, PT% 68%, INR 1.30, D-二聚体 $12.35 \mu g \cdot ml^{-1}$, 患者出院。

2 讨论

患者先予三代头孢菌素联合左氧氟沙星抗感染治疗 10 d 后症状无明显好转, 于 9 月 23 日改用亚胺培南/西司他丁钠联合莫西沙星抗感染治疗, 应用氟康唑前 1 d 即 9 月 27 日复查肝肾功能正常, 故考虑亚胺培南/西司他丁钠与莫西沙星未对患者造成肝肾功能损害。于 9 月 28 日加用氟康唑抗感染治疗, 5 d 后出现全身黄疸、胡言乱语、行为异常, 血小板减少, PT% < 40%, 胆红素高, 考虑为氟康唑引起的急性肝衰竭。氟康唑是预防或治疗真菌感染的首选药物^[1], 在临床应用广泛, 其对肝功能的损害越来越受到关注^[2]。老年危重患者病情危重, 感染率高, 真菌感染发生率也高, 抗真菌药物应用随之增加, 加上危重患者可能已经存在脏器功能不全或脏器储备功能差, 因此抗真菌药物肝功能损害发生率高^[3]。

目前, 氟康唑对肝功能损害机制还不清楚。一项动物实验研究表明, 氟康唑的肝损害与应用剂量和用药时间相关, 随着剂量和时间增加, 细胞毒性有所增加。盛晓燕等^[4]介绍应用 RP-HPLC 法测定人血清氟康唑浓度, 可以更好地监测氟康唑的血药浓度, 既能达到治疗目的又可以减少不良反应的发生。

因此, 为尽量避免药物性肝损害还应注意以下几点: ① 注意安全用药, 选用应慎重; ② 避免危险因素, 如避免空腹或饥饿状态下服药, 避免与苯巴比妥类药物、异烟肼及利福平同服; ③ 肝药酶监测是对肝药损害的高度敏感性是有效措施, 特别是对许多已知可使肝细胞坏死至肝衰竭药物; ④ 及时发现肝功能损害, 早期治疗。

参 考 文 献

- 1 Poikonen E, Lyytikäinen O, Anttila VJ, et al. Secular trend in candidemia and the use of fluconazole in Finland, 2004-2007[J]. BMC Infect Dis, 2010, 10: 312
- 2 李开珍, 卜艳丽. 氟康唑所致肝损害文献概述[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2014, 20(6): 358
- 3 王春梅, 张建, 李建新, 等. 氟康唑对老年危重患者肝功能影响的临床研究[J]. 山东医药, 2011, 51(52): 46-47
- 4 盛晓燕, 熊歆, 杨文领. RP-HPLC 法测定人血清氟康唑浓度及其临床应用[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(9): 772-774

(2017-12-28 收稿 2018-02-25 修回)