

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.06.016

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220121.1631.008.html\(2022-01-24\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220121.1631.008.html(2022-01-24))

临床药师对 1 例抗结核药物性肝损伤患者的药学干预及监护*

谭瑞¹,李晶¹,孙伟^{2△}

(重庆市巴南区人民医院:1.药剂科;2.感染科 401320)

[摘要] **目的** 为临床药师参与抗结核药物性肝损伤后患者再次启动抗结核方案制订提供参考依据。

方法 临床药师参与抗结核药物性肝损伤患者抗结核药物治疗过程,分析导致患者出现药物性肝损伤的抗结核药物,对患者再次抗结核治疗用药进行安全性评估,并制订肝功能恢复后下一步抗结核药物治疗方案。

结果 临床药师在治疗过程中协助医生制订了肝功能恢复后再次抗结核治疗的方案,患者结核得到有效控制,且未再出现肝功能损害。**结论** 临床药师参与患者药学干预及监护,保障了患者用药安全有效。

[关键词] 抗结核药;药物性肝损伤;抗结核化疗原则;药学干预;临床药师

[中图分类号] R969.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)06-0978-04

Pharmaceutical intervention and monitoring of a patient with anti-tuberculosis drug-induced liver injury by clinical pharmacists*

TAN Rui¹, LI Jing¹, SUN Wei^{2△}

(1. Department of Pharmacy; 2. Department of Infectious Diseases, People's Hospital of Ba'nán District, Chongqing 401320, China)

[Abstract] **Objective** To provide a reference for clinical pharmacists to participate in the formulation of the anti-tuberculosis drug treatment again in patients with anti-tuberculosis drug-induced liver injury.

Methods Clinical pharmacists participated in the process of anti-tuberculosis drug treatment in the patient with anti-tuberculosis drug-induced liver injury, analyzed the anti-tuberculosis drugs that could lead to drug-induced liver injury, evaluated the safety of the anti-tuberculosis treatment for the patients, and determined the next anti-tuberculosis drug treatment plan after the recovery of liver function. **Results** The clinical pharmacist assisted the doctor in formulating the plan for re-anti-tuberculosis treatment after the recovery of liver function for the patient during treatment. At last, the tuberculosis of the patient was effectively controlled and no further liver function damage occurred. **Conclusion** Clinical pharmacists participated in the pharmaceutical intervention and monitoring, and ensure the safety and effective drug use of patients.

[Key words] antituberculous drug; drug-induced liver injury; chemotherapy principle for tuberculosis; pharmaceutical intervention; clinical pharmacists

在抗结核治疗过程中可能会出现各种不同类型的药物不良反应,其中以抗结核药物性肝损伤最为多见,危害性最大,也是我国药物性肝损伤常见原因之一,轻者表现为一过性氨基转移酶升高,重者可致肝衰竭,甚至危及生命,部分患者因此不得不中止抗结核治疗,从而影响结核病的治疗效果^[1-4]。本文分析 1 例抗结核药物治疗致药物性肝损伤患者的病例,总结临床药师协助医师确定抗结核药物性肝损伤后的抗

结核药物治疗方案,现报道如下。

1 临床资料

患者,男,72 岁,因“咳嗽伴活动后气促 20 d”于 2021 年 3 月 14 日入院。入院前 20 d 患者因受凉出现咳嗽,干咳为主,咳少量白色黏液痰,不易咳出,伴活动后气促不适,白天气促明显,逐渐出现走平路即感气促。入院前 5 d 于本院门诊就诊,查血常规:白细胞 $7.2 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 85.4%,C 反应蛋

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2022QNXM003)。

作者简介:谭瑞(1986—),主管药师,硕士,主要从抗感染方向临床药学

研究。△ 通信作者,E-mail:linyinisunwei@126.com。

白 89.90 mg/L;生化:清蛋白(ALB)32.07 g/L;血小板、肝肾功能、肿瘤标记物、尿常规、大便常规未见异常,结核抗体阴性;肝、胰、脾、肾超声未见明显异常;胸部CT提示:右侧胸腔包裹性积液伴邻近肺组织被动性不张,双肺间质性改变,散在纤维灶:硅沉着病?患者平素健康状况良好,吸烟40年,以吸叶子烟为主,每月约2斤(1000g),饮酒20年,白酒每日约50 mL。曾从事“打石头”工作30余年,大量接触粉尘。否认药物、食物过敏史。入院查体:身高162 cm,体重45 kg,体温36.5℃,心率106次/分钟,呼吸25次/分钟,血压146/90 mm Hg。消瘦体型,神志清楚,言语清晰,全身浅表淋巴结无肿大。双侧呼吸运动不对称(右侧减弱),肋间隙正常,语音震颤减弱(右肺),呼吸音清,右下肺呼吸音降低,未闻及干湿啰音,无胸膜摩擦音,余查体无殊。入院诊断:(1)右侧胸腔积液待查;(2)尘肺;(3)低蛋白血症。

入院后给予经验性抗感染治疗,头孢他啶1 g 静脉滴注,每8小时1次。3月17日行CT引导下胸膜活检术及右侧胸腔闭式引流术,胸腔积液结核抗体阴性,胸腔积液癌胚抗原0.9 ng/mL;胸腔积液常规:单核细胞百分比96.00%、白细胞 $1.2 \times 10^9/L$;胸腔积液生化:总蛋白55.00 g/L,乳酸脱氢酶252 U/L,总胆固醇1.95 mmol/L,腺苷酸脱氨酶41 U/L。胸腔积液脱落细胞检查:查见胸膜间皮细胞和少量淋巴细胞,未见肿瘤细胞。胸腔积液离心细胞块检查:查见较多淋巴细胞、单核细胞和少量间皮细胞,未见肿瘤细胞。胸腔积液培养阴性。常规病理检查报告:(右侧胸膜穿刺)慢性肉芽肿性炎,结合抗酸染色结果,符合结核性胸膜炎;抗酸染色阳性。

患者明确诊断后于2021年3月19日以2HRZE/4HR方案抗结核,具体为异烟肼片0.3 g 口服,每日1次;注射用利福平0.45 g 静脉滴注,每日1次;吡嗪酰胺片1.5 g 口服,每日1次;盐酸乙胺丁醇片0.75 g 口服,每日1次。3月28日患者诉精神食欲差,无恶心、呕吐,前日胸腔引流量200 mL。查体:体温36.3℃,右肺呼吸音低,未闻及明显干湿啰音,双下肢未见水肿。血常规:白细胞 $5.0 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比80.3%、C反应蛋白27.23 mg/L;生化:血肌酐62 $\mu\text{mol/L}$ 、尿酸821 $\mu\text{mol/L}$ 、丙氨酸氨基转移酶(ALT)320 U/L、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)602 U/L、谷氨酰转氨酶113 U/L、碱性磷酸酶201 U/L、总胆红素90.4 $\mu\text{mol/L}$ 、ALB 30.56 g/L;凝血功能正常。考虑抗结核药物所致肝损伤,立即停用所有抗结核药物,并给予异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽静脉滴注保肝治疗。4月2日患者精神较前稍好转,无乏力纳差,前日引流量为0 mL,肝功能:ALT

238 U/L、AST 63 U/L、谷氨酰转氨酶117 U/L、碱性磷酸酶158 U/L、总胆红素54.3 $\mu\text{mol/L}$ 、总蛋白54.70 g/L、ALB 24.80 g/L;肾功能:肌酐55 $\mu\text{mol/L}$ 、尿酸178 $\mu\text{mol/L}$ 。4月6日患者肝功能基本恢复:ALT 92 U/L、AST 28 U/L、谷氨酰转氨酶142 U/L、碱性磷酸酶119 U/L、总胆红素20.7 $\mu\text{mol/L}$ 。拟再次抗结核治疗,临床药师结合患者的病情和体重较轻特点,建议:(1)左氧氟沙星片0.5 g 口服,每日1次;硫酸阿米卡星注射液0.4 g 静脉滴注,每日1次;乙胺丁醇片0.75 g 口服,每日1次。(2)1周后复查肝、肾功能,若无异常,加入异烟肼片(0.2 g,空腹顿服,每日1次)。1周后肝功能正常再逐渐加入低剂量利福平胶囊(0.3 g,空腹顿服,每日1次)。1周后复查肝功能无异常则增加利福平剂量至0.45 g,同时停用阿米卡星。(3)可服用保肝药物:谷胱甘肽片(0.3 g 口服,每日3次)。(4)注意营养,均衡饮食,补充优质蛋白,建议营养科会诊。4月9日患者无恶心呕吐,无厌油纳差,无咳嗽咳痰。胸部CT:右侧胸腔积液明显减少,右肺下叶条片影大致同前,其余同前。肝功能:ALT 64 U/L、AST 30 U/L、谷氨酰转氨酶121 U/L、碱性磷酸酶98 U/L、总胆红素13.3 $\mu\text{mol/L}$ 、ALB 29.20 g/L。4月10日患者出院,转入社区继续上述方案治疗;1个月后门诊随访肝、肾功能正常,已停用阿米卡星,继续口服异烟肼、利福平、乙胺丁醇、左氧氟沙星,联合、规律抗结核治疗。

2 讨论

2.1 导致患者出现药物性肝损伤药物分析

LOW等^[5]通过系统性回顾和meta分析比较东西方国家药物性肝损伤药物特点,指出东方国家最常见的药物性肝损伤药物是抗结核类药物,而西方国家是抗生素;从单个药物看东方国家导致药物性肝损伤最常见的药物是异烟肼-利福平-吡嗪酰胺复合制剂,西方国家则是阿莫西林克拉维酸钾复方制剂。根据《抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019年版)》^[6]异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇均具有肝毒性,且抗结核药物中异烟肼、利福平、吡嗪酰胺发生药物性肝损伤的频率较高,氟喹诺酮类药物发生药物性肝损伤的频率较低,氨基糖苷类发生频率极低。此外,覃红娟等^[7]指出,采用异烟肼和利福平抗结核治疗时,加用吡嗪酰胺导致药物性肝损伤发生率明显升高,再次应用含吡嗪酰胺方案则更易引起肝毒性反应,且吡嗪酰胺的严重不良事件发生率明显高于异烟肼和利福平。病例中患者还伴随尿酸明显升高,考虑为吡嗪酰胺所致不良反应^[8]。

根据《肺结核基层诊疗指南》^[9]和《美国胸科协会结核治疗指南》^[10],对于初治活动性肺结核通常选用

2HRZE/4HR 方案,即强化期:异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺每日 1 次,共 2 个月;巩固期:异烟肼、利福平每日 1 次,共 4 个月。其中,按体重计算,异烟肼的剂量为 4~6 mg/kg,每日给药方案最大剂量不超过 0.3 g;吡嗪酰胺的剂量为 20~30 mg/kg;而病例中患者体重较轻,体重仅 45 kg,常规剂量异烟肼 0.3 g、吡嗪酰胺 1.5 g 均超过了按患者体重计算的最大日剂量。

所以,吡嗪酰胺较异烟肼和利福平肝损伤发生率更高,而患者原抗结核治疗方案中异烟肼和吡嗪酰胺均超量;故再次启动抗结核治疗,临床药师建议避免选择吡嗪酰胺,同时根据患者体重计算,减少异烟肼的单次给药剂量。

2.2 肝功能恢复后下一步抗结核治疗方案的制订

患者肝功能基本恢复后需制订下一步且抗结核治疗方案。查询指南和国内外文献,目前国内外对肝功能恢复中和恢复后如何应用抗结核药物均无统一的规定和标准,而《抗结核药物性肝损伤诊治指南》^[6]建议:根据患者的肝损伤程度、有无肝损伤相关危险因素和结核病严重程度等进行综合判断,对于仅表现为单纯 ALT 升高的肝损伤患者,待 ALT 降至低于 3 倍正常值上限时,可加用链霉素或阿米卡星、异烟肼和乙胺丁醇,每周复查肝功能,若肝功能进一步恢复则加用利福平或利福喷丁,视其基础肝脏情况等考虑是否加用吡嗪酰胺;对于 ALT 升高伴有总胆红素升高或黄疸等症状的患者,待 ALT 降至低于 3 倍正常值上限及总胆红素低于 2 倍正常值上限,可加用链霉素或阿米卡星、乙胺丁醇和氟喹诺酮类药物,若肝功能进一步恢复则加用异烟肼,待肝功能恢复正常后,视其结核病严重程度及基础肝脏情况等考虑是否加用利福喷丁或吡嗪酰胺。

SONI 等^[11]通过 meta 分析,比较了 3 种再次抗结核方案对于已发生结核性药物肝损伤患者发生再次肝损伤的风险,得出 Sequential 方案(1 个药物全剂量再逐个加入其他药物)、Incremental 方案(1 个药物从低剂量开始逐渐加量至正常剂量后,其他药物依次逐渐增加剂量)比 Concomitant 方案(一次性全剂量给药方式)发生再次肝损伤的风险低,且第 1 个加入的药物无论是利福平还是异烟肼发生再次肝损伤的风险无差异。美国胸科协会专家认为应当按照逐步增加药物种类的方法对患者进行治疗^[10],但英国胸科协会认为可按照逐步增加药物剂量和药物种类的方法对患者进行治疗^[12]。而 ZUBERI 等^[13]比较了这两种方案,发现其再次发生药物性肝损伤的概率是无差异的,但美国指南的方式更简单,操作性更强,同时提出年龄与结核性药物肝损伤呈正相关,BMI 和 ALB

与肝损伤呈负相关。国内杨伏萍等^[14]认为,抗结核药物诱导肝损伤患者肝功恢复后进行抗结核治疗时,使用不包含吡嗪酰胺,且异烟肼、利福平逐步增加剂量和种类的方式对患者进行治疗能够明显降低患者的肝损伤再发率,取得更好的治疗效果。田涛等^[15]发现含有吡嗪酰胺的再次抗结核方案容易导致再次肝损伤发生,与杨伏萍等^[14]研究结果一致。此外,他认为采用不含有吡嗪酰胺,且逐步提高异烟肼、利福平给药剂量的治疗方案,能够明显降低再次肝损伤的发生率。

基于以上文献研究,结合该患者高危因素,考虑其再次启动抗结核治疗发生肝损伤的风险较高,故临床药师建议:(1)左氧氟沙星片 0.5 g 口服,每日 1 次;硫酸阿米卡星注射液 0.4 g 静脉滴注,每日 1 次;乙胺丁醇片 0.75 g 口服,每日 1 次。(2)1 周后复查肝、肾功能,若无异常,加入异烟肼片(0.2 g,空腹顿服,每日 1 次)。1 周后肝功能正常再逐渐加入低剂量利福平胶囊(0.3 g,空腹顿服,每日 1 次)。1 周后复查肝功能无异常则增加利福平剂量至 0.45 g,同时停用阿米卡星。

2.3 患者再次抗结核治疗用药安全性评估

抗结核药物性肝损伤是抗结核治疗过程中最常见的药物不良反应,患者老年男性,BMI 为 17.15 kg/m²,消瘦,ALB 低,营养状况差,诊断结核性胸膜炎,按 HRZE 方案抗结核药物治疗 9 d 后出现食欲减退,肝功能异常。根据《抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019 版)》^[6],诊断:药物性肝损伤,混合型,急性,RUCAM 9 分(极可能),严重程度 3 级。停用抗结核药物后肝功能指标逐渐恢复,欲再次启动抗结核治疗方案。

思考患者再次抗结核治疗是否会发生肝损伤。根据指南^[6],世界不同地区抗结核药物性肝损伤的危险因素不同,但老年人、酗酒、肝炎病毒感染或合并其他急慢性肝病、营养不良和人类免疫缺陷病毒感染等是其共同的危险因素。JIANG 等^[16]在一篇纳入 4 652 例中国人群的关于抗结核药肝损伤发病率和高危因素的研究中指出,年龄、基线 ALT、血红蛋白及乙型肝炎病毒表面抗原阳性是发生结核性药物肝损伤的危险因素。李永红等^[17]也指出:贫血、乙型肝炎病毒表面抗原携带者、合并其他肝病、嗜酒、营养不良、结核病复治、心力衰竭、糖尿病是我国人群使用抗结核药致肝损伤的危险因素,而对于有高危因素的患者予以保肝药能明显降低抗结核药致肝损伤的发生率。

临床药师对该患者再次抗结核治疗发生肝损伤的危险因素进行评估,除去遗传学因素,发生药物性

肝损伤的危险因素包括:高龄、体重轻、嗜酒(饮酒史 20 年,白酒每日约 50 mL)、营养不良。因此,临床药师给出以下建议:(1)可服用保肝药物谷胱甘肽片,每次 0.3 g,每日 3 次。(2)注意营养,均衡饮食,补充优质蛋白,建议营养科会诊。

综上所述,该患者是 1 例诊断结核性胸膜炎在 HRZE 抗结核治疗过程中出现抗结核药物性肝损伤的老年男性,且有长期吸烟、饮酒史,营养状况差,药师在治疗过程中协助医生制订肝功能恢复后再次抗结核治疗的方案(选择适宜的药物,各类抗结核药物启动时机、顺序及各类结核药的剂量确定),并在治疗过程中对用药的安全性进行重点监护,保证患者在治疗期间药物治疗的有效性及安全性。由于目前国内外对于肝功能恢复中和恢复后如何应用抗结核药物均无统一的规定和标准,这就要求临床药师要根据患者的病理生理情况,充分查阅相关文献,协助医生选择更恰当的药物,并通过合理的再次抗结核治疗启动方案,在保证患者用药安全性的同时,提高抗结核治疗效果。

参考文献

[1] JEONG I, PARK J S, CHO Y J, et al. Drug-induced hepatotoxicity of anti-tuberculosis drugs and their serum levels[J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(2):167-172.

[2] CHALASANI N P, MADDUR H, RUSSO M W, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(5):878-898.

[3] FONTANA R J. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(4):914-928.

[4] HASSAN A, FONTANA R J. The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Liver Int*, 2019, 39(1):31-41.

[5] LOW E, ZHENG Q, CHAN E, et al. Drug induced liver injury: East versus West - a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2020, 26(2):142-154.

[6] 中华医学会结核病学分会. 抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019 年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(5):343-356.

[7] 覃红娟, 谭守勇, 邝浩斌, 等. 吡嗪酰胺与抗结核药物肝损伤的相关性[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(12):948-951.

[8] 刘硕, 康万里, 许瑞, 等. 吡嗪酰胺相关高尿酸血症患者血尿酸升高程度的影响因素分析[J]. *药物不良反应杂志*, 2020, 22(12):665-669.

[9] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 肺结核基层诊疗指南(2018 年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(8):709-717.

[10] Treatment of Tuberculosis: Guidelines[C]. WHO Guidelines approved by the Guidelines Review Committee. 2010, Geneva: World Health Organization.

[11] SONI H, KUMAR M P, MISHRA S, et al. Risk of hepatitis with various reintroduction regimens of anti-tubercular therapy: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2020, 18(2):171-179.

[12] JOINT T. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society[J]. *Thorax*, 1998, 53(7):536-548.

[13] ZUBERI B F, ZUBERI F F, BADER N, et al. Comparison of British Thoracic Society and American Thoracic Society Reintroduction Guidelines for anti-tuberculous therapy induced liver injury[J]. *J Pak Med Assoc*, 2014, 64(8):896-899.

[14] 杨伏萍, 杨松, 雷坤, 等. 抗结核药物诱导肝损伤肝功恢复后抗结核药物的使用[J/CD]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(51):162-163.

[15] 田涛, 谢红东, 陈明贵, 等. 抗结核药物诱导肝损伤后三种不同再次给药方案的比较研究[J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(2):303-306.

[16] JIANG F, YAN H, LIANG L, et al. Incidence and risk factors of anti-tuberculosis drug induced liver injury (DILI): large cohort study involving 4 652 Chinese adult tuberculosis patients[J]. *Liver Int*, 2021, 41(7):1565-1575.

[17] 李永红, 李红恩, 雷世鑫, 等. 抗结核药致中国人群药物性肝损伤危险因素的 Meta 分析[J]. *中国抗生素杂志*, 2021, 46(6):628-633.