

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.10.018

· 经验交流与病例报道 ·

万古霉素致儿童肝损害 1 例

刘书亚^{1,2}, 康郁林¹, 解媛媛¹, 孙华君¹, 刘红霞¹ (1. 上海市儿童医院, 上海交通大学医学院附属儿童医院, 上海 200062; 2. 青岛市妇女儿童医院, 青岛 266011)

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] B

[文章编号] 1672-108X(2022)10-0064-02

1 病例资料

患儿, 男, 7 个月 7 天, 9.4 kg, 因“发热(40.1℃)伴寒颤”于 2019 年 8 月 27 日在上海市儿童医院门诊就诊, 诊断急性咽炎。给予乙酰麦迪霉素、健儿清解液、布洛芬口服 3 d, 头孢曲松静脉滴注 2 d, 后因病情加重于 8 月 30 日收治入院。入院诊断: 肺炎、脓毒血症、泌尿道感染, 否认肝炎、药物及食物过敏史。查血常规: 白细胞(WBC) $9.11 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比(NEU) 46.5%。C 反应蛋白(CRP) 123 mg/L, 血沉(ESR) 37 mm/h, 降钙素原(PCT) 4.76 ng/mL。胸片: 两肺渗出, 考虑感染性病变。尿常规: WBC 15~25 个/HP。血培养(单侧): 人葡萄球菌(对苯唑西林耐药)。肝肾功能正常。

入院后给予布洛芬混悬滴剂、小儿氨酚黄那敏颗粒口服退热, 注射用美罗培南、盐酸万古霉素注射剂(稳可信, 美国礼来制药公司, 每支 0.5 g, 批号 D099028)、呋喃妥因肠溶片抗感染, 药品使用情况见表 1。

9 月 5 日, 查肝功能: 总胆红素(TBIL) 3.58 $\mu\text{mol/L}$, 丙氨酸氨基转移酶(ALT) 62 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶(AST) 85 U/L, γ -谷氨酰基转移酶(GGT) 18 U/L, 碱性磷酸酶(ALP) 218 U/L, 提示肝功能指标检查异常。

9 月 10 日, 检测万古霉素血药谷浓度 7.45 $\mu\text{g/mL}$, 峰浓度 25.46 $\mu\text{g/mL}$ 。患儿病情稳定, 发热峰值下降、间隔延长, 复查 WBC $14.49 \times 10^9/L$, NEU 50.5%, CRP 11 mg/L, 尿 WBC 0, 抗感染有效, 继续当前治疗方案。

9 月 12 日, 查肝功能: TBIL 4.96 $\mu\text{mol/L}$, ALT 502 U/L, AST 351 U/L, GGT 59 U/L, ALP 233 U/L, 提示肝损害。药师考虑可能是药物性肝损伤, 结合患儿病情建议停用万古霉素并加用保肝药对症治疗。医师采纳建议停用万古霉素, 更换为氨苄西林/舒巴坦注射剂抗感染, 给予复方甘草酸苷注射液、多烯磷脂酰胆碱注射剂静脉滴注、垂盆草颗粒口服。

9 月 14 日, 查肝功能: TBIL 6.76 $\mu\text{mol/L}$, ALT 1 247 U/L, AST 1 134 U/L, GGT 97 U/L, ALP 304 U/L, 提示肝功能损害加重, 停用多烯磷脂酰胆碱, 更换谷胱甘肽继续保肝治疗。18 日停用布洛芬。

9 月 16 日, 查肝功能: ALT 859 U/L, AST 456 U/L, GGT 79 U/L, ALP 294 U/L 指标明显好转, 停用垂盆草颗粒。9 月 18、20、23、25 日, 多次复查肝功能逐渐好转, 患儿体温、炎症指标恢复正常, 予 9 月 25 日出院。

表 1 患儿住院期间用药情况

药品名称	用法用量	用药时间
注射用美罗培南	0.2 g, q8h, ivgtt	8.30-9.25
布洛芬混悬滴剂	50 mg, pm, po	8.31-9.18
小儿氨酚黄那敏颗粒	1/2 袋, bid, po	9.15-9.20
盐酸万古霉素注射剂	0.12 g, q8h, ivgtt	9.01-9.12
氨苄西林/舒巴坦注射剂	650 mg, q12h, ivgtt	9.14-9.25
呋喃妥因肠溶片	25 mg, bid, po	9.03-9.25
复方甘草酸苷注射液	15 mL, qd, ivgtt	9.12-9.25
多烯磷脂酰胆碱注射液	232.5 mg, qd, ivgtt	9.11-9.14
垂盆草颗粒	2.5 g, bid, po	9.12-9.16
还原型谷胱甘肽注射剂	0.3 g, qd, ivgtt	9.14-9.25

2 讨论

患儿入院时肝功能正常, 先后给予美罗培南、万古霉素、呋喃妥因等抗感染治疗, 布洛芬、小儿氨酚黄那敏对症治疗, 于入院第 14 天出现肝损害。患儿无肝脏基础疾病, 经过抗感染治疗后, 病情相对稳定, 可排除因感染引起的肝损害。临床药师通过 Naranjo 评定法^[1]对该不良反应因果关系进行评定, 计算总得分为 5 分, 评定为“很可能”。分析如下: (1) 万古霉素与肝损害出现有时间相关性。患儿使用万古霉素前肝功能正常, 随着治疗进展, ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ (最大上限) 且 $R = (\text{ALT}/\text{ULN}) / (\text{ALP}/\text{ULN}) \geq 5$, 可判定为“肝细胞损伤型”药物性肝损伤^[2]。停用万古霉素 2 d 后, 肝功能进一步恶化, 4 d 后肝功能指标下降 >70%, 到 13 d 后基本恢复正常水平。有研究显示药物性肝损伤的潜伏期一般为 5~90 d, 停药后肝功能指标 7 d 内下降超过 50%, 高度提示药物性肝损伤^[3]。从时间上看, 万古霉素所致药物性肝损伤可能性极大。(2) 万古霉素说明书中载明: 因可出现 AST、ALT 上升, 所以有必要进行定期检测, 若出现异常应停药, 采取适当处理措施; 用药期间应及时监测血药浓度。已证实万古霉素不良反应与血药浓度有关, 虽然该患儿

作者简介: 刘书亚(1988.02-), 女, 硕士, 主管药师, 主要从事临床药学工作, E-mail: 1091737555@qq.com。

通讯作者: 刘红霞(1983.06-), 女, 硕士, 副主任药师, 主要从事临床药学及临床药学带教工作, E-mail: lhx64597846@163.com。

血药浓度在有效安全范围内,但仍出现肝功能损害,提示万古霉素在安全有效血药浓度范围内仍不能排除发生不良反应的风险。有研究已建立万古霉素血药浓度影响因素的群体药动学模型^[4],与个体化给药决策辅助系统结合^[5],使万古霉素给药方案更加精准化,可降低不良反应发生率,保证临床安全用药。(3)查阅文献,有多篇关于万古霉素可致肝损害的报道^[6-7]。(4)排除其他药物性肝损害。问诊患儿家属,患儿曾经使用布洛芬未出现肝功能异常,且停用万古霉素后继续使用布洛芬并加用小兒氨酚黄那敏后肝功能指标好转,可排除布洛芬和小兒氨酚黄那敏引起的肝损害;停用万古霉素后,美罗培南和呋喃妥因继续使用,肝功能逐渐好转,由此可排除。

综上所述,早产儿、新生儿及婴幼儿等应用万古霉素期间应密切关注不良反应,定期复查生化指标,有条件可进行万古霉素血药浓度监测,警惕肝毒性,若出现异常应及时调整用药方案并进行保肝治疗,同时上报不良反应,为临床安全用药提供重要参考。

参考文献:

[1] 钟莹. 药物不良反应因果关系评价方法的对比[D]. 广州: 广

州中医药大学, 2015.

- [2] ROBLES-DIAZ M, LUCENA M I, KAPLOWITZ N, et al. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury [J]. Gastroenterology, 2014, 147(1): 109-118.
- [3] CHALASANI N P, HAYASHI P H, BONKOVSKY H L, et al. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(7): 950-967.
- [4] ZHANG H, WANG Y, GAO P, et al. Pharmacokinetic characteristics and clinical outcomes of vancomycin in young children with various degrees of renal function [J]. J Clin Pharmacol, 2016, 56(6): 740-748.
- [5] GAO Y C, JIAO Z, HUANG H, et al. Development of decision system for individualization of vancomycin dosage [J]. Acta Pharm Sin, 2018, 53(1): 104-110.
- [6] 张伟, 陈辉, 涂琼. 万古霉素致婴幼儿肝损害 1 例分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2014(7): 672.
- [7] 高建中, 钟森. 万古霉素致急性肝肾功能损害 1 例[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(34): 123-124.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2020-05-13 修回日期:2020-07-06)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.10.019

· 经验交流与病例报道 ·

注射用兰索拉唑引起儿童过敏性休克 1 例

韩茜¹, 王燕侠², 蒋成鹏², 刘璐¹, 刘文波¹, 刘东海² (1. 甘肃中医药大学, 兰州 730000; 2. 甘肃省妇幼保健院, 兰州 730000)

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] B

[文章编号] 1672-108X(2022)10-0065-02

兰索拉唑属于第二代质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI), 它是通过抑制胃壁细胞上 H^+-K^+-ATP 酶的活性, 从而抑制胃酸分泌, 临床上主要用于胃溃疡、十二指肠溃疡、反流性食管炎、胃泌素瘤及消化道出血等相关疾病的治疗。尽管它非常安全, 副作用很小, 但是也有报道兰索拉唑引起过敏性休克及死亡的报道。现报道 1 例输注兰索拉唑引起儿童过敏性休克的个案, 为儿童临床安全用药提供参考。

1 临床资料

患儿, 女, 14 岁, 于 2017 年 5 月 18 日主因“恶心、呕吐 1 d”就诊于甘肃省某省级综合医院急诊内科。患儿于入院 1 d 前因进食不洁饮食后出现恶心、呕吐, 呕吐物

为胃内容物, 伴腹痛, 呈阵发性钝痛, 伴乏力; 无反酸、烧心、腹泻、呕血、黑便等不适症状。入院查体: $T\ 36.8\ ^\circ C$, $P\ 65\ 次/分$, $R\ 16\ 次/分$, $BP\ 120/70\ mm\ Hg$, 全身浅表淋巴结无肿大, 全身皮肤未见皮疹, 心肺未见异常, 上腹有压痛、无腹肌紧张、无反跳痛, 肠鸣音 5 次/分, 双下肢无水肿。余查体未见明显异常。实验室检查: 血常规无明显异常。腹部立位片: 无明显异常。患儿既往体健, 无其他既往病史。无其他药物、食物过敏史, 家族遗传史无特殊。初步诊断: 急性胃炎。入院后常规给予补液、抑酸等对症治疗, 给予注射用兰索拉唑 30 mg+0.9% 氯化钠注射液 100 mL 静脉滴注, 用药约 5 min 后患儿诉周身不适, 全身皮肤瘙痒, 伴红色斑丘疹, 以颜面部为甚, 脸色苍白, 口唇发绀, 呼吸困难, 胸闷、气短, 恶心, 全身

作者简介: 韩茜(1992.06-), 女, 硕士, 主要从事儿童消化系统疾病研究, E-mail: 1499834669@qq.com。

通讯作者: 刘东海(1965.03-), 男, 硕士, 主任医师, 主要从事儿童呼吸及消化系统疾病研究, E-mail: ldhai2005@163.com。