

1 例布洛芬致亚急性肝衰竭的病例分析与药学监护

王金明¹, 洪伟勇¹, 申慧玲², 方芳³, 陈敏^{4*}

(1. 浙江省台州学院医学院附属市立医院 药剂科, 浙江 台州 318000; 2. 中国人民解放军第 83 集团军医院 药剂科, 河南 新乡 453003; 3. 榆林市中医医院 药剂科, 陕西 榆林 719000; 4. 江苏省南通市第三人民医院 药剂科, 江苏 南通 226001)

【摘要】 1 例患者因发热口服布洛芬颗粒 2 袋及感冒胶囊 2 粒, 2 d 后皮肤巩膜黄染, 诊断为急性黄疸型肝炎, 经治疗后好转。后因发热再次口服布洛芬混悬液 20 mL 导致亚急性肝衰竭 (subacute liver failure, SALF) 入院, 给予乙酰半胱氨酸、异甘草酸镁、多烯磷脂酰胆碱、促肝细胞生长素、腺苷蛋氨酸等保肝、退黄, 补充凝血因子、输注血浆、人工肝等治疗, 15 d 后肝功能好转出院。治疗期间, 临床药师分析总结了布洛芬致 SALF 的原因, 协助医生制定合理治疗方案, 对患者实施了全面的药学监护, 为保障患者用药安全、有效发挥了积极作用。

【关键词】 布洛芬; 肝衰竭; 药物性肝损伤; 药品不良反应; 药学监护

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)07-0085-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.07.021

Case analysis and pharmaceutical care of a subacute liver failure caused by ibuprofen

WANG Jin-ming¹, HONG Wei-yong¹, SHEN Hui-ling², FANG Fang³, CHEN Min^{4*}

(1. Department of Pharmacy, Municipal Hospital Affiliated to Medical College of Taizhou University, Zhejiang Taizhou 318000, China; 2. Department of Pharmacy, the 83rd Group Army Hospital of the People's Liberation Army of China, Henan Xinxiang 453003, China; 3. Department of Pharmacy, Yulin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shaanxi Yulin 719000, China; 4. Department of Pharmacy, Third People's Hospital of Nantong City, Jiangsu Nantong 226001, China)

【Abstract】 A female patient was treated with oral ibuprofen granules 2 bags and 2 pills of cold capsules for fever. Two days later, the skin and sclera were yellow, and she was diagnosed as acute jaundice hepatitis. After treatment, she was improved. Then subacute liver failure (SALF) was caused by oral ibuprofen suspension 20 mL again for fever. The patient's liver function gradually improved after the hepatoprotective therapy with acetylcysteine, magnesium isoglycyrhizinate polyene phosphatidylcholine, hepatocyte growth promoting factor, adenosylmethionine, and supplemented by coagulation factor, plasma infusion, and artificial liver. After 15 days of treatment, the patient's liver function improved and discharged. During the treatment, clinical pharmacists analyzed the causes of ibuprofen-induced SALF, assisted doctors to formulate reasonable treatment plans, implemented comprehensive pharmaceutical care for patients, and played an active role in ensuring the safety and effectiveness of drug use.

【Key words】 ibuprofen; liver failure; drug-induced liver injury; adverse drug reaction; pharmaceutical care

肝衰竭是多种因素引起的一组严重肝病症候群, 病死率极高; 在我国引起肝衰竭的主要病因是肝炎病毒, 其次是药物及肝毒性物质^[1]。布洛芬是临床常用的一种非甾体抗炎药 (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs), 具有较强的解热、镇痛、抗炎作用及良好的安全性^[2-3]。布洛芬导致的

肝衰竭鲜见报道, 本文就 1 例布洛芬导致亚急性肝衰竭严重病例的诊治经验介绍如下。

1 临床资料

患者, 女, 42 岁, 体重 64 kg, 于 2018 年 9 月初因发热伴纳差、恶心, 服布洛芬颗粒 2 袋 (0.4 g)

【收稿日期】 2019-01-18

【基金项目】 浙江省药学会医院药学专项科研项目 (2014YY39, 2017ZY28); 椒江区科技计划 (122083, 162049); 台州市立医院青年项目 (TZMH-17-7)

【作者简介】 王金明, 男, 硕士, 副主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (0576)88858266; E-mail: wjm6688@163.com

【通信作者】 *陈敏, 女, 硕士, 副主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (0513)85116078; E-mail: creamin0916@163.com

及感冒胶囊 2 粒, 2 d 后皮肤巩膜黄染, 诊断为急性黄疸型肝炎, 予激素、保肝、退黄、抗炎等治疗后, 肝功能基本正常出院。2018 年 11 月 25 日因发热, $T 40^{\circ}\text{C}$, 伴畏寒寒战, 恶心、乏力、纳差, 再次服用布洛芬混悬液 20 mL (0.4 g) 退热, 症状无好转。次日就诊当地医院, 查生化: 总胆红素 $377\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 直接胆红素 $300\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) $285\ \text{U}\cdot\text{L}^{-1}$, 天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) $985\ \text{U}\cdot\text{L}^{-1}$, 碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) $217\ \text{U}\cdot\text{L}^{-1}$, γ -谷氨酰转肽酶 (gamma-glutamyl transpeptidase, GGT) $114\ \text{U}\cdot\text{L}^{-1}$; 凝血: 凝血酶原活动度 (prothrombin activity, PTA) 42.1%, 国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 1.53, 活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, aPTT) 52.6 s; 诊断为肝衰竭, 予输血浆等治疗无好转, PTA 最低 4.2%, INR 3.49, aPTT 114 s; 为进一步诊治, 于 2018 年 12 月 4 日来浙江省台州学院医学院附属市立医院就诊。患者既往胃溃疡半年, 口服奥美拉唑 2 个月; 余家族史、食物药物过敏史无特殊。

入院查体: $T 37.1^{\circ}\text{C}$, HR 86 次 $\cdot\text{min}^{-1}$, R 15 次 $\cdot\text{min}^{-1}$, BP 114/69 mmHg (1 mmHg = 0.133 KPa)。患者神志清, 精神弱, 皮肤巩膜重度黄染; 心、腹及神经系统查体无特殊。入院诊断: ①亚急性肝衰竭; ②胃溃疡。

2 主要治疗经过

入院后完善相关检查, 磁共振胰胆管成像示肝大、脾大, 肝脏弥漫性病变, 肝内胆管受累, 胆囊水肿。肝功能: 直接胆红素 $246.2\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 总胆红素 $332.2\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, ALT $175\ \text{U}\cdot\text{L}^{-1}$, AST $534\ \text{U}\cdot\text{L}^{-1}$, ALP $157\ \text{U}\cdot\text{L}^{-1}$; 血氨 $56\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 凝血: PTA 27.8%, INR 2.16, aPTT 76.1 s。查甲乙丙丁戊肝炎病毒阴性、自身免疫性肝病阴性, 余检查正常。给予 10% 葡萄糖注射液 250 mL + 乙酰半胱氨酸注射液 8 g 静脉滴注每日 1 次, 10% 葡萄糖注射液 250 mL + 异甘草酸镁注射液 150 mg 静脉滴注每日 1 次, 5% 葡萄糖注射液 250 mL + 多烯磷脂酰胆碱注射液 465 mg 静脉滴注每日 1 次, 10% 葡萄糖注射液 250 mL + 注射用促肝细胞生长素 120 mg 静脉滴注每日 1 次, 注射用丁二磺酸腺苷蛋

氨酸 1 g 静脉注射每日 1 次解毒、保肝降酶、降黄等治疗; 0.9% 氯化钠注射液 500 mL + 注射用门冬氨酸鸟氨酸 10 g 静脉滴注每 12 小时 1 次, 利福昔明片 0.4 g 口服每 8 小时 1 次降血氨预防肝性脑病; 维生素 K_1 注射液 10 mg 静脉注射, 人纤维蛋白原 1 g 静脉滴注改善凝血。

2018 年 12 月 7 日 (入院第 4 日), 患者无发热, 恶心、纳差。结合病史及检查, 基本排除病毒性肝炎和自身免疫性肝炎, 诊断为亚急性肝衰竭 (药物性肝损伤)。予保肝、退黄、补充凝血因子、输注血浆、人工肝等治疗。经 4 次人工肝治疗后, 患者病情逐渐控制, 胆红素下降, 凝血障碍有所改善, 2018 年 12 月 18 日 (入院第 15 日), 查生化: 总胆红素 $99.2\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、直接胆红素 $64.4\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、ALT $67\ \text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ 、AST $37\ \text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ 、血氨 $27.5\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 凝血: PTA 52.8%、INR 1.64、aPTT 46.2 s、纤维蛋白原 $2.61\ \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。患者病情较平稳, 营养状况较差, 出院带药回家休养。

3 治疗分析及药学监护

3.1 药品不良反应关联性评价及严重程度分析

临床药师于患者入院时详细询问患者用药史, 查阅布洛芬说明书, 确认所用药品均为合格药品, 用法用量正确, 判断患者的肝损伤为布洛芬引起的药品不良反应 (adverse drug reactions, ADR)。

我国的《药品不良反应报告和监测管理办法》依据不良反应事件分析的 5 条原则^[4]将关联性评价分为肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价 6 级。主要对不良反应出现的时间、以往报道、停药症状、再激发试验和其他影响这 5 个问题进行回答: ①ADR 的出现与用药有合理的时间关系, 患者服用布洛芬混悬液后第 2 天即出现肝转氨酶、总胆红素升高及凝血功能降低等肝功能损伤症状, 说明 ADR 的发生与使用布洛芬具有相关性。②肝功能损伤为布洛芬已知的 ADR 类型, 布洛芬说明书记载该药有肝功能损害的 ADR, 严重的肝功能损害如肝衰竭也有文献报道。如苏瑾文等^[5]报道 1 例患者服用布洛芬导致肝功能衰竭, 郜杨等^[6]曾报道 1 例尼美舒利与布洛芬联用致肝衰竭。③停药后 ADR 症状好转。停用布洛芬予保肝降酶、退黄、改善凝血功能等对症处理后, 患者转氨酶下降明显, 黄疸、凝血障碍有所改善。④再激发试验阳

性。患者曾于2018年9月初服用布洛芬后出现急性肝损伤,2018年11月25日再次服用布洛芬后出现转氨酶升高、黄疸、凝血功能障碍等肝损伤症状。⑤患者既往无肝胆基础疾病,转氨酶升高、黄疸、凝血功能差等症状可以排除自身病情进展的影响。而患者因胃溃疡服用的奥美拉唑和因感冒服用的感冒胶囊距此次发生肝损伤>30 d,可以认为此次肝损伤与之无关。综上所述,本例患者服用布洛芬引起肝功能损伤的药品-事件关联性评价为“肯定”级别。

另外,根据《药物性肝损伤防治指南》^[7]推荐的 Roussel Uclaf 因果关系评估法(Roussel Uclaf causality assessment method, RUCAM),本例患者肝损伤与布洛芬的因果相关性 RUCAM 评分为10分(>8分为“高度可能”),患者血清 ALT 和 ALP 水平升高,总胆红素 $\geq 10 \times \text{ULN}$, INR ≥ 2.0 , PTA<40%,还同时出现肝硬化、腹水,严重程度符合4级肝衰竭标准。

3.2 肝损伤原因分析

NSAIDs引起肝损伤的发生机制有内在肝脏毒性和特异体质反应2种^[8]:内在肝脏毒性呈剂量依赖性,为药物的直接肝毒性;特异体质反应呈不可预知性,取决于个体易感因素与暴露于药物或其毒性代谢产物的协同作用^[9],是大多数 NSAIDs 引起肝损伤的发生机制。布洛芬是肝脏损伤最小的 NSAIDs,其致肝损伤最常见的类型是急性肝细胞型和胆汁淤积型^[9],药物淋巴细胞刺激试验证实为特异体质有关的肝脏损伤^[10]。

本例患者多次服用布洛芬导致严重肝损害,主要是跟患者特异体质有关,但本可避免的 ADR 再次发生还跟缺少临床治疗学中的一个重要环节——患者用药教育^[11]有关。在当前的医疗状况下,医师与护士较忙,而临床药师人数有限^[12],患者第1次出现肝损伤后,可能医务人员未告知其需避免使用布洛芬。

3.3 治疗方案分析

本例患者起病较急,无基础肝病史,2~6周出现恶心、乏力、纳差,黄疸迅速加深,血清总胆红素 $\geq 10 \times \text{ULN}$, PTA $\leq 40\%$ 并可排除其他原因,符合《肝衰竭诊治指南》中 SALF 诊断标准^[1]。临床药师与医师共同商议后制定以下治疗方案:①首先去除诱因,避免再次使用布洛芬,如患者再次出现

发热,可考虑物理降温;②给予乙酰半胱氨酸(acetylcysteine, NAC)治疗, NAC 可清除多种自由基,可提高早期无肝移植肝衰竭患者的生存率^[13]。美国胃肠病学会2014年发布的《特異质性药物性肝损伤临床诊治指南》也有推荐^[14];③根据指南^[1,7]推荐给予异甘草酸镁抗炎护肝、多烯磷脂酰胆碱修复肝细胞膜、促肝细胞生长素加速肝脏组织的修复,腺苷蛋氨酸促进胆汁排泄;④积极防治并发症,给予利福昔明、门冬氨酸鸟氨酸降血氨治疗;⑤补充新鲜血浆,给予维生素 K₁、人纤维蛋白原改善凝血。

3.4 药学监护

临床药师对患者进行了全程药学监护,包括疗效和安全性监护。每3日监护患者肝功能、凝血功能、血氨等指标,评价患者病情变化和药物疗效;关注患者用药期间的用药注意事项及用药后是否发生药品不良反应。如多烯磷脂酰胆碱注射液严禁用电解质溶液稀释,建议医师采用5%葡萄糖溶液配伍。提醒护士,维生素 K₁需缓慢静脉推注,给药速度不应超过 $1 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1}$ 。指导护士配制人纤维蛋白原的输液,该药为生物制品,配制较特殊^[15]:使用前需先预温至 $30^\circ\text{C} \sim 37^\circ\text{C}$,然后置 $30^\circ\text{C} \sim 37^\circ\text{C}$ 水浴中,轻轻摇动使制品全部溶解(切忌剧烈振荡以免蛋白变性),静脉滴注时需用带有滤网装置的输液器进行,并控制滴注速度。

3.5 患者的转归

患者住院期间,未再次发热,经保肝、退黄、补充凝血因子、输注血浆、人工肝等综合治疗后,肝功能、凝血功能逐渐好转予出院,临床药师对其进行出院用药教育并嘱其院外继续治疗。1个月后患者复诊,无乏力、纳差等症状,黄疸消退,PTA 60%,肝功能基本正常。

综上,口服常规剂量布洛芬也可能出现药物性肝损害,严重者可出现肝衰竭,尤其是特异体质患者,更需谨慎。治疗期间,临床药师从 ADR 关联性评价、引起肝损伤原因分析方面进行讨论,协助医生制定合理的治疗方案并实施药学监护,最大程度地保障了患者的用药安全有效。

【参考文献】

- [1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组.肝衰竭诊治指南(2018

- 年版[J]. 中华肝病杂志, 2019, 27(1): 18-26.
- [2] 罗时荷, 景乐, 王群芳, 等. 布洛芬的化学改性及其高分子负载研究进展[J]. 高分子通报, 2018, 31(2): 9-21.
- [3] Rainsford K. Ibuprofen; from invention to an OTC therapeutic mainstay[J]. Int J Clin Pract, 2012, 67(Suppl 178): S9-S20.
- [4] 李博, 高蕊, 李睿, 等. 药物临床试验不良反应/不良事件关联性判定方法研究探讨[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(12): 1465-1470.
- [5] 苏瑾文, 孟丽娜, 陈玲, 等. 解热药物相关的暴发性肝衰竭3例[J]. 中国医药导报, 2012, 9(34): 97-98, 100.
- [6] 郇杨, 于凯江, 王洪亮, 等. 尼美舒利与布洛芬联用致肝衰竭[J]. 药物不良反应杂志, 2013, 15(1): 39-40.
- [7] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝病杂志, 2015, 23(11): 810-820.
- [8] Chen M, Borlak J, Tong W. Predicting idiosyncratic drug-induced liver injury: some recent advances[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2014, 8(7): 721-723.
- [9] 孙启越, 李春艳, 孟华. 非甾体类抗炎药对肝脏损伤作用的研究进展[J]. 临床消化病杂志, 2018, 30(3): 198-201.
- [10] Mancano M A. Ipilimumab-induced polyneuropathy; ibuprofen-induced allergic-type liver injury; trimethoprim-sulfamethoxazole-induced immune thrombocytopenia in children; mesna-induced fixed drug eruption; digoxin-induced ocular toxicity[J]. Hosp Pharm, 2016, 51(8): 623-627.
- [11] 周洋, 彭文星, 林阳, 等. 出院患者床旁用药教育模式的研究与实践[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(10): 24-26.
- [12] 刘晶晶, 袁易. 临床药师开展患者药物咨询和用药教育新模式探讨[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(4): 117-119.
- [13] Reuben A, Koch D G, Lee W M. Drug-induced acute liver failure: results of a U. S. multicenter, prospective study[J]. Hepatology, 2010, 52(6): 2065-2076.
- [14] 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): 950-966.
- [15] 莫宏, 龚仁蓉, 侯林, 等. 冻干人纤维蛋白原溶解方法的比较研究[J]. 护理研究, 2018, 32(11): 1824-1826.
- (本文编辑: 郭美晨)

(上接第73页)

- [14] Tomas N M, Meyerschwesinger C, Von S H, et al. Heterologous model of thrombospondin type 1 domain-containing 7A-associated membranous nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(11): 3262-3677.
- [15] 董洋, 阎磊, 李纳, 等. 不同免疫抑制剂联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的临床疗效比较[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(10): 1017-1019.
- [16] 杨敏, 刘云启, 魏传梅, 等. 五酯胶囊对 CYP3A5 基因表达型特发性膜性肾病他克莫司药代动力学影响的初步探索[J]. 国际泌尿系统杂志, 2016, 36(2): 223-228.
- [17] 彭素英, 王玉洁, 何宇, 等. 阳离子化牛血清白蛋白膜性肾病大鼠模型的建立与鉴定[J]. 山东医药, 2016, 56(48): 36-38.
- [18] Guerry M J, Vanhille P, Ronco P, et al. Serum anti-PLA2R antibodies may be present before clinical manifestations of membranous nephropathy[J]. Kidney Int, 2016, 89(6): 1399.
- [19] Hihara K, Iyoda M, Tachibana S, et al. Anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) antibody and glomerular PLA2R expression in Japanese patients with membranous nephropathy[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0158154.
- [20] Pourcine F, Dahan K, Mihout F, et al. Prognostic value of PLA2R autoimmunity detected by measurement of anti-PLA2R antibodies combined with detection of PLA2R antigen in membranous nephropathy: a single-centre study over 14 years[J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0173201.
- [21] Hamnvik O P, Choueiri T K, Turchin A, et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway[J]. Cancer, 2015, 121(2): 311-319.
- [22] 刘岳, 黄新忠, 李培培, 等. Sirt1 基因敲除对 5/6 肾切除诱导的小鼠慢性肾脏病及 VEGF/Flk-1 信号通路的影响[J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(5): 371-377.
- [23] 张小方, 崔怀亮, 云鹰. 芩翘四物汤及其拆方对系膜增生性肾炎大鼠 MIP-1 α , TNF- α 表达的影响[J]. 中成药, 2017, 39(12): 2582-2585.
- (本文编辑: 杨昕)