

## 利奈唑胺与卡泊芬净药物合用致肝损害分析(1 例)

【作者】 方忠宏 曾宏辉 张军

复旦大学附属金山医院临床药理学室 (上海 200540)

【摘要】 通过对 1 例住院患者用药前后临床表现的分析, 阐述其发生药源性损害的原因。患者肝功能快速恶化与用药有较肯定的相关性, 从临床表现的综合分析看, 利奈唑胺与卡泊芬净的使用是患者肝损害快速加重的关键原因, 然而, 其药物说明书却没有这方面的提示。由于该二药都是上市不久的药物, 新药的临床试验大多是相对“健康”的患者, 涉及糖尿病患者与重症患者的情况很少, 所以其在不同患者中的安全性值得重视。建议卡泊芬净与利奈唑胺尽可能避免联合使用, 卡泊芬净与利奈唑胺应禁止与二甲双胍同时用药, 必要时采取极慎重的态度。

【关键词】 卡泊芬净; 利奈唑胺; 二甲双胍; 药物性肝损害

【中图分类号】 R9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-05-0055-04

## Aanalysis of liver injury induced by linezolid combined with caspofungin (one case)

【Writers】 Fang Zhong-hong Zeng Hong-hui Zhang Jun

【Abstract】 A case of liver injury in administration of linezolid combined with caspofungin was elucidated by the analysis of the medical record. According to the clinical situation, the patient's accelerated liver injury was associated with the administration of linezolid combined with caspofungin. However, there are no clues of liver injury in the package inserts of linezolid and caspofungin, which are lately developed drugs. The volunteer patients in GCP (good clinical practice) will rarely be MODS (multiple organ dysfunction syndrome) patients or severe cases, and usually be relative 'healthy' patients, so their ADR (adverse drug reaction) reports biased now. We suggest that linezolid and caspofungin should be avoid in administration simultaneously, linezolid and caspofungin be sternly prohibited in administration of metformin at the same time; if necessary, be extremely careful.

【Abstract】 Linezolid; Caspofungin; Metformin; Drug induced liver injury

患者女, 78 岁, 因咳嗽伴气急 30 天于 2009-02-16 日住院。起初因受凉感冒, 出现咳嗽, 伴气急不适, 痰量较少, 白色, 活动后气急加重, 病情逐渐加重, 不能行走。发热约 38.0℃, 曾在当地卫生院就诊, 用头孢哌酮舒巴坦加阿奇霉素等药物治疗 15d, 未见好转。2009-02-15 我院 CT 示双肺炎症, 两侧胸腔积液, 予抗感染治疗, 稍好转。患者有高血压 2~3 年, 服用氨氯地平片; 2 型糖尿病 2~3

年病史, 服用二甲双胍缓释片; 30 年前行脾切除术。现神志清, 气稍促, 精神尚可, 未触及肿大浅表淋巴结, 两下肺可闻及湿性啰音, T 38.5℃, HR 114min<sup>-1</sup>, R 25min<sup>-1</sup>, BP 178/91mmHg, 空腹血糖 15.6mmol·L<sup>-1</sup>。初步诊断: 社区获得性重症肺炎, I 型呼吸衰竭; 高血压; 2 型糖尿病。出院诊断: 重症肺炎, ARDS; 高血压 2 级, 极高危; 2 型糖尿病; 多脏器功能衰竭。

## 1 临床检查

2009-02-17:类风湿因子正常,肺炎支原体 IgM 1:80 阴性,超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)  $>9.85\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , WBC  $8.4 \times 10^9 \text{L}^{-1}$ , NO. 677, ESR  $90\text{mm} \cdot \text{h}^{-1}$ , TB  $20\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , DB  $6.9\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , TBA  $10.3\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , ALT  $57\text{u} \cdot \text{L}^{-1}$ , AST  $72\text{u} \cdot \text{L}^{-1}$ , ALP  $92\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$ , GGT  $124\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$ , Cr  $49\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2009-02-20:咽拭子细菌培养加药敏:白假丝酵母菌 60%,溶血葡萄球菌 40%;对头孢唑林等耐药,对万古霉素敏感;WBC  $9.89 \times 10^9 \text{L}^{-1}$ , N 0.714, TB  $15.3\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , DB  $5.0\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , TBA  $3.7\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , ALT  $24\text{u} \cdot \text{L}^{-1}$ , AST  $36\text{u} \cdot \text{L}^{-1}$ , ALP  $65\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$ , GGT  $96\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$ , Cr  $57\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2009-02-23:WBC  $14.08 \times 10^9 \text{L}^{-1}$ , N 0.739。

2009-02-27:血培养(-)。

2009-03-02:WBC  $16.56 \times 10^9 \text{L}^{-1}$ , N 0.801, TB  $18.3\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , DB  $4.4\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , TBA  $5.1\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , ALT  $29\text{u} \cdot \text{L}^{-1}$ , AST  $43\text{u} \cdot \text{L}^{-1}$ , ALP  $129\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$ , GGT  $196\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$ , Cr  $71\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2009-03-03:X 线片示两肺炎症,血酮体(-),血培养(-)。

2009-03-05:WBC  $18.01 \times 10^9 \text{L}^{-1}$ , N 0.895, TB  $35.8\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , DB  $10.9\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , TBA  $15.3\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , ALT  $47\text{u} \cdot \text{L}^{-1}$ , AST  $55\text{u} \cdot \text{L}^{-1}$ , ALP  $171\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$ , GGT  $571\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$ , Cr  $62\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2009-03-09:WBC  $17.08 \times 10^9 \text{L}^{-1}$ , N 0.944, TB  $117\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , DB  $46.1\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , TBA  $30.8\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , ALT  $111\text{u} \cdot \text{L}^{-1}$ , AST  $131\text{u} \cdot \text{L}^{-1}$ , ALP  $290\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$ , GGT  $1436\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$ , Cr  $63\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

(T:体温,HR:心率,BP:血压,R:呼吸,ALT:丙氨酸转氨酶,AST:天门冬氨酸氨基转移酶,ALP:碱性磷酸酶,TB:总胆红素,DB:直接胆红素,BA:总胆汁酸,GGT:谷氨酰转肽酶,WBC:白细胞计数,N:中性粒细胞百分比,Cr:肌酐,ESR:红细胞沉降率,ARDS:急性呼吸窘迫综合征,SpO<sub>2</sub>:血氧饱和度)

体温变化情况:2009-02-16 为  $38.9^\circ\text{C}$ ;至

2009-03-02 波动于  $37.6 \sim 38.8^\circ\text{C}$ ;2009-03-03 之后的每日体温分别为  $37.0$ 、 $37.5$ 、 $37.5$ 、 $38.5$ 、 $36.7$ 、 $37.0$ 、 $37.0^\circ\text{C}$ 。

## 2 治疗经过

2009-02-16 至 2009-03-09 非静脉给药:螺内酯片、呋塞米片、氨氯地平片、氯化钾缓释片、氨溴索片、复方甲氧那明胶囊、吡哌美辛栓(间歇用);2009-02-16 至 2009-03-05 二甲双胍的服法为  $0.5\text{g}$ , po bid。静脉给药:复方氨基酸注射液、二羟丙茶碱、托拉塞米、氨溴索、奥美拉唑;2009-02-16 阿奇霉素  $0.5\text{g}$ ;2009-02-17 至 2009-03-02 万古霉素  $0.5\text{g}$  bid;2009-02-17 至 2009-02-23 亚胺培南(泰能)  $0.5\text{g}$  tid;2009-03-02 至 2009-03-08 甲泼尼龙  $40 \sim 80\text{mg}$  tid 或 qid;2009-02-27 至 2009-03-03 磷霉素  $4.0\text{g}$  bid;2009-02-24 至 2009-03-03 氟康唑  $0.2\text{g}$  qd;2009-03-03 至 2009-03-10 利奈唑胺  $0.6\text{g}$ , q12h;2009-03-04 至 2009-03-10 卡泊芬净  $50\text{mg}$ , qd, 首剂  $70\text{mg}$ 。

2009-03-04 用甲泼尼龙后体温下降,考虑到用药时间较长,可能存在耐万古霉素 G<sup>+</sup> 菌及真菌感染,且疗效不够显著,改用利奈唑胺加卡泊芬净抗感染。2009-03-10 气促,呼吸机辅助通气。不见好转,患者放弃治疗,自动出院。

## 3 讨论

患者为 78 岁女性,此次发病前无慢性呼吸道疾病史。因感冒发病 30d,早期门诊治疗不佳可能是病情不见好转,反而加重的原因。住院前病史记载的用药物不详。从对本区医院门诊的常用药物来看(本人多次参加区卫生局组织的检查)青霉素类药物很少使用,该类药物应作为治疗社区获得性肺炎的首选<sup>[1]</sup>;本区常用药是以喹诺酮类(如帕珠沙星)及头霉素类(如头孢美唑)抗菌药物为多,这些药对呼吸道常见病原菌的药效较差<sup>[2]</sup>,不良反应较多,对 G<sup>+</sup> 菌至多是中度敏感。住院后,用阿奇霉素 1d,之后万古霉素 14d,亚胺培南 7d,磷霉素 5d,氟康唑 8d,最终于 2009-03-03 后分别用了利奈唑胺与卡泊芬净 7、6d。

从总体看,病情没有明显改善。从早期患者 ALT、AST 不高,GGT 升高的情况看,在没有其他病因的情况下,提示可能有早期药物性(如退热药等)肝损害。患者住院后,2009-02-17 至 2009-02-20,从 TB 及 GGT 等知肝功能在好转,至 2009-03-02 其值仅稍有升高,临床体征相对稳定,时好时坏,但变化不大。但到了 2009-03-05,就在利奈唑胺和卡泊芬净用药 < 2d 的肝功能报告中,其 TB 及 GGT 等升高 > 1 倍,从 T、WBC 及临床表现看,感染没有明显加重,到了 2009-03-09,其 TB 及 GGT 又发生严重的升高。TB、DB、TBA、ALP、AST、GGT 明显升高,Cr 基本正常。患者本来病情相对稳定,为取得更好疗效,临床用了利奈唑胺与卡泊芬净,但肝功能很快恶化,这可能也是患者放弃治疗的主要原因。综合分析,该二药合用与肝功能损害相关。

据报道<sup>[3]</sup>,利奈唑胺可引起乳酸酸中毒,患者为糖尿病患者,住院后还服用二甲双胍,该药也会致乳酸中毒,在肝肾功能不全时禁用。二药同时用可能加重肝损害。利奈唑胺为双通道排泄,即肾与非肾途径,最常见的不良反应为胃肠道功能紊乱(9.8%)<sup>[4]</sup>,其上市后的不良反应有骨髓抑制、周围神经病和视神经病、乳酸性酸中毒。其说明书述,对轻至中度肝功能不全患者无需调整剂量,无需对老年患者作剂量调整。虽然利奈唑胺作为一较新药物,常受一些医师青睐,但在 2007-03-16,美国食品药品监督管理局(FDA)发布利奈唑胺(商品名 Zyvox)的安全性警告,与万古霉素等相比,使用利奈唑胺有更高的死亡率。

卡泊芬净说明书述,对轻度肝脏功能不全的病人无需调整剂量,中度肝损伤的患者推荐第 1 日单剂量 70mg,维持剂量则改为 35mg, qd。其上市后经验为罕见肝功能失调。其最常见的不良反应是畏寒、寒战、发热,通常采用 > 1h 的慢速静脉输注给药。而临床报告则显示,4 例用卡泊芬净的患者,有 2 例出现 ALT 升高,占到 50%<sup>[5]</sup>。

从该患者的肝功能变化情况看,在 2009-03-

02 之前抗感染过程中肝功能受损变化不大,在感染控制的情况下,病情相对稳定,所以肝功能的迅速恶化与该二药使用相关。由于卡泊芬净与利奈唑胺是较新的药物,临床上对其进行独立的安全性评估还不够,新药临床试验大多是身体状态较好的人群,患有多种疾病的重症患者的可能性很少,故其不良反应报告有片面性。从患者肝损害与该二药使用时间相关性看,单纯的感染加重不足以解释如此快速恶化的肝损害。患者长时间服用二甲双胍可能是加重其肝损害的基础,住院后未及时改用胰岛素,这是不足之处。

为此,我们建议卡泊芬净与利奈唑胺不宜联合使用,强烈建议卡泊芬净与利奈唑胺禁止与二甲双胍同时用药,必要时采取非常慎重的态度。

对于该患者的用药,有值得商讨之处。因国内罕见关于耐万古霉素的 G<sup>+</sup> 菌报告,用价格昂贵的利奈唑胺的理由不充分。可能是因为病人及家属要求(临床常见),临床上用了新药。患者为社区感染,没有慢性呼吸道疾病史,早期用了万古霉素、亚胺培南时,可能考虑患者年龄大,体质较差,用的都是小剂量,对于早期处理欠佳的严重感染,其药效学较差,很可能延误治疗;必须明白的是这些“高级别”药物只是对耐药菌的效果更好一些,对于敏感菌,从药物的有效浓度看,效果可能还会差一些。因为患者体内可能已存在大量致病菌,高浓度的抗菌药物是必要的,故对该患者用大剂量的青霉素及其酶抑制药其疗效或许更好。但在国内,临床上对重症患者用药并不普遍存在该患者类似的用药倾向。患者疗效不够理想的另一原因与患者患糖尿病有关。糖尿病患者免疫力低下,未及早用胰岛素控制血糖,也是早期感染控制不力,病情难以控制的主要原因。

(方忠宏简介:副主任药师,临床药师,上海医科大学药学专业本科毕业,上海中医药大学中医专业本科毕业,学士,主要从事临床药学、药源性损害调查、药品检验等工作)

(下转第 58 页)

## 最新急性缺血性脑卒中治疗指南的解读

【作者】 郑亚安

北京大学第三医院急诊科 (北京 100191)

【摘要】 2010 年,中华医学会神经病学分会脑血管病学组根据近年不断新发表研究证据以及多方改进建议,对第 1 版指南进行修订,发布了新的中国急性缺血性脑卒中诊治指南。美国心脏学会(AHA)和美国卒中学会(ASA)针对缺血性脑卒中制定了一系列的指南或建议,且定期更新。继 2005 年后,AHA 和 ASA2007 年再次共同推出新版成人缺血性脑卒中早期治疗指南,该指南特别强调了卒中发病后的前几个小时是影响患者预后的关键时间段。在临床实践中,医生应参考指南原则和新的进展并结合患者具体病情进行个体化处理。

【关键词】 缺血性脑卒中;急性;溶栓治疗;指南

【中图分类号】 R743.3;R9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-05-0058-05

急性缺血性脑卒中(脑梗死)是最常见的脑卒中类型,占全部脑卒中的 60%~80%。其急性期的时间划分尚不统一,一般指发病后 2 周内。急性缺血性脑卒中的处理应强调早期诊断、早期治疗、早期康复和早期预防再发。2007 年 5 月美国心脏学会(AHA)和美国卒中学会(ASA)联合发布了《成人缺血性脑卒中早期治疗指南》<sup>[1]</sup>,包括 16 个部分。2010 年,中华医学会神经病学分会脑血管病学组发布中国急性缺血性脑卒中诊治指南<sup>[2]</sup>。现对这两个指南进行解读。

### 1 院前处理及现场救治

AHA 和 ASA2007 年再次共同推出的成人缺血性脑卒中早期治疗指南,该指南涉及的内容从院前公众教育和紧急救援服务,到院内的急诊评价、治疗、并发症处置等多方面,其中院前的组织化卒中救治体系是以前指南所没有的。该指南指出,目前美国仅有 29% 的急性卒中患者选择急救医疗服务

(emergency medical service,EMS)到达医院,而有效的 EMS 是卒中院前、院内救治的保障。

#### 1.1 一级建议

启动 911 救援系统,加速卒中治疗;开展教育,提高认识,发病数小时内就诊并接受治疗;开展医护人员及 EMS 人员教育计划;EMS 人员对患者进行简要评估;使用洛杉矶和辛辛那提院前卒中量表;建议 EMS 人员在现场即开始卒中治疗;以最快速度转至最近的,可提供急性卒中治疗场所。

#### 1.2 二级建议

在边远地区,电视医疗可提供有效的卒中专家治疗意见。

院前处理的关键是迅速识别疑似脑卒中患者并尽快送医院。突然出现以下症状应考虑脑卒中<sup>[2]</sup>:①一侧肢体无力或麻木;②一侧面部不麻木或口角歪斜;③言语不清或理解语言困难;④双眼向一侧凝视;⑤一侧或双眼视力丧失或模糊;⑥眩晕

(上接第 57 页)

### 【参考文献】

- [1] File TM. Community-acquired pneumonia[J]. Lancet, 2003, 362: 1991-2001.
- [2] 王秀兰,张淑文. 临床药物治疗学(Applied therapeutics)[M]. 北

京:人民卫生出版社,2007,56-10:60-11.

- [3] 刘萍. 利奈唑胺引起乳酸酸中毒[J]. 中国新药杂志, 2003, 12: 953.
- [4] 崔向丽,赵志刚. 新型喹诺酮类抗生素利奈唑胺[J]. 中国新药杂志, 2008, 17: 530-532.
- [5] 杨薇,欧卉. 卡泊芬净治疗侵袭性曲霉菌病的不良反应及对策[J]. 中国医科大学学报, 2007, 36: 108-109.