

個案報告

一大藥局
報告者：李明興

Case report

Acetaminophen 併用 Erythromycin 引發肝毒性

Case

- 22 y/o female
- 就醫前七天開始出現頭痛、發燒、肌肉酸痛等症狀
- 自行服用Acetaminophen(Scanol)500mg和Erythromycin(Ilosone)250mg q6h
- 就醫前一天，覺得身體越來越虛弱，開始出現嗜睡、噁心、嘔吐、腹痛和食不下嚥等症狀

臨床檢查

- 到門診來時女學生看起來蒼白、虛弱
- 生理期血量意外的多，1pad/30 min
- 血液檢查呈現AST: 545u/l, ALT: 625u/l, PLT: 128,000/ul.

診斷 & 治療

- 根據病史、臨床症狀加上檢驗數據，醫師診斷為drug-induced hepatitis.
- 給予靜脈注射液: normal saline + B- complex
- 給予acetylcysteine起始劑量140mg/kg，其後每四小時70mg/kg，持續17劑

血液檢查

- 治療三天後的血液檢查
- AST:110u/l, ALT: 135u/l
- PLT: 145,000/ul

Discussion

- 目前對於 acetaminophen overdose 並無標準的診斷準則，
- 主要為病患有密集、多次、多量使用 acetaminophen 的病史，加上臨床症狀的表現(早期主要是出現腸胃道症狀如噁心、嘔吐等，晚期則主要以肝功能異常至肝衰竭為主。)
- 一般認為如24小時內 acetaminophen 服用總劑量超過50 mg/kg(亦有作者認為每天超過150 mg/kg 連續2-4天)

Acetaminophen 中毒的臨床分期

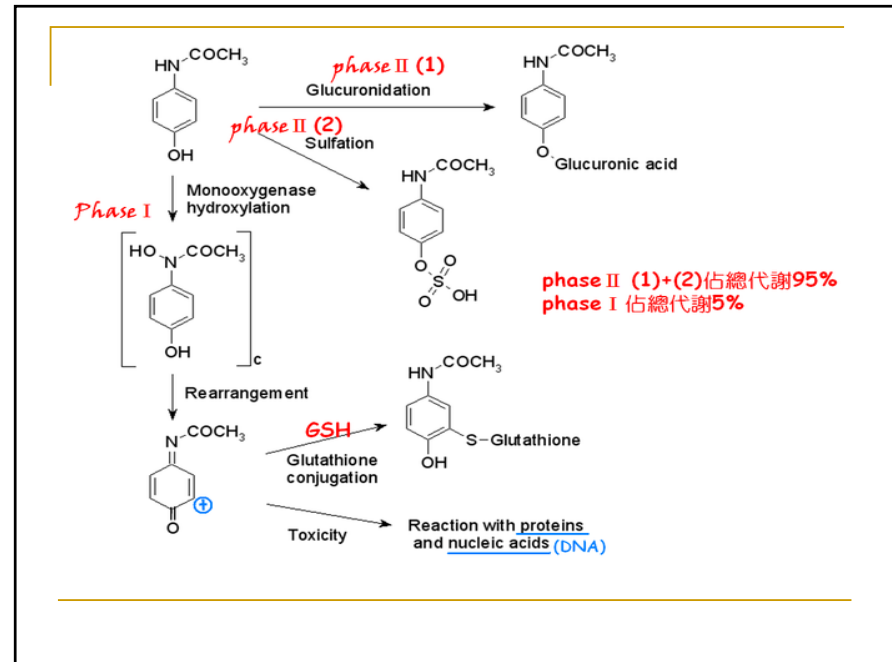
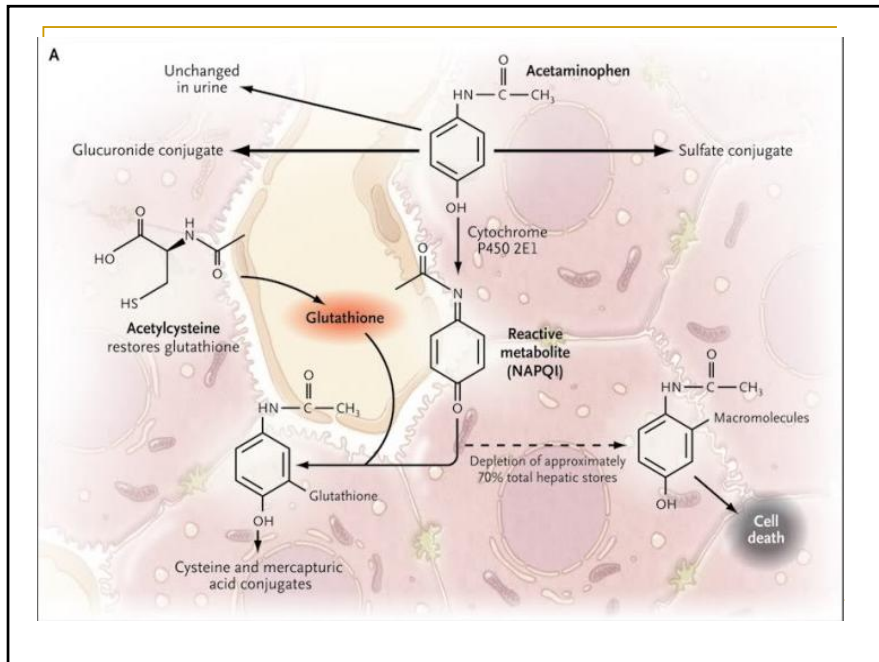
期別	攝入後的時間	臨床特徵
一	0.5~24小時	厭食、噁心、嘔吐、身體不適、臉色蒼白、盜汗
二	24~48小時	上述的症狀緩解、右上腹疼痛和觸痛、寡尿、以及 bilirubin、PT、INR、AST 和 ALT 等檢驗值上升
三	72~96小時	肝功能異常達到尖峰狀態，厭食、噁心、嘔吐、身體不適等症狀可能再出現，嚴重者引發猛暴性肝炎併發代謝性酸中毒、INR > 6 腎功能異常變得較明顯
四	4~14天	可能引發寡尿性腎衰竭，猛暴性肝炎的病人可能會死亡

中毒機制

- Acetaminophen口服後1~2小時可達尖峰血中濃度
- 大部份是從肝臟代謝，80-90%以上是與glucuronide和sulfate結合形成無毒性的代謝產物。
- 只有5-10%是經由cytochrome P450 代謝，包括：CYP2E1、CYP1A2及CYP3A4。經由這些酵素代謝所產生的代謝產物N-acetyl-p-benzoquinoneimine簡稱NAPQI，是活性很強的親電物質(electrophile)。

中毒機制

- 正常情況下，NAPQI會立即和細胞內的glutathione反應形成無毒的硫醇化合物(mercaptide)排於尿液。
- 當Acetaminophen使用過量時，sulfation代謝作用便會飽和並改由cytochrome P-450代謝，並產生大量NAPQI。
- 當glutathione量不足以結合NAPQI時，NAPQI便會與肝細胞結合，造成肝細胞性壞死，即產生肝毒性。
- 從細胞組織染色可以證明在肝細胞壞死前，NAPQI會和cysteine的硫醇基在肝小葉中心區域形成共價鍵結。



細胞色素P450的誘導效應

- 對於有肝臟疾病、酗酒、或是有服用會誘導細胞色素 P450之藥物 (Ethanol, Carbamazepine, Rifampin, Phenytoin, Barbiturates) 的病人都是屬於會引起嚴重肝毒性的高危險群。

酒精誘發Acetaminophen中毒的機轉

- 酒精主要是由肝臟的CYP2E1代謝
- 第一階段是酒精和Acetaminophen競爭肝臟CYP2E1的接受器，此時NAPQI的濃度會先降低
- 第二階段是酒精會使得CYP2E1的半衰期從7小時延長到37小時，使得肝臟CYP2E1的含量增加，此時NAPQI的濃度會慢慢回升
- 第三階段是當酒精戒斷時，肝臟有較多的CYP2E1來代謝Acetaminophen，使得Acetaminophen的毒性代謝產物明顯增加，造成肝細胞損傷。

Acetaminophen與酵素抑制劑併用時的作用

- 當acetaminophen與酵素抑制劑（enzyme inhibitors）如 cimetidine、cisapride、statin、ketoconazole、erythromycin等併用時，雖然有研究顯示acetaminophen的代謝會受到抑制，但臨床上很少研究證實併用會導致肝毒性。即使如此，併用時仍需多加留意病患的肝功能

藥物交互作用

- 若普拿疼的用藥期間延長，抗凝血藥物可能需要減量使用。
- 速放劑型Acetaminophen的吸收，會因為促進胃排空的藥物（如Metoclopramide）而增加；會因減慢胃排空藥物（如Proprantheline、具抗膽鹼作用的抗憂鬱劑、麻醉性止痛劑）而降低。然而，與Metoclopramide同時服用會減少長效劑型Acetaminophen的吸收，因為它加速胃排空及腸通過時間。
- 若與誘發酵素類藥品（如酒精或抗痙攣劑）同時使用，Acetaminophen中毒的可能性會增加。

Acetaminophen 副作用

- 少有副作用報告發生
- 雖然以下副作用曾被報告過，但是否因為服用 Acetaminophen 而造成仍未被確認或被反駁，如消化不良（胃弱）、噁心、過敏及血液學反應

藥物過量

- Acetaminophen 過量可能引起肝衰竭。若發生過量情形，必須採取立即的醫療處理，即使尚未出現過量的症狀。
- 普拿疼肌立長效錠含長效劑型的 Acetaminophen，過量吸收的時間亦會被延長。因此若有服用普拿疼肌立長效錠過量時的醫療處理，建議於第一次測量血中 Acetaminophen 含量後4至6小時需再測一次。若所偵測含量高於或接近 Acetaminophen 過量的治療界線，皆應給予解毒劑。

Erythromycin

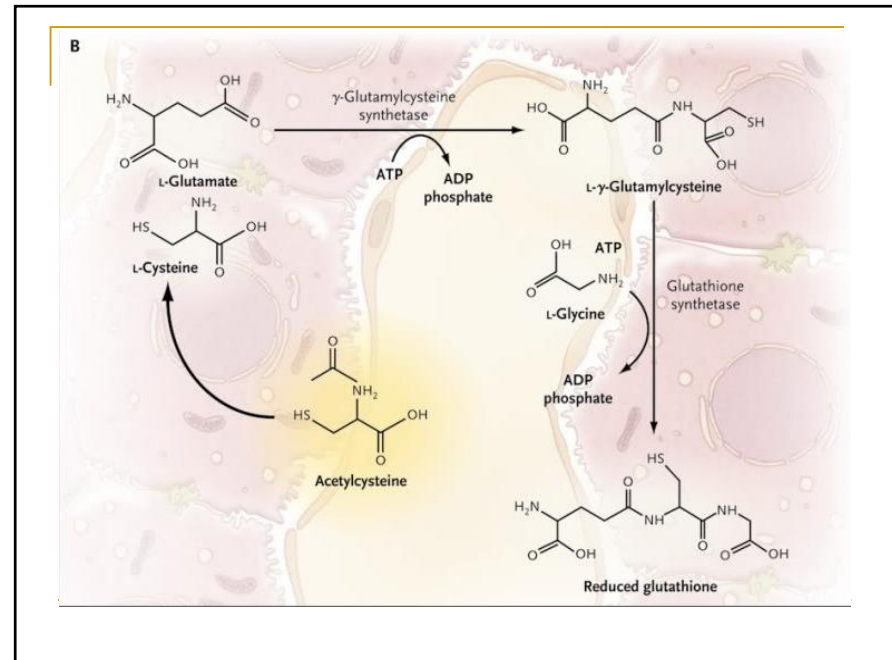
- 為肝臟cytochrome p-450的抑制劑，因此會抑制Acetaminophen於肝臟的代謝，延長此藥的半衰期。副作用有嘔心、嘔吐、腹痛、腹瀉、沒有食慾。Liver function test異常和肝損害也可能發生

治療

- 過量的狀況下，減少所服用藥物的吸收是重要的。及時喝下含活性木炭50公克的150毫升水及150毫升的50%山梨糖醇，可以減少吸收。靜脈內注射液，如生理食鹽水，亦建議同時給予。若病患不願意或不能喝活性木炭與山梨糖醇的混合液時，即進行洗胃。
- 若病史顯示有服用Acetaminophen每公斤體重超過150毫克，或總量超過15公克，請給予以下解毒劑：
- 靜脈內給予acetylcysteine 20%。若過量服用的8小時內，立刻給予acetylcysteine而不需等待陽性的尿液檢測或血中含量結果。首先以150毫克/公斤的劑量注射15分鐘以上，接下來以50毫克/公斤的5%葡萄糖500毫升連續注輸4小時以上，再以100毫克/公斤的5%葡萄糖1公升注輸16小時以上。

解毒劑: N-acetylcysteine

- N-acetylcysteine提供硫氫 (SH) 基，在體內形成cysteine，此cysteine可與”活性代謝物-glutathione複合物”結合而達到增快活性物質的排出，如此一來，glutathione又可回收再利用，不斷將活性代謝物排除。



Conclusion

- Acetaminophen是市面上使用最普遍的解熱鎮痛劑，充份了解其代謝途徑和解毒原理，有助於藥師對於病人的衛教，增加病人服藥的順從性，同時也可教育病人服藥期間的注意事項
- 尤其是對於有酗酒習慣的病人使用此類藥物時應更加小心。當有類似Acetaminophen中毒的徵兆產生時，應主動告知醫師目前使用中的所有藥物，以利早期診斷和治療。