

雷贝拉唑肠溶胶囊致肝硬化患者神经系统不良反应 1 例

沈燕

(江苏省苏州市吴江区第一人民医院感染科, 江苏 吴江 215200 E-mail: anyaner@yeah.net)

关键词: 雷贝拉唑肠溶胶囊; 肝硬化; 神经系统不良反应

中图分类号: R575.2; R747.9

文献标识码: B

文章编号: 1001-5817(2014)06-0922-02

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2014.06.056

慢性肝炎患者,特别是肝硬化患者常常出现食欲不振、腹胀等消化道症状,甚至合并有消化性溃疡、门脉高压性胃病,临床中质子泵抑制剂对胃酸的分泌有强大的抑制作用,能很好地缓解胃部不适,在临床应用比较广泛,但肝病者对这类药物不良反应也有报道。

1 病例简介

患者男性,38岁,因反复腹胀乏力1年,再发1周后于2013年3月20日入院。8年前发现为乙肝病毒携带者8年,肝硬化、脾机能亢进1年,恩替卡韦抗病毒治疗半年,糖尿病史半年,胰岛素治疗,血糖控制,患者于入院后第5d,3月24日晚出现呕吐咖啡色液体200ml,解黑便约200g,给予奥美拉唑、血凝酶、酚磺乙胺等止血治疗,治疗4d,仍有黑便,胃镜检查,提示为食管胃底静脉曲张、胃窦多发性溃疡、幽门溃疡。诊断为胃窦多发性溃疡伴出血、乙型肝炎肝硬化失代偿期、脾机能亢进、糖尿病。患者继续给以禁食、制酸、止血、保肝等治疗。3月31日,患者大便转黄,隐血(+),上腹部增强CT提示:肝硬化、脾大、腹水、肝脏小囊肿、食管胃底静脉曲张破裂;胆囊结石、胆囊炎;腹腔多发性淋巴结;两胸腔少量积液,左肺炎性病变。患者于4月3日出院,给以雷贝拉唑、瑞巴派特、恩替卡韦、普萘洛尔及利尿剂等药。患者每日早晨空腹服用雷贝拉唑,4月8日,患者早晨突发神智不清,当天下午入院,患者入院时其他生命体征平稳,但神志模糊,步态不稳,语言表达障碍,无辨识力,表情淡漠,扑翼样震颤不合作,腹部平软,肝脏浊音界正常,移动性浊音阴性,下肢无水肿,双侧babinski征阴性。实验室及器械检查:血糖12.35mmol/L,血氨93 μ mol/L,肝功能TB32.6 μ mol/L,DB13.0 μ mol/L,ALT38u/L,CHE2232u/L,AST66u/L,ALB31.2g/L,A/G1.1,血常规:HGB107g/L,N76.7%,WBC5.12 $\times 10^9$ /L,PT15.9s,TT24s,Fgb1.02g/L,PT46.4%,INR1.33,电解质K、Na、Cl正常。头颅CT未见异常。入院诊断首先考虑为肝性脑病、肝硬化失代偿期、糖尿病,给予支链氨基酸静滴、食醋灌肠、降血氨、保肝等系统治疗,患者入院后约2h后完全清醒。苏醒后查体:一般情况良好,扑翼样震颤未引出,巴氏征babinski阴性。4月11日复查血氨99 μ mol/L,患者神志清晰,4月12日病情好转出院。

2 讨论

雷贝拉唑有致肝硬化患者出现四肢乏力、感觉迟钝、握力低下、口齿不清、步态蹒跚、妄想、昏睡、识辨力丧失的报道。王燕^[1]研究表明质子泵抑制剂不良反应有神经系统不良反应,可发生失眠、焦虑、指端麻木等症状,严重者会引起共济失调、神经精神异常和意识障碍。贾勤慧^[2]的研究表明奥美拉唑有致精神异常的不良反应。龙恩武^[3]报道患者神经系统不良反应的出现和消失与雷贝拉唑的使用存在着明显的时间关系。Warfington S等^[4]研究了24名健康受试者服用20mg雷贝拉唑或埃索美拉唑,每天测量胃内pH值和血清胃泌素,得出服用雷贝拉唑或埃索美拉唑后均引起血清胃泌素升高,但雷贝拉唑血清胃泌素升高较后者更明显,从而得出雷贝拉唑治疗效果优于埃索美拉唑的结论。龙恩武^[3]指出雷贝拉唑引起精神神经

症状,可能与其患者血中胃泌素显著升高有关。

该例患者有肝硬化病史1年,曾出现腹水、消化性溃疡出血,既往无肝性脑病,Child分级为A级5分。Groeneweg等^[5]研究指出肝硬化Child A的患者轻微肝性脑病(MHE)的患病率<15%,肝功能差的Child B/C,患病率27%,显性肝性脑病(OHE)患病率更少。国内的研究中李素文等^[6]研究表明MHE患病率分别为27%和54%。该患者起病时肝硬化病情处于稳定期,无明显进食荤食、电解质紊乱等肝性脑病^[7]诱因,Groeneweg等^[5]认为Child A的OHE发生率低。李让钱等^[8]的研究阐明在肝功能衰竭时,肝脏对氨的代谢减少,导致过多的氨进入中枢系统,使谷胱甘肽合成增多,星形胶质细胞肿胀,进而引起脑水肿。关于肝性脑病苏醒,汤剑平等^[9]有过统计,将52例肝性脑病分成治疗组、对照组,前者苏醒时间为(11.8 \pm 4.3)h(即7.5~16.1h),而对照组为(29.2 \pm 5.7)h(即23.5~34.9h)。王旷靖等^[10]的研究表明肝硬化肝性脑病突出的临床特点为慢性、反复发作性,多数患者有明显诱因,伴随原发疾病的恶化,患者常常经历行为失常、昏迷直至死亡的渐进过程。该例患者昏迷时血氨偏高,清醒后,查血氨未见下降反而轻度上升,患者既往病史提示平时血氨处于偏高水平,却并未出现肝性脑病。患者苏醒时间约2h,显著短于汤剑平^[9]研究肝性脑病患者苏醒时间。患者肝硬化伴消化性溃疡出血,服用雷贝拉唑等治疗,当服药第5d后,患者出现辨识力下降,步态不稳,语言障碍,表情淡漠,需考虑为雷贝拉唑肠溶胶囊引起的精神神经系统不良反应。药物引起的神经系统不良反应是可逆的,患者苏醒快,可能是随着雷贝拉唑血药浓度的衰减,患者精神症状得以改善。该例患者随访至今,已有1年零1个月,未出现类似精神症状和行为异常。阮耀^[11]的研究表明,患肝脏疾病患者,肝功能不良时,会造成患者机体内环境和各系统脏器功能失调,一方面会使机体对药物的吸收、分布、代谢、排泄等发生变化,导致药动力学改变,另一方面会使某些组织器官的受体数目和功能发生变化,改变机体对相应药物的反应性,导致药效学改变,血药浓度升高,导致不良反应。

3 结论

临床医生对于肝功能不良患者,特别是肝硬化患者要慎用雷贝拉唑等质子泵抑制剂,必须使用时此类药物时,要注意观察患者的精神症状,一旦发生精神异常,要及时停药,仔细甄别精神异常原因,药物不良反应要与肝性脑病鉴别,以免过度医疗。

参考文献:

- [1] 王燕. 质子泵抑制剂的不良反应[J]. 临床合理用药杂志, 2012(4):91-92.
- [2] 贾勤慧. 奥美拉唑致精神异常[J]. 药物不良反应杂志, 2009,11(6):427.
- [3] 龙恩武. 雷贝拉唑钠肠溶胶囊致严重精神神经系统不良反应1例[J]. 中国药物警戒, 2009,6(9):565-566.

(下转第925页)

- tolerance of foreign cells[J]. Nature, 1953, 172(4379): 603-606.
- [2] 郑妍,何庭宇,何茜冬,等. 人类白细胞抗原基因多肽性与不明原因反复流产免疫治疗妊娠结局的初步探讨[J]. 生殖与避孕, 2010, 30(3): 174-176.
- [3] 王晓艳,景军宁,王文弟,等. 淋巴细胞免疫治疗不明原因复发性流产妊娠结局分析[J]. 兰州大学学报: 医学版, 2013, 39(1): 30-32.
- [4] 郭玉琪,李晓倩,张俊清,等. 复发性流产患者免疫治疗前后 T 淋巴细胞表达率与治疗效果的临床观察[J]. 中国计划生育学杂志, 2014, 22(1): 41-43.
- [5] Taylor C, Faulk WP. Prevention of recurrent abortion with leucocyte transfusions[J]. Lancet, 1981, 2(8237): 68-70.
- [6] 林其德,赵爱民,周涵春,等. 原发性习惯性流产的主动免疫治疗[J]. 中华妇产科杂志, 1996, 31(6): 351-356.
- [7] 王文娟,邱丽华,林其德,等. 连续 2 次原因不明自然流产主动免疫治疗必要性的探讨[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 26(2): 122-124.
- [8] 韩岚,武美丽,柳萧芬,等. 主动免疫治疗对反复自然流产患者外周血 Th1 型/Th2 模式表达影响[J]. 中国妇幼保健, 2010, 17(25): 2423-2424.
- [9] 华月琴,陈瑞华,吴志南,等. 主动免疫治疗原因不明习惯性流产后外周血免疫球蛋白及 T 淋巴细胞亚群的变化[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(19): 2697-2698.
- [10] 杜焕清,左振伟,桓秀杰,等. 主动免疫治疗原因不明习惯性流产后细胞免疫功能的变化[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2009, 12(1): 80-81.
- [11] 林其德,金妍. 如何规范习惯性流产的病因筛查及治疗[J]. 实用妇产科杂志, 2005, 21(2): 66-68.
- [12] 张趁利,卢涛,庞桂芝,等. 淋巴细胞免疫治疗原因不明习惯性流产的临床疗效[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(13): 2127-2128.
- [13] 赵静,巩晓芸,胡泊,等. 淋巴细胞主动免疫治疗不明原因复发性流产 91 例临床研究[J]. 新疆医科大学学报, 2011, 34(1): 77-80.
- [14] 张燕,陶淑贞,丁卫,等. 主动免疫治疗对体外受精-胚胎移植的反复性自然流产患者的临床应用价值[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2011, 31(12): 1807-1810.
- [15] 李倩. 辅助生殖技术中免疫治疗的作用与安全性[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(8): 631-634.
- [16] 张晨光,朱琳琳,庞桂芝,等. 淋巴细胞免疫治疗习惯性流产的临床疗效分析[J]. 中国输血杂志, 2013, 26(8): 739-741.
- [17] 林其德,邱丽华. 免疫型复发性流产的发病机制及诊断和治疗[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2009, 29(11): 1275-1278.

收稿日期: 2014-06-17; 修回日期: 2014-07-14

(上接第 922 页)

- [4] Warrington S, Bailey K, Boyce M, et al. Effects of rabeprazole, 20mg, or esomeprazole, 20mg, on 24h intragastric pH and serum gastrin in healthy subjects [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2002, 16: 1301-1307.
- [5] Groeneweg M, Moerland W, Queto JC, et al. Screening of subclinical hepatic encephalopathy [J]. J Hepatol, 2000, 32(5): 748-753.
- [6] 李素文,许建明,胡凯风,等. 轻微肝性脑病患者情况调查及相关危险因素分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(2): 176-179.
- [7] 中华医学会消化病学分会, 中华医学会肝病学分会. 中国肝性脑病诊治共识意见(2013 年, 重庆)[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(9): 641-651.
- [8] 李让钱,江宇泳,王宪波. 急性肝衰竭时肝性脑病发病机制的研究进展[J]. 天津医药, 2012, 40(1): 87-89.
- [9] 汤剑平,沈雪梅,胡川. 精氨酸联合门冬氨酸治疗肝性脑病疗效分析[J]. 湖北民族学院学报: 医学版, 2012, 29(1): 75-76.
- [10] 王旷靖,宋汉明. L-鸟氨酸-L-门冬氨酸治疗肝硬化肝性脑病的 Meta 分析[J]. Chinese General Practice, 2012, 15(10C): 3451-3454.
- [11] 阮耀. 肝功能不全患者的临床用药 [J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(15): 136-137.

收稿日期: 2014-11-07