

注射用矛头蝮蛇血凝酶致儿童严重不良反应 1 例

曹旭¹ 苏强² (1. 乐山市中医医院 四川乐山 614000; 2. 南充市中心医院, 川北医学院附属第二临床医学院)

关键词 注射用矛头蝮蛇血凝酶; 呼吸困难; 喉头水肿; 儿童; 药品不良反应

中图分类号: R973⁺.1 文献标识码: B 文章编号: 1008-049X(2019)05-0905-02

1 病例资料

患儿,男,2岁9月,体质量13 kg,患儿4个月前因外伤致左股骨骨折于某院行股骨骨折切开复位内固定术,术后定期随访,X片提示:左股骨骨折骨性愈合。此次因“左股骨骨折术后4月拟取出内固定装置”入院,入院后查体其生命体征正常,患儿头部、颈部、胸部、心脏、肺、腹部、脊柱四肢、神经系统未见明显异常,左大腿可见陈旧性手术瘢痕,左下肢感觉活动正常,左下肢无短缩畸形。血常规、凝血功能、肝肾功能、电解质未见明显异常,腹部B超、胸片、心电图未见明显异常。完善术前准备后于2018年6月27日全麻下行“左股骨骨折内固定装置取出术”,手术麻醉顺利,历时75 min,术中出血20 ml。术后患儿安返病房,生命体征平稳。2018年6月28日给予患儿注射用矛头蝮蛇血凝酶(巴曲亭,蓬莱诺康药业有限公司,批号:1803123)0.5 u iv,维生素C注射液0.5 g+葡萄糖氯化钠注射液500 ml ivd。1 h后患儿呼吸急促、心率加快,口唇无明显紫绀,双肺呼吸音粗,可闻及喉鸣音,呼吸40次/min,心率165次/min。立即给予吸氧,地塞米松磷酸钠注射液5 mg iv。患儿症状缓解不明显,仍有呼吸困难、喉头水肿、口唇微绀,予以醋酸泼尼松龙注射液10 mg+5%葡萄糖注射液100 ml ivd,吸入用布地奈德混悬液1 mg雾化吸入,吸入用硫酸沙丁胺醇溶液2.5 mg雾化吸入处理。患儿症状依然缓解不明显,声音嘶哑,可闻及犬吠音,心率171次/min,呼吸30次/min,血压104/57 mmHg,转入重症医学科后给予重症监护,紧急给予气管插管呼吸机辅助通气,并给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠10 mg+5%葡萄糖注射液100 ml ivd,注射用奥美拉唑钠10 mg+0.9%氯化钠注射液100 ml ivd,吸入用布地奈德混悬液1 mg雾化吸入,吸入用硫酸沙丁胺醇溶液2.5 mg雾化吸入,患儿心率154次/min,呼吸21次/min,血压97/61 mmHg,心率、呼吸、血压逐渐平稳。7月1日上午患儿拔除气道导管后,呼吸平稳,无喉鸣音,心率99次/min,呼吸26次/min,血压123/67 mmHg,血氧饱和度99%。患儿上述不适症状痊愈。此后患儿未再次使用注射用矛头蝮蛇血凝酶,也未再次出现上述不良反应。

2 讨论

外科手术中,术中出血和术后创口渗血是外科手术过程中常见的并发症,如果伤口创面大,出血量大,会造成凝血因子消耗性减少,导致术中出血、渗血增多和止血困难。蛇毒

类血凝酶是一种动物来源的蛋白类止血药,近年来被广泛应用于各类外科手术的止血^[1]。注射用矛头蝮蛇血凝酶是从巴西矛头蝮蛇的蛇毒中分离和纯化的血凝酶,其主要成分为巴西矛头蝮蛇巴曲酶和磷脂依赖性凝血因子X激活物,通过作用于纤维蛋白原发挥抗凝和溶纤的功能,从而用于需减少流血或止血的各种医疗情况,也可以用来预防出血^[2-3]。但注射用矛头蝮蛇血凝酶被应用于临床的时间较短,高质量的临床研究报告还较少,上市后企业说明书仅提示不良反应发生率较低,偶见过敏样反应。2013年原国家食品药品监督管理总局对注射用血凝酶说明书进行修订,其中不良反应详细提示,注射用矛头蝮蛇血凝酶可引起全身性损害(过敏性休克、喉头水肿、过敏反应等),呼吸系统(呼吸困难、喉头水肿、呼吸急促等),心血管系统(心悸、血压升高、心律失常等),以及神经系统、消化系统、皮疹、凝血障碍、用药部位疼痛等不良反应。本例患儿静脉推注注射用矛头蝮蛇血凝酶,静脉滴注维生素C注射液、葡萄糖氯化钠注射液后发生呼吸困难、喉头水肿,维生素C注射液和葡萄糖氯化钠注射液药品说明书表示无喉头水肿等相关不良反应,而注射用矛头蝮蛇血凝酶药品说明书中已知该药会引起此不良反应,并且使用注射用矛头蝮蛇血凝酶与发生喉头水肿、呼吸困难之间有合理的时间相关性,因此发生喉头水肿、呼吸困难与注射用矛头蝮蛇血凝酶使用之间的关系判断为“很可能”。

儿童患者在临床中是一个特殊的群体。儿童正处于生长发育阶段,具有独特的生理特点,药物在儿童体内呈现的药动力学与药效学特征与成人相比存在较大不同,中国儿童药物不良反应发生率是成人的2倍,药品不良反应对儿童造成的伤害相比成人更严重^[4-5]。广大生产企业、医务工作者、家长应对儿童用药安全予以重视。生产企业应加强药品上市后的安全性评价及相关研究,跟踪开展不良反应监测工作,以期临床用药提供参考,为公众用药安全提供依据。注射用矛头蝮蛇血凝酶不良反应发生率较低,但严重的不良反应可导致严重后果。临床医务工作者应严格掌握药品的适应证、用法用量、注意事项等。注射用矛头蝮蛇血凝酶说明书提示:对于各类外科手术使用方法为术前一晚肌注1单位,术前1 h肌注1单位,术前15 min静注1单位,术后3 d,每天肌注1单位。而该患儿术后第1天静注血凝酶,临床医务人员应该按照说明书规定的用法使用,减少用药风险。另外患儿发生不良反应后临床医务人员给予地塞米松磷酸钠

基金项目:四川省卫生健康委科研项目(编号:16PJ211)

通讯作者:苏强 Tel:(0817)2258096 E-mail:187169442@qq.com

注射液、醋酸泼尼松龙注射液、吸入用布地奈德混悬液、吸入用硫酸沙丁胺醇溶液处理,患儿缓解不明显,给予气管插管呼吸机辅助通气,以及注射用甲泼尼龙琥珀酸钠处理。根据相关文献报道,患者使用注射用矛头蝮蛇血凝酶发生不良反应后可给予异丙嗪 5 mg 肌注、地塞米松 5 mg 静注、静脉/肌注肾上腺素、肌注异丙嗪 25 mg 和地塞米松 5 mg 抗过敏等对症处理,必要时行气管内插管辅助通气。

医护人员应在用药过程中加强临床监护,提高处理不良反应的意识,在患者发生不良反应时,立即实施快速而有效的抢救措施,加强监护护理,保障患者得到及时安全的救治。临床药师则应积极收集该药最新的循证医学证据及不良反应报告,将相关的情况及时反馈给临床医师,对临床医师进行药学知识的宣教,并指导其合理地进行临床用药^[6-7]。特别要仔细询问患者的过敏史和既往病史,在患者使用药物后密切监测其生命体征,尤其是儿童、老年人等特殊患者,并做好针对用药不良反应的应急预案,及早发现不良反应,及早控制。

参 考 文 献

- 1 赵珊珊,李静.注射用蛇毒类血凝酶制剂的不良反应文献分析[J].中国医院药学杂志,2015,35(24):2227-2230
- 2 杜绣琳,王宏敏,黄堃,等.长江流域2005—2010年注射用血凝酶使用和和不良反应分析[J].中国新药与临床杂志,2013,32(4):299-302
- 3 注射用血凝酶安全性回顾研究协作组.外科手术中应用注射用血凝酶安全性多中心大样本回顾性调查[J].中国新药与临床杂志,2011,30(12):942-946
- 4 杨林勇,刘新社,萧伟,等.我国常见儿童药物不良反应及对策研究[J].中国中药杂志,2016,41(14):2743-2746
- 5 米清仙.儿童用药现状及思考[J].中国药物与临床,2017,17(1):136-138
- 6 洪怀章.对1个因使用注射用尖吻蝮蛇血凝酶出现严重不良反应病例的分析[J].当代医药论丛,2018,16(3):201-202
- 7 王立云,龚磊,赵吉兰.注射用尖吻蝮蛇血凝酶致过敏性休克的药学监护[J].中国药房,2016,27(29):4152-4154
(2018-10-19 收稿 2019-01-09 修回)

派姆单抗致甲状腺功能减退及肝损害 1 例

贺小艳¹ 丁玲¹ 李小亚¹ 常秋红¹ 秦丽娟¹ 刘洁¹ 夏春勇¹ 曹珍铭¹ 王璇² (1.重庆市江津区中心医院药学部 重庆 402260; 2.陆军军医大学第二附属医院药剂科 重庆 400037)

关键词 派姆单抗; 甲状腺功能减退; 肝损害; 药品不良反应

中图分类号: R979.1 文献标识码: B 文章编号: 1008-049X(2019)05-0906-03

1 病例资料

患者,女,43岁,2016年10月无明显诱因出现呃逆、食欲下降,未引起重视,后上述症状逐渐加重,于2017年1月来医院就诊。患者既往史无特殊,无吸烟、饮酒史,否认食物、药物过敏史。胃镜检查提示:胃体病变,病理提示:印戒细胞癌。PET-CT结果提示:①胃壁不均匀增厚,以胃体小弯侧稍明显,代谢活性轻度增高,考虑恶性肿瘤;②盆腔占位性病变,代谢活性轻度增高,考虑恶性肿瘤,转移可能性大;③右侧肾盂及输尿管扩张积水,盆腔、腹腔积液。辅助检查:甲状腺功能:促甲状腺激素(TSH) 2.1 mIU·L⁻¹,游离甲状腺素(FT₄) 18 pmol·L⁻¹;肝功能:丙氨酸氨基转移酶(ALT) 14 U·L⁻¹、门冬氨酸氨基转移酶(AST) 23 U·L⁻¹。入院诊断:①胃印戒细胞癌IV期;②盆腔包块;③腹腔积液。

2017年1月28日~6月15日行多西他塞(120 mg ivd, d1) + 奥沙利铂(130 mg ivd, d1) 化疗6周期。化疗结束后口服替吉奥胶囊(60 mg bid) 维持治疗。10月30日复查,病情评价为进展。11月2日开始行阿帕替尼(250 mg po, bid) + 替吉奥胶囊(60 mg po, bid) + 伊立替康(270 mg ivd, d1) 治疗4个周期。然患者腹胀、食欲下降等症状进一步加重。2018年3月3日行腹腔穿刺引流术,引流淡黄色腹水约1 450 ml。3月4日办理入院,入院体检:T 36.7℃,P 82次/

min, R 20次/min, BP 115/80 mmHg, PS 评分:1分,疼痛 NRS 评分:1分。辅助检查:血常规:白细胞计数(WBC) 4.30 × 10⁹·L⁻¹,中性粒细胞绝对值(NEUT) 3.39 × 10⁹·L⁻¹;甲状腺功能:TSH 2.6 mIU·L⁻¹, FT₄ 14 pmol·L⁻¹;肝功能:ALT 15 U·L⁻¹, AST 26 U·L⁻¹。全腹CT提示:①胃窦壁增厚、僵硬,增强后分层样强化;②腹盆腔内多发巨大囊实性肿块影,考虑肿瘤性病变,转移可能性大,盆腔病灶较之前增大;③腹盆腔大量积液。病情评价为进展。

2018年3月7日行派姆单抗(pembrolizumab, MSD Ireland 批号:R023515) 200 mg 治疗(说明书推荐剂量:200 mg/次,每3周1次,30 min 静脉滴注),治疗期间出现TSH升高。患者精神可,无乏力、嗜睡等不适。4月18日行第3周期治疗,TSH持续升高,FT₄下降。患者精神欠佳、面色苍白,诉乏力、嗜睡等症状。5月3日患者再次入院,肝功能检查:ALT 472.9 U·L⁻¹, AST 364.9 U·L⁻¹。立即停用派姆单抗,予甲泼尼龙40 mg qd 治疗,5月3日开始,患者ALT和AST出现下降趋势,持续治疗至5月13日,复查肝功能:ALT 407.7 U·L⁻¹, AST 218.1 U·L⁻¹。患者临床症状加重为面色晦暗,神志不清,生命体征下降,家属拒绝进一步治疗,办理自动出院。患者3月4日~5月13日肝功能与甲状腺功能指标变化见表1。

通讯作者:王璇 Tel: (023) 68774720 E-mail: 263665519@qq.com