

· 病例报道 · 病案分析 ·

多柔比星脂质体致 胸闷荨麻疹过敏反应 1 例

金鑫^{1,2} 徐艳娇¹

(1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部
武汉 430030; 2. 宿迁市第一人民医院药学部)

关键词 多柔比星脂质体; 胸闷; 荨麻疹; 药品不良反应
中图分类号: R979.1 **文献标识码**: B
文章编号: 1005-0698(2019)01-0063-02

1 病例资料

患者,女,59岁,因“下腹隐痛1年余,卵巢癌综合治疗1年余”于2018年6月6日入院。患者曾于2016年9月12日在我院行盆腔彩超提示右侧附件区混合性包块(12.2 cm × 9.1 cm),行相关手术,术后病检提示右侧卵巢黏液性癌(中分化),未见淋巴结转移。2016年9月30日~2017年2月23日行7周期紫杉醇、奈达铂联合化疗方案,其他用药不详,期间未见复发转移。此后定期复查。2017年11月7日在我院行相关检查,考虑肿瘤复发可能。评价病情:病情进

展(PD)。11月17日~12月20日行吉西他滨、奈达铂联合方案化疗共2周期,联合用药甲磺酸多拉司琼、注射用兰索拉唑、注射用地塞米松磷酸钠等。此次复查,考虑肿瘤复发可能。患者既往无其他基础疾病史,无食物、药物过敏史。入院诊断:右侧卵巢中分化黏液性癌ⅡC期综合治疗后。

入科体检:T 36.7℃,P 20次/min,R 76次/min,BP 122/76 mmHg;身高 154 cm,体重 57 kg,体表面积1.57 m²。神清,生命体征平稳,全身淋巴结未及肿大,皮肤巩膜无黄染,双侧瞳孔对光反射存在,腹平软,无压痛,下腹部可见长 15 cm 陈旧性手术疤痕,未及肿块,肝脾肋下未及,双下肢无水肿。患者 25 岁结婚,怀孕 2 次,流产 2 次。Karnofsky 功能状态评分(KPS)80 分。

患者于2018年6月10日,先予甲磺酸多拉司琼注射液 37.5 mg + 0.9% 氯化钠注射液 100 ml, ivd, qd; 注射用兰索拉唑 30 mg + 0.9% 氯化钠注射液 100 ml, ivd, qd; 注射用地塞米松磷酸钠 5 mg, iv 止吐。再给予注射用磷酸肌酸钠 2 g + 0.9% 氯化钠注射液 250 ml, ivd, qd 保护心脏。而后予多柔比星脂质体注射液(石药集团欧意药业有限公司,批号:691180408)56 mg + 5% 葡萄糖注射液(武汉滨湖双鹤药业有限责任公司,批号:1803170301)250 ml, ivd, qd, d1 单药化疗。患者以 30 滴/min 的滴速开始滴注多柔比星脂质体注射液,滴注 5 min 后,患者诉背部疼痛、胸闷,眼部周围发红,遂暂停输液。体检:P 84 次/min, BP 157/87 mmHg, 血氧饱和度 97%。医嘱调节多柔比星脂质体注射液滴速为 3 滴/

min,继续输液。15 min后患者诉全身发痒,左上臂片状荨麻疹。立即停止输液,予地塞米松磷酸钠 5 mg, iv, 0.9% 氯化钠注射液 100 ml, ivd。15 min后患者症状好转,荨麻疹逐渐消退。患者否认输液期间进食易致敏食物。次日(6月11日),继续给予剩余多柔比星脂质体注射液化疗,输注前予注射用地塞米松磷酸钠和盐酸异丙嗪注射液预处理,其余治疗药物不变,同时心电监护。多柔比星脂质体注射液滴速为 10 滴/min,持续静滴 8h,化疗过程顺利,未见特殊不适。

2 讨论

患者入院诊断为右侧卵巢中分化黏液性癌 II C 期综合治疗后。根据现病史,未见肿瘤胸部转移的明确指征和胸闷的相关基础性疾病,且胸闷为一过性,停药后即好转,因此考虑患者胸闷与其基础性疾病无相关性。患者既往并无食物、药物过敏史,否认进食相关易致敏食物,因此可排除既往食物和药物原因。综上所述,可排除患者基础疾病转移、饮食等因素所致的胸闷和荨麻疹。患者发生胸闷、荨麻疹前后使用过的药物有:地塞米松磷酸钠注射液、甲磺酸多拉司琼注射液、注射用兰索拉唑、注射用磷酸肌酸钠和多柔比星脂质体注射液,其中地塞米松磷酸钠注射液^[1]、多柔比星脂质体注射液^[2,3]存在引起皮疹风险的文献报道,注射用兰索拉唑说明书中存在发生皮疹的阐述;关于胸闷仅有多柔比星脂质体注射液说明书进行了相关描述。

患者曾于 2017 年 11 月 7 日和 12 月 20 日行两周期的 GP 方案化疗,期间均合并使用兰索拉唑粉针和注射用地塞米松磷酸钠,未发生不良反应。本次入院发生不良反应并非出现在输注此两种药物期间,因此兰索拉唑和地塞米松磷酸钠致不良反应的可能性较低。2018 年 6 月 10 日患者出现胸闷荨麻疹时,正在输注多柔比星脂质体注射液,该不良反应的发生与应用多柔比星脂质体存在一定的时间关联性,并符合该药已知不良反应类型。患者在使用该药前未出现胸闷荨麻疹症状,符合过敏反应表现;停用该药并予地塞米松抗过敏后,症状逐渐缓解。次日继续化疗,在静滴多柔比星脂质体注射液前予地塞米松和异丙嗪预处理,调整滴速,延长滴注时间,胸闷等不良反应未再发生。因此考虑该患者的胸闷荨麻疹与输注多柔比星脂质体的关联性为较强。

根据国家药品不良反应监测中心发布的《药品不良反应报告和监测工作手册》中的判断原则,药物过敏反应的诊断要建立在患者的病史和临床表现上:患者非过敏体质,无食物及药物过敏史,反应发生在输注多柔比星脂质体注射液后 15 min 内,与多柔比星脂质体的使用具有明确的时间关联性;出现胸闷荨麻疹,为该药已知的不良反应;停药后患者反应减轻。综合分析,多柔比星脂质体的使用与患者出现胸闷皮疹等过敏反应之间的关联性为“很可能”。采用诺氏评估量表^[4]对多柔比星脂质体的使用与胸闷荨麻疹的相关性进行评分,结果为 7 分,表明胸闷荨麻疹与多柔比星脂质体

的使用“很可能”有关,存在客观证据支撑。

该患者在输注多柔比星脂质体注射液后 1h 内出现背部疼痛、胸闷,眼部周围发红,左上臂片状荨麻疹等症状,与药物所致 I 型超敏反应相一致^[5]。不仅如此,根据 *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0* (NCI CTCAE 5.0) 评价,患者荨麻疹面积小于身体的 10%,属于 I 度荨麻疹;存在荨麻疹和支气管痉挛(胸闷),属于 III 度过敏反应。

目前关于多柔比星脂质体致超敏反应机制尚未明确。患者发生荨麻疹、支气管痉挛(胸闷)的症状,是在最后一剂且首次接触多柔比星脂质体的 1h 内,依照 *International Consensus on Drug Allergy 2014* 评价,此类症状是由 IgE 免疫球蛋白介导的 I 型超敏反应^[5]。因此可以推断,多柔比星脂质体导致的胸闷荨麻疹样症状很可能是由 IgE 免疫球蛋白介导的 I 型超敏反应。

多柔比星脂质体常见的不良反应包括手足综合征、骨髓抑制、黏膜炎和神经毒性^[6,7],但是致胸闷荨麻疹等过敏反应报道较少。本文报道 1 例患者滴注多柔比星脂质体注射液致胸闷荨麻疹,通过对该不良反应的判断甄别,对其类型、等级和机制的分析,为临床多柔比星脂质体的应用提供一定的借鉴。

参 考 文 献

- 1 蔡虎英. 地塞米松磷酸钠注射液主要不良反应分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(12): 1500
- 2 黄仁妮, 倪建芬, 何向明, 等. 27 例盐酸多柔比星脂质体不良反应的观察与护理[J]. 中国现代医生, 2015, 53(34): 136-138
- 3 梁锦涓, 朱旻, 任浩洋. 多柔比星脂质体制剂与非脂质体制剂的不良反应/事件评价[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(9): 1100-1108
- 4 Naranjo CA, Shear NH, Lanctot KL. Advances in the diagnosis of adverse drug reactions [J]. *J Clin Pharmacol*, 1992, 32(10): 897-904
- 5 Demoly P, Adkinson N, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy [J]. *Allergy*, 2014, 69(4): 420-437
- 6 Staropoli N, Ciliberto D, Botta C, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in the management of ovarian cancer: a systematic review and metaanalysis of randomized trials [J]. *Cancer Biol Ther*, 2014, 15(6): 707-720
- 7 Fukuda A, Tahara K, Hane Y, et al. Comparison of the adverse event profiles of conventional and liposomal formulations of doxorubicin using the FDA adverse event reporting system [J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0185654

(2018-06-25 收稿 2018-07-13 修回)