

前列酮凝胶在引产时的安全性和有效性,结果表明,与地诺前列酮凝胶相比,使用地诺前列酮阴道栓并未缩短分娩时间或改善其他分娩结果,同时地诺前列酮阴道栓引起子宫过度刺激更常见。地诺前列酮凝胶在宫颈给药途径中,引起过敏反应或妊娠类过敏性综合征的报道更常见^[7]。

妊娠类过敏性综合征即羊水栓塞(amniotic fluid embolism, AFE),最相关的危险因素是引产和孕妇年龄,目前文献报道,用于引产的地诺前列酮与 AFE 之间存在关联,可能与产后 DIC 和 AFE 增加产妇死亡风险有关^[8]。高龄、妊娠时间延长(孕 41 周以上)、剖宫产和工具分娩都是 AFE 的额外危险因素^[8]。

根据现有文献报道分析,地诺前列酮制剂引起的过敏反应可归为伪过敏反应,由非免疫机制引起,即使第一次接触抗原也会发生^[9]。伪过敏反应类似过敏反应,其发病机制尚未完全阐明,与药物的结构及药理学和毒理学方面的不良反应无关,通常在药物标准剂量或大剂量给药时出现。非甾体抗炎药、放射对比剂、肌肉松弛药、喹诺酮类和万古霉素等造成的过敏症状都为伪过敏反应,由个体的遗传因素确定。药物被特异识别并作用于肥大细胞的 MRGPRX 2 受体(MAS 相关的 G 蛋白偶联受体成员 X2),直接刺激肥大细胞,引起后续的炎症和效应细胞高反应性^[10]。

本文报道了 4 例地诺前列酮栓引起的不良反应,其中 1 例患者出现过敏性休克,不伴有 DIC,为严重的不良反应,给予地塞米松和特布他林治疗后好转,未诊断为 AFE。4 例孕妇皆无食物药物过敏史。地诺前列酮栓引起的伪过敏反应可能与个体遗传因素有关,美国食品药品监督管理局 2017 年 7 月修订了普强公司地诺前列酮宫颈凝胶(普比迪)的说明书,在警告和不良反应项下增加了本药可致超敏反应的说明。尽管地诺前列酮栓说明书中尚未增加致超敏反应的说明,但仍需引起重视。目前文献已有其可能和 AFE 发生相关的报道,特别是 35 岁以上和胎龄超过 40 周的妇女使用地诺前列酮进行引产时,更需重视产后 DIC 和 AFE 风险。置入地诺前列酮栓后,需定期监测子宫活动和胎儿情况,一旦观察到任何母婴情况异常和不良反应征象,应立即取出地诺前列酮栓,并进行对症治疗^[11],包括吸氧、皮下注射特布他林、糖皮质激素给药等,缓解不良反应。

参 考 文 献

- 1 Agbabiaka TB, Savović J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: A systematic review [J]. Drug Saf, 2008, 31(1):21-37
- 2 Takahashi T, Marcus B, Scheerer RG, et al. A new model for objective assessment of cervical ripening: the effect of prostaglandin E2 and prelabor contractility[J]. Am J Obstet Gynecol, 1991, 164(4):1115-1118

- 3 Brouwers JM, Briët JW, Brouwers JR. Uterine hyperstimulation following cervix ripening with dinoprostone in a vaginal insert system[J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2004, 148(26):1300-1303
- 4 Cusick W, Leuci D, Viscarello RR, et al. Anaphylactoid syndrome of pregnancy after intracervical dinoprostone for cervical ripening: a report of 3 cases[J]. J Reprod Med, 2005, 50(3):225-228
- 5 Vaidya M, Ghike S, Jain S. Anaphylactoid reaction after use of intracervical dinoprostone gel[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2014, 40(3):833-835
- 6 Hulya D, Omer K, Serdar Y, et al. Is Dinoprostone Safe? A Report of Three Maternal Deaths [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2010, 23(6):569-572
- 7 Kho EM, Sadler L, McCowan L. Induction of labour: a comparison between controlled-release dinoprostone vaginal pessary (Cervidil) and dinoprostone intravaginal gel (Prostin E₂) [J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2008, 48(5):473-477
- 8 Lees A, Goldberger SB, Bernheim J, et al. Vaginal prostaglandin E₂ and fetal amniotic fluid embolism [J]. JAMA, 1990, 263(24):3259-3260
- 9 Luskin AT, Luskin SS. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions: Diagnosis and management[J]. Am J Ther, 1996, 3(7):515-520
- 10 Franceschini F, Bottau P, Caimmi S, et al. Mechanisms of hypersensitivity reactions induced by drugs [J]. Acta Biomed, 2019, 90(Suppl 3):44-51
- 11 American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion. Monitoring during induction of labor with dinoprostone. number 209, october 1998. Committee on obstetric practice[J]. Int J Gynaecol Obstet, 1999, 64(2):200

(2020-04-27 收稿 2020-06-10 修回)

萘普生钠致 过敏性休克 1 例

韦晓春 韦陆彦 徐昌锋

(河池市宜州区人民医院 广西河池 546300)

关键词 萘普生钠;过敏性休克;药品不良反应
中图分类号:R971+.1 文献标识码:B
文章编号:1005-0698(2020)10-0724-03

1 病例资料

患者,男,51 岁,因“跌伤致右下肢疼痛、活动受限 10

天”于2019年12月28日入院。磁共振检查结果显示:右侧股骨头下骨折伴右侧髋关节少量积液。患者否认肝炎、结核、疟疾、脑血管疾病、精神病史,无长期用药史,否认食物、药物过敏史。入院体检:T36.8℃,P 82次/min,R 20次/min,BP 120/72 mmHg。入院后给予注射用萘普生钠(海南皇隆制药股份有限公司,批号:201909031)0.275 mg+0.9%氯化钠注射液 250 ml,ivd,qd,注射用七叶皂苷钠(山东绿叶制药有限公司,批号:190701309)+0.9%氯化钠注射液 250 ml,ivd,qd。第1、第2天静滴萘普生钠时患者出现皮下轻微瘙痒感,无皮疹,注射部位刺激疼痛感,自觉症状轻微,未告知医生。第3天再次给予注射用萘普生钠静滴后(输血量约30 ml),患者皮下瘙痒,难以忍受,同时感全身不适。告知医生后,立即停用萘普生钠,未更换输液管,接着给予注射用七叶皂苷钠+0.9%氯化钠注射液 250 ml,ivd(滴速约40滴/min)。约2 min后,患者出现全身颤抖、冒冷汗、呼吸困难、舌头麻木,呕吐胃内容物一次。立即停药,予吸氧。体检:T 36.5℃,P 103次/min,R 23次/min,BP 78/42 mmHg;窦性心律;全身无皮疹。予肾上腺素注射液 2 mg im,地塞米松注射液 15 mg iv,异丙嗪注射液 25 mg im,葡萄糖氯化钠注射液 500 ml ivd,同时予心电监护。10 min后,患者呼吸困难症状稍缓解,仍感舌头麻木、寒战;体检:T 36.5℃,P 103次/min,R 23次/min,BP 92/58 mmHg;患者仍感舌头麻木,说话舌头不利索,声音有点嘶哑。临床药师提醒医生,警惕喉头水肿等严重危及生命的过敏反应,医生立即查看,患者咽部黏膜充血、水肿,喉头水肿。立即再次给予肾上腺素注射液 2 mg im,密切观察患者情况。30 min后,患者呼吸平稳,无寒战、无冷汗,舌头无麻木感。体检:T 36.5℃,P 80次/min,R 20次/min,BP 111/66 mmHg。给予乳酸林格钠注射液、复方氨基酸注射液补液治疗,1 h后再次体检:T 36.5℃,P 72次/min,R 20次/min,BP 125/76 mmHg,患者生命体征平稳。考虑为药物所致的过敏性休克,故住院期间未再使用萘普生钠和七叶皂苷钠。

表 1 采用 Naranjo 评分标准对萘普生钠与七叶皂苷钠进行关联性评分

相关问题	Naranjo 评分标准			萘普生钠评分			七叶皂苷钠评分		
	是	否	未知	是	否	未知	是	否	未知
1. 以前是否有关于此种不良反应确定的研究报告?	+1	0	0	+1	-	-	+1	-	-
2. 此种不良反应是否发生于服药之后?	+2	-1	0	+2	-	-	-	-	-
3. 当停药或服用此药之解药,不良反应是否减轻?	+1	0	0	+1	-	-	-	-	0
4. 该不良反应是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0	+2	-	-	-	-	0
5. 有没有其他原因(此药物以外)可以引起同样的不良反应?	-1	+2	0	-1	-	-	-1	0	0
6. 当给予安慰剂时,此项不良反应是否会再度发生?	-1	+1	0	-	0	-	-	-	0
7. 此药物的血中浓度是否达到中毒剂量?	+1	0	0	-	-	0	-	-	0
8. 对此患者而言,药物剂量与不良反应的程度是否呈正向关系?	+1	0	0	-	-	0	-	-	0
9. 患者过去对同样或类似药物是否也产生同样的不良反应?	+1	0	0	-	0	-	-	0	-
10. 此项不良反应是否有客观的证据证明是药品所引起	+1	0	0	+1	-	-	-	0	-
总分值				6分			1分		

注:总分值≥9分,表明该药物与不良反应的因果关系为肯定的,即具有客观证据及定量检测数据证实;总分值5~8分为很可能有关,即具有客观证据或定量检测结果支持;总分值1~4分为可能有关,即属于既不能够被充分证实,又不能够被完全否定的情况;总分值≤0为可疑的,即属于偶然的或基本无关联的情况。

2 讨论

根据国家药品不良反应监测中心制定的药品不良反应术语使用指南中的相关标准^[1],本例患者在静滴萘普生钠后出现全身颤抖、冒冷汗、呼吸困难、舌头麻木、血压急剧下降、呕吐胃内容物一次,上述反应可判定为过敏性休克。采用 Naranjo 评估量表^[2]对不良反应与可疑药物的关联性进行评分,注射用萘普生钠得分为6分,判断为“很可能”;注射用七叶皂苷钠得分为1分,判断为“可能”。见表1。七叶皂苷钠药品说明书注明偶有过敏反应,常见不良反应为注射部位肿胀、疼痛。国内文献有其致过敏性休克的病例报道^[3]。但本例患者过敏性休克是在使用萘普生钠的过程中发生的,且患者第1、第2天静滴萘普生钠时已出现皮下轻微瘙痒,无皮疹,以及注射部位刺激疼痛感,但未告知医生,第3天再次静滴萘普生钠约10 min后出现过敏性休克,停药对症处理后症状缓解。过敏性休克不良反应与萘普生钠的使用有合理的时间相关性,国内外均有其致过敏性休克的病例报道^[4,5]。Naranjo 量表评分,本例患者发生的过敏性休克很可能是萘普生钠引起的,但不排除七叶皂苷钠的可能性。

萘普生钠是芳基丙酸类非甾体抗炎药(NSAIDs),其药理机制与抑制体内环氧合酶(COX)的活性,减少局部组织前列腺素(PG)的生物合成有关,对COX-1和COX-2均有抑制作用,主要用于解热抗炎以及各种轻度至中度疼痛的治疗,如拔牙后、原发性痛经、头痛及类风湿关节炎、骨关节炎等疾病的疼痛^[6]。萘普生钠最常见不良反应是胃肠道反应(如消化不良,甚至致命的胃肠道出血和穿孔),其次是过敏反应(哮喘和皮肤附件损害)、肾脏损害、肝损害、心血管事件^[7,8]。

目前研究认为,萘普生钠导致过敏反应的机制:①抑制COX-1,阻止PG合成,导致花生四烯酸5-脂氧合酶(5-LO)代谢通路异常,释放炎症介质,如白三烯水平上升,气道组织中LTC4合成酶或半胱氨酸LT受体上调,引起支气管收缩,

血管通透性增加,血管水肿等过敏症状的发生^[9,10];②非免疫球蛋白 E(IgE)介导的特异性免疫反应机制,过敏反应是一种对过敏原的 I 型或直接过敏反应。药物是最常见的过敏原,通常作为半抗原,以诱导 IgE 特异性的免疫反应。萘普生钠与血清和细胞蛋白结合成为免疫原^[11],其中抗原特异性 IgE 受体与肥大细胞和嗜碱性粒细胞结合,释放大量化学介质如组胺和类胰蛋白酶,引发皮肤潮红、低血压、支气管痉挛、心动过速和荨麻疹甚至危及生命的超敏反应^[12,13]。更多的研究进一步支持这一学说^[14]。

本例患者出现的呼吸困难、皮肤瘙痒、胃部不适等症状是萘普生钠说明书已载明的不良反应,但发展到过敏性休克是比较罕见的严重不良反应。药物过敏性休克是临床最严重的 I 型超敏反应,与用药剂量无关,发生迅速且严重,若不及时处理,常可危及生命。本例不良反应在用药之初已有征兆,但未引起患者和临床医生的重视,最终导致发生严重的过敏性休克。患者在初始使用萘普生钠时出现皮下瘙痒感,注射部位刺激疼痛感,应及时报告医生,临床医生和护士也应主动询问患者,及时发现及时处理。其次,发生不良反应后的处理措施存在问题,护士没有更换输液管,直接输注另一瓶液体,输液管残留的萘普生钠继续输入患者体内,导致过敏反应持续加重。因此,建议临床医务工作者在用药过程应密切观察患者的情况,注意其早期征兆,对在输液过程突然出现任何异常表现(如皮肤瘙痒、咳嗽、打喷嚏、胸闷、口周或手指发麻、腹痛等)均应考虑可能是药物过敏引起。通过复习文献^[15]及本案处理过程,总结药物引起的过敏性休克的^①立即停用可疑药物,并且更换液管,保持呼吸道通畅,予以高通量吸氧;^②尽快建立静脉输液通道;^③静脉输注糖皮质激素(如地塞米松)或抗组胺药;^④积极液体复苏,快速输入等渗晶体液,如 0.9%氯化钠注射液等;^⑤监测患者生命体征。

参 考 文 献

- 1 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应术语使用指南[R]. 2016
- 2 刘敏,李忠东. 实例探讨药物引起 SJS 或 TEN 的评分方法——Naranjo 评分与 ALDEN 评分比较[J]. 中国药物应用与监测,2014,11(4):247

- 3 熊丹东,雷招宝,李永安,等. β-七叶皂苷钠注射液致过敏性休克[J]. 药物流行病学杂志,2010,19(6):364-365
- 4 侯绍远,陈腾蛟. 注射用萘普生钠致不良反应 1 例[J]. 齐鲁药事,2011,30(9):556
- 5 Klote MM, Smith LJ. A case of anaphylaxis to naproxen [J]. Allergy, 2005, 60(2):260-261
- 6 杨宝峰,陈建国. 药理学[M]. 第 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018:168-171
- 7 施文,王永铭,李端,等. 非甾体类抗炎药不良反应 43 年间的国内文献源分析[J]. 复旦学报(医学版),2004,31(5):527-531
- 8 Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL, et al. Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002-2006 [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2013, 27(2):223-230
- 9 Stevenson DD. Challenge procedures in detection of reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs[J]. Ann Allergy, 1993, 71(5):417-418
- 10 Titchen T, Cranswick N, Beggs S. Adverse drug reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 inhibitors and paracetamol in a paediatric hospital[J]. Br J Clin Pharmacol, 2005,59(6):718-723
- 11 Kowalski ML, Stevenson DD. Classification of reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs [J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2013, 33(2):135-145
- 12 Ring J, Behrendt H. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. Classification and pathophysiology[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 1999,17(4):387-399
- 13 Berkes EA. Anaphylactic and anaphylactoid reactions to aspirin and other NSAIDs[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2003, 24(2):137-148
- 14 Hsieh CW, Lee JW, Liao EC, et al. A disease marker for aspirin-induced chronic urticaria[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15: 12591-12603
- 15 楼滨城. 过敏性休克的急救[J]. 医药导报, 2011, 30(1): 1-4

(2020-05-09 收稿 2020-08-14 修回)