

· 病例报道 · 病案分析 ·

脂溶性维生素(Ⅱ)/水溶性维生素致过敏与谵妄 1 例

李丹丹 王建莉

(四川大学华西口腔医院药剂科 成都 610041)

关键词 脂溶性维生素(Ⅱ)/水溶性维生素;过敏反应;谵妄;药品不良反应

中图分类号:R977.2 **文献标识码**:B

文章编号:1005-0698(2020)11-0792-02

1 临床资料

患者,男,46岁。因“下唇鳞癌”于2015年1月22日行“下唇包块扩大切除术+邻近瓣转移修复术”,因“下唇鳞癌术后复发”于2020年5月26日行“下唇癌术后复发灶扩大切除术+舌瓣转移修复术+唇再定位术+筋膜组织瓣形成术”,现伤口愈合良好。因“舌瓣转移修复术后2周要求断蒂”于2020年6月8日第3次入院。患者既往无明显食物及药物过敏史,无吸烟、饮酒史,否认家族药品不良反应史。入院体检:T 36.20℃,P 58次/min,R 18次/min,BP 84/50 mmHg。辅助检查:下唇高分化乳头状鳞状细胞癌复发,浸润浅表。

患者6月10日行“舌瓣断蒂术+筋膜组织瓣形成术+舌再造术”。手术当日前后分别使用了注射用头孢呋辛钠、10%氯化钠注射液、乳酸钠林格注射液以及丙泊酚注射液、吸入用七氟烷、枸橼酸舒芬太尼注射液、酮咯酸氨丁三醇注射液,患者无不适。因患者术后禁食,营养科会诊建议给予肠外营养,6月11日8时先给予注射用头孢呋辛钠1.5g(溶媒为10%氯化钠注射液100ml)静脉滴注,10时给予注射用脂溶性维生素(Ⅱ)/注射用水溶性维生素(成都天台山制药有限公司,批号:2007B01337)1支,加入5%葡萄糖注射液(四川科伦药业股份有限公司,批号:A20031801A)250ml,ivd,qd。用药2min后患者全身皮肤发红,面部、颈部出现散在皮疹,瘙痒,呼吸困难,5min后出现神志不清,幻觉及胡言乱语(自诉能看见周围鬼神,试图攻击他)等谵妄症状。立即停药,更换输液器,静注地塞米松磷酸钠注射液10mg,肌注盐酸异丙嗪注射液25mg,持续吸氧 $2\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$,1h后患者全身皮肤发红症状减退,瘙痒症状消失,呼吸困难好转。19时给予5%葡萄糖注射液250ml,患者谵妄、过敏症状未加重。6月12日19时患者神志好转,自诉不再发现身边有

鬼神存在。6月12~18日患者先后使用注射用头孢呋辛钠、注射用哌拉西林/他唑巴坦、复方氨基酸注射液(18AA-VII)、结构脂肪乳注射液(C6-24)、5%葡萄糖注射液、10%氯化钠注射液等药物,未见异常发生。6月18日患者无特殊不适,好转出院。

2 讨论

患者术后禁食,给予包含脂溶性水溶性维生素在内的肠外营养方案合理。6月11日静滴脂溶性维生素(Ⅱ)/注射用水溶性维生素组输液2min后出现过敏反应,5min后出现谵妄症状,不良反应发生具有时间相关性;该药已知的不良反应涉及过敏反应和神经系统;该患者停药及抗过敏处理后,过敏症状缓解、谵妄症状好转;患者既往史和现病史中并无类似中枢神经系统疾病,可排除患者疾病进展相关因素;6月10日和6月12~18日,患者曾先后使用多种药品,其中部分药品反复多次使用,均未见不良反应发生。综上所述,考虑该患者出现的谵妄和过敏反应与脂溶性维生素(Ⅱ)/水溶性维生素的关联性为“很可能”。

该患者既往无食物药物过敏史,此外,滴注该药物前患者并无过敏症状,因此其既往过敏史不是导致过敏的高发因素。查阅国内文献,该药自上市以来已发现的不良反应临床表现以皮疹、瘙痒,呼吸困难,局部疼痛为主,神经系统报道较少,主要表现为头晕、头痛、烦躁不安^[1-3]。唐晓霞等^[4]报道了脂溶性维生素(Ⅱ)/水溶性维生素引起1例神志不清及过敏的不良反应,停药给予抗过敏治疗后好转。关于该药引起的幻觉、胡言乱语等谵妄症状未见报道。此外,目前国内尚未见到脂溶性维生素(Ⅱ)/水溶性维生素引起谵妄相关的机制探讨。药源性谵妄主要与药物影响神经递质的合成、释放和代谢,导致神经功能紊乱有关^[5]。本例患者首次使用脂溶性维生素(Ⅱ)/水溶性维生素即先出现过敏反应,紧接着出现谵妄症状,考虑表现出症状的时间快慢可能与神经递质的合成、释放、代谢相关,因而神经功能紊乱后恢复时间也较过敏反应时间长。

本例患者在初次使用脂溶性维生素(Ⅱ)/水溶性维生素2min即出现皮疹、瘙痒、呼吸困难等症状,及时对症处理并停用了相关药物。医护人员和临床药师应该加强对患者的用药监测及用药教育,患者在使用脂溶性维生素(Ⅱ)/注射用水溶性维生素期间,应当高度警惕其常见的不良反应,此外,对于出现疑似新的不良反应具备敏锐性,避免严重后果的发生。

参 考 文 献

- 1 刘桂萍,齐同珍.注射用脂溶性维生素(Ⅰ)(Ⅱ)不良反应的文献分析[J].中国药物警戒,2014,11(10):624-627

- 2 吕明,王正军,汪新体.注射用水溶性维生素的不良反应文献分析[J].中国药业,2013,22(2):75-76
- 3 周建莲,朱兴年,于兰凤.注射用脂溶性维生素(Ⅱ)不良反应分析[J].海峡药学,2016,28(3):243-245
- 4 唐晓霞,戴志凌,夏古松.注射用脂溶性维生素(Ⅱ)/水溶性维生素组合包装致不良反应2例[J].中国药业,2016,25(17):96-97
- 5 郑珊珊,梅丹.药源性谵妄[J].药物不良反应杂志,2014,16(3):171-174

(2020-07-06 收稿 2020-09-21 修回)

高剂量阿糖胞苷化疗致角膜上皮损伤 1 例

徐成波 廖斌 齐彦

(福建省人民医院 福建中医药大学附属人民医院
血液科 福州 350004)

关键词 阿糖胞苷;白血病;化疗;角膜上皮;药品不良反应;病例报告

中图分类号:R979.1 **文献标识码**:B

文章编号:1005-0698(2020)11-0793-02

1 病例资料

患者男,40岁,因“咽痛伴发热10天”于2019年7月29日收入我院血液科。入院查血常规:WBC $99.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, RBC $1.53 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, Hb $47 g \cdot L^{-1}$, Plt $25 \times 10^9 \cdot L^{-1}$;外周血分类可见幼稚细胞,比例为9%。骨髓穿刺检查示:骨髓增生极度活跃,粒系占29.5%,红系占0.5%,原单+幼单核细胞占44.5%,原粒+早幼粒细胞占24%,淋巴细胞占4%,巨核细胞1个。骨髓细胞染色体核型分析:46,XY(20)。骨髓流式细胞学免疫分型:CD34⁺和(或)CD117⁺母细胞占骨髓细胞总数约13.4%,CD45dim群占89.6%,其免疫表型为CD34⁻、CD117⁺部分,CD34⁺、CD13⁺部分,HLA-DR⁺部分,提示为急性髓系白血病(AML)免疫表型。白血病融合基因:未检测到相关融合基因。血液肿瘤基因二代测序:NPM1基因突变(A)阳性(突变率11.7%)。最终临床诊断为“急性髓系白血病M₄,伴NPM1突变”。入院后即给予IA方案诱导缓解治疗一个疗程:去甲氧柔红霉素(辉瑞制药有限公司,规格:10mg,批号:H20181214)20mg+灭菌注射用水20ml,iv,qd,连续3d;注射用阿糖胞苷(辉瑞制药有限公司,规格:0.1g,批号:H20160403)100mg+0.9%氯化钠注射液50ml,微注泵入(5ml·h⁻¹),q12h,连续7d。复查骨髓象示完全缓解,继续使用原方案巩固治疗一个疗程,再次查骨髓象仍为完全缓解。两次化疗中,注射用阿糖胞苷剂量均为200mg·d⁻¹,连续7d,过

程均顺利,患者未出现眼部不适症状。为求继续巩固强化治疗,9月26日再次入住我院血液科。完善相关常规检查后,10月7日起予高剂量注射用阿糖胞苷(辉瑞制药有限公司,规格:0.5g,批号:H20160402)3.0g+0.9%氯化钠注射液250ml,ivd(滴速:30滴/min),q12h,连续3d。同时给予5%葡萄糖氯化钠注射液500ml+维生素C注射液2.0g+维生素B₆注射液0.2g,ivd,bid水化;5%葡萄糖注射液250ml+还原型谷胱甘肽注射液2.4g,ivd,qd保肝;0.9%氯化钠注射液100ml+泮托拉唑注射液40mg,ivd,qd抑酸护胃;0.9%氯化钠注射液50ml+1,6-二磷酸果糖注射液5.0g,ivd,qd营养心肌;0.9%氯化钠注射液50ml+多拉司琼注射液100mg,ivd,qd止吐;碳酸氢钠0.5g,po,tid碱化尿液;苯溴马隆片50mg,po,qd抑制尿酸形成等辅助治疗。化疗结束后第3天,患者晨起突然出现双眼畏光,睁眼困难,伴有明显酸胀感,泪液分泌增多,双眼视物模糊等表现。眼科会诊,裂隙灯下角膜荧光染色检查:球结膜混合充血++,角膜瞳孔区及周围可见弥漫性点状损伤,荧光素染色+。诊断为“角膜上皮弥漫性点状损伤”。建议给予重组人表皮生长因子衍生物滴眼液(金因舒)、右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液(泪然)、妥布霉素地塞米松滴眼液(典必殊),每天4次交替滴眼。4d后患者双眼酸胀感及异物感基本消失,能睁眼,泪液分泌减少,视物模糊好转。再次行裂隙灯下角膜检查:球结膜无充血,角膜表面平整透明。8d后眼部症状完全消失。裂隙灯下角膜荧光染色检查:角膜上皮损伤修复,荧光素染色-。本次治疗结束后患者后续再次给予相同剂量的注射用阿糖胞苷巩固治疗2次,注射用阿糖胞苷的配制、使用方法与辅助用药均与首次巩固治疗相同。每次治疗前3d均给予重组人表皮生长因子衍生物滴眼液、右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液、妥布霉素地塞米松滴眼液交替滴眼,直至注射用阿糖胞苷治疗结束7d。两次治疗后均未再出现上述眼部症状。

2 讨论

本例患者为急性髓系白血病(AML),在诱导缓解和第1次强化治疗中按成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)(以下简称“指南”)^[1]推荐,使用标准剂量阿糖胞苷,由于两次药物剂量均较低,用药后患者未出现眼部不适表现。根据指南^[1]推荐,患者首次给予高剂量阿糖胞苷巩固治疗后第3天,突然出现双眼畏光,睁眼困难,酸胀感,泪液增多,视物模糊等表现。文献报道标准剂量阿糖胞苷致角膜损伤的比例极低^[2],而高剂量(3.0g·m⁻²,6~8个剂量)阿糖胞苷可导致角膜毒性反应,症状一般出现在给药后3~5d,包括流泪、异物感、畏光、视力模糊、结膜充血等^[3,4]。可见患者使用高剂量阿糖胞苷与药物相关角膜损伤的发生有合理的时间和剂量关联性。此外,患者治疗过程中其他药物均正常使用,查阅相关药品说明书和文献,未发现这些药物引起角膜损伤的报道,提示合