

· 病例报道 · 病案分析 ·

碘美普尔性肾损伤致 头孢他啶蓄积性四肢震颤 1 例

刘雅丽^{1,2} 苏娜^{1,3} 徐琰¹

(1. 四川大学华西医院药剂科 成都 610000;

2. 成都市龙泉驿区第一人民医院;3. 四川大学华西药学院)

关键词 碘美普尔;头孢他啶;肾损伤;药物蓄积;神经毒性

中图分类号:R981⁺.1 **文献标识码**:B

文章编号:1005-0698(2021)08-0567-03

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.08.014

1 病例资料

患者,女,76岁,因“双下肢多发溃疡16年,左下肢溃疡加重4月”于2020年8月12日16:30入内分泌代谢科住院。26+年前患者诊断为“2型糖尿病”,给予“二甲双胍缓释片1片,po bid”治疗,未监测血糖。16年前,右侧外踝上方无明显诱因出现溃疡,直径约3cm,约3个月后溃疡痊愈,遗留色素沉着。15年前,右侧胫前无明显诱因出现溃疡,直径约5cm,约2年后溃疡痊愈,遗留色素沉着。14年前体检发现空腹血糖大于16.0mmol·L⁻¹,予“精蛋白生物合成人胰岛素注射液(预混30R)早14-晚14u”,其后空腹血糖波动于13~18mmol·L⁻¹。3年前于外院调整降糖方案为“重组甘精胰岛素注射液早12-晚12u”,其后血糖波动于13~15mmol·L⁻¹。6个月前,患者左小腿、左足无明显诱因出现麻木、刺痛感,伴间歇性跛行,最大跛行距离约为50m,伴静息痛;4个月前,左侧小腿外侧、小腿后侧、左外踝下部无明显诱因出现大小不等溃疡3枚,伴疼痛、脓性分泌物,溃疡进行性增大,伴左下肢水肿,外院诊断“下肢动脉闭塞”,建议行下肢血管支架植入术,患者拒绝治疗,出院后自行换药,溃疡部分结痂。3个月前,左足趾外侧、左足第2趾趾关节处、左足跟无明显诱因出现大小不等溃疡3枚,伴疼痛、脓性分泌物,溃疡进行性增大。现患者下肢疼痛明显,溃疡无好转,遂至入院就诊,收入内分泌代谢科。入科体检:BP 143/62mmHg,HR 96次/min;体重指数(BMI)24.8kg·m⁻²。双下肢下垂见双下肢静脉充盈;左下肢中重度凹陷性水肿,双下

肢分布6处溃疡,皮温偏低,压痛明显。入院诊断:①糖尿病足伴感染;②皮肤软组织感染伴慢性骨髓炎;③左下肢多发溃疡;④2型糖尿病,糖尿病周围神经病变,糖尿病下肢动脉病变;⑤心功能不全,慢性静脉功能不全;⑥腹型肥胖。

8月12日,危急值:尿钠素(NT-proBNP)6012ng·L⁻¹。生化检查:SCr 89.12μmol·L⁻¹,估算肾小球滤过率(eGFR)56.36ml·(min·1.73m²)⁻¹;ALT 6U·L⁻¹,AST 25U·L⁻¹;晚餐前血糖12.3mmol·L⁻¹。医嘱予利格列汀片控制血糖,普瑞巴林胶囊改善神经痛,注射用头孢他啶(GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A,批号:2009E0)2g,ivd,q12h控制糖尿病足感染。考虑患者入院后要使用造影剂行下肢CTA检查,暂不给予二甲双胍。8月13日加用胰岛素控制血糖;贝前列素钠片改善循环;行超声水刀治疗。8月16日查肾功能:SCr 91.35μmol·L⁻¹,估算eGFR 57.26ml·(min·1.73m²)⁻¹。8月17日上午10时行CTA检查,使用碘美普尔注射液(Patheon Italia S.p.A,批号:MP0560A)100ml,iv,立即,急速(st)辅助造影,造影后立即予0.9%氯化钠注射液500ml,ivd,st水化。下午4时左右第二次水化时,患者出现呼吸困难、喘息等不适症状,考虑心功能不全,遂停止水化,予吸氧、半卧位休息;呋塞米10mg,iv,st。8月18日生化检查:SCr 142μmol·L⁻¹,eGFR 31.15ml·(min·1.73m²)⁻¹,考虑为碘美普尔导致肾功能损伤。8月23日复查肾功能:SCr 241μmol·L⁻¹,eGFR 16.43ml·(min·1.73m²)⁻¹,肾功能指标持续下降。8月24日傍晚,患者出现神经症状,表现为手足不自主震颤,无头晕头痛,无恶心呕吐,无四肢感觉异常及运动障碍,无肌痉挛。精神可,对答切题,四肢肌力3级、病理征阴性。头部CT检查未见明显异常,考虑为肾功能损伤导致头孢他啶药物蓄积引起的不良反应,立即停用头孢他啶。8月26日患者震颤有好转。但由于心功能、肾功能进一步受损,向家属交待病情后,家属放弃治疗要求出院,于8月27日出院,出院时仍有轻微的上肢震颤。

患者住院期间用药情况见表1。

表1 患者住院期间用药情况

目的	药物以及用法用量	用药时间
控制血糖	利格列汀片 5mg qd	d1~d15
	甘精胰岛素注射液, 每晚睡前1次根据血糖调整	d2~d15
改善循环	赖脯胰岛素注射液, 三餐前根据血糖调整	d2~d15
	贝前列素钠片 40μg bid	d2~d15
减轻疼痛	普瑞巴林胶囊 75mg bid	d1~d15
营养神经	甲钴胺注射液 1mg, iv, qd	d1~d15
抗感染	注射用头孢他啶 2.0g q12h	d2~d12

基金项目:中国药学会科技开发中心项目(编号:HX20210332);四川省干部保健课题(编号:川干研2020-111);四川大学华西医院临床研究孵化项目(编号:2018HXFH048)

通信作者:苏娜 Tel:(028)85422965 E-mail:zoya159@163.com

2 讨论

该患者住院期间使用的药品中,除碘美普尔注射液和注射用头孢他啶外,其余均使用多次,而患者使用注射用头孢他啶 5 d 后肾功能指标未下降,在使用碘美普尔注射液后 24 h 内出现了肾功能损伤,具有时间相关性;故可排除联用药品导致的肾功能损伤;患者否认药物和食物过敏史;停用碘美普尔注射液后肾功能指标持续降低;且患者未再次使用该药品。根据我国药品不良反应关联性评价方法判断标准^[1],判断碘美普尔与患者肾功能损伤的关联性为“可能”。

对比剂肾病(CIN)定义为使用造影剂 3 d 内新近出现的或原有肾功能障碍症状加重(SCr 浓度相比于基线升高 $\geq 25\%$ 或绝对值升高 $\geq 44.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$),同时需要排除其他因素导致的肾功能障碍^[2]。CIN 的危险因素包括:原有肾功能不全、糖尿病、收缩性心力衰竭、有效血容量不足等^[2]。研究表明造影剂肾毒性:高渗>低渗>等渗,离子型>非离子型^[3-5]。所以推荐 CIN 高危患者使用非离子型等渗造影剂。CIN 尚无有效治疗方法,只能预防。最有效的预防措施是通过增加肾血流量降低对比剂在肾脏停留的时间,即水化治疗^[6-9]。该患者入院时肾功能指标下降,存在多项 CIN 危险因素,且患者造影前未水化预防,CTA 后进行水化又出现呼吸困难、喘息等心功能不全症状,不规范的水化治疗可能是引起患者肾功能损伤的原因之一。

此后患者又出现四肢不自主颤动,考虑患者既往无脑部创伤、无癫痫以及精神病史;出现震颤前无新加或停用药物,怀疑为肾功能损伤导致的药物蓄积;患者使用的可能导致震颤的药品包括普瑞巴林和头孢他啶;停用头孢他啶(未停用普瑞巴林)后震颤逐渐减轻;且患者未再次使用该药品。根据我国药品不良反应关联性评价方法判断标准^[1],判断头孢他啶与患者四肢颤动的关联性为“很可能”。

普瑞巴林血浆和肾脏清除率均与肌酐清除率有直接比例关系^[10]。但本例患者使用普瑞巴林的剂量并未超过说明书对肾功能不全患者的最大推荐剂量($150 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$),所以普瑞巴林蓄积的可能性较低。并且回顾性研究指出,普瑞巴林过量所致不良反应最多是嗜睡、意识混乱和头晕等神经精神类不良反应,震颤较为少见^[11]。而头孢他啶说明书中明确提出,静脉给药后 24 h 内以原形自尿中排出约 80%~90%,如果没有严格根据肾功能调整剂量,可能有神经后遗症的相关报道,包括震颤、肌阵挛、惊厥、脑病等。文献报道头孢他啶神经系统不良反应多发生于老年、肾功能不正常的患者,老年患者血清半衰期延长,清除率降低,曲线下面积增大,药物更容易蓄积^[12-14]。在 16 例使用头孢他啶出现中枢神经系统表现的老年肾功能不全患者中,有 14 例表现为四肢不自主颤抖,表明头孢他啶蓄积引起震颤较为多见^[15,16]。

本例病例提示医师以及药师在临床使用造影剂的过程

中,需要注意造影剂对肾功能的影响,使用造影剂前后应该按照指南推荐水化治疗;选用造影剂时尽量选用非离子型等渗造影剂,同时减少造影剂用量。使用造影剂后避免合并使用有肾毒性的药物,或选用肾毒性更轻的药物;并且积极监护患者用药过程中的肾功能变化情况。当患者出现肾功能损伤时严格按照说明书规定,根据患者肾功能变化调整药物剂量,避免药物蓄积产生不良反应。另外,近年来 β 内酰胺类药物关于神经系统不良反应的报道日益增多,因此在肾功能不全、有癫痫病史的患者中尽量避免使用,如果必须使用需严格调整剂量,严格监护。

参 考 文 献

- 1 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测手册[S]. 2012
- 2 Li JH, He NS. Prevention of iodinated contrast-induced nephropathy[J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(23):4079-4082
- 3 Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: a comparison of lower-osmolality and conventional high-osmolality contrast media [J]. AJR Am J Roentgenol, 1991, 157(1):59-65
- 4 Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, et al. Contrast nephrotoxicity: A randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent[J]. N Engl J Med, 1989, 320(3):149-153
- 5 中华医学会放射学分会对比剂安全使用工作组. 碘对比剂使用指南(第 2 版) [J]. 中华医学杂志, 2014, 94(43):3363-3369
- 6 Swapnil H, Knoll GA, Kayibanda JF, et al. Oral salt and water versus intravenous saline for the prevention of acute kidney injury following contrast-enhanced computed tomography: Study protocol for a pilot randomized trial[J]. Can J Kidney Health Dis, 2015, 16(2):2-10
- 7 Barlak A, Akar H, Yenicieroglu Y, et al. Effect of sodium bicarbonate in an experimental model of radiocontrast nephropathy[J]. Ren Fail, 2010, 32(8):992-999
- 8 Habib M, Hillis A, Hammad A. N-acetylcysteine and/or ascorbic acid versus placebo to prevent contrast-induced nephropathy in patients undergoing elective cardiac catheterization: The NAPCIN trial; A single-center, prospective, randomized trial [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2016, 27(1):55-61
- 9 Wu H, Li D, Fang M, et al. Meta-analysis of short-term high versus low doses of atorvastatin preventing contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography/percutaneous coronary intervention [J]. J Clin Pharmacol, 2015, 55(2):123-131
- 10 杨月明. 普瑞巴林的临床应用与不良反应[J]. 中国新

药杂志, 2012, 21(13): 1567-1570

- 11 魁学梅, 严雯, 秦启杰, 等. 普瑞巴林胶囊致嗜睡、共济失调、失语 1 例[J]. 中国药师, 2018, 21(9): 1631-1632
- 12 Elsayed M, Zeiss R, Gahr M, et al. Intranasal pregabalin administration: A review of the literature and the worldwide spontaneous reporting system of adverse drug reactions[J]. Brain Sci, 2019, 9(11): 322-324
- 13 苗会青, 张海防. 头孢他啶神经系统不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(7): 442-443
- 14 施耀国, 张菁, 郁继诚, 等. 头孢唑林和头孢他啶在老年人中的药物动力学研究[J]. 中国抗生素杂志, 1996, 21(1): 32-35
- 15 盛平, 黄文硕. 头孢他啶致老年肾功能不全患者的中枢神经系统不良反应分析[J]. 中国实用医药, 2007, 2(6): 46-47
- 16 梁鸿卿, 邹荣. 头孢他啶致终末期肾衰病人精神障碍 8 例[J]. 中国药师, 2005, 8(4): 329-330

(2021-02-09 收稿 2021-05-06 修回)

布洛芬致儿童中毒性表皮坏死松解症 1 例

杜玉娟 赵姓慧 杨宏昕

(内蒙古自治区人民医院药学区 呼和浩特 010010)

关键词 布洛芬; 中毒性表皮坏死松解症; 儿童; 药品不良反应; 病例报告

中图分类号: R971⁺. 1 **文献标识码**: B

文章编号: 1005-0698(2021)08-0569-03

DOI: 10. 19960/j. cnki. issn1005-0698. 2021. 08. 015

1 病例资料

患者, 女, 6 岁, 因“右耳痛伴发热 4 d, 皮疹 1 d”于 2019 年 11 月 12 日 10:00 入院。患儿 2019 年 10 月 5 日因双眼红、分泌物增多 2 d 就诊于眼科门诊, 诊断为双眼结膜炎, 给予左氧氟沙星滴眼液每次两滴, 每日 6 次滴眼, 3 d 后好转停药。11 月 9 日上午, 患儿无明显诱因出现右耳疼痛, 就诊于我院耳鼻喉科门诊, 查体示右侧鼓膜充血, 鼻黏膜充血, 咽后壁可见脓涕, 诊断为中耳炎, 给予孟鲁司特钠咀嚼片 4 mg, po, qd, 鼻渊通窍颗粒 7.5 g, po, tid, 氯霉素醋酸泼尼松龙滴眼液 0.1 ml, 滴耳, tid, 耳痛缓解。当日下午患儿出现发热, 体温最高 39.4℃, 家中自行服用布洛芬颗粒(石药集团欧意

药业有限公司, 批号不详, 规格: 0.1 g/袋) 0.1 g, po, qid; 头孢克肟颗粒(广州白云山医药集团股份有限公司, 批号不详, 规格: 50 mg/袋) 50 mg, po, bid, 体温可降至正常, 但仍反复发热。11 月 11 日下午, 患儿躯干部出现散在皮疹, 来我院门诊就诊。血常规: WBC $12.87 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 75.50%, L 15.00%, C 反应蛋白 $22.87 \text{ mg} \cdot L^{-1}$; 胸片示: 双肺下野纹理增强, 诊断支气管肺炎。医嘱停用所有自用药物, 给予注射用头孢米诺钠 2 g, ivd, qd; 热毒宁注射液 10 ml, ivd, qd; 地塞米松磷酸钠注射液 2.5 mg(临时), 当晚患儿皮疹增多, 伴痒感, 遍布全身。11 月 12 日早晨, 患儿全身红色皮疹, 大小形状不一, 球结膜充血, 口唇破溃、出血, 扁桃体充血, 收住入院。给予注射用阿奇霉素 0.2 g, ivd, bid; 葡萄糖酸钙氯化钠注射液 100 ml, ivd; 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg, ivd 治疗。11 月 13 日 11:00, 患儿皮疹逐渐加重, 呈多形性红斑样, 顶端有疱疹, 部分破溃, 触痛明显, 伴发热, 体温 39℃, 球结膜充血, 双眼黄色脓性分泌物, 口唇黏膜、外阴糜烂。血常规: WBC $13.55 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 90.70%, L 6.40%, C 反应蛋白 $16.54 \text{ mg} \cdot L^{-1}$, 红细胞沉降率 $18.0 \text{ mm} \cdot h^{-1}$, 降钙素原 $0.28 \text{ ng} \cdot ml^{-1}$; 口腔分泌物及血培养示无细菌生长。给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 60 mg, ivd, qd, 硫酸庆大霉素注射液 16 万 u 临时外阴冷敷, 地塞米松磷酸钠注射液 10 mg 临时外阴冷敷, 制霉菌素片 150 万 U 漱口 bid, 盐酸利多卡因注射液 5 ml 漱口, 地塞米松磷酸钠注射液 1 ml 漱口, 炉甘石洗剂外擦 tid, 妥布霉素滴眼液 2 滴, 滴眼, q4h, 红霉素眼膏涂抹眼睑 bid, 小牛血去蛋白提取物眼用凝胶涂抹眼睑 tid, 冻干静注人免疫球蛋白 10 g ivd 治疗。当日下午 15:00, 实验室检查: AST $47.6 \text{ U} \cdot L^{-1}$, 天门冬线粒体同工酶 $27.59 \text{ U} \cdot L^{-1}$, 乳酸脱氢酶 $617 \text{ U} \cdot L^{-1}$, α -羟丁酸脱氢酶 $413 \text{ U} \cdot L^{-1}$, 肌酸激酶 $176 \text{ U} \cdot L^{-1}$, 肌酸激酶同工酶(CK-MB) $250.9 \text{ U} \cdot L^{-1}$ 。因患儿病情进展快, 转往北京儿童医院重症医学科继续治疗, 诊断为中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)。经过 16 d 治疗患儿病情稳定, 全身受损的皮肤及黏膜基本愈合, 后转至普通病房继续治疗, 于 2019 年 12 月 6 日病情平稳出院。

2 讨论

本例患儿临床诊断为 TEN。TEN 是一种罕见的威胁生命的典型药物诱导的皮肤黏膜疾病^[1], 起病急、进展迅速, 临床表现为发热、不适、厌食、咽炎、头痛等前驱症状, 持续 2~3 d, 甚者可达 10~11 d。黏膜病变通常先于皮肤病变。通常累及两层黏膜, 最常见的是结膜和口腔黏膜^[2], 而表皮剥脱面积可占到体表面积 30% 以上^[3]。该患儿 2019 年 11 月 9 日出现右耳痛, 其右侧鼓膜、鼻黏膜充血, 咽后壁见脓涕, 随