

# 盐酸多柔比星脂质体注射液致腰背部痉挛性疼痛的过敏反应 1 例

孙晓利<sup>1</sup> 白万军<sup>2</sup> 刘红<sup>1</sup> 冯锐<sup>1</sup> 杜文力<sup>1</sup>

(1. 河北医科大学第四医院药学部 石家庄 050011;

2. 河北省人民医院药学部)

**关键词** 盐酸多柔比星脂质体注射液;腰背部疼痛;过敏反应;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(2022)04-0287-02

**DOI**:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.04.012

## 1 病例资料

患者,女,58岁,因左乳肿物1月余于2021年5月14日入院。患者否认输血史,否认药物或食物过敏史,否认高血压,糖尿病及冠心病病史。入院检查:T 36.5℃,P 75次/min,R 17次/min,BP 170/100 mmHg;精神状况正常。左乳头凹陷,后方可触及一大约5.0 cm×4.0 cm肿物,质硬,边界不清,表面规整,活动度良好。病理切片示:左乳肿物,乳腺浸润性癌伴钙化;左腋下淋巴结,纤维组织中可见癌浸润。免疫组化结果符合乳腺浸润性微乳头状癌诊断标准。临床诊断:左乳癌(T2N1M0)ⅡB期。5月17日在全身麻醉下行左乳癌改良根治术,手术过程顺利。7月2日化疗前血常规检查:WBC  $6.31 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,N  $3.69 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,L  $2.17 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。排除化疗禁忌后,在局麻下行经外周中心静脉导管置入术。7月4日给予盐酸多柔比星脂质体注射液(石药集团欧意药业有限公司,批号:691210503)60 mg+注射用环磷酰胺(Baxter Oncology GmbH,批号 0L430A)1 g化疗方案。化疗前给予盐酸帕洛诺司琼0.25 mg iv止吐,注射用二氯醋酸二异丙胺葡萄糖酸钠(二氯醋酸二异丙胺 80 mg、葡萄糖酸钠 76 mg)+0.9%氯化钠注射液 100 ml, ivd, qd 护肝;注射用盐酸罗沙替丁醋酸酯 75 mg+0.9%氯化钠注射液 100 ml, ivd, bid 抑酸,以及常规抗过敏治疗。10:46 给予第一组盐酸多柔比星脂质体注射液 20 mg+5%葡萄糖注射液 250 ml, ivd(滴速:15~20 滴/min)。10:52 患者突发腰背部疼痛,且为持续性痉挛性疼痛,不向周围放射,无恶心呕吐等不适。查生命体征平稳,腰背部无明显压痛、叩击痛。考虑

药品不良反应不除外,即刻减慢滴速,给予盐酸曲马多注射液 100 mg im 对症止痛治疗后,患者疼痛缓解,直至输完第一组盐酸多柔比星脂质体注射液。13:46 患者继续输注第二组盐酸多柔比星脂质体注射液 40 mg+5%葡萄糖注射液 250 ml, ivd(滴速:15~20 滴/min)时,出现心慌、胸闷、无力伴大汗,但未出现腰背部疼痛或痉挛等症状。体检:P 107次/min,R 20次/min,BP 120/78 mmHg,指脉氧饱和度 93%;双肺呼吸音粗,可闻及明显干湿性啰音;心律齐,各瓣膜听诊区未闻及杂音。考虑不除外盐酸多柔比星脂质体注射液过敏反应,立即停用盐酸多柔比星脂质体注射液,给予地塞米松磷酸钠注射液 5 mg iv,苯海拉明 20 mg im 抗过敏治疗;加强生命体征与血氧饱和度监测。13:56 患者生命体征平稳,症状明显好转。后续治疗中未再使用盐酸多柔比星脂质体注射液,改为注射用盐酸表柔比星 170 mg 化疗,患者没有再出现上述不良反应症状。

## 2 讨论

根据国家药品不良反应监测中心《药品不良反应报告和监测工作手册》中药品不良反应报告与评价的相关标准<sup>[1]</sup>进行关联性分析:(1)该患者输注盐酸多柔比星脂质体注射液的给药速度为 15~20 滴/min,输注 6 min 约输入 10 ml 后,患者随即出现持续性痉挛性腰背部疼痛,用药与不良反应存在合理的时间相关性;(2)减慢给药速度,给予曲马多止痛后疼痛症状缓解;(3)该不良反应与文献<sup>[2]</sup>报道盐酸多柔比星脂质体注射液引起腰痛反应类似;(4)继续输注第二组盐酸多柔比星脂质体注射液,再次出现不良反应表现为心慌、胸闷、无力伴大汗等过敏反应症状;(5)停用盐酸多柔比星脂质体注射液,给予抗过敏治疗后患者症状明显好转;(6)患者出现的腰背部疼痛和过敏反应不能用原发疾病乳腺癌解释,既往也无食物或药物过敏史,静脉药物使用过程中未出现过敏反应,虽然并用药品中注射用二氯醋酸二异丙胺葡萄糖酸钠有致腰背部剧痛的文献报道<sup>[3]</sup>,但该患者住院期间长期使用这些并用药品,后期继续使用也无不适症状,其他药品也未见有类似不良反应报道,故可以排除疾病、并用药品等因素的影响。因此,患者腰背部疼痛及过敏反应与使用盐酸多柔比星脂质体注射液的关联性为“很可能”。

盐酸多柔比星脂质体注射液以脂质体外壳包载多柔比星,外层再经聚乙二醇长链分子修饰,能够逃避体内血浆蛋白调理素及单核巨噬细胞等的识别,延长药物在体内的循环时间<sup>[4]</sup>。虽然盐酸多柔比星脂质体注射液在心脏毒性、白细胞减少、恶心呕吐、感染、便秘、脱发等不良反应的发生显著少于其非脂质体制剂<sup>[5]</sup>,但由于脂质体会改变药物的组织分

基金项目:河北省 2015 年度医学科学研究重点课题计划项目(编号:20150333)

通信作者:杜文力 Tel:(0311)86095557 E-mail:duwenli@medmail.com.cn

布,继而产生手足综合征、口腔黏膜炎、骨髓抑制、过敏性休克等新的不良反应<sup>[6,7]</sup>。聚乙二醇脂质体的亲水性涂层有利于药物通过汗液排泄,导致药物在小汗腺导管中蓄积,角质层又可作为储存库将药物储存,导致药物浓度升高,从而容易诱发自由基产生,而过多自由基可降低皮肤的抗氧化能力,从而导致手足综合征的发生,严重的皮肤(如脱皮、水疱、出血、水肿或角化过度),同时出现剧烈疼痛等症状,自理能力受限<sup>[8]</sup>。文献报道输注盐酸多柔比星脂质体注射液后1 h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<sup>[9]</sup>,此类症状可能是由IgE免疫球蛋白介导的I型超敏反应引起。

本例患者使用盐酸多柔比星脂质体注射液出现腰背部疼痛且为持续性痉挛性疼痛,此类不良反应报道较少见。腰背部疼痛往往是由于椎体及脊神经根遭到损伤引起,当脊神经后支发生急性损伤时,诱发脊神经后支发生异常电位从而导致其支配的骶棘肌异常收缩,临床表现为痉挛性腰背痛,患者往往表现为急性剧烈腰背疼痛,严重时发生腰背抽搐痉挛<sup>[10]</sup>。针对腰背疼痛,曲马多单用能给亚急性腰背痛患者提供有效镇痛<sup>[11]</sup>。本例患者输注盐酸多柔比星脂质体注射液10 ml时发生腰背疼痛,对症处理后继续用药直至输完第一组药液,继续输注第二组药液时,再次出现心慌、胸闷、无力伴大汗等过敏反应。盐酸多柔比星脂质体注射液在用药第1个周期中,易发生一种速发型过敏反应,发生率约为10%,表现为潮红、气短、面部水肿、头痛、寒战、背痛、血压异常、眩晕恶心等<sup>[12]</sup>,停止输液或减慢输液速度通常可缓解过敏反应,无需后续处理,但是同时也应警惕盐酸多柔比星脂质体注射液会出现过敏性休克<sup>[13]</sup>甚至心脏骤停<sup>[14]</sup>等严重不良反应。

本例不良反应病例提示,对易引起过敏反应的药物如盐酸多柔比星脂质体注射液,可先配置一组小剂量进行过敏试验,在滴注过程中注意观察患者体征,如无不良反应,再将剩余剂量药物溶于适宜载体中继续给药<sup>[15]</sup>,且药液宜现用现配。首次输注前使用抗过敏联合标准疗法(抗组胺药、糖皮质激素、肾上腺素、支气管扩张药)等是预防和治疗过敏反应的有效措施<sup>[16]</sup>。其次,在输注过程中,应密切观察,严格控制输注速度,首次滴注时输注速度放慢,以6~8滴/min为宜,若半小时内无不适症状则逐渐提高滴速至15~20滴/min,对于任何不良反应做到早发现、早处理,并积极对症处理。

## 参 考 文 献

1 国家食品药品监督管理总局药品安全监督司,国家药品不良反应中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[S].

- 2012;46
- 刘思,郭代红,孔祥豪,等. 2665例多柔比星脂质体用药人群的严重超敏反应自动监测研究[J]. 中国药物应用与监测,2021,18(1):35-40
  - 焦岳玲,王晓锋,地里夏提·白克力,等. 复方二氯醋酸二异丙胺注射液致腰背部剧[J]. 中国现代应用药学,2013,30(7):804
  - 张琪,张萌萌,翟所迪. 盐酸多柔比星脂质体注射液用于多种肿瘤治疗的卫生技术评估[J]. 中国新药杂志,2019,28(9):1145-1152
  - 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用事件评价[J]. 中国新药杂志,2013,22(9):1100-1108
  - 赵亚男,韩冷,周迪,等. 注射用多柔比星脂质体致过敏性休克二例[J]. 药学服务与研究,2019,19(5):397-399
  - 中国医师协会肿瘤医师分会乳腺癌学组. 聚乙二醇化脂质体多柔比星不良反应管理中国专家共识(2020版)[J]. 中华肿瘤杂志,2020,42(8):617-623
  - 周香珍,李京泰,任少琳,等. 盐酸多柔比星脂质体注射液联合注射用紫杉醇(白蛋白结合型)致严重皮肤损害1例分析[J]. 中国药物警戒,2021,18(3):280-283
  - 金鑫,徐艳娇. 多柔比星脂质体致胸闷荨麻疹过敏反应1例[J]. 药物流行病学杂志,2019,28(1):63-64
  - 谭小云,蒲涛,刘计鲁,等. 胸腰椎后路内固定术后腰背部急性痉挛性疼痛临床分析[J]. 现代实用医学,2015,27(9):1180-1182
  - 王春光,徐建国. 氨酚曲马多用于疼痛治疗的现状[J]. 临床麻醉学杂志 2007,23(12):1043-1045
  - 中华医学会妇科肿瘤学分会. 妇科恶性肿瘤聚乙二醇化脂质体多柔比星临床应用专家共识[J]. 现代妇产科进展,2020,29(7):481-488
  - 毛丽超,张越,闫荟羽,等. 盐酸多柔比星脂质体注射液致过敏性休克并脑死亡[J]. 药物不良反应杂志,2019,21(4):301-302
  - 毛敏,廖明燕,毛建,等. 多柔比星脂质体致心脏骤停1例[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(22):2357-2358
  - 孙晓利,白万军,郑颖,等. 我院静脉药物配置中心抗肿瘤药物使用的合理性分析[J]. 中国药物应用与监测,2020,17(5):337-340
  - Chan A, Shih V, Tham CK. Liposomal doxorubicin-associated acute hypersensitivity despite appropriate preventive measures[J]. Oncol Pharm Pract,2007,13(2):105-107

(2021-10-29 收稿 2022-02-18 修回)