

药品制备工艺复杂,其主要成分 GM1 需经提取、水解等多种程序,可能会残留多种蛋白质及有机杂质^[5],这些杂质伴随药物进入机体后诱发变态反应性结膜炎;③该患者首次使用本品,可能对药物比较敏感,耐受性较差,当药物被机体吸收后,易导致不良反应。

本文报道 1 例复方脑肽节苷脂注射液致变态反应性结膜炎案例,旨在提醒临床:复方脑肽节苷脂注射液可引起变态反应性结膜炎,使用时应严格遵循药品说明书中的适应证及用法用量。临床医师及护师在用药过程中应加强用药监护,保障患者的用药安全;一旦眼部出现异常症状应立刻停止用药并积极对症治疗。当变态反应性结膜炎发生时,通常给予激素、抗过敏药物及其他药物对症治疗。药师在调配药品过程中,应主动提醒患者用药后,应密切观察,若出现异常,积极就医,避免出现严重后果。

参 考 文 献

- 1 郑飞跃,吴燕,饶跃峰,等. 诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(8):650-652
- 2 杨华,魏金,王嘉仝,等. 药品不良反应/事件报告评价方法研究[J]. 中国药物警戒, 2009, 6(10):581-584
- 3 钟慧,秦虹,王慧娟,等. 过敏性结膜炎研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(9):213-216
- 4 梁俊,王启斌,董永成. 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液致双眼结膜炎 1 例[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(1):58
- 5 刘晓东,代贵江,李小圆. 单唾液酸四己糖神经节苷脂提取工艺的研究[J]. 中国医学工程, 2011, 19(3):137-138
(2021-11-24 收稿 2022-01-22 修回)

那屈肝素钙注射液致 惊厥 1 例

王巍嵩¹ 朱贵贵²

[1. 内蒙古医科大学附属医院药剂部 呼和浩特 010050;
2. 内蒙古医科大学附属人民医院(内蒙古自治区肿瘤医院)
药剂科]

关键词 那屈肝素钙注射液;惊厥;药品不良反应;
病例报告

中图分类号:R973+.2 **文献标识码:**B

文章编号:1005-0698(2022)07-0498-02

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.07.013

1 病例资料

患者,男,76岁,体重 80 kg,体重指数(BMI)27.78 kg·

m⁻²;患者既往高血压病史十余年,使用替米沙坦片 80 mg, po, qd, 血压控制尚可;糖尿病病史 9 年,使用二甲双胍片 1.0 g, po, bid, 血糖控制尚可。否认食物、药物过敏史。2021 年 10 月 20 日因“诊断左髌部恶性纤维细胞瘤 8 天”入院。患者 2 个月前体检时发现左髌部软组织肿物,此后进行性增大,由 1.5 cm×2 cm 增大至 3.0 cm×4.0 cm,压痛明显。遂就诊于当地医院,手术病理切片为“恶性纤维细胞瘤”。为求进一步诊治,就诊于内蒙古自治区肿瘤医院。入院体检:T 36.3℃, P 72 次/min, R 19 次/min, BP 128/70 mmHg;患者神志清楚,言语流利,心肺未见异常;腹平软,未及压痛、反跳痛,肝脾肋下未触及;脊柱、四肢活动未见异常,生理反射存在,病理反射未引出;患者跛行步入病室,左髌部见一手术疤痕,未拆线,余无异常。入院后阳性辅助检查(髌关节 MRI 增强提示):左髌部皮下软组织见长条状 T₁ 长 T₂ 信号,其内可见条状 T₂W₁ 更高信号,增强后显不均匀强化,边缘毛糙。其内可见无强化区,病灶长约 7.0cm,与阔筋膜张肌及股外侧肌紧密贴邻,分界欠清。左侧髌部皮下软组织术后改变。入院诊断:①左髌部恶性纤维细胞瘤;②高血压病 2 级(极高危);③2 型糖尿病。

考虑外院切除不彻底,2021 年 10 月 25 日在腰硬联合麻醉下行扩大切除术,手术顺利。术后给予注射用头孢呋辛钠 1.5 g+0.9%氯化钠注射液 150 ml, ivd, q8h 抗感染;依诺肝素钠注射液 4 000 IU, ih, qd 抗凝对症治疗。10 月 30 日停用头孢呋辛钠。11 月 2 日因依诺肝素钠注射液缺货,更换为那屈肝素钙注射液(南京健友生化制药股份有限公司,批号:A42206E,规格:4100IU/0.4ml)4 100 IU ih。患者皮下注射那屈肝素钙注射液约 2 min,突发四肢及躯体肌肉剧烈震颤,伴突发意识模糊;全身强直,继而四肢发生阵挛性抽搐,呼吸不规则,大小便失禁;嘴唇发绀伴大汗;瞳孔散大,对光反射消失或迟钝、病理反射阳性。考虑那屈肝素钙注射液所致惊厥样急性毒性反应,立即给予口腔保护、吸氧(2 L·min⁻¹),心电监测:T 36.5℃, HR 200 次/min, BP 160/90 mmHg, 氧饱和度(SO₂73%),测指尖血糖 6.1 mmol·L⁻¹。给予注射用甲泼尼龙琥珀酸 80 mg+0.9%氯化钠注射液 150 ml ivd;葡萄糖酸钙注射液 3.0 g+0.9%氯化钠注射液 150 ml ivd;复方甘草酸苷注射液 100 ml+0.9%氯化钠注射液 150 ml ivd。15 min 后心电监护示:HR 110~200 次/min,律齐, BP 160/90 mmHg, SO₂ 96%,患者惊厥症状逐渐缓解,30 min 后症状消失。体检:T 36.5℃, HR 90 次/min, BP130/75 mmHg, SO₂ 98%。约 2 h 后患者精神转佳,脐周注射那屈肝素钙注射液的部位未见异常。11 月 4 日,术后 10 d 患者手术切口愈合理想,无红肿、无渗出,拆线出院。期间未再使用那屈肝素钙注射液,上述不良反应未再出现。

2 讨论

不良反应(ADR)与可疑药物的关联性分析:①该 ADR

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(编号:2020MS08107)

通信作者:朱贵贵 Tel:13664068053 E-mail:btzhubenben@163.com

发生时间为皮下注射那屈肝素钙注射液约 2 min 左右,用药与发生时间存在合理的时间关系;②患者发生惊厥时未使用其他药品,患者既往疾病高血压、糖尿病及原发疾病均不会导致上述 ADR 发生,故可以排除并用药品和疾病等因素的影响;③该不良反应在药品说明书中未提及,亦未见同类文献报道;④停药后患者 ADR 症状有所缓解,予以相应急救措施后,患者症状进一步减轻;⑤患者停药后未影响疾病诊治。依据我国药品不良反应关联性评价标准^[1],那屈肝素钙注射液与药品不良反应关联性评价为“很可能”。采用 Naranjo 评估量表^[2]对不良反应与可疑药物进行评估,评分为 6 分,判断为“很可能”。说明发生惊厥很可能是那屈肝素钙注射液引起。

目前国内外在临床上应用的低分子肝素有那屈肝素钙、依诺肝素钠、达肝素钠等。这类药物通过作用于 II a 因子和 X a 因子等凝血因子发挥良好的抗凝作用,临床上主要用于静脉血栓栓塞的预防、治疗及动脉血栓栓塞症。那屈肝素钙注射液药品说明书记载的不良反应包括血液淋巴系统异常、免疫系统异常、代谢和营养异常。检索 PubMed、CNKI 和 WanFang Data 等中英文文献数据库,截至 2022 年 3 月收录的那屈肝素钙不良反应较少,主要有肝酶升高^[3]、血小板增多^[4,5]和血小板减少^[6]、局部皮肤坏死^[7],但未见引起惊厥的相关报道。

本例患者皮下首次注射那屈肝素钙注射液,1~2 min 后发生惊厥样反应,经抗过敏治疗逐渐缓解。惊厥是临床最常见、最严重的神经症状之一,常表现为四肢和面部肌肉抽动,伴有双侧眼球上翻、凝视或斜视、神志不清,有时伴有口吐白沫或嘴角抽动、呼吸暂停、面色青紫等。发作时间多在 3~5 min 内。惊厥是疾病严重的临床征象,或是某些疾病(癫痫、高热惊厥、低钙血症等)、化学药品(一叶秋碱、土的宁等)导致的主要表现^[8]。关于药品引起的惊厥,文献报道氟尿嘧啶和头孢吡肟联合使用可加重早发惊厥性癫痫发作,推测其诱因可能是抗菌药物通过血脑屏障渗透所致^[9];利多卡因在局部给药后引起的惊厥可能是由于其血浆蛋白结合率高,吸收入血后以较高的血药浓度通过血脑屏障所致^[10]。本病例皮下注射那屈肝素钙注射液是患者发生惊厥前后的唯一改变因素,推测那屈肝素钙注射液引起的惊厥可能是皮下给药速度快,皮下血药浓度快速升高,超量吸收的那屈肝素钙注射液通过血脑屏障引发类似惊厥样急性毒性反应,但具体机制仍不明确,有待进一步研究。

那屈肝素钙注射液导致该 ADR 的预防和治疗原则:(1)严格按照适应证用药:根据《中国肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗专家指南(2015 版)》^[11]、《中国普外科围手术期血栓预防与管理指南(2018 版)》^[12]和《肿瘤相关静脉血栓预防与治疗指南(2019 版)》^[13],患者此次入院无化疗计划,Khorana 评分为 0 分(低风险),Caprini 评分 7 分(年龄 3 分,体重指数 1 分,恶性肿瘤 2 分,需要卧床休息 1 分,属于高危风险),同时不伴高出血风险,推荐的预防建议为使用机械预防同时给予低分子肝素、普通肝素抗凝 7~10d。但

患者术后第 2 天可下床活动,第 4 天可自主下床活动,不需长时间抗凝,应及时停药,避免出现药品不良反应。(2)用药前应详细询问患者药物、食物过敏史。(3)应熟练掌握适应证、药理作用、使用方法、不良反应及禁忌证,在使用前预估可能发生的不良反应。(4)对于过敏人群应在密切监护下使用,在用药过程中加强用药监测,提高用药安全。一旦出现上述神经系统症状时,立即停用可疑药品。注意维护呼吸道通畅,防止误吸,实施人工辅助呼吸,充分供氧,同时给予心电监测。(5)抗过敏治疗。如使用糖皮质激素、甘草酸苷制剂、葡萄糖酸钙注射液等,必要时给予巴比妥类、水合氯醛和地西洋等抗惊厥药品对症处理。

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[S]. 2016:9
- 2 刘敏,李忠东. 实例探讨药品引起 SJS 或 TEN 的评分方法—Naranjo 评分与 ALDEN 评分比较[J]. 中国药品应用与监测, 2014, 1(4):247-249
- 3 毕婷婷,邱小雯,盛飞凤,等. 那屈肝素钙引起多例转氨酶升高原因分析及干预[J]. 国际医药卫生导报, 2021, 27(11):1698-1700
- 4 赵飘飘,王欣,方飞美. 那屈肝素钙致血小板增多症[J]. 药品不良反应杂志, 2021, 23(3):150-151
- 5 Perbet S, Trouiller P, Paugam-Burtz C, et al. Nadroparin-induced skin necrosis then thrombocytosis in intensive care unit: difficulty in diagnosis[J]. Ann Fr Anesth Reanim, 2007, 26(9):791-794
- 6 史成梅,贾东林,李子剑. 那屈肝素钙相关血小板减少[J]. 药品不良反应杂志, 2012, 14(3):184-186
- 7 Simonetta G, Canio M, Daniela M, et al. Iatrogenic calcinosis cutis following nadroparin injection[J]. Int J Dermatol, 2005, 44(10):855-857
- 8 颜梅,戴体俊. 吸入麻醉药抗药物性惊厥的实验研究[J]. 徐州医学院学报, 2003(5):377-379
- 9 Suemaru K, Yoshikawa M, Aso H, et al. 5-Fluorouracil exacerbates cefepime-induced convulsions in pentylenetetrazol-kindled mice[J]. Epilepsy Res, 2019, 157:106195
- 10 施晓琼,韩小江,朱元奉,等. 利多卡因局部麻醉致惊厥一例[J]. 海军医学杂志, 2015, 36(3):275-276
- 11 中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤与血栓专家共识委员会. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症的预防与治疗中国专家指南(2015 版)[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(20):979-991
- 12 中华医学会外科学分会. 中国普通外科围手术期血栓预防与管理指南[J]. 中华外科杂志, 2016, 54(5):321-327
- 13 中国临床肿瘤学会肿瘤与血栓专家委员会. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗指南(2019 版)[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 13(46):653-660

(2022-01-12 收稿 2022-04-20 修回)