

鞘内注射甲氨喋呤引起头痛、发热 9 例

张慧芬¹, 张炯炯², 邴柏平¹ (1. 浙江大学医学院附属儿童医院, 杭州 310003; 2. 浙江医学高等专科学校, 杭州 310053)

中图分类号: R969.3

文献标识码: B

文章编号: 1007-7693(2006)07-0710-01

甲氨喋呤(MTX)、阿糖胞苷(Ara-C)、地塞米松(Dex)三联鞘内注射治疗,是预防和治疗中枢神经性白血病(CNSL)的主要方法。我院 5mg MTX 一直使用上海华联制药有限公司生产的制剂,头痛、发热等不良反应罕有发生。但 2005 年 6 月 22 日,我院第一天使用该公司生产的批号为 050308C 的 5mgMTX 鞘内注射后,8 名患儿均出现头痛、发热、呕吐等不良反应,7 月 2 日再次使用 2 例,又有 1 例发现类似不良反应,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

9 名均为急性淋巴细胞白血病患者,门诊 3 名,住院患儿 6 名,分属二个血液专科病区。其中男 4 名,女 5 名;年龄最大 13 岁,最小 5 岁,平均 9 岁;确诊与治疗时间最短 2 月,最长 32 月,平均 9 月。既往均有在我院三联鞘内注射治疗史,无类似不良反应发生,7 月 2 日未发现类似反应者为 6 月 22 日曾使用过该批号的患儿。

1.2 药物与剂量

9 名患儿均行腰穿取脑脊液,常规送检后三联鞘内注射。MTX 和 Ara-C 均为上海华联制药有限公司生产,两药用量 12.5mg 及 25mg3 例,15mg 及 30mg6 例,Dex 用量均为 5mg,所用溶媒为生理盐水(NS)各 2mL。Ara-C、Dex 及 NS 为原用批号,之前已多次用于鞘内注射,而 MTX 改用新进批号 050308C。

1.3 反应过程

9 名患儿在用药 1~3h 内分别出现头痛与反复呕吐。头痛剧烈,持续不减,患儿多不能忍。5~7h 开始出现高热,9 名患儿最高体温均在 39 度以上,其中 40 度以上 6 位。血常规中白细胞 4 名升高,4 名正常,1 名降低。C 反应蛋白均有升高,最低 $25\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$,最高 $58\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

1.4 处理及结果

分别予布洛芬、非那根口服,同时 6 例予恩丹西酮静推,4 例甘露醇静推,6 例地塞米松静滴。头痛缓解较快,第二天已全部好转。呕吐 6 例持续 1d,1 例持续 2d,2 例持续 3d。高热恢复较慢,持续 1d 者仅 1 例,2d 者 3 例,3d 者 5 例。为查明原因,我们请厂家邮寄另外批号的 5mg MTX,其余药物厂家与批号不变,在反应后的第 3 天后共鞘内注射 19 例,无类似不良反应产生。而该批号 MTX 在之前或之后用于肌肉注射时也无上述类似反应。

2 讨论

鞘内注射 MTX 或/和 Ara-C 对预防和治疗 CNSL 有肯定的疗效^[1]。鞘内注射 MTX 后,可出现蛛网膜炎性症状,神经

系统症状还可表现为肢体运动障碍、脑神经麻痹、惊厥、昏迷和慢性神经系统损害^[2],但多名患者同时出现头痛、发热、呕吐报导较少。我院 9 名患儿使用上海华联制药有限公司生产的批号为 050308C 的 5mgMTX 鞘内注射后,发生相同不良反应,表现为鞘内给药后,发现头痛、呕吐、高热。而鞘内注射前脑脊液常规、生化检查均正常,对症处理后症状消失,可排除 CNSL。9 例患儿为老病人,均在改用 MTX 新批号后发生异常,此前相同厂家生产的不同批号 5mgMTX 鞘内注射已进行至少 2 次,但从未出现类似不良反应,证明患儿并非对 MTX 过敏或不适体质。其中 8 例不良反应虽然在同一天发生,但患儿鞘内注射分别在二个血液病区及门诊进行,由 3 组人员操作,10d 后注射 2 例,又发生 1 例,操作不当或人员、环境因素可以排除。此前后更有大量患儿使用该厂其他批号产品,类似反应罕见,可确定是该种批号药物所致不良反应。

3 建议

3.1 CNSL 治疗的成功与否是影响白血病预后的重要因素之一。白血病全身化疗时,由于大多数化疗药物不易透过血脑屏障而达不到治疗 CNSL 的目的,鞘内给药可以透过血脑屏障,使药物在中枢神经系统达到有效浓度,从而起到治疗作用。我院既往使用后上述不良反应极其少见,引起此系列不良反应的 MTX 系同一厂家生产的相同批号,本文报道的 9 例患者头痛、发热及呕吐程度严重,明显与药物批号有关,不排除与药品质量相关。药品提纯度差、MTX 中存在防腐剂、注射药物的酸碱性、离子含量和渗透压异常都可能与不良反应有关。建议在更换厂家或使用新批号时应严密观察,出现不能耐受的不良反应时应及时停用该批号药品并进行对症处理。

3.2 由于神经组织比较敏感,脊髓液循环较慢,易出现渗透压的紊乱,能快速引起头痛和呕吐,所以鞘内注射产品质量应严格控制,其质量标准应与其他注射制剂有所不同。产生不良反应的该批号制剂,用于鞘内注射时出现了严重的不良反应,但肌注时并无类似不良反应发生。目前国内尚无鞘内注射专用制剂,也无相应的质量标准,建议相关部门予以考虑。

参考文献

- [1] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社,2002:2205.
- [2] 赵汉臣. 实用治疗药物监测手册[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:198.

收稿日期:2005-05-21