盐酸倍他司汀注射液联用唑来膦酸注射液致休克 1 例

许西西, 何伟康, 郑英*, 彭菲, 阮丹丹(中国人民解放军联勤保障部队第九〇三医院药剂科, 杭州 310013)

关键词: 倍他司汀; 唑来膦酸; 休克; 不良反应

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)09-1224-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.09.017

引用本文: 许西西, 何伟康, 郑英, 等. 盐酸倍他司汀注射液联用唑来膦酸注射液致休克 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(9): 1224-1225.

1 病例资料

患者, 女, 65 岁, 因血糖升高 23 年余, 近期血糖控制不佳, 于 2021 年 7 月 12 日入中国人民解放军联勤保障部队第九〇三医院内分泌科。入院体检: 体温 36.6 °C, 呼吸每分钟 18 次, 脉搏每分钟 69 次, 血压 120/72 mmHg。入院诊断: 2 型糖尿病、糖尿病周围血管病变、慢性肾脏病 2 期、骨质疏松。入院检验: 血常规、血电解质、血凝全套等, 结果无明显异常。治疗予盐酸二甲双胍片 0.5 g 每日 3 次口服, 联合赖脯胰岛素基础量 6 U, 早、中、晚各追加 4 U, 胰岛素泵皮下持续注射降血糖; 注射用胰激肽原酶 40 U 每日 1 次肌注, 改善微循环; 银杏达莫注射液 25 mL 每日 1 次静滴, 改善周围血管病变; 盐酸倍他司汀注射液 20 mg 每日 1 次静滴, 改善头晕症状。7 月 14 日患者因骨质疏松, 予唑来膦酸注射液(四川科伦药业股份有限公司, 批号: S20072201)5 mg 静滴。7 月 15 日患者出现发热、乏力, 体温最高 39.2 °C, 予复方对乙酰氨基酚片 II、塞来昔布胶囊对症处理。7 月 16 日早上患者体温 37.3 °C, 有轻微恶心、呕吐及腹泻, 未予特殊处理。7 月 16 日 12: 15 患者静滴盐酸倍他司汀注射液(石家庄四药有限公司, 批号: 20122941)时, 出现烦躁不安、四肢湿冷, 突发全身肌肉剧烈抽搐, 测血压 80/50 mmHg, 心率每分钟 110 次, 体温 37.6 °C, 立即停止输注倍他司汀, 并予地塞米松 5 mg 静推、异丙嗪 25 mg 肌注、生理盐水 250 mL 静滴, 急查血常规、血电解质、血凝全套、体液免疫功能等, 密切观察患者神志及生命体征变化。检验结果: 标准剩余碱 $-3.2 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1} \uparrow$, 二氧化碳总量 $23 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1} \downarrow$; 白细胞 $3.34 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1} \downarrow$ 、红细胞 $1.32 \times 10^{12} \cdot \text{L}^{-1} \downarrow$ 、血红蛋白 $41 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1} \downarrow$ 、血小板 $63 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1} \downarrow$; 超敏

C-反应蛋白 $20.80 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1} \uparrow$; 凝血酶原时间 $22.6 \text{ s} \uparrow$, 活化部分凝血酶时间 $76.8 \text{ s} \uparrow$, 纤维蛋白原 $1.05 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1} \downarrow$; 钾 $1.00 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1} \downarrow$ 、钙 $0.45 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1} \downarrow$ 、磷 $0.04 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1} \downarrow$ 、镁 $0.16 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1} \downarrow$ 、钠 $145 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、氯 $136 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1} \uparrow$; 体液免疫功能结果无异常。12: 23 患者胸闷、气急, 立即予 $6 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ 吸氧处理, 测血压 110/101 mmHg, 心率每分钟 110 次, 呼吸每分钟 22 次。12: 30 测血压 139/74 mmHg, 呼吸每分钟 22 次, 血氧饱和度 65%。12: 40 测血压 130/82 mmHg, 心率每分钟 96 次, 呼吸每分钟 20 次, 血氧饱和度 100%, 体温 39.5 °C。12: 47 测血糖 $7.1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 患者胸闷、气急、全身抽搐症状好转, 体温 39.9 °C。13: 18 复查血常规、血电解质, 结果除白细胞 $10.19 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$ 、超敏 C-反应蛋白 $66.10 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1} \uparrow$ 外, 余无殊。16: 00 复测体温 37.8 °C。予停用倍他司汀、胰激肽原酶及银杏达莫长期医嘱后, 每日监测患者生命体征, 未再发生休克。

2 讨论

本例患者在静滴盐酸倍他司汀注射液时出现烦躁不安、四肢湿冷、全身肌肉剧烈抽搐。查血糖为 $7.1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 血压为 80/50 mmHg, 并出现胸闷、气急, 血氧饱和度急剧下降为 65%。急查血常规、血电解质、血凝全套等, 结果提示患者红细胞、白细胞、血小板一过性减少, 血电解质钾、钙、磷、镁一过性降低, 凝血功能障碍, 代谢性酸中毒, 出现低血压休克状态。休克发生时, 患者体液免疫功能测定 IgE、IgG、IgM 等结果为阴性, 嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞计数无异常, 查体无皮疹, 提示患者休克可能不是由食物、药物因素诱发变态反应所致的过敏性休克。此外患者连续 5 d 使用的倍他司汀为同一厂家同一批号, 其他患者使用

作者简介: 许西西, 女, 硕士, 主管药师
zhengying72@163.com

E-mail: xuxixi135@163.com

*通信作者: 郑英, 女, 博士, 副主任药师

E-mail:

同批次配制药剂均未出现相似不适症状,提示患者休克可能不是由药品质量所致。

倍他司汀属于组胺类药物,主要用于梅尼埃病,亦可用于动脉硬化、缺血性脑血管疾病及高血压所致体位性眩晕、耳鸣。其可能通过增强中枢神经系统组胺能神经元活动,导致肌肉抽搐或震颤的不良反应。另外倍他司汀本身具有降低血压的作用,其对脑血管、心血管,特别是椎底动脉系统有较明显的扩张作用,能使心、脑及周围循环血流量显著增加,改善血循环,扩张毛细血管,改善微循环,使全身血压降低,能对抗儿茶酚胺的缩血管作用并降低动脉压。虽然倍他司汀具有降低血压的作用,但通常对血压的影响并不显著,本品说明书并未提及有致低血压休克的风险。此外患者入院以来已连续使用倍他司汀 4 d(同时联用胰激肽原酶、银杏达莫),血压均在正常范围,无明显波动,说明倍他司汀联用胰激肽原酶、银杏达莫对血压的影响可能较小。

回顾患者医嘱发现,患者因骨质疏松于 7 月 14 日予唑来膦酸注射液静滴。唑来膦酸为含氮双膦酸化合物,主要作用于人体骨骼,通过对破骨细胞的抑制,从而抑制骨吸收。静滴双膦酸盐易引起急性全身炎症反应,主要表现为发热、恶心、呕吐、肌痛等,多为轻、中度和一过性,持续时间可长达 72 h。唑来膦酸急性期反应是以白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 和干扰素- γ 为首的细胞因子的短暂升高所致,其机制可能为双膦酸盐破坏胆固醇合成的甲羟戊酸途径,被抑制的甲羟戊酸途径的底物,特别是二甲基烯丙基焦磷酸,刺激 $\gamma\delta T$ 淋巴细胞使白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 和干扰素- γ 等的产生增加。通常输注唑来膦酸后 24~48 h 会释放大量的促炎细胞因子。这些炎症细胞因子对血管的作用,如血流动力学改变、血管通透性增加等,可诱发低血压。但由急性炎症反应导致危及生命的严重低血压和低血容量性休克是非常罕见的。

研究表明唑来膦酸的急性期反应具有剂量依赖性,唑来膦酸进入机体后不被代谢会以原形经肾脏排泄,对比肾功能正常患者,轻中度肾功能损伤患者 0~24 h 的 AUC 值可增加 30%~40%。本例患者为慢性肾脏病 2 期,唑来膦酸排泄速度减慢,血药浓度增加,急性期反应可能更强。7 月 15 日患者出现发热、乏力,体温 39.2 $^{\circ}\text{C}$ 。7 月 16 日患者休克状态纠正后,查超敏 C-反应蛋白 66.10 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,体温 39.9 $^{\circ}\text{C}$,均表明患者正处于急性炎症期。此外患者 7 月 17 日大便潜血阳性,此

前无胃肠道相关疾病及消化道出血史,入院检验大便潜血为阴性,患者消化道出血很可能是急性炎症期毛细血管通透性增高,以及休克时凝血功能异常所致。这也间接表明患者正处于急性炎症期。

本例患者在静滴倍他司汀时出现低血压休克,很可能是倍他司汀降压作用与继发于唑来膦酸急性炎症反应的作用共同所致,采用 Naranjo's 药物不良反应评估量表,相关性评分为 6 分(很可能),结果见表 1。所以,当休克发生时,立即停用可疑药物倍他司汀,予糖皮质激素抗炎、抗休克,并予拮抗剂异丙嗪对抗倍他司汀作用后,患者休克状态被及时纠正,全身肌肉抽搐症状好转。本例不良反应提示,盐酸倍他司汀注射液有致全身肌肉剧烈抽搐及低血压休克的风险,全身肌肉剧烈抽搐很可能与其增强中枢神经系统组胺能神经元活动有关,而休克的发生可能与其具有降低血压的药理作用和联用药物唑来膦酸所致急性炎症反应相关。

表 1 Naranjo's 药物不良反应评估量表

Tab. 1 Evaluation scale of Naranjo's adverse reactions

相关问题	问题分值			得分
	是	否	未知	
该 ADR 先前是否有结论性报告?	+1	0	0	0
该 ADR 是否在使用可疑药物后发生的?	+2	-1	0	+2
该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0	+1
该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0	0
是否存在其他原因能单独引起 ADR?	-1	+2	0	+2
该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0	0
药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0
该 ADR 是否随剂量增加而加重,或随剂量减少而缓解?	+1	0	0	0
患者是否暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	+1	0	0	0
是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0	+1
总分值				6

针对本例不良反应的预防性建议:①减轻唑来膦酸急性炎症反应,如适当补充维生素 D,输注唑来膦酸前后 3~7 d 使用地塞米松 4 mg(每天 1 次)加乙酰氨基酚 500 mg(每天 4 次),可有效降低患者急性期反应的发生率及严重程度;②多药联用时,应全面分析患者情况,若输注唑来膦酸后急性炎症反应严重,则联用倍他司汀时应谨慎,同时也可减少与银杏达莫、胰激肽原酶等具有扩血管作用的药物联用,以减轻对血管的作用,降低低血压风险。

收稿日期:2021-08-25

(本文责编:李艳芳)