

奥硝唑氯化钠注射液致II型 Kounis 综合征 1 例

武东, 汪晓娟, 魏浩浩, 马震, 刘文光(阜阳市人民医院, 安徽 阜阳 236000)

关键词: 奥硝唑氯化钠注射液; Kounis 综合征; 过敏反应; 急性 ST 段抬高型心肌梗死

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2023)01-0117-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2023.01.017

引用本文: 武东, 汪晓娟, 魏浩浩, 等. 奥硝唑氯化钠注射液致II型 Kounis 综合征 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(1): 117-118.

1 病例资料

患者, 男, 63 岁, 因“反复剑突下疼痛 4 月, 再发加重 3 d”于 2021 年 3 月 22 日入院。既往有高血压病和 2 型糖尿病史, 规律服用硝苯地平缓释片和二甲双胍肠溶片, 否认药物及食物过敏史。入院查体: 体温 36.2 °C, 血压 133/69 mmHg, 脉搏每分钟 84 次, 呼吸每分钟 19 次, 腹软, 双下腹压痛阳性, 双下肢中度水肿。辅助检查: 白细胞计数 $11.30 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 中性粒细胞百分比 81.6%, C 反应蛋白 $62.20 \text{ mg} \cdot L^{-1}$; 彩超提示阑尾肿大; 心电图示窦性心律。入院诊断: 急性阑尾炎, 胸痛待查, 高血压病 3 级(极高危组), 2 型糖尿病。

入院后考虑急性阑尾炎, 3 月 23 日给予注射用头孢他啶 2 g q12 h 抗感染治疗, 3 月 24 日 19:40 加用奥硝唑氯化钠注射液(西安万隆制药股份有限公司, 规格: 0.5 g : 100 mL; 批号: R190913)0.5 g q12h 静脉滴注, 20:00 在首次输注奥硝唑氯化钠注射液 20 min 时, 患者突发意识丧失, 伴大汗、大小便失禁, 呼之不应, 心电监护示: 心率每分钟 110 次, 律齐, 血压 73/43 mmHg, $p(O_2)$ 87%, 呼吸每分钟 26 次, 查体面部及四肢皮肤发红, 无明显皮疹, 指测血糖 $9.9 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$, 其余体征较前无明显动态改变。立即停用奥硝唑氯化钠注射液, 予盐酸多巴胺注射液 80 mg、地塞米松磷酸钠注射液 5 mg 升压抗过敏治疗。20:02 患者意识恢复, 主诉胸闷, 急查心电图示: II、III、aVF 导联 ST 段弓背向上抬高 0.1~0.25 mV, 复查心肌酶、血常规、肝肾功能、电解质、B 型钠尿肽。结合患者症状和心电图, 考虑“急性下壁 ST 段抬高型心肌梗死”, 急予阿司匹林肠溶片 300 mg、替格瑞洛片 180 mg、瑞舒伐他汀钙片 10 mg 口服, 经患者及家属同意后, 21:00 行急诊冠状动脉造影术。急诊

冠脉造影示: 左右冠脉开口正常, 右冠脉中段 50% 狭窄, 远端未见明显狭窄, TIMI 血流 3 级; 左主干正常; 左前降支中段 50% 狭窄, TIME 血流 3 级; 左回旋支未见明显狭窄, TIMI 血流 3 级。术后复查心电图示窦性心律, ST 段未见明显异常, 发病时实验室检查心肌酶、血常规、肝肾功能、电解质、B 型钠尿肽未见明显异常。结合患者病史、症状、体征及相关辅助检查结果, 考虑奥硝唑氯化钠注射液致 Kounis 综合征, 继续给予抗过敏、头孢他啶抗感染治疗、冠心病二级预防治疗。3 月 25 日患者皮肤恢复正常, 无胸闷胸痛主诉。

2 讨论

奥硝唑为第 3 代硝基咪唑类抗菌药物, 通过分子中的硝基, 在无氧环境中还原成氨基或通过自由基的形成, 与细胞成分相互作用, 从而导致微生物的死亡。临床上多用于治疗由脆弱拟杆菌等厌氧菌所引起的腹部感染、盆腔感染等。常见不良反应为恶心、口腔异味、皮疹等, 未提及 Kounis 综合征。检索 CNKI、PubMed、万方等数据库, 未见奥硝唑致 Kounis 综合征的不良反个案报道。

本例患者既往无食物、药物过敏史, 院外长期服用硝苯地平缓释片和二甲双胍肠溶片, 入院后因“急性阑尾炎”于 3 月 23 日给予注射用头孢他啶抗感染治疗, 患者未诉特殊不适。3 月 24 日 19:40 加用奥硝唑氯化钠注射液, 20 min 时出现意识丧失、大汗、大小便失禁、休克、面部及四肢皮肤发红, 心电图提示下壁心肌梗死, 而冠脉造影未见明显血栓和狭窄病变, 经过抗过敏、扩血管等药物治疗后明显好转, 后未再应用奥硝唑氯化钠注射液。患者上述症状符合 Kounis 综合征的临床表现。依据国家药品不良反应关联性评价标

作者简介: 武东, 男, 硕士, 主管药师 E-mail: wudongxw@163.com

准：①该患者 Kounis 综合征出现与静脉滴注奥硝唑氯化钠注射液有合理的时间关系；②Kounis 综合征属于奥硝唑氯化钠注射液未知的过敏不良反应类型；③停用奥硝唑氯化钠注射液对症治疗后，患者症状缓解，复查心电图提示好转；④患者未再次使用奥硝唑氯化钠注射液；⑤患者长期服用硝苯地平缓释片和二甲双胍肠溶片，入院后输注注射用头孢他啶，发病后并未停用这些药物，排除合用药物致急性冠脉综合征的可能性。该患者入院时急性阑尾炎，但发生 Kounis 综合征后，患者白细胞计数、中性粒细胞百分比、C 反应蛋白等感染指标均呈下降趋势，不考虑急性心肌梗死与感染性疾病相关；患者发病时间短，症状缓解快，心肌酶谱发病前后未见明显异常，心电图未见过缓性心律失常，无右心室心肌梗死诊断依据，同时无左心力衰竭体征，不考虑急性心肌梗死与心源性休克有关。因此，本患者发生 Kounis 综合征与奥硝唑氯化钠注射液的关联性评价为“很可能”。另一方面，依据诺氏(Naranjo's)评估量表，该药物不良反应得分为 6 分，二者的因果关系仍为“很可能”，见表 1。

表 1 诺氏评估结果

相关问题	问题分值			得分
	是	否	未知	
1.该 ADR 先前是否有类似的报告?	+1	0	0	0
2.该 ADR 是否在使用可疑药物后发生的?	+2	-1	0	2
3.该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0	1
4.该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0	0
5.是否存在其他原因能单独引起该 ADR?	-1	+2	0	2
6.该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0	0
7.药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0
8.随剂量增加(或减少)ADR 是否加重(或减轻)?	+1	0	0	0
9.患者是否曾暴露于该药或同类药物并出现类似反应?	+1	0	0	0
10.是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0	1
总分值				6

Kounis 综合征是指由过敏反应诱发的急性冠脉综合征，其发生机制与肥大细胞有着密切关系。肥大细胞激活、脱粒，释放出大量促炎性反应介质，如组胺、花生四烯酸产物等，导致周围血管扩张、血压降低，引起冠状动脉血流下降，诱发冠状动脉痉挛、冠状动脉原有粥样斑块破裂、支

架内血栓形成等，从而引发过敏性心肌缺血综合征。Kounis 综合征虽不是一种罕见的过敏性疾病，但由于临床表现非特异性，往往容易忽略。研究发现，Kounis 综合征发生率为十万分之 7.9~9.6，诱发 Kounis 综合征的因素很多，如环境因素、药物因素、食物因素等，以药物因素中抗菌药物最为常见。

Kounis 综合征可分为 3 种类型，I 型指冠脉形态功能正常或基本正常，冠心病危险因素少，由过敏反应引起冠脉痉挛，伴或不伴有心肌酶改变；II 型指存在冠状动脉粥样硬化基础，过敏反应造成冠脉痉挛或斑块破裂；III 型指已植入冠脉支架，由过敏反应激发引起支架内血栓或支架内再狭窄。结合本例患者基础疾病及冠状动脉造影结果，属于奥硝唑氯化钠注射液致 II 型 Kounis 综合征。

Kounis 综合征的治疗需要兼顾过敏反应和急性冠脉综合征，药物治疗存在一定矛盾，且不同类型 Kounis 综合征治疗方案不同。对于过敏性休克，肾上腺素是首选抗过敏药物，但其会加重 Kounis 综合征患者心肌缺血，延长 QT 间期，进一步加重冠脉痉挛，可以选择去亚硫酸的肾上腺素、糖皮质激素或抗组胺药物治疗；虽然吗啡、可待因等阿片类药物能缓解急性冠脉综合征患者胸痛，但该类物质能诱发大量肥大细胞脱颗粒，加重过敏反应，不适合 Kounis 综合征患者； β 受体阻滞剂有利于缩小心肌梗死面积，减少复发性心肌缺血、再梗死、恶性心律失常，但其抑制 β 受体，导致 α 受体占优，引起血管收缩，加重冠脉痉挛，不利于 Kounis 综合征患者。本患者属于 II 型 Kounis 综合征，发病期间使用地塞米松抗过敏，并急诊行冠脉造影，未使用相关禁忌药物。

尽管奥硝唑氯化钠注射液在临床上已广泛应用，且有报道其致严重过敏反应，但奥硝唑致 II 型 Kounis 综合征至今尚未报道。在临床使用奥硝唑氯化钠注射液中，当患者出现过敏反应时，如有胸闷、胸痛症状，应及时查心电图、心肌酶等辅助检查，尽早识别 Kounis 综合征，并对过敏反应和急性冠脉综合征进行综合治疗。此外，关于 Kounis 综合征仍需更多的临床病例积累和前瞻性研究。

收稿日期：2021-12-10

(本文责编：曹粤锋)