

人血白蛋白注射液致过敏性哮喘 1 例

白万军, 安静, 邱志宏, 董占军* (河北省人民医院, 石家庄 050051)

中图分类号: R994.11

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)09-1143-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.09.029

1 病例介绍

患者, 女, 56 岁, 因卵巢癌术后 9 月, 腹腔减瘤术后 1 月, 双下肢肿胀 10 d, 于 2014 年 9 月 15 日入院。入院后检查发现患者右下肢深静脉血栓, 给予肝素抗凝治疗。2014 年 9 月 16 日凌晨 1:20 突发呕血 2 次, 量约 20 mL, 鲜红色, 考虑上消化道出血, 并停肝素抗凝治疗。9 月 16 日查血生化示总蛋白 $45.3 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、白蛋白 $19.3 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 严重低蛋白血症。9 月 18 日凌晨 1:40 在静脉滴注第 2 瓶人血白蛋白注射液(成都蓉生药业有限责任公司, 批号: 201403A023, 规格: 每瓶 10 g)时出现喘憋、颜面及前胸后背出现潮红, 心率每分钟 94 次、血压 136/80 mmHg、呼吸每分钟 30 次、血氧饱和度 98%, 考虑过敏反应, 立即停止人血白蛋白输入, 更换输液器给予 0.9%氯化钠注射液冲管, 并给予地塞米松 5 mg、呋塞米 10 mg 静脉注射, 5%葡萄糖 100 mL+多索茶碱 0.2 g, 缓慢静滴, 布地奈德 1 mg+硫酸特布他林 0.5 mg 雾化吸入, 20 min 后患者症状较前好转, 但仍颜面潮红。继续给予蓄氧面罩吸氧, 重症监测。

9 月 18 日 16:30 因患者低蛋白血症严重, 血浆胶体渗透压低, 有效循环血容量不足, 有白蛋白应用指征, 给药前给予地塞米松 5 mg 静脉注射, 预防过敏反应发生, 16:35 开始减量、减慢滴注速度给予人血白蛋白(成都蓉生药业有限责任公司, 批号: 201402A015, 规格: 每瓶 10 g), 16:55 输入量约 20 mL, 患者突发神志不清, 呼吸急促, 面色潮红, 心率每分钟 97 次、血压 154/90 mmHg、呼吸每分钟 20 次、血氧饱和度 97%, 考虑过敏反应, 立即停止白蛋白输入, 更换 0.9%氯化钠注射液维持静滴, 给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg+氯化钠注射液 100 mL, 静点过程中患者再

次出现呼吸困难加重, 氧饱和度最低降至 78%, 心率每分钟 148 次、血压 158/92 mmHg、呼吸每分钟 25 次, 停用甲泼尼龙, 再次给予地塞米松磷酸钠注射液 5 mg 静脉注射抗过敏, 5%葡萄糖 100 mL+多索茶碱 0.2 g, 缓慢静滴平喘, 病情无明显好转, 经临床多科会诊考虑为过敏性哮喘, 加用氢化可的松 200 mg 静滴, 病情稍好转, 但呼吸不稳定, 给予气管插管后转 ICU 治疗。

2 讨论

人血白蛋白具有增加循环血容量和维持血浆胶体渗透压的作用, 临床主要用于失血性休克、低蛋白血症等的治疗。该患者既往在使用人血白蛋白时未见不良反应发生, 耐受性良好。本次住院在滴注白蛋白注射液时出现过敏反应。由于该患者严重低蛋白血症, 有临床应用指征, 且无明确用药禁忌, 因此, 将白蛋白减量, 更换药品批号, 提前给予抗过敏处理后, 再次静滴白蛋白注射液时仍发生过敏反应, 而且反应较前更加严重, 说明两者之间具有相关性。

人血白蛋白注射液不良反应发生因素很多, 主要有患者体质、药物质量、使用方法与合理用药 4 个方面: ①过敏体质患者往往在多次输注人血白蛋白时易诱发免疫球蛋白 E 介导的速发型变态反应, 释放一系列中介物质, 如组胺、激肽等生物活性物质, 引起平滑肌收缩, 血管通透性增加, 故而出现皮肤局部红肿、皮疹、哮喘、呕吐、腹痛等反应; ②药物在生产、储藏和运输中极易产生杂蛋白或异物复合体等细小微粒, 以及包括使用产生的内毒素等会产生发热反应或其他过敏反应; ③人血白蛋白临床使用过程中输注量过大、速度过快也会使血容量突然增加, 引起循环超负

(下转第 1146 页)

作者简介: 白万军, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (0311)85988640
主任药师, 硕导 Tel: (0311)85988604 E-mail: 13313213656@126.com

E-mail: baiwanjun0311@163.com *通信作者: 董占军, 男, 博士,

生产工艺发生变更时,企业要及时关注并做好相应的评估工作。

2.3 抑菌剂的使用

绝大多数的多剂量眼用制剂中都添加了抑菌剂。多项研究都表明抑菌剂存在一定的眼表毒性,长期过量使用抑菌剂甚至会损伤眼角膜^[4]。然而,个别企业为了进一步保障眼用制剂的无菌性,擅自增加眼用制剂中抑菌剂的处方用量。虽然中国药典 2010 年版引入了《抑菌剂效力检查法指导原则》,并增加了 6 个抗菌药物滴眼液的抑菌剂含量测定项目,但由于大多数滴眼剂质量标准中未包含对抑菌剂含量的检测项目,个别企业存在擅自增加眼用制剂中抑菌剂处方用量的情况,须引起重视。

3 建议

3.1 重视产品工艺设计和设备选型

眼用制剂由非无菌制剂变更为无菌制剂后,绝大多数生产企业除了需要进行设施设备的改造外,还面临着产品生产工艺的变更。企业应在工艺设计初期进行风险评估,确定产品关键工艺参数,并充分评估其对产品的关键质量属性的影响。通过良好的工艺设计、与工艺相匹配的设备以及严格的管理,保障产品的质量。

3.2 加强产品质量研究

随着对眼用制剂安全性、有效性研究的不断深入,一些老品种原有的制剂处方可能已不符合要求。与此同时,单剂量等新包装形式、缓控释等新技术以及低毒性辅料的不断开发,给眼用制

剂处方优化提供了可能。企业应着眼产品未来的发展趋势,注重产品的质量研究,增加市场竞争力。同时,建议国家食品药品监督管理总局以“仿制药一致性评价”为契机,不断扩大一致性评价的产品范围,并在产品注册、变更审批、技术指导等环节给予支持。通过一系列优惠措施和倒逼机制,鼓励企业加强质量研究。

3.3 加强生产环境控制和相关验证

眼用制剂生产企业应按新版 GMP 的要求加强生产环境的监控,同时应开展空气净化系统、水系统、配制至灌装的生产时间、培养基模拟灌装试验等相关验证工作,通过验证确保产品质量的可控性。

3.4 严格控制原辅料和包材的质量

眼用制剂对原辅料和内包材的工艺控制以及微生物限度的要求较高。然而,目前大部分的滴眼剂内包材企业生产环境为三十万级,并且内包材生产企业擅自变更处方和工艺的事情也时有发生,不利于产品的质量稳定。眼用制剂企业应建立供应商管理制度,加强对原料、辅料、内包材的供应商审计,从源头上控制滴眼剂的质量。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 二部[S]. 2005: 附录 9-10.
- [2] 中国药典. 二部[S]. 2010: 附录 9-10.
- [3] 药品生产质量管理规范(2010 年修订)[S]. 2011: 无菌药品附录.
- [4] NING L L, ZHAO D H. Consideration of preservative-free eye drops for multiple administrations [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2008, 18(7): 589-591.

收稿日期: 2015-03-19

(上接第 1143 页)

荷致肺水肿,导致机体出现应激性过敏等反应;
④在临床应用中也存在一些不合理使用的现象,如作为营养品,提高免疫力治疗等,治疗效果有限,却显著引发药品不良反应的发生。该病例严重低蛋白,临床用药指征明确;减量、减慢滴速给药,用法用量合理;同批次药品未见不良反应报道,且更换药品批次后仍发生过敏反应,说明

与药品质量无关。考虑该病例白蛋白致过敏性哮喘很可能与患者的体质有关。因此,为减少临床人血白蛋白不良反应的发生,临床医师应结合患者的具体情况慎重选药,详细了解患者过敏史,严格掌握临床适应证和操作原则,注意监测患者用药后的反应,出现不良反应立即对症处理等,从而提高人血白蛋白注射液的临床用药安全性。

收稿日期: 2015-07-16