

阿替普酶致急性脑梗死患者严重喉头水肿 1 例

刘宝生¹, 周秀丽^{2*} (1.潍坊市中医院, 山东 潍坊; 2.阳光融和医院, 山东 潍坊)

关键词: 阿替普酶; 脑梗死; 喉头水肿

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)08-1004-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.08.022

引用本文: 刘宝生, 周秀丽. 阿替普酶致急性脑梗死患者严重喉头水肿 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(8): 1004-1005.

1 病例资料

患者, 男性, 53 岁, 急性起病, 因“右侧肢体麻木无力伴言语不清 2.5 h”于 2019 年 3 月 27 日 14:18 由急诊 120 送入潍坊市中医院治疗, 入院诊断为脑梗死; 高血压 2 级(很高危); 2 型糖尿病; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 肺部感染。入院查体: 体温 37.9 °C, 脉搏每分钟 86 次, 呼吸每分钟 18 次, 血压 163/94 mmHg。神志清, 精神一般, 言语笨拙, 右侧鼻唇沟浅, 伸舌左偏, 右侧肢体肌力 4 级, 四肢腱反射(+), 病理反射未引出, 右侧指鼻试验及跟膝胫试验(+), 右侧偏身浅感觉减退。既往有“高血压”病史 1 年, 口服降压药, 具体用药不详。发现“血糖高”病史 1 月余, 未治疗。

2019 年 3 月 25 日感冒, 咽痛, 未检测体温, 既往无食物、药物过敏史。3 月 27 日实验室检查: 随机血糖 8.6 mmol·L⁻¹; 心电图提示窦性心律, 广泛 ST-T 改变; 颅脑 CT 排除出血。急查血常规及凝血 4 项, 患者发病时间<3 h, 处于溶栓时间窗内, 美国国立卫生研究院卒中量表(the National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分为 5 分, 无溶栓禁忌证, 向患者家属讲明溶栓可能带来的出血风险及其他可能的风险情况, 患者家属同意溶栓治疗, 并在知情同意书上签字。患者体质量 70 kg, 体质量在 60 kg 左右, 按照 0.9 mg·kg⁻¹ 计算, 予以阿替普酶(商品名: 爱立通, 勃林格殷格翰国际制药公司, 批号: 808158) 50 mg 溶栓治疗。于 3 月 27 日 15:00 首先给予阿替普酶 5 mg 静推, 另外 45 mg 持续泵入 1 h, 予心电监护, 血氧饱和度监测, 示窦性心律每分钟 95 次, 氧饱和度 98%,

呼吸平稳, 血压 160/96 mmHg。3 月 27 日 15:20 患者感后枕部疼痛, 当时阿替普酶应用 22.5 mg, 患者无肢体无力加重及意识障碍, 为排除有无静脉溶栓后脑出血, 紧急复查颅脑 CT 未见明显出血。考虑患者应用阿替普酶后存在头痛, 遂停用阿替普酶并持续监测生命体征, 给予常规依达拉奉、奥拉西坦营养神经治疗。16:00 患者病情较前好转, 生命体征平稳, 右侧肢体肌力评分 5 级, 麻木感减轻, 查体余同前。患者于 17:10 出现喘憋, 感喉中有痰, 无法咳出, 心电监测示血氧饱和度 81%, 考虑不排除喉头水肿, 立即给予地塞米松磷酸钠注射液 5 mg 静脉推注, 异丙嗪注射液 25 mg 肌肉注射, 5 min 后喘憋减轻, 血氧饱和度升至 99%。给予吸氧, 严密观察病情。生理盐水 100 mL+甲泼尼龙 40 mg 静脉滴注, 17:50 再次出现喘憋, 给予肾上腺素 0.3 mg 皮下注射, 地塞米松磷酸钠 5 mg 静脉推注, 呋塞米 20 mg 静脉推注, 3 min 后缓解。考虑患者反复喘憋, 病情不稳定, 急请 ICU 会诊, 对患者检查后分析诊断为药物导致的喉头水肿, 建议继续目前治疗, 注意观察。2019 年 3 月 28 日患者主要以补液为主, 只加用奥拉西坦。2019 年 3 月 29 日又加用依达拉奉, 均未再出现喉头水肿, 2019 年 4 月 11 日患者好转出院。

2 讨论

阿替普酶具有血栓选择性高、溶栓作用快、并发症较少等优点, 是《中国急性缺血性脑卒中诊疗指南 2018》推荐的首选溶栓药物, 主要适用于符合治疗时间窗的急性心肌梗死、急性大面积肺栓塞以及急性缺血性脑卒中的静脉溶栓。给予该患者阿替普酶, 无论从其适应证还是治疗时间

作者简介: 刘宝生, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (0536)8190023
药师 Tel: (0536)6960663 E-mail: xiulizhou1990@163.com

E-mail: 1057080284@qq.com

*通信作者: 周秀丽, 女, 硕士, 主管

窗均是合理的。

本案例患者既往无食物及药物过敏史，阿替普酶静脉滴注 20 min 后患者感后枕部疼痛，遂停用阿替普酶并持续监测生命体征。停用阿替普酶 110 min 后，患者突发喉头水肿，经对症治疗后患者症状得到缓解；间隔 40 min 后，患者再次发生喉头水肿，经及时抢救 3 min 后患者症状得到有效控制。在阿替普酶停药后曾给予依达拉奉、奥拉西坦营养神经治疗，为排除这 2 种药物导致不良反应发生的可能性，3 月 28 日、29 日依次加用奥拉西坦和依达拉奉，患者均未再出现喉头水肿。临床药师根据国家药品不良反应监测中心采用的药品不良反应关联性评价方法，该不良反应符合表 1 中的前 3 项，评价结果为很可能与阿替普酶有关的严重不良反应。

表 1 药品不良反应相关性评价表

Tab. 1 Relevance evaluation of adverse drug reactions

问题	结果			
1.用药与不良反应的出现有无合理的时间关系？	√是	否		
2.反应是否符合该药已知的不良反应类型？	√是	否	不明	
3.停药或减量后，反应是否消失或减轻？	√是	否	不明	未停药或未减量
4.再次使用可疑药品后是否再次出现同样反应？	是	否	不明	√未再次使用
5.反应是否可用并用药的作用、患者病情的进展、其他治疗的影响来解释？	是	√否	不明	

阿替普酶说明书中关于过敏性不良反应的记载均为罕见或非常罕见的不良反应，罕见的过敏反应包括皮疹、荨麻疹、支气管痉挛、血管源性水肿、低血压、休克或其他与过敏反应有关的症状。非常罕见的主要是严重的过敏反应。该案例中患者发生的不良反应为过敏性喉头水肿但未在说明书中明确记载。过敏性喉头水肿属 I 型变态反应，其主要发生在以会厌为主的声门上区，病理表现为喉部松弛处的黏膜下有组织液浸润，极易突发窒息而死亡。笔者以“阿替普酶”和“喉

头水肿”为关键词检索中国知网、万方和 PubMed 等中英文数据库均未发现导致严重喉头水肿的报道。关于阿替普酶导致过敏反应的机制目前尚不能确定，有研究提出阿替普酶引起过敏反应的机制可能有：①激活补体系统：体内的纤溶酶原转化为纤溶酶之后，纤溶酶可以通过直接裂解，激活补体级联反应，通过释放大量的 C4a、C5a 和激肽 C2 等，导致肥大细胞脱颗粒、组胺释放，发生过敏反应。②阿替普酶可抑制纤溶酶，激活缓激肽通路，致使缓激肽大量生成，参与炎症反应，导致血管通透性增加。但以上机制尚未得到基础研究证实。另有研究显示，脑梗死患者口服血管紧张素转化酶抑制剂类药物后，在阿替普酶治疗过程中更易出现血管源性水肿等过敏反应，且过敏通常发生在阿替普酶使用后的 2 h 内，与年龄、梗死部位及神经功能缺损程度无关。有研究认为，过敏反应也可能与血管紧张素转化酶抑制剂类等药物的诱导作用、不同基因及种族差异等有关。但对于该患者是否服用血管紧张素转化酶抑制剂类药物不详。

建议临床在使用阿替普酶时应格外注意以下几点：①溶栓前应详细询问患者用药史、药物或食物及家族过敏史、哮喘及其他慢性气道疾病史等。②溶栓前应避免使用血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂类药物。③溶栓期间，尤其初始 2 h 内需严密监测患者是否出现过敏性的相关症状，一旦出现应立即停药，并做好抢救措施。④溶栓治疗期间严密监测患者生命体征和病情变化，必要时增加实验室相关检查频次。总之，过敏性喉头水肿是阿替普酶非常罕见却有潜在死亡风险的临床并发症，如果没有及时发现和正确处置，可能会出现严重的后果。因此，临床在使用阿替普酶时应严密监测并正确认识相关不良反应，患者一旦出现不适症状，应立即停药并对症治疗，以保证患者用药的安全性。

收稿日期：2019-09-03

(本文责编：李艳芳)