

◇药品不良反应◇

博来霉素致过敏性休克1例

戴滨冰¹,赵婷媛²,戴辉艳³

(1. 中国人民解放军第421医院心胸泌尿外科,广东 广州 510318;2. 中国人民解放军总医院海南分院血液科,海南 三亚 572000;3. 武冈市人民医院妇产科,湖南 武冈 422400)

摘要:**目的** 为临床处理博来霉素致过敏性休克提供经验参考。**方法** 报道1例博来霉素致过敏性休克,结合博来霉素的药理作用和临床用药情况,针对该患者个体特点对病例进行分析。**结果** 该患者为霍奇金淋巴瘤,输注博来霉素过程中出现了严重的过敏性休克反应(血压下降、呼吸困难、意识丧失、四肢湿冷、多汗等)及心律失常,经无创呼吸机辅助呼吸、升压、扩容、补液、镇静、抗心律失常等治疗后患者生命体征逐步平稳,休克得以纠正,无其他不良反应。**结论** 医护人员在计划使用博来霉素时就应提高警惕,仔细阅读说明书,了解药品的注意事项和不良反应,尤其初次使用患者。

关键词:霍奇金病;过敏反应;药物毒性;博来霉素

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.10.060

Bleomycin induced allergic shock: an analysis of a case

DAI Binbing¹, ZHAO Tingyuan², DAI Huiyan³

(1. Department of Cardiac Surgery, 421 Hospital of the PLA, Guangzhou, Guangdong 510318, China;

2. Department of Hematology, PLA General Hospital Hainan Branch 572000, China;

3. Department of Obstetrics and Gynecology, The People's Hospital of Wugang, Wugang, Hunan 422400, China)

Abstract:**Objective** To provide experience reference for clinical treatment of allergic shock induced by bleomycin. **Methods** We analyzed the individual characteristics of the patients combining the pharmacological action and clinical medication of bleomycin. **Results** A patient with Hodgkin lymphoma received intravenous dripped bleomycin for treatment. During the process the patient had serious allergic shock (including lowered blood pressure, dyspnea, loss of consciousness, coolness of extremities, hidrosis, et al.) and arrhythmia. After the treatment of non-invasive ventilator assisted respiration, pressure lifting, volume enlargement, rehydration, sedation and anti-arrhythmia, the patient's vital signs gradually stabilized, and the shock was corrected without any other adverse events. **Conclusions** Medical staff should be alert when planning to use bleomycin by reading the instructions carefully to know about the precautions and adverse events of the drug, especially for initial use of the patient.

Key words: Hodgkin disease; Anaphylaxis; Drug toxicity; Bleomycin

参考文献

- [1] 孙红,吴翠平,袁婉欢. 护理标识分类分色管理在神经内科安全管理中的应用[J]. 护理实践与研究,2013,10(20):62-63.
- [2] 张兆平,陈和木,宋远洁,等. 安全护理在脑卒中患者康复护理中的应用[J]. 安徽医药,2014,18(6):1189-1191.
- [3] 赵庆华,肖明朝,刘婕,等. 品管圈在护理质量管理中的应用现状[J]. 护理学杂志,2014,29(6):94-96.
- [4] 李琳凤,张毅,吕海瑛. 品管圈在我国护理质量控制中的应用现状[J]. 护理管理杂志,2013,13(11):800-801.
- [5] 张秀梅,苏虹. 品管圈活动在住院慢性阻塞性肺病患者健康教育中的应用效果研究[J]. 安徽医药,2014(6):1191-1193.
- [6] 陈蕾,张育森. 护理标识在手术室护理风险管理中的应用[J]. 护理学报,2010,17(11):32-34.
- [7] 谭媛,白建萍,王海英,等. 神经外科患者留置管道的风险分级管理体会[J]. 护理学报,2014,21(3):28-30.
- [8] 王娟,刘红霞,胡华琼,等. 管道标识在临床管道安全护理管理中的应用[J]. 护理实践与研究,2013,10(15):28.
- [9] 秦柳青,郑艳花,叶柳,等. 护理标识在护理风险管理中的应用体会[J]. 河北医学,2011,17(4):519-521.
- [10] 刘红霞,周梅荣,胡华琼. 管道护理小组的建立与实践[J]. 护理实践与研究,2012,9(12):107-108.
- [11] 宴奕虹. 风险管理在护理管理中的应用[J]. 齐鲁护理杂志,2013,19(12):99-100.
- [12] 郁新,许超丽,李谨,等. 管道护理中安全管理策略的实施[J]. 护理学杂志,2014,29(20):13-14.
- [13] 王蓓,高春红. 护理标识在病区安全管理中的应用体会[J]. 全科护理,2013,11(30):2833-2834.
- [14] 施华. 风险管理在外科术后管道护理中的应用[J]. 中国医药指南,2013,11(34):529-530.
- [15] 徐政秀. 护理标识在手术室护理风险管理中的应用[J]. 齐鲁护理杂志,2015,4(21):99-101.

(收稿日期:2016-12-01,修回日期:2018-08-01)

淋巴瘤是一种淋巴细胞和或组织细胞恶性增殖性疾病,霍奇金淋巴瘤是淋巴瘤的一种独特类型,该疾病主要发生在淋巴结内,主要表现为无痛性、进行性淋巴结肿大,可伴有肝脾肿大,盗汗、乏力,晚期有贫血、发热、恶病质等。流行特点有:发达地区较落后地区多见;青年成人多见;白人多于黑人;男性多于女性。本研究报告1例老年女性患者,明确诊断为霍奇金淋巴瘤、结节硬化性型ⅣB期,首选ABVD方案(达卡巴嗪、博来霉素、盐酸多柔比星脂质体、长春瑞滨)化疗却初次静注博来霉素药物导致过敏性休克的救治过程。

1 临床资料

女,63岁,主诉“乏力半年,右颈部淋巴结进行性肿大伴疼痛2个月”,半年前无明显诱因出现乏力,活动量较前明显减低,2个月前右颈部淋巴结肿大伴疼痛,1个月前感冒后出现发热,体温达38.5℃,伴寒战、乏力,就诊于外院,考虑淋巴结炎,抗炎治疗未见好转,后每日反复发热,体温最高可达39.0℃,咳嗽、无痰,无头晕、头痛,无胸痛、胸闷,外院行右颈部淋巴结活检,病理检查:(右颈部)淋巴细胞增生性病变,呈结节状分布,可见散大异型大细胞成分,局灶相对聚集,伴有少量嗜酸性粒细胞浸润,间质纤维增生,伴玻璃样变性。倾向于霍奇金淋巴瘤,结节硬化型。免疫组化结果:淋巴细胞表面抗原标志物(CD)30(+),波形蛋白(Vim)(+),CD2(-),CD3(-),CD20(-),融合蛋白(ALK)(-),白细胞共同抗原(LCA)(-),其他多项免疫组化:低分子量角蛋白(CK),CK7,CD20,甲状腺转录因子-1(TTF-1),人胃酶样天冬氨酸蛋白酶(NapsinA),绒毛蛋白(Villin),细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)2,甲状腺球蛋白(TG)均(-)。PET-CT示双侧颈部、双侧锁骨上窝、腹股沟、气管旁、双侧腋窝、纵隔、左肺门、左侧心膈角处多发结节及肿块(前纵隔淋巴结融合成团),均脱氧葡萄糖(FDG)代谢增高,考虑淋巴瘤可能性大。骨髓穿刺涂片及骨髓活检示正常骨髓象,病程中有发热、盗汗、2个月内体重减轻5 kg,诊断明确为霍奇金淋巴瘤 结节硬化性型ⅣB期,国际预后评分系统(IPS)评分4分(白蛋白 $38\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,血红蛋白 $100\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,年龄大于45岁,白细胞计数 $16\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$),为化疗于2017年1月8日收入中国人民解放军总医院海南分院血液科。患者既往体健,否认药物及食物过敏史,查体:双颈部可触及肿大淋巴结,右侧4 cm×5 cm,左侧2 cm×3 cm,质韧,移动度差,右侧轻度压痛,右侧腹股沟可触及2 cm×3 cm

大小淋巴结,左侧可触及2 cm×4 cm大小淋巴结,质韧,无压痛,余浅表淋巴结未触及肿大。心律齐,未闻及病理性杂音,双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音,腹软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未及,四肢无水肿。入院第3天给予ABVD方案(达卡巴嗪400 mg、博来霉素15 mg、盐酸多柔比星脂质体20 mg、长春瑞滨20 mg)化疗。

将博来霉素(日本化药株式会社,生产批号120172)15 mg溶于5%葡萄糖注射液500 mL中,再加入地塞米松2 mg摇匀后,采取可调式输液器以 $150\text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}$ 缓慢静滴。患者在静注博来霉素第55分钟时,出现发冷、发抖、憋气,神志清楚,对答切题,测血压120/73 mmHg,心率110次/分,血氧饱和度90%,呼吸25次/分,立即停止该药物输入,给予异丙嗪25 mg肌肉注射、地塞米松10 mg滴斗入、吸氧 $3\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ 治疗,症状稍有缓解。给予上述处理后约40 min,患者突然血压下降、躁动不安,血压低至60/30 mmHg,心率最高达200次/分,血氧饱和度波动在50%~75%,呼吸波动在25~30次/分,行床旁心电图检查,结果提示室性心动过速和室上性心动过速先后出现,查动脉血气分析,血氧饱和度61.2%,立即给予面罩吸氧 $10\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$,分别给予肾上腺素20 mg、多巴胺40 mg、利多卡因20 mg、胺碘酮75 mg、地西泮10 mg、706代血浆500 mL等药物升压、抗心律失常、镇静、扩容、补液等治疗,心率下降不明显,心律未转复窦律,患者相继出现意识丧失、四肢湿冷、多汗等休克状态。改用无创呼吸机辅助呼吸,血氧饱和度逐渐上升至90%。后应用多巴胺40 mg、间羟胺10 mg滴注、胺碘酮75 mg静注及补液等治疗,心律转为窦性心动过速,密切监测生命体征变化,30 min后患者意识逐渐恢复,血压102/55 mmHg、心率127次/分、血氧饱和度93%、呼吸25次/分。复查动脉血气分析,血氧饱和度91%,严密观察病情48 h,患者生命体征逐渐平稳,未出现其他反应。考虑到患者对博来霉素过敏,后续治疗调整为CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)方案,患者对治疗反应好,3个疗程后PET-CT评估达完全缓解,共给予6个疗程CHOP方案化疗,目前定期随访。

2 讨论

博来霉素(Bleomycin),又名博莱霉素、争光霉素,1966年由日本科学家梅沢浜夫发现的一种由轮枝链霉菌产生的糖肽类抗生素。1969年由日本化药投入使用。1973年美国FDA批准上市使用,主要被用于治疗霍奇金氏淋巴瘤(ABVD与BEACOPP

法联合化疗中的“B”)、鳞状细胞癌和睾丸癌^[1],同时也被外用于疣及用于胸膜粘连术。注射给药后分布到肝、脾、肾、肺、皮肤、腹膜及淋巴等组织中,以皮肤和肺浓度较高^[2]。该药主要的不良反应是发热,其他可有恶心、呕吐等胃肠道反应,皮疹、肺纤维化,偶有过敏反应^[3-4],最严重的毒性反应是肺炎样病变及肺纤维化^[5-6],且不良反应多出现在初次用药时,也会引起少数患者皮肤反应和过敏反应,如皮肤色素沉着、皮炎等,淋巴瘤患者易引起高热、过敏、甚至休克^[7-9],笔者通过查阅文献及说明书,博来霉素致过敏性休克在临床上较少见(0.1%以下)^[10-11]。

本例为老年女性,确诊霍奇金淋巴瘤,既往无药物及食物过敏史及其他慢性疾病病史,首次使用博来霉素治疗,在使用该药第55分钟时出现过敏症状并逐渐加重发展呈典型的过敏性休克,患者输注该药前未输注其他化疗药物,未增加既往未使用的新药物,故明确过敏药物为博来霉素。

通过本例患者输注博来霉素发生过敏性休克的救治总结经验教训如下:(1)用药前,除须详细询问病史、过敏史和家庭史外,对高敏体质者慎用易致敏药物。(2)博来霉素溶于5%葡萄糖注射液500 mL中,再加地塞米松2 mg摇匀,采取可调式输液器以50 mL·h⁻¹起始速度缓慢静滴,以预防发热、过敏等症状的出现。中国人民解放军总医院海南分院血液科以该法配置及使用博来霉素的患者约95%以上均可安全输注,偶有发热及胃肠道反应,经对症处理可迅速缓解。(3)如出现发冷、发抖、皮疹、憋气等过敏症状时立即停药,协助患者去枕平卧并稳定情绪,迅速建立两条静脉通道,吸氧并注意保暖;如过敏症状较轻,可仅给予地塞米松5 mg及非那根25 mg肌肉注射,如有憋气等症状应立即皮下注射或静脉注射0.1%肾上腺素0.5~1.0 mL,必要时5~10 min重复1次。5%~10%葡萄糖100 mL中加入地塞米松10~20 mg或氯化可的松200~500 mg快速静脉滴注。(4)监测患者肝肾功能、电解质、血气分析及心电图、血压、呼吸、脉搏等生命体征,及时纠正酸中毒并给予抗组织胺类药物。(5)经上述处理后血压仍不升时,可用706代血浆或低分子右旋糖酐或血浆等扩容,先输500~1 000 mL,如血压仍低则予多巴胺40~80 mg或用间羟胺20 mg加入液中静滴。(6)呼吸抑制时,应

尽早使用无创呼吸机或经口气管插管及呼吸机辅助呼吸,最快速度缓解患者缺氧症状,以免造成不可逆损伤。如无呼吸机支持,但仍喉头水肿影响呼吸时可行气管切开术。(7)心律失常时应及时使用药物纠正。(8)给予心电监护,严密观察生命体征及尿量变化,并及时记录,观察时间至少48 h。

通过本例报告,提醒医护人员在计划使用博来霉素时就应提高警惕,仔细阅读说明书,了解药品的注意事项和不良反应,尤其初次使用患者应重视巡视和告知,以便患者及家属有心理准备。必要时提前采取心电监护;输注该药品时,从小剂量开始使用,缓慢静滴,加强巡视,多询问患者用药时主诉;出现不良反应立即停药,并采取积极措施,避免病情变化,确保用药安全、合理、有效。

参考文献

- [1] 郝光军. 艾迪注射液联合博来霉素治疗恶性胸腔积液的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(9): 1455-1458.
- [2] 赖小刚, 王宪东, 刘大治, 等. DP化疗方案联合博来霉素胸腔内注射治疗晚期非小细胞肺癌并发恶性胸腔积液的疗效观察[J]. 中国癌症防治杂志, 2014, 6(1): 60-62.
- [3] 薛洪源, 闫成, 蔡长春, 等. 博来霉素类药物致过敏性休克文献分析[J]. 临床误诊误治, 2014, 27(10): 58-61.
- [4] 李兴. 博来霉素行胸膜粘连治疗恶性胸腔积液的疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2015, 19(4): 496-497.
- [5] 涂常力, 刘香, 郑晓滨, 等. 静脉注射博来霉素诱导肺纤维化模型小鼠的稳定性评价[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(40): 6436-6443.
- [6] 何光照, 杨全良, 毕延智. 博来霉素致严重鞭抽样皮炎病例报告1例并文献复习[J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(2): 128-129.
- [7] 王怀冲, 杨威, 许晓峰, 等. 采用含博来霉素ABVD方案治疗霍奇金淋巴瘤合并肺结核致患者死亡1例[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(5): 620-623.
- [8] 谢新宇, 王晶珂, 邓佩佩, 等. 抗肿瘤抗生素博来霉素的研究进展[J]. 煤炭与化工, 2016(3): 76-78.
- [9] 钱形邦, 梁洪雁, 梁肇和, 等. 重组人血管内皮抑制素联合顺铂和博来霉素治疗肺癌恶性胸腔积液的效果比较[J]. 中国当代医药, 2015, 22(20): 118-120, 123.
- [10] 冯中亚. 卡培他滨与博来霉素分别联合顺铂治疗宫颈癌的效果观察[J]. 大家健康(学术版), 2016(13): 183.
- [11] 李鑫, 李琦, 李伟, 等. 苦参碱通过调节单核吞噬细胞表型偏移改善博来霉素诱导的肺纤维化[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(2): 322-328.

(收稿日期:2017-03-01,修回日期:2017-03-15)