

抗炎药等^[1]。循证研究表明,致华法林严重出血的高风险抗菌药物依次是 TMP/SMX、环丙沙星和左氧氟沙星。华法林主要药效成分是左旋异构体(S-华法林),在体内经由 CYP2C9 代谢,左氧氟沙星是 CYP2C9 肝药酶抑制药,联用时使得华法林代谢减弱,浓度升高^[2],抗凝效果增强,出血风险增加。邓瑞锋等^[3]报道了华法林和左氧氟沙星联用致全身出血的病例。本组第 1 例患者出血除联用药物外还与其基因型有关,CYP2C9 * 3 (1075A>C) 突变型与亚洲人华法林药效关系密切,其中纯合型活性是野生型的 5%,携带 CYP2C9 * 3 (AC、CC) 突变的患者 CYP2C9 酶活性减弱,导致血华法林浓度较高。临床研究显示,CYP2C9 基因变异的患者所需华法林维持剂量偏低,容易出现 INR 过高和出血并发症^[4]。药师建议行基因检测,结果提示 CYP2C9 * 3 为 AC 型,推荐剂量为 $1.56 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,根据检测结果剂量调整为 $1.25 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 后,随访患者 INR 控制良好。

以上患者出血问题在于华法林和左氧氟沙星联用,主要原因是患者对抗凝认知差,入院后药师问诊发现患者均不知道左氧氟沙星等抗菌药物会增加华法林出血风险,也无医师告知华法林与药物、食物存在相互作用,服用华法林期间应谨慎联用药物。第 1 例患者告知社区医师正服用华法林,但未引起社区医师重视,第 2 例患者更不知如何判断出血症状(如皮肤出现瘀斑瘀点、泌尿生殖道出血等)。抗凝治疗的安全性及

有效性与患者的认知密切相关,患者对抗凝治疗的知晓程度会直接影响抗凝相关并发症的发生率。国内对照研究表明,相较于医师和护士,药师干预患者抗凝治疗可提高华法林抗凝患者认知安全度^[5]。

对于接受华法林抗凝的患者,最好由药师进行用药宣教。左氧氟沙星为社区感染性疾病常用抗菌药,应告知患者慎用左氧氟沙星等抗菌药物。如必须使用,应咨询专业医师或药师,加强 INR 监测,并告知如何观察出血等不良反应,出现 INR 异常和出血等症状应及时就医。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病分会,中国老年学学会心脑血管病专业委员会.华法林抗凝治疗的中国专家共识[J].中华内科杂志,2013,52(1):76-82.
- [2] LANE M A,ZERINGUE A, MCDONALD J R. Serious bleeding events due to warfarin and antibiotic co-prescription in a cohort of veterans[J].Am J Med,2014,127(7):657-663.
- [3] 邓瑞锋,杨红海,葛龙梅,等.华法林合用盐酸左氧氟沙星致全身出血 1 例[J].中国循证心血管医学杂志,2015,7(3):411.
- [4] 姜莹,李一石.华法林的药物基因组学及其合理应用[J].药物不良反应杂志,2011,13(1):32-37.
- [5] 蒋捷,谢秋芬,向倩,等.药师干预对华法林抗凝患者治疗认知度的影响[J].中国临床药理学杂志,2015,31(3):1315-1317.

疑似头孢曲松利巴韦林联合双黄连注射液致死亡 1 例

张春波,张勇

(陕西省咸阳市彩虹医院药械科,咸阳 712021)

关键词 头孢曲松;双黄连注射液;不良反应

中图分类号 R978.1+1;R969.3

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)07-0833-02

DOI:10.3870/j.issn.1004-0781.2017.07.029

1 病例介绍

患者,男,23 岁。2015 年 12 月 22 日因受凉后咽痛、咳嗽。2015 年 12 月 23 日 17:40 就诊,以发作性咽痛、憋气约 2 h 为主诉收入院。患者家属口述,约 2 h 前因“上呼吸道感染”在当地诊所输液治疗,外院医嘱

给予 0.9%氯化钠注射液 100 mL+头孢曲松 4.0 g+利巴韦林 0.3 g,qd;5%葡萄糖注射液 250 mL+双黄连注射液 20 mL,qd(药物厂家、批号不详),均静脉滴注,双黄连注射液输液约 5 min 时,患者仍感咽痛、憋气,且感呼吸困难加重,立即停止输液,来我院就诊。既往史:既往健康,无食物药物过敏史。入院体检:体温 36.3°C ,脉搏 $90 \text{ 次} \cdot \text{min}^{-1}$,呼吸 $20 \text{ 次} \cdot \text{min}^{-1}$,血压 $90/50 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$),神志清,精神差,急性痛苦病容,问

收稿日期 2016-05-03 修回日期 2016-06-22

作者简介 张春波(1985-),女,黑龙江牡丹江人,主管药师,硕士,研究方向:医院药学。E-mail:hljchunbo@163.com。

答切题,家属搀扶步入诊室。双侧瞳孔等大等圆,直径约 3 mm,对光反射灵敏,鼻翼无扇动,颜面及口唇无发绀,无张口呼吸。咽部充血,双侧扁桃体无肿大。颈软,颈静脉无怒张,气管居中,双侧甲状腺无肿大。胸廓无畸形,双肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音及喉鸣音。心率 90 次 \cdot min⁻¹,心律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹平软,全腹无明显压痛及反跳痛。莫非征阴性,麦氏点压痛阴性,肠鸣音正常,双肾区无叩痛,脊柱四肢无畸形,活动自如。诊断:①急性上呼吸道感染;②急性咽喉炎;③药物过敏?。心电图检查结果提示窦性心律,电轴不偏,异常心电图:不完全性右束支传导阻滞。血常规检查结果:红细胞计数 $0.49 \times 10^{12} \cdot \text{L}^{-1}$,白细胞计数 $20.66 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,中性粒细胞百分率 86.9%,平均红细胞血红蛋白量 28.8 pg。电解质检查结果:钾 3.46 mmol \cdot L⁻¹,氯 98.8 mmol \cdot L⁻¹。在吸氧情况下急查血气分析,结果为:pH 值 7.35,二氧化碳分压(PCO₂) 5.985 kPa(45 mmHg),氧分压(PO₂) 21.04 kPa(158 mmHg),HCO₃⁻ 24.2 mmol \cdot L⁻¹,BE:-1.8 mmol \cdot L⁻¹。床头胸部 X 线片示:双肺透光度减低,双肺纹理模糊,双肺肺野内见云雾状阴影。医嘱:家属立即搀扶进入抢救室,给予面罩吸氧,建立静脉通道,甲泼尼龙(Pfizer Manufacturing Belgium NV,批号:L91117,规格:40 mg)40 mg 入莫非管,静脉注射肾上腺素(上海禾丰制药,批号:10150301,规格:1 mg/1 mL)0.5 mg。口头告知家属患者病危,患者呼吸困难加重,咳嗽,咯多量白色黏痰,于 2015 年 12 月 23 日 18:22 时突然颜面发绀加重,意识丧失,心电监护示心率 54 次 \cdot min⁻¹,呼吸 0 次 \cdot min⁻¹,血压 0/0 mmHg,动脉血氧饱和度测不出。立即胸外按压,吸痰,气管插管,环甲膜穿刺,反复静脉注射肾上腺素 0.5 mg、阿托品 3.5 mg,多巴胺 40 mg 入莫非管,静脉滴注碳酸氢钠等,抢救 1 h 余无效,呼吸心脏搏动消失,于 2015 年 12 月 23 日 20:10 宣布死亡。诊断:过敏性休克? 急性喉水肿,心源性猝死? 急性肺栓塞? 双侧肺炎。

2 讨论

该患者无药物过敏史,头孢曲松、利巴韦林及双黄连注射液均为首次使用,当日未使用其他药物,患者家属口述静脉滴注头孢曲松(皮试阴性)+利巴韦林时无异常,未经冲管,继续滴注双黄连注射液 5 min,出现憋

气、呼吸困难加重,应考虑与双黄连注射液有关,但无法排除头孢曲松和利巴韦林的关联作用。双黄连注射液使用说明书注意事项指出:本品应单独使用,严禁与其他药物混合配伍使用。并明确指出,双黄连注射液不能与氨基苷类、大环内酯类、氟喹诺酮类、头孢曲松、维生素 C、利巴韦林等药物配伍使用^[1]。本例中两药虽分瓶滴注,但共用一条输液管直接续滴,未冲管,部分液体在输液管中混溶,可能增加变态反应的风险,联合应用存在安全隐患,因此双黄连注射液应尽量避免与这些药物联合使用。

国家药品不良反应监测中心病例报告数据库统计显示,抗感染药不良事件报告比例接近总体报告的 50%。头孢曲松钠不良事件报告总数、严重不良反应报告数量在抗感染药中均占较高比例,死亡病例报告数量位居抗感染药首位。2016 年抗感染药物不良反应/事件报告数量排名前 3 位的药品是头孢菌素类、喹诺酮类、大环内酯类,排名前 3 的药品为左氧氟沙星、阿奇霉素、头孢曲松。2016 年抗感染药物严重不良反应/事件报告数量排名前 3 的品种为左氧氟沙星、头孢曲松、头孢哌酮舒巴坦^[2]。

双黄连注射液死亡病例报告分析显示,80% 患者有合并用药,多数合并使用 1~4 种注射液,主要为利巴韦林、青霉素、地塞米松、头孢曲松、清开灵、头孢噻肟钠等。死亡的主要原因为过敏性休克和过敏样反应,不排除原患疾病进展、合并用药、混合配伍、过敏体质、救治不及时或不当等^[3]。

基层医疗机构的医务人员应对严重不良反应突发事件的处置能力低下、不恰当地混合静脉滴注及联合用药、药品监管方面存在漏洞等是导致双黄连注射液致患者死亡的重要原因。因此,正确选择用药人群与适应证、单独静脉滴注、加强用药观察、就地规范救治以及严格规范的监管是避免双黄连注射剂致死死亡发生的根本措施。

参考文献

- [1] 熊运珍,雷招宝.双黄连注射剂致 27 例患者死亡文献分析[J].中国药房,2015,26(5):653-655.
- [2] 国家药品不良反应监测中心,国家药品不良反应监测年度报告(2016 年)[R].2017.