

• 案例分析 •

福沙匹坦双葡甲胺致过敏性休克 2 例及文献回顾*

邹 朗¹, 张 静¹, 赵 兵², 王 璇^{1△}

(1. 陆军军医大学第二附属医院药剂科, 重庆 400037; 2. 巫山县中医院药剂科, 重庆 404700)

[摘要] 通过分析 2 例福沙匹坦双葡甲胺引起的过敏性休克, 对福沙匹坦双葡甲胺引起全身过敏反应的时间、机制及转归等进行文献回顾。福沙匹坦双葡甲胺可能在用药后数分钟内引起过敏反应, 其可能与辅料里面聚山梨酯 80 有关。过敏反应在停药及对症处理后预后较良好。

[关键词] 福沙匹坦; 过敏性休克; 病例报告

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.15.038

文章编号: 1009-5519(2024)15-2691-03

中图法分类号: R975.4

文献标识码: B

肿瘤患者在行化疗后往往会出现恶心、呕吐等不良反应, 及时给予止吐药对于患者不良反应的预防和控制是有益的。福沙匹坦双葡甲胺是一种新型止吐药, 于 2019 年在我国上市, 主要成分为福沙匹坦双葡甲胺, 辅料包括聚山梨酯 80、乳糖等, 被推荐用于高致吐化疗方案的三联疗法。福沙匹坦双葡甲胺说明书记载的主要不良反应为注射部位疼痛、静脉炎等, 其引起的全身过敏反应不常见, 其中过敏性休克更加少见。本文报道了 2 例使用福沙匹坦双葡甲胺后出现过过敏性休克的病例, 并进行了文献复习。

1 临床资料

1.1 病例 1 患者, 男, 50 岁, 咳嗽咳痰半年, 痰中带血, 于 2021 年 2 月 20 日在某院就诊时, 胸部 CT 示: 左肺门肿块, 增强扫描明显强化, 考虑肿瘤性病变, 临近支气管受累。2021 年 2 月 24 日以“肺部阴影”收入陆军军医大学第二附属医院。入院后, 血常规检查示: 白细胞计数 $8.76 \times 10^9/L$, 红细胞计数 $4.7 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 134 g/L, 血小板计数 $343 \times 10^9/L$, 中性粒细胞绝对值 $5.61 \times 10^9/L$ 。纤维支气管镜活检术示: 原发性支气管肺癌。术后病理(快速石蜡)示: 形态学及免疫表型支持鳞状细胞癌。正电子发射断层扫描成像/CT 示: 左下肺门站位, 考虑肿瘤伴阻塞性炎症, 纵隔稍大淋巴结, 部分转移不排除。肿瘤驱动基因检测: TP53 基因丰度 41.41%, 程序性死亡配体 1 呈高表达(肿瘤细胞阳性比例为 50%), 表皮生长因子受体野生型。诊断为左下原发性支气管肺癌(鳞状细胞癌 T₂bN₃MO III b 期)。2021 年 3 月 6 日行替雷利珠单抗(200 mg)免疫治疗, 2021 年 3 月 7 日行紫杉醇(白蛋白结合型)350 mg+卡铂 600 mg(体表面积 1.7 m²)化疗, 化疗前 30 min 给予福沙匹坦双葡甲胺(0.15 g)+0.9%氯化钠(150 mL)预防止吐, 在输注福沙匹坦双葡甲胺 2 min 时, 患者出现胸闷、脸红、

呼吸不畅, 立即停药, 静推地塞米松磷酸钠 5 mg, 约 30 min 后患者症状缓解, 继续后续其他治疗。

1.2 病例 2 患者, 女, 49 岁, 阴道不规则出血半年, 以“宫颈鳞癌 II a~II b 期”于 2021 年 3 月 3 日收入陆军军医大学第二附属医院。患者半年前月经周期不规律, 经量较前减少, 入院前 13 d 阴道流血明显增多。当地医院妇科彩色多普勒超声示: 宫颈癌? 盆腔磁共振检查示: 子宫颈区肿块影, 考虑宫颈 CA 可能性大(II a 期), 伴左侧髂内淋巴链肿大淋巴结, 双侧腹股沟、髂内淋巴链另见多发小淋巴结。入陆军军医大学第二附属医院后, 血常规检查: 白细胞计数 $6.78 \times 10^9/L$, 红细胞计数 $3.45 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 73 g/L, 血小板计数 $195 \times 10^9/L$, 中性粒细胞绝对值 $4.78 \times 10^9/L$ 。宫颈活检术示: 鳞状细胞癌。专科查体见阴道通畅, 见少量血性分泌物, 宫颈增大, 可扪及 5 cm×3 cm×3 cm 包块, 宫颈形态失常, 宫颈口呈火山口样, 出血明显。诊断为子宫颈鳞状细胞癌 II a2 期。2021 年 3 月 4 日行洛铂 50 mg+紫杉醇 270 mg(体表面积 1.68 m²)化疗, 患者输入福沙匹坦双葡甲胺 0.15 g 时出现心慌、恶心、呼吸不畅、双手抽搐, 考虑药物过敏, 立即停药, 生理盐水冲管, 持续心电监护、血氧饱和度监测、低流量吸氧, 急查动脉血气未见明显异常, 25 min 后患者症状明显好转, 生命体征平稳。

2 讨论

对过敏反应与药物的关联性进行分析: 本案例 2 例患者使用福沙匹坦双葡甲胺后出现了胸闷、呼吸不畅等全身症状, 及时停药, 给予地塞米松、吸氧等处理后症状消失。根据药品不良反应评价方法^[1]和我国药品不良反应个例报告质量评估方法^[2], 患者发生过敏反应发生在输入福沙匹坦双葡甲胺 10 min 以内, 考虑药物与过敏反应具有时间关系。2 例患者除肿瘤外, 无其他基础疾病, 不能解释过敏反应发生原因。

* 基金项目: 重庆市临床药学重点专科建设项目(渝卫办发[2023]69 号); 陆军军医大学教育改革研究课题(2022A12)。

△ 通信作者, E-mail: wxuan@live.cn。

福沙匹坦双葡甲胺说明书中记录,有包括过敏反应在内的超敏反应,包括过敏、潮红、红斑和呼吸困难。因此,判断过敏反应与福沙匹坦双葡甲胺的关联性为可能。

为进一步分析,作者查找国内外文献,发现福沙匹坦双葡甲胺引起过敏相关情况的文献仅有 7 篇,其中发生全身性过敏反应甚至过敏性休克的病例非常少。检索万方、中国知网、维普数据库,截至 2023 年 12 月,国内仅有 2 篇关于福沙匹坦双葡甲胺引起过敏的病例报道,其中文献[3]报道了 1 例使用福沙匹坦双葡甲胺后出现大汗、咽部异物感、呼吸困难、脐周痛和呕吐等症状的病例,文献[4]中 1 例乳腺癌患者使用福沙匹坦双葡甲胺后出现过敏性休克。国外有学者对 2003—2014 年 PubMed 收录的关于福沙匹坦双葡甲胺的不良事件进行了汇总^[5],结果未发现全身性过敏反应的病例报道。2018 年,有研究报道了 2 例患者分别在注射福沙匹坦双葡甲胺数分钟后出现过敏反应,1 例表现为呼吸困难和血氧饱和度下降,另 1 例表现为面部潮红、嘴唇麻木、胸闷等症状^[6]。2019 年,一项回顾性研究报道了 127 例接受含蒽环类化疗药物患者使用福沙匹坦双葡甲胺后,16 例患者出现了全身过敏反应,而第 1 个化疗周期中应用福沙匹坦双葡甲胺的患者发生过敏反应的比例更高^[7]。2020 年,一项回顾性研究报道了美国科罗拉多大学癌症中心在 2017 年收治的 868 例使用福沙匹坦双葡甲胺后出现不良反应的门诊患者,其中 4 例(0.461%)发生了全身过敏反应,表现为呼吸困难、面部潮红、胸闷和心悸等^[8]。2021 年,有研究在志愿者体内进行生物等效性试验时发现,不良反应较温和,未发现严重不良反应^[9]。

2019 年的一项回顾性研究指出,福沙匹坦双葡甲胺导致的过敏反应可能与其辅料中的聚山梨酯 80 有关^[7]。聚山梨酯 80,又名聚氧乙烯 20 山梨醇酐单油酸酯,是一种不饱和脂肪酸,是液体制剂中常见的表面活性剂,可能导致过敏反应,其发生机制与聚山梨酯 80 成分中的油酸进入体循环致体内组胺释放有关^[10-12]。目前,福沙匹坦双葡甲胺广泛用于化疗相关恶心、呕吐的预防和治疗,若因其制剂中表面活性剂引起全身过敏反应,对医疗安全有较大影响。对发生过敏反应的患者,可采取使用不含聚山梨酯 80 的福沙匹坦双葡甲胺制剂,或换用其他神经激肽-1 受体拮抗剂(如阿瑞匹坦)等方式避免再次出现过敏反应。虽然福沙匹坦双葡甲胺可能导致过敏性休克等全身过敏反应,但从文献和本案例的患者来看,多数预后良好。本案例中,2 例患者在停用福沙匹坦双葡甲胺约半小时后过敏反应症状缓解,预后良好。毛敏等^[3]研究中患者停用福沙匹坦双葡甲胺 20 min 后呼吸困难好转,50 min 后过敏症状消失。但有研究结果显示,1 例患者因福沙匹坦双葡甲胺引起过敏性休克,导

致住院时间延长至 18 d^[4]。

综上所述,福沙匹坦双葡甲胺是近几年来临床常用的止吐药,临床医护人员在临床实践中应重点关注初次使用该药的患者,特别是输注药物的前几分钟,加强用药监护,如发生全身过敏反应乃至过敏性休克,需及时处理,且在下次化疗时应避免使用该药,可换用为阿瑞匹坦等不含聚山梨酯 80 的药物^[13],确保患者用药的安全、合理、有效。

参考文献

- [1] 刘建平,邢建民.循证的药品不良反应评价方法[J].中国药物警戒,2010,7(1):12-15.
- [2] 陈俐焯,安连宇,石萍,等.我国药品不良反应个案报告质量评估方法[J].中国药物警戒,2020,17(3):148-153.
- [3] 毛敏,廖明燕,毛建,等.福沙匹坦双葡甲胺致过敏反应[J].药物不良反应杂志,2020,22(12):711-712.
- [4] 陈海红,何小梅,潘玉艳,福沙匹坦双葡甲胺致过敏性休克 1 例[J].中国药师,2021,24(9):1703-1705.
- [5] AAPRO M,CARIDES A,RAPOPORT B L,et al. Aprepitant and fosaprepitant: A 10-year review of efficacy and safety [J]. Oncologist, 2015,20(4):450-458.
- [6] BAXLEY A,LEE Z,MEDINA P. Systemic hypersensitivity to fosaprepitant: A report of two cases[J]. J Oncol Pharm Pract, 2018, 24(1): 76-78.
- [7] BOCCIA R,GELLER R B,CLENDENINN N, et al. Hypersensitivity and infusion site adverse events with intravenous fosaprepitant after anthracycline-containing chemotherapy: A retrospective study[J]. Future Oncol, 2019, 15(3): 297-303.
- [8] LAIRD C M,GLODE A E,SCHWARZ K, et al. Evaluation of fosaprepitant-associated hypersensitivity reactions at a national cancer center[J]. J Oncol Pharm Pract, 2020, 26(6): 1369-1373.
- [9] LU K,LIN S S,WANG Y N, et al. Pharmacokinetics and safety of fosaprepitant dimeglumine in healthy chinese volunteers: Bioequivalence study[J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2021, 10(7):748-755.
- [10] SCHWARTZBERG L S,NAVARI R M. Safety of polysorbate 80 in the oncology setting[J]. Adv Ther, 2018, 35(6):754-767.
- [11] ESCHALIER A,LAVARENNE J,BURTIN

C, et al. Study of histamine release induced by acute administration of antitumor agents in dogs[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1988, 21(3):246-250.

[12] 邱玲,段为钢. 注射用聚山梨酯 80 的安全性分析[J]. 云南中医学院学报, 2018, 41(6):90-95.

• 案例分析 •

克拉霉素干混悬剂致尿色异常 1 例*

王佳红, 诸梦露, 王丽江[△], 虞 剑

(浙江大学医学院附属第四医院药剂科, 浙江 义乌, 322000)

【摘要】 克拉霉素是临床常用抗菌药物之一, 具有疗效好、安全性高、不良反应少等特点, 尿色异常是其非常罕见的不良反应之一。该文通过对 1 例门诊患者用药情况进行回顾性分析, 研究了克拉霉素可能引发的不良反应, 旨在为临床安全用药提供借鉴。

【关键词】 克拉霉素; 不良反应; 儿童; 病例报道

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.15.039

文章编号:1009-5519(2024)15-2693-03

中图法分类号:R595.3

文献标识码:B

克拉霉素是一种半合成的大环内酯类抗生素, 在医学领域得到广泛应用。药理学研究表明, 克拉霉素可以通过与敏感的细菌核糖体 50S 亚基结合, 阻止蛋白合成从而发挥抗菌作用。克拉霉素主要用于治疗革兰阳性、革兰阴性、非典型病原体及分枝杆菌所引起的感染^[1], 包括上下呼吸道感染、皮肤和软组织感染、急性中耳炎等。克拉霉素干混悬剂是临床儿科常用制剂, 其不良反应主要涉及胃肠道、过敏、肝功能异常、皮疹、口干、幻觉等^[2-6]。而克拉霉素干混悬剂所致尿色异常的不良反应非常少见, 本文就本院 1 例使用克拉霉素干混悬剂致尿色异常的门诊案例进行了回顾性分析, 以期临床安全用药提供参考。

1 临床资料

患儿, 男, 6 岁 8 个月, 体重 17.5 kg, 因“鼻塞黄涕 1 个月余”于 2024 年 1 月 22 日入本院就诊。患儿起病初有发热, 后热退, 外院曾静脉滴注头孢曲松 4 d, 口服青霉素类药物 4~5 d。2024 年 1 月 21 日, 外院肺部 CT 示全组鼻窦炎及左下肺少许肺炎。入本院后, 体格检查: 体温 36.9 °C, 神志清楚, 精神可, 咽充血, 呼吸平, 两肺未及啰音, 心音中, 未及杂音, 腹软, 未及肿块, 神经系统阴性。2024 年 1 月 22 日开始使用糠酸莫米松鼻喷雾剂(每次 1 喷, 每天 1 次), 盐酸氨溴索口服溶液(每次 5 mL, 每天 2 次), 克拉霉素干混悬剂(每次 5 mL, 每天 2 次), 孟鲁司特钠咀嚼片(每次 5 mg, 每晚 1 次), 硫酸特布他林雾化吸入用溶液(每次 1 mL, 每天 2 次), 吸入用布地奈德混悬液

(每次 2 mL, 每天 2 次), 吸入用异丙托溴铵溶液(每次 250 μg, 每天 2 次)治疗。2024 年 1 月 26 日, 患儿药物治疗 3.5 d 后复诊, 诉服药期间出现尿色异常, 颜色呈淡红色, 清涕, 咳嗽夜间为主, 有痰, 近些天咽痒伴咽痛, 无其他不适。2024 年 1 月 30 日药师电话回访, 患儿诉停克拉霉素干混悬剂 1.5 d 后(2024 年 1 月 26 日停用克拉霉素干混悬剂)尿色恢复正常。

2 讨论

本案例中, 药师回顾了患儿的病例记录, 发现患儿曾使用过多达 7 种药品, 其中包含糠酸莫米松鼻喷雾剂、盐酸氨溴索口服溶液、孟鲁司特钠咀嚼片、硫酸特布他林雾化吸入用溶液、吸入用布地奈德混悬液、吸入用异丙托溴铵溶液和克拉霉素干混悬剂。药师分别对这几种药物的不良反应进行分析: 糠酸莫米松鼻喷雾剂是一种糖皮质激素, 主要用于治疗季节性过敏性鼻炎或常年性鼻炎, 与本品有关的不良反应包括头疼、鼻出血、流涕及鼻部刺激感等^[7]。盐酸氨溴索口服溶液是一种黏液溶解剂, 能增加呼吸道黏膜浆液腺分泌, 主要用于治疗痰液黏稠不易咳出, 其不良反应偶见皮疹、恶心、胃部不适、食欲缺乏、腹痛腹泻等。孟鲁司特钠咀嚼片是一种口服白三烯受体拮抗剂, 能特异性抑制气道中半胱氨酰白三烯受体, 缓解有白三烯介导的气道炎症和痉挛状态, 适用于哮喘的预防和长期治疗, 其不良反应主要涉及精神系统紊乱、胃肠道功能紊乱、血液和淋巴系统紊乱、皮肤和皮下组织紊乱等^[8-9], 以精神症状为主。硫酸特布他林雾化吸

* 基金项目: 浙江省教育厅项目(Y202352681)。

[△] 通信作者, E-mail: 8014046@zju.edu.cn。