

序贯使用盐酸利托君、硫酸镁和地塞米松致急性肺水肿 1 例

湖北省应城市人民医院 高波 葛宗庆¹ 李仁杰¹ 严丽^{1*} 钟强¹, 武汉 432400

关键词 盐酸利托君; 硫酸镁; 地塞米松; 序贯使用; 急性肺水肿

中图分类号 R541.6⁺3 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20180626

临床上硫酸镁、盐酸利托君及地塞米松一直在早产、胎膜早破的患者中使用,未见致肺水肿的报道。本文报道 1 例因序贯使用盐酸利托君、硫酸镁和地塞米松所致急性肺水肿的处理对策及原因分析,以供临床参考。

病例资料

患者女,24 岁,因“停经 31⁺6 周,阴道出血 12 h”入住产科病房。患者平素月经规则,12 岁初潮,行经 3~5 d,周期 30 d,色量正常,末次月经:2016 年 11 月 25 日,预产期:2017 年 8 月 31 日,孕期产检无异常。2017 年 2 月无明显诱因下出现阴道无痛性少量出血,无腹痛,未就诊,自述口服中药后好转(具体用药不详)。2017 年 7 月 4 日 21:00 再次出现阴道无痛性出血,量稍大,急行 B 超检查提示单活胎、横位、I 级胎盘、前置胎盘(边缘型),胎儿相当于 30⁺3 周天大小,急诊以“孕 31⁺6 周、前置胎盘”收入院。既往体健。婚育史:23 岁结婚,孕 2 产 0。2016 年胚胎停育 1 次,行清宫术。入院查体:T 36.7℃,R 20 次/min,HR 90 次/min,BP 116/68 mmHg,脉氧饱和度 100%,患者神志清楚,双侧胸廓对称,呼吸动度一致,双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音。腹隆,未及明显宫缩。余无特殊。专科情况:腹围 90 cm,宫高 26 cm,胎心率 144 次/min,未作内检,阴道可见陈旧性血迹,未见活动性出血,骨盆:23-27-19-9 cm。入院后实验室检查,血常规:WBC 14.08 × 10⁹/L,Hb 81.0 g/L;尿常规:红细胞(++),白细胞(++);凝血功能全套:纤维蛋白原 4.78 g/L,纤维蛋白(原)降解产物 14.4 ug/mL,D-D 二聚体定量 3.87 μg/mL;C-反应蛋白 6.3 mg/L;心电图及心脏超声仅提示:窦性心动过速;其余结果如:血糖、生化全套、甲状腺功能检查等均正常。检查胸腹部彩超:未见明显异常。入院后给予 0.9% 氯化钠 500 mL + 25% 硫酸

镁 40 mL 静脉滴注(24 滴/min,杭州民生药业有限公司,批号 17020242),注射用地塞米松磷酸钠 6 mg 肌肉注射(马鞍山丰原制药有限公司,批号 161075-2),以及其他对症支持处理。2 d 后患者病情有改善,阴道无明显出血,为方便治疗改用盐酸利托君片(盐酸羟苄羟麻黄碱,信东生科技股份有限公司,批号 6AK0230)口服。服用该药 2 次后患者出现心慌、胸闷,床边监护示:HR 120 次/min,R 20 次/min,BP 105/60 mmHg,动脉氧饱和度 90%;予以给氧等对症治疗。同时急查血常规 WBC 23.25 × 10⁹/L,Hb 68.0 g/L,PLT 107 × 10¹²/L;K⁺ 2.99 mmol/L,Ca²⁺ 1.85 mmol/L,P³⁺ 0.50 mmol/L,Mg²⁺ 1.09 mmol/L,余正常。予补钾等对症治疗后患者心慌、胸闷无明显好转,氧饱和度持续偏低,最低达 84%,转 ICU 治疗。转 ICU 后患者呼吸急促,30 次/min,面罩给氧下动脉氧饱和度 91%,急性病容,双肺均可闻及较多湿性啰音。HR 117 次/min,律齐,腹部隆起。急查床边心脏彩超未见明显异常,降钙素原 0.10 ng/mL,C-反应蛋白 6.3 mg/L,N 端脑利钠肽前体 1011 pg/mL。考虑患者存在急性肺水肿,予以氧气吸入、限制液体摄入、利尿等处理,并停用盐酸利托君片,改用醋酸阿托西班。患者约 1h 后心慌、胸闷明显改善。再次查体双下肺仅闻及少许细湿性啰音,吸氧情况下动脉氧饱和度 95%。4h 后患者无心慌、胸闷,心率、呼吸均至正常范围,双肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音。ICU 继续保胎治疗并观察 48 h 后转妇产科继续治疗。

讨论

盐酸利托君有效成分是盐酸苄羟麻黄碱,是 β₂ 受体激动剂,高选择性与子宫平滑肌细胞膜受体结合,抑制钙的释放,降低细胞内钙离子浓度,直接抑制肌球蛋白轻链磷酸根转移酶活化导致的环腺苷酸酶介导的磷酸化,使子宫松弛从而抑制子宫肌肉收缩^[1]。盐酸利托君的不良反应与 β 交感神经兴奋有关,用药后常出现孕妇和胎儿心率增加,孕妇可发

¹ 华中科技大学同济医学院附属同济医院

* 通信作者:严丽,E-mail:yanli008@163.com

生心悸、胸闷和心律失常等不良反应^[1,2]。严重反应包括:肺水肿,肺水肿合并心功能不全,横纹肌溶解症,还可以出现低血钾、休克和黄疸^[2,3]。

该患者的呼吸困难的发作明显与盐酸利托君的使用相关,予利尿及停用药物后症状很快得到缓解;患者除了急性肺水肿外同时还出现了血清钾的降低。其病情发生发展符合盐酸利托君严重不良反应的描述。

盐酸利托君在本院产科使用比较多,调阅以往病历,发现出现急性肺水肿的仅此1例。研究发现,同时使用皮质类激素或硫酸镁可导致肺水肿的发生^[4]。

硫酸镁注射液作为抗惊厥药,常用于妊娠高血压,治疗先兆子痫和子痫。也用于防治早产。虽说硫酸镁单独使用也可出现肺水肿^[5,6],但该患者使用硫酸镁2 d未见明显不适及肺水肿症状。停用硫酸镁改用盐酸利托君片口服,约3 h后患者出现心慌、胸闷等症,予以吸氧等治疗后症状并未改善,并有进行性加重。据文献报道,硫酸镁和盐酸利托君联合使用容易诱发心血管反应^[1~3,7,8]。该患者使用利托君虽然与硫酸镁间隔6 h,但硫酸镁的半衰期为43.2 h,因此需要高度怀疑硫酸镁在体内未代谢完全的情况下摄入利托君导致的药物相互作用诱发急性肺水肿的可能。

另外,患者最后一次使用地塞米松的时间虽然在9个多小时以前,但地塞米松作为一种长效的糖皮质激素,其血浆半衰期190 min,理论上与利托君相互叠加反应的可能性较硫酸镁小。但其组织半衰期为3 d,作为临床医生不能完全排除孕妇体内盐酸利托君与糖皮质激素相关作用导致肺水肿,3种药物作用相互叠加影响的可能性。

本院临床上硫酸镁、盐酸利托君及地塞米松一直在早产、胎膜早破的患者中使用^[6,8],却从未有肺水肿的发生,这与国外的数据存在一定的差异^[9]。是否存在患者个体之间差异,对于药物的不良反应

及药物的相互作用表现更为敏感;或者其他患者表现症状较轻,临床观察忽略或考虑为其它原因所致,有待于进一步研究。以上几种药物使用时虽然避开说明书上药物之间相互作用及不良反应,但在使用时间上未考虑患者药物代谢时间。笔者认为,在长时间或大剂量应用硫酸镁后,即使停3 h再口服利托君,仍存在因两种药物的相互作用而增加不良反应发生的可能性;其次,出现不良反应后,应立即停止两种药物的同时使用,以免加重不良反应。如必须交替使用,需要间隔多长时间才能使用另一种药物,仍需进一步研究。

因此,以后的临床诊疗中,为避免类似不良反应再次发生,临床用药应遵循药品说明书中所提示的用法用量、药物相互作用、注意事项等,尽可能防范药物相互作用而产生的不良反应,确保患者诊疗安全。

参考文献

- 1 Yajun Y, Nakayama T. Effectiveness and safety of ritodrine hydrochloride for the treatment of preterm labour: a systematic review [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2006, 15(11): 813-822.
- 2 肖黎明, 韩朝宏, 李雪艳. 盐酸利托君注射液致急性左心衰1例[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(8): 675-675.
- 3 于涓, 盐酸利托君不良反应2例[J]. *河北医药*, 2011, 33(3): 480-480.
- 4 吴琳琳, 李智泉, 涂新枝, 等. 羟苄羟麻黄碱联合用药诱发急性肺水肿的临床分析[J]. *中国妇幼保健*, 2012, 27(21): 3342-3346.
- 5 程巧玲. 硫酸镁联合盐酸利托君治疗早产胎膜早破的临床探析[J]. *北方药学*, 2016, 13(11): 90-90.
- 6 孟德祺. 硫酸镁联合盐酸利托君治疗早产胎膜早破临床效果探析[J]. *白求恩医学杂志*, 2016, 14(2): 188-190.
- 7 肖凯, 江慧星. 盐酸利托君与硫酸镁联用防治早产致不良反应1例[J]. *中南药学*, 2010, 8(10): 798-799.
- 8 冉进, 黄辉萍, 陈达江, 邱娜璇. 盐酸利托君与硫酸镁治疗先兆流产的Meta分析[J]. *实用妇产科杂志*, 2014, 1, 30(1): 65-68.
- 9 Bader AM, Boudier E, Martinez C, et al. Etiology and prevention of pulmonary complications following beta-mimetic mediated tocolysis [J]. *European J Obstet Gynecol Repro Biol*, 1998, 80(2): 133-137.

(2018-01-31 收稿 2018-09-11 修回)