

羟乙基淀粉致不良反应和安全用药

王雪*, 司继刚*(淄博市中心医院药学部, 山东淄博 255036)

中图分类号 R979.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)03-0430-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.03.47

摘要 目的:为临床合理应用羟乙基淀粉提供参考。方法:对1994—2014年发表的羟乙基淀粉致不良反应(ADR)和安全用药的相关文献进行综述。结果与结论:羟乙基淀粉致ADR主要表现为过敏性休克、过敏样反应、药疹、肾损害、顽固性眼睑水肿等。临床应用羟乙基淀粉应严格掌握适应证,用药前需详细询问患者过敏史,对老年、有肾功能损害及心血管疾病患者更应谨慎用药,加强用药监测,减少ADR的发生。

关键词 羟乙基淀粉;不良反应;肾损害

羟乙基淀粉(Hydroxyethyl starch, HES)是以糯玉米淀粉为原料,经轻度酸水解,并在碱性条件下经环氧乙烷羟化而制成的一种新型血浆代用品。其结构与糖原相似,但过敏反应发生率远低于右旋糖酐,且无生物制品感染的威胁^[1]。目前,在我国上市销售的HES类药品包括HES 20氯化钠注射液、HES 40氯化钠注射液、HES 130/0.4氯化钠注射液、HES 200/0.5氯化钠注射液、HES 130/0.4电解质注射液等。HES在临床上常用于手术、创伤、失血、脓毒症等危重患者的容量替代治疗和液体复苏治疗,随着其在临床使用的增加,其不良反应(ADR)也逐渐显现出来。美国医学会杂志(*JAMA*)指出HES可增加重症患者急性肾衰竭和死亡的风险^[2];英国医学杂志(*BMJ*)认为HES不能给脓毒症患者带来益处^[3];新英格兰医学杂志(*NEJM*)研究表明HES 130/0.4氯化钠注射液用于严重脓毒症患者,90 d发生肾衰竭和死亡的风险明显高于晶体液林格氏液^[4]。2013年6月24日,美国食品药品监督管理局(FDA)发布声明指出,由于HES可增加死亡率和出血风险并造成严重的肾功能损害,将对HES发出黑框警告^[5]。2013年10月25日,欧盟人用药品相互认可和分散评审程序协调组已多票通过了欧洲药品管理局药物警戒风险评估委员会关于HES禁用于治疗脓毒症(血液细菌感染)、烧伤或重症患者的建议^[6]。为此,笔者检索了1994—2014年中国期刊数据库报道的HES致ADR的相关文献,并进行综述分析。

1 HES致ADR

1.1 过敏性休克

过敏性休克是HES导致的危及患者生命的严重ADR之一,共检索到过敏性休克患者2例^[7-8]。周裕凯等^[7]报道1例行右内、外踝骨折切开复位内固定术患者全身麻醉后静脉滴注HES130/0.4氯化钠注射液2 min后血压逐渐下降,给予静脉注射麻黄碱10 mg后效果不佳,血压逐渐降至60/30 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)左右,心率约60次/min。患者左臂出现

潮红色,有荨麻疹,考虑为过敏反应。立即停止静脉滴注HES130/0.4氯化钠注射液,更换为复方氯化钠注射液;同时静脉注射肾上腺素0.5 mg、地塞米松10 mg、氯化可的松琥珀酸钠50 mg,行气管插管。血压逐渐上升至80/50 mm Hg左右、心率最高升至140次/min后,给予去甲肾上腺素0.4~1.4 μg/(kg·min)维持循环,手术持续进行,患者术后恢复良好。姚桂莲等^[8]报道1例患者因阑尾切除术后切口感染静脉滴注HES40氯化钠注射液1 min后,患者出现恶心、呼吸困难、胸闷、气憋、紫绀,随之意识不清、失语。立即停止静脉滴注HES 40氯化钠注射液,同时肌肉注射肾上腺素1 mg,静脉注射地塞米松10 mg、尼可刹米0.375 mg,患者症状不见缓解,抢救无效死亡。提示HES虽无抗原性,但用药后出现过过敏性休克的报道已不罕见,尤其是对于高敏体质的患者,应提高警觉性。

1.2 过敏样反应

共检索到过敏样反应患者2例^[9-10],其中1例为迟发型过敏样反应^[9]。HES药品说明书中提示极个别患者在用药过程中可能会出现过敏样反应(似中度流感的症状、心动过缓、心动过速、支气管痉挛、非心源性肺水肿),因过敏样反应多发生在静脉滴注初始,因此在初始滴注10~20 min应密切观察、调低滴速。李红^[9]报道1例患者在静脉滴注HES130/0.4氯化钠注射液第3天后出现颜面发热、胸闷、心慌、呼吸困难,立即停止给药,更换为5%葡萄糖氯化钠注射液250 ml,面罩吸氧。听诊两肺散在哮鸣音,静脉推注地塞米松10 mg,肌肉注射盐酸异丙嗪25 mg,10 min后患者上述症状开始缓解。因此,不排除是HES导致的迟发型过敏样反应的可能。王丙琼等^[10]报道1例患者因手术中交替使用转化糖和HES130/0.4氯化钠注射液而出现皮肤瘙痒、胸闷、心律失常、脉率细速、血压迅速下降等症状,经对症处理后恢复正常。术后分别对2种药物做皮肤试验,均为阴性,分别单独静脉滴注时也未见过敏样反应发生,排除单独输入转化糖和HES130/0.4氯化钠注射液引起过敏样反应的可能。但两者按1:1混合后,混合液无性质变化,但皮肤试验呈阳性。因此高度怀疑引起患者过敏样反应的原因可能为转化糖和HES130/0.4氯化钠注射液的混合液。目前对于过敏样反应尚无有效预防措施,因此在用药前需详细询

* 药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 0533-2361126。E-mail: sysuwangxue@163.com

通信作者: 副主任药师, 硕士。研究方向: 医院药事管理和临床药学。电话: 0533-2360358。E-mail: sjg1019@163.com

问患者药物的食物过敏史,加强用药监测,一旦出现ADR要及时处理。

1.3 药疹

共检索到药疹患者3例^[11-13],其中死亡1例^[13]。陈玉皇等^[11]报道1例17岁男性患者腹部刀伤术后静脉滴注HES130/0.4氯化钠注射液500 ml,滴速300 ml/h。给药约20 min后,患者出现躁动,后颈项及前胸出现荨麻疹,立即停药,肌肉注射异丙嗪25 mg,静脉注射地塞米松10 mg。约15 min后,荨麻疹渐消失。李俊英^[12]报道1例患者静脉滴注HES 40氯化钠注射液约15 min后出现荨麻疹。王培元等^[13]报道1例患者因静脉滴注HES 40氯化钠注射液4日后出现口唇肿胀;6日后出现面部及周身皮肤肿胀、轻微皮肤瘙痒;8日后出现遍及全身的大疱性表皮松解型药疹,给予抗过敏、支持及抗感染治疗无效后死亡。

1.4 肾损害

共检索到肾损害患者51例^[14-17],年龄17~86岁,以老年患者居多,且男性患者发生率高于女性。患者给予HES后2~14 d可出现急性肾功能衰竭,主要表现为尿量急剧减少或无尿,尿常规检查可有不同程度的尿蛋白、红细胞、白细胞及颗粒管型,血清肌酐、尿素氮升高,尿量减少前可有恶心、呕吐、头痛症状,部分患者的肾衰竭不可逆;而肾损害的程度与年龄、用药累积剂量有明显的正相关^[16-17]。王伟等^[14]报道HES导致老年患者急性肾衰竭16例,其中伴有脑梗死10例、冠心病6例。静脉滴注HES(500 ml/d)后4~7 d内出现肾损害,保守治疗痊愈3例,血液透析13例(其中4例血液透析4~6周后痊愈,6例维持血液透析,3例死亡)。经分析认为,HES不易被肾小管再吸收而产生渗透性利尿作用,随着药物的蓄积,可导致肾小管上皮细胞膜通透性改变、肾间质水肿,使高浓度药物形成管型,堵塞肾小管,使肾小管内压升高、肾小球过滤压梯度减小或消失,最终导致高渗性肾损害。此外,老年患者肾单位逐渐减少、肾血管硬化、肾血流量减少,在某些应激反应下,可使肾功能恶化。

丁尧海等^[15]分析了3例肾病综合征和2例高血压患者给予HES后出现急性肾功能衰竭,其中2例轻微病变,1例为膜增生性肾炎,2例无明显异常。近曲小管和远曲小管上皮细胞均有明显肿胀,胞浆内出现边界不清晰的巨大空泡;部分肾小管上皮细胞崩解和脱落,可见细胞碎屑性管型;部分肾小管基底膜不完整。经治疗后1例患者治愈,其他患者转为慢性肾功能衰竭。

原国家食品药品监督管理局在2004年11月24日的《药品不良反应信息通报》中发布了关于HES的警示,提醒广大医务人员临床应用HES时需严格掌握适应证,避免长期、大剂量使用;用药期间需监测肾功能、尿常规、尿量等,一旦发现少尿、尿蛋白升高应立即停药,及时对症治疗;老年、有肾功能损害及心脑血管疾病患者慎用。并于2005年2月和3月召开两次会议讨论HES安全性问题^[18]。2014年3月5日的《药品不良反应信息通报》中再次强调含HES类药品可增加患者肾损

害风险及死亡率^[19]。

1.5 顽固性眼睑水肿

共检索到顽固性眼睑水肿患者32例^[20]。于宗明等^[20]报道32例患者多次应用HES后出现顽固性双眼睑水肿,临床表现为不同程度的双侧眼睑水肿增厚,上眼睑为重,眼裂变小,晨间和午后变化不大,经治疗后效果不佳。HES导致顽固性眼睑水肿机制不明,可能与眼睑的皮下组织疏松、血管屏障作用薄弱、血循环中的HES在此处蓄积,使局部组织渗透压增高,将血浆中的水分吸入有关。

1.6 其他

杨世凤等^[21]报道1例男性患者静脉滴注HES 40氯化钠注射液3 d后发生急性肾功能不全和神经系统脱髓鞘。任晓明等^[22]报道1例女性患者子宫肌瘤剔除术后快速静脉滴注(60~70滴/min)HES 40氯化钠注射液发生急性左心衰。

2 安全用药

HES用药前应检查溶液是否澄清、容器是否损坏;开启后应立即使用,使用时药液温度保持在37℃左右^[23];静脉滴注时应缓慢输入,控制滴速,密切观察有无过敏反应发生;每日最大剂量为50 ml/kg,未用完的药液应丢弃,不可保存再用。大剂量静脉滴注HES可导致钾排泄增多,因此需注意补钾。此外,HES应避免与其他药物混合;如果在特别情况下需要与其他药物混合,应注意药物的相容性(无絮状或沉淀)、无菌及均匀混合。曾有报道称HES与万古霉素存在配伍禁忌^[24];与双嘧达莫、维生素B₁₂混合使用时,药液可发生变化^[24];与卡那霉素、庆大霉素等合用,可增加肾毒性^[23]。

HES引起的ADR越来越受到关注,液体负荷过重、肾功能衰竭、正在接受透析治疗、严重高钠或高氯血症患者应禁用。HES对老年患者的肾损害更为明显。因此老年患者应在用药前进行尿常规、肾功能等检查,尽量避免长期用药,且在使用过程中注意尿量及肾功能变化,一旦出现肾功能衰竭,立即停药,及时对症治疗。此外,使用前应详细询问患者药物或食物过敏史,加强用药监测,减少ADR的发生。

参考文献

- [1] 陈燕,骆喜宝,潘云.羟乙基淀粉的药理作用和临床应用研究进展[J].医学综述,2012,18(4):593.
- [2] Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2013, 309(7):1 229.
- [3] Haase N, Perner A, Hennings LI, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis [J]. *BMJ*, 2013(15):346.
- [4] Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis

- [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(2): 124.
- [5] FDA. *Hydroxyethyl starch solutions: FDA safety communication-boxed warning on increased mortality and severe renal injury and risk of bleeding* [EB/OL]. [2013-06-24]. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm358349.html>.
- [6] 国家食品药品监督管理局药品评价中心, 国家药品不良反应监测中心. 欧盟增加羟乙基淀粉溶液(HES)的禁忌症 [EB/OL]. [2013-12-24]. http://www.cdr.gov.cn/yxaqjs/gj/201312/t20131224_7452.html.
- [7] 周裕凯, 张兰, 李振明. 全身麻醉中羟乙基淀粉 130/0.4 致过敏性休克 1 例及文献分析 [J]. *华西医学*, 2014, 29(1): 93.
- [8] 姚桂莲, 刘健, 王淑翠. 羟乙基淀粉致过敏性休克死亡 [J]. *药物不良反应杂志*, 2011(3): 213.
- [9] 李红. 静滴羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液致迟发过敏反应 1 例 [J]. *医学理论与实践*, 2011, 24(23): 2 806.
- [10] 王丙琼, 娄宝珍. 羟乙基淀粉与转化糖混合致过敏反应 1 例分析 [J]. *中国误诊学杂志*, 2009, 9(30): 7 543.
- [11] 陈玉皇, 唐永林, 王希臻. 羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液致荨麻疹 [J]. *药物不良反应杂志*, 2007(4): 290.
- [12] 王培元, 吕少军. 羟乙基淀粉引起大疱性表皮松解型药疹死亡 1 例 [J]. *新医学*, 2000, 31(10): 588.
- [13] 李俊英. 静脉滴注 706 代血浆致荨麻疹 1 例报告 [J]. *实用医技*, 2000, 7(9): 73.
- [14] 王玮, 王雷, 李德文. 羟乙基淀粉致肾损害 16 例报告 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2003, 4(7): 428.
- [15] 丁尧海, 张爱平, 王艳侠, 等. 羟乙基淀粉致急性肾功能衰竭的病理特征 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2013, 19(5): 285.
- [16] 杨剑辉, 梁俊林, 王艳侠. 羟乙基淀粉诱发老年急性肾功能衰竭 18 例 [J]. *中国危重病急救医学*, 1997, 9(5): 307.
- [17] 黄宗义. 706 代血浆致急性肾衰 12 例 [J]. *山东医药工业*, 1998, 17(3): 57.
- [18] 国家食品药品监督管理局. 药品不良反应信息通报: 第 8 期: 莲必治注射液与急性肾功能损害, 羟乙基淀粉 40、20 氯化钠注射液与肾功能损害, 警惕克银丸引起的肝损害和剥脱性皮炎 [EB/OL]. [2004-11-24]. http://www.cdr.gov.cn/xxtb_255/ypblfyxxtb/200806/t20080626_2822.html.
- [19] 国家食品药品监督管理局. 药品不良反应信息通报: 第 60 期: 关注含羟乙基淀粉类药品的肾损伤及死亡率增加风险 [EB/OL]. [2014-3-5]. http://www.cdr.gov.cn/xx-tb_255/ypblfyxxtb/201403/t20140305_7507.html.
- [20] 于宗明, 梅玲, 曲荣广, 等. 静滴 706 代血浆致顽固性眼睑水肿 32 例分析 [J]. *中国误诊学杂志*, 2001, 1(5): 733.
- [21] 杨世凤, 张文. 706 代血浆所致神经系统脱髓鞘 1 例报告 [J]. *中国临床医学*, 2002, 9(3): 299.
- [22] 任晓明, 夏洪颖. 羟乙基淀粉 40 氯化钠注射液致急性左心衰 1 例 [J]. *中国药师*, 2010, 13(9): 1 332.
- [23] 卫生部合理用药专家委员会, 国家食品药品监督管理局药品审评中心. *中国医师药师临床用药指南* [M]. 重庆: 重庆出版社, 2009: 865-866.
- [24] 钟倩. 羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液与盐酸万古霉素存在配伍禁忌 [J]. *中国医药指南*, 2013, 11(10): 559.

(收稿日期: 2014-08-01 修回日期: 2014-11-26)

(编辑: 陈宏)

刘延东: 高度重视儿童医疗保健 让每一个孩子快乐健康成长

本刊讯 中共中央政治局委员、国务院副总理刘延东 2015 年 1 月 4 日下午到北京市考察儿童医疗保健工作, 强调儿童是国家民族的未来和每个家庭的希望, 各级政府要高度重视儿童医疗保健工作, 强化责任, 深化医改, 加快儿科服务体系建设, 不断提高儿科服务能力和保健水平, 为亿万儿童的健康幸福提供有力保障。

新年上班第 1 天, 刘延东来到首都儿科研究所附属医院和北京儿童医院考察, 看望慰问医护人员、住院患儿及家属并祝大家新年好。她说, 儿童健康是实现全民健康中国梦的重要组成部分。在党中央、国务院高度重视下, 国家不断加大财政投入, 推进规划免疫、出生缺陷防治等基本公共卫生服务, 开展农村儿童白血病、儿童先天性心脏病等重大疾病医疗救治, 儿童医疗保健工作取得了长足进步。

刘延东在认真听取医务人员对儿童疾病防治工作的意见建议后指出, 当前我国儿童医疗保健资源供给不足、发展不平衡、医护人员劳动强度高, 儿童“看病难”仍较突出。要把保障儿童健康作为医疗卫生事业优先发展的领域, 结合深化医改,

在“十三五”期间健全国家、省、市、县四级儿科医疗体系, 加强对儿童专科医院和综合医院儿科的扶持, 加大儿童医学科研特别是疑难杂症疾病攻关力度, 发挥其对提升县域和基层诊疗能力的辐射带动作用, 让群众在家门口享受到优质医疗服务。要加强新生儿疾病筛查防治, 减少出生缺陷发生, 提高出生人口质量。要落实贫困地区儿童发展规划, 实施营养改善项目和重大疾病医疗保障。要完善医保体系, 切实减轻患儿家庭负担, 从制度上筑牢、织密社会安全网, 为困难家庭儿童送去温暖和希望。

刘延东强调, 解决儿科医疗资源匮乏问题, 人才是根本。要健全培养体系, 提高儿科医生队伍专业化水平; 切实改善执业环境, 充分调动医务人员的积极性。广大医务人员要继续发扬“不畏艰苦、甘于奉献、救死扶伤、大爱无疆”的精神, 培养高尚的医德和精湛的医术, 为群众提供优质服务, 努力使每位患儿得到及时、方便、有效的治疗, 使广大儿童都拥有健康、快乐、幸福的童年。