

# 临床药师参与1例造影剂脑病合并持续发热患者的药学实践

欧云芳<sup>1</sup>, 崔朴梅<sup>1\*</sup>, 陈绍星<sup>1</sup>, 高立<sup>2</sup>

<sup>1</sup>安宁市第一人民医院药学部, 云南 昆明

<sup>2</sup>安宁市第一人民医院神经内科, 云南 昆明

收稿日期: 2023年3月19日; 录用日期: 2023年4月15日; 发布日期: 2023年4月23日

## 摘要

目的: 通过对1例使用碘克沙醇致造影剂脑病合并发热的临床病例进行分析, 探讨临床药师参与患者诊疗过程中的作用, 从药学角度协助医师识别药品不良反应, 查找患者发热原因, 优化临床用药方案, 促进临床合理用药。方法: 分析1例碘克沙醇导致造影剂脑病合并发热的病例资料, 分析药物引起该不良反应的关联性判断, 以及查找患者发热原因的诊疗经过。结果: 通过药品不良反应关联性判定碘克沙醇引起造影剂脑病, 给予激素抗炎、静脉输液水化、抗痛风等治疗, 患者病情好转且未在发热。结论: 造影剂脑病可表现短暂可逆性神经系统功能障碍, 合并发热原因不明时, 早期识别和鉴别很重要, 可避免不恰当的治疗, 临床药师应加强全程的药学监护, 以促进临床合理用药, 保证患者用药安全。

## 关键词

临床药师, 造影剂脑病, 发热, 药学监护

# Clinical Pharmacist Involvement in Pharmacy Practice of a Patient with Contrast Encephalopathy Combined with Persistent Fever

Yunfang Ou<sup>1</sup>, Pumei Cui<sup>1\*</sup>, Shaoxing Chen<sup>1</sup>, Li Gao<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Anning, Kunming Yunnan

<sup>2</sup>Department of Neurology, The First People's Hospital of Anning, Kunming Yunnan

Received: Mar. 19<sup>th</sup>, 2023; accepted: Apr. 15<sup>th</sup>, 2023; published: Apr. 23<sup>rd</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 欧云芳, 崔朴梅, 陈绍星, 高立. 临床药师参与 1 例造影剂脑病合并持续发热患者的药学实践[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 6236-6241. DOI: 10.12677/acm.2023.134878

## Abstract

**Objective:** Through the analysis of a clinical case of contrast encephalopathy combined with fever caused by the use of iodixanol, to explore the role of clinical pharmacists to participate in the diagnosis and treatment process of patients, to assist physicians in identifying adverse drug reactions from the pharmacological point of view, to find the causes of fever in patients, to optimize the clinical drug regimen, and to promote the rational use of clinical drugs. **Methods:** To analyze the data of a case of contrast encephalopathy combined with fever caused by iodixanol, to analyze the correlation judgment of the drug causing this adverse reaction, and to find the diagnosis and treatment of the cause of the patient's fever. **Results:** Iodixanol was determined to cause contrast encephalopathy by adverse drug reaction association, and hormonal anti-inflammatory, intravenous fluid hydration, and anti-gout treatment were given, and the patient improved and was not in fever. **Conclusion:** Contrast encephalopathy can manifest transient reversible neurological dysfunction, and when the cause of combined fever is unknown, early identification and differentiation are important to avoid inappropriate treatment, and clinical pharmacists should strengthen pharmacological monitoring throughout the process to promote rational clinical use and ensure patient medication safety.

## Keywords

Clinical Pharmacist, Contrast Encephalopathy, Fever, Pharmacological Monitoring

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

造影剂可通过动脉或静脉经外周直接注入或经导管注入，注射后随着血液循环迅速在体内分布，使心脑血管系统与周围组织之间形成良好的影像对比度，清晰地显示心脑血管系统的解剖结构及部分功能。近年来，随着血管造影检查、介入治疗技术等项目开展，造影剂大量应用于临床，造影剂引起的不良反应也逐渐增多，其中造影剂脑病(contrast induced encephalopathy, CIE)是造影剂诱发的一种罕见并发症，常见的临床表现包括恶心、呕吐和血管迷走神经反应、头痛，严重者可发生失语、癫痫、皮质盲，重症者可引起皮质水肿和局灶性神经功能缺损，甚至发生心跳骤停等，可有精神状态改变等前驱症状[1] [2]。发热的病因超过 200 种，可归纳为以下 4 类：感染性疾病、肿瘤性疾病、非感染性炎症性疾病、其他疾病。其最主要的病因是感染性疾病，以细菌感染占多数。而非感染性炎症性疾病，如类风湿关节炎、痛风急性发作等在发热患者中所占比例较小[3]。若患者持续发热，且找不到明确的感染灶时，需结合患者临床表现、各项辅助检验检查，进行仔细鉴别，避免不当的抗菌治疗。本例报道临床药师参与 1 例造影剂脑病合并持续发热患者的药学监护，探讨临床药师在临床诊疗过程中如何发挥作用。

## 2. 病例资料

患者男，67 岁，因血糖控制不佳，于 2022 年 3 月 1 日收入我院内分泌科治疗。患者既往 2 型糖尿病 4 年，规律服用“二甲双胍缓释片 1 g bid、阿卡波糖片 100 mg tid”，脑梗死 3 年，规律口服“阿司匹林 100 mg qd、阿托伐他汀钙片 10 mg qd”，痛风性关节炎 20 年，疼痛时服用“痛风特效药(具体不详)”。

病程中患者感左侧头后枕部疼痛,3月8日完善颅脑CTA:左侧颈内动脉C1段血栓形成,管腔重度狭窄;3月9日转入神经内科拟完善全脑血管造影检查,必要时行支架植入;3月10日17:20~19:10行脑保护伞下颈动脉支架置入术。术后19:40患者血压升高至160/86mmHg,间隔5分钟复测血压156/80mmHg,再次间隔5分钟复测血压200/121mmHg,临床立即予“盐酸乌拉地尔注射液20ml+0.9%氯化钠注射液30ml以4ml/h起始静脉泵入”降压治疗,血压至133/76mmHg后,复查头颅CT未见出血,完善头颅MRI提示:双侧额顶叶、双侧侧脑室枕角旁多发点状弥散受限征象,考虑急性期脑梗死,支架内血栓形成可能,于22:37~23:20再次行脑血管造影检查,术中见左侧颈内动脉C1段支架处血流通畅,左侧大脑中动脉供血区显影良好;于23:45患者返回病房,查体:HR140次/分,R21次/分Bp210/120mmHg,神清,反应迟钝,混合性失语,双侧瞳孔等大等圆,d(左瞳)/d(右瞳)=3.0mm/3.0mm,对光反射存在,伸舌不配合,心律齐,未闻及杂音,四肢肌张力正常,右上肢活动,左上肢未见活动,搔刮足底双下肢有缩腿反应,双侧病理征未引出。诊断:急性脑梗死?临床立即给予患者口服“阿司匹林肠溶片100mg qd、氯吡格雷片75mg qd”双联抗血小板聚集,“阿托伐他汀钙片40mg qn”稳定斑块,“注射用泮托拉唑40mg qd 静脉滴注”预防应激性溃疡,“丁苯酞氯化钠注射液25mg bid”改善血液循环,“低分子肝素钠4250/AxaLu ih q12h”肝素化,“乌拉地尔20ml泵入”降压。

3月11日,术后第一天,患者一般情况差,无言语对答及遵嘱活动,未见四肢自主活动;查体:浅昏迷,混合性失语,双上肢腱反射(++),双下肢膝反射未引出,右上肢肌张力稍增高,余肢体肌张力正常,双下肢搔刮足底有缩腿反应,双侧Babinski征阳性。患者出现发热,体温最高达39℃,查血常规:白细胞 $10.69 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比83.3%,超敏CRP69.84mg/l,临床考虑感染性发热可能,加用哌拉西林他唑巴坦4.5g q8h抗感染。

3月14日,患者一般情况差,呼之可睁眼,无言语对答及遵嘱活动,疼痛刺激及声刺激有反应,偶见双上肢自主活动。复查头颅MRI平扫提示:双侧额、顶、枕叶及左侧颞叶多发急性梗塞灶,临床按急性脑梗死诊治仍未见好转,在排除新发出血、脑梗死以及原发病进展后,考虑到CIE的可能,临床给予“注射用甲泼尼龙500mg qd 静脉滴注”抗炎、补液治疗,并停用“丁苯酞注射液、低分子肝素钠、乌拉地尔”。患者至今仍有持续发热,体温最高达38.8℃,临床药师会诊考虑,病程中患者持续发热,查找感染部位,逐一排除了呼吸道、泌尿道、消化道等常见部位感染,应考虑是否非感染性发热的可能,临床药师注意到患者有痛风病史,通过仔细查看发现患者左手腕关节、左手掌指关节红肿,伴皮温高,考虑不能排除痛风急性发作引起发热,建议临床继续使用激素抗炎,又兼顾缓解痛风急性发作,建议停用哌拉西林他唑巴坦,临床予以采纳。

3月16日,患者可言语对答,可遵嘱活动,见双上肢、双下肢自主活动,激素“甲泼尼龙”调整为“地塞米松磷酸钠注射液5mg qd 静脉滴注”,患者无发热,左手腕关节、左手掌指关节处仍有红肿,疼痛有减轻。3月21日,患者清醒状态,可遵嘱活动,见双上肢、双下肢自主活动,无发热,复查颅脑MRI平扫:双侧额、顶、枕叶病灶数量较前减少,临床停用激素。3月24日,患者又出现发热,体温最高38℃,诉左手腕关节、左手掌指关节处红肿,疼痛较前明显,临床药师再次会诊,建议予一线用药“秋水仙碱片首剂1mg,1h追加0.5mg,12h后0.5mg bid”抑制痛风炎症因子。3月27日,患者无发热,痛风症状明显缓解,患者病情平稳出院。

### 3. 治疗方案分析及药学监护

#### 3.1. 碘克沙醇与造影剂脑病的关联性评价

根据国家药品不良反应中心制定的药品不良反应关联性判定标准:

- 1) 患者3月10日17:20使用碘克沙醇50ml行全脑血管造影术+脑保护伞下颈动脉支架植入术;

当天 22:30 再次使用碘克沙醇 50 ml 行脑血管造影检查, 22:45 出现反应迟钝, 混合性失语症状, 使用碘克沙醇与不良反应的出现有合理的时间关系;

- 2) 查阅碘克沙醇说明书, 提及造影剂脑病属于罕见且严重的不良反应类型;
- 3) 停用碘克沙醇后, 按急性脑梗死诊治未见好转, 予激素、补液等治疗后, 患者症状逐渐好转;
- 4) 患者未再次用药;
- 5) 排除了急性脑梗死、脑出血等疾病影响。

依据以上 5 条, 临床药师判定造影剂脑病和碘克沙醇的关联性评价结果为“很可能”。

### 3.2. 造影剂脑病的可能机制和高危因素

CIE 的发病机制尚不明确, 在正常条件下, 含碘化合物不会穿过血-脑脊液屏障(blood cerebrospinal fluid barrier, BCB) [4] [5] [6]。有研究[7] [8]发现, 当 BCB 的完整性被破坏时, 造影剂会渗透到中枢神经系统中, 继而引起直接的神经毒性损伤。研究[7] [8] [9]发现, 与低渗或等渗造影剂相比, 高渗造影剂对 BCB 的破坏可能性更高, 但所有类型的碘造影剂都有导致 CIE 的报道, 包括离子型、非离子型、高渗、低渗(如碘海醇)和等渗造影剂(如碘克沙醇)。结合本例患者使用了碘克沙醇为非离子型等渗性碘对比剂, 相比于高渗造影剂, 具有低渗、低毒、低黏度的特点, 安全性相对较高, 但仍然发生了造影剂脑病。Chu 等[9]一项研究结果显示, 造影剂脑病的独立危险因素包括肾功能不全(定义为估计肾小球滤过率  $< 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ; 比值比 5.77 [95% CI 1.37~24.3];  $P = 0.02$ )和卒中史(比值比 4.96 [95% CI 1.15~21.3];  $P = 0.03$ )。Yan 等[10]研究结果显示, 既往有血-脑屏障受损的原发病患者可能更容易发生 CIE, 如颅内肿瘤、脑梗死、未控制的高血压、糖尿病等。结合该患者既往脑梗死、糖尿病可能与造影剂脑病的发生有关。

### 3.3. 造影剂脑病的治疗及药学监护

目前造影剂脑病的治疗无特效药, 临床上主要采取对症支持治疗。包括静脉补液水化、渗透性利尿剂促排泄、类固醇抑制炎症和甘露醇减轻脑水肿、及抗惊厥治疗等。本例患者诊断造影剂脑病后, 给予补液, 糖皮质激素抗炎治疗, 开始给予注射用甲泼尼龙 500 mg qd 冲击治疗 2 天, 后调整为地塞米松磷酸钠 5 mg qd 治疗 5 天, 用药期间, 临床药师密切监护患者的出血风险, 患者行颈动脉支架植入, 术后一直予双联抗血小板治疗, 目前又予大剂量激素冲击治疗, 建议临床给予注射用泮托拉唑钠 40 mg qd 预防急性胃黏膜病变发生的风险, 每天关注患者皮肤、黏膜是否有瘀斑、出血点, 大小便是否有异常(血尿、血便、黑便), 定期复查血常规(血红蛋白、血小板)、凝血功能、粪便隐血、血生化(血钾、血钙)等指标。临床药师在药学监护过程中, 患者未出现相关出血事件, 复查的血红蛋白、血小板、凝血功能、粪便隐血、血钾、血钙均未见异常。

### 3.4. 患者持续发热的原因分析及药学监护

3 月 11 日, 患者术后第一天出现发热, 患者无咳嗽, 咳痰, 查体: 双肺呼吸音清, 未闻及干湿性啰音, 查血常规: 白细胞、中性粒细胞百分比、超敏 CRP 有升高, 临床考虑感染性发热, 加用哌拉西林他唑巴坦抗感染治疗。3 月 14 日, 患者仍有持续发热, 体温最高达  $38.8^{\circ}\text{C}$ , 请临床药师会诊发热原因, 临床药师逐一排除了呼吸道、泌尿道、消化道等常见部位感染, 分析患者若存在感染, 感染病灶不明确, 且一直使用广谱抗菌药物, 再次复查患者血常规、炎症指标仍高, 依据《发热待查诊治专家共识》[3]的诊治思路, 排外感染性发热, 需考虑非感染性炎症性疾病(如风湿性疾病、类风湿关节炎等), 结合患者既往无风湿性疾病史, 但有痛风性关节炎 20 年, 临床药师通过仔细查看, 发现患者左手腕关节、左手掌指关节红肿, 伴皮温高, 考虑发热可能为痛风急性发作引起。临床药师查阅文献, 发现有痛风急性发作以低热为主的报道[11], 也有文献报道[12]对于不明原因发热, 尤其是中、高度热型患者, 如系统抗感染治

疗效果不好,应考虑痛风急性发作。该患者以持续中高度热型为主,系统抗感染疗效不佳,目前痛风急性发作,临床药师考虑发热可能与之相关。依据《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南 2019》[13]:痛风急性发作期,推荐尽早使用小剂量秋水仙碱或 NSAID(足量、短疗程),对上述药物不耐受、疗效不佳或存在禁忌的患者,推荐全身应用糖皮质激素。药师依据指南,结合该患者目前情况,建议临床继续予糖皮质激素治疗,既诊治了造影剂脑病,又缓解了痛风急性发作,临床予以采纳。予激素治疗期间,患者未在发热,造影剂脑病症状明显好转,痛风发作较前减轻;停用激素后,患者又出现发热,痛风发作较前加重,考虑痛风急性发作尚未控制,依据指南建议选用一线小剂量秋水仙碱或 NSAID,考虑患者需长期服用双联抗血小板治疗,若再联合 NSAID,会增加应激性黏膜病变的风险,故不选用 NSAID;建议优选小剂量的秋水仙碱。用药期间,临床药师对患者进行疗效、安全、依从性等药学监护,并旁床进行“秋水仙碱正确使用”的用药宣教,特别交代患者关注腹泻、呕吐情况,一旦发生需立即停药并告知医生。患者关节红肿疼痛较前明显减轻,且未出现腹泻、呕吐,复查血常规、肝肾功能均未见异常,药师评估秋水仙碱治疗有效,且未发生药品不良反应。

#### 4. 小结与体会

近年来随着血管造影检查、介入治疗项目的开展,碘造影剂大量应用于临床,碘造影剂的不良反应报道也逐渐增多,其中造影剂脑病是其严重的不良反应,该病例中,临床药师通过碘克沙醇与 CIE 的关联性评价判定为很可能,协助医师诊断了造影剂脑病,临床予补液水化、糖皮质激素抗炎治疗后,患者症状明显好转。病程中患者出现发热,予系统抗感染治疗后仍持续发热,临床药师结合发热待查的诊疗思路,排除了感染性发热;结合患者痛风病史及仔细查体,最终寻找到发热原因为痛风急性发作,帮助临床制定个体化的抗痛风方案,并在用药过程中实施药学监护,对患者进行用药宣教,既提高了患者用药的依从性,又保障了患者用药的有效性和安全性。

#### 参考文献

- [1] Zhang, G., Wang, H., Zhao, L., et al. (2020) Contrast-Induced Encephalopathy Resulting from Use of Ioversol and Iopromide. *Clinical Neuropharmacology*, **43**, 15-19. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000374>
- [2] Yao, L.D., Zhu, X.L., Yang, R.L., et al. (2021) Cardiorespiratory Arrest after Iso-Osmolar Iodinated Contrast Injection: A Case Report of Contrast-Induced Encephalopathy Following Contrast-enhanced Computed-Tomography. *Medicine (Baltimore)*, **100**, e24035. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024035>
- [3] 张文宏, 李太生. 发热待查诊治专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2017, 35(11): 641-655.
- [4] Torvik, A. and Walday, P. (1995) Neurotoxicity of Water-Soluble Contrast Media. *Acta Radiologica Supplements*, **399**, 221. <https://doi.org/10.1177/0284185195036S39927>
- [5] Junck, L. and Marshall, W.H. (1983) Neurotoxicity of Radiological Contrast Agents. *Annals of Neurology*, **13**, 469. <https://doi.org/10.1002/ana.410130502>
- [6] Velaj, R., Drayer, B., Albright, R., et al. (1985) Comparative Neurotoxicity of Angiographic Contrast Media. *Neurology*, **35**, 1290. <https://doi.org/10.1212/WNL.35.9.1290>
- [7] Law, S., Panichpisal, K., Demede, M., et al. (2012) Contrast-Induced Neurotoxicity Following Cardiac Catheterization. *Case Reports in Medicine*, **2012**, 267860. <https://doi.org/10.1155/2012/267860>
- [8] Chisci, E., Setacci, F., De Donato, G., et al. (2011) A Case of Contrast-induced Encephalopathy Using Iodixanol. *Journal of Endovascular Therapy*, **18**, 540. <https://doi.org/10.1583/11-3476.1>
- [9] Chu, Y.T., Lee, K.P., Chen, C.H., et al. (2020) Contrast-Induced Encephalopathy after Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, **51**, 3756-3759. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031518>
- [10] Yan, J. and Ramanathan, V. (2013) Severe Encephalopathy Following Cerebral Arteriogram in a Patient with End-Stage Renal Disease. *Seminars in Dialysis*, **26**, 203-207. <https://doi.org/10.1111/sdi.12061>
- [11] 董鹏, 刘伟, 满斯亮, 李宏超, 王丽芳, 宋慧. 痛风急性发作所致发热患者临床特点分析[J]. 基础医学与临床, 2020, 40(11): 1519-1522.

- 
- [12] 田畅, 刘伽莹, 丛珊, 赵敏, 王珂. 以持续性中、高热为首要表现的痛风急性发作 1 例报告及文献复习[J]. 吉林大学学报(医学版), 2019, 45(3): 714-717.
- [13] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020(1): 1-13.