

中图分类号: R969.3; R971.6 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)20-0140-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.20.032



硫酸镁注射液致视觉障碍 1 例并文献分析

曹建英¹, 王佩军²

(1. 山东省潍坊市妇幼保健院, 山东 潍坊 261061; 2. 山东省潍坊市第二人民医院, 山东 潍坊 261061)

摘要:目的 为临床安全使用硫酸镁注射液提供参考。方法 分析某院收治的 1 例静脉滴注硫酸镁注射液过程中出现视觉障碍患者的治疗经过。结合文献资料分析其发生原因及防范措施。结果 患者出现的视觉障碍与使用硫酸镁注射液的因果关系为“肯定”(Naranjo 评分为 13 分)。该药品不良反应(ADR)的发生与药品(非质量)因素、患者个体差异及药物(镁离子)的体内蓄积等相关。防范方面需密切关注该药使用过程中有无异常表现,尤其要区分视觉障碍为先兆子痫(或子痫)还是使用硫酸镁引起,并对症处理。如已发生过类似情况,硫酸镁需减量使用或停用,或换用其他保胎药。结论 临床应重视硫酸镁注射液引起的视觉障碍。该 ADR 因国内药品说明书尚未收载,属新的 ADR,建议加强用药安全监测及风险识别防控,生产企业亦应及时完善药品说明书,促进临床安全用药。

关键词:硫酸镁注射液;视觉障碍;药品不良反应;文献分析;安全用药

Visual Disorder Induced by Magnesium Sulfate Injection: A Case Report and Literature Analysis

CAO Jianying¹, WANG Peijun²

(1. Weifang Maternal and Child Health Care Hospital, Weifang, Shandong, China 261061; 2. Weifang Second People's Hospital, Weifang, Shandong, China 261061)

Abstract: Objective To provide a reference for the safe use of Magnesium Sulfate Injection in clinical practice. **Methods** The treatment process of a patient experienced visual disorder during the intravenous drip of Magnesium Sulfate Injection in a hospital was analyzed. The occurrence causes and preventive measures of this adverse drug reaction (ADR) were investigated based on relevant literature. **Results** The causal relationship between the patient's visual disorder and the use of Magnesium Sulfate Injection was "definite" (the Naranjo's score was 13 points). The occurrence of this ADR was related to drug factors (not involving drug quality), individual differences and drug (magnesium ions) accumulation *in vivo*. It was necessary to monitor closely the patients' abnormal condition during the use of this drug, especially distinguishing the visual disorder was preeclampsia (or eclampsia) or the ADR induced by the use of magnesium sulfate, and symptomatic treatment needed to be carried out. If patient had experienced the above ADR before, magnesium sulfate needed to be reduced in dosage or discontinued, or replaced by other

第一作者:曹建英,女,硕士,主任药师,研究方向为临床药学及药品不良反应监测,(电子信箱)byh93@163.com。

[6] 苗旺,王蕾,师云波,等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血急性期深静脉血栓形成与凝血因子功能亢进的关系研究[J]. 中华神经医学杂志,2020,19(6):576-581.

[7] 庞珂,邓永梅,梁建姝,等. 神经介入术股动脉穿刺点并发症影响因素分析[J]. 中国卒中杂志,2022,17(4):380-384.

[8] 郭羽,马玉芬,王秋明. 神经外科术后并发肺栓塞的危险因素及预防护理[J]. 中华现代护理杂志,2010,16(14):1730-1732.

[9] 陈平平,银锐,卢瑞春,等. Caprini 血栓风险评估模型筛选卒中后深静脉血栓形成的有效性[J]. 中华血管外科杂志,2017,2(2):103-106.

[10] ALI NE, ALYONO JC, SONG Y, et al. Postoperative Venous Thromboembolism after Neurologic Surgery [J]. J Neurol Surg B Skull Base, 2021, 82(3):378-382.

[11] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. 中华医学杂志,2018,98(14):1060-1087.

[12] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 冠心病合并心房颤动患者抗栓管理中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志,2020,48(7):552-564.

[13] 李袁树,张晓冬,郭宗锋,等. 应用血栓弹力图指导支架辅助栓塞颅内动脉瘤患者围手术期抗血小板治疗的单中心经验[J]. 中华神经外科杂志,2021,37(4):348-353.

[14] 蔡皓东. 关注抗凝药物的安全管理[J]. 药物不良反应杂志,2019,21(4):241-243.

[15] MEHRAN R, RAO SV, BHATT DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium[J]. Circulation, 2011, 123(23):2736-2747.

[16] 刘晓辉,宋景春,张进华,等. 中国抗血栓药物相关出血诊疗规范专家共识[J]. 解放军医学杂志,2022,47(12):1169-1179.

[17] 施超,陈霞,舒德忠. 临床药师参与 1 例颅内静脉窦血栓形成伴蛛网膜下腔出血妊娠患者抗凝治疗实践[J]. 中国药业,2021,30(12):92-94.

(收稿日期:2023-03-06;修回日期:2023-05-10)

tocolytic agents. **Conclusion** We should pay attention to the visual disorder induced by Magnesium Sulfate Injection in clinical practice. This ADR is new and not included in the domestic drug instructions. Thus it is suggested the medication safety monitoring, risk identification, prevention and control should be strengthened, manufacturing enterprises should improve the drug instructions in time to promote clinical safe medication.

Key words: Magnesium Sulfate Injection; visual disorder; adverse drug reaction; literature analysis; safe medication

硫酸镁可作为抗惊厥药,常用于妊娠高血压的治疗。且既可降低血压,治疗先兆子痫(或子痫),也用于治疗早产^[1]。其临床应用较广泛^[2],但有效浓度与中毒浓度接近,用药安全范围相对较窄^[3-4],属临床高警示药品^[5-7]。硫酸镁注射液说明书中明确标注的药品不良反应(ADR)包括电解质紊乱(血钙降低),神经系统症状(潮红、出汗、口干、眼球震颤、膝腱反射消失、呼吸抑制),消化系统症状(恶心、呕吐、便秘、麻痹性肠梗阻),心血管系统症状(低血压、心慌、心律失常、心跳停止),还可引起肺水肿、皮疹、休克等。国内文献^[8-11]提及以其静脉滴注可致视物模糊,但未进行详细叙述;我国现行药品说明书(国内现有31个生产厂家,数据源自药智网)均无引起视觉障碍的记载(仅提及眼球震颤)。另外,其尚有舌部麻木^[4]、瘙痒^[12]、蓄积中毒^[13-14]等ADR报道;国外文献^[15-17][另含美国食品和药物管理局(FDA)2022年12月6日更新的该药药品说明书]则报道了其引起视觉障碍ADR。在此,报道1例硫酸镁注射液致视觉障碍病例,旨在为临床正确认识及预防该药相关用药风险提供参考。

1 临床资料

患者,女,38岁,体质量62 kg,因“16⁺5周妊娠,阴道流血2小时”于2022年8月25日21:08收入山东省潍坊市妇幼保健院。患者既往月经规律,经量中,有痛经史,入院时处于月经周期的7/26天。血压孕前约110/60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),孕期约130/86 mmHg。患者否认高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)、糖尿病及眼疾病史,否认药物及食物过敏史。

入院常规体格检查示,体温(T)36.9℃,脉搏(P)87次/分,呼吸频率(RR)17次/分,血压(BP)131/88 mmHg,一般情况好,双下肢无水肿,心肺听诊未闻及病理性杂音。产科体格检查示,子宫底位于脐下2指,偶扪及子宫收缩,胎心率152次/分,规律。

实验室检查示,血常规,白细胞计数(WBC)7.11×10⁹/L,红细胞计数(RBC)3.94×10¹²/L,血红蛋白(Hb)116 g/L,血小板(PLT)183×10⁹/L,中性粒细胞(N)69.1%,淋巴细胞(L)20.5%;凝血指标,国际标准化比值(INR)1.04,凝血酶时间(TT)15.9 s,凝血酶原时间(PT)12.5 s,纤维蛋白原(Fib)3.94 g/L,D-二聚体

0.98 mg/L;血生化,血清总蛋白(TP)53.1 g/L,白蛋白(Alb)32.7 g/L,丙氨酸氨基转移酶(ALT)48 IU/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)40 IU/L,肌酐(CREA)31 μmol/L,尿素氮(BUN)1.46 mmol/L,尿酸(UA)293 μmol/L,碱性磷酸酶(ALP)55 IU/L,葡萄糖(Glu)5.6 mmol/L,乳酸脱氢酶(LDH)155 IU/L,总胆汁酸0.9 μmol/L,血镁1.05 mmol/L,血钙2.05 mmol/L,血钠136 mmol/L,血钾3.50 mmol/L,血磷2.10 mmol/L。肝肾功能指标、电解质水平均正常。

入院诊断:先兆流产,16周⁺5妊娠 G₃P₁A₁L₁ 头位。

2 治疗经过

医嘱予硫酸镁注射液(杭州民生药业股份有限公司,国药准字H33021961,批号为2205093,规格为每支10 mL:2.5 g)静脉滴注保胎;酚磺乙胺注射液肌肉注射(每次0.5 g,每日1次)止血。于2022年8月25日21:41予硫酸镁注射液40 mL(10 mL:2.5 g)+5%葡萄糖注射液500 mL静脉滴注(每日2次,滴速1.5 g/h)行抑制子宫收缩保胎治疗,连续应用至次日,未见ADR。8月27日10:55,患者使用上述药物时自觉双眼视物模糊、视有黑斑,伴畏光感,无明显头痛、头晕,无抽搐、胸闷、心慌。因无法排除硫酸镁注射液ADR所致,立即停用。请眼科会诊,体格检查生命体征(除体温未测外)同入院时,心肺听诊无异常,膝腱反射存在,24 h尿量1 950 mL,排除眼科病理因素及先兆子痫可能;血生化检测示,血镁1.10 mmol/L,血钠136 mmol/L,血钾4.00 mmol/L,血钙2.01 mmol/L↓,血磷0.88 mmol/L。予10%葡萄糖酸钙注射液10 mL+10%葡萄糖注射液20 mL缓慢静脉推注,密切关注病情变化。患者上述不适症状自11:35起逐渐缓解,至17:00完全消失。追问患者用药史,自述“孕14周”时(2022年8月6日),曾因“先兆流产”静脉滴注硫酸镁行保胎治疗,用药4 d时出现过轻微视物模糊症状,可耐受,自认为睡眠差所致,未告知医师,停药后症状自行消失。临床药师查阅患者2022年8月6日的入院病历,证实入院后曾静脉滴注硫酸镁10 g,每日1次,治疗6 d停药,病情好转出院,但未见视物模糊ADR记录。

8月28日,患者夜间休息好,偶有下腹坠胀,伴点滴少量阴道出血。产科体格检查示,胎心率降至140次/分,余无明显变化。凝血及生化指标无异常。结合患者病

情、孕周及保胎需要,酚磺乙胺注射液续用至8月30日,并于8月28日06:30起更换保胎药为硝苯地平片^[1],口服,每次10 mg,每8 h 1次,以预防妊娠早产。患者未再出现上述视觉障碍ADR,于9月2日病情好转出院。

3 讨论

3.1 ADR 关联性评价

本案例中硫酸镁注射液购自正规医药公司,产品质量合格。硫酸镁为钙离子通道阻滞剂,通过拮抗子宫平滑肌细胞,抑制钙离子内流,舒张子宫平滑肌,进而达到抑制宫缩的目的^[18]。其用于先兆早产的保胎治疗,适应证适宜。通过检索中国知网、万方、PubMed等数据库及相关医药学工具书,以“硫酸镁”与“不良反应”“视觉障碍”“视物模糊”“中枢抑制”(后4个词入选数量 ≥ 1 个)为主题词/关键词检索(检索时限为自建库起至本文发稿时),共查阅到相关文献26篇。DIGRE等^[15]对静脉滴注硫酸镁注射液(用于安胎)的13名妊娠女性进行床旁视神经检查,发现硫酸镁引起的视觉障碍较常见,且用药中较停药后1~4 d有更频繁的视觉障碍表现。其中硫酸镁注射液引起ADR的视觉症状包括视力模糊、复视、畏光,视觉体征包括视力异常、斜视、低视扫视、眼球震颤。可见,“眼球震颤”单一因素不能完全包含视觉障碍的所有情况。DUDLEY等^[16]对静脉滴注硫酸镁注射液用于短期、中期及长期保胎治疗的一项研究表明,硫酸镁的副作用包括视觉障碍、恶心、呕吐、消化不良、肠梗阻、便秘、虚弱、头痛等。FDA硫酸镁注射液药品说明书载明,其ADR包括中枢神经系统抑制导致的呼吸麻痹、视觉障碍、脸红、出汗、体温过低。WEINER等^[17]指出,硫酸镁注射液的ADR涉及视物模糊。国内文献^[8-11]仅简单提及可引起视物模糊ADR,未见详细报道。由此可见,硫酸镁注射液所致视觉障碍符合该药已知ADR类型。

本例患者既往无药物及食物过敏史,静脉滴注硫酸镁注射液第3天出现视觉障碍,用药与ADR发生时间顺序合理,停用该药并对症拮抗后,ADR消失。既往用药时出现过轻微视物模糊,再次用药视觉障碍又重复出现,相关症状加重且复杂。加之该ADR不能用合并用药的作用、患者病情进展及其他治疗等因素解释,故考虑该视觉障碍为硫酸镁注射液所致。Naranjo量表^[19]评分为13分,故硫酸镁注射液与该患者视觉障碍的因果关系为“肯定”。

3.2 原因分析

患者为妊娠期妇女,应用硫酸镁注射液后出现视觉障碍。鉴于重度子痫前期或子痫可存在视觉障碍的临床症状,故须考察患者的病理生理特点,确认其是否存在先兆子痫(或子痫)情况。先兆子痫主要表现为妊娠

20周后收缩压 ≥ 140 mmHg和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg,伴蛋白尿 ≥ 0.3 g/24 h,或随机尿蛋白(+);进一步发展,若血压和蛋白尿持续升高,发生母体脏器功能或胎儿并发症,为重度先兆子痫。子痫是先兆子痫基础上发生的不能用其他原因解释的抽搐^[20]。患者妊娠期血压在正常范围内,无高血压、糖尿病及眼疾病史,无药物及食物过敏史,生化指标正常,尿蛋白(-)。因此,可排除妊娠期高血压及先兆子痫/子痫引起视觉障碍的可能。本案例中的视觉障碍在相关药品说明书规定的正常用法用量下发生,与保胎治疗目的及患者原患疾病无关,推测发生原因如下。

药品(非质量)因素及个体差异:镁离子可抑制中枢神经活动,抑制运动神经-肌肉接头乙酰胆碱的释放,阻断神经肌肉连接处传导,降低或解除肌肉收缩作用,同时对血管平滑肌有舒张作用,使痉挛的外周血管扩张,降低血压,从而预防和治疗子痫,且能抑制子宫平滑肌收缩。FDA硫酸镁注射液药品说明书标明可引起视觉障碍ADR,为中枢神经抑制的表现之一,按药品说明书要求,硫酸镁注射液24 h用药总量不应超过30 g,滴速1~2 g/h,同时应根据患者膝腱反射、RR和尿量监测情况调整药品用量。用于保胎时疗程不应超过7 d,以免引起胎儿低钙和骨骼异常。大多数患者在正常的用法用量、滴注速率、用药疗程下无相关ADR发生。本案例中患者单日剂量、滴速、疗程适宜,在第3天首剂用药过程中才发生视觉障碍。有研究表明,硫酸镁注射液个体间反应差异较大^[5],尤其是有流产史患者常多次使用硫酸镁抑制宫缩,更易引起中毒^[21]。因此,硫酸镁的剂量须根据患者个体需要和应答情况调整。

药物体内蓄积:硫酸镁注射液静脉使用速率一般不应超过150 mg/min(除非患者患有重度子痫伴子痫发作),以免导致单位时间内血镁浓度过高引发ADR。鉴于镁仅由肾脏排泄,排泄速率与血清浓度和肾小球滤过率呈正相关。每4 h尿量少于100 mL时,提示肾排泄功能受抑制,需停止镁输注。因此在使用硫酸镁注射液过程中,应注意监测肾功能及尿量^[4]。本例患者肾功能正常,继上次入院后再次使用硫酸镁注射液保胎,再次出现视觉障碍,且ADR症状随药物剂量增大而加重,并与用药时间直接相关。虽血镁检测结果在正常范围内,尚未达到药物过量、急性镁离子中毒(表现为血压急剧下降、呼吸麻痹、膝腱反射消失)的情况,但在应用10%葡萄糖酸钙拮抗后症状消失较快,推测该ADR与药物(镁离子)蓄积有关。

3.3 ADR 防范建议

硫酸镁注射液既可用于先兆流产孕妇的保胎,也可作为抗惊厥药物常规用于先兆子痫和子痫孕妇以预

防癫痫发作。本例患者无高血压及先兆子痫、子痫及眼疾病史,静脉滴注硫酸镁注射液致视觉障碍,应引起临床重视。

视觉障碍可见于先兆子痫患者,是先兆子痫危重症的鉴别标准之一^[22]。先兆子痫的视觉障碍为脉络膜缺血伴浆液性视网膜脱离(高血压视网膜病变的表现)或脑血管痉挛引起^[23]。有研究表明,硫酸镁导致的视力模糊和/或复视与盲点或光幻视无关^[18]。而先兆子痫表现的视力模糊,其异常与视网膜病变有关(可通过Amsler网格检查)^[23]。产科医师在临床实践中,可通过询问患者病史和简单的床旁眼科检查区分,如视觉障碍为先兆子痫病情加重引起,可适当加大硫酸镁注射液用量,如为硫酸镁所致,则应立即停药或减量。

针对部分患者对硫酸镁注射液敏感性高,初始用药未出现相关ADR,继续用药过程中出现视觉障碍的情况,临床宜根据患者病情需要调低硫酸镁注射液日剂量,并密切关注是否再出现相同ADR,如重复出现,应停用该药物;或直接换用其他保胎药物治疗,如硝苯地平片、利托君(孕22~37周时使用)、阿托西班(孕24~33周时使用)^[1]。若考虑为镁离子蓄积所致,可采用静脉注射葡萄糖酸钙,以降低镁离子浓度。有近期流产史的患者如多次使用硫酸镁注射液预防早产,可能存在镁离子蓄积情况,应注意选择适宜的低剂量。由于我国现行该药品说明书未提及此ADR,故属新的ADR。但本案例仅为个例报道,该ADR尚需更多循证医学证据证实。

总之,临床使用硫酸镁注射液时,应严格按药品说明书用药,坚持“最小适宜剂量、慢滴速”的原则;加强用药监测,注意患者用药期间视物模糊、复视、视物黑斑等视觉障碍类新的ADR的发生。产科医师尤其要注意先兆子痫病理状态下病情加重与硫酸镁注射液所致视觉障碍的鉴别,以便临床医师准确诊断并进行有效治疗。一旦发生该ADR,医师应迅速评估并对症处理。相关企业亦应及时更新药品说明书,警示可能的用药风险,不应以减量或停药后ADR可自行消失为由而不在药品说明书中提及,进而保障医师及患者了解(知情)相应药物可能的ADR,促进临床安全、有效、适当用药。

参考文献

[1] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 早发的临床诊断与治疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(7): 481 - 485.
[2] 陈卫庆, 谢雪黎. 硫酸镁注射剂不良反应发生的一般规律及预防[J]. 临床合理用药, 2015, 8(1C): 69 - 70.
[3] 阎丽丽, 李川, 王凯. 硫酸镁注射液致舌部麻木2例[J]. 中国药物警戒, 2015, 12(5): 316.
[4] 张俊杰, 张韶辉, 郭珩. 临床药师参与妊娠合并肾功能不全患者硫酸镁中毒的药学实践与思考[J]. 中南药学, 2021,

19(12): 2692 - 2694.
[5] 刘华, 马海健, 龚弘超. 硫酸镁治疗晚期先兆流产孕妇的风险预警管理[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(17): 118 - 121.
[6] Institute for Safe Medication Practices. ISMP's List of High - Alert Medications [EB/OL]. (2018 - 08 - 31)[2023 - 02 - 25]. <http://www.ismp.org/tools/highalertmedicationLists.asp>.
[7] 刘芳, 张婷, 张晓乐, 等. 基于专家共识和医务人员调查的高警示药品目录建立[J]. 中国药学杂志, 2018, 53(17): 1523 - 1528.
[8] 罗琪, 徐喆, 杨欢, 等. 先兆流产或先兆早产患者应用硫酸镁注射液不良反应预测模型[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(8): 1180 - 1182.
[9] 魏建兴. 硫酸镁注射液不良反应分析[J]. 临床合理用药, 2017, 10(11): 98 - 99.
[10] 李文武. 157例硫酸镁注射剂不良反应/事件报告分析[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(12): 737 - 739.
[11] 陈凤玲. 硫酸镁注射剂不良反应的临床分析[J]. 中国民族民间医药, 2015, 24(5): 69 - 70.
[12] 张华. 静滴硫酸镁致过敏反应1例[J]. 中国实用医药, 2012, 7(24): 199.
[13] 沈雪梅. 1例淤胆型肝炎使用硫酸镁致中毒的护理[J]. 当代护士: 综合版, 2012(3): 41.
[14] 王海燕, 叶传丽. 1例硫酸镁治疗妊娠高血压综合征致镁中毒的护理[J]. 现代医药卫生, 2006, 22(20): 3198.
[15] DIGRE KB, VARNER MW, SCHIFFMAN JS. Neuroophthalmologic effects of intravenous magnesium sulfate [J]. Am J Obstet Gynecol, 1990, 163(6 Pt 1): 1848 - 1852.
[16] DUDLEY D, GAGNON D, VARNER M. Long - term tocolysis with intravenous magnesium sulfate [J]. Obstet Gynecol, 1989, 73(3 Pt 1): 373 - 378.
[17] WEINER CP, BUHIMSCHI C. 孙路路主译. 妊娠哺乳期用药指南(第二版)[M]. 北京: 人民军医出版社, 2014: 1.
[18] VERDURMEN KM, HULSENBOOM ADJ, VAN LAAR JOEH, et al. Effect of tocolytic drugs on fetal heart rate variability: a systematic review [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017, 30: 2387 - 2394.
[19] NARANJO CA, BUSTO U, SELLERS EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239 - 245.
[20] 谢幸, 苟文丽, 林仲秋, 等. 妇产科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 64 - 71.
[21] 林秀惠, 梁彩虹. 先兆流产临床观察及护理[J]. 福建医药杂志, 2002, 24(6): 184.
[22] MAGEELA, NICOLAIDESKD, DADELSZENP. Preeclampsia [J]. N Engl J Med, 2022, 386: 1817 - 1832.
[23] ROOS NM, WIEGMAN MJ, JANSONIUS NM, et al. Visual Disturbances in (Pre) eclampsia [J]. Obstet Gynecol Surv, 2012, 67(4): 242 - 250.

(收稿日期: 2023 - 03 - 07; 修回日期: 2023 - 05 - 15)