

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)04-0125-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.04.030



卡前列素氨丁三醇致大面积红斑 1 例及文献分析*

孙海宁^{1,2}, 曹建英³, 苏秀贞^{4△}

(1. 潍坊医学院中医学院, 山东 潍坊 261053; 2. 山东省青州荣军医院, 山东 潍坊 262550; 3. 山东省潍坊市妇幼保健院, 山东 潍坊 261011; 4. 山东省潍坊市市中医院, 山东 潍坊 261041)

摘要:目的 为临床安全使用卡前列素氨丁三醇注射液提供参考。方法 回顾性分析潍坊市妇幼保健院收治的 1 例肌肉注射卡前列素氨丁三醇注射液致注射部位大面积(26 cm × 25 cm)红斑药品不良反应(ADR)的案例, 并结合文献分析其发生原因。结果 患者出现的注射部位大面积红斑与使用卡前列素氨丁三醇的因果关系为“很可能相关”(Naranjo 量表评分为 8 分)。文献显示, 该 ADR 可能与药品因素(辅料苯甲醇及成分氨丁三醇)、给药方式(肌肉注射)及个体差异[高龄(> 30 岁)、肥胖(体质量 > 70 kg)、顺产]等有关。结论 该 ADR 属该药新的 ADR, 临床应加强用药安全监测及风险识别, 保障患者安全用药。

关键词:卡前列素氨丁三醇注射液; 大面积红斑; 药品不良反应; 安全用药; 文献分析

Large - Area Erythema Induced by Carboprost Tromethamine: A Case Report and Literature Analysis

SUN Haining^{1,2}, CAO Jianying³, SU Xiuzhen⁴

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Weifang Medical University, Weifang, Shandong, China 261053; 2. Qingzhou Rongjun Hospital, Weifang, Shandong, China 262550; 3. Weifang Maternal and Child Health Care Hospital, Weifang, Shandong, China 261011; 4. Weifang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Weifang, Shandong, China 261041)

Abstract: **Objective** To provide a reference for the safe use of Carboprost Tromethamine Injection in clinical practice. **Methods** The treatment process of a case of large - area erythema (26 cm × 25 cm) at the administration site induced by intramuscular injection of Carboprost Tromethamine Injection admitted to the Weifang Maternal and Child Health Care Hospital was analyzed retrospectively. The causes of this adverse drug reaction (ADR) were explored based on literature analysis. **Results** The causal relationship between the occurrence of large - area erythema at the injection site and the use of carboprost tromethamine was "probable" (the score of Naranjo's ADR evaluation scale was eight points). Literature showed that this ADR might be related to the drug factors [benzyl alcohol (excipient) and tromethamine (main component)], administration method (intramuscular injection) and individual differences [advanced age (> 30 years), obesity (body weight > 70 kg), spontaneous delivery]. **Conclusion** Large - area erythema is a new ADR of Carboprost Tromethamine Injection. Medication safety monitoring and risk identification should be strengthened in clinical practice to ensure the safe drug use for patients.

Key words: Carboprost Tromethamine Injection; large - area erythema; adverse drug reaction; safe drug use; literature analysis

卡前列素氨丁三醇注射液临床适用于常规处理方法无效的子宫收缩迟缓引起的产后出血现象。常见不良反应有腹泻、呕吐、体温升高^[1]、头痛、潮红、潮热、咳嗽、心动过速、血压升高、哮喘^[2]、血管迷走神经性昏厥^[3-4]、以及过敏性休克^[5-6]等。国外已有其导致急性肺水肿^[7-8]和心脏不良反应^[9]的个案报道。但该药不良反应持续时间一般短暂, 治疗结束后可恢复(资料来自药智网)。2023年2月, 潍坊市妇幼保健院发生 1 例肌肉注射卡前列素氨丁三醇引起注射部位周围大面积红斑的药品不良反应(ADR)。该 ADR 未见文献报道, 且在美国食品和药物管理局(FDA)批准的药品说明书中也未提及, 属新的 ADR。现将该案例报道如下, 并结合文献分析, 以警示用药风险, 促进临床安全用药。

1 临床资料

患者, 女, 28 岁, 已婚, 体质量 68 kg, 体质指数 19.9 kg/m²。因“停经 37⁺5 周, 阴道流水伴见红 1 h”, 于 2023 年 2 月 11 日 05:46 入院。平素月经规律, 5~7 d/26 d。本次为首次妊娠。曾于 2021 年行腹腔镜左侧卵巢巧克力囊肿剥除 + 子宫肌瘤剔除 + 盆腔子宫内膜异位病灶电凝术 + 双侧输卵管通液 + 盆腔粘连松解 + 宫腔镜子宫内息肉电切术。

体格检查: 常规检查示, 生命体征平稳, 一般情况可。产科专科检查示, 妊娠腹, 扪及胎体, 闻及胎心音, 偶有宫缩。消毒后内诊, 胎儿体位为 S-3, 宫颈管消失 80%, 宫颈质软, 居后, 宫口容指, 胎膜已破, 见少量清亮液体流出。彩超示单胎, 头位, 存活儿, 核对与孕周相

*基金项目: 山东省妇幼保健协会科研项目。

第一作者: 孙海宁, 男, 大学本科, 主治医师, 研究方向为临床医学, (电子信箱)15066008870@126.com。

△通信作者: 苏秀贞, 女, 硕士, 主任医师, 研究方向为临床医学, (电子信箱)byh93@163.com。

符。完善入院检查,血常规检查示白细胞计数(WBC) $8.79 \times 10^9 / L$,红细胞计数(RBC) $3.77 \times 10^{12} / L \downarrow$,血红蛋白(Hb) $104 g / L \downarrow$,血小板计数(PLT) $208 \times 10^9 / L$,中性粒细胞百分比(NEUT%) $74.5\% \uparrow$,C反应蛋白(CRP) $5.29 mg / L$,降钙素原(PCT) $0.093 ng / mL$ 。凝血五项示,凝血酶原时间(PT) $11.8 s$,活化部分凝血活酶时间(APTT) $28.6 s$,凝血酶时间(TT) $15.1 s$,纤维蛋白原(Fib) $4.48 g / L \uparrow$,D-二聚体(D-D) $5.54 mg / L \uparrow$ 。生化指标检查示,总蛋白(TP) $59.3 g / L \downarrow$,白蛋白(Alb) $33.1 g / L \downarrow$,余指标均正常。

初步诊断:胎膜早破,37⁺5周妊娠,头位,子宫肌瘤剔除术后。患者现足月妊娠,胎膜早破,建议尽早终止妊娠。

2 治疗经过

2月11日09:00予缩宫素注射液2.5 IU + 0.9%氯化钠注射液[即生理盐水(NS)]250 mL静脉滴注引产,注意观察产程进展;11:00因宫缩疼痛难忍行硬膜外麻醉镇痛治疗,产程进展顺利;15:50给予10%葡萄糖注射液10 mL + 10%葡萄糖酸钙注射液10 mL缓慢静脉注射,16:21经阴道顺利娩出一女婴,体质量3 555 g,胎盘胎膜完整。患者产后子宫收缩乏力,为促进宫缩及控制出血,在行子宫按摩基础上,16:21予缩宫素注射液10 IU + NS 500 mL(滴速120 mL/h),同时予马来酸麦角新碱注射液0.2 mg宫颈肌层注射,但产后出血仍难以控制(出血量约250 mL)。遂予氨甲环酸注射液1 g(质量浓度100 mg/mL)静脉注射(给药速率1 mL/min),并于16:26予卡前列素氨丁三醇注射液(欣母沛,Pharmacia and Upjohn Company LLC,批号为EC4751,规格为每支1 mL:250 μg ;该药及其同通用名药品下文均以欣母沛指代);250 μg 右臀深部肌肉注射,用药后20 min,助产士发现患者注射部位周围局部红斑,面积26 cm $\times$ 25 cm,手感皮温无异常升高,无疼痛,与皮肤平齐,无局部隆

起,无出汗,无皮疹,无瘙痒。考虑为欣母沛ADR,但因患者皮肤红斑处无不适感,未予特殊处理。又因患者产后出血情况控制欠佳,予持续子宫按摩,17:15再次予缩宫素注射液10 IU + NS 500 mL静脉滴注(滴速150 mL/h)。患者右臀部皮肤红斑19:30起逐渐消退,19:55完全消失,且无明显不适。

但总出血量约400 mL,依据子宫对药物的反应,为促进有效止血,3 min后再次予欣母沛250 μg ,左臀深部肌肉注射,并密切观察用药反应。20:05产妇左臀部围绕注射部位半径7~8 cm出现皮肤红斑,未高出皮肤,无疼痛,无出汗,无瘙痒,随后红斑面积逐渐蔓延扩大,10 min后红斑面积26.5 cm $\times$ 27 cm,未予特殊处理,2.5 h后红斑颜色变淡,逐渐消退(次日23:20完全消失)。遂停用欣母沛,继续用其他药物,未再出现前述皮肤红斑症状。2月12日01:22血常规检查示,WBC $9.54 \times 10^9 / L \uparrow$,RBC $3.24 \times 10^{12} / L \downarrow$,Hb 91 g/L $\downarrow$,PLT $196 \times 10^9 / L$,NEUT% 78.1% $\uparrow$ 。产妇轻度贫血,遵医嘱于2月12日08:00给予琥珀酸亚铁缓释片0.4 g口服(每日1次)纠正贫血,并注意调理饮食营养,至16:00总出血量约500 mL,产后出血得到有效控制,停用促宫缩止血药物。2月14日患者恢复良好,出院。

3 讨论

3.1 关联性评价

根据《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第81号),新的ADR是指药品说明书中未载明的ADR。案例中欣母沛是从购销资质齐全的医药公司购入,产品质量合格。根据国家药品不良反应监测中心制定的关联性评价标准,采用Naranjo量表^[10-11]评定局部大面积红斑ADR与欣母沛使用的相关性。结果得分为8分(“很可能相关”),属于具有客观证据的因果关系。详见表1。

表1 Naranjo量表评估结果
Tab. 1 Naranjo's ADR evaluation scale

相关问题	问题分值			得分	评分理由
	是	否	未知		
1. 该 ADR 先前是否有结论性报告?	+1	0	0	0	无欣母沛引起皮肤红斑的报告
2. 该 ADR 是否在使用可疑药物后发生的?	+2	-1	0	+2	大面积红斑为使用欣母沛后出现
3. 该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0	+1	停用欣母沛后皮肤红斑症状缓解减轻
4. 该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0	+2	是
5. 是否存在其他原因能单独引起 ADR?	-1	+2	0	+2	否
6. 该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0	0	未知
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0	欣母沛在血中未达到毒性浓度
8. 该 ADR 是否随剂量增加而加重,或随剂量减少而缓解?	+1	0	0	0	未知
9. 患者是否暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	+1	0	0	0	未知
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0	+1	体格检查未见引起皮肤红斑相关症状的因素
总分值				8	

3.2 原因分析

欣母沛为强有力的促宫缩剂,指南一般推荐为治疗宫缩乏力性产后出血的二线用药^[12],当缩宫素和麦角新碱疗效欠佳时应尽早使用^[13]。该案例中使用欣母沛的时机合理,所引起的大面积红斑不良反应为局限性皮肤红色改变,红斑围绕注射刺入点呈类椭圆形分布,与周围皮肤平齐,皮温无异常升高,指压可褪色,故为非炎症性充血性红斑,一般是由真皮浅层的毛细血管扩张充血所致^[14-15]。分析其发生可能与以下因素有关。

药品因素:根据药智网数据,欣母沛每毫升无菌溶液中含相当于卡前列素 250 μg ,氨丁三醇 83 μg ,氯化钠 9 mg,以及作为防腐剂的苯甲醇 9.45 mg(约 2%)。其能通过增加子宫平滑肌张力,使宫内压力增加,宫腔内开放的血窦和血管迅速闭合,从而达到止血目的^[16]。其常见 ADR 多与其对平滑肌的收缩作用有关,如刺激人类胃肠道平滑肌引起的呕吐或腹泻;血管平滑肌收缩导致的血压升高,甚至引起短暂的气管收缩等(药智网数据),而皮肤红斑可由药物过敏引起^[16]。卡前列素氨丁三醇盐溶液为离子型等渗溶液,比非离子型等渗溶液更易导致过敏反应等副反应^[4]。欣母沛肌肉注射后,可能作为抗原或半抗原刺激机体产生特异性免疫球蛋白 E(IgE)抗体,增加细胞膜通透性并释放生物活性介质(如组胺等),致毛细血管通透性增强及血管扩张^[17],可导致皮肤红斑的出现。此外,制剂中加入的苯甲醇也有可能成为过敏原^[5],引起极罕见的过敏反应^[18]。苯甲醇具有局部止痛和防腐作用,可作为“无痛”注射剂的附加剂及制剂的防腐剂^[19]。苯甲醇与一些严重 ADR 相关,虽然欣母沛常规治疗剂量中的苯甲醇含量低,但苯甲醇的最低毒性剂量尚不清楚。苯甲醇作为注射剂溶剂,可明显增加注射性臀肌挛缩症发生的危险性^[20],还可引起局部刺激^[21];含辅料苯甲醇的注射剂禁用于儿童。我国仅有苯甲醇注射液剂型,用作溶剂或以辅料形式添加到注射剂中作防腐剂(药智网数据);参照 FDA 批准的药品说明书,苯甲醇外用洗液可引起皮肤红斑不良反应(10%)。另外,欣母沛中所含的氨丁三醇属氨基缓冲碱,刺激性较强,静脉滴注时若漏于血管外可引起组织坏死,并可引起血栓形成或静脉炎^[22]。因此,该案例中欣母沛注射部位周围大面积红斑,考虑为该药作为过敏原或刺激物引起的真皮浅层毛细血管扩张充血所致,可能与其所含苯甲醇/氨丁三醇有关。

高危因素及个体差异:研究表明,高龄(>30岁)、肥胖(体质量>70 kg)、顺产及肌肉注射给药为造成欣母沛 ADR 的高危因素^[3]。与低龄产妇比较,由于多次妊娠、子宫相关疾病及手术创伤常见于高龄产妇,故其分娩过程中及分娩后子宫出血、宫缩无力发生率更高,因而应用欣母沛的比例增加,ADR 发生率也相应增

加^[23-24]。妊娠期体质量大于 70 kg 妇女,分娩过程中出现难产、剖宫产的概率增加,其使用欣母沛行止血治疗者多,ADR 也相应增多^[4]。欣母沛适用于妊娠 13~20 周的中期妊娠流产相关情况,以及难治性产后出血,而中期妊娠流产又以顺产居多,故统计显示顺产为欣母沛 ADR 的高危因素之一^[3]。在药物因素影响与产妇个体差异共同作用下,更易引起产妇全身或局部的过敏反应^[25]。但本例患者年龄<30岁,体质量<70 kg 仍出现该 ADR,提示临床应进一步加强监护。

给药途径:欣母沛子宫体注射给药的疗效明显优于肌肉注射,且起效快,ADR 发生率低^[26-30]。杨秀录等^[29]认为,相较于手臂三角肌肌肉注射方式,宫颈注射欣母沛能明显减少产后出血,疗效确切,安全性较高。贾萍等^[2]的研究结果表明,欣母沛 ADR 的出现与给药途径,尤其是与肌肉注射呈正相关。尹红宇等^[26]、余玉香^[31]比较了欣母沛不同给药途径预防剖宫产术后出血的临床疗效,该药预防产后出血效果明显,三角肌注射 ADR 发生率高于宫体注射。

按药品说明书要求,欣母沛给药方式为用结核菌注射器深部肌肉注射。临床给药方式包括宫体/宫颈注射、臀部/手臂三角肌肌肉注射。经腹壁宫体注射多见于急救,存在盲视操作、不能准确定位于子宫体及药物可能散失的不足;且宫颈注射无菌要求高,操作复杂,临床应用受限^[32];臀部/手臂三角肌肌肉注射方法简捷,药物无耗损,可平稳释放药物,体内吸收完全,但相较于宫体/宫颈注射,前者 ADR 发生率高^[31]。究其原因,宫体注射可使子宫肌层快速吸收药物并发挥药效,靶器官在短时间内即达较高药物浓度,有利于促进子宫收缩并防治产后出血;肌肉注射后药物须经肌肉组织进入毛细血管,之后进入体循环,随血液循环到达全身(包括宫体部位),故肌肉注射药物被吸收后再作用于子宫肌层的时间较直接宫体注射有所延迟。采用肌肉注射给药方式时,药物经毛细血管进入循环系统,血药浓度升高迅速,药物在作用于子宫体的同时,对心血管和胃肠道平滑肌的收缩均起到一定作用,引起局部或全身的不良反应,导致恶心呕吐、面部潮红、心动过速、血压升高等并发症。而采用宫体/宫颈注射方式时,子宫局部药物浓度较高,对收缩乏力的子宫肌层迅速发挥药效,而血药浓度则呈缓慢升高趋势,对全身其他组织器官影响较小,由此导致的不良反应也较肌肉注射少^[27]。该案例中患者存在顺产及肌肉注射 2 个高危因素,但欣母沛 ADR 一般为暂时性的,治疗结束后可恢复,不影响疗效,此结论在该案例 ADR 发生、发展过程中有所体现。

3.3 小结

新的和严重 ADR[或药品不良事件(ADE)]是用药

安全性监测的重点。欣母沛临床应用相对安全,其引起的大面积皮肤红斑尚未见公开报道,属新的ADR。该ADR的发生可能与欣母沛中苯甲醇及氨丁三醇成分有关,特殊人群(高龄产妇、肥胖、顺产、肌肉注射)亦为引发ADR的高危因素。临床工作中,针对中期妊娠流产相关情况,可选用肌肉注射给药方式;产后失血超过血容量的40%,可造成子宫肌层明显缺血并大量丢失凝血因子,从而降低人体对宫缩剂的敏感度^[33]。因此,对于有高危因素的产妇及难治性产后子宫出血,建议首选宫体注射方式给药,以加速子宫肌层对药物的快速吸收,达到最佳疗效。具体给药方式宜权衡疗效及操作的可行性,紧急救治情况下,首选宫体/宫颈注射,治疗条件不允许时可选择易操作的肌肉注射方式。欣母沛引起的大面积红斑,属药疹范畴,临床用药过程中一旦出现皮肤红斑不良反应,可停用可疑药物对症处理,如伴皮肤瘙痒等情况,可予以抗过敏药物治疗^[34],同时应密切关注患者的生命体征,但通常不影响正常治疗。欣母沛应在2~8℃冷藏储存,以确保药物的稳定性。护士须严格遵循选用结核菌注射器做深部肌肉注射的要求,以便将注射时的疼痛程度降至最低。用药前应仔细检查药物是否有颗粒物及/或变色情形,以减少ADR的发生,促进临床安全、有效、适当用药。但该ADR仅为个例报道,有关欣母沛皮肤红斑ADR尚需更多循证医学证据。

参考文献

- [1] 李 华. 卡前列素氨丁三醇致发热2例[J]. 中国药业, 2010,19(19):70.
- [2] 贾 萍,何梦婕,王华飞,等. 86例卡前列素氨丁三醇注射液不良反应报告分析[J]. 西南国防医药 2016,26(9):1039-1041.
- [3] BAI J, SUN Q, ZHAI H. A comparison of oxytocin and carboprost tromethamine in the prevention of postpartum hemorrhage in high-risk patients undergoing cesarean delivery[J]. Exp Ther Med, 2014,7(1):46-50.
- [4] 宋和娣,丁 燕,崔爱娣. 卡前列素氨丁三醇注射液致不良反应影响因素分析[J]. 中国药业, 2019,28(24):93-94.
- [5] 卢映蓉,宋惠珠,蔡小军,等. 卡前列素氨丁三醇注射液致过敏性休克1例[J]. 中国药物应用与监测, 2016,13(3):191-192.
- [6] 高 刃,任爱民,沈淑凤,等. 卡前列素氨丁三醇子宫肌内注射致产妇过敏性休克[J]. 药物不良反应杂志, 2012,14(4):257-258.
- [7] SHARMA RM, VARDHAN S. Flash pulmonary oedema following prostodin in pregnancy [J]. Armed Forces Med J India, 2008,64(4):375-376.
- [8] BADUNI N, SANWAL MK, JAIN A. Acute pulmonary edema after intramyometrial prostodin [J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2011,27(2):275-277.
- [9] PANDITRAO MM, SINGH C, PANDITRAO MM. An unanticipated cardiac arrest and unusual post-resuscitation psycho-behavioural phenomena/near death experience in a patient with pregnancy induced hypertension and twin pregnancy undergoing elective lower segment caesarean section[J]. Indian J Anaesth, 2010,54(5):467-469.
- [10] 魏 晶,王瑜歆. 药品不良反应报告因果关系评价方法概述[J]. 中国药物警戒, 2011,8(10):600-603.
- [11] 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.
- [12] SENTILHES L, GOFFINET F, VAYSSIÈRE C, et al. Comparison of postpartum haemorrhage guidelines: discrepancies underline our lack of knowledge [J]. BJOG, 2017,124(5):718-722.
- [13] 刘兴会,陈 锰. 基于大数据的产后出血临床处理[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018,34(1):33-37.
- [14] 曹建林,刘代顺. 实用临床症状与体征诊断聚焦[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2020:4.
- [15] 姜玉珍,朱孝民,王秀丽. 临床症状鉴别手册[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2018:7.
- [16] ARIAS F. Pharmacology of oxytocin and prostaglandins [J]. Clin Obstet Gynaecol, 2004,43(3):455.
- [17] ŻUKIEWICZ - SOBCZAK WA, WRÓBLEWSKA P, ADAMCZUK P, et al. Drugs as important factors causing allergies[J]. Postepy Dermatol Alergol, 2015,32(5):388-392.
- [18] GRANT JA, BILODEAU PA, GUERNSEY BG, et al. Unsuspected benzyl alcohol hypersensitivity [J]. N Engl J Med, 1982,306(2):108.
- [19] 林新中. 苯甲醇的毒副作用[J]. 药学通报, 1986,21(7):408-409.
- [20] 北京市药品不良反应监测中心. 监测药品不良反应再出新举措国家开始发布药品不良反应信息公报[J]. 首都医药, 2001,8(11):8-9.
- [21] 谢 华,袁海玲,陈玉芳,等. 含辅料注射剂的临床合理用药[J]. 中国现代应用药学, 2016,33(4):488-492.
- [22] 刘道平. 硫辛酸注射液不良反应的回顾性分析[J]. 山东医学高等专科学校学报, 2023,45(1):51-53.
- [23] 黄 伟,李 平,罗林丽,等. 右美托咪定与杜氟合剂预防剖宫产术中卡前列素氨丁三醇不良反应效果的比较[J]. 西部医学, 2016,28(10):1374-1377.
- [24] 石 蕊,赵可新,陈立芳,等. 卡前列素氨丁三醇用于产后出血治疗的有效性与安全性分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2017,33(16):1597-1600.
- [25] 徐元杰,张 晶,郭代红,等. 1230例药物致过敏性休克不良反应报告分析[J]. 中国药物应用与监测, 2020,17(2):99-103.
- [26] 尹红宇,芮广海. 卡前列素氨丁三醇不同注射方式预防剖宫产产后出血的临床研究[J]. 中外医疗, 2014,33(9):103.
- [27] 汤苏丽. 欣母沛不同部位注射预防剖宫产产后出血的临床