

中图分类号:R994.11 文献标志码:A 文章编号:1672-8629(2019)06-0374-05

1189 例卡前列甲酯栓药品不良反应报告分析

张纾¹ 林强^{1*} 邓文² 陈深³ (¹福建省药品不良反应监测中心, 福建 福州 350002; ²福州市医疗保障基金管理中心, 福建 福州 350005; ³福州市药品不良反应监测中心, 福建 福州 350014)

摘要:目的 探讨卡前列甲酯栓不同给药途径下的药品不良反应发生规律及特点,为临床合理用药提供依据。方法 对 2005~2017 年泛珠三角不良反应网络管理平台收集的卡前列甲酯栓药品不良反应/事件报告从患者性别、年龄、既往史、用药原因、给药途径、不良反应发生时间、不良反应表现和不良反应累及系统-器官等进行回顾性分析。结果 卡前列甲酯栓药品不良反应多在用药当天发生,药品不良反应累及胃肠系统损害、全身性损害和皮肤及附件损害等,严重不良反应多在用药后半小时内出现。结论 临床应重视该药的不良反应,特别是严重不良反应,药品生产企业应及时修订完善药品说明书,保障患者用药安全。

关键词:卡前列甲酯栓;药品不良反应;合理用药

Analysis of 1189 Cases of Adverse Drug Relations Induced by Carboprost Methylate

ZHANG Shu¹ LIN Qiang^{1*} DENG Wen² CHEN Shen³ (¹Center for ADR Monitoring of Fujian, Fujian Fuzhou 350002, China; ²Fuzhou Medical Security Fund Management Center, Fujian Fuzhou 350005, China; ³Center for ADR Monitoring of Fuzhou, Fujian Fuzhou 350014, China)

Abstract: **Objective** To investigate the general characteristics and relative factor of the adverse drug reactions induced by carboprost methylate, so as to provide reference of clinical rational and safe use of drug. **Methods** By retrospective study method, we analyzed the 1 189 cases of adverse drug relations/events induced by carboprost methylate in the adverse reaction network platform of Pan-Pearl River Delta from 2005 to 2017. By retrospective study method, we analyzed the patient's age, gender, past history, the purpose of drug use, occurrence time, symptoms of adverse drug reactions, the system involved etc. **Results** The adverse drug reactions of carboprost methylate mainly occurred on the day of medication. The systems involved of adverse drug reactions include the gastrointestinal system damage, systemic damage, skin and its accessories damage etc. Serious adverse drug reactions mostly occurred in half an hour after the drug use. **Conclusion** Clinic should pay attention to the drug adverse reactions of carboprost methylate, especially to the serious adverse reactions. Drug manufacturers should promptly revise and improve the safety information of drug instructions, so as to ensure the safety of drug use.

Keywords: carboprost methylate; adverse drug reaction; rational use of drug

卡前列甲酯栓(卡孕栓)是前列腺素 $F_{2\alpha}$ 的衍生物,具有抗早孕,促进子宫收缩,促宫颈成熟、扩张宫颈,促进胃肠道、膀胱平滑肌收缩的作用。从 1993 年上市至今在预防和产后出血、药物及手术流产等方面广泛应用,已经成为基层医疗机构的基本用药^[1]。随着该药的使用量日益增加,其所致的药品不良反应(ADR)问题也日渐凸显。为探讨卡前列甲酯栓不同给药途径下的药品不良反应发生规律及特点,本文通过对 2005~2017 年泛珠三角不良

反应网络管理平台收集的 1 189 例卡前列甲酯栓药品不良反应报告进行统计分析,为其临床安全合理用药提供参考。

1 资料来源与方法

1.1 资料

本文对泛珠三角不良反应网络管理平台(涉及广东、海南、四川、河南、福建、广西、湖南、贵州、江西、云南等省份或地区)2005~2017 年期间收集的涉及卡前列甲酯栓药品不良反应报告进行整理,去除重复报告,筛选评价结果为“可能”及以上报告,共纳入有效报告 1 189 例。

1.2 方法

采用回顾性分析方法对 1 189 例卡前列甲酯栓药品

作者简介:张纾,女,硕士,主管药师,药品不良反应监测与评价。

通信作者:林强,女,硕士,主任药师,药品不良反应监测与评价。

E-mail:908121385@qq.com

不良反应报告的患者人口学特征、既往史、用药原因、联合用药、给药途径、不良反应发生时间、不良反应累及系统-器官损害、转归等因素进行整理和统计,并分析其发生特点和影响因素。

2 结果

2.1 性别与年龄分布

1 189 例卡前列甲酯栓不良反应报告所涉患者均为女性;年龄最小为 14 岁,最大为 59 岁,其中 18~44 岁年龄段病例报告最多,占 97.56%(表 1)。

表 1 患者年龄分布
Table 1 Age distribution of patients

年龄 /y	例数 /n	构成比 /%
<18	11	0.93
18~44	1 160	97.56
45~60	18	1.51
合计	1 189	100.00

2.2 既往用药情况与用药原因

1 189 例病例中仅有 13 例有明确记录既往 ADR 情况,占 1.09%,分别是既往使用青霉素类、头孢菌素类、左氧氟沙星、复方甘草片、参麦注射液等药物导致过敏反应,使用米索前列醇片引起高热,使用维 C 银翘片、布洛芬等药物出现局部水肿等;790 例既往无 ADR,占 66.44%;386 例既往 ADR 发生情况不详,占 32.46%。

本次统计,绝大部分(99.92%)的患者因促进子宫收缩、预防或治疗产后出血、终止妊娠等原因使用卡前列

甲酯栓,均在药品说明书或《卡前列甲酯栓临床应用专家共识(2013 年版)》规定的范围内;仅 1 例(0.08%)的报告用药原因为盆腔感染,不在药品说明书或《卡前列甲酯栓临床应用专家共识(2013 年版)》规定的范围,为超适应证用药(表 2)。

2.3 联合用药

对 1 189 例不良反应报告的用药情况进行统计(表 3),1 076 例病例为单独用药,占比为 90.50%,113 例病例为联合用药,占比为 9.50%,涉及联合用药的药品共 126 例次,最多达到四药联用,联合使用的药品位居前三位的主要有其他女性生殖系统药-复方蔡普生、子宫收缩及引产药-缩宫素、子宫收缩及引产药-卡前列素氨丁三醇。

2.4 不良反应类型与转归

1 189 例不良反应报告中,严重不良反应 57 例,新的严重不良反应 24 例,一般不良反应 900 例,新的一般不良反应 208 例;严重报告共 81 例,占 6.81%;新的和严重报告共 289 例,占 24.31%;不良反应结果为好转 481 例,占 40.45%,治愈 708 例,占 59.55%,预后较好。

2.5 给药途径与不良反应发生时间

1 189 例不良反应报告中,以舌下含服最多,其后依次为阴道给药和直肠给药;不良反应发生时间多集中在用药后 24 小时内,以 30 分钟内最为多见,发生时间最快的为 1 分钟,最长的为 5 天(表 4)。

2.6 给药途径与不良反应累及系统-器官

1 189 例不良反应报告共涉及不良反应表现 1 842 例次,累及全身多个系统-器官损害,阴道给药以及舌

表 2 用药原因分布
Table 2 Purpose of drug use

用药范围	用药原因	例数 /n	构成比 /%	合计	合计构成比 /%
适应证	促进子宫收缩	383	32.21	1 188	99.92
	预防产后出血	302	25.40		
	治疗产后出血	261	21.95		
	用于早期人工流产,软化宫颈	87	7.32		
	终止妊娠	64	5.38		
	子宫收缩乏力,促进子宫收缩	32	2.69		
	宫腔手术前,软化宫颈	28	2.35		
	早孕药物流产	14	1.18		
	子宫复旧不全,促进子宫收缩	8	0.67		
	促进肠排气	4	0.34		
	人流后预防出血	2	0.17		
	子宫手术止血	2	0.17		
	诊断性刮宫前,软化宫颈	1	0.08		
	盆腔感染	1	0.08		
超适应证	合计	1 189	100.00	1 189	100.00

表 3 用药情况
Table 3 Situation of drug use

联药情况	例数 /n	构成比 /%	联用药物名称(例次 /n)
单独用药	1 076	90.50	—
两药联用	103	8.66	复方萘普生(35)、缩宫素(21)、卡前列素氨丁三醇(20)、米索前列醇(11)、萘普生(5)、复方氯化钠(2)、马来酸麦角新碱(2)、米非司酮(1)、卡贝缩宫素(1)、聚明胶肽(1)、克林霉素(1)、氯化钾(1)、钠钾镁钙葡萄糖(1)、益母草(1)
三药联用	7	0.59	缩宫素(6)、丙泊酚(1)、复方氯化钠(1)、米非司酮(1)、米索前列醇(1)、萘普生(1)、头孢硫脒(1)、头孢孟多酯钠(1)、白眉蛇毒血凝酶(1)
四药联用	3	0.25	乳酸钠林格注射液(2)、缩宫素(2)、卡前列素氨丁三醇(1)、丙泊酚(1)、芬太尼(1)、利多卡因(1)、头孢唑林钠(1)
合计	1 189	100.00	126

注:由于同一患者有联合用药的现象,故联合用药涉及其他药品的例次数大于联合用药报告例数。

Note: Number of drug combination cases are more than that of ADR because of drug combination with the same patient.

表 4 给药途径与不良反应发生时间
Table 4 Administration route distribution and time to onset of ADRs

给药途径	30 min 内	2 h 内	24 h 内	1 d 以上	合计	构成比 /%
舌下含服	186	125	99	3	413	34.74
阴道给药	167	142	100	1	410	34.48
直肠给药	147	125	92	2	366	30.78
合计	500	392	291	6	1 189	100.00
构成比 /%	42.05	32.97	24.47	0.50	100.00	—

下含服所致不良反应以胃肠系统损害、全身性损害和皮肤及附件损害为主,直肠给药所致不良反应则以胃肠系统损害、全身性损害和精神疾病为主。胃肠系统损害主要表现为腹泻、恶心、呕吐等;全身性损害以寒战、发热、畏寒等表现为主(表 5)。

2.7 严重不良反应报告情况

81 例严重 ADR 中,不良反应发生时间均在 24 小时内,30 分钟内出现的不良反应最多,占 65.43%。严重 ADR 共涉及不良反应表现 128 例次,三种给药途径均以胃肠系统损害最为多见,主要表现为腹泻、呕吐、恶心;阴道给药涉及循环系统损害较为突出,主要表现为血压升高、血压下降;舌下含服和直肠给药涉及全身性损害也较为突出,舌下含服涉及的全身性损害主要有过敏性休克,表现为用药后出现皮疹、瘙痒、血压下降等症状或体征,直肠给药涉及的不良反应主要是畏寒、寒战、发热等(表 6)。

3 讨论

3.1 性别、年龄与既往史

1 189 例发生 ADR 的病例均为女性患者,各年龄段均有发生,ADR 最常出现在 18~44 岁年龄段,主要与其临床用药特点有关,育龄期妇女为使用该药的主要人群。

仅有 1.09% 的病例详细记录了既往药品不良反应的发生情况,32.46% 的病例对既往发生的不良反应情况不详。患者有既往药品不良反应史对 ADR 的发生也可能有一定的影响,但患者或医务人员往往容易忽略,这提示医务人员用药前应仔细询问患者的既往药品不良反应发生情况,从一定程度上减少不良反应的发生。

3.2 用药原因与联合用药

从用药原因看,该药主要用于促进子宫收缩、预防或治疗产后出血、终止妊娠等,用药目的明确,但仍有个别超适应证用药,且急性盆腔感染为该药的禁忌证^[2]。

联合用药主要是该药与复方萘普生(主要成分为萘普生、己烯雌酚、缩宫素)、缩宫素以及卡前列素氨丁三醇、米索前列醇等其他前列腺素制剂联用,部分文献报道卡前列甲酯联合缩宫素^[3-4]、卡前列素氨丁三醇^[5]进行治疗,可有效预防和治疗产后出血,不会增加不良反应发生风险,具有较高安全性^[3-5]。但也有文献指出米索前列醇与缩宫素联用、和(或)与其他前列腺素制剂联用,这种联合使用并不能增加对产后出血治疗的有效性,而且加用缩宫素,出现的寒战和高热明显较多,不建议与缩宫素联合使用。对服用过前列腺素类的药物,由于缩宫素和前列腺素两种药物的作用会增强,在阴道用前列腺素类药物的 6 小时内应禁用^[6]。临床上卡前列甲酯栓与缩宫素及其他前列腺素制剂联用的情况不在少数,提示临床应注意合理用药,减少不良反应的发生。

3.3 给药途径与不良反应发生时间

药品说明书明确列出的给药途径是阴道后穹窿给药,但目前《卡前列甲酯栓临床应用专家共识(2013 年版)》建议和临床实际常用的给药途径有舌下含服、阴道给药和直肠给药。监测数据显示,舌下含服和阴道给药不良反应报告数较多。舌下含服简单快捷,相较阴道和

表 5 累及系统-器官及临床表现
Table 5 SOC's involved in ADRs and clinical manifestations

给药途径	累及系统-器官	不良反应表现(例次/n)	例次/n	构成比/%	合计(例次)
阴道给药	胃肠系统损害	腹泻(305)、呕吐(86)、恶心(81)、腹痛(65)、腹胀(3)、嗝气(1)、胃 不适(1)、胃痉挛(1)	543	83.41	651
	全身性损害	发热(12)、寒战(12)、畏寒(6)、胸闷(4)、颤抖(3)、乏力(2)、眶周 水肿(2)、高热(1)、眼睑水肿(1)	43	6.61	
	皮肤及附件损害	瘙痒(10)、皮疹(7)、多汗(3)、荨麻疹(2)、丘疹(1)	23	3.53	
	神经系统损害	头晕(11)、头痛(2)、局部麻木(1)	14	2.15	
	循环系统损害	血压升高(5)、血压下降(2)、心动过缓(1)、心悸(1)	9	1.38	
	血管、出血及凝血疾病	潮红(7)、粘膜下出血点(1)	8	1.23	
	呼吸系统损害	呼吸困难(2)、喉水肿(1)、流涕(1)、咽喉异物感(1)	5	0.77	
	泌尿系统损害	排尿异常(2)、排尿困难(1)	3	0.46	
	生殖系统疾病	会阴部肿胀(1)、阴道出血(1)	2	0.31	
	精神疾病	精神障碍(1)	1	0.15	
直肠给药	胃肠系统损害	腹泻(298)、恶心(66)、呕吐(57)、腹痛(57)、胃不适(16)、排气增 多(2)、呃逆(1)、肛门出血(1)、肛门坠痛(1)	499	81.14	615
	全身性损害	寒战(12)、发热(10)、畏寒(8)、胸闷(7)、颤抖(6)、苍白(2)、冷汗 (2)、无力(2)、发冷(1)、乏力(1)、高热(1)、血氧饱和度下降(1)	53	8.62	
	精神疾病	食欲减退(21)	21	3.41	
	神经系统损害	头晕(6)、头痛(3)	9	1.46	
	皮肤及附件损害	皮疹(3)、多汗(3)、斑丘疹(1)、肛门瘙痒(1)、瘙痒(1)	9	1.46	
	呼吸系统损害	呼吸困难(3)、气促(3)、支气管痉挛(1)	7	1.14	
	循环系统损害	心悸(3)、心动过速(2)、心律失常(1)、血压升高(1)	7	1.14	
	血管、出血及凝血疾病	潮红(5)	5	0.81	
	视觉障碍	视觉异常(1)、眼充血(1)、眼睑水肿(1)	3	0.49	
	泌尿系统损害	尿潴留(1)、排尿困难(1)	2	0.33	
舌下含服	胃肠系统损害	腹泻(261)、恶心(82)、呕吐(79)、腹痛(27)、口干(3)、胃不适(3)、 腹胀(3)、大便失禁(2)、大便次数增加(1)、反胃(1)、口麻木(1)、 排气增多(1)、舌麻木(1)、咽下困难(1)	466	80.90	576
	全身性损害	寒战(17)、胸闷(9)、发热(7)、过敏性休克(5)、畏寒(3)、颤抖(1)、 唇肿胀(1)、眶周水肿(1)、面部发热(1)、热潮红(1)、休克(1)	47	8.16	
	皮肤及附件损害	皮疹(11)、瘙痒(6)、大疱性疹(1)、皮肤发热(1)、药疹(1)	20	3.47	
	血管、出血及凝血疾病	潮红(14)	14	2.43	
	呼吸系统损害	呼吸困难(5)、喉部异物感(1)、喉水肿(1)、咳嗽(1)、气促(1)、咽 部不适(1)、咽喉阻塞感(1)	11	1.91	
	循环系统损害	心悸(4)、心动过速(3)、血压升高(2)、血压下降(1)、心动过缓(1)	11	1.91	
	神经系统损害	全身颤抖(1)、全身麻木(1)、头痛(1)、晕厥(1)、震颤(1)	5	0.87	
	免疫疾病及感染	血管神经性水肿(1)	1	0.17	
	其他特殊感觉功能损害	口苦(1)	1	0.17	
	合计		1 842	100.00	

注:由于同一病例可能累及多个系统-器官损害,故涉及不良反应表现总例次数大于报告例数。

Note: Number of the clinical manifestations of ADR are more than that of ADR because one case of ADR involved multiple systems and organs.

直肠给药污染机会少,可能临床更为常用;另一方面舌下含服后药物经颈内静脉直接进入血循环,不仅避免了肝脏的首关消除作用和胃肠道消化液的降解,而且不受食物作用和胃排空状态的影响,吸收更快、更完全,可得

到更高的血药浓度峰值,故而也可能更容易导致不良反应的发生^[7]。阴道给药则可能因药物直接作用于靶器官,通过黏膜即可被机体吸收,作用强,见效快,也容易诱发不良反应。

表 6 严重不良反应累及系统-器官与临床表现
Table 6 SOCs involved in serious ADRs and clinical manifestations

给药途径	累及系统-器官	不良反应表现(例次/n)	例次/n	构成比/%	合计(例次)
阴道给药	胃肠系统损害	腹泻(42)、呕吐(11)、恶心(8)	61	47.66	71
	循环系统损害	血压升高(2)、血压下降(2)	4	3.13	
	皮肤及附件损害	皮疹(1)、瘙痒(1)、荨麻疹(1)	3	2.34	
	全身性损害	胸闷(2)	2	1.56	
	神经系统损害	头晕(1)	1	0.78	
舌下含服	胃肠系统损害	腹泻(9)、大便失禁(2)、咽下困难(1)	12	9.38	29
	全身性损害	过敏性休克(5)、眶周水肿(1)、休克(1)	7	5.47	
	循环系统损害	心动过速(1)、血压升高(1)、血压下降(1)	3	2.34	
	呼吸系统损害	喉水肿(1)、呼吸困难(1)、咽部不适(1)	3	2.34	
	皮肤及附件损害	皮疹(1)、瘙痒(1)	2	1.56	
	神经系统损害	晕厥(1)	1	0.78	
	免疫疾病及感染	血管神经性水肿(1)	1	0.78	
直肠给药	胃肠系统损害	腹泻(7)、腹痛(4)、恶心(3)、呕吐(3)	17	13.28	28
	全身性损害	畏寒(2)、寒战(2)、发热(1)、高热(1)	6	4.69	
	呼吸系统损害	气促(1)、血氧饱和度下降(1)、支气管痉挛(1)	3	2.34	
	精神疾病	食欲减退(2)	2	1.56	
合计			128	100.00	128

注:由于同一病例可能累及多个系统-器官损害,故涉及不良反应表现总例次数大于报告例数。

Note: Number of the clinical manifestations of ADR are more than that of ADR because one case of ADR involved multiple systems and organs.

不良反应以 24 小时内发生的为多,主要集中在用药后 30 分钟,1 天后出现不良反应的病例很少,主要因该药半衰期约为 30 分钟,作用时间约可持续 6 小时,给药后 6~9 小时主要随尿排出体外。

3.4 不良反应表现与转归

此次监测数据表明,不同给药途径下卡前列甲酯栓所致不良反应均可累及多个系统-器官,出现的 ADR 最多的是胃肠系统损害、全身性损害、皮肤及其附件损害和神经系统损害。卡前列甲酯栓对胃肠道平滑肌也有收缩作用,故胃肠道系统损害较为突出^[9]。比较常见的不良反应表现有腹泻、恶心、呕吐、腹痛、寒战、发热等,这与文献报道的卡前列甲酯会增加产妇子宫收缩疼痛、腹泻、发热等不良反应的发生率^[9]相吻合。大部分不良反应可为人体所耐受,经停药或对症处理后均可治愈或好转,安全性相对较高。

3.5 严重不良反应

严重不良反应主要发生在用药后 24 小时内,30 分钟内为高发阶段,除常见的胃肠道反应和寒战、发热外,血压升高、血压下降、过敏性休克等严重不良反应较为突出,文献也有卡前列甲酯引起血压升高^[10]、过敏性休克^[11]的报道。提示用药后 24 小时内,特别是用药后 30 分钟,应密切关注体温、血压等变化,同时警惕过敏性休克等严重过敏反应的发生。

4 结论

4.1 关注严重不良反应

卡前列甲酯不良反应多数可为人体所耐受,不需要特殊处理可好转或痊愈,最常见的呕吐、腹痛、腹泻等胃肠系统损害通常容易发现,但仍需警惕血压下降、过敏性休克等严重的不良反应。由于严重不良反应多在用药后 30 分钟内出现,建议用药后密切观察数小时,及早发现异常,积极对症治疗。

4.2 加强临床安全合理用药

临床用药时应仔细询问患者既往用药情况,严格掌握适应证,规范合理用药,保障患者用药安全。

4.3 及时修订完善说明书

药品生产企业作为药品安全第一责任人,要提高 ADR 监测报告的主体责任意识,积极建立系统的药品不良反应数据收集网络,拓展信息收集渠道,加强上市药品的安全性研究,分析产品的获益风险,及时修订完善说明书中的安全性信息,为临床安全合理用药提供参考^[12-13]。

参考文献:

- [1] 林其德,杨孜,古航,等.卡前列甲酯临床应用专家共识(2013 年版)[J].中国实用妇科与产科杂志,2013,29(6):431-433.
- [2] 卫生部合理用药专家委员会.中国医师药师临床用药指南[M].重庆出版社,2009:1103-1104.
- [3] 王慧香,翟建军,刘一帆,等.卡前列甲酯栓在高危妊娠剖宫产术中应用[J].中国医药导报,2015(33):125-131.

(下转第 380 页)