

缩宫素注射液严重不良反应报告 84 例分析

梁小丽,胡东梅,孙银华
(马鞍山市药品不良反应监测中心,安徽 马鞍山 243000)

摘要:**目的** 对缩宫素注射液严重药品不良反应(ADR)报告进行回顾性分析,为更好地避免 ADR 发生提供依据。**方法** 对收集的 84 例严重 ADR 报告进行统计、分析和评价。**结果** 用药患者年龄以 20~35 岁居多(71.43%),不良反应发生时间在 15 min 以内的占 40.48%,累及器官-系统以全身性损害最多(52.14%),呼吸系统次之(13.57%)。**结论** 缩宫素注射液严重 ADR 的发生与多种因素有关,用药时应密切观察,生产企业也应提高产品质量标准,加强质控,降低用药风险。
关键词:缩宫素注射液;药品不良反应;回顾性分析
doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2016.10.049

Serious adverse drug reactions induced by oxytocin injection: An analysis of 84 cases

LIANG Xiaoli,HU Dongmei,SUN Yinghua
(Center for Adverse Drug Reaction Monitoring, Ma'anshan, Anhui 243000, China)

Abstract:**Objective** To analyze retrospectively 84 cases of serious adverse drug reactions induced by oxytocin injection, to provide reference for avoiding the occurrence of ADR. **Methods** Totally 84 cases of serious adverse drug reactions were analyzed and evaluated statistically. **Results** Most of the patients were 20~35 years old (71.43%). 40.48% ADR occurred within 15 min. The main side effects were injuries of systemic damage (52.14%), followed by respiratory system (13.57%). **Conclusions** The occurrence of serious ADR is related to various factors. The patients should be closely observed when using oxytocin injection. Manufacturing enterprise should improve the quality standard and strengthen quality control in order to reduce the risk in clinical use.
Key words: Oxytocin injection; ADR; Retrospective analysis

缩宫素是一种由 9 个氨基酸残基组成的、具有生物活性的多肽氨基酸产品。临床用于引产、催产、产后及流产后因宫缩无力或缩复不良而引起的子宫出血^[1]。作为妇产科用药,缩宫素具有间接刺激子宫平滑肌收缩的作用,因个体差异、给药方法等因素,近年来缩宫素注射液相关药品不良反应(ADR)引起关注。本研究分析缩宫素注射液引起的严重不良反应报告 84 例,对其用药指征、累及器官-系统及不良反应的结果转归等方面进行分析,探讨缩宫素注射液不良反应的原因和特点,以期降低其 ADR 发生率,促进临床合理用药。

1 资料与方法

收集国家不良反应中心反馈的本地企业全国范围内 2014 年 1 月至 2015 年 9 月缩宫素注射液引起的不良反应报告 1140 例,筛选出严重不良反应报告 84 例(7.37%),对其用药指征、累及器官-系统、ADR 的发生时间和不良反应的结果转归等方面进行统计和分析。

2 结果

2.1 ADR 概况 84 例严重不良反应报告全部来

自医疗机构,其中新的严重 ADR 47 例(55.95%),已知的严重 ADR 37 例(55.95%)。患者年龄以 20~35 岁居多,具体年龄分布见表 1。无既往病史 59 例,不详 25 例;无药物过敏史 80 例,2 例青霉素钠过敏史,1 例开塞露过敏史,1 例络合碘过敏史。存在基础疾病或不良状况包括有胎膜早破(3 例)、瘢痕子宫(3 例)、头盆不称(2 例)、子痫前期(1 例)、二胎(2 例)及双胎兼贫血(1 例)。

表 1 缩宫素注射液发生 ADR 的年龄分布

年龄/岁	例数	百分比/%
<20	7	8.33
≥20~<35	60	71.43
≥35	16	19.05
不详	1	1.19
合计	84	100.00

2.2 ADR 的用药途径 84 例严重不良反应病例中静脉滴注 66 例(78.57%),肌肉注射 11 例(13.10%),子宫体注射 6 例(7.14%),见表 2。

表 2 缩宫素注射液 ADR 用药途径分布		
给药方式	例数	百分比/%
静脉滴注	67	79.76
肌内注射	11	13.10
子宫体注射	6	7.14
合计	84	100.00

2.3 ADR 的发生时间 34 例(40.48%)发生 ADR 在用药后 15 min 内,36 例(42.86%)发生 ADR 在 15~30 min,有 2 例时间不详,具体见表 3。

表 3 缩宫素注射液 ADR 发生时间分布		
发生时间/min	例数	百分比/%
≤15	34	40.48
>15~≤30	36	42.86
>30~≤120	11	13.10
>120	1	1.19
不详	2	2.38
合计	84	100.00

2.4 用药指征分布 84 例严重 ADR 病例中,用药指征以产后止血居多(66.67%),其次为催产(20.24%),具体见表 4。

表 4 缩宫素注射液 ADR 用药指征分布		
用药指征	例数	百分比/%
产后止血	56	66.67
催产	17	20.24
人流止血	10	11.90
子宫肌瘤术后	4	4.76
月经失调	3	3.57
功能(障碍)性子宫出血	2	2.38
盆腔炎	1	1.19
引产	1	1.19
合计	84	100.00

2.5 严重程度分布 84 例严重 ADR 病例中,导致死亡 2 例(2.38%),危及生命 21 例(25.00%),导致住院或住院时间延长 6 例(7.14%),具体见表 5。

表 5 缩宫素注射液 ADR 严重程度分布		
严重程度	例数	百分比(%)
导致死亡	2	2.38
危及生命	21	25.00
导致住院或住院时间延长	6	7.14
导致其他重要医学事件	55	65.48
合计	84	100.00

2.6 严重不良反应累及器官-系统及临床表现 不良反应临床表现为过敏性休克、过敏样反应、呼吸困难、寒战发热等,累及呼吸系统、循环系统、神经系统及全身性损害等。其中 73 例(52.14%)表现为全身性损害,19 例(13.57%)表现为呼吸系统损害,15 例(10.72%)表现为循环系统损害,具体见表 6。

表 6 缩宫素注射液 ADR 累积器官及系统分布			
累及器官及系统	临床表现	例次	百分比/%
全身性损害	寒战(20)、过敏样反应(16)、高热(14)、过敏性休克(11)、多汗(3)、颤抖(3)、肿胀(2)、晕厥(1)、四肢麻木(1)、全身麻木(1)、乏力(1)	73	52.14
呼吸系统	呼吸困难(7)胸闷(8)、吞咽困难(2)、咳嗽(1)、肺栓塞(1)	19	13.57
循环系统	心动过速(10)、血压升高(2)、血压降低(1)、心律失常(1)、弥漫性血管内凝血(1)	15	10.72
皮肤及其附件	潮红(4)、皮疹(3)、瘙痒(3)、荨麻疹(1)、腮腺炎(1)、发绀(1)	13	9.29
消化系统	恶心(6)、呕吐(4)、腹痛(2)	12	8.57
神经系统	头晕(3)、头痛(1)、烦躁(1)、谵妄(1)、精神障碍(1)	7	5.00
其他	胎儿心率失常(1)	1	0.71
合计		140	100.00

注:有些不良反应病例涉及多种器官损害;表中()内数字为例次数。

2.7 ADR 转归情况 81 例患者经肾上腺素、地塞米松等升压抗过敏治疗后痊愈(45.24%)或好转(51.19%),2 例经抢救无效死亡,1 例因转院结果不详,具体见表 7。

表 7 缩宫素注射液 ADR 结果转归分布		
转归情况	例数	百分比/%
痊愈	38	45.24
好转	43	51.19
死亡	2	2.38
不详	1	1.19
合计	84	100.00

3 讨论

3.1 ADR 与患者的一般情况 84 例严重不良反应病例中,20~35 岁年龄段的不良反应病例最多(71.43%),这与该药物的适应证有关,有 16 例用于 35 岁以上人群,有 12 例有头盆不称、胎膜早破、瘢痕子宫、双胎妊娠等基础疾病,缩宫素注射液的说明书中已经表明,临界性头盆不称、曾有宫腔内感染史、宫颈曾经手术治疗、宫颈癌、早产、胎头未

衔接、孕妇年龄已超过 35 岁者,应慎用,分娩时明显的头盆不称、脐带先露或脱垂、完全性前置胎盘、前置血管、胎儿窘迫、宫缩过强、骨盆过窄,产道障碍,禁用。有明确的药物过敏史、禁忌证以及高危孕妇发生不良反应的风险会明显增加,提醒医务人员充分重视药物过敏史、禁忌证等与缩宫素不良反应之间的关联性^[2],应仔细阅读说明书并按说明书用药。

3.2 ADR 与药品的质量 缩宫素为九肽物质,对酸碱度的变化比较敏感,国内的缩宫素注射液目前均以合成缩宫素为原料制得,其质量标准收载于《中国药典》2015 年版,未设置有关物质检查项,且起始原料缩宫素溶液(质量标准收载于《国家药品标准》化学药品地标升国标第九册)也未进行有关物质的控制。目前用于缩宫素注射液的原料均为液相合成工艺生产,其原料的有关物质约为 30%^[3]。杂质达到 29 种之多,各企业产品质量差异有统计学意义,缩宫素注射液中的大部分杂质是由原料带入的,必须修订并提高原料和制剂的质量标准,增加有关物质检查项目。

3.3 ADR 的发生时间 84 例严重不良反应病例中,83.34% 发生在用药 30 min 内,说明缩宫素注射液的不良反应属于速发型,97.62% 的患者经及时停药及肾上腺素、地塞米松等抢救后好转或痊愈,说明预后良好,提示临床医务人员使用缩宫素注射液过程中需密切观察患者输注反应,用药后加强巡视,做好抢救准备工作。

3.4 ADR 与溶媒的关系 在采用静脉滴注的 44 例病例中,有 23 例(52.27%)选择使用 5% 葡萄糖注射液、15 例(34.09%)使用 0.9% 氯化钠注射液,其余溶媒为 10% 葡萄糖注射液、乳酸钠林格注射液和复方氯化钠注射液,缩宫素注射液的说明书中写明其用 0.9% 氯化钠注射液稀释。其对酸碱度的变化比较敏感,pH 的改变会造成其结构的改变,从而引起药效的改变。缩宫素的稳定性受 pH 影响较大,在 pH 3~5 之间最为稳定^[4-6]。使用 5% 葡萄糖注射液稀释缩宫素用于催产时,其进入母体内的葡萄糖总量与缩宫素剂量和脐血流 Na^+ 水平负相关,随着葡萄糖输入量的增加,孕妇、新生儿血钠随之下降,可导致产妇、新生儿低血钠以及新生儿黄疸发生率增加 3~4 倍^[7]。缩宫素具有抗利尿作用,易出现水潴留,乳酸钠林格注射液和复方氯化钠注射液作为体液补充剂,其内含用于补充的体液及离子,可加重水中毒,故临床医生选择溶媒时应慎重。

由表 6 可知,缩宫素注射液致不良反应累及系统-器官主要包括全身性损害(52.14%)及呼吸系

统(13.57%)损害,临床主要表现为过敏性休克、胸闷、呼吸困难、寒颤和高热等。缩宫素因其适应人群多为孕产妇,易致羊水栓塞、意识丧失、子宫强直性收缩等严重不良反应,不良后果应引起高度重视^[8-9]。罕见的不良反应有腮腺炎、胎儿心率异常等,具体发生机制有待进一步研究。

本次调查中有 2 例死亡,其中 1 例为延期妊娠使用缩宫素注射液催产,发生肺栓塞及弥散性血管内凝血(DIC),经抢救无效死亡,另 1 例为人流术后止血子宫肌注 10 U 缩宫素注射液,导致意识丧失经抢救无效死亡。汪丽^[10]报告,1 例产妇因使用缩宫素催产并产后子宫肌注 20 U 导致羊水栓塞及 DIC 导致死亡。缩宫素个体差异大,易致宫缩过强或强直性收缩甚至子宫破裂,危及母婴生命。应警示临床医生勿滥用缩宫素,必须使用时应严格掌握适应证和禁忌证,密切观察宫缩频率、强度、随时调整滴速,预防严重 ADR。

因个体差异大,禁忌证较多,临床医生在使用缩宫素注射液时严格按说明书用药,并密切监护子宫收缩的频率、持续时间及强度、孕妇脉搏及血压和胎儿心率。建议生产企业采用固相合成工艺,提高原料质量,加强生产过程中各个环节的质量意识,做好上市后药品质量再评价工作。并且及时更新说明书,提示用药风险,切实降低严重不良反应发生率,确保临床用药安全。

参考文献

- [1] 陈建国,陆益红,黄青,等.缩宫素的制备及其质量分析研究进展[J].中国生化药物杂志,2012,33(5):698-700.
- [2] 宋欣颖,肖灿.缩宫素注射液致不良反应的国内病例分析[J].世界临床药物,2015,36(7):476-479.
- [3] 黄青,陆益红,史清水,等.缩宫素注射液的有关物质研究[J].药物分析杂志,2011,31(10):1856-1861.
- [4] 刘翠丽,夏冬胜,田春华.缩宫素注射液致过敏性休克 1 例[J].中国药物警戒,2015,12(9):570-572.
- [5] 张蓓蓓.缩宫素注射液致严重不良反应 1 例[J].中南药学,2014,12(12):1280
- [6] 崔莲.孕产妇剖宫产术中缩宫素不同用法的临床疗效比较[J].中国民康医学,2015,27(13):51-52.
- [7] 陈必良.缩宫素的临床应用[M].西安:陕西省妇女保健学会出版社,2001:63-68.
- [8] 申颖.注射用缩宫素致过敏性休克 2 例[J].临床合理用药,2012,5(9A):16.
- [9] 李锋,宋惠珠,陈明珠.缩宫素注射液致 2 例严重不良反应[J].药物与临床研究,2014,22(5):470.
- [10] 汪丽.分娩中静滴缩宫素注射液导致 DIC 1 例[J].中国医药指南,2013,11(8):293-294.

(收稿日期:2016-05-31,修回日期:2016-08-11)