

地屈孕酮片致口唇血管性水肿 1 例

郑造乾(浙江省立同德医院, 杭州 310012)

关键词: 血管性水肿; 不良反应; 地屈孕酮

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)10-1239-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.10.016

引用本文: 郑造乾. 地屈孕酮片致口唇血管性水肿 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(10): 1239-1240.

1 病例资料

患者, 女, 45 岁, 生育史: 0-0-1-0, 因“经期延长 4 年, 经量增多 3 年, 阴道不规则出血 13 d”于 2019 年 5 月 2 日入院。患者 13 d 前月经来潮, 起初 1 周量少, 6 d 前开始出现阴道流血增多, 每日 7~10 片夜用加长卫生巾, 均湿透, 伴头晕, 无明显胸闷心慌, 无下腹疼痛等不适。入院查体: 体温 36.8 °C, 脉搏每分钟 90 次, 呼吸每分钟 21 次, 血压 137/84 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。神志清楚, 营养中等, 查体合作, 面色少华, 全身浅表淋巴结未及肿大, 无皮下结节, 巩膜无黄染, 颈软无抵抗, 气管居中, 心界正常, 心率每分钟 78 次, 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。双肺呼吸音清, 未闻及明显干湿啰音。腹软无压痛, 肝脾肋下未及, 双肾区无叩痛, 巴氏征阴性。舌紫黯有瘀点, 脉涩有力。专科检查: 外阴已婚式, 阴道畅, 内见中等量积血, 宫颈光、肥大, 子宫前位, 饱满, 压痛(-), 双附件未及增厚及压痛。查 B 超示“子宫略大, 内膜回声不均, 双层 1.6 cm, 右卵巢囊性略大”, 血常规示: 血红蛋白 72 g·L⁻¹, 余未见明显异常。促绒毛膜性腺激素 HCG<2.00 mIU·mL⁻¹, 卵泡生成素 4.87 mIU·mL⁻¹, 黄体生成素 2.38 mIU·mL⁻¹, 雌二醇 157.7 pg·mL⁻¹。凝血功能、生化、肿瘤指标未见明显异常。

患者 2017 年 9 月因“子宫异常出血”诊断子宫内膜单纯性增生、贫血, 行诊刮术及口服地屈孕酮片治疗。患者 13 岁初潮, 经期 5~7 d, 周期 30 d, 量中, 色红, 有痛经, 时轻时重。2015 年 6 月患者无明显诱因出现经期延长, 月经期从平素 7 d 延长至 10~20+ d 不等, 经量及周期无明显改

变。2016 年 5 月患者出现月经量增多, 为既往月经量的 2~3 倍, 每周需用卫生巾 40~60 片, 夜用为主, 量多时 1~2 h 更换 1 次卫生巾, 均湿透。否认其他内科病史, 否认肝炎、结核等传染病史, 否认其他重大手术、外伤史, 否认输血及血制品接触史, 否认既往食物药物过敏史。入院初步诊断: 子宫异常出血; 中度贫血。入院后完善相关检查, 行急诊诊刮术, 清出内膜样组织 10 g, 组织病理报告: 子宫内膜不规则增生, 局灶单纯性增生。术后予头孢西丁 2.0 g q8h iv gtt 预防感染、蔗糖铁 10 mL qod iv gtt 纠正贫血。患者于 2019 年 5 月 9 日出院, 出院诊断: 子宫内膜单纯性增生; 中度贫血。出院带药地屈孕酮片(荷兰苏威制药, 批号: 359225; 规格: 10 mg) 10 mg bid×14 d po(5 月 14 日起服用)。

在出院后第 5 日遵医嘱开始服用地屈孕酮片, 用药后 2 h 左右患者出现嘴唇麻木, 尚能忍受, 未予重视, 当日晚患者继续服用地屈孕酮片, 后嘴唇麻木感加重, 继而出现双唇肿胀, 偶有痒胀感, 咽喉疼痛, 声音说话困难。次日晨起, 上述症状未减退, 感不适和疲劳, 遂自行停药至口腔科就诊。体格检查: 体温为 36.6 °C, 脉搏每分钟 89 次, 每分钟呼吸 20 次, 血压 130/81 mmHg, 查免疫球蛋白 G4(IgG4) 0.46 g·L⁻¹(0.03~2.01), 免疫球蛋白 G(IgG) 10.14 g·L⁻¹(8.00~16.00), 免疫球蛋白 A(IgA) 1.6 g·L⁻¹(0.70~3.30), 免疫球蛋白 M(IgM) 1.98 g·L⁻¹(0.50~2.20), 抗环瓜氨酸肽抗体 <1.5 U·mL⁻¹(0~2), 抗溶血素链球菌 O 34 IU·mL⁻¹(0~200), 类风湿因子 2.8 IU·mL⁻¹(0~10), 补体 3(C3) 0.93 g·L⁻¹(0.90~1.50), 补体 4(C4) 0.25 g·L⁻¹(0.20~

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2020KY086)

作者简介: 郑造乾, 男, 硕士, 副主任药师 Tel: 13857143823

E-mail: zhengzaoqian@163.com

0.40), 血生化、电解质、血糖、血沉检查均在正常范围, 血常规血红蛋白 $89\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。诊断血管性水肿, 医嘱予依巴斯汀片 10 mg qd po , 倍他米松片 0.5 mg tid po , 患者自述服用抗过敏药物第 5 日, 上述不适症状完全消失。2019 年 8 月 8 日早晨 7 时左右, 患者再次口服地屈孕酮片, 前述口唇部不适症状及唇部血管性水肿再次出现, 立即停药, 经依巴斯汀片 10 mg qd po , 倍他米松片 0.5 mg tid po 治疗 2 d 后不适症状消失。

2 讨论

本例患者既往无药物和食物过敏史, 本次于诊刮术后第 14 日服用地屈孕酮片后出现嘴唇麻木, 继续服用后不适症状加重, 出现双唇肿胀, 偶有痒胀感等不良反应, 继续服用后不良反应症状加重, 2 个月后患者于月经周期第 5 日再次服用地屈孕酮片时再次出现口唇部血管性水肿, 不良反应的出现与使用地屈孕酮片有合理的时间相关性。患者在用药期间均未服用其他任何药物, 且日常饮食也无特殊异常, 可排除其他药物或食物引起该不良反应。及时停用地屈孕酮片及给予抗过敏药物治疗后, 患者不良反应症状消失未再复发。同时, 患者 2 次服用地屈孕酮片期间均无子宫异常出血, 在本次服用地屈孕酮片之前未发生过血管性水肿的反应, 在此 2 个月期间患者未服用地屈孕酮片, 也未出现血管性水肿的反应, 再次服用后又再次出现, 可排除疾病进展以及其他原因引起不良反应的可能性。根据诺氏(Naranjo's)评估量表, 该药物不良反应得分为 9 分, 提示即肯定有关; 国家药品不良反应关联性评价结果亦为肯定。因此认为, 本例患者出现的口唇血管性水肿的不良反应肯定为地屈孕酮片的过敏反应。

地屈孕酮是一种与天然孕酮结构和功能最接近的口服孕激素类药物, 具有内源性孕酮的生物学活性和临床特性, 可通过促进子宫内膜进入分泌相而降低雌激素引起的子宫内膜增生和癌变发生的可能性, 主要用于治疗内源性孕激素不足的各种疾病。口服治疗具有较高生物利用度, 且不会产生蛋白同化激素等不良反应, 也不会对垂体内腺轴产生抑制作用。根据地屈孕酮片说明书,

其常见不良反应有偏头痛/头痛、恶心、月经紊乱、乳房敏感/疼痛等; 不常见不良反应有抑郁情绪、眩晕、呕吐、肝功能损伤、过敏性皮炎、体质量增加; 罕见不良反应有孕激素相关肿瘤变大*、溶血性贫血*、过敏反应、嗜睡、乳房肿胀、水肿、血管性水肿*(*为自发报告的, 但尚未在临床试验中观察到的不良反应, 已被归入“罕见”, 自发报告来自数量不明确的人群, 所以往往不能可信地估计不良反应的发生率, 或者确定与药物使用的因果关系)。本例患者出现的口唇部血管性水肿的情况属于地屈孕酮罕见不良反应里的血管性水肿范畴。

血管性水肿, 又称血管神经性水肿、巨大性荨麻疹, 属 I 型变态反应, 是由于血管扩张和体液外渗所致的真皮、结缔组织或黏膜的水肿, 多发生于眼睑、口唇、舌等部位。以[Title/Abstract]“dydrogesterone” AND “angioedema”检索 PubMed 数据库, 以[题名&关键词&摘要]“地屈孕酮”与“血管性水肿”(“血管神经性水肿”“巨大性荨麻疹”)检索中国知网(CNKI)期刊全文数据库、万方数据资源系统中文数据库、维普期刊资源整合服务平台, 均未检索到地屈孕酮引起血管性水肿的相关报道。全面检索文献和药品说明书, 亦未发现其他孕激素类药物(黄体酮、甲羟孕酮、甲地孕酮、孕三烯酮、炔孕酮、炔诺酮、环丙孕酮、诺美孕酮、普美孕酮、屈螺酮)致血管性水肿的报道。该不良反应提示临床医师: ①地屈孕酮致口唇血管性水肿发生的确切机制尚不明确, 该患者 1 年多前曾服用过地屈孕酮片, 用药期间未出现明显不良反应, 本次使用出现血管性水肿, 提示地屈孕酮致口唇血管性水肿受多种因素影响, 临床工作中仍需关注既往用药在使用中出现不良反应, 加强患者用药期间的监测; ②血管性水肿若发生于上呼吸道可致严重的呼吸窘迫, 可因气道的阻塞而致死, 故在临床使用过程中, 还需关注是否有喉部不适、声音嘶哑、呼吸困难的情况, 一旦发生, 立即停药, 及时处理。

收稿日期: 2019-07-31

(本文责编: 沈倩)