

药物不良反应

肺动脉高压患者使用曲前列尼尔致疼痛和红斑1例

王冉冉¹，陈芳²（1.阜外心血管病医院药剂科，北京 100037；2.上海交通大学医学院附属仁济医院药剂科，上海 200127）

[关键词] 曲前列尼尔；不良反应；红斑；肺动脉高压

[中图分类号] R972 [文献标识码] B [文章编号]

1 临床资料

患者，女，27岁，患者因“反复胸闷、气喘伴双下肢浮肿2年，腹胀加重3月余”入院。入院查体：体温 36.9℃，心率 100 次/min，呼吸 25次/min，血压 101/70 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）。实验室检查：凝血国际标准化比值（INR）2.66，D-二聚体 0.52 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ，白细胞计数 8.13×10^9 个/L，中性粒细胞百分比 73.8%，尿蛋白0.70 $\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ ，尿白细胞41.8个/HP，人脑钠尿肽（BNP）2 248 $\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ 。辅助检查：右心导管：重度肺动脉高压并多发原位血栓形成。心彩超：右房、右室扩大，心包腔少量积液，肺动脉高压，三尖瓣中度反流，肺动脉瓣轻度反流，LVEF 55%。诊断：重度肺动脉高压、右心衰、心功能III~IV级、尿路感染。口服华法林片1.25 $\text{mg}(\text{qn}, \text{po})$ 抗凝，托拉塞米片20 $\text{mg}(\text{qd}, \text{po})$ ，螺内酯片20 $\text{mg}(\text{bid}, \text{po})$ 利尿，地高辛片0.125 $\text{mg}(\text{qd}, \text{po})$ 强心，他达拉非片30 $\text{mg}(\text{qd}, \text{po})$ 扩张肺血管。治疗4 d后，患者出现喘息，憋闷症状加重，给予腹部皮肤皮下泵入曲前列尼尔注射液（瑞莫杜林 中国生命药物治疗有限公司 规格20 ml：20 mg，批号922027）1.25 $\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 治疗，当天即出现注射部位疼痛，医师根据患者主诉将注射部位改为左上臂皮下泵入，患者未再诉疼痛。但给药两日后注射部位皮肤发红发痒，下肢、手臂出现红斑，夜间消失，医师认为患者病情危重，需继续应用该药，但应密切检测患者的表现。随后，曲前列尼尔的速度被规律调整至5，7.5，10直至25 $\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ，患者未再出现注射部位疼痛及红斑表现。

2 讨论

肺动脉高压（PAH）是一类以肺血管阻力进行性增高，伴小肺动脉病变为特征的恶性肺血管疾病，最终可引起右心功能衰竭甚至死亡。在静息状态下，右心导管检查示肺动脉平均压大于25 mmHg即可诊断PAH^[1]。目前，已上市的治疗PAH的靶向治疗药物主要有钙通道阻滞剂（CCBs）、前列环素及其结构类似物、内皮素受体拮抗剂、5型磷酸二酯酶抑制剂和Rho激酶抑制剂等。曲前列尼尔是三环联苯胺前列环素类似物，具有舒张血管、抗血小板聚集和血管平滑肌细胞增生的作用^[2]，曲前列尼尔抗血小板的作用通过增加环磷酸腺苷（cAMP）水平，而cAMP水平的提高会抑制巨核细胞的生长^[3]，进而抑制血小板生成。在肺血管组织中，前列环素类似物与细胞内包括平滑肌细胞中的前列环素受体结合后促进cAMP的生成，使 Ca^{2+} - K^{+} 通道开放，发挥血管扩张作用^[4]。曲前列尼尔在中性pH值和室温下稳定，其半衰期为2~4 h，皮下泵入能快速完全被吸收，其生物利用度达到100%^[5]。

根据Naranjo^[6]（请用原文献替换二次文献，参考文献8同此处修改）不良反应评定法，曲前列尼尔不良反应得分为“6分”。首先，曲前列尼尔可导致注射部位疼痛、腹泻、头痛、面部潮红及红斑等不良反应。该药皮下给药的临床试验中，最常见的不良反应是输注部位出现疼痛反应；输注部位反应，包括红斑、皮疹等也会发生^[7]。第二，结合该患者情况，给予腹部皮下泵入曲前列尼尔1.25 $\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 当天，即出现注射部位的疼痛，医师将注射部位改为左上臂，患者腹部皮肤疼痛消失。给药2 d后左上臂注射部位皮肤发红发痒，下肢、手臂出现红斑，夜间消失。随后，曲前列尼尔的速度被规律调整至5，7.5，10直至25 $\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ，患者未再出现注射部位疼痛及红斑表现。基于此，患者使用曲前列尼尔与不良反应发生呈时间相关性，即该患者不良反应发生在用药后，且更换给药部位后之前的不良反应消失。第三，该患者原疾病为肺动脉高压，病史2年余，此次入院前从未出现过皮疹及红斑，因此排除疾病引起的该不良反应。合并用药方面，华法林片、托拉塞米、螺内酯、地高辛、他达拉非均可引起过敏反应，但该患者除他达拉非外，其他药物均长期使用，未出现过皮疹和红斑等反应。

曲前列尼尔引起注射部位疼痛及红斑的确切机制尚不明确，可能与其血管扩张和抗血小板聚集的药理作用有关。Skoro-Sajer等^[8]研究中显示皮下注射曲前列尼尔治疗的患者中约86%出现注射部位疼痛，76%会产生皮肤的红斑，34%会出现水肿，更改注射部位、冷敷或热敷、局部使用药膏或口服止痛药可缓解疼痛。White等^[9]研究了29例患者皮下泵入曲前列尼尔后有26例患者出现注射部位的疼痛，更改注射部位后疼痛缓解，且Skoro-Sajer等^[10]观察了23例PAH患者使用曲前列尼尔后注射部位的反应与剂量的相关性，结果显示曲前列尼尔的注射部位反应并非剂量依赖性，且随着剂量的增加，反应率反而降低，而所有患者均出现了注射部位皮肤的红斑，本病例中当瑞莫杜林的泵入速度增加后，患者注射部位疼痛及红斑症状未再出现，与研究结果一致。

参考文献：

[1] Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2009,

34(6): 1219-1263.

[2] Clapp LH, Finney P, Turcato S, *et al*. Differential effects of stable prostacyclin analogs on smooth muscle proliferation and cyclic AMP generation in human pulmonary artery[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2002, 26 (2): 194-201.

[3] Vittet D, Duperray C, Chevillard C. Cyclic-AMP inhibits cell growth and negatively interacts with platelet membrane glycoprotein expression on the Dami human megakaryoblastic cell line[J]. *J Cell Physiol*, 1995, 163(3): 645-655.

[4] 顾智淳, 刘晓琰, 沈节艳等. 新型前列环素类似物曲前列尼尔[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(22): 2585-2588+2592.

[5] Wade M, Baker FJ, Roscigno R, *et al*. Absolute bioavailability and pharmacokinetics of treprostinil sodium administered by acute subcutaneous infusion[J]. *J Clin Pharmacol*, 2004, 44(1): 83-88.

[6] 毕玉侠. 我国药品不良反应评价研究[D]. 沈阳药科大学, 2010.

[7] United Therapeutics Corporation. Remodulin FDA Prescribing Information[EB/OL]. (2015-05-11)[2015-05-11] <http://www.rxlist.com/remodulin-drug/side-effects-interactions.htm>

[8] Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, *et al*. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(3): 483-489.

[9] White RJ, Levin Y, Wessman K, *et al*. Subcutaneous treprostinil is well tolerated with infrequent site changes and analgesics[J]. *Pulm Circ*, 2013, 3(3): 611-621.

[10] Skoro-Sajer N, Lang IM, Harja E, *et al*. A clinical comparison of slow-and rapid-escalation treprostinil dosing regimens in patients with pulmonary hypertension[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2008, 47 (9): 611-618.

[收稿时间]2015-02-27

[作者简介]王冉冉, 女, 药师, 学士, 研究方向: 心血管专业临床药学, 电话: 13121284779, E-mail: 15001355833@163.com

[通讯作者]陈芳, 女, 药师, 硕士, 研究方向: 临床药学, 电话: 15921765750