

· 药物不良反应 ·

18 例丹参酮 II_A 磺酸钠注射液不良反应的临床特点分析

柳海琛 柳海环

摘要 **目的** 探讨丹参酮 II_A 磺酸钠注射液不良反应的临床特点及其原因,为临床合理用药提供参考。**方法** 检索丹参酮 II_A 磺酸钠注射液不良反应和配伍禁忌的文献报道(2000 年 1 月—2011 年 12 月国内医学学期刊),进行统计分析。**结果** 18 例药品不良反应(adverse drug reaction,ADR)报告中,丹参酮 II_A 磺酸钠注射液不良反应的临床表现多样,皮肤及附件反应和神经肌肉系统反应各占 50%,以老年人及女性为主,涉及器官系统多,存在诸多配伍禁忌。**结论** 临床医务工作者应对丹参酮 II_A 磺酸钠注射液的不不良反应引起高度重视,以避免不良反应的重复发生,规避风险,确保合理用药。

关键词 丹参酮 II_A 磺酸钠;药品不良反应;临床特点

Adverse Reactions of Tanshinone II_A Sodium Sulfonate Injection in Treating 18 Cases: an Analysis of Clinical Features LIU Hai-chen and LIU Hai-huan *Department of Pharmacy, People's Hospital of Yuhuan County, Zhejiang (317600), China*

ABSTRACT **Objective** To explore clinical features the adverse reactions of Tanshinone II_A Sodium Sulfonate Injection (T II_A SSI) and their reasons, thus providing reference for rational medication. **Methods** The literatures on adverse reactions and incompatibilities of T II_A SSI were retrieved (domestic medical journals from January 2000 to December 2011) and statistically analyzed. **Results** In the 18 cases of adverse drug reaction (ADR), the clinical manifestations of T II_A SSI induced adverse reactions were various, involving reactions of appendages and the neuromuscular system (each accounting for 50%). The elderly and women were mainly involved. Many organs and systems were involved. There existed more incompatibilities. **Conclusion** The medical workers should pay special attention to T II_A SSI induced adverse reactions, thus avoiding recurrence of ADR, evading risks, and ensuring safe and rational medication.

KEYWORDS Tanshinone II_A Sodium Sulfonate Injection; adverse drug reaction; clinical feature

丹参酮 II_A 磺酸钠^[1] (Tanshinone II_A Sodium Sulfonate Injection)是从丹参中分离的二萜醌类化合物丹参酮 II_A 经磺化而得的一种水溶性物质。临床上主要用于治疗冠心病、心绞痛、心肌梗死及室性早搏等疾病。因其临床疗效好、不良反应少,受到许多临床医生的推崇。但由于中药注射剂不良反应时有报道,该药的安全性也备受关注。随着该药应用范围不断扩大,该药发生不良反应的报道逐渐增多。现笔者对近

10 年来丹参酮 II_A 磺酸钠注射液药品不良反应(adverse drug reaction,ADR)文献报道的患者进行统计分析,供临床用药参考。

资料与方法

1 资料 通过中国医院数字图书馆的 CHKD 期刊全文数据库,以“丹参酮 II_A 磺酸钠”、“不良反应”为关键词检索 2000 年 1 月—2011 年 12 月的中文医药卫生期刊,筛选有关该药物 ADR 的报道,剔除重复报道的患者,符合本研究相关的文献资料,结果个例报道 15 篇,综述 1 篇,共 18 例。同时以“丹参酮 II_A 磺酸钠”、“配伍禁忌”为关键词检索 2000 年 1 月—2011 年 12 月的中文医药卫生期刊,收集丹参酮 II_A 磺酸钠注射液与其他药物配伍禁忌的数据,分析 ADR

作者单位:浙江省台州市玉环县人民医院药剂科(浙江台州 317600)

通讯作者:柳海琛, Tel:0576-87236010, 13626622168, E-mail: 454358129@qq.com

DOI: 10.7661/CJIM.2013.09.1287

与配伍禁忌之间的关系。

2 方法 利用 Excel 软件,对所有患者按年龄、性别、药物或食物致变态反应史、用药情况、发生和转归时间及临床表现进行统计分析。

结 果

1 年龄与性别分布 18 例 ADR 报告中,男性 7 例,女性 11 例;年龄 25 ~ 76 岁,其中 20 ~ 29 岁 2 例,40 ~ 49 岁 4 例,50 ~ 59 岁 2 例,60 ~ 69 岁 5 例,≥70 岁 5 例。

2 药物或食物过敏史情况 18 例 ADR 报告中,既往有药物或食物过敏史者 3 例,既往无药物或食物过敏史者 7 例,8 例没有记录,这反映临床对药物或食物过敏史重视不够。

3 原患疾病情况 18 例 ADR 报告中,原患疾病大多数为冠心病、心绞痛、高血压等,有些患者同时有多种原患疾病。其中高血压 6 例,冠心病 5 例,心绞痛 4 例,糖尿病 2 例,心律失常 3 例,外伤 2 例,骨折 2 例,消化道疾病 3 例,肝癌术后 1 例,呼吸道感染 1 例,突发性耳聋 1 例,神经运动系疾病 1 例。

4 用法和用量情况 18 例 ADR 报告中,均为稀释后静脉滴注,稀释液为 5% (或 10%) 的葡萄糖注射液和 0.9% 氯化钠注射液 250 ~ 500 mL,丹参酮 II_A 磺酸钠注射液 30 ~ 80 mg,1 次/d;静脉滴注的速度只有 7 例有记录,为 20 ~ 50 滴/min;具体记录厂家批号的有 11 例,主要为上海第一生化药业有限公司 (10 例,8 个批号) 和巴里莫尔制药通化有限公司 (1 例,1 个批号)。

5 ADR 的发生和转归情况 18 例 ADR 报告中,用药过程中发生 ADR 的有 10 例,均在用药过程中 40 min 内发生,用药后发生的有 8 例;首次用药发生的有 13 例,连续用药 ≥ 2 次发生的有 5 例;发生最快为静脉滴注丹参酮 II_A 磺酸钠注射液 5 min 左右^[2],也有连续用药 5 d 后发生。13 例停药后积极对症治疗均缓解和恢复,其中最短 10 min 好转,并逐渐恢复正常,最长的 1 周后恢复正常。停药后未经治疗自行缓解恢复 5 例。转归治愈率为 100%。

6 ADR 的临床表现情况 18 例 ADR 报告中,丹参酮 II_A 磺酸钠注射液所致的 ADR 类型,主要是皮肤及附件反应 (9/18)、神经肌肉系统反应 (9/18)、心血管系统反应 (8/18)、呼吸系统反应 (6/18)、精神系统反应 (2/18)、消化系统反应 (2/18) 等。单系统损害少见,涉及到的器官系统也广泛,为多系统同时受损,经积极抢救和对症治疗,患者均能恢复正常。各患者

所引起的临床表现各一,主要表现为:静脉炎、休克、发热、腹痛、头痛、咯血^[3]、震颤^[4]及过敏样反应等。其中:皮肤瘙痒 2 例,皮肤潮红 2 例,斑丘疹 1 例,红色 (出血性) 皮疹 2 例,注射部位皮肤肿痛 4 例;脸色苍白 1 例,心率加快 ≥ 110 次/min 1 例,心悸、心慌 3 例,出汗 1 例,寒战 3 例,畏冷 2 例,脉搏细弱 1 例,低血压 4 例;呼吸困难 4 例,胸闷 5 例,憋气 1 例,呼吸急促 2 例,胸痛 1 例,咯血 1 例;头痛 2 例,头昏、头晕 4 例,两眼发黑 1 例,震颤 1 例,口角 (唇、全身) 麻木 3 例,发热 4 例;恶心 2 例,腹痛 1 例,腹胀 1 例,烦躁不安 1 例,神志不清 1 例。

7 ADR 与配伍禁忌关系情况 18 例 ADR 报告中,其中 2 例有联合用药记录,1 例使用丹参酮 II_A 磺酸钠注射液前使用过甲氯酚酯^[5],1 例与注射用三磷酸胞苷二钠联用^[6],故不可排除该不良反应由于联合用药引起。同时按配伍禁忌检索到的文献共 19 篇,涉及的配伍禁忌的药物有 17 种,主要有 (葡萄糖酸) 依诺沙星、洛吉粉针、盐酸莫西沙星 (氯化钠)、庆大霉素、痰热清注射液、氯化钾、灯盏花素注射液、硫酸异帕米星注射液、潘诺、罂粟碱、去甲万古霉素注射液、拜复乐、甲氯酚酯、沐舒坦、环丙沙星、新瑞普欣、硫酸依替米星等。

讨 论

从统计结果看,18 例 ADR 的报道时间为 2005—2011 年,其中 2005—2008 年有 7 例,2009 年—2011 年为 11 例。随着该药的临床广泛应用,其不良反应的发生率也随之增大。同时,从不良反应文献记录的完整性上看,却只有 7 例记录比较完整,有详细的病史包括有无过敏史,有详细的用药过程包括用法用量批号、滴速、转归时间等,完整性只占 39%。因此,我们建议医护工作者在工作中对不良反应的报道要注意质量,患者记录尽可能详细,有利于分析研究。

ADR 的临床特点分析,有以下几方面: (1) 从性别年龄来看,虽然女性发生的比例高于男性,不存在显著差异。而老年人出现的比例高,60 岁以上的有 10 例 (56%),且均有高血压和冠心病史等,这可能与该药的适应证有关。鉴于患者例数有限,使用丹参酮 II_A 磺酸钠注射液所引起的 ADR 与患者的性别、年龄是否存在必然的关系有待探讨。但由于老年人其各系统的生理机能衰退及对药物的代谢能力减弱,易引起 ADR,故在用药时一定要对该类人群不良反应的监测。 (2) 从不良反应的程度来看,调查的患者,给药的途径和剂量均符合说明书要求,且大多数都是首次

用药,出现 2 次以上用药的只有 5 例,它们与药物过敏史无显著相关,但在 1 个用药周期中,出现 2 次或以上不良反应的症状逐次加重。因此对该药过敏的,应禁用;对过敏体质者,有药物食物过敏史的应慎用。首次或多次使用时,在用药后 30 min 内均应加强巡视观察,一旦出现不良反应,应立即停药,及时处理,及时告知患者或家属,避免再用。(3)从临床表现及涉及的器官系统来看,ADR 所致的系统损害,主要是皮肤及其附件和神经肌肉系统,各占 50%,单系统损害少见,涉及到的器官、系统广泛,有心、肺等重要脏器的反应,也有消化、精神等系统的反应,临床反应复杂多样。尤以休克^[7]反应最重,因为该药属钙离子拮抗剂,有很好的降低血压作用,对有低血压史或低血压者,应慎用或不用;在用药过程中要加强血压的监测,做到及时发现,及时抢救。

从 ADR 的药物性因素分析,有如下几个方面:

(1)药物过敏原因分析:丹参酮 II_A 磺酸钠注射液是中药丹参的提取物,化学成分复杂。在药材的炮制提取等过程中其有效单体纯度不够易引起过敏介质产生,在制剂过程中添加的助溶剂稳定剂等可能成为过敏原;同时丹参酮 II_A 经磺化成盐后得到丹参酮 II_A 磺酸钠,增加了水溶性,易水解,在长期储存过程中会有轻微沉淀产生——不溶性的丹参酮 II_A 磺酸析出,产生的微粒进入人体内易导致变态反应^[8]。因此,在使用时要认真询问患者有无过敏史或家庭过敏史,对过敏体质如需给药,应在用药过程中密切观察,一旦发生 ADR,应立即停药,采取抢救措施。

(2)临床适用性分析:该药能增加冠脉血流量、改善缺氧后引起的心肌代谢紊乱,从而提高心肌耐缺氧能力,还有显著保护红细胞膜的作用。对心肌梗死模型动物能够缩小梗死面积。在一定剂量下尚有增强心肌收缩力的作用,适应于冠心病、心绞痛、心肌梗死的辅助治疗^[1];而目前大多数临床医生将它作为固定用药,中医药学中的“主治”与西医的“适应症”是两个不同的概念^[9]。依据中医理论,丹参适用于温病热入营血等症,味苦,性寒。而中老年人偏体虚、温热不足,若加以应用必然产生不良反应。尽管该药是经过现代制药技术加工,按照现代质量标准制成中药类注射剂,但其仍然具有中医组方配伍的特质。在应用过程中,仍需进行“辨证论治”。因此探究温热证与寒虚证患者不良反应是否存在显著差异,可对规范用药提供科学依据。(3)药物配伍分析:报道的患者中,有 2 例存在联合用药,尤其有 1

例是说明书上明确标识属于配伍禁忌的。该药除说明书所列药物存在配伍禁忌外,临床报道还有 17 种药物存在配伍禁。因为中药注射液成分复杂,与其他药物配伍易引起药品液微粒数增加、pH 值改变、色泽加深、发生沉淀等变化,用药品种越多,发生 ADR 的机会也越多,药物间发生配伍禁忌的可能性大大提高^[9]。因此在临床上,一定要严格按照说明书的要求进行溶解稀释,尽量不要与其他药物进行配伍使用,尽量单独使用,以免发生 ADR,若非用不可,同一输液器输注时,需用 50 mL 左右的间隔液,将输液器中残留的药物冲洗干净,以免药物在输液管中发生混合作用^[10]。在用药过程中,要注意滴速,密切监测。

总之,临床医护人员在使用该药物时,应严格按照说明书,掌握药物的 ADR、禁忌、注意事项、适应证、相互作用、患者的病情和详细询问食物药物过敏史及体格检查等,控制好用药剂量和滴注速度,做到辨证施治,合理使用,确保用药的安全,保障患者的健康。

参 考 文 献

- [1] 陈新谦,金有豫,汤光主编.新编药理学[M].第 17 版.北京:人民卫生出版社,2011:391.
- [2] 费燕,王亮,黄惠丽.丹参酮 II_A 磺酸钠注射液引起不良反应 2 例[J].海峡药学,2005,17(2):154-155.
- [3] 高立群.丹参酮 II_A 磺酸钠致咯血一例[J].华北国防医药,2009,21(5):32.
- [4] 于晓光,顾克敏,曾秘.静滴丹参酮 II_A 磺酸钠致震颤 1 例[J].中华医学写作杂志,2005,12(22):1910-1911.
- [5] 李蜜.丹参酮 II_A 磺酸钠引起不良反应 1 例及原因分析[J].药学实践杂志,2010,28(6):473-474.
- [6] 闵红波,陈晓燕.丹参酮 II_A 磺酸钠致静脉炎 1 例[J].中国当代医药,2011,18(6):123.
- [7] 江尚先,郑丽英.丹参酮 II_A 磺酸钠注射液致过敏性休克[J].药物不良反应杂志,2007,9(1):61.
- [8] 李立红,孙支芳,李秀斌.丹参酮 II_A 磺酸钠注射液不良反应分析[J].实用药物与临床,2010,13(1):55-56.
- [9] 李德秀,朱阳春,罗岚.中药注射剂不良反应的原因分析及安全应用对策[J].湖北中医杂志,2008,30(10):60-61.
- [10] 孔飞飞,谭兴起,郭良君,等.丹参酮 II_A 磺酸钠注射液致严重过敏反应 2 例[J].中国药物应用与监测,2010,7(2):129-130.

(收稿:2012-06-25 修回:2012-12-13)