

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.09.029

丹参酮Ⅱ_A 磺酸钠注射液致过敏性休克 1 例及 148 例不良反应文献复习

陈 亮,李永昌,叶雨露,陈水平

(广东省韶关市第一人民医院药剂科,广东 韶关 512000)

摘要:目的 探讨丹参酮Ⅱ_A 磺酸钠注射液所致药品不良反应的一般规律和临床特点。方法 分析医院应用丹参酮Ⅱ_A 磺酸钠注射液导致严重过敏性休克 1 例患者的临床资料;检索并分析 2000 年至 2017 年国内医药期刊公开报道的丹参酮Ⅱ_A 磺酸钠注射液所致不良反应。结果 共检索到 26 篇文献、148 例不良反应报道;不良反应在高龄组发生率较高;不良反应累及多个系统,临床表现复杂多样,主要表现为皮肤及其附件损害,严重者可出现过敏性休克;不良反应多发生在给药后 30 min 以内,绝大多数经治疗后转归良好。结论 丹参酮Ⅱ_A 磺酸钠注射液会致过敏性休克等严重不良反应,应提高临床合理用药水平,加强用药监护,避免或减少不良反应的发生,保障用药安全。

关键词:丹参酮Ⅱ_A 磺酸钠注射液;药品不良反应;合理用药;文献分析

中图分类号:R969.3;R972+.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)09-0093-03

Allergic Shock Induced by Sodium Tanshinone II_A Sulfonate Injection: a Case Report and Literature Review of 148 Cases of Adverse Drug Reactions

CHEN Liang, LI Yongchang, YE Yulu, CHEN Shuiping

(Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Shaoguan, Shaoguan, Guangdong, China 512000)

Abstract: Objective To investigate the general regularity and clinical characteristics of adverse drug reactions (ADRs) induced by Sodium Tanshinone II_A Sulfonate Injection. **Methods** The clinical data of one case of severe allergic shock induced by Sodium Tanshinone II_A Sulfonate Injection in our hospital were analyzed. The ADRs induced by Sodium Tanshinone II_A Sulfonate Injection reported in

第一作者:陈亮,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电话)0751-8871069(电子信箱)cliang769@163.com。

- [3] FENG L, YANG N, LI C, et al. Pudilan xiaoyan oral liquid alleviates LPS-induced respiratory injury through decreasing nitrooxidative stress and blocking TLR4 activation along with NF- κ B phosphorylation in mice[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2018, 214(25):292-300.
- [4] 吴 璇,于 莉,胡 涛,等. 蒲地蓝消炎口服液对呼吸道合胞病毒和腺病毒的体外抗病毒作用[J]. 实用医学杂志, 2015,31(11):1838-1840.
- [5] 谷利民,杨怀德,张进军,等. 我院清热解毒类中成药体外抑菌试验及结果分析[J]. 内蒙古中医药,2014,33(30):82-83.
- [6] 教 李,徐 秋. 蒲地蓝消炎口服液治疗儿童急性上呼吸道感染临床观察[J]. 中国药房,2018,29(3):390-393.
- [7] 金 锐,王宇光,薛春苗,等. 中成药处方点评的标准与尺度探索(四):适应证不适宜[J]. 中国医院药学杂志,2015, 35(13):1161-1167.
- [8] 中华医学会儿童肺炎联盟. 儿童肺炎支原体肺炎中西医结合专家共识(2017年制定)[J]. 中国实用儿科杂志,2017, 32(12):881-885.
- [9] 汪受传,王 雷,尚莉丽. 中医儿科临床诊疗指南·手足口病(修订)[J]. 世界中医,2016,11(4):734-740.
- [10] 卢海波,陈路佳,沙 皖,等. 蒲地蓝消炎口服液治疗疱疹性咽峡炎的系统评价[J]. 中国药业,2013,22(15):24-27.
- [11] 张 捷,史 宁,李艳蕾,等. 蒲地蓝消炎口服液治疗小儿上呼吸道感染疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国医药, 2015,10(2):180-184.
- [12] 丁翠萍,陶 蕾. 蒲地蓝消炎口服液治疗小儿风热咳嗽 36 例疗效观察[J]. 四川中医,2015,33(1):168-170.
- [13] 崔 琰. 蒲地蓝口服液联合西药治疗儿童慢性鼻-鼻窦炎 52 例[J]. 中国药业,2016,25(2):110-111.
- [14] 杨雅添,郭会义,夏 军. 蒲地蓝消炎口服液联合盐酸左氧氟沙星滴耳液治疗急性化脓性中耳炎的临床研究[J]. 现代药物与临床,2018,33(2):334-337.
- [15] 周晓萍. 阿奇霉素联合蒲地蓝对儿童支气管炎的临床疗效观察[J]. 基层医学论坛,2017,21(31):4361-4362.
- [16] 孙淑兰,郝晓东,孙红玲,等. 不同剂量蒲地蓝消炎口服液治疗小儿急性上呼吸道感染疗效观察[J]. 吉林医学,2013, 34(25):5204-5206.
- [17] 杜洪吉,胡思源,钟成梁,等. 蒲地蓝消炎口服液不同剂量治疗小儿急性咽-扁桃体炎肺胃实热证的多中心临床研究[J]. 中草药,2017,48(4):753-759.
- [18] 赵 霞,秦艳虹,董盈妹,等. 中医儿科临床诊疗指南·流行性腮腺炎(修订)[J]. 中医儿科杂志,2017,13(1):1-5.
- [19] 张 泰,连 佳. 儿科应用清热类中成药存在的问题及建议[J]. 中医杂志,2017,58(2):119-122.
- [20] 金 锐,王宇光,薛春苗,等. 中成药处方点评的标准与尺度探索(十):儿童用药[J]. 中国医院药学杂志,2017,37(11): 1003-1008.

(收稿日期:2018-08-07)

domestic medical journals from 2000 to 2017 were retrieved and analyzed. **Results** Totally 26 articles and 148 reports of ADRs were retrieved. The higher occurrence rate of ADRs was observed in the elderly group. Multiple organs and systems were involved in ADRs and the clinical manifestations were various and complex, the main manifestations were skin and its accessories damage, and allergic shock was observed in severe ADRs. The onset time of most ADRs was within 30 min after medication and most ADRs had good prognosis after treatment. **Conclusion** Sodium Tanshinone II_A Sulfonate Injection could cause severe ADRs, such as allergic shock. It is necessary to improve the level of rational drug use and strengthen drug monitoring in order to avoid or reduce the occurrence of ADRs and ensure the patient's medication safety.

Key words: Sodium Tanshinone II_A Sulfonate Injection; adverse drug reaction; rational drug use; literature analysis

丹参酮 II_A 磺酸钠是从丹参中分离的二萜醌类化合物丹参酮 II_A 经磺化得到的水溶性物质, 临床主要用于治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)、心绞痛及心肌梗死的辅助治疗^[1]; 同时, 具有活血化瘀、促进创面愈合、改善微循环等作用, 也用于颈椎病、腰椎间盘突出、骨折等疾病, 但属超适应证用药^[2-4]。检索了中国知网全文数据库、万方数据库、维普资讯网 2000 年至 2017 年有关丹参酮 II_A 磺酸钠注射液致药品不良反应(ADR)的文献, 并进行统计和分析。现报道我院 1 例丹参酮 II_A 磺酸钠注射液致严重过敏性休克并发心跳骤停病例, 结合文献分析如下。

1 临床资料

患者, 女, 73 岁, 因腰痛及左下肢疼痛 9 个月, 加重 5 d, 于 2017 年 9 月 21 日来我院骨科就诊, 门诊拟诊断“腰椎间盘突出症”, 收住入院。既往体健, 否认肝炎、结核病史, 无高血压、糖尿病、冠心病史, 无食物及药物过敏史。入院体格检查示: 体温(T)36.8℃, 心率(HR)80 次/分, 呼吸(R)18 次/分, 血压(BP)147/74 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa); 脊柱无畸形, 生理弯曲在, 腰 4/5 及腰 5/骶 1 棘突及棘突间有中度压痛及叩击痛。入院后完善相关检查, 嘱卧床休息, 于当日予氟比洛芬缓释片止痛、理疗等对症支持治疗, 患者腰部疼痛明显减轻, 无发热及其他特殊不适。9 月 26 日, 予静脉滴注 0.9% 氯化钠注射液 250 mL + 丹参酮 II_A 磺酸钠注射液(商品名诺新康, 上海第一生化药业有限公司, 批号为 1610201)60 mg, 每日 1 次, 活血通脉; 当日 11:02, 当静脉滴注约 100 mL(约 30 min)时, 突然出现寒战, 立即停药, 11:03 静脉注射地塞米松 10 mg, 肌肉注射异丙嗪 25 mg, 寒战稍有缓解, 但未完全消失; 11:07 出现胸闷、胸痛不适, 立即注射肾上腺素 1 mg, 行心电图监护、吸氧, 血压 60/40 mmHg, 予 0.9% 氯化钠注射液 250 mL + 多巴胺 80 mg 静脉滴注维持血压; 11:15 静脉滴注 0.9% 氯化钠注射液 100 mL + 葡萄糖酸钙 10 mL, 于 11:17 突然出现呼吸心跳骤停, 头面部及胸部等全身出现紫绀, 立即实施心肺复苏, 气管插管, 心脏按压与呼吸比率为 30:2 执行, 3 个循环后, 患者紫绀消失, 恢复窦性心律, 面色转为红润, 血压 60/35 mmHg; 11:25 静脉注射 40 mg 多巴胺、肾上腺素 1 mg, 11:28 患者心率 160 次/分, 血

压恢复至 117/76 mmHg, 11:30 转入重症监护室(ICU)予呼吸机辅助呼吸, 维持生命体征及对症治疗, 患者意识逐渐恢复, 逐渐降低呼吸机参数。9 月 27 日下午, 拔除气管插管, 予面罩给氧。9 月 28 日, 患者病情稳定, 转回骨科继续对症治疗。10 月 3 日, 患者一般情况可, 无特殊不适, 予以出院。

2 文献资料

以“丹参酮 II_A 磺酸钠”“丹参酮 II_A 磺酸钠注射液”“不良反应”“副作用”为关键词, 剔除资料不全、重复报告病例, 共检索到丹参酮 II_A 磺酸钠注射液所致 ADR 报道共 26 篇(148 例)。分别对患者的年龄、性别、ADR 发生时间和临床表现等进行统计分析。结果见表 1 至见表 3。

表 1 文献中 148 例患者年龄、性别分布

年龄	男(例)	女(例)	合计	构成比(%)
<40 岁	6	8	14	9.46
41~50 岁	9	11	20	13.51
51~60 岁	21	18	39	26.35
>60 岁	30	45	75	50.68

表 2 文献中 148 例患者原患疾病分布(n=167)

原患疾病	例次	构成比(%)	原患疾病	例次	构成比(%)
冠心病	58	34.73	脑梗死	9	5.39
高血压	27	16.17	肝胆疾病	8	4.79
糖尿病	14	8.38	胃肠疾病	5	2.99
关节骨病	12	7.18	其他	23	13.77
心脏病	11	6.59			

注: 由于部分患者同时存在多种原患疾病, 故实际例数多于原始病例数。下表同。

表 3 文献中 148 例患者 ADR 类型及临床表现分布(n=228)

累及器官/系统	临床表现	例次	构成比(%)
皮肤及其附件	皮疹、瘙痒, 皮肤潮红	87	38.16
全身性损害	过敏性休克、寒战、发热	44	19.30
心血管系统	胸闷、心悸、血压下降、静脉炎	36	15.79
神经系统	头晕、头痛、神志不清	27	11.84
消化系统	恶心、腹胀、腹痛	19	8.33
呼吸系统	呼吸困难、气促	15	6.58

3 讨论

丹参酮 II_A 是从中药材丹参中提取的有效成分, 能

增加冠脉血流量,改善心肌的代谢紊乱,提高心肌耐缺氧能力,抑制血小板聚集及抗血栓形成,在冠心病、心绞痛、心肌梗死等疾病治疗中显示出了一定的优势^[5]。该注射液引入了磺酸基,提高了水溶性,是目前国内唯一以丹参脂溶性有效成分制备的单体化学药物,成分单一,相比其他由丹参提取物制备而成的中药注射剂,其ADR较少,安全性较高^[6]。检索其上市以来的不良反应相关报道共26篇(148例),停药后经对症治疗均痊愈,未见死亡病例报道。但由于缺少系统研究,其不良反应的总体发生率不明确。

148例患者中,女性略多于男性(1.2:1),但无显著差异($P>0.05$);从年龄构成上分析,年龄越大发生ADR的概率越高,50岁以上的有114例(77.03%),相比50岁以下的患者(22.97%)具有显著差异($P<0.05$)。由于ADR的样本量较少,且该药的适应证为中老年人易患的各种心脑血管系统疾病,故该年龄段患者用药频率高于其他年龄段人群,出现ADR的概率也相应增加。因此,丹参酮ⅡA磺酸钠注射液所引起的ADR与患者的性别、年龄是否存在必然关系,还有待大数据研究^[7]。但由于老年人各器官的生理机能存在不同程度的衰退及对药物的代谢能力减弱,药物剂量、浓度的个体差异较大;同时,其对药物的敏感性和耐受性不同于青壮年,较易引起ADR。故临床医务人员应重点观察老年患者的用药反应^[8-9]。

丹参酮ⅡA磺酸钠注射液说明书的适应证为冠心病、脑供血不足、脑梗死;各种动脉闭塞症、脉管炎、糖尿病引起的微循环障碍;也可用于高血压、高脂血症的辅助治疗。由表2可知,有部分病例为超适应证用药,超适应证用药是导致ADR的重要因素^[10-12]。因此,临床医师应严格按药品说明书,掌握功能主治和禁忌证,权衡利弊,谨慎用药。

148例ADR中,122例准确记录了ADR发生的时间,从临床表现及发生类型来看,大多数发生于首个用药周期,有64例(超过1/3)患者在用药30 min内出现ADR症状。故需加强对首次用药患者30 min左右的巡视监测和自我警觉。ADR以变态反应为主,主要累及皮肤及其附件(38.16%),主要表现为皮疹、皮肤瘙痒;其次为全身性反应(19.30%),表现为过敏性休克、寒战、发热,此类反应比较危急,抢救不及时会危及患者生命。文献复习中未见死亡病例报道,但王洪锐等^[13]报道,有6例因过敏性休克而危及生命,故对于丹参酮ⅡA磺酸钠注射液所引起的严重ADR,应密切监测,及时救治,以免造成严重后果。

本例患者亦属于使用丹参酮ⅡA磺酸钠注射液所致严重过敏性休克。73岁,女性,首次用药约30 min内出现症状,与文献分析中大部分患者的年龄、性别及时间特点相符。不同之处在于,本例患者病情非常严重,虽立

即停药,并积极抢救,但仍发生血压急剧下降,呼吸心跳骤停等危急情况,后经心肺复苏后抢救成功,并转入ICU继续治疗。该患者既往无用药过敏史,用药剂量、浓度均符合说明书要求,但该患者主要诊断为“腰椎间盘突出症”,属于超适应证用药。此外,该患者滴注速度较快,约为66滴/分,对于年龄大于70岁的老年患者,静脉滴注时,速度不宜过快,一般应在30~40滴/分^[14-15]。

丹参酮ⅡA磺酸钠注射液临床应用广泛,疗效肯定,ADR发生率较低,且症状总体较轻,但偶有危及生命的严重ADR发生。故特别是针对老年患者,应严格掌握适应证,按药品说明书规定的剂量、浓度使用,最大限度地减少ADR的发生,并在用药30 min内严密观察患者状况,提高警惕,保证用药安全。

参考文献:

- [1] 丹参酮ⅡA磺酸钠注射液规范治疗专家组. 丹参酮ⅡA磺酸钠注射液临床应用专家建议[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015,17(12):1261-1264.
- [2] 徐建果,丁勇,赵焰,等. 丹参酮ⅡA磺酸钠注射液为主治疗腰椎间盘突出症疗效观察[J]. 湖北中医杂志, 2011, 33(4):43.
- [3] 冷安明. 丹参酮穴位注射配合温针治疗椎动脉型颈椎病98例[J]. 吉林中医药, 2010,30(2):147.
- [4] 王志帮,徐锦海,何世锋. 丹参酮ⅡA磺酸钠注射液对骨折围术期患者骨折愈合时间及肿胀度的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2015,19(15):151-153.
- [5] 李立红,孙支芳,李秀斌. 丹参酮ⅡA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.
- [6] 胡序武. 丹参酮ⅡA磺酸钠注射液不良反应表征研究38例[J]. 医药与保健, 2014,22(2):66-67.
- [7] 朱卫,张雷. 丹参酮ⅡA磺酸钠注射液不良反应特点及使用建议[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2017,23(2):96-98.
- [8] 凌春燕,管媛媛. 老年人药物不良反应及合理用药干预[J]. 中国医院药学杂志, 2007,27(7):942-943.
- [9] 李倩,冯端浩,李国栋,等. 老年人用药风险分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2012,12(2):175-178.
- [10] 刘爽,乔艳,刘高峰. 中药注射剂不良反应与不合理用药问题分析[J]. 中南药学, 2016,14(11):1177-1182.
- [11] 张燕荣,甄健存. 依据《药品不良反应信息通报》探讨避免药品不良反应发生的措施[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(2):156-160.
- [12] 金丹,董铎,魏晶,等. 中国药品不良反应成因分析及预防措施[J]. 中国新药杂志, 2009,18(24):2376-2381.
- [13] 王洪锐,李东,翁浩聪,等. 丹参酮ⅡA磺酸钠注射液不良反应的流行病学特征研究[J]. 中国药业, 2014,23(14):43-45.
- [14] 石浩强,吴燕,张立群. 合理控制不同药物的静脉滴速以保证用药安全[J]. 上海医药, 2011,32(9):431-433.
- [15] 赵方允,丁莉,王丽,等. 275种常用静脉滴注药物浓度与滴速分析[J]. 中国医院药学杂志, 2017,37(14):1405-1408.

(收稿日期:2018-08-25)