

比沙可啶片 5 mg po qn 治疗便秘; 马栗种子提取物片(迈之灵) 0.3 g po bid 改善微循环; 低分子肝素注射液 5 000 IU, iv qd 抗凝。

2015年3月6日上午11:30开始予注射用丹参多酚酸盐(上海绿谷制药有限公司,批号:1406051,规格:100 mg/支) 200 mg+0.9%氯化钠注射液 250 ml, ivd qd 滴速 20~30 滴/min, 用药约 5 min 时患者发生全身抖动, 体检:神志清, 指末氧饱和度 97%, HR 68 次/min, T 36.9℃, 无皮疹, 未有胸闷气喘不适。立即停用丹参多酚酸盐, 予异丙嗪 25 mg 肌内注射, 30 min 后抖动完全停止, 复查指末氧饱和度 99%, HR 70 次/min, T 37.0℃。改用疏血通注射液 6 ml ivd qd, 并继续使用前述药物, 未再出现不适。

讨论 查阅上述各药品说明书, 除左氧氟沙星片及盐酸曲美他嗪片可能引起震颤等神经系统的不良反应, 其余均无相关报道及说明, 而左氧氟沙星片和盐酸曲美他嗪片在输注丹参多酚酸盐前后均有应用, 与全身反应发生时间无相关性。查阅患者病史, 除丹参多酚酸盐外, 其余均长期使用, 既往未见不良反应发生。根据国家药品不良反应监测中心制定的药品不良反应(ADR)判断标准, 全身反应发生在丹参多酚酸盐输注过程中, 发生时间顺序合理; 立即停药并予异丙嗪肌内注射后症状在 30 min 内即缓解, 虽未再次使用。因此考虑丹参多酚酸盐引起神经系统不良反应可能性大。

注射用丹参多酚酸盐是从丹参的水溶性成分中提取的丹参多酚酸盐, 其中丹参乙酸镁为主要活性成分, 占 80% 以上, 通过抗氧化、细胞保护、抗凝血、抗血小板、扩张血管等多种机制和途径发挥保护心血管系统作用^[1-3]。参照药品说明书, 丹参多酚酸盐主要用于冠心病治疗。该患者诊断有冠状动脉粥样硬化, 心功能 3 级, 与适应证一致, 此处用药合理。说明书中该药的不良反应描述未涉及全身反应。依据《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令 81 号) 附则中对新的药品不良反应的定义: 指药品说明书中未载明的不良反应, 本文报道的不良反应为新的不良反应。目前为止, 仅有 3 篇文献报道有关丹参多酚酸盐的 ADR 个例, 包括皮疹、口唇麻木红肿、心慌、胸闷、呼吸急促伴黑矇等表现^[4-6]。

中药注射液成分复杂, 除本身有致敏原外, 制剂中的添加剂、增溶剂均可成为过敏原, 成为引发 ADR 的因素^[7]。注射用丹参多酚酸盐只提纯了丹参中的多酚酸盐活性成分, 除主要成分丹参乙酸镁外, 还含有紫草酸镁、迷迭香酸钠、丹参乙酸二钾和紫草酸二钾等同系物^[2], 成分多样, 存在发生 ADR 的可能。此外, 基于国家药品不良反应监测中心自发呈报系统(SRS)数据库中注射用丹参多酚酸盐药物预警研究结果提示该药的 ADR 信号“头晕”和“头痛”反应强烈, 主要以神经系统表现为主^[8], 而以全身发抖表现的全身反应亦属神经系统 ADR 表现, 该不良反应机制可能与“头晕”和

“头痛”类似。因此, 通过本例提示临床应用注射用丹参多酚酸盐时要密切观察患者生命体征, 了解患者既往用药史、过敏史, 警惕神经系统类不良反应的发生, 如有发生应立即停药, 同时予抗过敏药对症处理。临床医师、药师及护士应加强病房巡视和临床用药指导。

参 考 文 献

- Xu YM, Xuan LJ, Li T, et al. Methods for identification, purification, and manufacturing of the active constituents in *Salvia miltiorrhiza* (Dansheng) and the application of this product in enhancing cardiovascular functions [P]. US Patent: 6,299,910 B1 2001-10-09
- 王逸平, 宣利江. 中药现代化的示范性成果—丹参多酚酸盐及其注射用丹参多酚酸盐的研究与开发[J]. 中国科学院院刊, 2005, 20(5): 377-380
- Luo WB, Dong L, Wang YP. Effect of magnesium lithospermum lithospermate B on calcium and nitric oxide in endothelial cells upon hypoxia/reoxygenation [J]. *Acta pharmacologica Sincica*, 2002, 23(10): 930-936
- 李慧. 注射用丹参多酚酸盐致皮疹 1 例[J]. 药物流行病学杂志, 2011, 20(1): 41
- 郑雪梅, 温悦. 注射用丹参多酚酸盐疑似致口唇红肿、麻木[J]. 中国药物应用与监测, 2011, 8(5): 320-321
- 赵群, 司继刚. 注射用丹参多酚酸盐致过敏样反应 1 例[J]. 中国药物警戒, 2014, 11(3): 186
- 金玉婷, 赵艳花, 王文林. 109 例中药制剂不良反应报告分析[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(3): 151-154
- 卢鹏飞, 向永洋, 谢雁鸣, 等. 基于自发呈报系统丹参多酚酸盐安全信号预警分析[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 3003-3007

(2015-03-26 收稿 2015-05-17 修回)

[通讯作者] 祝德秋, Tel: 021-66111216, E-mail: zdq_0726@163.com

尼美舒利胶囊致体温过低 1 例

陈秋红^① 薛鸿林^① 赵佳丽^①

关键词 尼美舒利胶囊; 体温过低; 药品不良反应

中图分类号: R971+.1 文献标识码: B

文章编号: 1005-0698(2015)09-0567-02

患者男, 18 岁, 体重 70 kg, 既往体健, 因“咳嗽、咽痛伴畏寒、发热 4 d”为主诉于 2015 年 1 月 25 日就诊。既往史无特殊, 无药物、食物过敏史。入院体检: T 40.2℃, P 82 次/min,

^①解放军第 175 医院/厦门大学附属东南医院药学科(福建漳州 363000)。

R 20 次/min, BP 112/60 mmHg。神志清楚, 对答切题。口唇红润, 伸舌居中, 口腔黏膜无异常, 双侧扁桃体II度肿大, 表面可见散在脓点, 见白色分泌物, 咽部后壁充血水肿, 见淋巴滤泡, 咽反射正常, 余未见明显异常。血常规: WBC $14.99 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 76.4%, Hb 141 $g \cdot L^{-1}$, Plt $231 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; C 反应蛋白(CRP) 91 $mg \cdot L^{-1}$ 。胸片提示心肺未见明显异常。诊断为急性化脓性扁桃体炎。为降低体温, 予尼美舒利胶囊(浙江海正药业, 规格: 100 mg, 批号: 13092201) 100 mg *po bid*。服药约 25 min 后, 患者出现大汗淋漓, 心悸、头晕、乏力、烦躁, 体检: T 34.9 °C, P 95 次/min, R 15 次/min, BP 98/52 mmHg, 考虑为尼美舒利所致体温过低。立即予平衡液 500 ml, *ivd qd* 扩容、葡萄糖氯化钠注射液 500 ml + 10% 氯化钾注射液 15 ml 补钾, 同时采血分析血气和电解质, 并予更换被褥, 加强保温。经上述处理 2 h 后, T 35.2 °C, P 85 次/min, R 18 次/min, BP 104/69 mmHg, 患者心悸、烦躁感较前稍减轻, 但仍汗出, 感头晕、乏力, 医嘱予每 2 h 监测 1 次体温。监测期间患者体温回升缓慢, 至第 2 天 8:30 查房时患者体温升至 35.8 °C, 继续补液治疗, 至 12:00 体温升至 36.8 °C。此后的治疗过程中患者体温均处于正常范围。

讨论 尼美舒利(nimesulide)为强选择性环氧化酶 2 (COX-2) 抑制药, 对具有保护性的 COX-1 抑制作用很弱。临床主要用于治疗慢性关节炎(如类风湿性关节炎和骨关节炎等)、手术和急性创伤后的疼痛、耳鼻喉部炎症引起的疼痛、痛经、上呼吸道感染引起的发热等^[1]。本例患者既往无类似病史, 此次入院, 为降低过高的体温口服尼美舒利胶囊, 出现体温过低伴随大汗淋漓, 心悸、头晕乏力、烦躁, 经对症处理后好转。回顾用药过程, 该患者并未使用除尼美舒利外的其他药物, 后未再服用该药, 未再复发, 考虑该患者体温过低与尼美舒利胶囊的使用相关。对照国家食品药品监督管理局 2011 年 5 月 20 日发布的说明书修订中明确尼美舒利作为抗炎症镇痛的二线用药, 只能在至少一种其他非甾体抗炎药治疗失败的情况下使用^[2]。而该患者在高热(40.2 °C)的情况下直接使用该药, 并未作为二线用药选择。在药物的用量方面, 说明书规定: 成人一次 0.05 ~ 0.1 g, *bid*, 餐后服, 但最大剂量不超过 100 mg。虽然说明书明确指出“建议使用最小有效剂量”, 不排除未使用最小剂量引发的体温过低的可能, 但该患者为成人(18 岁), 体重 70 kg, 使用 100 mg 单次口服, 并未超过说明书的正常用量。综上所述该患者单次用药量合理, 但选药值得商榷。

目前, 文献报道尼美舒利主要不良反应为肝肾功能损害^[3], 体温过低的不良反应仅有儿童病例报道, 未见成人病例。值得注意的是体温过低可对人体造成严重的损害, 能引起凝血, 导致出血增加; 使代谢率降低, 机体氧供减少, 导致酸中毒; 损害免疫功能, 尤其是中性白细胞的氧化杀伤作用降低, 使机体对伤口感染的抵抗力降低, 从而导致伤口感染率的增加; 此外还可对心、肝、肾各脏器功能造成损害, 严重的常可

致死^[4]。为避免出现该类体温过低的情况, 建议临床医师选用该药时应严格适应证给药, 并依据临床实际情况采用最小的有效剂量、最短的疗程, 并于餐后给药, 以减少药品不良反应的发生。临床药师也应担负起自身的职责, 做好尼美舒利胶囊合理用药的监管工作。

参 考 文 献

- 1 Taniguchi Y. Selective inhibited by nimesulide novel non-steroidal anti-inflammatory drug with prostaglandin endoperoxide synthase-activity *in vitro* [J]. *Pharma Sci*, 1995, 1(4): 173
- 2 国家食品药品监督管理局. 关于加强尼美舒利口服制剂使用管理的通知[Z]. 国食药监安[2011]209 号. 2011-05-15
- 3 汤世玲. 尼美舒利导致严重肝肾损伤二例报告[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(18): 154-155
- 4 刘惠玲, 吕江宏, 何富霞. 全麻术中并发体温过低的相关因素分析及护理干预[J]. 甘肃中医, 2009, 22(1): 59
(2015-03-17 收稿 2015-06-04 修回)

[通讯作者]陈秋红, Tel: 13599662765, E-mail: lailwj@sina.com

葡萄糖酸钙外渗致 皮下组织坏死 1 例

陈莉^① 汪震^① 李娟^①

关键词 葡萄糖酸钙; 组织坏死; 药品不良反应

中图分类号: R977.5 文献标识码: B

文章编号: 1005-0698(2015)09-0568-03

患者, 男, 71 岁, 体重 75 kg, 汉族, 退休电工, 2014 年 3 月 16 日因“发现肾功能异常 2 年余, 胸闷气短半月余, 无尿 1 d”入院。患者 3 年前因糖尿病住院时发现肾功能异常, 经治疗后出院, 后一直服用药物并定期复查尿常规及肾功能, 尿蛋白波动于 - 至 + +, 肌酐波动于 132 ~ 288 $\mu\text{mol} \cdot L^{-1}$ 。1 个多月前患者受凉感冒后出现双下肢水肿, 逐渐加重, 出现咳嗽、少痰, 于当地复查血肌酐 600 $\mu\text{mol} \cdot L^{-1}$ 左右, 肾功能恶化加快, 遂来我院住院治疗, 经治疗后患者症状缓解出院, 出院后患者近半个月来仍感胸闷气短, 在外院治疗 7 d 后症状未见明显好转, 并于昨日出现无尿, 患者再来我院就诊。患者 50 年前有右肾挫伤史, 并行右侧肾脏摘除术; 有高血压病史 20 余年, 最高达 160/120 mmHg, 规律服用降压药物(硝苯地平控释片 30 mg *qd*); 有糖尿病史 6 年, 规律注射人胰岛素注射液(诺和灵, 早 14 u, 晚 12 u); 有磺胺过敏史, 表现为皮肤瘙痒; 无吸烟史, 饮酒 200 ml $\cdot d^{-1}$ 时间 20 年, 戒酒 4 年; 无其他药物不良反应史。

①华中科技大学同济医学院附属同济医院(武汉 430030)。