

乏、贴膏生产无定型生产设备和制剂质量标准需完善等问题。然而,国内外研究人员正努力克服困难,开发透皮给药制剂的品种越来越多。在治疗高血压、充血性心力衰竭、某种激素缺少、痛觉缺失、心绞痛和支气管疾患等疾病时,透皮给药系统提供了新的给药方法(对夜间需医治护理的心肺疾病患者尤为适用)。透皮给药治疗将使人们对用药“剂量”的概念发生巨大转变。医生拟定处方时不再是开出某种“剂量”的药物,而是某种释药“速率”的药物。设计的透皮给药系统以不同的剂型面积达到不同的释药速率,如减充血剂和抗组胺药的复方药物透皮贴膏产品亦有可能实现⁽⁴⁾。

参 考 文 献

- [1] Sham JE: Transdermal Transport of Drugs. In: Breimer DD et al ed. Topics in Pharmaceutical Science. Ist. Elsevier North-Holland Biomedical 1981: 165—174
- [2] Chien YW: Drug Dev Ind Pharm 1987; 13 (4 & 5): 589
- [3] Frister WR: Drug & Cosm Ind 1988; 143 (4): 44
- [4] Monkhouse DC: Drug Dev Ind Pharm 1988; 14 (2 & 3): 193
- [5] Scrip 1987; (1205): 31
- [6] 中国药学会建会八十周年学术会议论文集,北京 1987. 11
- [7] 中国药学会新剂型评价会议资料,天津 1989. 5
- [8] 王申等: 中国药科大学学报 1988; 19 (2): 122
- [9] 张泽威等: 中国医院药学杂志 1984; 4 (7): 6
- [10] 王大林等: 医药工业 1985; 16 (7): 6
- [11] 谢先运等: 中国医院药学杂志 1988; 8 (7): 289
- [12] 陈国神等: 医药工业 1985; 16 (9): 24
- [13] 陈国神等: 同上 1986; 17 (2): 26
- [14] 陈国神等: 中国医药工业杂志 1989; 20 (4): 154
- [15] 王广基等: 中国药科大学学报 18 (4): 247

复方丹参注射液临床药热反应及致热原因初步分析

济南军区总医院药剂科

张卫星 张 岩 杜江辉

复方丹参注射液为心血管疾病中常用药物之一,有明显的扩张冠状动脉,增加冠脉流量,改善心功能和心肌供血,降低血压,减慢心率、镇静、安眠等作用,临床疗效好,毒副反应少。1988年11月份我院使用××制药厂生产的复方丹参注射液(批号850508)静脉滴注,一天内同时引起7名患者产生寒战、发热等临床药热反应。该批样品经山东省药品检验所按中国药典1985版检查热原,结果为阴性。鲎试验检查为阴性;全检该批药品合格。为查明反应的确切因素,我们对临床用药过程、输液环节和器具,病人状况

进行分析检查,并经实验室分析,初步查明引起反应的原因。现报告如下。

临床资料

1. 病例情况: 7例有反应患者中男6例、女1例,年龄最大者70岁,最小者25岁,原体温 $36.3 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$, 2例用复方丹参注射液10ml稀释于5%葡萄糖注射液500ml中静脉滴注,其余均使用5%葡萄糖注射液250ml加复方丹参注射液10或8ml静滴。

2. 反应特点: 输入液体100ml以后,开始出现热原样反应,体温升高 2°C 左右,带有普遍性规律,肌注或静注氟美松5mg,

不久症状消失。改换其它厂家生产的复方丹参注射液, 则不发生反应。

3. 临床检查: 对大输液、输液器、注射器做热原检查, 均符合要求。因此推测该批复方丹参注射液是引起此次反应的主要原因。

实验方法与结果

1. 鲎试验: 参照细菌内毒素检查法⁽¹⁾进行。鲎试剂购自厦门鲎试剂厂, 灵敏度0.5EU/ml。冻干精制大肠杆菌内毒素, 由上海生物制品研究所提供 (E. Coli O₁₁₁B, 批号8604)。为排除样品对成胶反应的抑制, 避免鲎试验热原漏检, 在样品中加入鲎试剂标示灵敏度2倍量的标准内毒素作为检品阳性对照管。

临床样品试验: 取5瓶临床送检的有反应的输液残留液, 按以上鲎试验检查热原, 试验3次, 均为阴性。

对照试验: 模拟临床使用情况, 取该批复方丹参注射液8ml, 用5%葡萄糖注射液250ml稀释。结果3次试验, 均为阴性。阳性对照管均为阳性, 说明样品不抑制鲎试验成胶反应, 可排除假阴性的可能。

上述试验结果表明, 该批复方丹参注射液内毒素含量已甚微, 我们采用灵敏度为0.25EU/ml的鲎试剂检查亦为阴性。

2. 家兔热原试验: 按中国药典1985版热原检查法进行。家兔按每Kg 1ml静注本批复方丹参注射液, 结果为阴性; 剂量增至每Kg 2ml, 结果为阳性。表明该批复方丹参含致热物质, 因其含量较小或对家兔致热性不强, 增大用药量可使家兔致热性反应。

讨 论

更 正

编辑同志: 贵刊89年第3期84页“鲎试剂测定内毒素定量法研究”表1中 $\alpha=0.5$, 应改为 $\alpha=5$; 85页表3中第3组数据最后一行

1. 根据临床及实验室分析结果, 认为此次药物性发热反应的主要原因为该批复方丹参含有致热原物质, 其含量甚微或对家兔致热性不强, 因此按一般热原检查法尚不能检出, 但人体对此热原质较为敏感而出现反应。这种临床症状比较严重, 但兔法与鲎法热原试验均为阴性的情况实为少见, 建议有关方面引起注意。本文所涉及的问题对修订复方丹参热原检查方法, 提供一定参考。

2. 对于该批复方丹参注射液从临床病例分析, 病人病情轻重, 体质强弱对是否发生反应无直接关系, 且反应人数多, 故可否定是病人内因或个体差异引起的反应。临床未见过敏反应症状, 且改换其它厂家的复方丹参则不再反应, 可排除是由变态反应引起的药物性发热。经查1986年我院曾因使用该批复方丹参, 出现临床输液反应而停止使用, 故可排除本品因出厂期较长引起药品变化从而导致药物特异质反应的可能。

3. 在制药工业中涉及的热原反应主要是由内毒素引起的。早期所指的热原, 实际上就是革兰氏阴性菌细胞壁的内毒素⁽²⁾。用不同来源的内毒素进行鲎试法与兔法比较, 初步看出鲎法比兔法灵敏度约高100倍⁽²⁾。该批复方丹参注射液可致人体发烧, 增大剂量可致家兔发热, 但鲎试验则为阴性, 似不是内毒素所为。其所含致热物质有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 中国卫生部标准 (试行) WS₁-288 (Y-47)-88
[2] 周海钧: 药学通报 1988; 23(5): 275

4.918, 应改为49.18。图中纵轴 $\lg \frac{a}{c}$, 应改 $\lg \frac{c}{a}$, 特此致歉

马守江