

文章编号: 1672-3384 (2006) -03-0042-06

丙戊酸钠注射液

丙戊酸钠是一种一线广谱抗癫痫药, 本文将对其注射液进行摘要介绍。

1 性状

丙戊酸钠化学名为 2-丙基戊酸钠, 分子量为 166.2, 为白色无臭结晶状可溶于水的粉末。Depacon 为丙戊酸钠注射剂, 每支 5mL, 每 mL 含相当于 100mg 丙戊酸的丙戊酸钠盐, 0.40mg 依地酸二钠。

2 药代动力学

2.1 生物利用度

持续静滴丙戊酸盐 60 min 后, 其血浆药物峰浓度 (C_{max})、谷浓度 (C_{min}) 以及体内丙戊酸盐总离子浓度与口服等效剂量丙戊酸盐相等。但依据所用药物剂型的不同, 丙戊酸盐离子的吸收速度会有很大差异。在治疗癫痫的长期用药过程中, 药物达到稳态血浓度后, 这种差异的临床意义就会更小。

2.2 分布

血浆蛋白结合率呈浓度依赖性, 血浆药物浓度从 $40\mu\text{g/mL}$ 增加到 $130\mu\text{g/mL}$ 时, 游离药物的比例从 10% 增加到 18.5%。在老年患者、慢性肝病患者、肾功能不全患者以及合用其他药物 (如阿司匹林) 时丙戊酸盐的蛋白结合率会降低。

脑脊液内的浓度大约与本品在血浆中游离药物的浓度相当 (约为总浓度的 10%)。

2.3 代谢

几乎完全经肝脏代谢。成年患者单次给药后, 大约 30%~50% 的药物以葡萄糖醛酸结合形式从尿中排出; 线粒体 β 氧化作用是另一种主要的代谢途径, 约占 40% 左右; 经由其他氧化代谢所占的比例少于 15%~20%; 少于 3% 的药物以原形从尿中排出。

剂量和总浓度之间呈非线性关系, 浓度不会随用药剂量的增加而按比例增加, 由于血浆蛋白结合位点的饱和, 增加的程度会较小。非结合形式药物的动力学是线性的。

2.4 消除

总丙戊酸盐的平均血浆清除率和分布容积分别为 $0.56\text{L}/(\text{h}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 和 $11\text{L}/1.73\text{m}^2$ 。单次静滴 1000mg 本品后的平均终末半衰期为 $16\pm 3.0\text{h}$ 。

2.5 年龄的影响

出生 2 个月之内的婴儿, 其机体消除丙戊酸盐的能力显著低于年龄较大的儿童和成年人。儿科患者 (3 个月~10 岁) 用体重表示 [$\text{mL}/(\text{min}\cdot\text{kg})$] 的血浆清除率比成年人高 50%。10 岁以上儿童的药代动力学参数与成人基本相同。老年患者 (68~89 岁) 消除丙戊酸盐的能力与年轻成人 (22~26 岁) 相比降低。固有清除率降低了 39%, 游离药物浓度增加了 44%。

2.6 性别的影响

男性与女性之间用体表面积进行校正之后, 游离药物的清除率没有差异 [分别为 4.8 ± 0.17 和 $4.7\pm 0.07\text{L}/(\text{h}\cdot 1.73\text{m}^2)$]。

2.7 疾病状态的影响

2.7.1 肝脏疾病 可影响机体消除丙戊酸的能力, 也可导致白蛋白浓度降低以及游离丙戊酸盐浓度增加 (增加 2~2.6 倍)。因此, 这种情况下仅监测总浓度可能会误导临床治疗, 因为对于患有肝脏疾病的患者, 尽管总浓度正常, 但游离药物的浓度可能已经明显升高。

2.7.2 肾脏疾病 肾功能衰竭 (肌酐清除率小于 $10\text{mL}/\text{min}$) 的患者游离丙戊酸盐的清除率可轻微降低 (27%), 而血液透析能使丙戊酸盐的浓度降低大约 20%。因此, 对于血透患者没有必要调整丙戊

酸盐的治疗剂量。这些患者的蛋白结合会显著降低,因此只监测总浓度可能会对临床治疗产生误导。

3 临床研究

以下两项对照临床试验考察了双丙戊酸钠片(α -正丙基戊酸钠二聚物)对减轻复杂部分性癫痫(CPS)单独发作以及伴随其他类型癫痫发作的有效性。

一项应用双丙戊酸钠片辅助治疗的多中心、安慰剂对照的临床试验中,纳入144名癫痫患者,入组条件为每8周CPS发病8次以上,连续8周采用单一药物卡马西平或苯妥英治疗,用药剂量使血药浓度足够达到“治疗范围”内。将这些患者进行随机分组后,除仍然使用原来的抗癫痫药物外,再分别添加双丙戊酸钠或安慰剂。上述治疗16周后,用药组发病次数比基础发病次数下降的程度高于安慰剂对照组($P \leq 0.05$)。

另一项研究评价了双丙戊酸钠片作为单一抗癫痫药物治疗CPS时减少发病次数的能力,比较了随机使用高或低剂量双丙戊酸钠后的发作次数。患者入组条件为:①在8~12周单一足量抗癫痫药物(如苯妥英、卡马西平、苯巴比妥或扑米酮)治疗过程中,每4周CPS发作次数仍然在2次以上;②在两周内成功过渡为使用双丙戊酸钠片进行治疗。患者入组后随机使用特定剂量的双丙戊酸进行治疗,逐渐减少合用的其他抗癫痫药物并随访22周。只有不到50%的患者完成了本随机化治疗研究。患者转为单独使用双丙戊酸钠治疗后,检测低剂量和高剂量组患者的总丙戊酸盐浓度分别为 $71\mu\text{g/mL}$ 和 $123\mu\text{g/mL}$ 。结果显示高剂量组发病次数比基础发病次数下降的程度明显高于低剂量组($P \leq 0.05$)。

4 适应证

适用于在下列口服丙戊酸盐暂时不可行的情况下,作为静脉滴注给药来进行替代治疗:单独或者辅助治疗单独发作的CPS或者其他类型癫痫的复杂部分性发作。还适用于单独或者辅助治疗单纯或复杂性癫痫小发作以及辅助治疗包括癫痫小发作在内

的多种类型癫痫发作。

5 禁忌证

禁用于患有肝脏疾病或者严重肝功能不全的患者;已知对本品过敏或已知存在尿素循环障碍的患者。

6 注意事项

6.1 肝脏毒性

接受丙戊酸治疗的患者有因发生肝功能衰竭而致死的病例报道。这些病例通常发生于治疗的前6个月内。在严重或致死性的肝毒性发生前患者可能会出现一些非特异性症状,如全身不适、虚弱、倦怠、面部水肿、厌食以及呕吐等,还可能出现无法控制的癫痫发作。治疗前应检查肝功能,治疗过程中(尤其是疗程的前6个月)仍应定期复查。

具有肝病病史的患者在使用丙戊酸盐时应特别注意。同时使用多种抗惊厥药物,儿童、患有先天性代谢疾病、严重癫痫伴有精神发育迟滞的患者以及患有器质性脑疾病的患者尤其危险。经验表明,2岁以下的儿童发生致死性肝功能不全的危险明显增加,尤其是具有上述情况的患者危险更大。在这些人群中应用本品应非常小心,并且不能合用其他抗癫痫药物。

若疑似或已出现明显肝功能不全的症状,应立即停药。停用丙戊酸盐后,某些患者的肝功能不全仍会进展。

6.2 胰腺炎

使用丙戊酸盐后发生重症胰腺炎的病例在儿童和成人均有报道。有些为起初发病时即出现快速进行性出血,很快死亡;有些为初次使用后短时间内即发病,也有用药数年后突然发病的报告。根据报告病例计算出的发病率超过一般人群的预期发病率,有些病例在再次使用丙戊酸盐后会导致胰腺炎复发。应警告患者及其监护人,一旦出现腹痛、恶心、呕吐和(或)厌食等症状即有可能是发生胰腺炎的前兆,应立即进行检查。若胰腺炎的诊断成立,则应常规停用本品。对于原发病应根据临床适应证采用相应的替代治疗。

6.3 高氨血症

有报道表明,使用丙戊酸盐治疗后可发生高氨血症,而且在肝功能化验正常的情况下也可发生。如果病人在接受治疗后出现无法解释的倦怠、呕吐以及精神异常,应该考虑高氨血症性脑病,并测量血氨水平。如果血氨增高,应停药并对症治疗,同时,应考虑造成高血氨的基础疾病——尿素循环障碍的可能性。

6.4 老年患者的嗜睡

在一项以老年痴呆症患者(平均年龄83岁)为研究对象的双盲、多中心临床试验中,将丙戊酸盐的剂量由125mg/d渐增至20mg/(kg·d),用药组患者出现嗜睡和短暂性嗜睡的比例均显著高于安慰剂对照组。而且,虽然未出现统计学差异,用药组发生脱水症状的患者多于对照组。在出现嗜睡症状的患者中,约一半同时伴有纳差和体重减轻,这些患者还同时具有白蛋白减少、丙戊酸盐清除率降低和BUN增高的倾向。因此,对于老年患者使用丙戊酸盐的时候,要注意缓慢增加剂量,并密切观察食物和水的摄入量,以及是否出现嗜睡、脱水和其他不良反应。对于食物、水摄入不足和严重嗜睡的患者应考虑减少剂量或者停药。

6.5 凝血功能障碍

本品可导致血小板减少、抑制血小板凝集的第2期、凝血功能异常(如:低纤维蛋白原血症)。血小板减少的发生率可能与用药剂量相关,当总丙戊酸盐浓度 $\geq 110\mu\text{g/mL}$ (女性)或 $135\mu\text{g/mL}$ (男性)时,血小板减少的发生率明显增加。因此,欲增大剂量以获得更佳治疗效果时,应衡量可能增高的不良反应发生率。

6.6 妊娠期用药

本品属于FDA妊娠期药品安全分级目录(pregnancy category)D类药物。已公开和未公开的研究结果表明:妊娠期妇女使用丙戊酸可能对其后代产生致畸作用,所以只能在有明确指征提示必须用药物控制癫痫发作的时候才能对孕妇或可能怀孕的妇女使用,并应将神经管畸形和其他新生儿畸形的

检测作为产前检查的一部分。

孕妇在妊娠期的头3个月使用丙戊酸会增加其胎儿神经血管畸形的发生率,美国疾病控制中心(CDC)估计孕期使用丙戊酸发生脊柱裂的危险性约为1%~2%。也有发生其他致命或者非致命性先天畸形(如:颅面部畸形、心血管畸形、累及机体多个系统的复合畸形)的报道,不过目前尚无法解释这些先天畸形的发生机制。还有妊娠期使用丙戊酸盐后,新生儿或者婴儿发生致死性肝功能不全的报道。

对于服药预防癫痫大发作的患者不应突然停止应用抗癫痫药物,因为这会使癫痫持续状态伴缺氧的发生危险大大增加,将危及生命。对于个别病例,如果停止使用抗癫痫药后,癫痫发作的程度和频率不会对患者产生严重危害,则可考虑在孕前和孕期内停止用药,虽然如此,也不能肯定癫痫发作(甚至是小发作)不会对胚胎或者胎儿产生危害。

6.7 哺乳期妇女用药

丙戊酸盐可自乳汁分泌,据报道乳汁中丙戊酸盐的浓度可达血药浓度的1%~10%。目前尚不明确乳汁中的丙戊酸盐对婴儿产生的影响如何,但乳母需要使用丙戊酸盐时还是应该停止哺乳。

6.8 其他

部分药物通过尿液以酮类代谢物的形式清除,因此可能导致尿酮试验假阳性。有报道丙戊酸盐可能会改变甲状腺功能试验,其临床意义尚不明确。

本品可产生中枢神经抑制作用,尤其是与其他中枢神经抑制剂(如酒精)合用时这种抑制作用更加明显,因此需告诫患者在药物产生嗜睡作用期间不要从事可能产生严重后果的活动,例如驾驶和操作危险性的机器。

7 药物的相互作用

7.1 与其他药物合用对丙戊酸盐代谢产生的影响

可以影响肝药酶活性的药物,尤其是那些可以增强葡萄糖醛酸转移酶活性的药物能够增强丙戊酸盐的清除。例如:苯妥英、卡马西平、苯巴比妥(或扑米酮)可以使丙戊酸盐的清除率增加1倍。

因此,单一接受本品治疗的患者与接受几种抗癫痫药联合治疗的患者相比,通常其体内药物的半衰期较长,血药浓度较高。相反,那些抑制细胞色素P450酶系活性的药物(如抗抑郁药)对本品清除的影响较小,因为本品主要通过葡萄糖醛酸化和 β -氧化代谢,仅少部分通过P450酶系氧化代谢。丙戊酸盐与上述酶诱导剂合用时,在酶诱导剂用药和停药期间均应监测丙戊酸盐与合用药物的血药浓度。

7.1.1 阿司匹林 阿司匹林在其解热作用的剂量范围(11~16mg/kg)内,与丙戊酸盐合用于儿科患者($n=6$),可抑制本品的蛋白结合和代谢。血清游离丙戊酸盐的水平较单用丙戊酸盐时增高了4倍。

7.1.2 非尔氨酯 将非尔氨酯(1200mg/d)与丙戊酸盐合用($n=10$),发现丙戊酸盐的平均峰浓度比单用丙戊酸盐时增加了35%(从86 μ g/mL增加到115 μ g/mL)。将非尔氨酯的剂量增加为2400mg/d,则丙戊酸盐的平均峰浓度增加为133 μ g/mL(又增加了16%)。所以在联合用药时,开始使用非尔氨酯后需减少丙戊酸盐的用量。

7.2 丙戊酸盐对其他药物的影响

丙戊酸是某些P450酶、环氧化物水化酶、葡萄糖醛酸转移酶的弱抑制剂。

7.2.1 阿米替林和去甲替林 给予15名健康志愿者(10名男性、5名女性)丙戊酸盐(500mg, bid)的同时,口服单剂50mg的阿米替林,发现阿米替林的血浆清除率下降了21%,其活性代谢产物去甲替林的清除率也下降了34%。

7.2.2 卡马西平和10、11-环氧化卡马西平 卡马西平与丙戊酸盐合用于癫痫患者的治疗时,血清卡马西平的水平下降了17%,而其活性代谢产物10、11-环氧化卡马西平的血清水平增加了45%。

7.2.3 氯硝西泮 有癫痫小发作病史的患者合用丙戊酸与氯硝西泮可诱发癫痫失神状态。

7.2.4 地西泮 丙戊酸盐可将地西泮从其血浆蛋白的结合位点置换出来,从而抑制地西泮的代谢。在健康志愿者($n=6$)中,日剂量为1500mg的丙戊酸盐与10mg地西泮合用,可使血浆游离地西泮的浓

度增加90%。游离地西泮的血浆清除率和表观分布容积则分别减少25%和20%。与丙戊酸盐合用时,地西泮的消除半衰期没有改变。

7.2.5 乙琥胺 丙戊酸盐能够抑制乙琥胺的代谢,健康志愿者($n=6$)使用日剂量为800~1600mg的丙戊酸盐,再合用单剂500mg的乙琥胺,乙琥胺的消除半衰期比单独用药增加了25%,总清除率则下降了15%。丙戊酸盐和乙琥胺,尤其是再与其他抗惊厥药联用时,应注意监测这2种药物的血药浓度。

7.2.6 拉莫三嗪 一项纳入10名健康志愿者的连续多次给药研究中,丙戊酸盐可使拉莫三嗪的消除半衰期由26h延长至70h(增加了165%)。所以当二者联合用药时,需减少拉莫三嗪的用药剂量。

7.2.7 苯巴比妥 丙戊酸盐可抑制苯巴比妥的代谢,6名健康志愿者合用丙戊酸盐(250mg, bid, 连用14d)与苯巴比妥(单剂,60mg)后,苯巴比妥的半衰期增加了50%,血浆清除率降低了30%。与丙戊酸盐合用可使苯巴比妥以原型药物排出的比例增加50%。

有证据表明,无论巴比妥酸盐或丙戊酸盐的血药浓度是否显著增加,均可产生严重的中枢神经抑制作用。所有联合应用本品与巴比妥酸盐的患者均需密切观察其神经毒性。应对巴比妥酸盐的血药浓度进行监测,如果可能的话,可适当减少巴比妥酸盐的用药剂量。

7.2.8 扑米酮 其代谢产物为巴比妥类,可能与丙戊酸盐产生与巴比妥酸盐相同的相互作用。

7.2.9 苯妥英 丙戊酸盐可将苯妥英从其血浆蛋白结合位点置换出来并抑制其在肝脏的代谢。在一项研究中,健康志愿者($n=7$)合用丙戊酸盐(400mg, tid)和苯妥英(250mg)后,血浆游离苯妥英的浓度增加了60%。苯妥英的总血浆清除率和表观分布容积增加了30%,而游离苯妥英的血浆清除率和表观分布容积则下降了25%。

曾有癫痫患者同时使用丙戊酸盐和苯妥英后癫痫突然发作的报道,二者合用时应根据具体情况调整苯妥英的用量。

7.2.10 华法令 一项体外研究的结果表明,丙戊酸盐可使华法令的游离分数增加 32.6%,这一发现与临床的关系尚不明确。不过,服用抗凝药的病人如需使用丙戊酸盐,应监测凝血功能。

8 不良反应

本品与丙戊酸盐口服制剂所致的不良反应类似。一项纳入 111 名健康成年男性志愿者和 352 名癫痫患者的临床试验显示,在每日总量 125~6000mg 范围内本品具有良好的耐受性。共有 2% 的患者由于不良反应而中止使用本品,导致停药的不良反应中最常见的是恶心、呕吐,还有淀粉酶增高。其他导致停药的不良反应有:眩晕、肺炎、头痛、注射部位反应和异常步态。滴注速度达 100mg/min 时,出现眩晕和注射部位疼痛的频率高于滴速为 33mg/min。滴速达 200mg/min 时,出现眩晕和味觉倒错的频率高于滴速为 100mg/min,研究中所用的最大滴速为 200mg/min。

9 药物过量

丙戊酸盐过量可以导致嗜睡、心脏传导阻滞和深度昏迷。曾有丙戊酸盐过量导致死亡的报告,但也有患者在血清丙戊酸盐浓度高达 2120 μ g/mL 的情况下恢复的报告。

一旦发生过量,未与血浆蛋白结合的药物比例增高,采用血液透析或者在血液透析后再进行血液灌流可以有效清除药物。还应特别注意需采用一般支持疗法以保证足够的尿量。

据报道纳洛酮可以翻转丙戊酸盐过量所致的中枢神经抑制效应。由于在理论上纳洛酮也可翻转丙戊酸盐对癫痫的治疗作用,所以对于癫痫患者需谨慎。

10 剂量和用法

Depacon 仅用于静脉给药。尚无关于 depacon 用药超过 14d 的研究,临床上情况允许时患者应尽快改为口服丙戊酸盐制剂治疗。本品应采用 60min 静滴的方式给药(但速度不能超过 20mg/min),给药次数与其口服制剂相同。而且,有必要进行血药浓度监测和剂量调整。

10.1 初始治疗复杂部分性癫痫发作

用于 10 岁以上儿童和成年人。以下推荐的剂量是根据对丙戊酸钠口服制剂的研究得到的。

10.1.1 单一治疗(初始治疗) 本品用于初始治疗还没有得到系统的研究。患者应从 10~15mg/(kg·d) 开始用药,并以 5~10mg/(kg·w) 的速度递增,直至达到最佳临床疗效。通常在 60mg/(kg·d) 以下即可获得最佳临床疗效,否则即应进行血药浓度监测以判断是否达到了目前公认的有效药物浓度范围(50~100 μ g/mL)。为安全起见,不推荐用药剂量超过 60mg/(kg·d)。

10.1.2 转换为单一治疗 患者应该从 10~15mg/(kg·d) 开始用药,并以 5~10mg/(kg·w) 的速度递增,直至达到最佳临床疗效。通常在剂量 60mg/(kg·d) 以下即可获得最佳临床疗效,否则即应进行血药浓度监测以判断是否达到了有效浓度范围(50~100 μ g/mL)。为安全起见,不推荐用药剂量超过 60mg/(kg·d)。与之合用的抗癫痫药(AED)的剂量通常可每 2 周减少 25%,可以在开始应用 depacon 后即开始减量,若担心减量期间癫痫发作,也可在应用 1~2 周后再开始减量。AED 减量的速度和持续时间应因人而异,在此期间,由于癫痫发作的可能性增加,应加强对患者的监护。

10.1.3 辅助治疗 患者开始用药的剂量应为 10~15mg/(kg·d),并以 5~10mg/(kg·w) 的速度递增,直至达到最佳临床疗效。通常,剂量在 60mg/(kg·d) 以下即可获得最佳临床疗效,否则应进行血药浓度监测以判断是否达到了有效浓度范围(50~100 μ g/mL)。为安全起见,不推荐用药剂量超过 60mg/(kg·d)。如果每日用药总量超过 250mg,则应分次给药。

10.2 初始治疗单纯或复杂性癫痫小发作

推荐起始剂量为 15mg/(kg·d),在 1 周内以 5~10mg/(kg·d) 的速度加量,直至癫痫发作得到控制或者发生的不良反应不允许继续加量。最大推荐剂量为 60mg/(kg·d),如每日用药总量超过 250mg,则应分次给药。

每日剂量、血清浓度和疗效之间相互关系尚未

建立, 不过对于多数癫痫小发作的患者而言, 一般认为丙戊酸盐的血清有效药物浓度范围为 50~100 μ g/mL。有些患者在稍高或者稍低于此范围的浓度下也能得到控制。

对于服药预防癫痫大发作的患者不应突然停止应用抗癫痫药物, 因为这会使癫痫持续状态伴缺氧的发生危险大大增加而危及生命。

10.3 替代治疗

若从口服丙戊酸盐制剂转换为 depacon 治疗, 则 depacon 的日剂量应与口服制剂的日剂量相当, 而且 depacon 应采用 60min 静滴的方式给药 (但不能超过 20mg/min), 给药次数与其口服制剂相同。同时监测血药浓度和及时调整剂量。给药剂量接近每日最大推荐剂量 [60mg/(kg·d)] 的病人, 特别是那些没有同时使用肝药酶诱导剂的病人更应密切监测。如每天用药总量超过 250mg, 则需分次给药。关于采用 depacon 进行替代治疗, 没有给药速

度更快的经验可参考。尽管 depacon 和口服丙戊酸盐制剂给药后可达到相同的稳态血药浓度, 但这只是在每 6h 给药 1 次的试验中观察到的。如果减少 depacon 的给药次数 (比如 bid 或 tid), 谷浓度水平是否低于采用相同给药间隔口服给药的谷浓度水平还不得而知。因此, 如果 depacon 每天 2 次或 3 次给药, 需要密切监测血浆药物浓度水平。

11 相容性及稳定性

Depacon 溶解于 5% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液和乳酸林格注射液后, 在室温为 15~30℃ (59~86°F) 的条件下, 在玻璃或聚氯乙烯 (PVC) 容器中至少 24h 内可保持良好的物理相容性和化学稳定性。

注: 文献出处: David Duplay. Dhysciuns' Desk Reference. 2004, 58: 420-425

(首都医科大学附属北京天坛医院 韩容编译 赵志刚 王孝蓉审核)

(上接第 54 页)

颜面充血、水肿或皮疹, 特别是出现呼吸困难、心悸、胸闷、哮喘或呛咳等症状时, 应立即停药并及时给予脱敏治疗。

【参考文献】

- [1] 庄志铃, 单友亮. 复方丹参 (及丹参) 注射液的不良反应. 中成药, 1997, 19 (1): 26-28
- [2] 梁进权, 邹元平, 邓响潮. 中药注射剂不良反应的文献调查与分析. 中国医院药学杂志, 2003, 23 (8): 486-488
- [3] 古英. 丹参注射液的不良反应——附 22 例报告. 中国中西医结合杂志, 2001, 21 (1): 18
- [4] 赵新先. 中药注射剂. 北京: 人民卫生出版社, 1998
- [5] 李仁秋, 林杉. 灯盏花素粉针致不良反应 3 例. 中国医院药学杂志, 1997, 17 (7): 330
- [6] 李占英, 武冀春. 灯盏细辛注射液静滴致少见不良反应 6 例. 首都医药, 2005, (1): 38
- [7] 覃涛, 刘卫, 谭保平. 静脉注射血栓通致剥脱性皮炎 1 例. 中国煤炭工业医学杂志, 1999, 2 (5): 422
- [8] 张敏. 血栓通致大疱性表皮松解型药疹一例. 华夏医学, 2000, 13 (2): 143-145

- [9] 王爱英. 血栓通致不良反应 12 例. 广东医学院学报, 2001, 19 (4): 260
- [10] 华裕鹏, 田原. 疏血通致皮疹 1 例报告. 辽宁医学杂志, 2001, 15 (5): 260
- [11] 国家药品监督管理局. 国家中成药标准汇编: 经络肢体脑系分册. 2002: 230-239
- [12] 刘炜, 张峻. 生脉注射液不良反应的国内文献分析. 海峡药学, 2005, 17 (3): 160-162
- [13] 任德权. 临床实用中成药. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 572
- [14] 蔡皓东. 清开灵注射液不良反应原因分析. 药物不良反应杂志, 1999, (2): 92-97
- [15] 钱学群, 王靖, 孔宪陵. 醒脑静注射液致不良反应 2 例. 中国药物应用与监测, 2005, (3): 57-58
- [16] 莫素琼. 口服舒血宁片致过敏反应 1 例. 右江民族医学院学报, 2001, (4): 591
- [17] 陈敏. 舒血宁致高血压一例. 广西医学, 1998, (3): 503-504
- [18] 杨金玉. 葛根素注射液不良反应分析. 辽宁药物与临床, 2002, 5 (4): 212-213
- [19] 张丽娜, 李素华, 景莉等. 葛根素注射液与他药合用致溶血死亡 3 例分析. 西南军医, 2004, 6 (4): 80-82
- [20] 药品说明书