

- 11 王松,詹继红,谢恂,等.阿昔洛韦致急性肾衰竭1例及文献复习[J].贵阳中医学院学报,2012,34(6):231-232
- 12 张威,包瑾芳,王靖,等.阿昔洛韦致急性肾损伤行CRRT治疗1例[J].中国血液净化,2015,14(4):254
- 13 吴文林.阿昔洛韦致急性肾功能衰竭的救治体会[J].现代中西医结合杂志,2009,18(2):170  
(2019-05-30 收稿 2019-10-14 修回)

# 复方甲硝唑阴道栓致严重过敏样反应3例

吴婷婷 戚留英

(上海市松江区中心医院药剂科 上海 201600)

**关键词** 复方甲硝唑阴道栓;严重过敏样反应;药品不良反应

**中图分类号:**R984 **文献标识码:**B  
**文章编号:**1005-0698(2019)12-0838-02

## 1 病例资料

病例1:患者女,66岁,既往体健,因“外阴不适2天”于2017年6月4日在妇科门诊就诊。患者2d前出现外阴瘙痒伴轻微刺痛,阴道指检可见脓性分泌物,阴道细菌性阴道病(BV)检测:白细胞酯酶(±),pH5.2↑。临床诊断:细菌性阴道炎。予复方甲硝唑阴道栓(河北三石药业股份有限公司,规格:0.45g/粒,批号:170312)1粒,阴道给药,qn。未合并应用其他药物。6月4日晚8:00首次阴道给药后约1h(9:00pm)患者自觉头晕、胸闷气促、全身发热(自测体温正常)伴畏冷,全身乏力且以臀部向四肢延伸,双下肢较为明显,持续1~2h后自行缓解。此后连续2d复方甲硝唑阴道栓给药后均出现上述不适症状,且不适时间较前有所延长,最长持续近10h。6月6日患者因复方甲硝唑栓使用后的不适复诊。体检:T 37.5℃,P 82次/min,BP 129/85 mmHg;血常规:WBC 10.35×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>,N 78.81%。结合患者疾病及用药情况,判断患者头晕、乏力等不适可能与使用复方甲硝唑阴道栓有关。建议停用该药,多加休息。2d后电话随访,患者称上述不适症状完全缓解。

病例2:患者女,56岁,既往体健。因“宫颈炎”行宫颈电灼环形切除术(LEEP)术后常规随访,于2017年6月5日在妇科门诊就诊。阴道检查见阴道内脓性分泌物;白带常规:霉菌、滴虫未见,白细胞少见;阴道BV检测示白细胞酯酶(±),pH 4.8↑。临床诊断:宫颈炎性疾病、病毒感染、细

菌性阴道炎。予复方甲硝唑阴道栓(河北三石药业股份有限公司,规格:0.45g/粒,批号:170312)1粒,阴道给药,qn。6月5日晚11:00阴道给药后约1h,患者自觉肌肉酸痛、全身乏力,伴恶心、呕吐、畏寒、出冷汗,自测体温38.4℃,上述不适持续至次日(6月6日)。6月6日复诊时患者诉“肌肉酸痛、全身乏力及出冷汗现象较前有轻微好转”。体检:T 38.0℃,P 80次/min,血常规:WBC 11.65×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>,N 85.81%,C反应蛋白8.0mg·L<sup>-1</sup>。结合患者疾病及用药情况,判断上述不适可能与使用复方甲硝唑阴道栓有关。嘱患者停用复方甲硝唑阴道栓,予头孢呋辛酯250mg,po,bid,氨咖黄敏口服液10ml,po,tid对症处理,2d后电话随访,患者称不适症状完全缓解。

病例3:患者女,51岁,2017年6月8日因“阴道瘙痒不适1周”在妇科门诊就诊。患者既往有青霉素皮试阳性史,2017年4月因四肢皮疹诊断为过敏性紫癜,目前维生素C片(0.1g,po,tid)、复方芦丁片(70mg,po,tid)、甲钴胺片(弥可保0.5mg,po,tid)治疗中。1周前开始出现阴道瘙痒不适,6月8日白带常规示:白细胞(+++)。临床诊断:细菌性阴道炎。予复方甲硝唑阴道栓(河北三石药业股份有限公司,规格:0.45g/粒,批号:170312)1粒,阴道给药,qn。6月11日晚11:00患者初次用药,约2~3h后感头晕、畏冷、高热,次日凌晨自测体温39.0℃,伴全身乏力、肌肉酸痛,不适感持续至次日(6月12日),遂来院就诊。体检:T 37.4℃,BP 115/80 mmHg,血常规:WBC 15.91×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>,N 85%,C反应蛋白6.2mg·L<sup>-1</sup>;尿常规:白细胞酯酶+++、隐血+++。结合患者疾病及用药情况,判断上述不适可能与使用复方甲硝唑阴道栓有关。嘱患者停用复方甲硝唑阴道栓,予头孢呋辛酯250mg,po,bid,酚麻美敏1粒,po,tid对症处理,其他口服药物继续。2d后电话随访,患者自觉上述症状基本缓解。

## 2 讨论

复方甲硝唑栓系复方制剂,每粒含甲硝唑0.45g、制霉菌素0.03g、四环素0.05g,临床主要用于治疗滴虫性阴道炎、霉菌性阴道炎、细菌性阴道炎及支原体感染、淋病双球菌感染等症。该药说明书记载不良反应为:临床使用中偶见阴道内辛辣和胀痛感,并伴有高热、药疹、过敏性休克等过敏反应。本文3例患者在使用复方甲硝唑阴道栓后均出现无法耐受的严重不适,主要表现为胸闷气促、头晕、肌肉酸痛,伴高热、畏冷、全身乏力等多系统反应。参照《常见严重药品不良反应技术规范及评价标准》<sup>[1]</sup>判定为由复方甲硝唑阴道栓导致的严重过敏样反应。具体关联性评价如下:

病例1,患者在使用复方甲硝唑栓后1h出现不适,再次使用仍出现相同不适症状,停药后不适症状消退,关联性评价为“肯定”;病例2,患者在给药后1h出现不良反应表现,后未再使用,停药3d后,不良反应症状消退,关联性评价为

基金项目:2018年上海市临床药学重点专科建设项目[编号:沪卫计药政(2018)9号]

通讯作者:戚留英 Tel:18918289049 E-mail:18918289049@163.com

“很可能”;病例3,患者同样在给药后1h出现不良反应表现,后未再使用,停药2d后,不良反应症状消退,尽管该患者因过敏性紫癜同时口服维生素C片及复方芦丁片等药物,但不良反应出现后合并用药并未停用,结合不良反应转归可排除由上述合并用药的可能性。查阅相关资料未见复方甲硝唑阴道栓与上述药物存在相互作用的文献报道,亦可排除因药物相互作用所致不良反应,最终关联性评价为“很可能”。

甲硝唑通常耐受性相对较好,其不良反应可能与其轻微毒性相关,如通过刺激心肌细胞引起胸闷气促,通过刺激胃肠道引起腹痛,损伤神经细胞引起头晕、头痛等。由于药物因素或个体差异,甲硝唑相关的超敏反应、全身变态反应、骨骼肌关节损害等均有报道<sup>[2-4]</sup>。甲硝唑致严重过敏样反应的可能机制为IgE介导的速发型过敏反应,系激活肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面受体,使肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒和释放致敏性介质引起反应,严重可引起血管扩张发生相对低血容量休克<sup>[5,6]</sup>。壮年人免疫系统功能旺盛,对甲硝唑敏感引起的过敏反应更多见。另一方面,本文报道的3例患者使用的复方甲硝唑阴道栓系同一厂家生产的同一批号药品,因此除上述可能机制外,不排除制剂本身的质量问题,但相关药品未送检,所以无法确认具体的原因。

文献检索发现甲硝唑相关不良反应较多,但均以静脉或口服剂型多见,外用剂型致不良反应报道非常少见。余佳文等<sup>[3]</sup>报道的甲硝唑不良反应主要表现为全身性损害(29.3%)、皮肤及附件损害(22.3%)、神经系统损害(13.3%),发生不良反应的日剂量集中 $\geq 0.5$ g(84.0%),不良反应发生时间集中在3d内(76.0%)。李瑞林等<sup>[7]</sup>发现甲硝唑最常见不良反应为消化系统反应(79.5%)。范铭等<sup>[8]</sup>分析甲硝唑致不良反应的文献,也发现甲硝唑不良反应集中表现为变态反应、神经系统反应、肝肾系统等,静脉滴注是主要给药方式,发生时间集中在用药首日。

虽然甲硝唑在临床应用过程中不良反应大多较轻,但由于个体差异可能出现累及多系统的严重过敏样反应,应引起临床高度重视,给药前应仔细询问病史,严格掌握适应证、使用剂量、疗程、用药禁忌及药物相互作用,对无家族史、无过敏史、既往无相关用药史患者,也应在首次用药时严密监测体征,如有不良反应发生应及时停药并采取相关的应对措施。

### 参 考 文 献

- 1 国家药品不良反应监测中心. 关于发布《常见严重药品不良反应技术规范及评价标准》的通知[Z]. 监测与评价综[2010]26号. 2010
- 2 彭顺良. 复方甲硝唑栓致严重不良反应1例[J]. 药物流行病学杂志,2009,18(3):174
- 3 余佳文,刘能明. 甲硝唑不良反应的国内外文献分析[J].

- 中华医院感染学杂志,2014,24(8):1897-19014
- 4 Kafadar I, Moustafa F, Yalcin K, et al. A rare adverse effect of metronidazole; nervous system symptoms [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2013, 29(6):751-752
- 5 丁小丽,雷招宝,付萍,等. 甲硝唑致过敏性休克40例文献分析[J]. *药物与临床研究*, 2018, 18(3):310-312
- 6 马翔,李潇潇,刘维,等. 药源性过敏性休克和严重过敏样反应报告分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 19(31):1964-1968
- 7 李瑞林,刘媛媛. 甲硝唑在临床使用中的不良反应及安全防护措施[J]. *临床研究*, 2017, 15(24):76-77
- 8 范铭. 甲硝唑致不良反应文献分析[J]. *中国药房*, 2011, 22(44):4187-4189

(2019-05-17 收稿 2019-09-25 修回)

## 氨磺必利致白细胞减少1例

庄红艳<sup>1,2</sup> 刘珊珊<sup>1,2</sup> 果伟<sup>1,2</sup>

(1. 首都医科大学附属北京安定医院, 国家精神心理疾病临床医学研究中心, 精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室 北京 100088; 2. 首都医科大学, 人脑保护高精尖创新中心)

**关键词** 氨磺必利; 白细胞减少; 药品不良反应  
**中图分类号**: R971.41 **文献标识码**: B  
**文章编号**: 1005-0698(2019)12-0839-02

### 1 病例资料

患者,女,26岁。因“孤僻话少,敏感多疑,害怕见人10年,复犯半年”于2018年10月23日首次入院。患者15~16岁开始不愿出门,诉有人说自己坏话,高中时学校有人“学自己”,不敢正面看人。曾服用奋乃静、利培酮、奥氮平等药物治疗。2013年起一直服用奥氮平 $15\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 治疗,疗效可。2018年下半年因出现皮疹不良反应,将奥氮平减至 $10\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 并逐渐停用。2018年9~10月病情不稳定,“觉得身上一股力量往上冲”,疑心大,认为“别人说她坏话”,门诊以“妄想状态”于2018年10月23日首次非自愿收入院。

患者自幼体健,既往史无特殊,无明显药物及食物过敏史。无吸烟、饮酒史,无精神异常者家族史。入院体检:T $36.5^{\circ}\text{C}$ ,P $89\text{次}/\text{min}$ ,R $19\text{次}/\text{min}$ ,BP $115/75\text{ mmHg}$ 。实验室检查:白细胞计数(WBC) $5.0\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ ,中性粒细胞计数(N) $3.10\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ (62.00%),嗜酸性粒细胞计数(E) $0.04\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ (0.80%),淋巴细胞计数(L) $1.53\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ (30.60%),红细胞计数(RBC) $4.45\times 10^{12}\cdot\text{L}^{-1}$ ,红细胞平均

通讯作者:果伟 Tel:(010)58300250 E-mail:gggw@126.com