

# 临床安全用药信息

## Medication Safety Information

主办单位：INRUD 中国中心组临床安全用药组

承办单位：药物不良反应杂志社

首都医科大学宣武医院

青海大学附属医院

第一页

2013 年 11 月 总第八期

### 特别关注

2013 年 11 月 6 日，美国食品药品监督管理局（FDA）发布通知，以降低低分子肝素所致脊柱内出血和麻痹的风险。建议医护人员慎重考虑服用抗凝药物（比如依诺肝素钠）患者的脊髓导管放置与取出的最佳时机并在导管移除后延迟抗凝药物给药时间，以减少脊柱注射后脊柱内出血及麻痹瘫痪的发生风险，包括硬膜外注射和腰椎穿刺。这些建议或将被增加到抗凝药物（低分子量肝素，包括依诺肝素及类依诺肝素等同类产品）的说明书中。

详细内容见

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm374344.htm>

### 时讯速递

2013 年 7 月 4 日，国家食品药品监督管理总局发布 2013 年第 1 期，（总第 1 期）国家医疗器械质量公告，公布了全国范围内组织对球囊扩张导管、内窥镜（纤维内窥镜和除宫腔镜、腹腔镜外的其他硬性光学内窥镜）、金属接骨板、低中频治疗设备、光学治疗设备进行了质量监督抽验。抽验结果显示：本次共抽验球囊扩张导管 10 批次，所有批次的被抽验项目全部符合标准规定；抽验内窥镜 23 批次，其中 21 批次产品被抽验项目符合标准规定，2 批次产品部分被抽验项目不符合标准规定；抽验金属接骨板 35 批次，其中 31 批次产品被抽验项目符合标准规定，4 批次产品部分被抽验项目不符合标准规定；抽验低中频治疗设备 13 批次，其中 7 批次产品被抽验项目符合标准规定，6 批次产品部分被抽验项目不符合标准规定；抽验光学治疗设备 38 批次，其中 16 批次产品被抽验项目符合标准规定，22 批次产品部分被抽验项目不符合标准规定。本次抽验不符合标准规定的产品名单见附件。具体的不符合标准规定的产品及相关单位，可在国家食品药品监督管理总局网站浏览查询。

### 本期内容提要

#### 国内安全信息

国家药品监督管理局提醒警惕别嘌醇引起的重症药疹

CFDA 关于修订舒血宁注射液说明书的通知

#### 个案报道

雷贝拉唑钠肠溶片致肝损伤

仙灵骨葆胶囊致全身皮疹

#### 国外安全用药信息

法国通告对双氯芬酸钠采取的新安全性措施

关于抗生素与钙离子拮抗剂联用存在致死风险的报道

## 国内安全信息

## 警惕别嘌醇引起的重症药疹

2013年10月18日,国家药品监督管理局发布第57期药品不良反应信息通报警惕别嘌醇片引起的重症药疹。

别嘌醇(Allopurinol)为次黄嘌呤的异构体,是黄嘌呤氧化酶(XO)的抑制剂,可阻止次黄嘌呤和黄嘌呤代谢为尿酸,从而减少尿酸的生成,是目前唯一能抑制尿酸合成的药物。临床主要用于:①原发性和继发性高尿酸血症,尤其是尿酸生成过多而引起的高尿酸血症;②反复发作或慢性痛风者;③痛风石;④尿酸性肾结石和(或)尿酸性肾病;⑤有肾功能不全的高尿酸血症。剂型为片剂。

2012年1月1日至12月31日,国家药品不良反应监测中心病例报告数据库共收到别嘌醇片不良反应/事件病例报告485例,严重不良反应/事件病例报告140例。严重不良反应/事件累及系统排名前三位的依次为:皮肤及其附件损害、胃肠道损害、全身性损害,三者合计占总例次的81.11%。

### 一、别嘌醇片的严重皮肤及其附件损害

别嘌醇片严重皮肤及其附件损害主要表现为重症药疹,如:剥脱性皮炎(24例)、重症多形红斑型药疹(6例)、中毒性表皮坏死松解症(1例)。

【典型病例1】患者,男,34岁,因“高尿酸血症”口服“别嘌醇片”0.2g,日3次。连续服用20天后,全身初见皮疹,类似麻疹,并开始发热38℃,后升高至40.7℃。患者在外院一直以“病毒疹”治疗,后出现全身皮肤脱落,尤以面部为重,并有红肿。

经检查发现患者谷丙转氨酶为285IU/L,肝功能异常,诊断为:剥脱性皮炎。停用“别嘌醇片”,予“葡萄糖酸钙注射液”、“地塞米松磷酸钠注射液”、“复方倍他米松注射液”抗过敏,“多烯磷脂酰胆碱胶囊”护肝治疗。7天后症状明显改善,14天后全身(特别面部)不再脱皮,红肿消退,皮肤仅有少许发红,体温恢复正常。

### 二、不合理用药问题

国家药品不良反应监测中心病例报告数据库病例报告分析显示,该产品存在临床不合理使用现象,而不合理用药增加了用药风险。不合理用药主要表现为:

#### 1、禁忌症用药

部分说明书中指出“对本品过敏、严重肝肾功能不全和明显血细胞低下者禁用。”数据分析显示,有“对本品过敏、严重肝肾功能不全的患者”使用别嘌醇片的病例。

【典型病例】患者,女性,75岁,有青霉素类、头孢类、磺胺类药物、抗痛风药过敏史。因“右肱骨外科颈骨折、高血压病、痛风性肾病”入院。入院后患者应用舒血宁注射液、参附注射液、依那普利片、仙灵骨葆胶囊等对症治疗。患者于10月17日开始口服别嘌醇片0.2g,日3次。10月18日开始出现红色斑疹,有痒感;予左西替利嗪片2.5mg,口服,日1次;地塞米松10mg,肌注,日2次以及炉甘石洗剂外用对症治疗。至10月20日,患者皮肤呈大片紫红色斑,其上出现大小不等松弛型水疱,以颈部皮肤和大腿内侧皮肤为著,尼氏征(+),伴

颜面部浮肿。口腔粘膜糜烂及眼睑粘膜浅表糜烂，有黄白色分泌物。全身皮肤有触痛感，体温在 38-39℃ 之间，伴胸闷、气紧，诊断为“中毒性表皮坏死松解症”。立即停用所有可疑药品，予地塞米松 10mg，静点，日 1 次；西米替丁 0.2g，静推，日 1 次；左西替利嗪片 5mg，口服，日 1 次；莫匹罗星软膏外涂以及生理盐水洗眼等。至 10 月 22 日患者诉皮肤痛感减轻。

**【典型病例 2】**患者，男，57 岁，10 月 20 日因“痛风”口服“别嘌醇”0.1g 日 1 次。11 月 9 日面部出现红斑肿胀，疼痛明显，皮疹逐渐增多，渐累及躯干及四肢；11 月 11 日开始皮疹迅速加剧，全身红肿，躯干部似烫伤样改变，自行停药；11 月 15 日出现发热，最高体温 38.5℃。11 月 18 日就诊，诊断“重症多形红斑型药疹”，予“地塞米松”10mg 静滴；11 月 19 日住院治疗。入院查体：面部、躯干及四肢见大小不等的红斑、肿胀；躯干部似烫伤样改变，丘疹，部分融合，未见水疱；口腔、外阴部粘膜糜烂、破溃。入院后予皮质激素静滴抗过敏，相应补钾补钙及保护胃黏膜等支持治疗。至 12 月 12 日，患者一般情况良好，体温正常，无不适主诉，四肢及面部皮疹已脱落，无痒感、痛感等不适，口腔外阴粘膜修复完整，予出院。

## 2、存在药物相互作用

老年人的基础疾病相对较多，从而联合用药、合并用药比率较高，发生药物相互作用的情况也较常见。从别嘌醇片病例分析中可以看出，别嘌醇片合并用药的现象较多。合并使用的药品主要有抗高血压药、血脂调节药、利尿药、降糖药、抗感染药物等，具体品种有秋水仙碱片、阿司匹林肠溶

片、吡嗪酰胺片、卡托普利片、辛伐他汀片等。其中还有一些病例使用了说明书明确提示与别嘌醇片存在相互作用的药物：如氨苄西林、华法林。

## 3、不适当的用药时机和用药剂量

(1) 在别嘌醇片药品说明书和 2010 年版《临床用药须知》均提示：①别嘌醇片不能控制痛风性关节炎的急性炎症症状，不能作为抗炎药使用。②必须在痛风性关节炎的急性炎症症状消失后（一般发作后两周左右）方开始应用。数据分析显示有部分病例报告中患者是在痛风性关节炎急性炎症发作期使用了别嘌醇片。

(2) 别嘌醇片说明书【注意事项】指出“有肾、肝功能损害者及老年人应谨慎用药，并应减少一日用量。”从死亡病例和严重病例分析中显示有些老年人并未减量使用药物。

## 三、相关建议

1、鉴于别嘌醇片的严重不良反应较多，除与药品本身特性有关外，还与多种因素如患者个体差异、超剂量使用、不当配伍用药、给药时机等有关，建议临床医生在使用别嘌醇片时，需注意剂量、特殊人群，避免超适应症用药，严禁禁忌证用药；过敏体质患者、高敏状态患者慎用；注意合并用药，防止发生药物相互作用；服用后，如果出现任何皮肤反应或其他超敏反应体征应当立即停药，及时到皮肤科诊治。

2、药品生产企业应修改完善药品说明书相关内容，加强药品上市后不良反应监测并积极开展质量和工艺方面的研究，同时做好别嘌醇片安全用药宣传和培训，指导临床合理用药，保障公众用药安全。

——全文见 CFDA 官方网站药品不良反应信息通报（第 57 期）2013 年 8 月 2 日发

## CFDA 关于修订舒血宁注射液说明书的通知

2013 年 11 月 4 日, CFDA 发布关于修订舒血宁注射液说明书的通知, 进一步完善了【不良反应】、【禁忌】、【注意事项】等相关内容, 并同时增加了警示语内容:

**一、增加警示语, 内容如下:**

**警示语:** 本品不良反应包括过敏性休克, 应在有抢救条件的医疗机构使用, 使用者应是具备治疗过敏性休克等严重过敏反应资质或接受过过敏性休克抢救培训的医师, 用药后出现过敏反应或其他严重不良反应须立即停药并及时救治。

**二、【不良反应】项应当包括:**

1. 过敏反应: 潮红、皮疹、瘙痒、荨麻疹、过敏性皮炎、血管神经性水肿、喉头水肿、呼吸困难、哮喘、憋气、心悸、紫绀、血压下降、过敏性休克等。

2. 全身性损害: 寒战、高热、发热、疼痛、多汗、过敏性紫癜、昏迷等。

3. 呼吸系统: 呼吸急促、咳嗽等。

4. 心脑血管系统: 心悸、胸闷、心率加快、血压升高等。与其他抗血小板或抗凝药合用时, 有颅内出血的病例报告。

5. 消化系统: 口干、食欲减退、恶心、呕吐、胃肠道不适、腹胀、腹痛、腹泻、便秘, 肝脏生化指标异常(如转氨酶上升)等, 有消化道出血病例报告。

6. 皮肤及其附件: 皮下出血点及瘀斑等。

7. 精神及神经系统: 头晕、头痛、抽搐、震颤、失眠等。

8. 其他: 静脉炎、眼内出血、血尿等。

**三、【禁忌】项应当包括:**

1. 对本品或含有银杏叶(银杏叶提取物)制剂及成份中所列辅料过敏或严重不良反应病史者禁用。2. 新生儿、婴幼儿禁用。

**四、【注意事项】项应当包括:**

1. 本品不良反应包括过敏性休克, 应在有抢救条件的医疗机构使用, 用药后出现过敏反应或其他严重不良反应须立即停药并及时救治。

2. 严格按照药品说明书规定的功能主治使用, 禁止超功能主治用药。

3. 严格掌握用法用量。按照药品说明书推荐剂量使用药品不超剂量和长期连续用药。

4. 本品保存不当可能影响产品质量, 应避免受冻和高温。用药前和配制后应认真检查本品及滴注液, 发现药液出现浑浊、沉淀、变色、结晶等药物性状改变以及瓶身有漏气、裂纹等现象时, 均不得使用。

5. 严禁混合配伍, 谨慎联合用药。本品应单独使用, 禁忌与其他药品混合配伍使用。如确需要联合使用其他药品时, 应谨慎考虑与本品的间隔时间、输液容器的清洗以及药物相互作用等问题。

6. 到目前为止, 已确认本品不能与氨茶碱、阿昔洛韦、注射用奥美拉唑钠配伍使用。

7. 用药前应仔细询问患者情况、用药史和过敏史。过敏体质者、心力衰竭者、严重心脏疾患者、肝肾功能异常患者、凝血机制或血小板功能障碍者、有出血倾向者、初次使用中药注射剂的患者应慎重使用, 如确需使用请遵医嘱, 并加强监测。

8. 不建议孕妇使用此药。目前尚无儿童应用本品的系统研究资料, 不建议儿童使用。老人、哺乳期妇女应慎重使用, 如确需使用, 应遵医嘱。特殊人群用药应加强监测。

9. 药品与稀释液配药后, 应坚持即配即用, 不宜长时间放置。静脉滴注时, 必须稀释以后使用。严格控制滴注速度和用药剂量。建议滴速小于 40 滴/分, 一般控制在 15~30 滴/分。首次用药, 宜选用小剂量, 慢速滴注。〔JP2〕用药过程中, 应密切观察用药反应, 特别是开始 30 分钟。发现异常, 立即停药, 采用积极救治措施, 救治患者。

10. 禁止使用静脉推注的方法给药。

11. 监测数据和文献显示, 银杏叶/银杏叶提取物制剂可引起出血不良反应, 建议凝血机制或血小板功能障碍者、有出血倾向者慎用; 本品与抗凝药或抗血小板药等可能增加出血风险的药物同时使用时应加强监测。

12. 监测数据显示, 有与本品有关的肝功能异常病例报告, 建议在临床使用过程中加强肝功能监测。

## 个案报告

## 案例一：雷贝拉唑钠肠溶片致肝损伤

## ✚ 病史简介

患者男，45岁，因反酸1个月、乏力5d，于2012年12月14日入院。患者1个月前无明显诱因出现反酸、嗝气、恶心、上腹部不适，呕吐1次，呕吐物为胃内容物。就诊于当地医院，上消化道造影示胃炎、胃扭转。诊断：2病？慢性胃炎。给予兰索拉唑30mg静脉滴注1次，患者症状减轻。后给予雷贝拉唑肠溶片10mg，1次/d口服。治疗期间患者反酸程度减轻。8d前，患者无明显诱因反酸、嗝气较前明显加重，伴有上腹部堵塞感，遂自行将雷贝拉唑肠溶片剂量改为20mg/1次/d，症状明显时再加服10mg。5d前，患者出现全身乏力，伴食欲减退、小便颜色深黄。当地医院实验室检查：丙氨酸转氨酶（ALT）193U/L，天冬氨酸转氨酶（AST）115U/L，碱性磷酸酶（ALP）179U/L， $\gamma$ -L谷氨酰转氨酶（ $\gamma$ -GT）558U/L，总胆红素（TBil）42.7 $\mu$ mol/L；甲、乙、丙、丁、戊型肝炎标志物均阴性。患者停用雷贝拉唑肠溶片，症状未见好转，遂来医院救治，患者既往无特殊病史，对青霉素过敏。

## ✚ 体格检查

体温36.5℃，脉搏80次/min，呼吸17次/min，血压120/80mmHg，全身检查未见异常。实验室检查：ALT401U/L，AST314U/L，ALP143U/L， $\gamma$ -GT359U/L，TBil22.7mmol/L。腹部超声检查未见异常。胃镜提示慢性浅表性胃炎。诊断：药物性肝损伤？慢性胃炎。

## ✚ 治疗过程

给予异甘草酸镁150mg，谷胱甘肽2.4g，1次/d静脉滴注；磷酸铝混悬凝胶20g，2次/d口服，1周后复查。ALT40U/L，AST15U/L患者出院。

## ✚ 药物分析

本例患者服用常规剂量雷贝拉唑肠溶片3周后因反酸加重自行加倍服药，3d后出现全身乏力，伴食欲减退、小便颜色深黄，实验室检查提示肝损伤，停用该药并给予保肝治疗后肝功能恢复正常，考虑肝损伤系该药所致。

雷贝拉唑钠是第2代质子泵抑制剂，临床用于治疗消化性溃疡、反流性食管炎、胃泌素瘤等疾病。雷贝拉唑钠致肝损伤已有报道。谭曼红等报道1例77岁因反流性食管炎服用雷贝拉唑后出现药物介导的自身免疫性肝炎。Aktas等报道1例46岁男性非糜烂性胃食管反流病患者服用雷贝拉唑后出现胆汁淤积性肝损伤。

## ✚ 结论

本例患者未按医嘱服用雷贝拉唑钠肠溶片，导致药物代谢产物体内蓄积过多，大大增加了肝损伤风险。另外患者对青霉素过敏，也不除外特异质诱发不良反应。提醒患者要按医嘱正确的使用药物，提高用药依从性。

## 个案报告

### 仙灵骨葆胶囊致全身皮疹

#### 病史简介

患者女，36 岁，因小腿摔伤 0.5h，于 2012 年 7 月 21 日急诊入院。既往史：右踝骨骨折术后 2 年。无其他病史，无药物、食物过敏史。

#### 体格检查：

体温 36.5℃、脉搏 76 次/min，呼吸 20 次/min，血压 125/70mmHg（1mmHg=1.33kPa）。心、肺、腹检查未见异常。伤处检查：左小腿远端内侧有一横行伤口，长约 6cm，深及胫骨内侧面，骨面不平整；伤口流血，污染严重。左下肢 X 线片：左胫骨下段部分骨皮质不连续，余未见明显异常。诊断：左胫骨下端开放性骨缺损。予已清创缝合，左下肢石膏外固定；头孢西丁 2.0g+0.9%氯化钠注射液 100ml，2 次/d 静脉滴注；骨科 II 级护理。未出现异常情况。7 月 28 日，患者神志清楚，无发热，伤口无明显红肿，无疼痛，遵医嘱带药（仙灵骨葆胶囊 1.5g，2 次/d 口服）出院。

#### 不良反应经过

出院当日约 9:30，患者首次服用仙灵骨葆胶囊，约 5h 后发觉双腿膝关节处出现少许红色小丘疹。未引起重视，继续服药，随后红色丘疹扩散至四肢、躯干、颈部及面部。次日晨，红色丘疹遍及全身，无瘙痒及其他不适，再次来院就诊。

#### 讨论

本例患者初次服用仙灵骨葆胶囊约 5h 局部皮肤出现红色丘疹，当日继续服药，丘疹扩散至全身。停药并接受过敏治疗，皮疹消失。因患者无其他合并用药，考虑皮疹为仙灵骨葆胶囊所致。仙灵骨葆胶囊是以补肾中药淫羊藿为主要的中成药，具有增加整体骨量、骨矿物质含量和骨有机成分含量的作用，临床主要用于促进骨折愈合、改善骨质疏松症状。关于该药所致不良反应的报道多为消化系统损害，主要表现为腹痛、恶心、胃脘不适、食欲减退、便秘、口干、咽痛等，也有致肝功能异常的报道，致过敏反应罕有报道。仙灵骨葆胶囊致过敏反映的机制尚不清楚，很可能与所含成分丹参与有关。曾有报道，丹参及其制剂的不良反映以皮肤瘙痒、红色丘疹最为常见。

---药物不良反应杂志 2013 年 10 月第 15 卷第 5 期

## 国外安全用药信息

### 法国通告对双氯芬酸钠采取的新安全性措施

2013 年 8 月，根据欧洲药品管理局（EMA）的评估决定，法国药品及医疗保健品安全局（ANSM）发布了致医疗卫生人员的一封信，通告对全身用双氯芬酸采取的新的安全措施，包括新禁忌症和警告。

虽然双氯芬酸钠的获益大于风险，但有数据表明，动脉血栓形成风险的增加与使用双氯芬酸钠治疗有关，这与在使用选择性 COX-2 抑制剂（昔布类药物）进行治疗中观察到的情况类似。

禁止对确诊为充血性心力衰竭（NYHA 分级 II-IV 期）、缺血性心脏病、外周动脉疾病和/或脑血管疾病的患者应用双氯芬酸钠。应对患有上述禁忌症的治疗予以重新评估。

仅在对具有心血管风险因素（如高血压、高血脂、糖尿病、吸烟）的患者进行仔细充分评估后，才能对其开始双氯芬酸治疗。

应使用可以在最短时间内控制患者症状的双氯芬酸的最低有效剂量。

双氯芬酸是一种通常用于缓解疼痛和炎症的非甾体抗炎药。2012 年欧盟人用药品委员会评估了所有与非选择性非甾体抗炎药心血管不良反应风险（心肌梗死或中风）有关的最新数据。委员会最终得出结论认为，这些数据证实了上述药物的此类已知的不良反应风险。另外，研究也显示应用双氯芬酸时出现心血管不良反应风险略有增加，这同应用 COX-2 抑制剂治疗时观察到的情况类似。由于这一结论引发了人们对使用双氯芬酸安全性的担忧，欧盟药物警戒风险评估委员会于 2012 年 10 月针对双氯芬酸的心血管安全性开展了一项广泛而深入的研究。

在对非甾体抗炎药和双氯芬酸相关风险进行分析时，血红素研究发挥了重要作用。特别参考在欧盟委员会第七框架计划的健康背景下建立并实施的独立项目 SOS-----非甾体抗炎药安全性。一些其他的研究小组也研究了非甾体抗炎药的心血管耐受性，特别值得一提的是“罗非昔布和传统非甾体抗炎药”工作小组（CNT），他们向欧洲药品管理局提供了 600 多个随机临床试验的大型荟萃分析结果，这些结果被收录至欧盟药物警戒风险评估委员会针对双氯芬酸所作的评估报告中。这一工作小组的研究表明，接受双氯芬酸治疗一年的每 1000 名患者中，发生主要血管事件（major vascular events）患者数较接受安慰剂治疗的患者多 3 名。

在充分考虑所有现有信息的基础上，欧盟药物警戒风险评估委员会正式了欧盟人用药品委员会之前的评估结论，认为双氯芬酸具有良好的获益/风险比，尽管如此，考虑到同双氯芬酸有关的动脉血栓形成的风险增加，切此现象同选择性 COX-2 抑制剂中观察到的情况类似，建议参考已经针对 COX-2 抑制剂采取的措施，在双氯芬酸的产品特征概要（SPC）中加入新的禁忌症，从而将心血管疾病发生风险降至最低。

参考信息：1、Voir [www.sos-nsaids-projet.org](http://www.sos-nsaids-projet.org)

2、Voir <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736>

(13) 60900-9/abstract

## 国外安全用药信息

### 关于抗生素与钙离子拮抗剂联用存在致死风险的报道

亚特兰大——根据一项新的调查显示: 抗生素与钙离子拮抗剂联用存在致死风险的报道会增加住院的急性肾损伤, 低血压, 和死亡。这与正在服用抗高血压钙通道阻滞剂的患者开克拉霉素抗生素处方药有关。尽管药物相互作用中有严重的警告, 但是联合应用这两类药仍是一种常规做法。

有数据表明, 克拉霉素主要由肝细胞色素 P450 3A (CYP3A) 同功酶代谢, 这是决定许多药物相互作用的重要机制。该机制下, 与克拉霉素同时使用的其它药物的代谢受到抑制, 从而其血清中的药物浓度升高。这种酶可以代谢钙通道阻滞剂, 以往研究显示抗生素可以使钙通道阻滞剂中的血液浓度猛增至 500%。

美国食品药品监督管理局警告说“同时服用克拉霉素和 CYP3A4 酶作用物的患者显示出严重的不良反应, 包括 CYP3A4 (例如戊脉安、氨氯地平、地尔硫卓) 代谢钙通道阻滞剂引起的的低血压。”

药物间的相互作用往往为医生所忽略, 医疗工作者应该知道这个风险的报道, 了解药物安全信息, 这样有助于提高我们的认识, 注意药物之间相互作用, 合理用药, 避免药物不良反应发生。

信息来源:

<http://www.medscape.com/viewarticle/814306>

