

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
兰州大学第一医院

第 1 页

2014 年 01 月 总第 9 期



特别关注

2014 年 1 月 14 日，美国药品监管机构发布信息，建议停止处方和调剂单剂量含对乙酰氨基酚超过 325mg 的处方药。不少公众担心部分感冒药中单剂量含对乙酰氨基酚超过 325mg 还能否继续使用。为指导公众安全使用感冒药，国家食品药品监督管理总局提示：

美国药品监管机构的相关要求并非针对感冒药，而是限制处方药中对乙酰氨基酚的量。这些处方药为对乙酰氨基酚与阿片类镇痛药或镇静催眠药的复方制剂，主要用于中重度疼痛的治疗。服用过量的对乙酰氨基酚可能导致严重的肝损伤，FDA 采取上述措施的目的是帮助消费者避免这一风险。因感冒药服用时间较短，因此这一控制措施并不包括作为非处方药的含对乙酰氨基酚感冒药。美国药品监管机构同时强调对乙酰氨基酚每日用量不超过 4g。

肝损伤是对乙酰氨基酚的已知不良反应，过量使用、长期用药和用药期间饮酒会增加其肝损伤风险。国家药品不良反应监测中心日常监测未发现使用含对乙酰氨基酚药品存在导致严重肝损伤的突出风险。

国家食品药品监督管理总局提醒公众，仔细阅读药品说明书，按规定的用法用量服用感冒药，不要同时服用多种含对乙酰氨基酚的药品，用药期间不要饮酒。



时讯速递

国家食品药品监督管理总局召开 《药品管理法》修订课题报告会

2014 年 1 月 21 日，国家食品药品监督管理总局在京召开《药品管理法》修订课题报告会。总局有关司局和直属单位的主要负责同志以及修订工作小组成员近 30 人参加了会议。

报告会上，中国药科大学、中国人民大学法学院、非处方药物协会、上海市食品药品监督管理局、江苏省食品药品监督管理局、国家中药品种保护审评委员会办公室、国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心和稽查局分别就新药临床试验申请制度、药品管理法与侵权责任法的衔接、新形势下药品分类管理、GMP 制度改革、药品上市许可人制度、药品生产企业风险等级评估、中药品种保护、假劣药定义、假劣药品处罚以外其他违法行为处罚、药品零售连锁企业监管等 10 个方面的课题研究成果进行了汇报。报告会还邀请有关人员介绍了日本药事法修改情况。

报告会气氛热烈，与会专家对于国家食品药品监督管理总局在《药品管理法》修订过程中，充分听取各方专家意见和建议给予了积极评价。



内容提要

※ 国内安全用药信息

国家食品药品监管总局提醒关注头孢唑林注射剂严重不良反应

※ 个案报道

1 例甲硝唑引发的中性粒细胞降低
哌拉西林他唑巴坦致骨髓抑制和肝功能障碍
泛影葡胺致肾移植术后患者急性喉头水肿

※ 国外安全用药信息

卡培他滨可能引起致命的皮肤毒副反应
FDA 对磷酸钠制剂治疗便秘的安全性发出警告



个案报告

案例一：1例甲硝唑引发的中性粒细胞降低

●病史简介

患者，女，65岁，54 kg，于2013年10月5日因“长期咳嗽咳痰，加重气短1月”入院。入院诊断：慢性阻塞性肺部疾病急性加重。既往有甲状腺功能低下（长期服用左甲状腺素钠片（优甲乐）50 μg，qd）及20年肺结核病史（已治愈）。无药物及食物过敏史。入院时患者神志清、胃纳差、喘息、咳嗽咳痰、痰少呈白色粘痰。查体：体温36.5℃，脉搏67次·min⁻¹，呼吸22次·min⁻¹，血压125/62 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）。痰培养结果：草绿色链球菌、奈瑟氏菌生长。其余相关检查未见明显异常。

●药物分析

患者入院后，于10月5日~8日给予左氧氟沙星氯化钠注射液0.6g，ivgtt，qd；10月9日~11日给予两种抗生素：依替米星氯化钠注射液0.2g，ivgtt，qd与注射用头孢唑肟钠1.0g，ivgtt，Q12h；。患者经抗感染治疗后，咳嗽及气短较前明显减轻，痰量略少。患者于10月11日上午出现腹痛并水样便腹泻（当日腹泻13次），伴有头痛、心慌。实验室查血常规显示：WBC 6.75×10⁹/L，N 79.9%，GRA 5.39×10⁹/L。粪便细菌涂片：中等量G⁺球菌，大量G⁻杆菌、G⁺杆菌及少量真菌孢子，球菌/杆菌为3:7。临床诊断：抗生素相关性腹泻。12日停用所有抗生素，并给予甲硝唑（××药业集团股份有限公司，批号：130101，0.2g×21片）0.6g，po，tid，以及复合乳酸菌胶囊0.6g，po，tid。患者服药后，腹泻症状明显缓解。

12日下午患者出现发热，并伴有恶心、食欲不振。查体：体温39.2℃，脉搏98次·min⁻¹，呼吸24次·min⁻¹，血压105/69 mmHg。13日血常规显示：WBC 2.88×10⁹/L，N 37.6%，GRA 1.08×10⁹/L。考虑患者出现的中性粒细胞降低可能由甲硝唑引起，13日晚停用甲硝唑后，发热、恶心、食欲不振症状先后消失。14日查体：体温36.7℃，脉搏75次·min⁻¹，呼吸19次·min⁻¹，

血压101/64 mmHg。16日查外周血质量：N: 61.0%。患者于10月16日出院。一周后电话随访，其门诊复查血常规显示：WBC 6.31×10⁹/L，N 62.9%，GRA 5.77×10⁹/L，各项指标与体征均恢复正常。

●结论

甲硝唑疗效较高、价格便宜，已成为治疗抗生素相关性腹泻的首选用药^[3]。在治疗患者的抗生素相关性腹泻时，同时服用左甲状腺素钠片、甲硝唑片、复合乳酸菌胶囊三种药物。当日出现：发热、恶心、食欲不振症状，白细胞及中性粒细胞计数降低的不良反应。次日停用甲硝唑而其余两种药物仍然继续服用，患者发热、恶心、食欲不振症状自行消失。出院前实验室检查中性粒细胞数量恢复。初步怀疑患者中性粒细胞降低等不良反应的发生与甲硝唑有关。

经查阅国内外数据库，并无关于左甲状腺钠、甲硝唑、复合乳酸菌之间合用而发生相互作用的报道。国外曾有应用甲硝唑治疗引起粒细胞减少的报道。国内少见甲硝唑引起粒细胞减少的相关报道，同时国内现有甲硝唑药品说明书及相关用药指南中，未见关于使用甲硝唑引起中性粒细胞降低的说明。

同时，根据药物不良反应Naranjo概率量表（表1）对其评分，评分为6分（表2），结合甲硝唑不良反应的相关报道，考虑该患者中性粒细胞的降低与甲硝唑有关。

目前，关于甲硝唑引起中性粒细胞减少的机制还未明确，可能与免疫介导有关^[9]。甲硝唑以半抗原的形式与体内蛋白结合形成抗原，从而诱导机体产生抗中性粒细胞的抗体，继而发生免疫反应，起到降低中性粒细胞数量的作用。亦可能与药物的直接毒性有关。甲硝唑可能对某些特异性人群中的骨髓前体细胞的分化起到抑制作用，而减少中性粒细胞的产生或者直接杀伤中性粒细胞。相关机制还有待研究。



临床安全用药信息

第 4 页

2014 年 01 月

总第 9 期

个
案
报
告

案例一：1 例甲硝唑引发的中性粒细胞降低

表 1 药物不良反应 Naranjo 概率量表

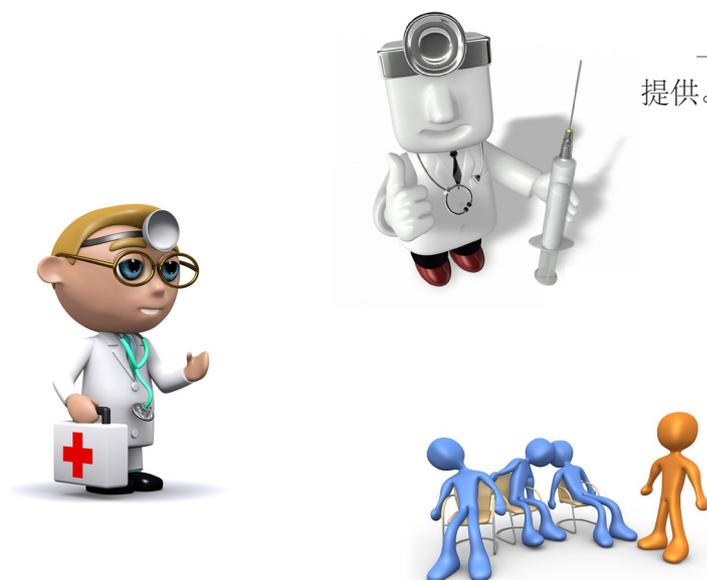
需要回答的问题	是	否	未知
1、对于本反应是否已有结论性的报告；	+1	0	0
2、本反应是否发生于可疑药物用药后；	+2	-1	0
3、停药后或应用特异性拮抗药后反应是否减轻；	+1	0	0
4、重新用药后该反应是否又重新出现；	+2	-1	0
5、是否有引起该反应的其他原因；	-1	+2	0
6、应用安慰剂后该反应是否出现；	-1	+1	0
7、血药浓度是否达到中毒浓度；	+1	0	0
8、增加或减少药物剂量不良反应是否随之增强或减弱；	+1	0	0
9、患者既往应用同样或类似药物是否出现过类似反应；	+1	0	0
10、不良反应是否有客观依据证实；	+1	0	0

注：肯定相关：总分值 ≥ 9 分；很肯相关：总分值 5 ~ 8 分；可能相关：总分值 1 ~ 4 分；可疑的：总分值 ≤ 0 。

表 2 甲硝唑引起中性粒细胞降低的诺氏评分结果

相 关 问 题	得分情况		
	是	否	未知
1	+1		
2	+2		
3	+1		
4			0
5		+2	
6			0
7			0
8			0
9			0
10			0
总分值			6 分

—案例一内容均由兰州大学第一医院闵光宁提供。



临床安全用药信息

第 5 页

2014 年 01 月

总第 9 期

个案
报告

案例二：哌拉西林他唑巴坦致骨髓抑制和肝功能障碍

● 病史简介

患者，男，42岁，颅脑手术后9天并发颅内感染。当时，外周血象显示：白细胞（WBC）计数 $12.33 \times 10^9 / L$ ，血小板 $223 \times 10^9 / L$ ，中性粒细胞 $8.80 \times 10^9 / L$ 、百分比 71.4%，血红蛋白 133.0g/L，天冬氨酸转氨酶（AST）12 IU/L，丙氨酸氨基转移酶（ALT）20 IU/L，肾功能正常。脑脊液（CSF）检查：白细胞 $950 \times 10^6 / L$ ，中性粒细胞的 $665 \times 10^6 / L$ 、百分比 70.0%，蛋白质 2.0g/L，葡萄糖 0.59 mmol/L，氯离子 106.3 mmol/L。体温为 38.9℃。

● 治疗过程及不良反应经过

因脑脊液和血液培养病原学结果均为阴性，所以给予经验性哌拉西林他唑巴坦 4.0/0.5 givgtt q8h 的治疗，外周血、CSF 白细胞计数和体温在显著下降，然而，在第 14 天，病人出现高热达 39.2℃。此时外周血常规正常，脑脊液检查结果如下：WBC $18 \times 10^6 / L$ ，蛋白质 0.9g/L，葡萄糖 2.28 mmol/L，和氯化物 118.2 mmol/L，血液和脑脊液样本进行培养。第 15 天，体温进一步升高至 40.2℃，伴寒战，胸部和背部出现皮疹，除此之外无任何不适，因此上述症状怀疑为上呼吸道病毒性感染。第 17 天，在输液过程中出现胸部刺痛和颈部皮疹，与此同时，实验室分析显示严重骨髓抑制，达到最低白细胞 $1.00 \times 10^9 / L$ ，中性粒细胞 $0.21 \times 10^9 / L$ ，血小板 $34 \times 10^9 / L$ ，血红蛋白 130.0g/L；也出现肝功能异常（ALT 450 IU/L 和 AST 594 IU/L）；肾功能和体温正常及培养均为阴性。

在这时，TZP（哌拉西林他唑巴坦）被怀疑为引起粒细胞缺乏症，血小板减少，肝功能异常最有可能的原因，因此停用 TZP，调整治疗方案为头孢他啶联合阿米卡星抗感染，同时增加改善肝功能的治疗。TZP 停用 4 天后，血细胞计数恢复到正常水平，WBC $6.02 \times 10^9 / L$ ，嗜中性粒细胞 $2.00 \times 10^9 / L$ ，和血小板 $169 \times 10^9 / L$ （图 1A）。6 天后，实验室分析表明肝功能已逐渐恢复：

ALT 163 IU/L 和 AST 35 IU/L。10 天后，停止抗感染治疗患者出院，出院后 2 周，随访结果显示肝功能各项指标均正常：ALT 40 IU/L 和 AST 23 IU/L（图 1B）。

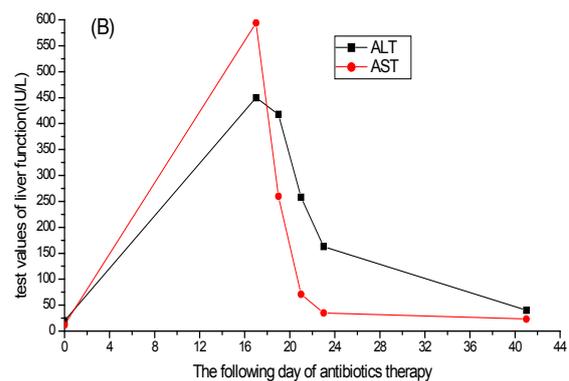
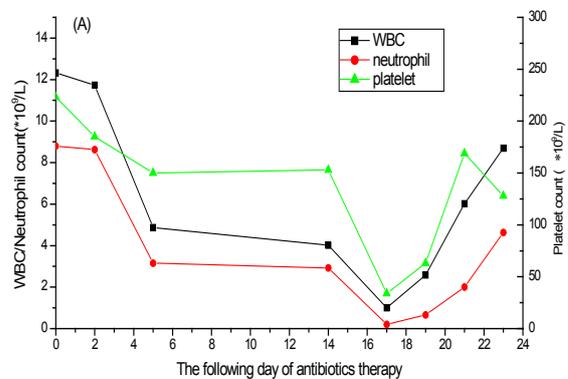


Fig 1. On day 17 of piperacillin/tazobactam (TZP) treatment, bone marrow suppression and hepatic dysfunction occurred, TZP was discontinued, and anti-infection treatment with ceftazidime plus amikacin was replaced. (A) showed the blood cell counts promptly returned to normal levels, (B) showed the liver function gradually returned to normal levels.



临床安全用药信息

第 6 页

2014 年 01 月

总第 9 期

个
案
报
告

案例二：哌拉西林他唑巴坦致 骨髓抑制和肝功能障碍

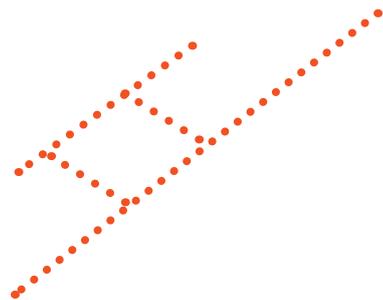
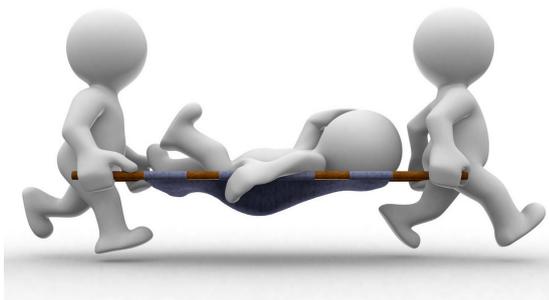
● 讨论

虽然所有培养结果是阴性的，依据院内感染的细菌流行病学，TZP 是经验性治疗术后颅内感染常选择的药物之一。在第 14 天，患者体温最高为 39.2 ℃ 及第 15 天 40.2 ℃，因颅内感染仍然在控制之下，外周也没有细菌感染的指证，所以临床医生考虑发热为呼吸道病毒感染所致。在第 17 天，出现了皮肤反应及粒细胞缺乏症，血小板减少症，以及肝功能障碍，考虑与 TZP 的不良反 应相关，因此停用 TZP，随着 TZP 治疗的停止，病人的不适感消失，停用后 4 天，总血细胞计数恢复到正常水平，肝功能逐渐恢复。基于上述事件和患者无血液系统疾病和肝脏疾病病史，我们有理由认为患者的骨髓抑制和肝功能障碍均与 TZP 相关。

Scheetz 等研究显示，在 13,816 患者参加的非中性粒细胞减少发热的研究中，哌拉西林引起的白细胞减少是罕见的，发生率为 0.04 %。Peralta 等研究结果表明 TZP 治疗骨相关的感染 10 天后中性粒细胞减少的发生率为 34 %，且 TZP 诱发的中性粒细胞减少和累积剂量（204-612 克）和持续时间治疗（18-51 日）相关。另有研究表明发热或皮疹可能先于中性粒细胞减少，应视为警告标志。另一项研究表明骨髓抑制通常是可逆的，其机制可能与对骨髓直接毒性相关。

总之，骨髓抑制和肝功能异常是 TZP 罕见的严重不良反应，临床中使用 TZP 超过 2 周或达到较高的累积剂量可能会导致骨髓抑制，所以应进行血液学参数的监测；另外，特别是延长 TZP 治疗疗程时，临床也应监测肝功能。

— 全文由兰大一院何忠芳发表于 Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 2013, 45(11):885-887.



临床安全用药信息

第 7 页

2014 年 01 月

总第 9 期

个案 报告

案例三：泛影葡胺致肾移植术后患者急性喉头水肿

● 病史简介

患者男，29 岁，因肾移植术后 4 年余，发热、咳嗽 1 d，于 2012 年 12 月 24 日入院。4 年前，患者因 IgA 肾病发展为尿毒症，于本院行同种异体肾移植术，术后恢复良好，出院时血清肌酐 $62 \mu\text{mol/L}$ 。术后治疗方案为他克莫司 (2.5 mg, 2 次/d) + 麦考酚吗乙酯 (750 mg, 2 次/d) + 泼尼松 (15 mg, 1 次/d)。出院后曾多次出现肺部或泌尿系统感染、急性排斥反应，期间血清肌酐水平无明显变化。入院前 1 d，患者无诱因出现咳嗽、咯白色粘痰，体温升高，最高达 39.1°C 。既往有酒精过敏史，无其他药物或食物过敏史。本次入院前患者用药方案为他克莫司 (1.5 mg, 2 次/d) + 麦考酚吗乙酯 (500 mg, 2 次/d) + 泼尼松 (5 mg, 1 次/d)。

入院体格检查：体温 38.5°C ，心率 70/min，呼吸 16/min，血压 140/95 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。双肺可闻及散在湿啰音，移植肾区轻度压痛，其余无明显异常。实验室检查：外周血白细胞计数 $28.9 \times 10^9/\text{L}$ ，中性粒细胞 0.94，红细胞计数 $3.6 \times 10^{12}/\text{L}$ ；血清肌酐 $190 \mu\text{mol/L}$ 。胸部 CT 检查见左肺及右上肺小斑片影，提示肺炎可能。

● 药物分析

停用麦考酚吗乙酯和泼尼松，他克莫司减量至 1 mg, 2 次/d，并应用丹参酮 IIA 磺酸钠 (20 mg, 1 次/d) 改善肾脏微循环。同时，在明确病原体后针对性给予米卡芬净钠注射液 (100 mg, 1 次/d) 及注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 (3g, 1 次/8 h) 静脉滴注，将患者体温控制于 $36.7 \sim 37.8^\circ\text{C}$ 。为进一步了解移植肾情况，于入院后第 8 天晚 21:00 行移植肾脏增强 CT 检查，造影剂为泛影葡胺注射液 20 ml (12 g)。检查前常规泛影葡胺皮肤试验呈阴性，检查过程中患者无不适。次日 9:00，患者诉颈部不适，咽部黏稠分泌物增多。当时检查，体温 38.6°C ，心率 85 次/min，血压 145/90 mm Hg，颈部轻度肿大。未予特殊处理，嘱患者家属及责任护士继续观察。当晚 17:00，患者诉颈部

患者诉颈部不适症状逐渐加重，出现呼吸困难、胸闷、烦躁、口角流涎、吞咽困难、声音嘶哑等症状。体格检查：颈部明显肿大、增粗，以下颌部为主，全身轻度水肿，心率 90 次/min，血压 135/90 mm Hg。立即给予吸氧、心电监护、半卧位等处理，并请耳鼻喉科会诊。会诊考虑为泛影葡胺所致急性喉头水肿，即刻静脉注射地塞米松磷酸钠注射液 10 mg、雾化吸入布地奈德混悬液 1 mg，并于床旁放置气管切开包备急救。约 4h 后，患者呼吸困难明显缓解，胸闷减轻，可自主发声。体格检查：肿大颈部外观无明显变化，体温 38.2°C ，心率 80 次/min，血压 135/88 mm Hg。入院第 10 天，患者症状好转，颈部肿大明显消退，全身水肿减轻，发声轻度嘶哑，遂继续给予抗过敏治疗。入院第 11 天，患者症状基本消失，颈部外观恢复正常，全身凹陷性水肿消失，体温 37.7°C ，心率 75 次/min，血压 140/96 mm Hg，未再出现上述症状。其后遵照过敏前用药方案继续抗感染、改善微循环治疗，患者体温降至 $36.5 \sim 36.8^\circ\text{C}$ ，心率 69 ~ 75 次/min，外周血白细胞计数 $12.3 \times 10^9/\text{L}$ ，中性粒细胞 0.73，血清肌酐 $69 \mu\text{mol/L}$ ；肺部 CT 检查见双肺感染灶已吸收，双肺少许纤维条索影，提示肺炎痊愈。患者于 2013 年 2 月 3 日出院。

● 结论

本例提示，对肾功能不全尤其是肾移植术后患者，应用造影剂时要提高警惕，除了严格掌握适应证、用药前进行规范的碘过敏试验外，还应询问患者有无过敏史。对于既往患有哮喘的患者或存在食品、药品、造影剂等轻度过敏史的患者，应根据美国造影剂指南推荐标准方案，于造影前 13、7 及 1 h 各予泼尼松 50 mg 口服，并在注射造影剂前 1 h 肌内注射苯海拉明 50 mg；或于造影前 6 及 2 h 静脉注射琥珀酸氢化可的松 200 mg/次，造影前 1 h 静脉注射苯海拉明 50 mg。需要注意的是，碘造影剂皮肤过敏试验并非金标准，即使结果阴性仍有发生过敏反应的可能。

—摘自药物不良反应杂志 2013,15(6):359-360.



临床安全用药信息

第 8 页

2014 年 01 月

总第 9 期

国外安全
用药信息

卡培他滨可能引起 致命的皮肤毒性作用

用于治疗乳腺癌和结直肠癌的口服药物卡培他滨（希罗达），被发现可能存在潜在致命的皮肤毒副作用。

药物制药公司在 2013 年 12 月 3 日公布的从加拿大卫生部得到的咨询报告中称已观察到使用卡培他滨的患者可能会出现严重皮肤反应。

在一份给医务人员的信函中，加拿大卫生部称“在一些使用了卡培他滨的案例中出现了非常罕见的严重的皮肤反应如 Stevens-Johnson 综合征 (SJS)、中毒性表皮坏死松解症 (TEN)”。

这种严重皮肤反应的相关症状与体征包括流感样症状、发热、皮肤瘙痒、红色或紫色皮疹和水疱，最终导致皮肤脱落。其他可能的症状有口腔溃疡、眼睛灼痛、瘙痒等。药物制造商提出使用该药物的患者若出现上述症状时应及时与医务人员联系。

卡培他滨被批准在美国用于治疗转移性结直肠癌和乳腺癌的治疗。其仿制品（梯瓦制药）也于九月获得美国食品和药物管理局（FDA）批准。

卡培他滨目前带有一项黑框警告用于提醒医务人员和患者重视：即对于正在服用抗凝药（如华法林）的患者，卡培他滨可增加这些药物的作用，进而导致严重的不良反应。FDA 已报道的卡培他滨的不良反应有腹泻，呕吐，恶心，口腔溃疡，手足综合征，发热，感染。

一来源于：<http://www.medscape.com/viewarticle/815314>。

国外安全
用药信息

FDA 对磷酸钠制剂治疗 便秘的安全性发出警告

美国 FDA 发出警告称超剂量使用非处方药物磷酸钠制剂治疗便秘可能会产生严重损害。

2014 年 1 月 8 日发布的一份声明中称 24 小时内使用超过常规一次剂量的磷酸钠制剂可能会导致对肾脏和心脏罕见却比较严重的损害，甚至会导致患者死亡。

FDA 称已经意识到关于超推荐剂量服用非处方药物磷酸钠制剂会导致严重脱水和血清电解质水平的改变，已有对人体器官（如肾脏、心脏）产生严重影响的报道，报道称有些案例甚至导致患者死亡。FDA 提到最主要的电解质紊乱是指高磷血症、低钙血症和低钠血症。

此问题是在对某机构的不良事件报告系统数据库和医学文献的一次回顾性调查中发现的。调查发现 54 个案例中患者以口服或直肠给药的方式使用了非处方药物磷酸钠来治疗便秘后出现了严重不良事件，其中包括 25 名成人及 29 名儿童。

根据相关报道分析，多数磷酸钠制剂严重损伤案例中使用的单次剂量高于推荐剂量或一日内多次使用药物。

谨慎使用须知

使用推荐剂量的非处方药物磷酸钠产生严重损伤的高风险人群：包括儿童、年龄大于 55 岁的老年人、处于脱水状态的患者、有肾脏疾病的患者以及正在服用可能导致肾损药物的患者。

这些药物包括利尿脱水剂、用于治疗高血压的血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂、以及非甾体抗炎药，如阿司匹林、布洛芬和萘普生。非处方磷酸钠制剂包括口服制剂及直肠给药的制剂。

FDA 建议使用磷酸钠制剂前应认真阅读药品说明书，根据推荐剂量使用，不要超说明书使用。医师在权衡利弊前，尽量不要给 5 岁以下儿童口服磷酸钠制剂，对 2 岁以下儿童不应经直肠途径应用这类制剂。

《Medscape Medical News》报道中提到 FDA 之前已警告：口服超剂量磷酸钠制剂在肠镜检查前进行肠道清洁有引起肾损害的风险。

一全文链接地址：<http://www.medscape.com/viewarticle/818859>。

