

# 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

山西医科大学第二医院

第 1 页

2014 年 12 月 总第 14 期

### 特别关注

加拿大卫生部在 2014 年 7 月发布的第 3 期《药品不良反应通讯》中提示了羟化氯喹引起的低血糖风险。已知羟化氯喹可能增强抗糖尿病药物的降血糖作用。截至 2013 年 12 月 31 日,加拿大

卫生部收到 2 例疑似与羟化氯喹相关的低血糖症报告。这 2 例报告均描述羟化氯喹在联合使用胰岛素或二甲双胍的情况下出现低血糖反应。

但是,在文献中也曾经有在未联合使用降血糖药的情况下出现涉及羟化氯喹的低血糖症。鉴于此,有强烈证据支持羟化氯喹的使用与低血糖症之间存在因果关系,

包括涉及意识丧失和住院治疗的严重病例。

医疗保健人员应当了解在伴随使用或未伴随使用抗糖尿病药物的情况下低血糖症与羟化氯喹之间的关系。羟化氯喹的加拿大产品专论已在“警告与注意事项”中包括了低血糖症的风险。

——药物警戒快讯 第 9 期(总第 137 期)

2014.10.22 发布

### 本期内容提要

#### 国内安全信息

国家药物滥用监测报告(2013 年度)发布  
关注口服何首乌及其成方制剂引起的肝损伤风险

#### 个案报道

长期服用阿托伐他汀引起患者多脏器严重损害报告  
替考拉宁致皮疹的过敏反应一例

#### 国外安全信息

加拿大警示与顺铂相关的主动脉血栓形成的风险  
欧盟限制溴隐亭在抑制产后泌乳中的应用

### 时讯速递

近日,食品药品监管总局发布了关于实施《中国药典》2010 年版第三增补本的公告(2014 年第 53 号),《中国药典》2010 年版第三增补本(以下简称第三增补本)将于 2015 年 2 月 1 日起施行。为便于公众了解和查询本次发布的药典标准,公告首次以附件形式公布了增补本目录。第三增补本共收载标准 215 个,其中一部收载 87 个(新增 60 个,修订 27 个),二部收载 127 个(新增 65 个,修订 62 个),三部新增 1 个。第三增补本在检测技术、杂质控制等方面均有了较大提升,其发布对进一步提高药品监管水平,保障药品安全有效具有积极意义。

——国家食品药品监督管理局

www.sfda.gov.cn/WS01/CL0051/

2014.11.21

## 国内安全信息

### (一)

## 国家药物滥用监测报告(2013年度)发布

药物滥用是当今世界存在的严重公共卫生和社会问题之一,已成为威胁人类健康、社会安定和经济发展的全球性问题。药物滥用监测是用流行病学的方法,系统收集药物滥用及其影响因素的资料,研究分析药物滥用分布特征及变化规律,预测流行趋势,评估药物滥用风险,为国家有关部门掌握情况、预判形势,制定科学的禁毒和特殊药品管理政策提供基础数据。借鉴国际先进经验和做法,我国于 1988 年启动药物滥用监测工作。此项工作由国家食品药品监管总局负责组织,国家药物滥用监测中心负责具体工作实施和对省级监测机构的指导,全国 31 个省(区、市)成立了药物滥用监测机构。此项工作得到公安、卫生、司法等部门的支持配合。

日前,国家食品药品监督管理总局、国家禁毒委员会办公室联合发布《国家药物滥用监测年度报告(2013 年)》。2013 年度全国药物滥用监测系统共采集 31 个省(区、市)的药物滥用监测调查表 20.3 万份,主要监测对象为强制隔离戒毒机构、自愿戒毒机构、社区药物维持治疗机构、拘留所等禁毒执法机构收治/收戒的药物滥用者。结合近年来我

国药物滥用的流行趋势,2013 年重点加大了对拘留所等禁毒执法机构的监测力度。年度报告针对 2013 年度我国药物滥用监测总体情况进行分析,重点描述海洛因、合成毒品、医疗用药品以及新发生药物滥用者的情况,并通过纵向比较 2009 年至 2013 年的监测数据,显示了我国药物滥用现状、特征以及流行趋势。

年度报告显示 2013 年我国药物滥用的特点为:一是新发生药物滥用者持续增加,合成毒品滥用者是新发生药物滥用者的主体。新发生药物滥用者中,合成毒品滥用者占 80.5%,近 5 年增加了 41.7 个百分点。二是海洛因仍是药物滥用者滥用的主要物质,但呈逐年下降趋势。海洛因在药物滥用监测人群中的滥用率为 66.8%,近 5 年下降 22.7 个百分点。三是合成毒品滥用呈逐年上升趋势,“冰毒”为主要滥用物质。合成毒品滥用率为 33.9%,近 5 年增长 17.1 个百分点。“冰毒”滥用者占合成毒品滥用人群的 77.9%。四是药物滥用者年轻化趋势明显,35 岁以下人群为合成毒品的滥用主体。50.7%的药物滥用者为 35 岁以下青少年,70.1%合成毒品滥用者为 35 岁以下青少年。五是医疗用药品滥用

# 临床安全用药信息

第 3 页

2014 年 12 月 总第 14 期

/使用处于较低水平，并呈逐年下降趋势。医疗用药品报告滥用率为 6.0%，较 2012 年下降 2.2 个百分点。

2013 年，我国新发生药物滥用者持续增加，以“冰毒”为代表的合成毒品滥用人群快速增长，且不断趋于年轻化。药物滥用已波及到不同文化程度，蔓延到社会各个层面。年度报告表明，我国药物滥用形势严峻。我国政府为维护社会和谐稳定，保护公众健康安全，采取了一系列措施，努力遏制药物滥用问题在我国蔓延。颁布实施《中华人民共和国禁毒法》等法律法规，不断健全法规体系；发布《关于加强禁毒工作的意见》，创新禁毒工作体制机制，完善药物滥用综合治理体系；强化日常监督检查，规范医疗用麻醉药品、精神药品和易制毒化学品生产经营等行为，严防流失与滥用；深入开展禁毒人民战争，全面落实综合治理措施；开展宣传教育活动，督促企业依法生产经营，警示公众自觉拒绝药物滥用；采取综合干预措施，开展戒毒康复救助服务工作，加大对制贩毒品等违法犯罪活动打击力度，降低非法需求和毒品的危害。优化药物滥用监测系统功能，不断提升药物滥用监测工作能力和水平。

----- 国家食品药品监督管理局

----- [www.sfda.gov.cn/WS01/CL0051/](http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0051/)

2014.9.26



## 国内安全信息

### (二)

## 关注口服何首乌及其成方制剂引起的肝损伤风险

何首乌为常用中药，自唐宋以来，中医古籍即有使用何首乌的记载，个别古籍也提到何首乌存在一定的毒性。随着公众健康意识的增强，何首乌及其成方制剂在治疗和预防疾病中的使用更为广泛，对何首乌安全性的认识也更加深入。近期对涉及何首乌的不良反应监测数据和文献报道的分析结果显示，口服何首乌及其成方制剂可能有引起肝损伤的风险，超剂量、长期连续用药等可能会增加这种风险。为促进临床安全、合理的使用何首乌及其成方制剂，特向广大医务人员和公众发布药品不良反应信息通报。

### 一、何首乌及其成方制剂基本情况

何首乌按炮制方法不同可分为生何首乌和制何首乌。生何首乌用于用于疮痍，瘰疬，风疹瘙痒，久疟体虚，肠燥便秘；制何首乌用于血虚萎黄，眩晕耳鸣，须发早白，腰膝酸软，肢体麻木，崩漏带下，高血脂症。含何首乌成方制剂较多，临床用于治疗多种疾病。

### 二、肝损伤病例的临床特点

综合分析国家药品不良反应监测病例报告数据库数据及文献数据，口服何首乌及其成方制剂可能有引起肝损伤的风险，但总体来看所致肝损伤病例一般属轻、中度，多呈可逆性。停药、对症治疗后，预后多较好，但也有严重肝损伤的个案病例报告。未见有迟发型肝毒性的文献报道。何首乌及其成方制剂所致肝损伤病例的不良反应/事件临床表现主要有：全身乏力、消化道症状（食欲不振、厌油等）、

黄疸表现（尿黄、目黄、皮肤黄染等）、实验室检查异常（胆红素及转氨酶升高等）。

三、可能会增加何首乌及其成方制剂肝损伤风险的因素

以下几种情况可能会增加肝损伤风险：

1. 超剂量、长期连续用药；
2. 生何首乌较之制何首乌可能更易导致肝损伤；
3. 有服用何首乌及其成方制剂引起肝损伤个人史的患者；
4. 同时使用其他可导致肝损伤的药品；

典型病例 1：患者因“反复恶心乏力伴黄疸一年余，加重一周”就诊。患者曾先后两次因“恶心、乏力伴黄疸”在当地医院住院治疗，甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病毒学检测均阴性，经保肝治疗后均好转出院。一周前，患者再次出现黄疸，为明确诊断，转院就诊。详细询问患者病史，患者既往无慢性肝炎史，无肝炎接触史及家族史，无长期饮酒史，无药物过敏史。患者于 1 年前因白发病，按民间偏方将单味中药何首乌研成面状，每日两勺（约 10 克）口服；服药大约 1 个多月时，患者出现恶心、乏力，未引起注意；连续服药 3 个月时，患者出现黄疸，肝生化指标异常；患者在其后两次肝病复发前均服用过何首乌数日。辅助检查：肝生化指标：ALT 87U/L，AST 117U/L；检查排除甲、乙、丙、丁、戊型肝炎。诊断为“药物性肝炎”。嘱患者停用何首乌，予保肝、对症治疗。患者肝功能恢复正常，未再复发。分析：这名患者未在医生指导下用药，服



用的生何首乌的剂量较大，连续服用时间较长，导致了肝损伤的发生。出现不良反应后，患者未能向医生详细叙述用药情况，及时明确诊断，再次服药后导致肝损伤复发。

典型病例 2：患者因“尿黄一周余”就诊。无乏力纳差，无恶心呕吐，无畏寒发热。查体：小便色黄，双目发黄。肝生化指标：ALT 1474u/L, AST 691 u/L, TBIL 176umol/L；甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病毒学检测均阴性。患者称服用生发中药制剂（内含何首乌），4 粒/日，一日 2 次，连续服用约两周。诊断为“药物性肝炎”。嘱患者停服生发中药制剂，予保肝、对症治疗，患者好转出院。一月后随访，检查肝生化指标：ALT 30.9u/L, AST 19.0u/L, TBIL 37.5umol/L，转氨酶恢复正常，TBIL 略偏高。分析：对这名患者的用药情况进一步分析发现，患者同时服用了何首乌和其他可导致肝损伤的药物成分。

四、如何避免或减少何首乌及其成方制剂的用药风险

1. 应充分了解何首乌及其成方制剂的用药风险，注意特殊人群用药安全。

2. 严格按说明书用法用量服用，不超剂量、长期连续用药，应注意避免同时服用其他可导致肝损伤的药物。

3. 服用何首乌及其成方制剂期间，应注意与肝损伤有关的临床表现。服药期间如发现肝生化指标异常或出现全身乏力、食欲不振、厌油、恶心、尿黄、目黄、皮肤黄染等可能与肝损伤有关的临床表现时，或原有肝生化检查异常、肝损伤临床症状加重时，应立即停药并就医。

## 五、相关建议

1、医务人员在使用何首乌及其成方制剂前，应充分了解其用药风险，详细了解患者疾病史及用药史，注意用药量和疗程，避免同时使用其他可导致肝损伤的药物，对肝功能不全患者，应避免使用何首乌及其成方制剂。

2、患者在使用何首乌及其成方制剂前，应仔细阅读药品说明书，严格按说明书用法用量服用，或在医生指导下用药，避免长期用药。患者在服药过程中如发生肝生化指标异常或发生可疑不良反应，应立即停药并就医。

3、相关药品生产企业按照《药品说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理局令第 24 号）要求，根据品种实际和不良反应监测情况完善药品说明书的安全性信息，提示用药风险；加强药品不良反应监测和临床合理用药的宣传，采取有效措施，降低用药风险。

—— 国家食品药品监督管理局

——<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0051/102902.html>

2014. 7. 16

## 个例报道 (一)

## 阿托伐他汀致横纹肌溶解并发多器官功能衰竭 1 例

### 病史简介

患者,男,69岁。因乏力、纳差1月,加重伴意识淡漠、皮肤黄染2天,呕血1次于2013年11月12日急诊入院。既往有高血压病史20年,服用硝苯地平缓释片20mg至40mg/日,收缩压控制在130~150mmHg之间;冠心病病史6个月,2013年7月行冠脉支架术,术后长期口服阿托伐他汀(20mg/次,每日1次)、氯吡格雷(75mg/次,每日1次),2013年11月6日因乏力、纳差1月停用阿托伐他汀;11月9日开始出现低热、咳嗽、咳痰、气紧,2天后入院就诊,后出现意识淡漠、皮肤黄染并进行性加重,伴呕血1次,化验示血象升高,血钾升高(患者为17.60mmol/L,正常值为3.50—5.30mmol/L),尿素氮升高(患者为38.10mmol/L,正常值为2.86—8.2mmol/L),肌酐持续升高(患者最高为288.00umol/L,正常值为44—133umol/L),总胆红素升高(患者为168.50umol/L,正常值为5—21umol/L);谷氨酰转氨酶升高(患者为400.00U/L,正常值为10—60U/L);丙氨酸氨基转移酶升高(患者为188.60U/L,正常值为9—50U/L);门冬氨酸转移酶升高(患者为318U/L,正常值为15—40U/L);凝血时间延长,凝血酶时间延长(患者为24.5s,正常值为16—18s);凝血酶原时间延长(患者为25.50s,正常值为11.8—15.1s),凝

血活酶时间延长(患者为110.60s,正常值为25.4—38.4s),肌酸激酶持续升高(患者四次结果分别为352.00U/L,388.00U/L,466.00U/L,557.00U/L,正常值为26—174U/L),肌酸激酶同工酶MB升高(患者为64.1ng/ml,正常值为0—4.3ng/ml);肌红蛋白升高(患者首次为193ng/ml,第二天>500ng/ml,正常值为0—107ng/ml);潜血(++).诊断为:急性肝衰竭、急性肾衰竭、横纹肌溶解症。入院后给予保肝、降血氨、抑酸、营养支持、输新鲜血浆纠正凝血障碍、脏器保护、抗炎性介质、吸氧等对症、支持治疗,患者病情进行性恶化,出现呼吸衰竭、心功能不全,行气管插管、呼吸机辅助通气;凝血障碍加重,出现肺出血;肾损伤加重,尿量减少;出现代谢性酸中毒合并呼吸性酸中毒,多科会诊后患者病情进一步恶化,后抢救无效,于11月13日临床死亡。

### 关联性分析

患者在入院前的基础疾病仅为高血压和冠心病4个月前住院行冠脉支架。当时其肝肾功能均为正常,未检查出其他疾病。在术后短短4个月的时间里,病情迅速进展为肝肾功能衰竭并最终死亡。基本排除疾病因素导致的多脏器功能衰竭。

患者高血压病史20年服用硝苯地平控制血压,血压值正常,效果尚可。未见明显不良反应,说明

患者对于硝苯地平的耐受性较好。

患者行冠脉支架手术后服用氯吡格雷。氯吡格雷是一种血小板聚集抑制剂，其不良反应主要有皮疹、腹泻、腹痛、消化不良，而颅内出血、消化道出血、严重粒细胞减少、再生障碍性贫血和严重血小板减少均比较罕见。不良反应当中未见有导致肝肾功能衰竭的报道。

患者行冠脉支架手术后到再次入院前的4个月时间里几乎一直服用了他汀类药物阿托伐他汀。阿托伐他汀钙是羟甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMG-CoA)的选择性、竞争性抑制剂对横纹肌有直接毒性作用可致横纹肌溶解，另外在文献报道中，使用他汀类药物的患者有1%—1.5%会引起肝脏功能损害，阿托伐他汀的肝毒性也是医学界普遍担心的问题。本案例患者服用阿托伐他汀与出现严重不良反应，首先时间上有一定的一致性，其次从临床表现上也有一定的一致性，患者在用药3个月20天之后出现腰疼，入院前三日出现乏力、纳差的症状停用了阿托伐他汀，入院时出现了横纹肌溶解症与严重的肝、肾功能损害，临床症状都有与阿托伐他汀有关的资料及文献支持<sup>[1、2、3]</sup>。从临床表现上也有一定的一致性，患者在用药3个月20天之后出现腰疼，入院前三日出现乏力、纳差的症状停用了阿托伐他汀，入院时出现了横纹肌溶解症与严重的肝、肾功能损害，临床症状都有与阿托伐他汀有关的资料及文献支持。通过以上分析，患者出现的横纹肌溶解及肝、肾功能损害等严重不良反应与服用阿托伐他汀的关系是相

## 讨论

### 1 横纹肌溶解

该老年患者有服用阿托伐他汀4个月的药物史，化验结果显示：肌酸激酶持续升高，肌酸激酶同工酶MB升高，肌红蛋白升高，潜血阳性。可以确定患者入院时已经患有横纹肌溶解症。梁茂本<sup>[4]</sup>对国内三大全文数据库中他汀类药物的不良反应报道进行了统计分析，结果显示他汀类药物所致肌肉系统疾病占全部不良反应的39.21%。美国食品药品监督管理局不良事件报告系统数据库显示，每百万例处方肌病报告率是0.3～2.2例，横纹肌溶解为0.3～13.5例<sup>[2]</sup>。横纹肌溶解症通常表现为急性肌疼痛、肌肉痉挛、肌肉水肿，触诊肌肉有注水感，恶心呕吐和酱油色尿，尿分析存在“血液”但显微镜下不见红细胞。脱水、发热、酸中毒和饥饿所引起的能量贮存耗竭等，是横纹肌溶解症的诱发因素。

### 2 肾功能损害

该患者肾功能检查结果显示尿素氮升高，肌酐含量持续升高，血钾升高，潜血阳性（但是尿色仍为黄色）。结果表明患者入院时已出现肾脏功能异常。该患者出现的肾功能损害，考虑是阿托伐他汀在导致横纹肌溶解的同时，未及时停药而进一步发生肾功能损害进而导致该患者肾衰竭<sup>[3]</sup>。有文献曾报道过1例79岁的女性患者因服用阿托伐他汀40天后肾功能衰竭，表现为全身肌肉酸痛、寒战发热无尿、尿色如浓茶，CK值升高，最终发生多器官功

能衰竭并死亡的病例<sup>[3]</sup>。

### 3 肝功能损害

患者入院后进行肝功能检查的结果显示肝脏功能异常且患者入院时有皮肤黄染的体征，而患者在 4 个月以前肝功能检查结果正常，考虑为阿托伐他汀引起的肝损害。在文献报道中，使用他汀类药物的患者有 1%—1.5% 会引起肝脏功能损害，甚至是黄疸<sup>[1]</sup>。在国外的前瞻性研究中，Bergmann 等报道了在冰岛大约 3 年中约有 69739 例应用他汀的患者中只有 4 例出现黄疸，根据他汀类药物的销售情况计算出他汀类药物引起黄疸的概率为 1/17434，在发生黄疸的 4 例患者中 3 例使用的是阿托伐他汀，出现肝损害的平均时间为服药后 3 个月至 2 年半<sup>[1]</sup>。这个时间区间与本病例中患者服用药物后出现脏器功能衰竭的时间相一致。

### 4 药物相互作用

硝苯地平属于 CYP3A4 酶抑制剂，能够对肝脏细胞色素 P450 药物代谢酶产生抑制作用，从而使药物代谢减慢，药物作用时间延长，作用增强，同时也会增加引起毒性反应的危险。而阿托伐他汀通过 CYP3A4 酶所代谢。患者前期服用的硝苯地平可能会抑制阿托伐他汀的代谢，增强后者对于肝脏、肾脏的毒性。患者服用阿托伐他汀之后出现的严重不良反应可能与同服的钙通道阻滞剂之间的药物相互作用有关。

### 结 论

本患者使用阿托伐他汀 20mg，每天 1 次，服药

4 月，发生横纹肌溶解与严重肝损害，继之多器官功能衰竭死亡。警示在临床使用他汀类药物时应当十分注意用药的安全性，对一些易发肌病的高危人群，如老年人尤其是年龄大于 80 岁患者，女性患者，体型瘦小，多系统疾病，合并应用多种药物，严重感染，休克，或围手术期，酗酒，有肌病史肌病家族史，不能片面追求调脂达标而盲目增加他汀类药物剂量，并应当切实做好随访工作，注意肌病症状，密切关注 CK 和肝功能，尽量避免严重药物不良反应的发生。

……山西医科大学第二医院案例

### 参考文献

- [1] 刘冬梅, 张侃, 孙颖等. 普伐他汀致严重黄疸一例并文献复习[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(20):9381.
- [2] 杨永革, 王占庆, 姜楠等. 他汀类药物的不良反应[J]. 医药导报, 2011, 30(6): 817—819.
- [3] 刘晓凯. 辛伐他汀致肌病及急性肾功能不全一例报告[J]. 浙江临床医学, 2006, 8(1): 85.
- [4] 梁茂本. 他汀类药物不良反应 87 例文献分析[J]. 中国生化药物杂志, 2009, 30(5):336.



## 个案报道 (二)

## 替考拉宁致皮疹的过敏反应一例

### 病史简介

患者男, 58 岁, 因发热、气促 18 天, 加重伴咳嗽、咳痰 4 天, 于 2012 年 7 月 5 日入我院。患者于 2012 年 6 月 19 日劳累后出现发热, 体温 39℃, 伴气促、呼吸困难, 后出现咳嗽, 咳大量黄色粘痰, 有酸臭味, 先后就诊于村卫生院及县人民医院, 行胸部 CT 检查示: 左下肺实变影, 给予“抗感染”治疗 (具体药物剂量不详), 效果不佳, 为求进一步诊治入住我院呼吸科。既往体健, 否认肝炎、结核等传染病史, 否认手术、外伤及输血史, 否认食物、药物过敏史, 有 30 年吸烟史, 20 支/日。入院体格检查: 体温 37.8℃, 血压 108/71mmHg (1 mmHg=0.133kPa), 脉搏 90 次/min, 左下肺叩诊呈浊音, 双肺呼吸音粗, 左上肺可闻及湿性啰音, 左下肺呼吸音消失; 肺功能+扩张试验: 扩张前: 阻塞性通气功能障碍, 大小气道阻塞性病变; 扩张后: FEV1 占 75.3% 预计值, FEV1/FVC 为 86.56%, 扩张试验 (+); 痰查抗酸杆菌 (-); 胸部 CT 示: 左下肺实变影, 可见空洞及液平面; 实验室检查: 白细胞计数  $18.9 \times 10^9/L$ , 嗜中性粒细胞计数  $15.5 \times 10^9/L$ , 嗜中性粒细胞百分比 82.3%, 血沉 65 mm/h 均显示有炎症。诊断: 左肺化脓症, 给予抗感染, 并加强祛痰、解痉、平喘的治疗。

注射用头孢替唑 (2g, Bid) 联合抗感染治疗, 但入院后持续发热, 胸部 B 超示: 左侧胸腔可探及不均质液性暗区, 深约 6.6cm, 行胸腔穿刺抽取胸水, 并进行胸水培养加药敏。胸水培养示: 粪肠球菌 (++) , 对青霉素、替考拉宁、万古霉素、环丙沙星敏感。治疗团队调整抗感染治疗方案, 改为注射用替考拉宁 (0.4g, Qd)、左氧氟沙星注射液 (0.4g, Qd) 及奥硝唑氯化钠注射液 (200ml, Qd) 继续抗感染治疗。调整抗感染治疗方案后, 患者体温开始下降, 咳嗽、咳痰量明显减少。7 月 16 日, 行胸部 CT 示: 符合左肺下叶化脓病灶治疗后改变。7 月 17 日, 胸部 B 超示: 左侧胸腔可探及不均质液性暗区, 深约 6.7cm, 再次行胸腔穿刺抽取胸水。7 月 22 日, 患者体温最高达 38.7℃, 查体: 左下肺湿啰音消失, 呼吸音清, 左颌下淋巴结肿大, 大小约 3×2cm, 质硬, 边界清, 活动度好, 压痛阳性。胸部 B 超示: 左侧胸腔积液减少, 深约 1.9cm, 左侧胸膜增厚, 厚约 1.1cm, 于次日将替考拉宁换成 0.4g, Bid 继续抗感染治疗, 期间患者体温逐渐下降趋于正常, 血常规、血沉、生化等基本正常, 胸部 CT 及彩超均显示该患者肺部病灶大部分被吸收。7 月 31 日晨, 在患者入院第 26 日, 已连续使用替考拉宁 21 天, 再次输注替考拉宁时双上臂、胸腹部出现大量散在

红色皮疹（图 1-图 2），小米粒大小，不伴瘙痒、气紧、喘息等，5 时左右，患者双下肢也出现少量红色皮疹（图 3），双上臂及躯干部皮疹部分融合，且伴瘙痒，体温升高为 37.7℃，不伴气紧、喘息等。

## 治疗与转归

出现皮疹后，立即停用替考拉宁。皮肤科会诊后诊断为过敏性皮炎，外用炉甘石洗剂止痒，给予复方甘草酸苷（40ml，Qd，静脉滴注）及硫代硫酸钠（0.64g，Qd，静脉注射），抗过敏对症治疗。一周后，患者全身皮肤红色皮疹基本消退（图 4）。

患者停用替考拉宁后，考虑基础疾病还未完全消退，改用庆大霉素超声雾化，患者此时的机体处于敏感状态，对很多抗生素都会产生交叉过敏反应，局部治疗提高药效的同时降低患者再次发生不良反应的危险。同时对患者进行心理疏导，避免因不良反应的发生使患者对疾病的失去信心。通过对患者进行监护和随访，此患者在皮疹发生后 10 天完全消退，康复出院（图 5）。

## 讨论

本患者既往无食物药物过敏史，静脉滴注替考拉宁 21 天，且最后一周加大了使用剂量（0.4g，Bid）后发生皮疹，结合患者的临床表现特征及药物使用情况，初步判断为替考拉宁引起的一例过敏反应。替考拉宁为糖肽类抗生素，主要通过抑制细菌细胞壁的合成起到杀菌的作用。可用于治疗各种严重的革兰阳性菌感染，包括不能用青霉素类和头孢菌素类其他抗生素者。常见的不良反应有过敏，药物热，瘙痒，皮疹，局部疼痛，寒战，腹泻，恶心或呕吐，

听觉和平衡失调，肝功能异常（血清转氨酶、血清碱性磷酸酶升高），肾损害（血清肌酐升高），血液学异常（中性粒细胞及血小板减少）等。另外，罕有报道在先前无替考拉宁暴露史者输注时发生输液相关事件，如红斑或上身潮红。这类事件在降低输液速率和/或降低药物浓度后，重新与药物接触时没有再出现。

国内报道替考拉宁致过敏性休克 3 例<sup>[1-3]</sup>，致红人综合症 3 例<sup>[4-6]</sup>，致发热 2 例<sup>[7-8]</sup>，致皮疹 1 例<sup>[9]</sup>，致血小板减少 1 例<sup>[10]</sup>，致精神相关症状 1 例<sup>[11]</sup>。在开放性临床研究中，病人使用临床治疗剂量的本品，发生皮疹率为 2%-3%<sup>[12]</sup>。皮疹和药物热是替考拉宁的常见不良反应，通常与剂量及治疗周期有关<sup>[13]</sup>。美国的一项对照研究显示<sup>[14]</sup>，日剂量为 3mg/kg，药物热发生率为 2.2%；日剂量为 6 mg/kg，药物热发生率为 4.2%；日剂量为 12 mg/kg，药物热发生率为 10.6%。过敏反应通常发生在治疗的前 2 周，并且多发生于高剂量应用时。近年国外报道的 9 例替考拉宁过敏反应<sup>[15]</sup>，有 8 例剂量为 800mg/d，另一例为 1200mg/d，治疗时间为 5-28d。来自国内的一项药物不良反应报道，应用较低剂量 200mg/d，即出现全身皮疹，可能与患者的特殊体质有关。

该患者在输注替考拉宁时出现皮疹，且在连续使用 21 天后出现，停用后皮疹症状逐渐好转，所以高度怀疑是替考拉宁引起的迟发型过敏反应。肺化

脓症使用抗生素的治疗周期一般为 8-12 周，疗程长，所以该过敏发应的发生可能与患者长时间暴露于替考拉宁使用过程中有关，且最后一周加大了使用剂量（0.4g, Bid），使患者不能耐受，说明替考拉宁致皮疹的发生与治疗周期和剂量有关，这与上述国内外的报道相符。

## 参考文献

- [1] 杨东英,程圣英.注射用替考拉宁致过敏性休克 1 例报道[J].护理学报.2009,16(10):18.
- [2] 张玉珠,刘丽辉,施兵,叶丽萍.替考拉宁致过敏性休克及血尿 1 例[J].临床荟萃.2010,25(8):721.
- [3] 赵玲琼,申屠建中,周惠丽.替考拉宁（大贝辛）致过敏性休克 1 例[J].中国药物警戒.2012,9(4):250.
- [4] 张抗怀,赵晓静.替考拉宁致红人综合征 1 例[J].西北药学杂志.2011,26(3):199.
- [5] 郭智,刘晓东,谭晓华.替考拉宁致红人综合征 1 例[J].中国药物应用与监测.2009.6(3):172,193.
- [6] 盛颖,朱科明.替考拉宁导致脓毒症患者红人综合征 2 例报道[J].中国急救学.2008.28(10):960.

- [7] 潘晓俊.替考拉宁致发热[J].药物不良反应杂志.2006,8(6):454-455.
- [8] 张抗怀,相莉,孙秀珍.替考拉宁致高热 1 例[J].中国药师.2007,10(12):1247.
- [9] 梁晓丽,张玉凤,胡咏川,吴娜,谭玲.替考拉宁致全身皮疹 1 例[J].中国新药杂志.2006,15(4):311.
- [10] 储淼,徐志宏,蒋青.替考拉宁致血小板减少[J].药物不良反应杂志,2010,14(1):47-48.
- [11] 郑毅.替考拉宁致精神症状一例[J].药物不良反应杂志,2010,12(1):4,30.
- [12] Wood MJ. J Ant imicro Chemother, 1996, 37:209.
- [13] 李云天,张霞光.糖肽类抗生素替考拉宁临床使用中出现的不良反应[J].国外医药-合成药生化药制剂分册,2000,21(6):358-360.
- [14] Ly e D, Athan E, OcBrien D. Teicoplanin hypersen sit ivit y syndrome. [J]. Int J Antimicrob Agents, 2007, 29(4):476-478.
- [15] 梁晓丽,张玉凤,胡咏川,等.替考拉宁致全身皮疹 1 例[J].中国新药杂志,2006,15(4):311.

（附图见下页）



附 图：



图 1 上臂红疹



图 2 面部及胸腹部红疹



图 3 全身红疹



图 4 红疹基本消退



图 5 患者康复

……山西医科大学第二医院案例



# 临床安全用药信息

第 13 页

2014 年 12 月

总第 14 期

## 国外安全信息 (一)

### 加拿大警示与顺铂相关的主动脉血栓形成的风险

加拿大卫生部在 2014 年 7 月发布的第 3 期《药品不良反应通讯》中提示了与顺铂治疗相关的主动脉血栓形成风险。

顺铂是一种 DNA 修饰型抗癌药物，1979 年在加拿大上市，主要用于包括睾丸癌、膀胱癌和卵巢癌在内的泌尿生殖系统癌症的治疗。

主动脉血栓形成是一种罕见的且可能危及生命的疾病，以主动脉内血凝块的形成作为特征。在这种不存在动脉粥样硬化斑块的大血管中极少自发形成

血栓。主动脉血栓形成可能与伴随存在的遗传性或后天获得性高凝状态相关，也与促进血凝块形成的因素（例如癌症、妊娠、手术、创伤、制动、某些药物或物质的使用、败血症、红细胞增多症、自身免疫疾病、血管炎症、吸烟等）有关。

截至 2014 年 4 月 30 日，加拿大卫生部已收到 6 例使用顺铂治疗癌症的患者发生主动脉血栓的病例，其中包括 5 例已公开发表的病例（表 1）。在加拿大，最新的病例出现在 2011 年。

表 1: 截至 2014 年 4 月 30 日提交至加拿大卫生部的开始顺铂治疗之后主动脉血栓形成的加拿大报告总结

病例	年龄/性别	可疑药物	适应症	每个化疗周期顺铂的剂量	检测之前的暴露持续时间	预后
1	60/F	顺铂、氟尿嘧啶、亚叶酸、奥沙利铂	复发性直肠乙状结肠腺癌	100 mg/m <sup>2</sup> IV, 第 1 天	第 3 周期结束之后 6 天	在第 12 个月时血栓稳定
2	53/M	顺铂、依托泊苷	小细胞肺腺癌	20 mg/m <sup>2</sup> IV, 第 1 至 3 天	第 3 周期结束之后 4 天	死亡（开始抗凝剂之后 10 天）
3	53/M	顺铂、长春瑞滨	肺腺癌	75 mg/m <sup>2</sup> IV, 第 1 天	第 4 周期结束之后 14 天	在第 9 个月时血栓稳定
4	50/F	顺铂、长春瑞滨	非小细胞肺癌	75 mg/m <sup>2</sup> IV, 第 1 天	第 4 周期结束之后 14 天	缓解（在第 6 个月时完全缓解）
5	57/M	顺铂	膀胱癌	未报告	第 3 周期结束之后 7 天	未知
6	54/F	顺铂、依托泊苷	转移性大细胞肺癌	75 mg/m <sup>2</sup> IV, 第 1 天	完成了第二个顺铂周期（未提供其它信息）	血栓切除术后超过 2 年未复发

注：这些数据不能用于确定不良反应的发生率，因为存在低报的情况，并且也未将患者的暴露量以及药物上市的时间考虑在内。

6 例病例中，5 例患者接受了抗凝剂治疗，1 例需要手术治疗（主动脉血栓切除术和主动脉与两侧股动脉移植）。有 3 例病例在最后一次顺铂给药后检测到血栓。其他 3 例病例顺铂治疗的持续状态尚为未知。在这些病例中，形成主动脉血栓的潜在混杂因素包括基础恶性肿瘤以及其他已知的诱发因素，如吸烟（4 例）、肥胖（1 例）和原患血管疾病史（1 例短暂性脑缺血发作）相关的高凝状态。在 13 篇出版的文献中发现了另外 15 例使用顺铂治疗后发生主动脉血栓形成的国外病例。

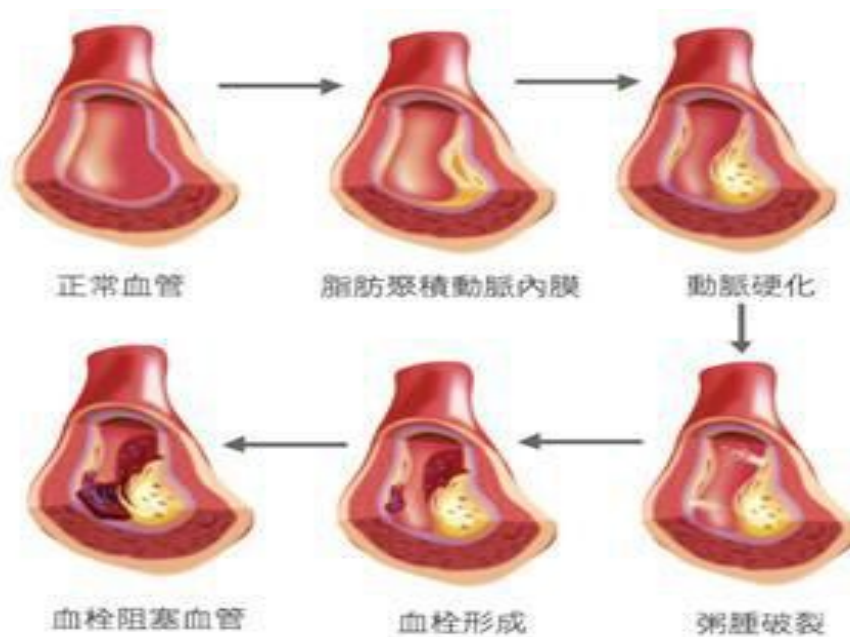
顺铂的产品专论并未列出主动脉血栓形成。但是，专论中提示顺铂联合其他抗肿瘤药使用时罕见临床异质性血管毒性的病例，这些事件包括心肌梗死、脑血管意外、血栓性微血管病（溶血性尿毒综合征）和脑动脉炎。顺铂的血管毒性作用发生的确切机制尚不清楚。

医疗保健人员应当关注，目前在使用顺铂治疗的患者中已经观察到了主动脉血栓形成的病例。主动脉血栓形成的早期发现将有助于改善预后。

----药物警戒快讯 第 9 期（总第 137 期） 2014.10.22 发布

----<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0389/108174.html>

## 血栓形成过程



## 国外安全信息 (二)

### 欧盟限制溴隐亭在抑制产后泌乳中的应用

2014 年 8 月 21 日，欧洲药品管理局（EMA）发布信息称，人用药品互认和非集中审批程序协调组（CMDh）已经认可溴隐亭不能常规用于预防或抑制分娩后泌乳，只能在有迫不得已需要终止泌乳的情况下使用（剂量在 2.5mg 以内），例如对于在分娩期丧子的女性，或因 HIV 感染而不能哺乳的母亲。溴隐亭还禁止用于有较高严重不良反应风险的女性，包括存在各种血压增高疾病的女性、患有或曾经患有心脏或严重精神疾病的女性。

由于各种原因，如死产、母亲 HIV 感染或者个人选择等，女性在分娩之后并不都进行母乳喂养。尽管乳汁产生可最终停止，但是女性在此期间会出现乳房肿胀、乳汁渗漏、不适和疼痛。溴隐亭是一种多巴胺受体激动剂，可预防催乳激素的分泌，进而预防或抑制乳汁的产生。溴隐亭也可用于治疗其他疾病，比如高泌乳素血症和帕金森氏病。

CMDh 的结论是依据 EMA 的药物警戒风险评估委员会（PRAC）对有关溴隐亭在控制分娩后泌乳方面的安全性和有效性数据的审查结果得出的。因为在法国观察到罕见、严重甚至致命的不良反应报告增多，尤其是心血管系统不良反应（如心脏病发作和中风）、神经系统不良反应（如癫痫）和精神紊乱（如幻觉和躁狂发作）。由于泌乳是一个自然过程，如果

不对婴儿进行哺乳则该过程将最终终止，并且有其他处理措施也可供采用，因此法国国家医药保健品安全署（ANSM）提请 EMA 对该药物进行审查，评估其受益和风险。

含溴隐亭药物在欧盟通过国家审批程序上市，并被许可用于多种适应症，可凭处方购买。剂型包括口服片剂和胶囊剂。

EMA 给患者的建议：

1. 许多欧盟国家允许女性服用含有溴隐亭的药物来预防或终止分娩后乳汁的产生。由于可能出现严重不良反应，因此建议这些药物不应用于常规预防或终止乳汁的产生。

2. 仅当存在医学原因必须使用时才将其用于终止泌乳，例如在分娩期丧子或患有 HIV 感染性疾病（避免病毒经母乳传播）。

3. 当分娩后出现乳房疼痛或肿胀，可以通过诸如乳房支持（breast support）或冰敷、必要时使用止痛药等措施处理，不要使用溴隐亭来缓解该类症状。

4. 对于存在较高不良反应风险的女性，如存在血压增高性疾病、严重精神疾病史的女性，则不当服用溴隐亭。

5. 服用该药物的女性（尤其是服药的第一天），

应当对血压进行监测，以便检测血压升高的早期体征并终止用药。

6. 出现胸痛或异常严重头痛的病人应当立即咨询医生。

EMA 给医疗保健人员的建议：

在处方溴隐亭用于预防或抑制泌乳时，应当采取以下建议（其中一些已经包括在产品信息中）：

1. 对于具备适应症的女性，如分娩中丧子、新生儿死亡或母亲 HIV 感染等情况下需要终止泌乳，溴隐亭应以最大剂量 2.5 mg 给予。5 或 10 mg 规格的产品不适用于这类用途。

2. 溴隐亭不应常规用于抑制泌乳，也不应用于分娩后疼痛和肿胀的症状治疗，这些症状均可采用非药物干预或使用镇痛药治疗得到缓解。

3. 对于存在难治性高血压、妊娠高血压病症（包括子痫、先兆子痫或妊娠高血压综合征）、产后和产褥期高血压、冠状动脉疾病或其他严重的心血管疾病史，或严重精神疾病史的患者，禁止使用溴隐亭。

4. 应当对血压进行密切监测，尤其是治疗的第一天。如果出现高血压、提示性胸痛、重度进行性或不间断的头痛（伴或不伴视觉障碍）或者中枢神经系统毒性的迹象，则应当终止治疗并立即对病人进行评价。

5. PRAC 的建议是根据对口服溴隐亭用于预防和抑制泌乳的安全性和有效性的证据审查而得出。

6. 上市前临床试验和已发表的文献证据提示，溴隐亭在预防和抑制泌乳方面是有效的。然而现有的数据不能得出有关溴隐亭在乳腺炎、乳房肿胀和疼痛性乳房肿胀方面疗效的结论。

-----药物警戒快讯 第 9 期（总第 137 期） 2014.10.22 发布

-----<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0389/108174.html>

Safe Medication