

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

昆明医科大学第一附属医院

第1页

2015年01月 总第15期

特别关注

2014年12月16日，国家食品药品监管总局联合公安部下发《关于严厉查处药品批发企业违法销售含可待因复方口服溶液案件的通知》，要求依法严厉查办相关案件，坚决切断含可待因复方口服溶液非法销售的链条，切实保护青少年身心健康。近年来个别地方部分青少年当中含可待因复方口服溶液滥用情况发展较快，造成社会危害。食品药品监管部门几年来相继采取各种措施严格加强管理，但仍有个别药品经营企业见利忘义，伪造票据，暗中向不法分子成批销售。食品药品监管总局已发文要求各地食品药品监管部门，查实因相关违法案件后，必须坚决依法惩处，坚决遏制其滥用问题（全文详见CFDA网站）。

时讯速递

2015年1月10日，国家食品药品监管总局发布第65期药品不良反应信息通报，本期通报的是苯溴马隆的肝损害风险。国家药品不良反应监测数据库分析显示，苯溴马隆的严重不良反应中肝损害问题比较突出。本通报旨在提醒广大医务人员在使用苯溴马隆时，应从小剂量开始使用，避免同其他具有肝毒性的药物同时使用，治疗期间应定期监测肝功能；生产企业应加强药品不良反应监测和临床安全用药宣传，采取有效措施，降低严重不良反应的发生。（全文详见CFDA网站药品不良反应信息通报第65期）

国内信息

警惕阿德福韦酯的低磷血症及骨软化风险

SFDA修订普法他汀钠片盒胶囊说明书；SFDA修订胞磷胆碱钠注射剂说明书

个案报道

注射用尖吻蝮蛇血凝酶致过敏性休克1例

ADR与药品质量

国产与进口注射用伏立康唑制剂质量差异

国外信息

FDA警告：抗精神病药物齐拉西酮与罕见但致命的皮肤反应有关

欧盟建议加强丙戊酸在女性中的使用限制

本期内容提要

国内安全信息

警惕阿德福韦酯的低磷血症及骨软化风险

2014年12月18日，国家药品食品监督管理局发布第64期药品不良反应信息通报—警惕阿德福韦酯的低磷血症及骨软化风险。

阿德福韦酯于2005年在我国上市，有片剂和胶囊两种剂型，临床上用于治疗有乙型肝炎病毒活动复制证据，并伴有血清氨基酸转移酶（ALT或AST）持续升高或肝脏组织学活动性病变的肝功能代偿的成年慢性乙型肝炎患者。国家药品不良反应监测数据库分析提示，阿德福韦酯在长期使用后可引起低磷血症及骨软化。骨软化主要是非矿化的骨样组织增生，骨质软化，而产生骨痛、骨畸形、骨折等一系列临床症状和体征。

一、国家药品不良反应监测数据库情况

2004年1月1日至2014年6月30日，国家药品不良反应监测数据库中有关阿德福韦酯的病例报告共计1268份，不良反应/事件累及系统主要为胃肠系统损害、皮肤及其附件损害、神经系统损害、全身心损害等。其中严重报告91份，占总报告数的7.18%。严重病例报告中主要不良反应表现为肌酸磷酸激酶升高、低磷血症、肾功能异常、范可尼综合征、骨软化等。

国家药品不良反应监测数据库中共检索到阿德福韦酯引起骨软化的不良反应报告21份，首例骨软化的病例是2011年4月报告的，大多数病例（18例）均在2012-2013年间收到。21例发生骨软化的患者中，4例为女性，其余17例均为男性；患者平均年龄为53.15岁，最小年龄患者为29岁，最大年龄患者为69岁。不良反应均在说明书推荐治疗剂量10mg/d时

发生。不良反应除骨软化外还表现为肾小管酸中毒、肾小管病变、范可尼综合征、骨折等，并均伴有血磷降低。阿德福韦酯引起的骨软化多在用药3年后发生，用药3-7年期间发生的病例数占80.95%，仅有1例发生在用药2年半后，也有患者在用药9年后发生。

21例患者中，有12例患者不良反应症状好转，6例未好转，1例有后遗症，2例不详。未好转患者中，5例患者停用了阿德福韦酯并进行治疗，截止上报时患者症状仍未好转，另外一例患者仍继续服用阿德福韦酯，同时应用相关药物治疗，截止上报时患者症状仍未好转；1例报告有后遗症的患者表现为活动受限，但服用相关药物治疗后骨痛症状已有所缓解。

典型病例：患者男，41岁，有家族肝病史。2007年7月开始服阿德福韦酯，10mg/日。2009年9月，患者无明显诱因出现足跟、右侧肋骨疼痛，当地医院先后诊断为跟腱炎、肋软骨炎，服用非甾体抗炎药对症治疗。

2010年11月患者右侧肋骨疼痛加重，血生化示：血磷0.51mmol/L，未引起重视，继续服药。2011年12月8日复查血生化：血磷0.37mmol/L，肌酐94.6umol/L，尿酸68.8umol/L，β2微球蛋白0.34mg/dl，肝功能及肌酶指标均正常。2012年1月10日，患者停用阿德福韦酯，改为口服恩替卡韦分散片。2012年2月14日复查血生化：磷0.76 mmol/L，肌酐96umol/L。但疼痛症仍加重，且全身乏力，行走需扶杖。夜间平躺时疼痛加剧，疼痛发作时引起阵发性全身抽搐，患者痛苦难忍

国内安全信息

大剂量服用镇痛药缓解症状。遵医嘱给予补磷、补钙治疗。2012年3月19日，复查血生化：血磷0.71mmol/L，仍偏低，其余正常，但补磷治疗后，患者自感体力明显好转，可以脱离支撑物缓慢步行200-300米距离，体重较用药期间最低体重增加10公斤左右。2012年6月，在停用阿德福韦酯5个月后，患者可正常从事日常活动。

二、阿德福韦酯导致骨软化的作用机理

阿德福韦酯对近端肾小管有直接的毒性作用，严重时可导致肾小管上皮细胞凋亡，使其重吸收功能下降、尿磷排泄增加，导致低磷血症。磷对骨代谢有影响，磷酸盐的减少会导致骨细胞结构和功能的异常，从而导致骨质软化症。肾小管酸中毒时肾小管不能正常交换氢离子，碳酸盐丧失，引起低钠、低钾性酸中毒并伴有尿液碱化，亦可导致骨质软化症的发生。

三、建议

1、阿德福韦酯引起的骨软化发生周期长，病程进展缓慢，多为长期用药后发生，一般发生时间为3-5年，初期可能有血磷降低，如果不采取措施，可能会发展为骨软化症，主要表现为骨痛、行动困难、骨折等，临床医生应充分了解该药物不良反应并及时识别，采取停药或相关对症治疗等措施。患者使用阿德福韦酯时，应常规监测肾功能和血清磷。

2、相关生产企业应修改完善药品说明书相关内容，加强药品不良反应监测和临床用药安全的宣传，确保产品安全性信息及时传达给患者和医生，以减少和防止严重药品不良反应的发生。

——全文见CFDA网站药品不良反应信息通报（第64期）2014年12月18日发



SFDA修订胞磷胆碱钠注射剂说明书

2014年11月24日，SFDA发布对胞磷胆碱钠注射剂（包括胞磷胆碱钠注射液、注射用胞磷胆碱钠、胞磷胆碱钠氯化钠注射液和胞磷胆碱钠葡萄糖注射液）的说明书范本进行修订的通知。修订内容涉及[不良反应]、[禁忌症]、[注意事项]等相关内容：

[不良反应]

全身：偶见发热、倦怠、过敏样反应，严重者有过敏性休克的报告。

心血管系统：偶见暂时性血压下降、心动过缓和心动过速。

消化系统：偶见恶心、呕吐、食欲不振、胃痛、胃烧灼感、腹泻和肝功能异常。

呼吸系统：有发生过敏性哮喘的报告，严重者可能出现呼吸困难和喉水肿。

神经系统：偶见眩晕、震颤、头痛、失眠、兴奋、烦躁不安和痉挛。

皮肤五官：偶见皮疹及一过性复视。

[禁忌症]

对本品过敏者禁用。

[注意事项]

(1) 有药物过敏史的患者慎用；

(2) 对伴有脑出血、脑水肿和颅压增高的严重急性颅脑损伤患者慎用；

(3) 癫痫及低血压患者慎用；

(4) 静脉注射时应尽量放慢给药速度；

(5) 肌注一般不采用，若用时应经常更换注射部位。

——摘自CFDA网站

<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL1038/110301.html>

SFDA修订普法他汀钠片盒胶囊说明书

2014年12月2日，SFDA发布对普法他汀片和胶囊进行修订的通知，进一步完善[注意事项]内容：

注意事项方面增加以下内容：

有报道显示，其他HMG-CoA还原酶抑制剂的使用与糖化血红蛋白（HbA1c）和空腹血清葡萄糖水平升高相关。尚缺乏充分证据证明任何HMG-

CoA还原酶抑制剂都不会增加易感人群的新发糖尿病风险。对于有风险的患者，使用他汀类药物治疗前以及过程中，建议监测血糖代谢障碍相关的临床表现和生化指标。

——摘自CFDA网站

<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL1038/109783.html>



个案报道：注射用尖吻蝮蛇血凝酶致过敏性休克1例

临床资料

患者，女，34岁，因“反复双侧鼻塞3年余，加重3月”入院。既往患“哮喘”2年余，使用沙美特罗替卡松，控制尚可。完善各项检查后，拟于2014年4月4日进行鼻内镜下全组鼻窦开放+鼻息肉摘除术。4月4日8:35，术前给予患者静脉注射尖吻蝮蛇血凝酶2单位（北京康辰药业股份有限公司，生产批号20132152）+0.9%氯化钠10ml，8:37将要推注完毕时，患者诉胸闷，紧急呼叫，主管医生立即到床旁查看患者，患者神志清楚，口唇轻度发绀，诉胸闷，气难喘，考虑哮喘发作，药物过敏可能，立即嘱患者吸入自备沙美特罗替卡松，并静脉推注地塞米松10mg，左前上臂皮下推注肾上腺素2mg，患者病情未缓解，并出现呼吸心跳停止、意识丧失；立即给予人工心脏按压，紧急通知麻醉科、ICU、呼吸内科急会诊。8:41继续抢救，给予人工呼吸，胸外心脏按压，开放气道，增加静脉通路。8:45麻醉科紧急气管插管，并给予氨茶碱0.25g+0.9%氯化钠20ml静推。9:00给予肾上腺素10mg+0.9%氯化钠100ml持续静滴，9:10给予甲泼尼龙40mg静推，9:10~9:15给予多巴胺5mg静脉推注4次，共计20mg。9:15患者心跳恢复，心率116次/分，血氧饱和度90%。9:20行左侧颈外静脉置管，碳酸氢钠2.5g静推，紧急留置尿管，胃肠减压。9:25给予多巴胺160mg+50ml生理盐水微量泵入。9:30给予羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液250ml静滴。9:30患者自主呼吸恢复，30次/分，心率106次/分，血氧饱和度97%，血压106/49mmHg。9:58给予乳酸钠林格液500ml静滴。10:10患者带管转入ICU，血压106/60mmHg，呼吸30次/分，心率140次/分，氧饱和度98%，尿量约10ml。入ICU后严密监测患者生命体征、意识状态

告病重；继续呼吸循环支持治疗；给予加强补液纠正休克，抗炎解痉平喘，适当脱水、降颅压、抗感染、抑酸护胃，保护重要脏器功能、纠正内环境紊乱等对症支持治疗；完善相关检查，请相关科室会诊。患者于4月7日拔管，并于4月8日转入耳鼻喉科，继续予以激素、保护胃黏膜等治疗，患者病情平稳，过敏性休克得以纠正，哮喘得到控制，于4月14日出院。

讨论

注射用尖吻蝮蛇血凝酶(商品名苏灵)为国家I类新药，于2009年3月在国内上市。它是一种从尖吻蝮蛇毒液中提取分离出的蛇毒类凝血酶，具有类凝血酶样作用，能促进血管破损部位的血小板聚集^[1]。该制剂2009年3月在国内上市，由于其上市时间较短，说明书中对不良反应无详细记载，仅提及“据类似品种文献资料，不良反应发生率低，偶见过敏样反应”。但查阅文献知，国内已有关于注射用尖吻蝮蛇血凝酶引起过敏性休克的少量报道^[2-3]。该例过敏性休克为首次静注尖吻蝮蛇血凝酶过程中发生，时间关联性较强，其剂量适当，推注速度不快，所以考虑过敏性休克是由尖吻蝮蛇血凝酶引起。



个案报道

本例患者既往无药物过敏史，但有哮喘病史2年余。该患者在使用尖吻蝮蛇血凝酶2分钟后发生过敏性休克，分析相关原因如下：①药品因素：由于该药品是从尖吻蝮蛇中提取的蛇毒凝血酶，属生物制剂，含有异种蛋白，相对分子量为29300~29500，由A、B两个亚基组成，具有较复杂的化学结构，可作为完全抗原，引起过敏性休克。同时其含有辅料右旋糖酐20，因此有引发机体产生变态反应的可能性。②机体因素：该患者有哮喘史2年余，提示患者本身可能是高敏体质，该药品中的生物制品尖吻蝮蛇血凝酶或辅料右旋糖酐20均有可能成为该患者的高致敏原。

综上所述，尖吻蝮蛇血凝酶由于属于生物制剂，含有异种蛋白，具有引起过敏性休克的可能性；再者，其辅料右旋糖酐20也有可能引起机体产生变态反应，最终引起过敏性休克。对于使用尖吻蝮蛇血凝酶的患者，应对其可能发生的不良反应引起高度重视，尤其是过敏性休克。①使用前应仔细询问患者既往病史（如哮喘等）和药物过敏史，尤其是曾对生物制品过敏、对右旋糖酐过敏（包括右旋糖酐70、右旋糖酐40、右旋糖酐20等）的患者更应引起高度重视；尖吻蝮蛇血凝酶禁用于有血栓或栓塞史者、DIC导致的出血患者以及孕妇；对于患有支气管哮喘等疾病的高危患者，可以考虑给予抗组胺药和（或）糖皮质激素作为预防用药。②尖吻蝮蛇血凝酶溶解后应当日用完，且不宜与其他药物混合静注，并且不能重复给药；③使用时应有医护人员监护，并提前准备好急救药品和抢救设备，当患者出现血管神经性水肿、结膜炎、咳嗽、瘙痒、鼻炎、喷嚏和荨麻疹等症状时，应警惕可能是休克先兆，须立即停止注射，并及时抢救。

注射用尖吻蝮蛇血凝酶从机理上避免了使用血凝酶类药物有可能出现的血液高凝状态和正常血管内壁血栓形成的潜在隐患，近年来在我院临床应用较为广泛。我院临床药师同时在住院医嘱点评中发现尖吻蝮

蛇血凝酶的不合理应用在临床较为多见，主要存在：超适应症，术后重复给药，超说明书给药途径和溶媒的问题。该药在临床的不合理应用势必会增加其不良反应的发生，且该例已经发生了过敏性休克，造成了危机患者生命的状况。因此，我院临床药学科结合药品不良反应报告及医嘱点评的情况，向医务部提交《关于提请对我院注射用尖吻蝮蛇血凝酶不合理使用进行警示的报告》，建议临床应用时应严格依照说明书规范用药，以避免不必要的医疗纠纷。该报告通过医务部迅速的反馈到临床，警示临床防范与用药相关的安全问题，提高临床合理用药水平，保障患者用药安全，真正实现医疗机构药品不良反应监测和报告的目标。

参考文献：

- [1]吕慧敏,李长龄,董金婵,等.尖吻蝮蛇凝血酶的止血作用及其作用机制的研究[J].中国实验血液学杂志,2008,16(4):883-885.
- [2]张明勇,袁进.注射用尖吻蝮蛇血凝酶致过敏性休克[J].中国药物应用与监测,2011,8(5):321-322.
- [3]赖善城.注射用尖吻蝮蛇血凝酶不良反应5例[J].药物流行病学杂志,2011,20(7):380-381.

（昆明医科大学第一附属医院提供）



ADR与药品质量：国产与进口注射用伏立康唑制剂质量差异

近期，我院临床药师收集到1例注射用伏立康唑（丽福康）相关的药品不良反应，具体情况如下：患者在首次静滴“伏立康唑0.4g+0.9%NS100ml”的过程中出现颜面潮红，以双面颊、额部明显，立即停药，经抗过敏处理后好转。随后护士发现在停输的伏立康唑液体中出现大量结晶，震荡后不溶解，遂以药品不良反应进行上报。临床药师在仔细调查后发现，注射用伏立康唑（丽福康）在临床使用过程中出现结晶的现象屡见不鲜，甚至由我院静脉调配中心配送的输液中也出现过该现象，该结晶现象与什么有关？该如何避免？

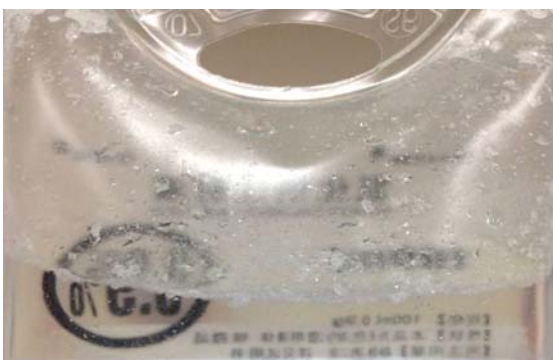
伏立康唑的水溶性低，故制备其注射剂型需要增添助溶剂以提高溶解度，进口和国产静脉剂型的主要区别就在于此。进口制剂（威凡）选用磺丁基-β-环糊精（SBECD）包裹增加了水溶性，而国产制剂（丽福康）则是采用丙二醇及乙醇做专用溶媒，故进口制剂和国产制剂的调配方法大不相同。威凡粉针剂（200 mg）使用时先用19ml注射用水溶解，溶解后的浓度为10mg/ml，再用0.9%的氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液稀释至2~5mg/ml即可。丽福康粉针剂（100 mg，附5 ml专用溶媒）的说明书标注使用时需要先用5ml专用溶媒（含丙二醇2ml，乙醇3ml）溶解，摇动药瓶直至药物粉末溶解，再稀释至2~5mg/ml，仅可选用0.9%的氯化钠注射液和5%葡萄糖注射液进行稀释。按照上述调配方法，该例患者使用的国产伏立康唑0.4g应该可溶于0.9%NS100ml中，可临床上发现国

产制剂屡屡出现结晶（不溶性微粒）现象并导致药品不良反应发生，结合该药生产厂家（丽珠集团丽珠制药厂）意见，还是与国产制剂本身制剂工艺水平问题不能很好解决伏立康唑水溶性低相关。

注射用伏立康唑（丽福康）出现结晶现象可增加药品不良反应、医疗费用，甚至产生医疗纠纷，故建议在使用注射用伏立康唑（丽福康）时应严格把握如下几条：

- 1) 注意区分进口制剂和国产制剂，严格掌握调配方法。注射用伏立康唑（丽福康）调配方法如下：抽取5ml专用溶媒注入0.1g伏立康唑瓶中，用力振摇，放置，待完全溶解至澄清后抽出，再注入到250ml或500ml 0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液中，轻轻摇匀，立即供静脉滴注，并且避免阳光直接照射。**注意：**250ml 5%葡萄糖注射液最多加入0.2g伏立康唑；500ml 5%葡萄糖注射液最多加入0.5g伏立康唑；250ml 0.9%氯化钠注射液最多加入0.1g伏立康唑；500ml 0.9%氯化钠注射液最多加入0.3g伏立康唑。
- 2) 静脉滴注速度最快不超过每小时3mg/kg，滴注时间须1至2小时以上。
- 3) 建议单独给药，注意配伍禁忌，输注前后需要冲管，以避免药品不良反应的发生。
- 4) 对丙二醇过敏者禁用。

（昆明医科大学第一附属医院提供）



国外安全信息

FDA警告：抗精神病药物齐拉西酮与罕见但致命的皮肤反应有关

2014年12月11日，FDA发布警告抗精神病药物齐拉西酮的胶囊剂、口服悬液及注射剂说明书中添加新的警告，以提醒医务人员和患者警惕DRESS的并且会影响身体其他部位。目前，齐拉西酮（商品名为Geodon）的药品说明书中已添加，其可能导致一种称为“嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药疹”（Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS）的严重不良反应的警告。若患者出现发热伴皮疹，或（和）出现淋巴结肿大时应立即就诊，一旦怀疑为齐拉西酮所致，应立即停止使用该药，并做相应的处理。

FDA审查了6例出现DRESS症状的患者信息，他们服用齐拉西酮11天至30天之后出现了DRESS症状，但无死亡病例。基于此，FDA要求生产厂家在

齐拉西酮的胶囊剂、口服悬液及注射剂说明书中添

加新的警告，以提醒医务人员和患者警惕DRESS的

发生。

DRESS包括下列症状（3个及以上）：

皮肤反应(皮疹或表皮剥脱性皮炎等)

嗜酸性粒细胞增多

发热
淋巴结肿大
一个或多个系统并发症如肝炎、肾炎、肺炎、心肌炎、心包炎、胰腺炎。

如果怀疑是DRESS，应立即停用齐拉西酮治疗。

——摘自美国FDA网站

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm426391.htm>

欧盟建议加强丙戊酸在女性中的使用限制

由于丙戊酸宫内暴露可能带来发生儿童畸形和发育问题的风险，欧洲药品管理局药物警戒风险评估委员会（PRAC）建议加强对丙戊酸类药品使用的限制。这些建议包括：

除非其他治疗无效或者无法耐受，否则丙戊酸不应用于治疗女童以及已怀孕或者有怀孕可能妇女的癫痫或者双相情感障碍。若只能选择丙戊酸治疗，治疗期间应采取有效的避孕措施，且应在具有专业经验的医师监督下进行。

在某些国家丙戊酸类药品获准用于预防偏头痛，但孕妇不得用丙戊酸来预防偏头痛。女性在开始偏头痛治疗前应排除怀孕的可能，并在治疗过程

中采取可靠的避孕措施。PRAC还建议处方丙戊酸的医师为女性患者提供全面的信息，以确保其在了解相关风险后作出决定。

这些建议是在对丙戊酸妊娠期暴露影响的现有数据进行评估后得出的。在此次评估中，PRAC还咨询了受到影响的患者及家属代表以及专家团体。鉴于丙戊酸仍是其他疗法失败或者不能耐受的患者的唯一一种可选疗法，PRAC得出结论，女性和医疗专业人员应更好地了解丙戊酸宫内暴露所带来的风险以及采取有效避孕措施的必要性。

——摘自药物警戒快讯第11期（总第139期）

http://www.cdr.gov.cn/jjkk_258/ywjjkk/2014/201412/t20141208_7910.html