

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

山东省千佛山医院

第1页

2015年02月 总第16期

特别关注

根据药品不良反应评估结果，为控制药品使用风险，食品药品监管总局办公厅决定对独一味口服制剂说明书进行修订，要求各生产企业在2015年4月30日前，依据《药品注册管理办法》等有关规定提出修订说明书的补充申请报备案，对独一味口服制剂（颗粒、软胶囊、分散片、咀嚼片、滴丸、丸、泡腾片、片、胶囊）说明书中的“不良反应”、“禁忌”、“注意事项”三项进行补充说明，说明书的其他内容应当与原批准内容一致。

时讯速递

为加快建立重点药品安全追溯体系，强化药品质量安全监管，确保公众用药安全，食品药品监督管理总局决定，在特殊药品监控信息网络基础上，进一步加强药品电子监管，完善药品标识制度，建立全国统一的药品电子监督管理网络，分类分批对药品实施电子监管。

（全文见国家食品药品监督管理局公告
（2015）第1号）

本期内容提要

国内安全信息：莫西沙星片致QT间期延长和速发型变态反应

警惕苯溴马隆的肝损害风险

个案报道：前列地尔致刺激性干咳3例

碘克沙醇致迟发型过敏性反应致皮肤损害一例

用药错误：呋喃唑酮过量致周围神经病和精神障碍

国外安全信息：双氯芬酸口服制剂因增加心血管风险不再列为非处方药
加拿大发布静脉注射用甲泼尼龙和肝损伤的安全性信息

国内安全信息

莫西沙星片致QT间期延长和速发型变态反应

基本情况

患者女，23岁，因咳嗽、咳痰、发热、咽痛20d，于2013年8月9日入院。患者20d前受凉后出现咳嗽、发热，无明显咳痰，最高体温38.0℃，伴胸痛、畏寒，无寒战，胸痛与呼吸有关，无恶心、呕吐、心悸，十余天前就诊于当地县医院，诊断为“肺炎”，给予红霉素，头孢吡肟等药物治疗（具体用法用量不详），咳嗽稍好转，其他症状无明显改善，遂就诊于我院。既往身体健康，对头孢菌素过敏，表现为周身丘疹，无其他药物或食物过敏史。

入院体格检查：体温36.5℃，脉搏70次/min，呼吸18次/min，血压110/70 mmHg。轻度眼突；咽红，扁桃体Ⅱ度肿大，其表面附着白苔；甲状腺Ⅱ度肿大；双肺呼吸音粗；心音钝；余未见异常。心电图正常。胸部CT检查提示右肺上叶多发渗出性炎症改变。血常规正常；肺炎支原体混合抗体阳性；肌酸激酶（CK）51 U/L，肌酸激酶同工酶（CK-MB）1.3 U/L。诊断：社区获得性肺炎，支原体肺炎，急性化脓性扁桃体炎，甲状腺肿大原因待查。给予注射用美洛西林钠舒巴坦钠，2.5g，q12h，静脉滴注；阿奇霉素注射液0.5g，qd，静脉滴注。入院第5天复查心电图未见异常。入院第11天患者扁桃体白苔消失，但仍为Ⅱ度肿大，胸部CT示双上肺炎性改变较前吸收，遂停用注射用美洛西林钠舒巴坦钠和阿奇霉素注射液，改为口服莫西沙星片0.4g，qd。当日患者口服莫西沙星片后约30min出现胸闷、心悸、气促、发热（37.8℃）、烦躁不安，旋即颜面及全身潮红，眼睑肿胀，四肢及躯干出现风团、红色丘疹伴瘙痒，血压110/60 mmHg，心率120次/min。医嘱停用莫西沙星片，立即给予患者吸氧、地塞米松5mg静脉注射、氯雷他定5mg口服。患者出现不适后5min左右床旁心电图检查示心率136次/min，窦性心动过速，I度房室传导阻滞，长QT间期，校正的QT间期为462ms，胸前导联T波双向、倒

置。实验室检查示CK 239 U/L，CK-MB 35 U/L，肌钙蛋白I正常（0 ng/ml）。请皮肤科会诊，诊断为过敏性皮炎，药疹可能性大，治疗给予左西替利嗪10mg，qn，氯雷他定5mg，qd，清晨口服。经上述处理后，患者皮肤瘙痒及皮疹表现逐渐好转。入院第12天晨，患者再次出现周身皮肤潮红伴瘙痒，无风团及丘疹，加用甲泼尼龙40mg静脉滴注，qd，连用3d。使用甲泼尼龙第2天（8月21日）皮疹及皮肤瘙痒未再发。使用激素3天后复查，患者皮疹消退，床旁心电图正常，CK 40 U/L，CK-MB 11 U/L。8月25日患者无胸闷气促等表现，遂出院，嘱继续口服氯雷他定和左西替利嗪。2周后随访，患者无明显不适，停用氯雷他定和左西替利嗪。

分析讨论

本例患者为青年女性，既往身体健康，入院时心电图和使用阿奇霉素后复查心电图正常，服用莫西沙星片后约30min即出现胸闷、心悸、气促及皮肤过敏反应，心电图提示QT间期延长，胸前导联T波双向、倒置，CK和CK-MB升高，停用莫西沙星后皮肤症状、心电图及CK、CK-MB恢复正常，因此考虑不良反应为服用莫西沙星所致。此病例提示临床医生在使用喹诺酮类药物期间，应密切关注患者反应，及时复查心电图。

编者的话：本例患者在停用阿奇霉素当日改用莫西沙星，口服药物30分钟后出现症状，因阿奇霉素半衰期较长，且也有致QT间期延长的报道，因此尚无法排除阿奇霉素可能。此病例提示，具同类不良反应的药物在间隔时间很短的情况下先后应用，很有可能造成不良反应的叠加，应引起注意。

---全文见《药物不良反应杂志》2014年第16卷第6期

第372-373页



国内安全信息

警惕苯溴马隆的肝损害风险

苯溴马隆主要用于原发性和继发性高尿酸血症、各种原因引起的痛风以及痛风性关节炎非急性发作期的治疗。国家药品不良反应监测数据库分析显示，苯溴马隆的不良反应/事件主要为胃肠系统损害、皮肤及其附件损害、全身性损害、肝胆系统损害、泌尿系统损害等，严重不良反应中肝损害问题比较突出。

一、严重病例报告情况

苯溴马隆严重药品不良反应/事件报告23例，占该药品整体报告的4.31%，不良反应主要表现为肝功能异常8例次，肝细胞损害3例次，肾功能损害3例次等。

二、肝损害病例报告情况

533例报告中涉及肝损害报告28例（占5.25%），不良反应表现主要为肝功能异常14例次、肝细胞损害9例次，肝酶升高2例次、肝炎2例次、谷丙转氨酶升高2例次、谷草转氨酶升高1例次、肝区疼痛1例次。

1、用药人群

28名患者，男性26人，女性2人；平均年龄 59.55 ± 14.84 岁，45岁以下7例，45-64岁11例，65岁及以上9例，年龄不详1例。

2、用药情况分析

1) 用法用量

28例患者均为口服用药，26例用药剂量在用药说明书规定范围，50mg/次，1次/日；仅2例为超说明书用药，分别为100mg/次和150mg/次。

2) 用药时间

用药10天以内的14例，11-30天7例，30天以上7例，多数肝损害病例（75%）报告发生于用药1个月内。

3) 合并用药

28例肝损害报告中有10例存在合并用药并用药物主要涉及秋水仙碱、别嘌醇、洛芬待因、吲哚美辛、泼尼松、甲氨蝶呤、辛伐他汀、阿托伐他汀、来氟米

特、甲磺酸倍他司汀、尿毒清颗粒、肾石通颗粒等。在这些并用药物中，别嘌醇、吲哚美辛、辛伐他汀、阿托伐他汀、来氟米特、尿毒清颗粒、肾石通颗粒亦存在肝损害风险。

3、肝损害程度

根据国家药品不良反应监测中心制定的肝损害药品不良反应判定评价标准（轻度肝损害：ALT异常伴 $1\times\text{ULN} < \text{TB} \leq 5\times\text{ULN}$ ，病人无症状或仅有轻微症状；重度肝损害：ALT $\geq 10\times\text{ULN}$ ，伴 $5\times\text{ULN} < \text{TB} \leq 10\times\text{ULN}$ ，病人出现明显肝损害症状和体征），对28例肝损害病例进行了分类，轻度肝损害16例，重度肝损害3例，无法分级的9例，无肝衰竭病例。

三、相关建议

1、医护人员在使用苯溴马隆时，应从低剂量开始；治疗期间定期进行肝功能检查；避免同其他具有肝毒性的药物合用，减少严重不良反应的发生。

2、患者用药期间，应注意肝损害的症状和体征，如出现食欲不振、恶心、呕吐、全身倦怠感、腹痛、腹泻、发热、尿浓染、眼球结膜黄染等，应及时就诊，必要时检查肝功能并进行相应治疗。

3、药品生产企业加强药品不良反应监测和临床安全用药的宣传，确保产品的安全性信息及时传达给患者和医生。

---药品不良反应信息通报（第65期）



个案报道

案例一：前列地尔致刺激性干咳3例

病例1：

患者女，64岁，2型糖尿病病史20余年，并发糖尿病周围神经病变，糖尿病肾病V期。患者入院接受胰岛素、盐酸吡格列酮、阿卡波糖控制血糖，盐酸贝尼地平、盐酸贝那普利、琥珀酸美托洛尔缓释片控制血压，瑞舒伐他汀钙稳定斑块、调血脂，阿司匹林肠溶片抑制血小板聚集，甲钴胺营养神经，前列地尔改善微循环等综合治疗。

患者应用前列地尔注射液20 μ g加入0.9 %氯化钠注射液20 ml缓慢静脉推注，开始推注3-5 s左右出现强烈的刺激性干咳，症状持续至推注结束后2-3 min自行缓解。再次推注前列地尔干咳症状重复出现，且呈逐渐加重的趋势，但仍可耐受。若减慢推注速度，干咳症状稍有减轻；患者用药时如采取坐位，干咳减轻甚至消失。追问病史，患者于10余年前静脉推注前列地尔注射液时亦出现干咳症状，当时未作特殊处理，症状自行缓解。患者既往无药物或食物过敏史，无呼吸系统病史，入院后未发生上呼吸道感染。询问护理人员，该药均为用生理盐水配制后即行注射，配制前储存于2~8℃冰箱中。

病例2：

患者男，44岁，2型糖尿病病史10年，合并糖尿病肾病III期，同时伴高血压病、高脂血症。患者入院后降糖、降压、营养神经、改善微循环等综合治疗。患者应用前列地尔注射液缓慢静脉推注，开始推注3-5s左右出现喉咙发痒，继而发生刺激性干咳，症状持续至推注结束后10 min内自行缓解，再次推注前列地尔干咳症状重复出现。患者否认呼吸系统病史或药物过敏史。

病例3：

患者女，52岁，2型糖尿病病史16年，糖尿病肾病V期，同时伴高血压病、冠心病、慢性肾功能不全、肾性贫血、亚临床甲状腺功能减退。患者入院后在控制血糖、血压、调脂等治疗基础上加用前列地尔改善微

循环。

患者应用前列地尔注射液静脉推注，开始推注30s左右出现喉咙发痒，进而出现刺激性干咳，咳嗽呈间断性，咳嗽症状持续至推注结束后10-15 min自行缓解。再次推注前列地尔干咳症状重复出现，症状同前，患者可耐受。患者亦否认呼吸系统病史或药物过敏史。

因果关系分析：

上述3例患者应用前列地尔注射液时出现干咳症状，持续至推注结束后很快自行缓解，再次用药时干咳症状重复出现。患者同时应用降糖、降压等多种药物，但从反应与时间的关系及药物再次暴露时反应再次出现的特点，可排除并用药物的影响，患者否认药物或食物过敏史，否认呼吸系统病史。以上特点支持前列地尔致干咳的发生。



药物分析：

前列地尔 (Prostaglandin El, PGEl) 为前列腺素类 (PGEs) 物质，是一类具有20个碳原子的不饱和脂肪酸，对于减少糖尿病肾病患者蛋白尿，改善糖尿病周围神经病变患者的感觉麻木、感觉缺失症状有明确的疗效。文献数据表明，前列腺素类药物不仅具有舒张支气管平滑肌和抑制炎症的作用，同时也能提高呼吸道的反应性，导致反射性干咳，咳嗽反射和呼吸道迷走神经传入纤维的激活有关。但该药的说明书中未见有呼吸系统不良反应的记载。

上述病例提示，在临床用药的过程中，临床医师与药师应关注患者主诉，重视新的药物不良反应的判断与处理，通过文献查阅进行深入分析。

个案报道

案例二：经皮冠状动脉介入术使用碘克沙醇致迟发型过敏性反应致皮肤损害一例

基本情况：

患者，女，74岁，因反复活动后胸闷、乏力10余年，加重伴双下肢水肿7天入院。患者冠心病病史10余年，长期服用阿司匹林肠溶片、硝酸异山梨酯片、瑞舒伐他汀片，糖尿病病史20余年，使用精蛋白预混胰岛素30R，血糖控制可，高血压病史10余年，服用缬沙坦/氢氯噻嗪片和硝苯地平控释片，血压控制可，脑梗死病史4年，无药物食物过敏史。入院查体：体温36.8 °C，心率78次/min，呼吸16次/分，血压170/80 mmHg，双下肢凹陷性水肿。心电图检查示窦性节律，ST-T异常。实验室检查：血肌酐121.7 μmol/L，CYP2C19基因检测：慢代谢型。诊断：1.冠状动脉粥样硬化性心脏病；2.脑梗死；3.2型糖尿病；4.高血压病（3级 很高危）；5.肾功能不全。

不良反应发生情况及处理：

入院第3天，患者在原用药基础上加用负荷剂量的替格瑞洛180 mg，之后用法为90 mg，每日两次，入院第4天行桡动脉冠状动脉造影术备支架植入术，造影剂碘克沙醇（27g(I)/100ml）220 ml，造影前患者充分水化。冠状动脉造影示：左主干末端约70 %狭窄，前降支近中段弥漫性狭窄，病变约30 mm，最重处95 %狭窄，第一钝缘支自病变处发出；回旋支近中段弥漫性长病变，远端局限性80 %狭窄；右冠状动脉近段狭窄85 %，左室后支开口处局限性狭窄95 %。介入治疗分别植入3枚支架。入院第8天，患者诉右侧上肢痒痛不适，查体可见患者后背部及右上肢近端红斑、丘疹，双手肿胀，以右手较重，给予患者醋酸泼尼松片5mg po bid，氯雷他定片10mg po qd，入院第9天患者仍有皮肤瘙痒、疼痛不适，腹部及大腿部皮肤出现红色丘疹，右手皮肤皲裂伴液体渗出，而左手轻微肿胀。给予患者地塞米松注射液10 mg静滴，外用炉甘石洗

剂。入院第13天患者瘙痒好转，右手及右臂皮肤过度角质化，粗糙，伴脱屑。入院第23天患者皮肤恢复正常。



因果关系分析：

本例患者继往无皮肤疾病史，因经皮冠状动脉介入术应用碘克沙醇，3天后出现皮肤症状，同时使用的药物除替格瑞洛以外均服用多年，而替格瑞洛在患者术后第8天曾短暂停用24 h，停用后症状未缓解，其后继续使用至今，随访未再出现类似症状，因此可排除。而患者的皮肤症状与过敏反应均以右手和右臂为重，这可能与术中经患者右手桡动脉延行至心脏冠状动脉开口注入碘克沙醇有关。此外，患者肾功能不全，对碘克沙醇的排泄更慢，可能更易出现相关的过敏症状。

药物分析：

碘克沙醇是一种非离子等渗造影剂，过敏反应偶尔发生，通常表现为轻度的呼吸道和皮肤反应，如呼吸困难、皮疹、红斑、荨麻疹、瘙痒和血管性水肿，可在注射后立即出现也可在几天后出现。而冠状动脉支架植入患者需长期使用的抗血小板药物如阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛等均可能出现皮肤损害等不良反应。因此，支架术后患者在介入治疗几天后出现的皮肤过敏很容易被错误判定。此时停用抗血小板药物，很可能引起患者支架内血栓形成，从而导致心肌梗死等严重后果。本例患者因使用碘克沙醇出现迟发的、严重的皮肤过敏反应，提醒临床医师注意。

用药错误

呋喃唑酮过量致周围神经病和精神障碍1例

患者女性，67岁，因肢端麻木20 d，口周麻木15 d，行走不稳和精神异常10 d而入院。患者入院前20 d出现对称性手足肢端麻木，约5 d后发展至口周、舌体麻木；入院前10 d出现头晕、行走不稳，无吞咽困难和饮水呛咳，无肢体无力，无恶心、呕吐，无发热，随后，逐渐出现亢奋、言语增多、词不达意，时有视、听幻觉，双上肢偶有不自主抖动，睡前明显。初步诊断为共济失调，精神障碍原因待查。患者入院前1个月曾因全身多处皮疹瘙痒就诊于外院，诊断为湿疹，予中药治疗，1周后逐渐好转。否认食物与药物过敏史，个人史与家族史无特殊。

入院体格检查：体温36 ℃，呼吸16次/min，脉搏74次/min，血压124/80 mmHg。四肢远端散在暗红色陈旧丘疹。心、肺、腹部检查未见异常。神经系统专科检查：神志清晰，欣快，言语流利，记忆力减退；双瞳孔等大等圆，眼动充分，可见水平及垂直方向的粗大眼震；余颅神经检查未见异常；四肢肌力5级，肌张力低，腱反射减低，病理征未引出；四肢远端痛温觉、音叉震动觉和关节位置觉减退，Romberg征阳性；脑膜刺激征阴性。脑脊液常规、生化未见异常。血、尿毒物筛查显示阴性。肌电图检查：上、下肢周围神经源性损害，轴索损害为主，运动、感觉神经均受累且以后者为重。脑电图检查：基本节律为9-10 Hz，各导联较多4-6 Hz慢波。头颅磁共振成像检查示双侧基底节多发陈旧腔隙性脑梗死；颈部磁共振成像检查未见明显异常。诊断

为周围神经病和精神障碍，给予地塞米松、硫辛酸、神经节苷酯、复合辅酶，以及肌内注射维生素B₁和甲钴胺等治疗，14天后患者明显好转。

经反复追问病史，得知患者于入院前2个月余因“胃炎”就诊于某私人诊所，遵医嘱口服呋喃唑酮0.6 g/d，之后患者多次购药自服，服药时间长达约60 d，累计剂量36 g。服药期间无合并用药。结合大剂量呋喃唑酮服药史、临床表现和辅助检查，诊断为呋喃唑酮过量致周围神经病和精神障碍。半年后随访，患者仅四肢远端仍有轻度麻木和皮肤色素沉着，余均恢复正常。

目前，我国基层医院应用呋喃唑酮治疗胃炎常见。本例患者服用此药日剂量过大、疗程过长，属用药不当。另外，医生在开具处方时，应向患者说明长期用药可能出现的不良反应，以避免患者自行购药、服药致药物过量。

---全文见《药物不良反应杂志》2014年第16卷第6期

第381-382页



国外安全信息

双氯芬酸口服制剂因增加心血管风险不再列为非处方药

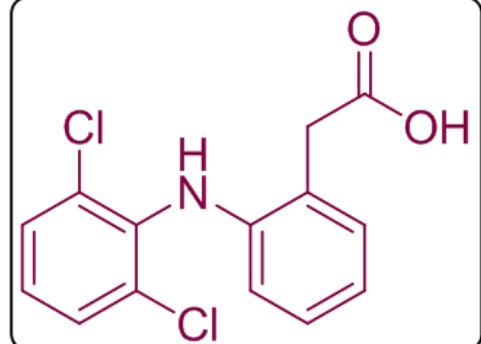
双氯芬酸是用于镇痛消炎的非甾体抗炎药。因双氯芬酸的严重心血管不良反应（如心肌梗死、卒中），英国药品和健康产品管理局（MHRA）发出公告：双氯芬酸口服制剂在无处方的情况下将不再允许购买。患者在服用双氯芬酸前应得到医生的许可。该规定自2015年1月15日执行。

药师在销售双氯芬酸时，应注意：①患者需凭处方才能购买口服双氯芬酸；②召回无处方销售出的双氯芬酸；③关注双氯芬酸2013年6月更新的开具建议；④双氯芬酸的外用制剂（如凝胶，乳剂）仍属于非处方药。

MHRA提醒患者应注意：① 如您近期在无处方的情况下购买了双氯芬酸片剂并想继续使用缓解

疼痛，您应向医生或药师咨询以更换其他药物；②如您凭处方服用双氯芬酸，您不必停药。若有任何心脏问题或其他对治疗方案的担忧请您在复诊或取药时向医生或药师咨询。

---<http://www.gov.uk>



加拿大发布静脉注射用甲泼尼龙和肝损伤的安全性信息

甲泼尼龙是一种强效抗炎类固醇，具有多种剂型。静脉注射甲泼尼龙适用于需要迅速产生强烈激素效应的病例，包括但不限于超敏反应和过敏反应、皮肤疾病、溃疡性结肠炎、休克、器官移植、非创伤性脑水肿和多种其他疾病的辅助治疗。

药物诱发肝损伤的定义是在合理排除其他病因后，由导致肝功能检查异常或者肝功能不全的药物诱发的肝损伤。加拿大甲泼尼龙的产品专论将肝肿大和肝酶水平升高列为潜在不良反应。截至2014年6月30日，加拿大卫生部共收到4例在使用静脉注射甲泼尼龙期间出现的肝损伤报告，并确定其中一例病例可能与静脉注射甲泼尼龙治疗有关。在文献中确认了另外28例疑似与静脉注射甲泼尼龙相关的肝损伤。这些病例报道发表于1997年至2014年间。除了1例出现肝酶轻度升高外，使用其他术语报告的不良反应包括：急性肝损伤和重度肝损伤、肝病、肝炎、肝坏死和肝功能衰竭。很大比例的病例（n

= 10）报告转氨酶（ALT和AST）水平高于1000 U/L，部分伴有高胆红素血症和黄疸。4例病例报告死亡结局，其中3例患者死于肝功能衰竭，第4例患者在肝移植后死于肾脏并发症。值得注意的是，11例病例是再激发阳性，即重新使用静脉注射甲泼尼龙治疗后再次出现不良反应，观察结果提示与甲泼尼龙存在因果关系。这些病例中许多是在末次肝损伤发作后若干年才出现再激发阳性。

---<http://www.hc-sc.gc.ca>

