

# 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  
安徽省立医院

第1页 2015年03月 总第17期

### 时讯速递

#### 去乙酰毛花苷等4个基本药物正式定点生产，短缺药保障供应又添新机制

为进一步做好定点生产基本药物的供应、使用、监管等工作，2015年3月10日，工业和信息化部、国家卫生计生委、国家发展改革委和食品药品监督管理总局4部门联合印发《关于基本药物定点生产试点有关事项的通知》（以下简称《通知》），公布了定点生产药品的中标生产企业、供货区域及统一采购价格，首批定点生产试点品种包括乙酰毛花苷、洛贝林、多巴酚丁胺及甲巯咪唑。通知要求各地做好生产供应和采购使用工作。

（全文详见中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会网站）

#### 国家卫生计生委办公厅关于成立国家卫生计生委儿童用药专家委员会的通知

为进一步落实国家卫生计生委等6部门《关于保障儿童用药的若干意见》（国卫药政发〔2014〕29号），充分发挥儿科专业学会的学术优势，完善儿童用药数据，促进儿童用药安全科学合理使用，保障儿童基本用药需求，2015年3月10日，国家卫生计生委决定组建国家卫生计生委儿童用药专家委员会。国家卫生计生委儿童用药专家委员会的主要职责为：负责组织相关专家总结儿科临床用药经验及安全用药数据，形成行业共识，推动建立科学规范的儿童用药指南，对部分已临床使用多年但药品说明书缺乏儿童用药数据的药品进行组织论证、补充完善儿童用药数据，对保障儿童用药工作提出建议，开展相关具体指导实施工作。

（全文详见中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会网站）

特别关注

### 本期内容提要

#### 国内安全信息

CFDA修订醒脑静注射液说明书

中国用药错误管理专家共识(摘录)

#### 个案报道

贝伐珠单抗致严重肠穿孔

阿法骨化三醇致急性肝损害1例

#### 用药错误

拉莫三嗪超剂量应用致中毒性表皮坏死松解症

#### 国外安全信息

睾丸激素类药物因潜在心脏病风险被FDA限制使用

警惕妊娠期使用止痛药的多种风险

## CFDA修订醒脑静注射液说明书

根据药品不良反应评估结果，为控制临床用药风险，保障公众用药安全，CFDA决定对醒脑静注射液说明书增加警示语，并对【不良反应】、【禁忌】和【注意事项】项进行修订：

### 一、增加警示语：

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严重不良反应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、呼吸困难、憋气、心悸、紫绀、血压下降、过敏性休克等。
2. 全身性损害：畏寒、寒战、发热、乏力、疼痛、面色苍白、多汗等。
3. 呼吸系统：咳嗽、呼吸急促等。
4. 心血管系统：心悸、胸闷、血压升高等。
5. 神经精神系统：头晕、头痛、抽搐、昏迷、肢体麻木、烦躁等。
6. 皮肤及其附件：风团样皮疹、丘疹、红斑等。
7. 胃肠道系统：恶心、呕吐、腹痛、腹泻等。
8. 用药部位：注射部位的疼痛、红肿、麻木、皮疹、静脉炎等。

### 三、【禁忌】项应当包括：

1. 对本品或含有人工麝香（或麝香）、栀子、郁金、冰片制剂及成份中所列辅料过敏或有严重不良反应病史者禁用。
2. 本品含芳香走窜药物，孕妇禁用。

### 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，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严重不良反应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。不得超剂量、过快滴注和长期连续用药。

4. 本品为中药注射剂，保存不当可能会影响药品质量；用药前和配制后及使用过程中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. 本品为芳香性药物，开启后应立即使用，防止挥发。

6. 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，应谨慎考虑本品的间隔时间以及药物相互作用等问题。

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、运动员、肝肾功能异常患者、老人、哺乳期妇女、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. 目前尚无儿童应用本品的系统研究资料，不建议儿童使用。

9. 加强用药监护。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，应立即停药，采用积极救治措施，救治患者。

10. 监测数据显示，有与本品相关的肝生化指标异常病例报告，建议在临床使用过程中注意监测。

——CFDA网站



## 中国用药错误管理专家共识（摘录）



INRUD中国中心组临床安全用药组、中国药理学学会药源性疾病专业委员会和中国药学会医院药专业委员会汇集临床医学、药学、护理学、循证医学/流行病学、管理学及法学等多学科专业人士，历经数次专家论证，达成了《中国用药错误管理专家共识》。

### 1. 用药错误的定义、类型、分级及风险因素

#### 1.1 用药错误的定义

用药错误是指药品在临床使用及管理全过程中出现的、任何可以防范的用药疏失，这些疏失可导致患者发生潜在的或直接的损害。用药错误可发生于处方(医嘱)开具与传递；药品储存、调剂与分发；药品使用与监测；用药指导及药品管理、信息技术等多个环节。其发生可能与专业医疗行为、医疗产品(药品、给药装置等)和工作流程与系统有关。

#### 1.2 用药错误的环节和类型

用药错误涉及多个环节和类型，详见原文表2。

#### 1.3 用药错误的分级

根据用药错误造成后果的严重程度，参考国际标准，可将用药错误分为以下9级。A级：客观环境或条件可能引发错误(错误隐患)；B级：发生错误但未发给患者，或已发给患者但患者未使用；C级：患者已使用，但未造成伤害；D级：患者已使用，需要监测错误对患者造成的后果，并根据后果判断是否需要采取措施预防和减少伤害；E级：错误造成患者暂时性伤害，需要采取处置措施；F级：错误对患者的伤害导致患者住院或延长患者住院时间；G级：错误导致患者永久性伤害；H级：错误导致患者生命垂危，需采取维持生命的措施(如心肺复苏、除颤、插管等)；I级：错误导致患者死亡。

上述9级可归纳为以下4个层级。第一层级：错误

未发生(错误隐患)，包括A级；第二层级：发生错误，但未造成患者伤害，包括B、C、D级；第三层级：发生错误，且造成患者伤害，包括E、F、G、H级；第四层级：发生错误，造成患者死亡，包括I级。

#### 1.4 用药错误的风险因素

1.4.1 管理因素：(1)国家相关法规或医疗机构管理制度落实不够；(2)管理部门监管不到位，缺少专职的管理机构和人员；(3)监测网不统一；(4)未建立健康的安全用药文化。

1.4.2 流程因素：(1)医疗机构内部缺乏有效沟通，诸多用药环节衔接不畅，如换班及口头医嘱等环节；(2)从处方到用药整个过程中的信息系统错误。

1.4.3 环境因素：(1)工作环境欠佳，如光线不适、噪音过强、工作被频繁打断等；(2)工作空间狭小，药品或给药装置等摆放混乱。

1.4.4 设备因素：(1)信息系统落后，不能发挥基本的用药错误识别和防范功能；(2)设备老化，易出故障；(3)新型设备应用不熟练，程序配置错误，医务人员未能及时识别并采取相应措施。

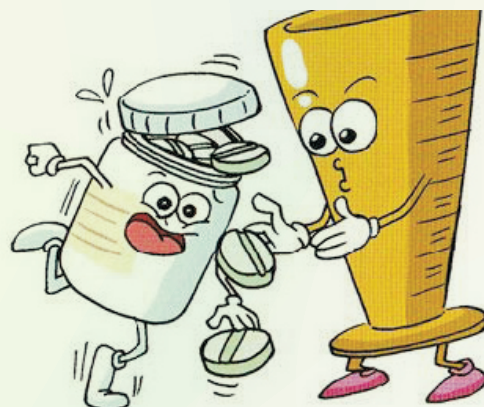
1.4.5 人员因素：(1)知识不足；(2)未遵守规章制度或标准操作规程；(3)培训缺失或培训内容欠妥、陈旧甚至错误；(4)人力资源不足。

1.4.6 药品因素：(1)药品名称、标签、包装等外观或读音相近；(2)特定剂型、特殊用法(如鞘内注射)；(3)给药剂量计算复杂；(4)药品储存条件特殊。

### 2. 用药错误的处置、报告、监测与信息利用

#### 2.1 用药错误的处置

E级及以上的误差，医务人员应迅速展



开临床救治，将错误对患者的伤害降至最低，同时积极报告并采取整改措施。A~D级用药错误虽未对患者造成伤害，但亦应引起医务人员及医疗机构管理者的重视，除积极报告外，应及时总结分析错误原因，采取防范措施，减少同类错误发生的可能性。

医疗机构应建立用药错误紧急处理预案以及院内的紧急报告制度。对于涉及群体和多发的用药错误事件，应建立有效的紧急响应流程。

## 2.2 用药错误的报告

发生用药错误，鼓励自愿报告。用药错误采取网络实时报告，网址为<http://inrud.cdidin.com>，采用用户名和密码登陆。监测网具备数据统计和分析功能。报告内容应真实、完整、准确。

## 2.3 用药错误的监测

用药错误的监测方法有多种，包括自愿报告、病历审查、计算机监测和直接观察等方法。推荐医疗机构采用自愿报告法进行日常医疗安全工作的监管。在条件具备时，病历审查法、计算机监测法及直接观察法也可用于用药错误的实践和研究。

## 2.4 用药错误的信息利用

医疗机构应建立用药错误信息分析、评价、分享、反馈及教育培训的长效机制，充分利用用药错误报告数据，及时发布预警信息；采用简报、培训等途径对医务人员进行培训教育，提高他们的辨识和防范能力；挖掘用药错误数据资源，改善医疗机构信息系统，有效提升防范水平。医疗机构应通过适当途径向卫生和药品行政管理部门提出政策建议，促使药品生产及流通企业优化系统和流程，减少因药品包装、标签等原因引起的用药错误。

## 3. 用药错误的防范策略

### 3.1 技术策略

用药错误技术策略主要包括以下4个方面，按其有效性由强到弱分为4级。第1级，实施强制和约束策略，包括执行国家对于医疗机构药品一品两规的规定，使用药物通用名，预混、预配，计算机系统限定用法、用量、给药途径，暂停使用，医疗机构药品品种数量限定，抗菌药物的分级使用限制，以及抗肿瘤

药物的分级使用限制等。第2级，实施自动化和信息化，包括计算机医嘱系统、电子处方、单剂量自动包装机、整包装发药系统、条形码等。第3级，制定标准化的标识和流程，包括高危药品标识，音似形似药品标识，药品多规格标识，标准操作流程，以及指南、共识、技术规范等。第4级，审核项目清单和复核系统，包括处方审核，对高危药品和细胞毒药物配置加强核对，以及使用两种不同方法确认患者身份和药品等。

### 3.2 管理策略

3.2.1 建立用药安全相关法规及管理组织。

3.2.2 倡导健康的用药安全文化。

3.2.3 配备充足的人力资源。

3.2.4 加强基于岗位胜任力的专业技能培训。

3.2.5 提供必要的工作空间和自动化/信息化设备。

3.2.6 建立合理、简明、顺畅、严谨的工作流程。

## 4. 用药错误管理中医务人员的职责

医务人员应树立用药安全理念，掌握不同环节的防范措施及应急方法，熟悉用药错误报告方法，并主动报告。同时，医务人员应查找错误发生的系统原因，优化系统和流程，最大限度地减少用药错误的发生。建立完善的规章制度、合理设计工作流程、改善工作环境、合理配置专业技术人员、加强学习培训、

加强信息化/自动化系统的建设等，可有效降低用药错误发生的概率，提升患者用药安全水平。

——全文见《药物不良反应杂志》2014年第16卷第6期第321-326页



## 案例一：贝伐珠单抗致严重肠穿孔

## 基本情况

患者，女，65岁，因“确诊结肠癌伴肝转移1周余”于2014年5月23日入院。患者1月前因纳差，腹痛3天就诊于某卫生院，彩超检查示：腹部包块，后来我院就诊，门诊行CT检查示：升结肠至结肠肝曲肠壁增厚；肝脏多发病灶。结肠镜活检病理示：（结肠肝曲）中-低分化腺癌。病程中患者右上腹稍有隐痛不适感。入院体格检查：卡氏功能状态评分 90分，身高164cm，体重51.5kg，体表面积1.55m<sup>2</sup>。神清，精神可，浅表淋巴结无肿大，全腹软，右下腹轻压痛，肝脾肋下未及，其余未见明显异常。入院诊断：结肠癌伴肝转移。

## 不良反应发生情况及处理

入院后患者排除化疗禁忌后，于2014年5月26日行“贝伐珠单抗0.386g d1+奥沙利铂150mg d1+卡培他滨1g bid d1~d14”方案化疗，同时予以抑酸、止吐等辅助治疗，化疗过程顺利，病情稳定后出院。患者于2014年6月18日因“中上腹部疼痛6小时余”再次入院，腹部CT提示消化道穿孔伴腹水可能性较大，腹部立位片提示消化道穿孔，弥漫性腹膜炎。急诊行剖腹探查术，术中见腹腔大量粪水及粪渣约2000ml，距回盲部约5cm升结肠穿孔，大小约5cm×2cm，结肠肝曲可及大小约7cm×5cm 肿块，固定，网膜及肝脏可见多发转移结，遂于全麻下行升结肠造瘘+末端回肠造瘘术，手术顺利。术后患者血压低，呼吸不稳定，入ICU，予以机械通气、抗炎、维持水电解质平衡等对症处理。3日后患者病情有所好转，拔除气管插管。2014年9月6日患者复查CT，提示肝脏病灶增大，再次行“奥沙利铂+卡培他滨”方案化疗，未再使用贝伐珠单抗，随访该方案化疗5周期，患者病情稳定。

## 因果关系分析

本例患者为65岁老年女性，因确诊结肠癌伴肝转移行贝伐珠单抗联合奥沙利铂、卡培他滨方案治疗，该方案为晚期或转移性结肠癌的一线化疗方案。首次化疗后第23日出现结肠穿孔，大小约5cm×2cm，由于患者原肿瘤病灶位于结肠肝曲处，而穿孔位置为距回盲部约5cm升结肠处，两者部位不同，故考虑因肿瘤进展所致肠穿孔可能性较小。该患者使用贝伐珠单抗联合奥沙利铂、卡培他滨方案治疗，胃肠道穿孔是贝伐珠单抗已知

的最严重的不良反应之一，奥沙利铂和卡培他滨均无引起此类不良反应的报道，且该患者使用贝伐珠单抗23天后发生肠穿孔，具有一定的时间关联性，故考虑该患者发生肠穿孔可能为贝伐珠单抗引起。

## 讨 论

贝伐珠单抗(bevacizumab)是一个重组人源化单克隆抗体，可选择性地与人血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)结合并阻断其生物活性，被批准用于转移性结直肠癌的治疗。贝伐珠单抗可引起的不良反应有：高血压、蛋白尿、出血、血栓形成、胃肠道穿孔等，其中胃肠道穿孔是贝伐珠单抗严重的不良反应之一。据报道，贝伐珠单抗引起胃肠道穿孔的发生率为1.1%，并且大多数胃肠穿孔发生在治疗早期，一般在治疗最初的6个月之内。一项关于贝伐珠单抗治疗相关性死亡率的meta分析显示，与单纯化疗相比，贝伐单抗的联合应用与更高的治疗相关死亡率有关（RR=1.33; CI:1.02-1.73; p=0.04）；其中，出血（23.5%），中性粒细胞减少（12.2%）和胃肠道穿孔（7.1%）是最常见的致死原因。目前，贝伐珠单抗引起胃肠道穿孔的机制尚未完全明确，有报道称可能与肿瘤的浸润和坏死对肠壁的破坏有关。

本例患者为结肠癌伴肝转移，在首次行贝伐珠单抗联合化疗后即出现了肠穿孔，进一步提示贝伐珠单抗引起的胃肠道穿孔常发生在治疗早期，应严密监测，关注患者是否有突发性上腹部疼痛、腹部压痛、反跳痛等穿孔的迹象，一旦怀疑胃肠道穿孔发生，应尽早手术，改善预后，并且永久性停用贝伐珠单抗。

贝伐珠单抗引起的严重不良反应发生率低，但后果严重，在临床应用过程中应充分评估，谨慎选择合适人群，平衡其抗肿瘤疗效与不良反应风险，加强监测和随访，尽可能避免或减少不良反应的发生。



——安徽省立医院案例

## 案例二：阿法骨化醇致急性肝损害

## 基本情况

患者25岁，男，于2013年10月14日因“血便半月呕吐一周”入院，入院诊断：慢性肾功能不全，肾性贫血。患者既往无肝病史和大量饮酒史。

入院当天肝胆彩超未见异常，查生化：K<sup>+</sup> 6.94mmol/L，Na<sup>+</sup> 115.7mmol/L，Cl<sup>-</sup> 73mmol/L，Ca<sup>2+</sup> 1.73mmol/L，BUN 100.00mmol/L，CREA 1461.00μmol/L，立即予以血液透析，10月15日查血生化其中肝功能：ALT 44.5IU/L，AST 37.5IU/L，TP 67.40g/L，ALB 42.9g/L

患者肾功能不全致低钙血症，10月16日起，给予阿法骨化醇软胶囊 0.5μg，1次/每晚，补充活性维生素D纠正低钙血症，同时给予复方α-酮酸片2.52g 3次/日口服；生血宁片0.5g 3次/日口服；重组人促红细胞生成素注射液2500IU，隔日一次，皮下注射等护肾排毒、纠正贫血处理。

10月30日查转氨酶：ALT 411 IU/L，AST 341 IU/L，患者无消化道症状和其他不适。给予护肝药：注射用还原型谷胱甘肽1.2g 1次/日静滴。11月1日查肝功能ALT 734.5IU/L，AST 582.7IU/L，ALP 166.8IU/L，TP 57.20g/L，GLO 20.5g/L，TBIL 2.11μmol/L；实验室检查：TORCH、自身免疫性肝病抗体、甲肝抗体、戊肝抗体、EB病毒抗体结果均阴性，排除了病毒性肝炎。加护肝药：多烯磷脂酰胆碱注射液465mg 1次/日静滴。

2013年11月4日肝功能ALT 1768 IU/L，AST 1164 IU/L、ALP 337.5IU/L，GGT 210.4IU/L，患者仍无消化道症状和其他不适，皮肤巩膜无黄染，无肝掌，肝胆彩超未见异常，临床药师考虑药物所致，建议医师停用可疑药物阿法骨化醇软胶囊，其他药物及护肝药物继续。11月7日查肝功能ALT 644 IU/L，AST 206 IU/L，GGT 254 IU/L。患者从10月30日至11月7日期间未见消化道不适症状，饮食正常，患者于11月8日出院。出院后在门诊血液透析，继续药物治疗：复方α-酮酸片、生血宁片、重组人促红细胞生成素注射液、甘草酸二胺肠溶胶囊，患者10日后复查肝功能：ALT 47 IU/L，AST 58IU/L，恢复正常。

## 分析讨论

药物性肝损害的诊断要点为有明确用药史及与该药物相符的潜伏期，肝功能异常并且排除其他可能引起肝

损害的因素，停药后肝功能明显恢复。该患者入院第2天转氨酶正常，第3天开始给予阿法骨化醇、复方α-酮酸片、生血宁片、重组人促红细胞生成素注射液，用药第15天时发现转氨酶升高，用药第20天时转氨酶已上升至入院时的40倍左右，临床药师考虑患者肝功能损害为阿法骨化醇所致，建议医生停用该药，其他药物继续。停用阿法骨化醇并给予保肝治疗3天后转氨酶下降，出院10天后肝功能恢复正常，提示肝功能异常与阿法骨化醇的使用呈时间相关性。根据患者既往病史及入院后的相关检查，可以排除酒精性肝病、肝炎其他病毒感染引起的肝损害。停用阿法骨化醇后其他药物继续使用，肝功能明显恢复，查阅文献未发现复方α-酮酸片、生血宁片、重组人促红细胞生成素注射液有肝功能损害的不良反应病例报道，排除了复方α-酮酸片、生血宁片、重组人促红细胞生成素注射液引起的肝损害。综上所述，考虑该患者出现的急性肝损害与阿法骨化醇有关。

阿法骨化醇说明书注明不良反应：除了引起患有肾损伤的病人出现高血钙，高血磷外，尚无其它不良反应的报道，但长期大剂量服用或患有肾损伤的病人可能出现恶心、头昏、皮疹、便秘、厌食、呕吐、腹痛等高血钙征象；查阅文献发现阿法骨化醇不良反应报道很少，仅杨文等在1999年发现1例阿法骨化醇致药物性肝损害，马林等在2007年报道了1例阿法骨化醇致过敏。

阿法骨化醇致肝损害的机制可能与该药在肝脏代谢有关，阿法骨化醇在肝脏被迅速转化成1,25-二羟基维生素D<sub>3</sub>，后者为维生素D<sub>3</sub>的代谢物，起到调节钙和磷酸盐代谢的作用。长时间服用对肝脏是一个负担。另外该患者肾脏对于药物的代谢和排泄明显减退，药物在体内产生蓄积，重组人促红细胞生成素注射液的说明书标明该药对肝功能转氨酶有影响，但本患者在停用阿法骨化醇后未停用重组人促红素注射液，肝功能逐渐恢复，排除了其导致该患者肝损害的可能性。

阿法骨化醇在慢性肾功能不全患者和老年骨质疏松治疗应用十分普遍，从药物经济学上看它优于骨化三醇，药品说明书记载的不良反应以及临床报道的不良反应案例很少，这不能说明阿法骨化醇是绝对安全的，这需要引起医生和临床药师的高度重视，及时发现该药物不良反应并及时做出用药调整及救治措施。

——全文见《药物不良反应杂志》2015年第17卷第1期第66-67页。

## 拉莫三嗪超剂量用药致中毒性表皮坏死松解症

患儿，男，7岁，因全身红斑伴高热4 d入院。2年前在外院诊断为癫痫，给予丙戊酸0.75 g、2次/d口服，规律服药。近3周因癫痫病情加重，遵外院医嘱加用拉莫三嗪1次/d口服，第1、2、3周剂量分别为12.5、25.0、37.5 mg/d。加用拉莫三嗪第15天，患儿足部出现皮疹伴瘙痒，双眼发红，体温37.6℃，此后全身逐渐出现不规则红斑，颈部及四肢出现少量水疱伴剧烈瘙痒，口腔出现溃疡，体温最高达39.2℃。于加药第20天入我院治疗。既往无药物过敏史。

入院体格检查：体温39.3℃，脉搏144次/min，呼吸23次/min，血压90/60 mmHg，身高124cm，体重23.5kg。双眼结膜充血，有大量黄色分泌物。口腔内可见多个糜烂面。全身散在针头至钱币大小、形态不规则的红斑、丘疹，面颊、四肢、颈部可见黄豆至蚕豆样大小水疱。双肺呼吸音粗。尼氏征阳性。实验室检查未见明显异常。门诊以“药物性皮炎（重型）”收住入院。

入院后即停用拉莫三嗪，改用托吡酯6.25mg、3次/d口服，给予头孢曲松钠、复方甘草酸苷、地塞米松、丙种球蛋白静脉滴注，妥布霉素滴眼液、表皮生长因子眼药水滴眼等对症治疗。入院次日行血浆置换治疗。经过15天治疗，患儿体温正常，可自由活动，面部皮肤完全更新，躯干及四肢皮肤较前明显好转，无渗出，皮损颜色变淡，患儿出院。出院1年后随访，患儿皮肤未留瘢痕。

本例患儿服用丙戊酸2年后加用拉莫三嗪，加药后2周出现皮疹并逐渐发展至拉莫三嗪致中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)。

拉莫三嗪说明书指出，服用丙戊酸的癫痫患儿加用拉莫三嗪的初始剂量为0.15 mg/(kg·d)，连服两周，随后2周内可加至0.3 mg/(kg·d)，此后每1~2周可增加剂量是0.3mg/kg，直至达最佳疗效。本例患儿的推荐初始剂量应为3.5mg/d，服用2周后剂量可加至7.0mg/d，此

后每1~2周增加至14.0mg/d。而本例患儿在外院就诊加用拉莫三嗪的实际首剂量为12.5mg/d，第2、3周则分别增加了1.0倍（25mg/d）和1.5倍（37.5mg/d），初始剂量和递增增量均大于推荐用剂量。超剂量用药是导致患儿出现TEN的可能原因。

TEN是一种免疫介导的重症药疹，常由抗菌药、抗癫痫药和非甾体抗炎药引起。发生率为0.4/100万~1.2/100万，病死率为25%~35%。拉莫三嗪可用于治疗癫痫和双向情感障碍，皮疹是其最常见和具潜在危险的不良反应。有文献报道，应用拉莫三嗪的儿童患者皮疹发生率高于成人患者，约为0.8%。除年龄外，合用丙戊酸、初始剂量或递增剂量均超推荐剂量均可增加发生皮疹的风险。拉莫三嗪引起的重症皮疹绝大部分出现在初始用药的2~8周内，个别出现在延长治疗后。本例提示，使用拉莫三嗪对癫痫患儿进行辅助治疗时，初始剂量及递增剂量绝不能超药品说明书规定。用药前应询问患者服用抗癫痫药物史、过敏史及皮疹史。出现皮疹后应立即停药，并积极对症治疗，避免造成更严重的后果。目前上市的拉莫三嗪片剂规格过大（25、50、100mg/片），对于儿童患者不易精确按推荐剂量用药，也是超剂量用药的原因之一。

——全文见《药物不良反应杂志》2015年第17卷第1期第74-75页



## 睾丸激素类药物因潜在心脏病风险被FDA限制使用

美国食品和药物管理局（FDA）于2015年3月3日，要求睾酮类处方药物制造商变更其产品的标签，说明其产品仅被批准用于特定医疗条件的男性，另外该类药物有可能增加心脏病发作和中风的风险。

低水平睾丸激素的处方药物（“低T”药物）在过去十年中数量激增，主要的原因是随着年龄增长，人们的睾酮水平不断下降。FDA表示，在2009年至2013年间，达规定睾酮指标的男性人数增至230万，其中约70%的患者是40岁至64岁之间。睾丸激素水平低的症状包括性欲减退，肌肉质量降低，疲劳和抑郁症。3月4日的规定要求对于正在销售该类药物的企业是一种限制。

该机构公布的规定主要是源于独立咨询小组的建

议，他们在九月投票支持限制这类药物用于特定医疗条件的男性，如遗传性疾病或肿瘤等损害睾丸功能的疾病。

FDA还要求生产包括皮肤贴剂、溶液剂、肌内注射剂和局部凝胶的制药企业对其产品进行研究，以确定是否有增加心血管疾病的风险。

去年加拿大卫生监管机构提出了类似的警告，这些药物可能会引发严重甚至危及生命的心血管问题。

去年FDA规定，制药企业必须提供包括有关血管中血栓风险在内的警告。

——<http://www.fda.gov>

## 警惕妊娠期使用止痛药的多种风险

美国食品药品监督管理局(FDA)在2015年1月9日发布的药品安全通信中表示，由于处方药和非处方类止痛药的安全性存在不确定性，妊娠期使用上述药物应仔细权衡风险与收益，孕妇在用药前应与健康保健专业人员进行沟通。

妊娠期严重和持久的疼痛可能会导致孕妇出现抑郁、焦虑和高血压。非甾体类抗炎药、阿片类药物、对乙酰氨基酚可用于严重且持续的疼痛。在美国，约18%–25%的孕妇在妊娠期应用布洛芬，应用萘普生的比例为4%；应用阿片类药物者约占6%。65%–70%的美国女性在妊娠期使用对乙酰氨基酚。

在对已发表研究进行回顾后，FDA提示妊娠期使用止痛药的潜在风险如下：布洛芬、萘普生、双氯芬酸和塞来昔布等非甾体抗炎药可导致孕妇在妊娠前20周发

生流产；妊娠期前3个月服用羟考酮、二氢可待因酮、氢吗啡酮、吗啡、可待因等阿片类处方药与新生儿大脑、脊柱或脊髓缺陷有关；妊娠期服用对乙酰氨基酚(包括处方药和非处方药)可导致新生儿出现多动性障碍及注意力缺陷多动障碍。

美国加州大学的专家对丹麦1996至2002年出生的64322名新生儿及其母亲的资料进行了分析，发现其中超过半数的孕妇在妊娠期服用过对乙酰氨基酚，而这些母亲的后代出现多动性障碍的风险为13%–17%。研究人员指出，对乙酰氨基酚可透过胎盘屏障，通过干扰母体激素或神经毒性影响胎儿的大脑发育。数据显示，孕妇服用对乙酰氨基酚的时间越长，该风险越大，尤其是妊娠中、晚期；若孕妇妊娠期间服用对乙酰氨基酚超过20周，其后代患多动性障碍/注意力缺陷多动障碍的风险将增加50%。

FDA表示，鉴于被评价的观察性研究中有些设计存在潜在局限性，有些结果存在矛盾，尚无法得出可靠结论。目前，对于孕妇在妊娠期使用止痛药的建议仍保持不变。

——<http://www.fda.gov>

