

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
浙江大学附属第一医院

第 1 页

2015 年 05 月 总第 19 期

特别关注

WHO 提示利格列汀的心力衰竭信号

利格列汀是一种二肽基肽酶-4 (DPP4) 的可逆性选择性抑制剂, DPP4 可代谢灭活肠促胰素类人胰高血糖素样肽(GLP-1), 因此利格列汀可延长 GLP-1 的半衰期。GLP-1 通过刺激葡萄糖依赖性胰岛素分泌并抑制高血糖素释放, 发挥血糖控制作用。至 2014 年 5 月 6 日, 世界卫生组织 (WHO) 全球的个例安全性报告数据库 Vigibase 中已检索到 15 份利格列汀引起心力衰竭的相关报告。除 2 例病例外, 所有病例均为严重报告, 其中报告了 1 例死亡。除 2 例外的所有病例中, 利格列汀是仅有的可疑药物。一项近期发布的 meta 分析提示充血性心衰是 DPP4 抑制剂的一种类效应。尽管欧洲药品管理局的利格列汀产品特征概要、澳大利亚公共评估报告和美国的利格列汀产品说明书中均未提及心力衰竭与利格列汀的治疗相关。但 Vigibase 的自发报告增加了观察性的数据, 支持在有危险因素 (例如老龄)、潜在疾病或既存心力衰竭及合并用药患者中, 心力衰竭与利格列汀存在相关性。因此, WHO 认为利格列汀的心力衰竭是一种信号, 值得进行进一步的临床和药物流行病学研究。

(WHO Pharmaceuticals Newsletter)

时讯速递

美国更新戒烟药伐尼克兰的安全信息

伐尼克兰是一种帮助成年人戒烟的处方药。在临床试验中, 与无活性的安慰剂治疗相比, 伐尼克兰在长达 1 年时间之内增加了戒烟和“保持戒烟”的可能性。近期, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 审查了由伐尼克兰的生产商辉瑞公司提交的病例报告, 以及 FDA 不良事件报告系统数据库 (FAERS) 中描述患者在伐尼克兰治疗期间饮酒并发生不良反应的病例。一些患者出现酒精耐受性下降, 包括醉酒情况增加及异常或攻击行为, 或忘记发生的事情等不良事件。同时还发现无癫痫病史, 或曾患癫痫但已得到良好控制的患者在服用伐尼克兰时发生癫痫发作。因此, 2015 年 3 月 9 日, FDA 发布警告称, 戒烟药伐尼克兰 (商品名: 畅沛) 可能改变人们对酒精的反应方式。此外, 已报告接受伐尼克兰治疗的患者出现癫痫发作的罕见反应。FDA 已批准对伐尼克兰说明书进行变更, 以针对这些风险发出警告。在患者了解伐尼克兰将如何影响其酒精耐受能力之前, 应减少饮酒量。在服用伐尼克兰期间发生癫痫发作的患者应停药并立即就医。

(FDA 网站)

本期内容提要

国内安全信息

警惕甲氧氯普胺引起的锥体外系反应

诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析

沙丁胺醇过量致中毒

个案报道

关注垂体后叶素不良反应

西酞普兰引起肝功能异常

碘普罗胺致急性肾功能衰竭

国外安全信息

FDA 建议 2 型糖尿病治疗药物 SGLT2 抑制剂有致酮症酸中毒风险

欧盟建议可待因禁用于治疗 12 岁以下儿童感冒和咳嗽

国内安全信息

警惕甲氧氯普胺引起的锥体外系反应

甲氧氯普胺是一种多巴胺受体拮抗药,可直接作用于延髓催吐化学感受区,同时还具有 5-HT₃ 受体拮抗药特性,其适应症包括慢性胃炎,胃下垂以及功能消化不良等引起的腹胀、腹痛、暖气;胃排空延缓以及糖尿病性胃排空障碍;以及手术、化疗、外伤、颅脑损伤等引起的恶心和呕吐等。目前,我国批准的甲氧氯普胺制剂包括片剂、口服液、注射剂、栓剂等。

2014 年国家药品不良反应监测数据库共收到甲氧氯普胺不良反应报告 1178 例,包括严重不良反应报告 86 例(7.3%),共涉及不良反应表现 1632 例次,其中中枢及外周神经系统损害占 31.6%,精神紊乱占 15.6%。

一、甲氧氯普胺引起的锥体外系反应

(一)锥体外系反应是甲氧氯普胺常见的不良反应,常见的症状包括局部僵硬、肌肉不随意收缩、抽搐、震颤等,大多数不良反应在用药 1 天内出现,大剂量用药、静脉给药速度过快、长期用药等均易诱发锥体外系反应。

(二)迟发性运动障碍又称迟发型多动症,是一种不可逆的锥体外系反应,长期使用甲氧氯普胺的患者可能出现迟发性运动障碍。该不良反应的发生率较低,多见于长期(1 年以上)接受多巴胺受体拮抗剂治疗的患者,在减量或停药后最容易发生。迟发性运

动障碍主要表现为某一肌群的不自主的节律性重复运动,包括口-舌-颊三联症;肢体不自主的重复运动或抽动;以及躯干肌运动不协调等。国外药品监督管理部门近年对甲氧氯普胺可能引起迟发性运动障碍反复进行警示,国家药品不良反应监测数据库及文献中疑似病例非常少,未见到典型案例,但鉴于此不良反应不可逆,且对患者生活质量造成影响,需引起重视。

(三)国家药品不良反应监测数据库及文献报道中,儿童使用甲氧氯普胺后出现神经系统不良反应(如锥体外系反应)的构成比显著高于成年人。

二、建议

(一)医务人员应及时告知患者可能出现的不良反应,密切观察用药后的临床表现,如出现局部僵硬、肌肉不随意收缩、抽搐、震颤等症状时,应及时就医。

(二)儿童及老年人中应谨慎使用甲氧氯普胺,并密切监测锥体外系反应。处方中应注意用药剂量,连续用药时间不宜过长。

(三)药品生产企业应当加强药品不良反应监测,及时更新相关的用药风险信息如不良反应、注意事项等,以有效的方式将甲氧氯普胺的风险告知医务人员和患者,加大合理用药宣传,最大程度保障患者的用药安全。

国内安全信息

诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析

诺氏评估量表是由 20 世纪 80 年代加拿大药物学家 Naranjo 等首先提出，后经改进和完善而被广泛应用。诺氏评估量表由事先设置既定分值的 10 个与 ADR 相关的医学问题构成，见表 1，主要用于评价和确定药物使用与 ADR 之间的相关性及紧密程度。根据诺氏评估量表的评价结果，可将这种因果关系明确划分为“确定的”、“很可能的”、“可能的”、“可疑的”等 4 个类别，并附各项下具体分值及医学意义的独立问题。

诺氏评估量表应用实例分析：奥沙拉秦引起溃疡性结肠炎患者血小板减少

病例介绍：患者女性，64 岁，因腹胀、便血数天来我院肛肠外科门诊。查体无殊，血常规检查正常，后经肠镜检查，确诊为溃疡性结肠炎活动期，给予口服奥沙拉秦治疗，同时服用地衣芽孢杆菌活菌胶囊及匹维溴铵。2 周后，患者腹胀症状缓解后自行停用匹维溴铵，8 周后复查血常规，显示嗜酸粒细胞 0.02 L^{-1} ，血小板计数(PLT) $48\times10^9\text{ L}^{-1}$ ，血小板压积(PCT) 0.050% 。将奥沙拉秦剂量调整为 0.25 g, tid ，继续服匹维溴铵。12 周后，患者局部皮肤出现紫癜，皮肤黏膜可见明显出血点等症状，血常规检查，PLT 下降至 $17\times10^9\text{ L}^{-1}$ ，PCT 0.040% 。停用奥沙拉秦两周后，患者手足部位紫癜及皮肤黏膜出血点症状明显好转，PLT 回升至 $98\times10^9\text{ L}^{-1}$ ，PCT 为 0.71% ，凝血功能常规检查均正常。

本例患者病情较长，且期间服用多种其他药物，包括活菌制剂、肠道解痉剂等，要客观评价具体是何种药物引起的血小板减少症存在一定的难度。但是，采用诺氏评估量表，将整个过程有序地纳入到 ADR 评估体系，最终得分为 9 分，可明确判定该 ADR 与相关药物肯定有关，即具有客观证据及定量检测结果支持的因果关系，从而避免了片面的或仅凭个人经验的判断结果。

诺氏评估量表简便实用、准确可信，讲究循证医学证据和临床用药的逻辑性，是 ADR 研究的有效工具，在评价和确定药物使用与 ADR 之间因果关系具有重要作用，值得推荐广泛应用于临床。

表 1 诺氏药物不良反应评估量表

相关问题	问题分值		
	是	否	未知
1. 该 ADR 先前是否有结论性报告?	+1	0	0
2. 该 ADR 是否是在使用可疑药物后发生的?	+2	-1	0
3. 该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0
4. 该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0
5. 是否存在其他原因能单独引起该 ADR?	-1	+2	0
6. 该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0
8. 该 ADR 是否随剂量增加而加重，或随剂量减少而缓解?	+1	0	0
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	+1	0	0
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0
总分值			

注：总分值 ≥ 9 分，表明该药物与不良反应的因果关系为肯定的，即具有客观证据及定量检测数据证实；总分值 5~8 分为很可能有关，即具有客观证据或定量检测结果支持；总分值 1~4 分为可能有关，即属于既不能够被充分证实，又不能够被完全否定的情况；总分值 ≤ 0 为可疑的，即属于偶然的或基本无关联的情况

国内安全信息

沙丁胺醇过量致中毒

基本情况

患者男, 30 岁, 因与家属争吵后自服沙丁胺醇约 300 片(2 mg/片), 被家属送入急诊。患者自述有头晕、头痛、目眩、心悸及口干等症状。既往患有糖尿病 2 年, 口服二甲双胍治疗, 血糖控制尚可。

入院体格检查: 体温 36.7℃, 脉搏 128 次/min, 呼吸 25 次/min, 血压 120/80 mmHg。体型肥胖, 神清语利, 颜面潮红, 四肢及头不自主震颤, 余未见异常。实验室检查: 血液中检出沙丁胺醇成分 4.6 mg/L(中毒量>1.0 mg/L), 未检出其它毒物成分; 血钾 2.7 mmol/L; 随机血糖 18.3 mmol/L; 丙氨酸转氨酶 79 U/L, 球蛋白 18.5 g/L, 白蛋白/球蛋白比值 2.5, 总胆红素 21.3 μmol/L; 余正常。心电图检查: 窦性心动过速, QT 延长。诊断为急性沙丁胺醇中毒。因患者不配合插胃管, 未行洗胃, 立即予催吐; 甘露醇 250 ml 口服导泻, 药用炭 20 片研磨口服吸附毒物; 生理盐水 500 ml+维生素 C 3.0 g+10%氯化钾 10 ml 静脉滴注, 纠正电解质紊乱; 盐酸普萘洛尔 10 mg 口服 1 次, 降低心脏的收缩力与收缩速度; 而后给予大量补液、补钾、利尿、保护各脏器功能等对症支持治疗。入院后 6 h 行血液灌流联合血液透析 1 次。24 h 后, 患者头晕、头痛、目眩明显改善, 无心悸、口干。实验室检查: 血钾 3.7 mmol/L; 空腹血糖 7.5

μmol/L; 余正常。患者于 3 天后出院。7 d 后随访, 无不适。

讨论

沙丁胺醇为选择性β₂受体激动剂, 有较强的支气管扩张作用, 对心脏β₁受体的激动作用较弱, 是较为安全和常用的平喘药。沙丁胺醇中毒的主要表现有心脏毒性和代谢性酸中毒, 前者如心动过速、心律失常, 甚至心力衰竭、心肌梗死、心脏骤停等, 后者如高血糖、低钾血症、呕吐、肌肉震颤、头晕、头痛、口渴、嗜睡等。沙丁胺醇中毒无特效解毒药, 以中毒常规处理及对症治疗为主, 本例患者自服沙丁胺醇约 300 片后出现急性中毒表现, 入院后经积极救治及对症治疗, 3 d 后临床症状好转。本例救治体会: (1)救治及时。入院后立即给予催吐、导泻, 减少了消化道吸收; 同时纠正电解质紊乱, 大量补液、利尿, 保护各脏器功能。(2)行血液灌流联合血液透析。血液灌流能清除脂溶性或与蛋白结合的药物或毒物。血液透析可通过超滤, 纠正水、电解质及酸碱失衡, 改善脑水肿, 清除以原形存在体内的小分子量药物和毒素。二者联合, 既能较好地清除血液中各种大、中、小分子量药物及毒素, 又可以维持体内环境的相对稳定而提高治疗效果。

个案报道

关注垂体后叶素不良反应

垂体后叶注射液系猪、羊、牛等动物的脑垂体后叶经脱水、干燥、研细，并加稀醋酸制备的灭菌溶液，临床主要用于肺、支气管出血、消化道出血，并适用于产科催产、及产后收缩子宫、止血等；对于腹腔手术后肠道麻痹等亦有功效；对尿崩症有减少排尿量之作用。

垂体后叶注射液为 2012 年国家基本药物目录收录品种，临床应用量大，其不良反应报道逐年增多。但是其所有厂家说明书却对其不良反应却未具体描述。本文通过对 2004 年 1 月 1 日～2014 年 6 月 17 日期间河南省药品不良反应监测中心数据库中收集到的 102 例垂体后叶注射液药品不良反应/事件病例报告进行统计分析，为临床安全用药和企业完善说明书提供参考。

一、垂体后叶素不良反应特点

在 102 例 ADR/ADE 报告中，主要累及胃肠系统损害（66.10%），全身性损害（8.48%）；临床主要表现为腹痛、腹泻、恶心、呕吐、心悸、头晕等；严重不良反应报告 2 例，占 1.96%，表现为意识丧失和低钠血症等，不良反应结果为好转和痊愈。

二、不良反应原因分析

本组资料中，超出说明书推荐的最大治疗剂量 42 例（41.18%）。国内文献表明，垂体后叶用量越大，时间越长，越易发生严重不良反应，如低钠血症，且低钠血症的发生率及严重程度与垂体后叶应用剂量呈正相关。因此临床在控制出血的前提下，应严格按照说明书规定剂量应用，并尽可能减少垂体后叶素的用药时间。

药品说明书中明确指出，将垂体后叶注射液用氯化钠注射液稀释。102 例报告中，仅有 29 例（21.23%）使用氯化钠注射液作为溶媒。有资料显示，垂体后叶引起低钠血症的

发生率在 34%～84% 不等。因此，建议临床直接使用氯化钠注射液作为溶媒，预防低钠血症的发生。

从不良反应的临床表现看，垂体后叶注射液主要累及胃肠系统损害（66.10%）、中枢神经系统损害（8.48%）等，主要表现为腹痛、腹泻、恶心、呕吐、心悸、头晕等。垂体后叶素消化系统症状发生率最高，但这些症状缺乏特异性，容易被误诊或忽视而导致血钠进一步降低。神经系统症状为低钠血症的首发症状，易与肺性脑病、结核性脑膜炎想混淆。因此，严重的中枢神经系统损害如意识丧失等虽然发生率不高，但可危及生命，短期病死率高，应加以警惕。

三、相关建议

药品说明书是临床用药的第一手资料，对指导临床用药具有法律意义。但是国内所有厂家说明书比对结果显示，均未在药理作用项和相关安全性信息项目见有低钠血的风险提示。将垂体后叶注射液和醋酸去氨加压素注射液说明书比较发现，醋酸去氨加压素注射液在不良反应、注意事项以及药物过量项均明确提示有致低钠血症的风险，并标注有低钠血症的治疗措施；垂体后叶注射液说明书内容描述存在严重缺陷。

因此，建议医护人员严格按照说明书使用，在用药过程中密切观察患者的临床表现，一旦出现低钠倾向，应及时补钠，减少垂体后叶素用量或停用，适当限水。若出现严重的低钠血症，应避免在短时间内大量补钠，以防发生渗性脱髓鞘病变，造成不可逆的精神异常；同时，建议药品生产企业对说明书安全性信息进行完善，以指导临床合理用药，减少严重不良反应的发生。

个案报道

西酞普兰引起肝功能异常

1. 病例资料

患者男，70 岁，因咳嗽、咯痰加重，伴发热、气促入院。入院前 18 d 患者出现胸闷、气促在当地医院就诊，诊断为慢性阻塞性肺疾病急性发作，脓毒症性休克，II 型呼吸衰竭，高血压病 极高危组，肌无力，予紧急气管插管，入院 7d 前行气管切开呼吸机辅助通气以及抗炎、化痰等治疗无效后转入我院。入院诊断：吸入性肺炎，右侧气胸，原发性高血压 II 级、高危组，重度营养不良，陈旧性肺结核，给予头孢哌酮钠-舒巴坦钠、万古霉素、奥美拉唑、泼尼松、谷胱甘肽治疗。入院第 8 天，因精神异常请精神科会诊，诊断为抑郁症，给予西酞普兰 10 mg，1 次/d 鼻饲。治疗前 1 d 肝功能检查：丙氨酸转氨酶（ALT）47 U/L，天冬氨酸转氨酶（AST）52 U/L。入院第 9 天肝酶增高，ALT 139 U/L，AST 145 U/L。入院第 10 天因患者抑郁症状未控制，西酞普兰加量至 20 mg，1 次/d 鼻饲。入院第 11 天肝功能检查示 ALT 383 U/L，AST 369 U/L。之后肝酶始终处于明显增高状态，入院第 19 天 ALT 529 U/L，AST 256 U/L。考虑为西酞普兰引起的肝功能异常，遂停用该药，其他合并用药按照原剂量继续应用。入院第 21 天复查肝功能结果示 ALT 201 U/L，AST 66 U/L。随后肝酶水平未再升高，入院第 22 天至第 32 天 ALT 及 AST 分别稳定在 166~204 U/L、66~101 U/L 之间。第 32 天患者出院，53 天后复查肝酶水平恢复至正常。治疗期间肾功能正常，血清肌酐波动于 53~74 $\mu\text{mol/L}$ 之间。

2. 关联性分析

本例患者在服用西酞普兰之前肝功能基本正常，服药后 ALT 及 AST 升高，随着西酞普兰剂量增加，

ALT 及 AST 也迅速大幅度升高，停用后 ALT 及 AST 明显下降，且始终保持在相对稳定状态，未再升高。虽然治疗期间联合应用头孢哌酮钠-舒巴坦钠、万古霉素及奥美拉唑等可以导致肝酶异常的药物，但西酞普兰与 ALT 及 AST 的变化有明显的时间相关性，因此考虑肝功能异常为西酞普兰所致。关联性评价：很可能。

3. 总结

西酞普兰为高选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂，对各种抑郁发作有效，具有抗胆碱能作用弱、对心血管系统影响较小等优点。一项关于西酞普兰治疗抑郁症疗效及安全性的多中心临床研究表明，其不良反应的发生率为 17.78%，主要症状为恶心、呕吐、头痛、头晕、口干、疲乏无力、便秘和多汗，大多出现在治疗早期，时间短暂，大部分可自行消失，口干、便秘及头痛等症状随着年龄的增加而多见。西酞普兰的不良反应主要为消化系统及中枢神经系统反应，肝功能异常较少见。最新研究表明其发生率约为 0.02%。西酞普兰引起的肝损伤多在停药后 2~3 个月才可恢复正常。本例患者也属于这种情况，虽然停药后肝酶迅速下降，但 10 d 内仍维持在较高水平，这与西酞普兰引起的肝损伤需要较长的恢复周期有关。本例提醒广大医务工作者在使用西酞普兰的过程中，除了对常见不良反应进行观察外，还应加强对肝功能的监测，尤其是老年患者。一旦确诊为西酞普兰所致肝功能异常，应及时停药，给予谷胱甘肽等护肝药物进行对症支持治疗，并定期检查肝功能。

个案报道

碘普罗胺致急性肾功能衰竭

患者男，65 岁。因“反应迟钝伴口齿不清十余天”入院。既往史：有糖尿病史十余年，不规律服用格列齐特控制血糖，控制不佳。有时会出现双下肢水肿，利尿后好转，具体药物不详。入院诊断：①脑梗塞；②Ⅱ型糖尿病。入院查体：体温：36.8℃，脉搏：96 次/分，呼吸：20 次/分，血压：156/84 mmHg。入院后检查：血常规：白细胞计数 $11.8 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞(%) 78.3%，血红蛋白 122g/L。肾功能及血生化检查：总蛋白 57.5 g/L，白蛋白 32.4 g/L，血肌酐 $126 \mu\text{mol/L}$ ，尿素氮 12.06 mmol/L，尿酸 $477 \mu\text{mol/L}$ ，空腹血糖 10.52 mmol/L，肝功能各项指标正常。多次尿常规：蛋白(++)。头颅 MRI 示：左侧颞叶脑梗塞。患者血 CEA、CA125、CA199 增高，胸片提示左肺野结节灶，临床上要排除肿瘤可能，故进一步完善肺部 CT 增强（入院第 6 天）、腹部 CT 增强（入院第 7 天）扫描检查，CT 增强检查的造影剂是碘普罗胺（100ml：30g 碘），患者两次 CT 累计使用碘普罗胺 160ml（48g 碘）。入院后用药：阿司匹林片抗血小板聚集，血栓通针改善循环，门冬胰岛素针、甘精胰岛素针控制血糖，甲钴胺针营养神经，哌拉西林他唑巴坦针抗感染治疗。

患者于入院第 8 日出现双下肢浮肿，尿量减少，24 小时尿量 400 ml，入院第 9 日出现无尿，静推呋塞米针后无效。当日急查肌酐 $475 \mu\text{mol/L}$ ，尿素氮 24.26 mmol/L，请肾内科会诊后考虑急性肾功能衰竭，予急诊血液透析治疗，并将哌拉西林他唑巴坦针的频次 q8h 改为 q12h。连续血液透析 5 天后，患者肾功能逐渐恢复，尿量逐渐增加，予停止血液透析治疗。12 月 14 日在患者和家属要求下出院，当日患者仍有双下肢浮肿，反应较前明显好转，血糖控制差。查肾功能、电解质示：肌酐 $231 \mu\text{mol/L}$ ，尿素

氮 14.44 mmol/L。告知患者及家属近期仍可能再次出现肾功能恶化可能，建议出院后尽快回当地医院进一步治疗。

本例患者为老年人，入院前有双下肢浮肿病史，入院后第三天肌酐 $155 \mu\text{mol/L}$ ，肾功能轻度不全，并且合并有糖尿病，血糖控制不佳，在这种情况下使用造影剂，造影剂肾病（CIN）发生率就会增加。老年糖尿病患者由于受到肾小球硬化、肾血流量减少等因素的影响，在应用对比剂时更容易受到肾血管收缩所致肾缺血的影响，加之糖尿病患者血液黏度增高以及糖尿病所致的肾小动脉和肾小球的硬化，均可使肾循环血流量减少，导致肾脏缺血的发生。患者在入院第 6 天和第 7 天连续两天使用了造影剂碘普罗胺，更增加了危险因素。但造影剂用量与 CIN 发生率之间并不存在线性关系，而是一种阈值关系，应避免短期内重复造影检查，两次检查间隔最好大于 3 个月。患者由于存在老年、糖尿病、肾功能不全这几种危险因素，而且又短期内重复使用了碘普罗胺，与出现肾功能衰竭具有密切的时间关联性，且期间未使用其他肾毒性药物，所以可以确定是碘普罗胺引起的急性肾功能衰竭。CIN 是一个医源性疾病，一旦发生，治疗效果不好且预后较差，故其预防远比治疗更为重要。要将患者的现病史、既往史与肾功能情况相结合来筛查 CIN 高危患者，兼顾其他危险因素的评价，如基线肾功能损害、糖尿病、高龄、动脉内应用、肾毒性药物用药史、血流动力学不稳定和贫血等。临床医生应引以为戒，存在高危因素的患者需权衡利弊，如确实需要使用，则选用合适的肾毒性相对较低的对比剂，并做好水化等有效的防治措施。

---浙江大学附属第一医院

国外安全信息

FDA 建议 2 型糖尿病治疗药物 SGLT2 抑制剂有致酮症酸中毒风险

5 月 15 日, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 发出警告, 钠-葡萄糖协同转运体 2 (SGLT2) 抑制剂类糖尿病药物可致血酸水平升高, 引发酮症酸中毒。FDA 报告列出的 SGLT2 抑制剂包括: Invokana (坎格列净)、Farxiga (达格列净)、Jardiance (恩格列净) 以及复方制剂 Invokamet (坎格列净/二甲双胍)、Xigduo XR (达格列净/缓释型盐酸二甲双胍) 与 Glyxambi (恩格列净/利格列汀)。

SGLT2 抑制剂是 FDA 批准用于降低成年 2 型糖尿病患者血糖处方药, 通过减少肾脏对葡萄糖的重吸收, 增加尿中糖排出。FDA 不良事件报告系统数据库显示自 2013 年 3 月至 2014 年 6 月已查出 20 例使用 SGLT2 抑制剂糖尿病患者出现糖尿病酮症酸中毒、酮症酸中毒或酮症, 且均需住院治疗。2014 年 6 月后, 该系统仍不断收到服用 SGLT2 抑制剂出现酮症酸中毒的不良事件报告。FDA 建议在服用 SGLT2 抑制剂药物后患者如出现呼吸困难、恶心、呕吐、腹泻、精

神不振、疲劳及嗜睡等酮症酸中毒迹象需立即就医, 医护人员在确认患者酸中毒后应停用 SGLT2 抑制剂, 采取措施纠正酸中毒并检测血糖。

在 20 例酸中毒事件中, 该类药物起始治疗到出现酸中毒症状的中位时间为两周 (1-175 天), 大部分为高阴离子间隙代谢性酸中毒伴随有血液或尿中酮水平升高。部分患者存在潜在酸中毒诱因如急性感染、创伤、尿脓毒症、液体或能量摄入减少、胰岛素剂量减少等。血容量减少、急性肾损伤、低氧血症、经口饮食减少、饮酒史等潜在隐私也可引起高阴离子间隙代谢性酸中毒, 但约一半患者没有明显诱因。

FDA 将继续调查此安全问题, 建议相关医护人员及患者上报 SGLT2 抑制剂不良反应事件, 以确定是否需要改变该类药物处方信息。

--FDA 网站: <http://www.fda.gov>

欧盟建议可待因禁用于治疗 12 岁以下儿童感冒和咳嗽

2015 年 4 月 24 日欧洲药品管理局药物警戒风险评估委员会 (PRAC) 建议限制使用含可待因的药物治疗儿童咳嗽和感冒, 来降低这些药物有产生严重副作用包括呼吸问题的风险。具体建议如下:

- 1) 可待因应禁用于 12 岁以下的儿童;
- 2) 在有呼吸问题的 12~18 岁儿童和青少年中不要使用可待因治疗咳嗽和感冒; 所有液体可待因制剂应该采用防儿童开启容器, 以防儿童误食。

可待因在体内转化为吗啡, 从而发挥其治疗作用。有一些人体内将可待因转化成吗啡的速度较正常人快, 从而导致体内吗啡的浓度过高。机体中高浓度的吗啡会导致严重的不良反应, 比如呼吸困难。

PRAC 认为, 虽然吗啡导致的不良反应在所有年龄的患者中均可发生, 但在 12 岁以下的儿童中, 可待因转化为吗啡的方式多变且不可预测, 使该人群存在发生该不良效应的特殊风险。此外, 已有呼吸问题的儿童可能更容易因服用可

待因发生呼吸道问题。PRAC 还认为咳嗽和感冒一般为自限性疾病, 且可待因治疗儿童咳嗽的有效性证据有限。

除了以上这些建议, PRAC 还建议可待因同样禁用于将可待因转化为吗啡的速度高于正常水平的任何年龄人群 (“超速代谢型”); 此外, 因为可待因可通过乳汁传递给婴儿, 同样也禁用于哺乳期女性。

--EMA 网站: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

