

# 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

宁夏医科大学总医院

第 1 页

2013 年 9 月 总第 7 期

## 特别关注

2013 年 9 月 27 日, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 发布静脉注射替加环素增加患者死亡风险的警告。FDA 称该药物无论作用于已批准或未批准的适应症都会增加患者的死亡风险。此前 FDA 仅批准替加环素用于治疗成人复杂皮肤及软组织感染(cSSSI)、成人复杂的腹内感染(cIAI)、成人社区获得性细菌性肺炎(CABP), 未批准治疗糖尿病足感染、医院获得性肺炎及呼吸机相关性肺炎。而增加的死亡风险主要见于医院获得性肺炎患者。FDA 强调必须在该药物标签的黑框警告中加入此警告信息, 并表明该风险属严重性风险。

早在 2010 年 9 月, FDA 就曾向医师发布一项警告提示, 替加环素相比其它感染治疗药物有更高的死亡风险。

详细内容见

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm369580.htm>

## 时讯速递

近期, 2012 版国家基本药物临床应用指南和处方集正式出版发行。新版国家基本药物处方集更加注重治疗方案标准化, 强化循证理念。专家介绍, 处方集中所涉及适应证和用法、用量严格按照国家批准的说明书。

根据 2012 年版国家基本药物目录的变化, 新版处方集在总论中增加了儿童用药的注意事项, 强调儿童用药的安全性; 添加修订【药理作用】内容, 统一新增【药代动力学】一栏; 【用法用量】一栏中, 对于缺少的用法用量, 如小儿(新生儿)或特殊疾病的用法等内容进行补充, 以指导在必要时调整剂量。处方集还吸纳了最新医学进展和大样本循证医学研究结论。具体内容见中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会网站。

## 本期内容提要

### 国内安全信息

国家食品药品监督管理总局提醒警惕左氧氟沙星注射剂的严重不良反应

CFDA 修订黄芪注射液说明书

### 个案报道

红花注射液致眼结膜下出血

口服甲硝唑致黑色舌苔伴舌面溃烂

### 国外安全用药信息

对乙酰氨基酚会引起罕见但严重的皮肤反应

FDA 发布氟喹诺酮类抗生素的周围神经病变风险警告

## 国内安全信息

### 警惕左氧氟沙星注射剂的严重不良反应

2013 年 8 月 2 日，国家食品药品监督管理局发布第 56 期药品不良反应信息通报中，提醒警惕左氧氟沙星注射剂的严重不良反应。

2012 年，国家药品不良反应监测数据库共收到左氧氟沙星注射剂严重不良反应/事件病例报告 1431 例。严重不良反应/事件累及系统排名前三位的依次为：全身性损害、皮肤及其附件损害、呼吸系统损害，三者合计占总例次的 60.24%。

#### 一、严重病例的临床表现

左氧氟沙星注射剂严重不良反应/事件居前 3 位的不良反应表现依次为：过敏性休克（198 例次，7.94%）、呼吸困难（197 例次，7.90%）和过敏样反应（171 例次，6.85%）。

**【典型病例】** 患者，女，40 岁，55 公斤，因“泌尿系统感染”就诊，给予盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液 0.3 克静脉滴注，约 10 分钟后，患者出现皮肤瘙痒、全身皮肤湿冷、心慌、胸闷、测血压 90/50 mmHg，心率为 55 次/分钟，考虑为过敏性休克。给予肾上腺素 0.5 mg 肌注、地塞米松 10 mg 静注等抗休克治疗。约 10 分钟后患者上述症状缓解，测血压 120/75 mmHg、心率 85 次/分钟，观察治疗两小时后出院。

#### 二、不合理用药问题

国家药品不良反应监测数据库分析显示：该产品存在临床不合理使用现象，而不

合理用药增加了用药风险。不合理用药主要表现为：

#### 1. 超适用人群给药

左氧氟沙星注射剂说明书中明确提示 18 岁以下患者禁用，《抗菌药物临床应用指导原则》喹诺酮类抗菌药物注意事项中提示“18 岁以下未成年患者避免使用本类药物。”但国家药品不良反应监测数据库中，仍有 18 岁以下患者使用了左氧氟沙星注射剂的病例报告。

#### 2. 存在相互作用的不合理用药

**2.1** 左氧氟沙星注射剂说明书提示左氧氟沙星应避免与茶碱同时使用，如确需同时应用，应监测茶碱的血药浓度以调整其剂量。但国家药品不良反应监测数据库中，有 3 例与茶碱类注射剂合用的病例报告，并且未监测血药浓度、调整剂量。

**2.2** 左氧氟沙星注射剂说明书提示左氧氟沙星注射剂不宜与其他药物同瓶混合静脉滴注，或在同一根静脉输液管内进行静脉滴注。但国家药品不良反应监测数据库中有左氧氟沙星注射剂与其他药物同瓶混合静脉滴注的病例报告。

#### 3. 禁忌症用药

左氧氟沙星注射剂说明书**【禁忌】**中明确指出对喹诺酮类药物过敏者禁用，但国家药品不良反应监测数据库中，有喹诺酮类药物过敏患者使用了左氧氟沙星注射剂的病例报告。

## 4、不符合特殊病理、生理状况下用药原则

《抗菌药物临床应用指导原则》指出：喹诺酮类抗菌药偶可引起抽搐、癫痫等严重中枢神经系统不良反应，在肾功能减退或有中枢神经系统基础疾病的患者中易发生，因此本类药物不宜用于有癫痫或其他中枢神经系统基础疾病的患者。但国家药品不良反应监测数据库中，有癫痫病史患者使用了左氧氟沙星注射剂的病例报告。

## 5、超适应症用药

左氧氟沙星注射剂说明书【适应症】中明确说明本品适用于敏感细菌所引起的中、重度感染；《抗菌药物临床应用指导原则》也指出：通常不宜常规预防性应用抗菌药物的情况：普通感冒、麻疹、水痘等病毒性疾病。但国家药品不良反应监测数据库中有非细菌感染患者使用左氧氟沙星注射剂的病例报告。

## 6、给药剂量不合理

《抗菌药物临床应用指导原则》中指出肾功能减退患者应用本类药物时，需根据肾功能减退程度减量用药。说明书中【老年患者用药】也提示本品主要经肾脏排泄，因高龄患者大多肾功能低下，可能会出现持续高血药浓度，应注意用药剂量并慎重给药。但国家药品不良反应监测数据库中有多例老年人给药未调整剂量的报告。

## 三、相关建议

1. 左氧氟沙星口服后吸收良好、生物利用度高，建议临床医生根据患者的实际情况选择合适的给药途径，能口服治疗者不建议使用注射给药的方式。

2. 鉴于与左氧氟沙星注射剂相关的严重不良反应较多，除与药品本身特性有关外，还与多种因素如患者个体差异、超剂量使用、不合理给药途径、不当配伍用药、输液速度过快等有关，建议临床医生在使用本品时，需注意剂量、特殊人群，避免超适应症用药，严禁禁忌症用药；注意左氧氟沙星注射剂的过敏反应，对喹诺酮类药物过敏的患者禁用，过敏体质患者、高敏状态患者慎用；有癫痫或其他中枢神经系统基础疾病的患者慎用；严禁本品与其他药品混合同瓶滴注，注意配伍用药，防止发生药物相互作用，避免与偏碱性液体、头孢类抗生素、中药注射剂等配伍使用。

3. 建议药品生产企业修改完善药品说明书相关内容，加强上市后药品不良反应监测并积极开展质量和工艺方面的研究，同时做好安全用药宣传和培训，指导临床合理用药，保障公众用药安全。

——全文见 CFDA 官方网站药品不良反应信息通报（第56期）2013年8月2日发布



## CFDA 修订黄芪注射液说明书

2013 年 4 月 15 日，CFDA 发布关于修订黄芪注射液说明书的通知，进一步完善了【不良反应】、【禁忌】、【注意事项】等相关内容，同时增加了警示语内容：

### 一、增加警示语，内容如下：

**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，用药后出现过敏反应或其他严重不良反应须立即停药并及时救治。

### 二、【不良反应】项应当包括：

- 1.全身性损害：过敏样反应、过敏性休克、寒战、发热、面色苍白等。
- 2.呼吸系统：呼吸困难、紫绀、哮喘、咳嗽。
- 3.心血管系统：心悸、胸闷。
- 4.消化系统：恶心、呕吐。
- 5.皮肤及其附件：多汗、皮疹、瘙痒。
- 6.神经系统：头晕、头痛。

### 三、【禁忌】项应当包括：

- 1.对本品或含有黄芪制剂有过敏或严重不良反应病史者禁用。
- 2.本品含有聚山梨酯-80，对含有聚山梨酯-80 类过敏者禁用。
- 3.孕妇及婴儿禁用。
- 4.本品为温养之品，有热象者，表实邪盛、气滞湿阻、食积内停、阴虚阳亢、痈疽初起或溃后热毒尚盛等证以及“心肝热盛，脾胃湿热”者禁用。

### 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，用药后出现过敏反应或其他严重不良反应须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，不可超剂量和长期连续用药。
- 4.用药前应仔细询问患者用药史和过敏史，过敏体质者慎用；各种低血压患者慎用；患呼吸系统疾病者慎用。
- 5.用药前应认真检查药品以及配制后的滴注射液，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细微破裂者，均不得使用。
- 6.药品与稀释液配药后，应坚持即配即用，不宜长时间放置。
- 7.严禁混合配伍，谨慎联合用药。中药注射液应单独使用，禁忌与其他药品混合配伍使用。谨慎联合用药，如确需要联合使用其他药品时，应谨慎考虑与中药注射剂的间隔时间以及药物相互作用等问题。
- 8.目前尚无儿童及哺乳期妇女应用本品的系统研究资料，1 岁以上儿童及哺乳期妇女应慎重使用。
- 9.对老人、肾功能异常患者等特殊人群和初次使用中药注射剂的患者应慎重使用，加强监测。对长期使用的在每疗程间要有一定的时间间隔。
- 10.监测数据提示，有与本品有关的肝功能异常个案病例报告，建议在临床使用过程中加强肝功能监测。
- 11.加强用药监护。用药过程中应缓慢滴注，同时密切观察用药反应，特别是开始 30 分钟，如发现异常，应立即停药，采取积极措施救治患者。

## 个案报道

### 案例一：红花注射液致眼结膜下出血

#### 病史简介：

患者男性，76 岁，因反复左足胀痛 40 年，加重 1 天伴左膝关节胀痛，于 2012 年 4 月 17 日入院。入院体格检查：体温 36.1 ℃，脉搏 66 次/分，呼吸 18 次/分，血压 126/74 mmHg。左膝关节无明显红肿，压痛（+）；左足跟压痛（+）。血常规检查：血红蛋白 102 g/L，红细胞计数  $3.18 \times 10^{12}/L$ 。其他无特殊。血生化、尿常规、粪常规及心电图检查均正常。慢性支气管炎 20 余年，间断咳嗽、咳痰，无特殊治疗。吸烟史 42 年。入院诊断左跟骨陈旧性骨折、左膝关节滑膜炎。

#### 治疗经过：

患者入院当天给予红花注射液 20 ml，1 天/次静脉滴注，益气扶正药参芪扶正注射液 60 ml，1 次/天静脉滴注，并行红外线照射左膝关节及左脚跟部温通经脉。用药第 7 天，患者左眼鼻侧出现直径约 5 mm 血斑，无血性分泌物、疼痛及视物模糊，自觉无视力下降。眼科检查：左眼鼻侧球结膜下片状出血，角膜透明，晶体轻度混浊。诊断为左球结膜下出血、白内障。停用红花注射液，其他治疗不变，并给予口服维生素 C 0.1 g，3 次/日口服；左眼行冷敷治疗 2 天，再行热敷治疗 10 天，并给予吡诺克辛钠滴眼液（3 滴/次，3 次/天）治疗白内障。入院第 13 天，患者左眼球结膜下淤血已逐渐消散，至第 16 天（5 月 2 日）左眼结膜下淤血完全吸收。继续观察 5 天后，于 5 月 7 日出院，出院时关节疼痛缓解。

#### 药物分析：

红花注射液的主要有效成分有红花黄色素、红花苷、红花醌苷及新红花苷等，药理作用为活血化瘀、消肿止痛、扩张血管、增加冠状动脉血流量和抗血栓形成。已有该药引起过敏反应、鼻出血或诱发急性闭角型青光眼的报道，而引起眼出血的报道非常少见。本例患者联用红花注射液和参芪扶正注射液 7 天后眼结膜下出血，停药、继续应用参芪扶正注射液，给予对症处理后淤血逐渐消散，考虑该患者眼结膜下出血为红花注射液引起。

#### 结论：

该病案提示，对于老年患者，特别是伴有长期吸烟史或咳嗽史等特殊病史的患者在使用红花注射液等活血化瘀药物时应提高警惕，严格掌握适应证和禁忌证，并应注意中药注射剂联合用药的相互作用。

## 口服甲硝唑致黑色舌苔伴舌面溃烂

### 病史简介:

患者女, 29 岁, 于 2011 年 4 月 22 日在某院口腔科行第二磨牙拔除术, 术后遵医嘱口服甲硝唑片 0.4g, 3 次/d。第 2 天, 患者发现舌面部舌苔变黑, 伴有舌面溃疡, 当即来口腔科复诊。患者既往健康, 无食物及药物过敏史, 无家族遗传病史。口腔检查: 舌质红, 舌中部及根部有一层黑色舌苔, 厚度约 3mm; 散在 2 个约 0.5cm<sup>2</sup> 的溃疡面; 味觉无异常。患者否认食用过染色食物。

### 因果分析:

考虑上述症状可能为甲硝唑不良反应, 嘱停药, 给予口腔溃疡散, 用消毒棉球涂抹患处, 2~3 次/d。第 3 天, 黑色舌苔逐渐呈块状脱落, 脱落时伴有疼痛感。第 4 天, 黑色舌苔完全脱落, 溃疡基本愈合。4 月 28 日患者因牙周肿痛再次自行服用甲硝唑 0.4g, 2 次/d。用药第 2 天再次出现黑色舌苔, 就诊后遵医嘱停用甲硝唑, 改服阿莫西林胶囊 0.5 g, 3 次/d, 同时应用氯芬待因片止痛, 2d 后患者舌面恢复红润颜色。

### 药物分析:

本例患者于拔牙术后单独服用甲硝唑预防牙周感染, 第 2 天出现舌苔变黑伴舌面溃疡, 停药并应用口腔溃疡散, 3d 后黑色舌苔完全脱落, 溃疡基本愈合。再次用药后再现舌苔变色, 因此可以确定患者舌面溃疡及舌苔发黑系甲硝唑所致。甲硝唑为硝基咪唑衍生物, 可抑制细菌 DNA 合成, 干扰细菌的生长、繁殖, 对缺氧环境下生长的细胞和厌氧微生物有杀灭作用。其不良反应以消化道症状最为常见, 包括恶心、呕吐等, 通常不影响治疗; 精神神经系统症状有头痛、眩晕、共济失调、周围神经病变等, 大剂量可致抽搐; 少数病例可发生荨麻疹、瘙痒、膀胱炎、血尿。有文献报道甲硝唑可引起口腔麻木感、口腔溃疡、味觉障碍, 舌僵直垂下、黑毛舌, 多为可逆性, 停药后可自行恢复。甲硝唑引起黑苔及舌面溃疡的报道尚不多见, 其机制有待进一步研究。

### 结论:

本例旨在帮助医师在临床用药过程中及时识别此类不良反应并给予正确处理, 同时向患者解释以消除其不安心理, 保证患者用药安全。

——药物不良反应杂志, 2012, 14 (1): 39-40

## 国外安全用药信息


### 对乙酰氨基酚会引起罕见但严重的皮肤反应

美国食品药品监督管理局（FDA）通报医疗工作者和患者，对乙酰氨基酚会引起罕见但严重的皮肤反应。（2013 年 8 月 1 日）

对乙酰氨基酚是一种常用的解热镇痛药，很多处方药和 OTC 药品中含有这种活性成分。这些有可能致命的皮肤反应包括 Stevens-Johnson 综合征(重症型多形性红斑)、中毒性表皮坏死松解症(TEN)和急性泛发性发疹性脓疱病(AGEP)。这些皮肤反应可能在患者首次使用对乙酰氨基酚时出现，也有可能在使用它的任何时候出现。其他解热镇痛药(例如非甾体抗炎药，布洛芬和萘普生)也能引起严重的皮肤反应，并已经在其药品说明书的警告部分列出。

**建议：**医疗工作者应该知道这个罕见的风险，并且在评估患者潜在的药物引起皮肤反应时，和其他已知存在皮肤反应的药物一样，考虑到对乙酰氨基酚。任何患者在使用对乙酰氨基酚或其他解热镇痛药时，如果出现皮疹或其他皮肤反应，应停药并立即就医。已经出现过由对乙酰氨基酚引起严重皮肤反应的患者不能再次使用该药品，并应联系医疗工作者讨论更换一种解热镇痛药。

FDA 将要求在含有对乙酰氨基酚的处方类药物说明书中添加引起严重皮肤反应的警告。FDA 也将要求制造商对通过申请新药审查登记上市的对乙酰氨基酚 OTC 类药物的说明书中添加引起严重皮肤反应的警告，同时鼓励制造商对通过 OTC monograph 上市的对乙酰氨基酚 OTC 类药物的说明书中添加此项风险提示。

 信息来源：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm363519.htm>



## FDA 发布氟喹诺酮类抗生素的周围神经病变风险警告

日前，美国食品药品监督管理局（FDA）发出警告，称氟喹诺酮类抗生素的神经损伤风险可能会突然迅速发生，并且这种神经损伤可能会是永久性的。FDA 表示，为阐明与氟喹诺酮类抗生素相关的周围神经病变风险，该机构正要求对这类药物的标签及用药指南进行更新。（2013 年 8 月 15 日）

周围神经病变表现为四肢出现疼痛、发热、刺痛、麻木或虚弱等症状；已上市的氟喹诺酮类药物包括左氧氟沙星、环丙沙星、莫西沙星、诺氟沙星、氧氟沙星和吉米沙星。

FDA 表示，氟喹诺酮类药物只有通过口服或注射才会发生周围神经病变风险；目前尚不明确其局部用药制剂是否会造成这种风险。

FDA 要求医生在患者出现周围神经病变症状时要将患者的药物转换成非氟喹诺酮类药物，除非继续治疗的受益超过其风险。FDA 表示，在用氟喹诺酮类药物治疗期间，周围神经病变随时都可能发生，并且在停止用药之后症状可以持续数月数年。在某些病例中，这种症状能永久存在。

✚ 信息来源：<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm365050.htm>

