临床药学信息

CLINICAL PHARMACY INFORMATION

主办：临床药学室

总第131期 2019年第1期

宜 兴 市 第 四 人 民 医 院

**二○一九年三月**

目录

【药物警戒】

美国警告非布司他心血管和全因死亡风险

美国警示氟喹诺酮抗生素的主动脉瘤破裂或夹层风险

【药物不良反应】

关注感冒清片（胶囊）致血尿等不良反应风险

【合理用药】

使人体排泄物颜色改变的药物

【新药信息】

金红片

左氧氟沙星滴眼液（可乐必妥）

**【药物警戒】**

**美国警告非布司他心血管和全因死亡风险**

2019年2月21日，美国食品药品管理局（FDA）发布信息，警告抗痛风药非布司他可能增加患者死亡的风险，并要求限制非布司他的使用。

FDA得出结论认为，与另一种痛风药别嘌醇相比，使用非布司他会增加死亡风险。这一结论是基于FDA对一项安全性临床试验结果的深入评估，该试验发现使用非布司他与心脏相关死亡以及全因死亡的风险增加有关。FDA已于2017年11月发布了安全性警示信息，此次是对该信息的更新。FDA正在更新药品说明书信息，要求增加黑框警告和新的患者用药指南；同时FDA还将限制非布司他的使用，即仅用于使用别嘌醇治疗无效或发生严重不良反应的患者。

FDA于2009年批准非布司他（商品名Uloric）用于成人痛风的治疗。痛风的发生是体内尿酸积聚，并导致一个或多个关节出现急性红肿和疼痛。非布司他通过降低血液中的尿酸水平而发挥作用。痛风是一种慢性疾病，在美国约有830万成年人受到该疾病影响。治疗痛风的药物数量有限，对这种疾病的治疗需求尚未满足。

在2009年批准非布司他上市时，FDA就要求在处方信息中包括了一个关于非布司他治疗患者可能发生心血管事件的警告和注意事项，并要求制造商武田制药公司进行一项大规模的上市后安全性临床试验。非布司他和别嘌醇在痛风和心血管疾病患者中的心血管安全性试验（CARES）是一项多中心、随机、双盲且以心血管事件为终点的试验，在6190名使用非布司他或别嘌醇治疗的痛风患者中进行。该临床试验在美国、加拿大和墨西哥开展，于2010年4月开始，2017年7月结束。主要终点是心血管不良事件（MACE）的复合终点：心血管死亡、非致命性心肌梗死、非致命性卒中和不稳定心绞痛伴紧急血运重建。次要终点包括MACE复合终点中的单因素心血管不良事件死亡和全因死亡。研究设计为非劣效性试验，非劣效性界值为1.3。结果表明，尽管研究符合预先规定的非劣效性界值，但心血管死亡显著增加（见下表）。此外，总体死亡率显著增加，主要是受心血管死亡率增加的影响。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  N (%) |  非布司他(N=3,098) |  别嘌醇  (N=3,092) |  HR （95% CI） |
|  复合终点 |  335 (10.8) |  321 (10.4) |  1.03 (0.89, 1.21)  |
|  心血管死亡 |  134 (4.3)  |  100 (3.2)  |  1.34 (1.03, 1.73) |
|  非致命性心肌梗死 |  111 (3.6)  |  118 (3.8) |  0.93 (0.72, 1.21)  |
|  非致命性卒中  |  71 (2.3)  |  70 (2.3)  |  1.01 (0.73, 1.41)  |
|  不稳定心绞痛伴紧急血运重建  |  49 (1.6)  |  56 (1.8)  |  0.86 (0.59, 1.26)  |
|  其他终点 |
|  全因死亡  |  243 (7.8)  |  199 (6.4)  |  1.22 (1.01, 1.47) |

FDA提醒患者，如果有心脏病或中风病史，应告知医生权衡使用非布司他获益与风险。在服用非布司他期间出现胸痛、呼吸急促、心跳过快或不规则、身体一侧麻木或虚弱、头晕、说话困难、突发性剧烈头痛等症状，应立即就医。未咨询医生前不要擅自停药，以免痛风症状恶化。FDA提醒医务人员，非布司他仅用于别嘌醇治疗失败或不耐受的患者，应告知患者注意其心血管风险，出现上述症状立即就医。

**美国警示氟喹诺酮抗生素的主动脉瘤破裂或夹层风险**

2018年12月20日，美国食品药品监督管理局（FDA）评估发现氟喹诺酮抗生素能增加罕见且严重的主动脉瘤破裂或夹层风险的发生。主动脉瘤破裂或主动脉撕裂（也称主动脉壁夹层），可导致出血危险甚至死亡，全身使用（口服、注射）氟喹诺酮抗生素可发生此风险。

氟喹诺酮抗生素批准用于治疗某些细菌感染，并已上市使用了30余年。氟喹诺酮抗生素通过杀菌或抑制致病菌生长发挥疗效，如果不进行治疗，一些感染可能扩散并导致严重健康问题。和其他抗生素一样，氟喹诺酮不用于治疗病毒感染，如感冒、流感或健康人群的支气管炎。氟喹诺酮抗生素用于治疗氟喹诺酮敏感菌的感染时，其获益大于风险，如肺炎或腹腔感染。氟喹诺酮抗生素常见不良反应包括恶心、腹泻、头痛、头晕、头昏眼花或失眠。

FDA检索了其不良事件报告系统（FAERS）数据库的病例报告并评估了4项流行病学研究，以审查使用氟喹诺酮抗生素和主动脉瘤和夹层风险的相关性。以上数据表明主动脉瘤或夹层形成的风险升高与使用氟喹诺酮相关。但评估的4项流行病学研究不能确定此风险的潜在机制，主动脉瘤的背景风险在不同人群中也有差异。多项研究均显示，与普通人群相比，使用氟喹诺酮患者主动脉瘤破裂和夹层风险约为2倍，基于以上评估及研究结果，FDA决定发布警示信息以提醒医务人员和患者：除非没有其他治疗选择，氟喹诺酮不应用于风险增加的患者，例如有动脉或其他血管阻塞病史或血管瘤（异常隆起）、高血压、某些涉及血管变化的遗传性疾病以及老年患者。FDA要求所有氟喹诺酮抗生素的产品说明书和患者用药指南中增加此风险的新的警告信息。

针对医务人员信息：

应避免给患有动脉瘤或有动脉瘤风险的患者处方氟喹诺酮抗生素，如外周动脉粥样硬化血管疾病、高血压、某些遗传疾病（如马凡综合征和埃勒斯-丹洛斯综合征）以及老年患者；只有在没有其他治疗选择时，才能给这些患者处方氟喹诺酮抗生素。劝告患者改变生活方式，这样可以帮助降低主动脉瘤进展的风险，包括戒烟、健康饮食、控制相关疾病如高血压和高胆固醇症。对动脉瘤患者进行主动脉瘤的常规检查和治疗可以帮助预防瘤的生长和破裂。劝告诊断有动脉瘤患者如果发生了主动脉瘤生长的任何体征或症状立即就医，症状包括：胃部区域有跳动感，后背或胃部区域的深部疼痛，持续数小时或数天的胃部区域持续绞痛，下巴、颈部、背部或胸部疼痛，咳嗽或声音嘶哑，呼吸急促、呼吸或吞咽困难等。

针对患者信息：

如果出现了胃部、胸部或背部突发的严重且持续疼痛应立即就医。应意识到主动脉瘤一般不会有症状直到瘤变大或破裂，因此如果使用氟喹诺酮抗生素出现任何不常见的副作用应立即报告医务人员。在开始抗生素治疗之前，如果有动脉瘤、阻塞或硬化、高血压、或某些遗传疾病如马凡综合征或埃勒斯-丹洛斯综合征应告知医生。如果已经在使用氟喹诺酮抗生素抗感染，在咨询医生前不要擅自停药。

【药品不良反应】

**关注感冒清片（胶囊）致血尿等不良反应风险**

　　感冒清片（胶囊）为中西药复方制剂，由对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、盐酸吗啉胍3种化药成分及南板蓝根、大青叶、金盏银盘、岗梅、山芝麻、穿心莲叶6味中药组方而成。功能主治为：疏风解表，清热解毒。用于风热感冒，发烧，头痛，鼻塞流涕，喷嚏，咽喉肿痛，全身酸痛等症。
2004年1月1日至2014年12月31日，国家药品不良反应监测系统数据库共收到感冒清片（胶囊）致血尿不良反应报告98例，占总报告数的3.6%。

　　一、血尿不良反应特点
　　1.一般症状较轻，停药后痊愈或好转；
　　2.涉及片剂的血尿报告占总报告数的比例（10.1%）大于胶囊剂（1.3%），原因可能在于片剂起始剂量较胶囊剂高50%。
　　典型病例1：患者男，44岁，因患感冒服用感冒清片，4片 tid。连续用药三天后患者出现肉眼血尿及尿频、尿痛等尿路刺激征，即入院就诊。查尿常规，镜检见红细胞满视野。嘱立即停用感冒清片，给予对症治疗后，患者血尿及尿路刺激征缓解，好转出院。

　　二、严重不良反应特点
　　感冒清片（胶囊）为中西药复方制剂，在临床应用过程中，常与含有相同成分或功效类似的药品联合使用，造成组方成分超剂量使用或引起毒性协同作用，可能导致严重不良反应风险增加。国家药品不良反应监测系统数据库数据分析显示，合并用药的不良反应中严重病例所占比例（11.9%）大于单独用药（2.0%）。
　　典型病例2：患者男，18岁，因“会阴部及口唇皮肤黏膜损伤”就诊。患者因“感冒”自行服用多种药物：感冒清片、维C银翘片、扑尔敏片、麻杏止咳糖浆、清火栀麦片等。服药一周后会阴部感瘙痒，局部出现红斑及大小不等水疱、溃烂伴渗液；其后口唇处亦出现局部肿胀、水疱、糜烂，伴局部疼痛，入院就诊。问诊：患者自发病以来，无畏寒发热，无胸闷气促，二便、睡眠良好；查体：T 36.8℃；P 84次/分；R 20次/分；BP 120/80mmHg。考虑药物过敏所致，给予维生素C、葡萄糖酸钙、酮替芬、皿治林抗过敏治疗。患者好转出院。
　　典型病例3：患者男，65岁，因“斜颈伴肩部肌肉痉挛”就诊。患者因“感冒”自行服用感冒灵冲剂（颗粒）及感冒清片，次晨自感颈部不适，头颈歪斜，肩部肌肉痉挛，遂就诊。经问诊，患者发病前同时服用感冒灵冲剂及感冒清片，考虑为药物所致，门诊给予停药，盐酸苯海索口服治疗。两日后患者症状消失，痊愈。
　　分析：典型病例2患者同时服用感冒清片（含马来酸氯苯那敏、对乙酰氨基酚、穿心莲叶）、维C银翘片（含马来酸氯苯那敏、对乙酰氨基酚）、扑尔敏片（含马来酸氯苯那敏）、清火栀麦片（含穿心莲）；典型病例3患者同时服用感冒灵冲剂及感冒清片（组方中均含中药金盏银盘、岗梅及化药成分对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏）。患者合并使用多种含有相同成分或功效类似的药品，造成组方成分超剂量使用或引起毒性协同作用。

　　三、相关建议
　　1.广大医务人员及患者在使用感冒清片（胶囊）前，应仔细阅读药品说明书，注意其血尿不良反应风险，并尽量避免与含有对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、盐酸吗啉胍等成分的药品联合使用。
　　2.相关生产企业应尽快完善药品说明书的安全性信息，增加或修订警示语、不良反应、注意事项、禁忌、特殊人群用药及药物相互作用等项内容；同时应加强药品不良反应监测和临床合理用药的宣传，采取有效措施，降低用药风险。

**【合理用药】**

使人体排泄物颜色改变的药物

药物经体内代谢后，最终随小便或大便排出体外。在此过程中，由于药物本色或其体内代谢物颜色所染，可使人的小便或大便颜色发生改变。有些药物经代谢后还可由汗液、泪液、唾液、妇女生殖道分泌液中排出，也可将这些分泌液染上颜色，如利福平滴眼液引起泪液颜色变红等。

由于上述人体排泄物染色现象大多只是药物排泄的表现之一，因而并不存在特别的人体危害，患者可不必担心。另外，排出红色尿也可能是血尿，排出黑便则可能是上消化道出血，应与药物引起的排泄物颜色变化加以鉴别。若正常停药2~3天后排泄物颜色仍不恢复正常，则多非用药所致，应及时检查治疗。某些药物确有可能对人体造成危害而致排泄物变色，如阿司匹林、保泰松等消炎止痛药久用可损害胃黏膜而引起出血，这时出现的黑色大便并非药物正常代谢所致。

常见能引起尿液颜色变化的药物

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 药物名称 | 尿液颜色 | 药物名称 | 尿液颜色 |
| 阿米替林 | 蓝绿色 | 磺胺 | 黄色或棕色 |
| 氨苯蝶啶 | 淡蓝色荧光 | 甲基多巴  | 红色至黑色 |
| 氨基比林 | 红色 | 甲硝唑  | 深色尿 |
| 苯琥胺 | 粉红色或红棕色 | 奎宁  | 棕色或黑色 |
| 苯妥英钠 | 粉红色或红棕色 | 利福平 | 亮橙红色 |
| 伯氨喹 | 暗色 | 氯丙嗪 | 粉红或红棕色 |
| 大黄  | 红色 | 氯喹 | 锈黄色或棕色 |
| 丹参 | 红色 | 去铁敏 | 红色 |
| 对氨基水杨酸钠 | 红色 | 四环素类 | 棕色或橙棕色 |
| 多柔比星  | 橙红色、红色 | 维生素B2 | 黄色 |
| 酚酞 | 红色 | 吲哚美辛 | 绿色 |
| 呋喃妥因  | 棕色 | 小檗碱  | 棕色或橙棕色 |
| 呋喃唑酮  | 棕色或橙棕色 | 亚甲蓝 | 蓝绿色或绿色 |
| 华法林 | 橙红色、红色 | 紫草 | 红色 |

常见能引起大便颜色变化的药物

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 药物名称  | 粪便颜色 | 药物名称  | 粪便颜色 |
| 铋化合物 | 黑色 | 硫酸钡 | 白泥土状或白色 |
| 吡维氯铵 | 红色 | 氢氧化铝  | 灰白色或白色斑点 |
| 复方氢氧化铝片  | 灰、白色或白色斑点 | 铁制剂 | 黑色 |
| 广谱抗生素(长期使用)  | 变绿 | 药用炭 | 黑色 |
| 硅碳银  | 黑色 | 吲哚美辛 | 绿色 |
| 利福平 | 红色 |  |  |

来源：临床药师论坛

【新药信息】

**药品名称:**

通用名称：金红片
英文名称：Jinhong Pian
商品名称：金红片

**成份:**

川楝子、延胡索（醋制）、红花八角叶、木香。

**适应症:**

疏肝解郁，理气活血，和胃止痛。用于慢性浅表性胃炎肝胃不和证，症见胃脘胀痛、攻窜两肋、吞酸嗳气、苔白、脉弦等。

**用法用量:**

口服。一次5片，一日3次。疗程30天。

**不良反应:**

尚不明确。

**禁忌:**

尚不明确。

**注意事项:**

孕妇慎用。

**批准文号:**

国药准字Z20030132

**生产企业:**

江苏康缘药业股份有限公司

**药品名称:**

通用名称：左氧氟沙星滴眼液
英文名称：Cravit (Levofloxacin Eye Drops)
商品名称：可乐必妥

**成份:**

左氧氟沙星

**适应症:**

对左氧氟沙星敏感的葡萄球菌属、链球菌属、肺炎球菌、细球菌属、肠球菌属、棒状杆菌属、假单胞菌属、绿脓杆菌、嗜血杆菌属[流感嗜血杆菌、结膜炎嗜血杆菌（科—威氏杆菌）]、莫拉（布兰氏）卡他菌、莫拉杆菌、莫拉－阿氏杆菌、沙雷氏菌属、克雷白氏菌属、变形杆菌属、不动杆菌属、肠杆菌属、厌氧菌属（丙酸杆菌）所引起的下述感染性疾病：

眼睑炎、睑腺炎、泪囊炎、结膜炎、睑板腺炎、角膜炎、术后感染性疾病。

**用法用量:**

一般1次1滴、1日3次滴眼，根据症状可适当增减。对角膜炎的治疗在急性期每15～30分钟滴眼1次，对严重的病例在开始30分钟内每5分钟滴眼1次，病情控制后逐渐减少滴眼次数。治疗细菌性角膜溃疡推荐使用高浓度的抗生素滴眼制剂。

**不良反应:**

在注册时的调查和使用情况调查的共计2418例中，出现不良反应的有22例（0.91%）。主要的不良反应为眼刺激感5件（0.21%）、眼睑瘙痒感4件（0.17%）等（第4次安全性定期报告时）。严重不良反应...

**禁忌:**

对本品的成分、氧氟沙星及喹喏酮类抗菌制剂有过敏既往史的患者。

**注意事项:**

为了防止耐药菌的出现等，原则上应确认敏感性，尽量将用药时间控制在治疗疾病所需的最少时间以内。本品对甲氧苯青霉素耐药性葡萄球菌（MRSA）的有效性尚未得到证实。当MRSA所致的感染较为明显、临床症状无改...

**药物相互作用:**

尚不明确。

**临床试验:**

对各种疾病的临床效果：以外眼部感染性疾病患者为对象对本品实施的II期试验、III期双盲比较试验、普通临床试验的共计323例中，其各种疾病的临床效果如下表。对各有效菌种的临床效果：上述323个病例的各有...

**毒理研究:**

1. **急性毒性**

点击放大 

1. **滴眼毒性：**

未见眼刺激性及眼毒性。

1. **抗原性：** 无