临床药学信息

CLINICAL PHARMACY INFORMATION

主办：临床药学室

总第132期 2019年第2期

宜 兴 市 第 四 人 民 医 院

**二○一九年六月**

目录

【药物警戒】

美国黑框警告某些治疗失眠类药物的复杂睡眠行为造成严重伤害的风险

日本警告奥司他韦的出血风险

【药物不良反应】

警惕维生素K1注射液的严重过敏反应

【合理用药】

围手术期抗菌药物的合理用药原则

【新药信息】

金振口服液

卡络磺钠片

**【药物警戒】**

**美国黑框警告某些治疗失眠类药物的复杂睡眠行为**

**造成严重伤害的风险**

2019年4月30日，美国食品药品管理局（FDA）发布消息称，由于复杂睡眠行为（包括梦游、睡眠驾驶和在不完全清醒的情况下从事其他活动），某些常见的治疗失眠类处方药物发生了罕见但严重的伤害，甚至死亡。与其他用于治疗失眠的处方药相比，这些行为似乎更常见于艾司佐匹克隆、扎来普隆和唑吡坦。因此，FDA要求在这些药品的说明书和患者用药指南中添加黑框警告，同时要求将既往使用艾司佐匹克隆、扎来普隆和唑吡坦曾发生过异常睡眠行为的患者列为禁忌人群。

艾司佐匹克隆、扎来普隆、唑吡坦属于镇静催眠类药物，用于治疗成人睡眠障碍，已批准上市多年。复杂睡眠行为造成的严重伤害和死亡发生在有或没有此类行为史的患者身上，不管是否使用最低推荐剂量或单次用药，无论有没有并用酒精或其他中枢神经系统抑制剂（如镇静剂，阿片类药物，和抗焦虑药物等），使用这些药物均可能发生异常睡眠行为。

针对医务人员信息：

对于服用艾司佐匹克隆、扎来普隆、唑吡坦后出现过复杂睡眠行为的患者应避免开具这些药物；如果患者出现过复杂的睡眠行为，应停止使用这些药物，因为这些药物引起的行为虽然罕见，但已导致严重的伤害或死亡。

针对患者信息：

如患者服药后不完全清醒，或者如果不记得做过的活动，可能出现了复杂的睡眠行为，应停止使用治疗失眠的药物，并立即就医。

在过去的26年里，FDA发现了66例药物引起复杂睡眠行为的报告， 这些病例仅来自FDA不良事件报告系统（FEARS）或医学文献，因此可能有更多尚未发现的病例。66例病例包括意外服药过量、跌倒、烧伤、溺水、暴露在极低的温度下导致肢体功能丧失、一氧化碳中毒、溺水、体温过低、机动车碰撞、以及自伤(如枪伤和明显的自杀企图)。患者通常不记得这些事件。这些治疗失眠药物导致复杂睡眠行为的潜在机制目前尚不明确。

FDA还提醒公众，所有用于治疗失眠的药物都会影响次日早晨驾车及其他需要保持警觉的活动。昏昏欲睡已经被列为所有失眠药物的药物标签上常见的副作用。FDA警告患者服用这些产品后第二天患者仍会感到昏昏欲睡。服用治疗失眠药物的患者在使用后第二天早晨即使感到完全清醒，也会出现精神警觉性下降的现象。

给患者的补充信息

• 艾司佐匹克隆、扎来普隆、唑吡坦可引起复杂睡眠行为，包括梦游、睡眠驾驶和在不完全清醒的情况下从事其他活动。这些复杂的睡眠行为是罕见的，但已导致严重的伤害和死亡。

• 这些事件只需使用一剂这些药物就可以发生，也可以在较长的治疗时间后发生。

• 如果患者出现了复杂睡眠行为，应立即停药，并及时就医。

• 按照医嘱用药。为了减少不良事件的发生，不要超剂量、超频次用药。

• 如果在服药后无法保证足够的睡眠时间，请不要服用艾司佐匹克隆、扎来普隆、唑吡坦。如果服药后起得太快，可能会感到昏昏欲睡，记忆力、警觉性或协调性出现问题。

— 使用艾司佐匹克隆、唑吡坦（片、缓释片、舌下片或口腔喷雾剂），应该服药后立即就寝，并卧床7至8个小时。

— 使用扎来普隆片或者低剂量唑吡坦舌下片，应该在床上服药，并至少卧床4小时。

• 服用艾司佐匹克隆、扎来普隆和唑吡坦时，不要同时使用其他任何帮助睡眠的药物，包括一些非处方药。服用这些药物前不要饮酒，因为会增加出现副作用和不良反应的风险。

给医务人员的补充信息

• 艾司佐匹克隆、扎来普隆和唑吡坦已经有引起复杂睡眠行为的报告。复杂的睡眠行为是指患者在没有完全清醒的情况下进行活动，可以导致严重的伤害和死亡。

• 这些事件只需使用一剂这些药物就可以发生，也可以在较长的治疗时间后发生。

• 既往使用艾司佐匹克隆、扎来普隆和唑吡坦出现过复杂睡眠行为的患者，禁止再次处方这些药物。

• 告知患者如果出现过复杂睡眠行为，即使没有造成严重的伤害，也要停止使用治疗失眠药物。

• 当给患者处方艾司佐匹克隆、扎来普隆或唑吡坦时，应遵循说明书中的剂量建议，从尽可能低的有效剂量开始。

• 鼓励患者使用艾司佐匹克隆、扎来普隆或唑吡坦时阅读患者药物指南，并提醒他们不要与其他治疗失眠药物、酒精或中枢神经系统抑制剂联合使用。

日本警告奥司他韦的出血风险

2019年3月，日本厚生劳动省（MHLW）和药械管理局（PMDA）宣布，奥司他韦（商品名为达菲）的说明书应进行修订，以包含出血的不良反应以及与华法林合并使用的注意事项。奥司他韦批准用于A型和B型流感病毒的预防和治疗。在既往3个财政年度期间，日本共报告了30例使用奥司他韦治疗的患者发生出血的病例，其中的3例病例与产品的因果关系不能排除。至今未报告患者死亡的病例。此外，在奥司他韦和华法林联用的患者中未报告有出血的病例。MHLW和PMDA得出结论认为，基于目前对可获得证据审查的结果，有必要对产品说明书进行修订。

【药品不良反应】

警惕维生素K1注射液的严重过敏反应  
　　维生素K1注射液临床主要用于维生素K 缺乏引起Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ凝血因子合成障碍或异常而致的出血，香豆素类、水杨酸钠等所致的低凝血酶原血症和新生儿出血，以及长期应用广谱抗生素所致的体内维生素K 缺乏。  
　　2004年1月1日至2011年5月31日，国家药品不良反应监测中心病例报告数据库中有关维生素K1注射液不良反应/事件报告8146例，其中严重病例893例。严重不良反应/事件主要为全身性损害、呼吸系统损害和心血管系统损害等。发生严重不良反应的病例，用药途径主要为静脉给药（占95.3％）。  
　　一、严重病例的临床表现  
　　维生素K1注射液的严重不良反应/事件的表现如下：全身性损害占49.2%，主要表现为过敏性休克（328例）、过敏样反应、发热、寒战等；呼吸系统损害占26.5%，主要表现为呼吸困难、胸闷、呼吸急促、支气管痉挛等；心血管系统损害占12.92%，主要表现为低血压、心悸、心动过速等。其中过敏性休克328例，占严重病例报告的36.7%。  
　　典型病例：患者，男性，46岁，因凝血功能障碍于2010年5月19日上午11时40分静脉注射维生素K1注射液10mg+氯化钠注射液10ml，用药6分钟药液剩余5ml时，患者突然出现胸闷、呼吸困难、乏力、腹痛、腹胀、面色苍白，查体：T36.7℃，R21次/分，P96次/分，Bp72/38mmHg。立即停止使用上述药品，对症治疗,症状逐渐好转，下午13时查体：T36.5℃，R20次/分，P74次/分，Bp100/62mmHg，患者主诉无不适。  
　二、临床不合理用药情况  
　　维生素K1注射液不良反应/事件报告分析显示，该产品在临床上存在不合理使用的现象。不合理用药现象主要表现为以下几种情况：   
　　1.超适应症用药  
　　维生素K1注射液说明书明确指出，用于维生素k缺乏引起的出血，如梗阻性黄疸、胆瘘、慢性腹泻等所致出血，香豆素类、水杨酸钠等所致的低凝血酶原血症，新生儿出血以及长期应用广谱抗生素所致的体内维生素k缺乏。病例报告分析显示，52.4%的严重不良反应/事件报告，维生素K1注射液用于呼吸道和消化道疾病，缓解气管、肠道、胆道平滑肌痉挛。  
　　2.给药途径不当，速度过快  
　　维生素K1注射液说明书提示，维生素K1注射液一般应采用肌内和皮下注射的给药途径，特殊情况下患者可使用静脉注射。静脉注射时宜缓慢，给药速度不应超过1mg/分；静注过快，超过5mg/分，可引起面部潮红、出汗、支气管痉挛、心动过速、低血压等。病例报告分析显示，95.3％的严重不良反应/事件报告为静脉途径给药。文献报道中有一例患者半分钟内静脉注射维生素K1注射液10mg，导致严重不良反应。  
　　3.超剂量用药  
　　维生素K1注射液说明书中明确提示，24小时内总量不超过40mg。病例报告分析显示，临床中存在超剂量使用情况。893例严重不良反应/事件病例中日剂量超过40mg的62例（占6.9%）。  
　三、儿童用药问题  
　　在国家中心数据库中，8146例维生素K1注射液不良反应/事件报告中，有1715例儿童用药病例（占21.05%）。儿童发生严重不良反应/事件的病例报告295例，占严重病例报告的33%。分析1715例儿童用药的原因，815例用于防治各种原因导致的出血性疾病，900例（占52.48%）用于解除支气管、肠道、泌尿道等平滑肌痉挛，超适应症使用情况较严重。  
　　典型病例：患儿，男，2岁，体重13kg，因急性支气管炎，在门诊给予头孢曲松钠和炎琥宁2天，无好转，第3天加用维生素K1 5mg+5%葡萄糖注射液150ml稀释静滴，静滴维生素K1约1分钟后，患者出现瘙痒，进而紫绀、呼吸困难，收入院。入院查体：意识模糊，全身紫绀，气促，呼吸50次/分，双肺可闻及中小水泡音。给予地塞米松、盐酸异丙嗪、肾上腺素和利尿、纠酸、能量合剂等治疗后，约3小时神志恢复正常，呼吸困难改变，生命体征稳定。  
　四、相关建议  
　　1. 鉴于维生素K1注射液可能引起严重过敏反应,建议医务人员在用药前应详细询问患者的过敏史，对维生素K1及注射液所含成份过敏者禁用，过敏体质者慎用。在给药期间应对患者密切观察，一旦出现过敏症状，立即停药并进行救治。  
　　2. 建议医务人员应严格掌握维生素K1注射液的适应症，权衡患者的治疗利弊，谨慎用药；严格按照药品说明书规定的用法用量给药；选择合理的给药途径，并严格控制给药速度。  
　　3. 建议生产企业应对说明书相关内容进行修订，增加不良反应描述，尤其是严重过敏反应；加强临床合理用药的宣传，确保产品的安全性信息及时传达给患者和医生；实施主动监测，制定并实施有效的风险管理计划，保证用药安全。

**【合理用药】**

围手术期抗菌药物的**合理用药**原则

根据手术野有否污染可能，决定是否预防用抗菌药物。   
1、具有预防用药指证的手术：由高位因素的的Ⅰ类切口、Ⅱ、Ⅲ类切口。Ⅰ类切口的高位因素：①手术范围大、时间长、污染机会增加；②手术涉及重要脏器，一旦发生感染将造成严重后果者，如头颅手术、心脏手术、眼内手术等；③异物植入手术，如人工心瓣膜植入、永久性心脏起博器放置、人工关节置换等；④高龄或免疫缺陷者等高危人群。   
2、给药方法和疗程：接受清洁手术患者，在术前0.5-2小时内给药，或麻醉开始时给药，使手术切口暴露时局部组织中已达到足以杀灭手术过程中入侵切口细菌的药物浓度。如果手术时间超过3小时，或失血大于（>1500ml），可手术中给予第2剂。抗菌药物的有效覆盖事件应包括整个手术过程和手术结束后4小时，总的预防用药时间不超过24小时，个别情况可延长至48小时。手术时间较短（<2小时）的清洁手术，术前用药一次即可。接受清洁-污染手术者的手术时预防用药时间亦为24小时，必要时延长至48小时。污染手术手术科依据患者情况酌量延长。总的预防用药时间不超过24-72小时，特殊情况需继续延长用药时间者，应在病程记录上写出充分理由。   
3、手术时间>3h的手术，术中追加抗菌药物的程序为：①应当用ß-内酰胺类抗菌药物（头孢曲松除外）预防手术切口或手术部位感染者，主导医师需要事先对每例手术进行评估，可能存在手术时间>3小时或术中出血量>1500ml的情况，则带第二剂药物进入手术室；②手术前主导医师对围手术第一剂在切皮前的0.5-2小时静脉用药，手术时间>3小时或术中出血量>1500ml时给予第二剂（可在“prm”医嘱），所开具的医嘱单随病历一同交手术室护士执行；③当手术时间>3小时或术中出血量>1500ml时，手术室护士按照主导医师医嘱追加第二剂抗菌药物  
4、药物选择：抗菌药物的选择视预防目的而定。为预防术后切口感染，应针对金黄色葡萄球菌（以下简称金蒲菌）选用药物。预防手术部位感染或全身性感染，则需依据手术野污染或可能的污染菌种类选用。除泌尿系统手术外，其余手术避免选用喹诺酮类抗菌药物作为预防用药

【新药信息】

**药品名称:**

通用名称：金振口服液  
商品名称：金振口服液

**成份:**

羚羊角、平贝母、大黄、黄芩、青礞石、石膏、人工牛黄、甘草。辅料为：甜菊素。

**适应症:**

清热解毒，祛痰止咳。用于小儿急性支气管炎符合痰热咳嗽者，表现为发热、咳嗽、咳吐黄痰、咳吐不爽、舌质红、苔黄腻等。

**用法用量:**

口服。6个月~1岁，一次5毫升，一日3次；2岁~3岁，一次10毫升，一日2次；4岁~7岁，一次10毫升，一日3次；8岁~14岁，一次15毫升，一日3次。疗程5~7天，或遵医嘱。

**不良反应:**

偶见用药后便溏，停药后即可复常。

**禁忌:**

风寒咳嗽或体虚久咳者忌服。

**注意事项:**

忌辛辣、生冷、油腻食物。不宜在服药期间同时服用滋补性中药。脾胃虚弱，大便稀溏者慎用。婴儿及糖尿病患儿应在医师指导下服用。风寒闭肺、内伤久咳者不适用。发热体温超过38.5℃的患者，应去医院就诊。服药3天...

**药物相互作用:**

如与其他药物同时使用可能会发生药物相互作用，详情请咨询医师或药师。

**药品名称:**

通用名称：卡络磺钠片  
英文名称：Carbazochrome Sodium Sulfonate Tablets  
商品名称：卡络磺钠片

**成份:**

本品主要成份为卡络磺钠

**适应症:**

用于泌尿系统、上消化道、呼吸道和妇产科疾病出血。亦可用于外伤和手术出血。

**用法用量:**

口服。

成人：每日30~90mg（3~9片），每日3次。

小儿：5岁以上同成人用量；5岁以下用量减半。

**不良反应:**

少数患者会产生食欲不振、胃部不适、恶心和呕吐等。

**禁忌:**

对本品过敏者禁用。

**注意事项:**

请放在儿童不易拿到之处。

**药物相互作用:**

未进行该项实验且无可靠参考文献。

**毒理研究:**

1. 急性毒性试验：小鼠肌注LD501000mg/kg；
2. 最大非致死量试验：MNLD >2000mg/kg；
3. 刺激性试验：未见明显组织变性坏死；
4. 溶血试验：未见红细胞破裂或凝聚，表明无溶血作用。