

碳酸氢根  $15.09\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，可滴定酸  $5.93\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，铵离子  $26.41\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ （提示远端肾小管酸中毒）；B 超：左肾长径  $10.5\text{cm}$ ，皮质厚  $1.65\text{cm}$ ，右肾长径  $10.2\text{cm}$ ，皮质厚  $1.50\text{cm}$ ；肾活检：慢性肾小管间质肾病。经治疗患者肾功能未好转。

建议在服用含马兜铃酸的中药材或中成药时，必须在医师的指导下使用，严格控制剂量和疗程，并在治疗期间注意肾小管及肾小球功能监测。

### 13 痔血胶囊与肝损害

《药品不良反应信息通报》第十七期（2008 年 10 月）中指出，近年来国家药品不良反应监测中心陆续收到痔血胶囊涉及的药品不良反应报告，不良反应表现以肝损害为主，特别是 2008 年报告数量迅速增加。截止 2008 年 9 月 25 日，国家中心病例报告数据库共收到痔血胶囊相关病例报告 35 例。其中 21 例（60%）不良反应名称描述为肝功能异常、胆汁淤积型肝炎、药物性肝炎，另有腹痛 8 例，皮疹 4 例，过敏样反应 1 例，头晕、头痛 1 例。典型病例如下：

男性患者，38 岁，口服痔血胶囊 14 天出现乏力、纳差、尿黄如浓茶色，发病过程中无发热、腹痛、腹泻、返酸、腰痛等症状。查体见双侧巩膜中度黄染。肝功能检查示谷氨酸氨基转移酶（ALT）

$3132\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，门冬氨酸氨基转移酶（AST） $831.1\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，总胆红素（TBIL） $104.7\mu\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，直接胆红素（DBIL） $69.7\mu\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ；病毒学检查显示甲肝、乙肝、丙肝、戊肝抗体阴性；血常规显示嗜酸性粒细胞百分比 16.8%，计数 1.71。经停药，并给予复方甘草酸苷等药物保肝治疗 32 天后，肝功能检查正常。

痔血胶囊组方药味为白鲜皮和苦参，辅料为淀粉和滑石粉。说明书中记载痔血胶囊可改善动、静脉张力，保护微循环和减轻肛门水肿，具有抗炎、镇痛、止血、通便作用。用于 I、II 期内痔及混合痔所致的便血、肛门坠胀或坠痛，大便干燥或秘结等症。建议临床医师在选择用药时，应进行充分的效益/风险分析，注意辨证施治，用药过程中密切监测肝功能，肝功能异常或特异体质者慎用。建议患者应严格遵医嘱用药，避免大剂量、长期连续用药；一旦出现纳差、尿黄、皮肤黄染等症状应及时停药就医。建议相关企业开展肝损害不良反应发生机制的深入研究，采取有效措施做好痔血胶囊的使用和安全性问题的宣传和培训，促进医生、患者的合理用药。

（资料来源：国家药品不良反应监测中心；整理：本刊编辑部）

文章编号：1672-3384（2009）-02-0058-05

## 药物警戒快讯

### 1 美国发布 2 型糖尿病治疗药心血管疾病风险评估指南

美国食品药品监督管理局（FDA）2008 年 12 月发布信息，建议正在研发新的 2 型糖尿病治疗药的制药商提供相关证据，证明药品不会增加诸如心脏病发作的心血管疾病风险。该建议作为行业内新指南的一部分，适用于所有目前正在研发

的糖尿病治疗药。

FDA 药品评估和研究中心代谢和内分泌药物处主任 Mary Parks 博士说，“我们需要更好地了解新的糖尿病治疗药的安全性。因此，制药商应在药品研发期间开展更加全面的研究，评估药品导致心血管疾病的风险。FDA 的指导性文件对如何进行此项评估提出了建议。”

美国有超过 2300 万人被诊断为患有 2 型糖尿病或糖尿病，这是一种以高血糖为特征的慢性代谢紊乱性疾病。糖尿病患者出现心脏病的风险概率是非糖尿病人群的 2~4 倍。目前没有任何被批准用于治疗糖尿病的药物被有力地证明能降低这一风险。发布此项指导性文件的目的是由于糖尿病通常要接受终身治疗，处方人员和患者需要更多地了解他们所使用的糖尿病治疗药是否会增加心脏病发作的风险。该指南的具体要求是依据 2008 年 7 月 FDA 内分泌和代谢咨询委员讨论的结果提出的。

该指南已正式生效，建议研发者在 II 期和 III 期临床试验中设计更加合理的试验方案和数据收集方法，并特别建议这些研究应能证明新的糖尿病治疗药与现有的治疗药相比，将不会增加心血管疾病的发生风险，尤其是当这些药物用于老年患者或肾损伤患者时。

同时，FDA 还建议制药商组织心脏病学专家对临床试验中的心血管不良事件进行分析，这些专家不必知道哪些患者服用了糖尿病治疗药、哪些服用了安慰剂。根据这些分析结果，FDA 能更好地确保药品说明书中所包含的药品安全性和有效性信息的全面性，将有助于处方人员和患者更好地确定 2 型糖尿病的治疗药。

FDA 对目前上市的抗糖尿病药在遵照药品说明书使用时的安全性和有效性仍然很有信心，并建议医患双方一起选择最恰当的药物来控制血糖。

FDA 已经向 100 多家提交 2 型糖尿病治疗药临床研究申请的制药商发送了体现该指南要求的通告文件。对那些已被批准的糖尿病治疗药采取何种措施，FDA 还在继续评估中，并会就此问题发布进一步的指导性文件。

## 2 EMEA 公布传统抗精神病药用于老年痴呆的评估结果

欧洲药品管理局 (EMA) 2008 年 11 月发布信息，称已结束对老年痴呆症患者服用传统抗精神病药的安全性评估。EMA 人用药品委员会

(CHMP) 得出结论：一些证据表明，传统抗精神病药用于老年痴呆症患者会增加死亡的风险。

抗精神病药用于严重精神病患者的治疗，如精神分裂症、躁狂症等；有时也可用于治疗老年患者因痴呆症或阿尔茨海默病而导致的精神紊乱。抗精神病药分为传统（或典型）抗精神病药和非典型抗精神病药两类。传统抗精神病药开始用于 20 世纪 50 年代，主要通过调节脑部神经递质，尤其是抑制神经递质多巴胺而发挥作用，包括氯丙嗪、氟奋乃静、氟哌啶醇、奋乃静、舒必利等。其中氯丙嗪和氟哌啶醇是治疗痴呆性精神行为症状的最常用药物。新一代抗精神病药又称为非典型抗精神病药，与传统抗精神病药的作用方式略有不同。此类药物包括阿立哌唑、氯氮平、帕利哌酮 (paliperidone)、喹硫平、利培酮、奥氮平和舍吲哚 (sertindole)。

2005 年 FDA 曾对非典型抗精神病药用于老年痴呆症患者的安慰剂对照临床研究进行了回顾。结果显示，服用此类药物的患者出现的死亡风险比未接受药物治疗的患者大约高出 1%~2%，但这些研究无法确定风险增加的原因。因此，药品处方信息中增加了关于老年患者服用此类药品的警告信息。那时并没有类似的试验来研究传统抗精神病药用于老年患者的安全性，并出现了非典型抗精神病药物被传统抗精神病药所代替的趋势。此后，对这类药物的研究提供了一些证据：传统抗精神病药物同样会增加老年痴呆症患者的死亡风险。

因此，CHMP 对 2008 年 8 月之前在科学杂志上刊登的有关传统抗精神病药的文章进行了回顾，包括了显示痴呆症患者的死亡风险略有增加的 9 份研究报告。其中在加拿大开展两项大型研究共涉及 6 万名接受传统或非典型抗精神病药的患者，且在这两项研究中死亡风险都呈小幅增加。但相比而言，另外 3 项共纳入 3600 名患者的小型研究却没有显示出风险增加。根据评估结果，CHMP 做出以下结论：

与非典型抗精神病药一样，传统抗精神病药用于老年痴呆症患者也可能导致死亡风险增加。然而，尚无充分的数据来估算风险的程度；

尽管有一些研究显示，传统抗精神病药物所造成的风险要大于非典型抗精神病药，但还没有足够的证据来证实；

目前还没有足够的证据说明各药物间风险是否存在差异，所以，这一风险暂被认为适用于所有传统抗精神病药；

目前还无法确定风险增加的原因或抗精神病药造成风险的机制。然而，进一步的临床研究可能也无法提供确凿的证据来解释根本原因或确定不同药品之间的风险差异。

CHMP 建议在药品说明书中增加关于用于老年痴呆症患者会导致死亡风险增加的警告，同时向医务人员和患者家属提出以下建议：

医生在对出现精神病症状或攻击性行为的痴呆症患者进行治疗时，应遵照全国通用的治疗指南，并合理评估治疗的风险和效益。

死亡风险的增加并不能作为痴呆症患者更换非典型抗精神病药或传统抗精神病药治疗的依据。

CHMP 的意见将发送至各成员国，以便各成员国在本国内采取合理的措施。

### 3 美国 FDA 警告口服磷酸盐制剂的肾损害风险

美国食品药品监督管理局（FDA）2008 年 12 月发布有关使用口服磷酸盐（OSP）制剂清理肠道导致急性磷酸盐肾病的警告，包括处方类和非处方类 OSP 产品。

FDA 要求生产商在处方类 OSP 产品 Visicol 和 OsmoPrep 的说明书中增加黑框警告，向消费者警示急性磷酸盐肾病的风险。患者通常在结肠镜检查或医疗手术前使用 OSP 产品清理肠道。FDA 还要求生产商制定风险评估和最小化计划（REMS），向患者发布用药指南，并要求生产商开展上市后临床研究，进一步对其肾损害风险进行评估。

FDA 对非处方类 OSP 产品的风险也有同样的

担忧，例如缓泻药 Fleet Phospho-soda。现有数据尚未显示小剂量使用非处方类 OSP 作为缓泻药会出现急性肾损伤，但大剂量用于清肠时可能发生和处方药同样的风险。FDA 也计划对非处方类 OSP 的产品说明书进行修订，根据不断收到的急性磷酸盐肾病的报告，FDA 建议消费者不要使用非处方类 OSP 产品清肠。

FDA 药品评估和研究中心主任 Janet Woodcock 博士表示，“尽管比较罕见，但这一严重不良反应与口服磷酸盐制剂的使用有关，无论是处方药还是非处方药。在某些病例中，这些严重不良反应出现在无风险因素的患者身上，但我们无法排除某些患者在使用 OSP 产品之前就有脱水的现象，或是在使用 OSP 产品后没有喝充足的水。”

2006 年 FDA 发布的一篇科学文献和一封致医护人员函中阐述了 OSP 产品用于清肠的风险。随后，FDA 收到了 20 份与 OsmoPrep 相关的肾损伤报告，其中有 3 例经切片证实为急性磷酸盐肾病。在这些病例中，出现肾损伤的时间有些差异，有些病例是出现在使用 OSP 产品后的数小时，另一些则直至用药后的 21 天才出现。

OSP 产品不得用于 18 岁以下的未成年人，不能与其他含有磷酸钠的缓泻药合并使用。FDA 建议以下风险人群用 OSP 处方药清肠时应谨慎：

年龄大于 55 岁的患者；

有脱水、肾病、急性结肠炎或肠排空障碍的患者；

正在服用某些影响肾功能药物的患者，如服用利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体抑制剂，可能还包括非甾体抗炎药。

### 4 美国修改抗癫痫药说明书警告自杀风险

美国食品药品监督管理局（FDA）2008 年 12 月发布信息，要求抗癫痫药生产企业在药品处方信息或说明书中添加关于此类药物会增加自杀想法和自杀行为的风险警告。此项措施适用于所有抗癫痫药物，包括治疗精神失常、偏头痛和其他症状的药物。

FDA 还要求制药商针对每种产品提交风险评估和最小化计划 (REMS), 包括制定患者用药指南。该指南含有 FDA 核准的关于抗癫痫药物与自杀风险的信息, 并在销售药品时提供给患者。

FDA 药品评估和研究中心神经药物部主任 Russell Katz 博士表示, “服用抗癫痫药物的患者应受到监测, 关注其出现的抑郁情绪或情绪恶化、自杀想法或行为, 以及任何情绪或行为上的异常。正在服用抗癫痫药物的患者在未与医生沟通之前不应改变用药。”

FDA 的措施是根据对 199 项临床试验的回顾分析做出的, 这些试验对 11 种抗癫痫药进行了研究, 并表明使用抗癫痫药的患者出现自杀行为或想法的风险约是服用安慰剂患者的 2 倍。接受药物治疗的患者中有 0.43% 产生过自杀念头或行为, 而服用安慰剂的患者为 0.22%, 这意味着每 500 名药物治疗的患者中出现自杀想法或行为的患者数量比安慰剂组多 1 人。

在受试的患者中, 有 4 例抗癫痫药的患者自杀, 而使用安慰剂的患者无一例自杀。试验结果还不足以对药物和自杀行为之间的关联性得出结论。患者服用抗癫痫药导致自杀想法和行为增加的原因也不清楚。

2008 年 1 月 FDA 曾向医护人员发出警告, 临床试验显示出抗癫痫药会增加自杀想法和行为的风险。2008 年 7 月, FDA 召开公开会议, 与一个独立咨询委员会讨论了相关数据。此次会议上, 委员会同意 FDA 关于抗癫痫药物会增加自杀风险的发现, 并赞成对所有此类药物增加恰当的警告。会议还考虑是否要在药品标签中增添黑框警告, 然而, 咨询顾问并不建议增加黑框警告, 而是在药品说明书中采用另一种警告方式, 并制定用药指南。

根据 2007 年《食品药品管理法修正案》(FDAAA) 赋予的权利, FDA 要求抗癫痫药制造商在 30 天内提交新的药品说明书, 或提供没有必要对标签做出修改的原因说明。如未遵守,

FDAAA 则规定了处理该问题的具体时限, 并允许 FDA 在必要的时候采取行动。

要添加自杀风险警告的抗癫痫药有: 卡马西平 (carbamazepine)、氯硝西泮 (clonazepam)、氯拉卓酸 (clorazepate)、双丙戊酸钠 (divalproex sodium)、乙琥胺 (ethosuximide)、乙苯妥因 (ethotoin)、非氨酯 (felbamate)、加巴喷丁 (gabapentin)、拉莫三嗪 (lamotrigine)、拉科酰胺 (lacosamide)、左乙拉西坦 (levetiracetam)、美芬妥英 (mephenytoin)、methosuximide、奥卡西平 (oxcarbazepine)、苯妥英 (phenytoin)、普瑞巴林 (pregabalin)、扑米酮 (primidone)、噻加宾 (tiagabine)、托吡酯 (topiramate)、三甲双酮 (trimethadione)、唑尼沙胺 (zonisamide)。

## 5 加拿大警告部分糖类药品可能干扰血糖测试仪

加拿大卫生部 2008 年 12 月发布重要安全信息, 一些糖类药品可能对某些血糖监测系统造成干扰, 从而造成血糖值的错误判读<sup>[1-4]</sup>。

采用葡萄糖脱氢酶吡咯啉酮 (GDH-PQQ) 或葡萄糖染色剂氧化还原酶 (GDO) 技术的血糖测试仪不具有葡萄糖专一性, 这两种酶法测定会和其他糖类物质 (如麦芽糖、半乳糖和木糖) 发生反应, 因此, 含有这些糖类的药品可能造成血糖值假性偏高<sup>[5-7]</sup>。这些药品主要用于医院, 如静脉注射免疫球蛋白、艾考糊精腹膜透析液、用于糖耐量试验的半乳糖和 D-木糖等<sup>[8-10]</sup>。

采用脱氢酶烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (dehydrogenase - nicotinamide adenine dinucleotide)、葡萄糖脱氢酶黄素腺嘌呤二核苷酸 (glucose dehydrogenase flavin adenine dinucleotide)、葡萄糖氧化酶或葡萄糖己糖激酶技术的血糖监测系统具有葡萄糖专一性。其血糖测定不会受到麦芽糖、半乳糖和木糖的影响, 因此, 使用这些酶技术的血糖监测系统不在此警告范围之列。

对血糖值的过高估计可能导致不正确的胰岛素治疗。据报告, 由于错误地将血糖值判读过高, 造成一些糖尿病或非糖尿病患者因过量使用胰岛

素而导致低血糖或昏迷<sup>[11-12]</sup>。加拿大卫生部已经收到了错误判读正在接受艾考糊精腹膜透析患者的血糖值的报告。

为此，加拿大卫生部提出以下建议：

请仔细阅读产品使用说明、标签或咨询生产商，从而识别哪些检测系统容易受到糖类物质（如麦芽糖、半乳糖和木糖）的干扰。

请在医院使用具有葡萄糖专一性的检测系统。

当非葡萄糖专一性血糖仪得出的数据与患者的临床情况不符时，请考虑进行血浆葡萄糖化验。

加拿大卫生部将继续关注这一问题，并及时更新信息。

#### 【参考文献】

- [1] Gaines AR, Ross Pierce L, Patricia A. Bernhardt. Fatal Iatrogenic Hypoglycemia: Falsely Elevated Blood Glucose Readings with a Point-of-Care Meter Due to a Maltose-Containing Intravenous Immune Globulin Product.
- [2] Adverse Event Report in FDA - MAUDE; Roche Accu - Chek Comfort Curve Test Strips.
- [3] Kroll HR, Maher TR. Significant hypoglycaemia secondary to icodextrin peritoneal dialysis in a diabetic patient. *Anesth Analg*. 2007, 104: 1473-1474
- [4] Nienhuis WA, Bruijns RH, Vastenburg G, Wouters RS. Hypogly-

caemic coma due to falsely elevated glucose values in a patient with diabetes mellitus and peritoneal dialysis. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006, 150: 1574-1576

- [5] Riley SG, Chess J, Donovan KL, and Williams JD. Spurious hyperglycaemia and icodextrin in peritoneal dialysis fluid. *BMJ*, 2003, 327: 608-609
- [6] Wens R, Taminne M, Devriendt J, Collart F, Broeders N, Meestrez F, Germanos H, Dratwa M. A previously undescribed side effect of icodextrin: overestimation of glycemia by glucose analyzer. *Perit Dial Int*, 1998, 18: 603-609
- [7] Slim S, Griffiths MJ, Gama R. Icodextrin - still a cause for concern with blood glucose monitoring in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with diabetes. *Ann Clin Biochem*, 2007, 44: 196-197
- [8] Octagam Monograph. Octapharma Canada Inc.
- [9] Cangene Corporation. HepaGamB: Hepatitis B Immune Globulin [Human] Injection with Conditions.
- [10] Baxter; Extraneal (Icodextrin) Peritoneal Dialysis Solution.
- [11] Kannan S, Rowland CH, Hockings GI, Tauchmann PM. Intragam can interfere with blood glucose monitoring. *MJA*, 2004, 180 (5): 251-252
- [12] Souza SP, Castro MCR, Rodriques RA, Passos RH, Ianhez LE. False hyperglycaemia induced by polyvalent immunoglobulin [letter]. *Transplantation*, 2005, 80 (4): 542-543

（资料来源：国家食品药品监督管理局药品评价中心、国家药品不良反应监测中心）

（上接第22页）

- [17] 董立，叶鑫，沈莉莉，等。《中国中药杂志》1996-2004年药物不良反应报道综合分析。安徽医药，2006，10（10）：792-793
- [18] 王越，吴抒艺，徐厚明，等。中药注射剂不良反应报告和信号检测分析。药物警戒，2007，11，（4）：335-337，347
- [19] 陆进，朱立平。关注中药注射剂的安全使用。临床药物治疗杂志，2008，6（2）：29-31，35
- [20] 李连达，李贻奎，张金艳。中药注射剂安全性研究的关键问题。河南中医，2008，28（1）：1-3
- [21] 梁爱华，李连达。中药注射剂的现状和问题。中国中药杂志，2007，32（11）：1118-1120
- [22] 周超凡，徐植灵，林育华。从药物组成看中中药注射剂。中国中药杂志，2006，31（11）：950-952
- [23] 王玉，刘晓红。中药注射剂不良反应浅析。中国药学杂志，2007，42（8）：633-635

- [24] 邱水生，严国鸿。常见中药注射剂不良反应表现及原因探讨。海峡药学，2007，19（9）：114-116
- [25] 邱卫真。常用中草药注射剂不良反应成因及临床表现。中国药业，2007，16（8）：64
- [26] 王爱青，柳洪波。丹参注射液的配伍禁忌。中华中西医杂志，2007，5，（6）：84-85
- [27] 孙彩华，姜丽丽。丹红注射液的不良反应及防治措施。海峡药学，2006，18（6）：181-182
- [28] 江兮春。常用抗病毒中药注射剂的不良反应及对策。山东医药，2007，47（16）：35
- [29] 谢世昌。中药注射剂指纹图谱标准及试行标准管理的意义和要求（摘要）。中国药品标准，2000，1（4）：15-22
- [30] 国家药典委员会。《中华人民共和国药典（第一版）》2005版。化学工业出版社
- [31] 《中国的药品安全监管状况》（白皮书）。北京，2008，7
- [32] 赵新先。中药注射剂学。广州，广东科技出版社，2003：1