

药品不良反应信息通报 (2014年12月31日, 第65期)

警惕警惕苯溴马隆的肝损害风险

苯溴马隆是一种排尿酸药物, 它是通过抑制近端肾小管对尿酸的重吸收, 以利于尿酸排泄, 从而降低血中尿酸浓度的。临床上主要用于原发性和继发性高尿酸血症、各种原因引起的痛风以及痛风性关节炎非急性发作期的治疗。

上世纪70年代苯溴马隆首先在法国上市, 2003年国际上报道了该药严重肝毒性后, 陆续在一些国家撤市, 目前苯溴马隆在德国和日本、新加坡等一些亚洲国家使用。我国上市的苯溴马隆主要是片剂和胶囊剂, 规格为50mg。

2004年1月1日至2013年12月31日, 国家药品不良反应监测数据库中收到苯溴马隆药品不良反应/事件报告533例, 不良反应/事件主要为胃肠系统损害、皮肤及其附件损害、全身性损害、肝胆系统损害、泌尿系统损害等。

一、严重病例报告情况

苯溴马隆严重药品不良反应/事件报告23例, 占该药品整体报告的4.31%, 不良反应主要表现为肝功能异常8例次, 肝细胞损害3例次, 肾功能损害3例次等。

二、肝损害病例报告情况

533例报告中涉及肝损害报告28例(占5.25%), 不良反应表现主要为肝功能异常14例次、肝细胞损害9例次, 肝酶升高2例次、肝炎2例次、谷丙转氨酶升高2例次、谷草转氨酶升高1例次、肝区疼痛1例次。

1、用药人群

28名患者, 男性26人, 女性2人; 平均年龄 59.55 ± 14.84 岁, 45岁以下7例, 45-64岁11例, 65岁及以上9例, 年龄不详1例。

2、用药情况分析

1) 用法用量

28例患者均为口服用药, 26例用药剂量在用药说明书规定范围, 50mg/次, 1次/日; 仅2例为超说明书用药, 分别为100mg/次和150mg/次。

2) 用药时间

用药10天以内的14例, 11-30天7例, 30天以上7例, 多数肝损害病例(75%)报告发生于用药1个月之内。

3) 合并用药

28例肝损害报告中有10例存在合并用药并用药物主要涉及秋水仙碱、别嘌醇、洛芬待因、吡罗美辛、泼尼松、甲氨蝶呤、辛伐他汀、阿托伐他汀、来氟米特、甲磺酸倍他司

汀、尿毒清颗粒、肾石通颗粒等。在这些并用药物中，别嘌醇、吡罗美辛、辛伐他汀、阿托伐他汀、来氟米特、尿毒清颗粒、肾石通颗粒亦存在肝损害风险。

3、肝损害程度

根据国家药品不良反应监测中心制定的肝损害药品不良反应判定评价标准（轻度肝损害：ALT异常伴 $1 \times \text{ULN} < \text{TB} \leq 5 \times \text{ULN}$ ，病人无症状或仅有轻微症状；重度肝损害：ALT $\geq 10 \times \text{ULN}$ ，伴 $5 \times \text{ULN} < \text{TB} \leq 10 \times \text{ULN}$ ，病人出现明显肝损害症状和体征），对28例肝损害病例进行了分类，轻度肝损害16例，重度肝损害3例，无法分级的9例，无肝衰竭病例。

4、典型病例

男性患者，67岁，因痛风服用苯溴马隆片、碳酸氢钠片一个月，自行停药2周后出现全身乏力，食欲不振，厌油腻，尿色深黄。1周后，患者感觉症状加重，自行口服吗丁啉1粒，上述症状较前加重，患者到医院检查：肝功能：ALT：1257U/L，AST：797U/L，TBIL：134.7 $\mu\text{mol/L}$ ，DBIL：102.6 $\mu\text{mol/L}$ ， γ -GGT：375U/L，AKP：128U/L，TBA：135.2 $\mu\text{mol/L}$ ，诊断为药物性肝炎。给予复方甘草酸苷注射液等药物抗炎保肝治疗后，肝功能恢复正常。

三、相关建议

1、医护人员在使用苯溴马隆时，应从低剂量开始；治疗期间定期进行肝功能检查；避免同其他具有肝毒性的药物合用，减少严重不良反应的发生。

2、患者用药期间，应注意肝损害的症状和体征，如出现食欲不振、恶心、呕吐、全身倦怠感、腹痛、腹泻、发热、尿浓染、眼球结膜黄染等，应及时就诊，必要时检查肝功能并进行相应治疗。

3、药品生产企业加强药品不良反应监测和临床安全用药的宣传，确保产品的安全性信息及时传达给患者和医生。

基本常识

一、苯溴马隆是什么药品，主要用于治疗什么疾病？

苯溴马隆是苯骈呋喃衍生物，它是通过抑制近端肾小管对尿酸的重吸收，以利于尿酸排泄，从而降低血中尿酸浓度的。临床上主要用于原发性和继发性高尿酸血症、各种原因引起的痛风以及痛风性关节炎非急性发作期。

二、苯溴马隆有哪些不良反应？

苯溴马隆的不良反应主要有：腹泻、胃部不适、恶心等消化系统症状；风团、斑疹、潮红、瘙痒等皮肤过敏症；肝功能异常及谷草转氨酶、谷丙转氨酶及碱性磷酸酶升高。

三、使用苯溴马隆时有哪些禁忌？

使用苯溴马隆的禁忌有：中度至重度肝功能损害者（肾小球滤过



北京清华长庚医院
Beijing Tsinghua Changgung Hospital

滤低于20ml/min) 以及患有肾结石的患者, 孕妇或有妊娠可能的妇女以及哺乳期妇女。

四、使用苯溴马隆有哪些注意事项?

- 1、出现持续性腹泻应停药。
- 2、不能在痛风急性发作期服用, 因为开始治疗阶段, 随着组织中尿酸溶出, 有可能加重病症。
- 3、为了避免治疗初期痛风急性发作, 建议在给药初期合用秋水仙碱或抗炎药。
- 4、治疗期间需大量饮水以增加尿量(治疗初期饮水量不得少于1.5-2升), 以免在排泄的尿中由于尿酸过多导致尿酸结晶。定期测量尿液的酸碱度, 为促进尿液碱化, 可酌情给予碳酸氢钠或枸橼酸合剂, 并注意酸碱平衡, 病人尿液PH应调节在6.2-6.8之间。
- 5、在开始治疗时有大量尿酸随尿排出, 因此在此时的用药剂量要小(起始剂量)。
- 6、长期用药时, 应定期检查肝功能。
- 7、应避免与其他肝损害药物同时使用。

引自 <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0078/111881.html>