

儿医 药讯

(季刊)

2021年第3期

总第79期

主办

河南省儿童医院
郑州儿童医院

主 编：周崇臣

副主编：黄河湍

编辑部主任：张胜男

本期编辑：

(按姓氏笔画排序)

牛振喜 朱颖涛

刘晓玲 刘书源

刘纪坤 安晓霞

李 燕 李依琪

张 涛 张潇月

周宇雪 赵 云

娄 鑫 段彦彦

高俊星 黄 伟

裴保方

联系电话：

0371 - 85515796

微信公众号：

儿科药点

微信二维码：



内部刊物 免费交流
欢迎指正 欢迎投稿

目 录

药事头条

- 1 国家卫生健康委办公厅关于印发国家重点监控合理用药药品目录调整工作规程的通知
- 2 关于印发长期处方管理规范(试行)的通知
- 5 河南省医疗保障局关于做好第五批国家组织药品集中采购和重庆药品采购联盟保供稳价带量采购中选结果落地实施相关工作的通知
- 7 顺铂注射剂等5种已上市抗肿瘤药品说明书增加儿童用药信息

工作与技术研究

- 8 623例儿童门诊用药咨询的帕累托图分析
- 11 某院抗癫痫药物使用现状及超说明书用药分析
- 13 依库珠单抗引起非感染性不良反应文献分析

临床用药管理

- 16 中国高警示药品临床使用与管理专家共识(2017)
- 19 药学干预在临床高警示药品使用管理上的成效分析

科普讲堂

- 22 一起来看看那些让药变甜的“糖”

药物警戒

- 23 加拿大提示妊娠20周以上使用非甾体抗炎药或可致未出生婴儿肾脏损害风险
- 23 澳大利亚发布关于哌甲酯妊娠期间使用相关警示信息
- 24 国家药监局关于修订注射用磷酸肌酸钠说明书的公告(2021年第105号)
- 26 国家药监局关于修订奥沙利铂制剂说明书的公告(2021年第102号)
- 27 国家药监局关于修订丙硫氧嘧啶制剂说明书的公告(2021年第103号)
- 31 国家药监局关于修订维生素B₆注射剂说明书的公告(2021年第97号)
- 32 国家药监局关于修订普萘洛尔片剂说明书的公告(2021年第94号)

药事头条

国家卫生健康委办公厅关于印发 国家重点监控合理用药药品目录调整工作规程的通知

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团卫生健康委：

为加强我国临床合理用药管理，促进国家重点监控合理用药药品目录的制订调整更加科学合理，不断规范临床用药行为，维护人民群众健康权益，我委制定了《国家重点监控合理用药药品目录调整工作规程》。现印发给你们，请遵照执行。

（信息公开形式：主动公开）

国家卫生健康委办公厅

2021年8月30日

国家重点监控合理用药药品目录调整工作规程

第一条 为加强我国临床合理用药管理，促进国家重点监控合理用药药品目录（以下简称目录）的制订调整更加科学合理，不断规范临床用药行为，维护人民群众健康权益，制定本规程。

第二条 纳入目录管理的药品应当是临床使用不合理问题较多、使用金额异常偏高、对用药合理性影响较大的化学药品和生物制品。重点包括辅助用药、抗肿瘤药物、抗微生物药物、质子泵抑制剂、糖皮质激素、肠外营养药物等。

第三条 目录的调整坚持“公开透明、地方推荐、动态调整”的原则，以规范临床用药行为、促进合理用药为工作目标。

第四条 目录更新调整的时间原则上不短于3年，纳入目录管理的药品品种一般为30个。

第五条 国家药事管理与药物治疗学委员会（以下简称国家药事会）为科学调整目录提供专业技术支持，承担各地推荐材料的汇总、整理和分析等工作。

第六条 目录的调整共包括启动调整、地方遴选推荐、专家汇总、公布结果4个阶段。（一）启

动调整。国家卫生健康委发布目录调整通知，明确时间安排、需提交的材料、工作要求等。

（二）地方遴选推荐。二级以上综合医院根据药品临床不合理使用现状、使用金额、临床价值等综合因素，经本医院药事管理与药物治疗学委员会研究遴选后，不区分剂型以药品通用名按照推荐程度从强到弱排序，将推荐程度最强的前30个品种信息加盖医院公章后报送省级卫生健康行政部门。

省级卫生健康行政部门对各医院推荐的30个品种，分别赋予相应分值，即排名第1位的品种赋值为30分，排名第2位的品种赋值为29分，以此规律递减，排名第30位的品种赋值为1分。省级卫生健康行政部门以药品通用名为基础，对辖区内二级以上综合医院报送的全部品种赋值进行加和，得出每个品种的推荐总分值，再按照分值从高到低排序（分值相同的，可并列排序并占用后续名次）。将排名前30名的药品品种（含第30名有并列分值的其他药品）信息加盖公章后报送国家卫生健康委医政医管局。

（三）专家汇总。国家卫生健康委委托国家药

事会对各地报送的材料进行形式审查，采取与各省级卫生健康行政部门相同的计算方法，得出排名前30的品种。

（四）公布结果。国家卫生健康委公布目录调整结果，发布新版目录，并提出管理要求。

第七条 各省级卫生健康行政部门应当以本省报送的30个药品品种为基础，纳入新版目录药品品种，形成省级重点监控合理用药药品目录，及时报国家卫生健康委备案。各级各类医疗机构在省级目录基础上，结合实际用药情况，形成本机构重点监控合理用药药品目录。省级和各医疗机构的重点监控合理用药药品目录应当按照要求以政务公

开、院务公开、官方网站公示等形式向社会公布。

第八条 各地卫生健康行政部门应当高度重视加强医疗机构药事管理工作，切实加强组织领导和统筹协调，确保合理用药工作落实到位。制订完善相关药品的临床应用指南，明确药品应用指南及给药方案，充分利用现代信息手段，加强合理用药监管。

第九条 对于调整出原目录的药品，地方卫生健康行政部门应当继续监控至少满1年，掌握其处方点评、使用量、使用金额等情况，促进临床合理用药水平的持续提高。

第十条 本规程自印发之日起施行。

（文章来源：医政医管局网站）

关于印发长期处方管理规范（试行）的通知

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团卫生健康委、医保局：

为规范长期处方管理，推进分级诊疗，保障医疗质量和医疗安全，满足慢性病患者的长期用药需求，国家卫生健康委、国家医保局组织制定了《长期处方管理规范（试行）》。现印发给你们，请遵照执行。

国家卫生健康委办公厅 国家医保局办公室
2021年8月10日

（信息公开形式：主动公开）

长期处方管理规范

（试行）

第一章 总则

第一条 为规范长期处方管理，推进分级诊疗，促进合理用药，保障医疗质量和医疗安全，根据《执业医师法》《药品管理法》《医疗机构管理条例》《麻醉药品和精神药品管理条例》《处方管理办法》《医疗机构药事管理规定》等相关规定，制定本规范。

第二条 本规范所称长期处方是指具备条件的医师按照规定，对符合条件的慢性病患者开具的处方用量适当增加的处方。

第三条 长期处方适用于临床诊断明确、用药方案稳定、依从性良好、病情控制平稳、需长期药物治疗的慢性病患者。

第四条 治疗慢性病的一般常用药品可用于

长期处方。

第五条 医疗用毒性药品、放射性药品、易制毒药品、麻醉药品、第一类和第二类精神药品、抗微生物药物（治疗结核等慢性细菌真菌感染性疾病的药物除外），以及对储存条件有特殊要求的药品不得用于长期处方。

第六条 地方卫生健康行政部门应当根据实际情况，制定长期处方适用疾病病种及长期处方用药范围。

第七条 本规范适用于全国各级各类医疗机构的长期处方管理工作。

鼓励由基层医疗卫生机构开具长期处方，不适宜在基层治疗的慢性病长期处方应当由二级以上医疗机构开具。

第八条 国家卫生健康委负责全国长期处方的监督管理工作。

县级以上地方卫生健康行政部门负责本行政区域内长期处方的监督管理工作。

第二章 组织管理

第九条 医疗机构应当履行本机构长期处方管理的主体责任，建立健全本机构长期处方管理制度，保障医疗质量和医疗安全，满足患者用药需求。

第十条 开具长期处方的医疗机构，应当配备具有评估患者病情能力的医师、能够审核调剂长期处方的药师（含其他药学技术人员，下同）以及相应的设备设施等条件。

基层医疗卫生机构不具备相应条件的，可以通过远程会诊、互联网复诊、医院会诊等途径在医联体内具备条件的上级医疗机构指导下开具。

第十一条 根据患者诊疗需要，长期处方的处方量一般在4周内；根据慢性病特点，病情稳定的患者适当延长，最长不超过12周。

超过4周的长期处方，医师应当严格评估，强化患者教育，并在病历中记录，患者通过签字等方式确认。

第十二条 医疗机构应当按照卫生健康行政

部门制定的长期处方适用疾病病种及长期处方用药范围，为符合条件的患者提供长期处方服务。

第十三条 医疗机构可以在普通内科、老年医学、全科医学等科室，为患有多种疾病的老年患者提供“一站式”长期处方服务，解决老年患者多科室就医取药问题。

第十四条 医疗机构开具长期处方，鼓励优先选择国家基本药物、国家组织集中采购中选药品以及国家医保目录药品。

第十五条 基层医疗卫生机构应当加强长期处方用药的配备，确保患者长期用药可及、稳定。

第十六条 地方卫生健康行政部门和医疗机构不得以费用控制、药占比、绩效考核等为由影响长期处方的开具。

地方卫生健康行政部门应当加强长期处方的审核、点评、合理用药考核等工作，长期处方产生的药品费用不纳入门诊次均费用、门诊药品次均费用考核，其他考核工作也应当视情况将长期处方进行单独管理。

第三章 长期处方开具与终止

第十七条 对提出长期处方申请的患者，医师必须亲自诊查并对其是否符合长期处方条件作出判断。

医师在诊疗活动中，可以向符合条件的患者主动提出长期处方建议。

第十八条 医师应当向患者说明使用长期处方的注意事项，并由其自愿选择是否使用；对不符合条件的患者，应当向患者说明原因。

第十九条 首次开具长期处方前，医师应当对患者的既往史、现病史、用药方案、依从性、病情控制情况等进行全面评估，在确定当前用药方案安全、有效、稳定的情况下，方可为患者开具长期处方。首次开具长期处方，应当在患者病历中详细记录有关信息。

第二十条 原则上，首次长期处方应当由二级以上医疗机构具有与疾病相关专业的中级以上专业技术职务任职资格的医师开具，或由基层医疗卫

生机构具有中级以上专业技术职务任职资格的医师开具。再次开具长期处方时，应当由二级以上医疗机构疾病相关专业医师，或基层医疗卫生机构医师开具。鼓励患者通过基层医疗卫生机构签约家庭医生开具长期处方。

边远地区或条件不具备的地区可适当放宽要求，具体要求由省级卫生健康行政部门根据实际情况另行规定。

第二十一条 医师应当根据患者病历信息中的首次开具的长期处方信息和健康档案，对患者进行评估。经评估认为患者病情稳定并达到长期用药管理目标的，可以再次开具长期处方，并在患者病历中记录；不符合条件的，终止使用长期处方。停用后再次使用长期处方的，应当按照首次开具长期处方进行管理。

第二十二条 出现以下情况，需要重新评估患者病情，判断是否终止长期处方：

- (一) 患者长期用药管理未达预期目标；
- (二) 罹患其他疾病需其他药物治疗；
- (三) 患者因任何原因住院治疗；
- (四) 其他需要终止长期处方的情况。

第二十三条 开具长期处方的基层医疗卫生机构与上级医院要做好衔接，通过信息化手段等方式建立患者处方信息共享和流转机制。

第二十四条 长期处方样式、内容应当符合《处方管理办法》中普通处方管理的要求。

第四章 长期处方调剂

第二十五条 医师开具长期处方后，患者可以自主选择医疗机构或者社会零售药店进行调剂取药。

第二十六条 药师对长期处方进行审核，并对患者进行用药指导和用药教育，发放用药教育材料。基层医疗卫生机构不具备条件的，应当由医联体内上级医院的药师通过互联网远程进行处方审核或提供用药指导服务。

第二十七条 药师在审核长期处方、提供咨询服务、调剂药品工作时，如发现药物治疗相关问题

或患者存在用药安全隐患，需要进行长期处方调整、药物重整等干预时，应当立即与医师沟通进行处理。

第二十八条 长期处方药品原则上由患者本人领取。特殊情况下，因行动不便等原因，可由熟悉患者基本情况的人员，持本人及患者有效身份证件代为领取，并配合做好相应取药登记记录。鼓励通过配送物流延伸等方式，解决患者取药困难问题。

第五章 长期处方用药管理

第二十九条 医疗机构应当对长期处方定期开展合理性评价工作，持续提高长期处方合理用药水平。

第三十条 基层医疗卫生机构应当将本机构开具的长期处方信息纳入患者健康档案，详细记录患者诊疗和用药记录。家庭医生团队应当对患者进行定期随访管理，对患者病情变化、用药依从性和药物不良反应等进行评估，必要时及时调整或终止长期处方，并在患者健康档案及病历中注明。

第三十一条 医疗机构应当建立安全用药监测与报告制度。发生药品严重不良事件后，应当积极救治患者，立即向医务和药学部门报告，做好观察与记录。按照有关规定向有关部门报告药品不良反应等信息。

第三十二条 医疗机构应当加强对使用长期处方患者的用药教育，增加其合理用药知识，提高自我用药管理能力和用药依从性，并告知患者在用药过程中出现任何不适，应当及时就诊。

第三十三条 医疗机构应当指导使用长期处方患者对药物治疗效果指标进行自我监测并作好记录。鼓励使用医疗器械类穿戴设备，提高药物治疗效果指标监测的信息化水平。在保障数据和隐私安全的前提下，可以探索通过接入互联网的远程监测设备开展监测。

第三十四条 医疗机构应当指导使用长期处方患者，按照要求保存药品，确保药品质量。

第三十五条 医疗机构应当将长期处方患者

的诊疗，纳入医疗管理统筹安排，严格落实有关疾病诊疗规范要求，加强质量控制和管理，保障医疗质量和医疗安全。

第三十六条 鼓励有条件的地区通过开设微信公众号、患者客户端等互联网交互方式或途径，方便患者查询长期处方信息、药品用法用量、注意事项等。探索开展长期处方患者的用药提醒、随访、用药咨询等服务。

第六章 长期处方医保支付

第三十七条 各地医保部门支付长期处方开具的符合规定的药品费用，不对单张处方的数量、金额等作限制，参保人按规定享受待遇。

第三十八条 各地在制定区域总额预算管理时，应当充分考虑长期处方因素。

第三十九条 各地医保部门应当提高经办服

务能力，方便各医疗机构、零售药店刷卡结算，为参保人提供长期处方医保报销咨询服务。加强智能监控、智能审核，确保药品合理使用。

第七章 附则

第四十条 地方卫生健康行政部门应当会同医疗保障部门制定辖区内长期处方管理实施细则后实施。

第四十一条 互联网医院提供长期处方服务，应当结合其依托的实体医疗机构具备的条件，符合医疗机构药事管理、互联网诊疗管理相关规定和本规范，加强医疗质量和安全监管。

第四十二条 基层医疗卫生机构，是指乡镇卫生院、社区卫生服务中心（站）、村卫生室、医务室、门诊部和诊所等。

第四十三条 本规范自印发之日起施行。

（文章来源：医政医管局网站）

河南省医疗保障局关于做好第五批国家组织药品集中采购和重庆药品采购联盟保供稳价带量采购中选结果落地实施相关工作的通知

各省辖市、济源示范区、各省直管县（市）医保局，省公共资源交易中心，各省管公立医疗机构：

为贯彻落实《中共中央国务院关于深化医疗保障制度改革的意见》（中发〔2020〕5号）、《国务院办公厅关于推动药品集中带量采购工作常态化制度化开展的意见》（国办发〔2021〕2号）、《国务院办公厅关于进一步做好短缺药品保供稳价工作的意见》（国办发〔2019〕47号）等有关文件精神，全面实行药品集中带量采购，常态化制度化推进药品集中带量采购工作，进一步降低群众用药负担，现就做好第五批国家组织药品集中采购和重庆药品采购联盟保供稳价带量采购中选结果落

地实施相关工作通知如下。

一、实施范围及时间

（一）药品范围

第五批国家组织药品集中采购后供应品种清单（河南）中明确的中选药品及其供应规格（含部分新增残缺规格供应药品，见附件1）；重庆药品采购联盟采购办公室公布的保供稳价带量采购供应品种清单中明确的中选药品及其供应规格（见附件2）。

（二）机构范围

全省范围内所有公立医疗机构（含军队医疗机

构，下同）、医保定点社会办医疗机构，定点药店按照定点协议管理的要求参照执行（参加集中采购的各级各类医药机构以下简称医药机构）。

（三）实施时间

第五批国家组织药品集中采购中选品种和重庆药品采购联盟保供稳价带量采购中选品种自2021年10月1日起执行。其中，第五批国家组织药品集中采购中选品种注射用盐酸吉西他滨、注射用兰索拉唑、盐酸帕洛诺司琼注射液（1.5ml:0.075mg；5ml:0.25mg）、中/长链脂肪乳注射液（C8-24 Ve）继续执行省集采结果，省集采采购协议期满后自2022年3月1日起执行国采结果。

二、约定采购量和采购周期

第五批国家组织药品集中采购首年约定采购量和采购周期按照国家联采办公布的《全国药品集中采购文件》（GY-YD2021-2）中相关规则确定。重庆药品采购联盟保供稳价带量采购药品首年约定采购量为我省医疗机构实际上报年度采购需求量的80%，采购周期为2年。

采购周期内采购协议每年一签，续签采购协议时，中选药品约定采购量原则上不少于上年约定采购量。采购周期内若提前完成当年约定采购量，超出部分中选企业仍应按中选价格供应，直至采购周期届满。

三、相关工作安排

（一）约定采购量分解

9月1日前，各级医保部门将中选药品约定采购量逐级下达，并分解到所属医药机构。

（二）中选产品信息和配送关系维护

9月13日前，中选企业按照省公共资源交易中心有关要求，做好中选企业资质维护、中选产品信息维护等工作。同时由中选企业自主选定有配送能力、信誉度好的经营企业配送中选药品，并通过省医药采购平台建立配送关系。

（三）购销合同签订和医保基金预付

9月18日前，医药机构、中选企业、经营企

业登录省医药采购平台，阅读认可三方购销协议内容并确认后，视同承诺履行三方购销合同中规定的权利义务。三方购销合同建立后，医药机构方可进行平台采购。各级医保部门要做好医药机构、中选企业、经营企业的沟通协调和相关服务工作。

（四）未中选药品价格调整

9月26日前，省公共资源交易中心组织开展第五批国家组织集中采购同通用名非中选药品价格调整工作。其中，在我省挂网销售的中选药品同通用名药品通过一致性评价的仿制药达到3家及以上的，未通过一致性评价药品不再挂网。

（五）价格调整和医药机构采购

9月22日起，省公共资源交易中心对相关药品价格进行统一调整。各级医保部门督促辖区内医药机构按规定进行采购供应，确保我省群众能够及时购买到中选药品。注射用盐酸吉西他滨、注射用兰索拉唑、盐酸帕洛诺司琼注射液（1.5ml:0.075mg；5ml:0.25mg）、中/长链脂肪乳注射液（C8-24 Ve）自2022年2月20日起进行价格调整。

四、相关政策及保障措施

（一）确保及时结算货款。集中采购中选药品医疗机构应在交货验收日的次月底之前全额支付药款，并在结算完成后3个工作日内上传付款凭证回单，严禁以承兑等形式变相拖延药款支付行为。各级医保部门参照《河南省医疗保障局关于建立集中采购中选药品医保基金预付制度的通知》（豫医保办〔2019〕60号）有关要求，做好医保基金预付工作。同时要加强对中选药品药款结算的监督，对医疗机构不按时回款的，采取约谈、通报等方式督促其及时整改，情节严重的在医保总额控制指标上予以惩戒。

（二）其他政策及保障措施。中选药品的采购使用、质量监管等政策措施，仍按照《河南省医疗保障局关于落实国家组织药品集中采购和使用试点扩围工作医保配套措施的通知》（豫医保办〔2019〕53号）、《河南省卫生健康委员会关于做好国家组织药品集中采购中选药品临床配备使用工作的

通知》（豫卫药政函〔2019〕6号）、《河南省药品监督管理局综合处关于加强国家组织药品集中采购和使用试点扩围中选药品质量监管工作的通

知》（豫药监综药流〔2019〕3号）等各项配套措施的规定和要求执行。

医保支付政策另行制定。

（文章来源：河南省医疗保障局）

顺铂注射剂等5种已上市抗肿瘤药品说明书 增加儿童用药信息

近日，国家药监局发布公告，国内已上市的顺铂注射剂、注射用异环磷酰胺、硫唑嘌呤片、注射用门冬酰胺酶和注射用硫酸长春地辛5种抗肿瘤药相应规格可以参照公告要求递交修订说明书的补充申请，增加儿童用药信息。这是国家药监局开展已上市药品说明书中儿童用药信息规范化项目以来，发布的第二批已上市药品说明书增加儿童用药信息公告。

根据公告，5种抗肿瘤药药品说明书的适应症或用法用量中增加了儿童用药内容。以顺铂注射剂为例，该药是目前临床应用较广泛的化疗药物之一，应用于肺癌、肉瘤和膀胱癌等肿瘤适应症，目前我国共有27个顺铂注射剂批准文号。公告在原药品说明书基础上，在【用法用量】项下增加儿童相关内容：“单药治疗，推荐以下两种剂量：50~120mg/m² 每3~4周一次；15~20mg/m²/d 连续5天，每3~4周重复；如果联合化疗，推荐用量为20mg/m²或更高剂量，每3~4周一次，但不可超过顺铂单药剂量。根据儿童体重，本品需用适量氯化钠注射液稀释滴注。”。【用法用量】项下对儿童用药的明确表述，将有助于本品在临床的规范安全使用。

儿童用药问题一直备受关注。近日国务院印发

的《中国儿童发展纲要通知（2021-2030年）》中特别提到，“完善儿童临床用药规范，药品说明书明确表述儿童用药信息”。国家药监局高度重视儿童用药说明书规范问题，为指导企业完善药品说明书，提高儿童用药的可及性和使用安全性，促进临床规范合理用药，国家药监局药品审评中心与国家儿童医学中心（北京儿童医院）于2018年6月共同设立“上市药品说明书中儿童用药信息规范化项目”，研究论证对儿童临床常用药品增补儿童用药信息。国家药监局在严格遵循科学性的前提下合理利用真实世界证据，今年6月，发布第一批已上市药品氟哌啶醇片、利培酮口服制剂和氟西汀口服制剂3种药品说明书增补儿童用药信息。此次在总结前期工作经验基础上，继续发布第二批5种已上市抗肿瘤药说明书增加儿童用药信息，惠及更多儿童患者。

据了解，今年9月，国家药监局药品审评中心发布《化学药品和治疗用生物制品说明书中儿童用药信息撰写的技术指导原则（试行）》。这是我国首个针对药品说明书中儿童用药信息规范化撰写与修订的专项指导原则。该项指导原则的发布将有力促进我国药品说明书儿童用药信息的进一步完善，提升儿童用药安全水平。

（文章来源：国家药品监督管理局）

工作与技术研究

623 例儿童门诊用药咨询的帕累托图分析

安晓霞 马姝丽

根据《医疗机构药事管理规定》第 36 条, 医疗机构药师工作职责: 药师须掌握与临床用药相关的药物信息, 提供用药信息与药物咨询服务, 向公众宣传合理用药知识。用药咨询是药学服务工作的主要内容之一, 也是药师为患者和临床医护人员服务的重要方式。儿童患者作为特殊人群, 如何针对他们将药物咨询这项药学服务工作做好, 更值得我们深入探讨。帕累托图是按事件发生频率大小顺序绘制直方图, 通过对相关因素构成比的研究, 可以直观地从大量数据中找出关键问题。该研究对某儿童医院 2018 年 5 月—2019 年 12 月 623 例用药咨询记录进行汇总统计, 并用帕累托图进行回顾性分析, 探究门诊用药咨询内容和涉及药品种类的主要因素, 为开展针对儿童患者的药物咨询工作和改进药学服务质量提供参考。

1. 资料与方法

1.1 资料来源收集该院 2018 年 5 月—2019 年 12 月患者家属和临床医护人员的所有用药咨询记录, 累计 623 例。

1.2 分析方法应用 Excel 软件对咨询人员情况、咨询内容和咨询药物类别等信息进行汇总分析, 计算出构成比和累计构成比。其中药物咨询问题类别与药物类型参照药品说明书及《新编药理学》目录中的药品类型进行分类。

1.3 帕累托图的绘制分别以咨询问题类别和咨询药物类型为横坐标, 以咨询例数为纵坐标做直方图, 以累计构成比为纵坐标做折线图, 然后以横坐标为基准, 将直方图和折线图合并, 绘制帕累托图。依据帕累托图分类原则, 将累计构成比分为 3 类: 累计构成比 < 80% 的为 A 类, 为主要因素; 累计构成比 80% ~ 90% 的为 B 类, 为次要因素; 累计构成比 90% ~ 100% 的为 C 类, 为一般因素。

2. 结果

2.1 用药咨询人员情况统计结果显示: 在 623 例记录中, 主要咨询对象为患者家属, 共 572 例占 91.81%; 其他包括医师、护士等, 共 51 例占 8.19%。

2.2 用药咨询问题情况

2.2.1 咨询问题的构成比及帕累托图分析咨询问题共 9 类, 以药品用法用量最为多见, 共 182 例 (29.21%), 其次是特殊剂型使用方法 115 例 (18.46%), 特殊人群用药 92 例 (14.77%), 不良反应及药物服用过量 81 例 (13.00%), 以上 4 项为 A 类主要因素; 注意事项 65 例 (10.43%), 联合用药 32 例 (5.14%), 为 B 类次要因素; 贮藏条件 20 例 (3.21%), 用药疗程 13 例 (2.09%), 其他 23 例 (包括药品有无、处方开具等问题) (3.69%), 为 C 类一般因素。

2.2.2 咨询药物类别的构成比及帕累托图分析

咨询药物类别共 9 类, 以中成药最多共 193 例 (30.98%), 其次为外用药 (包括鼻喷剂、吸入雾化剂、眼用制剂及乳膏剂) 135 例 (21.67%), 抗感染药物 98 例 (15.73%), 退热药 76 例 (12.20%), 以上 4 项为 A 类主要因素, 维生素及微量元素类药物 49 例 (7.86%), 中药免煎颗粒 28 例 (4.49%), 为 B 类次要因素。免疫调节剂 17 例 (2.73%), 其他类别药物 15 例 (2.41%), 疫苗 12 例 (1.93%), 为 C 类一般因素。

3. 讨论

该院日门诊数量较大, 在发药窗口无法做到详细交代用药注意事项, 因此在门诊药房设置了药物咨询窗口, 便于患者家长在取药后及时向药师咨询用药的相关问题, 同时也可以通过药物咨询电话及公众号平台联系药师进行咨询。药物咨询可以及时

解决患者家长的用药疑问，提高患者用药的依从性，减少或避免药源性疾病和药物不良反应的发生，保障患者的用药安全、有效、合理。

3.1 咨询人员构成分析药物咨询的主要对象是患者家长，医护人员很少。医师一般咨询的问题是药品的基本信息，比如厂家、商品名、规格、药物成分等。护士咨询的问题多是溶媒选择、配伍禁忌、输液时需不需要冲管等。医护人员向药师咨询机会少，主要原因还是药师自身专业不足，医师更愿意自己查找资料，同时医药护之间缺少沟通平台。药师应主动深入临床，加强与医护人员的业务交流，深入开展药学服务。

3.2 咨询内容分析及典型案例

3.2.1 药物的用法用量咨询问题中用法用量占第1位，儿童作为特殊群体，其肝肾代谢功能相对较差，特别是多种药物联合使用时，患者家长比较焦虑，关注用药频次，用药剂量，用药间隔顺序等问题。有资料显示，我国约有50%以上的药品并没有对儿童用药的有效性、安全性进行充分的临床试验，因而缺乏准确的儿童疾病适应症、禁忌证、用法用量、不良反应、药物配伍等相关数据，这给儿科用药带来较大的风险。针对这些问题，咨询药师除了查阅药品说明书外，还要参考临床指南、专家共识、文献等结合患者的年龄和病情进行具体指导。[案例1]患者家长咨询孟鲁司特钠颗粒如何服用？咨询药师回复：每晚1次，1袋(4mg)/次，用1勺母乳、配方奶、米糊或者果泥与其混合服用，且温度不宜过高。服用注意事项：因为孟鲁司特钠遇光不稳定，打开包装后15min内服用完毕。由于水的透明度太高，与水混合后易分解，所以该药不能用水溶解。有研究显示，同时服用苹果泥或标准饮食，对孟鲁司特钠的药动学特征没有临床显著意义的影响。

3.2.2 特殊剂型的使用方法吸入剂、鼻喷剂、眼用制剂、外用乳膏或涂抹剂等特殊剂型使用方法比较特殊，患者不能掌握其正确用法，虽然说明书有详细的使用方法示意图，但常有患者家长仍不会操作。针对这类问题，咨询药师可以把使用方法和注意事项整理成宣教资料并打印出来，患者家长来取药时一并发放。针对用文字说不清楚的，可以制

作成视频，供患者家长扫码观看。[案例2]患者家长询问：七叶洋地黄双苷滴眼液和复方托吡卡胺滴眼液，两者能不能同时使用？咨询药师回复：两种滴眼药剂都是小支独立包装，由于没有添加防腐剂，所以打开后1d内用完。七叶洋地黄双苷白天使用，3次/d，1滴/次；复方托吡卡胺滴眼液晚上使用，每间隔5min一次共3次，1滴/次。滴眼后应躺下休息，以免开始散瞳时会有不适感。用后5~10min开始散瞳，15~20min瞳孔散得最大，约维持1.5h开始恢复，5~10h瞳孔恢复至滴药前。[案例3]患者家长询问：做完包皮环切术后如何使用苯扎氯铵进行皮肤黏膜消毒？咨询药师回复：医院苯扎氯铵溶液规格是150ml(0.1%)，若用于皮肤黏膜消毒需要稀释到0.05%使用，取本品1份，加无菌注射用水或者新鲜无菌蒸馏水1份混合即可使用；若用于创面消毒需要稀释到0.01%使用，取本品1份，加无菌注射用水或者新鲜无菌蒸馏水9份混合即可使用。如果涂抹部位有烧灼感，发红，瘙痒，应停止用药，来院就医。

3.2.3 特殊人群用药儿童本身是特殊群体，但特殊人群中还有一部分更特殊人群，比如癫痫患者、先心病患者、糖尿病患者、血液肿瘤患者及遗传代谢性疾病患者等。他们用药更要小心谨慎，这提醒咨询药师针对每个疾病的特点掌握相对应的专业知识，给予他们特殊的用药指导，保障其用药合理、有效和安全。[案例4]患者家长询问：孩子有癫痫，感冒了能吃复方小儿黄那敏颗粒吗？咨询药师回复：癫痫患者在感冒期间不能服用复方小儿黄那敏颗粒，复方药中含有马来酸氯苯那敏容易诱发癫痫，同时也应避免服用含有咖啡因、麻黄碱的药物，青霉素类或氧氟沙星类药物，这些都可能诱发癫痫的发作。[案例5]患者家长询问：孩子有蚕豆病但发烧咳嗽，能吃退烧药和头孢克肟分散片吗？咨询药师回复：退烧药建议服用布洛芬混悬液，避免使用对乙酰氨基酚，头孢克肟分散片可以正常服用。并告诉家长除了饮食上（避免食用含蚕豆类食物），一些禁忌药如抗疟药（伯氨喹、奎宁、氯喹等），解热镇痛药（阿司匹林、对乙酰氨基酚、安替比林等），抗菌药（呋喃唑酮、氯霉素、磺胺类），降尿酸药（丙磺舒），皮肤消毒药（龙

胆紫)等也要注意。

3.2.4 不良反应及药物服用过量儿童正处于生长发育的特殊时期,对药物的耐受程度、敏感性均有别于成人,易发生药品不良反应。此外,一部分患者家长表示“是药三分毒”,对不良反应过度担忧。当怀疑是药物不良反应时,咨询药师应根据具体情况,参考说明书、国家药品不良反应中心报告及临床文献正确指导患者家长。[案例6]患者家长询问:孩子吃了双环醇后,身上有红斑,是不是过敏了?咨询药师回复:如果您只服用了双环醇,然后起了皮疹,不排除是药物过敏,说明书中提到不良反应偶见(0.5%)皮疹、头晕、腹胀、恶心等。一般无须停药,或者短暂停药、或对症治疗即可缓解。处于探索期的婴幼儿,特别容易误服或过量服用药物。据医院数据统计,每年都有不少小儿误服药物的案例,咨询药师应根据说明书及临床文献报道,给家长提出合理建议。[案例7]患者家长询问:小孩超量误食4片孟鲁司特钠咀嚼片有没有问题?咨询药师回复:4片孟鲁司特钠咀嚼片一共含16mg孟鲁司特钠,药品说明书有一项药物过量说明,成年患者短期研究中每日高达900mg,连续用1周,未出现有临床意义的不良事件。孟鲁司特钠几乎在体内被完全代谢,并由胆汁排泄出去,不会在体内聚集。所以4片的量基本没什么问题,如果有什么身体不适,建议来医院就诊。

3.2.5 其他咨询内容注意事项、联合用药、贮藏条件及使用疗程等其他咨询内容虽然占比相对较少,但也值得药师重视。在门诊联合用药特别容易忽视,患者家长和药师交流的时间太短,不足以对其服药所有注意事项进行详细交代,同时药师对说明书上的药物相互作用一栏知识欠缺,只注重了用法用量。也是药师今后亟须学习的内容。[案例8]患者家长询问:小孩前段时间得了川崎病,注射过人免疫球蛋白,对接种疫苗有影响吗?咨询药师回复:如果要接种麻腮风疫苗、水痘减毒疫苗应从用药开始推迟3个月;如果接种流行性乙型脑炎疫苗应至少间隔1个月;如果接种轮状病毒疫苗应间隔2周以上;其他疫苗可以正常接种。

3.3 咨询药物种类分析儿童易患呼吸道疾病、胃肠道疾病、过敏性皮肤病,疾病特点决定了其用

药种类。咨询药物中最多是中成药,包括清热解毒类,镇咳化痰类、健胃消食类等。其次鼻喷剂、吸入剂、外用乳膏剂及眼用制剂等外用制剂,患者家长不易掌握其正确用法,需要咨询药师进行专业指导和宣教。另外婴幼儿还没有完全建立自身的免疫系统,容易受到细菌或病毒微生物的侵袭而感染疾病,抗感染药物也是咨询比较多的药物种类。抗感染药一般都是按照体重计算剂量,很多情况不是整包或整片服用,家长不太明白2/3包或者4/3包到底是多少以及2次/d或3次/d到底是间隔多长时间。孩子发烧时患者家长比较着急,对于退烧药的剂量、频次以及效果都非常关注。维生素和微量元素药物一般用药疗程相对比较长,患者家长比较关心其到底有没有不良反应等。

3.4 药物咨询服务新模式实践与探讨该研究采用帕累托图法对该院门诊药物咨询记录进行统计和分析,可直观地了解患者家长咨询的重点内容及重点关注的药物,为咨询药师深入开展药学服务的切入点提供了数据参考,并逐步建立新型药学服务模式。

3.4.1 构建微信药物咨询平台和用药科普微信公众号窗口咨询或电话咨询在一定程度上限制了药物咨询的数量,现在是数字医疗时代,该院建成的药物咨询微信平台,药师可以有针对性的详细解答患者家长的问题,同时还可追踪反馈患者用药情况。微信咨询可以上传图片,帮助药师获取更多资源,并扩大药物咨询范围。根据咨询平台反馈的内容,在微信公众号中有针对性地推送科普文章、视频及药物使用教程等,普及合理用药知识。

3.4.2 设置药物治疗管理门诊该院已经开设儿童哮喘药物治疗管理门诊(MTM),目的是能够更专业地解决哮喘患者家长关注的重点难点问题,比如手把手教会气雾剂,鼻喷剂如何使用,每次用药剂量,用药频次,用药疗程,注意事项以及何时复查等。根据临床需要,医院将会开设其他学科的药物治疗管理门诊,比如内分泌科、神经内科及肾病风湿科等。

3.4.3 建立特殊人群用药管理档案在药物咨询中发现有一部分更特殊的群体,如先心病患者,遗传代谢患者、癫痫患者、抽动障碍患者,肾病综

合征患者及血液肿瘤患者等，他们更需要特别关注。有基础疾病的患者，身体生理特性更加特殊，亟须建立用药管理档案，记录其全程用药情况，重点关注药物不良反应和药物相互作用，根据每次临床指标，调整制定个体化用药方案，追踪其用药安全，做好回访。

由于药物咨询窗口值班人员不固定，造成部分

药物咨询内容缺失未记录。记录在案的 623 例不能全面反应药物咨询的问题，今后将根据后期的记录数据调整药学服务内容和模式。作为咨询药师要精读说明书，专研临床药物治疗指南，掌握儿童药物代谢特点并熟悉前沿科研文献，不断自我迭代更新，才能提供更精准的药学服务，提高患者的用药依从性，达到药物治疗目的。

(参考文献及表格均已省略，文章来源：实用医药杂志，2021，38(7):629-632.)

某院抗癫痫药物使用现状及超说明书用药分析

常 钊 马姝丽 李依琪 张胜男

癫痫是儿童常见神经系统疾病，其发病率远超成人。抗癫痫药物 (antiepileptic drugs, AEDs) 是儿童癫痫的首选治疗方法。有研究表明，癫痫患者的长期预后与发病初期是否合理使用抗癫痫药物治疗有关。儿童生理结构的特殊性及其抗癫痫药物种类的不断更新导致超说明书用药现象频发。是否合理使用抗癫痫药物是降低不良反应发生率、提高患儿生存质量的关键。本研究回顾性调查郑州儿童医院 2350 例癫痫患儿抗癫痫药物使用情况，分析其超说明书用药现状，为临床合理用药提供参考。

1. 资料和方法

1.1 一般资料

通过医院电子审方系统选取 2019 年 2 月至 2020 年 3 月郑州儿童医院门诊收治的 2350 例癫痫患儿用药处方。纳入标准：(1) 符合国际抗癫痫联盟制定的《癫痫诊断标准》；(2) 年龄 < 18 岁；(3) 均给予抗癫痫药物进行治疗。排除标准：(1) 一般资料、用药医嘱记录不全；(2) 合并其他严重基础疾病。对患儿一般资料和用药医嘱进行统计，包括性别、年龄、药品名称、规格、给药剂量、给药频率、联合用药等。按患儿年龄将所有患儿分为婴儿期 (28d ~ 12 个月)、幼儿期 (1 ~ 2 岁)、学龄前期 (3 ~ 6 岁)、学龄期 (7 ~ 11 岁) 和青春前期 (12 ~ 17 岁)。

1.2 超说明书用药判定标准

根据国家食品药品监督管理局批准的最新版药品说明书进行超说明书用药判定，分别从年龄、给药频次、给药剂量和给药方式等方面判断是否存在超说明书用药。若患儿未在说明书要求的用药年龄范围内，或说明书未提及儿童用药信息，均判定为超给药剂量的超说明书用药。超给药剂量为用药剂量超出说明书要求的最大剂量范围。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 16.0 统计学软件，通过单因素 χ^2 检验，将 $P < 0.05$ 的单因素纳入多因素 Logistic 回归分析中，得到影响超说明书用药的独立因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2. 结果

2.1 一般资料

2350 例患儿中，男 1360 例 (57.9%)，女 990 例 (42.1%)。年龄 35d ~ 17 岁，主要集中于学龄前期和学龄期。各年龄段患儿男性均多于女性。共收集抗癫痫药物用药医嘱 2840 条。

2.2 抗癫痫药物使用情况

2 350 张处方中，涉及抗癫痫药物共 8 种，其中左乙拉西坦、丙戊酸钠和奥卡西平分别包括口服液和片剂两种剂型，片剂的使用主要集中在学龄期，口服液主要集中在幼儿期及学龄前期。使

用最多的抗癫痫药物为丙戊酸钠, 用药医嘱共 974 条 (34.3%), 其次为左乙拉西坦 738 条 (26.0%) 和奥卡西平 611 条 (21.5%)。卡马西平用药医嘱最少, 共 18 条 (0.6%)。

单一用药处方 1938 张 (82.5%)。二联用药处方 339 张 (14.4%), 其中丙戊酸钠和左乙拉西坦的联合使用最常见。三联用药处方 68 张 (2.9%), 主要为丙戊酸钠、左乙拉西坦和托吡酯的联合使用。5 例患儿联合应用四种抗癫痫药物, 这种联合应用情况较少, 仅存在于个别难治性癫痫患儿中。联合用药在学龄前期患儿中占比最高, 为 6.8%。

2.3 超说明书用药情况

超说明书用药处方共 337 张 (14.3%), 超说明书用药医嘱 363 条 (12.8%)。超说明书用药医嘱中, 超给药年龄 149 条 (5.2%)、超给药剂量 164 条 (5.8%)、超给药频次 74 条 (2.6%)。超说明书用药发生率最高的年龄段为婴儿期 (33.8%), 其次为幼儿期 (21.4%)。超说明书用药情况在低年龄段患儿中较常见, 且患儿年龄越大, 超说明书用药发生率逐渐降低。婴儿期、幼儿期超说明书用药的发生类别主要为超给药年龄。

超说明书用药发生率最高的抗癫痫药物为奥卡西平口服液 (34.2%), 其次为托吡酯片 (29.4%)、卡马西平片 (16.7%) 和左乙拉西坦片 (16.6%)。超给药年龄用药发生率由高到低的药物分别为托吡酯片 (28.8%)、奥卡西平口服液 (26.7%)、奥卡西平片 (6.7%)、左乙拉西坦片 (6.0%) 和丙戊酸钠片 (5.6%); 超给药剂量用药发生率居于前三的药物分别为卡马西平片 (16.7%)、苯巴比妥片 (9.0%) 和拉莫三嗪片 (8.5%); 超给药频次用药发生率居于前三的药物分别为苯巴比妥片 (10.0%)、左乙拉西坦片 (6.6%) 和奥卡西平片 (3.5%)。

2.4 超说明书用药影响因素

根据儿童生理发育特点, 将患儿按年龄分为 28d ~ 2 岁 (婴幼儿期) 和 3 ~ 17 岁 (学龄前期及以上) 两组。通过 χ^2 检验得到患儿年龄 ($\chi^2=43.16$, $P<0.01$)、性别 ($\chi^2=11.12$, $P<0.01$) 和用药品种数 ($\chi^2=130.91$, $P<0.01$) 均与超说明书用药有关。将这三种因素作为自变量, 超说明书用药作

为因变量进行多因素 Logistic 回归分析, 显示年龄 (OR=0.395, 95%CI

0.305 ~ 0.510, $P<0.01$)、性别 (OR=0.655, 95%CI 0.510 ~ 0.843, $P<0.05$) 和用药品种数 (OR=4.404, 95%CI 3.395 ~ 5.712, $P<0.01$) 是影响癫痫患儿超说明书用药的独立因素。婴幼儿期、男性患儿和采用联合用药方案更易发生超说明书用药。

3. 讨论

儿童癫痫发病率是成人的 10 ~ 15 倍, 特别是出生后前 10 年。本研究 92.0% (188/2162) 的癫痫患儿 <12 岁, 最小仅 35d, 提示在婴儿期早期就有罹患癫痫的风险。抗癫痫药物分为传统型和新型两类, 传统抗癫痫药物如丙戊酸钠目前仍为临床一线用药。新型抗癫痫药物适用于儿科的主要有拉莫三嗪、托吡酯、左乙拉西坦及奥卡西平。本研究共包含 8 种抗癫痫药物, 丙戊酸钠使用最多, 与既往研究相一致, 作为广谱抗癫痫药物, 其研究深入且应用时间长, 是治疗癫痫失神发作和全身性强直阵挛发作的首选。其次是左乙拉西坦, 作为新型抗癫痫药物, 药物代谢动力学呈线性, 生物利用度高, 适用于治疗多种类型的癫痫, 尤其是部分难治性癫痫。第三位是奥卡西平, 其不良反应较卡马西平少, 耐受性好, 无自身酶诱导作用, 适用于卡马西平治疗无效的癫痫患儿。

抗癫痫药物治疗原则为尽可能单药治疗, 仅在单药治疗无法达到无发作效果时才推荐联合用药。本研究中, 单一用药患儿占 82.5%, 基本符合单一用药原则, 但部分难治性癫痫患儿仍采用多种抗癫痫药物治疗。抗癫痫药物个体差异大、治疗指数低, 易发生不良反应, 因此联合用药需尽可能选择更少种类, 或相互影响小、不良反应少、治疗指数高、作用机制不同的药物。本研究中二联用药主要为丙戊酸钠和左乙拉西坦; 三联用药主要为丙戊酸钠、左乙拉西坦和托吡酯, 均符合联合用药基本原则。左乙拉西坦作为加药治疗, 对儿童多种类型癫痫均有效。但丙戊酸钠和左乙拉西坦、托吡酯联合应用可增加血氨浓度, 有诱发丙戊酸脑病的风险。提示临床联合用药需加强规范, 必要时应进行

血氨浓度监测，避免不良反应的发生。

儿童生理发育的特殊性导致抗癫痫药物超说明书用药普遍存在，其发生率远高于成人。Franco V 等对意大利三级诊疗中心的癫痫患者进行用药调查，发现儿童超说明书用药发生率为 53.0%，是成人的 1.7 倍，另一项国外研究儿童超说明书用药结果更是高达 71.3%。国内癫痫患儿超说明书用药发生率为 39.8% ~ 80.4%，而本研究为 14.3%，低于既往研究结果。本研究处方均来自门诊，既往研究处方大多来自住院患儿，住院患儿多为难治性癫痫，长期联合用药导致抗药性概率偏高，超说明书用药则更为常见。奥卡西平口服液、托吡酯片、卡马西平片、左乙拉西坦片易超说明书用药，而氯硝西洋片、丙戊酸钠口服液等较少，与既往研究结果一致。超说明书用药发生率高的药物多为新型抗癫痫药物，由于儿童临床数据的缺乏导致用药年龄的限制，如奥卡西平口服液和托吡酯片仅适用于 2 岁以上儿童，左乙拉西坦片用药年龄限制在 4 岁以上。因此超给药年龄成为超说明书用药主要发生类型，特别是婴幼儿时期。而传统抗癫痫药物如丙戊酸钠口服液和氯硝西洋片，则没有严格的年龄限

制。由于儿童癫痫治疗的特殊性，临床医师往往会从文献或指南中寻找用药证据，如奥卡西平在中国台湾地区和瑞士批准的年龄为 1 个月以上；美国食品药品监督管理局（FDA）和中国国家处方集（儿童版）指出左乙拉西坦可用于 1 个月以上癫痫患儿的辅助治疗。同时，不同剂型抗癫痫药物对年龄要求不同，也会导致超说明书用药的发生。年龄、性别和用药品种数是影响超说明书用药的独立因素。其中，性别因素仅有一项研究证实，但由于其样本量较少，多因素分析无法达到检验效度。本研究样本量充足，结果更具客观性。难治性癫痫用药种类较多且复杂，药物存在相互作用，因此联合用药时超说明书用药率较高。

说明书的滞后性导致儿童超说明书用药现象在所难免。本研究为儿童抗癫痫用药提供了数据基础，有利于提高医师对相关问题的认识，并在可能情况下作出重要的循证治疗决策，促进合理用药。也在一定程度上提示抗癫痫药物在儿童群体中监测的重要性。但本研究局限性在于，处方收集于门诊，相比住院患儿的病情较稳定，且用药方案简单。此外，患儿癫痫病因未分类也是本研究局限之处。

（参考文献及表格均已省略，全文摘自：儿科药学杂志，2021，27（9）：27-31）

依库珠单抗引起非感染性不良反应文献分析

海莉丽 吕萌 李涛等

依库珠单抗（eculizumab）是一种针对末端补体蛋白 C5 的人源化单克隆抗体，抑制 C5 裂解为 C5a 和 C5b 并防止末端补体复合物 C5b-9 的形成，从而抑制 3 种途径的补体活化过程及其终末产物生成。美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）批准用于治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH）、非典型溶血性尿毒综合征（atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS）、广泛性重症肌无力（generalized myasthenia gravis,

gMG）和水通道蛋白-4 抗体阳性视神经脊髓炎谱系疾病（aquaporin-4 immunoglobulin G-positive neuromyelitis optica spectrum disorders, AQP4-IgG+NMOSD）。2018 年 9 月 5 日国内引入依库珠单抗用于治疗成人和儿童 PNH 和 aHUS。目前，该药物会增加脑膜炎奈瑟菌感染风险的不良反应（adverse reaction, ADR）逐渐引起临床关注，相继有文献报道，FDA 建议药企在药品说明书标注黑框警告。但其他非感染性不良反应（non-infectious adverse reactions, niADRs）较少引起关注，易发生

忽视漏诊而出现不良结局。现针对 niADRs 的研究极少,国内无相关报道,国外仅有少量个案,无全面整体化的研究。本研究旨在通过收集依库珠单抗引起的 niADRs 并分析其特点,以供临床医生及药学人员参考。

1. 资料与方法

1.1 资料来源

通过主题词、自由词结合的方式,以“依库珠单抗”分别检索万方数据库、中国知网;以“eculizumab”检索 PubMed、Embase 和 Cochrane 数据库,检索年限至 2021 年 5 月 31 日,收集依库珠单抗相关 niADRs 文献,纳入标准:(1)原始临床研究;(2)个案报道;(3)niADRs 与依库珠单抗相关。排除标准:(1)综述;(2)重复发表病例;(3)与依库珠单抗不相关的不良事件;(4)其他非英语或中文文献。

1.2. 方法

本文由 2 位研究员独立进行文献筛选,按纳入和排除标准筛选并提取信息,遇到歧通过讨论决定。信息提取采用自主设计的数据提取表记录患者以下信息:文献信息(发表时间、第一作者、标题、国家、研究类型、病例数),患者基本情况(性别、年龄、原发疾病及合并症),依库珠单抗基本用药情况(用法用量、疗程),ADRs(发生时间、症状、处置、结局、是否复用),合用药物情况,接种疫苗情况等。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 20.0 统计软件对资料进行描述性统计分析。符合正态分布数据用 $\bar{x} \pm s$ 描述,如不符合,用中位数和四分位间距 M (IQR) 描述。

2. 结果

2.1 文献基本情况及病例数分布

共检索 1107 篇中英文文献,最终纳入 16 篇英文文献,其中随机对照研究 2 篇,队列研究 1 篇,回顾性研究 4 篇,个案报道 9 篇,无中文文献纳入。文献报道来源于全球多个国家,共 41 例。其中 2011 年、2016 年无相关 niADRs 报道,2019 年报道 16 例,占比 39%。具体文献年份病例数及构

成比分布见表。

2.2 年龄性别分布

年龄范围为 0.02~69 岁,男女比约 1:1.4。其中 18 岁以下 19 例,占比 47%,其中 0~2 岁占比 15%,2~12 岁占比 15%。18 岁以上病例 12 例,占比 29%;24% 病例未报道年龄。

2.3 原发疾病与 niADRs

41 例病例包含 6 种原发病,其中 aHUS 17 例,占比 42%,产志贺毒素大肠埃希菌溶血尿毒综合征(Shiga toxin-producing Escherichia coli-hemolytic uremic syndrome, STEC-HUS) 16 例,占比 39%。

2.4 发生时间

依库珠单抗的 niADRs 的发生时间范围为 5min~73 个月,中位时间和四分位间距为 10 (27) d。输液反应、胃肠道症状及头痛等 7d 以内发生的 niADRs 占比 66%。1 个月以内发生的 niADRs 占比 91%。其中肝酶升高发生时间范围为 3~10d,胆汁淤积发生时间范围为 7~20d。

2.5 结局转归

41 例 niADRs 中,24 例痊愈恢复,占比 59%,其中 7 例经治疗后痊愈,17 例未经治疗自行恢复。2 例经治疗好转,占比 5%。明确报道转归病例中结局良好占比 63%。不良预后占比 7%,其中 2 例最终肝移植,1 例死亡。12 例未报道转归情况。

3. 讨论

本研究病例中 91% 的原发病是 aHUS、STEC-HUS 和 PNH。GBS、AQP4-IgG+NMOSD 报道的 niADRs 较少,可能与该药物在这两类适应症中应用时间较短有关。在国外,该药物还存在许多超说明书用法用于其他补体相关免疫性疾病,如:STEC-HUS、GBS、肾小球肾炎和 C3 肾病、系统性红斑狼疮、灾难性抗磷脂综合征等。FDA 药品说明书明确标识该药物不适用于 STEC-HUS,但目前有研究提示 STEC-HUS 发病机制与补体相关,是否可应用该药物治疗仍存在争议,国外仅有少量病例应用的经验。

3.1 依据发生年龄分析结果提示该药物儿童更易发生 niADRs,尤其是 12 岁以下儿童。本文中报道的 10 例肝胆系统 ADRs 均为 12 岁以下大部分原

发病为 aHUS 和 STEC-HUS 的儿童。分析原因一方面可能是因为儿童机体发育特殊性造成对药物的耐受性不同。儿童不是成人的缩小版，药物体内的吸收、分布、代谢、排泄均区别于成人。因此，针对儿童群体要加大监护力度。另一方面也不排除溶血尿毒综合征（hemolytic uremic syndrome, HUS）在儿童群体中发病率较高、药物使用基数较大的干扰因素。

3.2 依据发生时间分析本研究中 91% 的 niADRs 在 1 个月内出现，输液过敏反应和胃肠道反应发生较早。输液过敏反应大部分为速发的主要由 IgE 介导的 I 型过敏反应。报道病例中有 2 例在第 1 剂药物注射后 1h 内发生过敏反应，经对症治疗后恢复正常，重复应用均再次诱发。研究发现生物制剂由于在体内抗原-抗体相互作用较易引起速发型过敏反应，绝大多数经救治可恢复正常，但如干预不及时会导致严重后果甚至死亡。虽然本研究大部分过敏反应在使用第 1 剂后即出现，但有报道提示使用单克隆抗体患者 10%~30% 的病例存在延迟过敏反应。因此，建议依库珠单抗应全程在密切监护下输注，并配备抢救措施（包括药物和设备），如发现异常酌情停药并积极干预。目前有其他生物制剂通过脱敏治疗无须停药^[29]的成功经验，LoR 等亦报道 1 例使用依库珠单抗完成脱敏治疗，但经验非常有限有待进一步验证。关节疼痛、高血压及脱发等 niADRs 发生时间均超过 4 个月，因此，建议延长应用依库珠单抗治疗的监护周期，以避免漏诊。黑色素瘤发生时间最长，为 6 年。有研究表明生物制剂可能增加皮肤癌的风险，其中包括黑色素瘤，原因可能与免疫抑制使皮肤癌的潜伏期缩短有关。建议告知接受生物制剂治疗的患者关注和识别新的黑色素病变或原有黑色素痣的变化。

3.3 依据临床症状和结局分析依库珠单抗的 niADRs 表现为：过敏反应、中枢神经系统、胃肠道系统、肝胆系统、血液系统、心血管系统、骨关节系统及皮肤，累及多系统，这也符合生物制剂 ADRs 的特点。目前，监测哪些指标用于及时发现不良反应，成为关注重点。

肝胆系统不良反应在依库珠单抗的 niADRs 中发生率较高。动物模型提示 C5 在正常肝再生和肝细胞防御机制中发挥着作用，依库珠单抗则抑制 C5 裂解影响肝再生和防御反应，从而引起肝损伤。本研究 10 例报道肝酶升高和胆汁淤积的病例，其中 5 例表现为肝酶升高，发生时间较早，且大部分可自行恢复正常。但以胆汁淤积和黄疸为主要表现的病例不良结局比例增加，其中包括胆红素明显升高最终肝衰竭死亡的病例。因此，胆红素异常增高，提示可能发生严重不良反应，应及时干预改善预后。

贫血在依库珠单抗的 niADRs 中发生较晚。有限证据表明，该药物影响补体参与红细胞生成，抑制 C3a-C3aR 和 C5a-C5aR 轴调节红细胞祖细胞与造血环境的相互作用，并影响红细胞的运输和分化。而红细胞的生成和分化需要一定时间周期，因此贫血出现较晚。Dower J 研究同样间接提示补体在红细胞生成分化中发挥一定作用。药物应用过程中应密切监护外周血红细胞、血红蛋白计数，如出现降低且对症无法恢复应立即停药观察，评估复用可能。

总体来讲，药物的复用率为 41%，过敏反应、贫血、脱发、黑色素瘤等部分 ADRs 虽然结局良好，但由于患者无法耐受而选择停止依库珠单抗治疗。这也给未来提出新的挑战，期待其他治疗药物的研发上市来补充耐受不良患者补体相关疾病的对因治疗。本研究不足之处：由于依库珠单抗上市时间较短，该药物的不良反应收集病例数较少，应进一步加大监护力度，加强上市后药物的监测，督促不良反应上报，确保患者用药安全。

依库珠单抗作为新型单克隆抗体类药物，niADRs 累及多个系统，涉及成人与儿童，小年龄儿童患者更易发生。临床应用中应密切监护其速发与迟发 ADRs。临床医生和药师应相互协作，做好治疗前的评估、用药期间的密切监测（全程密切监护输液过敏反应，配备抢救设备和药物，监护实验室相关指标并延长监护周期）以及用药后的随访，保障用药安全。

（参考文献及表格均已省略，文章来源：中国医院药学杂志网络首发论文）

临床用药管理

中国高警示药品临床使用与管理专家共识（2017）

中国医药教育协会高警示药品管理专业委员会 中国药学会医院药学专业委员会
中国药理学会药源性疾病学专业委员会

高警示药品（high-alert medication）的安全使用，是近年来药事管理工作重点关注的问题。在医疗活动中，用药错误是导致药物不良事件发生的主要因素，其中高警示药品用药错误的危害性远甚于一般药品。因此，高警示药品的使用与监督管理已成为医疗机构药事管理的重点工作。为规范我国各级医疗机构高警示药品的使用和管理，中国医药教育协会高警示药品管理专业委员会、中国药学会医院药学专业委员会和中国药理学会药源性疾病学专业委员会组织临床、药学、护理及管理专业专家，历经数次论证，形成此专家共识。

1. 高警示药品的定义与历史沿革

高警示药品的概念最早由美国安全用药协会（Institute for Safe Medication Practices, ISMP）提出。1995至1996年，美国ISMP开展了关于何种药品在何种情况下会对患者健康造成伤害的研究，共有161个医疗机构参与。研究结果显示，大多数导致患者死亡或严重伤害的事件是由特定的少数药物引起的。美国ISMP由此提出高警示药品的概念，将一些如果使用不当会对患者造成严重伤害或导致死亡的药物称为“高警示药品”。

高警示药品在我国曾被称为高危药品、高危药物或高警示药物。2012年，中国药学会医院药学专业委员会用药安全专家组发布了《高危药品分级管理策略及推荐目录》，为各医疗机构高危药品的遴选和管理提供参考，对于促进用药安全起到了积极的作用。2015年，中国药学会医院药学专业委员会学术会议上，基于遵从英文原文语义、切合管

理文化以及方便对患者进行用药教育、避免歧义等多方面考虑，将“high-alert medications”定名为高警示药品。

关于高警示药品的定义，目前已达成共识，即指一旦使用不当发生用药错误，会对患者造成严重伤害，甚至会危及生命的药品。其特点是此类药品引起的错误并不常见，但一旦发生会产生严重后果，造成患者严重伤害甚至死亡。此定义也适用于中药制剂。

2. 高警示药品的遴选

2.1 高警示药品的遴选原则

伴随着科学技术的进步与发展，新药的研发进展迅速，药品品种与数量也日渐增多，目前仅国内上市的药品品种已达数万个之多。如何在如此众多的品种中确定高警示药品，依据是什么，这是需要专家学者持续高度关注的问题。如定义所述，当某种药物一旦发生用药错误则易导致患者受到严重损害，如永久性伤害、生命垂危甚至死亡时，该药品即可归为高警示药品，这是界定高警示药品的基本点。

鉴于此，遴选高警示药品应符合以下条件之一：（1）药理作用显著，治疗窗较窄，用药错误易造成严重后果的药品；（2）药品不良反应发生频率高且严重的药品；（3）给药方法复杂或特殊途径给药，需要专门监测的药品；（4）易发生药物相互作用或易与其他药品发生混淆的药品；（5）其他易发生用药错误或发生用药错误后易导致严重不良后果的药品。

因此,在遴选高警示药品时应注意下列情况的区分:一是将用药错误造成的损害与药品不良反应进行区分,二是对用药错误的轻重程度进行区分。这是高警示药品遴选的两个前提条件。

2.2 高警示药品的遴选方法

目前,药品分类及遴选的方法比较多,例如WHO基本药物示范目录的遴选、我国国家基本药物目录遴选等,但高警示药品的遴选又有其特殊性。美国ISMP在这方面积累了成熟的经验,为高警示药品的研究提供了借鉴。国内外医疗机构和学术组织关于高警示药品的遴选做了很多工作,引入了多种研究方法,如专家调查法、文献研究法、失效模式及效应分析法、根本原因分析法、数学模型法和风险矩阵等。高警示药品的遴选,要建立在科学、规范、实用、可行的规则之上。其核心是一套证据收集、循证评价、多轮外部审评的公开透明的程序和制度,以保证遴选的结果准确、客观、合理。2013至2015年,由中国药学会医院药学专业委员会用药安全专家组组织、中国医药教育协会高警示药品管理专业委员会主要成员以专家组成员身份参与,通过医务人员问卷调查、Delphi专家共识法等,在美国ISMP高警示药品目录的基础上建立了《中国高警示药品推荐目录》,增加了2类、4个我国特有的药品品种,完成科学遴选我国高警示药品目录的首次尝试。该目录已发布于中国药学会医院药学专业委员会网站。各医疗机构可以此为参考,建立本机构的高警示药品目录,体现权威性、可操作性,通过相应的组织、流程实现,每1~2年进行一次修订。专科医院,例如儿童医院可建立本院专门针对儿童患者的高警示药品目录。

3. 高警示药品的风险评估、分级与分类

3.1 高警示药品的风险评估

高警示药品的风险评估主要包括以下几个方面。(1)主要的风险环节,包括认知缺陷、处方错误、储存与调剂不当、用法错误、辅助措施如软硬件缺陷、缺乏患者教育和随访等。可分别开展从一般情况来考虑的高警示药品管理自我评估,也可针

对不同的品种开展。(2)对高警示药品风险点进行论证,找出具体药品最具危害性的环节,为安全使用提供参考。(3)选择和建立适宜的风险评估办法和模型。(4)建立风险评估档案。(5)进行周期性再评估,将风险降至最低。

3.2 高警示药品的分级与分类

3.2.1 高警示药品的分级,根据高警示药品临床使用中可能造成的不良后果严重程度,将高警示药品分为A、B、C3级。A级是指一旦发生用药错误可导致患者死亡即风险等级最高的药品,医疗机构必须重点管理和监护;B级是指一旦发生用药错误,会给患者造成严重伤害,但给患者造成伤害的风险等级较A级低的药品;C级是指一旦发生用药错误,会给患者造成伤害,但给患者造成伤害的风险等级较B级低的药品。

3.2.2 高警示药品的分类 高警示药品分为以下几类。(1)剂量限制类:治疗窗较窄,给药剂量、速度应严格控制,超过剂量或速度过快会发生严重危险。(2)药物相互作用类:当与其他药品联合使用时,易发生性状、药动学、药效学等方面的变化,故而给患者造成严重伤害。(3)给药途径类:对给药途径有严格限制,给药途径错误会发生严重伤害。(4)限制适应证和适用人群类:有严格禁忌证、禁忌人群,如年龄限制、肝肾功能用药限制、特殊疾病用药限制等。不同基因型或不同种族药物代谢及药效差异大,适应证或适用人群选择错误易造成严重伤害。(5)理化性质不稳定类:由于药品理化性质特殊,要求储存和运输的条件较为严格,否则易失效或产生毒性作用。

4. 高警示药品的管理

4.1 高警示药品的管理体系

4.1.1 管理组织 建立高警示药品质量管理组织,成员包括医学、药学、护理学专家及医疗管理人员,履行目录遴选、管理、监督、培训等职责。

4.1.2 管理制度 建立高警示药品目录,制定高警示药品管理制度,规范高警示药品的储存、调配、使用等环节。

4.1.3 技术规范 建立标准操作规程，确定管理要点和风险点等。

4.2 高警示药品的管理环节

4.2.1 标识管理 根据高警示药品分级建立专用标识、药品标签及警示语。

4.2.2 储存管理 根据高警示药品分级，对于风险程度较高的药品专区存放，专人管理，制定适合的存储量，保证储存的环境要求。

4.2.3 流通管理 准确执行出入库程序，严格核对品名、剂型、规格、数量、批号、效期等信息，做到药品流通数据可追溯，保证运输条件符合药品特殊要求。

4.2.4 账目管理 专人负责账目管理，严格履行清点、交接规程，保证账物相符。

4.2.5 高警示药品的信息化管理逐步实现网络信息系统的规范化与数据共享，充分利用信息化管理手段对高警示药品进行标识、风险提示、实时监控、数据分析和信息交流。

4.2.6 高警示药品管理的硬件设施配置药品存储空间布局科学合理，转运设施满足条件要求，配置智能微量输液泵、自动摆药装置、体液药物浓度检测及基因检测设备，使用防护用具、非聚氯乙烯（PVC）输液器具及包装，设立静脉药物调配中心等。

4.2.7 监督检查 高警示药品质量管理组织负责高警示药品全面管理的监督工作，定期检查、抽查制度和规程的落实情况，进行绩效考评。各工作单元（如科室、调剂室、静脉药物调配中心等）按机构制度制订自身管理细则，进行监督管理和考评。

4.3 高警示药品管理的信息反馈与培训考核

4.3.1 信息反馈 与高警示药品管理相关的专业技术人员与医疗管理人员对于各环节发现的问题由下至上及时收集，并进行分析和反馈，保证安全管理的时效性。

4.3.2 培训与考核 强化培训和继续教育制度，落实高警示药品安全使用和管理考核机制。

5. 高警示药品的使用

5.1 相关岗位及其职责

5.1.1 医师 医师处方高警示药品须严格按照规定的适应证、适用人群及用法用量开具”。需注意患者年龄、种族、体重、合并疾病、饮食习惯、营养情况、文化程度及依从性，开具处方使用药品通用名称，不使用不被广泛接受和认同的缩写，注意药物的药代动力学特点、配伍禁忌、相互作用等细节。

医院信息系统（Hospital Information System, HIS）内应安装合理用药筛查系统，对方错误进行实时筛查。若有条件，应进一步建立基于 HIS 的临床决策支持系统。

5.1.2 药师（1）处方审核。药师对方进行审核，对不合理处方进行干预。（2）调剂与复核。药师调配/配制高警示药品必须认真履行“四查十对”原则，即查处方，对科别、姓名、年龄；查药品，对药名、规格、数量、标签；查配伍禁忌，对药品性状、用法用量；查用药合理性，对临床诊断。（3）临床药师应关注高警示药品的临床应用，必要时进行药学监护和重点监测。（4）落实高警示药品的专项处方点评工作，及时反馈不合理使用情况。（5）重视个体化给药，开展治疗药物监测与精准药物治疗，根据药物在不同患者体内的药代动力学、药效动力学特点及不同患者基因特征提出用药建议，协助临床为患者提供最适宜的药物治疗。

5.1.3 护理及静脉药物配置人员 2 严格核对药品和患者信息，执行“三查七对”（操作前、中、后，查对床号、姓名、药名、剂量、时间、浓度、用法），遵医嘱调配、发放药品，交代用药细节。对于静脉用药应双人核对，注意静脉用药配置时限要求、配伍、溶媒选择、药物浓度、液体澄明度、静脉给药速度、换液冲管、用药间隔时间、患者用药后反应等。

5.2 用药教育

医疗、药学、护理多学科合作，为患者提供高警示药品用药教育与咨询服务，让患者及其家属了

解用药后可能出现的不良反应和正确的处置方法，以及药品正确的保管储存方法，必要时应书面告知，避免患者滥用、误用而发生意外。

5.3 观察与随访

建立高警示药品用药患者观察与随访制度。根据患者个体、疾病和用药实际情况，评估随访必要性，通过随访保证用药安全合理，防止离院后不良事件的发生。

5.4 高警示药品使用中需特别关注的情况

(1) 特殊用药人群，如婴幼儿、老年人、妊娠哺乳期妇女和有肝肾功能障碍、特殊疾病或多种疾病的患者等；(2) 特殊给药途径，如静脉注射、鞘内注射等；(3) “超说明书用法”使用的品种；(4) 不良事件报道较多或本医疗机构内曾发生用药不良事件的高警示药品。

5.5 管理持续改进

通过继续教育、讲评、各项管理措施和信息反馈系统，形成发现问题、解决问题、减少风险的管理机制，达到持续改进的目的。

6. 高警示药品相关不良事件的处理

6.1 上报

认真开展高警示药品相关不良事件监测工作，坚持“可疑即报”原则，即使有些信息不详，所使用药品与不良事件的因果关系尚不明确。

6.2 处置

高警示药品相关不良事件通常后果严重，第一时间及时处置是减轻不良后果的重要举措。

6.3 总结和反馈

对高警示药品相关不良事件及时进行总结分析，查明原因，制定解决方案，及时向临床反馈，减少药害事件的发生。

6.4 防范

要特别关注用药错误导致的不良事件。建立高警示药品相关不良事件处置技术方案或临床路径，纳入专业培训和考核，通过提升专业技能减少危害的发生。具体防范措施包括：(1) 严格按“7R原则”用药，即正确的患者、正确的药物、正确的剂量、正确的给药途径、正确的药物信息、正确的文档记录、正确的用药时间引。(2) 所有与高警示药品相关的操作过程实行标准化。(3) 提高与高警示药品相关技术人员的专业能力。(4) 完善与保障有效的监测和检测手段。(5) 提高民众用药安全意识，倡导健康安全文化。

7. 高警示药品涉及的环节与人员

涉及的环节包括生产、储存、运输、调剂、配制、发放、用药交待、使用、观察、监测、评价、处置、上报、反馈、培训、考核、问责、总结、质控等。涉及的人员包括研发相关人员、生产相关人员、医疗管理人员、医师、药师、护师、患者、家属及其他相关人员（接触、传递、运输等）。

(参考文献及表格均已省略，文章来源：药物不良反应杂志：2017，19(6):409-413)

药学干预在临床高警示药品使用管理上的成效分析

秦 靖 马 静

美国用药安全学会 (Institute for Safe Medication Practices, ISMP) 在 1995 至 1996 年开展的一项研究中发现大多数致死或严重伤害的用药错误案例

仅涉及少数较特殊的药物。如艾迪注射液，随着其广泛应用于恶性肿瘤的治疗，其不良反应的报道也日益增多，严重者甚至会导致过敏性休克、昏迷，

乃至死亡。此类一旦发生使用不当或用药错误，会给患者造成严重伤害或死亡的药品称为高危药品，即高警示药品（High-Alert Medication）。2015年中国药学会医院药专业委员会颁布了《我国高警示药品推荐目录》，包含了24类14种药品。2019年该委员会修订了目录内容。同年，我院药学部联合各部门制定了新版《高警示药品管理制度》并进行了专项整治工作，现将药学干预在我院临床高警示药品使用管理的成效进行分析。

1. 资料来源及分析方法

1.1 数据收集

1.1.1 文献检索：在万方等多个数据库中以“高警示药品”、“高危药品”、“用药错误”等关键词检索收集有关高警示药品使用过程中可能存在的风险环节及不良事件的案例作为参考。

1.1.2 问卷调查及实地考察：在我院药学部门、护理部门及各科室医生中进行问卷调查及实地考察，收集我院高警示药品使用管理环节的现状，分析可能存在的风险点，并对各风险点的严重程度进行评分收集。

1.1.3 数据抽取：抽取2019年第三季度与第四季度处方干预数据、病区小药柜检查记录、护理部门内部差错记录、药库药品报损记录等。

1.2 方法失效模式与效应分析法可以前瞻性地有效地识别高危风险，并结合风险产生的原因，针对性地采取干预措施，从而最大程度地规避风险的发生。通过文献查阅、问卷调查、统计检查记录等方法收集、分析高警示药品应用过程中可能存在的风险点。通过问卷调查、实地考察及抽取2019年第三季度“病区小药柜检查记录”分析各风险点的严重程度等。利用失效模式和效应分析法（FMEA）分析在各风险点的风险值。在此基础上药学部制定了具有针对性的高警示药品管理措施，力求精准高效的完成我院高警示药品管理改革。通过抽取2019年第四季度相关数据分析风险点改进状况。

通过对2019年第三季度和第四季度护理差错记录、处方干预记录、药品报损记录的统计，计算出高警示药品使用执行时的错误率，并将医师高警示药品处方不合格率和高警示药品非滞销原因近效率进行前后对比，分析药学干预后的成效。此次参与统计的共34个科室。

2. 结果

2.1 药学干预前我院高警示药品使用管理过程中存在风险点及各风险点的风险值（见表1）。

表1 药学干预存在风险点及风险值调查结果

2019年第三季度统计数据					
环节	存在风险点	严重程度	发生频度	发现指数	风险值
调剂环节	发药单据上无特殊标识	3.0	5.0	1.0	15.0
	与普通药品同包装混合领用	2.5	5.0	1.0	12.5
	无高警示药品统一专用标识	4.5	2.2	1.9	18.8
	无高警示药品专用区	3.7	4.5	1.2	20.0
使用环节	给药剂量、给药途径、给药浓度等方面错误	5.0	3.0	1.9	28.5
	医师误写处方	4.8	3.2	1.2	18.4
	使用时未经双人复核	3.5	3.6	1.2	15.1
信息系统	系统未有相关拦截程序	4.6	2.6	2.5	29.9
	系统未有相关提示信息	4.5	2.8	1.9	23.9
专业知识	医师对高警示药品品种、浓度、给药途径、危险性等知晓程度不高	4.5	2.5	1.6	18.0
	护士对高警示药品品种、浓度、给药途径、危险性等知晓程度不高	3.8	3.5	2.2	29.3

2.2 药学干预前后各风险点发生频度的对比数据（见表2）。

表2 2019年第三、第四季度风险点发生频度统计数据

环节	存在风险点	第三季度	第四季度
调剂环节	发药单据上无特殊标识	5.0	1.0
	与普通药品同包装混合领用	5.0	1.2
贮存环节	无高警示药品统一专用标识	2.2	1.0
	无高警示药品专用区	4.5	1.0
使用环节	给药剂量、给药途径、给药浓度等方面错误	3.0	1.5
	医师误写处方	3.2	1.0
	使用时未经双人复核	3.6	2.5
信息系统	系统未有相关拦截程序	2.6	1.0
	系统未有相关提示信息	2.8	1.0
专业知识	医师对高警示药品品种、浓度、给药途径、危险性等知晓程度不高	2.5	1.7
	护士对高警示药品品种、浓度、给药途径、危险性等知晓程度不高	3.5	2.1

2.3 药学干预前后高警示药品的使用管理差错情况对比数据（见表3）。

表3 药学干预前后高警示药品差错情况

	执行错误率 (%)	医师处方 不合格率(%)	非滞销原因 近效期率(%)
第三季度	0.122	0.150	0.217
第四季度	0.052	0.050	0.092

3. 讨论

基于药物的特殊性和不同科室患者的差异性，各科室高警示药品使用管理的风险点也会存在较大差异，例如：婴幼儿因其器官发育不成熟、用药耐受性差、个体差异大、用药依从性不好等因素的影响，使得婴幼儿相对于成人高警示药品的范围会更加广泛与具体，因此利用失效模式和效应分析法分析我院特色性的风险点再进行精准化的管理方式有其独特的重要性。

经过对药学干预前后（即2019年第三季度和第四季度）临床高警示药品使用情况的对比中不难发现：药学干预前临床高警示药品使用管理过程中存在较多风险点，其中风险值超过15的风险点超过90%，存在极大的安全隐患；药学干预后超过50%的风险点发生频度为1.0（即三个月内所有科室皆没有发生该风险点对应的问题情况），所有风险点发生频度皆有下降。药学干预后高警示药品使用管理环节各项差错率均有下降。以上数据证明结合药学专业角度制定的新版《高警示药品使用管理制度》对我院临床高警示药品的使用管理有较好的约束作用，药学干预对规范我院高警示药品管理有深远影响。

导致药害事件发生的原因有3个方面；一是药品质量缺陷引起的损害；二是合格药品正常使用情况下发生的药品不良反应损害；三是合格药品由于使用不当引起的损害，医疗机构作为药品的使用部

门，严格管控药品使用的每一个关节，是必要的，也是刻不容缓的。

我院药学部门充分利用了药学部“医技科室”和“职能部门”二重身份，在多个方面对高警示药品进行有效管理，措施如下：（1）更新本院的《高警示药品分级管理制度》，经药事管理与药物治疗学委员会审核下发，并制定相应的考核奖惩机制。

（2）积极开展药学宣教，我院药学部会定期组织有关药学的院内业务学习和考核，涉及多类特殊药品，其中亦包含高警示药品管理制度和使用方法的宣教。（3）结合中国药学会医院药学专业委员会出版的《我国高警示药品推荐目录2019版》及《高危药品分级管理策略及推荐》更新了本院新版的《高警示药品分级目录》，并下发至各临床科室。

（4）专项整改病区高警示药品贮存方式，规定统一的高警示标识，专用的贮存区域，专人负责批号及效期管理。调剂部门以特殊的红色药品袋，单独包装高警示药品，使高警示药品做到单独发药，单独包装。（5）信息系统中提供高警示药品警示信息，在医师开药、药师发药、护士给药等环节皆可显示；更新信息系统事前审方环节，在医师开药环节对给药途径、给药剂量、溶媒等环节错误的医嘱进行拦截，并通过系统设置单次最大剂量保障用药安全。（6）固定药品陈列位置，便于定期养护和清查盘点。加强药品巡视，及时发现滞销和近效期药品，做好记录并及时向药库反馈。采购—库管—药房—调配，多环节协调配合，保证用药安全。

目前传统的医疗理念大多重医轻药，而作为新时代的药学人，不可以把眼光局限于药品保供这一单项工作上，我们应积极展现药学部门的专业性，在处方干预、职能管理、药学宣教等多方面确保高警示药品的合理使用，做到高警示药品的全程管理。

（参考文献及表格均已省略，文章来源：海峡药学，2021，33（6）：221-222.）

科普讲堂

一起来看看那些让药变甜的“糖”

给孩子喂药一直是父母面临的巨大难题，其中最主要的原因就是药品太苦，孩子服药的依从性很差。因此，一些厂家会在药品当中添加甜味剂，使药品有了甜味之后，给孩子喂药就变得容易了。

对于甜味剂，要求安全性高、引起味觉良好、稳定性高、水溶性好，并且价格合理。接下来让我们了解一下一些常见的甜味剂。

一、蔗糖

蔗糖是药品中最常见的一种甜味剂，它几乎普遍存在于植物界的叶、花、茎、种子及果实中。在甘蔗、甜菜及槭树汁中含量尤为丰富。

蔗糖的甜味给人以愉悦的感觉，而且它的甜味纯正、稳定、回味良好。蔗糖是一种天然有机物，人食用后分解的最终产物是二氧化碳和水。经过几百年人类的食用证明，蔗糖是安全的食品。20世纪80年代蔗糖被美国食品药品监督管理局（FDA）认为是安全的食品而编入目录。

二、甜菊素

甜叶菊是南美洲巴拉圭与巴西交界处常见的多年生草本植物，甜叶菊的叶子含有名叫“甜菊素”的甜味物质，精制的甜菊素是无色无味的结晶，有约砂糖300倍的甜味。由于热量低、易溶于水或酒精，也具耐热性，可谓无热量之代糖产品，是糖尿病患者的饮食或瘦身食品常用的甘味料。

甜菊糖苷作为甜叶菊的主要提取物，其具有丰富的药用和食用价值，同时安全性也得到国际多方专业机构的检测认证，在建议食用量以下，高纯度甜菊糖苷对一般群体均安全，其中包括孕妇和儿童。

PS：在味道普遍较苦的中药颗粒剂当中经常搭配甜叶菊，不仅能提升甜味改善口感，还起到生津止渴的功效。

三、阿斯巴甜

阿斯巴甜是一种天然功能性低聚糖，甜度高、不易潮解、不致龋齿，糖尿病患者可食用。阿斯巴

甜因其热量极低，又具有较高的甜度，可添加于饮料、药制品或无糖口香糖中作为蔗糖替代品。

由于阿斯巴甜在人体胃肠道酶作用下可分解为苯丙氨酸、天冬氨酸和甲醇，所以不适用于苯丙酮酸尿患者，并要求在标签上注明警示。常见药物如肺力咳合剂说明书注意事项中有指出“苯丙酮酸症患者不宜使用”。

四、麦芽糖

传统的麦芽糖由小麦和糯米制成，香甜可口，营养丰富，具有排毒养颜、补脾益气、润肺止咳等功效，是老少皆宜的食品。

在医药领域上：麦芽糖浆可直接服用，能够促进肠胃蠕动，以补充机体所需的碳源和能量；麦芽糖静脉注射液可以抑制腐败细菌的滋生，从而减少毒性代谢物的产生，起到保护肝脏的作用。

五、果糖

果糖是一种单糖，是葡萄糖的同分异构体。它以游离状态大量存在于水果的浆汁和蜂蜜中，果糖还能与葡萄糖结合生成蔗糖。

果糖具有的特点：

1. 甜度高，用量少，不需添加特殊助剂（化学合成甜味剂的优点）。
2. 其代谢途径与胰岛素无关，人体摄入不会引起血糖及胰岛素水平波动（糖醇类，化学甜味剂类的优点）。
3. 在肝脏中代谢快，对肝脏具有保护作用合成肝糖元迅速，可改善肝功能，保护肝脏（低聚糖类的优点）。
4. 不易发生蛀牙（糖醇类的优点）。
5. 天然糖类，绿色安全（糖，糖醇，低聚糖类的优点）。
6. 风味口感好（部分糖醇，低聚糖的优点）。

这些甜味剂让药品有了甜味，孩子可能会把甜甜的药品当作“糖果”，因此，家长们一定要注意平时把药品放在儿童不能接触到的地方，防止误服的发生。

（药学部 牛振喜 供稿）

药物警戒

加拿大提示妊娠 20 周以上使用非甾体抗炎药 或可致未出生婴儿肾脏损害风险

2021 年 6 月 8 日，加拿大卫生部（Health Canada）发布信息称，孕妇从怀孕大约 20 周或以后开始使用非甾体抗炎药（NSAIDs），可能会导致未出生婴儿罕见但严重的肾脏问题，并可能导致羊水过少和其他可能的并发症。

加拿大卫生部已经完成了一项安全审查，确认从怀孕约 20 周或之后开始使用非甾体抗炎药，如乙酰水杨酸（阿司匹林）、布洛芬、萘普生、双氯芬酸和塞来昔布，可能会导致未出生婴儿罕见但严重的肾脏问题，并可能导致羊水过少和其他可能的并发症，例如在新生儿中引发肺发育受损和关节运动功能丧失（肢体挛缩）。

根据上述研究发现，加拿大卫生部建议孕妇在怀孕大约 20 至 28 周期间不要使用非甾体抗炎药，除非主管她们的医务人员建议这样做。非甾体抗炎药的处方和非处方产品说明书标签将更新上述信息。

如果医务人员认为患者在怀孕 20 至 28 周期间使用非甾体抗炎药是必要的，加拿大卫生部建议在最短的时间内使用最低的有效剂量，如果治疗时间超过 48 小时，可考虑通过超声监测羊水水平。这些建议不适用于低剂量（81 毫克）阿司匹林的使用，儿童专用配方（即那些仅适用于 12 岁以下儿童）或直接用于眼部给药的非甾体抗炎药。

消费者建议

在怀孕 20–28 周时不要使用非甾体抗炎药，除非主管医务人员建议这样做。

在怀孕最后 3 个月（即超过 28 周至妊娠结束），使用非甾体抗炎药仍是禁忌（不得使用）。

如果怀孕并使用过非甾体抗炎药，并且有健康问题，请咨询主管医务人员。

向加拿大卫生部报告任何健康产品的副作用或投诉。

（文章来源：国家药品监督管理局）

澳大利亚发布关于哌甲酯妊娠期间使用相关警示信息

澳大利亚治疗产品管理局（TGA）近期发布消息，告知医务人员，已经把妊娠期间使用哌甲酯的新信息更新到产品信息（Product Information, PI）文件中。观察性研究中发现，与未使用过哌甲酯的孕妇相比，在妊娠前三个月接受哌甲酯治疗的孕妇，其胎儿心脏畸形发生率略有增加。因此，哌甲酯的妊娠期用药分类已从 B3 类改为 D 类，PI 文件包括与出生缺陷和畸形有关的最新安全信息。

哌甲酯是一种中枢神经系统兴奋剂。其作用机制尚不完全清楚，可能通过阻断突触前神经元对去甲肾上腺素和多巴胺的再摄取，促进单胺类物质释放到神经元外空间而发挥作用。

哌甲酯在澳大利亚以 Ritalin（利他林）、Concerta 和其他仿制药商标名销售。利他林有即释片（Ritalin10）和缓释胶囊（Ritalin LA）两种剂型，用于治疗注意缺陷多动障碍（ADHD）。Ritalin10

也适用于治疗嗜睡症。Concerta 是一种缓释片，适用于 ADHD 的治疗。利他林和 Concerta 的产品信息都已更新，已将这些新信息纳入其各自的“4.6 生育、怀孕和哺乳”部分。

澳大利亚的不良事件报告

截至 2021 年 6 月 4 日，TGA 未收到与哌甲酯

相关的胎儿心脏畸形病例。然而世界卫生组织的全球个人病例安全报告数据库 VigiBase 已经收到了 28 份关于该不良事件的报告。

医务人员信息

除非经医生评估潜在获益大于可能风险，否则不应给育龄妇女处方哌甲酯。

(文章来源：国家药品监督管理局)

国家药监局关于修订注射用磷酸肌酸钠说明书的公告 (2021 年第 105 号)

根据药品不良反应评估结果，为进一步保障公众用药安全，国家药品监督管理局决定对注射用磷酸肌酸钠说明书的内容进行统一修订完善。现将有关事项公告如下：

一、上述药品的上市许可持有人均应依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照相应说明书模版内容（见附件）修订说明书，于 2021 年 11 月 20 日前报国家药品监督管理局药品审评中心或省级药品监督管理部门备案。

修订内容涉及药品标签的，应当一并进行修订；说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在备案之日起生产的药品，不得继续使用原药品说明书。药品上市许可持有人应当在备案后 9 个月内对已出厂的药品说明书及标签予以更换。

二、药品上市许可持有人应当对新增不良反应发生机制开展深入研究，采取有效措施做好药品使用和安全性问题的宣传培训，指导医师、药师合理用药。

三、临床医师、药师应当仔细阅读上述药品说明书的修订内容，在选择用药时，应当根据新修订说明书进行充分的获益/风险分析。

四、患者用药前应当仔细阅读药品说明书，使用处方药的，应严格遵医嘱用药。

五、省级药品监督管理部门应当督促行政区域内上述药品的药品上市许可持有人按要求做好相应说明书修订和标签、说明书更换工作，对违法违规行为依法严厉查处。

特此公告。

注射用磷酸肌酸钠说明书模版

注射用磷酸肌酸钠说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

【药品名称】

通用名：注射用磷酸肌酸钠

英文名：Creatine Phosphate Sodium for Injection

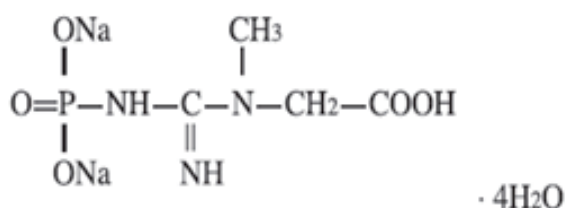
汉语拼音：Zhusheyong Linsuanjisuan

【成份】

本品活性成份为磷酸肌酸二钠盐四水合物。

化学名称：N-[亚氨基(膦氨基)甲基]-N-甲基甘氨酸二钠盐四水合物。

结构式：



分子式：C₄H₈N₃Na₂O₅P · 4H₂O。

分子量：327.153

【性状】

【适应症】

心脏手术时加入心脏停搏液中保护心肌。

缺血状态下的心肌代谢异常。

【规格】

【用法用量】

1、心脏手术时加入心脏停搏液中保护心肌：

标准心脏停搏液中的浓度为 10 mmol/L。

2、缺血状态下的心肌代谢异常：

推荐剂量为每次 1g，每日 1-2 次，在 30-45 分钟内静脉滴注。

【不良反应】

由于个体可能对于有效成分或其中一种组分过敏，本品用药后可能发生过敏反应。

上市后不良反应：

监测数据显示，本品可见以下不良反应（发生率未知）：

全身性反应：过敏反应、过敏样反应、过敏性休克、寒战发热、疼痛、畏寒、乏力等。

皮肤及附件：皮疹、瘙痒、潮红、多汗等。

消化系统：恶心、呕吐、腹痛、腹泻等。

神经系统：头晕、头痛、烦躁等。

呼吸系统：胸闷、呼吸困难、呼吸急促等。

心血管系统：心悸、紫绀、心动过速、心律失常、血压升高或下降等。

泌尿系统：肾功能损害、面部水肿、眼睑水肿等。

代谢和营养障碍：血钙降低等。

其他：注射部位疼痛、静脉炎等。

【禁忌】

对磷酸肌酸钠或本品辅料过敏者禁用。

慢性肾功能不全患者禁止大剂量（5-10g/日）使用本品。

【注意事项】

1. 过敏体质者、肾功能异常者慎用。

2. 快速静脉注射磷酸肌酸钠可能会引起血压下降，应严格按用法用量使用，不能静脉推注。

3. 大剂量（5-10g/日）给药引起大量磷酸盐摄入，可能会影响钙代谢和调节稳态的激素的分泌，影响肾功能和嘌呤代谢。

上述大剂量需慎用且仅可短期使用。

4. 上市后监测到本品有过敏性休克的严重不良反应病例报告，建议在有抢救条件的医疗机构使用，用药前应仔细询问患者用药史和过敏史，用药过程中注意观察，一旦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。

5. 对驾驶和机器操作能力的影响

本品对于驾驶和机器操作能力没有影响。

6. 严格把握儿童用药适应症。上市后监测到新生儿、早产儿低钙血症的不良反病例报告，用药期间注意监测血钙、血磷、肾功能等指标。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

只有对于母亲的潜在获益明显大于对胎儿的潜在风险，且非常必要时，才可在严密医学监护下使用本品。

【儿童用药】

本品已在新生儿和儿童患者(年龄9天至13岁)的心脏手术中使用，在普通心脏停搏液中的浓度为10mmol/L，耐受性良好。

【老年用药】

未进行针对老年人的药代动力学研究。但是，在上市后监测的至少9个包含老年患者临床研究中，未发现老年患者在药品安全性和有效性方面与其他成年患者存在差异。因此没有针对老年患者的特别注意事项，用药时无需调整剂量。

【药物相互作用】

尚未开展过药物相互作用研究。

【药物过量】

无特异性解毒药。如过量可采取对症治疗。

【药理毒理】

磷酸肌酸在肌肉收缩的能量代谢中发挥重要作用。它是心肌和骨骼肌的化学能量储备，并用于ATP的再合成，ATP的水解为肌动球蛋白收缩过程提供能量。

【药代动力学】

兔静脉给药后，磷酸肌酸钠以活性形式出现在血液中，并在30分钟内逐渐减少。此后血液ATP水平升高（峰值时升高大于24%），300分钟后恢复正常。

人体静脉给予磷酸肌酸的平均消除半衰期为0.09-0.2小时。静脉给予5g磷酸肌酸后40分钟，血浆浓度下降至5nmol/ml以下。静脉给予10g磷酸肌酸后40分钟，血药浓度可达10nmol/ml。

对组织的分析显示，外源的磷酸肌酸主要分布在心肌和骨骼肌，脑和肾组织次之，肺和肝组织最少。体内代谢和排泄过程为磷酸肌酸经催化去磷酸

化形成肌酸，然后肌酸环化为肌酐，最后经尿排泄。

儿童人群：未进行针对儿童的药代动力学研究。

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【执行标准】

【批准文号】

【药品上市许可持有人】

名称：

注册地址：

【生产企业】

生产地址：

电话号码：

传真号码：

网址：

（文章来源：国家药品监督管理局）

国家药监局关于修订奥沙利铂制剂说明书的公告 （2021年第102号）

根据药品不良反应评估结果，为进一步保障公众用药安全，国家药品监督管理局决定对奥沙利铂制剂（包括注射用奥沙利铂、奥沙利铂注射液、奥沙利铂甘露醇注射液）说明书的内容进行统一修订。现将有关事项公告如下：

一、上述药品的上市许可持有人均应依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照奥沙利铂制剂说明书修订要求（见附件），于2021年11月22日前报省级药品监督管理部门备案。

修订内容涉及药品标签的，应当一并进行修订；说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在备案之日起生产的药品，不得继续使用原药品说明书。药品上市许可持有人应当在备案后9个月内对已出厂的药品说明书及标签予以更换。

二、药品上市许可持有人应当对新增不良反应发生机制开展深入研究，采取有效措施做好药品使用和安全性问题的宣传培训，指导医师、药师合理用药。

三、临床医师、药师应当仔细阅读上述药品说明书的修订内容，在选择用药时，应当根据新修订说明书进行充分的获益/风险分析。

四、患者用药前应当仔细阅读药品说明书，使用处方药的，应严格遵医嘱用药。

五、省级药品监督管理部门应当督促行政区域内上述药品的药品上市许可持有人按要求做好相应说明书修订和标签、说明书更换工作，对违法违规行为依法严厉查处。

特此公告。

奥沙利铂制剂说明书修订要求

一、统一增加黑框警告：

奥沙利铂在任何给药周期都可能发生过敏反应，包括速发过敏反应，给药期间应密切观察，过敏反应严重者可致死。一旦发生过敏反应需立即停药并做相应的治疗。发生过敏反应的患者禁止再次使用奥沙利铂。详见【不良反应】和【注意事项】。

二、【不良反应】应包括：

过敏反应：奥沙利铂在任何给药周期都可能发生过敏反应，包括速发过敏反应，给药期间应密切观察，过敏反应严重者可致死，发生过敏反应的患者禁止再次使用奥沙利铂。既往有其他药物或食物过敏史的患者可能增加过敏反应风险。一旦发生过敏反应需立即停药并做相应的治疗，可选择肾上腺素、糖皮质激素和抗组胺药等药物进行治疗。临床试验中，所有级别过敏反应的发生率为9~12%，结肠癌患者中观察到的3/4级过敏反应的发生率为2~3%。过敏反应可包括皮疹、荨麻疹、瘙痒、出汗、面部潮红、腹泻（伴随奥沙利铂给药发生）、呼吸短促、支气管痉挛、胸痛、低血压、定向力障碍和晕厥等。奥沙利铂上市后已收到过敏性休克导

致死亡的报告。

肝毒性：奥沙利铂上市后已收到静脉闭塞性肝病（又称肝窦梗阻综合征、肝窦阻塞综合征）的报告，临床可表现为门静脉高压、脾脏肿大合并血小板减少。

三、【注意事项】应包括：

给药过程中应严密监测过敏反应相关症状。奥沙利铂在任何给药周期都可能发生过敏反应，包括速发过敏反应。一旦发生过敏反应需立即停药并做相应的治疗。发生过敏反应的患者禁止再次使用奥沙利铂。

在应用奥沙利铂治疗的过程中，如果出现肝功能检查结果异常并有门静脉高压、脾脏肿大不能用肝转移进行解释，应考虑肝血管异常的可能。肝脏活组织检查的变化包括：紫癜、结节性再生性增生或窦状隙变化、窦周纤维化和静脉闭塞性损伤。在治疗前和治疗过程中，以及临床必要时，应注意监测患者的相关指标。

（注：说明书其他内容如与上述修订要求不一致的，应当一并进行修订。）

（文章来源：国家药品监督管理局）

国家药监局关于修订丙硫氧嘧啶制剂说明书的公告 (2021年第103号)

根据药品不良反应评估结果，为进一步保障公众用药安全，国家药品监督管理局决定对丙硫氧嘧啶制剂（包括丙硫氧嘧啶片、丙硫氧嘧啶肠溶片、丙硫氧嘧啶肠溶胶囊）说明书的内容进行统一修订。现将有关事项公告如下：

一、上述药品的上市许可持有人均应依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照丙硫氧嘧啶制剂说明书修订要求（见附件），于2021年11月

22日前报省级药品监督管理部门备案。

修订内容涉及药品标签的，应当一并进行修订；说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在备案之日起生产的药品，不得继续使用原药品说明书。药品上市许可持有人应当在备案后9个月内对已出厂的药品说明书及标签予以更换。

二、药品上市许可持有人应当对新增不良反应发生机制开展深入研究，采取有效措施做好药品使

用和安全性问题的宣传培训，指导医师、药师合理用药。

三、临床医师、药师应当仔细阅读上述药品说明书的修订内容，在选择用药时，应当根据新修订说明书进行充分的获益/风险分析。

四、患者用药前应当仔细阅读药品说明书，使

用处方药的，应严格遵医嘱用药。

五、省级药品监督管理部门应当督促行政区域内上述药品的药品上市许可持有人按要求做好相应说明书修订和标签、说明书更换工作，对违法违规行为依法严厉查处。

特此公告。

丙硫氧嘧啶制剂说明书修订要求

一、黑框警告应包含以下内容

接受丙硫氧嘧啶治疗的患者中报告过重度肝损伤和急性肝衰竭，以及一些死亡病例。这些肝脏反应病例报告包括成人和儿童患者中需要肝移植的病例。

对于不能耐受甲硫咪唑以及不适合放射性碘治疗或手术治疗的甲状腺功能亢进症患者，可保留丙硫氧嘧啶治疗。

如在早期妊娠或之前使用抗甲状腺药物治疗，可选择丙硫氧嘧啶。

尽管在日常的血常规监测中，粒细胞缺乏症极为罕见，但属严重不良反应，能在很短时间内发生。其临床表现为发热，起初常有颤抖，疲倦和严重不适的生病感，扁桃体痛，口腔黏膜发炎。如果这些症状发生，特别是在治疗开始的几周，请立即停止服用丙硫氧嘧啶片，请立即就医。开始治疗后数周或数月出现的症状，一般可自行减退。

甲状腺肿大和气管受压的患者，应尽可能接受短期的丙硫氧嘧啶治疗，因为长期服用本品治疗，可导致甲状腺增长，并有一定压迫气管的风险。如必须使用本品治疗，需进行谨慎的监测。

二、【不良反应】项应包含以下内容

据文献报道下列不良反应在丙硫氧嘧啶治疗时已有报告。由于这些事件一般是由数量不确定的人群自愿报告的，因此并不能可靠地估计发生率或者建立与药物暴露相关的因果关系。

血液和淋巴系统疾病

中性粒细胞减少症通常没有明显的临床症状。偶发的严重不良反应是粒细胞减少症、粒细胞缺乏症、再生障碍性贫血和血小板减少症。服用丙硫氧嘧啶后最多有 0.6% 的患者发生粒细胞缺乏症，也

可能在治疗开始后数周至数月内出现，建议患者立即停止服药，大多数情况下可自行减退（参见禁忌）。淋巴结病和血小板减少症很少发生。在个别情况下，观察到红细胞生成障碍（再生障碍性贫血），溶血（溶血性贫血）和库姆试验阳性。

胃肠道疾病

个别情况下还会出现胃肠道不适（恶心，呕吐）。

皮肤和皮下组织疾病

偶尔会出现发痒的皮疹或荨麻疹，其他还报告有偶发的剥脱性皮炎、结节性红斑、皮肤色素沉着、瘙痒。

骨骼肌和结缔组织疾病

偶尔会观察到关节痛，通常在治疗数月后逐渐发展，没有客观炎症迹象。在个别情况下，已观察到神经肌肉疾病和多发性关节炎。如果有肌痛迹象，应检查肌酸磷酸激酶水平。

很少发生的不良反应，尤其是高剂量的不良反应是：

免疫系统疾病

包括过敏反应和药物热。在使用丙硫氧嘧啶治疗的患者中，罕见报告有严重超敏反应（例如，史蒂文斯—约翰逊综合征和中毒性表皮坏死松解症）。

免疫系统疾病对其他器官系统（骨骼肌，血管，肾脏，呼吸道）的影响

患有 Graves 病的患者接受丙硫氧嘧啶治疗可能会出现抗髓过氧化物酶（MPO-ANCA）的抗中性粒细胞胞浆抗体，与风湿性疾病（肌痛、关节痛）有关，在个别情况下，与血管炎（参见注意事项）、肾炎、肾小球肾炎或肺泡出血有关。

还报告有红斑狼疮样综合征（包括脾肿大和血管炎），动脉周围炎，低凝血酶原血症。

肝胆疾病

极少发生肝损害，表现为肝炎、肝衰竭导致的需要肝移植或死亡（参见注意事项）。

神经系统疾病

在个别情况下，观察到以下情况：味觉和嗅觉障碍，感觉异常，神经炎和多发性神经病。

在其他个例报告中，还观察到急性唾液腺肿胀，头晕，头痛，嗜睡，间质性肺炎，上腹窘迫，外周水肿，结节性动脉炎，淋巴结肿大，脱发和胰岛素自身免疫综合征（血糖水平急剧下降）。

三、【禁忌】项应包含以下内容

1. 丙硫氧嘧啶禁用于已知对丙硫氧嘧啶或本品任何其他成分有超敏反应的患者。

2. 严重肝功能损害、白细胞严重缺乏、对硫脲类药物过敏者禁用。

四、【注意事项】项应包含以下内容

警告

1. 肝毒性：在使用丙硫氧嘧啶治疗的成人和儿童患者中，已报告有肝损伤导致的肝衰竭、肝移植或死亡。儿童患者使用甲硫咪唑治疗时，尚未报告肝衰竭的病例。因此，不建议儿童患者使用丙硫氧嘧啶，除非无法耐受甲硫咪唑，且不适合手术或放射性碘治疗。

由于重度肝损伤发病快且无法预测，因此肝功能（胆红素、碱性磷酸酶）和肝细胞完整性（ALT、AST）等生化监控无法降低重度肝损伤发生的风险。应告知患者肝衰竭的风险。应指导患者报告任何肝功能异常症状（厌食、瘙痒、右上腹疼痛等），尤其是治疗的前六个月期间。出现这些症状时，应立即停用丙硫氧嘧啶，并检查肝功能（ALT 和 AST 水平）。

肝功能异常患者慎用。

2. 粒细胞缺乏症：粒细胞缺乏症的发生率约 0.2% ~ 0.5%，是丙硫氧嘧啶治疗时产生的一种可能危及生命的不良反应，故用药期间应定期检查血常规。外周血白细胞偏低者慎用，当白细胞数低于 $4 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞低于 $1.5 \times 10^9/L$ 时，应按医嘱停用或调整用药。粒细胞缺乏症通常发生在治疗

的前 3 个月内。应指导患者立即报告任何提示粒细胞缺乏症的症状，如发热或咽喉痛。白细胞减少症、血小板减少症和再生障碍性贫血（全血细胞减少症）也有发生的可能。如有疑似粒细胞缺乏症、再生障碍性贫血（全血细胞减少症），应停用丙硫氧嘧啶，并监测患者的骨髓指标。

3. 血管炎：据报告，在接受丙硫氧嘧啶治疗的患者中，报告过因血管炎导致严重并发症和死亡的病例。血管炎病例包括：肾小球性肾炎、白细胞破碎性皮肤血管炎、肺泡/肺出血、脑血管炎和缺血性结肠炎。大多数病例与抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）阳性血管炎相关。在某些病例中，血管炎经停药后得到缓解/改善；但是，较严重病例需要采取额外的治疗措施，包括皮质类固醇激素、免疫抑制剂治疗和血浆置换术。如果怀疑有血管炎，应停止治疗，并启用适当的干预治疗。

4. 甲状腺功能减退症：丙硫氧嘧啶可引起甲状腺功能减退，需要定期监测 TSH 和游离 T4 水平，并调整剂量以维持甲状腺功能正常状态。孕妇使用丙硫氧嘧啶后，由于药物容易穿过胎盘膜，因此能引起胎儿甲状腺肿和克汀病（参见注意事项，孕妇用药）。

一般事项

1. 监测报告：应指导患者报告任何肝功能异常症状（厌食、瘙痒、黄疸、浅色粪便、暗色尿、右上腹疼痛等），尤其是在治疗的前六个月期间。出现这些症状时，应监测肝功能（胆红素、碱性磷酸酶）和肝细胞完整性（ALT/AST 水平）。

对接受丙硫氧嘧啶治疗的患者应严密监管，并应告知他们立即报告任何疾病迹象的必要性，尤其是咽喉痛、皮疹、发烧、头痛或全身不适。在这种情况下，应检查白细胞计数和分类计数，以确诊是否已发生粒细胞缺乏症。如果患者合用了与粒细胞缺乏症有明确相关的药物，应特别注意。

2. 患者须知：应告知患者，如果她们在抗甲状腺药物治疗期间怀孕或计划怀孕，应立即就其疗法联系医师。

患者应立即报告任何疾病迹象，尤其是喉痛、皮疹、发热、头痛或全身不适。还应报告提示肝功能不全的症状（厌食、瘙痒、右上腹疼痛等）。

应告知患者，在丙硫氧嘧啶治疗期曾发生血管

炎导致的严重并发症和死亡。告知患者及时报告可能与血管炎相关的症状，包括新发皮疹、血尿或尿量减少、呼吸困难或咯血（参见警告和不良反应）。

3. 实验室检查：因丙硫氧嘧啶可引起低凝血酶原血症和出血，因此在药物治疗期间应考虑监测凝血酶原时间，尤其是在外科手术之前。

在治疗期间应定期检查甲状腺功能。一旦甲状腺功能亢进症的临床症状得到缓解，检测到血清TSH水平升高时则表明应该使用较低维持剂量的丙硫氧嘧啶。

对诊断的干扰：可使凝血酶原时间延长，AST、ALT、ALP、Bil升高。

4. 致癌性、致突变性、生育力损伤：经丙硫氧嘧啶给药超过1年的实验动物显示出甲状腺增生和癌形成。当使用足够剂量的各种抗甲状腺药物，以及在缺碘饮食、甲状腺大部分切除术和植入自主促甲状腺激素分泌性垂体肿瘤等条件下，可以观察到此类动物试验结果，并伴有持续的甲状腺功能抑制。垂体腺瘤亦有记述。

5. 儿童用药：在儿童人群中，上市后有严重肝损伤病例报告，包括因肝衰竭需要肝移植或导致死亡的报告（参见警告）。甲巯咪唑治疗时未观察到此类报告。因此，不建议儿童患者使用丙硫氧嘧啶，除非无法耐受甲巯咪唑，且不适合手术或放射性碘治疗。

用于儿童时，应告知父母和患者有肝衰竭的风险。服用丙硫氧嘧啶的患者如果出现疲倦、恶心、厌食、发热、咽炎或不适，应立即停用丙硫氧嘧啶，并联系医生，检查白细胞计数、肝功能和转氨酶水平。

五、【孕妇及哺乳期妇女用药】项应包含以下内容

孕妇用药

在未经治疗或治疗不充分的Graves病孕妇中，母亲心力衰竭、自然流产、早产、死产和胎儿或新生儿甲状腺功能亢进的不良事件风险会增加。

在妊娠期间接受丙硫氧嘧啶治疗的女性中，已报告有肝损伤的病例，包括肝衰竭和死亡。已有两例宫内暴露伴肝衰竭和新生儿死亡的报告。

如果在怀孕期间使用丙硫氧嘧啶，或在使用丙硫氧嘧啶时怀孕，应警示患者，丙硫氧嘧啶对母亲和胎儿有造成肝损伤的潜在危害，尽管很罕见。

由于丙硫氧嘧啶可透过胎盘膜，并可诱导发育中的胎儿出现甲状腺肿和克汀病，因此重要的是，在怀孕期间应给予足够的治疗剂量但不可过量。许多孕妇的甲状腺功能障碍会随着妊娠期延续而降低；因此可以减少剂量。在某些情况下，抗甲状腺治疗可在分娩前数周或数月停止。

由于甲巯咪唑可能与罕见的胎儿畸形相关，因此丙硫氧嘧啶可能是妊娠早期的首选药物。

哺乳期妇女用药

哺乳期用药，婴儿可能会受到影响，需对其进行特别观察。在哺乳期间，如必须用抗甲状腺药物，可选择应用本品治疗。哺乳期可服用丙硫氧嘧啶片，因为母乳中药物浓度最多只有母体内血清药物浓度的1/10。但因个别病例有甲状腺功能减退的报道，故应对婴儿进行特别监视。

六、【儿童用药】项应包含以下内容

除非出现没有其他合适替代疗法的罕见情况，一般不建议儿童患者群体使用丙硫氧嘧啶治疗，儿童及青少年用法用量参见【用法用量】项。据国外文献报道，剂量低至50 mg/日虽然也有重度肝损伤的病例发生，但大多数病例发生在300 mg/日以上的剂量。详见【注意事项】。

七、【老年用药】项应包含以下内容

在丙硫氧嘧啶的临床研究中并未入组足够数量的65岁以上老年人，以确定他们的应答是否不同于年轻受试者。其他报告的临床试验中，并未观察到老年人和年轻患者间存在应答差异。

通常，选择老年患者的服药剂量时应谨慎，应考虑到老年人中肝、肾、心脏功能下降的机率更大，且合并疾病或其他药物治疗的机率也更大。老年人尤其肾功能减退者，用量应减少。如发现甲状腺功能减低时，应调整治疗方案。

八、【药物相互作用】项应包含以下内容

1. 抗凝血剂（口服）：因丙硫氧嘧啶可抑制维生素K的活性，因而口服抗凝剂（如华法林）的活性可能会增强；应考虑额外监测PT/INR，尤其在外科手术前。

2. β -肾上腺素能阻滞剂：甲状腺功能亢进可能会导致 β 受体阻滞剂的清除率增加，并伴高提

取率。甲状腺功能亢进患者转变为甲状腺功能正常时，可能需要减少β-肾上腺素能阻滞剂的剂量。

3. 磺胺类、对氨基水杨酸、保泰松、巴比妥类、酚妥拉明、妥拉唑林、维生素B12、磺酰脲类等都有抑制甲状腺功能和致甲状腺肿大的作用，故合用本品需注意。

4. 洋地黄糖苷：当接受稳定洋地黄糖苷治疗方案的甲状腺功能亢进患者转变为甲状腺功能正常时，血清洋地黄水平可能会增加；可能需要减少洋地黄糖苷的剂量。

5. 茶碱：当接受稳定茶碱治疗方案的甲状腺功能亢进患者转变为甲状腺功能正常时，茶碱清除率可能降低；可能需要减少茶碱的剂量。

6. 碘剂：高碘食物或药物的摄入可使甲亢病情加重，使抗甲状腺药需要量增加或用药时间延长，故在服用本品前应避免服用碘剂。

7. 本品可能会改变血液中心得安和香豆素衍生物的有效量。

九、【药物过量】项应包含以下内容

体征和症状

恶心、呕吐、上腹部不适、头痛、发热、关节痛、

瘙痒、水肿和全血细胞减少症。粒细胞缺乏症是最严重的药物作用。罕见情况下，可能会发生剥脱性皮炎、肝炎、神经病或中枢神经系统刺激或抑郁。

目前尚无以下项目的信息：LD50；生物流体中与毒性和/或死亡相关的丙硫氧嘧啶浓度；通常与药物过量症状相关的单剂量药物量；或可能会危及生命的单剂量丙硫氧嘧啶用量。

治疗

在管理药物过量时，应考虑多种药物过量的可能性，药物之间的相互作用以及患者中非正常的药物动力学特征。

如果发生药物过量，应根据患者的医疗状况指示启用适当的支持性治疗。慢性过量用药，会导致甲状腺肿和甲状腺功能减退及伴随症状，这种情况下要停止用药。如果甲状腺功能减退程度严重或甲状腺肿明显，必须补充甲状腺素。一般情况，停药后，甲状腺功能会自行恢复。

（注：1. 说明书其他内容如与上述修订要求不一致的，应当一并进行修订；2. 丙硫氧嘧啶制剂包括丙硫氧嘧啶片、丙硫氧嘧啶肠溶片、丙硫氧嘧啶肠溶胶囊）

（文章来源：国家药品监督管理局）

国家药监局关于修订维生素B₆注射剂说明书的公告 (2021年第97号)

根据药品不良反应评估结果，为进一步保障公众用药安全，国家药品监督管理局决定对维生素B₆注射剂说明书【不良反应】、【禁忌】等项目进行统一修订。现将有关事项公告如下：

一、上述药品的上市许可持有人均应依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照相应附件要求修订说明书（见附件1、2），于2021年10月21日前报省级药品监督管理部门备案。

修订内容涉及药品标签的，应当一并进行修订；说明书及标签其他内容应当与原批准内容一

致。在备案之日起生产的药品，不得继续使用原药品说明书。药品上市许可持有人应当在备案后9个月内对已出厂的药品说明书及标签予以更换。

二、药品上市许可持有人应当对新增不良反应发生机制开展深入研究，采取有效措施做好药品使用和安全性问题的宣传培训，指导医师、药师合理用药。

三、临床医师、药师应当仔细阅读上述药品说明书的修订内容，在选择用药时，应当根据新修订说明书进行充分的获益/风险分析。

四、患者用药前应当仔细阅读药品说明书，应

严格遵医嘱用药。

五、省级药品监督管理部门应当督促行政区域内上述药品的药品上市许可持有人按要求做好相

应说明书修订和标签、说明书更换工作，对违法违规行为依法严厉查处。

特此公告。

维生素 B₆ 注射液说明书修订意见

一、【不良反应】项应增加：

上市后药品不良反应监测发现本品有以下不良反应/事件报告：

全身性反应：寒战、畏寒、发热、乏力等；

皮肤及其附件：皮疹、瘙痒、发红、多汗等；

胃肠系统：恶心、呕吐、腹痛、腹部不适等；

神经精神系统：头晕、头痛、感觉异常、烦躁等；

心血管系统：胸闷、心悸、发绀、血压升高或下降等；

呼吸系统：呼吸急促、呼吸困难等；

用药部位：注射部位疼痛、注射部位瘙痒、注射部位皮疹等；

肌肉骨骼：肢体疼痛等；

免疫系统：过敏样反应、过敏性休克等；

其他：潮红、苍白、四肢发冷等。

二、【禁忌】项应增加：

对本品及所含成份过敏者禁用。

（注：说明书原则上不得删减，如原批准说明书的安全性内容较本修订建议内容更全面或更严格的，应保留原批准内容。说明书其他内容如与上述修订要求不一致的，应当一并进行修订。）

注射用维生素 B₆ 说明书修订意见

一、【不良反应】项应增加：

上市后药品不良反应监测发现本品有以下不良反应/事件报告：

全身性反应：寒战、畏寒、发热、乏力等；

皮肤及其附件：皮疹、瘙痒、多汗等；

胃肠系统：恶心、呕吐、腹痛、腹部不适等；

神经系统：头晕、头痛、感觉异常等；

呼吸系统：呼吸困难、呼吸急促等；

心血管系统：胸闷、心悸、发绀等；

用药部位：注射部位疼痛等；

免疫系统：过敏样反应等；

肌肉骨骼：肢体疼痛等；

其他：苍白、潮红等。

二、【禁忌】项应增加：

对本品及所含成份过敏者禁用。

（注：说明书原则上不得删减，如原批准说明书的安全性内容较本修订建议内容更全面或更严格的，应保留原批准内容。说明书其他内容如与上述修订要求不一致的，应当一并进行修订。）

（文章来源：国家药品监督管理局）

国家药监局关于修订普萘洛尔片剂说明书的公告 (2021 年第 94 号)

根据药品不良反应评估结果，为进一步保障公

众用药安全，国家药品监督管理局决定对普萘洛尔

片剂说明书【注意事项】等项目进行统一修订。现将有关事项公告如下：

一、上述药品的上市许可持有人均应依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照相应附件要求修订说明书（见附件1、2），于2021年10月14日前报省级药品监督管理部门备案。

修订内容涉及药品标签的，应当一并进行修订；说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在备案之日起生产的药品，不得继续使用原药品说明书。药品上市许可持有人应当在备案后9个月内对已出厂的药品说明书及标签予以更换。

二、药品上市许可持有人应当对新增不良反应发生机制开展深入研究，采取有效措施做好药品使

用和安全性问题的宣传培训，指导医师、药师合理用药。

三、临床医师、药师应当仔细阅读上述药品说明书的修订内容，在选择用药时，应当根据新修订说明书进行充分的获益/风险分析。

四、患者用药前应当仔细阅读药品说明书，使用处方药的，应严格遵医嘱用药。

五、省级药品监督管理部门应当督促行政区域内上述药品的药品上市许可持有人按要求做好相应说明书修订和标签、说明书更换工作，对违法违规行为依法严厉查处。

特此公告。

已通过一致性评价的普萘洛尔片剂说明书修订意见

【注意事项】应在1、下列情况慎用本品的第（9）条：儿童（可引起伴有痉挛和昏睡的重度低血糖）项下增加：

国外同类药品说明书中有以下提示：

①开始普萘洛尔治疗之前，必须进行普萘洛尔使用相关风险的筛查，分析病史并进行相应的临床检查。

②如果出现下呼吸道感染并伴有呼吸困难和喘息，则应暂时停药并及时就医。

③使用过程中在不定期进食或呕吐时，容易出现低血糖，低血糖可以癫痫发作、昏睡或昏迷的形式出现。如果有低血糖的临床症状，建议及时补充含糖液体，并暂时停药。

④在第一次摄入和每次剂量增加后，建议监测血压和心率，尤其是小于3个月的婴儿。

⑤母乳喂养的患儿，如果母亲正在服用普萘洛尔或与普萘洛尔合用有相互作用的药物，请告知医生。

未通过一致性评价的普萘洛尔片剂说明书修订意见

【注意事项】项应增加以下内容：

儿童应慎用本品，国外同类药品说明书中关于儿童用药有以下提示：

①开始普萘洛尔治疗之前，必须进行普萘洛尔使用相关风险的筛查，分析病史并进行相应的临床检查。

②如果出现下呼吸道感染并伴有呼吸困难和喘息，则应暂时停药并及时就医。

③使用过程中在不定期进食或呕吐时，容易出现低血糖，低血糖可以癫痫发作、昏睡或昏迷的形式出现。如果有低血糖的临床症状，建议及时补充含糖液体，并暂时停药。

④在第一次摄入和每次剂量增加后，建议监测血压和心率，尤其是小于3个月的婴儿。

⑤母乳喂养的患儿，如果母亲正在服用普萘洛尔或与普萘洛尔合用有相互作用的药物，请告知医生。

（文章来源：国家药品监督管理局）