

儿医 药讯

(季刊)

2023年第4期

总第88期

主 办

河南省儿童医院
郑州儿童医院

主 编：王大忠

副主编：金志鹏

编辑部主任：张胜男

本期编辑：

(按姓氏笔画排序)

马 捷	吕 萌
邢慧资	朱颖涛
乔岩岩	刘 蕾
刘纪坤	闫聪聪
安晓霞	李 燕
李依琪	张 涛
张潇月	周宇雪
段彦彦	高俊星
黄 伟	裴保方

联系电话：

0371 - 85515796

微信公众号：

河南省儿童医院药学部

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

- 3 关于印发节约药品资源遏制药品浪费实施方案的通知
- 5 10 部门发文，儿童药继续受到政策支持!
- 6 26 省份启动易短缺和急抢救药集采，保障“亟需类药物”供应
- 7 新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2023年版）发布
- 8 国家医保局：加强医药集中带量采购中选产品供应保障工作

药师论坛

- 9 儿童超药品说明书应用抗癫痫药物的调查分析
- 11 儿童导管相关偶发分枝杆菌血流感染的药学实践 1 例
- 13 基于不同指标评价儿童抗菌药物使用情况

治疗药物监测

- 16 治疗药物监测工作规范专家共识（2019版）
- 18 治疗药物监测（TDM）结果解读专家共识
- 20 药师治疗药物监测工作岗位胜任力框架（2023）

科普讲堂

- 23 流感来袭！宝宝使用玛巴洛沙韦需要注意什么？

药物警戒

- 24 国家药监局关于修订狂犬病人免疫球蛋白说明书的公告
- 25 国家药监局关于修订风寒感冒颗粒、穿心莲注射液药品说明书的公告
- 26 国家药监局关于修订清火片和清火胶囊说明书的公告
- 27 国家药监局关于修订复方首乌地黄丸说明书的公告
- 28 加拿大修订拉罗替尼说明书增加肝毒性等风险
- 29 英国警示他汀类药物罕见重症肌无力风险
- 30 英国警示氟喹诺酮类抗生素致残风险和潜在长期或不可逆的副作用

药事头条

关于印发节约药品资源遏制药品浪费实施方案的通知

国卫医政发〔2023〕40号

各省、自治区、直辖市人民政府，国务院各部委、各直属机构：

《节约药品资源遏制药品浪费的实施方案》已经中央全面深化改革委员会审议通过。经国务院同意，现印发给你们，请认真贯彻执行。

国家卫生健康委 市场监管总局

广电总局 国家中医药局

国家药监局

2023年12月18日

节约药品资源遏制药品浪费的实施方案

为节约药品资源，遏制药品浪费，进一步提高合理用药水平，保护生态环境，保障人民群众健康，现提出如下实施方案。

一、推行药品适宜包装

（一）针对住院患者采购大包装药品。推进药品大包装在医疗机构的使用。指导医疗机构立足于满足住院患者需求，在保障药品质量前提下，提出合理的包装规格需求，积极采购大包装药品。通过扩大大包装药品临床需求，引导企业变更包装规格，便于医疗机构开展药品分剂量工作、向住院患者提供单剂量或日剂量调配药品。（国家卫生健康委牵头，国家药监局等按职责分工负责）

（二）引导企业按照疗程生产适宜包装的药品。加强对企业变更包装规格的技术指导。引导企业按照科学合理必要的原则，根据药品使用疗程和临床需求，合理确定大包装或小包装规格。既要避免过度包装、减少浪费，又要严格把关、保障药品质量，防止因变换包装产生药品质量风险。（国家药监局牵头，工业和信息化部等按职责分工负责）

二、强化临床用药管理

（三）规范医师处方行为。医师要坚持安全有

效、经济合理的用药原则，根据患者的病情需要开具处方，包括适宜的用药剂量、频次、疗程等。处方一般不得超过7日用量；急诊处方一般不得超过3日用量；对符合条件的慢性病等情况，可适当延长，最多不超过12周。医疗机构要强化对方、用药医嘱的审核，在处方点评中，加大对处方品种数、剂量的点评力度。对于品种数多、剂量大等不合理情况每月通报，依法依规对医师采取限制处方权，甚至取消处方权等措施。将点评结果纳入相关科室及其工作人员绩效考核和年度考核指标，落实奖惩措施。不得无适应证开药，不得以单纯增加收入或谋取私利为目的开药，不得利用执业之便开单提成。（国家卫生健康委、国家中医药局负责）

（四）按照处方剂量精准调配。药师应当严格按照医师处方剂量为患者精准调配药品。对门、急诊患者，涉及药品大包装的，可提供药品拆零调配服务，减少药品损耗，并方便患者使用；对住院患者，可单剂量摆药的口服制剂要按单剂量调配，注射制剂要按日剂量调配。（国家卫生健康委、国家中医药局负责）

（五）持续改善患者用药感受。药师要落实对

患者的用药交代职责，指导患者掌握用药注意事项。有条件的医疗机构开设药学门诊，提供药物咨询、药物重整等服务。规范发展互联网诊疗，为复诊患者开具处方，鼓励开展药品配送服务，方便患者及时获得药品。支持有条件的基层医疗卫生机构大力发展居家药学服务，鼓励家庭医生（团队）在对签约居民进行随访或开展上门服务时，帮助有需要的签约居民整理家庭药箱，清理过期药品。（国家卫生健康委、国家中医药局负责）

三、规范药品销售行为

（六）禁止违规销售药品行为。规范药品零售企业销售行为，不得以买药品赠药品、买商品赠药品等方式向公众赠送处方药或者甲类非处方药。深入推进药品流通行业信用体系建设，充分发挥行业协会作用，在全行业大力倡导诚信兴商。强化合规自律意识，打击不法经营行为。（国家药监局、商务部等按职责分工负责）

（七）规范药品销售管理。药品零售企业应当凭处方销售处方药，药师调配处方应当经过审核，对方所列药品不得擅自更改或者代用，对有配伍禁忌或者超剂量的处方应当拒绝调配。加强对药师和药店销售人员的管理，非药品零售企业在职人员不得在营业场所内从事药品销售相关活动。药品网络销售应当具备相应资质和条件，遵守相关法律法规、规章规范。（国家药监局负责）

（八）发挥合理用药指导作用。药品零售企业要主动加强对公众用药安全宣传引导，充分发挥药师处方审核和调配、用药咨询、指导合理用药、收集药品不良反应的重要作用，满足患者和公众用药咨询需求，对使用和选购非处方药提供用药指导。（国家药监局负责）

四、加强宣传教育引导

（九）严格药品营销宣传监管。严格药品广告审查，重点加强非处方药广告内容监管。药品广告不得含有表示功效、安全性的断言或者保证，不得说明治愈率或者有效率，不得使用医师、药师、患者等名义或者形象作推荐证明，不得含有“热销、抢购、试用”、“家庭必备、免费治疗、免费赠送”等诱导性内容，不得含有“评比、排序、推荐、指

定、选用、获奖”等综合性评价内容，不得含有“无效退款、保险公司保险”等保证性内容，广告中须显著标明药品禁忌、不良反应。任何形式的药品营销宣传均应当内容真实，不得虚假、夸大宣传，不得误导公众购药、备药等。加强电台、电视台、报刊、网络平台等开办的健康养生类节目以及音视频内容的监管力度，不得直接或间接向公众推销药品。（市场监管总局、中央网信办、广电总局、国家卫生健康委、国家中医药局按职责分工负责）

（十）加大舆论宣传力度。指导新闻媒体、乡镇（街道）、村（社区）、行业协会等配合开展合理用药宣传活动。鼓励新闻网站、网络平台以短视频、音频、图解等百姓通俗易懂的形式，持续做好相关知识网上普及；村、社区充分利用宣传栏、公众号、微信群、QQ群、电子信息屏等，开展遏制药品浪费宣传。引导公众摒弃盲目囤积药品、互相介绍随意吃药等错误行为，使公众认识到“是药三分毒”，提升公众理性购药、科学备药、合理用药、节约药品的意识。（国家卫生健康委牵头，广电总局、中央网信办按职责分工负责）

（十一）开展行业健康教育。政府部门、医疗机构、零售药店要通过多种方式加强对患者的用药教育，向公众宣传药品知识，积极倡导和推进合理用药理念，普及合理用药知识。医师、药师、护士等专业人员，要告知患者和公众不合理用药可能造成的危害，减少患者和公众自我治疗。鼓励利用“互联网+”加大用药指导力度，节约药品资源。（国家卫生健康委、国家中医药局、国家药监局按职责分工负责）

五、规范废弃药品收集销毁

（十二）完善废弃药品收集工作。加强生活垃圾分类工作的宣传引导，告知社会公众随意丢弃药品的相关危害，提高居民回收废弃药品的意识，广泛发动社区居民群众、志愿者等共同参与废弃药品分类，将废弃药品投放到指定的垃圾容器。各地采取鼓励措施，积极引导药品生产经营企业开展废弃药品收集活动。（住房城乡建设部、国家卫生健康委按职责分工负责）

（十三）做好废弃药品运输、交接工作。收集运输企业应当在规定的时间内及时收运废弃药品，

运输过程中不得沿途丢弃、遗撒或买卖废弃药品。应当将废弃药品交由有资质的废弃药品处置企业进行处理，并做好登记交接。（住房城乡建设部、生态环境部按职责分工负责）

（十四）加强废弃药品规范销毁。废弃药品处置企业要按照生态环境保护相关标准规范接收、处置废弃药品，确保无害化处置，防止环境污染。防范废弃药品被不法分子“翻新上市”，依法查处销售废弃药、过期药等违法违规行为。（生态环境部、国家药监局按职责分工负责）

六、强化组织实施

（十五）加强组织领导。国家卫生健康委加强遏制药品浪费工作的组织协调，会同有关部门完善工作机制，强化监管协同。各有关部门要高度重视遏制药品浪费工作，明确细化本部门的目标任务和落实措施，建立健全遏制药品浪费监督检查机制，对药品浪费情况进行监测、调查、分析和评估，及时总结工作进展和成效。（国家卫生健康委牵头，

各有关部门按职责分工负责）

（十六）强化监督检查。各有关部门要加强对药品生产、经营、使用、销毁各环节的监督管理，做好政策解读，督促落实各项反对药品浪费措施。进一步加强药品安全监管，落实涉及药品安全的各项法律法规，聚焦“关键少数”、关键岗位，重点遏制医疗机构开“大处方”，遏制零售药店违规推销药品。通过检查等方式，持续加大监管力度，对违法违规行为严肃处理。（各有关部门按职责分工负责）

（十七）落实工作职责。各地要抓紧制订具体实施方案，提出具体工作任务和措施，加强工作调度，做好实施过程中宣传引导，定期总结评估工作进展和成效。树立遏制药品浪费先进典型，充分发挥示范引领作用。使药品浪费现象明显减少，合理用药水平持续提高，生态环境不断改善，用药安全得到保障，更好地维护人民健康。（各有关部门按职责分工负责）

（文章来源：国家卫生健康委员会）

10 部门发文，儿童药继续受到政策支持！

1月10日，国家卫健委、国家发改委、教育部、工信部、医保局等10部门联合印发《关于推进儿童医疗卫生服务高质量发展的意见》（国卫医政发〔2024〕1号，下称《意见》）。

《意见》提出了到2025年，完善功能明确、布局合理、规模适当、富有效率的国家、区域、省、市、县级儿童医疗卫生服务体系。儿科医疗资源配置和服务均衡性逐步提高，每千名儿童拥有儿科执业（助理）医师数达到0.87人、床位数达到2.50张，儿童医疗卫生服务能力不断提升。

到2035年，基本形成城乡均衡、协同高效的儿童医疗卫生服务体系，更好满足儿童医疗卫生服务需求。

《意见》指出，有条件的地方可根据经济社会发展水平、基金承受能力和当地保障需求，将儿童

治疗周期长、健康损害大、费用负担重的疾病门诊费用纳入居民医保慢性病、特殊疾病保障范围。医保目录调整向儿童用药予以倾斜。

科学制定医保总额，合理考虑按病种、按床日、按人头等支付方式中的儿科因素。在开展按疾病诊断相关分组、区域点数法总额预算、按病种分值付费试点时，充分考虑儿科疾病特点，优化疾病分组、权重、分值计算。

《意见》提出补齐儿童用药短板。

坚持以儿科临床需求为导向推动药品生产企业研发，加大对儿童用药品种及关键技术研发的支持力度，补齐儿童药物适宜剂型、规格不足等短板。

加强儿童药品使用监测，动态调整包括儿童用药在内的短缺药品清单和临床必需易短缺药品重点监测清单，加强易短缺药品生产及供应链监测预警。

深化供应链协作，推动儿童药重点品种原料药与制剂一体化发展。按照国家规定的已上市药品说明书增加儿童用药信息工作程序有关要求，支持符合条件的儿科相关医疗机构按程序提出增加药品说明书儿童用药信息的建议。充分运用药品加快上市注册程序，对符合儿童生理特征儿童用药品予以优先审评审批。

加强医疗机构儿童用药遴选和配备管理，强化医师处方、药师审方、护士给药及药品临床综合评价等各环节管理，提高合理用药水平。支持儿科的

医院制剂依法依规在医联体内使用，对医疗机构应用传统工艺配制中药制剂实施备案管理。

在加强儿童重大疾病救治管理方面

《意见》指出，根据儿童血液病、恶性肿瘤等儿童重大疾病诊疗需求和病例登记信息数据等，及时完善定点医院和诊疗协作组。完善相关病种诊疗指南、临床路径等，加强病例登记管理和质控评价，提高救治服务规范化水平。根据区域医疗卫生规划，加强儿童重大疾病救治设施建设，合理配置相关紧缺医疗设备，满足儿童重大疾病救治需要。

（文章来源：医药云端工作室）

26 省份启动易短缺和急抢救药集采，保障“亟需类药物”供应

12月5日，广州交易集团发布《关于开展易短缺和急抢救药联盟集中带量采购相关药品价格信息收集工作的通知》，这也意味着由26省组成的易短缺和急抢救药集采启动。在此之前，已有重庆、河南、广西、海南、江苏等多地对易短缺和急抢救药集采展开探索。

多位业内专家认为，通过集中带量采购模式有效降低短缺药和临床必需易短缺药品价格，采取“一主双备”供应模式，可以帮助医院在短缺药品的供应上明确厂家和供应商，保障急抢救、易短缺品种的及时供应，让临床有药可用。

短缺药集采有望遏制药价不规范现象

据广州交易集团消息，此次集采纳入了氨茶碱注射剂、地高辛注射剂、去甲肾上腺素注射剂等18个易短缺和急抢救药品种（17个为注射剂），涵盖了心脑血管系统药物、呼吸系统用药等6个治疗大类。

人民日报健康客户端记者梳理发现，上述18个临床急需的短缺药品中，绝大多数都出现了挂网采购价大幅上涨的情况。以去甲肾上腺素注射液和肾上腺素为例，因原材料生产企业垄断行为，

2015-2018年间，去甲肾上腺素注射液的价格上涨近4倍，同一规格的去甲肾上腺素注射液在部分地区的价格高达198元，而在有的地区采购价为21元左右；盐酸肾上腺素注射液的采购价格则从4.8元涨到50元不等。

“部分临床亟需药品往往存在市场竞争不充分的问题，导致了价格的快速上涨。而急救药品是临床治疗中不可替代的药品，产品价格不正常的快速上涨已经影响了正常的医疗秩序。”中日友好医院药学部主任、中国药学会药学服务专业委员会主委刘丽宏此前接受人民日报健康客户端记者采访时表示。

刘丽宏认为，专门针对短缺药进行价格谈判，合理采购、灵活调价，这一做法既给药企吃了“定心丸”，解决了此前临床采购量不确定导致企业生产积极性不高的问题，也极大程度地避免了以往临床急需的药品短期内价格快速上涨的不规范现象，为全国范围内临床急需药品断供涨价的问题上提供了先进经验。

多地探索易短缺和急抢救药集采

目前，已有多地对此展开探索。2021年，重

庆牵头河南、广西、海南等9省针对黄体酮注射液、注射用糜蛋白酶、甲硫酸新斯的明等21个药品展开为期两年的集采。4月27日，江苏省启动省级储备药品价格谈判，氯解磷定注射液、去乙酰毛花苷注射液、盐酸异丙嗪注射液、抗蝮蛇毒血清等18个短缺药品列入本次价格谈判名单。5月31日，河南省医保局发布十九省药品联盟采购公告，涉及24个拟采购品种，涉及国家短缺药监测名单。

“目前开展的九批十轮国家药品集采中，纳入了多个易短缺和急救用药，并通过‘一主双备’的供应模式，保障了此类特殊药品的市场供应和用药需求。”中国药科大学医药价格研究中心主任路云教授告诉人民日报健康客户端记者，经验显示，将易短缺和急救用药纳入集采范围，能够有效地

避免以往短缺涨价等问题。一方面，国采通过带量采购、以量换价的方式，明确药品采购量，有助于稳定企业预期，解决临床采购量不明确导致的企业生产积极性不高的问题；另一方面，针对易短缺和急救用药引入“一主双备”机制，强化供应保障，可以提高患者用药可及性。

“未来集采政策将围绕‘提高集采精细化管理水平’促进全流程提质增效，在着重提升集采前期报量、流通采购、临床使用环节的管理精细度的同时，持续拓宽药品集采的覆盖面，进一步丰富临床用药选。”路云表示，考虑到易短缺和急救用药的特殊性，相关部门还需加强对其原料药供应、季节性生产等方面的重视，进一步做好易短缺和急救用药的“保供稳价”工作。

（文章来源：人民日报健康客户端）

新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2023年版）发布

1月9日，国家卫健委办公厅印发《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2023年版）》，该版本指导原则在2022年版基础上进行了更新完善，新增了部分药物，更新了部分药物的适应证或合理用药要点。

为指导临床合理使用新型抗肿瘤药物，提高肿瘤治疗的合理用药水平，保障医疗质量和医疗安全，维护肿瘤患者健康权益，自2018年起，国家卫生健康委组织国家卫生健康委合理用药专家委员会定期制定发布《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则》。

本指导原则涉及的新型抗肿瘤药物是指小分子靶向药物和大分子单克隆抗体类药物等。

抗肿瘤药物的应用涉及临床多个学科，合理应用抗肿瘤药物是提高疗效、降低不良反应发生率以及合理利用卫生资源的关键。抗肿瘤药物临床应用需考虑药物可及性、患者治疗意愿、疾病预后和用药安全性等四大要素。

抗肿瘤药物临床应用是否合理，基于以下两方面：有无抗肿瘤药物应用指征；安全性、有效性、经济性及适宜性的综合考量。

一、病理组织学确诊后方可使用只有经组织或细胞学病理确诊、或特殊分子病理诊断成立的恶性肿瘤，才有指征使用抗肿瘤药物。

单纯依据患者的临床症状、体征和影像学结果得出临床诊断的肿瘤患者，没有抗肿瘤药物治疗的指征，经多学科会诊不适宜手术或活检的病例除外。但对于某些难以获取病理诊断的肿瘤，如妊娠滋养细胞肿瘤等，其确诊可参照国家相关指南或规范执行。

二、部分需靶点检测后方可使用

新型抗肿瘤药物的一个显著特征，是出现一批针对分子异常特征的药物——即分子靶向药物。

目前，根据是否需要做分子靶点检测，可以将常用的小分子靶向药物和大分子单克隆抗体类药物分为需要检测和无需检测分子靶点两大类。

（文章来源：医药云端工作室）

国家医保局： 加强医药集中带量采购中选产品供应保障工作

1月12日，国家医疗保障局办公室发布关于加强医药集中带量采购中选产品供应保障工作的通知。

国家医保局表示，药品、医用耗材集中带量采购（以下简称“集采”）工作开展以来，中选产品供应总体稳定，但受短期临床需求波动等影响，也出现个别品种临时性供应紧张问题。为压实中选企业履约责任，确保临床用药稳定，巩固集中带量采购改革成果，现就进一步做好中选药品和医用耗材供应保障工作通知如下：

一、及时组织签订采购协议。每批次集采落地执行前，各地医保部门应组织中选企业与医疗机构在规定时间内签订采购协议，压实合同履约责任。对中选后长期不签合同，导致医疗机构无法开展采购、影响临床使用的，应视情节取消相关企业中选资格或按规定给予医药价格和招采失信评级。

二、畅通医疗机构反馈问题渠道。各级医保部门要强化供需对接，建立医疗机构与中选企业线上沟通协调机制，畅通供应问题反馈收集渠道。鼓励医疗机构主动向医保部门书面反馈中选产品供应问题，经核实后，该医疗机构采购备供企业产品可直接视作采购中选产品，并享受医保资金结余留用政策；采购非中选产品的，相应的用量不计入集采执行情况考核范围。

三、积极协调应对短时间激增需求。指导医疗机构增强采购的前瞻性和计划性，充分考虑正常交货周期和季节性、流行性疾病导致临床需求变化的因素。流行性疾病发生时，确实出现集采品种短时间需求激增的，各地要督促中选企业优先供应主供地区，并充分挖掘备供企业以及本地区非主供、非备供中选企业供应潜力。出现需求大幅波动时，要指导医疗机构合理下单、不过度囤积，统筹做好医疗机构间调剂使用，加大疗效类似药品的供应，加强科学引导，不盲目指定具体品牌。督促配送企业履行配送责任，不囤积居奇，不违规倒货窜货，

确保短时间需求激增的品种正常配送。

四、做好中选产品供应情况监测。各省要依托省级医药集中采购平台，健全集采中选产品供应配送常态化监测机制，通过订单响应时间、发货时间、配送金额、配送数量等科学设置监测指标，定期评估每个中选产品供应配送情况。对医疗机构订单响应不及时、配送率明显偏低、医疗机构反馈供应问题集中的产品，要做到提前发现、主动预警，并通过提醒、约谈、告诫等方式督促相关企业限期整改。对整改不及时、不到位，或因供应问题受到负面计分达一定水平的企业，可按规定开展失信评级，情节严重的应按集采标书相关条款实施惩戒。

五、探索建立供应情况评价机制。鼓励各地积极探索建立集采中选企业供应情况评分管理机制，根据书面反馈供应配送问题的医疗机构数量、发生频率、持续时间等情形，同时结合采购平台统计的相关指标，对相关中选企业供应情况进行评分，并将评分结果用于信用评价、接续采购工作中。

六、加强供应情况评分结果运用。在集采协议期满接续采购中，要将供应情况评分结果实质性融入采购规则。对上一轮集采实际供应好、评分高的中选企业可在带量比例、供应地区选择、中选顺位等方面予以激励；对实际供应较差、评分低的中选企业应采取一定制约，直至取消其申报资格。采用综合评价方式开展接续的，供应指标得分应优先采用实际供应情况评分结果，并占供应得分的主要部分，摒弃单纯依据企业规模、产能等间接指标评分的做法。上一轮集采未中选的企业，可参考该企业其他中选产品供应情况予以评分。

各地医保部门要高度重视集采中选产品供应保障工作，切实担负起供应监测、督促整改、违约处置等工作责任，细化完善具体政策举措，确保群众持续享受集采改革成效。有关情况及时向国家医疗保障局报告。

（文章来源：国家医保局）

药师论坛

儿童超药品说明书应用抗癫痫药物的调查分析

刘晓玲, 段彦彦, 陶兴茹 等

超药品说明书用药 (off-label drug use, OLDU) 是指药品使用超出药品监督管理部门批准的药品说明书范围的用药行为。儿童作为特殊人群, 在各疾病领域均面临 OLDU, 尤其在神经系统疾病方面尤为突出。癫痫是儿童最常见的神经系统疾病之一, 首选的治疗手段是药物治疗。

相关研究显示, 儿科抗癫痫药物 OLDU 现象比较普遍, 相对不良反应风险也较高, 而癫痫患儿的长期预后与抗癫痫药物的合理使用密切相关。因此, 本研究对某院抗癫痫药物 OLDU 情况进行分析, 旨在为临床合理用药提供参考, 以期促进抗癫痫药物的合理使用。

1. 资料与方法

1.1 资料来源

通过该院电子审方信息系统抽取 2022 年 1 ~ 6 月诊断包含有“癫痫”字样的门诊处方, 对其中使用抗癫痫药物的患儿资料和处方医嘱进行分析, 统计患儿一般情况 (门诊号、处方号、性别、年龄、体重、诊断) 和用药情况 (药品名称、规格、剂量、给药频次、给药途径、处方量)。根据患儿年龄, 分为 5 个亚组: 婴儿组 (0 岁), 幼儿组 (1 ~ 2 岁), 学龄前组 (3 ~ 5 岁), 学龄期组 (6 ~ 11 岁), 青春期组 (12 ~ 18 岁)。

1.2 OLDU 判定标准

根据国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 批准的最新版药品说明书, 对每张处方的每条用药记录, 从适应症、年龄、给药剂量、给药频次、给药途径等方面逐项判断其与说明书的符合程度。对不相符者判定为 OLDU 医嘱, 记录 OLDU 类型。对同一条用药记录存在的多种 OLDU 类型均做记录。

2. 结果

2.1 患儿基本情况

纳入分析处方 5994 张, 含用药医嘱 7623 条, 平均每张处方含 1.27 条用药记录, 共涉及患儿 3314 例。其中, 男性 1944 例 (58.66%), 女性 1370 例 (41.34%); 就诊 2 次以上 1842 例, 复诊率 55.58%。就诊患儿年龄范围从 1 个月 25 天 ~ 18 岁, 其中婴儿组 178 张处方, 202 条医嘱 (106 例); 幼儿组 609 张处方, 718 条医嘱 (359 例); 学龄前组 1426 张处方, 1798 条医嘱 (807 例); 学龄期组 2878 张处方, 3727 条医嘱 (1583 例); 青春期组 903 张处方, 1178 条医嘱 (459 例)。涉及 15 种抗癫痫药物。

2.2 抗癫痫药物 OLDU 情况

7623 条用药医嘱中 1220 条 (16.00%) 存在 OLDU。OLDU 类型以超单药 / 添加 (52.70%) 和超给药年龄 (24.75%) 为主。15 种抗癫痫药物均存在 OLDU, 其中 OLDU 发生率排名前 3 位的药物依次是托吡酯胶囊 (60.00%)、左乙拉西坦口服溶液 (56.19%) 和硝西洋片 (50.00%)。

2.3 各年龄组 OLDU 情况

5994 张处方中, OLDU 处方数 1178 张, 占比 19.65%。各年龄组儿童 OLDU 用药发生率按从高到低排序依次是: 婴儿组 (64.04%)、幼儿组 (35.30%)、学龄前组 (24.75%)、学龄期组 (13.34%) 和青春期组 (12.40%)。各年龄组 OLDU 类型的分布特点: 婴儿组以超给药年龄 (64.91%) 为主, 其他年龄组均以超单药 / 添加为主。

3. 讨论

3.1 抗癫痫药物使用分析

抗癫痫药物按照研发时间分为第一代、第二代和第三代。第一代抗癫痫药物疗效确切、价格低廉, 但药动学复杂, 药物相互作用和不良反应较多, 目前该院丙戊酸、氯硝西洋等应用较为广泛。第二代抗癫痫药物相互作用和不良反应少, 耐受性和安全性较第一代好, 已成为各年龄人群癫痫患者的主流

用药。第三代抗癫痫药物在我国上市时间较短,该院品种为吡仑帕奈,应用尚不广泛。本研究显示,该院癫痫患者使用的三代抗癫痫药物的医嘱数分别为 2944、4463 条和 216 条,应用以第二代抗癫痫药物为主。

该院门诊癫痫患儿以单药治疗为主(72.45%),符合相关指南和共识推荐的基本治疗原则,即 70% 左右新诊断的癫痫患者可以通过服用单一抗癫痫药物控制发作。单药治疗无效时,可考虑联合用药,一般不建议超过 3 种。该院对于药物难治性癫痫患儿通常会采取联合用药方案,最多四联用药。对于这些患儿,应积极寻找病因;有结构性病因的患儿,可考虑外科干预,如外科无法干预,药物治疗应追求疗效和不良反应之间的最佳平衡。

3.2 OLDU 分析

该院门诊癫痫患儿年龄以 3 ~ 11 岁为主,年龄最小的 1 个月 25 天。抗癫痫药物 OLDU 发生率为 19.65%,多发生于婴幼儿人群,OLDU 形式主要是超单药/添加和超给药年龄,发生率分别为 54.07% 和 24.62%。传统抗癫痫药物(第一代抗癫痫药物)和新型抗癫痫药物的 OLDU 比率分别为 8.41% 和 20.81%,后者明显高于前者,OLDU 以托吡酯胶囊和左乙拉西坦口服溶液为主,这可能与新型抗癫痫药物上市审批制度严格、说明书更新滞后等因素有关。

3.3 超单药/添加用药分析

抗癫痫药物 OLDU 形式发生在硝西洋片、拉莫三嗪片和分散片、左乙拉西坦口服溶液、托吡酯片和胶囊这 6 种药物,超单药/添加用药发生率在 50% 及以上。硝西洋片说明书示“与抗癫痫药合用治疗癫痫”;拉莫三嗪片和分散片在 2 ~ 11 岁儿童为添加治疗;左乙拉西坦口服溶液适用于“1 月以上儿童癫痫患者的添加治疗”;托吡酯片和胶囊用于“成人及 2 ~ 16 岁儿童部分性癫痫发作的加用治疗”,因此以上药物单用即判断为超单药/添加用药。欧洲药品管理局(EMA)和美国食品药品监督管理局(FDA)已批准左乙拉西坦口服溶液用于 1 个月以上癫痫部分性发作患者的单药治疗。国际抗癫痫联盟(ILAE)2013 版指南更新了托吡酯和拉莫三嗪初始单药治疗新诊断的或未经治疗的儿童局灶性发作分别具有 C 级和 D 级证据,拉莫三嗪初始单药治疗新诊断的或未经治疗的儿

童失神发作具有 C 级证据。我国《临床诊疗指南—癫痫病分册》(2023 版)明确指出,对于失神发作、局灶性发作,拉莫三嗪可作为一线药物,托吡酯和左乙拉西坦是肌阵挛发作的一线药物。基于以上证据,对于拉莫三嗪、左乙拉西坦和托吡酯单药用于癫痫的治疗,具有一定的合理性。

3.4 超给药年龄用药分析

传统抗癫痫药物中除丙戊酸钠缓释片规定用于 6 岁以上儿童,其他药物说明书中通常没有严格的年龄限制,存在超给药年龄使用的抗癫痫药物基本上都是新型抗癫痫药物,这可能与传统抗癫痫药物上市时间长,而当时审批制度不如现在严格有关。目前,该院在用的有给药年龄限制的抗癫痫药物中,以奥卡西平口服混悬液超给药年龄用药发生率最高(97.03%)。因儿童临床试验开展困难,年龄越小的儿童其相关用药信息越匮乏,故而超给药年龄用药主要发生于婴幼儿时期,而该年龄阶段又是婴儿痉挛症、Dravet 综合征等难治性癫痫综合征高发期,有尝试使用新型抗癫痫药物的需求,不可避免出现超给药年龄用药。另外,新型抗癫痫药物相较传统抗癫痫药物不良反应小,如奥卡西平较卡马西平皮疹发生率低;左乙拉西坦和托吡酯对肝功能、血液系统几乎无影响;奥卡西平、左乙拉西坦和拉莫三嗪对患儿认知功能影响较小,因此新型抗癫痫药物在儿科使用更广泛,耐受性更好。

3.5 超用法用量分析

此次调查显示部分超用法用量使用为医生录入错误,如用药频次选紧急时(save our souls, SOS),用量单位毫克(mg)或毫升(ml)选成克(g)或升(L),这些操作失误理论上应避免,也提示医疗机构应加强处方前置干预,避免出现用药错误。另外,对于大部分药物剂量显著低于初始剂量的处方,通过查阅门诊病历系统得知患儿处于减停药期,该种用药行为判断为 OLDU,实属合理用药。

综上所述,该院门诊癫痫患儿处方存在超说明书用药,但大部分 OLDU 有证可循,并非医生盲目使用。本研究以 2022 年上半年门诊抗癫痫药物处方为研究对象,结果仅能反映该院 2022 年上半年门诊癫痫患儿超说明书使用抗癫痫药物的情况,不能代表其他地区、其他医疗机构儿科使用现状,未来还需全国各地医疗机构共同参与,提供儿科癫

痫患者超说明书使用抗癫痫药物的用药数据,以规范儿科抗癫痫药物超说明书用药行为,规范相关制度和管理,督促医生完善超说明书用药备案,做到“有证可循,无证创证”;医生在诊疗过程中

确需超说明书使用,应与患儿家属做好知情沟通,加强后续不良反应监测;药师应充分发挥自身业务水平,提高审方能力,做好癫痫患儿的慢病管理药学服务,促进临床合理用药。

(参考文献及表格均已省略,文章来源中国合理用药探索,2023,20(11):49-54.)

儿童导管相关偶发分枝杆菌血流感染的药学实践 1 例

吴光华, 闫聪聪, 邢亚兵

非结核分枝杆菌(nontuberculous Mycobacteria, NTM)指除结核分枝杆菌复合群、麻风分枝杆菌外的其他分枝杆菌菌种,在自然环境中普遍存在,是一种条件致病菌。近年来,NTM病发病率显著上升,可引发肺、颈部淋巴结、皮肤等的感染。偶发分枝杆菌属于第IV组快速生长型分枝杆菌(rapidly growing Mycobacteria, RGM)。目前,偶发分枝杆菌累及全身各部位的病例并不少见,但在儿童中引起导管相关血流感染的相关报道较罕见。现通过报道1例药师参与的儿童偶发分枝杆菌导管相关血流感染的病例,对抗感染方案及相关文献进行分析。

1. 病例资料

患儿,男,12岁,体质量68.5kg。因“发热3d,三系减低2d”,于2020年11月30日就诊于郑州大学附属儿童医院(以下简称“我院”)血液肿瘤科。入院后经骨髓穿刺及免疫分型确诊为“急性早幼粒白血病(promyelocytic leukemia, PML)”,PML/维A酸受体(retinoic acid receptor, RAR) α 融合基因阳性,给予全反式维A酸联合亚砷酸诱导化疗,化疗前经外周置入中心静脉导管,治疗D29复查骨髓细胞形态提示骨髓完全缓解。因PML/RAR α 融合基因未缓解,于2021年1月13日进入巩固治疗,D28评估PML/RAR α 融合基因转阴,之后开始维持治疗,巩固治疗和维持治疗方案均同诱导治疗。2021年4月20日,患儿化疗结束后出现低热,体温最高37.8 $^{\circ}$ C,可自行降至正常,无特殊不适,医生建议复查炎症指标,家属要

求出院。

出院后D2,患儿再次发热,最高达38.5 $^{\circ}$ C,自行口服柴胡口服液,症状无明显缓解,就诊于当地医院,给予阿莫西林抗感染治疗,仍反复发热,2021年4月25日入住我院血液肿瘤科。体格检查:体温38.0 $^{\circ}$ C,心率110次/min,呼吸26次/min,血压108/70mmHg;神清,精神反应可,全身浅表未触及肿大淋巴结;咽充血,双侧扁桃体I度肿大,无脓点及疱疹;双肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音;心血管、腹部及神经系统检查无异常。实验室检查:白细胞计数 $2.64 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞计数 $1.28 \times 10^9/L$ 、血红蛋白136g/L、血小板计数 $187 \times 10^9/L$ 、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)22.25mg/L;脑脊液检查未见异常;呼吸道病原学及肺炎支原体均为阴性;降钙素原0.33ng/ml。入院诊断:PML、呼吸道感染。

2. 诊疗经过

患儿入院后,经验性给予头孢他啶抗感染治疗,用药前送检外周血和中心静脉血培养。治疗4D后CRP降至10.96mg/L,但体温仍波动于37.1~38.2 $^{\circ}$ C。4月29日、4月30日,中心静脉血和外周血培养先后回报为偶发分枝杆菌。

医生请临床药师会诊,根据患儿病情及培养结果药师考虑为偶发分枝杆菌引起的导管相关血流感染。因本院微生物实验室暂未开展相关药敏试验,外送至其他医院但结果未出。药师查阅相关文献,与医生讨论后,制定初始治疗方案为亚胺培南

/西司他丁钠(每次1.0g,每12h1次,静脉滴注)联合阿米卡星(每次0.4g,每12h1次,静脉滴注),后续可根据药敏试验结果调整治疗方案,同时建议拔除中心静脉置管。

医生采纳药师建议,于4月30日更换治疗方案并拔除中心静脉置管,同时送检导管尖端进行细菌培养,5D后导管尖端回报亦为偶发分枝杆菌。更换治疗方案2D后,患儿未再发热,CRP降至正常,之后3次血培养均为阴性。5月7日,药敏试验结果显示所选药物敏感,故未调整方案。5月17日,患儿化疗结束且病情稳定,再次请临床药师会诊协助制定口服序贯方案,药师建议给予利奈唑胺(每次600mg,一日2次,口服)联合环丙沙星(每次0.5g,一日2次,口服)。5月18日,患儿出院,院外继续口服药物治疗1周。患儿后续化疗期间均未再次感染偶发分枝杆菌。

3. 讨论

3.1 RGM 导管相关血流感染诊断及临床特点

根据美国传染病协会诊断标准,该患儿确诊导管相关血流感染,依据如下:①除血管内导管外,无其他明确感染灶。②发热症状。③中心静脉血和外周血细菌培养结果一致,且前者血培养报阳时间较后者早至少2h以上。④导管尖端和外周血培养为同一菌株。

RGM导管相关血流感染临床表现缺乏特异性,毒力和侵袭力相对较弱,临床病死率低,但心脏植入装置或瓣膜感染引发RGM血流感染死亡率可高达25%。中性粒细胞减少、人类免疫缺陷病毒感染、肿瘤、留置导管及抗菌药物暴露史等均是RGM血流感染的高危因素,本例患儿同时具备多项高危因素。虽然RGM在环境中分布广泛,检出时应区分定植或感染,但一旦检出RGM,临床通常应认为是致病菌。

3.2 偶发分枝杆菌导管相关血流感染的治疗

目前,尚缺乏RGM导管相关血流感染诊疗指南,移除导管是公认的治疗措施之一。RGM易形成生物膜,移除导管有助于减少细菌负荷,改善预后。研究显示,移除导管的患儿治疗后复发率明显低于未移除者。然而,亦有文献报道患者在仅移除导管后临床症状好转,但病例数较少且多为免疫正

常者,故不具备参考性。考虑本例患儿合并肿瘤且入院期间需再次行化疗,药师建议移除导管后给予抗感染治疗。

偶发分枝杆菌是对抗菌药物敏感性最高的RGM,但不同于其他RGM,阿奇霉素对其抗菌活性较弱。《非结核分枝杆菌病诊断与治疗指南》指出,对于偶发分枝杆菌感染,推荐用药包括阿米卡星、克拉霉素、亚胺培南/西司他丁、替加环素、利奈唑胺、四环素类、喹诺酮类和复方磺胺甲噁唑等。药师查阅文献后发现,不同研究中上述药物敏感性存在一定差异,但总体以阿米卡星敏感性最高(近100%),复方磺胺甲噁唑敏感性最低(0%~18%)。该患儿规律口服复方磺胺甲噁唑预防耶氏肺孢子菌感染,提示偶发分枝杆菌可能已对该药耐药。值得注意的是,偶发分枝杆菌体外可能对克拉霉素敏感,但在临床选用时仍需谨慎。研究显示,偶发分枝杆菌可能携带大环内酯类耐药基因(红霉素核糖体甲基化酶39基因),该耐药基因可导致初始体外敏感,进而在治疗期间出现耐药。

本例患儿此次入院给予了全反式维A酸和亚砷酸联合化疗,在制定治疗方案时应考虑药物间相互作用。相关研究及数据库显示,全反式维A酸应避免与四环素类、替加环素联用,因上述药物均可引发假性脑瘤;亚砷酸常见不良反应为心脏毒性,若与克拉霉素、喹诺酮类合用可能致QT间期延长。RGM单药治疗易产生耐药,对其引起的血流感染,推荐首选以阿米卡星为基础的联合治疗。综合考虑,药师建议选用阿米卡星联合亚胺培南/西司他丁或利奈唑胺静脉滴注,又比较两种方案日均费用后,医生选用阿米卡星联合亚胺培南/西司他丁。患儿调整治疗方案3D后血培养转阴,这与文献报道的转阴时间一致。

制定口服方案时,可供选择的药物有利奈唑胺、喹诺酮类,虽然此时已停用亚砷酸,但因其半衰期为10~14h,故与喹诺酮类合用时仍需注意可能存在的相互作用。研究显示,左氧氟沙星、环丙沙星致QT间期延长、心律失常的发生风险最低,故药师建议选用利奈唑胺和环丙沙星。

关于疗程,既往文献中并无统一标准。有学者建议对无并发症血流感染者,在移除导管后应给予4~8周联合治疗,若症状稳定,血培养转阴后可

考虑调整为口服序贯治疗。然而，也有患者移除导管后给予 7d 或更短疗程治疗后临床好转的案例。本例患儿总疗程约为 3 周，提示对 RGM 导管相关血流感染可尝试短疗程。

3.3 药学监护

作为临床药师，协助医生制定治疗方案后，不仅需关注疗效，还应关注用药期间可能发生的不良反应。亚胺培南/西司他丁可引起多系统不良反应，应重点关注其神经毒性。阿米卡星最常见的不良反应为耳毒性、肾毒性，监测血药浓度可保证有效性并避免毒性。因本院未开展相关血药浓度监测，故建议医生定期监测血尿素氮、血肌酐水平，同时嘱家属关注患儿是否出现少尿或听力异常等。本例患儿血尿素氮、血肌酐水平均处于正常范围，肾功能未见明显异常，治疗期间未出现神经毒性症状和听力异常。

患儿出院时，临床药师对家属及患儿进行用药宣教，环丙沙星和利奈唑胺的吸收受食物影响不大，饭前或饭后服用均可。环丙沙星不应与乳制品或含钙、铁、锌制剂同服，以免影响吸收，因其可引起光敏反应，用药期间亦避免患儿过度暴露于日光。

综上，对于留置导管的肿瘤患儿，若在化疗期间出现发热，应警惕 RGM 导管相关血流感染的可能。一旦血中检出 RGM，应拔除导管并启动抗感染治疗，有条件者应行药敏试验。RGM 血流感染无相关指南和共识借鉴，临床药师应充分发挥药学特长、查阅相关文献并结合患儿用药史，协助医生制定治疗方案。NTM 的治疗往往需联合用药，可能增加不良反应的发生风险，故临床药师应进行全程药学监护，评估疗效，监测不良反应，保障用药安全。

（参考文献及表格均已省略，全文摘自：世界临床药物，2023，44（11））

基于不同指标评价儿童抗菌药物使用情况

裴保方，李燕，邢亚兵 等

抗菌药物滥用导致细菌耐药性问题日益严重，细菌耐药已经成为全球公共卫生问题。儿童疾病以感染性疾病居多，儿童是使用抗菌药物最多的群体，因此抗菌药物合理使用对细菌耐药的影响至关重要。目前，卫生行政部门多以抗菌药物使用率和使用强度等指标来评价医疗机构抗菌药物使用情况，尤其是住院患者抗菌药物使用强度，已纳入国家三级公立医院绩效考核指标。药物使用强度（defined daily dose, DDD）是用于主要治疗目的的成人的药物平均日剂量，是世界卫生组织（WHO）推荐用于药物利用研究的重要指标。但由于儿科学科处于不断发育过程中，年龄跨度大，儿童用药剂量因年龄和体质量不同，DDD 并不适用于儿童。为此，笔者回顾性调查了郑州大学附属儿童医院 2022 年 4—9 月出院病历，汇总分析患儿抗菌药物

使用情况，探讨抗菌药物用药适应证、治疗天数和处方日剂量等指标在儿童抗菌药物使用评价中的应用，以为临床合理用药评价提供参考。

1. 资料与方法

1.1 资料来源

抽取郑州大学附属儿童医院（下称“我院”）2022 年 4—9 月每月 16 ~ 20 日出院的所有患儿病历，共计 5984 份。本研究经我院伦理委员会批准，免除患者知情同意。

1.2 数据收集

采用回顾性分析方法，通过医院信息管理系统调取病历资料，使用 Excel 统计汇总以下数据：（1）患儿基本信息：性别、年龄、临床诊断、科室、住院时间等；（2）在院期间抗菌药物使用情况：药品名称、用法用量、用药天数、用药时长及用药适

印证。抗菌药物类别根据 WHO 解剖治疗化学分类代码进行分类 (WHO-ATC 系统)。

1.3 概念界定

治疗天数 (days of therapy, DOT): 某种药物治疗的天数, 以“每百人天治疗天数 (DOT/100 PD)”表示, $\text{DOT}/100 \text{ PD} = \text{药物治疗总天数} / \text{所有患者住院总天数} \times 100$; 治疗时长 (length of therapy, LOT): 患者住院期间接受药物治疗的天数, 以“每百人天治疗时长 (LOT/100 PD)”表示, $\text{LOT}/100 \text{ PD} = \text{药物治疗总时长} / \text{所有患者住院总天数} \times 100$; 处方日剂量 (prescribed daily dose, PDD): 一种药物每日处方总用量。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析, 计数资料以构成比 (%) 表示, 率的比较采用 χ^2 检验, 非正态分布数据采用中位数 (四分位距, IQR) 表示, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2. 结果

2.1 抗菌药物使用率

共调取出院病历 5984 份, 男 3621 人、女 2363 人。其中, 住院时间 $\leq 7\text{D}$ 患儿 4800 人, 占 80.21%, 使用抗菌药物患儿 2471 人, 抗菌药物使用率为 41.29%。在不同年龄、科室和住院时间方面, 抗菌药物使用率差异均存在统计学意义 ($P < 0.01$), 年龄越小, 抗菌药物使用率越高, 0 ~ 28d 患儿最高, 为 81.37%; 随着住院时间延长, 抗菌药物使用率明显上升, 住院时间超过 30d 患儿达到 92.43%; ICU 高于普通病房, 为 70.08%。

2.2 抗菌药物用药适应证

2471 份病例中, 共使用抗菌药物 3060 种, 人均 1.24 种, 用药适应证主要是治疗社区获得性感染 (2 119/3 060, 69.25%), 其次为围手术期预防 (642/3 060, 20.98%), 治疗医院获得性感染排第 3 位 (197/3 060, 6.44%), 最后是内科预防 (102/3 060, 3.33%)。使用频次排名前 2 位的抗菌药物是第三代头孢菌素 (1 309/3 060, 42.78%)、第二代头孢菌素 (475/3 060, 15.52%) 和第一代头孢菌素 (335/3 060, 10.95%)。不同类别抗菌药物临床用药适应证有较大差别, 97.61% (327/335) 的第一代头孢菌素和 46.32% (220/475) 的第二代

头孢菌素用于手术预防; 磺胺类和甲氧苄啶 (41/45, 91.11%) 和三唑类抗真菌药物 (44/96, 45.83%) 主要用于内科预防; 大环内酯类药物 (176/187, 94.16%)、青霉素类复方制剂 (47/53, 88.68%) 和第三代头孢菌素 (1 119/1 309, 85.49%) 的主要用于社区获得性感染, 而在治疗医院获得性感染方面, 碳青霉烯类抗菌药物占主导地位 (31/148, 20.95%)。

2.3 抗菌药物治疗天数与治疗时长

2 471 例患者抗菌药物治疗总天数为 17 589 d, DOT/100 PD 和 LOT/100 PD 分别为 48.16 DOTs 和 40.87 LOTs, DOT/LOT 比率为 1.18。DOT/100 PD 和 LOT/100 PD 在不同年龄、科室和住院时间之间差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 0 ~ 28d 患儿 DOT/100 PD 显著高于其他年龄段, ICU 显著高于普通病房, 住院时间越长, DOT/100 PD 越高。新生儿 DOT/LOT 比率达到 1.41, 提示联合用药比例更高。

2.4 处方日剂量

抗菌药物处方日剂量随着年龄增长而增加, > 10 岁组与 0 ~ 28d 组 PDD 中位数比率因抗菌药物差异略有不同, 最高为阿奇霉素 (静脉) 的 12, 最低为头孢呋辛 (静脉) 的 6.82。仅有 > 10 岁组儿童 PDD 中位数达到或接近 DDD, 其中, 头孢噻肟、头孢曲松 PDD 中位数等于 DDD, 头孢他啶、头孢呋辛 (静脉)、阿奇霉素 (静脉)、美罗培南 PDD 中位数低于 DDD, 而头孢哌酮舒巴坦 PDD 中位数超过 DDD。

3. 讨论

本研究中, 儿童抗菌药物使用率为 41.29%, 符合国家卫健委对儿童专科医院住院抗菌药物使用率不超过 60% 的要求。对比国内其他研究, 低于 2018 年深圳市儿童医院张交生等进行的多中心研究结果 (67.76%), 及 2020 年安徽省儿童医院蔡和平等报道的研究结果 (54.59%); 与国外研究结果相比, 高于欧洲儿童抗生素耐药与用药项目 (ARPEC) 中研究报道的 36.7%, 但低于南非多中心研究报道的 49.7%。新生儿抗菌药物使用率高达 81.37%, 与蒋思远等、Versporten 等研究基本一致, 其结果显示新生儿抗菌药物使用率均在 80% 以上,

这可能跟新生儿本身免疫系统发育不完善,免疫功能不足有关,新生儿对多种病原菌高度易感,尤其是细菌,胎龄越小、日龄越小,越容易发生感染,常常引起肺炎、败血症、脑膜炎等。

本研究结果显示,使用频次排名前3位的分别为第三代头孢菌素、第二代头孢菌素和第一代头孢菌素,其中第三代头孢菌素主要用于社区获得性感染,这与儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019版)推荐一致,其推荐经验性治疗可首选第三代头孢菌素头孢曲松或头孢噻肟;而第一代头孢菌素、第二代头孢菌素主要用于围手术期预防用药,符合抗菌药物临床应用指导原则要求,胸心外科、骨科及神经外科等清洁手术围手术期预防用药推荐第一代或第二代头孢菌素;磺胺甲氧苄啶和三唑类抗真菌药物主要用于预防卡氏肺囊虫感染和念珠菌、曲霉菌及毛霉菌等真菌感染。研究表明,极早产新生儿、患有血液肿瘤病和接受造血干细胞移植的患儿、实体器官移植患儿、长期住院及重症病房监护患儿,以及HIV感染或接受长期免疫抑制治疗的儿童,发生侵袭性真菌感染的风险很高,应考虑抗真菌药物预防与治疗,而接受同种异体造血干细胞移植以及白血病治疗的儿童患者需要常规预防卡氏肺囊虫肺炎。非典型病原体如支原体、衣原体是儿童社区感染的重要病原体,本研究也提示94.16%的大环内酯类抗菌药物用于治疗社区获得性感染。抗菌药物用药适应证分析结果,为从宏观角度评价医疗机构抗菌药物使用合理性提供了依据。

目前国内通常以抗菌药物使用率和使用强度来评价抗菌药物使用情况,然而,抗菌药物使用强度由于其定义为成人推荐日剂量,儿童剂量比成人剂量小得多,不能客观反映儿童抗菌药物使用情况,国外一般不推荐DDD用于儿童。探讨可普遍应用于所年龄组有儿童的评价指标,一直是药物利用研究者追求的目标,Silva等研究利用DOT和LOT等指标来评价儿童抗菌药物使用干预效果,显示DOT和LOT用于儿童抗菌药物数据收集和评价是非常有效的。本研究中,DOT/100PD和LOT/100PD分别为48.16 DOTs和40.87 LOTs,显著高于意大利某三级儿童医院的30.5 DOTs和19.1

LOTs;在不同的年龄、科室和住院时间方面差异均具有统计学意义($P<0.05$),其中新生儿显著高于其他年龄段、ICU显著高于普通病房,住院时间越长的DOT/100PD越高;此外,新生儿DOT/LOT比率达到1.41,可能与新生儿人群抗菌药物联合使用比例高有关。

DOT和LOT的计算不受患者实际用量影响,而PDD是代表抗菌药物在治疗中的实际用量〔19〕,儿童PDD随着年龄增长而增加。本研究显示,只有>10岁组儿童PDD中位数达到或接近DDD,>10岁组与0~28D组PDD中位数比率因抗菌药物不同略有差异,最高为阿奇霉素(12),最低为头孢呋辛(6.82)。考虑到儿童体质量低于成人标准体质量(70 kg),正常情况下,PDD应低于DDD,而如果超过了DDD,比如10岁以上儿童头孢哌酮舒巴坦PDD超过了DDD,提示可能在治疗严重腹腔感染或血流感染时,临床医生倾向于选择更高剂量的用药方案。对于儿童患者,可以采用以年龄或体质量来计算PDD,有研究结果显示,2项指标间差异无统计学意义,且年龄字段数据更容易获取,因此按年龄进行分层PDD是评价儿童抗菌药物消耗量的最实用的方法之一。本研究统计了不同年龄分层抗菌药物PDD中位数,此数值可作为本年龄段的PDD,再根据抗菌药物实际用量来计算抗菌药物消耗情况,以更客观地对比不同年龄构成的科室之间抗菌药物使用情况。

随着医院信息化系统不断完善,信息系统比较容易获取抗菌药物用药适应证、DOT、LOT和PDD等数据,除通常使用的抗菌药物使用率评价指标之外,这些指标也可用于儿童抗菌药物使用评价。但本研究为单中心回顾性研究,样本量小,数据可能存在偏倚,后期尚需要开展多中心、大样本、长时间跨度的研究,来验证评价指标的可靠性,以便进一步完善儿童抗菌药物使用评价体系。本一致,其结果显示新生儿抗菌药物使用率均在80%以上,这可能跟新生儿本身免疫系统发育不完善,免疫功能不足有关,新生儿对多种病原菌高度易感,尤其是细菌,胎龄越小、日龄越小,越容易发生感染,常常引起肺炎、败血症、脑膜炎等。

(参考文献及表格均已省略,全文摘自:中国医院药学杂志网络首发,2023.11)

治疗药物监测

治疗药物监测工作规范专家共识（2019版）

为指导和规范医疗机构和医疗咨询机构开展治疗药物监测（therapeutic drug monitoring, TDM）工作，以保证TDM的科学性、伦理性、合法性，使患者最大程度获益，从专业技术角度组织全国范围的TDM、药事管理、循证药学以及医学专家，就相关问题加以学术讨论，历经5年余就TDM工作规范达成共识。

1. TDM 概念

（1）TDM是研究个体化药物治疗机制、技术、方法和临床标准，并将研究结果转化应用于临床治疗以达到最大化合理用药的药学临床学科。通过测定患者体内的药物暴露、药理标志物或药效指标，利用定量药理模型，以药物治疗窗为基准，制订适合患者的个体化给药方案。其核心是个体化药物治疗。

（2）TDM工作内容包括药物（及其代谢物、药理标志物）分析、定量计算、临床干预三部分。

（3）TDM基础主要涉及药理学、药剂学、药物分析学、生物化学与分子生物学、流行病学与卫生统计学等多t3-级学科。

（4）患者存在个体差异、药物治疗窗窄、药物毒性反应难以判断、药物暴露受多种因素影响是开展TDM的主要临床指征。

（5）TDM的临床意义在于能够优化药物治疗方案，提高药物疗效、降低毒副作用，同时通过合理用药最大化应该能节省药物治疗费用。

2. TDM 理论及方法

（1）药物治疗的基本要素是基于患者及其疾病的药品选择和药品定量，因此，患者、药物、效果的关系问题是TDM研究的主要目标。

（2）药物代谢动力学（简称药动学）是研究药物在机体内吸收、分布、代谢、排泄处置过程的

学科，是药理学的主要内容，药时曲线是其主要表现标志。

（3）药物效应动力学（简称药效学）是研究药物随暴露量变化在机体内产生药理效应定量变化的学科，是药理学的主要内容，量效曲线是其主要表现指征。

（4）定量药理学是基于生理学、药理学和治疗学，研究药物和疗效之间数学关系的药理学分支学科，常以建立模型来描述和量化药物在体内的处置和产生药效的过程。

（5）循证药学是指运用循证医学的理念和方法解决药学各领域实践和研究中的问题，是流行病学的主要内容和药学边缘学科，TDM将其用于方法、标准和效益评价等，并获得最佳证据。

（6）药物分析学是研究药物化合物定性、定量测定方法及其应用技术和质量标准的药学学科，为TDM分析体内药物（包括代谢物）及药理效应标志物暴露提供理论和方法。

（7）分子生物学是研究核酸和蛋白质等生物大分子结构及其在遗传信息传递和细胞信号转导中作用的学科，是TDM考虑遗传因素影响的重要理论和方法工具。

（8）其他学科，如生物信息学、药物经济学、药物治疗学、中药学等，都对TDM具有基础支撑作用。

3. TDM 技术

（1）药物暴露是TDM基础指标，是优化药物治疗方案的物质基础。血药浓度、生物标志物、药物基因等，在明确定量药理学关系的基础上，才能作为个体化用药参考指标。

（2）测定生物样本中药物浓度（血药浓度、尿药浓度、其他组织液或匀浆药物浓度）的分析技术主要有光谱分析、色谱分析、液相色谱、质谱联

用技术、免疫学检测技术等技术方法，从药物专属性上推荐采用液相色谱、质谱联用技术和高效液相色谱技术。

(3) 测定药物功能蛋白质(酶)推荐使用免疫学技术、凝胶色谱技术和液相色谱、质谱联用技术等分析技术。

(4) 检测药物相关基因推荐使用荧光定量聚合酶链式反应、荧光原位杂交、基因芯片、基因测序技术以及飞行时间质谱技术。

(5) TDM 新的分析技术和方法在临床应用，要通过专业组织和机构专家的可行性评估，提倡建立技术、风险评价等级指标。

(6) 从事 TDM 的实验室需符合临床实验室建设规范要求，具有临床实验室生物安全防护设施、设备和防护用品。

4. TDM 临床干预

(1) TDM 临床干预的基本条件包含：合格的技术，专业的药师，符合监测指征的患者，合理的药物治疗优化方案。

(2) 制定医院特色、具体的 TDM 指征，要符合安全、有效、经济的临床药物治疗原则，符合药物个体化治疗为核心的 TDM 目标。

(3) 开展临床干预应建立由医学、药学、护理、信息等多学科共同参与的临床路径。

(4) 样本测定应建立 TDM 实验室及技术人员的系列标准操作规程(standard operation procedure, SOP)，SOP 应符合行业相关标准。

(5) 定量计算应建立测定数据收集、分析和管理的 SOP。

(6) 建立 TDM 药师报告和临床干预的 SOP，建立临床药师应用 TDM 进行药学服务的临床路径。

(7) TDM 工作指导文件(如 SOP、临床路径、指南等)，应由 TDM 专业部门和药学技术人员制定，通过医、药、护、管专家评价，报药事管理与药物治疗学委员会批准后方可执行。

5. TDM 质量控制

(1) TDM 方法应涵盖药物体内分析技术、质量控制标准、临床干预方案三部分。

(2) 药物体内分析技术应包括专属性(特异性)、灵敏度、准确度、重现性和稳定性等指标考察。

(3) TDM 质量控制标准至少应含有：分析测定方法的室内、室间质控指标，专业人员上岗资格认定，TDM 相关 SOP 和临床路径。

(4) TDM 实验室应设有专门质量控制负责人和/或质控员，参加 TDM 专业组织或政府授权相关质量管理机构的质评活动，并达到要求。

(5) 开展 TDM 应制定相关技术指导文件、质量控制方案和临床干预指南(或临床路径)。

(6) 质量控制文件应由岗位技术人员起草、TDM 负责人审核批准、药事管理与药物治疗学委员会通过，方可在 TDM 工作开展中实施。

6. TDM 方法评价

(1) TDM 方法评价方式为组织专家鉴定、医学伦理委员会审核，其目的是保证方法的科学、有效，符合伦理道德要求。

(2) TDM 方法从治疗作用、学科发展、成本控制方面考虑，要有临床必要性。

(3) TDM 方法从技术操作、医/药/护/患遵从、经济成本承受诸方面考虑，要有可行性。

(4) TDM 涉及临床医师、护士和临床药师的工作，应考虑他/她们对方法的意见和评价。

(5) TDM 方法应随着学科发展和工作实践验证，通过规范的程序持续完善或修订。

7. TDM 开展的法理依据

(1) 国家法律及药政法规是指导 TDM 工作的上位法理依据，应在其许可范围内制定适应的 TDM 规章制度。

(2) 经国家及地方政府部门和行政机构依法批准的药品、试剂及仪器设备等产品说明书，是开展 TDM 的依据之一。

(3) 我国教育部门组织编制的统一专业教材或认可的教学工具书，可作为开展 TDM 的依据。

(4) 国家一级学术或行业团体、全国二级专业学术组织依照国家法规制定并发布的团体标准，可以作为开展 TDM 的依据和遵循标准。

(5) 国际卫生组织、发达国家卫生/药品监

督管理部门发布的政策法规及指导性文件，及其批准的相关产品说明书，可以作为国内依据空白的补充用于指导必要的 TDM 工作开展。

(6) 国内外专业学术组织和行业团体制定的专业指南、专家共识，可以作为国内依据缺乏时的有益补充，用于 TDM 开展指导。

(7) 学术论文、文献资料及专家组建议，对于缺乏有效治疗办法、患者生命受到已知威胁时，在患者或其监护人充分知情情况下，可以作为 TDM 依据。

8. TDM 药事管理

(1) TDM 作为医疗活动中药物治疗的重要药事内容，必须纳入医疗机构药事管理与医疗质量控制体系中。

(2) TDM 的药事管理基本内容包括：资格认定，项目审批，质量控制。

(3) 开展 TDM 必须按照医院药事管理与药物治疗学委员会规定程序进行申报，申报资料包含 TDM 方法学评价、质量控制方案、临床指南和路径等，批准后方可实施。

(4) 基于个体化数据分析解读的药物治疗个体化方案优化是 TDM 的必要环节，TDM 报告的临床干预效果应作为 TDM 质量持续改进指标纳入药

事管理考评。

(5) 开展 TDM 实践中，推荐开展相应的经济学评价，结果上报药事管理与药物治疗学委员会。

(6) 在开展 TDM 实践中，倡导从临床医护、患者和医务管理多角度，开展社会药学评价。

(7) 建议现阶段 TDM 工作应编制年度报告，作为专业工作持续质量改进的自觉监督。

9. 附则

(1) TDM 工作规范为指导药物个体化治疗工作开展的专业管理指南文件，根据编定时程分专家共识、快速指南和标准指南三个阶段。

(2) 该版规范制定起始于 2014 年 5 月，经历数场学术研讨、内容修订，2019 年 4—5 月采用德尔非法进行了两轮专家咨询，2019 年 7 月修订完成，拟定 2019 年 8 月发布。

(3) 文件发布后将由研究小组后续编订《医院治疗药物监测规范制定解读》，在指南完成发布前拟对共识每年进行集中修订。

(4) 致谢中日友好医院药学部 TDM 科、北京卫新医药技术发展中心 TDM 办公室全体人员；致谢中国药理学会张永祥理事长、杜冠华副理事长、张永鹤秘书长、穆鑫博士以及药理学会办公室全体人员。

(参考文献及表格均已省略，文章来源：中国医院用药评价与分析，2019，19(8):897-898)

治疗药物监测 (TDM) 结果解读专家共识

中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会、中国药学会医院药专业委员会、中国药学会循证药专业委员会、中国药师协会治疗药物监测药师分会、中国药师协会居家药学服务药师分会、《治疗药物监测 (TDM) 结果解读专家共识》编写组

治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 是指 TDM 是指通过测定患者体内的药物暴露、药理标志物或药效指标，利用定量药理模型，

以药物治疗窗为基准，制订适合患者的个体化给药方案。其核心是个体化药物治疗。TDM 工作内容主要包括药物 (及其活性代谢物暴露、药理标志物、药效学指标) 检测、定量计算、临床干预三部分。在临床实践中，TDM 结果解读是指解读人员结合患者个体情况 (包括人口学数据、生理病理特征、临床特殊诊疗操作、用药情况、依从性、遗传学信息、生活及饮食习惯等)，分析与解读检测结

果，实施定量计算，为临床干预提供建议，最终实现临床个体化用药。

TDM 的实施不仅提供检测数据结果，更重要的是通过科学解读检测数据以提出合理的药物治疗建议，保障患者用药安全、有效、经济和适宜。目前，由于 TDM 结果解读尚缺乏科学统一的规则，导致解读主体和权责不明确、解读流程不规范、解读内容不统一，甚至部分医疗机构没有对 TDM 报告进行必要的解读。为推动医疗机构开展 TDM 结果解读工作，最大程度保障结果解读的专业性和规范性，中国药理学治疗药物监测研究专业委员会牵头，联合中国药学会医院药专业委员会、中国药学会循证药专业委员会、中国药师协会治疗药物监测药师分会、中国药师协会居家药学服务药师分会组织全国范围内的 TDM、临床药学、药事管理、循证药学与医学专家，制定本共识。

一、适用对象

主要为临床医师、护师等临床实践者。

二、解读主体及资质

建议药师作为解读工作的主体。

解读人员应具备 TDM 结果解读相关知识，如 TDM 基本原理和方法、药代动力学、定量药理学、药物分析、病理生理学、遗传药理学以及临床诊断学、临床药物治疗学、统计学等，熟悉相关检验检查结果，同时应接受相关专业的持续培训。此外，解读人员还应满足以下至少一个条件：

（一）取得临床药师岗位培训证书；

（二）具有临床药学工作经验 2 年以上且具备中级及以上专业技术职称。

三、解读原则

（一）基于患者生理病理、遗传、环境等因素，个体化解读检测结果。

（二）体现解读工作的专业性、规范性、及时性和临床适用性。

四、建议重点解读的情况

为兼顾专业性与时效性，解读人员应综合多方因素判断哪些监测需重点解读，建议重点解读情形

如：

（一）检测结果不在目标治疗范围内，且出现或很可能出现临床疗效不佳或不良反应时；

（二）检测结果在目标治疗范围内，但临床疗效不佳或出现不良反应时；

（三）需要通过遗传标志物检测来指导临床用药时；

（四）其他情况，如临床实践者提出解读需求时。

五、解读流程与报告内容

TDM 结果解读基本流程包括患者信息重整、监测结果分析、提出推荐意见、出具解读报告等过程。

（一）患者信息重整

解读前应对患者信息进行整理，整理内容主要包括患者基本信息、监测目的、待测物、检测结果、现有治疗方案、临床特殊诊疗操作、患者依从性评估、临床疗效与安全性评估、其他情况（如合并用药、肝肾功能、生活饮食特征）等。患者信息可通过查询病历系统、患者问询等途径获取。

（二）监测结果分析

解读人员应首先排除因给药方式及时间不适宜、采样方式及时间不适宜、样品保存与转运不当、实验室检测等因素导致的检测结果异常后，利用药代动力学、药效学、临床药物治疗学、遗传药理学等知识，结合不同的检测方法，综合分析产生该结果的原因；同时评估该结果对药物治疗效果、安全性及用药依从性等方面的影响。

监测结果分析应包括但不限于：

1. 阐述监测指征与监测目的：应根据最新指南、共识或药品说明书等并结合患者的临床诊断、临床指征、用药情况及不良反应等情况，阐述监测指征与目的。

2. 分析原因：结合患者的现有治疗方案、合并用药、依从性、肝肾功能、饮食、遗传学特征等，综合分析可能导致该结果的原因。

3. 结果评价：结合监测目的，监测结果、原因分析等评价患者用药安全性、有效性或依从性等情

况。当出现疑难病例时，建议根据需要组织相关专业的临床医师等治疗团队进行多学科讨论。

（三）提出推荐意见

解读人员应依据监测结果分析提出推荐意见，为临床医师确定药物治疗方案、药师实施药物管理及患者自我管理提供参考。

推荐意见应包括但不限于：

1. 临床诊疗方案建议：基于可获得的最佳证据，结合监测目的及结果分析，提出干预建议。有条件的机构可利用定量药理学、遗传药理学等方法给出推荐剂量。

2. 监护与随访建议：结合患者个体情况、药物治疗特点、疾病特征等制定个体化监护与随访计划。

3. 患者自我管理建议：为患者提供自我管理（依从性、有效性、安全性）、饮食等方面的建议。

（四）出具解读报告

共识中“建议重点解读的情况”建议出具规范

化的 TDM 解读报告，报告内容应包括患者基本信息、监测结果、解读原因、结果分析与推荐意见等，解读报告模板可参见表 1。其他非重点解读情况及解读报告发放形式视各家医疗机构实际情况而定。

六、文档管理

TDM 结果解读文档包括患者信息重整记录、解读报告（电子档）等。应做好文档的保存工作，保存时限同医疗文书的保存要求，鼓励进行信息化管理。

七、质量保证

（一）应建立 TDM 结果解读相关工作制度、流程等；

（二）解读人员应参加 TDM 相关学习培训与继续教育，资质应符合要求；

（三）解读报告内容应全面、准确、规范；

（四）相关文档资料应齐全等；

（五）推荐意见与临床治疗结果的符合率。

（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 2020）

药师治疗药物监测工作岗位胜任力框架（2023）

中国药理学治疗药物监测研究专业委员会，中国药学会医院药学专业委员会，
《药师治疗药物监测工作岗位胜任力框架（2023）》编写组

为了促进医院药学服务水平的提升，国家卫生健康委员会先后发布的《关于加强药事管理转变药学服务模式的通知》（国卫办医发〔2017〕26号）、《关于加强药学服务高质量发展的意见》（国卫医发〔2018〕45号）、《关于印发加强医疗机构药事管理促进合理用药的意见的通知》（国卫医发〔2020〕2号）、《关于进一步加强用药安全管理提升合理用药水平的通知》（国卫医函〔2022〕122号）、《三级医院评审标准（2022年版）》等文件均提出需重视医院药学服务转型，强化临床药师配备，围绕患者需求和临床治疗特点，开展包含用药监测与评估、参与治疗方案制订等的专科药学

服务。

治疗药物监测（therapeutic drug monitoring, TDM）的核心是个体化药物治疗，是国内众多医疗机构药学部门的重要工作内容。其工作涉及样本分析检测和报告解读环节，对人员专业背景和技术能力有着特殊的要求。胜任力是指完成一项工作应具备的知识、技能、态度、特质及动机等的总和，是可以被可靠测量或计数的，且能显著区分优秀与一般绩效的个体特征。因此，对 TDM 岗位的胜任力评价标准的构建和运用，能够帮助团队建立和实施人员培训考核标准、人才评定标准、绩效考核标准和人员激励标准。它不仅是提升 TDM 工作质量的

有效手段,也将为该学科方向可持续发展构建更坚实的基础。目前,国内外尚无关于 TDM 岗位的胜任力标准。因此,由中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会联合中国药学会医院药专业委员会共同发起,汇集药学、医学、教育、管理各领域专家,结合国内外行业要求、国内 TDM 发展现状、工作模式和经验,共同制定了《药师治疗药物监测工作岗位胜任力框架(2023)》,为我国 TDM 方向胜任力体系建设和人才培养奠定基础。

1. 背景和现状

目前,国内外均有关于药师或临床药师胜任力标准及相关研究论文发布或发表。其中,国际相关权威标准包括来自世界药学联合会(FIP)和英、美、澳各国的胜任力标准。国内相关标准包括中国药师学会《药师药学服务胜任力评价标准(试行)》,北京协和和医院牵头制订的《中国临床药师核心胜任力框架专家共识(2023)》。然而,现有国内外胜任力相关标准文件并未包含围绕 TDM 工作的具体内容,无法覆盖 TDM 岗位需求。因此,针对 TDM 工作的专业特点制订相应的胜任力标准是符合实际工作需要且亟待解决的问题。

2. 适用对象

在医疗机构药学或检验部门从事 TDM 相关工作(包括样本检测、结果解读、临床沟通)的药师或检验师等。根据国内各机构开展 TDM 工作的基本模式,将该岗位分为检测岗位和解读岗位,并分别赋予评判标准。

3. 框架制订方法

框架制订工作于 2022 年 5 月启动,并组建专家指导组、专家组和秘书组。专家指导组负责整体规划、工作组建立和全盘统筹;专家组负责对胜任力框架基本内容构成提供意见,对框架条目进行评分、提出修改意见,确认定稿文件;秘书组负责文献调研、组织初稿编撰、组织专家修订、修订意见汇总整理成稿及校对。框架形成的过程分为初稿阶段和修订成稿阶段。初稿的形成基于文献调研和专家访谈。文献调研部分包括通用胜任力和专业胜任

力文献调研,参考了国内国际相关胜任力标准文件。专家访谈部分对 20 余名来自 TDM 工作一线员工、TDM 工作管理者、药学部门管理者及医院管理者进行半结构性访谈,并对访谈内容进行编码整理。随后,对文献调研和专家访谈内容进行整合形成初稿。修订成稿阶段,采用德尔菲法对来自全国 16 个省、市多家医疗机构的药学专家共 38 人进行问卷调查。专家权威性基于熟悉程度和判断依据计算权威系数进行评价。各调查项评分采用 5 分法 Likert 量表进行,分为 5 个等级。其中,1 分为“非常不认同”,2 分为“不认同”,3 分为“不确定”,4 分为“认同”,5 分为“非常认同”。对于评分 < 3 分的条目,专家需列出针对该条目的意见或修改建议。纳入标准设定为同时满足“均值 \geq 4.5 分、认同率 \geq 90%、变异系数 \leq 0.25”,认同率=(评分选择 4 分或 5 分的人数/完成该条目评分的总人数),未满足纳入标准的条目将会被删除。

上述专家访谈和问卷调查涉及专家由同行推荐产生。其中,专家访谈专家为中级或高级职称,年龄在 35 ~ 65 岁。问卷调查专家均为高级职称,年龄在 40 ~ 65 岁。调查结果显示,各项的权威系数均高于 0.9,表明专家对本研究权威程度较高。调查问卷回收率 100%,所有条目均满足纳入标准,未产生删除项。汇总专家意见后形成由三级指标及对应释义组成的胜任力框架终稿。

4. 框架指标设定及释义

本框架内容分为 3 个指标级别,共包括 6 项一级指标、23 项二级指标和 90 项三级指标。其中,一级指标分别为:职业道德与操守、通用能力、TDM 相关专业理论知识和技能、TDM 检测实践与管理、新项目评估与方法开发、TDM 报告解读与合理用药管理。在一级指标基础上进一步细分为二级和三级指标。三个级别指标订立的目的是让使用者获得接近于实践应用层面的具备可操作性的标准。三级指标各条目分别针对检测岗位和解读岗位对胜任能力设定了 3 个程度,即了解、理解和掌握。了解是指对所涉及内容有初步的认识,对相关问题能够进行识别和判断。理解是指对所涉及内容有基

本的认识,能够解释、举例或推断,具备相关能力解决简单问题。掌握是指对所涉及内容有深刻的认识,具备相关技能解决常见问题。三级指标胜任能力设定依据主要来自于文献调研和行业经验。

5 框架内容

5.1 职业道德与操守

职业道德与操守是 TDM 工作人员执业的基础。TDM 工作人员应遵守相关法律法规和行业规范,如《医疗机构药事管理规定》、国家卫生健康委办公厅印发的医疗机构药学门诊服务规范等 5 项规范。TDM 工作人员需遵守 TDM 药学服务的职业道德和伦理要求,了解自身工作范畴,践行“以患者为中心”的药学服务,具有责任心,全身心地投入工作。

5.2 通用能力

TDM 工作人员在工作中应善于沟通,与临床医护人员、药师和患者建立相互尊重和信任的人际关系,准确快速收集和表达相关信息,与临床团队建立良好的合作关系〔18〕。TDM 工作人员需进行持续的学习与思考,能够发现问题、反思不足、持续学习、思考创新,开展相关研究和教学等。TDM 工作人员在实践中应对风险进行防范、监测、处理、记录和改进,并具备一定的领导与管理能力。

5.3 TDM 相关专业理论知识和技能

TDM 工作人员应具备临床药学相关专业基础知识、TDM 的原理和检验相关技术、信息系统的使用和管理等一系列专业理论知识和技能,并将其熟练应用于 TDM 实践中,保证工作顺利高效完成。TDM 工作人员需以上述理论知识和技能为基础进行临床思维与决策,将临床问题转化为 TDM 的专业问题,优化药物治疗方案,评估用药合理性。

5.4 TDM 检测与实践

TDM 检测实验室涉及临床生物样本,应参照现行的法规和标准建立健全实验室各项规章制度,保证临床实验室按照安全、准确、及时、有效、经济、便民和保护患者隐私的原则开展临床检验工

作。TDM 工作人员需经过生物安全培训,参照实验室规章制度对样本、试剂、耗材、设备和环境进行日常管理,并掌握 TDM 检测的完整操作流程,具备专业的报告审核和异常值危急值处理的能力,将质量管理融入整个 TDM 实践环节。

5.5 新项目评估与方法开发

随着临床对 TDM 认知的提高和新药上市,TDM 新项目的开展需求不断增加。对于计划开展的 TDM 项目,应当充分评估其必要性、可行性和医学伦理性。对于预备开展的 TDM 新项目,其样本检测可能应用商品化试剂盒或实验室自建检测方法。在检测方法建立或引入使用的过程中,需要对其进行验证并确保能够进行充分的质量控制。在检测方法确立的同时,应当同步确认个体化用药实施方案和临床转化途径。

5.6 TDM 报告解读与合理用药管理

TDM 的实施不仅提供检测数据结果,更重要的是结合患者个体情况,分析与解读检测结果,实施定量计算,为临床合理用药提供建议,保障患者用药安全、有效、经济和适宜。根据《治疗药物监测结果解读专家共识》建议,药师应作为解读工作的主体。为此,TDM 岗位药师应具备报告解读能力,能够对 TDM 结果进行专业的判断,并对检测结果进行综合分析,为临床提供个体化用药指导,提供专业的用药咨询与宣教,保障临床合理用药。

6. 框架意义与展望

已有系统评价及 Meta 分析论证药师胜任力框架在评价药师绩效、识别能力不足、定制培训项目等方面的应用价值,及其与绩效改善的相关性。结合我国 TDM 发展现况,本框架不仅可以作为 TDM 工作岗前培训、岗位能力指标、岗位培训考核、绩效标准的参考,还可以支持人员自主学习和继续教育。成熟的胜任力框架可以进一步延伸应用于人才招聘、人才选拔、人才持续发展等人力资源工作中。

利益冲突 所有参与本标准制订的人员均声明不存在利益冲突。

(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,2023.11)

科普讲堂

流感来袭！宝宝使用玛巴洛沙韦需要注意什么？

近期流感肆虐，许多宝宝纷纷中招。

除了我们熟知的奥司他韦可用于流感治疗外，还有一款新药玛巴洛沙韦也倍受关注。

什么是玛巴洛沙韦？多大年龄的宝宝能用？使用有什么需要注意的？药师来为您解疑答惑。

1. 什么是玛巴洛沙韦？

玛巴洛沙韦是一种新型抗流感病毒药物，于2018年在日本和美国先后上市，目前我国也已获批使用。

玛巴洛沙韦是一种前药，通过水解转化为活性代谢产物巴洛沙韦，发挥抗流感病毒活性，因为其疗效明显并且使用方便而受到越来越多人的关注。

2. 多大年龄的宝宝能用？

玛巴洛沙韦2021年在我国获批使用，2023年3月21日玛巴洛沙韦修订说明书，目前已批准用于5岁及以上宝宝的流感治疗。

除了我国外，日本、美国、欧盟对于该药治疗及预防流感的适用年龄都有不同的规定（表1），让我们一起来看看吧。

表1 不同地区儿童的适用年龄

来源	儿童适用年龄
中国	治疗：既往健康的≥5岁单纯性甲型和乙型流感患者，或≥12岁存在流感相关并发症的高危人群
日本	治疗：≥12岁以及<12岁（体重≥10kg）流感患者 预防：≥12岁以及<12岁（体重≥20kg）流感暴露儿童
美国	治疗：出现症状不超过48小时的≥5岁无并发症的流感患者以及≥12岁存在流感相关并发症的高危人群 预防：≥5岁流感暴露儿童
欧盟	治疗：≥1岁单纯性流感患者 预防：≥1岁流感暴露儿童

从以上我们可以看出玛巴洛沙韦在国外已批

准用于≥10kg宝宝的治疗以及≥1岁宝宝的治疗和预防。

但由于该药在我国上市时间相对较短，因此部分年龄的临床试验数据缺乏，目前我国尚未批准用于流感预防及5岁以下宝宝的治疗。

参考国内药品说明书的内容，≥5岁的宝宝可以口服玛巴洛沙韦或奥司他韦治疗流感，而<5岁口服治疗推荐首选奥司他韦，需要口服药物预防流感的宝宝也推荐首选奥司他韦。

3. 如何正确使用？

使用时间：在症状出现后48小时内单次服用，可与或不与食物同服。

使用方法：由于该药的半衰期较长，因此全程只需一次服用就能使病毒在24小时内停止排毒，缩短传染期并大幅减少流感症状持续时间，使用较为方便。具体的用量见下表：

表2 基于体重的给药方案

患者体重 (kg)	推荐单次口服剂量
< 20kg	2mg/kg
≥ 20kg 至 < 80kg	40mg
≥ 80kg	80mg

4. 用药注意事项？

由于含多价阳离子制剂可降低玛巴洛沙韦的血浆浓度，从而降低疗效。因此应注意避免本品与牛奶等乳制品、钙强化饮料、含高价阳离子的泻药、抗酸药或口服补充剂（如钙、铁、镁、硒或锌）同时服用。如果宝宝使用玛巴洛沙韦后需要服用以上药物，建议间隔几个小时后再用。

玛巴洛沙韦的安全性相对较好，常见的不良反应主要为腹泻、恶心、支气管炎、鼻窦炎、头痛等。建议遵医嘱用药，若宝宝用药后出现较为严重的不良反应，请及时到医院进行对症治疗。

（药学部 闫聪聪 供稿）

药物警戒

国家药监局关于修订狂犬病人免疫球蛋白说明书的公告

(2023 年第 133 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，国家药监局决定对狂犬病人免疫球蛋白说明书内容进行统一修订。现将有关事项公告如下：

一、上述药品的上市许可持有人应当依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照狂犬病人免疫球蛋白说明书修订要求（见附件），对该药品说明书进行修订，于 2024 年 1 月 18 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。自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，应当严格遵医嘱用药。

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。

狂犬病人免疫球蛋白说明书修订要求

一、【不良反应】项下应包含以下内容：

上市后监测到狂犬病人免疫球蛋白的下列不良反应 / 事件，由于这些不良反应 / 事件是在无法确定总数的人群中自发报告的，因此不能准确估算其发生率。可能由于同时使用多种药物，无法准确判断相关性。

全身性反应：发热、胸部不适、乏力、畏寒、寒战等。

给药部位反应：疼痛、红斑、肿胀、硬结等。

皮肤及皮下组织：皮疹、红斑、荨麻疹、红斑性发疹、丘疹、瘙痒、多汗、血管神经源性水肿等。

神经系统：头痛、头晕、晕厥、感觉异常、意识障碍等。

胃肠系统：恶心、呕吐、腹痛、腹泻等。

免疫系统：过敏反应、类过敏反应、过敏性休

克等。

心血管系统：面色苍白 / 潮红、脉搏异常、心悸、血压降低、四肢发冷等。

呼吸系统：呼吸急促、呼吸困难等。

肌肉骨骼系统：肌痛、关节疼痛等。

其他：眩晕、耳鸣、抽动、血尿等。

二、【注意事项】项下应包含以下内容：

本品可致严重过敏反应（包括过敏性休克），情形严重者可导致死亡，用药过程中应密切观察，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治疗。

有血栓栓塞危险因素的患者应注意监测血栓栓塞事件的相关症状，如呼吸短促、肢体疼痛或肿胀、局部神经功能缺损和胸痛等。

（注：如原批准说明书的安全性内容较本修订要求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 修订风寒感冒颗粒、穿心莲注射液药品说明书的公告

（2023 年第 139 号）

根据药品不良反应监测和安全性评价结果，为进一步保障公众用药安全，国家药品监督管理局决定对风寒感冒颗粒、穿心莲注射液药品说明书中的【警示语】、【不良反应】、【禁忌】和【注意事项】项进行统一修订。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当依据《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，于 2024 年 1 月 26 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、药师或患者合理用药。

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，应当严格遵医嘱用药。

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。

风寒感冒颗粒说明书修订要求

一、【警示语】项应当增加：

本品含麻黄，运动员慎用。

二、【禁忌】项应当增加：

对本品及所含成份过敏者禁用。

三、【不良反应】项应当增加：

监测显示，风寒感冒颗粒可见以下不良反应报告：

恶心、呕吐、口干、口苦、腹泻、腹痛、腹部

不适；皮疹、瘙痒、荨麻疹、出汗、局部皮肤反应；头晕、嗜睡、失眠、乏力、胸闷、心悸、过敏反应等。

四、【注意事项】项应当增加：

本品含甘草，不宜同时服用海藻、京大戟、红大戟、甘遂、芫花或其制剂。

（注：如原批准说明书的安全性内容较本修订要求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。）

穿心莲注射液说明书修订要求

一、【警示语】项应当增加以下内容：

1. 本品不良反应包括过敏性休克，应当在有抢救条件的医疗机构使用，使用者应当接受过过敏性休克抢救培训，用药后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。

2. 禁止静脉给药。

二、【不良反应】项应当增加以下内容：

监测数据显示，本品可见以下不良反应：

过敏反应：皮肤潮红、皮疹、瘙痒、呼吸困难、心悸、过敏或过敏样反应、过敏性休克等。

全身：胸部不适、发热等。

皮肤及皮下组织：皮疹、瘙痒、多汗、潮红等。

神经系统：头晕、头痛等。

胃肠系统：恶心、呕吐、腹痛等。

其他：心悸、呼吸困难、注射部位疼痛等。

三、【禁忌】项应当增加以下内容：

1. 对本品及所含成份过敏者禁用。

2. 本品含苯甲醇，禁止用于儿童肌肉注射。

四、【注意事项】项应当增加以下内容：

1. 本品不良反应包括过敏性休克，应当在有

抢救条件的医疗机构使用，使用者应当接受过过敏性休克抢救培训，用药后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。

2. 严格按照药品说明书规定的功能主治使用，禁止超功能主治用药。

3. 严格按照药品说明书推荐的用法用量使用，禁止静脉给药。

4. 用药前应当仔细询问患者情况、用药史和过敏史。有药物过敏史或过敏体质者慎用。

5. 本品保存不当可能会影响药品质量，用药前应当认真检查本品，发现药液出现浑浊、沉淀、变色、结晶等药物性状改变以及瓶身有漏气、裂纹等现象时，均不得使用。

6. 严禁混合配伍，谨慎联合用药。本品应当单独使用，禁忌与其他药品混合配伍使用。

7. 对老人、肝肾功能异常患者等特殊人群和初次使用中药注射剂的患者应当慎重使用，加强监测。

8. 加强用药监护。用药过程中，应当密切观察用药反应，特别是开始30分钟。发现异常，立即停药，采用积极救治措施，救治患者。

（文章来源：国家药品监督管理局）

国家药监局关于修订清火片和清火胶囊说明书的公告

（2023年第156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清火片和清火胶囊说明书中的警示语及【不良反应】、【禁忌】和【注意事项】项进行统一修订。现将有关事项公告如下：

一、所有上述药品的上市许可持有人均应当依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照附件要求修订说明书，于2024年3月1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、药师或患者合理用药。

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，应当严格遵医嘱用药。

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。

清火片和清火胶囊说明书修订要求

一、【不良反应】项应当包括：

监测数据显示，本品可见以下不良反应报告：腹泻、腹痛、恶心、呕吐、腹部不适、排便频率增加、口干、皮疹、瘙痒、头晕、头痛、乏力、胸部不适等。

二、【禁忌】项应当增加：

对本品及所含成份过敏者禁用。

三、【注意事项】项修订内容如下：

（一）应当增加：

1. 不宜在服药期间同时服用滋补性中药。
2. 严格按照用法用量服用，本品不宜长期服用。
3. 月经期、哺乳期妇女应当在医师指导下服用。

（二）应当修订：

1. “心脏病、肝病、糖尿病、肾病等患者应在医师指导下服用。”应当修订为：“高血压、心脏病、肝病、糖尿病、肾病等患者应当在医师指导下服用。”

2. “小儿、年老体弱者及脾胃虚寒者慎用，若需使用，必须在医师指导下使用。”应当修订为：“年老体弱者及脾胃虚寒者慎用，若需使用，必须在医师指导下使用。”

3. “对本品过敏者禁用，过敏体质者慎用。”应当修订为：“过敏体质者慎用。”

（三）应当删除：

儿童必须在成人监护下使用。

（文章来源：国家药品监督管理局）

国家药监局关于修订复方首乌地黄丸说明书的公告

（2023 年第 160 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复方首乌地黄丸说明书中的警示语及【不良反应】、【禁忌】和【注意事项】项进行统一修订。现将有关事项公告如下：

一、所有上述药品的上市许可持有人均应当依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照附件要求修订说明书，于 2024 年 3 月 17 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、药师或患者合理用药。

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，应当严格遵医嘱用药。

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。

复方首乌地黄丸说明书修订要求

一、【不良反应】项应当增加：

监测数据显示，本品可见以下不良反应报告：恶心、呕吐、腹泻、腹胀、腹部不适、肝功能异常、皮疹、瘙痒等。

二、【禁忌】项应当增加：

1. 孕妇禁用。
2. 肝功能不全者禁用。
3. 对本品及所含成份过敏者禁用。

三、【注意事项】项应当修订为：

1. 忌辛辣食物。
2. 感冒病人不宜服用。
3. 服药期间应当加强监测，如发现肝生化指标异常或出现全身乏力、食欲不振、厌油、恶心、上腹胀痛、尿黄、目黄、皮肤黄染等可能与肝损害有

关的临床表现时，应当立即停药并到医院就诊。

4. 有药物性肝损伤史者、肝功能异常者慎用，确需使用应当在医师指导下使用，并监测肝生化指标。

5. 严格按用法用量服用，长期连续服用应当向医师或药师咨询。

6. 应当避免与有肝毒性的药物联合使用。

7. 服药 2 周或服药期间症状无改善，或症状加重，或出现新的严重症状，应当立即停药并去医院就诊。

8. 过敏体质者慎用。

9. 本品性状发生改变时禁止使用。

10. 请将本品放在儿童不能接触的地方。

11. 如正在使用其他药品，使用本品前请咨询医师或药师。

（文章来源：国家药品监督管理局）

加拿大修订拉罗替尼说明书增加肝毒性等风险

加拿大最近对拉罗替尼（larotrectinib，商品名 Vitakvi）产品专论进行修订，在用法用量、不良反应、注意事项和药物相互作用部分已更新“肝毒性和涉及中度细胞色素 P450（CYP）3A4 诱导剂的药物相互作用”风险信息。

给医务人员的信息：

1. 在接受拉罗替尼治疗的成年患者中，有丙氨酸氨基转移酶（ALT）和/或天冬氨酸转氨酶（AST）2、3 或 4 级严重程度升高以及胆红素升高 $\geq 2 \times$ ULN（正常上限）的肝毒性病例报告。

2. 首次给药前，应对转氨酶水平在内的肝功能进行基础评估。治疗期间监测肝功能包括 ALT、AST、碱性磷酸酶（ALP）和胆红素检查（具体内容请参阅产品专论注意事项）。

3. 在肝转氨酶升高的患者中，根据其严重程度，采取停用、调整剂量或永久停用拉罗替尼的措施（具体内容请参阅产品专论用法用量）。

4. 拉罗替尼是 CYP3A 的底物。拉罗替尼与中度（或强效）CYP3A4 诱导剂联合给药可能会降低拉罗替尼的血浆浓度。

（文章来源：国家药品监督管理局药品评价中心）

英国警示他汀类药物罕见重症肌无力风险

2023年9月26日，英国药品和健康产品管理局（MHRA）网站发布警示信息称，在全球范围内报告了少数使用阿托伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、辛伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀（单方和复方制剂）导致重症肌无力新发或加重的报告，建议服用他汀类药物的患者需警惕重症肌无力的新发症状，或现有重症肌无力症状恶化的现象，如果出现这些症状，应及时寻求医生帮助。

他汀类药物是用于降低血液中低密度脂蛋白（LDL）胆固醇的水平的一组药物，具有可接受的安全性和有效性。他汀类药物在治疗动脉粥样硬化性心血管疾病（动脉狭窄和硬化）中发挥着重要作用。目前英国已上市的他汀类药物有阿托伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀和辛伐他汀。最近一项欧洲审查建议新的警告——新发重症肌无力或加重现有重症肌无力的风险。人用药物委员会的药物警戒专家咨询委员会（PEAG）审议了这项审查的结果，并同意这些建议。所有他汀类药物的产品信息都将进行更新，如将重症肌无力和眼肌重症肌无力列入药品不良反应项，其频率为“未知”；药品说明书和患者说明书中也将添加新的警示信息。在评估这一风险时，PEAG建议MHRA将这一风险尽快告知医务人员和患者。因为PEAG发现现有的《重症肌无力管理国际共识指南》（2020）指出，他汀类药物罕见加重或诱发重症肌无力。

重症肌无力是一种罕见的长期自身免疫性神经肌肉疾病，其特征是控制眼球运动、面部表情、说话、吞咽、肢体运动和呼吸的自主肌肉波动性无力。症状包括眼睑下垂、复视、咀嚼或吞咽问题、言语障碍、四肢无力和呼吸急促。重症肌无力可影响任何年龄段的人，通常始于40岁以下的女性和60岁以上的男性。药物治疗通常有助于控制症状。对于重症肌无力患者，已经确定了多种可加重症状的诱发因素，包括压力、疲劳、感染、过度体力活动、手术、免疫调节治疗的变化和药物。一些与症状恶

化有关的药物包括抗菌药物（氟喹诺酮类、大环内酯类、氨基糖苷类）和 β 受体阻滞剂。药物伴随重症肌无力恶化的报告非常罕见。

1995年6月14日至2023年6月19日，MHRA共收到了10份不良反应报告，这10份报告中他汀类药物是导致重症肌无力不良反应（ADR）的怀疑药物；涉及的药物为辛伐他汀、阿托伐他汀和普伐他汀。这是在他汀类药物广泛使用的背景下发生的，仅在2022年英国就有950多万患者服用了他汀类药物。在这10份报告中，患者的中位年龄为66岁（受影响的患者年龄组从40岁到89岁不等，大多数报告涉及60岁以上的患者）。报告的症状包括复视、言语和吞咽困难、四肢无力和呼吸急促。患者在开始他汀类药物治疗后的数天至3个月开始出现症状。10例病例中有3例涉及已知重症肌无力患者的症状复发或恶化。还有1份报告显示，在重新开始他汀类药物治疗后，出现阳性再激发。虽然其中4份报告显示患者住院，但大多数患者在报告时已经康复或正在康复，英国尚未收到导致死亡的报告。目前尚无足够的数据来确定不同他汀类药物、不同治疗持续时间和不同给药水平是否会改变重症肌无力风险；也不清楚他汀类药物治疗后出现的新发重症肌无力是暂时性的还是永久性的。

给医务人员的建议：

已收到使用他汀类药物伴随新发重症肌无力或眼肌肌无力或加重现有该类疾病的疑似报告；目前尚不清楚这些不良事件的发生频率，但考虑到他汀类药物在人群中的广泛使用，认为这些报告非常罕见。

大多数英国报告指出，患者在停止他汀类药物治疗后康复，而少数患者症状持续；还报告了当患者重新服用相同或不同的他汀类药物时，症状复发。

应将开始他汀类药物治疗后出现疑似新发重症肌无力的患者转诊至神经科专科医生，在对患者进行药物获益和风险评估后，可能有必要停止他汀类药物治疗。

建议现有重症肌无力的患者在服用他汀类药物时，应警惕症状加重；对患者进行药物获益和风险评估后，可能有必要停止他汀类药物治疗。

给患者的建议：

他汀类药物是降低心绞痛、心脏病发作和中风等心血管事件风险的重要药物。

许多服用他汀类药物者不会出现不良反应，如

果确实发生了不良反应，通常是轻微的。请务必阅读药品随附的患者说明书，如果遇到问题，请与医务人员联系。

在没有与医生讨论之前，不要停止他汀类药物的治疗。

服用他汀类药物之前，如果您有重症肌无力或眼肌肌无力病史，请告知医生。

如果臂部或腿部出现无力，经过一段时间的活动后会恶化，或者出现复视或眼睑下垂、吞咽困难或呼吸急促，请咨询医生。

如果出现严重的呼吸或吞咽问题，请立即寻求医疗帮助。

（文章来源：国家药品监督管理局药品评价中心）

英国警示氟喹诺酮类抗生素致残风险和潜在长期或不可逆的副作用

2023年8月30日，英国药品和健康产品管理局（MHRA）提示医务人员，处方氟喹诺酮类抗菌药物（环丙沙星、delafloxacin、左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星）应警惕其致残风险和潜在的长期或不可逆副作用。对于非严重或自限性感染或轻度至中度感染（如慢性支气管炎和慢性阻塞性肺病的急性发作）不应处方氟喹诺酮类药物，除非常规推荐用于这些感染的其他抗菌药物不合适。在出现严重不良反应（包括肌腱疼痛或炎症）的初步症状时，应停止氟喹诺酮类药物治疗。

给医务人员的建议

全身用（口服、注射或吸入）氟喹诺酮类药物会导致长期（长达数月或数年）、致残和潜在不可逆的副作用，有时会影响多个系统、器官和感官；

尽管2019年采取了新的限制和预防措施，但一项新的研究表明没有证据显示英国氟喹诺酮类药物处方模式发生改变，MHRA继续收到这些副作用的黄卡报告；

建议患者在出现严重不良反应（如肌腱炎或肌

腱断裂、肌肉疼痛、肌无力、关节疼痛、关节肿胀、周围神经病变和中枢神经系统效应）的初步症状时停止治疗并立即就医；

氟喹诺酮类药物不应用于以下情况：

治疗非严重或自限性感染或非细菌性疾病，例如非细菌性（慢性）前列腺炎；

治疗轻度至中度感染（如慢性支气管炎和慢性阻塞性肺病急性发作），除非常规推荐用于这些感染的其他抗菌药物不合适（见下文）。

除非常规推荐的其他抗菌药物不合适，否则不应处方环丙沙星或左氧氟沙星治疗无并发症的膀胱炎（见下文）；

避免在以前对喹诺酮类抗菌药物（如萘啶酸）或氟喹诺酮类药物有严重不良反应的患者中使用氟喹诺酮；

为60岁以上的患者、肾功能受损或实体器官移植患者处方氟喹诺酮类药物时要特别注意，因为他们肌腱损伤的风险更高；

避免氟喹诺酮类药物与皮质类固醇联用，因为

联合用药可能会加剧氟喹诺酮引起的肌炎和肌腱断裂；

医务人员向患者和护理人员提供的建议：

氟喹诺酮类是一类抗菌药物，包括环丙沙星、delafloxacin、左氧氟沙星、莫西沙星和氧氟沙星，这些药物有的可能有商品名称，因此患者应查看给他们处方的所有抗菌药物的详细信息；

据报道，氟喹诺酮类抗菌药物会引起涉及肌腱、肌肉、关节、神经或心理健康的严重副作用，在一些患者中，这些副作用会导致长期或永久性残疾。

如果患者有以下任何副作用症状，请停用氟喹诺酮类抗菌药物，并立即就医：

肌腱疼痛或肿胀，如果发生这种情况，就医前保持疼痛部位静息；

关节疼痛或肩部、手臂或腿部肿胀；

异常疼痛或感觉（如持续性针刺、刺痛、发痒、麻木或灼热）、身体虚弱（尤其是腿部或臂部）或行走困难；

重度疲劳、情绪低落、焦虑、记忆力问题或重度睡眠问题；

视觉、味觉、嗅觉或听觉改变。

如果患者在使用氟喹诺酮类药物期间或之后不久出现上述任何反应，请告知医生，这意味着将来应该避免使用氟喹诺酮类药物。

致残以及潜在长期或不可逆的副作用

全身用和吸入性氟喹诺酮类药物与严重、致残、长期和潜在不可逆的不良反应风险有关。这些可能影响不同的器官系统，有时影响多个器官系统，可能包括肌肉骨骼、神经、精神和感觉反应。据报道，无论患者的年龄和危险因素如何，都会出现这种情况。肌腱损伤（包括跟腱，但也可能涉及其他肌腱）可能在开始治疗后 48 小时内发生，或者该反应可能推迟数月出现，并在停止治疗后变得明显。已经通过致医生函提醒医务人员此类风险。

目前尚无明确有效的药物治疗手段来治疗这些致残和潜在长期或不可逆的副作用。然而，重要

的是对这些症状进行适当检查，在严重不良反应的初步体征或症状出现时立即停用氟喹诺酮类药物，以避免进一步药物暴露，因为这可能会使不良反应加重。

为了将这些不良反应的风险最小化，2019 年对氟喹诺酮类药物的使用进行了限制。氟喹诺酮类药物不应用于治疗轻度至中度感染（如慢性支气管炎和慢性阻塞性肺病急性发作），除非常规推荐用于这些感染的其他抗菌药物不合适。

其他抗菌药物可能不合适的相关情况如下：

对推荐用于感染的其他一线抗菌药物有耐药性

其他一线抗菌药物对于某患者个体是禁忌症

其他一线抗菌药物引起了需要停止治疗的副作用

其他一线抗菌药物治疗无效

MHRA 的进一步审查

在进行进一步审查后，MHRA 就现有针对氟喹诺酮类药物致残风险和潜在长期或不可逆副作用风险最小化措施的效果征求了人用药物委员会（CHM）的意见。MHRA 审查涉及征求患者和患者代表的意见，还包括了对一项 6 个欧洲国家（含英国）引入新使用限制后氟喹诺酮处方的新研究数据以及其他来源数据的审查。

尽管上述新研究的报告称，英国初级保健中氟喹诺酮类药物的处方总体减少，但没有证据表明 2019 年出台的限制措施会改变处方模式。该研究指出了有不良反应危险因素的患者（如同时服用皮质类固醇的患者）继续处方氟喹诺酮类药物的情况。MHRA 还继续收到这些副作用的黄卡报告，包括对说明书中明确警告的情况下处方氟喹诺酮类药物的报告，或在替代抗菌药物可能合适的情况下为轻度或中度感染处方氟喹诺酮类药物的报告。CHM 建议，提高医务人员对这些风险的认识很重要。

MHRA 将在适当时候针对因此次审查而在英国采取的进一步监管措施开展沟通。

（文章来源：国家药品监督管理局药品评价中心）