

儿医 药讯

(季刊)

2022年第1期

总第81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)

马捷 朱颖涛

刘蕾 刘纪坤

闫聪聪 吕萌

安晓霞 李燕

李依琪 张涛

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：

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 国家中医药管理局关于医保支持中医药传承创新发展的指导意见
- 3 药品集采3年降费超2600亿元，今年每个省份集采药品将覆盖350个以上
- 4 《国家药品不良反应监测年度报告（2021年）》发布
- 5 北京市卫健委发文，抗肿瘤药物超说明书用药有了执行标准！

工作与技术研究

- 7 儿童用药依从性及其影响因素分析
- 9 基于网络药理学和分子对接技术探讨双黄连口服液治疗风热感冒的有效成分和作用机制
- 11 52例万古霉素致药物超敏反应综合征文献分析

儿童肿瘤用药

- 14 抗肿瘤药物分级管理专家共识
- 16 儿童抗肿瘤药物研发现状与思考
- 19 常用抗肿瘤药物说明书中儿童用药信息的调查分析

科普讲堂

- 23 室外撑杆输液？NO！NO！NO！

药物警戒

- 24 加拿大警示含阿莫西林药品的无菌性脑膜炎潜在风险
- 24 英国警示老年患者在接受氟哌啶醇治疗谵妄时与神经和心脏相关的不良反应
- 26 加拿大更新醋酸亮丙瑞林儿科患者假性脑瘤/特发性颅内高压的风险
- 26 国家药监局关于修订西咪替丁注射剂说明书的公告（2022年第3号）
- 28 国家药监局关于修订阿比多尔制剂说明书的公告（2022年第5号）
- 29 国家药监局关于修订质子泵抑制剂类药品说明书的公告（2022年第18号）

药事头条

国家中医药管理局 关于医保支持中医药传承创新发展的指导意见

医保函〔2021〕229号

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团医疗保障局，中医药管理局：

为贯彻落实《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》及《国务院办公厅关于加快中医药特色发展的若干政策措施》等文件要求，充分发挥医疗保障制度优势，支持中医药传承创新发展，更好满足人民群众对中医药服务的需求，现提出以下意见。

一、充分认识医保支持中医药传承创新发展的重要意义

医疗保障是减轻群众就医负担、增进民生福祉、维护社会和谐稳定的重大制度安排，在调节医疗资源合理配置、促进医改等方面发挥了积极作用。充分发挥医保职能作用，进一步完善中医药医保支持政策，是党中央、国务院的重要决策部署，是满足人民群众日益增长的医疗健康需求的必然要求。传承创新发展中医药是新时代中国特色社会主义事业的重要内容，是中华民族伟大复兴的大事，也是打造中医药和西医药相互补充、协调发展的中国特色卫生健康发展模式的必然要求。中医药以其独特优势和作用在抗击新冠肺炎疫情阻击战中发挥了重要作用。医保支持中医药传承创新发展是贯彻落实习近平总书记关于中医药工作的重要论述，继承好、发展好、利用好中医药的具体措施。各级医保部门、中医药主管部门要切实提高政治站位，将思想和行动统一到党中央、国务院决策部署，牢固树立以人民健康为中心的发展思想，以更大的力度和更强的决心，深化医疗保障制度改革，支持和促进中医药传承创新发展。

二、将符合条件的中医医药机构纳入医保定点

（一）及时将符合条件的中医（含中西医结合、少数民族医，下同）医疗机构、中药零售药店等纳入医保定点协议管理。按规定将符合条件的提供中医药服务的基层医疗卫生机构和康复医院、安宁疗护中心、护理院以及养老机构内设中医医疗机构纳入医保定点管理。

（二）及时将符合条件的定点中医医疗机构纳入异地就医直接结算定点范围，提升中医医疗机构区域辐射力。

（三）开展互联网诊疗的定点中医医疗机构，按规定与统筹地区医保经办机构签订补充协议后，将其提供的“互联网+”中医药服务纳入医保支付范围。

三、加强中医药服务价格管理

（四）建立目标导向的中医服务价格项目管理机制，优化现有中医价格项目，完善新增中医服务价格项目管理政策，丰富中医价格项目。对来源于古代经典、至今仍广泛应用、疗效确切的中医传统技术以及创新性、经济性优势突出的中医新技术，简化新增价格项目审核程序，开辟绿色通道。

（五）建立健全灵敏有度的价格动态调整机制，及时开展调价评估，在医疗服务价格动态调整中重点考虑中医医疗服务项目，优先将功能疗效明显、患者广泛接受、特色优势突出、体现劳务价值、应用历史悠久，成本和价格明显偏离的中医医疗服务项目纳入调价范围。

（六）公立医疗机构从正规渠道采购中药饮片，严格按照实际购进价格顺加不超25%销售。

非饮片的中药严格按照实际购进价格“零差率”销售。中药饮片的具体范围以药品监管部门的定性为准。公立医疗机构无法提供中药饮片实际采购票据的，可参照本地区社会药店购进价格作为监管依据。医疗机构炮制使用的中药饮片、配制的中药制剂实行自主定价。鼓励将公立医疗机构采购的中药配方颗粒纳入省级医药集中采购平台挂网交易，促进交易公开透明。

四、将适宜的中药和中医医疗服务项目纳入医保支付范围

(七) 按规定将符合条件的中药饮片、中成药、医疗机构中药制剂等纳入医保药品目录。将经国家谈判纳入医保目录的中成药配备、使用纳入监测评估。充分利用“双通道”药品管理机制，将参保患者用药的渠道拓展到定点零售药店，更好地保障参保群众用药需求。各地应根据基金承受能力和临床需要，按程序将符合条件的民族药、医疗机构中药制剂和中药饮片纳入本地医保支付范围，并建立动态调整机制。将符合《处方管理办法》和《医院中药饮片管理规范》但超出《中华人民共和国药典》规定常用剂量开具的中药饮片纳入医保支付范围。

(八) 加大对中医特色优势医疗服务项目的倾斜力度。鼓励各地将疗效确切、体现中医特色优势的中医适宜技术纳入医保支付范围。规范使用中医医疗服务项目，医保支付不得设置不合理限制。

(九) 注重发挥中医药在重大疫情防治中的积极作用，建立完善符合疫情诊疗规范的中医药费用按规定纳入医保支付范围的机制。

五、完善适合中医药特点的支付政策

(十) 加强医保总额预算管理，根据中医医疗机构的特点合理确定总额指标，加大对基层医疗卫生机构开展中医药服务的支持力度。对于中医医疗机构牵头组建的紧密型县域医共体在总额预算上适当倾斜。

(十一) 推进中医医保支付方式改革。一般中医医疗服务项目可继续按项目付费。探索实施中医病种按病种分值付费，遴选中医病种，合理确定分值，实施动态调整。优先将国家发布的中医优势病

种纳入按病种付费范围。中医医疗机构可暂不实行按疾病诊断相关分组(DRG)付费，对已经实行DRG和按病种分值付费的地区，适当提高中医医疗机构、中医病种的系数和分值，充分体现中医药服务特点和优势。对康复医疗、安宁疗护等需长期住院治疗的中医优势病种，可按床日付费。探索对治疗周期长、风险可控、需持续治疗的中医病种，开展日间中医医疗服务，实施按病种付费，合理确定付费标准，国家统一制定日间病房的病种目录。

(十二) 支持基层医疗机构提供中医药服务。鼓励定点中医医疗机构在其诊疗范围内承担医保门诊慢特病的诊疗，充分发挥中医药在慢特病防治中的作用。在符合条件的基层医疗卫生机构开展按人头付费，鼓励家庭医生提供中医药服务，鼓励中医医师和有条件的中医诊所组建团队开展家庭医生签约服务。医保部门加强协议管理、完善结算办法、加强绩效评价，完善结余留用的激励政策，鼓励引导基层医疗卫生机构提供适宜的中医药服务。

(十三) 支持建设中医医疗机构牵头组建的紧密型医疗联合体，实行总额付费、加强监督考核、结余留用、合理超支分担的支付政策，推动优质中医药医疗资源下沉到基层医疗卫生机构，提升基层中医药服务能力。

六、强化医保基金监管

(十四) 加强日常监督管理。健全常态化日常监管机制，加强对定点中医医疗机构、中药零售药店医保基金支出管理，防范医药机构虚假就医、住院、购药、虚开诊疗项目等骗取医保基金行为。充分利用医保智能监控、现场检查等多种手段加强对定点中医药机构的监督检查，推进定点中医药机构落实基金使用主体责任，合理使用医保基金，规范中医药诊疗服务行为。

(十五) 健全综合监管制度。适应中医药服务管理特点，建立并完善医保部门和中医药主管部门相互配合、协同监管的综合监管制度。加强信息共享和互联互通，促进监管结果协同运用，完善部门联动机制，开展联合检查，形成监管合力，加强基金监管行政执法与刑事司法有效衔接，依法严厉查处各类定点中医药机构违规违法犯罪行为。

各地医保部门、中医药主管部门要高度重视医保支持中医药传承创新发展有关工作，加强组织领导，做好部门协调，结合本地区实际制定医保支持中医药传承创新发展的政策措施，国家中医药综合

改革示范区要率先制定医保支持中医药传承创新发展的政策措施。国家医疗保障局和国家中医药管理局将结合各地工作开展情况，选择部分地区开展医保支持中医药传承创新发展特色试点。

（文章来源：国家医疗保障局网站）

药品集采 3 年降费超 2600 亿元， 今年每个省份集采药品将覆盖 350 个以上

2022 年 2 月 11 日，国家医疗保障局副局长陈金甫在国新办举行的国务院政策例行吹风会上表示，国家医保局将会同有关部门常态化、制度化地开展药品和高值医用耗材带量采购，推进集采提速扩面，高值医用耗材重点聚焦骨科耗材、药物球囊、种植牙等品种，力争到 2022 年年底，实现平均每个省份覆盖 350 个以上的药品品种，高值医用耗材品种达到 5 种以上。

近年来，药品和高值医用耗材集中带量采购改革不断推进。截至目前，国家药品集中带量采购已经开展 6 批，共采购 234 种药品，平均降价 53%，采购金额在公立医疗机构年药品采购总额中占比 30%。陈金甫介绍，从 3 年的改革成果来看，国家组织集采节约费用 2600 亿元以上。总体来说，药品价格水平呈稳中有降趋势。“目前来看，国家组织、联盟采购已经形成了常态化格局，集采竞价规制、质量、供应、配送、使用的保障机制和配套政策也日趋完善和优化。”

此前，高值医用耗材的集采聚焦心内科和骨科两个群众最为关注的领域。其中，心脏支架价格从均价 1.3 万元左右下降至 700 元左右，大幅降低了群众就医负担。同时，心脏支架的质量也在提升，原来心脏支架产品中三分之一是不锈钢材质，现在中选的铬合金支架使用率已达 95%。此外，集采

后，人工髋关节、膝关节平均降价 82%，有力挤压了虚高价格。

接下来的高值医用耗材集采工作将如何开展？针对近日国务院常务会议重点强调的骨科耗材、药物球囊、种植牙等高值医用耗材，国家医保局给出了具体时间表。骨科耗材的集采工作已于 2021 年开展，主要集中于人工髋关节和膝关节，同年，河南联盟开展了创伤类骨科耗材的招采工作，今年进一步延伸到脊柱类耗材，“耗材里最大的板块——骨科耗材主体基本上覆盖了。”陈金甫说。骨科临床耗材需求很大，但标准不一，尤其是产品组成非常复杂，涉及很多技术环节，目前已在研究，争取上半年拿出初步方案，在条件成熟情况下今年能够顺利开标。

药物球囊是心内科重要耗材。陈金甫表示，药物球囊没有纳入集采，有降价空间。去年在江苏等地开展了药物球囊集采，今年要扩到全国，堵住虚高的空间。

此外，种植牙是一种重要的缺牙修复治疗方式，社会需求很大。“针对种植牙的集采工作将先从地方探索开始，去年年初已开始部署，由四川组织省际联盟，研究种植牙集采规程，现在方案基本成熟，也广泛听取了各方意见，准备今年上半年推出地方集采的联盟改革。”陈金甫说。

（文章来源：经济日报）

《国家药品不良反应监测年度报告（2021年）》 发布

日前，国家药品不良反应监测中心发布《国家药品不良反应监测年度报告（2021年）》（以下简称《报告》）。《报告》显示，2021年国家药品不良反应监测报告数量和质量双提升，全国药品不良反应监测网络收到《药品不良反应/事件报告表》196.2万份，每百万人口平均报告数增加到1392份，全国98.0%的县级地区报告了药品不良反应/事件，药品上市许可持有人报告数量及其占比提升，国家基本药物监测总体情况基本保持平稳。

《报告》系统呈现了我国药品不良反应监测的总体情况和作用发挥。我国首部《药物警戒质量管理规范》的发布实施和配套技术规范加快制定，是监测评价法规和制度体系逐步完善的一个缩影。《报告》有针对性的监测情况分析及安全风险提示，显示了监测评价能力的提升、效能的增强以及在构建新发展格局上迈出的坚实步伐。

报告数量增长 17.1%

2021年全国药品不良反应监测网络收到《药品不良反应/事件报告表》196.2万份，同比增长17.1%。从多项重要指标来看，报告总体质量稳步提升。

严重药品不良反应/事件报告比例是衡量报告总体质量和可利用性的重要指标之一，药品不良反应监测评价工作一直将收集和评价新的和严重反应作为重点内容。2021年全国药品不良反应监测网络收到新的和严重药品不良反应/事件报告59.7万份，占同期报告总数的30.4%，收到严重药品不良反应/事件报告21.6万份，占同期报告总数的11.0%。这并不是说明药品安全水平下降，而是意

味着监管部门掌握的信息越来越全面，对药品的风险更了解，监管决策更加准确。

每百万人口平均报告数量是衡量一个国家药品不良反应监测工作水平的重要指标之一。2021年我国每百万人口平均报告数为1392份，相比2020年的1251份增加了11.3%。而从药品不良反应/事件县级报告比例来看，2021年全国98.0%的县级地区报告了药品不良反应/事件，这反映了我国药品不良反应监测工作均衡发展及覆盖程度。

药品上市许可持有人、经营企业和医疗机构是药品不良反应报告的责任单位。按照药品不良反应/事件报告来源统计，2021年来自医疗机构的报告占86.3%，医疗机构报告主渠道作用进一步巩固。持有人报送药品不良反应/事件报告共计8.1万份，同比增长22.3%，其中，新的和严重药品不良反应/事件报告占持有人报告总数的34.7%，高于总体报告中新的和严重药品不良反应/事件报告占比。

监测总体情况平稳

基本药物是适应基本医疗卫生需求、公众可公平获得的药品。《报告》数据表明，2021年国家基本药物监测总体情况基本保持平稳。

2021年全国药品不良反应监测网络共收到《国家基本药物目录（2018年版）》收载品种的不良反应/事件报告94.6万份，其中严重报告占11.9%。报告涉及化学药品和生物制品占88.6%、中成药占11.4%，与2020年的情况基本一致。国家基本药物化学药品和生物制品不良反应/事件报告按照药品类别统计，报告数量前5位的排名情况与2020年一致。国家基本药物7大类中成药中，药品不良反应/事件报告总数由多到少的排名情况

与 2020 年一致。

2021 年药品不良反应 / 事件报告中，涉及怀疑药品 210.4 万例次，按照怀疑药品类别统计，化学药品、中药、生物制品的占比依次为 82.0%、13.0%、2.0%。2021 年严重不良反应 / 事件报告涉及怀疑药品 27.8 万例次，化学药品、中药、生物制品的占比分别为 87.7%、5.1%、4.3%。

具体分析化学药品和生物制品不良反应 / 事件报告情况，从不良反应涉及患者年龄看，儿童用药的安全性总体良好；从药品剂型看，注射剂占比保持下降趋势；从药品类别看，抗感染药的合理使用效果明显。《报告》同时提示，临床应重点关注老年患者的用药安全，应继续加强肿瘤用药的风险管理。

分析中药不良反应 / 事件报告情况，注射给药占比下降较为明显。《报告》表示，2021 年中药占总体不良反应 / 事件报告比例呈下降趋势，但仍需注意安全用药。

密切跟进警示信息

药品不良反应监测发挥药品安全“哨兵”作用。2021 年，药品不良反应监测工作有效监测风险，科学分析评价，保障疫情防控大局。国家药监局对发现存在安全隐患的药品及时采取相应风险控制措施，以保障公众用药安全。

2021 年，药品不良反应监测工作持续加强新冠肺炎防控及治疗药品等的监测、分析和评价。根据评价结果，国家药监局及时发布药品安全警示信

息，全年发布注销小儿酚氨咖敏颗粒等品种药品注册证书公告 2 期，发布药品说明书修订公告 48 期。

《报告》根据药品不良反应监测结果和公众关注情况，对抗感染药、心血管系统用药、代谢及内分泌系统用药、注射剂的不良反应报告情况进行分析，并提示安全风险。

近年来，抗感染药不良反应 / 事件报告占总体报告比例呈现持续下降趋势，但其严重不良反应报告数量仍然较高，提示抗感染药的用药风险仍需继续关注。

2021 年心血管系统用药不良反应 / 事件报告中，口服制剂的报告占比明显高于注射剂。严重不良反应 / 事件报告中，报告数量前两位的阿托伐他汀和瑞舒伐他汀均为他汀类药物。《报告》表示，不排除其中存在不规范使用和药品相互作用导致的情况，提示医务人员和患者关注此类药品的风险。

代谢及内分泌系统用药包括糖皮质激素、糖尿病治疗药物、抗痛风药、甲状腺疾病用药、垂体疾病用药等。近年来，此类药品不良反应 / 事件报告数量及严重报告占比均呈上升趋势，应更加关注药品风险。

对于注射剂，《报告》建议临床医生用药前仔细阅读产品说明书，重点关注相关安全性内容，处方前进行充分的获益与风险分析，始终遵照“能吃药不打针，能打针不输液”的用药原则合理选择用药，并对儿童谨慎用药。

（文章来源：搜狐网）

北京市卫健委发文， 抗肿瘤药物超说明书用药有了执行标准！

北京市卫健委日前发布《2022-2024 年北京市

肿瘤诊疗质量提升行动方案》（以下简称《行动方

案》)。明确医疗机构在尚无更好治疗手段等特殊情况下,医师取得患者明确知情同意后,可使用药品说明书中未明确但具有循证医学证据的药品用法。医疗机构应制定相应管理制度,对抗肿瘤药物超说明书应用进行严格管理。

1. 形成北京市肿瘤诊疗检查项目分级管理目录

《行动方案》要求,有关部门要将肿瘤相关医疗检查作为重点,探索建立重点监控目录和超常预警制度,及时预警并纠正不合理医疗检查行为。对发现的违法违规行为,依法依规进行处理。

各医疗机构应当依据有关诊疗指南(规范)、临床路径等,按照诊疗必需的原则为患者实施医疗检查。风险较大、缺乏诊疗指南(规范)或临床路径支持的医疗检查项目,应当有相关循证医学证据支持,并经科室讨论后实施。相关专业质控中心综合考虑风险、医疗费用、循证医学证据推荐级别等因素,制作检查项目分级管理目录,明确不同级别检查检验项目的具体管理要求。到2023年底,初步形成北京市肿瘤诊疗检查项目分级管理目录。

2. 严禁医务人员暗示患者到院外指定地点检查

接诊或收治患者的医疗机构无法开展的医疗检查项目,可通过医联体、委托第三方等方式实施。公立医疗机构委托第三方的,医疗检查相关费用应当由公立医疗机构收取。医疗机构、医务人员不得以任何形式诱导、暗示、强制患者到医疗机构外指定地点接受检查、治疗并从中谋取不正当利益。

3. 超说明书用药需有循证医学证据

抗肿瘤药物临床应用原则上须遵循临床应用指导原则、临床诊疗指南和药品说明书等。医疗机构在尚无更好治疗手段等特殊情况下,医师取得患

者明确知情同意后,可使用药品说明书中未明确但具有循证医学证据的药品用法。医疗机构应制定相应管理制度,对抗肿瘤药物超说明书应用进行严格管理。

4. 临床诊疗必需但未纳入医疗机构供应目录的药品,可以启动临时采购程序

临床诊疗必需但未纳入医疗机构供应目录的药品,应当按照规定程序纳入本机构目录采购使用。因特殊治疗需要,医疗机构确需使用本机构目录以外药品的,可以启动临时采购程序,由药学部门临时一次性购入使用。临床急需但短时间内无法采购的,临床科室应当组织讨论,报医疗机构有关部门批准后开具处方。同时要充分告知外购药品的必要性、医疗费用、医保政策、存在风险等,取得患者或家属书面同意。外购药品使用情况要记入病历。严禁医疗机构、医务人员以任何形式诱导、暗示、强制患者到医疗机构外指定地点购买药品并从中谋取不正当利益。

5. 首次应用的医疗技术,取得书面同意后进行治疗

医疗机构要建立医疗技术临床应用论证和评估制度,拟首次应用的医疗技术,应当通过本机构技术能力和安全保障能力论证。对限制类医疗技术要进行重点评估,对患者实施前,临床科室应当组织讨论,必要时请有关科室会诊,充分告知必要性、医疗费用、医保政策、存在风险和替代方案等,取得书面同意后进行治疗。

6. 医疗机构和医务人员要转变医学模式

医疗机构和医务人员要转变医学模式,关心患者心理变化,关注其心理社会需求,提供心理支持。鼓励有条件的医疗机构开展医务社工和志愿者服务,为有需求的患者争取社会资源提供帮助。

(文章来源:北京市卫健委官网)

工作与技术研究

儿童用药依从性及其影响因素分析

牛振喜 邢亚兵 马姝丽

近年来,儿童患病率呈逐渐递增趋势,流行病学调查结果显示,儿童患病率占总患病人数的20%左右,且约70%的儿童需接受药物治疗。患儿遵医嘱用药,可有效控制病情发展,避免相关并发症的发生,并可防止病情恶化甚至死亡等。目前,用药困难是患儿在接受药物治疗过程中的棘手问题,而临床上对患儿用药困难的相关影响因素的研究却较少。因此,分析儿童用药依从性情况及其相关影响因素,以进行恰当的药学干预,保障儿童用药安全,为药品生产企业改良儿童药品研发生产提供参考。本研究选择1573例患儿及其家属作为问卷调查对象,通过了解患儿用药现状,并通过分析影响患儿用药困难的影响因素,以期为临床提高儿童用药依从性提供参考。

1. 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年12月至2020年7月于我院就诊的1573例患儿家属作为问卷调查对象。纳入标准:年龄6个月~18岁;患儿家属能够积极配合调查;患儿家属均知情同意。排除标准:伴有消化道肿瘤、消化道狭窄、胃肠炎及唇腭裂等;临床资料不完整。根据问卷调查结果将所选患儿分为用药困难组($n=142$)和非用药困难组($n=1431$)。本研究经我院医学伦理委员会审核并批准。

1.2 调查工具

1.2.1 儿童用药依从性调查问卷

采用儿童用药依从性调查问卷评估所选患儿用药依从性情况,该问卷主要包括按时、按量、按次及坚持服药4个层面,每个层面包含4个选项,即:(1)根本做不到;(2)偶尔做得到;(3)基本做得到;(4)完全做得到。采用赋值法,每个选项赋值依次为1、2、3、4分,分值范围4~16

分,其中完全依从:16分,基本依从13~15分,极少依从5~12分,困难:4分。

1.2.2 儿童用药影响因素调查表

参考文献后自行设计儿童用药影响因素调查表,内容主要包括患儿年龄、性别、是否独生子女、饮食习惯、家属职业、家属受教育程度、药品剂型、药品口味、是否按医师交代给药频次给药、是否按医师交代给药剂量给药、是否因药品出现不良反应而停药、干预措施、家庭住址以及家庭平均月收入等。

1.3 调查方法

问卷调查前需取得医院相关部门、科室及患儿家属同意,调查由医师现场进行,并由患儿家属现场填写,现场填写后由医师收回。共发放调查问卷1573份,回收有效问卷1573份。

1.4 统计学方法

应用SPSS 21.0软件。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。儿童用药困难的危险因素采用Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2. 结果

2.1 儿童用药依从性情况

1573例患儿中,用药完全依从235例(14.94%),基本依从1027例(65.29%),极少依从169例(10.74%),用药困难142例(9.03%)。

2.2 儿童用药困难单因素分析

单因素分析结果显示,用药困难组患儿年龄为6个月~3岁、非独生子女、家属职业为体力劳动者或自由/全职、药品剂型为片剂、药品口味为中药味、未按医师交代给药频次给药、未按医师交代给药剂量给药、因药品出现不良反应而停药、干预措施为心理安慰或无干预措施的比例显著高于非用药困难组($P < 0.05$)。

2.3 儿童用药困难多因素 Logistic 回归分析

多因素 Logistic 回归分析结果显示, 年龄 6 个月 ~ 3 岁、非独生子女、家属职业为体力劳动者或自由 / 全职、药品剂型为片剂、药品口味为中药味、未按医师交代给药频次给药、未按医师交代给药剂量给药、因药品出现不良反应而停药、干预措施为心理安慰或无干预措施是影响儿童用药困难的独立危险因素(OR 分别为 2.659、2.691、1.784、1.939、2.425、2.201、2.635、2.218、2.010、1.576、1.669, $P < 0.05$)。

3. 讨论

儿童处于生长发育的关键时期, 其自我管理能力和对疾病的认识较薄弱, 导致儿童用药依从性往往低于成人, 进而影响患儿自身及家庭等。就患儿自身来看, 用药依从性差不仅可延误患儿治疗最佳时间, 还可影响药物疗效, 导致病情反复甚至恶化; 且若未得到及时有效的治疗, 患儿长期患病更易产生自卑、焦虑、抑郁等不良情绪, 严重影响患儿身心健康及生长发育。据相关研究报道, 儿童时期若出现用药不依从行为可能会延续至成年期。就患儿家庭情况来看, 患儿用药依从性差可明显增加患儿家属的经济负担及精神压力。本研究通过调查儿童用药依从性情况发现, 1573 例患儿中, 用药完全依从 235 例 (14.94%), 基本依从 1027 例 (65.29%), 极少依从 169 例 (10.74%), 用药困难 142 例 (9.03%), 表明儿童用药依从性差、用药困难。因此, 分析儿童用药依从性的影响因素已成为国内外研究学者的重要研究课题之一。

本研究通过分析儿童用药困难的影响因素发现, 年龄 6 个月 ~ 3 岁、非独生子女、家属职业为体力劳动者或自由 / 全职、药品剂型为片剂、药品口味为中药味、未按医师交代给药频次给药、未按医师交代给药剂量给药、因药品出现不良反应而停药、干预措施为心理安慰或无干预措施是儿童用药困难的独立危险因素。分析其原因可能为, 对于年龄 6 个月 ~ 3 岁的患儿, 家属多选择混悬剂、糖浆剂等药物剂型, 认为液体剂型可提高患儿用药依从性, 但液体剂型也存在口感不好、需要冷藏等缺点, 一定程度上影响患儿用药依从性。非独生子女

的家庭, 家属可能监管不力, 无法及时督导患儿用药, 进而导致患儿用药依从性差, 用药困难。家属职业为体力劳动者或自由 / 全职易导致儿童用药困难, 考虑原因为家属对疾病的认知可影响患儿对疾病的认知, 家属认知不足, 不懂用药的重要性或未能及时督导患儿用药, 均可影响患儿用药依从性, 导致用药困难。由于片剂未添加矫味剂, 且片剂在服用过程中可能造成患儿吞咽困难及损伤, 故儿童服药依从性差。药品口味为中药味的药物多伴有刺激性或难闻气味, 使得儿童对药物产生抗拒, 从而导致用药困难。未按医师交代给药频次给药, 可能导致儿童自我约束能力降低, 进而影响服药依从性。未按医师交代给药剂量给药, 可能导致因分剂量不均导致药物余量不足或过多, 从而影响儿童用药依从性。因药品出现不良反应而停药, 易导致患儿不能坚持用药。仅采取心理安慰方式或无干预措施亦是影响儿童用药困难的危险因素之一, 考虑原因在于患儿多存在用药紧张、用药反感及用药抵触等现象, 若家属仅靠心理安慰方式或不采取有效干预措施均可导致患儿用药依从性差, 进而导致用药困难。因此, 临床应当重视并予以相关措施以提高儿童用药依从性。对于年龄较小的患儿, 可通过教导患儿家属采取适当方法以提高患儿用药依从性; 对于疾病认知能力有限的家属或不同职业类型的家属, 可通过对其进行相关疾病知识宣教以提高患儿用药依从性; 对于未采取相关干预措施的家属, 可通过借助玩具、游戏、卡片等方式分散患儿注意力以提高患儿用药依从性。此外, 政府和医药企业应加强开展儿科用药剂型、口味等的研究, 在合适条件下改变药物规格和用药剂量, 解决家长配药困难和儿童用药依从性差等问题。

儿童用药困难发生率较高, 而影响儿童用药困难的危险因素与患儿年龄、是否为独生子女、家属职业、药品剂型、药品口味、是否按医师交代给药频次给药、是否按医师交代给药剂量给药、是否因药品出现不良反应而停药以及干预措施等有关, 临床应当予以重视并予以相关措施以提高儿童用药依从性。

(参考文献及表格均已省略, 文章来源: 儿科药学杂志, 2022, 28(1): 31-34.)

基于网络药理学和分子对接技术探讨 双黄连口服液治疗风热感冒的有效成分和作用机制

张潇月 马姝丽

感冒是机体感受风邪或时行病毒引起肺卫功能失调,出现鼻塞、喷嚏、流涕、头痛、恶寒、发热、全身不适等主要临床表现的一种外感病,临床多以风寒、风热两种居多。风热症的主症状为身热、恶风,头痛,咽喉肿痛,咳嗽,痰黏或黄等。在中医研究中,治疗风热感冒的原则是发散风热,解表辛凉。

双黄连口服液由金银花、连翘和黄芩3味中药组成,金银花味甘性寒,功能清热解毒,疏散风热,连翘性微寒,味苦,具有清热解毒、消肿散结、疏散风热的功效,黄芩苦、寒,能够清热燥湿、泻火解毒。以上3种成分都具有解热、抗菌、抗病毒的作用,是治疗风热感冒的常用中药。

网络药理学是在系统生物学、基因组学、蛋白质组学等学科的基础上,通过运用数据分析、计算机模拟和网络数据库检索等技术,揭示药物-基因-靶点-疾病相互作用的网络关系,并据此预测药物的作用机制,评估药物药效的一门学科,在中医药现代化进程中,研究人员通过参考网络药理学研究思路来探索药物与疾病之间的相关性,在揭示中医药多途径-多靶点-多成分的整体效果方面取得了较好的初步成果。本文通过网络药理学构建多层网络,探讨双黄连口服液治疗风热感冒的主要成分,分析可能的作用机制,以期为临床研究提供理论基础。

1. 材料与方法

1.1 药物主要成分的筛选以及靶点的预测

利用中药系统药理学数据库分析平台(TCMSP, <http://tcmsp.com/tcmsp.php>),筛选双黄连口服液(金银花、连翘、黄芩)中所有药物的有效成分。以生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性指数(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 为筛选条

件。通过TCMSP数据库,以“homo sapiens”为筛选条件,检索药物主成分的作用靶点,通过Uniprot数据库(<https://www.uniprot.org>)将预测出的靶点名称转换为基因名。

1.2 风热感冒相关靶点筛选

分别利用GeneCard数据库(<https://www.genecards.org/>)、OMIM数据库(<https://www.omim.org/>)、TTD数据库(<https://db.idrblab.net/ttd/>)和DrugBank数据库(<https://go.drugbank.com/>),以“cold”为关键词进行检索,获取与感冒相关的靶点。

1.3 药物和疾病共同靶点的筛选以及调控网络的构建

利用Perl语言程序和R语言(<https://www.rproject.org/>)软件将活性成分和疾病相关靶点进行整合,并利用R语言软件绘制韦恩图,获取共同靶点的名称及数量。应用Cytoscape 3.6.1软件构建“活性成分-靶点中心”调控网络。

1.4 蛋白互作网络(protein-protein interaction, PPI)的构建

通过STRING数据库(<https://string-db.org/>),以“Multiple proteins”、“homo sapiens”、“combined score > 0.7”为筛选条件,构建PPI网络模型。应用Cytoscape 3.8.0软件,导入构建好的PPI网络数据,打开CytoNCA软件,选中“Contralities”下的所有节点,点击“Analyze”进行打分并导出第一次打分结果,整理结果并通过R语言运行脚本过滤打分结果,过滤条件设置为“Betweenness: 15.643910985; Closeness:0.216101695; Degree: 5; Eigenvector: 0.1000603585; LAC: 2.45; Network: 3.333333333”,得到第二次打分结果并导入Cytoscape 3.8.0软件,选中筛选得到的核心基因,导出得到第一个网络。将第一个网络的核心基因创建子网络,重复上述筛选过程,筛选条件为

“Betweenness: 5.519047619; Closeness: 0.666666667; Degree: 8; Eigenvector: 0.242116138; LAC: 4.888888889 “Network: 6.675” 得到第二个网络, 最终确认 PPI 核心基因。

1.5 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析

利用 R 语言软件将“活性成分-疾病基因”共同靶点的 Symbol 转换为 id, 对共同靶点进行 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析。GO 分析包括生物过程 (biological process, BP)、细胞组成 (cellular component, CC) 和分子功能 (molecular function, MF) 3 个部分。以 $P < 0.05$ 为筛选条件, 筛选最显著的 KEGG 富集通路。

1.6 分子对接

从 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 下载核心基因的小分子配体结构, 利用 ChemOffice 软件将小分子配体的 2D 结构转化为 3D 结构。通过 PDB 数据库 (<http://www.rcsb.org/>) 获取核心基因对应蛋白受体的三维结构, 通过 Pymol 软件去除蛋白结构的水分子及小分子配体, 导入 AutoDockTools 进行加氢预处理, 然后完成配体和受体的分子对接并分析其结合活性。

2. 结果

2.1 双黄连口服液有效成分的筛选以及靶点的预测

通过检索, 共得到 78 个中药化学成分, 其中金银花 22 个, 连翘 22 个, 黄芩 34 个。这些化合物包括槲皮素 (quercetin)、木犀草素 (luteolin)、山奈酚 (kaempferol)、汉黄芩素 (wogonin)、 β -谷甾醇 (beta-sitosterol) 等, 通过 TCMS 数据库检索, 筛选后得到预测靶点 1 422 个。

2.2 活性成分与疾病相关靶点交集韦恩图

通过检索 GeneCard、OMIM、TTD、DrugBank 四个数据库, 共得到风热感冒相关靶点 2 911 个, 将此 2 911 个作用靶点与药物成分相关靶点取交集制作韦恩图, 得到共同靶点 60 个, 包括: NOS2、PTGS1、AR、PTGS2、DPP4、HSP90AB1、NCOA1、ADRB2、AKT1、FOS、NR3C2 等。

2.3 “活性成分-靶点中心”调控网络结果

通过 Cytoscape 3.8.0 软件构建“活性成分-靶点中心”调控网络, 结果如图所示, 左边圆圈部分

代表的是中药的活性成分, 右边节点 (node) 代表的是中药的靶点中心, 活性成分与靶点基因之间的关系用边 (edge) 表示, 并用度值 (degree) 表示强弱, degree 值越大, 说明其参与生物功能越多, 作用越强。degree 值排名前 20 的活性成分如表所示, 这些成分可能是双黄连口服液发挥作用的核心成分。

2.4 PPI 网络以及核心基因分析

通过 STRING 数据库构建的 PPI 网络模型图中, 节点代表药物与疾病的交集基因, 两节点之间的连线代表两个基因之间存在蛋白互作关系。将结果导入 Cytoscape 软件进行拓扑分析, 具体过程参考本文 1.4, 最终得到处于核心位置的基因有 VEGFA、FOS、TP53、AKT1、MMP9 和 PTGS2, 说明这些基因在 PPI 中发挥关键作用。

2.5 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析

通过对药物和疾病交集基因进行 GO 富集分析, 共得到 1867 条富集结果, 横坐标表示富集数目, 纵坐标表示涉及到的功能。其中生物过程 (BP) 主要包含对有毒物质的反应 (response to drug)、生殖结构发育 (reproductive structure development)、对氧气水平的反应 (response to oxygen levels) 等; 细胞组分 (CC) 主要包含膜筏 (Membrane raft)、膜微区 (Membrane microdomain)、膜区 (Membrane area) 等; 分子功能 (MF) 主要包含 G 蛋白偶联的胺受体活性 (G protein-coupled amine receptor activity)、核受体活性 (Nuclear receptor activity)、药物结合 (Drug binding) 等。

通过对药物和疾病交集基因进行 KEGG 通路富集分析, 共得到 121 条富集结果 ($P < 0.05$), 排名前 30 的信号通路主要涉及了乙型肝炎信号通路 (HepatitisB)、IL-17 信号通路、AGE-RAGE 信号通路、雌激素信号通路等, 提示双黄连口服液可能通过以上信号通路发挥对风热感冒的治疗作用。

2.6 活性成分的分子对接

选取度值最大的活性成分槲皮素 (quercetin) 与度值排名前三的核心基因 TP53、AKT1 和 PTGS2 分别进行分子对接, 结果如表所示, 槲皮素与 TP53、AKT1 和 PTGS2 的结合能均 ≤ -7.0 kcal \cdot mol⁻¹, 展现了良好的结合能力。

3. 讨论

双黄连口服液是临床常用的中药复方制剂，由金银花、黄芩和连翘 3 味中药组成。现代药理学研究发现，金银花中含有丰富的绿原酸，能够杀菌消毒、抗病毒，并且能够有效促进淋巴细胞转化，增强白细胞的吞噬功能而提高免疫；黄芩有黄芩苷、汉黄芩素、挥发油等成分，能够解热抗炎、抗菌、抗病毒和免疫调节等多种作用，并且对心血管、免疫及神经系统都有保护作用；连翘具有广谱抗菌、抗病毒的作用，同时还能够利尿强心、抗肝损伤、抗内毒素等。

本研究采用网络药理学的方法，共筛选出 78 个中药活性成分，度值排名前 5 的分别是槲皮素、木犀草素、山奈酚、汉黄芩素和 β -谷甾醇。槲皮素可以通过抗氧化、抗炎和消除自由基等方法治疗肺损伤。程建等研究表明，槲皮素可以通过抑制 SAPK/JNK、p38、p44/p42 的表达来阻断炎症因子的释放，从而减少组织损伤和炎症症状。木犀草素通过抑制炎症细胞因子的表达，影响凋亡相关因子和相关通路的表达从而发挥抗炎、抗病毒和免疫调节的作用，木犀草素还能够抑制反应性自由基 NO 的合成来降低炎症反应。汉黄芩素通过抑制病毒感染后肺泡巨噬细胞内各种炎症因子的产生而发挥抗病毒作用。山奈酚和 β -谷甾醇是金银花和连翘共有的化学成分，具有抗炎作用。

PPI 网络拓扑结果得到核心基因 6 个，分别为 TP53、AKT1、PTGS2、MMP9、VEGFA 和 FOS。TP53（肿瘤抑制蛋白）体细胞突变体的异位表达可以诱导转录组改变，从而激活炎症反应，而且此基因在调控细胞周期和细胞凋亡的过程中起重

要作用。PTGS2（前列腺素内源性过氧化物合酶）的主产物是前列腺素（PG），PG 通过诱导毛细血管扩张、增加毛细血管通透性等产生致炎作用。MMP9 与流感、慢性阻塞性肺疾病、哮喘等多种呼吸道疾病密切相关，有研究表明 MMP9 的高表达与肺功能的低水平呈现相关性。此外，部分关联性较高的靶点，比如 VEGFA、FOS、AKT1 在现有研究中资料较少，今后可继续开展相关的研究。

GO 富集分析结果显示，疾病靶点多发生在生物过程中，比如对有毒物质的反应、生殖结构的发育以及对氧气水平的反应等，涉及了对细胞凋亡的调控，对激素刺激的反应等。KEGG 通路富集结果显示双黄连口服液主要成分通过直接抗病毒或者参与 IL-17、AGE-RAGE 等炎症相关信号通路发挥治疗感冒作用。IL-17 是 Th17 细胞分泌的免疫调节因子，在呼吸道感染过程中，IL-17 能够活化气道中的中性粒细胞，参与炎症反应的发生。AGE-RAGE 信号通路被激活时，会产生大量的活性氧，进而激活促分裂素原活化蛋白激酶（MAPK）、p38 等介导的信号通路，促进细胞释放炎症因子而诱发炎症反应。由于槲皮素度值最高，揭示其在治疗感冒过程中发挥主要作用，分子对接结果也显示槲皮素与三个核心基因 TP53、AKT1、PTGS2 均有良好的亲和力。

综上所述，本研究通过网络药理学和分子对接技术预测双黄连口服液治疗风热感冒的活性成分和主要靶点，初步证明双黄连口服液可以在多成分、多靶点和多通路的情况下起到治疗风热感冒的效果，但是对于相关作用机制，还需要后续进行更深入地研究。

（参考文献及表格均已省略，全文摘自：中国药物评价，2021，38（6）：522-527）

52 例万古霉素致药物超敏反应综合征文献分析

吴光华 吕萌 邢亚兵等

药物超敏反应综合征（drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS）也称药物反应伴嗜酸性粒细胞增

多和全身性症状（drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS），是一种罕见但可能

致命的不良反应，死亡率约为 10%。DIHS 于 1966 年被首次正式命名，可引起 DIHS 的药物有多种，包括但不限于抗惊厥药、抗生素、抗病毒药和抗抑郁药。

万古霉素是治疗耐药革兰阳性菌感染最有效的抗生素之一，其静脉给药可用于预防和治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA）所致的菌血症、肺炎和皮肤软组织感染等。近年来，陆续有万古霉素引起 DIHS 的病例报道。基于此，笔者就国内外相关文献进行统计分析，探讨万古霉素致 DIHS 的发生规律及特点，以期为临床认知和处理万古霉素致 DIHS 提供参考。

1. 资料与方法

1.1 资料来源

以“万古霉素”、“药物超敏反应综合征”、“药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身性症状”、“DRESS 综合征”、“vancomycin”、“drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)”、“drug induced hypersensitivity syndrome (DIHS)”等为关键词，分别检索中国知网、维普、万方、PubMed、Elsevier、EBSCO 数据库，检索时间为各数据库自建库至 2021 年 1 月 31 日。纳入标准：（1）可获取全文且临床信息相对完整；（2）根据 WHO-UMC 不良反应因果判断标准，万古霉素与 DIHS 发生具有相关性。排除标准：（1）综述类文献；（2）重复报道；（3）无法获取全文；（4）文献语种非英语或中文。共纳入 43 篇文献，其中英文文献 40 篇，中文文献 3 篇，共涉及 52 例患者。首例万古霉素致 DIHS 报道发表于 1997 年，自 2016 年后该不良反应报告明显增多，高达 26 篇。

1.2 研究方法

采用回顾性研究方法，提取患者年龄、性别、原发病、过敏史、万古霉素用法用量、不良反应发生时间、临床表现、实验室检查结果、治疗及转归等信息，录入 Excel 表格并进行统计分析。根据 2007 年欧洲严重皮肤不良反应登记处（European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction, RegiSCAR）发布的评分系统，对收集到的病例进行评分：> 5 分为确诊病例，4~5 分为疑诊病例，2~3 分为潜在病例，< 2 分为非 DIHS 病例。若文

献中已有评分则直接采纳其评分；若无评分，由研究者根据病例描述进行评分。

2. 结果

2.1 患者性别与年龄

52 例患者中，男性 35 例（67.31%），女性 17 例（32.69%）；年龄最小者 22 个月，最大者 88 岁，年龄不详 1 例，发生 DIHS 的患者中，≥ 60 岁患者较多（36.54%）。

2.2 患者原患疾病

患者原患疾病均为感染性疾病，感染部位以骨、关节为主，共计 16 例次（29.09%），其次为循环系统感染（10 例次，18.18%）和围手术期手术部位感染（8 例次，14.54%）。

2.3 患者过敏史

52 例患者中，7 例有过敏史（13.46%），其中对青霉素过敏 4 例，对食物、头孢及非甾体类药物过敏各 1 例。

2.4 给药剂量、途径及血药浓度

11 例患者详细记录了万古霉素用量，均符合说明书规定。给药途径方面，1 例患者为持续静脉输注，3 例患者关节置换术中使用万古霉素骨水泥，余均为静脉滴注给药。11 例患者提及血药浓度，10 例患者血药浓度在正常范围内，1 例采用持续静脉输注的患者，血药浓度范围为 20.4~30.8 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.5 DIHS 发生时间

52 例患者中，万古霉素致 DIHS 发生时间最短为 1 d，最长为 49 d，其中 2 例（3.85%）发生在用药 7 d 之内，5 例（9.61%）发生在用药 8~13 d，45 例发生于用药 2 周后（86.54%）。

2.6 DIHS 临床表现和实验室结果

DIHS 主要临床表现有皮疹、发热并累及多个系统/器官，详见表 3。实验室检查外周血嗜酸性粒细胞增多和异型淋巴细胞增多者分别为 44 例（84.62%）和 17 例（32.69%）。20 例患者行皮肤活检，组织病理显示淋巴细胞和/或嗜酸性粒细胞浸润、真皮层水肿、血管周围炎症等；1 例行肾活检，表现为急性肾小管坏死；1 例行回肠和结肠活检，结果示炎性改变；1 例行心肌组织活检，结果示嗜酸性粒细胞坏死性心肌炎。18 例患者行病毒检测，其中 5 例人疱疹病毒（HHV）6 型再激活，

1 例 EB 病毒再激活。5 例患者人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 阳性。5 例患者万古霉素皮肤点刺试验阳性。RegiSCAR 评分 2~3 分患者 2 例 (3.85%), 4~5 分 19 例 (36.54%), >5 分 31 例 (59.61%)。

2.7 处理及转归

52 例患者诊断 DIHS 后均停用万古霉素, 47 例好转, 3 例死亡, 分别死于心肌炎并发心衰、肝衰和巨细胞病毒结肠炎, 2 例转归不详。好转患者中 5 例未给予任何治疗, 停药后自行好转, 34 例给予糖皮质激素, 2 例给予糖皮质激素联合丙种球蛋白治疗, 3 例给予抗组胺药或外用激素类, 1 例因肝衰竭行肝脏移植, 1 例给予环孢素, 1 例糖皮质激素治疗无效后换用环孢素。

3. 讨论

3.1 万古霉素致 DIHS 的机制

万古霉素致 DIHS 的机制尚未完全阐明, 目前认为主要有 3 种机制。第一种机制认为可能与遗传药理学有关。研究发现在汉族人群中, 别嘌醇和卡马西平与 HLA 之间具有相关性。Konvinse 等研究发现在欧洲人群中, HLA-A*32:01 等位基因与万古霉素引起的 DIHS 强烈关联; 然而本研究中 5 例患者 HLA 基因位点均不相同。第二种机制认为该反应与 T 细胞介导的迟发型免疫反应有关, 可能为其关键因素, 本文 5 例患者皮肤点刺试验阳性证明了这一点。第三种机制可能为病毒再激活。DIHS 患者可能被再激活的病毒包括: HHV-6/7、EB 病毒和巨细胞病毒等, 病毒激活可能为致敏药物引起机体免疫抑制的结果, 本文 6 例患者病毒抗体滴度增加, 这与上述机制相符。

3.2 万古霉素致 DIHS 的临床表现

DIHS 通常发生在首次用药后 2~6 周, 若患者再次使用致敏药物, 症状可能会很快出现且病情严重。发热多为 DIHS 的前驱表现, 温度波动于 38~40 °C, 1~2 d 后出现皮疹, 皮疹多为斑丘疹或麻疹样, 最初累及面部、躯干或上肢, 之后可扩散至下肢或全身。约 25% 患者会出现面部或眼眶水肿, 这对疾病的诊断具有一定意义。本研究中所有患者均出现皮疹, 48 例 (92.3%) 患者伴有发热, 近半

数患者有面部或眼眶水肿。

研究发现, 与其他抗生素相比, 万古霉素引起的 DIHS 更容易出现肾损伤 (发生率 55%~75%), 本研究中 35 例 (67.31%) 患者累及肾脏。万古霉素谷浓度 $> 15 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 是肾毒性的独立危险因素, 但其与 DIHS 的关系尚不明确。本研究中 2 例患者万古霉素谷浓度 $> 15 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 1 例文中备注万古霉素谷浓度位于正常范围, 另 1 例为持续输注时的血药浓度, 由此推断万古霉素谷浓度与 DIHS 之间似乎无相关性。DIHS 累及心血管系统时可表现为两种特殊类型, 一种为心包炎, 临床症状轻微, 且具有自限性; 另一种为急性坏死性嗜酸性粒细胞性心肌炎, 可影响左心功能, 死亡率高达 50%, 本文 1 例患者死于 DIHS 并发的坏死性嗜酸性粒细胞性心肌炎。DIHS 引起的肺损伤表现多样化, 可从轻度的亚临床症状到危及生命的呼吸窘迫综合征。

3.3 万古霉素致 DIHS 的治疗

DIHS 治疗的关键在于早期识别和停用万古霉素, 并尽量避免使用其他抗菌药物, 因为药物间的交叉反应可能加重病情, 已有多篇文献报道替考拉宁与万古霉素间存在交叉过敏反应。

目前缺乏关于 DIHS 治疗策略的随机对照研究, 然而全身用糖皮质激素被认为是治疗 DIHS 的金标准, 推荐口服 $1.0 \sim 1.5 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 泼尼松或等效的其他糖皮质激素, 对于重症患者可给予 $30 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 甲泼尼龙冲击治疗 3 d。当症状和实验室检查指标改善后, 应在 6~8 周内缓慢减量以避免疾病复发。本研究中有 5 例患者激素减量过程中病情复发。对激素治疗无效或不能耐受激素治疗的患者, 环孢素可作为二线治疗, 文献推荐用量为 $3 \sim 5 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 疗程 3 d~6 个月。本文 2 例患者经环孢素治疗后好转, 用量分别为 $3 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 $200 \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 疗程 5~7 d。静脉注射免疫球蛋白可联合糖皮质激素进行治疗, 目前尚缺乏足够证据支持其单药治疗 DIHS。

综上, 万古霉素引起的 DIHS 是一种严重的不良反应。临床医生和药师应加强用药监护, 一旦出现发热、皮疹、多脏器损伤及嗜酸性粒细胞增多, 应警惕 DIHS 的发生。早诊断, 及时停药, 严重者给予系统用糖皮质激素是治疗 DIHS 的关键。

(参考文献及表格均已省略, 文章来源: 中国药物应用与监测, 2021, 18(6): 392-396.)

儿童肿瘤用药

抗肿瘤药物分级管理专家共识

戴媛媛 李国辉 赫捷

随着恶性肿瘤发病率和死亡率的持续攀升，抗肿瘤新药的不断上市，恶性肿瘤的规范诊疗及合理用药日益受到临床及全社会的广泛关注。国家卫生健康委员会出台了《抗肿瘤药物临床应用管理办法（试行）》〔国卫医函（2020）487号，以下简称《管理办法》〕、《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则》等文件，规范抗肿瘤药物的合理使用和规范管理。为了更好的贯彻落实相关文件要求，做好医疗机构抗肿瘤药物的分级管理工作，由国家肿瘤质控中心药事质控专家组牵头组织全国的医药及管理专家采用德尔菲法，在多轮专家调研的基础上，形成了抗肿瘤药物分级管理实施的路线和管理要点的专家共识，供医疗机构参考。

一、抗肿瘤药物分级管理共识制定依据

根据《管理办法》的规定，抗肿瘤药物临床应用实行分级管理。根据抗肿瘤药物的安全性、可及性、经济性和有效性等因素，抗肿瘤药物分为限制使用级和普通使用级。限制使用级抗肿瘤药物具有下述特点之一：（1）药物不良反应作用大，纳入毒性药品管理，适应证严格，禁忌证多，须由具有丰富临床经验的医务人员使用，如使用不当可能会对

人体造成严重损害的抗肿瘤药物；（2）上市时间短、用药经验少的新型抗肿瘤药物；（3）价格昂贵、经济负担沉重的抗肿瘤药物。普通使用级抗肿瘤药物是指除限制使用级抗肿瘤药物外的其他抗肿瘤药物。依据《管理办法》中限制级抗肿瘤药物的定义以及抗肿瘤药物临床合理使用和规范管理等维度，我们对分级管理实施过程中的相关问题形成如下具体建议。

二、分级管理指导路线

按照如下步骤确定医疗机构限制使用级抗

肿瘤药物目录。

（一）整理抗肿瘤药品信息

1. 首次开展分级管理的医疗机构对药品供应目录中的抗肿瘤药品进行整理，纳入分级管理的药品应为针对恶性肿瘤的治疗性药物，不包括针对肿瘤患者合并症的治疗、药物不良反应的处理等相关药物。

2. 按照药理作用将抗肿瘤药物分为化学治疗、分子靶向治疗、免疫治疗、内分泌治疗药物4类，以便分别讨论实施分级管理。

3. 整理抗肿瘤药品信息，包括药品价格、月（年）治疗费用、医保属性、不良反应、国内首次上市时间、入院时间、用量等。

4. 有条件的医疗机构，可以针对抗肿瘤中成药临床应用情况开展分级管理方法的探索。

5. 已开展分级管理的医疗机构，在既往分级管理的基础上根据分级管理路线的指导建议对新入院药品进行考量，并对抗肿瘤药品分级目录定期进行动态调整。

（二）衡量抗肿瘤药物的不良反应

依据抗肿瘤药物不良反应（adversed drug reaction）的发生率和严重程度、医疗机构对ADR的熟悉程度和处理能力以及ADR的处理是否具有权威指南等综合考量进行分级，具体建议如下。

1. 药品说明书或随机对照试验中严重ADR（3~4级）的发生率>30%的新型抗肿瘤药品列入限制使用级。

2. 药品说明书（国家药品监督管理局、美国食品药品监督管理局）因ADR设置警示的新型抗肿瘤药品应列入限制使用级。

3. 药品说明书或文献报道存在严重但罕见ADR的药品要充分考虑临床对ADR的早期识别能

力和处理能力。

4. 对上市较早或说明书信息不完善的药物, 医疗机构可充分参考临床实践中药物 ADR 的发生情况以及临床对药物的熟悉程度进行分级。

5. 实施具体分级时, 可按照药理学分类考量药物 ADR 的严重程度; 建议内分泌治疗药物列入普通使用级, 但对医疗机构内使用较少的药物应列入限制使用级; 对于免疫治疗药物应充分考虑临床应用经验以及对免疫源性 ADR 的识别和处理能力。

(三) 衡量抗肿瘤药物的上市时间和用药经验

医疗机构应衡量收治肿瘤患者的能力和专科特色、相关肿瘤学科发展水平、跟踪全球肿瘤治疗学术前沿的能力、临床循证治疗水平和诊疗习惯、病理影像及药学等相关学科的服务能力, 多维度进行考量。具体建议如下。

1. 限制使用级抗肿瘤药物应考量抗肿瘤药物国内首次上市时间和入院使用时间。

2. 肿瘤专科医院及有肿瘤治疗特色的综合性医院, 相关药品上市时间和入院时间的要求可以相对较短(分别为 1 年或 2 ~ 3 年)。

3. 应根据本医疗机构内抗肿瘤药物的使用量和用药频率、ADR 发生和处理能力来判断临床用药经验。

4. 对有条件上市的药品在未完成相关研究之前应列入限制使用级管理。

5. 根据临床需求对部分学科或专业药物的使用做适当调整和补充规定, 如不涉及肿瘤治疗的科室或专业。

6. 在本医疗机构内开展 III 期临床试验的抗肿瘤药物, 可累积考虑临床的用药经验。

(四) 衡量抗肿瘤药物的经济负担

医疗机构应结合所在地区的经济水平和医保覆盖等情况衡量肿瘤药物治疗的费用、对患者生存期的延长和生活质量的提高, 以及患者的治疗对家庭和社会的影响, 综合评估抗肿瘤药物的经济负担。

1. 依据肿瘤治疗特点计算药品使用周期的治疗费用以及长期用药使用的月治疗费用, 比较不同药物对普通患者的直接治疗费用, 也可将治疗方案

按照周期折算为年费用或日费用进行比较。

2. 衡量药品费用的同时应参考药品的医保属性以及药物对治疗效果的提升, 包括对患者生存期的延长和生活质量的提高。

3. 可参考权威期刊已发表的药物经济学研究或药物卫生评估相关文献。

4. 可参考的相关数据: 2020 年居民人均可支配收入 32189 元, 城镇居民人均可支配收入 43834 元, 农村居民人均可支配收入 17131 元。医疗机构可参考本地区的相关数据。

(五) 分级目录的形成

医疗机构在抗肿瘤药物分级过程中, 结合肿瘤诊治实践落实国家相关医疗质量控制和药事管理的政策和要求。具体建议如下。

1. 分级管理目录应能符合优先使用国家基本药物的原则。

2. 分级管理目录应能促进加强抗肿瘤药物的管理, 促进临床合理用药, 尤其是对于泛靶点药物、超说明书使用频繁的药物。

3. 医疗机构结合药品使用情况、药品供应目录的更新定期对药品分级目录进行调整。

(六) 处方权的管理和药物治疗的实施

1. 对于经培训合格的副高及以上职称的医师可授予限制使用级药物处方权限。

2. 对于高年资的主治医师(主治工作 ≥ 5 年), 医疗机构可以根据临床诊疗工作的需要决定是否在一定范围内授权开具限制使用级抗肿瘤药物。

3. 综合医院和肿瘤专科医院可以根据临床实践具体情况, 分别制定各自的处方权限管理方法。

4. 综合医院对非肿瘤科开具的肿瘤药物治疗尤其是开具首次治疗方案可以制定更严格的管理权限。

5. 诊断明确的肿瘤患者首次抗肿瘤药物治疗方案应由副高及以上职称的医师开具。

6. 病情稳定的患者延续使用限制级抗肿瘤药物可由主治及以上医师开具或由科室授权医师开具。

7. 重新确立治疗方案(不包括药物剂量调整), 由副高及以上医师开具限制使用级抗肿瘤药

物。

三、开展抗肿瘤药物分级管理要点

肿瘤治疗复杂，临床研究进展快，肿瘤患者收治于不同科室，相关诊疗质控难度大。抗肿瘤药物分级管理的目的在于促进抗肿瘤药物的合理使用，保障肿瘤患者在经验丰富的治疗团队指导下，在循证证据的基础上获得最佳个体化的治疗。相关分级管理要点如下。

1. 分级管理不是限制抗肿瘤药物的使用，而是保障具有相关诊疗能力和用药经验的医师可以合理使用抗肿瘤药物。医疗机构应提高抗肿瘤药物的可及性，及时将临床治疗所需的抗肿瘤药物纳入药品供应目录，保障患者治疗需要。

2. 做好分级管理的处方权限控制，临床科室负责人为本科室抗肿瘤药品分级管理的第一责任

人，落实医疗机构分级管理的具体要求。如有必要，可以根据医疗机构的规定和临床诊疗需求，确定本科室高年资主治医师为限制级抗肿瘤药品处方权限人员。

3. 落实肿瘤规范化诊疗的各项要求，加强肿瘤及相关学科建设，推进多学科诊疗模式，严格掌握药品适应证，确保临床精准用药。加强不良反应监测上报，尤其是新发和严重不良反应的监测上报。关注抗肿瘤药物联合使用或与其他药物及其他疗法联用时的相互作用风险。

4. 加强药学服务和肿瘤专科临床药师培养，促进药学人员专业能力的提升。加强抗肿瘤药物的处方审核和处方点评，对肿瘤患者进行全医嘱审核。开展重点患者用药监测及院外长期用药患者的监测和随访，提升患者满意度。

(参考文献及表格均已省略，文章来源：中华肿瘤杂志，2021，43(9)：897-900)

儿童抗肿瘤药物研发现状与思考

唐 凌 高柳村 马晓莉 等

在过去的几十年里，儿童肿瘤的发病率逐步增加。虽然有数据显示近年来在儿童急性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、横纹肌肉瘤死亡率有较大幅度下降，但是仍有许多肿瘤，如中枢神经系统肿瘤、急性髓细胞性白血病及1岁以上的高危型神经母细胞瘤治疗十分困难。即使在发达国家，癌症仍是1岁以上儿童疾病致死的主要原因，长期无瘤生存率也不过60%~80%。儿童肿瘤仍是当前急需攻克的医疗难题之一。

纵观药物研发，抗肿瘤药物始终是新药研发热点，但与成人抗肿瘤药物研发热度相比，儿科肿瘤药的研发明显不足。特别是我国创新药研发处于起步阶段，儿童较成人抗肿瘤药物研发差距更大，有极大的临床需求亟待满足。许多儿童肿瘤仍依赖于成人药物的超适应症用药，用法用量很多是基于成人的临床经验，这无疑加剧了儿童用药安全风险。

此外，由于儿童肿瘤与成人肿瘤疾病谱的不同，一些在儿童多发，或儿童特有的肿瘤，更是缺乏安全有效的治疗手段。

1. 儿童肿瘤的特点

儿童肿瘤与成人有很大的不同。多数恶性程度高、发病隐匿，局部浸润和全身转移发生早，预后与病理、临床分期、基因状态等生物学特性密切相关，单一治疗效果差，预后与总体综合治疗方案密切相关。儿童肿瘤与成人肿瘤在发病机制、组织来源、基因驱动等方面存在较大差异，这是导致儿童肿瘤在疾病类型、症状、治疗方案与成人不同的主要原因。

1.1 发病原因不同

儿童肿瘤的发病原因有其自身的特点：①儿童肿瘤发病早、发病年龄小。成人肿瘤的发生可能是

在某一个或几个致病因素的长期作用下，发生一系列的病变累积，最后导致肿瘤形成。从发病年龄来看，儿童肿瘤多发生在2岁前，绝大部分甚至不超过5岁，很难以环境因素长期作用致癌的理论解释。②儿童肿瘤以间叶组织来源为主。从病理组织学看，儿童肿瘤多为各种胚胎组织肿瘤和肉瘤，如神经母细胞瘤、肾母细胞瘤、肝母细胞瘤等；间叶组织并不直接接触外界环境，间叶组织肿瘤更多的是机体内环境的反映；而成人肿瘤以上皮组织来源为主，如胃癌、肺癌、直肠癌等，上皮肿瘤主要与外界环境的作用有关。③儿童肿瘤多为胚胎性肿瘤。成人肿瘤主要表现为某一细胞成分的反分化，而儿童肿瘤往往是胚胎性肿瘤，肿瘤中包含数个组织成分，并常见不同发育阶段的成分共存。④儿童存在先天性肿瘤，有些儿童肿瘤于产前诊断中发现。先天性肿瘤的存在更彰显了儿童肿瘤与胚胎发育的关系。

1.2 瘤种类型具有年龄分布特点

儿童肿瘤主要分为两大类，血液淋巴系统肿瘤和实体肿瘤，前者主要包括儿童白血病和淋巴瘤，约占儿童肿瘤45%左右。后者主要包括儿童中枢神经细胞肿瘤、以神经母细胞瘤为代表的母细胞瘤类、以横纹肌肉瘤为代表的肉瘤类、生殖细胞瘤以及少见实体肿瘤，占儿童肿瘤的50%以上。

从发生年龄来看，儿童期所发生的肿瘤按年龄划分主要有以下几个阶段：第1发病高峰为出生后至3岁以内，以先天性肿瘤为主，如各种母细胞瘤、胚胎性肿瘤、畸胎瘤等；第2个高峰在10岁以后，主要见于骨肉瘤、尤文肉瘤、霍奇金淋巴瘤、甲状腺瘤及神经纤维瘤，又称为青春期肿瘤；两个高峰之间为一般的儿童期肿瘤。

1.3 基因驱动差异

目前对儿童肿瘤的遗传基础尚知之甚少。最近，2项研究分析了2600多例儿童白血病和实体肿瘤的基因组，揭示了许多驱动儿童肿瘤的突变，既往在成人肿瘤中并未发现。

在第1项研究中，研究人员分析了来自24种不同类型儿童肿瘤的961例肿瘤样本，这些要本主要来自大脑和其他实体肿瘤。研究发现儿童肿瘤的突变率比成人肿瘤低14倍。儿童肿瘤往往由单个

基因的突变而引起，而且不同类别的肿瘤突变不同，但成人肿瘤则往往是由多个基因累积突变引起；儿童肿瘤具有更多生殖细胞突变，近50%的原发性儿童肿瘤含有潜在的靶向遗传事件，提示遗传易感性与儿童期肿瘤具有相关性。

与以往对成人肿瘤的研究相比，儿童肿瘤的突变和成人肿瘤也有明显差异。研究显示，在儿童肿瘤突变影响最多的通路中，以与表观遗传修饰相关的基因最为常见（约占25%）；成人肿瘤中最常见基因突变是PI3K相关突变基因，占比为31%；而相比之下，在儿童肿瘤中只有3%。此外，研究中所发现的儿童肿瘤驱动突变中，只有30%既往在成人肿瘤中被报道过；50%的儿童肿瘤含有预测编码药物靶点的遗传变化。这些研究结果进一步证明了开发适用于儿童肿瘤驱动机制相关药物的必要性。

在第2项研究中，研究人员分析了6种儿童肿瘤的1699例样本，包括689例B系急性淋巴细胞白血病、267例T系急性淋巴细胞白血病、210例急性髓系白血病、316例神经母细胞瘤、128例肾母细胞瘤和89例骨肉瘤。与第1项研究相似，该研究发现许多在儿童肿瘤中发现的驱动基因（45%），既往并未在成人肿瘤中报道过。研究人员还发现62%的儿童肿瘤的遗传事件是结构改变和拷贝数变化，不是点突变。

上述研究提示对于儿童肿瘤的治疗与成人肿瘤治疗方式不同，尤其是儿童肿瘤的驱动基因不同，治疗靶点也很可能区别于成人肿瘤，因此需要在儿童肿瘤中重新评估成人抗肿瘤药物，特别是靶向药物的有效性。此外，儿童肿瘤中新的突变位点的发现，也为药物研发提供了方向。

2. 儿童肿瘤临床用药困境

中华人民共和国国家卫生健康委员会所发布的《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2020年版）》中，共列举了59个新型抗肿瘤药物（在不同系统肿瘤中重复出现的，按1个计算），其中仅帕博利珠单抗获批单药可用于治疗儿童不可切除或转移性MSI-H或错配修复缺陷的实体瘤以及肿瘤突变负荷高（tumor mutation burden high，

TMB-H) 的无法切除或转移性实体瘤; 但该适应症仅在美国食品药品监督管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 批准。

通过 FDA 网站查询了自 2017 年至 2021 年 2 月所批准的包含儿童人群的抗肿瘤药物, 共有涉及 17 个药物的 24 项申请获得批准, 其中加速批准 (accelerated approval) 8 项。

近年来国内抗肿瘤药物研发如火如荼, 但儿童抗肿瘤药物却几乎处于空白状态。自 2017 年至今, 仅尼洛替尼胶囊 (Novartis Pharma Schweiz AG) 于 2019 年, 通过儿童适应症外推, 将适应症“用于治疗新诊断的费城染色体阳性的慢性期慢性髓系白血病 (chronic myelocytic leukemia, CML) (Ph + CML) 慢性期”及“用于对既往治疗 (包括伊马替尼) 耐药或不耐受的费城染色体阳性的 Ph + CML 慢性期”的人群范围由“成人患者”扩展至“成人患者及 2 岁以上的儿童患者”。

儿童抗肿瘤新药研发的不足, 导致超说明书用药在儿童抗肿瘤治疗过程中不可避免; 然而超适应症用药无疑增加了儿童用药的安全性风险。上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心选择了上海 3 所儿童专科医院, 对医院药品供应目录中的儿童血液肿瘤药品进行汇总, 选取每种药品 (含不同厂家) 的最新版药品说明书进行分析, 尤其对其中的 [用法用量] [不良反应] [禁忌] [注意事项] 和 [儿童用药] 等几个项目中的儿童用药信息进行统计评价。结果显示: 在 34 份药品说明书中, 在“用法用量”项中专项说明儿童用法用量的说明书只有 13 份, 占比为 38.2%, 在这 13 份说明书中在“儿童用药”项中专项说明儿童用法用量特殊事宜的只有 7 份, 占 20.6%; 未专项说明儿童用法用量的说明书有 21 份, 占比为 61.8%; “儿童用药”项中使用“慎用”“不推荐”或“禁止”等明确警示词语的说明书 10 份。在 34 个药品中, 国产药品 24 个, 进口药品 10 个, 儿童用药注意事项不明确的数量国产药说明书为 13 份, 进口药说明书为 3 份。

儿童抗肿瘤药物的不足, 最终需积极的开展药物临床研究, 促进药物研发予以补充; 然而现阶段国内儿童抗肿瘤药物临床试验的开展情况也不容乐观。在药物临床试验登记与信息公示平台

查询 (www.chinadrugtrial.org.cn), 截至 2021-03-09 平台登记的试验总数为 12603 项, 而以“儿童”进行检索, 共检索到临床试验 501 项, 其中肿瘤适应症相关临床试验仅涉及 4 个产品的 6 项临床试验, 其中 4 项是在成人健康受试者中开展的药代动力学 (pharmacokinetics, PK) 研究。而通过 Clinicaltrials.gov 网站, 以“pediatric cancer”进行检索, 截至 2021-03-09 共检索出登记临床试验 661 项, 以北美地区登记临床试验为主, 中国大陆登记临床试验仅为 16 项。

3. 对儿童抗肿瘤药物研发的审评考虑

促进儿童抗肿瘤药物研发迫在眉睫, 因此如何把握合理的研发节点开展科学的儿童抗肿瘤药物临床试验, 是研发单位、研究者和监管机构需要关注的问题。

对于儿童人群的临床试验, 伦理考量更为严格, 因此, 通常要求获得较为充分的数据, 可支持该产品在儿童患者中预期存在疗效, 并且安全性可控的情况下, 再启动儿科人群药物临床试验。2015 年原国家药品监督管理局发布的《儿科人群药物临床试验技术指导原则》中指出, 启动儿科人群药物临床试验的时间点根据疾病的发病特点, 可以分为以下两种情况。

拟用于儿科特有疾病或患者主要为儿科人群的疾病的药物如果成人无法提供充分信息, 则在获得了健康成人的初步安全性和药代动力学数据之后, 即可在目标年龄段儿科人群中开展临床试验。

拟用于成人和儿科人群共患疾病的药物①如果该疾病是目前缺乏有效治疗的危重症或进展性预后不良疾病, 应考虑在获得成人初步安全性及潜在获益的临床试验数据后 (如 II 期结束或完成概念验证性研究后) 尽早地开展儿科人群临床试验; ②如果该疾病已有可选择的治疗药物, 应在成人 III 期确证性研究证明其在成人患者中的获益大于风险后, 再启动儿科人群临床试验; ③如果预期有较大的安全性风险, 建议在该药品成人应用上市后获得充分的安全性数据。

对于儿童与成人共患肿瘤, 特别是一些在儿童发病率较成人更高的瘤种或亚型 (如急性淋巴细胞

白血病), 考虑到疾病危重, 临床存在迫切的治疗需求, 可在成人人群中获得初步数据并显示有效性信号后, 及早开展儿科人群药物临床试验。

对于儿童特有的肿瘤, 建议药物研发单位积极开展肿瘤标志物研究, 或开发药效学指标; 通过在成人受试者开展耐受性研究, 建立可靠的药代动力学与药效学 (pharmacodynamics, PD) 关系; 鼓励开发 PK-PD 模型, 以支持在儿童肿瘤患者中所开展临床试验设计以及药物剂量的合理性。

对于已上市产品, 特别是治疗儿童与成人共患瘤种的药物, 鼓励研发单位, 以科学为基础, 积极开展儿童人群临床试验, 探索儿童用法用量, 获得产品在儿童人群中的安全有效性证据; 或采用真实世界研究, 以及儿童适应症外推等策略, 合理及时地扩展已上市产品的儿童适应症。

4. 展望

超适应症用药往往会带来以下问题: 患儿可能会被开出无效的治疗处方; 或者医生会因某药物无儿童适应症或儿童的用法用量, 而拒绝给患儿使用潜在有效的治疗药物; 此外, 超适应症用药与儿童药物不良反应风险增加也息息相关。为解决儿童用药困境, 美国于 2003 年颁布《儿科研究公平法案》(Pediatric Research Equity Act, PREA), 要求在所有相关儿科亚人群中进行临床研究, 以评估新药, 以及已批准产品新适应症、剂型和给药途径的安全性和有效性。该法规要求, 在药物获得上市批准之前, 需提交儿科研究, 这反映出儿童用药的紧迫性。2007 年, FDA 修正案对 PREA 法案进行修订, 将所有延期研究指定为上市后研究, 并要求 FDA

更好地跟踪随访这些必需的儿科研究。修订案还规定对未满足上市后儿科研究要求的公司将实施财务和其他处罚。PREA 是成为美国保障儿童新药的安全性、有效性的主要机制。

在我国, 尚无明确法规强制要求新药或已上市药物开展儿童研究。与成人试验相比, 儿童受试者的研究通常面临更多挑战, 这加剧了儿童用药的研发困境。长久以来, 儿童用药始终是改革与发展的关注热点。2013 年原国家食品药品监督管理总局发布《关于深化药品审评审批改革进一步鼓励创新的意见》, 明确要“鼓励研制儿童用药”; 2019 年修订的《中华人民共和国药品管理法》, 也明确指出“国家采取有效措施, 鼓励儿童用药品的研制和创新”; 除国家层面的政策导向, 国家药品监督管理局也发布多个儿童用药研发相关指导原则, 其中 2020 年就发布了 3 项指导原则和 1 项指导原则征求意见稿, 以期指导药物研发单位, 更科学的开展儿童用药研发, 既能为儿童用药提供充足的证据, 同时避免不必要的临床研究, 少走弯路。

抗肿瘤药物是新药研发中的生力军, 更是药物研究创新作为活跃的领域, 但是当下我国儿童抗肿瘤研发仍存在明显不足, 儿童肿瘤患者有迫切的用药需求。解决儿童抗肿瘤用药困境是需要药物研发单位、研究者、监管机构共同面对的难题与挑战。药物研发单位和监管机构之间, 应更加积极地就儿童抗肿瘤药物的研发进行互动, 研究者也需更加积极的参与儿童抗肿瘤药物的临床试验设计与实施, 通过多方努力, 共同促进更多、更好的儿童抗肿瘤新药上市, 及早满足肿瘤患儿的治疗需求。

(参考文献及表格均已省略, 文章来源: 中国临床药理学杂志, 2021, 37(10):1296-1300)

常用抗肿瘤药物说明书中儿童用药信息的调查分析

崔立慧 马 静 袁丽华 等

抗肿瘤药物是一类具有细胞毒特性, 杀伤机体内肿瘤细胞的同时, 往往对正常细胞也有杀伤作

用。儿童因其独特的生理特点, 对药物的反应性、耐受性等与成年人不尽相同, 加之抗肿瘤药的毒副

作用大、不良反应发生率高,所以说明书需更加规范、严谨。用于儿童的抗肿瘤药物必须标明儿童剂量换算、药品不良反应、禁忌等信息,以方便临床安全合理用药。近年来,国内已有文献报道抗肿瘤药物标注信息缺损,不规范现象,但针对儿童用抗肿瘤药物研究较少,不是研究所有儿童药物就是仅研究儿童血液抗肿瘤药物,存在一定局限性。本研究纳入76份儿童用抗肿瘤药物药品说明书,对其所有标注内容进行调查分析(尤其关注儿童信息的标注),为临床合理使用提供参考。

1. 资料与方法

收集2018年3月至2019年3月南京市儿童医院和南京市大厂医院所有儿童用抗肿瘤药物药品说明书76份,其中口服制剂19份,注射制剂57份;进口(含合资)33份,国产43份,选取每种抗肿瘤药物的最新版药品说明书,依据《化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则》(以下简称细则)、《药品说明书和标签管理规定》等相关规定,对其所有信息进行统计分析。

2. 结果

2.1 品种分布 本次调查共收集常用抗肿瘤药物说明书76份:口服剂19份(占25.00%),注射剂57份(占75.00%)。注射剂为注射液和粉针剂两种,口服剂为胶囊剂和片剂两种。国内药品生产企业的药品说明书43份(56.58%),进口(含合资)的药品说明书33份(占43.42%)。

2.2 说明书中儿童用药信息调查结果

76份抗肿瘤药物说明书中用法用量、儿童用药、不良反应、禁忌、注意事项、药物过量、药理毒理、药代动力学项下(共8个项目)有关儿童信息标注情况见表1。项目中,考察项目如标注“尚不明确”、“尚无足够用药资料”、“未进行该实验且无可靠参考文献”等均以未标注记录。由表1可以看出无论是口服剂、注射剂,还是进口、国产,禁忌、药物过量项下有关儿童信息的标注率都很低,其中口服剂的说明书禁忌中关于儿童信息的标注率是0%;进口药品的说明书较国产说明书相对完善。

2.3 用法用量项中儿童用药剂量调整依据调查结果

76份抗肿瘤药物说明书中儿童用法用量的标注按照体重、体表面积、体重或体表面积、直接给出剂量、模糊标注、未标注进行统计分析,具体见表2。由表2可以看出,本次研究虽均为儿童常用抗肿瘤药物的说明书,但未标注率均在48.84%以上,注射剂、口服剂标注情况基本相同,但进口的未标注率较高,为63.64%,与其部分剂量换算情况标注在儿童用药项中有关。

2.4 儿童用药项中儿童信息调查结果

儿童用药的标注按照规定几岁以下禁用或慎用、标注或详见“用法用量”、使用时需注意不良反应及对性腺影响、儿童禁止肌肉注射等进行统计,具体见表3。注射剂与口服剂,进口与国产说明书标注情况基本相同;而抗菌药物类药品说明书,其进口药的明确标注率明显高于国产药品。进口药物标注“(安全性有效性)尚不明确”的比例为45.45%,而国产药为27.91%。

2.5 同一成分不同厂家的标注差异

对76份抗肿瘤药物说明书中28组同一成分、给药途径,不同生产厂家说明书中关于儿童信息标注差异进行统计分析,见表4。结果显示儿童用药、儿童剂量换算项差异较多,差异率大于35%;药物过量、禁忌项差异少,差异率低于10%,但相同均因为说明书中该项目未标注儿童相关信息,见表4。剂量换算存在差异的10组同一成分不同厂家抗肿瘤药物说明书基本信息见表5(甲氨蝶呤、培美曲塞二钠剂量换算存在差异各有三个生产厂家,分别算为2组)。

3. 讨论

3.1 儿童常用抗肿瘤药说明书中关于儿童信息标注率不高

美国早在2013年就对说明书中儿童资料的标注位置、内容等有了详细规定,而我国则要求简单,使得我国药品说明书关于儿童信息标注率不高。本次研究的76份儿童常用抗肿瘤药物说明书中,基本项目中有关儿童信息标注率均较低,约50%未标注,其中禁忌项中关于儿童用药的标注最低,标

注的内容也过于简单（如“儿童禁用”），却未对禁用或慎用的具体情况作详细说明。或标注混乱，将这部分内容标注到儿童用药项下。用法用量、儿童用药中关于儿童信息的标注率分别为 31.58%、39.47%（不包括“酌减”、“用药遵医嘱”等字样标注），均低于上海市儿童常用抗肿瘤药的标注情况，这严重的影响了儿童肿瘤疾病的治疗。有的说明书虽然标注了不良反应、药代动力学、禁忌等相关信息，但标注位置分散，比较混乱，尤其是进口药品说明书，容易被临床忽略。

近年来，儿童恶性肿瘤患病率、死亡率呈逐年上升趋势，成为仅次于意外事故的第二死亡原因。抗肿瘤药儿童专用药的缺乏，成人用抗肿瘤药儿童用药信息缺失的现状，大大影响了儿童用药的安全性。建议针对儿童用药信息规定的不明确，药品质量管理部门加强监督、推动药品生产企业对药品说明书进行修订；针对儿童用药信息的不完善，鼓励企业或科研单位多研发儿童专用抗肿瘤药，同时完善现有成人抗肿瘤药在儿童中的应用信息。

3.2 用法用量中儿童剂量表述不规范

用法用量是直接关系临床用药安全与疗效。美国医药协会药剂委员会推荐按体表面积计算儿童用药剂量，本次调查中，有 21 个厂家（占 27.63%）按照体表面积推荐儿童用药剂量，但仍有不少说明书仍按照体重标注或直接给出剂量，这可能使得的年龄小而体重偏高的儿童使用剂量超过成人，发生药物不良反应；使得年龄大而体重偏瘦的儿童使用剂量偏小，而达不到治疗剂量。此外，药品说明书大多以“儿童剂量为”概括小儿的各年龄阶段，划分很杂乱。《儿科学》中，对小儿各个年龄的划分有明确解释：新生儿期为从出生到 28 天；婴儿期为生后 28 d 至 1 岁；幼儿期为 1 ~ 3 岁；学龄前期为 3 ~ 7 岁；学龄期为 7 ~ 14 岁。

儿童各系统发育在不同的年龄段差异很大，简单以成人剂量折算儿童用量、直接给出儿童单次剂量是不适合的，给临床医师用药带来较大难度，易导致不良事件的发生。笔者查阅了国外说明书、Medscape、Micromedex 等数据库，某些说明书中含糊注明“儿童剂量”的药品，在数据库中均可查到

具体不同年龄段儿童用法用量。在目前说明书儿童用量信息缺失的情况下，建议临床医生和药师可以通过查阅指南、国家处方集、循证数据库等规范处方信息。同时国家食品药品监督管理总局（CFDA）在 2006 年颁发的细则过于陈旧，有关儿童用药信息的规定不够明确，缺乏强制性措施推动药品生产企业对药品说明书进行修订。建议 CFDA 完善相关法律法规、规范细则，要求生产企业应对说明书的准确性负责，明确儿童的具体年龄阶段及剂量换算一律采用体表面积法等，并在规定时间内根据最新的儿童相关临床研究资料、最新临床指南和专家共识尽快更新说明书，对不及时修改药品说明书的生产企业给予必要的惩戒手段。随着近几年时辰药理学发展，建议生产企业说明书中适当添加药品使用的最佳时间，以使抗肿瘤药在最小剂量下发挥最大效果，有效降低不良反应发生率。

3.3 儿童用法中缺乏儿童临床研究资料

各个年龄阶段的儿童与正常成年人在其生理、心理方面有明显差异，其体内的药物代谢过程与成年人也不尽相同，从而影响药物的有效性和安全性，往往导致不良反应发生率相对较高。本次调查研究发现，儿童用法中儿童信息的标注大多以“（安全性有效性）尚不明确”、“未进行该实验且无可靠参考文献”含糊标注，且标注率较低，与《细则》中的规定不一致。儿童是一个特殊群体，在临床治疗时除了首要关注用法用量这一项外，其次就是儿童用药事项。“儿童用药”的设置就是为了将其用药中需要特别注意的问题独立出来，但大多厂家均未重视这点，含糊标注，本次调查全部是已经用于儿童肿瘤疾病治疗的抗肿瘤药品，仍以“（安全性有效性）尚不明确”等模糊标注，显然不合适。生产企业修改说明书的积极性问题亟待尽快解决。

儿童临床研究资料需要有大量的循证医学支持，近两年中国虽新批了不少临床试验基地，但是生产企业对其重视度不够，积极性也不高。建议政府机构可加大财政补贴，出台激励政策，鼓励生产企业以及时更新儿童用药的数据、修改药品说明书，拓展儿童抗肿瘤药物的用药信息，最终服务患

者, 保证患者临床用药安全。

3.4 同一品名、给药途径不同生产厂家药品说明书间缺乏一致性

28组不同厂家生产的品名同种抗肿瘤药物(主要是国产与同品名进口药品说明书比较), 儿童用药及剂量换算存在较大差异。

细则中对儿童用药的规定为: “主要包括儿童由于生长发育的关系而对于该药品在药理、毒理或药代动力学方面与成人的差异, 并写明可否应用本品及用药注意事项。未进行该项实验且无可靠参考文献的, 应当在该项下予以说明。”而对儿童剂量换算无明确要求, 这可能是导致不同厂家儿童剂量推荐混乱。本次研究关于儿童用药、儿童推荐剂量标注不高, 而同一品名、给药途径, 不同厂家药品说明书还存在差异, 极易给临床用药带来极大困扰。如同为注射用环磷酰胺, 国外厂家标注“用法用量详见说明书”, 另一国产厂家却标注为“未进行该项试验, 且无可靠参考文献”; 同为替莫唑胺胶囊, 进口说明书推荐按重量换算, 另一国产说明书无推荐剂量。另外同为注射用环磷酰胺, 治疗肿瘤时某厂家的剂量标注为3~6 mg/kg(相当于120~240 mg/m²), 另一厂家标注为10~15 mg/kg; 再如同为甲氨蝶呤治疗白血病, 某厂家推荐1岁以下6 mg、1岁8 mg、2岁10 mg、3岁及以上12 mg, 另一厂家标注为20~30mg/m²(1.25 ~ 5 mg), 两家剂量相差甚远。让临床医师无从下手。儿童用药项下、药代动力学项下也都存在这样的问题。这里不逐一叙述。

同一成分不同厂家说明书差异, 极易给临床用药带来安全隐患。《国家药品安全“十二五”规划》开展的药物一致性评价, 要求仿制药品要与原研药品质量(杂质谱一致、稳定性一致、体内外溶出规律一致)和疗效一致, 但未要求通过一致性评价的国产药品说明书作相应修改, 企业对说明书修改的积极性也不高。建议国家要求通过药品一致性评价的相关企业及时修改说明书, 尽量达到同一品名说明书内容间的一致性。

3.5 其他

本次调查研究还发现不少说明书中出现自相矛盾情况, 某厂家的注射用顺铂在用法用量项下标注了儿童用量, 而在儿童用药项下又说“未进行该项实验且无可靠参考文献”。另一厂家的注射用甲氨蝶呤用法用量下注明儿童用量为20~30mg/m², 儿童用药项下却说每日剂量1.25~5 mg(2个月的婴儿体表面积为0.25 m²), 若按照用法用量项下标注, 2个月的婴儿按照30 mg/m²给药, 就超过儿童用药项下剂量。建议CFDA规定厂家明确说明书前后内容信息的一致性, 出现自相矛盾的说明书一律不允许厂家继续生产药品。

关于口服剂, 7岁以内儿童的生理心理特点决定整粒、整片服用胶囊剂、片剂较为困难, 是否可以打开胶囊冲水或研磨片剂以使剂量更加准确, 或放入牛奶果汁中以使该类患者更加耐受等, 本次研究的常用抗肿瘤药物说明书中均未提及。儿童是特殊群体, 对药物带有的苦味耐受性差, 从降低用药依从性, 建议政府及CFDA积极推动药企增加儿童服用方面的研究, 增加儿童口服用药的依从性。

4. 结语

儿童肿瘤主要是血液病和实体肿瘤, 虽发生率不高但死亡率高, 说明书的不规范、标注不完整不但增加临床医务人员用药的困难, 而且给患儿带来了治疗上的风险。说明书是指导临床医师用药的最权威依据, 其中儿童信息标注的完整性、正确性, 可以促进儿童抗肿瘤药的安全性和有效性, 提高儿童肿瘤患者的治疗效果, 是肿瘤综合治疗的重要组成部分。CFDA、生产企业、科研单位、医院都必须高度重视抗肿瘤药物说明书中关于儿童信息标注的规范及完善, 为临床患儿更安全、有效用药提供保障。临床药师作为临床一线工作者, 应积极参与医院内超说明书用药的评估与审批, 以应对现今儿童常用抗肿瘤药物中儿童信息的缺乏情况。医院可定期开展抗肿瘤药物说明书、最新治疗指南和专家共识的学习, 定期公布新批准的抗肿瘤药物超说明书用药等, 降低儿童用药风险。

(参考文献及表格均已省略, 文章来源: 安徽医药, 2020, 24(2):413-417.)

科普讲堂

室外撑杆输液？ NO！ NO！ NO！

医院偶尔会有这样一种现象，当儿童因病情需要静脉输液治疗时，在医生和护士已经交代输液全过程需要在输液观察室或者病房完成的前提下，还是会有一些家长为了缓解孩子不安的情绪，带着正在输液的患儿离开指定地点到处走动，甚至会到室外。其实这是一种存在潜在风险的危险行为，今天我们谈谈这种行为到底存在哪些风险和危害？

1. 光线对药品的影响

多数注射剂说明书要求静脉输液现配现用，因为静脉输液的贮存需要适宜的条件，其中光线是重要影响因素之一。

太阳光线是由各种不同波长的光线所组成，除可见光线外，还有肉眼看不见的光线，如红外光线、紫外光线等，当照射某些药品时可引起化学变化，可加快药品的变色、分解、氧化，以致药效下降，甚至产生毒副作用。

例如：

①青霉素类遇光不稳定，主要是由水解和引起分子重排所致，光和热均对水解、分子重排起催化作用。

②四环素类遇光可使色泽变深。

③氨茶碱遇光气化变质。

④对氨基水杨酸钠遇光热色泽变深，分子中失CO₂，变成间氨基酚，失去药效。

⑤脑垂体后叶素遇光变质浑浊。

⑥葡萄糖酸钙见光分解。

⑦激素类见阳光易变质。

见光发生化学反应的药物还有很多，只简单列举以上。

2. 突发情况不能得到及时处理

①输液反应

常见的输液反应包括空气栓塞、肺水肿、过敏反应等，这些输液反应的发生突然，后果严重，如不能得到医护人员的及时处理，会错过宝贵的抢救时间。

②输液滴速

滴速不仅受滴速调节器的影响，还与输液瓶和穿刺部位的距离有关。

临床大夫会根据患者年龄、疾病、身体状况及药品种类等因素设定输液滴速。

有的药品需要缓慢滴注，有的药品需要快速滴注，还有一些情况需要随时调整滴速。

如果室外输液时输液架不固定，可能因输液架举得过高或过低而导致滴速变化，直接影响治疗效果甚至危害患儿健康。

③其他情况

室外输液还存在静脉输液不滴、血液回流、患儿自行拔针等突发情况，这些情况会引起输液器堵塞、针尖移位、药物渗漏等，直接导致患儿皮下水肿甚至静脉炎、组织损伤坏死，得不到及时处理会给患儿带来痛苦和损伤。

3. 增加输液污染风险

成品输液是在医院静配中心的无菌环境下配置而成，输液观察区安装带有消毒设施的新风系统，定期开放，预防交叉感染。家长带输液患儿室外随意走动，会增加输液污染的风险。

静脉输液风险是指在接受输液期间因各种因素的综合作用而发生的威胁患儿身心健康乃至生命安全的不良事件。

为了患儿早日康复，请各位家长一定要听从医生和护士嘱咐，在输液观察区或病房完成输液。

（药学部 黄伟 供稿）

药物警戒

加拿大警示含阿莫西林药品的无菌性脑膜炎潜在风险

2021年12月10日，加拿大卫生部发布消息，将更新含阿莫西林产品的加拿大产品专论（CPM），以包含无菌性脑膜炎风险的信息。无菌性脑膜炎是一种大脑和脊髓内膜在没有感染原因的情况下发炎的情况。含阿莫西林的产品是加拿大批准的处方抗生素，用于治疗或预防某些细菌感染。

加拿大卫生部审查了使用含阿莫西林产品治疗的患者发生无菌性脑膜炎的潜在风险。该安全性审查是由过去3年文献中发表的有关此风险的病例报告引发的。

加拿大卫生部审查了加拿大警戒数据库、国际数据库和已发表文献中的可用信息。加拿大卫生部审查了21例（3例加拿大病例、18例国际病例）使用含阿莫西林产品的无菌性脑膜炎病例，其中20例来自科学文献，1例（加拿大病例）来自加拿大警戒数据库。所有病例均为成人。在21例病例报告中，发现7例（1例加拿大患者）与使用含阿莫西林产品很可能有关，14例（2例加拿大患者）

与使用含阿莫西林产品可能有关。在7例很可能有关的病例中，4例与阿莫西林有关，3例与阿莫西林/克拉维酸有关；在14例可能有关的病例中，10例与阿莫西林有关，4例与阿莫西林/克拉维酸有关。加拿大卫生部还评估了一项关于WHO数据库中国际病例的研究，该研究支持无菌性脑膜炎风险与使用阿莫西林之间的关联性。

加拿大卫生部对现有信息的审查得出结论，认为使用含阿莫西林的产品与无菌性脑膜炎风险之间可能存在联系。加拿大卫生部将与制造商合作，将无菌性脑膜炎风险纳入尚未包含此安全性信息的含阿莫西林产品的CPM中。加拿大卫生部还将通过InfoWatch专栏告知医务人员和患者该风险以及CPM的变更。加拿大卫生部将继续监测涉及含阿莫西林药物的安全性信息，就像对加拿大市场上所有健康产品一样，以确定和评估潜在的危害。如果发现新的健康风险，加拿大卫生部将采取适当和及时的措施。

（文章来源：国家药品监督管理局）

英国警示老年患者在接受氟哌啶醇治疗谵妄时 与神经和心脏相关的不良反应

2021年12月10日，英国药品和健康产品管理局（MHRA）发布消息警示老年患者在接受氟哌啶醇治疗谵妄时，出现与神经和心脏相关的不良反应风险增加，提示应在尽可能短的时间内使用尽可能低剂量的氟哌啶醇，并应密切监测心脏和锥体外系不良反应。

给医护人员的建议

使用氟哌啶醇对虚弱的老年患者的谵妄进行紧急治疗时需要特别谨慎；

仅当非药物干预无效且无禁忌症（包括帕金森病和路易体痴呆）时，才考虑使用氟哌啶醇治疗谵妄；

在治疗之前，建议进行基线心电图（ECG）监测，并纠正电解质紊乱；治疗期间应重复监测心脏功能和电解质；

在尽可能短的时间内处方尽可能低的剂量，确保任何剂量递增都是渐进的，并经常复核；

早期监测和观察所有锥体外系不良反应症状，例如急性肌张力障碍、帕金森综合征、迟发性运动障碍、静坐不能、唾液分泌过多和吞咽困难；

在黄卡上报告与氟哌啶醇相关的疑似不良反应。

对老年患者的谵妄使用氟哌啶醇治疗的回顾

氟哌啶醇是第一代抗精神病药，获准用于治疗神经和精神疾病，包括非药物治疗失败时成人谵妄的紧急治疗。

英国药品和健康产品管理局（MHRA）收到了一位患者代表对使用氟哌啶醇紧急治疗谵妄的担忧。MHRA 对在虚弱、老年患者的谵妄中使用氟哌啶醇治疗的安全性信息进行了审查。该审查包括来自黄卡计划的安全数据以及已发表的文献和当前的临床证据。MHRA 向人用药物委员会的药物警戒专家咨询小组以及神经病学和精神病学专家寻求有关审查评估的建议，并提供了一份公开评估报告。

该审查未发现任何与老年患者使用氟哌啶醇相关的新的安全性问题，并且不会对产品信息中的安全建议进行更改。然而，该评估发现氟哌啶醇在谵妄患者中的实际使用情况各不相同，并且与中枢神经系统的已知不良反应尤其相关。

MHRA 向医护人员，特别是氟哌啶醇的处方者发出此提醒，以强调在老年人中使用该药时需要特别小心。该建议与目前管理该人群谵妄的临床建议一致。

治疗谵妄的临床建议

谵妄或“急性精神错乱状态”是一种常见且复杂的疾病，在老年人中更常见。由于通常受多因素影响，新出现谵妄的老年人的诊断和治疗可能具有挑战性。

临床指南建议对患者使用筛查工具进行审查。谵妄也可能与痴呆或其他如多药治疗或感染等诱

发因素重叠，这在老年患者中尤其重要。虚弱（Frailty，英国 NHS 将其定义为“丧失恢复力，这意味着人们在身体或精神疾病、事故或其他压力事件后无法迅速恢复”）会进一步增加风险。

临床指南建议将谵妄紧急治疗的药物干预保持在最低限度，一线使用非药物干预。但是，如果出现谵妄且这些方法失败并且患者感到痛苦，或对其或其周围人的安全存在风险时，则临床指导建议无禁忌症所谓患者建议使用低剂量、短期的氟哌啶醇进行治疗。

可以在产品特性概要（SmPC）中找到完整的禁忌症。帕金森病和路易体痴呆患者禁用氟哌啶醇。应在相关临床医生指导下对这些患者进行护理。

应参考临床指南，尤其是谵妄患者的给药和监测指南，如 NICE 谵妄指南、SIGN 风险降低和谵妄管理指南、英国老年病学协会关于精神错乱和谵妄患者的指南。

在新型冠状病毒（COVID-19）大流行期间，氟哌啶醇也被用于治疗与 COVID-19 相关的谵妄。

老年患者剂量建议的提醒

老年患者可能具有较低的氟哌啶醇清除率和较长的消除半衰期。因此，建议对肝或肾功能不全的患者以及老年患者进行剂量调整。处方者应参考当地和国家处方指南，以及 SmPC 中的剂量原则。

首次给药应非常谨慎，尤其是老年人，应在尽可能短的时间内处方最低的有效剂量。任何剂量递增都应该是渐进的并经常复核。应进行定期审查，目的是尽快停止氟哌啶醇的治疗。

对氟哌啶醇神经和心脏副作用的警示

自 1964 年至 2021 年 9 月 4 日，MHRA 共收到 1341 份黄卡报告，其中包含 3385 份与氟哌啶醇相关的疑似药物不良反应。其中，242 份报告与 60 岁或 60 岁以上的患者有关，大多数反应（171 份）与神经系统的不良反应有关。

老年患者可能特别容易受到氟哌啶醇的锥体外系副作用的影响，且可能很严重，应仔细监测并及时调查。锥体外系副作用可能包括急性肌张力障碍、帕金森综合征或迟发性运动障碍，每一种都可

能损害患者的吞咽能力，其并发症可能是由于吸入咽喉部或胃内容物，最终导致吸入性肺炎。鼓励医护人员对老年患者药物治疗引起的吞咽困难进行早期监测和调查。

氟哌啶醇还与 QTc 间期延长和室性心律失常有关。因此，已知 QTc 间期延长、先天性长 QTc 综合征和服用其他已知可延长 QTc 间期药物的患者禁用氟哌啶醇——SmPC 的相互作用部分提供了示例。建议在治疗前进行心电图基线检查，特别是对于有心血管危险因素或有心血管疾病病史的患者。治疗期间应根据个体情况评估是否需要进一步进行心电图检查，并建议在治疗期间监测血压。

已知接受氟哌啶醇治疗的老年人会发生与剂

量相关的体位性低血压，可能会增加跌倒的风险。

产品信息中列出的其他不良反应包括横纹肌溶解症和罕见的抗精神病药物恶性综合征，需要及时进行治疗干预。

氟哌啶醇治疗谵妄的临床证据基础

由于在实践和伦理方面的困难，该评估发现缺少氟哌啶醇治疗谵妄的随机对照试验，尤其是老年患者谵妄治疗的随机对照试验。然而，氟哌啶醇已在世界范围内广泛使用多年。

当前关于谵妄治疗的临床指南依赖于抗精神病药处方领域的专家意见。需要对老年患者谵妄治疗相关的行为障碍进行进一步研究，目前的临床指南包括对开展更多研究的建议。

(文章来源：国家药品监督管理局)

加拿大更新醋酸亮丙瑞林 儿科患者假性脑瘤 / 特发性颅内高压的风险

加拿大卫生部于 2021 年 12 月的 Health Product InfoWatch 中发布消息，更新醋酸亮丙瑞林产品专论的警告和注意事项、不良反应（上市后药品不良反应）和患者用药信息小节，纳入儿科患者中假性脑瘤 / 特发性颅内高压风险。

针对医务人员的关键信息：

* 在接受醋酸亮丙瑞林的儿科患者中已有假性

脑瘤（PTC）/ 特发性颅内高压报告。

* 监测患者的 PTC 体征和症状，包括头痛、视乳头水肿、视力模糊、复视、视力丧失、眼后疼痛或眼球运动疼痛、耳鸣、头晕和恶心。

* 将患者转诊至眼科专科医师以确认是否存在视乳头水肿。若确诊为 PTC，则根据既定的治疗指南对患者进行治疗，并永久停用醋酸亮丙瑞林。

(文章来源：国家药品监督管理局)

国家药监局关于修订西咪替丁注射制剂说明书的公告 (2022 年第 3 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西咪替丁

注射制剂（包括西咪替丁注射液、注射用西咪替丁、西咪替丁氯化钠注射液）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，按照西咪替丁注射制剂说明书修订要求（见附件），于2022年4月10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。

西咪替丁注射制剂说明书修订要求

一、【不良反应】应包含但不限于：

上市后监测到西咪替丁注射制剂以下不良反应/事件（这些不良反应/事件来自于无法确定样本量的自发报告，难以准确估计其发生频率）：

胃肠损害：恶心、呕吐、腹痛、腹泻、腹胀、口干、口苦。

全身性损害：寒战、发热、胸闷、胸痛、晕厥、乏力、面色苍白、水肿（包括四肢水肿、面部水肿、眶周水肿）。

皮肤及其附件损害：皮疹、斑丘疹、荨麻疹、瘙痒、多汗、出汗、中毒性表皮坏死松解症（Toxic Epidermal Necrolysis）。

神经系统损害：头晕、头痛、抽搐、麻木、言语不清、眩晕、震颤、意识模糊、锥体外系反应。

心血管系统损害：心悸、紫绀、血压下降、心动过缓、心动过速、房室传导阻滞。

呼吸系统反应：呼吸困难、呼吸急促、气短、咳嗽、咽喉不适、喉头水肿。

免疫功能紊乱和感染：过敏反应、过敏样反应、过敏性休克。

血管损害和出凝血障碍：潮红、静脉炎、血小板减少、过敏性紫癜。

精神障碍：嗜睡、烦躁、幻觉、精神异常、精神障碍。

用药部位损害：用药部位红肿、疼痛、瘙痒。

肝胆损害：肝功能异常、转氨酶升高、黄疸。

泌尿系统：尿频、尿潴留、肾功能异常。

血液系统损害：白细胞减少、粒细胞减少、骨髓抑制。

生殖系统损害：性欲减退、男性乳房胀大、阳痿。

二、【禁忌症】应包含但不限于：

本品能透过胎盘屏障，并能进入乳汁，引起胎儿和婴儿肝功能障碍，孕妇及哺乳期妇女禁用。

三、【注意事项】应包含但不限于：

1. 用药期间应注意监测肝、肾功能和血常规。

2. 本品可透过血脑屏障，具有一定的神经毒性。引起中毒症状的血药浓度多在 $2\mu\text{g/ml}$ ，而且多发生于老年人、幼儿或肝肾功能不全的患者。出现神经毒性后，一般只需适当减少剂量即可消失，用拟胆碱药毒扁豆碱治疗，其症状可得到改善；

3. 应避免本品与中枢抗胆碱药同时使用，以防加重中枢神经毒性反应。

4. 本药具有抗雄性激素作用，用药剂量较大时可引起男性乳房发育、女性溢乳、性欲减退、阳痿、精子计数减少。

5. 用本品时应禁用咖啡因及含咖啡因的饮料。

6. 突然停药，可能导致慢性消化性溃疡穿孔，可能为停用后反跳的高酸度所致。故完成治疗后尚需继续服药（每晚 400mg）3 个月。

7. 对诊断的干扰：胃液隐血试验可出现假阳性；血液水杨酸浓度、血清肌酐、催乳素、氨基转移酶等浓度均可能增高；甲状旁腺激素浓度则可能降低。

8. 下列情况应慎用：

（1）老年人慎用。用药间隔时间可延长，剂

量酌减。

（2）儿童慎用。

（3）严重呼吸系统疾患，心、肝、肾功能不全者慎用。

（4）慢性炎症，如系统性红斑狼疮（SLE），西咪替丁的骨髓毒性可能增高。

（5）器质性脑病慎用。

（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阿比多尔制剂说明书的公告 （2022 年第 5 号）

为进一步保障公众用药安全，根据药品不良反应评估结果，国家药品监督管理局决定对阿比多尔制剂（包括盐酸阿比多尔片、盐酸阿比多尔分散片、盐酸阿比多尔颗粒、盐酸阿比多尔胶囊）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均应依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照阿比多尔制剂说明书修订要求（见附件），于 2022 年 4 月 12 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相关问题的宣传培训，指导医师、药师合理用药。

三、临床医师、药师应仔细阅读上述药品说明书修订内容，在选择用药时，应根据新修订说明书进行充分的风险 / 获益分析。

四、患者用药前应仔细阅读药品说明书，处方药应严格遵医嘱。

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。

阿比多尔制剂说明书修订要求

一、【不良反应】项应包含且不限于以下内容：

上市后监测中发现本品报告有以下不良反应

（发生率未知）：

胃肠系统：腹泻、腹部不适、腹胀、恶心、呕吐、口腔感觉减退。

肝胆系统：肝功能异常、黄疸、血胆红素升高、肝酶升高。

皮肤及皮下组织：皮疹、瘙痒。

神经系统和精神类反应：头晕、食欲减退。

代谢和营养障碍：血尿酸升高、血脂异常。

全身性损害：乏力、疼痛。

心血管系统：心动过缓。

免疫系统：过敏反应。

其他：肌痛、血肌酐异常、白细胞计数降低。

二、【注意事项】应包含且不限于以下内容：

孕妇及哺乳期妇女、严重肾功能不全者、有窦房结病变或功能不全的患者慎用。

三、【孕妇及哺乳期妇女用药】项修订为以下内容：

本品用于妊娠期和哺乳期妇女的疗效与安全性尚无充分证据，孕妇及哺乳期妇女慎用。

（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质子泵抑制剂类药品说明书的公告 (2022年第18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质子泵抑制剂类药品（包括奥美拉唑口服单方制剂、奥美拉唑注射剂、注射用艾司奥美拉唑钠、泮托拉唑口服制剂、泮托拉唑注射剂、兰索拉唑口服制剂和注射剂、雷贝拉唑口服制剂、注射用雷贝拉唑钠、艾普拉唑肠溶片、注射用艾普拉唑钠）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，按照质子泵抑制剂类药品说明书修订要求（见附件1-6），于2022年5月24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。

奥美拉唑口服单方制剂说明书修订要求

（包括奥美拉唑肠溶胶囊、奥美拉唑肠溶片、奥美拉唑钠肠溶片、奥美拉唑镁肠溶片）

一、【不良反应】应包含

低镁血症（低镁血症也可能与低钾血症有关；严重低镁血症可能导致低钙血症）

髌部、腕部或脊柱骨折
艰难梭菌相关性腹泻

二、【注意事项】应包含

1. 艰难梭菌相关性腹泻

已发表的观察性研究表明，质子泵抑制剂（PPI）治疗可能会增加艰难梭菌相关性腹泻的风险，尤其是住院患者。如果腹泻不改善，应考虑该诊断。

2. 与氯吡格雷的相互作用

应避免本品与氯吡格雷联合使用。氯吡格雷是一种前体药物，其活性代谢产物抑制血小板聚集。与奥美拉唑等药物联合用药时，后者抑制 CYP2C19 活性，可影响氯吡格雷代谢为活性代谢产物。80mg 奥美拉唑与氯吡格雷联合使用，可降低氯吡格雷的药理活性，即使两者相隔 12 小时给药。当使用本品时，应考虑使用其他药物进行抗血小板治疗（见【药物相互作用】）。

3. 骨折

多项已发表的观察性研究表明，质子泵抑制剂（PPI）治疗可能增加骨质疏松相关骨折（髌骨、腕骨或脊柱）的风险。接受高剂量（定义为每日多次给药）和长期（1 年或更久）PPI 治疗的患者，骨折风险增加。患者应根据医疗情况使用最低剂量和最短疗程的 PPI 治疗。对于有骨质疏松相关骨折风险的患者，应根据相关治疗指南处理。

4. 低镁血症

在接受质子泵抑制剂（PPI）治疗至少 3 个月（绝大多数治疗 1 年后）的患者中，罕见无症状和有症状的低镁血症病例报告。严重不良事件包括手足抽搐、心律失常和癫痫发作。对于大多数患者，纠正低镁血症需补镁并停用 PPI。

预期需延长 PPI 治疗或有合并用药如地高辛或可能导致低镁血症的药物（如利尿剂），需要考虑定期监测血镁浓度。

三、【药物相互作用】应包含

氯吡格雷：健康受试者中的研究结果显示，氯吡格雷（300 mg 负荷剂量 / 75 mg 日维持剂量）和奥美拉唑（每日 80 mg 口服）之间的药代动力学（PK）/ 药效学（PD）相互作用，导致氯吡格雷活性代谢产物的暴露量平均下降 46%，并导致血小板聚集的最大抑制作用（ADP 诱导）平均下降 16%。关于奥美拉唑和氯吡格雷 PK/PD 相互作用在重大心血管事件的临床意义，观察性研究和临床研究有不一致的数据报告。应避免同时使用奥美拉唑和氯吡格雷。

四、说明书中应删除以下内容或类似内容

长期治疗未见严重不良反应。

五、其他修订说明

1. 本次修订包括以下通用名药：奥美拉唑肠溶胶囊、奥美拉唑肠溶片、奥美拉唑钠肠溶片、奥美拉唑镁肠溶片，不包括奥美拉唑碳酸氢钠制剂。

2. 奥美拉唑肠溶胶囊和奥美拉唑镁肠溶片非处方药说明书参照上述要求一并修订。

奥美拉唑注射剂说明书修订要求

（包括注射用奥美拉唑钠、注射用奥美拉唑钠（静脉滴注））

一、【不良反应】应包含

低镁血症（低镁血症也可能与低钾血症有关；严重低镁血症可能导致低钙血症）

髌部、腕部或脊柱骨折
艰难梭菌相关性腹泻

二、【注意事项】应包含

奥美拉唑是一种 CYP2C19 抑制剂。当开始或者停止使用奥美拉唑治疗时，需要考虑到奥美拉唑与通过 CYP2C19 进行代谢的药物间存在的潜在相互作用。在氯吡格雷和奥美拉唑间已经观察到相互

作用（见【药物相互作用】），这一相互作用的临床相关性尚不明确。出于预防考虑，不建议奥美拉唑和氯吡格雷合并使用。

使用质子泵抑制剂进行治疗时可能会导致胃肠道感染风险轻微升高，如沙门氏菌和弯曲杆菌感染，在住院患者中，也可能是艰难梭菌感染。

接受质子泵抑制剂（PPI）如奥美拉唑的患者有重度低镁血症的报道，这些病人至少接受3个月以上的治疗，其中大多为治疗1年的患者。可能会发生低镁血症的严重临床表现，诸如衰竭、强直、谵妄、惊厥、头晕和室性心律失常，但开始时往往不明显，容易被忽略。对于大多数患者，在补镁治疗和停用PPI后，低镁血症改善。

对于需要接受长期治疗的患者或者是使用PPI治疗的同时还要接受地高辛或可能会导致低镁血症药物（如利尿药）治疗的患者，医疗专业人员需要考虑在给予PPI治疗之前和治疗期间定期监测患者的血镁浓度。

质子泵抑制剂，特别是在使用高剂量和使用时间>1年的情况下，可能会增加髌、腕和脊柱骨折

的风险，主要是发生在老年人或存在其他已知风险因素的患者中。观察研究提示，质子泵抑制剂可能会使骨折风险总体增加10~40%，其中一部分也可能是由于其他风险因素所致。存在骨质疏松风险的患者应按照当前的临床指南接受治疗，且服用适量的维生素D和钙。

三、【药物相互作用】应包含

氯吡格雷：健康受试者中的研究结果显示，氯吡格雷（300mg 负荷剂量 /75mg 日维持剂量）和奥美拉唑（80mg 口服日剂量）之间的药代动力学（PK）/药效学（PD）相互作用，导致氯吡格雷活性代谢的暴露量平均下降46%，并导致血小板聚集的最大抑制作用（ADP 诱导）平均下降16%。在观察性和临床研究中，就重大心血管事件而言，这种PK/PD相互作用的临床意义已有不一致数据的报道。为了预防起见，不得联合使用奥美拉唑和氯吡格雷（见【注意事项】）。

四、其他修订说明

本次修订包括以下通用名药：注射用奥美拉唑钠、注射用奥美拉唑钠（静脉滴注）

注射用艾司奥美拉唑钠说明书修订要求

一、【不良反应】项应包含

上市后监测到如下不良反应/事件：髌部、腕部或脊柱骨折，低镁血症，艰难梭菌相关性腹泻。

二、【注意事项】应包含

1. 艾司奥美拉唑是一种CYP2C19抑制剂，当开始使用或停用艾司奥美拉唑治疗时，应考虑其与其他通过CYP2C19代谢的药物之间的潜在相互作用。曾观察到氯吡格雷与艾司奥美拉唑之间的相互作用（见【药物相互作用】），这一相互作用的临床相关性尚不明确。作为预防，不建议艾司奥美拉唑与氯吡格雷合并使用。

2. 在接受至少3个月以及绝大多数在接受一年PPI（如艾司奥美拉唑）治疗的患者中，有重度低镁血症病例报道。可能会出现低镁血症的严重临床表现，如疲乏、手足抽搐、谵妄、惊厥、头晕以及

室性心律失常，但开始时往往是隐秘的，从而被忽略。在大多数患者中，在补镁治疗以及停用PPI后，低镁血症改善。预期需延长PPI治疗或合并用药如地高辛或能导致低镁血症（如利尿剂）的药物，医学专业人士可考虑在开始PPI治疗前及定期监测血镁浓度。

3. 质子泵抑制剂，尤其是使用高剂量及长期用药时（>1年），可能会增加髌部、腕部和脊柱骨折的风险，主要在老年人群或存在其他已知风险因素的患者中。观察性研究提示，质子泵抑制剂可使骨折总体风险增加10~40%。其中一部分也可能是由于其他风险因素所致。对有骨质疏松风险的患者应根据当前临床指南接受治疗，并服用适量的维生素D和钙剂。

4. 艰难梭菌相关性腹泻已发表的观察性研究表

明，PPI 治疗可能会增加艰难梭菌相关性腹泻的风险，尤其是住院患者。如果腹泻不改善，应考虑该诊断。患者应根据医疗情况使用最低剂量和最短疗程的 PPI 治疗。

三、【药物相互作用】项应包含

健康受试者中的研究结果显示，氯吡格雷（300mg 负荷剂量 / 75mg 日维持剂量）和艾司奥美拉唑（40mg 口服日剂量）之间会发生药代动力学（PK）/ 药效学（PD）相互作用，导致氯吡格雷活性代谢产物的暴露量平均下降 40%，最终导致血小板聚集的最大抑制作用（ADP 诱导）平均下降

14%。在健康受试者研究中，使用氯吡格雷与艾司奥美拉唑 20mg+ 阿司匹林（ASA）81mg 的固定剂量联合给药与使用氯吡格雷单独给药相比，氯吡格雷活性代谢产物的暴露量下降几乎 40%。但是，氯吡格雷组和氯吡格雷 + 复方制剂（艾司奥美拉唑 + ASA）组中受试者的血小板聚集最大抑制水平（ADP 诱导）相同。在观察研究和临床研究中，均报告艾司奥美拉唑的 PK/PD 相互作用所产生的重大心血管事件导致与临床效果不一致的数据。因此在注意事项中，提出不鼓励与氯吡格雷同时使用。

泮托拉唑口服制剂说明书修订要求

（包括泮托拉唑钠肠溶片、泮托拉唑钠肠溶胶囊）

一、【不良反应】项应包含

髋关节、腕关节或脊柱骨折
低镁血症
艰难梭菌相关性腹泻

二、【注意事项】应包含

1. 骨折

质子泵抑制剂（PPI）治疗可能轻度增加髋关节、腕关节和脊柱骨折的风险，尤其是在接受高剂量和长期用药（>1 年）时，主要发生在老年患者或有其它已知危险因素的患者中。观察性研究显示，PPI 可能使骨折的总体风险增加 10–40%。其中部分风险增加也可能是由其它风险因素所致。有骨质疏松风险的患者应按照当前的临床指南接受治疗，并应摄入足量的维生素 D 和钙。

2. 低镁血症

在使用 PPI 如泮托拉唑治疗的患者中曾有重度低镁血症的罕见报道，这些病人至少接受 3 个月以上的治疗，其中大多为治疗 1 年的患者。可能会发生低镁血症的严重临床症状，如疲劳、手足抽搐、精神错乱、抽搐、头晕和室性心律失常，但上述症状可能隐性出现从而被忽略。多数患者的低镁血症在补镁和停用 PPI 后改善。

对于需要接受长期治疗的患者、或者联合使用 PPI 和地高辛或可致低镁血症药物（如利尿剂）联合的患者，医师应考虑在开始使用 PPI 时及治疗期间定期监测血镁水平。

3. 细菌引起的胃肠道感染

使用质子泵抑制剂进行治疗时可能会导致细菌引起的胃肠道感染风险轻微升高，如沙门氏菌、弯曲杆菌或艰难梭菌感染。

4. 氯吡格雷部分由 CYP2C19 代谢成其活性代谢物。在一项交叉临床研究中，60 位健康受试者给予氯吡格雷（负荷剂量为 300mg，随后 75mg/天）并使用泮托拉唑（80mg，与氯吡格雷同时给药），连续 5 天。第五天时，将氯吡格雷与泮托拉唑合用时与单独使用氯吡格雷进行比较，氯吡格雷活性代谢物的平均曲线下面积减少约 14%（几何平均比率为 86%，90% 置信区间时为 79% 至 93%）。药效学参数的测量表明了抑制血小板聚集的改变（由 5 微摩尔 ADP 诱导）与氯吡格雷活性代谢产物的变化相关，这一发现的临床意义尚不清楚。

5. 在健康受试者中，泮托拉唑和氯吡格雷同时使用，对氯吡格雷的活性代谢产物或氯吡格雷诱导的血小板抑制无明显临床影响，当使用允许剂量的泮托拉唑时，也不必调整氯吡格雷剂量。

泮托拉唑注射剂说明书修订要求

(包括注射用泮托拉唑钠)

一、【不良反应】项应包含

髋关节、腕关节或脊柱骨折
低镁血症
艰难梭菌相关性腹泻

二、【注意事项】应包含

1. 骨折

若干个已发表的临床观察研究表明质子泵抑制剂 (PPI) 治疗可能使与骨质疏松症有关的髋关节、腕关节或脊柱骨折风险增加, 尤其是接受高剂量, 即每天多次给药和长期 PPI 治疗 (一年或一年以上) 的患者。患者应使用适于治疗情况的最低剂量和最短的 PPI 疗程进行治疗。若患者有骨质疏松症相关性骨折风险, 应按照已确立的治疗原则处理。

2. 低镁血症

使用 PPI 至少 3 个月的患者, 有发生有症状和无症状低镁血症的罕见病例报告, 多数病例在使用 1 年后报告。严重不良事件包括手足抽搐、心律失常和癫痫发作。治疗多数患者的低镁血症, 需要镁制剂, 并停止使用 PPI。

长期 PPI 治疗, 或 PPI 与地高辛或可致低镁血症药物 (如利尿剂) 联用的患者, 医师应考虑在开始使用 PPI 时及定期监测血镁水平。

3. 艰难梭菌

PPI 治疗可能增加艰难梭菌感染的风险。

4. 氯吡格雷部分由 CYP2C19 代谢成其活性代谢物。在一项交叉临床研究中, 60 位健康受试者给予氯吡格雷 (负荷剂量为 300mg, 随后 75mg/天) 并使用泮托拉唑 (80mg, 与氯吡格雷同时给药), 连续 5 天。第五天时, 将氯吡格雷与泮托拉唑合用时与单独使用氯吡格雷进行比较, 氯吡格雷活性代谢产物的平均曲线下面积减少约 14% (几何平均比率为 86%, 90% 置信区间时为 79% 至 93%)。药效学参数的测量表明了抑制血小板聚集的改变 (由 5 微摩尔 ADP 诱导) 与氯吡格雷活性代谢产物的变化相关, 这一发现的临床意义尚不清楚。

5. 在健康受试者中, 泮托拉唑和氯吡格雷同时使用, 对氯吡格雷的活性代谢产物或氯吡格雷诱导的血小板抑制无明显临床影响, 当使用允许剂量的泮托拉唑时, 也不必调整氯吡格雷剂量。

兰索拉唑口服制剂和注射剂说明书修订要求

(包括兰索拉唑口崩片、兰索拉唑片、兰索拉唑肠溶片、兰索拉唑肠溶胶囊、兰索拉唑胶囊、注射用兰索拉唑)

一、【不良反应】项应包含

兰索拉唑制剂上市后还监测到如下不良反应/事件 (发生频率未知): 低镁血症、骨折、艰难梭菌相关性腹泻。

二、【注意事项】项应包含

1. 骨折: 一些已经公布的研究报告表明: 质子泵抑制剂 (PPI) 治疗可能使髋关节、腕关节及脊椎的骨质疏松性骨折的危险性增加。质子泵抑制剂高剂量、长期治疗 (一年或更长时间) 的患者骨

折的危险性增加。患者应该使用最低剂量、最短期限的质子泵抑制剂治疗。有骨质疏松性骨折危险性的患者应该根据相关治疗指南处理。

2. 艰难梭菌相关性腹泻: 已发表的观察性研究表明, PPI 治疗可能会增加艰难梭菌相关性腹泻的风险, 尤其是住院患者。如果腹泻不改善, 应考虑该诊断。患者应根据医疗情况使用最低剂量和最短疗程的 PPI 治疗。

3. 低镁血症: 接受 PPI 治疗至少 3 个月的患者

中出现有或无症状的低镁血症罕见病例报告，大多数症状出现于治疗一年后。严重的不良反应包括手足抽搐、心律不齐以及癫痫发作。大多数患者治疗低镁血症需要镁替代治疗以及停用质子泵抑制剂。对于预期需延长治疗的患者或合并使用质子泵抑制剂和地高辛或可导致低镁血症药物（如利尿剂）的患者，应考虑在质子泵抑制剂治疗前定期检测血镁浓度。

4. 健康受试者同时服用兰索拉唑与氯吡格雷，对氯吡格雷活性代谢物的暴露量或氯吡格雷引起的血小板抑制无临床显著影响。氯吡格雷与批准剂量的兰索拉唑合并给药时，无需调整前者的剂量。

氯吡格雷经 CYP2C19 部分代谢为其活性代谢物。在一项研究中，40 位 CYP2C19 代谢较强的健康受试者接受了氯吡格雷 75mg 每日一次给药，或与兰索拉唑 30mg 合用，连续给药九天。将氯吡格雷与兰索拉唑合用时，与单独使用氯吡格雷相比，氯吡格雷活性代谢物的平均曲线下面积减少约 14%（几何平均比值为 86%，90%CI：80%–92%）。药效学参数的测量表明，血小板聚集抑制（由 5 微摩尔 ADP 诱导）的变化与氯吡格雷活性代谢物的变化有关，这一发现的临床意义尚不清楚。

（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。）

雷贝拉唑口服制剂说明书修订要求

（包括雷贝拉唑钠肠溶片、雷贝拉唑钠肠溶胶囊）

一、【不良反应】项下应包括“上市后监测到骨折、低镁血症、艰难梭菌相关性腹泻风险，但发生率不详”等描述。

二、【注意事项】项下应包括以下内容：

1. 低镁血症

在治疗少于 3 个月的患者中，有症状和无症状的低镁血症都鲜有报道，多数低镁血症病例出现在质子泵抑制剂治疗长达 1 年的患者中。低镁血症严重时表现为手足搐搦、惊厥、心律失常等症状。因此对于需要长期治疗的患者，尤其是同时使用地高辛或其他可致低镁血症的药物时，应考虑在治疗前监测血镁水平，并在治疗过程中定期监测。

2. 骨折

一些国外的观察性研究表明质子泵抑制剂治疗可能与骨质疏松症相关的髌关节、腕关节或脊柱骨折风险增加有关。接受了高剂量及长期（一年或

更长时间）药物治疗的患者骨折风险会增加。

3. 艰难梭菌相关性腹泻

在国外的主要以住院患者为对象的多个观察性研究中，有报告称接受质子泵抑制剂治疗的患者因艰难梭菌导致出现胃肠感染的风险增加。

4. 雷贝拉唑与氯吡格雷联用

在一项健康受试者（n=36）中开展的研究表明，雷贝拉唑和氯吡格雷联用可使氯吡格雷活性代谢产物的平均 AUC 降低约 12%（平均 AUC 比率为 88%，90%CI 为 81.7%–95.5%）。同时，有研究表明雷贝拉唑与氯吡格雷联用时对氯吡格雷的活性代谢产物暴露量或氯吡格雷诱导的血小板抑制无明显临床影响，当使用允许剂量的雷贝拉唑合用时，也不必调整氯吡格雷剂量。

（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。）

注射用雷贝拉唑钠说明书修订要求

一、【不良反应】项下须包括“上市后监测到骨折、低镁血症、艰难梭菌相关性腹泻风险，但发生率不详”等描述。

二、【注意事项】项下应包括以下内容：

1. 低镁血症

在治疗少于 3 个月的患者中，有症状和无症状

的低镁血症都鲜有报道，多数低镁血症病例出现在质子泵抑制剂治疗长达1年的患者中。低镁血症严重时表现为手足搐搦、惊厥、心律失常等症状。因此对于需要长期治疗的患者，尤其是同时使用地高辛或其他可致低镁血症的药物时，应考虑在治疗前监测血镁水平，并在治疗过程中定期监测。

2. 骨折

一些已公布的成人研究结果表明，PPI 的治疗与髋关节、腕关节或脊柱的骨质疏松导致的骨折的风险增加有关。接受高剂量即每日多次给药、长期PPI 治疗（一年或更长的时间）的患者骨折风险升高。在适当条件下患者应该使用最低剂量和最短疗程的PPI 治疗。

3. 艰难梭菌相关性腹泻

已公布的研究表明，如雷贝拉唑的PPI 治疗可能增加艰难梭菌相关性腹泻。

4. 雷贝拉唑与氯吡格雷联用

在一项健康受试者（n=36）中开展的研究表明，雷贝拉唑和氯吡格雷联用可使氯吡格雷活性代谢产物的平均AUC降低约12%（平均AUC比率为88%，90%CI为81.7%–95.5%）。同时，有研究表明雷贝拉唑与氯吡格雷联用时对氯吡格雷的活性代谢产物暴露量或氯吡格雷诱导的血小板抑制无明显临床影响，当使用允许剂量的雷贝拉唑合用时，也不必调整氯吡格雷剂量。

（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。）

艾普拉唑肠溶片说明书修订要求

【注意事项】项下应包括以下内容：

艰难梭菌相关性腹泻

已发表的观察性研究表明，PPI 治疗可能会增加

艰难梭菌相关性腹泻的风险，尤其是住院患者。如果腹泻不改善，应考虑该诊断。（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。）

注射用艾普拉唑钠说明书修订要求

【注意事项】项下应包括以下内容：

1. 艰难梭菌相关性腹泻

已发表的观察性研究表明，PPI 治疗可能会增加艰难梭菌相关性腹泻的风险，尤其是住院患者。如果腹泻不改善，应考虑该诊断。

2. 骨折

多项已发表的观察性研究表明，PPI 治疗可能增加骨质疏松相关骨折（髌骨、腕骨或脊柱）的风险。接受高剂量（定义为每日多次给药）和长期（1年或更久）PPI 治疗的患者，骨折风险增加。患者应根据医疗情况使用最低剂量和最短疗程的PPI 治疗。对于有骨质疏松相关骨折风险的患者，应根据

相关治疗指南处理。

3. 低镁血症

在接受PPI 治疗至少3个月（绝大多数治疗1年后）的患者中，罕见无症状和有症状的低镁血症病例报告。严重不良事件包括手足抽搐，心律失常和癫痫发作。对于大多数患者，纠正低镁血症需补钙并停用PPI。

预期需延长PPI 治疗或有合并用药如地高辛或可能导致低镁血症的药物（如利尿剂），需要考虑定期监测血镁浓度。

（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）