

儿医 药讯

(季刊)

2023年第1期

总第85期

主办

河南省儿童医院
郑州儿童医院

主 编：周崇臣

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

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 国家药品不良反应监测年度报告发布
- 4 2023年医药集采工作“划重点”
- 5 新版国家医保药品目录公布
- 6 国家药监局关于发布《中药注册管理专门规定》的公告

工作与技术研究

- 13 二维液相色谱法测定人血浆中泊沙康唑药物浓度及其在儿科临床的应用
- 15 某儿童医院静脉用药调配中心规范化培训实践体会
- 17 郑州大学附属儿童医院处方前置审核系统的运行实践与分析

抗组胺药临床应用

- 21 儿童合理应用口服 H₁ 抗组胺药的临床实践指南（2022年版）
- 26 抗组胺药治疗皮炎湿疹类皮肤病临床应用专家共识
- 30 H₁ 受体药在儿童常见过敏性疾病中应用的专家共识

科普讲堂

- 38 当心，儿童也会得高血压

药物警戒

- 39 国家药监局关于修订胸腺肽注射剂说明书的公告
- 40 国家药监局关于修订昂丹司琼制剂说明书的公告
- 42 加拿大卫生部警示第三代芳香化酶抑制剂的肌腱疾病风险
- 43 欧洲药品管理局建议从欧盟市场上撤出含福尔可定的药品
- 44 英国警示度普利尤单抗的眼部不良反应风险并建议及时管理
- 45 日本在甲磺酸伊马替尼产品说明中增加血栓性微血管病提示

药事头条

国家药品不良反应监测年度报告发布

2023年3月24日，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（2022年）》（以下简称《报告》）。《报告》全面呈现2022年我国药品不良反应监测总体情况。全力推动体系能力建设，持续健全法规制度体系，不断提升技术支撑能力，加快优化监测信息系统，大力发展科研创新工作……2022年我国药品不良反应监测工作扎实开展，监测评价能力进一步提升，效能持续增强。

《报告》显示，2022年国家药品不良反应监测报告数量和质量稳步提升，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》202.3万份，每百万人口平均报告数增至1435份，全国97.8%的县级地区报告了药品不良反应/事件，国家基本药物监测总体情况平稳。

报告数量和质量稳步提升

《报告》显示，2022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》202.3万份，比2021年增加6.1万份。近年来，我国药品不良反应报告数量稳步增长，与欧盟、美国等国家和地区药品不良反应报告数量发展趋势相同。从多项重要指标来看，报告总体质量显著提升。

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，收集和评价新的和严重药品不良反应一直是药品不良反应监测评价工作的重点内容。2022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64.2万份，占同期报告总数的31.7%，比2021年提高1.3个百分点；收到严重药品不良反应/事件报告26.4万份，占同期报告总数的13.0%，较2021年提高2个百分点。这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，对药品的评价更加有依据，监管决策更加准确。

2022年我国每百万人口平均报告数为1435份，较2021年的1392份增加了3.1%，说明我国药品不良反应监测工作水平进一步提升。同时，2022年全国97.8%的县级地区报告了药品不良反应/事件，反映出我国药品不良反应监测工作均衡发展、覆盖广泛。

监测总体情况保持平稳

2022年药品不良反应/事件报告中，涉及怀疑药品218.5万例次。按照怀疑药品类别统计，化学药品、中药、生物制品占比依次为82.3%、12.8%、2.6%。2022年严重不良反应/事件报告涉及怀疑药品33.9万例次，化学药品、中药、生物制品占比分别为87.4%、5.9%、5.0%。

与2021年相比，2022年化学药品和生物制品不良反应/事件报告情况未出现显著变化。从不良反应涉及患者年龄看，儿童用药总体安全性依然良好，临床应持续加强对老年患者的安全用药管理。从药品类别看，抗感染药报告占比继续保持下降趋势；肿瘤用药严重报告构成比居首位，提示临床应始终关注该类药品风险。

对于中药不良反应/事件报告情况，《报告》分析指出，2022年中药占总体不良反应/事件报告比例呈下降趋势，严重报告占比低于总体药品不良反应/事件报告中严重报告占比，但仍需要注意安全用药。

国家基本药物目录是各级医疗卫生机构配备使用药品的依据，也是全国药品不良反应监测关注的重点之一。《国家基本药物目录（2018年版）》总品种数为685种。《报告》显示，2022年国家基本药物监测总体情况基本保持平稳。

监测评价强化风险管理

2022年，药品不良反应监测工作服务保障疫

情防控大局，密切关注国内外监管动态，强化监测数据分析评价。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。

《报告》显示，根据评价结果，国家药监局及时发布药品安全警示信息，2022年发布注销药品注册证书的公告1期；发布药品说明书修订公告24期，增加或完善33个（类）品种说明书中的警示语、不良反应等安全性信息；发布《药物警戒快讯》12期。

此外，《报告》根据药品不良反应监测结果以及公众关注情况，对抗感染药、心血管系统用药、

抗变态反应药、儿童用药的不良反应报告情况进行分析，并提示安全风险。根据《报告》，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，提示抗感染药的临床使用可能更趋于合理，但其严重不良反应报告数量仍然较高，仍需继续关注抗感染药的用药风险；2022年心血管系统用药不良反应/事件报告数量较同期下降，严重报告数量较同期上升1.2个百分点，提示应对该类药品严重风险给予更多关注；抗变态反应药严重报告比例较低，安全性整体情况平稳；儿童用药总体风险可控，但因儿童用药安全性与成人相比具有更多复杂性，应持续关注儿童人群用药安全。

（文章来源：中国医药报）

2023年医药集采工作“划重点”

2023年底每个省份集采药品数累计达到450种、各省份至少开展1批省级耗材集采、深化医疗服务价格改革试点……国家医保局1日发布《关于做好2023年医药集中采购和价格管理工作的通知》，为2023年医药集采工作划出重点。

2023年底每个省份集采药品数累计达到450种

通知明确将持续扩大药品集采覆盖面，到2023年底，每个省份的国家和省级集采药品数累计达到450种，其中省级集采药品应达到130种，化学药、中成药、生物药均应有所覆盖。

截至目前，国家已经组织开展294种药品集采，一批高血压、冠心病、糖尿病等门诊常见病、慢性病用药平均降价超过50%。得益于大幅降价，患者使用高质量药品的比例从集采前的50%上升到90%以上。

日前，国家组织药品联合采购办公室发布了《关于开展第八批国家组织药品集中采购相关药品信息填报工作的通知》，正式启动第八批相关药品

信息填报工作，涉及约40种药品，覆盖抗感染、心脑血管治疗等领域。

在规范国家组织集采药品协议期满接续方面，通知明确上一轮集采中选价格偏高的品种要持续挤压价格水分，市场情况发生变化后上一轮集采中选价格偏低的品种，经充分竞争后形成新的中选价格。

此外，通知明确将重点指导湖北牵头扩大中成药省际联盟采购品种和区域范围，江西牵头开展干扰素省际联盟采购，广东牵头开展易短缺和急抢救药省际联盟采购。

继续开展新批次国家组织高值医用耗材集采

2022年9月，第三批国家组织高值医用耗材集采聚焦骨科脊柱类耗材，拟中选产品平均降价84%。

通知明确，要做好脊柱类耗材集采中选结果落地执行，参照人工关节置换手术价格专项调整的做法，优先调整与脊柱类耗材集采相关的手术价格。

此外，将聚焦心内科、骨科重点产品，指导更多省份推进吻合器、超声刀等普外科耗材集采，继续探索体外诊断试剂集采，各省份至少开展1批省级耗材集采。将重点指导陕西牵头开展硬脑（脊）膜补片、疝修补耗材省际联盟采购，河南牵头开展神经外科等耗材省际联盟采购，安徽牵头开展体外诊断试剂省际联盟采购。

2023年1月，口腔种植体系统集采在四川开标，拟中选产品平均中选价格降至900余元，近1.8万家医疗机构参与集采，采购需求量达287万套。

在持续开展口腔种植价格专项治理方面，通知明确要落地实施种植体系统集采结果，引导医疗机构优先采购使用中选产品。四川医保局率先开展牙冠竞价挂网，其他省份及时跟进联动四川的牙冠挂网价。各省份于4月中旬前全面落实全流程调控目标。

加强中选产品供应保障 推进医疗服务价格改革
集采降价后的药品、耗材供应保障一直是公众

关注的热点。

对此，通知明确要加强中选产品供应保障，建立医疗机构、生产配送企业、医药集中采购机构间集采品种供应保障的有效反馈机制，提升应对供应配送问题的灵敏度，及时采取加大供应调配、替补供应等措施，对不能按要求供应的企业，依情节给予相应等级信用评价。

在推进医疗服务价格改革和管理方面，通知明确唐山、苏州、厦门、赣州、乐山5个国家试点城市要监测首轮调价运行情况，持续完善价格形成机制。

同时，要加强挂网药品价格管理。通知明确按要求做好新版目录谈判药品和竞价药品的挂网工作，并加强日常监测和动态管理。规范药品挂网、撤网工作，严防变更药品上市许可持有人或改换规格包装等“改头换面”的涨价行为。

此外，通知明确对价格异常上涨、价格总体偏高或明显高于全国低价的情形，各省份要及时开展函询约谈提醒，纠治不当价格行为。

（文章来源：新华社）

新版国家医保药品目录公布

今天（18日），国家医保局公布了国家医保药品目录调整情况和新版目录。这是国家医保局成立以来连续5年对目录进行调整。今年共有111种药品新增纳入目录，药品总数达到了2967种。

通过谈判进入医保是目录调整的重要方式之一。今年，共计147个药品现场谈判，最终121个药品谈成，总体成功率为82.3%。与原市场价相比，通过谈判纳入的108个目录外药品价格降幅达60.1%，与2021年基本持平，最大降幅超过90%。

据国家医保局介绍，国家医保谈判全力支持新

冠病毒感染治疗。连续第三年将新冠治疗用药作为医保目录准入条件，阿兹夫定片、清肺排毒颗粒等2个药品通过谈判降价将正式纳入国家医保药品目录。第十版新冠病毒感染诊疗方案涉及的25个已上市药品中，21个品种已被正式纳入国家医保目录。

此外，国家医保谈判继续支持重点领域药品进入目录。支持国产重大创新药品进入目录，本次共计24种国产重大创新药品被纳入谈判，最终奥雷巴替尼等20种药品谈判成功。同时，有7个罕见病用药、22个儿童用药、2个基本药物被成功纳入目录，重点领域药品保障水平进一步提升。

（文章来源：药智新闻）

国家药监局关于发布《中药注册管理专门规定》的公告

为全面贯彻落实《中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》，根据《中华人民共和国药品管理法》等法律、法规和规章，国家药监局组织制定了《中药注册管理专门规定》，现予发布，自2023年7月1日起施行。

特此公告。

中药注册管理专门规定

第一章 总则

第一条 为促进中医药传承创新发展，遵循中医药研究规律，加强中药新药研制与注册管理，根据《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国中医药法》《中华人民共和国药品管理法实施条例》《药品注册管理办法》等法律、法规和规章，制定本规定。

第二条 中药新药研制应当注重体现中医药原创思维及整体观，鼓励运用传统中药研究方法和现代科学技术研究、开发中药。支持研制基于古代经典名方、名老中医经验方、医疗机构配制的中药制剂（以下简称医疗机构中药制剂）等具有丰富中医临床实践经验的中药新药；支持研制对人体具有系统性调节干预功能等的中药新药，鼓励应用新兴科学和技术研究阐释中药的作用机理。

第三条 中药新药研制应当坚持以临床价值为导向，重视临床获益与风险评估，发挥中医药防病治病的独特优势和作用，注重满足尚未满足的临床需求。

第四条 中药新药研制应当符合中医药理论，在中医药理论指导下合理组方，拟定功能、主治病证、适用人群、剂量、疗程、疗效特点和服药宜忌。鼓励在中医临床实践中观察疾病进展、证候转化、症状变化、药后反应等规律，为中药新药研制提供中医药理论的支持证据。

第五条 来源于中医临床实践的中药新药，应当在总结个体用药经验的基础上，经临床实践逐步明确功能主治、适用人群、给药方案和临床获益，形成固定处方，在此基础上研制成适合群体用药的中药新药。鼓励在中医临床实践过程中开展高质量的人用经验研究，明确中药临床定位和临床价值，基于科学方法不断分析总结，获得支持注册的充分证据。

第六条 中药注册审评，采用中医药理论、人用经验和临床试验相结合的审评证据体系，综合评价中药的安全性、有效性和质量可控性。

第七条 中药的疗效评价应当结合中医药临床治疗特点，确定与中药临床定位相适应、体现其作用特点和优势的疗效结局指标。对疾病痊愈或者延缓发展、病情或者症状改善、患者与疾病相关的机体功能或者生存质量改善、与化学药品等合用增效减毒或者减少毒副作用明显的化学药品使用剂量等情形的评价，均可用于中药的疗效评价。

鼓励将真实世界研究、新型生物标志物、替代终点决策、以患者为中心的药物治疗、适应性设计、富集设计等用于中药疗效评价。

第八条 应当根据处方组成及特点、中医药理论、人用经验、临床试验及必要的非临床安全性研究结果，综合评判中药的安全性和获益风险比，加强中药全生命周期管理。

第九条 注册申请人（以下简称申请人）研制中药应当加强中药材、中药饮片的源头质量控制，开展药材资源评估，保证中药材来源可追溯，明确药材基原、产地、采收期等。加强生产全过程的质量控制，保持批间质量的稳定可控。中药处方药味可经质量均一化处理后投料。

第十条 申请人应当保障中药材资源的可持续利用，并应当关注对生态环境的影响。涉及濒危

野生动植物的，应当符合国家有关规定。

第二章 中药注册分类与上市审批

第十一条 中药注册分类包括中药创新药、中药改良型新药、古代经典名方中药复方制剂、同名同方药等。中药注册分类的具体情形和相应的申报资料要求按照中药注册分类及申报资料要求有关规定执行。

第十二条 中药新药的研发应当结合中药注册分类，根据品种情况选择符合其特点的研发路径或者模式。基于中医药理论和人用经验发现、探索疗效特点的中药，主要通过人用经验和/或者必要的临床试验确认其疗效；基于药理学筛选研究确定拟研发的中药，应当进行必要的I期临床试验，并有序开展II期临床试验和III期临床试验。

第十三条 对古代经典名方中药复方制剂的上市申请实施简化注册审批，具体要求按照相关规定执行。

第十四条 对临床定位清晰且具有明显临床价值的以下情形中药新药等的注册申请实行优先审评审批：

- (一) 用于重大疾病、新发突发传染病、罕见病防治；
- (二) 临床急需而市场短缺；
- (三) 儿童用药；
- (四) 新发现的药材及其制剂，或者药材新的药用部位及其制剂；
- (五) 药用物质基础清楚、作用机理基本明确。

第十五条 对治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病以及国务院卫生健康或者中医药主管部门认定急需的中药，药物临床试验已有数据或者高质量中药人用经验证据显示疗效并能预测其临床价值的，可以附条件批准，并在药品注册证书中载明有关事项。

第十六条 在突发公共卫生事件时，国务院卫生健康或者中医药主管部门认定急需的中药，可用人用经验证据直接按照特别审批程序申请开展临床试验或者上市许可或者增加功能主治。

第三章 人用经验证据的合理应用

第十七条 中药人用经验通常在临床实践中积累，具有一定的规律性、可重复性和临床价值，包含了在临床用药过程中积累的对中药处方或者制剂临床定位、适用人群、用药剂量、疗效特点和临床获益等的认识和总结。

第十八条 申请人可以多途径收集整理人用经验，应当对资料的真实性、可溯源性负责，人用经验的规范收集整理与评估应当符合有关要求。作为支持注册申请关键证据的人用经验数据，由药品监督管理部门按照相关程序组织开展相应的药品注册核查。

第十九条 对数据进行合理、充分的分析并给予正确结果解释的人用经验，可作为支持注册申请的证据。申请人可根据已有人用经验证据对药物安全性、有效性的支持程度，确定后续研究策略，提供相应的申报资料。

第二十条 作为支持注册申请关键证据的人用经验所用药物的处方药味（包括基原、药用部位、炮制等）及其剂量应当固定。申报制剂的药学关键信息及质量应当与人用经验所用药物基本一致，若制备工艺、辅料等发生改变，应当进行评估，并提供支持相关改变的研究评估资料。

第二十一条 中药创新药处方来源于古代经典名方或者中医临床经验方，如处方组成、临床定位、用法用量等与既往临床应用基本一致，采用与临床使用药物基本一致的传统工艺，且可通过人用经验初步确定功能主治、适用人群、给药方案和临床获益等的，可不开展非临床有效性研究。

第二十二条 由中药饮片组成的中药复方制剂一般提供啮齿类动物单次给药毒性试验和重复给药毒性试验资料，必要时提供其他毒理学试验资料。

如中药复方制剂的处方组成中的中药饮片均具有国家药品标准或者具有药品注册标准，处方不含毒性药味或者不含有经现代毒理学证明有毒性、易导致严重不良反应的中药饮片，采用传统工艺，不用于孕妇、儿童等特殊人群，且单次给药毒性试

验和一种动物的重复给药毒性试验未发现明显毒性的，一般不需提供另一种动物的重复给药毒性试验，以及安全药理学、遗传毒性、致癌性、生殖毒性等试验资料。

本规定所称毒性药味，是指《医疗用毒性药品管理办法》中收录的毒性中药品种。

第二十三条 来源于临床实践的中药新药，人用经验能在临床定位、适用人群筛选、疗程探索、剂量探索等方面提供研究、支持证据的，可不开展Ⅱ期临床试验。

第二十四条 已有人用经验中药的临床研发，在处方、生产工艺固定的基础上，存在适用的高质量真实世界数据，且通过设计良好的临床研究形成的真实世界证据科学充分的，申请人就真实世界研究方案与国家药品审评机构沟通并达成一致后，可申请将真实世界证据作为支持产品上市的依据之一。

第二十五条 医疗机构对医疗机构中药制剂的安全性、有效性及质量可控性负责，应当持续规范收集整理医疗机构中药制剂人用经验资料，并按年度向所在地省级药品监督管理部门提交医疗机构中药制剂人用经验收集整理与评估的报告。

第二十六条 来源于医疗机构制剂的中药新药，如处方组成、工艺路线、临床定位、用法用量等与既往临床应用基本一致，且可通过人用经验初步确定功能主治、适用人群、给药方案和临床获益等的，可不开展非临床有效性研究。如处方组成、提取工艺、剂型、直接接触药品的包装等与该医疗机构中药制剂一致的，在提供该医疗机构中药制剂的药学研究资料基础上，可不提供剂型选择、工艺路线筛选、直接接触药品的包装材料研究等研究资料。

第二十七条 申请人可根据具体品种情况，在关键研发阶段针对中医药理论、人用经验研究方案和人用经验数据等，与国家药品审评机构进行沟通交流。

第四章 中药创新药

第二十八条 中药创新药应当有充分的有效性、安全性证据，上市前原则上应当开展随机对照

的临床试验。

第二十九条 鼓励根据中医临床实践，探索采用基于临床治疗方案进行序贯联合用药的方式开展中药创新药临床试验及疗效评价。

第三十条 鼓励中药创新药临床试验在符合伦理学要求的情况下优先使用安慰剂对照，或者基础治疗加载的安慰剂对照。

第三十一条 中药饮片、提取物等均可作为中药复方制剂的处方组成。如含有无国家药品标准且不具有药品注册标准的中药饮片、提取物，应当在制剂药品标准中附设其药品标准。

第三十二条 提取物及其制剂应当具有充分的立题依据，开展有效性、安全性和质量可控性研究。应当研究确定合理的制备工艺。应当研究明确所含大类成份的结构类型及主要成份的结构，通过建立主要成份、大类成份的含量测定及指纹或者特征图谱等质控项目，充分表征提取物及制剂质量，保证不同批次提取物及制剂质量均一稳定。

第三十三条 新的提取物及其制剂的注册申请，如已有单味制剂或者单味提取物制剂上市且功能主治（适应症）基本一致，应当与该类制剂进行非临床及临床对比研究，以说明其优势与特点。

第三十四条 新药材及其制剂的注册申请，应当提供该药材性味、归经、功效等的研究资料，相关研究应当为新药材拟定的性味、归经、功效等提供支持证据。

第三十五条 中药复方制剂根据主治的不同，可以分为不同情形：

（一）主治为证候的中药复方制剂，是指在中医药理论指导下，用于治疗中医证候的中药复方制剂，包括治疗中医学的病或者症状的中药复方制剂，功能主治应当以中医专业术语表述；

（二）主治为病证结合的中药复方制剂，所涉及的“病”是指现代医学的疾病，“证”是指中医的证候，其功能用中医专业术语表述、主治以现代医学疾病与中医证候相结合的方式表述；

（三）主治为病的中药复方制剂，属于专病专药，在中医药理论指导下组方。所涉及的“病”是现代医学疾病，其功能用中医专业术语表述，主治以现代医学疾病表述。

第三十六条 中药创新药的注册申请人可根据中药特点、新药研发的一般规律，针对申请临床试验、III期临床试验前、申请上市许可等不同研究阶段的主要目的进行分阶段研究。中药药学分阶段研究应当体现质量源于设计理念，注重研究的整体性和系统性。

第三十七条 中药创新药应当根据处方药味组成、药味药性，借鉴用药经验，以满足临床需求为宗旨，在对药物生产工艺、理化性质、传统用药方式、生物学特性、剂型特点、临床用药的安全性、患者用药依从性等方面综合分析的基础上合理选择剂型和给药途径。能选择口服给药的不选择注射给药。

第三十八条 中药创新药的研制，应当根据药物特点、临床应用情况等获取的安全性信息，开展相应的非临床安全性试验。可根据不同注册分类、风险评估情况、开发进程开展相应的非临床安全性试验。

第三十九条 非临床安全性试验所用样品，应当采用中试或者中试以上规模的样品。申报临床试验时，应当提供资料说明非临床安全性试验用样品制备情况。临床试验用药品一般应当采用生产规模的样品。申报上市时，应当提供资料说明临床试验用药品的制备情况，包括试验药物和安慰剂。

第四十条 以下情形，应当开展必要的I期临床试验：

（一）处方含毒性药味；

（二）除处方含确有习用历史且被省级中药饮片炮制规范收录的中药饮片外，处方含无国家药品标准且不具有药品注册标准的中药饮片、提取物；

（三）非临床安全性试验结果出现明显毒性反应且提示对人体可能具有一定的安全风险；

（四）需获得人体药代数据以指导临床用药等的中药注册申请。

第五章 中药改良型新药

第四十一条 支持药品上市许可持有人（以下简称持有人）开展改良型新药的研究。改良型新药的研发应当遵循必要性、科学性、合理性的原则，明确改良目的。应当在已上市药品的基础上，基于

对被改良药品的客观、科学、全面的认识，针对被改良中药存在的缺陷或者在临床应用过程中新发现的治疗特点和潜力进行研究。研制开发儿童用改良型新药时，应当符合儿童生长发育特征及用药习惯。

第四十二条 改变已上市中药剂型或者给药途径的改良型新药，应当具有临床应用优势和特点，如提高有效性、改善安全性、提高依从性等，或者在有效性、安全性不降低的前提下，促进环境保护、提升生产安全水平等。

第四十三条 改变已上市药品给药途径的注册申请，应当说明改变给药途径的合理性和必要性，开展相应的非临床研究，并围绕改良目的开展临床试验，证明改变给药途径的临床应用优势和特点。

第四十四条 改变已上市中药剂型的注册申请，应当结合临床治疗需求、药物理化性质及生物学性质等提供充分依据说明其科学性合理性。申请人应当根据新剂型的具体情形开展相应的药学研究，必要时开展非临床有效性、安全性研究和临床试验。

对儿童用药、特殊人群（如吞咽困难者等）用药、某些因用法特殊而使用不便的已上市中药，通过改变剂型提高药物临床使用依从性，若对比研究显示改剂型后药用物质基础和药物吸收、利用无明显改变，且原剂型临床价值依据充分的，可不开展临床试验。

第四十五条 中药增加功能主治，除第二十三条和第四十六条规定的情形外，应当提供非临床有效性研究资料，有序开展II期临床试验及III期临床试验。

延长用药周期或者增加剂量者，应当提供非临床安全性研究资料。上市前已进行相关的非临床安全性研究且可支持其延长周期或者增加剂量的，可不进行新的非临床安全性试验。

申请人不持有已上市中药申请增加功能主治的，应当同时提出同名同方药的注册申请。

第四十六条 已上市中药申请增加功能主治，其人用经验证据支持相应临床定位的，可不提供非临床有效性试验资料。使用剂量和疗程不增加，

且适用人群不变的，可不提供非临床安全性试验资料。

第四十七条 鼓励运用适合产品特点的新技术、新工艺改进已上市中药。已上市中药生产工艺或者辅料等的改变引起药用物质基础或者药物的吸收、利用明显改变的，应当以提高有效性或者改善安全性等为研究目的，开展相关的非临床有效性、安全性试验及Ⅱ期临床试验、Ⅲ期临床试验，按照改良型新药注册申报。

第六章 古代经典名方中药复方制剂

第四十八条 古代经典名方中药复方制剂处方中不含配伍禁忌或者药品标准中标有剧毒、大毒及经现代毒理学证明有毒性的药味，均应当采用传统工艺制备，采用传统给药途径，功能主治以中医术语表述。该类中药复方制剂的研制不需要开展非临床有效性研究和临床试验。药品批准文号给予专门格式。

第四十九条 古代经典名方中药复方制剂采用以专家意见为主的审评模式。由国医大师、院士、全国名中医为主的古代经典名方中药复方制剂专家审评委员会对该类制剂进行技术审评，并出具是否同意上市的技术审评意见。

第五十条 按古代经典名方目录管理的中药复方制剂申请上市，申请人应当开展相应的药学研究和非临床安全性研究。其处方组成、药材基原、药用部位、炮制规格、折算剂量、用法用量、功能主治等内容原则上应当与国家发布的古代经典名方关键信息一致。

第五十一条 其他来源于古代经典名方的中药复方制剂的注册申请，除提供相应的药学研究和非临床安全性试验资料外，还应当提供古代经典名方关键信息及其依据，并应当提供对中医临床实践进行的系统总结，说明其临床价值。对古代经典名方的加减化裁应当在中医药理论指导下进行。

第五十二条 鼓励申请人基于古代经典名方中药复方制剂的特点，在研发的关键阶段，就基准样品研究、非临床安全性研究、人用经验的规范收集整理及中医临床实践总结等重大问题与国家药

品审评机构进行沟通交流。

第五十三条 古代经典名方中药复方制剂上市后，持有人应当开展药品上市后临床研究，不断充实完善临床有效性、安全性证据。持有人应当持续收集不良反应信息，及时修改完善说明书，对临床使用过程中发现的非预期不良反应及时开展非临床安全性研究。

第七章 同名同方药

第五十四条 同名同方药的研制应当避免低水平重复。申请人应当对用于对照且与研制药物同名同方的已上市中药（以下简称对照同名同方药）的临床价值进行评估。申请注册的同名同方药的安全性、有效性及质量可控性应当不低于对照同名同方药。

第五十五条 同名同方药的研制，应当与对照同名同方药在中药材、中药饮片、中间体、制剂等全过程质量控制方面进行比较研究。申请人根据对照同名同方药的有效性、安全性证据，以及同名同方药与对照同名同方药的工艺、辅料等比较结果，评估是否开展非临床安全性研究及临床试验。

第五十六条 申请人应当基于临床价值评估结果选择对照同名同方药。对照同名同方药应当具有有效性、安全性方面充分的证据，按照药品注册管理要求开展临床试验后批准上市的中药、现行版《中华人民共和国药典》收录的已上市中药以及获得过中药保护品种证书的已上市中药，一般可视为具有充分的有效性、安全性证据。

前款所称获得过中药保护证书的已上市中药，是指结束保护期的中药保护品种以及符合中药品种保护制度有关规定的其他中药保护品种。

第五十七条 申请注册的同名同方药与对照同名同方药需要通过临床试验进行比较的，至少需进行Ⅲ期临床试验。提取的单一成份中药可通过生物等效性试验证明其与对照同名同方药的一致性。

第五十八条 有国家药品标准而无药品批准文号的品种，应当按照同名同方药提出注册申请。申请人应当根据其中医药理论和人用经验情况，开

展必要的临床试验。

第五十九条 对照同名同方药有充分的有效性和安全性证据，同名同方药的工艺、辅料与对照同名同方药相同的，或者同名同方药的工艺、辅料变化经研究评估不引起药用物质基础或者药物吸收、利用明显改变的，一般无需开展非临床安全性研究和临床试验。

第八章 上市后变更

第六十条 已上市中药的变更应当遵循中药自身特点和规律，符合必要性、科学性、合理性的有关要求。持有人应当履行变更研究及其评估、变更管理的主体责任，全面评估、验证变更事项对药品安全性、有效性和质量可控性的影响。根据研究、评估和相关验证结果，确定已上市中药的变更管理类别，变更的实施应当按照规定经批准、备案后进行或者报告。持有人在上市后变更研究过程中可与相应药品监督管理部门及时开展沟通交流。

第六十一条 变更药品规格应当遵循与处方药味相对应的原则以及与适用人群、用法用量、装量规格相协调的原则。

对于已有同品种上市的，所申请的规格一般应当与同品种上市规格一致。

第六十二条 生产工艺及辅料等的变更不应引起药用物质或者药物吸收、利用的明显改变。生产设备的选择应当符合生产工艺及品质保障的要求。

第六十三条 变更用法用量或者增加适用人群范围但不改变给药途径的，应当提供支持该项改变的非临床安全性研究资料，必要时应当进行临床试验。除符合第六十四条规定之情形外，变更用法用量或者增加适用人群范围需开展临床试验的，应当循序开展Ⅱ期临床试验和Ⅲ期临床试验。

已上市儿童用药【用法用量】中剂量不明确的，可根据儿童用药特点和人用经验情况，开展必要的临床试验，明确不同年龄段儿童用药的剂量和疗程。

第六十四条 已上市中药申请变更用法用量

或者增加适用人群范围，功能主治不变且不改变给药途径，人用经验证据支持变更后的新用法用量或者新适用人群的用法用量的，可不开展Ⅱ期临床试验，仅开展Ⅲ期临床试验。

第六十五条 替代或者减去国家药品标准处方中的毒性药味或者处于濒危状态的药味，应当基于处方中药味组成及其功效，按照相关技术要求开展与原药品进行药学、非临床有效性和/或者非临床安全性的对比研究。替代或者减去处方中已明确毒性药味的，可与安慰剂对照开展Ⅲ期临床试验。替代或者减去处方中处于濒危状态药味的，至少开展Ⅲ期临床试验的比较研究。必要时，需同时变更药品通用名称。

第六十六条 中药复方制剂处方中所含按照新药批准的提取物由外购变更为自行提取的，申请人应当提供相应研究资料，包括但不限于自行研究获得的该提取物及该中药复方制剂的药学研究资料，提取物的非临床有效性和安全性对比研究资料，以及该中药复方制剂Ⅲ期临床试验的对比研究资料。该提取物的质量标准应当附设于制剂标准后。

第六十七条 对主治或者适用人群范围进行删除的，应当说明删除该主治或者适用人群范围的合理性，一般不需开展临床试验。

第九章 中药注册标准

第六十八条 中药注册标准的研究、制定应当以实现中药质量的稳定可控为目标，根据产品特点建立反映中药整体质量的控制指标。尽可能反映产品的质量状况，并关注与中药有效性、安全性的关联。

第六十九条 支持运用新技术、新方法探索建立用于中药复方新药的中间体、制剂质量控制的指纹图谱或者特征图谱、生物效应检测等。中药注册标准中的含量测定等检测项目应当有合理的范围。

第七十条 根据产品特点及实际情况，持有人应当制定不低于中药注册标准的企业内控标准，并通过不断修订和完善其检验项目、方法、限度范围等，提高中药制剂质量。

第七十一条 药品上市后，应当积累生产数据，结合科学技术的发展，持续修订完善包括中药材、中药饮片、中间体和制剂等在内的完整的质量标准体系，以保证中药制剂质量稳定可控。

第十章 药品名称和说明书

第七十二条 中成药命名应当符合《中成药通用名称命名技术指导原则》的要求及国家有关规定。

第七十三条 中药处方中含毒性药味，或者含有其他已经现代毒理学证明具有毒性、易导致严重不良反应的中药饮片的，应当在该中药说明书【成份】项下标明处方中所含的毒性中药饮片名称，并在警示语中标明制剂中含有该中药饮片。

第七十四条 涉及辨证使用的中药新药说明书的【注意事项】应当包含，但不限于以下内容：

（一）因中医的证、病机、体质等因素需要慎用的情形，以及饮食、配伍等方面与药物有关的注意事项；

（二）如有药后调护，应当予以明确。

第七十五条 持有人应当加强对药品全生命周期的管理，加强对安全性风险的监测、评价和分析，应当参照相关技术指导原则及时对中药说明书【禁忌】、【不良反应】、【注意事项】进行完善。

中药说明书【禁忌】、【不良反应】、【注意事项】中任何一项在本规定施行之日起满3年后申请药品再注册时仍为“尚不明确”的，依法不予再注册。

第七十六条 古代经典名方中药复方制剂说明书中应当列明【处方来源】、【功能主治的理论依据】等项。

人用经验作为批准上市或者增加功能主治证据的中药新药，说明书中应当列入【中医临床实践】项。

第十一章 附则

第七十七条 天然药物的药学质量控制可参

照本规定执行。天然药物创新药在治疗作用确证阶段，应当至少采用一个 III 期临床试验的数据说明其有效性。其余均应当符合天然药物新药研究的有关要求。

第七十八条 申请进口的中药、天然药物，应当符合所在国或者地区按照药品管理的要求，同时应当符合境内中药、天然药物的安全性、有效性和质量可控性要求。注册申报资料按照创新药的要求提供。国家另有规定的，从其规定。

第七十九条 中药、天然药物注射剂的研制应当符合注射剂研究的通用技术要求。应当根据现有治疗手段的可及性，通过充分的非临床研究说明给药途径选择的必要性和合理性。药物活性成份及作用机理应当明确，并应当开展全面的非临床有效性、安全性研究，循序开展 I 期临床试验、II 期临床试验和 III 期临床试验。

中药、天然药物注射剂上市后，持有人应当开展药品上市后临床研究，不断充实完善临床有效性、安全性证据，应当持续收集不良反应信息，及时修改完善说明书，对临床使用过程中发现的非预期不良反应及时开展非临床安全性研究。持有人应当加强质量控制。

第八十条 省级药品监督管理部门应当按年度向国家药品监督管理部门提交医疗机构中药制剂审批、备案情况的报告。国家药品监督管理部门根据省级药品监督管理部门提交的报告，将医疗机构中药制剂的审批、备案情况纳入药品审评年度报告。

第八十一条 本规定未涉及的药品注册管理的一般性要求按照《药品注册管理办法》执行。实施审批管理的中药材、中药饮片注册管理规定另行制定。

第八十二条 本规定自 2023 年 7 月 1 日起施行。原国家食品药品监督管理局《关于印发中药注册管理补充规定的通知》（国食药监注〔2008〕3 号）同时废止。

（文章来源：国家药品监督管理局）

工作与技术研究

二维液相色谱法测定人血浆中泊沙康唑药物浓度及其在儿科临床的应用

张胜男, 周宇雪, 王丹姝, 吕萌

泊沙康唑为第二代三唑类抗真菌药, 通过抑制真菌细胞膜生物合成发挥抗真菌作用。其对曲霉属和念珠菌属等多种真菌病原具有较强的抗真菌活性, 临床广泛用于治疗 13 岁及以上患者侵袭性曲霉菌和念珠菌感染。药动学 / 药效学研究表明, 泊沙康唑临床疗效与其血药浓度存在一定的相关性。用于预防真菌感染时, 泊沙康唑血药稳态谷浓度应 $> 0.7\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 治疗真菌感染时血药稳态谷浓度应 $> 1.0 \sim 1.25\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。但需要注意的是, 泊沙康唑的体内过程与药物剂型、患者的饮食、联合用药有关, 个体间变异较大, 需要通过开展血药浓度监测指导个体化用药。而儿童患者泊沙康唑血药浓度个体差异大于成人, 因此对儿童患者进行泊沙康唑血药浓度监测至关重要。本文建立了一种测定泊沙康唑血药浓度的二维液相色谱方法, 对 30 名使用泊沙康唑的儿童患者进行了血药浓度监测, 并对监测结果进行初步分析。

1 材料

1.1 仪器

全自动二维液相色谱 (日本岛津 LC-20ATVP, 中国德米特 FLC 2701 2D-LC-UV 系统); 万分之一电子分析天平 (AND 公司); SC-3616 低速离心机 (安徽中科中佳); Centrifuge-5425 高速离心机 (Eppendorf), Vortex Mixer 旋涡混合器 (Labnet)。

1.2 试剂

泊沙康唑标准品 (批号: 1-MSW-3-1, 含量 100%); CAA-1D 移动相 (批号: 20220427-1)、OPI-1 有机移动相 (20220506-1)、BPI-3

碱性流动相 (20210701-1)、MPI-1 流动相 (20210712-1)、ORG-1 去蛋白剂 (20220425-1); 纯净水为屈臣氏纯净水; 空白马血清。以上试剂均购于湖南德米特仪器有限公司。

2 方法与结果

2.1 测定方法

2.1.1 色谱条件

一维液相色谱系统采用 Aston SX1 色谱柱 ($3.5 \times 25\text{mm}$, $5 \mu\text{m}$), 流动相为 CAA-1D 移动相, 流速 $0.7 \text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 中间柱为 Aston SCB ($4.6 \times 125\text{mm}$, $5 \mu\text{m}$), 流动相为纯水; 二维色谱柱 Aston SCB ($4.6 \times 10\text{mm}$, $3.5 \mu\text{m}$), 流动相为 API-3:BPI-3:MPI-1=18:22:60, 流速 $1.0 \text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。柱温 40°C , 紫外检测波长 262nm , 采用等度洗脱, 进样量 $200 \mu\text{L}$ 。

2.1.2 标准品溶液的配制

称取泊沙康唑标准品 30.4mg , 用纯甲醇溶解并定容至 100mL , 配制成浓度为 $304 \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的泊沙康唑标准品溶液, 置 -20°C 冰箱中保存, 备用。

2.1.3 质控品的配制

量取“2.1.2”项下标准品溶液 0.8mL , 置于 100mL 量瓶中, 用空白马血清定容至刻度, 得高浓度质控品 ($2.43\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)。依次配得低浓度质控品 ($0.24\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)、中浓度质控品 ($0.81\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 置于 -20°C 冰箱备用。

2.1.4 样品处理及测定

样品低速离心 5min ($3500\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$), 准确吸取上层血清 $200 \mu\text{L}$ 至 1.5mL EP 管中, 再准确吸取 ORG-1 去蛋白剂 $500 \mu\text{L}$ 至 EP 管中, EP 管涡旋振

荡 1min 后, 高速离心 8min ($14000\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$), 取 $1000\mu\text{L}$ 上清液至 1.5mL 进样瓶中待测。在“2.1.1”项色谱条件下, 进样 $200\mu\text{L}$, 记录色谱图和峰面积, 采用外标工作曲线法定量, 将样品峰面积代入标准曲线, 计算所得浓度。样品每次测定同时随行测定质控品, 以保证结果的准确可靠。

2.2 方法学考察

2.2.1 色谱行为和专属性考察

分别取空白血浆(来源于健康体检维生素项目患儿的剩余血浆)、泊沙康唑对照品溶液、空白人血浆中加入泊沙康唑标准溶液, 分别按“2.1.4”项下方法处理, 按“2.1.1”项下条件进行测定。泊沙康唑保留时间为 11.16min 。在对照品及血浆标准液样本中, 泊沙康唑峰形及分离度均良好, 且血浆中内源性物质及其他杂质均不干扰泊沙康唑测定。

2.2.2 标准曲线绘制

用空白血浆依次稀释成 3.04 、 2.03 、 1.01 、 0.51 、 0.25 、 0.084 、 $0.042\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的系列溶液, 按照“2.1.4”项下方法处理并测定, 以相应色谱峰面积为纵坐标 (y), 质量浓度为横坐标 (x), 进行线性回归, 绘制标准曲线, 得到线性回归方程: $y = 2.796 \times 10^5 x + 3.102 \times 10^3$ ($r = 0.9993$), 线性范围为 0.042 – $3.04\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.2.3 精密度和准确度考察

取“2.1.3”项下泊沙康唑低、中、高 3 个水平的质控品, 按照“2.1.4”项下方法处理并测定, 每个浓度平行设置 5 组, 测出结果代入线性回归方程计算浓度, 以测量浓度的 RSD 反映精密度。通过“回收率 (%) = 计算得到的浓度 / 理论浓度 $\times 100\%$ ”计算回收率。泊沙康唑在低、中、高 3 个水平浓度的平均回收率分别为 100.30% ($\text{RSD} = 0.83\%$)、 101.95% ($\text{RSD} = 0.99\%$) 和 99.97% ($\text{RSD} = 1.2\%$), 表明该方法的回收率符合生物样品分析要求。

2.2.4 提取回收率

将对照品溶液稀释为 $15.2\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的溶液, 分别用 CAA-1D 及空白血浆稀释浓度为原来的 10% , 作为对照样品和质控品, 各平行配制 5 份, 按“2.1.4”项下方法进行前处理后直接进样, 记录峰面积, 计算提取回收率为 94.62% 。

2.2.5 稳定性考察

取“2.1.3”项下高浓度质控品 3 份, 按照“2.1.4”项下方法处理并测定, 每份样品进样 2 次, 考察样品在室温、 4°C 及 -20°C 条件下放置 3d 的稳定性。结果表明, 室温、 4°C 及 -20°C 条件下, 泊沙康唑的降解均在 5% 以内, 符合稳定性要求。

2.3 临床应用

我院 2022 年 1 月—6 月期间对 30 例患儿进行泊沙康唑血药浓度检测, 其中男 20 例, 女 10 例。年龄为 (8.1 ± 4.5) 岁, 体质量为 (30.9 ± 31.0) kg。30 例患儿均为了预防真菌感染而服用泊沙康唑, 其中 18 例为急性淋巴细胞白血病患者, 6 例为急性髓系白血病患者, 6 例为再生障碍性贫血患儿。所有患儿常规服用泊沙康唑混悬液 1 周后, 于服药前 30min 内采血, 采血管使用 EDTA 抗凝管(紫色帽盖), $3500\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5min 收集血浆, 应用本方法进行泊沙康唑血药谷浓度检测。30 例患儿泊沙康唑的初始给药剂量为 (5.2 ± 1.2) $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}\text{tid}$ 。患儿的泊沙康唑血药浓度在 $0.5 \sim 3.4\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 波动, 平均谷浓度为 (1.5 ± 0.7) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。根据预防侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)时泊沙康唑血药谷浓度应 $> 0.7\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的靶值范围, $23/30$ (76.7%) 例患儿泊沙康唑血药谷浓度达标, 表明临床药师仍需要根据治疗药物监测结果对血药浓度不达标的患儿进行剂量调整。

3 讨论

近年来, 随着对高危、难治或复发儿童急性淋巴细胞白血病化疗强度的增大, 以及靶向药物和造血干细胞移植的应用, 侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)的发生率有上升的趋势。IFD 是免疫功能低下儿童发病和死亡的主要诱因, 如何有效预防、治疗儿童侵袭性真菌感染显得尤为重要。泊沙康唑口服混悬液 2005 年经美国 FDA 批准上市, 主要用于预防 13 岁及以上严重免疫功能缺陷患者的侵袭性曲霉病和念珠菌病以及用于治疗口咽部念珠菌病。研究表明, 泊沙康唑血药浓度与疗效之间具有相关性, 在临床中用于预防 IFD 时血药谷浓度应维持在 $>0.7\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 而用于治疗 IFD 时应维持在 >1.0 – $1.25\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。但泊沙康唑在

儿童患者中较难达到目标浓度，尤其是在 13 岁以下的儿童患者中个体差异较大，需要通过血药浓度监测指导个体化用药。

目前泊沙康唑的药物浓度检测方法主要有高效液相-质谱/质谱联用法、高效液相色谱法。高效液相-质谱/质谱联用的方法检测泊沙康唑的血药浓度，检测精准、灵敏度高，但是仪器设备比较昂贵，检测费用相对较高，基层医院采用该方法进行日常泊沙康唑血药浓度检测较为困难，不利于推广。计建军等通过高效液相色谱法测定血清中泊沙康唑浓度，但是该方法需要内标及前处理较为复杂。而本研究所用全自动二维液相色谱系统建立的

泊沙康唑血药浓度检测方法，前处理简单，在医疗机构大量检测的情况下可以节约时间。此外，中间色谱柱作为转移接口，不仅承担了捕获与转移功能，同时还具备拦截功能，使目标物从共洗脱物中得以分离。本方法经方法学考察均符合规定，且成功用于 30 例儿童患者的临床血样检测，能较好满足临床检测需求。

综上所述，本研究建立了一种测定泊沙康唑血药浓度的二维液相色谱方法，具有前处理简单、准确性好、稳定性强等特点，能满足临床报告及时性、准确性和测定范围等要求，可以用于临床治疗药物浓度监测。

(参考文献及表格均已省略，文章来源：中南药学.2023,23(1):249-252.)

某儿童医院静脉用药调配中心规范化培训实践体会

黄伟，张芳芳，马姝丽

静脉用药调配中心(pharmacy intravenous admixture services, PIVAS)是医院药学工作的一个部门，该部门依据药物特性设计工作环境，由受过培训的专业人员组成，依靠先进的技术和管理理念，按照严格的操作规程进行全肠外营养(TPN)、细胞毒性药品、抗菌药物及其他药品的调配工作。PIVAS 工作环环相扣，每个环节都有需要熟练掌握的细节，其中包括医嘱审核要点、调配前准备工作、无菌操作、清仓事宜等，而且工作岗位复杂，人员结构由药学人员、护理人员和工勤人员组成，所以 PIVAS 工作人员规范化岗前培训和日常业务知识培训是必不可少的。2010 年国家卫生部印发《静脉用药集中调配管理规范》中明确指出，PIVAS 应当健全各项管理制度、人员岗位职责和标准操作过程。我院 PIVAS 成立于 2011 年，经过数年 PIVAS 管理经验的探索，制定出一系列的部门培训和考核方案，并在执行过程中初有成效。本文主要通过 PIVAS 工作人员培训前后各项指标的比较，展示规范化培训在提高 PIVAS 整体工作质量的作用和效

果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

资料来源于我院 PIVAS 规范化培训前(2019 年 3 - 8 月)和规范化培训后(2020 年 3 - 8 月)内部差错登记本和调配仓专项督导登记本。内部差错登记本内容包括差错环节、差错人员、差错原因、差错处理措施、登记人员和登记时间。调配仓专项督导登记本内容包括进仓更衣规范化督导、调配人员洗手规范化督导、无菌操作规范化督导、调配结束后清仓规范化督导。对相关信息进行归纳整理，比较规范化培训前后内部差错率和调配仓不规范事件发生率。

1.2 规范化培训方法

1.2.1 成立专项督导小组

通过工作实践和调查，部门成立了以组长、质控总药师、教学科研总药师、手卫生责任人、无菌操作责任人组成的专项督导小组，确立日常管理规范，制定专项督导小组成员的岗位工作标准。部门

内部差错实行发现人奖励原则（无惩罚），发现人把错误原因自行登记入册，月底由质控总药师统计归纳，结果纳入绩效考核中。针对仓内规范操作，建立专项督导记录册，包括进仓更衣专项督导、调配人员洗手专项督导、无菌操作专项督导、清仓细节专项督导，每项设定操作规程和执行标准，由小组成员负责，每天进行不定时专项督查，对工作中的不足及时告知当事人进行整改并记录，月底进行总结公示，并纳入个人绩效考核。

1.2.2 拍摄并制作教学视频

根据常见内差类型和专项督导结果，拍摄并制作相关教学视频。视频包括调配前准备工作、无菌操作要点、换鞋流程、生物安全柜和水平层流台清洁消毒步骤、肠外营养液的调配顺序和注意事项、化疗药品调配和复核要点、更换瓶签打印纸流程、更换打印机电带流程等。每月科室集中学习时播放视频，强化人员对各流程的操作要点。

1.2.3 规范业务学习

每月2次业务知识学习，2次教学视频学习，2次药学相关法律法规学习。通过业务学习和教学视频学习，强化并更新部门人员知识库。学习法律法规让大家懂法、知法、畏法，在工作中牢记规章制度和操作规范，不要随意触碰高压线。

1.2.4 制定培训考核标准

专项督导小组依据岗位准入标准制定专项督导质量考核标准，经药学部审批后成文。制定专项小组评价表，每月抽工作人员对专项小组成员进行评定打分。每季度对全员进行业务知识和法律法规知识闭卷考核以及实际操作考核，不合格者进行补考，考核成绩纳入个人绩效。

1.3 评价指标

1.3.1 内部差错发生率对 PIVAS 规范化培训前后登记的内部差错例数进行统计，比较内部差错发生率。

1.3.2 调配仓不规范事件发生率对 PIVAS 规范化培训前后调配仓专项督导登记本中的操作不规范类型和数量进行归纳整理，比较不规范事件发生率。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 17.0 软件，计数资料以频数或百分率表示，采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意

义。

2 结果

2.1 PIVAS 规范化培训前后内部差错发生率比较 PIVAS 规范化培训前内部差错共 220 例，规范化培训后内部差错共 76 例，内部差错发生率由 0.367% 降至 0.128% ($\chi^2=68.241$, $P < 0.05$)。

2.2 PIVAS 规范化培训前后调配仓不规范事件发生率比较

PIVAS 规范化培训前调配仓不规范事件发生率为 0.157%，培训后调配仓不规范事件发生率为 0.015%，培训后调配仓操作规范性提高 ($\chi^2=69.078$, $P < 0.05$)。

2.3 PIVAS 规范化培训前后医嘱合格率比较

PIVAS 规范化培训前医嘱合格率为 98.16% (589 230/600 264)，规范化培训后为 98.95% (586 544/592 762)，差异有统计学意义 ($\chi^2 = 20.946$, $P < 0.05$)。

3 讨论

研究表明，规范化培训可以提高 PIVAS 人员规范化操作技能，并减少工作流程中的细节差错，提高工作效率，保障工作质量。笔者从工作细节入手，针对内部差错、不规范的操作问题和处方合格率三方面进行归纳，建立一系列培训计划，特别是根据国家静脉用药调配中心相关标准和工作经验总结拍摄教学视频，在视频中对常见问题进行重点突出和说明，视频的直观性可以加深大家的学习记忆，对流程的规范化操作起到积极有效的指导意义。同时法律法规的培训和考核，也提高了部门人员在日常工作中严谨认真的态度。通过今年的转岗，我们发现规范化培训还可以大大节省带教老师对新进人员的带教精力和时间。

培训是一种有计划、有组织的学习行为或过程。我院 PIVAS 从基本理论、基本知识和基本技能入手，不断强化药学专业理论知识和实际操作技能，一来可以加深工作人员对 PIVAS 工作环境、流程、无菌操作及服务理念的全面认识，二来可以提高大家主动学习的能力，同时可养成良好的操作习惯，增强安全意识。通过系列的培训和考核，

对部门同质化管理和人员规范操作方面有着积极的促进作用，同时可以加强部门人员的业务水平，

保障患者安全用药，实现 PIVAS 药师的工作价值和自身能力的提升。

(参考文献及表格均已省略，全文摘自：儿科药学，2023,29(1)：17-19)

郑州大学附属儿童医院处方前置审核系统的运行 实践与分析

张胜男，白朝辉，刘蕾等

儿童是国家的未来，其健康关系着每个家庭，儿童用药一直受到公众的关注。然而，儿童用药存在着诸多问题，例如超剂量用药、重复用药、遴选药物不适宜等，严重威胁患儿的生命健康。据文献报道，全球儿童用药差错的发生率为 2.1% ~ 5.7%，为成年人的 3 倍，其中严重用药差错占用药差错的 1.3%。降低处方差错已成为我国乃至全球医疗机构关注的问题。2018 年，国家卫生健康委员会办公厅联合国家中医药管理局办公室和中央军委后勤保障部办公厅发布《关于印发医疗机构处方审核规范的通知》指出：“所有处方均应当经审核通过后方可进入划价收费和调配环节，未经审核通过的处方不得收费和调配”，并规定“药师是处方审核工作的第一责任人”。传统处方审核，由药房药师在调剂发药过程中审核，药师发现不合理处方，多采用拒绝调配，由患者找处方医师双签字或修改处方，效率低下，影响医患关系，浪费医疗资源。而且药房药师无法查看患者病例，有时难以判断处方的合理性，调剂药师工作量大、审核时间短、专业水平参差不齐、易遗漏。药师通过处方点评系统对已调剂处方抽样点评，存在偏倚、滞后性，而且无法及时监测用药风险。处方前置审核系统可以处理海量信息，提高审方质量和效率，减少用药差错，降低医师与药师的临床风险。

郑州大学附属儿童医院（以下简称我院）门急诊日均处方量超 8000 张，药师审核处方任务艰巨，对于医师、药师的身心是巨大的挑战。为提高处方

审核质量，保证患儿用药安全，2020 年 8 月我院引入处方前置审核系统，对处方审核工作进行实践与探索，实现了对不合理处方的及时干预，对拦截的处方进行循证证据点评，并可对系统规则进行实时维护，提高门诊处方合格率，降低患儿用药风险。本文对比了处方前置审核系统应用前后的情况，分析存在的问题并提出解决方案，为同行提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

提取我院 2019 年 4 月 ~ 2020 年 3 月审方系统建立前，参照药品说明书、《处方管理办法》、临床权威指南等采用人工审方模式审核的门急诊处方。再通过审方系统提取我院 2021 年 4 月 ~ 2022 年 3 月审方系统建立后的门急诊处方；回顾性统计处方前置审核系统判定医师初次开方合格情况、系统判定医师提交处方合格情况、系统判定最终处方合格率情况，对审方系统判定的假阳性和假阴性处方进行分析。比较审方系统建立前后门急诊处方合格率。

1.2 前置审核的规则维护

目前，科技公司处方审核系统提供的基础数据库以处方开具和处方点评的规范为依据，制定信息化处方前置审核规则，可进行门急诊处方的前置审核、用药信息的实时统计、警示处方的事后点评。但是，我院为儿童专科医院，儿童具有不同于成年人的生理特点，其用药的指南和标准缺乏，不规范用药情况十分常见。儿童专用药在我国种类较少，

且存在儿童专用药说明书中儿童用药信息不全、表述欠规范等不足。在审方期间易出现无效警示或遗漏警示,因此,建立儿科特设处方前置审核数据库非常重要。

我院于2020年8月引入处方前置审核系统,其审方模块主要包含用法用量、联合用药、遴选药物、临床诊断与用药相符性、重复用药、超说明书用药、给药途径、药物相互作用、慎用证/禁忌证。其审核系统警示分为提醒、警告、拦截,分别设置为蓝色、黄色、红色:①提醒模式,适用于一般的适应证、溶媒、重复用药、给药途径等;②警告模式,适用于配伍禁忌、过敏史等;③拦截模式,为禁止使用类别,医师必须修改处方,否则无法进行下一步(例如用药剂量超过5倍上限用药剂量、精麻药品超疗程等)。专职审方药师具有功能修订权限,可进行基础审方规则的添加、修改等,通过不断细化审方规则,降低“假阴性”和“假阳性”处方,为实现儿科特色审方系统的建立及维护提供了基础条件。

1.3 审方流程

处方前置审核采取系统加人工审核的方式。医师开具处方后,首先由系统进行审核,若判定为合理处方,则进入缴费取药环节;若判定为不合格处方,则弹出警示界面,警示包括拦截、提醒和警告。在拦截模式下,系统拒绝处方通过。提醒和警告模式下,医师可以修改处方、重新提交;若医师确认处方合理,可点击确认提交,处方会传送给审方药师端,进入人工审核。审方药师审核后认为合理,可直接通过,允许扣费取药;审方药师认为不合理,在20秒内,可点击干预,进入医师与药师对话框,药师通过、医师修改处方或进行双签字,处方进入扣费取药环节。

1.4 统计学方法

采用SPSS 23.0软件分析数据,计数资料用 χ^2 检验,以百分率表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 系统判定医师初次开方合格情况 2021年4

月~2022年3月,系统审核处方3065146张,系统判定医师初次开方合格率为91.69%~95.12%,平均93.55%;系统示警处方数为197709张,系统示警问题数为249681个,平均每张处方问题数为1.26个。系统判定医师初次开方合格率 $\% = (\text{系统审核处方数} - \text{系统示警处方数}) / \text{系统审核处方数} \times 100\%$ 。平均每张处方问题数 = 系统示警问题数 / 系统示警处方数。

2.2 系统判定医师提交处方合格情况

医师采纳系统示警处方数117389张,采纳率为59.37%。系统判定医师提交处方合格率为96.65%~98.13%,平均97.38%,见表2。系统判定医师提交处方合格率 $\% = (\text{系统审核处方数} - \text{系统示警处方数} + \text{医师采纳系统示警处方数}) / \text{系统审核处方数} \times 100\%$ 。

2.3 系统判定最终处方合格情况

系统提醒药师审核处方张数80320张,其中审方药师审核20287张处方,通过14473张,处方假阳性率为71.34%;退回医师端的处方5814张,其中医师采纳审方药师提醒处方数4897张,采纳率为84.23%。系统判定最终处方平均合格率为98.01%。系统判定最终处方合格率 $\% = (\text{系统审核处方数} - \text{系统示警处方数} + \text{医师采纳系统示警处方数} + \text{药师审核通过处方数} + \text{药师审核退回处方数} - \text{医师强制执行处方数}) / \text{系统审核处方数} \times 100\%$ 。

2.4 审方系统应用前后处方合格率比较

通过处方点评系统,每月随机抽取每位处方医师5~8张处方进行点评,结果显示:审方系统应用前(2019年4月~2020年3月),处方合格率为96.69%;审方系统应用后(2021年4月~2022年3月),处方合格率为98.44%,二者比较差异有统计学意义($\chi^2 = 581.635, P = 0.000$)。

2.5 假阳性和假阴性处方情况

对系统示警处方进行统计,有14473张为假阳性处方,其中以用法用量不适宜、联合用药不适宜、遴选药物不适宜、临床诊断与用药不符最为常见,均超过10%。通过处方点评系统,每月随机抽取

每位处方医师 5 ~ 8 张处方进行人工点评,人工点评判定为不合格处方,而审方系统未示警的处方,视为假阴性处方。有 815 张为假阴性处方,其中以重复用药、遴选药物不适宜、联合用药不适宜、超说明书用药、用法用量不适宜最为常见,均超过 10%。

3 讨论

3.1 处方前置审核系统的建立

市场上处方前置审核软件主要针对成人医院,儿童用药信息比较匮乏,难以完全满足儿童医院中不同年龄段患儿的用药特点。我院为国家儿童区域医疗中心,结合处方前置审核系统,组织资深儿科临床医师、临床药师和专职审方药师,针对我国缺乏儿童用药知识库的现状,建立了符合我院儿童用药特点的数据库,经过不断完善,处方前置审核系统实现了门急诊处方即时(0.5 ~ 2 秒内)审核,审核系统判定的不合理处方,会提醒医师处方存在的问题,并在审方药师端设置不同颜色的警示标记,可有效地对不合理处方实施提醒、示警和拦截。数据显示,处方前置审核系统有效降低了用药差错,提高了处方合格率。而且仅 2.62% 的处方需要审方药师进行“二审”,明显缩减了审方药师的工作量,提高了门急诊处方的审核效率。此外,医师开具处方过程中,输入药品名称,系统通过患儿年龄和体重自动推荐药物用量,大大降低了药物剂量运算错误导致的潜在风险,提升了患儿用药安全。

3.2 处方前置审核系统的日常维护

审核系统是根据系统制定的审方规则判定处方是否合理,审方系统的维护关系到处方审核的准确性和处方医师对系统的信任度,是处方前置审核系统提高临床合理用药的关键。我院系统审核处方合格率均值为 93.55%,系统示警处方 197709 张,其中医师采纳系统示警处方数 117389 张,采纳率为 59.37%,说明医师对处方前置审核系统具有一定的信任度,但仍需要进一步提高。解决方案:审方中心药师定期对系统筛选的不合理处方进行归

纳总结,对争议处方和存疑处方进行讨论分析,并邀请临床医师对其科学性与实用性进行评估,达成临床共识后,由审方药师纳入审方系统数据库,不断完善具有儿科特色的审方数据库及其规则,促进了临床合理用药。例如部分医师拥有丰富的临床经验,总结出独特的用药方案,具有显著的临床疗效,但是此类处方并未查询到循证医学证据,为保障临床正常的诊疗运行,将此类处方认定为合理处方。

3.3 处方前置审核预留时间的设定

我院门急诊开方的高峰时期为上午 9:30 至 12:00 以及 14:30 至 16:30。高峰时期门急诊处方量较大,传送到药师端的不合理处方量也会增加,若药师不能及时处理系统反馈的不合理处方,会影响医师的诊疗效率,延长患者的等待时间,造成医疗资源浪费。因此,设定合理的药师审核预留时间,可缩短患者等待时间,提高医师和患者的满意度。研究显示,药师审核预留时间设定为 20 ~ 30 秒,既可保证医师正常诊疗,又能保证人工审核对处方干预。经过初步测算,我院将药师端审方时间设定为 20 秒,超过 20 秒处方即会进入扣费环节,需要审方药师追踪审核,提醒门诊调剂药师进行干预。而我院专职审方药师仅 2 名,给予的审核时间较短,审核率仅为 25.26%,而未审核的不合理处方如果通过,将增加患儿用药风险。解决方案:一是增加专职审方药师数量,提高审方药师的审核效率;二是设定符合本院的审核预留时间,尽可能地在保障患儿用药安全的前提下,保障医师的诊疗工作不受影响。

3.4 假阳性和假阴性处方的处置

假阳性处方,指处方前置审核系统判定为不合理而实际合理的处方。该类处方传送到药师端,需要审方药师进行人工审核,增加了审方药师的工作量,降低了审方效率。假阴性处方,指处方前置审核系统判定为合理但实际不合理的处方。该类处方增加了患者用药风险。由于儿科处方审核系统的规则有限,假阳性和假阴性处方发生率高,使临床医师对处方前置审核信任度降低。表 3 数据显示,我院处方假阳性率为 71.34%,急需进一步改进。

解决方案：①将数据库规则按照病种、药物种类、科室特点等进行分类，并结合临床处方中发现的假阳性和假阴性处方，不断完善审核规则；②定期随机筛选处方进行点评，对假阳性和假阴性处方进行循证分析，修改审方规则，逐步完善具有儿科特色的审方数据库，降低假阳性和假阴性处方率。

假阳性处方举例：左卡尼丁口服液说明书提示为防止左卡尼丁缺乏。临床上常用左卡尼丁口服液联合丙戊酸钠口服液治疗癫痫，经循证医学评价左卡尼丁可降低丙戊酸钠潜在的肝损伤，可判定为假阳性处方，通过系统维护，将其设定为合理用药。假阴性处方举例：①痰热咳嗽同时伴有瓣膜性心脏病患儿，给予金振口服液和地高辛片。金振口服液中的甘草具有类皮质激素样作用，能排钾储钠，而地高辛片为毛花洋地黄提纯制得的强心苷，二者合用使强心苷毒性增加。②胃蛋白酶散与小兒热速清颗粒联合应用，小兒热速清颗粒中含有大黄，可通过吸收或结合的方式，抑制蛋白酶助消化的作用。通过系统维护，将假阴性处方设定为不合理用药，在医师提交处方时，给予示警。

3.5 超说明书用药的处理

Stafford 研究显示：21% 的医师处方存在不同程度的超说明书用药，其中 73% 的超说明书用药无循证医学依据。儿童专用药品种类较少，且存在说明书表述不规范等现象，超说明书用药情况较成人更为严峻。有些超说明书用药在临床应用中具有一定疗效，且短期内未出现安全事故，但不代表其具备循证医学证据的远期安全性。因此，药师对超说明书用药板块规则的维护不能单纯遵照处方医师的意愿，需要临床医师检索循证医学证据并进行必要性说明，证据应为指南、系统评价及高质量文献，不能将所有可查阅到超说明书用药文献均认定为循证医学证据。审方药师基于循证医学证据论证，提交至药事委员会和医学伦理委员会，经批准后，才可进行系统维护，认定为合理处方。对审方系统尚未维护的超说明书用药，审方系统无法通过药品说明书来确定用药合理性，需要药师端判定处

方合理性。例如，皮肤科医师通过 β 肾上腺素受体阻滞剂治疗血管瘤的经验，采用马来酸噻吗洛尔（降低眼内压药）治疗儿童血管瘤，经系统的疗效和安全性评价，可认定为具有循证医学的超说明书用药。

3.6 医师采纳审方药师建议情况

我院处方前置审核数据库的建立和持续维护凝聚了我院审方药师的智慧与心血，审方系统对促进合理用药、降低用药差错、提高医疗质量等方面发挥了重要作用。在审方药师退回医师端的 5814 张处方中，医师采纳处方数 4897 张，采纳率为 84.23%，说明医师对审方药师的认可度较高。

3.7 处方前置审核系统的成效及问题

系统审核加人工审核的处方前置审核模式能高效地对门急诊处方合理性进行审核，改变了传统模式“四查十对”的低效和易遗漏等问题，提高了处方审核效率和质量，保障了患儿的用药安全。数据显示，处方前置审核系统应用后，处方合格率明显提高。虽然我院处方前置审核系统仍存在一些問題，例如假阳性和假阴性处方较多、超说明书用药严重、高峰时期人工审核不及时等，但是通过审方系统的不断升级维护、审方药师人数的增加、审方药师同质化能力的不断提高，可不断提升审方质量，降低不合理用药的发生率，保障患儿用药安全。同时，加强对重复用药的维护，以减少无理由的重复用药，最大程度地减少药物资源的浪费。加强对用法用量的维护，从而有效控制用法用量不适宜等情况的出现。加强对潜在发生相互作用药物的维护，在医师端提示医师用药的注意事项，若确实需要联合应用的，提醒医师为患者交代药物的使用方法，保障患儿用药安全。

处方前置审核为促进医院合理用药、不断提高医疗质量的重要环节。基于循证医学开展处方前置审核，利用信息化系统辅助药师审方，对不合理处方进行示警，提高药师审方的及时性和准确性，实现了门急诊处方在缴费前的全部审核，提高用药的合理性，减少用药差错，保证了患儿用药安全。

（参考文献及表格均已省略，文章来源：中国药事.2022,36（12）:1430-1437.）

抗组胺药临床应用

儿童合理应用口服 H₁ 抗组胺药的临床实践指南 (2022 年版)

周鹏翔, 周薇, 申昆玲等

1 背景

变态反应性疾病已成为全球范围内最常见的慢性疾病之一。儿童变态反应性疾病, 包括过敏性鼻炎 (allergic rhinitis, AR; 儿童患病率约为 5% ~ 14.6%)、过敏性结膜炎 (儿童患病率约为 3.4% ~ 40%)、荨麻疹 (儿童患病率约为 3.5% ~ 8%)、过敏性哮喘 (中国儿童 2 年患病率约为 2.38%)、特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD; 儿童患病率约为 2.7% ~ 20.1%)、湿疹 (儿童患病率均为 0.2% ~ 24.6%)、食物过敏 (儿童患病率约为 1% ~ 10%)、药物过敏和胃肠道过敏等多种疾病, 其发病机制复杂, 发病率存在地域差异并呈逐年增加趋势, 与环境、季节、种族、遗传等多方面因素相关, 且存在一个患儿共患多种变态反应性疾病的情况, 给儿童和家庭带来较为沉重的社会经济负担。

组胺是变态反应性疾病中的关键介质, 参与多种生理和病理过程, 发挥调节变态反应、免疫进程、炎症反应、胃酸分泌和内分泌稳态等多种重要作用。H₁ 抗组胺药 (H₁-antihistamines, AHs) 是儿童治疗变态反应性疾病 (如 AR、过敏性结膜炎、荨麻疹等) 最常用的药物之一, 主要分为第一代 (first-generation AHs, fgAHs) 和第二代 (second generation AHs, sgAHs), 两者药理作用相似, 但 sgAHs 对于外周组胺受体的选择性更强, 起效更快, 血脑屏障透过率相比 fgAHs 更低, 因此对中枢神经系统的抑制作用更少, 抗胆碱能、抗 α -肾上腺素能作用更小, 已成为儿童变态反应性疾病最常用的药物之一。然而, 口服 AHs 在儿童变态反应性

疾病中的合理应用仍有诸多挑战, 部分缺乏证据支持和药学指导, 如小年龄儿童超说明书用药、剂量调整、给药疗程、联合用药、不良反应监测和相互作用等多个方面, 这给临床决策和患儿治疗带来一定的困惑和用药风险。

目前, 国内外尚缺乏聚焦于儿童 AHs 合理应用、基于循证证据、临床多学科合作和患者家属参与的临床实践指南 (以下简称“指南”)。由中华医学会变态反应分会、中国医药教育协会儿科专业委员会、中国妇幼保健协会药事管理专业委员会和亚太生物免疫学会儿童过敏免疫风湿病分会共同发起, 北京大学医学部药物评价中心为方法学单位, 北京大学第三医院为秘书组单位, 基于国内外循证证据和专家经验, 采用证据推荐分级评估、制订与评价 (grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE) 系统, 共同制订《儿童合理应用口服 H₁ 抗组胺药的临床实践指南》, 旨在规范和指导口服 AHs 在儿童变态反应性疾病中的合理应用。

2 方法

2.1 指南制订方法与过程

本指南制订流程遵循《世界卫生组织指南制订手册 (2014 年)》和中华医学会《中国制订 / 修订临床诊疗指南的指导原则 (2022 版)》, 指南制订组的结构、职责和制订方法均根据已发表的计划书执行。指南制订组已完成指南注册 (<http://www.guidelines-registry.cn/>, 注册号: IPGRP-2020 CN110)。通过对 27 名指南专家组成员、163 名医

务人员和 62 名患儿家属开展问卷调查和三轮德尔菲专家共识会议，最终构建了指南关注的 14 种变态反应性疾病、10 个 AHs、11 个拟回答的临床问题和 19 个关注的结局指标。

指南制订组构建了由 AHs（含具体药物名称）、变态反应性疾病（含具体疾病名称）、儿童人群和研究设计类型 4 个部分构成的文献检索策略，在 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、ClinicalTrials.gov、CNKI、WanFang Data、SinoMed、WHO、英国国家卫生与保健研究所（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）、指南国际网络（Guidelines International Network, GIN）等数据库中进行系统检索，根据证据类型的优先次序，纳入研究儿童口服 AHs 治疗变态反应性疾病的有效性、安全性、经济性和适宜性证据。数据筛选、提取和文献质量评价均由指南秘书组中的至少两名研究者独立开展，然后交叉核对，如遇分歧，与第三位研究者商讨解决，以上内容详见指南计划书。

指南制订组在构建临床问题与结局指标时，充分体现了患儿家属意愿，在问卷调研时邀请了患儿家属参与，并将调研结果与指南专家组和一线医务工作者进行了对比分析。在证据梳理的过程中，指南制订组关注了反映患儿家属意愿的文献证据，最终形成的指南推荐意见也在患儿家属中进行了咨询，充分听取了患者层面的意见与建议。

最终，指南专家组结合临床实践经验、证据质量、患儿家属意愿并权衡利弊后，通过三轮德尔菲共识法和 GRADE 网格法打分，形成了 8 个方面的 19 条推荐意见，共识率为 95.0%。但指南对儿童在疗程足够后症状未缓解，是否可联用两种 AHs 的问题未达成共识。随后，推荐意见在全国 165 名一线医务工作者中进行了外审，在赞同程度、表述清晰程度及临床可行性评估方面均高于 80%，指南制订组根据外审意见，对部分推荐意见的表述进行了修订，经指导委员会批准，最终形成本指南的推荐意见。

2.2 指南使用者与目标人群

本指南的目标使用者为儿科医师、药师、护士和患儿家属。目标人群为患有变态反应性疾病且需要使用口服 AHs 的儿童。

2.3 药物与疾病范围

本指南纳入的口服 AHs 包括 fgAHs（酮替芬、赛庚啶、氯苯那敏、苯海拉明）、sgAHs（西替利嗪、左西替利嗪、氯雷他定、地氯雷他定、依巴斯汀与咪唑斯汀）。变态反应性疾病包括 AR、过敏性结膜炎、荨麻疹、AD、过敏性接触性皮炎、全身性过敏反应、过敏性哮喘、食物过敏、药物过敏、血管性水肿、过敏性胃肠疾病、过敏性咽炎、婴儿湿疹和过敏性咳嗽。

2.4 证据评价与分级

基于系统评价结果形成的推荐意见，我们采用 GRADE 分级系统，根据研究设计、升级因素（效应值大、存在剂量-效应关系、可能的混杂因素会降低疗效）、降级因素（不一致性、间接性、偏倚风险、不精确性和发表偏倚）进行证据质量等级调整，将证据质量分为高（A）、中（B）、低（C）和极低（D）质量证据 4 个等级。考虑到儿童人群应用 AHs 的证据有限，本指南将专家共识或其他未能纳入 GRADE 分级系统研究类型的证据均归为 D 级证据。所有推荐意见均分为强推荐（1）与弱推荐（2）。根据 GRADE 要求，当推荐意见的证据质量被评价为 C 或 D 级时，指南制订组对证据的信心不足，原则上不应形成强推荐。然而，虽推荐意见由于证据质量有限，不能确信是否临床获益，但若不推荐一定会带来风险、危及生命或导致更高的治疗成本时，仍可考虑形成强推荐。

2.5 指南制订参考

本指南参考指南研究与评价工具（Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, AGREE II）的相关要求和卫生保健实践指南的报告条目（Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare, RIGHT）制订指南和撰写指南全文。

2.6 指南可及性

本指南将通过相关学会进行发布，并通过多种途径促进其传播与实施，如在学术期刊发表、撰写

指南解读和实施意见、学术会议推广及在其他多媒体平台上进行宣传。指南制订组将进一步开发可免费获取的患者版指南。

3 推荐意见

本指南共形成 8 个方面的临床问题、19 条推荐意见，现将指南涉及的临床问题、推荐意见、推荐强度与证据级别进行总结（表 1），以便指南使用者快速查阅。

3.1 临床问题 1：口服 AHs 在儿童常见变态反应性疾病中的地位是什么

推荐意见 1.1：推荐口服 sgAHs 作为儿童 AR 及荨麻疹的一线治疗药物。（1B）

推荐意见 1.2：不建议口服 fgAHs 常规用于 2 岁以下儿童的变态反应性疾病。（2D）证据总结：国内学者对全球儿童变态反应性疾病指南与共识的推荐意见进行了总结，结果提示，口服 sgAHs 是儿童 AR 和荨麻疹的首选治疗药物，多个系统评价结果均证实其有效性与安全性。指南制订组对口服西替利嗪、左西替利嗪在儿童变态反应性疾病中的有效性和安全性进行了系统评价与 Meta 分析，结果提示，对比安慰剂，西替利嗪可显著降低儿童 AR 的总评分 [4 周，MD=-4.07，95%CI (-4.71, -3.43)， $P<0.00001$ ；B 级；发表偏倚降 1 级]，左西替利嗪可显著降低 AR 的总评分 [4 周，MD=-1.24，95%CI (-1.97, -0.51)， $P=0.0008$ ；C 级；不一致性、发表偏倚降 2 级]，安全性相当。当治疗效果不理想时，可增加剂量（仅荨麻疹）或加用糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂或环孢素等。对于过敏性结膜炎，口服 AHs 仅在有眼外症状时使用，但 AD、严重过敏反应、过敏性胃肠疾病、严重持续哮喘、湿疹时，口服 AHs 均不能带来显著的临床获益。

fgAHs 在儿童中的应用尚缺乏充分的临床试验证据，1 篇研究指出，赛庚啶在儿童中的治疗作用可能与酮替芬或氯雷他定相似；1 篇系统评价结果显示，口服酮替芬可改善轻度和中度哮喘儿童的症状，但不一定适用于所有类型的哮喘。由于 fgAHs

对 H1 受体的选择性较差，容易透过血脑屏障，相比 sgAHs 发生中枢神经系统抑制和心脏毒性等不良事件的风险更高，且可能存在食欲或体重增加的风险，因此目前不常规推荐用于儿童变态反应性疾病的治疗，仅在有特殊需要时（如睡前助眠、缓解 AD 急性发作时搔抓加重等）谨慎使用。

3.2 临床问题 2：口服 AHs 在各年龄段应用是否有循证依据

推荐意见 2.1：不建议新生儿使用 AHs，6 个月龄以下婴儿慎用 AHs。（2D）

推荐意见 2.2：推荐 6 个月龄及以上的婴儿选用西替利嗪、左西替利嗪或地氯雷他定，2 岁及以上儿童还可以选用酮替芬、赛庚啶、氯雷他定或依巴斯汀，咪唑斯汀仅应用于 12 岁及以上的儿童。（1D）

证据总结：本指南纳入的口服 AHs 适用年龄范围总结详见表 2，该表证据主要来源于药品说明书和循证证据数据库（Micromedex 和 Uptodate），6 个月龄以下婴儿使用 AHs 尚无充分证据支持，若需要使用，应在经验丰富的医护人员指导和患儿家属充分知情的前提下，谨慎使用。

3.3 临床问题 3：儿童应用口服 AHs 时的安全剂量是多少

推荐意见 3.1：荨麻疹患儿在口服 sgAHs 标准剂量下若未得到控制，可考虑将部分 sgAHs 的每日总剂量增加至标准剂量的 2 倍。（2C）

推荐意见 3.2：儿童患有除荨麻疹外的其他变态反应性疾病时，推荐每日服用 AHs 的剂量不超过每日最大剂量（表 2）。（1D）

证据总结：本指南纳入的 AHs 常用剂量总结见表 2。已发表的指南推荐针对难治性或控制

不佳的荨麻疹患儿，若采用标准剂量 2 ~ 4 周后治疗失败，可考虑通过增加给药频次或增加单次剂量的方式，将 sgAHs（主要是西替利嗪、左西替利嗪、氯雷他定、地氯雷他定）的每日总剂量增加至标准剂量的 2 ~ 4 倍。有研究提示，小年龄儿童在常规剂量下控制良好，但年长儿童往往需要更高的剂量才能缓解症状；儿童荨麻疹的研究数据提

示,增加sgAHs剂量至2倍时,疗效较为确切(C级; 偏倚风险、不精确性降2级),且具有良好的耐受性,一个定性系统评价提示,增加西替利嗪、左西替利嗪、地氯雷他定的剂量可提高难治性荨麻疹患者的疗效,且安全性良好。但增加sgAHs剂量的方案在儿童中属于超说明书用药,增加剂量(尤其增至3~4倍)使用的长期安全性证据尚不充分,因此需要患儿及家属充分知情。除上述儿童常用sgAHs外,本指南纳入的其他口服AHs每日安全剂量也应遵循常规剂量的上限。

3.4 临床问题4: 儿童应用口服AHs的适宜疗程是多少

推荐意见4: 推荐儿童应用口服AHs的疗程根据变态反应性疾病的类型及患儿病情变化个体化制订,并动态监测。(1D)

证据总结: 口服AHs的疗程,应根据不同疾病和患儿症状控制程度而定,慢性变态反应性疾病应口服AHs不少于1周,本指南未对该问题进行统一推荐。

对于婴幼儿AR,国内专家共识推荐,轻度间歇性AR的sgAHs的疗程不超过4周,轻度持续性AR不超过12周,中重度间歇性AR则不超过8周,若仍未控制,需重新评估和调整方案。有研究指出,儿童和成人AR口服AHs的适宜疗程为2~4周,若有效可继续治疗4周,若无效则应在逐渐减量后,调整治疗方案。儿童慢性荨麻疹AHs口服疗程一般不少于4周,必要时可延长至3~6个月,或更长时间,但每3~6个月应重新评估是否继续使用。AD合并瘙痒使用AHs不应超过1周,合并AR的支气管哮喘患儿应用AHs一般不少于2周。对于其他变态反应性疾病,口服AHs为非一线治疗用药,尚无相对统一的疗程推荐,应根据不同疾病指南和患儿病情变化,个体化调整方案。

3.5 临床问题5: 肝、肾功能不全的儿童应用口服AHs的药学监护

推荐意见5.1: 酮替芬、赛庚啶、氯苯那敏、依巴斯汀和咪唑斯汀在儿童肝肾功能不全时,尚无

剂量调整的推荐意见。严重肝功能损害患儿避免使用咪唑斯汀或氯苯那敏。(1D)

推荐意见5.2: 肾功能不全患儿在应用苯海拉明时,推荐根据肾小球滤过率延长给药间隔时间。(1D)

推荐意见5.3: 肾功能不全患儿在应用西替利嗪(≥ 6 岁)或左西替利嗪时,推荐按最小推荐剂量或减半剂量酌情调整。(1D)

推荐意见5.4: 肝肾功能不全患儿在应用氯雷他定(≥ 6 岁)或地氯雷他定(≥ 12 岁)时,在标准剂量下,可考虑调整为隔日给药。(2D)

证据总结: 酮替芬、赛庚啶、氯苯那敏、依巴斯汀和咪唑斯汀在肝肾功能受损儿童中,尚无具体的剂量调整信息,有国外指南指出,严重肝功能损害的患者,应避免使用咪唑斯汀或氯苯那敏。其他儿童常用AHs的肝肾功能调整信息详见表3(主要参考Uptodate和Micromedex数据库)。

3.6 临床问题6: 儿童应用口服AHs时需要注意的相互作用与药学监护

推荐意见6.1: 在使用赛庚啶、氯苯那敏或苯海拉明时,应避免联用单胺氧化酶抑制剂。(1D)

推荐意见6.2: 在使用西替利嗪或左西替利嗪时,不推荐联用中枢神经系统抑制剂。(1D)

推荐意见6.3: 在使用氯雷他定、依巴斯汀或咪唑斯汀时,应避免联用QT间期延长风险的药物。(1D)

推荐意见6.4: 在使用氯苯那敏、苯海拉明、氯雷他定或咪唑斯汀时,若联用其他经肝药酶代谢的药物,推荐严密监测治疗效果和不良反应,根据情况调整剂量。(1D)

证据总结: 赛庚啶、氯苯那敏或苯海拉明,在与单胺氧化酶抑制剂(如异烟肼、来氟米特、呋喃唑酮、利奈唑胺、普鲁卡因、亚甲蓝等)联用时,可能导致抗胆碱能作用(如口干、尿潴留、视线模糊等)增强。西替利嗪或左西替利嗪与中枢神经系统抑制剂(如镇静催眠药、阿片类镇痛药等)联用时,可能加重其抑制作用(如嗜睡)。氯雷他定、依巴斯汀或咪唑斯汀与有QT间期延长风险的药物

(如大环内酯类抗菌药物、三唑类抗真菌药物、哌甲酯等)联用时,可能增加心脏毒性的发生率,应避免联合使用或严密监测。有研究显示,常规剂量

下的地氯雷他定与酮康唑或红霉素联用时,患者均未出现临床意义的心脏毒性。

氯苯那敏、苯海拉明或氯雷他定经 CYP2D6 代谢,苯海拉明同时也是 CYP2D6 的酶抑制剂,氯苯那敏、氯雷他定或咪唑斯汀经 CYP3A4 代谢,因此相应的酶代谢底物(CYP3A4:如大环内酯类、酮康唑、西咪替丁、茶碱等;CYP2D6:如美托洛尔、普罗帕酮等)理论上会与抗组胺药物竞争性结合代谢位点,从而增加 AHs 的血药浓度,增加不良反应发生风险。

3.7 临床问题 7: 儿童应用 sgAHs 时需要关注的不良反应及应对措施

推荐意见 7.1: 儿童应用 sgAHs 具有良好的安全性和耐受性,发生药物相关严重不良事件的风险较低。(1C)

推荐意见 7.2: sgAHs 的不良事件发生率低,主要表现为神经系统(如嗜睡、头痛、失眠、疲劳)和消化系统(如口干)症状。(2D)

推荐意见 7.3: 儿童使用 AHs 发生心脏毒性事件罕见,不推荐常规进行心电图监测,合并心脏基础疾病的患儿可实施心电图监测。(1D)

证据总结: 正确应用 sgAHs 的长期安全性和耐受性良好。1 个纳入 45 个随机对照试验的定性系统评价结果提示,对于 12 岁以下儿童,口服 sgAHs 与安慰剂、不同 sgAHs 之间相比,几乎没有发现具有临床意义的安全性差异,sgAHs 的不良事件发生率略低于 fgAHs,与其他药物(如孟鲁司特)无差异,所有治疗组均未发现心电图参数的变化。指南制订组评价了口服 AHs 在儿童变态反应性疾病中的安全性,Meta 分析结果提示,相比安慰剂,口服西替利嗪 [RR=1.07, 95%CI (0.85, 1.34), P=0.58; A 级]、左西替利嗪 [RR=0.99, 95%CI (0.77, 1.28), P=0.95; C 级; 不精确性、发表偏倚降 2 级] 的总不良事件发生率无差异。

不同 AHs 的安全性结论尚不一致,与 1 ~ 5 岁儿童相比,接受左西替利嗪治疗的婴儿(≤ 2 岁)更容易发生不良事件,6 ~ 8 月龄婴儿接受西替利

嗪治疗的不良事件发生率略高于 9 ~ 11 月龄的婴儿。

基于儿童人群的系统评价发现,相比安慰剂和其他 sgAHs,西替利嗪可能与更高的嗜睡风险相关。基于 8918 例儿童自发上报的不良事件数据库的数据分析结果显示,西替利嗪(18%)、左西替利嗪(16%)和苯海拉明(10%)的报告比例较高,而死亡病例中约有 42% 与苯海拉明相关。另外,一个基于 4581 例患者的国际性调查结果同样显示,西替利嗪在 sgAHs 中最常引起嗜睡。

对于 AHs 的心脏毒性,有研究发现,高剂量的特非那定和阿司咪唑与 QT 间期延长风险增加相关,而其他口服 AHs 在儿童中无明确的心脏毒性风险。指南专家组建议,对于遗传性长 QT 综合征或患有其他心脏基础疾病者需谨慎使用 AHs,应避免过量服用或与其他可能导致 QT 间期延长的药物联用,在治疗期间可进行心电图监测 QT 间期的变化。

3.8 临床问题 8: 口服 AHs 的剂型对儿童依从性是否有影响

推荐意见 8: 儿童变态反应性疾病的治疗疗程较长,推荐根据不同年龄段,选择适宜的口服药物剂型,可提高患儿服用 AHs 的依从性。(1D)

证据总结: 尚无儿童人群的研究证据支持该临床问题。指南专家组认为,选择适宜的药物剂型,有助于提高儿童口服 AHs 的疗效。一般来说,儿童优先选择口服溶液剂、混悬剂或滴剂,因液体制剂有剂量准确、使用方便等优点;次选颗粒剂、分散片和片剂。不同年龄儿童应根据具体情况进行评估和选择,2 岁以下患儿建议使用滴剂,以更精准量取剂量、减少服药误差,学龄前儿童(2 ~ 5 岁)还可选择糖浆剂或颗粒剂,不推荐儿童选择胶囊剂型。另外,口服 AHs 的选择也需要考虑患儿喜好,如口感和口味等。

4 结语

口服 AHs 是变态反应性疾病的短期与长期治疗管理的基础药物,尽管在儿童中已广泛应用,但大部分 AHs 的儿童用法、用量是通过成人研究外

推得到的，来自儿童人群的直接用药证据较为缺乏，因此在临床实践过程中仍存在诸多挑战。本指南系统检索了口服 AHs 在儿童变态反应性疾病中的临床证据，是国内首部基于循证、专家经验和患儿家属意愿制订的儿童口服 AHs 临床实践指南，为我国儿童合理使用该类药物提供了推荐意见和用药指导。

本指南的制订存在一定局限性。首先，指南聚焦于口服 AHs 的药物治疗管理，但儿童变态反应性疾病常需要联合其他治疗药物，如局部糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂、生物制剂等，因此临床应用时需同时参考特定疾病的指南推荐意见，综合制订药物治疗方案。其次，基于指南前期调查结果，本指南尚未纳入如卢帕他定、比拉斯汀、氮卓斯汀、奥洛他定、特非那定、非索非那定等未在儿童人群中广泛应用的 AHs，但已有研究探讨这类 AHs 在

儿童中的应用前景，在本指南更新时（预计在 5 年左右），指南制订组将根据证据更新情况补充纳入。另外，尽管 AHs 已成为儿童较为广泛应用的抗过敏药物之一，但儿童口服 AHs 的诸多用法 [如在标准剂量控制不佳时，增加剂量或联合其他 AHs（本指南未形成推荐意见）] 仍缺乏高质量的证据或无证据。

本指南纳入的变态反应性疾病中，AHs 仅在儿童 AR 和荨麻疹中的应用较为成熟，在其余疾病中的应用经验与证据较少。未来的研究，一方面应进一步在儿童中开展临床需求高、证据缺乏 AHs 的高质量对照研究，解决临床症状控制不佳时 AHs 增加剂量或联合用药的问题；另一方面，应关注在成人中广泛应用的其他 AHs，开展设计良好的临床试验和药动学研究，评估其在儿童人群的适宜性，不断完善儿童口服 AHs 的治疗药物管理。

（参考文献及表格均已省略，文章来源：中国循证医学杂志 . 2022,22（12）:1365-1374）

抗组胺药治疗皮炎湿疹类皮肤病临床应用专家共识

中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会环境与职业性皮肤病学组

北京中西医结合学会环境与健康专业委员会皮炎学组

中国中药协会皮肤病药物研究专业委员会湿疹学组

抗组胺药指通过与组胺受体结合拮抗组胺作用的药物，即组胺受体拮抗剂。目前已经明确 4 种组胺受体： H_1 、 H_2 、 H_3 及 H_4 。组胺 H_1 受体拮抗剂可以有效缓解组胺引起的皮肤瘙痒、红斑、风团以及鼻痒、流涕、喷嚏、眼痒、结膜充血等症状，是荨麻疹、过敏性鼻炎的一线治疗药物。本文所讨论的抗组胺药指组胺 H_1 受体拮抗剂。

抗组胺药在治疗皮炎湿疹类皮肤病中的应用非常广泛，但也存在一些争议。临床有观点认为其止痒作用主要是镇静作用所致，因此不建议常规使用或推荐短期使用第一代有镇静作用的抗组胺药。也有认为组胺 H_1 受体的激活参与了湿疹皮炎的发病，而镇静作用对接受药物治疗者的认知和学习有

不利影响，因此建议使用无镇静作用的第二代抗组胺药。有鉴于此，非常有必要建立我国抗组胺药在皮炎湿疹类皮肤病中的应用共识。

1 抗组胺药在皮炎湿疹类皮肤病治疗中的应用现状

皮炎湿疹类皮肤病包括多种疾病。国际疾病分类 ICD-11 中皮炎湿疹类皮肤病包括特应性皮炎、脂溢性湿疹、接触性皮炎、钱币状皮炎、乏脂性湿疹、手足湿疹、淤积性皮炎、生殖器皮炎或湿疹、肛周皮炎或湿疹、感染性皮炎、创伤后湿疹、继发性湿疹、泛发性非特异性湿疹样皮炎、非特异性湿疹、脓疱疮化湿疹、疱疹样湿疹、眼睑皮炎或湿疹、

唇部湿疹、间擦性湿疹、摩擦性湿疹等多种疾病。抗组胺药在皮炎湿疹类皮肤病治疗中应用非常广泛。美国国家门诊医疗调查数据库数据显示在所有门诊治疗特应性皮炎的处方中 16% ~ 44% 含有抗组胺药。我国使用抗组胺药治疗皮炎湿疹类皮肤病的情况虽然缺乏研究,但是比例可能更高。我国湿疹及特应性皮炎诊疗指南中均推荐了抗组胺药。

虽然存在一定差异,国外相关指南均推荐使用抗组胺药。如 2018 年欧洲特应性皮炎治疗指南、2015 年欧洲手部湿疹诊疗指南、2015 年美国特应性皮炎诊疗指南及欧洲特应性皮炎诊疗意见、2016 年意大利儿童特应性皮炎治疗共识、2015 年韩国特应性皮炎诊疗指南及 2016 年日本特应性皮炎指南均推荐使用抗组胺药用于控制瘙痒、辅助抗炎。

2 抗组胺药治疗皮炎湿疹类皮肤病的可能机理及循证医学证据

抗组胺药治疗皮炎湿疹类皮肤病的可能机理主要是抗组胺、止痒、抗炎及免疫调节。组胺主要由肥大细胞、嗜碱性粒细胞等释放,其 H_1 受体在多种细胞如神经元、呼吸道上皮、内皮细胞、血管平滑肌细胞、树突状细胞及淋巴细胞、角质形成细胞等均有表达。 H_1 受体激活可以引起呼吸道平滑肌收缩、增加毛细血管通透性,诱导前列腺素、白三烯及血小板活化因子的表达,参与炎症反应,临床上产生喷嚏、流涕、红斑、瘙痒及水肿。激活组胺 H_1 受体还会促进机体 Th2 型免疫反应,加重 Th1/Th2 失衡,同时促进多种趋化因子的表达,放大炎症反应。角质形成细胞表面的 H_1 受体激活可以促进神经生长因子的分泌,加重瘙痒。更重要的是,组胺会诱导 IL-31 的合成,而 IL-31 在瘙痒和皮肤屏障功能障碍中起重要作用。抗组胺药可以降低特应性皮炎患者血清 IL-31 水平,缓解 IL-31 相关瘙痒。多种非免疫性刺激,如搔抓、温度变化、某些食物或药物也可以引起组胺释放(即假性变态反应)。近年研究发现,肥大细胞脱颗粒释放组胺还参与变应性接触性皮炎的发病。在其致敏阶段,半抗原需要先激活机体先天性免疫系统,产生刺激

性炎症而诱导致敏。肥大细胞脱颗粒,释放组胺,促进毛细血管扩张和中性粒细胞募集,是产生该炎症的必要条件。组胺还可以促进真皮树突状抗原呈递细胞的迁移,利于其游走到区域淋巴结。在变应性接触性皮炎的激发早期,组胺引起毛细血管通透性增加,可以帮助中性粒细胞及 T 细胞到达病灶。对镍过敏研究发现,镍暴露后组胺介导的短暂炎症在致敏和激发两个节促进镍过敏。使用抗组胺药抑制这种短暂炎症反应有可能用来治疗或预防镍过敏。此外,研究发现抗组胺药有一定抗炎作用,对多种炎症相关细胞及分子表达有影响。如富马酸卢帕他定同时具有抗组胺及拮抗血小板活化因子双重作用。高浓度卢帕他定能够抑制因免疫或非免疫刺激产生的肥大细胞增生和细胞因子的释放,特别是抑制肥大细胞和单核细胞中肿瘤坏死因子 TNF- α 的释放。地氯雷他定能够有效抑制炎症初期及进展期多个环节炎性介质如 IgE、IL-4、IL-17、IL-33 等的产生及释放,减少嗜酸性粒细胞趋化、黏附和超氧化物的产生。依美斯汀可抑制组胺的释放,稳定肥大细胞膜。西替利嗪可以抑制嗜酸粒细胞的游走、活化。咪唑斯汀兼有抗白三烯作用。奥洛他定可以拮抗神经源性瘙痒、降低抗原提呈细胞功能等。研究发现特应性皮炎患者发作期血清组胺水平升高,抗组胺药可以明显缓解瘙痒症状,降低血清组胺水平。

一项对 2018 年 5 月之前关于口服抗组胺药联合外用糖皮质激素治疗湿疹的疗效和安全性的系统分析共纳入 25 项研究,3285 例患者,涉及 13 种抗组胺药。由于各研究的病程、药量、外用治疗以及疗效判断方面差异太大,没有办法合并分组。偏倚风险多数不清楚,但是 5 项研究存在高偏倚风险。主要结果显示非索非那定 120mg/d 治疗 1 周可以明显缓解瘙痒,而不良反应(嗜睡及头痛)与安慰剂没有差异。0.5mg/(kg·d) 西替利嗪治疗儿童湿疹 18 个月,可以降低湿疹复发率,不良反应较安慰剂更少,但是症状评分与安慰剂相比差异无统计学意义。西替利嗪 10mg/d 或氯雷他定 10mg/d

治疗 4 周无论是瘙痒、湿疹评分、复发率还是不良反应均与安慰剂差异无统计学意义。结果提示不同抗组胺药治疗湿疹的疗效并不一致。有些药物在常规剂量或加量情况下有止痒、抗炎、防复发的作用，且安全性好。使用卢帕他定治疗皮炎、瘙痒的多中心开放临床试验发现其可以有效改善患者瘙痒症状，增加剂量也安全有效。

总之，确有一些证据支持抗组胺药具备一定的止痒、抗炎作用。皮炎湿疹类皮肤病种类很多，每一种疾病的发病机理并不完全相同，应该分别进行研究。同样，抗组胺药也有很多种，目前还有很多药物缺乏研究。需逐一评价各个抗组胺药治疗各类皮炎湿疹类皮肤病的疗效和安全性。

3 抗组胺药治疗皮炎湿疹类皮肤病的使用方法

3.1 用药指征与禁忌

适合用于经保湿及外用糖皮质激素等抗炎药物治疗不能控制的各种皮炎湿疹，特别是用于瘙痒、红斑及充血明显或合并过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、荨麻疹的患者。轻度、局限性（ $< 10\%$ 体表面积）的刺激性皮炎、变应性接触性皮炎、乏脂性湿疹、角化性湿疹等，如果使用外用治疗能够控制症状，可以不使用抗组胺药。反之，也需要适当应用。由于皮炎湿疹类皮肤病发病机理复杂，抗组胺药对非组胺相关的瘙痒无效，不建议单纯使用抗组胺药，应该适当配合外用药或其他系统药物如免疫抑制剂、选择性 Th2 细胞因子抑制剂、生物制剂及小分子抗炎药物等。虽然外用抗组胺药有一定的止痒作用，但存在发生接触过敏的风险，不建议外用抗组胺药。对某类结构的抗组胺药过敏者禁忌使用同类结构的抗组胺药。多数抗组胺药说明书中没有湿疹或皮炎的适应证，应该根据患者情况做必要说明。

3.2 用法用量

建议早用药、规律用药。口服抗组胺药需经肠道吸收，达到一定血药浓度和组织浓度后，通过结合组胺 H1 受体才能拮抗组胺引发的反应，对于已

经发生的临床症状不起作用，因此给药要早，在症状出现前给药。在实际工作中，按照说明书规律连续用药才能预防后续的临床症状，而不是有症状时才用药，无症状马上停药。初始治疗可以采用常规剂量，一种抗组胺药效果不好时，可以考虑换另外一种抗组胺药或联合其他抗组胺药。在患者知情同意，保证安全的情况下，某些药物也可以加倍使用（具体药物详见下文）。抗组胺药治疗湿疹皮炎类皮肤病的疗程尚缺乏研究，建议在症状完全消退后再酌情维持 1 ~ 2 周。由于抗组胺药在组织中停留的时间要长于其血清存留时间，在症状完全控制的前提下，小剂量依然有效。因此，维持期间可以通过逐日减少药量或延长给药间隔的方法，逐渐停用。

3.3 药物选择

根据化学结构抗组胺药可以分为很多类，如苯海拉明是单乙醇胺类，氯苯那敏是烷基胺类，西替利嗪是哌嗪类，赛庚啶、氯雷他定、依巴斯汀是哌啶类等。目前尚缺乏结构与疗效之间的关系研究。既往认为需要联合使用抗组胺药时，最好选择不同类结构的药物，但是否优于联合同类结构药物尚不明确。联合同类结构的抗组胺药是否相当于加量值得研究。抗组胺药可以分为一代和二代，一代容易透过血脑屏障，产生中枢抑制，又称为镇静性抗组胺药。包括氯苯那敏、苯海拉明、赛庚啶、羟嗪、去氯羟嗪、曲普利啶、美唑他嗪、新安替根、异丙嗪等。二代抗组胺药中枢抑制发生率低，又称为非镇静性或低镇静性抗组胺药。包括氯雷他定、西替利嗪、左西替利嗪、地氯雷他定、枸地氯雷他定、非索非那定、阿伐斯汀、咪唑斯汀、依巴斯汀、奥洛他定、卢帕他定、苯磺贝他斯汀、比拉斯汀、依美斯汀等。多数皮炎湿疹类皮肤病病程长，需长期用药，应首选二代非镇静性抗组胺药。研究发现一代抗组胺药物会降低儿童学习能力及注意力，国外甚至建议停止使用一代抗组胺药用于成人及儿童过敏患者。鉴于一代抗组胺药物潜在的副作用如

影响睡眠质量、降低学习及认知能力，甚至过量致死，因此对于瘙痒明显或伴有睡眠障碍者建议短期（1周左右）使用一代抗组胺药，不推荐长期使用。二代抗组胺药并非完全没有镇静作用，临床上每个患者反应不一定相同。二代抗组胺药加量以后，其中枢抑制作用更应该重视。一代抗组胺药如苯海拉明、赛庚啶有抗胆碱作用，会导致眼压升高、视物模糊，因此青光眼患者慎用。抗胆碱作用还会导致口干、便秘、勃起功能障碍及排尿困难，老年人及前列腺肥大者慎用。

目前如何针对不同类别的皮炎湿疹选择相应的抗组胺药尚缺乏研究，哪些抗组胺药治疗哪类皮炎湿疹更好尚不清楚。临床使用多基于理论推断，比如地氯雷他定和西替利嗪具有抑制嗜酸性粒细胞趋化的作用，对于一些伴有嗜酸性粒细胞增多的皮炎湿疹类皮肤病，可以优先使用，但尚需循证医学证据。不同药物之间的疗效肯定有差异，如研究发现，二代抗组胺药枸地氯雷他定联合其他药物治疗湿疹的效果优于氯苯那敏联合同样药物治疗。

3.4 注意事项

一代及某些二代抗组胺药可能有中枢抑制作用，产生嗜睡。司机等需保持高度警觉的人群及老年人容易摔倒应慎用。乙醇、镇痛药、催眠药等会加重其中枢抑制作用，要避免同时服用。一代抗组胺药加量是否提高疗效尚缺乏研究，但超量使用有可能增加不良反应，因此不建议超量服用。二代抗组胺药加量2~4倍可以提高疗效。已经报告可以加到4倍剂量治疗慢性荨麻疹安全有效的药物包括西替利嗪、地氯雷他定、左西替利嗪、非索非那定、比拉斯汀、依巴斯汀及卢帕他定，其他药物尚缺乏研究，应慎重加量。抗组胺药联合使用时，同时使用的抗组胺药不宜超过4种。大环内酯类抗菌药物（如红霉素）、西咪替丁及唑类抗真菌药会抑制药物代谢酶CYP3A4的代谢，升高依巴斯汀、咪唑斯汀、氯雷他定、地氯雷他定等通过肝脏代谢抗组胺药的血药浓度，不应合用。对某种抗组胺药过敏时，可以选用不同类别化学结构的抗组胺药。行过敏

原皮内试验或划痕试验等需停用抗组胺药5个半衰期。

3.5 特殊人群应用

妊娠及哺乳妇女不推荐常规使用抗组胺药。必需用药时，在权衡利弊、知情同意后，首选二代抗组胺药如氯雷他定或西替利嗪，也可以选择左西替利嗪、阿伐斯汀、苯海拉明、氯苯那敏等其他B类药物。妊娠期需在妊娠满3个月后开始用药，哺乳期用药应停止哺乳。氯马斯汀、非索非那定、酮替芬、依匹斯汀、氮卓斯汀、奥洛他定和地氯雷他定为C类药物，不宜使用。

老年人尽量不使用一代抗组胺药，其中枢抑制作用易致老人摔倒，其抗胆碱作用会加重青光眼、排尿困难、便秘、心律失常等不良反应。老年人首选二代抗组胺药，加量及联合使用时要缓慢增加剂量或数量。

儿童由于学习原因，也应首选无中枢抑制作用的二代抗组胺药。此外，还应选用儿童合适的剂型，如口服液、滴剂、干混悬剂等。要注意药品说明书中的年龄范围，说明书中常用二代抗组胺药的年龄范围为西替利嗪滴剂>1岁、左西替利嗪滴剂>2岁、氯雷他定糖浆>2岁、地氯雷他定干混悬剂>1岁。亦有循证医学证据表明西替利嗪和左西替利嗪在6个月以上、氯雷他定在1岁以上、地氯雷他定在6个月以上儿童的应用是安全的。因缺乏循证医学的证据，<6个月婴儿必需使用时在权衡利弊、家长知情同意后可以使用氯苯那敏0.35mg/(kg·d)，分3~4次；或苯海拉明2~4mg/(kg·d)，分3~4次。

肝、肾功能受损者首选二代抗组胺药。通过肝脏代谢的药物，包括一代抗组胺药和二代抗组胺药依巴斯汀、咪唑斯汀、氯雷他定、地氯雷他定等，肝功能受损应减低剂量。肝功能异常者可以首选阿伐斯汀、西替利嗪、左西替利嗪、非索非那定等不经肝脏代谢药物，不必调整剂量。目前临床上使用的经肾脏代谢的抗组胺药主要包括依巴斯汀、西替利嗪、奥洛他定、非索非那定以及地氯雷他定等。依巴斯汀、非索非那定在轻度肾功能异常时不必调

整剂量，可以优先选择。其他所有药物在肾功能不全者应用均应根据肾脏功能适当调整剂量。严重肾功能不全者禁用西替利嗪。

4 需要进一步研究的问题

抗组胺药在临床上广泛用于治疗皮炎湿疹类皮肤病，安全性较好，但由于种类繁多，许多药物

的疗效尚缺乏循证医学证据支持。明确每一种抗组胺药对某类皮炎湿疹的疗效及安全性对临床合理用药、提高疗效减少医疗花费均有重要意义。抗组胺药与生物制剂如 IgE 单克隆抗体、IL-4 单克隆抗体、小分子抗炎药物如 JAK 抑制剂及选择性 Th2 细胞因子抑制剂甲磺司特等是否有协同作用均需要进一步研究。

(参考文献及表格均已省略，文章来源：中华全科医学. 2021,19(5):709-712)

H₁ 受体药在儿童常见过敏性疾病中应用的专家共识

中华医学会变态反应学分会儿童过敏和哮喘学组

中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组

抗组胺 H₁ 受体药物是抗组胺药物之一，可分为第一代和第二代。第一代药物为传统抗组胺药物，主要用于荨麻疹、过敏性皮炎、过敏性鼻炎等疾病的治疗。这类药物于 20 世纪 40 年代进入临床，代表药物如扑尔敏、苯海拉明、赛庚啶、羟嗪等。由于其易透过血脑屏障，具有镇静作用，与组胺 H₁ 受体结合缺乏选择性，不良反应较多。第二代抗组胺 H₁ 受体药又称为非镇静抗组胺药，于 20 世纪 80 年代问世，代表药物有氯雷他定、地氯雷他定、西替利嗪、非索非那定、依巴斯汀等。该类药具有 H₁ 受体选择性高、无镇静及抗胆碱作用、中枢神经系统不良反应少等特点。

抗组胺 H₁ 受体药物在治疗儿童过敏性疾病、缓解临床症状方面效果确切，且安全性较好。但在临床应用中仍然面临诸多问题：如适应证的选择、治疗方案的制定，尤其是疗程的确定等。为了更好地指导临床实践，中华医学会变态反应学分会儿童过敏和哮喘学组、中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组组织有关领域专家，综合抗组胺 H₁ 受体药物国内外研究进展并结合专家临床经验，制定了本共识。

本共识关于抗组胺 H₁ 受体药的数据来源截止至 2017 年 5 月：(1) Embase 数据库；(2)

Cochrane 数据库；(3) 万方数据库；(4) CNKI 数据库；(5) 专家的个人经验与意见。本共识在撰写过程中共查阅 800 余篇文献，采纳 81 篇。主要关键词包括：组胺、组胺受体、抗组胺 H₁ 受体药、过敏性疾病、过敏性鼻炎、特应性皮炎、支气管哮喘、咳嗽变异性哮喘、过敏性结膜炎、荨麻疹、过敏性胃肠疾病等。

本共识引用的文献等级标准分为 4 级：A 级证据是从设计良好的随机对照试验 (RCTs) 或荟萃分析的终点得出的；B 级证据是从干预研究的终点得出的，包括 RCTs 的事后分析、亚群分析或荟萃分析；C 级证据是由非对照或非随机试验的结果，或是由观察性研究得出；D 级证据为专家组基于不满上述 3 种标准的临床经验和知识。

1 组胺与组胺受体

1.1 组胺的作用组胺是人体中的一种结构简单的生物胺，是体内重要的化学递质之一，广泛存在于肥大细胞、嗜碱性粒细胞、血小板、组胺能神经元、淋巴细胞、肠嗜铬细胞内。正常情况下，组胺作为无活性的复合物储存在细胞中。当机体受到某种刺激时，肥大细胞释放组胺。组胺的生物学效应须通过与受体结合后实现。

组胺的主要生理功能体现在免疫防御、调节腺体分泌、调节微循环等方面。人体不同组织器官内的组胺有不同的生理功能,包括收缩平滑肌、舒张小动脉、舒张毛细血管及增加血管通透性、刺激皮肤及导致瘙痒、刺激胃酸和胃蛋白酶分泌等。

1.2 组胺 H₁ 受体的分布和作用已知的组胺受体

有 H₁、H₂、H₃、H₄ 4 种。H₁ 受体主要分布于血管内皮、气道平滑肌等多种细胞; H₂ 受体则主要分布在黏膜、上皮和平滑肌等多种细胞上; H₃ 受体主要在神经系统作为突触前自身受体的方式进行表达; H₄ 受体在细胞上的表达更广泛,包括角质形成细胞、朗格汉斯细胞、中性粒细胞、淋巴细胞和树突状细胞。

H₁ 受体与组胺结合后可提高血管通透性、兴奋气道感觉神经、收缩支气管和胃肠道平滑肌、刺激迷走神经受体产生收缩气道平滑肌的反射作用等。

2 抗组胺 H₁ 受体药

2.1 作用机制

抗组胺 H₁ 受体药与组胺有共同的乙胺基团,可阻断组胺与 H₁ 受体的结合,进而抑制其发挥生物学效应。抗组胺 H₁ 受体药可下调过敏性炎症,亦可减少促炎症细胞因子和细胞黏附分子的表达,减弱嗜酸性粒细胞等的趋化作用。

由于第一代抗组胺 H₁ 受体药对 H₁ 受体缺乏特异性,且与其他胺类药物有结构相似性,因此也可表现其他药理作用。此类药物易透过血脑屏障,并可与中枢神经系统组胺能神经元突触后膜上的 H₁ 受体结合,拮抗脑内源性组胺介导的觉醒反应,因此可有不同程度的中枢抑制作用,产生镇静和嗜睡,偶有疲劳、头晕、缺乏协调和颤抖。第二代抗组胺 H₁ 受体药与 H₁ 受体的结合是相对“非竞争性”,其结合更稳定,具有缓慢的可逆性,且不易被高浓度的组胺所抑制。此类药物对外周 H₁ 受体具有更好的特异性和选择性,可减少毒蕈碱样副反应。其脂溶性差,几乎不通过血脑屏障。氯雷他定、地氯雷他定及非索非那定几乎无中枢抑制作用,而

西替利嗪和左西替利嗪可有轻度中枢抑制作用。

2.2 临床药理学

抗组胺 H₁ 受体药口服吸收完全,口服 15 ~ 30min 后发生作用,1 ~ 2h 血浆浓度达到峰值,分布至全身组织。由于第一代抗组胺 H₁ 受体药具有中枢抑制作用,并可减少快速动眼期睡眠、影响学习,故已不被推荐用作儿童患者的首选。大多抗组胺 H₁ 受体药主要经过肝脏 P450 酶 3A4 代谢,红霉素等药物可以抑制细胞色素酶 (CYP) 3A4,因而两者合用时可使抗组胺 H₁ 受体药的浓度升高。而氯雷他定通过肝细胞色素 P450 同工酶 CYP3A4 和 CYP2D6 双通道代谢,在 CYP3A4 被抑制时,还可以通过 CYP2D6 代谢,因此安全性更高。

3 抗组胺 H₁ 受体药在儿童常见过敏性疾病中的临床应用

3.1 过敏性鼻炎

3.1.1 疾病介绍

过敏性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是机体暴露于变应原后主要由 IgE 介导的鼻黏膜慢性炎症,属 I 型变态反应。症状为连续打喷嚏、水样涕、鼻痒、鼻塞,部分患儿伴有眼痒、溢泪、鼻涕倒流、频繁清咽、慢性咳嗽、夜间打鼾等症状。体格检查可见鼻黏膜苍白水肿。长期鼻塞、用口呼吸可导致腺样体面容。根据患儿症状持续时间及严重程度将 AR 分为:轻度间歇性,中-重度间歇性,轻度持续性和中-重度持续性。根据 AR 发生的时间分为季节性过敏性鼻炎 (SAR) 和非季节性过敏性鼻炎 (PAR)。花粉症是由于花粉过敏原引起的季节性过敏性鼻炎,常伴发过敏性结膜炎。

我国儿童 AR 的发病率为 7.83% ~ 20.42%,且逐年增高。遗传因素与过敏体质导致 IgE 抗体产生异常是重要的发病因素。吸入过敏原通过鼻腔黏膜上皮与鼻黏膜肥大细胞上 IgE 结合,使肥大细胞和嗜酸性粒细胞释放组胺、白三烯等介质,从而引起鼻痒、喷嚏、水样涕、鼻塞等症状。

3.1.2 治疗原则

AR 治疗目的为减轻症状及提高生活质量。儿童过敏性鼻炎的治疗方案首要是避免过敏原接

触，如对于宠物毛屑过敏的患儿，应避免养宠物；花粉症的患儿应在空气花粉浓度较高的季节（春季及秋季），使用特制的口罩、鼻腔过滤器。其他措施包括药物治疗、特异性免疫治疗、外科手术治疗等。

3.1.2.1 药物治疗

药物治疗是儿童 AR 的重要治疗手段，主要有鼻用糖皮质激素、第二代抗组胺药物、口服白三烯受体拮抗剂。此外，肥大细胞膜稳定剂、减充血剂、抗胆碱药物及口服糖皮质激素为 AR 临床指南推荐的二线用药。鼻用糖皮质激素是治疗儿童 AR 最有效的一线推荐药物，具有明确的非特异性抗炎、抗水肿、抗过敏作用，对过敏性鼻炎的所有症状包括喷嚏、流涕、鼻痒和鼻塞均有效，还可减轻眼部症状，有利于合并哮喘的控制及改善生活质量。

第二代口服抗组胺药也是临床治疗儿童 AR 的一线药物，单药治疗用于轻中度 AR，联合鼻用糖皮质激素用于中重度 AR。花粉症患者在花粉播散前可以口服二代抗组胺药物进行预防性治疗。鼻用抗组胺药物对鼻塞症状的缓解起效快，可用于 AR 急性发作时。口服白三烯受体拮抗剂对鼻塞症状的改善作用优于第二代口服抗组胺药，临床上对于鼻塞症状重的患儿可在第二代抗组胺药及鼻用糖皮质激素的基础上联合应用口服白三烯受体拮抗剂。

色酮类药物缓解鼻塞症状不明显，起效较慢，维持时间短，可用于对花粉过敏者的花粉播散季节前预防用药；鼻用减充血剂类药物可以收缩鼻黏膜毛细血管，改善鼻腔通气，对鼻塞严重的 AR 患者，可适当应用。此类药物连续应用不应超过 7d。

3.1.2.2 特异性免疫治疗

特异性免疫治疗是针对 IgE 介导的 I 型变态反应的对因疗法。目前我国儿童特异性免疫治疗所应用变应原的类型主要为尘螨，治疗途径包括皮下注射和舌下含服。

3.1.2.3 手术治疗

手术治疗方法包括下鼻甲成形术、副交感神经切断术等，手术治疗一般用于成人经规范化药物治疗或特异性免疫治疗无效，以及伴有鼻腔解剖结构异常的患者。儿童 AR 较少采用手术治疗。

3.1.3 抗组胺药物治疗方案

抗组胺药物是 AR 临床指南的推荐一线用药。第一代口服抗组胺药由于其明显的中枢抑制作用，临床应用受到限制。第二代抗组胺药的低脂溶性降低了其血脑屏障的穿透性，减弱了对中枢系统的抑制作用。同时具有起效快、作用持续时间长等优点，能有效地改善鼻痒、喷嚏和流涕等 AR 的症状，对合并眼部症状也有效，但对鼻塞症状改善有限。一项比较氯雷他定糖浆和赛庚啶溶液治疗 2 ~ 12 岁过敏性鼻炎儿童的安全性以及疗效的研究表明，氯雷他定糖浆的疗效优于赛庚啶盐酸溶液（证据等级：B）。目前临床上推荐使用第二代口服抗组胺药（证据等级：B）。虽然第二代口服抗组胺药对鼻部症状的缓解效果不及鼻用糖皮质激素，但其可有效控制轻度和大部分中 - 重度过敏性鼻炎，且花费较小（证据等级：B）。

根据《2015 年天津过敏性鼻炎诊断和治疗指南》，第二代口服抗组胺药物一般每日只需用 1 次，疗程不少于 2 周。花粉症患者，推荐在致敏花粉播散前进行预防性治疗。儿童用药需要特别注意不同年龄的分组剂量以及剂型。5 岁以下儿童推荐使用糖浆或者颗粒剂型。目前，临床上儿童 AR 常用的口服二代抗组胺药物为氯雷他定及西替利嗪。12 岁以上或体重 $\geq 30\text{kg}$ 的 AR 患儿可服用氯雷他定片，每日 1 次，1 次 1 片（10mg）。体重 $< 30\text{kg}$ 的患儿每日 1 次，1 次半片（5mg）或 5mL 糖浆。西替利嗪可用于年龄低至 1 ~ 2 岁的婴幼儿，可每日 2 次，早晚各口服 0.25mL（约 5 滴）。

鼻用抗组胺药的效果与第二代口服抗组胺药相当，在鼻塞症状的缓解上可能优于第二代口服抗组胺药。有研究显示，第二代口服抗组胺药不能有效控制的患儿，鼻用抗组胺药可能有效（证据等级：C）。鼻用抗组胺药在用药后 15 ~ 30min 即起效，相比口服抗组胺药能更快起效（证据等级：D）。鼻用抗组胺药的快速、高效的的优势可能与局部给药可以在病变部位获得更高的药物浓度，更快和更直接地作用于病变局部的靶细胞有关。

临床上鼻用抗组胺药主要包括氮卓斯汀、左卡巴斯汀和奥洛他定等，因其局部作用强，可按需使用。盐酸左卡巴斯汀常规每日 2 次，每侧鼻孔 2 喷。症状重或年龄较大的患儿可加至每次 3 ~ 4 喷。大

于6岁的患儿建议使用盐酸氮卓斯汀,早晚各1次,每次每侧1喷(相当于每日0.56 mg)。一般鼻用抗组胺药物的使用疗程为2周左右(证据等级:D)。

3.2 特应性皮炎(AD)

3.2.1 疾病介绍特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是慢性、复发性、高度瘙痒性皮肤病;常于婴幼儿发病,发病部位与年龄具有相关性。AD在发达国家的发病率为10%~20%,发展中国家的发病率可能低于此值,但也呈逐年上升趋势。我国报道学龄前儿童的患病率为2.78%~8.3%,城市显著高于农村。AD可发生于任何年龄,但大约60%患者在出生后第1年发病,90%以上的患者5岁以内发病。瘙痒-搔抓-慢性-复发性湿疹样皮疹是AD的主要表现;婴幼儿期AD常累及面、头皮和肢体伸面,大龄儿童和成人AD屈侧累及更多;急性期表现为红斑、渗出和结痂,慢性期还可表现出现苔藓样变和纤维化结节。瘙痒和皮肤干燥是AD患者的共同表现;感染和慢性瘙痒及睡眠丧失是AD治疗的两大难题。

AD的诊断一般参照“Hanifin and Rajka”标准以及在此基础上修订的其他标准,五大主要临床诊断特点为:(1)瘙痒;(2)慢性、复发性病程;(3)典型的发病部位;(4)家族性或患者本人其他部位的过敏病史;(5)2岁前发病。

AD的发病机制目前尚不明确,常为过敏性疾病最早期表现。绝大多数AD患儿存在其他特异性表现,如过敏性鼻炎、哮喘或食物过敏。患儿存在皮肤屏障功能缺陷和遗传相关的皮肤先天性或获得性免疫功能缺失,伴有高IgE和(或)过敏原特异性IgE水平升高、外周血嗜酸粒细胞增多等症状。易感基因、宿主环境和免疫状态都与AD的临床症状相关。与过敏性鼻炎不同的是,组胺并非AD瘙痒的主要介质,而AD发病中Th2型细胞因子白介素(IL)-31是最强的瘙痒因子之一。

3.2.2 治疗原则

AD治疗原则是改善生活质量、重建皮肤屏障、控制炎症和防止继发感染。抗过敏药(主要是第一代抗组胺药)的镇静作用能一定程度上帮助患儿增加夜间睡眠时间和减少搔抓。

AD的长期管理包括对患儿及家长进行临床症

状、疾病自然病程、潜在过敏原分析回避、皮疹抗感染处理等教育,了解药物作用和潜在副作用,与医生积极配合,从而使患儿皮肤状况处于长期缓解状态。AD的基础治疗包括分辨和避免触发因素;正确使用保湿剂修复皮肤屏障;减少皮肤金黄色葡萄球菌等的感染;应用抗过敏药(主要是第一代抗组胺药)缓解患儿瘙痒症状和增加夜间睡眠时间。对于皮疹顽固的患儿,可采用窄波UVB光疗(nbUVB);适当的外用糖皮质激素或钙调磷酸酶抑制剂(>2岁)软膏控制炎症,以及5%多塞平软膏控制瘙痒;系统使用免疫抑制剂如糖皮质激素、环孢素、硫唑嘌呤、霉酚酸酯、甲氨蝶呤、大剂量静脉丙种球蛋白和 γ -干扰素以及生物制剂、维生素D等。针对屋尘螨的变应原特异性免疫治疗也有一定疗效。

3.2.3 治疗方案

抗组胺H₁受体药物治疗AD的研究还比较有限。第二代抗组胺药物和H₁受体的亲和性高、很少透过血脑屏障,因此被认为安全性高于第一代抗组胺药;对第二代抗组胺药在特应性皮炎中的研究也远远比第一代药物深入。由于AD发病中涉及的炎症介质较多,组胺只是其中一部分,因此抗组胺药物对发病中存在荨麻疹症状或过敏性鼻炎、过敏性结膜炎的患者疗效较好,而对重度AD患儿的瘙痒症状疗效欠佳。氯雷他定、西替利嗪或非索非那定缓解瘙痒的使用不超过1周,非索非那定60mg和盐酸奥洛他定(5mg,每天2次)有一定的缓解瘙痒的作用,而2~4倍剂量的西替利嗪缓解瘙痒主要还是由于其镇静作用(证据等级:D)。借助第一代抗组胺药物的镇静嗜睡作用,短期间断性使用对AD急性发作时搔抓加重具有较好的缓解作用。通常而言,抗组胺药是安全的,可以长期使用。推荐第一代抗组胺药短期间断性用于因瘙痒、搔抓而睡眠缺失的患儿;第二代抗组胺药用于伴发荨麻疹或其他特异性症状(如过敏性鼻炎、过敏性结膜炎等)的患儿。2种或2种以上抗组胺药联合使用的安全性尚缺乏相关的研究报道。

3.3 支气管哮喘

3.3.1 疾病介绍

支气管哮喘是一种以慢性气道炎症和气道高

反应性为特征的异质性疾病，是儿童最常见的慢性呼吸道疾病，以反复发作的喘息、咳嗽、气促、胸闷为主要临床表现，常在夜间和（或）凌晨发作或加剧。呼吸道症状的具体表现形式和严重程度具有随时间而变化的特点，并常伴有可变的呼气气流受限。全国儿童哮喘协作组调查研究发现，近年来我国儿童支气管哮喘的患病率呈持续上升的趋势，2010年全国城市中14岁以下儿童支气管哮喘的累积患病率达3.02%，与2000年（累积患病率1.97%）相比，增长率高达52.8%。且目前国内儿童哮喘控制并不理想，主要与家长对哮喘的认识和重视程度不高有关。同时，未采取合理治疗和规范化管理也是重要的原因之一。

儿童处于生长发育过程，各年龄段哮喘儿童由于呼吸系统解剖、生理、免疫、病理等特点不同，哮喘的临床表型不同，哮喘的诊断思路及其具体检测方法也有所差异。具体的诊断方法可参考《儿童支气管哮喘诊断与防治指南（2016年版）》。

3.3.2 治疗原则

儿童支气管哮喘的控制治疗应尽早开始，并坚持长期、持续、规范和个体化治疗的原则。强调基于症状控制的哮喘管理模式，避免治疗不足和治疗过度，治疗过程中遵循“评估-调整治疗-监测”的管理循环，直至停药观察。急性发作期治疗重点是抗炎、平喘，以便快速缓解症状；慢性持续期应坚持长期抗炎、降低气道反应性、防止气道重塑。

3.3.3 治疗方案

儿童哮喘的长期治疗方案包括非药物干预和药物干预两部分，后者包括以 β_2 受体激动剂为代表的缓解药物和以吸入性糖皮质激素（ICS）、长效 β_2 受体激动剂及白三烯受体拮抗剂为代表的抗炎药物。对于大多数患儿，推荐使用低剂量ICS作为初始控制治疗。如果症状不能控制，优先考虑增加剂量（双倍低剂量ICS）。无法应用或不愿使用ICS，或伴过敏性鼻炎的患儿可选用白三烯受体拮抗剂。

尽管抗组胺药物目前还不是儿童哮喘的一线用药，但支气管哮喘患者急性发作期及吸入抗原

刺激后早发相反应和迟发相反应外周血组胺水平明显升高，而吸入组胺可引起哮喘样症状，说明组胺在哮喘发病中的地位与作用。抗组胺药物不但可以提高支气管收缩的阈值，还具有轻度的舒张支气管的作用，但这些效应均为剂量依赖性的。抗组胺药物对严重持续哮喘并无明显疗效，对中度持续哮喘的效果常需要将抗组胺药物的剂量提高至2~3倍，因此在获得疗效的同时须关注其副反应。对15岁以上儿童及成人慢性哮喘，抗组胺药物氯雷他定20mg/d和白三烯受体拮抗剂孟鲁司特钠10mg联合应用2周可以提高临床疗效，更好地改善肺功能（证据等级：A）；一项纳入11项随机对照研究的Meta分析显示，氯雷他定可显著改善哮喘患者4周和8周的1秒用力呼气容积（FEV₁）、8周的呼气流速峰值（PEFR）（证据等级：A）。由于抗组胺药物对过敏性鼻炎的明确作用，抗组胺药物如氯雷他定尤其适用于轻度季节性哮喘合并过敏性鼻炎的患者，常规剂量抗组胺药物对鼻炎症状的缓解有助于哮喘症状的改善。

一项随机、双盲、安慰剂对照研究评估了氯雷他定对支气管哮喘患儿的临床疗效，结果发现，氯雷他定可显著减轻儿童因运动引起的支气管哮喘的症状（证据等级：A）。此外，与单用布地奈德相比，氯雷他定联合布地奈德治疗儿童支气管哮喘合并过敏性鼻炎的疗效更好，研究组哮喘治疗总有效率95.8%，对照组68.2%（ $P < 0.05$ ）（证据等级：C）。

3.4 咳嗽变异性哮喘

3.4.1 疾病介绍

咳嗽变异性哮喘（cough variant asthma, CVA）是一种特殊类型的哮喘，咳嗽是其惟一或主要表现，持续 > 4 周，通常在运动、夜间和（或）凌晨发作或加重，干咳为主，不伴有喘息、气促等症状或体征，但有持续气道炎症反应与气道高反应性。目前认为咳嗽变异性哮喘是典型哮喘前期或者不典型哮喘。调查显示，CVA为儿童慢性咳嗽的首要病因或主要病因。

CVA的诊断依据：（1）咳嗽持续 > 4 周，常

在运动、夜间和(或)凌晨发作或加重,以干咳为主,不伴有喘息;(2)临床上无感染征象,或经较长时间抗生素治疗无效;(3)抗哮喘药物诊断性治疗有效;(4)排除其他原因引起的慢性咳嗽;(5)支气管激发试验阳性和(或)PEF日间变异率(连续监测2周) $\geq 13\%$;(6)个人或一、二级亲属过敏性疾病史,或变应原检测阳性。以上第1~4项为诊断基本条件。诊断前可予以口服 β_2 受体激动剂(如丙卡特罗、特布他林、沙丁胺醇等)作诊断性治疗1~2周,咳嗽症状缓解有助于诊断。

3.4.2 治疗原则

CVA的治疗方案与支气管哮喘治疗原则相同,哮喘控制治疗应尽早开始,要坚持长期、持续、规范、个体化治疗原则。此外,须注意是否存在合并症,如合并过敏性鼻炎、鼻窦炎。

3.4.3 治疗方案

CVA治疗可参考《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》,总结如下:(1)ICS联合支气管舒张剂治疗比单用ICS或支气管舒张剂治疗能更快速和有效地缓解咳嗽症状,建议治疗时间至少8周以上,部分患儿需要长期治疗;(2)对吸入激素治疗反应不佳时,建议短期口服糖皮质激素治疗;(3)白三烯受体拮抗剂治疗CVA有效,能够减轻患者咳嗽症状、改善生活质量并减缓气道炎症。(4)对于存在明显季节性和合并过敏性鼻炎患者可联合应用抗组胺药物,如氯雷他定,疗程一般不少于2周。对于花粉症等季节性发作者,抗组胺药物可以明显减轻发作症状和减少支气管舒张剂要求,并且可以部分改善肺功能。

3.5 过敏性结膜炎

3.5.1 疾病介绍

过敏性结膜炎(allergic conjunctivitis, AC)是结膜对外界变应原产生超敏反应引的一种结膜炎症性疾病。其发病率为15%~20%,其中儿童约12.2%,成人达14.8%。其临床特点主要为:眼部瘙痒、流泪、充血、灼热感、异物感、分泌物增多,重者伴有眼睑的肿胀、球结膜及穹隆部结膜色泽的改变、眼周青斑、黑眼圈、角膜缘胶样增生、重症

时出现角膜上皮浸润、溃疡形成等。婴幼儿常以揉眼、眨眼和流泪为主诉,儿童也有以咳嗽及全身不适为主诉。

AC的发病机制主要包括:I型变态反应及IV型变态反应,其中以I型变态反应所致的AC最常见。I型变态反应所致的AC呈速发型,主要指季节性过敏性结膜炎、常年性过敏性结膜炎、巨乳头性结膜炎、春季角结膜炎等;IV型变态反应所致的AC呈迟发型,主要有泡性结膜炎。

3.5.2 治疗原则

治疗目的是为了减轻临床症状及避免后遗症发生,同时应注意避免医源性并发症的产生。治疗包括一般治疗(即脱离变应原是最为理想有效的治疗手段)、药物治疗、特异性免疫疗法、冷冻疗法、心理治疗、手术治疗、并发症治疗。

3.5.3 治疗方案

AC以局部用药为主,常用局部滴眼液有:(1)抗组胺药:通常局部使用,可以快速缓解眼部症状,是过敏性结膜炎的推荐用药,代表药物有:富马酸依美斯汀滴眼液,1日2次,连续用药2周以上。(2)肥大细胞稳定剂:常用于AC的预防用药,代表药物有:4%色酸钠;0.1%洛度沙胺;0.1%吡嘧司特钾。均为局部滴眼、1日2次,连续用药2周以上。(3)非甾体类抗炎药:可有效缓解眼部症状,同时可减少激素的使用,代表药物有:双氯芬酸钠、普拉洛芬滴眼液。(4)血管收缩剂:可迅速缓解眼部充血,代表药物有盐酸奈甲唑啉、盐酸氧甲唑啉、盐酸羟甲唑啉。(5)糖皮质激素:多用于重度顽固性患者,使用其他药物无效时采用局部糖皮质激素治疗可起到很好的作用,但时间不宜过长,临床常用药物:0.1%氟米龙滴眼液,每天2次、连续5~7d停药,并监测眼压。(6)免疫抑制剂:对于需要使用糖皮质激素的严重春季AC,局部使用免疫抑制剂可迅速控制局部炎症反应,同时减少激素的使用量,代表药物有他克莫司滴眼液,每天2次,连续2周,但停药后2~4个月容易复发。(7)人工泪液:眼部冲洗可以有效减少变应原。

抗组胺药多与其他药物联合使用,有研究显

示,联合治疗的临床疗效均优于抗组胺药单独治疗(证据等级: B)。如果有眼外症状,可以口服抗组胺药。常用口服药物有西替利嗪、氯雷他定等。

研究发现,在全身使用氯雷他定的基础上给予双氯芬酸钠眼液滴眼,可以更好地缓解 AC 患者的临床症状和体征,提高治疗效果,而且给药方便,是一种有效的治疗方案(证据等级: B)。一项多中心、随机、盲法、平行分组设计的临床研究发现,局部使用奥洛他定联合口服氯雷他定治疗季节性过敏性结膜炎的疗效优于单药,用药 20 min 后即可有效缓解眼痒、眼红症状,改善患者生活质量(证据等级: A)。

3.6 过敏性胃肠疾病

3.6.1 疾病介绍

食物过敏相关消化道疾病是指食物过敏引起消化道黏膜损伤,以消化道症状为主要表现的一类疾病,临床上可表现为呕吐、反流、喂养困难、拒食、易激惹、腹痛、腹胀、腹泻、便秘、消化道出血、生长发育障碍等。食物过敏在儿童中的发病率因年龄、地区、过敏原而不同,为 0.02% ~ 8.00%。其症状呈非特异性,涉及消化系统、呼吸系统、皮肤、心血管系统和神经系统等,严重者有休克表现,其中 60% 儿童食物过敏累及消化系统。过敏性胃肠疾病是指与食物过敏相关的胃肠道疾病,可分为 IgE 介导、非 IgE 介导或混合介导,以后两者多见。

3.6.2 治疗原则

儿童过敏性胃肠疾病的治疗原则是回避变应原,尽快缓解症状。因此首先要明确变应原,在满足儿童营养需求的情况下选择非致敏食物。为了消除或减轻过敏症状,可选择其他干预方法,如药物治疗。

3.6.3 治疗方案

过敏性胃肠疾病的治疗包括:(1)饮食管理,分为饮食回避和饮食替代。当变应原明确时,回避过敏的食物;变应原不明确,可采用短期限限制性食物疗法,即在 2 ~ 4 周内回避最易引起过敏的食物(婴儿期常见牛奶和鸡蛋过敏)。对于患有牛奶蛋白过敏的婴幼儿,采用恰当的食物替代非常重要。

(2)药物治疗,缓解或减轻过敏症状,如抗组胺类药物、白三烯受体拮抗剂、糖皮质激素类药物等。根据临床症状、过敏类型以及年龄特点进行药物选择。

抗组胺 H₁ 受体药可缓解 IgE 介导过敏反应中组胺引起的炎症反应,以第一代抗组胺药物为主,代表药物为马来酸氯苯那敏和异丙嗪、酮替酚等。常用酮替酚每日 0.5 ~ 1.0mg 口服,每日 1 ~ 2 次。第二代抗组胺药物代表药物为氯雷他定和西替利嗪。

一项回顾性研究纳入 57 例对小麦过敏的儿童(1.0 ~ 11.8 岁,中位年龄 2.9 岁),对这些受试者进行极低剂量口服食物激发试验,研究发现,食物激发试验时发生的大多数过敏反应使用抗组胺药和喷雾型 β₂ 受体激动剂治疗有效(证据等级: C)。Ming 等报道,11 岁嗜酸性粒细胞性胃肠炎患儿,口服泼尼松 20mg/d 和西替利嗪 10mg/d,2 周后症状快速缓解,外周血嗜酸性粒细胞计数恢复正常;泼尼松减量维持治疗 8 周,西替利嗪维持治疗 4 个月,5 个月时复查胃镜黏膜恢复正常。

3.7 荨麻疹

3.7.1 疾病介绍

荨麻疹是由于皮肤、黏膜小血管扩张及渗透性增加出现的一种局限性水肿反应。临床特征表现为大小不等的风团伴瘙痒,可伴有血管性水肿。慢性荨麻疹是指风团每周至少发作 2 次,持续 ≥ 6 周。少数慢性荨麻疹患者也可表现为间歇性发作。

荨麻疹在我国儿童中的发病率较高。2011 年南京市男性儿童患病率为 8.49%,女性儿童患病率为 8.60%,总患病率为 8.54%,2 ~ 6 岁儿童患病率随年龄增长而增高。荨麻疹的诊断应结合病史、体检以及实验室检查,进行分类诊断,将其分为自发性和诱导性。同时要与荨麻疹性血管炎、荨麻疹型药疹、血清病样反应、丘疹性荨麻疹、金黄色葡萄球菌感染、遗传性血管性水肿等鉴别诊断。

3.7.2 治疗原则

荨麻疹绝大多数呈良性经过,治疗目的在于控制急性发作,避免病情反复。一方面要培养患者的

自我意识,认识到疾病规范治疗的必要性;另一方面要消除诱因或可疑病因,有利于荨麻疹的自然消退,避免反复;另外,要选择安全、有效的药物并规则使用,以控制症状,提高患者的生活质量。

3.7.3 治疗方案

慢性荨麻疹抗组胺 H_1 受体药疗程一般不少于 1 个月,必要时可延长至 3 ~ 6 个月,或更长时间。一般用常规剂量,当常规剂量使用 1 ~ 2 周后不能有效控制症状,需要考虑不同个体或荨麻疹类型是否对治疗反应有差异,可更换品种或在患者知情同意情况下增加 2 ~ 4 倍剂量或联合使用抗组胺药。

自发性荨麻疹可以单纯使用抗组胺药治疗。单一常规剂量二代抗组胺药是慢性荨麻疹的一线用药。氯雷他定 10mg/d、西替利嗪 10mg/d、地氯雷他定 5mg/d 及咪唑斯汀 10mg/d 治疗慢性荨麻疹疗效相当(证据等级:A)。抗组胺 H_1 受体药在我国临床有广泛的应用,且疗效确切。在一项临床研究中,儿童荨麻疹患者接受氯雷他定联合泛福舒的有效率达 90%,且复发率低(证据等级:C)。

4 在儿童中使用的安全性和注意事项

抗组胺药物在儿童和成人中的药代动力学和药效动力学是不同的,而且不同年龄儿童抗组胺药物的药代动力学和药效动力学也不同。然而,目前尚缺乏客观的检测手段来评估抗组胺药物的有效性和安全性。

儿童用药应选择合适的剂型,如糖浆、口服溶液等,并注意年龄限制。药物反应个体差异较大,剂量品种应尽量个体化。第一代抗组胺 H_1 受体药因其较强的镇静作用,受体选择性差等缺点,目前不推荐用于儿童首选。

儿童的神经系统正在发育过程中,第二代抗组胺药物因其具有亲脂性低、镇静作用小、几乎无抗胆碱作用的优点,而成为儿童用药的首选(证据等级:A)。组胺和 H_1 受体对于正常的觉醒功能和

认知功能特别重要,对于需要学习的儿童,应尽量选择无镇静作用的药物(证据等级:A)。一项针对 412 例 12 ~ 30 月龄患儿为期 24 个月的多中心、双盲、随机、安慰剂对照研究,结果显示,长期使用氯雷他定安全性良好,与安慰剂相比,包括嗜睡在内的不良事件差异均无统计学意义。抗组胺药物不但可以治疗过敏性疾病,还能预防呼吸道感染和减少患儿的喘鸣次数,抗组胺药物在哮喘的二级预防中起着非常重要的作用(证据等级:A)。第二代抗组胺药的镇静作用略有差别,西替利嗪较氯雷他定和非索非那定稍高,且氯雷他定对脑电波无显著影响(证据等级:C)。Vuurman 等通过研究证实,过敏反应会降低儿童的学习能力,氯雷他定治疗能够减轻这种影响作用,而苯海拉明则加重该影响(证据等级:A)。多数第二代抗组胺药药品说明书提示只能用于 ≥ 2 岁儿童。《抗组胺药在皮肤科应用专家共识》指出:1 ~ 2 岁幼儿应用氯雷他定糖浆, > 6 个月幼儿使用西替利嗪及氯雷他定是安全的。 < 6 个月婴儿则缺乏循证医学证据。

5 结语

抗组胺 H_1 受体药物在过敏性疾病治疗中占有重要的地位,尤其是针对 IgE 介导的过敏反应中组胺释放引起的临床症状治疗效果明确,是过敏性鼻炎、过敏性结膜炎及荨麻疹的一线治疗药物,并可作为其他过敏性疾病的协同用药。在临床实践中应根据患儿的病情选择合适的抗组胺药物并应用合理的疗程,使其在儿童过敏性疾病治疗中发挥更大作用。第二代抗组胺药物的中枢镇静和对认知能力影响的副反应远低于第一代抗组胺药物,临床应用更安全,其中西替利嗪、氯雷他定在儿童应用中具有更多的安全性数据。同时第二代抗组胺药物作用时间长,减少了服用次数,用药剂量相对较小,提高了患儿用药依从性,因而在临床上广泛应用。

(参考文献及表格均已省略,文章来源:中国实用儿科杂志. 2018,33(3):161-170)

科普讲堂

当心，儿童也会得高血压

首部《中国高血压临床实践指南》下调了高血压诊断标准，引起了网友的热议，但是你听说儿童也会得高血压吗？

一项对儿童青少年高血压的调查显示，我国儿童青少年高血压的发病率为 0.5%~9.5%，近年还有不断上升趋势，那今天让我们一起了解一下儿童高血压。

在不同的时间段连续监测三次最后取平均值，才能诊断为高血压。

年龄	年龄段	血压(收缩压/舒张压) mmHg
新生儿	1-28 天	90/60
婴幼儿	1 月 -3 岁	100/60
学龄前期	3-6 岁	110/70
学龄期	7-12 岁	110/80
青春期	13-18 岁	120/90

一般来说，高血压的病因可分为原发性和继发性两类。

原发性高血压发病原因不明，多数跟遗传、肥胖、胰岛素抵抗、交感神经过度兴奋相关；而继发性高血压多数跟肾脏病变相关。

从年龄上划分，10岁以下的高血压儿童，多为继发性的；而青少年起病的高血压，则多为原发性的。

轻症的高血压无明显症状，多数患儿是在体检时发现。

重症高血压则可引起头晕、头痛、恶心，进一

步发展可造成眼底、心血管、肾脏及大脑病变。

因此，儿童高血压也是不能忽视的，一经发现应及时治疗。那么高血压我们又该如何治疗呢？

首先，我们应明确患儿发病原因，对于病因不明的高血压，我们可以先采用减轻体重或改变生活方式等方式来控制。

(1) 减少含糖饮料和高能量零食的摄入，规律饮食；

(2) 减少盐的摄取，每天盐的摄入量为 4 ~ 8 岁儿童 1.2g/d，年龄大些儿童 1.5g/d；

(3) 多吃新鲜水果、蔬菜、纤维素和非饱和脂肪酸（橄榄油、大豆油、茶籽油、葵花籽油等）；

(4) 规律体育活动，减少静坐时间。

总结下来就是“三减少，两规律，一增多”，采用非药物方式无效、有严重症状，或已经出现病变的高血压儿童，那就需要药物进行治疗了。

虽然我们尚无一种降压药批准用于治疗儿童高血压，不过我们当前使用的抗高血压药物，都在儿童中有着多年的经验。

此外，儿童服用降压药都应该从单一用药、最低剂量开始，缓慢增加剂量。在加药过程中我们的医师和药师团队，会密切监护患儿用药状况，保障患儿的用药安全。

除了一般药物治疗以外，还有一些针对性特殊用药、介入治疗（如肾动脉狭窄、主动脉缩窄）或手术治疗（如肾上腺肿瘤、畸形肾脏）等治疗措施。

因此，发现孩子有高血压相关症状时，一定要到医院正规治疗，切不可置之不理，更不可盲目用药。

（药学部 张 森 供稿）

药物警戒

国家药监局关于修订胸腺肽注射剂说明书的公告

(2023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胸腺肽注射剂（包括注射用胸腺肽、胸腺肽注射液和胸腺肽氯化钠注射液）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，按照胸腺肽注射剂说明书修订要求（见附件），于2023年4月3日前报省级药品监督管理部门备案。

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

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

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

四、患者用药前应当仔细阅读药品说明书，使用处方药的，应严格遵医嘱用药。

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

特此公告。

胸腺肽注射剂说明书修订要求

一、增加黑框警告

本品可致严重过敏反应（包括过敏性休克），严重者可导致死亡，建议在有抢救条件的医疗机构使用，用药前应仔细询问患者用药史和过敏史，用药过程中应对患者密切观察，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救治。

二、【不良反应】项下应包含以下内容

上市后监测中发现本品有以下不良反应报告（发生率未知）：

免疫系统：过敏反应、过敏性休克。

皮肤及皮下组织：皮疹、荨麻疹、斑丘疹、红斑、皮炎、瘙痒、多汗、皮肤肿胀、皮肤变色。

全身性及给药部位反应：胸部不适、寒战、发热（高热）、疼痛、乏力、水肿、注射部位瘙痒、注射部位皮疹、注射部位肿胀。

呼吸系统：咳嗽、呼吸急促、呼吸困难、哮喘、喉水肿。

消化系统：恶心、呕吐、腹痛、腹部不适、腹泻、腹胀、口干、口麻木、肝酶升高。

心血管系统：心悸、心动过速、心律失常、血压降低、血压升高、潮红、发绀、苍白、静脉炎。

神经系统及精神类反应：头晕、头痛、感觉减退、震颤、意识模糊、晕厥、嗜睡、抽搐、烦躁不安。

肌肉骨骼：肌痛、背痛、骨痛、关节痛。

其他：视觉损害、眩晕、尿失禁、食欲减退。

三、【禁忌】项下应包含以下内容

1. 对本品过敏者禁用。
2. 孕妇及哺乳期妇女禁用。
3. 器官移植者禁用。
4. 胸腺功能亢进或胸腺肿瘤患者禁用。

四、【注意事项】项下应包含以下内容

1. 本品可致严重过敏反应（包括过敏性休克），严重者可导致死亡，建议在有抢救条件的医疗机构使用，用药前应仔细询问患者用药史和过敏史，用药过程中应对患者密切观察，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救治。

2. 正在接受免疫抑制治疗的患者应慎重使用本品。

五、【孕妇及哺乳期妇女用药】项下应包含以下内容

孕妇及哺乳期妇女禁用。

六、【老年用药】项下应包含以下内容

老年患者应慎用本品。

（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昂丹司琼制剂说明书的公告

（2023年第12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昂丹司琼制剂（包括盐酸昂丹司琼片、盐酸昂丹司琼胶囊、盐酸昂丹司琼口腔崩解片、昂丹司琼口溶膜、盐酸昂丹司琼注射液、盐酸昂丹司琼氯化钠注射液、盐酸昂丹司琼葡萄糖注射液、注射用盐酸昂丹司琼）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，按照昂丹司琼注射制剂/昂丹司琼口服制剂说明书修订要求（见附件1、2），于2023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。

昂丹司琼注射制剂说明书修订要求

一、【不良反应】项下应包含以下内容

昂丹司琼注射制剂上市后收到的不良反应报告主要如下。这些报告多来自于自发报告，无法准确估计用药人数，难以计算发生率。

免疫系统：速发过敏反应，有时为严重过敏反应（如：血管性水肿、支气管痉挛、心跳呼吸骤停、低血压、喉水肿、喉痉挛、休克、气短、喘鸣）。

心脏：心悸、QT间期延长（包括尖端扭转型室性心动过速）。

眼：视觉损害（主要为发生在静脉给药过程中

的一过性视觉障碍，如：视力模糊）

神经系统：运动障碍（包括无明确持续性临床后遗症的锥体外系反应，如：肌张力障碍、动眼神经危象、运动障碍）。

全身性及给药部位反应：寒战、发热、注射部位反应（如：发红、疼痛、灼热感）。

血管及淋巴管：静脉炎。

二、【禁忌】项下应包含以下内容

由于昂丹司琼与盐酸阿扑吗啡联合用药时有严重低血压和意识丧失的报道，故本品禁止与阿扑吗啡联合使用。

三、【注意事项】项下应包含以下内容

1. 昂丹司琼可延长 QT 间期，并具有剂量依赖性。上市后已有接受昂丹司琼治疗的患者发生尖端扭转型室性心动过速的个例报告。先天性 QT 间期延长综合征患者应避免使用昂丹司琼。出现或可能出现 QT 间期延长的患者应慎用昂丹司琼，主要包括电解质紊乱、充血性心力衰竭、缓慢性心律失常或正在服用其他可能导致 QT 间期延长药物的患者。

2. 本品联合应用其他血清素类药物时有血清素综合征的报告。症状主要表现为：精神状态改变（激动、幻觉、谵妄、昏迷），自主神经失调（心动过速、血压不稳、头晕、出汗、脸红、高热），神经肌肉症状（震颤、僵直、肌阵挛、反射亢进、不协调），癫痫，伴随或不伴随胃肠道症状（恶心、呕吐、腹泻）。如果需要与其他血清素药物合并用药，建议对患者进行观察。

四、【孕期及哺乳期妇女用药】项下应包含以下内容

1. 一项 88467 名昂丹司琼妊娠暴露妇女的队列研究显示，所生子女唇腭裂的风险增加（每 1 万名接受治疗的妇女中增加 3 例，校正后的相对风险 [RR] 为 1.24，95%CI 为 1.03-1.48），心脏畸形风险没有明显增加。

2. 育龄期女性在使用本品治疗期间和停止本品治疗后两天内使用有效的避孕方法（导致妊娠率低于 1% 的方法）。

3. 产妇若在分娩前后使用本品，应暂停哺乳。

五、【药物相互作用】项下应包含以下内容

1. 由于昂丹司琼与盐酸阿扑吗啡联合用药时有

严重低血压和意识丧失的报道，故本品禁止与阿扑吗啡联合使用。

2. 联合应用其他血清素类药物（如：选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 [SSRIs]、5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂 [SNRIs]、单胺氧化酶抑制剂、米氮平、芬太尼、锂盐、曲马多、静注亚甲基蓝）时有血清素综合征的报告。

昂丹司琼口服制剂说明书修订要求

一、【禁忌】项下应包含以下内容

由于昂丹司琼与盐酸阿扑吗啡联合用药时有严重低血压和意识丧失的报道，故本品禁止与阿扑吗啡联合使用。

二、【注意事项】项下应包含以下内容

1. 昂丹司琼可延长 QT 间期，并具有剂量依赖性。上市后已有接受昂丹司琼治疗的患者发生尖端扭转型室性心动过速的个例报告。先天性 QT 间期延长综合征患者应避免使用昂丹司琼。出现或可能出现 QT 间期延长的患者应慎用昂丹司琼，主要包括电解质紊乱、充血性心力衰竭、缓慢性心律失常或正在服用其他可能导致 QT 间期延长药物的患者。

2. 本品联合应用其他血清素类药物时有血清素综合征的报告。症状主要表现为：精神状态改变（激动、幻觉、谵妄、昏迷），自主神经失调（心动过速、血压不稳、头晕、出汗、脸红、高热），神经肌肉症状（震颤、僵直、肌阵挛、反射亢进、不协调），癫痫，伴随或不伴随胃肠道症状（恶心、呕吐、腹泻）。如果需要与其他血清素药物合并用药，建议对患者进行观察。

三、【孕期及哺乳期妇女用药】项下应包含以下内容

1. 一项 88467 名昂丹司琼妊娠暴露妇女的队列研究显示，所生子女唇腭裂的风险增加（每 1 万名接受治疗的妇女中增加 3 例，校正后的相对风险 [RR] 为 1.24，95%CI 为 1.03-1.48），心脏畸形风险没有明显增加。

2. 育龄期女性在使用本品治疗期间和停止本品治疗后两天内使用有效的避孕方法（导致妊娠率低于 1% 的方法）。

3. 产妇若在分娩前后使用本品，应暂停哺乳。

四、【药物相互作用】项下应包含以下内容

1. 由于昂丹司琼与盐酸阿扑吗啡联合用药时有严重低血压和意识丧失的报道，故本品禁止与阿扑吗啡联合使用。

2. 联合应用其他血清素类药物（如：选择性5-羟色胺再摄取抑制剂 [SSRIs]、5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂 [SNRIs]、单胺氧化酶抑制剂、米氮平、芬太尼、锂盐、曲马多、静注亚甲基蓝）时有血清素综合症的报告。

（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）

加拿大卫生部警示第三代芳香化酶抑制剂的肌腱疾病风险

近期，加拿大卫生部（Health Canada）网站发布信息，警示第三代芳香化酶抑制剂（含阿那曲唑、依西美坦、来曲唑的药品）的肌腱疾病风险，尤其是肌腱炎症（肌腱炎）、腱鞘炎症（腱鞘炎）以及肌腱撕裂（肌腱断裂）。

核心信息

在加拿大，第三代芳香化酶抑制剂（third generation aromatase inhibitors）获批用于乳腺癌绝经后女性患者的治疗。

加拿大卫生部对第三代芳香化酶抑制剂的使用与肌腱疾病风险的关联性进行了评估。原因为欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMA）要求在来曲唑的产品说明中增加肌腱炎和肌腱断裂的风险提示。

截至评估时，第三代芳香化酶抑制剂的加拿大产品专论（Canada product monograph, CPM）包括了手部腱鞘炎的提示。

加拿大卫生部评估认为：第三代芳香化酶抑制剂的使用与肌腱炎、腱鞘炎风险可能有关，与肌腱断裂风险的关联性无法排除。

加拿大卫生部正与第三代芳香化酶抑制剂的生产企业合作，更新此类药品 CPM 中的产品安全性信息。并将通过《健康产品讯息》（Health Product InfoWatch）告知医务人员此次更新的有关情况。

概述

加拿大卫生部审查了第三代芳香化酶抑制剂的使用与肌腱炎、腱鞘炎、肌腱断裂风险的有关证据，以评估加拿大是否需要采取监管措施。开展此次评估的原因为 EMA 要求在来曲唑的欧洲产品说明中增加肌腱炎和肌腱断裂的风险提示。虽然 EMA 的安全性评估只针对来曲唑，但 EMA 并未排除其他第三代芳香化酶抑制剂与肌腱疾病风险的关联性。

截至评估时，第三代芳香化酶抑制剂的 CPM 中包括了手部腱鞘炎的提示。

肌腱是连接肌肉和骨骼的索状纤维组织，其外周包裹着一层薄薄的纤维鞘。肌腱疾病包括肌腱炎（肌腱炎）、肌腱撕裂（肌腱断裂）、腱鞘炎（腱鞘炎）。肌腱疾病可导致活动严重受限，某些情况下需要手术治疗。

在加拿大的使用情况

第三代芳香化酶抑制剂在加拿大为处方药，获批用于绝经后乳腺癌女性患者的治疗。加拿大现有三种该类产品上市：阿那曲唑（anastrozole，商品名：瑞宁得 /Arimidex）、依西美坦（exemestane，商品名：阿诺新 /Aromasin）、来曲唑（letrozole，商品名：弗隆 /Femara）。以上三种药品均有仿制药上市。

2015 年 6 月至 2021 年 5 月期间，加拿大零

售药店销售的、用于 40 岁及以上女性的年均处方数量（包括首次用药和再次用药）为：阿那曲唑 247271 份、来曲唑 243238 份、依西美坦 39048 份。

安全性评估

加拿大卫生部审查了来自人群研究以及个例报告的信息，包括已发表和未发表的资料。信息获取自国际文献数据库、生产企业以及加拿大警戒数据库（Canada Vigilance database）。

共 5 项随机对照试验（RCT）被纳入评估，样本量共计 28873 名患者。在这些试验中，肌腱炎和腱鞘炎的发生为“偶见”（发生率小于 1%），与第三代芳香化酶抑制剂的关联性为“可能”（likely）；肌腱断裂为“罕见”（发生率小于 0.1%），不能排除与第三代芳香化酶抑制剂的关联性。

加拿大卫生部还审查了 25 个个例报告（2 例加拿大报告、23 例国际报告），包括 10 例肌腱断裂、15 例肌腱炎。加拿大卫生部没有评估腱鞘炎报告的原因在于，现有信息不足以区分腱鞘炎和说明书已列明的已知肌肉骨骼不良反应。10 例肌腱断裂中，4 例与使用阿那曲唑有关、4 例与来曲唑有关、2 例与依西美坦有关（1 例为加拿大病例）。15 例肌腱炎中，7 例与使用阿那曲唑有关（1 例为加拿大病例）、4 例与来曲唑有关、4 例与依西美坦有关。

这些个例中，肌腱炎和肌腱断裂的发生部位在上、下肢均有报告。

上述 25 例报告的不良反应也可能与并用药品和 / 或其他疾病有关。对于这些报告，肌腱断裂、肌腱炎与第三代芳香化酶抑制剂的关联性不能排除。

结论与措施

加拿大卫生部通过对 RCTs 及个例报告的评估，认为：肌腱炎、腱鞘炎与第三代芳香化酶抑制剂的使用可能有关，发生率为偶见；肌腱断裂与第三代芳香化酶抑制剂的关联性无法排除，发生率为罕见。

加拿大卫生部正与第三代芳香化酶抑制剂的生产企业合作，更新此类药品 CPM 中的产品安全性信息。并将通过《健康产品讯息》（Health Product InfoWatch）告知医务人员此次更新的有关情况。

加拿大卫生部鼓励消费者和医务人员向加拿大警戒系统（Canada Vigilance Program）报告所有与芳香化酶抑制剂或其他药品有关的不良反应。

加拿大卫生部将继续监测芳香化酶抑制剂以及其他所有在加拿大上市的健康产品的安全性，识别和评估潜在危害。一旦发现新的健康风险，加拿大卫生部将及时采取适宜措施。

（文章来源：国家药品监督管理局药品评价中心）

欧洲药品管理局建议从欧盟市场上撤出含福尔可定的药品

2022 年 12 月 1 日，欧盟药品管理局（EMA）的药品安全委员会（PRAC）结束了对含有福尔可定的药物的审查，并建议欧盟撤销对这些药物的上市许可。福尔可定用于成人和儿童的干咳治疗，并与其他活性物质一起用于治疗感冒和流感症状。

在审查期间，PRAC 评估了所有可获得的证据，包括 ALPHO 研究的最终结果、上市后安全数据和第三方（如医疗专业人员）提交的信息。现有数据

表明，在使用神经肌肉阻滞剂（NMBA）进行全身麻醉前 12 个月内使用过福尔可定，是导致 NMBA 严重过敏反应的危险因素。

由于无法确定有效的措施来最大限度地降低这种风险，也无法确定福尔可定的获益大于风险的患者群体，因此，含有福尔可定的处方药和非处方药正在从欧盟市场退出。

医务人员应考虑适当的治疗方案，并建议患者

停止服用含福尔可定的药物。医务人员还应检查计划接受 NMBA 全身麻醉的患者在过去 12 个月内是否使用过福尔可定，并使他们了解发生过敏反应的风险。

PRAC 的建议已发送至相互承认和非集中程序

协调小组 (CMDh)，该小组于 2022 年 12 月 14 日批准了这些建议并采纳了其立场。由于 CMDh 以多数票通过，现在将提交给欧盟委员会，该委员会将发布适用于所有欧盟成员国的具有法律约束力的最终决定。

(文章来源：国家药品监督管理局药品评价中心)

英国警示度普利尤单抗的眼部不良反应风险并建议及时管理

近期，英国药品和健康产品管理局发布信息提示开具度普利尤单抗处方的医务人员应警惕眼部不良反应的风险。对新发或加重的眼部症状，应及时检查并酌情转介眼科检查。

背景情况

度普利尤单抗 (Dupilumab, 商品名: 达必妥 /Dupixent) 是一种重组人 IgG4 单克隆抗体, 可抑制白细胞介素 -4 和白细胞介素 -13 信号传导, 用于成人和 12 岁及以上青少年的中度至重度特应性皮炎。2017 年 9 月首次在英国获批上市。度普利尤单抗在英国还获批用于 6 岁及以上患有严重特应性皮炎或严重哮喘的儿童, 以及患有严重哮喘的成人。

根据度普利尤单抗开发过程中研究的所有适应症的综合数据, 其产品信息列出了常见的结膜炎和过敏性结膜炎 (影响多达 1/10 的患者); 不常见的干眼症、睑缘炎、眼部瘙痒症和角膜炎 (影响多达 1/100 人); 罕见的溃疡性角膜炎 (影响多达 1/1000 的患者)。根据对特应性皮炎患者的研究, 该组患者出现眼部瘙痒、干眼症和眼睑炎的频率很常见, 而溃疡性角膜炎则不常见。截至 2022 年 9 月 7 日, 英国 MHRA 共收集 479 例度普利尤单抗相关的疑似眼部不良反应报告, 具体报告不良反应的术语、报告数参见原文。

英国近期审查了干眼症的风险以及度普利尤

单抗相关的严重眼部不良反应, 征求了人类药物委员会胃肠病学、风湿病学、免疫学和皮肤病学专家咨询小组以及眼科专家的独立建议。审查建议更新度普利尤单抗的产品信息, 应包含“干眼症”的药物不良反应, 并强调需要对任何潜在的眼部反应进行及时、适当的管理。

目前无法预测本品罕见和最严重的眼部不良反应的发生, 如溃疡性角膜炎。因此, 为防止或尽量减少对眼睛的伤害, 及时给有眼部反应的患者提供相应的护理和适当的治疗是十分重要的。

给医务人员的建议

度普利尤单抗通常与结膜炎和过敏性结膜炎、眼部瘙痒、睑缘炎和干眼症病例相关, 并且与罕见的角膜炎和溃疡性角膜炎病例相关, 特别是在特应性皮炎患者中;

警惕眼部反应的风险, 及时检查新发或恶化的眼部症状, 酌情进行眼科检查;

视力突然改变或严重的眼部疼痛无法缓解时需要紧急检查;

与患者或护理人员讨论使用度普利尤单抗时眼部不良反应的可能性和症状, 包括结膜炎和干眼症 (也可能包括反常的流泪)、角膜炎和溃疡性角膜炎的症状;

建议患者及时向医务人员报告新发或加重的眼部症状, 以便开始适当的治疗——建议患者不要

自行干预眼部症状；

当结膜炎或干眼症的患者在初始治疗后无法缓解或出现角膜炎迹象和症状（尤其是眼痛和视力改变）时，酌情进行眼科检查；

基于英国专家共识，目前相关国家专业组织正在制定关于度普利尤单抗有关眼表疾病患者管理的指南；

英国提醒医务人员，近期在英国获批用于治疗特应性皮炎的另一种白细胞介素-13 抑制剂 tralokinumab（商品名：Adtralza▼）也与常见的结膜炎和过敏性结膜炎以及罕见的角膜炎病例有关，使用其治疗的患者如果在标准治疗后出现结膜炎而无法缓解，应进行眼科检查；

报告任何与度普利尤单抗或 tralokinumab 相关

的可疑药物不良反应。

医务人员给患者或父母或护理人员提供的建议

度普利尤单抗与影响眼睛的不良反应该有关，特别是在特应性湿疹（特应性皮炎）患者中；

大多数眼部不良反应是轻微的，但如果处理不当，可能会变得很严重。不要试图自我干预新的或加重的眼部问题——寻求医疗帮助；

如果您有任何新的或加重的眼部问题，例如流泪、发痒、发红、肿胀、眼睛干涩、眼睛有砂砾感或眼内有异物感，请立即与您的医生或其他医务人员联系；

如果您感到剧烈的眼痛且无法缓解，或者视力发生变化，请务必及时就医。

（文章来源：国家药品监督管理局药品评价中心）

日本在甲磺酸伊马替尼产品说明中 增加血栓性微血管病提示

近期，日本药品和医疗器械管理局（PMDA）在《药物及医疗器械安全性信息》的“重要安全性信息”栏目中，刊登了甲磺酸伊马替尼（Imatinib mesilate）产品说明新增的血栓性微血管病（thrombotic microangiopathy）提示。

日本上市的甲磺酸伊马替尼包括 100mg 片剂（商品名：格列卫 Glivec）等。获批适应症包括：慢性髓性白血病，Kit（CD117）阳性的胃肠间质瘤，费城染色体阳性的急性淋巴细胞白血病，以及 FIP1L1-PDGFR α 融合激酶阳性的嗜酸细胞增多综合征、慢性嗜酸粒细胞白血病。甲磺酸伊马替尼在日本的批准上市时间为 2005 年 7 月，据上市许可持有人估计，过去 1 年内的用药人数约 5300 人。

PMDA 最近 3 年内未收到可能与使用甲磺酸伊

马替尼有关的血栓性微血管病病例报告。2022 年 12 月，PMDA 要求在甲磺酸伊马替尼产品说明的【不良反应】项增加如下提示（带下划线的为本次新增内容）：

具有临床意义的不良反应（Clinically Significant Adverse Reactions）

血栓性微血管病

可能发生血栓性微血管病。如果观察到伴有裂红细胞、血小板减少症、肾功能损害等的贫血，应停止给药并采取适当的措施。

日本的甲磺酸伊马替尼产品说明有新、老两种格式，以上为老格式的新增内容。新格式的新增内容除不含“可能发生血栓性微血管病。”外，其余同老格式伊马替尼产品说明的新增内容。

（文章来源：国家药品监督管理局药品评价中心）