

目 录

• 论 著 •

抗心律失常药不良反应的文献分析·····	1
----------------------	---

• 药物警戒 •

WHO 提示利格列汀的心力衰竭信号·····	7
加拿大提示富马酸二甲酯的进展性多灶性脑白质病风险·····	8
美国更新戒烟药伐尼克兰的安全信息·····	8
欧盟建议限制可待因用于治疗儿童咳嗽和感冒·····	9
欧盟提出控制双膦酸盐药物导致下颌骨坏死的风险最小化措施·····	10
美国发布高龄患者使用睾酮产品注意事项并更新标签·····	11
加拿大警示与注意缺陷多动障碍药物相关的自杀风险·····	12
加拿大评估高剂量布洛芬的严重心脏病和卒中风险·····	13
加拿大警示与哌甲酯相关的阴茎持续勃起风险·····	14
加拿大警示 10%氨基酸注射液与微量元素的配伍问题·····	15
澳大利亚更新四价人乳头瘤病毒疫苗不良事件的监测信息·····	15
日本警告盐酸美金刚的肝功能异常和黄疸风险·····	17
日本修订药品说明书警示阿哌沙班的间质性肺病风险·····	17
日本警示孟鲁司特钠的血小板减少症风险·····	18
英国警示噻托溴铵吸入剂的心血管风险·····	18
欧盟通报 HPV 疫苗导致 CRPS 或 POTS 的证据不足·····	19
加拿大警示阿立哌唑的冲动控制行为障碍风险·····	20
英国警示克唑替尼的心力衰竭风险·····	21
美国通报使用含碘造影剂婴儿甲状腺活性降低病例·····	22
美国通报长期使用氯吡格雷未改变患者总体死亡风险·····	24
澳大利亚警示含穿心莲产品的严重过敏反应风险·····	25

• 药事管理 •

2015 年度北京市用药错误监测情况报告·····	26
用药错误题·····	37
药品信息·····	43
「问题疫苗」名单公布 这 12 种问题疫苗你不可不知·····	43
不良反应·····	46
2016 年第二季度不良反应总结·····	46
科室文化·····	47
药剂科举办 2016 年第一期社区药师培训·····	47
北医三院专家来我院药剂科做专题讲座·····	48
中国健康促进基金会“北京市海淀区精准医学——个体化药学中心”在我院挂牌成立 ·····	49

•论 著•

——摘自：中国循证心血管医学杂志 2016 年 3 月第 8 卷第 3 期

抗心律失常药不良反应的文献分析

王玉红, 孙 明, 张玉真, 马 楠, 冯牡丹

【摘要】目的 研究抗心律失常药不良反应（ADR）发生的特点及规律，为临床药品的选择和 ADR 的判断提供参考。**方法** 对 1995～2015 年文献报道的 326 例抗心律失常药 ADR 病例进行统计分析。**结果** 在 326 例 ADR 病例中，男性患者 187 例（57.4%），女性患者 139 例（42.6%）；抗心律失常药物分类中，I 类抗心律失常药引起的 ADR 共 115 例（35.3%），所占比例最高；胺碘酮是引起最多 ADR 的单个药物，共 108 例（33.1%）；严重 ADR 共 155 例（47.5%）。**结论** 临床应重视对抗心律失常药应用监测，掌握药品信息，减少不良反应的发生。

【关键词】 抗心律失常药；药品不良反应；胺碘酮；钠通道阻滞剂

[Abstract] Objective To study the characteristics and laws of adverse reactions (ADR) of antiarrhythmic drugs, and provide the reference for selection of drugs and determination of ADR in clinic. **Methods** The cases of ADR of antiarrhythmic drugs (n=326) reported from 1995 to 2015 were counted and analyzed. **Results** Among 326 ADR cases, there were 187(57.4%) male cases and 139(42.6%) female cases. In the aspect of drug classification, there were 115 cases(35.3%) of ADR induced by type I antiarrhythmic drugs, which had the highest ratio. There were 108 cases (33.1%) of ADR induced by amiodarone, and it was a single drug induced the most cases of ADR. There were totally 155(47.5%) cases of severe ADR. **Conclusion** The administration of antiarrhythmic drugs should be paid more attention to and drugs information should be mastered for reducing ADR.

[Key words] Antiarrhythmic drugs; Adverse drug reactions; Amiodarone; Sodium channel inhibitor

药物是治疗心律失常的常用手段，但在抗心律失常药物的临床应用过程中，不良反应报告增多，越来越受到临床的重视，文献分析是药品不良反应研究方法的一种，是对病例报道中的不良反应进行判别、分析，用以描述不良反应的基本情况及其分布。本文通过对 1995 年 1 月～2015 年 6 月文献报道的抗心律失常药物治疗过程中发生的不良反应（ADR）进行统计分析，为临床药品的选择和 ADR 的判断提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献来源 在 Sinomed 数据库中以病例报告为限定条件，以主题词“抗心律失常药/不良反应”，关键词“抗心律失常药”，“维拉帕米”、“索他洛尔”、“普萘洛尔”、“普罗帕酮”、“莫雷西嗪”、“利多卡因”、“阿罗洛尔”、“胺碘酮”、“地尔硫卓”、“奎尼丁”、“美托洛尔”、“美西律”、

“普鲁卡因胺”、“阿替洛尔”、“维纳卡兰”、“尼非卡兰”、“决奈达隆”、“依布利特”、“吡西卡尼”、“依法布雷定”、“卡普地尔”、“普尼拉明”、“丙吡胺”为检索条件，对 1995 年 1 月～2015 年 6 月数据库中收录的中文文献检索。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准：①以抗心律失常为治疗目的；②可获得全文。排除标准：①药物超剂量使用导致中毒；②患者性别、年龄等人口学信息不全；③怀疑药物、用药时间、给药方法、ADR 事件、预后等临床信息不全；④根据 WHO 制定的 ADR 评判标准无法判断为怀疑药物引起的不良反应的；⑤重复病例。

1.3 数据提取及统计分析方法 查阅文献全文，对患者性别、年龄、怀疑药品、用药时间、给药方法、ADR 事件、预后等信息进行提取，利用 Excel 软件建立表格，对数据进行统计分析。ADR 严重程度分级参照《药品不良反应报告和监测管理办法》，严重 ADR 是指因使用药品引起以下损害情形之一的反应：导致死亡，危及生命，致癌、致畸、致出生缺陷，导致显著的或者永久的人体伤残或者器官功能的损伤，导致住院或者住院时间延长，导致其他重要医学事件，如不进行可能出现上述所列情况。一般 ADR 指严重的 ADR 以外的所有不良反应。

2 结果

2.1 文献筛选及人口学分布 经筛选，收集到 312 篇病例报道，共计 326 个病例，男性患者 187 例（57.4%），女性患者 139 例（42.6%）。发生 ADR 的患者以 40 岁以上的人群为主；以 40 至 65 岁人群所占比例最高，约 50% 左右的患者属于该人群；各年龄层中男女比例均存在差异，特别是在 75 岁以上患者中更加显著（69.0% vs. 31.0%）（表 1）。

表 1 不同年龄段研究人群 ADR 发生频次

年龄段 ADR (单位：岁)	发生频次 (n, %)		
	男性	女性	总计
<18	4 (44.4)	5 (55.6)	9 (2.76)
19~41	23 (59.0)	16 (41.0)	39 (11.96)
41~55	39 (48.8)	41 (51.3)	80 (24.54)
56~65	42 (56.8)	33 (44.0)	75 (23.01)
66~70	26 (61.9)	16 (38.1)	42 (12.88)
71~75	24 (61.5)	15 (38.5)	39 (11.96)
75~80	14 (66.7)	7 (33.3)	21 (6.44)
>80	15 (71.4)	6 (28.6)	21 (6.44)
总计	187 (57.4)	139 (42.6)	326 (100.0)

注：ADR：不良药物反应

2.2 怀疑药品及 ADR 事件分布 根据抗心律失常药物药理作用对怀疑药物进行分类^[1,2]，对 ADR 事件采用 WHOART 术语集进行标准化。由于抗心律失常药物分类较多，笼统地集中统计 ADR 发生频次意义不大，在本次分析中，对不同怀疑药物引起 ADR 进行了分别统计，其中钠通道阻滞剂（I 类）115 例，包括奎尼丁 4 例、利多卡因 12 例、美西律 14 例、普罗帕酮 77 例、莫雷西嗪 8 例；β 受体阻滞剂（II 类）61 例，包括普萘洛尔 24 例、美托洛尔 36 例、阿罗洛尔 1 例；

复极抑制剂（III类）114 例，包括胺碘酮 108 例、索他洛尔 6 例；钙通道阻滞剂（IV类）36 例，包括维拉帕米 32 例，地尔硫卓 4 例(表 2)。

表 2 怀疑药品及 ADR 事件分布

药品分类	药物名称	ADR 事件
钠通道阻滞剂（I 类）	奎尼丁	室性早搏(1)；心室纤颤(1)；室性心动过速(1)；尖端扭转型室性心动过速(1)
	利多卡因	精神异常(6)；休克(2)；心房纤颤(1)；失语(1)；室性心动过速(1)；房室传导阻滞(1)
	美西律	超敏反应综合征(3)；乏力(2)；室性早搏(2)；头晕(1)；震颤(1)；窦房传导阻滞(1)；精神异常(1)；剥脱性皮炎(1)；过敏性紫癜(1)；共济失调(1)
	普罗帕酮	窦性停搏(16)；休克(9)；房室传导阻滞(8)；阿-斯综合征(6)；血红蛋白尿(5)；心跳骤停(4)；血尿(4)；肝损害(3)；Brugada 波(2)；室性心动过速(2)；心律失常(2)；窦房传导阻滞(1)；窦性心动过缓(1)；呕吐(1)；溶血反应(1)；闪耀症状(1)；室颤(1)；室内传导阻滞(1)；室性早搏(1)；完全性右束支传导阻滞(1)；完全性左束支传导阻(1)；心搏骤停(1)；房颤(1)；心绞痛(1)；心室停搏(1)；眼直肌麻痹(1)；失语(1)
	莫雷西嗪	阿-斯综合征(2)；室性早搏(2)；窦性停搏(1)；Brugada 波(1)；完全性左束支传导阻滞(1)；性欲减退(1)
β 受体阻滞剂（II 类）	普萘洛尔	房室传导阻滞(3)；抑郁症(3)；低血糖(2)；窦性停搏(2)；哮喘(2)；休克(2)；支气管痉挛(2)；阿-斯综合征(1)；腹痛(1)；呼吸窘迫(1)；昏迷(1)；急性左心衰(1)；皮疹(1)；银屑病加重(1)；语言障碍(1)
	美托洛尔	咳嗽(4)；变态反应(2)；房室传导阻滞(2)；腹泻(2)；关节痛(2)；急性左心衰(2)；视觉损害(2)；阿-斯综合征(1)；剥脱性皮炎(1)；不完全性左束支传导阻滞(1)；窦性停搏(1)；多梦、恶梦(1)；多形性红斑(1)；浮肿(1)；腹直肌痉挛(1)；肝损害(1)；交界性心率(1)；精神异常(1)；皮炎(1)；瘙痒(1)；声音嘶哑(1)；完全性右束支传导阻滞(1)；完全性左束支传导阻滞(1)；哮喘(1)；房颤(1)；心房纤颤(1)；荨麻疹(1)

	阿罗洛尔	窦性停搏(1)
复极抑制剂(Ⅲ类)	胺碘酮	肝损害(19); 肺损伤(13); 休克(13); 静脉炎(10); 尖端扭转型室性心动过速(9); 房室传导阻滞(7); 甲亢(4); 甲状腺功能减退(4); 视力损害(4); 窦性停搏(3); 软组织炎(3); 心跳骤停(3); 肌病(2); 皮肤损害(2); 阿-斯综合征(1); 低血糖(1); 窦房结抑制(1); 多形性室速(1); 腹痛(1); 急性心衰(1); 精神异常(1); 肾衰竭(1); 室颤(1); 室性心动过速(1); 头晕(1); 震颤(1)
	索他洛尔	皮疹(4); 心跳骤停(1); 尖端扭转型室性心动(1)
钙通道阻滞剂(Ⅳ类)	维拉帕米	房室传导阻滞(9); 窦性停搏(7); 心跳骤停(6); 房颤(2); 休克(2); 阿-斯综合征(2); 心绞痛(1); 双向性室性心动过速(1); 心室停搏(1); 房性心动过速(1)
	地尔硫卓	血小板减少(1); 头痛(1); 震颤(1); 白细胞减少(1)

注: ADR: 不良药物反应

在 326 例 ADR 中, 心血管系统损害 176 例(54.0%)为抗心律失常药最主要的 ADR 类型, 其中维拉帕米所引起的 32 例 ADR 全为心血管系统损害。严重 ADR 占 155 例(47.5%), 所占比例远高于《2013 国家药品不良反应监测年度报告》中严重 ADR 占总报告数 4.0%的报道^[3], 胺碘酮严重 ADR 最多, 共 61 例, 占其所有报告数的 56.5%, 其主要的严重 ADR 为肝损害 19 例, 休克 13 例, 肺损害 9 例, 尖端扭转型室性心动过速 9 例。

2.3 给药途径及 ADR 发生时间分布 疑似病例中, 口服给药 197 例, 静脉滴注 24 例, 静脉推注 90 例, 微量泵入 15 例。ADR 发生时间最短为用药后即刻发生, 最长为连续服药后十余年才发生, 其中小于 15 min。由于 ADR 发生时间与用药途径有密切关系, 对不同途径的 ADR 发生时间进行统计, 口服给药的 ADR 主要发生在用药后 1d 至 15d; 静脉滴注给药 ADR 的主要发生在用药后 1d 之内; 静脉推注给药 ADR 主要发生在用药后 15min 内; 微量泵入主要发生在用药后 1d 至 15d 之间(表 3)。

表 3 给药途径及不良反应发生时间分布

给药途径	<15min	15min-1h	1h-1d	1d-15d	15d-3 个月	3 个月-1 年	>1 年
口服	1	11	15	106	22	5	20
静脉滴注	2	4	12	6	0	0	0
静脉推注	56	14	12	8	0	0	0
微量泵入	3	1	5	15	0	0	0
总计	62	30	44	135	22	2	20

2.4 预后情况 326 例患者中死亡 8 例, 其他患者中停药或减量后 ADR 减轻或消失的 34 例,

经对症治疗后好转 284 例。死亡病例中的 ADR 事件为心脏骤停 3 例，窦性停搏 1 例，室性心动过速 1 例，肝损害 1 例，支气管痉挛 1 例，甲状腺功能低下 1 例，怀疑药物为胺碘酮 5 例，维拉帕米 1 例，普萘洛尔 1 例，普罗帕酮 1 例。

3 讨论

3.1 人口学分布 根据人口学分布统计结果可知，文献报道中抗心律失常药物的 ADR 主要发生在 40 岁以上的人群中，而且男性所占比例高于女性（57.4% vs. 42.6%），这与心脑血管疾病的年龄、性别分布特征相符^[4]。另外，吸烟史、饮酒史等因素也是 ADR 的风险因素^[5]，此类的生活习惯对 ADR 分布差异亦有一定影响。

3.2 怀疑药品及 ADR 事件分布 当心律失常患者发生药源性心血管系统损害时，ADR 对原患疾病的影响可能会干扰医生对患者病情发展的判断，这提示我们在临床使用抗心律失常药物的过程中，要掌握药品不良反应表现，同时加强对心血管功能的监测，一旦病情发生变化，迅速判明情况，立即采取措施，避免进一步损害的发生。抗心律失常药物严重 ADR 在总报告数中的高构成比与患者身体条件，疾病情况，药品性质等多种因素有关，在一定程度上反映了抗心律失常药物的使用现状，应当引起足够的重视。在治疗过程中针对 ADR 风险因素进行评估^[6]，特别是要结合患者肝肾功能，呼吸、消化系统承受能力等方面进行综合考量，降低严重 ADR 的发生风险。

3.3 给药途径及 ADR 发生时间分布 根据不同给药方式 ADR 发生时间的分布，医护人员可结合药品及给药方式，对患者进行某一时间段的重点观察，提高效率，减少不良反应的漏判、延误。

3.4 综合分析 对文献统计结果深入挖掘，可进一步分析重点药物的 ADR 发生特定，统计结果表明胺碘酮的 19 例肝损害病例中，给药途径主要为静脉给药（14 例），多发生于用药后 3d 内（15 例）；13 例休克病例均为静脉给药，发生时间在用药后 20min 内；普罗帕酮引起的 16 例窦性停搏病例中，10 例口服给药，发生时间在 1d 至 15d 之内，6 例静脉给药的病例发生时间均在用药后 7 min 内。对统计分析得到的各方面结果进行综合分析，得到更准确而又有针对性的利用文献研究结果，更好的指导临床，帮助医护人员减少抗心律失常药物 ADR 的发生，减轻危害，提高治疗效果，缓解患者病痛。

综上所述，抗心律失常药的 ADR 表现多样，严重 ADR 所占比例较高，应引起临床的注意。抗心律失常药包含的药品种类多，不同药物的 ADR 间有区别又有联系，需要医护人员熟练掌握药品性质，减少不良反应的发生。但本研究为文献分析，可能存在作者的发表偏倚和信息不全，且不包括对照病历，难以证明各项影响因素的统计学意义，需在下一步的研究中加以深入探索。

参考文献：

- [1]徐庭山. 抗心律失常药物的分类及应用[J]. 医综述, 2009, 14:2185-8.
- [2]朱建中. 抗心律失常的常见药物及其应用[J]. 中国卫生产业, 2012, 06:183.
- [3]CFDA 网站. 国家食品药品监管总局发布 2013 年国家药品不良反应监测年度报告[J]. 中国药物评价, 2014, 03:179.

[4] 潘巧玲, 吴建华, 冯常森, 等. 心血管疾病危险因素研究现状[J]. 实用医学杂志, 2009, 20:3520-2.

[5] 沈芊, 刘琛, 王育琴. 400 例老年人严重药品不良反应病例分析[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(4):228-31.

[6] 陈春海, 田旭. 胺碘酮的临床应用及不良反应研究进展[J]. 甘肃科技纵横, 2013, 42(02):77-8.

• 药物警戒 •

WHO 提示利格列汀的心力衰竭信号

利格列汀是一种酶二肽基肽酶-4 (DPP4) 的可逆性选择性抑制剂, DPP 负责肠降血糖素 GLP-1 的代谢灭活, 因此会扩展 GLP-1 的半衰期。GLP-1 通过刺激葡萄糖依赖性胰岛素分泌并抑制高血糖素释放, 发挥血糖控制作用。心力衰竭可能是由心脏结构异常或功能异常导致。症状包括呼吸困难、锻炼不耐受以及水钠潴留, 通常表现为水肿。任何心脏结构异常、机械功能或电活动异常, 或其它器官和组织的继发性功能障碍 (例如肾脏、肝脏或肌肉) 均可导致心力衰竭; 还可能累及其他全身进程, 表现为神经元介质活化。

至 2014 年 5 月 6 日, 世界卫生组织 (WHO) 全球的个例安全性报告数据库 VigiBase 中已检索到 15 份利格列汀引起心力衰竭的相关报告。除一份报告源于文献外, 所有报告均为自发报告。除 2 例病例外 (一份病例中未说明严重性, 另一份报告为不严重), 所有病例均为严重报告, 其中报告了 1 例死亡。患者包括 11 名女性 (73%) 和 3 名男性 (20%), 而文献病例并未报告患者的性别。9 份病例 (60%) 报告了年龄, 所有患者均为 60 岁或以上; 在 9 名患者中的 4 名患者 (44%) 中, 年龄范围为 83 岁至 88 岁。估计另一名患者的年龄在 85 岁至 90 岁之间。

上述报告中 31% 的完整性评分较低 (0.17-0.27), 44% 的完整性评分适中 (0.33-0.53), 25% 的完整性评分较高 (0.75-0.95)。1 份报告叙述了一篇近期发布的关于沙格列汀对心脏结果效应的论文。除 2 例外的所有病例中, 利格列汀是仅有的可疑药物。

一项近期发布的 meta 分析提示充血性心衰是 DPP4 抑制剂的一种类效应。两项用以评估心血管复合终点的大型试验在很大程度上证实了此结论。一项大型试验发现沙格列汀组中由于充血性心衰引起的住院风险显著高于安慰剂组, 且具有统计学意义。患者存在 2 型糖尿病, 明确有心血管疾病或多种心血管危险因素, 随访持续时间的中位值为 2.1 年; 充血性心衰包含于一个次级复合终点中。12.8% 的参与者既往存在充血性心衰。在充血性心衰糖尿病患者中事件的出现更为频繁。在 5380 名患者中评估阿格列汀对心血管结果效应的一项大型试验中, 随访持续时间中位值为 18 个月, 28% 的参与者在基线时存在充血性心衰; 在主要的复合终点或次要终点中不包括充血性心衰。尽管提及了亚组异质性, 但未提供具体的信息。

欧洲药品管理局的利格列汀产品特征概要、澳大利亚公共评估报告和美国的利格列汀产品说明书中均未提及心力衰竭与利格列汀的治疗相关。尽管存在固有的局限性, 但 VigiBase 的自发报告增加了观察性的数据, 支持在有危险因素 (例如老龄)、潜在疾病或既存心力衰竭及合并用药患者中, 心力衰竭与利格列汀 (DPP4 抑制剂) 存在相关性。WHO 认为利格列汀的心力衰竭是一种信号, 值得进行进一步的临床和药物流行病学研究。

(WHO Pharmaceuticals Newsletter)

加拿大提示富马酸二甲酯的进展性多灶性脑白质病风险

2015年2月6日，加拿大卫生部向医疗保健专业人士致信，提示关于富马酸二甲酯的进展性多灶性脑白质病（PML）风险。

在加拿大，富马酸二甲酯（商品名 Tecfidera）批准用于治疗复发缓解型多发性硬化（MS），目的是降低临床恶化频率，延缓残疾进展。

PML 是一种机会性脑部病毒感染，由 John Cunningham（JC）病毒引起，通常发生于免疫功能不全的患者中，可导致重度残疾或死亡。一些 PML 症状与 MS 相似，包括身体一侧进行性虚弱或四肢笨拙、视力模糊、思维方式改变、记忆和定向改变及性格改变。

富马酸二甲酯在加拿大的许可证持有者 Biogen Idec Canada Inc 公司在收到 1 例临床试验中发生的 PML 死亡病例后与加拿大卫生部进行沟通，在富马酸二甲酯加拿大产品专论中增加 PML 风险的最新安全性信息，目前该更新正在进行中。由于无法排除 PML 进展中富马酸二甲酯诱导淋巴细胞减少的作用机制，产品专论更新还建议进行密切的淋巴细胞监测。淋巴细胞监测建议为，在富马酸二甲酯治疗前，应获得全血细胞计数，包括淋巴细胞计数，然后根据临床需要每 6 至 12 个月复查一次。对于淋巴细胞计数 $< 0.5 \times 10^9/L$ 且持续 6 个月以上的患者，应考虑中断富马酸二甲酯的治疗。中断治疗后，应定期随访淋巴细胞计数，直至恢复。

收到的 PML 死亡病例接受了 4.5 年的富马酸二甲酯的治疗，在治疗过程中出现长期重度淋巴细胞减少（淋巴细胞计数主要 $< 0.5 \times 10^9/L$ ，持续时间为 3.5 年以上）。该患者无并发其他影响免疫系统功能的疾病及状况，且未同时使用其他任何免疫抑制药物或免疫调节药物。

（加拿大卫生部网站）

美国更新戒烟药伐尼克兰的安全信息

2015年3月9日，美国食品药品监督管理局（FDA）发布警告称，戒烟药伐尼克兰（商品名：畅沛）可能改变人们对酒精的反应方式。此外，已报告接受伐尼克兰治疗的患者出现癫痫发作的罕见反应。FDA 已批准对伐尼克兰说明书进行变更，以针对这些风险发出警告。在患者了解伐尼克兰将如何影响其酒精耐受能力之前，应减少饮酒量。在服用畅沛期间发生癫痫发作的患者应停药并立即就医。

伐尼克兰是一种帮助成年人戒烟的处方药。在临床试验中，与无活性的安慰剂治疗相比，伐尼克兰在长达 1 年时间之内增加了戒烟和“保持戒烟”的可能性。

FDA 审查了由伐尼克兰的生产商辉瑞公司提交的病例报告，以及 FDA 不良事件报告系统数据库（FAERS）中描述患者在伐尼克兰治疗期间饮酒并发生不良反应的病例。一些患者出现酒精耐受性下降，包括醉酒情况增加及异常或攻击行为，或忘记发生的事情等不良事件。

FDA 还审查了 FAERS 和医学文献中伐尼克兰引起的癫痫发作病例，并发现在服用伐尼克兰时

发生癫痫发作的患者无癫痫病史，或曾患癫痫但已得到良好控制。在大多数这些病例中，癫痫发作发生在伐尼克兰初始治疗的第1个月内。有关这些风险的信息已添加至药品说明书的警告和注意事项部分以及患者用药指南中。

FDA 还更新了说明书的警告和注意事项部分，以纳入几项评估伐尼克兰对情绪、行为或思维的神经/精神副作用风险研究的信息。这些研究包括观察性研究，以及辉瑞公司进行的随机对照临床试验数据的分析。这些研究未表明伐尼克兰使神经/精神副作用风险增加；但是，这些研究未调查所有类型的神经/精神副作用，并且具有局限性，因此我们无法得出可靠的结论。

FDA 曾在 2009 年和 2011 年针对伐尼克兰可能造成的严重神经/精神副作用发布快讯，且在 2014 年 10 月召开的 FDA 咨询委员会会议上讨论了这些近期研究。辉瑞公司正在进行一项大型临床安全性试验以研究此风险，预计将在 2015 年下半年获得研究的结果。当获得该新信息时，我们将视情况向公众发布。

(FDA 网站)

欧盟建议限制可待因用于治疗儿童咳嗽和感冒

2015 年 3 月 13 日，欧洲药品管理局药物警戒风险评估委员会（PRAC）建议限制使用含可待因的药物用于治疗儿童咳嗽和感冒，因为这些药物有产生严重副作用包括呼吸问题的风险。

PRAC 的具体建议如下：

可待因应禁用于 12 岁以下的儿童。这意味着不应在该患者人群中使用可待因。

建议在有呼吸问题的 12 至 18 岁儿童和青少年中不要使用可待因治疗咳嗽和感冒。

所有液体可待因制剂应采用防儿童开启容器，以免儿童误食。

可待因的效应由其在体内转化为吗啡所致。一些人将可待因转化为吗啡的速度高于正常水平，从而导致血液中的吗啡水平较高。高水平吗啡会导致严重副作用，如呼吸困难等。

PRAC 认为，虽然吗啡可在所有年龄的患者中引起不良效应，但在 12 岁以下的儿童中，可待因转化为吗啡的方式多变且不可预测，使该人群存在发生该不良效应的特定风险。此外，已有呼吸问题的儿童可能更容易因可待因发生呼吸道病症。PRAC 还认为咳嗽和感冒通常为自限性疾病，且可待因治疗儿童咳嗽的有效性证据有限。PRAC 进一步建议，可待因还应禁用于已知将可待因转化为吗啡的速度高于正常水平的任何年龄人群（“超速代谢型”），同样也禁用于哺乳期妇女，因为可待因可通过乳汁传递给婴儿。

在审查期间，PRAC 咨询了 EMA 的儿科委员会以及医疗卫生专业人士组织。该审查由既往一项针对“可待因用于缓解儿童疼痛”的评估触发，审查之后增加了几项限制，以确保仅当获益大于风险时，才能使用该药缓解儿童疼痛。鉴于这些限制的原因也适用于可待因治疗儿童咳嗽和感冒等用途，因此在欧盟范围内启动了一项对这种应用的审查。PRAC 当前针对可待因治疗咳嗽和感冒的限制建议在很大程度上与既往针对可待因缓解疼痛的建议一致。

现将 PRAC 建议提交人类用药互认和非集中程序协调小组（CMDh），该小组将做出最终决定，并向患者和医疗卫生专业人士提供指导。

（EMA 网站）

欧盟提出控制双膦酸盐药物导致下颌骨坏死的风险最小化措施

唑来膦酸（密固达）是一种用于治疗绝经后女性和男性骨质疏松（一种使骨骼脆弱的疾病）的双膦酸盐类药物；也可用于治疗成人骨骼的佩吉特氏病（一种骨生长正常过程发生改变产生的疾病）。唑来膦酸通过减少破骨细胞的活动起作用，因此可减少骨质疏松的骨质流失和佩吉特氏病的疾病活动性。而唑来膦酸是一种已知可能引起下颌骨坏死风险的双膦酸盐药物。

2015 年 3 月 27 日，欧洲药品管理局（EMA）发布通告，称目前已经完成对唑来膦酸（密固达）的定期评估工作，评估结论认为唑来膦酸引起下颌骨坏死（或骨组织死亡）的风险虽然很低，但仍推荐了多项风险最小化措施，包括更新产品信息和引入患者提示卡。同时，EMA 还计划针对治疗骨质疏松症或预防癌症骨并发症的其他静脉用双膦酸盐类药物和德尼单抗（denosumab）采取类似措施，因为这些药物也存在下颌骨坏死的风险。

唑来膦酸用于治疗骨质疏松症和骨质流失。这些疾病可导致骨骼变薄和变弱，使骨骼更容易发生骨折。接受唑来膦酸治疗的患者中罕见“下颌骨坏死”，患者应根据医生的指导进行治疗。下颌骨坏死难以治疗且很痛苦，患者应尽力预防下颌骨坏死的发生。为了减少患者发生下颌骨坏死的风险，应采取以下预防措施：

在接受治疗前，如果有下列情况，请告知医生、药剂师或护士：

有任何口腔或牙齿问题，如牙齿不健康、牙龈疾病，或计划拔牙；

未接受常规牙科护理，或很长时间未接受牙科检查；

吸烟（因为这可能会增加牙齿问题的风险）；

既往接受双膦酸盐类药物治疗（用于治疗或预防骨病）；

正在服用皮质类固醇类药物（如泼尼松龙或地塞米松）；

患有癌症。

医生可能会要求您在开始唑来膦酸治疗前接受牙科检查。

患者应该保持良好的口腔卫生（包括定期刷牙），并接受常规牙科检查。如戴假牙，应该确保其佩戴合适。如果正在接受牙科治疗或计划行牙科手术（如拔牙），请将牙科治疗告知您的医生，并告知牙科医生您正在接受唑来膦酸治疗。

如果口腔或牙齿发生任何问题，请立即联系医生和牙医，如牙齿松动、疼痛或肿胀，或溃疡不能愈合或存在排出物，因为这些可能为下颌骨坏死的体征。

下颌骨坏死是双膦酸盐类药物和德尼单抗的已知风险。与接受较高剂量治疗癌症相关疾病的患者相比，接受骨质疏松症治疗的患者风险很小。当使用非肠道制剂时，风险可能更大。对唑来

膦酸评估后，EMA 建议采取相应措施，以最小化唑来膦酸的下颌骨坏死风险。EMA 正计划在 2015 年和 2016 年的下一次评估中，针对其他双膦酸盐类药物和德尼单抗的其他非肠道制剂提出类似建议。

医疗卫生专业人士应遵循唑来膦酸的以下建议：

在存在未愈合开放性软组织损伤且可能需要牙科或口腔操作的患者中，推迟治疗或新的疗程的开始时间

存在伴随风险因素的患者中，确保开始治疗前对患者进行牙科检查和个体获益风险评估。

在评估患者发生下颌骨坏死的风险时，考虑以下因素：

药品抑制骨吸收的效力（药物效力越高，风险越高）、给药途径（非肠道给药风险更高）和骨吸收治疗的累积剂量。

癌症、共患疾病（如贫血、凝血疾病、感染）和吸烟。

伴随治疗：皮质类固醇、化疗、血管生成抑制剂和头颈部放疗。

口腔卫生不佳、牙周病、假牙佩戴不合适和牙病病史、侵入性的牙科操作，例如拔牙。

鼓励患者保持良好的口腔卫生，进行常规的牙科检查，并立即报告任何口腔症状，如唑来膦酸治疗期间的牙齿松动、疼痛或肿胀、溃疡不愈合或存在排出物。患者在治疗期间，应谨慎进行侵入性牙科操作，应该避免在接近治疗期间进行这些操作。

治疗医生应具与下颌骨坏死专业知识的牙科或者口腔外科医生密切合作，以治疗发生下颌骨坏死的患者。在可能的情况下，应考虑暂停治疗，直至疾病痊愈和促成的风险因素消退。

以上信息将更新在最新版唑来膦酸的产品特征概要（SmPC）中。

目前，上述建议已经递交给 EMA 的人用药品委员会（CHMP），且 CHMP 已发布该机构的最终意见。现将 CHMP 的意见发送至欧盟委员会，以形成一项在整个欧盟有效且具有法律约束力的决定。

（EMA 网站）

美国发布高龄患者使用睾酮产品注意事项并更新标签

2014 年 3 月 3 日美国 FDA《药品安全性快讯》发布患者使用睾酮产品可能发生的中风、心脏病发作和死亡风险的更新信息。FDA 要求所有已批准的睾酮产品处方药生产商变更其标签，以澄清这些药物的获批用途，同时还要求这些生产商在标签中添加“服用睾酮的患者心脏病发作和中风风险可能增加”的相关信息。FDA 警告称，睾酮产品处方药仅批准用于由某些疾病引起的睾酮水平低的男性，尚未在高龄所致睾酮水平降低的治疗中证实这些药物的获益和安全性。

基于现有研究证据和 FDA 咨询委员会会议专家的意见，FDA 已得出结论，应用睾酮可能会增加心血管疾病的风险。这些研究纳入了接受睾酮治疗的老年男性，一些研究报告称睾酮治疗使心脏病发作、中风或死亡风险增加，而另一些则未报告这些结果。

睾酮是 FDA 批准的仅用于男性因睾丸、脑垂体疾病或导致性腺功能减退的大脑疾病引起的睾

酮水平降低的替代治疗。然而，FDA 已获悉，睾酮已被广泛应用于缓解高龄引起的（除高龄以外无其他明显原因）睾酮水平降低的男性症状，此用途的获益和安全性尚未确定。

FDA 建议，医疗卫生专业人员应仅对由某些疾病引起并经实验室检查证实睾酮水平降低的男性开具睾酮治疗处方。当决定是否开始或继续对患者进行睾酮治疗时，医疗卫生专业人员应让患者了解可能增加心血管疾病的风险。当出现心脏病发作或中风症状时，接受睾酮治疗的患者应立即就医，这些症状包括胸痛、呼吸急促或呼吸困难、身体部分或一侧虚弱、口齿不清等。

（FDA 网站）

加拿大警示与注意缺陷多动障碍药物相关的自杀风险

2015 年 3 月 30 日，加拿大卫生部发布信息称，正在修订注意缺陷多动障碍（ADHD）药品的说明书，纳入有关自杀意念和自杀行为风险的加强警告。新的警告指出在接受 ADHD 药物治疗的患者中已出现自杀相关不良事件的报告。这些报告涉及自杀意念、自杀企图和在极少数情况下的自杀死亡。这些事件在治疗期间的不同时间报告，尤其是在开始给药时或剂量变化期间，以及在药物治疗停止后。

ADHD 治疗药的类别不同，关于自杀意念和自杀行为风险的证据各不相同。已知一种 ADHD 治疗药——托莫西汀（商品名：Strattera）具有这种风险，已将该风险纳入其说明书中，并在 2005 年发布快讯。此后出现了新的相关信息，提示自杀意念和自杀行为风险可能与所有其他 ADHD 治疗药相关。虽然能确定这些药物引起自杀意念和自杀行为的证据很少，但不能排除这种风险。应注意的是，ADHD 患者本身可能存在自杀意念和自杀行为的风险，而且 ADHD 疾病还可能会对患有其他伴有自杀风险增加的精神疾病（如抑郁症或双相障碍）的患者产生影响。

所有 ADHD 药物的说明书正在进行修订，以纳入能更好反映关于自杀意念和自杀行为证据的标准化警告，但已包括该风险详细安全性信息的托莫西汀专论除外。

ADHD 治疗药仅用作处方药，并获批用于成人和 6 岁以上儿童。在加拿大批准的商品名药包括：ADDERALL XR（混合苯丙胺盐缓释制剂）、BIPHENTIN（哌甲酯控释制剂）、CONCERTA（哌甲酯缓释制剂）、DEXEDRINE（右旋苯丙胺）、INTUNIV XR（胍法辛缓释制剂）、RITALIN（哌甲酯）、RITALIN SR（哌甲酯缓释制剂）、STRATTERA（托莫西汀）、VYVANSE（二甲磺酸赖右苯丙胺），仿制药在加拿大也上市销售。

加拿大卫生部认为，这些药物在有效控制 ADHD 方面的获益仍然超出其风险。ADHD 药物可能引发的精神方面副作用已包含在说明书的警告部分，其中强调了对服用这些药物的成人和儿童的情绪、行为、思想和情感进行监测的重要性，以及处方这些药物时考虑精神疾病的重要性。

更多信息请参阅加拿大卫生部发布的关于包括安非他明和哌甲酯在内的 ADHD 治疗药的自杀意念和自杀行为风险的安全性审查结果。

加拿大卫生部提示公众：

正在服用 ADHD 治疗药的患者本人及其父母、家人和朋友，应监测其自杀意念和自杀行为。

立即向您的医生报告任何痛苦的想法或感受，即使在 ADHD 治疗停止后仍适用。

如果正在考虑停止 ADHD 药物治疗，或者如果已停止治疗，请咨询您的医生，因为停药可能加重 ADHD 症状。

在开始 ADHD 药物治疗前，如果您或您的孩子曾患精神疾病或有精神疾病家族史，包括精神病、躁狂症、双相情感障碍、抑郁或自杀，请告知医生或药师。

如果您对关于您或您孩子的 ADHD 治疗有任何问题或疑虑，请咨询医生或药师。

加拿大卫生部提示医疗卫生专业人员，应监测服用 ADHD 治疗药患者的精神健康状况。如果出现问题，应采取相应的处理措施治疗潜在的精神疾病，并应考虑改变 ADHD 治疗方法。

（加拿大卫生部网站）

加拿大评估高剂量布洛芬的严重心脏病和卒中风险

2015 年 4 月 23 日，加拿大卫生部发布了对布洛芬口服药的安全性评估结果。

加拿大卫生部启动了一项安全性评估，以评价与其他 NSAID 包括环氧合酶-2（COX-2）选择性抑制剂（如塞来昔布）相比，布洛芬尤其是大剂量用药时与心脏病和卒中相关性不良事件之间的关联性。该评估起因于一项已发表的研究，此研究发现布洛芬每日剂量 ≥ 2400 mg 时升高了严重心脏病和卒中相关性不良事件的风险。这些结果与 COX-2 抑制剂的风险相似。

在加拿大，大多数含布洛芬的药品均作为非处方药销售，用于成人和儿童患者解热、镇痛和抗炎治疗。这些药品含 ≤ 400 mg 的布洛芬，且每日最大推荐剂量为 1200 mg。含 600mg 布洛芬的药品仅作为处方药销售，用于缓解成人和 12 岁以上儿童的关节炎症（骨关节炎和类风湿性关节炎），这些处方药的每日最大推荐剂量为 2400mg。在过去的 5 年内（2010-2014），加拿大每年大约开出 78 万份 600mg 规格的口服布洛芬处方。

此次安全性评估分析了加拿大卫生部收到的 26 份疑似与使用布洛芬有关的严重心脏病和卒中相关性不良事件的国内报告，大多数报告中的每日剂量不详，其中 11 例病例评估后认为布洛芬与这些不良事件可能相关。对流行病学数据的分析显示，每日剂量范围在 1800 至 2400 mg 之间的布洛芬伴随心脏病发作和卒中风险略微升高，但还需进行更多的研究以确定此潜在性风险。评估中还发现以每日 2400mg 或更高剂量服用布洛芬的患者与未使用布洛芬的患者相比，前者心脏病发作和卒中的风险升高，该风险与服用 COX-2 抑制剂的风险相似。在长期服用布洛芬以及伴有心脏病、卒中风险或血压未得到控制的患者中，该风险升高。

经评估，加拿大卫生部得出以下结论：

有证据表明以每日 2400mg 或更高剂量口服布洛芬与心脏病发作和卒中相关性不良事件的风险升高之间存在关联。该风险与 COX-2 抑制剂的风险相似。在按推荐剂量用药时，布洛芬的总体获益仍大于风险。

伴有缺血性心脏病、脑血管疾病、充血性心力衰竭或伴有心血管疾病风险因素的患者，应避免以每日剂量 2400mg 口服布洛芬。

将对含布洛芬药品的加拿大处方信息进行更新，以反映该新的安全性问题。在安全性评估中，没有任何证据显示，以不超过 1200mg 每日最大剂量使用布洛芬非处方药时，可使心血管患病风险升高。

加拿大卫生部将继续监测以 1800 至 2400mg 日剂量口服布洛芬时的心脏病发作和卒中风险。一旦有新的研究证据，将对其进行评估并采取适当的监管措施。

（加拿大卫生部网站）

加拿大警示与哌甲酯相关的阴茎持续勃起风险

近期，加拿大卫生部启动了对哌甲酯的安全性评估，以评价该药的阴茎持续勃起风险。美国食品药品监督管理局已经采取措施，要求对所有哌甲酯的说明书和患者《用药指南》进行更新，纳入有关阴茎持续勃起风险的信息，该措施促使加拿大也开展了相关评估工作。

哌甲酯用于治疗成人和 6 岁及以上儿童的注意缺陷多动障碍（ADHD），在加拿大以商品名 BIPHENTIN、CONCERTA、RITALIN 和 RITALIN SR 上市销售，目前有 16 个仿制药。

阴茎持续勃起是一种罕见、严重的疾病，需即刻就医以防止对阴茎产生长期影响，药物是已知的病因之一。评估期间，加拿大卫生部审查了一份与使用哌甲酯相关的阴茎持续勃起报告，该病例描述于 2006 年 7 月发表的《加拿大不良反应通讯》中。国际上和文献中仅有少量与哌甲酯相关的阴茎持续勃起病例报告，在这些病例中，近半数将服用哌甲酯报告为阴茎持续勃起的可能病因之一。在哌甲酯药品治疗期间，增加剂量或停用一小段时间后，报告患者出现了阴茎持续勃起的不良反应。

经评估，加拿大卫生部作出以下结论和措施：

尽管在加拿大只有一份与哌甲酯相关的阴茎持续勃起报告，加拿大卫生部在采取相应措施时仍然考虑了该罕见但严重不良反应的国际经验。

仅有有限但质量良好的证据表明阴茎持续勃起与使用哌甲酯之间存在可能的相关性。

将对加拿大所有哌甲酯专利药和仿制药的处方信息进行更新，以纳入阴茎持续勃起风险。

加拿大卫生部发布信息，以通知医疗卫生专业人员和患者有关使用哌甲酯药品时可能出现的阴茎持续勃起风险。

加拿大卫生部将继续监测和评价与使用哌甲酯相关的阴茎持续勃起风险。一旦确定了任何新的安全性信息，将随时发布通知并采取适当措施。

（加拿大卫生部网站）

加拿大警示 10%氨基酸注射液与微量元素的配伍问题

2015年4月10日，加拿大卫生部发布信息，警示10%氨基酸注射液与微量元素的配伍问题。百特公司收到一份来自加拿大医疗保健机构的报告，报告涉及普利美溶液（10%氨基酸注射液）与微量元素混合时产生的变色现象和沉淀问题。百特公司收到的一些用户报告显示，当在普利美（10%）溶液中加入某些微量元素时，可能会形成沉淀。百特公司经研究发现，普利美（10%）溶液在最终灭菌时半胱氨酸发生降解而形成硫化氢，从而导致沉淀和变色。此后在与微量元素混合时，硫化氢可与其中的铜离子发生相互作用，产生硫化铜沉淀。百特公司尚未获悉任何相关的患者不良事件或患者损伤。

普利美（10%）溶液可通过中心或外周输液为需要全肠外营养的婴儿（包括低出生体重儿）和幼儿提供营养支持。普利美（10%）溶液与微量元素混合时可能存在配伍问题。由于微量元素与半胱氨酸之间疑似会发生相互作用，因此可能形成沉淀。该沉淀物可导致全肠外营养（TPN）溶液中半胱氨酸和微量元素浓度不足。半胱氨酸或微量元素不足可导致严重的健康问题，而输注沉淀物质可伴有严重不良反应。

在百特公司发布进一步通知前，禁止将微量元素与普利美（10%）溶液混合。可根据临床情况单独输注微量元素。输注沉淀物可导致以下严重不良反应：静脉炎、血栓性静脉炎、血栓形成和重要器官功能障碍，应在给药前和给药过程中定期监测含微量元素的现有 TPN 的颜色或沉淀物情况。仅当溶液澄明、无色或呈淡黄色时才可使用。加拿大卫生部正在通过加拿大卫生部网站的召回与安全性警告数据库，就此重要安全性信息与医疗卫生专业人员和加拿大民众进行沟通。

（加拿大卫生部网站）

澳大利亚更新四价人乳头瘤病毒疫苗不良事件的监测信息

2015年5月14日澳大利亚治疗产品管理局（TGA）官方公布了“2013年基于学校的男性和女性免疫接种人乳头瘤病毒疫苗后急性不良事件的强化警戒报告”。截至2013年未发现安全性问题。

四价人乳头瘤病毒疫苗（商品名：Gardasil，加德西）是一种预防男性和女性由人乳头瘤病毒（HPV）引起的一系列癌症（包括宫颈癌和肛门癌）以及其他疾病的疫苗。免疫规程为6个月内3次注射给药。自2007年4月1日，加德西纳入澳大利亚国家免疫规划，通过学校向12-13岁年龄段的女性提供免疫接种，并在2009年12月前对13-26岁年龄段的女性实施“弥补”免疫接种。自2013年2月起，向12-13岁年龄段的男性提供免疫接种，还在2013至2014年期间对14-15岁年龄段的男性提供“弥补”免疫接种。

TGA曾于2013年5月16日和2010年6月24日发表过有关加德西的安全性更新。本项基于学校的强化警戒项目由澳大利亚卫生部健康保护办公室和国家、地区卫生部门合作实施，用于监

测两年（2013 年和 2014 年）期间该疫苗相关的不良事件。本次报告涵盖了第一年的监测信息。在男性或女性中均未发现安全性问题。男性和女性免疫接种后不良事件的类型和报告率与基于临床试验报告的预期一致，还与加德西的产品信息和用户药品信息中提供的现有信息一致。

与全球其他监管机构相同，TGA 继续认为加德西安全有效，并继续对任何不良事件进行监测。

加德西免疫接种后发生的不良事件

截至 2015 年 3 月 31 日，加德西在澳大利亚已分发约 900 万次剂次，在全球分发超过 1.87 亿次剂次。加德西目前已在全球 130 多个国家获批使用。

在不良事件通报数据库（DAEN）中记录了报告至 TGA 的所有加德西免疫接种后不良事件（包括在 2013 年警戒报告中统计的不良事件）。在“选择药品”下的检索框中键入“人乳头瘤病毒”对这些报告进行检索。将弹出 4 个复选框，选择除标记为“Cervarix”之外的所有复选框。

DAEN 对外开放。由于 TGA 需要 3 个月时间对不良事件报告进行研究，因此访问者可检索到 1971 至检索日期前 3 个月之间收到的报告。

截至 2015 年 1 月 16 日报告至 TGA 的加德西免疫接种后不良事件报告包括：

615 例昏厥（收载于 DAEN 中“晕厥”下）

25 例严重速发型超敏反应（重度过敏反应）

32 例超敏反应

222 例荨麻疹反应（也称为“荨麻疹”，是一种皮肤水肿所致的皮疹）。

尽管报告了大量昏厥病例，由于 2013 年曾专门要求免疫接种提供者将该事件作为强化警戒项目的一部分收集并报告，故该现象是预期的。

在澳大利亚尚无与加德西免疫接种相关的死亡报告。

加德西免疫接种后报告了少量脱髓鞘性疾病病例，如多发性硬化。然而，TGA 尚未发现加德西免疫接种后脱髓鞘性疾病的发生率高于随机发生率的证据。基于 Nordic 注册的研究数据也支持这一点(1, 2)。

加德西免疫接种后还报告了少量复合性局部疼痛综合征病例。然而，在对任何疫苗（包括涉及加德西的 3 份报告）接种后复合性局部疼痛综合征病例进行审查后，TGA 发现这是一种十分罕见的不良事件，它与注射而非疫苗本身有关，不构成安全性问题(3)。

TGA 收到了 3 份青少年接种加德西后发生卵巢早衰（也称为过早绝经或过早卵巢功能不全）的报告。卵巢早衰是一种女性卵巢无法发挥正常功能的疾病。已知本病可在该年龄段自然发生，在许多病例中找不到病因。TGA 对该问题进行研究并咨询了疫苗安全性咨询委员会，未发现提示加德西可导致卵巢功能衰竭证据。TGA 的结果与美国疾病控制中心的结果一致(4)。

TGA 继续密切监测所有加德西不良事件报告。

背景资料

加德西可预防 4 种类型（即 6、11、18 和 18 型）的 HPV 感染。加德西已获 TGA 许可用于预

防这些类型 HPV 所致的如下癌症和疾病：

在年龄介于 9 至 45 岁的女性中：

宫颈、外阴、阴道和肛门癌；

宫颈、阴道、外阴和肛门的异常细胞和癌前病变（存在转化为癌症风险的细胞改变）；

生殖器疣；以及

HPV 感染。

在年龄 9 至 26 岁的男性中：

肛门癌；

肛门癌前病变；

外生殖器病变，包括生殖器疣和阴茎癌；以及

HPV 感染。

加德西免疫接种在可能通过性接触暴露于 HPV 前进行最有效，这也是通过国家 HPV 疫苗免疫规划对初中一年级女性和男性进行疫苗接种的原因。

参考文献：略

(TGA 网站)

日本警告盐酸美金刚的肝功能异常和黄疸风险

日本厚生省（MHLW）近日宣布要对盐酸美金刚（商品名 Memary）的药品说明书进行修订。盐酸美金刚用于预防中重度阿尔茨海默型痴呆患者的痴呆症状的进展。MHLW 声明在接受盐酸美金刚治疗的日本患者中报告了肝功能异常和黄疸病例。基于专家的建议和现有的证据，MHLW 建议在说明书的“不良反应”项添加以下内容：

“肝功能紊乱和黄疸：可发生肝功能异常和 / 或黄疸伴天冬氨酸转氨酶（谷草转氨酶）、丙氨酸转氨酶（谷丙转氨酶）、碱性磷酸酶、胆红素等升高。应对患者密切监测。如果观察到任何异常，应中止用药并应采取适当的措施。”

(《The WHO Pharmaceuticals Newsletter》)

日本修订药品说明书警示阿哌沙班的间质性肺病风险

来自世界卫生组织药物通讯（《The WHO Pharmaceuticals Newsletter》 2015 年第 2 期）的消息称，日本厚生省（MHLW）和药品医疗器械管理局（PMDA）宣布修订阿哌沙班的药品说明书。

MHLW/PMDA 指出在接受阿哌沙班治疗的日本患者中有间质性肺病和出血（包括血痰）的病例报告。基于专家建议和现有证据，MHLW / PMDA 建议在“不良反应”的“临床显著性不良反应”小节中添加以下内容：

间质性肺病：可发生间质性肺病。应对患者密切监测。如果观察到任何异常如咳嗽、血痰、呼吸急促、呼吸困难、发热和异常呼吸音，应立刻进行检查，包括胸部 X 线、胸部 CT 扫描和血清标志物检验等。如果怀疑有间质性肺病，应中止本品给药，并应采取适当的措施包括给予糖皮质激素等治疗。

（《The WHO Pharmaceuticals Newsletter》）

日本警示孟鲁司特钠的血小板减少症风险

2015 年 2 月 17 日，日本厚生省通报在接受孟鲁司特钠（商品名：顺尔宁）治疗的日本患者中收到了血小板减少症的病例。孟鲁司特钠适用于治疗支气管哮喘和过敏性鼻炎。基于目前可获得的证据和专家的建议，日本厚生省建议应在“不良反应”的“临床显著性不良反应”小节中添加以下内容：

血小板减少症：可发生血小板减少症（初始体征和症状为出血倾向，包括紫癜、鼻衄和牙龈出血）。如果出现了上述症状，应停药并采取适当的治疗措施。

（《The WHO Pharmaceuticals Newsletter》）

英国警示噻托溴铵吸入剂的心血管风险

2015 年 2 月 1 日，英国医疗产品管理局（MHRA）警告医疗卫生专业人士，在给伴有某些心脏病的患者处方噻托溴铵吸入剂时应考虑心血管副作用的风险，在噻托溴铵临床试验中排除了这类患者。噻托溴铵是一种支气管扩张维持治疗药，用于缓解慢性阻塞性肺病（COPD）的症状。

在使用噻托溴铵吸入剂治疗 COPD 时，医疗卫生专业人员应：

对伴有可能受噻托溴铵的抗胆碱能作用影响的疾病患者，应考虑心血管副作用的风险，这些疾病包括：

最近 6 个月内心肌梗死

不稳定性或危及生命的心律失常

过去 1 年内需要干预治疗或转换药物治疗的心律失常

过去 1 年内由于心力衰竭（NYHA （纽约心脏协会）III 或 IV 级）而住院。

医护人员应告知这些患者要关注开始噻托溴铵治疗后心脏症状的任何恶化，在包括 TIOPIR®在内的噻托溴铵临床试验中排除了伴有这些疾病的患者。对所有已在使用噻托溴铵的患者治疗进行评估，确保本品仍适合这些患者；定期评估心血管事件高危患者的治疗。另外，要提醒患者避免使用超过推荐的每日一次剂量。

考虑到 TIOPIR®和其他临床试验的结果，MHRA 在噻托溴铵产品特征概要中增加了在上述患者中慎用噻托溴铵的警告。

（《The WHO Pharmaceuticals Newsletter》）

欧盟通报 HPV 疫苗导致 CRPS 或 POTS 的证据不足

2015 年 11 月 20 日, 欧洲药品管理局(EMA)发布公告, 称已经完成了接种人乳头瘤病毒(HPV)疫苗的年轻女性中两种综合征, 即复杂性区域疼痛综合征(CRPS)和体位性心动过速综合征(POTS)报告的证据审查。接种此疫苗旨在预防女性罹患宫颈癌以及其他 HPV 相关癌症和癌前疾病。与初始推荐一致, EMA 证实了这些证据不支持 HPV 疫苗与 CRPS 或 POTS 的发生之间存在因果关系。因此, 没有理由变更疫苗的使用方式或修改当前的产品信息。

HPV 疫苗以商品名 Gardasil/Silgard、Gardasil 9 和 Cervarix 在欧盟上市。Gardasil 自 2006 年 9 月获得许可, 并获批用于预防男性癌前疾病、女性宫颈癌、肛门癌以及生殖器疣。它含有抗 4 种类型 HPV (6、11、16 和 18 型) 的抗原 (有助于产生抗体的蛋白质)。Gardasil 9 (2015 年 6 月获批) 的用途与 Gardasil 相似, 但含有 9 种类型病毒 (6、11、16、18、31、33、45、52 和 58 型) 的抗原。Cervarix 自 2007 年 9 月获批用于预防妇女、女孩宫颈和生殖器部位的癌前疾病和癌症, 它含有 16 种和 18 种类型病毒的抗原。这些疫苗在获批后已被多个国家纳入国家免疫规划项目中。估计全球有超过 6300 万女性接种了 Gardasil/Silgard, 超过 1900 万女性接种了 Cervarix。

CRPS 是一种累及肢体的慢性疼痛综合征, POTS 是一种在坐位或站位时心率异常加快, 同时伴有头晕、晕厥和无力以及头痛、周身疼痛、恶心和疲乏等症状的综合征。某些患者的症状可严重影响生活质量。CRPS 和 POTS 的症状可与其他疾病重叠, 使得对一般人群和疫苗接种个体诊断较为困难。然而, 现有的估计值提示, 在一般人群中, 每年每 100 万例 10-19 岁的女孩和年轻女性中约有 150 例会发生 CRPS, 每年每 100 万例女孩和年轻女性中至少有 150 例可能发生 POTS。即使考虑到可能的漏报, 该审查也未发现在接种疫苗的女孩中上述综合征的总发生率与该年龄组中预期的发生率存在差异的证据。该审查指出, CRPS 和 POTS 的一些症状可能与慢性疲劳综合征 (CFS, 也称为肌痛性脑脊髓炎或 ME) 重叠。在该审查中认为许多报告具有 CFS 的特征, 一些患者同时确诊患 POTS 和 CFS。一项大型研究已发布 HPV 疫苗与 CFS 之间不存在关联, 该结果因此尤为重要。

EMA 的审查纳入了已发表的研究、临床试验数据、患者和医疗保健专业人士报告的疑似不良反应以及成员国提供的数据。管理局的药物警戒风险评估委员会 (PRAC) 负责初步审查。在作出结论的过程中, 还咨询了该领域顶级专家组的意见, 并考虑接收若干患者组的详细信息, 同时该信息强调了这些综合征可能对患者和家庭的影响。PRAC 的审查结果连同患者组的更多陈述被提交至管理局的人用药品委员会 (CHMP)。CHMP 一致认为现有证据不支持 CRPS 和 POTS 由 HPV 疫苗所致。因此, 不建议对这些疫苗的许可或产品信息作出任何变更。

该审查认为, 目前全球有超过 8000 万女孩和妇女接种了这些疫苗, 在某些欧洲国家推荐的年龄组中 90% 接种了这些疫苗。使用这些疫苗预期可预防许多宫颈癌 (子宫颈癌症, 在欧洲每年导致超过 20,000 例死亡) 以及 HPV 所致的各种其他癌症和疾病。因此, HPV 疫苗的获益仍大于

已知的副作用。与所有的药品一样，EMA 将继续密切监测这些疫苗的安全性，并将在发现任何未来的副作用的新证据时予以考虑。

目前，CHMP 的意见将提交至欧洲委员会作出法律约束决定。稍后将在 EMA 的网站上发布包含支持管理局审查证据的评估报告。

提供给医疗保健专业人士的信息

- 有关接种 HPV 疫苗与两种综合征（CRPS 和 POTS）之间潜在关联的问题在疑似药品不良反应报告常规警戒中提及。

- CRPS 定义为与刺激事件（典型外伤或肢体固定事件）不成比例的持续性疼痛，可伴有感官、汗腺活动、肌肉运动和营养障碍等方面的改变，通常限于单肢。

- POTS 患者典型症状为站立时心率异常加快，不伴有体位性低血压。伴有在患者间存在差异的症状（例如，头晕目眩、晕厥、无力、头痛、慢性疼痛、胃肠道症状和疲乏）。

- 症状（尤其是 POTS）可能与其他疾病（如慢性疲劳综合征）重叠，患者可能确诊同时患慢性疲劳综合征和 POTS。

- 现有估计提示，在普通人群中，每年每 100 万例年龄 10-19 岁的女孩和年轻女性中约 150 例可发生 CRPS，每年每 100 万例女孩和年轻女性中至少有 150 例可发生 POTS。

- 即使考虑了报告不全和报告未完全符合这些综合征的诊断标准等各种可能的情况，该审查也未发现在接种疫苗的女孩中这些综合征的总发生率与该年龄组中预期的发生率存在差异。鉴于许多报告中有慢性疲劳综合征的特征，认为包括一项显示慢性疲劳综合征与 HPV 之间不存在关联的大型已发表研究 1 在内的证据也有意义。

- 因此，EMA 不建议修改产品信息或变更 HPV 疫苗的使用方式。HPV 疫苗的获益仍大于其风险。使用这些疫苗预期可预防许多宫颈癌以及由 HPV 所致的各种其他癌症和疾病。

上述建议基于对临床试验和上市后数据的分析，包括对已发表的文献、疑似不良反应的自发报告、成员国提交的报告以及来自其他国家的信息、公众自愿提交信息的审查。管理局还咨询了这些综合征以及神经病学、心脏病学和药物流行病学领域的专家组。

参考文献

1. Donegan K, et al. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. Vaccine 2013; 31: 4961-7.

（EMA 网站）

加拿大警示阿立哌唑的冲动控制行为障碍风险

2015 年 11 月 2 日，加拿大卫生部发布信息，称实施了一项安全性审查，以评价阿立哌唑（在加拿大的商品名包括 Abilify 和 Abilify Maintena）与个体无法控制其冲动的某些行为——冲动控制行为，即无法控制的赌博（病理性赌博）和性行为（性欲亢进）之间的潜在关联。

在加拿大的使用情况

阿立哌唑是一种用于治疗成人精神分裂症的药物，用于治疗以下疾病：成人及≥13岁青少年的躁狂抑郁症（I型双向情感障碍），该病特征为周期性心境激越（躁狂）和抑郁；成人及≥15岁青少年的精神分裂症，该疾病是一种影响区分真实与非真实能力的脑病；与其他药物联合治疗成人抑郁症。

阿立哌唑产品以片剂（Ablify）和注射剂（Ablify Maintena）处方药上市。Ablify于2009年9月上市，每年的处方总量估计由2010年的3000份增加至2013年的超过100万份；Ablify Maintena于2014年3月上市。

安全性审查结果

对该安全性审查的分析考虑了来自科学和医学文献、加拿大国内和国际不良反应报告以及本品在加拿大国内和国际上已知使用情况的信息。

在审查中，加拿大卫生部收到了5份疑似与阿立哌唑相关的病理性赌博和/或性欲亢进报告。在对这些病例进行审查时，由于信息有限，无法得出关于该药物如何起作用的结论。

在对科学和医学文献的审查中，在全球确定了18例病理性赌博病例，其中14例在阿立哌唑治疗停止或减量后，冲动行为消退或改善。在文献报告的与阿立哌唑相关的6例性欲亢进病例中，5例存在相同结果。

审查结论和控制措施

根据审查结果，加拿大卫生部认为，使用阿立哌唑与病理性赌博或性欲亢进的风险之间可能存在关联性。

鉴于阿立哌唑在加拿大的广泛应用，加拿大卫生部更新了所有阿立哌唑产品（包括Ablify和Ablify Maintena）在加拿大的处方信息，增加了病理性赌博风险的警告信息，并纳入性欲亢进的副作用（上市后药品不良反应信息）；同时公开发布了产品安全信息更新内容。

与加拿大市场上的所有健康产品一样，加拿大卫生部将继续对阿立哌唑的有关副作用信息进行监测，以发现和研究潜在风险。在确定了任何新的风险后，加拿大卫生部将及时采取适当措施。

（加拿大卫生部）

英国警示克唑替尼的心力衰竭风险

2015年10月13日，英国药品和保健品管理局（MHRA）协同辉瑞制药公司致信医疗保健专业人员，提示克唑替尼（商品名为赛可瑞）的心力衰竭风险。

克唑替尼适用于治疗既往接受过治疗的间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性的晚期非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者。

对一项基于临床试验数据和临床实践报告进行的克唑替尼安全性评估结论提示，使用克唑替尼后可能存在心力衰竭的风险。

涉及的临床研究包含 1669 例 ALK 阳性 NSCLC 患者，均接受了克唑替尼治疗。19 例（1.1%）患者发生了不同程度的心力衰竭，其中 8 例（0.5%）患者发生了 3 级或 4 级心力衰竭，3 例（0.2%）患者死亡。

截至 2015 年 2 月 25 日的上市后经验中，估计超过 14700 例患者接受了克唑替尼治疗，有 40 例患者报告了心力衰竭（报告率为 0.27%）。多数症状发生于治疗第一个月内。其中 15 例报告中患者死亡。7 例患者在停用克唑替尼后心力衰竭症状消失，其中 3 例在再次使用克唑替尼治疗后症状复发。上述 7 例病例中有 3 例未发现混杂心脏疾病（既往病史、合并症和合并用药）。

为了预防或最小化上述风险，辉瑞制药公司将以下内容加入了克唑替尼产品特征概要（SmPC）：

4.4 警告和注意事项

心力衰竭

在对克唑替尼的临床研究及上市后监测中，报告了重度、危及生命或致死性心力衰竭不良反应（见第 4.8 节）。

应监测接受克唑替尼治疗的伴或不伴既存心脏疾病患者的心力衰竭体征及症状（呼吸困难、水肿、液体潴留所致的快速增重）。若观察到心力衰竭的症状，应考虑采取适当措施，如中断给药、减量或停药。

4.8 不良反应

表 3. 克唑替尼不良反应报告随机化 III 期研究

心力衰竭 f（常见，1%）

f. 心力衰竭（心力衰竭、充血性心力衰竭、射血分数减少、左心室衰竭、肺水肿）。临床研究中（n = 1669），19 例（1.1%）接受克唑替尼治疗的患者发生了不同程度的心力衰竭，8 例（0.5%）患者发生了 3 级或 4 级心力衰竭，3 例（0.2%）患者死亡。

（MHRA 网站）

美国通报使用含碘造影剂婴儿甲状腺活性降低病例

2015 年 11 月 17 日，美国食品药品监督管理局（FDA）通报了在使用含碘造影剂（也称“显影剂”）进行 X 线和其他医学影像学检查后的婴儿中报告了甲状腺活性降低的罕见病例。在所有报告的病例中，婴儿均为早产儿或患有其他严重基础医学疾病。FDA 根据现有证据认为，该罕见事件为暂时事件，可不经治疗自行消退，也无任何长期影响。

FDA 批准了对所有含碘造影剂（ICM）产品标签的变更，以纳入这些病例的相关信息。但不建议变更当前处方、给药方式剂量或监测方案。FDA 将继续对该问题进行评价，若有更多信息将及时公布。并要求 ICM 产品的生产商开展一项研究，以进一步探索该安全性问题。

患儿父母和监护人如要获得更多信息或对他们的孩子接受 ICM 产品存在疑问或问题，应联系

孩子的医疗保健专业人士。婴儿通常不会表现任何明显的甲状腺活性降低的体征。医疗保健专业人士应继续遵循 ICM 产品的说明书推荐使用方法,并继续根据自己的临床判断决定是否有必要对甲状腺活性进行检查。

ICM 是用于患者在进行医学影像学检查(如 X 线或计算机断层(CT)扫描)时增强分辨血管和器官能力的含碘药物。必要时,这些影像学检查可提供更多细节以帮助医疗保健专业人士诊断出患者的潜在疾病。

对 FDA 不良事件报告系统(FAERS)数据库进行检索,在 1969 至 2012 年间,共确认 10 例不足 4 月龄接受 ICM 的婴儿中甲状腺活性降低的病例。FAERS 仅包含提交至 FDA 的报告,故可能还有其他相关的未知病例。除了 ICM,某些婴儿还接受了已不推荐用于幼小婴儿的外用碘制剂,这可能会诱发他们甲状腺活性降低。所有这些婴儿均在接受 ICM 后 1 个月内被诊断为甲状腺活性降低。部分婴儿接受了治疗并好转,而部分婴儿未经治疗也可好转。

FDA 将继续评价该安全性问题,若有更多信息将及时公布。并要求生产商开展研究旨在确定使用 ICM 时甲状腺活性降低的发生频率有多高、持续时间有多长、是否需要治疗。

含碘造影剂(ICM)的相关信息

ICM 是在进行医学影像学检查时用于增强分辨血管和器官能力的含碘药物,也称为“显影剂”或“X 线染料”。使用 ICM 的检查包括血管、关节、器官和脊椎部位的 X 线检查;以及某些计算机断层(CT)扫描。ICM 产品可静脉注射、口服或经直肠给药。ICM 常见不良反应包括面部潮红、恶心或呕吐、轻度瘙痒和皮疹。

提供给父母和监护人的信息

- 在使用含碘造影剂进行常规影像学检查时,如 X 线和计算机断层(CT)扫描的婴儿中报告了甲状腺活性降低的罕见病例。甲状腺是一个位于颈部释放激素的腺体。

- 根据现有证据认为,该罕见甲状腺活性降低事件通常为暂时事件,可不经治疗自行消退,也无任何长期影响。婴儿通常不会表现任何明显的甲状腺活性降低的体征。

- 如果您的孩子接受过或将要接受含碘造影剂(ICM)产品和/或您对 ICM 有疑问或顾虑,请与您孩子的医疗保健专业人士讨论。

提供给医疗保健专业人士的信息

- 在接受含碘造影剂(ICM)给药后的婴儿中报告了罕见的提示甲状腺功能低下或一过性甲状腺功能抑制的甲状腺功能检查结果。有些婴儿患者由于甲状腺功能低下需要接受治疗。

- 应继续遵循 ICM 产品的说明书标签使用方法。

- 目前,暂不建议对当前 ICM 给药规范进行变更,或对患者进行任何额外常规检查或随访。医疗保健专业人士应继续根据自己的临床判断决定是否有必要对甲状腺功能进行检查。

相关证据

对 FDA 不良事件报告系统(FAERS)数据库进行了一项检索,在 1969 年(数据库启用)至 2012 年 2 月 14 日期间,共报告了 11 例使用含碘造影剂(ICM)后甲状腺功能低下的病例,其中 10 例为不足 4 月龄的婴儿,1 例为成人。10 例婴儿病例中有 7 例曾在医学文献中进行报告 1, 2。

10 例婴儿中 6 例为足月产伴严重心脏畸形，4 例为早产儿。这些婴儿中的甲状腺功能低下发生于 ICM 经静脉给药（n = 7）、ICM 经直肠给药（n = 1）、ICM 经直肠和血管给药（n = 1）、以及母亲接受 ICM 静脉注射后经乳汁给药（n = 1）后。ICM 给药后作出甲状腺功能低下诊断的平均时间为 15 天（范围为 7-30 天）。在 10 例病例中，4 例还报告合并接受了外用碘制剂。在婴儿中，可经多种来源发生碘全身吸收，包括外用碘制剂，也可导致甲状腺功能低下。

10 例病例中 8 例报告了临床结局，另 2 例未报告预后情况。10 例婴儿中 4 例由于甲状腺功能低下接受了治疗。该 4 例病例中，2 例的治疗分别持续了 6 个月和 10 个月；1 例病例未说明疗程；另一例病例中的婴儿在接受甲状腺功能低下治疗期间死于其他原因。

2014 年的一份文献中报告了 3 例伴有先天性心脏病的婴儿在暴露于 ICM 和手术敷料中的碘后发生了甲状腺功能低下。其中 1 例婴儿的甲状腺功能自行改善；另 1 例从出生后 14 天至约 23 天接受了甲状腺激素替代治疗；第 3 例在 15 个月时接受了甲状腺激素替代治疗 3。

参考文献：略

（FDA 网站）

美国通报长期使用氯吡格雷未改变患者总体死亡风险

美国食品药品监督管理局（FDA）曾于 2014 年 11 月 16 日发布药物安全性通讯，提示初步试验数据显示长期抗血小板治疗的患者有临床获益，但非心血管死亡风险升高。因此 FDA 针对长期抗血小板治疗开展了评估工作。评估结果未发现氯吡格雷对冠状动脉疾病患者或具有冠状动脉疾病风险患者的总体死亡率存在良好或不良影响的证据，也未发现对癌症影响的证据。长期使用血液稀释药物波立维（氯吡格雷）未升高或降低心脏病患者或具有心脏病风险患者的总体死亡风险。此外，双重抗血小板治疗（DAPT）1 试验和多项其他临床试验的评价结果也未表明氯吡格雷增加了癌症或癌症所致死亡的风险。

FDA 同时提示由于可能导致心脏病发作和血栓风险升高，故患者不应停用氯吡格雷或其他抗血小板药物。如果对氯吡格雷有任何疑问或顾虑，请咨询医疗保健专业人士。医疗保健专业人士在开始治疗前应考虑现有抗血小板药物的获益和风险。

在双重抗血小板治疗（DAPT）的大型临床试验中，为了研究报告的氯吡格雷治疗后死亡和癌症相关死亡风险的升高，FDA 审查了 DAPT 试验及可获得有关死亡率、癌症所致死亡或将癌症报告为不良事件等数据的其他大型长期氯吡格雷临床试验的结果 2-13。DAPT 试验在行药物洗脱冠脉支架放置术患者中，将接受双重抗血小板 12 个月治疗（氯吡格雷[波立维]或普拉格雷[Effient]联合阿司匹林）与 30 个月治疗进行对比。与接受氯吡格雷 12 个月治疗的患者相比，接受 30 个月治疗的患者心脏病发作和支架血栓形成的发生率降低，但主要由癌症或外伤所致的死亡率升高。

FDA 进行了荟萃分析，对其他多项长期临床试验的结果进行了研究，以评估氯吡格雷对全因死亡率的影响。结果表明，长期（≥12 个月）使用氯吡格雷联合阿司匹林进行双重抗血小板治

疗与短期（≤6 个月）使用氯吡格雷联合阿司匹林或阿司匹林单药治疗相比，未显示改变总体死亡风险。而且，长期治疗时癌症相关死亡风险或癌症相关不良事件也未明显增加。

参考文献：略

（FDA 网站）

澳大利亚警示含穿心莲产品的严重过敏反应风险

澳大利亚医疗产品局（TGA）于 2015 年 10 月 8 日发布信息，称经对穿心莲的安全性评价后发现其存在潜在的过敏反应风险，包括严重的过敏反应，警示消费者和医护人员使用含中药成分穿心莲相关产品的过敏反应。

2002 年 12 月至 2014 年 4 月期间，TGA 共收到与含穿心莲产品相关的 43 例过敏反应报告和 78 例其它过敏样反应报告。TGA 经过安全性评估认为，穿心莲可能导致这些不良反应或在这些不良反应中起促进作用，包括用于多成分制剂时。

穿心莲在一些营养补充剂中作为一种草药成分使用，属于爵床科，穿心莲传统上用于缓解发热、缓解感冒症状、缓解咽喉痛、缓解胃肠道紊乱和急性腹泻、辅助轻度呼吸道感染的恢复。

含穿心莲的产品列于澳大利亚治疗用品登记册（Australian Register of Therapeutic Goods, ARTG），适应症比较宽泛。目前在澳大利亚，将穿心莲用于药物尚无限制或在标签上进行警示。TGA 目前正考虑是否需要进一步采取措施，与此同时将继续监测含有穿心莲的产品。

（TGA 网站）

• 药事管理 •

2015 年度北京市用药错误监测情况报告

北京市卫生与计划生育委员会

首都医科大学宣武医院

2016 年 3 月

概 述

北京市卫生与计划生育委员会（以下简称北京市卫计委）于2010年成立医疗机构药事管理专家委员会，搭建了政府政策制定与医疗机构政策执行间的良好平台。临床安全用药组作为北京市卫计委六个工作组之一，于2011年6月开始构建北京市用药错误报告体系。工作组由首都医科大学宣武医院牵头，最初由22家不同级别的医院参与，到2012年，创建北京市临床安全用药监测网，构建了用药错误（medication error, ME）网络报告体系。

2013年6月，北京市卫计委发布《北京市卫生局关于建立医疗机构用药错误监测与报告的通知》，要求北京市各医疗机构在药事管理与药物治疗学委员会（组）领导下，成立医疗、护理和药学等部门共同参加的工作小组，确定医务和药学部门承担收集上报工作，建立本医疗机构用药错误监测与报告管理制度，加强用药错误监测与报告信息管理。所有三级医疗机构作为首批用药错误监测与报告单位，参加北京市的医疗机构用药错误监测与报告工作，并将这项工作纳入医院等级评审指标中。

北京市卫计委同时公布了《用药错误监测与报告技术方案》，对用药错误的报告原则、报告内容、报告时限和周期、报告方式和流程、质量监控、防范措施进行了规定，并对用药错误的定义和范畴、分级标准进行了阐释。

2015年北京市卫计委将临床安全用药理念积极向基层医疗机构推广，完成了二级、三级医疗机构的全面培训和启动，截至2015年12月31日北京市所有三级医院、二级医疗机构和部分社区卫生服务站共215家纳入了监测网，实现了实时上报，较2012年工作开展之初的网院单位增加了10.5倍。2015年共收到各成员单位用药错误报告2528例。

本监测报告重点对2015年度的用药错误报告数据进行分析。

材料与方法

1. 资料来源

北京市临床安全用药监测网 2015 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日收到的各医疗单位用药错误报告数据。报告采用自愿报告方式，报告人员主要为药师。

2. 分析内容

采用描述性统计分析对收集到的 ME 数据进行分析，包括 ME 的分级、分类、引发因素和引发人员及构成比。

2.1 ME 分级

参照《中国用药错误管理专家共识》标准，ME 分为 A-I 共 9 级。A 级：客观环境或条件可能引发错误（错误隐患）；B 级：发生错误但未发给患者，或已发给患者但患者未使用；C 级：患者已使用，但未造成伤害；D 级：患者已使用，需要监测错误对患者的后果，并根据后果判断是否需要采取措施预防和减少伤害；E 级：错误造成患者暂时性伤害，需要采取处置措施；F 级：错误对患者的伤害可导致患者住院或延长患者住院时间；G 级：错误导致患者永久性伤害；H 级：错误导致患者生命垂危，需采取维持生命的措施（如心肺复苏、除颤、插管等）；I 级：错误导致患者死亡。

根据对患者的伤害情况进行分型，A 级为差错隐患，B-D 级为轻型 ME，E-I 级为严重型 ME。

2.2 错误内容

共计五大类 19 亚类。包括（1）品种：适应证、禁忌症、品种、剂型；（2）用法：给药途径、给药顺序、给药技术、重复给药、漏给药；（3）用量：数量、规格、用量、给药频次、给药时间、疗程；（4）相互作用：溶媒、配伍、相互作用；（5）患者身份。

2.3 引发因素

共计四大类 18 亚类。包括（1）处方因素：处方辨认不清、缩写、抄方、口头医嘱；（2）药品因素：药名相似、外观相似、分装、稀释、标签；（3）环境

因素：环境欠佳、货位相邻、多科室就诊、拼音相似、设备故障；（4）人员因素：疲劳、知识欠缺、培训不足、技术不熟练。

2.4 引发人员

分为四大类人群：医生、药师、护士、患者及家属。

3. ME 高频药物

对于 2015 年上报案例中涉及药品前 10 位的药品，对其发生错误涉及内容等进行分析。

4. 分析方法与质量控制

监测网采用二级管理，设置两级权限——院级权限和市级权限。每家医院设立一名联络员，负责管理各自医院的用药错误报告质量。北京市临床安全用药监测网秘书负责全市数据的汇总分析。秘书及联络员均经过统一培训。

监测网具备基本统计功能。本监测报告中的 ME 分级、分类、人员等信息由监测网统计软件自动统计。ME 引发因素和音似形似药品等信息，由监测网导出数据后，利用 EXCEL 统计。

结 果

1. 报告医院

2015 年度共有 35 家网络医院报告了用药错误数据。见表 1

表 1 2015 年度北京市卫纪委临床安全用药组上报案例前 10 位医疗机构

排名	医 院 名 称	ME 例数
1	首都医科大学宣武医院	758
2	首都医科大学附属北京同仁医院	456
3	北京医院	202
4	北京燕化凤凰医院	106
5	北京大学首钢医院	106
6	北京华信医院	98
7	首都医科大学附属北京妇产医院	79
8	北京博爱医院	70
9	北京积水潭医院	67
10	中日友好医院	61
11	首都医科大学附属北京朝阳医院	59
12	北京市第六医院	48
13	首都医科大学附属北京儿童医院	30
14	首都医科大学附属北京安贞医院	27
15	北京世纪坛医院	25
16	首都医科大学潞河教学医院	23
17	北京天坛医院	18
18	北京大学第三院	13
19	中国医学科学院阜外心血管病医院	12
20	首都医科大学附属北京安定医院	10
21	首都医科大学附属北京友谊医院	9
22	北京大学第一医院	9
23	首都医科大学附属复兴医院	8
24	北京中医医院	7
25	北京市垂杨柳医院	5
26	首都儿科研究所附属儿童医院	4
27	北京肿瘤医院	4
28	北京佑安医院	4

29	东方美华医院	3
30	民航总医院	2
31	广外医院	2
32	通州区新华医院	1
33	北京首都国际机场医院	1
34	北京市回民医院	1
35	北京老年医院	1

2. ME 整体情况

北京市卫计委临床安全用药工作组 2012 年底成立并启动工作，2013 年初实现了网络上报。各成员单位只需要登录 <http://inrud.cdidi.com> 即可以实现实时上报。



图 1: 2013 年-2015 年北京市 ME 上报数量变化图

2013 年工作组共受到案例 2012 例次，2014 年共 2577 例次，2015 年共 2528 例次，较 2013 年增长 25.6%。

3. ME 分级



图 2：2015 年北京市 ME 上报级别分布图

ME 分级如图 2 所示。98%为差错隐患（A 级）或者轻型 ME（B-D），其中内部差错（B 级）ME 比例最高，为 81.05%。严重 ME（E 级及以上）仅为 0.20%见表 2，其中 E 级 3 例，F 级 2 例。与 2014 年相比，严重用药错误报告减少 2 例次。

4. 错误内容分类

2015 年度 ME 上报案例包括用量错误 558 例次（占 22.07%）、给药频次 432 例次（占 17.09%）、品种错误 406 例次（占 16.06%）、适应症错误 252 例次（占 9.97%）、给药途径错误 205 例次（占 8.11%）。将错误内容合并汇总后发现涉及药品用法用量的错误是 2015 年度医院报告最多的错误内容，共计 1277 例次，占 50.5%。



图 3：2015 年北京市 ME 错误内容分布图

5. ME 诱发因素

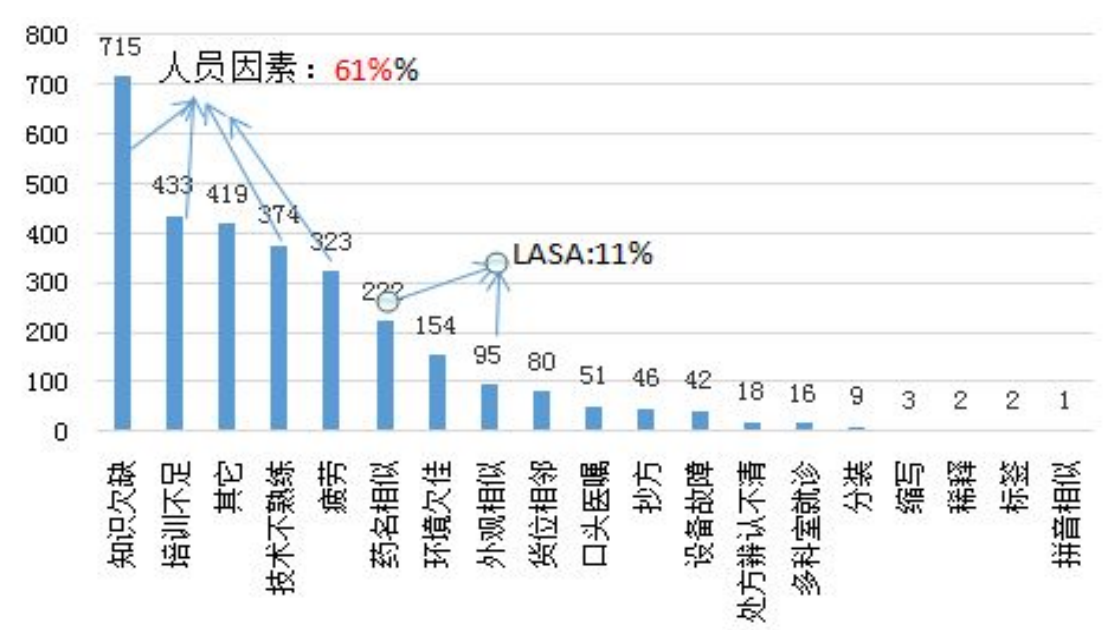


图 4：2015 年北京市 ME 引发原因分布图

通过报告数据分析显示，人员因素是引发 ME 的最主要因素，为 2264 例次，占 61%，包括知识欠缺、培训不足、技术不熟练、人员疲劳等。其次是由于药品形似声似（Sound Alike Looks Alike, LASA）导致的用药错误，共计 317 例次（占 11%）。

值得一提的是，工作组自 2013 年开始重点关注 LASA 药品导致的 ME 以来，通过完善信息系统、张贴药品特殊标示等措施防范，LASA 药品引发的 ME 报告从 2013 年的 27.2%下降为 2015 年的 11%。

表 2 北京市临床安全用药监测网 E 级以上严重用药错误报告案例

差错分级	涉及药品	差错分类	差错人员	患者伤害情况	差错概述
E	注射用头孢美唑钠	其它	医生	双硫仑反应	患者因鼻肿物至急诊就诊，医生开具注射用头孢美唑进行抗感染治疗，用药后 20 分钟患者出现“双硫仑样反应”，之后立即停药，医生后询问患者饮食及用药情况时得知患者就诊前于家中吃饭时饮酒。
E	格列美脲片	重复用药	医生	低血糖	2015 年 5 月 5 日下午，病房药师审核患者医嘱时发现一患者，格列美脲片（商品名：亚莫利）2mg，tid（用量大且用药频次错误），遂与医生沟通时，护士发现患者刚服完，细追问下发现患者早上已服用自带格列美脲片（商品名：力贻幸）2mg。该药半衰期比较长，有导致低血糖的风险，进行密切观察。患者于下午 7 点，次日早晨 4 点、7 点患者均出现心慌、出汗，测血糖在 2-3mmol/L，予葡萄糖口服后症状改善，复测血糖可在 4-5mmol/L 水平，停用降糖药，加测三餐前后及睡前血糖，根据血糖情况调整用药。
E	碘普罗胺注射液	给药途径	医生	注射部位损伤	患者自取一瓶碘普罗胺注射液去影像科做 CT 检查，误由影像科实习医生将部分药物（约 10ml）进行皮下注射，造成患者右臂红肿、疼痛、发热。护士发现给药途径错误，及时与临床药师沟通，建议采用 25%硫酸镁溶液湿敷并抬高患处，一日两次，由于没有 25%硫酸镁溶液，采用乳酸依沙吖啶溶液湿敷后次日患者手臂红肿症状明显减退。
F	苯磺酸氨氯地平滴丸	用量	药师	暂时伤害	患者女，81 岁，2015.2.25 晚由家属送至急诊，诊断胸痛、高血压，医生开具处方苯磺酸氨氯地平滴丸一盒，用法：舌下含服一次使用，每次 5mg（1 丸）。家属取药时，药师口头交代服法，未贴标签，患者误将一瓶药（5mg*14 丸）一次服下，患者服药数小时后，患者离院前要求开药带走，医生才得知患者一次性将 1 瓶药服下。医生考虑患者服药过量可治低血压，随即进行相关检查，对症治疗，输液促进排泄，并使用葡萄糖酸钙对抗，后收入心内监护室观察 1 天后离院。
F	去氧孕烯炔雌醇	用量	患者及家属	路内静脉窦血栓	患者长期间断服用去氧孕烯炔雌醇（商品名：妈富隆），半月前又开始服用避孕药，7 天前因家庭矛盾，自服妈富隆多片，后出现全脑撕裂样痛，并伴有恶心、呕吐，呕吐为胃内容物，无头晕，无耳鸣，无胸闷心慌等，自服制动片后症状缓解不明显，第 2 天情绪激动后出现头痛加重，1 天前逐渐出现意识不清，右侧肢体无力，2015 年 2 月 12 日以“颅内静脉窦血栓”入院。入院后手术取栓溶栓治疗，目前患者病情较重。

6. 用药错误（ME）发生场所及引发人员

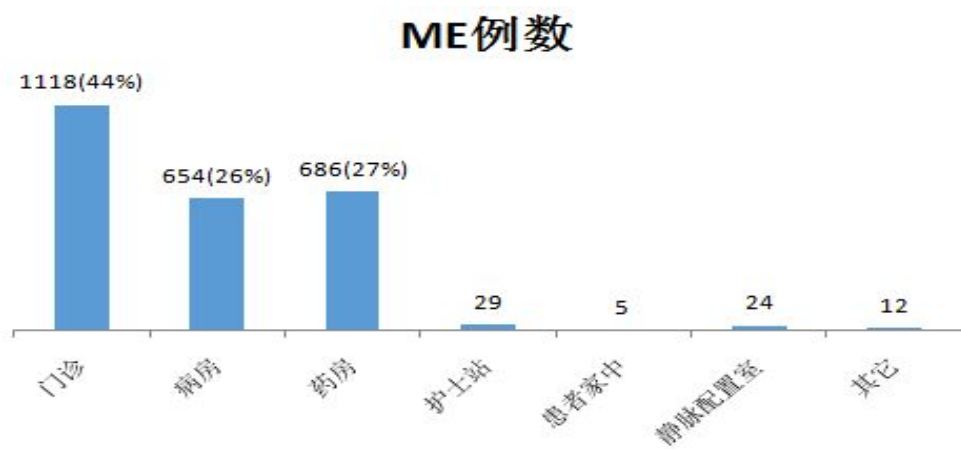


图 5：2015 年北京市 ME 发生场所分布图

用药错误主要发生场所为门诊共 1118 例次（占 44%），病房 654 例次（占 26%）；ME 发生在医生的处方环节为 1772 例次（占 70%），药房即药师引发用药错误 656 例次（占 27%）。护士以及患者自行引发的 ME 共计 34 例次，仅占 1.78%。

目前药师是用药安全监测的主力军，因此药师易拦截医生引发的用药错误以及易发现药师引发的用药错误。但护士是患者用药的最后环节，药师很难监控，因此对于护士引发的用药错误不易发现，目前的报告系统没有对社会开放，因此较少报告患者自身原因导致的用药错误。

医生引发用药错误的人员分析显示，住院医师和主治医师更易导致 ME 的发生，共计 2147 例次，占 61.7%。

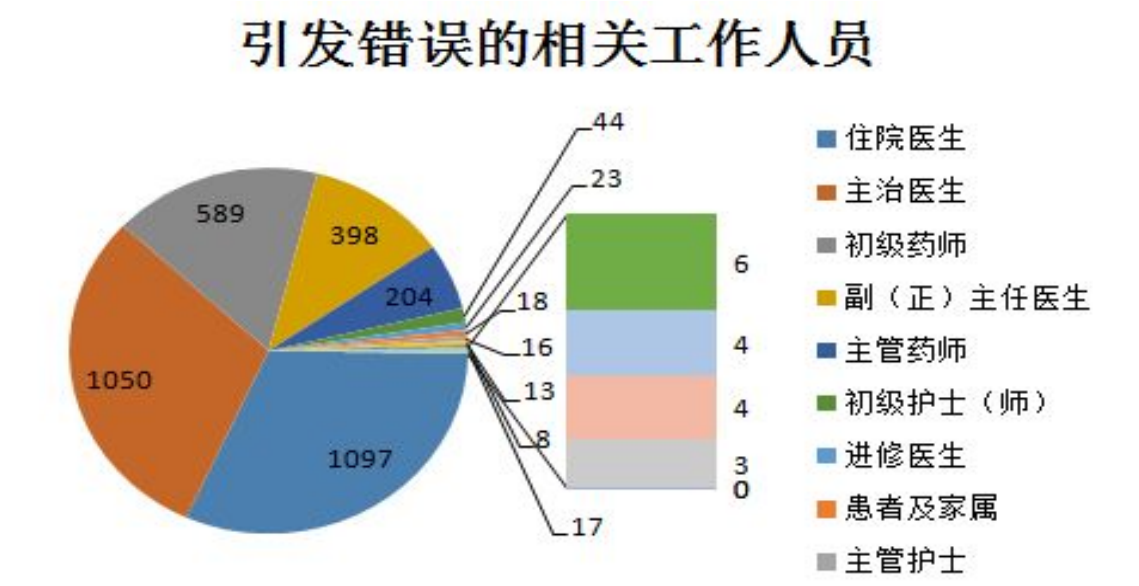


图 6：2015 年北京市 ME 引发人员职称分布图

7. 用药错误高频药物

表 3：2015 年度用药错误高频药品（前 10 位）

排序	药 名	例数	主 要 问 题
1	0.9%氯化钠注射液	50	溶媒选择、溶媒用量（顺铂、奥沙利铂、卡铂、万古、长春西汀）
2	甲钴胺片	24	超适应症、频次、品种混淆（弥可保-波利特）、剂型（片/针）、给药途径（口服/外用）、数量
3	甲磺酸左氧氟沙星片	20	频次、禁忌症、联合用药、用量
4	双歧杆菌三联活菌胶囊	19	药物相互作用（与抗菌药物连用间隔时间不够）、用量、适应症、规格
5	玻璃酸钠滴眼液	19	用量、缺适应症（同一个单位上报）
6	头孢地尼分散片	18	药物相互作用（与活菌药物连用间隔时间不够--同一家单位上报）、频次、用量、重复给药、
7	阿托伐他汀钙片	14	数量、重复给药、品种（立普妥-络活喜、可多华、阿乐）、规格（10-20）、药物相互作用（本悦 2g qd+阿乐 40mgqd；伊曲康唑/克拉仙+立普妥）
8	妥布霉素滴眼液	14	缺适应症、用量
9	芒硝	13	超量（12g-60g）、超疗程（7d-14d）、给药途径（外用回奶/代煎）、适应症、用法（溶入/后下）（大部分同一医院上报）
10	碳酸钙 D3 片	13	超量，禁忌（高尿酸血症）、药物相互作用（阿仑膦酸钠）

用药错误题

——摘自：2015 年药师技能大赛

1、调剂药师在调剂药品时，将茶碱缓释片错拿成莫沙必利片（两药外观相似，均为细长浅绿色药盒），发药药师在发药过程中及时发现，请调剂药师更换正确药品。

问题：填写一份用药差错报告表，并分析该案例属于哪级用药差错事件？对于此类事件应如何防范？

问题：请分析该案例属于哪级用药差错事件？分析发生错误的原因？对于此类事件应如何防范？

参考答案：

用药差错级别：B 级, 发生错误但未发给患者，或已发给患者但患者未使用。（3 分）

错误原因分析：调剂药师未能认真按照“四查十对”完成调剂工作。

（错误原因分析 3 分）

防范措施：1、加强培训，整理汇总看似、听似、药名相似的药品目录供药师学习；

2、调整药品货位设置，将相似药品分开摆放，同时设置移混标识，并贴在其存放处，提醒药师注意，减少差错。

（防范措施：2 条均答出为 4 分，1 条 2 分）

2、患者男，50 岁，高血压病史 5 年，长期用药。门诊医生给患者的处方为氯沙坦钾氢氯噻嗪片。患者来门诊药房取药时，发现上个月所发的药与这次发的药品外观不同，服用上个月的药品服用后会偶尔出现头晕，血压在 150/95mmHg 之间波动。之后找到医生。最终发现上月患者在药房取的药品为氯沙坦钾，而非处方的氯沙坦钾氢氯噻嗪片。药师向患者及其家属做出道歉，并更换了药品。

问题：请分析该案例属于哪级用药差错事件？分析发生错误的原因？对于此类事件应如何防范？

参考答案：

用药差错级别：D 级，患者已使用，需要监测错误对患者的后果，并根据后果判断是否需要采取措施预防和减少伤害。（3 分）

错误原因分析：调剂药师和发药药师未能认真按照“四查十对”完成调剂和发药工作。

（错误原因分析 3 分）

防范措施：1、加强培训，整理汇总看似、听似、药名相似的药品目录供药师学习；

2、调整药品货位设置，将相似药品分开摆放，同时设置移混标识，并贴在其存放处，提醒药师注意，减少差错。

（防范措施：2 条均答出为 4 分，1 条 2 分）

3、患者男，60岁，2型糖尿病，住院期间用门冬胰岛素注射液（诺和锐）笔芯控制血糖，剂量为三餐前分别6u，6u，4u。出院时，住院药房的药师发给他诺和锐30笔芯1支。2周后，患者来门诊复诊，医生发现其一直使用错误的药品。患者自诉2周内血糖控制较好，没有出虚汗，心慌，手抖等不舒服的症状。

问题：请分析该案例属于哪级用药差错事件？分析发生错误的原因？对于此类事件应如何防范？

参考答案：

用药差错级别：D级，患者已使用，需要监测错误对患者的后果，并根据后果判断是否需要采取措施预防和减少伤害。（3分）

错误原因分析：1、调剂药师和发药药师未能认真按照“四查十对”完成调剂和发药工作；

2、药师对不同类型的胰岛素注射液的使用方法知识欠缺。

（错误原因分析两条均答出为3分，仅回答出一条给2分）

防范措施：1、加强培训，整理汇总看似、听似、药名相似的药品目录供药师学习；

2、高危药品按日盘点、实数管理有助于发现错误；

3、调整药品货位设置，将相似药品分开摆放，同时设置移混标识，并贴在其存放处，提醒药师注意，减少差错。

（防范措施：3条均答出为4分，2条3分，1条2分）

案例相关药品分析：（可作为加分内容）

“诺和锐”起效快，维持时间段，用于控制餐后血糖。“诺和锐30”为双时相胰岛素，含30%可溶性门冬胰岛素（速效）和70%精蛋白门冬胰岛素（中效）。

速效胰岛素误用成双时相胰岛素胰岛素可导致餐时胰岛素不足，餐后血糖控制不好。而空腹血糖可能降低，导致低血糖反应。低血糖对患者危害较大，是应尽量避免的。

4、一名1岁5个月患儿就诊，医生诊断为哮喘，处方布地奈德福莫特罗粉吸入剂（小）（信必可都保）。窗口药师发药时未发现处方错误，遂将药物发给患儿家长。患儿家长取药后至用药咨询中心，向咨询药师询问药品使用方法。咨询药师审核处方时发现医生处方错误，遂将处方退回。后由医生重新开具处方。

问题：请分析该案例属于哪级用药差错事件？分析发生错误的原因？对于此类事件应如何防范？

参考答案：

用药差错级别：B级，发生错误但未发给患者，或已发给患者但患者未使用。（3分）

错误原因分析：（1）处方开具错误：临床医生药物剂型选择不当。

（2）药品调剂与分发：窗口药师对药品年龄限制等专业性知识欠缺，造成未能及时堵漏，拦截医生开具的错误处方。

(3) 信息技术系统未能有效反馈：医院信息系统不够完善，对于超说明书用药未能进行有效拦截、提示，从而致使错误发生。

(错误原因分析 3 条均答出为 3 分，2 条 2 分，1 条给 1 分)

防范措施：1、加强培训，对特殊人群用药的特点进行总结；

2、对于特殊人群，药师进行发药交代时应充分与之沟通，从而保证患者正确、安全使用药品。

(防范措施：2 条均答出为 4 分，1 条 2 分)

案例相关药品分析：(可作为加分内容)

哮喘用药的各种吸入装置都有一定的吸入技术要求，需根据患者年龄选择不同吸入装置。布地奈德福莫特罗粉吸入剂(信必可都保)说明书中标明不推荐低于 6 岁的儿童使用本品。且本品为干粉吸入剂，2014 年 GINA 指南推荐适宜 5 岁以上儿童使用，由于 1 岁患儿不能自主配合使用，通常选取压力定量气雾剂加配储物罐，或雾化器。

5、患者老年女性，因腰痛就诊，诊断为骨质疏松症，医生处方鲑鱼降钙素喷鼻剂(金尔力)。患者取药后，以为喷在腰部。患者用药一段时间后并未见好转，前往用药咨询中心咨询。

问题：请分析该案例属于哪级用药差错事件？分析发生错误的原因？对于此类事件应如何防范？

参考答案：

用药差错级别：D 级，患者已使用，需要监测错误对患者的后果，并根据后果判断是否需要采取措施预防和减少伤害。(3 分)

错误原因分析：(1) 给药方法错误。

(2) 药师发药时用药交代不够，患者未正确掌握特殊剂型药品的使用方法。

(错误原因分析 2 条均答出为 3 分，1 条 2 分)

防范措施：1、根据用药交代需要，药房可制成适用的不干胶标识，在用药交代的同时贴上标识，以提示正确用药。

2、应重点关注老年患者，尤其是初次用药的老年患者，强调相关的用药注意事项，并强调特殊药物的使用方法。

3、加强针对不同剂型的科普教育，减少由于药品基本知识的欠缺导致的用药错误。

(防范措施：3 条均答出为 4 分，2 条 3 分，1 条 2 分)

案例相关药品分析：(可作为加分内容)

金尔力为鼻喷雾剂，而非皮肤外用药品，主要用于骨质疏松。其装置使用的正确与否，直接关系到患者治疗效果。

6、患者因发生过敏反应，医生处方盐酸苯海拉明注射液 20mg，入壶。护士给患者用药时，

将盐酸苯海拉明给予静脉入壶，患者给药后出现抽搐。

问题：请分析该案例属于哪级用药差错事件？分析发生错误的原因？对于此类事件应如何防范？

参考答案：

用药差错级别：F级，错误对患者的伤害可导致住院或延长住院时间。（3分）

错误原因分析：（1）医生医嘱中给药方法错误是这例用药差错事故的初始原因。

（2）药师审方和调配时没有发现给药方法错误。

（3）护士不熟悉该药的给药方法，遵错医嘱给药。

（错误原因分析3条均答出为3分，2条2分，1条1分）

防范措施：1、加强医师、药师、护师的专业知识培训，提升业务能力，避免由于知识的欠缺而造成医嘱下达、审核、执行的盲点。

2、借助信息技术，在HIS系统中对本类药物的使用方法进行设置限制，在出现超常规用法时给予提示。

（防范措施：2条均答出为4分，1条2分）

案例相关药品分析：（可作为加分内容）

盐酸苯海拉明注射液的用法用量为：深部肌肉注射，一次20mg（1支），一日1~2次。

7、患者因皮疹就诊，医生处方10%葡萄糖10ml加5%氯化钙5ml，缓慢静脉注射。患者取药时，药师误将10%氯化钾注射液10ml当做5%氯化钙10ml发出。输液室在进行治疗时，未能核查出错误，将氯化钾当做氯化钙吸取了5ml，加入到10%葡萄糖10ml中，予以静脉缓慢注入。静脉给药后，患者即出现面色苍白，口周发灰，双瞳孔散大，对光反射消失，呼吸心跳停止。医护人员立即进行抢救，后患者因高血钾致呼吸心跳骤停死亡。

问题：请分析该案例属于哪级用药差错事件？分析发生错误的原因？对于此类事件应如何防范？

参考答案：

用药差错级别：I级，错误导致患者死亡。（3分）

错误原因分析：（1）药师未能认真按照“四查十对”完成调剂和发药工作。

（2）护师在核对药品环境未能按照标准操作规程进行核对并发现错误。

（错误原因分析3条均答出为3分，1条2分）

防范措施：1、加强对全体医务人员对氯化钾注射液浓度限制的培训。

2、强调医生、药师和护士须严格遵守标准操作规程。

3、保存浓氯化钾时，应单独放置并粘贴标识警示。

4、将浓氯化钾作为一种受控药品，对医生的医嘱、药品的储存和使用进行限制，有条件的医院可通过电子信息系统进行限制。

（防范措施：4条均答出为4分，3条3分，2条2分，1条1分）

案例相关药品分析：（可作为加分内容）

一般情况，每 1000ml 最多溶解 3.4g 氯化钾。不得直接静脉注射，未经稀释不得进行静脉注射。高浓度的氯化钾注射液直接静脉注射，不仅引起局部剧痛，而且可使血浆中钾离子浓度在短时间内显著上升，而抑制心肌，甚至可导致心脏骤停，造成生命危险。

8、患儿，2 月 20 天，为行心脏超声检查，医生处方 10%水合氯醛，3ml，口服。窗口药师误将处方备注的体重 7.5kg 看成 7.5ml，致使应分装 3ml 的水合氯醛合剂给成了 7.5ml。患儿家长于门诊药房取药后至用药咨询中心，向咨询药师询问药品使用方法时，由咨询药师发现错误药物。

问题：请分析该案例属于哪级用药差错事件？分析发生错误的原因？对于此类事件应如何防范？

参考答案：

用药差错级别：B 级，发生错误但未发给患者，或已发给患者但患者未使用。（3 分）

错误原因分析：（1）窗口药师未严格执行“四查十对”制度；

（2）药师对水合氯醛的用法用量的知识欠缺。

（错误原因分析 2 条均答出为 3 分，1 条 2 分）

防范措施：1、严格执行“四查十对”制度；

2、加强药师培训，总结高危药品用法用量、注意事项等相关知识进行学习。

3、加强药品管理，将水合氯醛发放到临床科室，由医护人员监督患者使用；或者采用喂药器或其他合适的包装容器进行分装，以保证剂量的准确性。

（防范措施：3 条 4 分，2 条 3 分，1 条 2 分）

案例相关药品分析：（可作为加分内容）

水合氯醛合剂的用法用量为口服：镇静、催眠 0.5ml/kg·次，抗惊厥 0.4~0.6ml/kg·次。患儿年龄 2 月 20 天，体重 7.5kg，应用剂量为 3ml。处方剂量无差错。

水合氯醛合剂为高危药品，用药过量可能引起持续的精神错乱、吞咽困难、严重嗜睡、体温低、顽固性恶心、呕吐、胃痛、癫痫发作、呼吸短促或困难、心率过缓、心律不齐、严重乏力，并可能有肝、肾功能损害，恢复时产生短暂的黄疸或(和)蛋白尿。

水合氯醛用药过量可产生持续的精神错乱、癫痫发作、严重嗜睡、心率过慢、心律失常、严重乏力、体温低、吞咽困难、顽固性恶心、呕吐、胃痛、呼吸短促或困难，并可能有肝、肾功能损害等。

9、患者，男，6 岁 9 个月，血友病 A 中间型。医生处方开具氨甲苯酸注射液 0.1g:10ml×10 支，外用 100mg，必要时。药师在审方查对用法用量时，认定该处方为错误处方，与门诊医生协调后，发现为医生误操作，误选了“外用”，医生将处方中的用法更改为静脉注射。

问题：请分析该案例属于哪级用药差错事件？分析发生错误的原因？对于此类事件应如何防范？

参考答案：

用药差错级别：B级，发生错误但未发给患者，或已发给患者但患者未使用。（3分）

错误原因分析：医生处方错误，误操作，打印处方后未再次核对。

（错误原因分析 3分）

防范措施：1、加强医师培训。

2、加强信息系统的维护，设置 HIS 系统对于超说明书用药进行有效拦截、提示。

（防范措施： 2条 4分，1条 2分）

案例相关药品分析：（可作为加分内容）

说明书明确指出：药品的用法用量为静脉注射或滴注一次 0.1~0.3g，一日不超过 0.6g。并无外用的用法用量标示。

10、患者因湿疹就诊，医生处方高锰酸钾外用片，发药药师在发药时已告知患者此为外用药物，但患者未记住，误服了 1 片高锰酸钾外用片，随后出现胃部灼烧感，伴有恶心，吐紫红色唾液，被家人发现，立即送医接受治疗，检查发现食管及胃部严重腐蚀性灼伤，收入院治疗。

问题：请分析该案例属于哪级用药差错事件？分析发生错误的原因？对于此类事件应如何防范？

参考答案：

用药差错级别：F级，错误对患者的伤害可导致住院或延长住院时间。（3分）

错误原因分析：患者的用法方法错误

防范措施：1、重视患者的用药教育，尤其是第一次使用该药品的患者，尽量采用通俗易懂的语言告知患者具体用法，同时强调如果错误使用可能带来的严重损害，以及药品储存时应与其他口服药物分开放置。

2、设计高锰酸钾用法专用醒目贴纸，提示药物为外用药，在发药时贴在药品显著位置。

（防范措施：2条 4分，1条 2分）

案例相关药品分析：（可作为加分内容）

高锰酸钾为强氧化剂，对各种细菌、真菌等致病微生物有杀灭作用。高锰酸钾外用片为皮肤科非处方药，主要用于急性皮炎或急性湿疹的湿敷，清洗溃疡或脓疮，以及痔疮坐浴。其用法为临用前配制成 1:5000（取一片加水 500 毫升）用于湿敷、清洗或坐浴。如果高浓度反复多次使用可引起腐蚀性灼伤。

药品信息

「问题疫苗」名单公布 这 12 种问题疫苗你不可不知

山东爆发了「问题疫苗」事件让不少家长人心惶惶，上亿元的疫苗未冷藏流入 24 个省份。今日，山东省食品药品监督管理局公布了涉案的疫苗名单，包括疫苗 12 种、免疫球蛋白 2 种、治疗性生物制品 1 种。

疫苗还能不能打？

而新闻爆出后，相信大家最大的疑问就是疫苗打还是不打？首先，根据山东省食品药品监督管理局发布的公告，此次涉事疫苗均为第二类疫苗。即由公民自费并且自愿受种的疫苗，而非儿童必须接种的疫苗，所以对于儿童的正常接种该打还是要打。

其次，应该根据患者个人情况综合评估。譬如对于被动物咬伤的患者若可能危及生命，还是应该给予人用狂犬病疫苗及狂犬病人免疫球蛋白。而一些仅对疾病防患于未然的疫苗，譬如腮腺炎减毒活疫苗、B 型流感嗜血杆菌结合疫苗等等，可暂时先不急于注射。

最后，疫苗作为病毒灭活、减毒株，由细胞培育而出。此次爆出的问题疫苗有些是针对某种特定细胞培育出的疫苗，如果必须要打，也可以考虑选择其他细胞培育的疫苗作为替代。

下面就来看看哪些疫苗有问题，又有没有替代品吧！

12 种疫苗

冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）

本疫苗后可刺激机体产生抗狂犬病病毒免疫力，用于预防狂犬病。

适应证：凡被狂犬或其他疯动物咬伤、抓伤时，不分年龄、性别应在处理局部伤口后，及时按暴露后免疫程序注射本疫苗。凡有接触狂犬病病毒危险的人员按暴露前免疫程序注射本疫苗。

替代疫苗：人用狂犬病疫苗（地鼠肾细胞）

脊髓灰质炎灭活疫苗

接种本品可以诱导机体产生主动免疫，预防由脊髓灰质炎 1 型、2 型和 3 型病毒导致的脊髓灰质炎。

适应证：用于主要用于 2 月龄以上（含 2 月龄）的婴幼儿、儿童和成人。推荐常规免疫接种程序：2、3、4 月龄进行基础免疫，每次 0.5 mL。18 月龄加强免疫（即第 1 次加强），每次 0.5 mL。

B 型流感嗜血杆菌结合疫苗

适应证：适用于 2 个月以上的儿童，预防 B 型流感嗜血杆菌引起的感染性疾病（脑膜炎、肺炎、败血症、蜂窝组织炎、关节炎、会厌炎等）。需要注意的是，本疫苗既不能预防其它类型流感嗜血杆菌引起的感染。

乙型脑炎减毒活疫苗

适应证：用于预防流行性乙型脑炎。8 月龄儿童首次注射 0.5 mL；分别于 2 岁和 7 岁再各注射 0.5 mL，以后不再免疫。

替代疫苗：乙型脑炎灭活疫苗（Vero 细胞）

腮腺炎减毒活疫苗

接种本疫苗后，可刺激机体产生抗腮腺炎病毒的免疫力。用于预防流行性腮腺炎。

适应证：8 月龄以上的腮腺炎易感者，于 2~8 ℃ 避光保存和运输。

冻干乙型脑炎灭活疫苗（Vero 细胞）

接种本疫苗后，可刺激机体产生抗乙型脑炎病毒的免疫力。

适应证：6 月龄~10 周岁儿童和由非疫区进入疫区的儿童和成人，用于预防乙型脑炎。

替代疫苗：乙型脑炎纯化疫苗（地鼠肾细胞）

重组乙型肝炎疫苗（CHO 细胞、汉逊酵母）

适应证：适用于乙型肝炎易感者，尤其是下列人员：

1. 新生儿，特别是母亲为 HBsAg、HBeAg 阳性者。
2. 从事医疗工作的医护人员及接触血液的实验人员。

基础免疫程序为 3 针，分别在 0、1、6 月接种，新生儿第 1 针在出生 24 小时内注射。

A 群 C 群脑膜炎球菌结合疫苗

本疫苗主要使机体产生体液免疫应答。

适应证：3 月龄~6 岁儿童。预防 A 群和 C 群脑膜炎球菌引起的感染性疾病，如脑脊髓膜炎等。

ACYW135 群脑膜炎球菌多糖疫苗

适应证：用于预防 A、C、Y 及 W135 群奈瑟氏脑膜炎球菌引起的流行性脑脊髓膜炎。国内仅推荐 2 周岁以上的儿童和成人的高危人群使用：旅游或居住在高危地区；从事相关实验室或疫苗生产工作；根据流行病学调查有 Y 及 W135 群脑膜炎奈瑟氏菌暴发地区的高危人群。

水痘减毒活疫苗

本疫苗免疫接种后，可刺激机体产生抗水痘一带状疱疹病毒的免疫力，用于预防水痘。

适应证：年龄 12 个月龄以上的水痘易感者，全年均宜接种。

口服轮状病毒活疫苗

本品免疫接种后，可刺激机体产生对 A 群轮状病毒的免疫力。

适应证：主要用于 2 个月至 3 岁婴幼儿，预防 A 群轮状病毒引起的腹泻。

甲型肝炎灭活疫苗（人二倍体细胞）

适应证：接种本疫苗可刺激机体产生抗甲型肝炎病毒的免疫力，适用于 1 岁以上甲型肝炎易感者，用于预防甲型肝炎。

替代疫苗：甲型肝炎灭活疫苗（Vero 细胞）

2 种免疫球蛋白

狂犬病人免疫球蛋白

为高效价的狂犬病抗体，能特异地中和狂犬病病毒，起到被动免疫的作用。

适应证：主要用于被狂犬或其他疯动物咬伤、抓伤患者的被动免疫。所有怀疑有狂犬病暴露的患者，应联合使用狂犬病疫苗和狂犬病人免疫球蛋白。如果病人接种过狂犬病疫苗，并且具有足够的抗狂犬病抗体滴度，可再次接种疫苗而不使用本品。

乙型肝炎人免疫球蛋白

为高效价的乙型肝炎表面抗体，能与相应抗原专一结合起到被动免疫的作用。

主要用于乙型肝炎预防。适用于：

1. 乙型肝炎表面抗原（HbsAg）阳性的母亲及所生的婴儿。
2. 意外感染的人群。
3. 与乙型肝炎患者和乙型肝炎病毒携带者密切接触者。

1 种治疗用药

细菌溶解物

本药物为细菌抗原悬浮液含抗原提取物：肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯氏菌等多种细菌的抗原单位。

适应证：主要用于上呼吸道细菌感染：鼻炎、鼻咽炎、鼻窦炎、扁桃体炎、支气管炎等的预防和治疗。舌下滴服，并使药液在口中保持一段时间以便和唾液充分混合，使粘膜充分吸收药物。

不良反应

2016 年第二季度不良反应总结

2016 年第一季度药剂科共收到上报合格的不良反应报告 18 例。

本季度发生不良反应都是注射剂，按照药品品种来分，药物不良反应主要集中于以下几类：

一、抗菌药类 15 例

药品名称	例数	ADR 表现
左克（左氧氟沙星）	6	注射部位皮疹；疼痛；瘙痒；红斑；恶心、头晕；
安可欣（头孢呋辛钠）	3	过敏反应；皮疹；心慌、恶心
毕立枢（头孢美唑钠 0.5g）	1	皮疹
注射用头孢他啶	1	皮疹
其仙（乳糖酸阿奇霉素）	1	注射部位静脉炎
拜复乐+沐舒坦	1	皮疹
悉能（依替米星）	1	瘙痒
悉能+曼奇	1	过敏反应

二、其他类 3 例

药品名称	例数	ADR 表现
注射用血塞通（冻干）	1	鼻出血、牙龈出血
舒血宁注射液	1	头胀、头晕加重、恶心
克林澳	1	寒战

本季度上报的 18 例不良反应中多是一般常见的不良反应，其中抗菌药左克注射液的不良反应最多，不良反应表现多是皮疹，皮肤瘙痒、注射部位红斑、疼痛、红肿。提醒临床医生和护士，在患者用药时注意减慢输注速度，减少药物不良反应的发生。

我院已逐渐形成良好的不良反应上报氛围，各科主任和临床医师也较为重视，但现在住院病区上报报表较少，希望能引起重视，给与支持。

药剂科临床药学室

2016 年 07 月 05 日

科室文化

药剂科举办 2016 年第一期社区药师培训

5月4日上午,20位社区药师来到海淀医院药剂科,参加2016年海淀区卫生系统社区药师培训班。授课的老师除药剂科9位药师外,还有特邀专家—北京大学第三医院药剂科副主任赵荣生。这是海淀医院担任社区药师培训基地以来举办的第六次培训班。

培训内容与课程设置以提高药学服务水平为主,包括:理论培训、处方点评、调剂与审核发药、药品管理、文献阅读、不良反应上报、患者用药教育等。通过学习与交流,使学员们在短时间内对药事管理及药品知识有了进一步的提高。

随着医院与北医三院的深度融合,我们坚信:有领导的关怀、北医三院的全方位的支持,特别是北三药剂科的鼎力相助,社区药师培训基地会越办越好。

文:于琪



北医三院专家来我院药剂科做专题讲座

为提升药学服务质量，建立学习型药师队伍，5月18日，药剂科特邀北京大学第三医院副主任药师张昭来我院做题为《如何撰写科研论文》的专题讲座，药剂科20余人参与并聆听了讲座。

张昭副教授长期从事北医三院临床药学的医、教、研和管理工 作，在科研论文的撰写及教研方面均有巨大的成就。张昭副教授表示：药学的发展要跟随医改的脚步，药学人员要通过科研体现价值。讲座围绕“为什么要写论文、论文写什么、写文章时遇到的困难”这三个方面做了深入浅出的讲解。她结合实例，针对药师撰写论文现状及文章结构、内容等做出了分析，并鼓励大家多写论文。她特别指出：文章的内容虽然是核心，但是细节同样起着至关重要的作用。

通过本次学习，大家掌握了科研论文写作的基本内容，为提升药学服务奠定了基础。随着与三院的深度融合，期盼着更多的专家来我院指导。

文：于琪 摄：于琪



中国健康促进基金会“北京市海淀区精准医学 一个体化药学中心”在我院挂牌成立

2016年6月1日上午，中国健康促进基金会“北京市海淀区精准医学一个体化药学中心”在我院正式揭牌成立。该中心依托于我院以药物基因检测为基础的个体化药学实验室，不仅填补了个体化用药领域的空白，更将对我院药学事业的进一步发展和个体化药物治疗的深入研究具有极大的推动作用。揭牌仪式由医务科陈新平主任主持，中国健康促进基金会个体化医学委员会秘书长、临床药物基因组学中心主任、安全用药专家委员会主任委员王鹤尧教授出席仪式并宣读授牌文件，张福春院长出席会议并致辞。全院各临床科室医生及来自各二、三级医院的药剂科主任到会参加揭牌仪式。

个体化药物治疗是精准医学的重要组成部分，是基于患者不同遗传背景，制定个体化药物治疗方案，从而达到提高药物疗效、减少药物不良反应、降低治疗费用的目的。目前，在院领导及相关职能科室的支持下，药剂科逐步从常规开展该项目走到了个体化药物治疗的前端。精准医学一个体化药学中心的成立，是药学前辈和领导对我院工作的认可、鼓励，药剂科也将以此为契机，继续扎实推进个体化药物治疗在我院的开展，为临床安全、合理用药保驾护航。

药剂科 和晶

