



北京市海淀医院
(北京大学第三医院海淀院区)
Drug Information of Peking Haidian Hospital

药 讯



2019年 第4期

主办单位 北京市海淀医院药事管理与药物治疗学委员会
北京市海淀医院药剂科

目 录

药学文摘.....	- 1 -
活血化瘀类中成药与口服抗栓药相互作用的研究进展.....	- 1 -
欧盟超说明书用药驱动因素分析及对我国的启示.....	- 9 -
不良反应.....	- 18 -
2019 年第二季度不良反应总结	- 18 -
2019 年第二季度不良反应合格报表总结	- 20 -
药物警戒.....	- 22 -
美国黑框警告某些治疗失眠类药物的复杂睡眠行为造成严重伤害的风险.....	- 22 -
欧盟建议撤回奥拉单抗的上市许可.....	- 24 -
欧盟建议限制多发性硬化治疗药物阿仑单抗使用.....	- 25 -
英国警示艾维雷韦/克比司特因治疗失败和母婴传播 HIV 的风险避免在孕期使用.....	- 27 -
英国警告免疫功能抑制和 60 岁以上患者接种黄热病疫苗可能导致死亡的风险.....	- 28 -
英国警示贝利木单抗严重精神不良事件发生增加的风险.....	- 30 -
药事管理.....	- 31 -
国家药监局关于宣传贯彻《中华人民共和国疫苗管理法》的通知.....	- 31 -
学习园地.....	- 35 -
看图学习口服抗凝药.....	- 35 -
科室文化.....	- 36 -
休闲益智.....	- 39 -
药名填字游戏.....	- 39 -
杂志征文.....	- 43 -

药学文摘

活血化瘀类中成药与口服抗栓药相互作用的研究进展

钱凤丹, 倪铭等

——摘自《中国药房》2019 年第 14 期

摘要 目的: 为临床合理使用活血化瘀类中成药与口服抗栓药提供参考。方法: 以“活血化瘀类中成药”“口服抗栓药”“抗血小板药”“抗凝药”“Blood-activating and stasis-dissolving Chinese patent medicine”“Oral antiplatelet agents”“Anticoagulant drugs”“Antithrombotic drugs”为关键词, 在中国知网、万方、PubMed 等数据库中组合检索 2001 年 7 月—2018 年 6 月发表的相关文献, 从活血化瘀类中成药的成分、作用机制, 在联合使用口服抗栓药物时对后者药动学、药效学参数的影响等方面进行归纳和总结。结果与结论: 共检索到相关文献 3 352 篇, 其中有效文献 50 篇。活血化瘀类中成药对口服抗栓药物在药动学和药效学参数上有显著影响, 联合使用对于患者的临床疗效有改善, 其中活血化瘀类中成药联合抗血小板药治疗时不增加出血风险; 而联合抗凝药物治疗时, 出血风险增加, 临床应密切关注用药安全。

关键词 活血化瘀类中成药; 抗血小板药; 抗凝药; 口服抗栓药; 药物相互作用

中医理论认为, 血栓形成是由于血脉不通、血凝而不流所导致的血瘀证, 所以中医的主要治疗方法为活血化瘀。活血化瘀类中成药是一类能通利血脉、促进血行、消散瘀血的药物, 适用于血液运行不畅、血脉阻滞引起的各种疾病。目前国内活血化瘀类中成药品种甚多, 例如复方丹参滴丸、血塞通胶囊/分散片/注射液、银杏叶片/胶囊等。西医中口服抗栓药物主要包括抗血小板药和抗凝药两大类, 用于预防和治疗心脑血管及周围血管疾病, 如阿司匹林、氯吡格雷等。近年来, 越来越多的患者同时伴发多种心脑血管疾病, 因此临床治疗心脑血管疾病时常联用活血化瘀类中成药和口服抗栓药。不同的活血化瘀类中成药与抗栓药物联用可能会产生一定的相互作用, 其疗效和安全性值得探究, 但现有的研究多集中于这两类药物联合应用对患者临床症状和预后的改善, 而对于药物间相互作用的机制包括药动学和药效学的研究则相对缺乏。为此, 本研究以“活血化瘀类中成药”“口服抗栓药”“抗血小板药”“抗凝药”

“Blood-activating and stasis-dissolving Chinese patent medicine”“Oral antiplatelet agents”“Anticoagulant drugs” “Antithrombotic drugs”为关键词，在中国知网、万方、PubMed 等数据库中组合检索 2001 年 7 月 - 2018 年 6 月发表的相关文献。结果，共检索到相关文献 3 352 篇，其中有效文献 50 篇。现对活血化瘀类中成药在联合使用口服抗栓药时对后者药动学、药效学参数等影响的相关研究进行归纳和总结，以期临床合理用药提供参考。

1 活血化瘀类中成药对抗血小板药物的影响

目前，临床常用的抗血小板药物包括阿司匹林、氯吡格雷、双嘧达莫、替格瑞洛等。其中，阿司匹林为环氧化酶 (COX) 抑制剂，小剂量时可选择性地、不可逆地抑制血管内 COX-1 的活性，从而抑制血小板聚集。氯吡格雷是血小板二磷酸腺苷 (ADP) 受体拮抗剂，是一种前体药物，须经肝细胞色素 P₄₅₀ 酶 (CYP) 代谢后转化为有活性的巯基代谢物，后者可选择性地、不可逆地抑制 ADP 与血小板受体 P2Y₁₂ 的结合，从而抑制血小板活性。双嘧达莫为磷酸二酯酶抑制剂，可通过减少环磷酸腺苷 (cAMP) 分解，抑制血小板生成血栓素 A₂ (TXA₂)，并增加前列环素 I (2 PGI₂) 的合成与活性来减少血小板聚集[4]。替格瑞洛是一种新型的环戊基三唑嘧啶类抗血小板药物，为非前体药物，能够可逆地与 ADPP2Y₁₂ 受体结合发挥抗血小板作用。

1.1 活血化瘀类中成药对阿司匹林的影响

1.1.1 复方丹参滴丸对阿司匹林的影响

复方丹参滴丸是临床较常见的一种纯中药滴丸制剂，由丹参、三七和冰片等药材组成，原儿茶醛、丹酚酸 B 是其主要的有效成分，具有活血化瘀、行气止痛的功效。

有临床研究证实，复方丹参滴丸具有抗血小板聚集、抗自由基以及稳定血管内皮等作用，可提高体内 cAMP 含量，抑制由 ADP 诱导的血小板聚集，降低血液黏度，改善微循环。魏爱生等的研究表明，复方丹参滴丸联合阿司匹林较单用阿司匹林可显著改善早期糖尿病患者的下肢动脉硬化症状，减少炎症因子的表达和血管内膜增生，从而防止血管狭窄，改善下肢动脉供血 (联合用药组患者胫后动脉及足背动脉血管内径的改善程度均显著优于单用阿司匹林组， $P < 0.05$)。郭红英的研究表明，复方丹参滴丸联合阿司匹林较单用阿司匹林可显著降低糖尿病患者的血小板聚集率 ($P < 0.05$)，这可能是受到了 ADP 与花生四烯酸 (AA) 诱导

的影响；而方超等[11]的研究则表明，对于糖耐量异常的 2 型糖尿病患者，复方丹参滴丸联用阿司匹林较单用阿司匹林能显著延长凝血酶原时间 (PT) 和活化部分凝血活酶时间 (APTT) ($P < 0.05$)。由此可见，相较于单用阿司匹林，复方丹参滴丸联合阿司匹林可协同降低糖尿病等患者的血小板聚集率，减少血管内膜增生，对改善血管狭窄有明显效果。

1.1.2 血塞通对阿司匹林的影响

血塞通由三七的干燥根经提取、精制而成，主要成分是三七总皂苷，包括三七皂苷 R1、人参皂苷 Rg (1 GRg1) 等。传统中医学认为，三七总皂苷具有活血化瘀、通脉活络的作用；而现代药理学证实，三七总皂苷可抑制血小板聚集，降低血液黏度。有基础研究证实，当三七总皂苷和阿司匹林一起使用时，大鼠血液中水杨酸浓度较单独使用阿司匹林显著增加 ($P < 0.05$)。Dai G 等的研究表明，相较于单独使用血塞通，联合使用血塞通和阿司匹林可显著降低或缩短血瘀模型大鼠体内三七皂苷 R1 的药-时曲线下面积 ($AUC_{0-\infty}$)、半衰期 ($t_{1/2 \beta}$)、表观分布容积 (V/F) 和峰浓度 (C_{max})，提高达峰时间 (t_{max}) 和表观清除率 (CL/F) ($P < 0.05$)，三七皂苷 R1 的吸收、分布、代谢和排泄均明显改变，提示血塞通和阿司匹林间存在显著的药物间相互作用。

张天宝采用血塞通联合阿司匹林用于治疗急性缺血性脑血管病患者，结果显示，治疗后患者的总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 等指标均较治疗前和对照组 (单独服用阿司匹林组) 显著降低 ($P < 0.05$)；对于合并高血压的患者联合使用血塞通和阿司匹林治疗后，可明显提高其血压控制率，且血液黏度、纤维蛋白原等各项血液流变学指标均有明显改善；此外，还可有效缓解患者神经系统症状，显著提高其自理能力 (神经功能缺损评分较治疗前显著降低， $P < 0.01$)。

平启年等的研究表明，在缺血性卒中的二级预防中，对于有阿司匹林抵抗的患者，联合血塞通和阿司匹林治疗的疗效优于单用阿司匹林，可使血小板聚集率显著下降 (治疗组下降 37.50%，对照组下降 14.57%， $P < 0.01$)，血液黏度降低，而血小板计数、出/凝血时间等血常规指标均无明显变化。因此，联合使用血塞通及阿司匹林可使缺血性脑卒中患者的小血小板聚集率明显下降，而出血等不良反应发生率并未增加，不影响临床用药的安全性。

由此可见，血塞通联合阿司匹林可改变三七皂苷 R1 的药动学参数水平，改善急性缺血

性脑血管病患者的血脂和血液流变学指标,降低缺血性卒中患者的血小板聚集率,且安全性较好。

1.1.3 银杏叶片对阿司匹林的影响

银杏叶含有多种生物活性物质,主要有效成分为银杏黄酮苷、银杏内酯和白果内酯;其药理作用广泛,主要包括抑制细胞膜脂质过氧化、清除氧自由基、抗血栓形成、扩张血管,从而起到预防脑细胞和血管内皮细胞受损、改善微循环的作用。

马向前等[19]以血脂代谢异常的老年患者为对象,联合使用银杏叶制剂和阿司匹林后,其 TC、LDL-C、脂蛋白 a (LPa) 水平显著低于单独使用阿司匹林的患者 ($P < 0.05$),其机制可能是通过改善患者血液“黏、浓、聚、凝”的状态,间接地促进纤溶亢进、抗凝作用而达到抗动脉粥样硬化的效果,从而降低了心脑血管疾病危险因素的影响;另外,两药联合使用还能显著改善高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和 LDL-C 的比值,使动脉硬化指数降低,防止脂质在动脉壁和红细胞膜沉积,防止动脉硬化性疾病的发生和发展。

冯燕等的研究表明,急性脑梗死患者在常规服用阿司匹林的基础上加用银杏叶片治疗后,血小板聚集率显著低于阿司匹林单药治疗的患者,神经功能缺损也有显著改善,且发生阿司匹林抵抗的患者比单用阿司匹林的少 ($P < 0.05$),提示银杏叶片可以抑制急性脑梗死患者血小板的聚集,减少阿司匹林抵抗的发生。

而在发生脑卒中后的二级预防中,阿司匹林抵抗患者服用银杏叶片联合阿司匹林治疗后,其 AA 水平和 ADP 诱导的血小板聚集率均较单用阿司匹林组显著下降 ($P < 0.05$),表明银杏叶片对于阿司匹林抵抗的患者具有补充治疗作用;同时,两药联用并未引起血尿便常规、出/凝血时间、血常规及血压异常等,说明银杏叶片联合阿司匹林用于有阿司匹林抵抗的脑卒中后预防有效且安全。王位等的研究表明,对于多发性颅内动脉狭窄脑梗死患者,银杏叶片联合阿司匹林治疗效果明显优于单用阿司匹林,能更好地改善其临床症状,降低脑梗死复发风险。

由此可见,联合使用银杏叶和阿司匹林可以改善血液流变学指标,明显降低血小板聚集率,减少阿司匹林抵抗,且并未增加出血等不良反应的发生,对于心脑血管疾病的防治获益

明显。

1.2 活血化瘀类中成药对氯吡格雷的影响

1.2.1 复方丹参滴丸对氯吡格雷的影响

临床上氯吡格雷和复方丹参滴丸两种药物联用比较常见，复方丹参滴丸含有人参皂苷 Rg1 等皂苷类成分。有研究表明，合用氯吡格雷后，人参皂苷 Rg1 在体内驻留时间及血药浓度均显著延长或增加， $C_{\max}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 显著增大 ($P < 0.05$)，一定程度上增强了氯吡格雷在大鼠体内抗血小板聚集的活性及作用，提示两药联用具有协同作用。但有研究表明，上述两药联用的抗栓效果虽显著强于单用复方丹参滴丸，但与单用氯吡格雷相比差异并无统计学意义。

此外，由于复方丹参滴丸联合氯吡格雷治疗后 APTT、凝血酶时间 (TT) 显著长于单用氯吡格雷，应密切关注两药联用后出血风险的增加。

1.2.2 血塞通对氯吡格雷的影响

血塞通具有活血祛瘀、通脉活络的功效，在联合使用氯吡格雷时，能使血塞通中的活性成分人参皂苷 Rb1 的血浆蛋白结合率明显下降，使得机体内药物代谢特征发生改变。徐晓俊等给予急性脑梗死患者血塞通和氯吡格雷联合治疗后，患者的全血黏度和纤维蛋白原含量均显著降低，PT 显著延长，总有效率显著高于氯吡格雷单药治疗 ($P < 0.05$)。吴文利等的研究表明，对于不稳定型心绞痛患者，给予血塞通注射液和氯吡格雷联合治疗后，临床疗效和心电图改善的总有效率均显著高于氯吡格雷单药治疗组；且 C 反应蛋白 (CRP) 水平、全血黏度、血浆高切黏度等指标均较治疗前明显下降 ($P < 0.05$)，表明血塞通注射液联合氯吡格雷治疗在改善心绞痛和血液流变学指标方面有协同作用。由此可见，联合使用血塞通和氯吡格雷可改善患者血液流变学指标，其对急性心脑血管疾病的临床疗效显著高于氯吡格雷单药治疗。

1.2.3 银杏叶片/胶囊对氯吡格雷的影响

银杏叶中含有多种黄酮类化合物，如槲皮素、山柰酚、异鼠李素等均具有抑制 P-糖蛋白的功能，也可通过与外排转运体和代谢酶的相互作用来影响其他药物的代谢行为。许永福等的研究表明，长期服用银杏叶片能显著增加氯吡格雷在大鼠体内的吸收总量，提高生物利

用度，但不能增加其吸收速率。徐朝辉的研究表明，给予缺血性脑卒中患者银杏叶胶囊和氯吡格雷联合治疗后，其总有效率显著提高，神经功能缺损评分显著降低，提示银杏叶胶囊联合氯吡格雷可提高后者的生物利用度和临床疗效。

1.3 活血化瘀类中成药对西洛他唑的影响

1.3.1 复方丹参滴丸对西洛他唑的影响

西洛他唑是常用抗血小板药物之一，具有抗血小板聚集的作用，常用于治疗周围血管血栓性疾病。有研究表明，联合使用复方丹参滴丸和西洛他唑（50 mg，bid）在治疗冠心病伴难治性高黏血症较单独使用西洛他唑（100 mg，bid）更为安全、有效，其血小板聚集率、纤维蛋白原、红细胞压积及全血黏度指标均显著降低，且联合用药组下降更明显（ $P < 0.05$ ），同时由于联合用药组减少了西洛他唑的单次给药剂量，可减少血管扩张致头痛的发生。

1.3.2 血塞通对西洛他唑的影响

张洪雷等的研究表明，对于糖尿病周围血管病变患者，在常规饮食控制、应用降糖药的基础上，联合使用血塞通和西洛他唑者的 TG、TC、全血黏度、血浆黏度和纤维蛋白原水平均较单独使用西洛他唑者显著降低（ $P < 0.05$ ），且无严重不良反应发生。

1.3.3 银杏叶片/胶囊对西洛他唑的影响

陈彬彬的研究表明，体外试验中，银杏叶提取物与西洛他唑联用对西洛他唑的血浆蛋白结合率基本无影响；体内研究中，联用银杏叶提取物和西洛他唑较单用西洛他唑，比格犬体内西洛他唑的 $t_{1/2}$ 显著降低， C_{max} 显著增加（ $P < 0.05$ ），而 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 无显著性差异，说明西洛他唑在比格犬体内半衰期缩短，代谢速度加快，所以两者联用不会增加西洛他唑在比格犬体内的滞留时间，故不会增加出血风险。在大鼠体内的研究结果显示，银杏叶联合西洛他唑给药后，大鼠血小板最大抑制率为（ 68.84 ± 4.27 ）%，显著高于单独用西洛他唑组的（ 46.19 ± 8.56 ）%（ $P < 0.05$ ）。上述研究提示在联合用药时，银杏叶提取物对西洛他唑的药动学和药效学参数有较明显的影响，但并不增加出血的不良反应，联合用药较为安全。

1.4 活血化瘀类中成药对双嘧达莫的影响

双嘧达莫可通过多种机制抑制血小板黏附和聚集，用于治疗血栓栓塞性疾病[34]。关于

双嘧达莫与活血化瘀中成药联用的研究很少, 仅有报道在早期周围血管病变时使用复方丹参滴丸联合双嘧达莫治疗, 能显著改善患者的临床症状, 提高治疗总有效率, 同时降低并发症发生率, 提高患者生活质量。王美玲等的研究也表明, 复方丹参滴丸联合双嘧达莫治疗能明显改善患者肢体肿胀、麻木、酸软、怕冷等症状, 对于周围动脉粥样硬化有较好的疗效。

1.5 活血化瘀类中成药对替格瑞洛的影响

替格瑞洛属非前体药物, 无需经过肝脏代谢可直接起效, 可避免药效受代谢酶的影响, 该药通过与血小板外层 ADP 受体结合, 阻止血小板聚集, 同时改善患者血脂及心肌酶水平, 缓解冠心病症状, 从而提高临床疗效。有研究表明, 冠心病患者口服替格瑞洛超过 3 个月后, 其血小板抑制率降低 5%, 血小板抵抗指数有所提高。而在联合复方丹参滴丸治疗后, TC、TG、肌酸激酶及肌钙蛋白等水平均显著优于单独使用替格瑞洛组 ($P < 0.05$)。故联合替格瑞洛、复方丹参滴丸治疗冠心病, 不仅可以缓解心绞痛, 下调血脂、心肌酶水平, 还能减少心肌细胞损伤, 改善心肌功能。

2 活血化瘀类中成药对抗凝药物的影响

2.1 活血化瘀类中成药对华法林的影响

华法林是临床上最常用的口服抗凝药, 属于香豆素类, 主要用于房颤、脑血管意外、急性心肌梗死、深静脉血栓形成和肺动脉栓塞等抗凝治疗以及心脏外科人工机械瓣膜置换术后的常规抗凝治疗。由于华法林治疗窗窄, 与其他多种药物或食物都存在相互作用, 所以可能引起华法林抗凝作用增强或减弱的药物相互作用都应引起重视。

2.1.1 丹参提取物对华法林的影响

丹参是唇形科多年生草本植物丹参 (*Salvia miltiorrhiza* Bge.) 的根, 为活血化瘀药, 常用于治疗月经不调、血滞闭经、心腹疼痛、疮痈肿痛等证。国际标准化比值 (INR) 是国际上公认的抗凝效果的判定指标, 也是反映华法林药效学的主要参数。Qiu F 等的研究表明, CYP3A4 是华法林的代谢酶之一, 丹参提取物能影响健康志愿者 CYP3A4 的活性, 从而影响华法林的药动学参数, C_{max} 、 AUC_{0-144h} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 均表现出显著升高或延长的趋势。动物实验表明, 丹参能通过抑制华法林在大鼠体内的羟基化而显著增加华法林的血药浓度, 降低清除率, 延长 $t_{1/2}$ 。因此, 在联合使用复方丹参滴丸和华法林时, 应注意监测可能的出血倾向。

2.1.2 丹红注射液对华法林的影响

丹红注射液是丹参和红花经提取精制而成的灭菌水溶液，具有抗心肌缺血、抗血栓形成和促进血栓溶解的作用。冯立影等的研究表明，丹红注射液联合华法林给药后在各时间点的 PT、INR、APTT 值均较单用华法林显著升高 ($P < 0.05$)。同时，联合用药后药动学参数也有显著性改变：S-华法林的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 分别增加了 90.72%、52.17%、43.13%、12.77%；R-华法林的 c_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 分别增加了 56.89%、79.10%、77.96%、17.17%。这些结果表明，丹红注射液可抑制 S-华法林和 R-华法林的代谢，增加华法林血药浓度，使 $t_{1/2}$ 延长，因此联用使用丹红注射液可增强华法林抗凝效果。此外，该研究还发现，联合用药组的出血现象较单用组显著增加，包括大鼠出现鼻腔喷血、口腔牙龈出血和尾部米粒状出血点 ($P < 0.01$)，提示二者联合使用在提高其抗凝作用的同时，也增加了其出血风险。因此，在需要联合使用丹红注射液与华法林时，应对其进行获益与风险的评估，制订最佳的抗凝治疗方案。

2.1.3 血塞通注射液对华法林的影响

血塞通具有止血、抗血小板聚集、降低血黏度、抗炎等作用，与华法林联合治疗心血管疾病，除在消除心脏血栓方面起到协同作用外，还可较单用华法林组降低牙龈出血的风险 ($P < 0.05$)。另有研究表明，对于急性肺栓塞患者，血塞通联合华法林的治疗组较单用华法林抗凝的对照组，前者 D-二聚体水平明显下降，且 INR 平均达标时间显著缩短 ($P < 0.05$)。

2.1.4 芪参益气滴丸对华法林的影响

芪参益气滴丸由黄芪、丹参、三七、降香等提取物制成。其中，黄芪益气助血运，可减少血小板黏附率；丹参行气通络，抑制血小板，可降低血液黏滞性、加速血流；三七止血散血定痛；降香行气止痛，活血止血；诸药合用，共奏补虚、行滞、化瘀之功效。陆明奎等的研究表明，华法林联合芪参益气滴丸治疗房颤，在达到有效抗凝 (INR 为 2~3) 时，华法林的使用剂量显著减少，平均剂量由 (2.86 ± 0.62) mg/d 减少到 (2.05 ± 0.12) mg/d ($P < 0.05$)，且相应的出血事件的发生率也显著降低 ($P < 0.05$)。由此可见，联合使用芪参益气滴丸和华法林在有效抗凝的同时可一定程度上减少华法林的用量，降低出血事件发生率，提高治疗的安全性。

2.2 其他

目前临床常用的新型口服抗凝药主要包括直接凝血酶抑制剂（如达比加群酯）和 Xa 因子抑制剂（如利伐沙班、阿哌沙班等），但对于活血化瘀中成药和新型口服抗凝药联合使用的相关报道较少，有待进一步基础和临床研究来发现其相互作用。

3 结语

综上所述，活血化瘀类中成药联用抗血小板药可显著提高其疗效，而出血风险未有明显改变，而联合使用活血化瘀中成药和抗凝药（主要是华法林）时，药动学和药效学均有明显改变，在增加抗凝作用的同时，出血风险亦明显增加，需要注意联合用药的安全。目前，活血化瘀中成药和口服抗栓药相互作用（药效学、药动学）的机制，尤其是体内或体外药物相互作用研究仍较少，有待进一步探索，以期在取得最佳临床疗效的同时，避免严重不良反应的发生。

欧盟超说明书用药驱动因素分析及对我国的启示

颜建周，赵丹，张晓宇，邵蓉

——摘自《中国医院药学杂志》2019 年第 15 期

[摘要] 目的：分析欧盟超说明书用药驱动因素，以期为我国超说明书用药的监管提供有价值的科学信息。方法：通过文献研究的理论方法分析了欧盟超说明书用药现象的驱动因素，并采用案例分析法对安维汀的超说明书用药案例进行了进一步说明。结果：欧盟超说明书用药的驱动因素来自监管、医疗保健系统、医生以及患者等四个层面。结论：超说明书用药的驱动因素众多，但根本驱动因素来源于未满足的医疗需求。最终决定超说明书用药的是医生和患者，其他驱动因素均影响这一决策过程，因此应从不同层面消除不合理的超说明书用药驱动因素，同时加强对合理的超说明书用药情况的监管和指导。

[关键词] 欧盟；超说明书用药；驱动因素；监管

药品说明书是由国家食品药品监督管理部门批准用以指导用药的产品说明性文书。但在

临床实践中，经常由于各种原因出现未按照说明书使用药品的情况，称为“超说明书用药”（off-label use of drug）。根据国内治疗药物监测（therapeutic drug monitoring, TDM）学会最新定义，“超说明书用药”又称“药品说明书外用法”“药品未注册用法”，是指药品使用的适用证、剂量、疗程、途径或人群等未在药品监督管理部门批准的药品说明书记载范围内的用法。众多研究表明，超说明书用药有其存在的合理性与必然性，但是非医疗需求因素导致的超说明书用药是政府必须严格监管的内容。欧盟作为全球最大的医药市场之一，其超说明书用药情况出现和发展的历史悠久，因此对欧盟超说明书用药的驱动机制进行分析，不仅可为欧盟实现超说明书用药的合理监管提供参考，而且也可为我国乃至世界各国的超说明书用药的监管提供有价值的科学信息。

1 欧盟超说明书用药驱动因素分析

超说明书用药的驱动因素并非来自单一层面，本文将从监管、医疗保健系统、医生以及患者等四个层面，全面分析欧盟超说明书用药的驱动因素，以期为实现对超说明书用药的合理监管提供科学依据。

1.1 监管层面

1.1.1 上市许可过程在监管层面 导致欧盟超说明书用药的一个重要驱动因素就是，政府对于制药行业扩展现有药品说明书的激励措施有限。欧盟立法中提到，药品上市许可持有人（marketing authorization holder, MAH）在获得药品上市许可后的前八年中，如果注册新的适应证且对现有疗法带来显著的临床效益，则允许 1 年的额外市场保护。但这项激励措施并没有减少超说明书用药现象的出现，主要是因为增加新的适应证需要花费较长的时间和高昂的成本，如需要准备烦琐的上市许可延期档案，以及将新批准的变化引进临床实践等，这些都需要付出相当大的努力。因此，医药企业大多不愿意为注册新的适应证而投入巨额资金，特别是对于非专利产品，其市场回报可能是负面的。

其次，在欧盟成员国中，多数国家监管部门没有从法律上强制要求 MAH 将某些适应证纳入产品特性概要（summary of product characteristic, ScPC）中，即使该药品对此适应证的治疗效果有足够的科学证据。对于超说明书用药的其他方面也是如此，例如给药建议、

特定人群的使用、禁忌证和给药途径等也没有进行强制要求。因此 SmPC 中的信息可能是不全面的。瑞典监管部门曾表示，应该明确 M A H 除了必须履行由于药物警戒机制导致的常规变更申请义务外，还有哪些进行变更或更新的责任和义务。

此外，药品监管审批程序总是滞后于临床的实践和发展，因此 SmPC 中包含的信息并不能及时反映所有可用的临床 / 科学证据，因为科学文献中报道的临床试验结果和日常医疗实践中收集的有效性 / 安全性信息并不总是能立即包括在内。

1.1.2 上市后监管措施 在药品上市后的监管中，诸多因素导致了药品超说明书使用（表 1）。首先，注册产品可能因为生产中断，导致药品短缺，因此在临床治疗中需要超说明书使用其他药品。其次，尽管存在注册药品，但可能因经济因素无法在所有欧盟成员国都具有可及性，特别是对于低收入国家和药品市场小的国家，因此可能会导致超说明书用药的出现。此外，注册药品可能会退出市场或删除某些适应证，若不是由于安全原因，则该产品可能会以超说明书使用的形式继续被用于特定适应证的治疗。最后，无论是上市许可持有人还是医疗保健专业人员，都没有义务监测和报告药品超说明书使用情况下的有效性数据，因此可以说对收集超说明书用药在真实世界相关数据规定的缺乏，严重阻碍了科学证据的扩展。

表1：监管层面超说明书用药的驱动因素

分类	驱动因素
上市许可过程	对扩展适应证的激励有限； 新适应证开发时间长，成本高； 没有强制要求扩展说明书的法律权力； 市场认可滞后于临床实践和科学的证据
上市后监管措施	由于生产中断而导致的药品短缺； 未在欧盟所有成员国上市的药品； 药品的撤市或适应证的删减； 没有奖励或义务监测超说明书用药的有效性

1.2 医疗保健系统层面 在医疗保健系统层面，导致超说明书用药的原因主要有以下几点（表 2）：首先，临床治疗需求是超说明书用药的重要驱动因素。由于药品说明书修订的复杂性，药品说明书往往滞后于临床，因此药物说明书并不能反映医药发展的前沿状态，

超说明书用药在一定程度上满足了临床的实际需求。由于市场份额过小等，制药企业往往不愿意为罕见疾病单独开发新药，很多罕见病尚无有效治疗药物。当医师对此类疾病患者采用标准疗法治疗无效时，超说明书用药可能是唯一有效的治疗途径。

其次，价格和报销也是超说明书用药的重要驱动因素，主要原因在于，当说明书内药品的价格远高于超说明书使用药品的价格，甚至相对便宜的超说明书用药是给予报销的。这或许也是医生在针对某一适应证开药时，选择用仿制药而不用尚在专利保护期内的原研药的原因。价格或报销方面的因素，可能会导致部分欧盟成员国患者对某些药品负担不起。另外，有时超说明书使用的药品会给予报销，而说明书内药品反而不予报销，因此导致了超说明书用药现象的出现。

表2：医疗保健系统层面超说明书用药的驱动因素

分类	驱动因素
临床治疗需求	药品说明书滞后于临床； 特殊患者特殊情况的尝试性治疗
价格和报销	说明书内使用药品价格高昂，患者无负担能力； 说明书内使用药品不报销

1.3 医生层面 由于医疗市场的信息不对称性，医生对处方拥有绝对的权力，因此医生对于超说明书用药的判断和把控，是监管部门重点关注的内容。因此，剖析医生层面的超说明书用药的驱动因素，有利于实现对超说明书用药合理、有效的监管。首先，从临床用药的需求来讲，当在没有适当说明书内使用药品的情况下，有时除进行超说明书用药没有其他的治疗选择。因此，从医疗需求方面来看，超说明书用药增加了患者治疗的机会，有时甚至是最后的选择。

其次，从用药指南上来说，药品的按说明书使用是医疗保健专业治疗指南或医院 / 医疗机构处方的一部分。倘若缺乏医疗专业指导方针，没有对药品说明书使用给出明确的指导，则可能出现超说明书使用。例如，《英国国家处方集》（以下简称《处方集》）是英国医生在开具处方时的重要依据，《处方集》通常会列出常用的超说明书用药，如二甲双胍用于治疗多囊卵巢、丙戊酸钠用于治疗偏头痛。在无有效上市药品且有足够的临床医学证据情况下，

超说明书用法可能会被《处方集》采用。

医疗保健专业指南不需要监管部门的批准, 有时候注册药品的某种适应证尚未得到监管部门的批准, 包括两种情形, 分别为国内外均未批准或国外已批准但国内尚未批准, 但在医疗保健专业指南中却被建议作为治疗的首选, 这是因为根据医疗保健专业人员的判断, 对于个体患者而言, 其风险 / 收益是积极的 [例如, 在荷兰哌甲酯被用于治疗成人 ADHD (注意缺陷多动障碍)、在欧盟贝伐珠单抗 (安维汀) 被用于治疗 AMD (年龄相关性黄斑变性) 等。因此, 专业、规范的医疗保健用药指南对于医生合理用药来讲是必须的。

此外, 从医生本身来讲, 有时候医生们并不知道他们在开具处方时出现了超说明书用药, 因为开处方或开电子处方的过程中, 没有任何信号或提示。有时超说明书用药还来源于医生本身错误的观念, 例如会认为较低的剂量会导致较少的不良反应或与其他注册药品相比某种药物具有更好的治疗效果等。

除上述提到的驱动因素之外, 在医生层面也包括经济因素, 例如, 教学医院或二级医院的医疗委员会曾表示医生可能会因为经济原因支持超说明书用药, 这为患者提供了更经济的治疗选择。但在医生层面, 要注意避免来自医药企业经济因素的直接驱动, 这可能会导致超说明书用药毫无科学依据, 严重影响患者的用药安全。

1.4 患者层面 由于在医疗市场中, 患者处于十分被动的地位, 因此大多数情况下患者层面导致的超说明书用药归因于医疗市场的不完善。例如, 有时对于某些患者来讲, 没有其他可行的治疗选择, 超说明书用药可能是最后的治疗手段。又或者存在治疗可用的注册产品, 但对个别患者来说治疗效果不佳或导致不可接受的不良反应, 最终只能选择超说明书用药。

同时, 患者本身也存在一定的问题。有时患者根据互联网上的信息或与其他患者交换的治疗信息, 坚持自己获得的治疗药物消息有效, 甚至是无科学证据支持的超说明书用药, 这种方式是十分令人担忧的。另外, 有时在有相应适应证的注册药品上市后仍继续使用超说明书药品, 可能是因为患者已经形成了固定的用药习惯, 不愿意转变或者不了解注册的替代药品。

此外，在患者层面，经济原因也是可能导致超说明书用药的一大驱动因素，尤其是在一些低收入国家或必须自己承担部分药品费用的国家。例如在保加利亚和捷克共和国，人民的收入水平较低，但是药品价格却差不多和德国一样高。另外值得一提的驱动因素还包括药物的依从性，比如患者对于片剂的依从性要明显高于对注射剂的依从性等。见表 3。

表 3 医生和患者层面超说明书用药的驱动因素

分类	驱动因素
医生	缺乏获得上市许可的医药产品， 不能满足医疗需求； 除超说明用药没有其他治疗选择； 没有医疗保健专业指南可用； 医师无意识超说明书用药； 医生错误的用药观念； 经济原因
患者	没有其他可用的治疗选择； 注册药品可用但治疗效果不佳或导致 不可接受的副作用； 患者自我诊断或错误的治疗信息； 无可用注册药品时形成的固定用药习惯； 经济原因； 药物的依从性

从上述的分析中可以看出，导致超说明书用药的驱动因素复杂多样，监管层面、医疗保健系统层面以及医生和患者层面均有其自身的原因。但我们也可以总结出：最终决定超说明书用药的是医生和患者，影响这个决策过程的因素有很多，但是否存在可用的注册药品是其中的关键因素之一。需要注意的是，导致超说明书用药的驱动因素并不是一成不变的，可能会随着时间、价格、注册药品的出现等因素的变化而变化（图 1）。

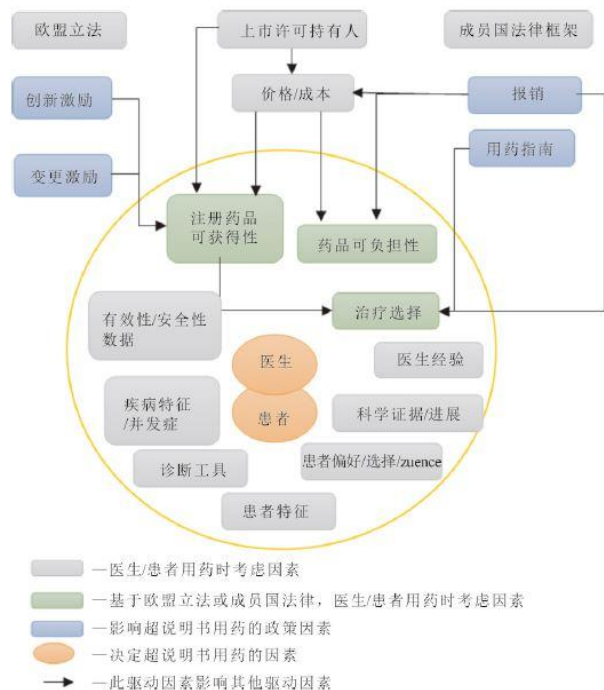


图 1 超说明书用药的驱动因素分析图

2 超说明书用药驱动因素案例分析——安维汀

2.1 案例简介 安维汀（Avastin）是一种以贝伐珠单抗作为活性物质的药物。贝伐珠单抗是一种人源化单克隆抗体，能够与人血管内皮生长因子（VEGF）选择性结合，抑制肿瘤血管的生成。安维汀于 2005 年 1 月在欧盟注册，用于转移性结肠癌和直肠癌的一线治疗。然而血管生成也发生在一些眼部疾病中，例如年龄相关性黄斑变性（age-related macular degeneration, AMD），因此贝伐珠单抗和其他血管生成抑制剂在 AMD 的治疗中也是有效的。哌加他尼（Macugen）和雷珠单抗（诺适得，Lucentis）均以血管生成抑制剂作为活性物质（分别为哌加他尼和雷珠单抗）。Macugen 于 2006 年在欧洲注册用于治疗湿性黄斑变性，诺适得于 2007 年在欧洲注册用于治疗 AMD。在 Macugen 和诺适得注册上市之前，安维汀已经被发现在黄斑变性的治疗中有效，并在 AMD 患者中以超说明书用药的方式使用。此外 WHO 委员会在制定基本药物清单时也同意将安维汀作为治疗黄斑变性的首选药物。

2.2 案例分析 在 Macugen 和诺适得在欧洲上市以前，安维汀以超说明书用药的方式被用于 AMD 的治疗，此超说明书用药现象出现的主要驱动因素是缺少相应的注册药品。但在 2006 年，当 Macugen 注册后，眼科医生发现其对一些患者的治疗效果并不好，从而导致了安维汀进一步以超说明书用药的方式继续使用。因此，安维汀超说明书用药的驱动因素发生了明显转变，从原来的没有其他治疗选择，到后来的比注册药品有更好的治疗效果。

随着诺适得的注册，价格成为安维汀超说明书使用的主要驱动因素。众所周知，诺适得的价格高于安维汀，同时诺适得是否予以报销一直是一个具有争议的话题，其研发公司罗氏曾试图就安全性问题来阻止安维汀的超说明书应用，以支持价格昂贵的诺适得的销售。但罗氏没有对诺适得和安维汀的临床疗效进行比较，后在公共研究经费支持下，证明了雷珠单抗和贝伐单抗在 AMD 的治疗中是同样安全有效的，该结果已被多个欧盟成员国所接受，并将价格相对便宜的安维汀作为治疗 AMD 的首选药物。见图 2。

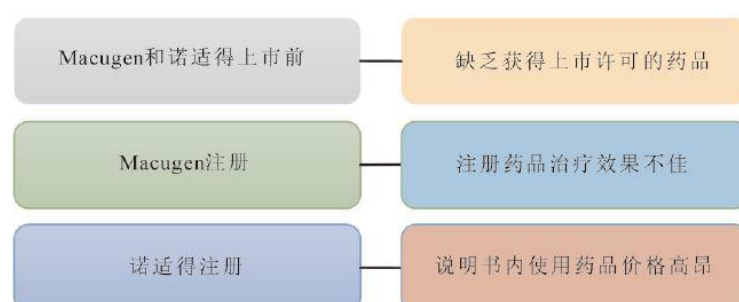


图 2 安维汀超说明书用药的驱动因素分析图

从安维汀超说明书用药的案例中可以看出，虽然安维汀一直以超说明书用药的方式用于 AMD 的治疗，但其根本驱动因素却一直在发生着变化。从最初的缺乏合适的注册药品，到比注册药品具有更好的治疗效果，再到后来的价格优势，这些均导致了安维汀的超说明书用药。

3 启示及对策建议

本文通过对欧盟超说明书用药驱动因素的分析，得出以下启示：（1）导致超说明书用药的原因众多，其中有合理的因素，如来自监管层面的缺乏合适的注册产品、药品短缺等；也有不合理的因素，如来自医生层面的错误观念或来自患者层面的自我诊断等。（2）超说明书用药的根本驱动因素应来源于未满足的医疗需求，而非经济或其他因素。（3）最终决定超说明书用药的是医生和患者，其他驱动因素均对这一决策过程产生影响，因此应从不同层面消除不合理的超说明书用药现象，同时加强对合理的超说明书用药情况的监管和指导。

超说明书用药现象普遍存在于我国临床实践中，其中部分超说明书用药属于缺乏医学循证的不合理使用，这不仅会增加患者经济负担，浪费医疗资源，严重时甚至会威胁到患者的

生命安全。但也有部分超说明书用药具有一定的安全性、有效性及经济性，属于合理用药范围。这说明超说明书用药有利有弊，需要从各个层面严加管理以引导合理用药。我国对超说明书用药的研究也有十余年的历史，但对超说明书用药管理还存在一定的问题。因此，为保障患者用药安全，我国需尽快出台相应措施，从各个角度规范超说明书用药行为。

3.1 国家监管实施差异化管理 从国家立法层面来看，我国应对超说明书用药实施差异化管理，对于合理化的超说明书用药，国家法律层面应予以保障，及时载入说明书；而对于不合理的超说明书用药，应严格规范，以引导合理用药。此外，我国应制订超说明书用药相关的指南，以指导医生专业化、合理化用药。

3.2 避免经济利益驱动的超说明书用药现象 医生是超说明书用药问题的首要主体，虽然医生可能为患者提供更经济的治疗选择而导致超说明书用药，但仍应以药物的安全有效性为前提。值得注意的是，一些企业会利用经济利益有意诱导医生超说明书用药，这可能会导致超说明书用药毫无科学依据，从而严重影响患者用药安全，对于这种来自医药企业经济因素的直接驱动现象，应严厉惩处。

3.3 医院实施日常精细化管理 医院在日常活动中应建立合理的超说明书用药管理流程，即临床科室提出超药品说明书用药需求，经药事管理与药物治疗学委员会严格审评，通过后可在临床使用，但使用时医生应告知患者可能出现的风险，必要时需签署患者知情同意书。药师对超说明书用药合理性具有监督职责，因此，我国应建立健全临床药师制度，充分发挥药师的指导监督作用，从整体上减少不合理用药现象。

3.4 加强超说明书用药的监测与效果评价 医学是实践科学，应重视对于超说明书用药后的监测与效果评价。对于超说明书用药风险较高的药品，应实时监测风险，及时发现不良反应，采取相应措施加以控制，这可在一定程度上降低用药风险。定期分析一定数量的临床病例，如果该部分病例的不良反应发生率高于治疗同领域疾病说明书内用法，应结合用药收益，慎重思考继续超说明书使用的必要性与可行性。

不良反应

2019 年第二季度不良反应总结

2019 年第二季度药剂科共收到上报合格的不良反应报告 44 例，其中药剂科 12 例；呼吸科 10 例；普外科 10 例；泌尿外科 5 例；老年内科 3 例；骨科 3 例；耳鼻喉科 1 例。

本季度发生不良反应多是由抗菌药注射剂引起，按照药品品种来分，药物不良反应主要集中于以下几种：

一、抗菌药类 31 例

药品名称	例数	ADR 表现
新泰林（注射用五水头孢唑林钠）	7	皮疹、眼部肿胀、头晕、瘙痒、恶心、视物模糊
美士灵（注射用头孢米诺）	4	胸闷、心悸、憋气、恶心、呕吐、皮疹、寒颤
拜复乐（盐酸莫西沙星氯化钠注射液）	4	皮疹、瘙痒、头晕、心悸
可乐必妥（左氧氟沙星氯化钠注射液）	3	瘙痒、注射部位疼痛、皮疹
注射用头孢西丁钠	3	胸闷、心慌、心悸、皮疹、恶心、呕吐
安灭菌（注射用阿莫西林钠克拉维酸钾）	2	头晕、胸闷、大汗、面白、恶心、皮疹
曼奇（注射用克林霉素磷酸酯）+ 悉能（硫酸依替米星注射液）	2	皮疹
左克（左氧氟沙星注射液）	1	皮疹
其仙（注射用阿奇霉素）	1	心悸、头晕、大汗
一君（注射用哌拉西林钠舒巴坦钠）	1	寒颤、发热
曼奇（注射用克林霉素磷酸酯）	1	心慌
美士灵（注射用头孢米诺）+ 奥西康（注射用奥美拉唑钠）	1	肝功能下降

冠沙（环酯红霉素片）+可乐必妥（左氧氟沙星氯化钠注射液）+毕立枢（注射用头孢美唑钠）	1	腹痛、腹泻
--	---	-------

二、其他类 13 例

药品名称	例数	ADR 表现
鹿瓜多肽注射液	3	头晕、面红、瘙痒
奥克（奥美拉唑肠溶胶囊）+丽珠得乐（枸橼酸铋钾胶囊）	1	皮疹、发热
注射用核糖核酸Ⅱ	1	皮疹、瘙痒、红肿
可定（瑞舒伐他汀钙片）	1	肝功能异常
拜阿司匹灵（阿司匹林肠溶片）	1	黑便
阿乐（阿托伐他汀钙片）	1	肌酸激酶升高、肌酐升高
格华止（盐酸二甲双胍缓释片）	1	腹泻
凯时（前列地尔注射液）	1	注射部位发红
百普力（肠内营养混悬液(SP)）	1	腹泻
达喜（铝碳酸镁片）	1	皮疹、瘙痒
六味安消胶囊	1	头晕、腹泻

本季度上报的 44 例不良反应多是一般常见的不良反应，不良反应的表现多是皮疹；头晕；瘙痒；恶心、腹泻等。其中，有 13 例是鹿瓜多肽注射液、奥克（奥美拉唑肠溶胶囊）+丽珠得乐（枸橼酸铋钾胶囊）、注射用核糖核酸Ⅱ、可定（瑞舒伐他汀钙片）、拜阿司匹灵（阿司匹林肠溶片）、阿乐（阿托伐他汀钙片）、格华止（盐酸二甲双胍片）、凯时（前列地尔注射液）、百普力（肠内营养混悬液(SP)）、达喜（铝碳酸镁片）、六味安消胶囊引起的不良反应，提醒临床使用时注意。

我院已逐渐形成良好的不良反应上报氛围，本季度上报报表数量比以往大幅提升，尤其病房上报不良反应数量增加，非抗菌药种类有所增加，希望各科主任和临床医师能继续重视，给与大力支持。

2019 年第二季度不良反应合格报表总结

2019 年第二季度不良反应合格报表总结				
门诊 29 例、病区 15 例，合计 44 例				
科室	报告人	数目	怀疑药品	不良反应名称
药剂科 12 例	闪洁琳	10	瑞舒伐他汀钙片	肝功能异常
			奥美拉唑肠溶胶囊+枸橼酸铋钾胶囊	皮疹、发热
			注射用核糖核酸Ⅱ	皮疹、瘙痒、红肿
			环酯红霉素片+左氧氟沙星氯化钠注射液+注射用头孢美唑钠	腹痛、腹泻
			阿司匹林肠溶片	黑便
			注射用头孢米诺+注射用奥美拉唑钠	肝功能下降
			左氧氟沙星氯化钠注射液	皮疹、瘙痒
			铝碳酸镁片	皮疹、瘙痒
			六味安消胶囊	头晕、腹泻
			前列地尔注射液	注射部位发红
	李文静	2	注射用哌拉西林钠舒巴坦钠	寒颤、发热
			盐酸二甲双胍缓释片	腹泻
普外科 10 例	陈振波	10	注射用头孢西丁钠	胸闷、心慌
			注射用克林霉素磷酸酯+硫酸依替米星注射液	皮疹
			注射用头孢米诺	寒颤
			注射用克林霉素磷酸酯	心慌
			注射用五水头孢唑林钠	头晕、瘙痒
			注射用头孢西丁钠	恶心、呕吐
			注射用五水头孢唑林钠	皮疹
			注射用克林霉素磷酸酯+硫酸依替米星注射液	皮疹
			注射用五水头孢唑林钠	皮疹

			注射用五水头孢唑林钠	瘙痒
呼吸科 10 例	王秀云	6	注射用阿莫西林钠克拉维酸钾	头晕、胸闷、大汗、面白
			注射用头孢米诺	胸闷、心悸、憋气
			注射用阿奇霉素	心悸、头晕、大汗
			注射用五水头孢唑林钠	视物模糊
			盐酸莫西沙星氯化钠注射液	皮疹、瘙痒
			盐酸莫西沙星氯化钠注射液	皮疹、瘙痒
	武红莉	3	注射用头孢西丁钠	心悸、皮疹、胸闷
			注射用阿莫西林钠克拉维酸钾	恶心、皮疹
			盐酸莫西沙星氯化钠注射液	皮疹、瘙痒
	马仕芹	1	盐酸莫西沙星氯化钠注射液	头晕
泌尿外科 5 例	林毅枢	3	注射用五水头孢唑林钠	皮疹、眼部肿胀
			注射用头孢米诺	皮疹
			左氧氟沙星氯化钠注射液	瘙痒、注射部位疼痛
	李保国	1	注射用头孢米诺	恶心、呕吐
	周鋈	1	注射用五水头孢唑林钠	恶心、头晕
老年内科 3 例	支攀攀	2	阿托伐他汀钙片	肌酸激酶升高、肌酐升高
			盐酸二甲双胍缓释片	腹泻
	李恺丽	1	左氧氟沙星氯化钠注射液	皮疹、瘙痒
骨科 3 例	顾兵	1	鹿瓜多肽注射液	头晕、面红、瘙痒
	曾如钢	1	鹿瓜多肽注射液	皮疹
	魏志凌	1	鹿瓜多肽注射液	恶心、头晕
耳鼻喉科 1 例	张欣	1	左氧氟沙星注射液	皮疹
合计		4		
		4		

药物警戒

药物警戒快讯 第 5 期（总第 193 期）

美国黑框警告某些治疗失眠类药物的复杂睡眠行为造成严重伤害的风险

2019 年 4 月 30 日，美国食品药品监督管理局（FDA）发布消息称，由于复杂睡眠行为（包括梦游、睡眠驾驶和在不完全清醒的情况下从事其他活动），某些常见的治疗失眠类处方药物发生了罕见但严重的伤害，甚至死亡。与其他用于治疗失眠的处方药相比，这些行为似乎更常见于艾司佐匹克隆、扎来普隆和唑吡坦。因此，FDA 要求在这些药品的说明书和患者用药指南中添加黑框警告，同时要求将既往使用艾司佐匹克隆、扎来普隆和唑吡坦曾发生过异常睡眠行为的患者列为禁忌人群。

艾司佐匹克隆、扎来普隆、唑吡坦属于镇静催眠类药物，用于治疗成人睡眠障碍，已批准上市多年。复杂睡眠行为造成的严重伤害和死亡发生在有或没有此类行为史的患者身上，不管是否使用最低推荐剂量或单次用药，无论有没有并用酒精或其他中枢神经系统抑制剂（如镇静剂，阿片类药物，和抗焦虑药物等），使用这些药物均可能发生异常睡眠行为。

针对医务人员信息：

对于服用艾司佐匹克隆、扎来普隆、唑吡坦后出现过复杂睡眠行为的患者应避免开具这些药物；如果患者出现过复杂的睡眠行为，应停止使用这些药物，因为这些药物引起的行为虽然罕见，但已导致严重的伤害或死亡。

针对患者信息：

如患者服药后不完全清醒，或者如果不记得做过的活动，可能出现了复杂的睡眠行为，应停止使用治疗失眠的药物，并立即就医。

在过去的 26 年里，FDA 发现了 66 例药物引起复杂睡眠行为的报告，这些病例仅来自 FDA 不良事件报告系统（FEARS）或医学文献，因此可能有更多尚未发现的病例。66 例病例包括意外服药过量、跌倒、烧伤、溺水、暴露在极低的温度下导致肢体功能丧失、一氧化碳中毒、溺水、体温过低、机动车碰撞、以及自伤(如枪伤和明显的自杀企图)。患者通常不记得这些事件。这些治疗失眠药物导致复杂睡眠行为的潜在机制目前尚不明确。

FDA 还提醒公众，所有用于治疗失眠的药物都会影响次日早晨驾车及其他需要保持警觉的活动。昏昏欲睡已经被列为所有失眠药物的药物标签上常见的副作用。FDA 警告患者服用

这些产品后第二天患者仍会感到昏昏欲睡。服用治疗失眠药物的患者在使用后第二天早晨即使感到完全清醒，也会出现精神警觉性下降的现象。

给患者的补充信息

- 艾司佐匹克隆、扎来普隆、唑吡坦可引起复杂睡眠行为，包括梦游、睡眠驾驶和在不完全清醒的情况下从事其他活动。这些复杂的睡眠行为是罕见的，但已导致严重的伤害和死亡。
 - 这些事件只需使用一剂这些药物就可以发生，也可以在较长的治疗时间后发生。
 - 如果患者出现了复杂睡眠行为，应立即停药，并及时就医。
 - 按照医嘱用药。为了减少不良事件的发生，不要超剂量、超频次用药。
 - 如果在服药后无法保证足够的睡眠时间，请不要服用艾司佐匹克隆、扎来普隆、唑吡坦。如果服药后起得太快，可能会感到昏昏欲睡，记忆力、警觉性或协调性出现问题。
- 使用艾司佐匹克隆、唑吡坦（片、缓释片、舌下片或口腔喷雾剂），应该服药后立即就寝，并卧床 7 至 8 个小时。
- 使用扎来普隆片或者低剂量唑吡坦舌下片，应该在床上服药，并至少卧床 4 小时。
- 服用艾司佐匹克隆、扎来普隆和唑吡坦时，不要同时使用其他任何帮助睡眠的药物，包括一些非处方药。服用这些药物前不要饮酒，因为会增加出现副作用和不良反应的风险。

给医务人员的补充信息

- 艾司佐匹克隆、扎来普隆和唑吡坦已经有引起复杂睡眠行为的报告。复杂的睡眠行为是指患者在没有完全清醒的情况下进行活动，可以导致严重的伤害和死亡。
- 这些事件只需使用一剂这些药物就可以发生，也可以在较长的治疗时间后发生。
- 既往使用艾司佐匹克隆、扎来普隆和唑吡坦出现过复杂睡眠行为的患者，禁止再次处方这些药物。
- 告知患者如果出现过复杂睡眠行为，即使没有造成严重的伤害，也要停止使用治疗失眠药物。
- 当给患者处方艾司佐匹克隆、扎来普隆或唑吡坦时，应遵循说明书中的剂量建议，从尽可能低的有效剂量开始。
- 鼓励患者使用艾司佐匹克隆、扎来普隆或唑吡坦时阅读患者药物指南，并提醒他们不要与其他治疗失眠药物、酒精或中枢神经系统抑制剂联合使用。

(FDA 网站)

欧盟建议撤回奥拉单抗的上市许可

2019 年 4 月 26 日，欧洲药品管理局（EMA）网站发布信息称，建议撤回抗肿瘤药奥拉单抗（Olaratumab，商品名 Lartruvo）的上市许可。

EMA 完成了对 ANNOUNCE 研究结果的评估，认为与多柔比星单独用药相比，奥拉单抗与多柔比星联合用药不能延长软组织肉瘤患者的生存时间。因此，EMA 建议撤回奥拉单抗的上市许可。

2019 年 1 月，ANNOUNCE 研究披露初步结果时，EMA 即建议不对软组织肉瘤新患者启用奥拉单抗治疗。在评估了全部研究结果后，EMA 认为不能确证奥拉单抗联合多柔比星的获益。就安全性而言，研究数据没有显示新的安全问题。

奥拉单抗于 2016 年 11 月获批上市，用于晚期软组织肉瘤治疗，该病目前缺乏有效治疗药物。在批准上市时，有关奥拉单抗效果的数据有限，支持上市申请的主要临床试验纳入的患者数较少。因此，奥拉单抗是附条件批准上市，企业需提供来自 ANNOUNCE 研究的补充证据。

给患者的信息

- 奥拉单抗曾获批用于治疗软组织肉瘤的罕见肿瘤。其上市许可是附条件批准，企业需开展研究确证该药品的获益。
- 但是，上述研究显示，就延长患者生存期而言，与单独使用多柔比星相比，奥拉单抗联合多柔比星没有优势。
- 奥拉单抗的上市许可将被撤回，新患者不应启用奥拉单抗治疗。
- 如果患者已经开始使用奥拉单抗，经治医生将权衡最恰当的治疗方案。
- 没有发现奥拉单抗的新的安全问题。

给医务人员的信息

- 奥拉单抗联合多柔比星治疗晚期或转移性软组织肉瘤的 III 期临床试验 ANNOUNCE 研究没有确证奥拉单抗的临床获益。
- 上述研究在研究总人群和平滑肌肉瘤亚组中均未达到延长生存期这一主要指标（总研究人群：分层 HR 1.05，奥拉单抗联合多柔比星组中位数 20.4 个月，安慰剂联合多柔比星组中位数 19.8 个月；平滑肌肉瘤亚组：HR 0.95，奥拉单抗联合多柔比星组中位数 21.6 个月，安慰剂联合多柔比星组中位数 21.9 个月）。
- 除此以外，对于该研究的其中一项次要指标无进展生存期（PFS），在研究总人群中也未显

示出获益 (HR: 1.23; 奥拉单抗联合多柔比星组中位数 5.4 个月, 安慰剂联合多柔比星组中位数 6.8 个月)

- 鉴于以上研究结果, 奥拉单抗的上市许可将被撤回, 不应对新患者启用奥拉单抗治疗。
- 对于已经开始使用奥拉单抗的患者, 医生应考虑其它可及的治疗选项。
- 上述研究期间未发现新的安全问题。

关于药品的进一步信息

奥拉单抗是 2016 年 11 月 9 日在欧盟批准上市的抗肿瘤药, 用于治疗成人晚期软组织肉瘤, 一种累及机体软组织例如肌肉、血管以及脂肪组织的恶性肿瘤。

奥拉单抗与多柔比星 (另一种抗肿瘤药) 联合用药, 用于不能接受手术和放射治疗以及既往未接受过多柔比星治疗的晚期软组织肉瘤患者。奥拉单抗与多柔比星联合使用至多 8 个治疗周期, 对于疾病没有恶化的患者, 后续可单独使用奥拉单抗。

奥拉单抗属于“附条件批准” (conditional approval)。在批准上市时, 有关奥拉单抗疗效的数据有限, 支持上市申请的主要临床试验纳入的患者数较少。因此, 奥拉单抗获得的上市许可附有条件, 即企业需提供来自 ANNOUNCE 研究的补充证据、以确证该药的获益和安全性。

(欧盟 EMA 网站)

欧盟建议限制多发性硬化治疗药物阿仑单抗使用

2019 年 4 月 12 日, 欧洲药品管理局 (EMA) 发布公告称, 收到阿仑单抗相关的免疫疾病 (由机体防御系统没有正常运转导致) 和心脏及血管问题的新的报告后, EMA 的药物警戒风险评估委员会 (PRAC) 启动了一项关于多发性硬化治疗药物阿仑单抗的评估。在评估过程中, 作为 EMA 一项临时措施, 阿仑单抗仅可在成人高度活跃的复发缓解型多发性硬化患者中使用, 尽管治疗方案中已有至少 2 种疾病调修药 (多发性硬化药物的一种类型), 或其他疾病调修药不能使用的情况下。受益于阿仑单抗治疗的患者在咨询医生后可继续治疗。

阿仑单抗用于治疗成人型复发缓解型多发性硬化, 该疾病患者中枢神经的环绕神经细胞的保护性髓鞘被炎症损害。复发缓解型意味着患者在较少或无症状期 (缓解期) 之间有发作 (复发)。阿仑单抗用于治疗活动期患者, 以静脉输注方式给药。阿仑单抗是单克隆抗体, 设计用于识别和攻击免疫系统 (人体防御系统) 白细胞的 CD52 蛋白。通过结合 CD52, 阿仑单抗可导致白细胞死亡和替换, 从而减弱免疫系统的破坏性。阿仑单抗于 2013 年在欧盟

上市。

除了上述对阿仑单抗的使用限制，EMA 药物警戒风险评估委员会（PRAC）已建议对阿仑单抗的说明书进行更新，以告知患者和医务人员有以下不良反应的相关病例报告：

- 免疫相关疾病，包括自身免疫性肝炎（对肝脏损伤）和噬血细胞性淋巴组织细胞增生症（免疫系统过度激活可累及机体不同部位）；
 - 心脏和血管问题发生在接受药物治疗后 1-3 天，包括肺出血，心脏病发作，中风，颈动脉夹层（头颈部动脉的撕裂）；
 - 严重的中性粒细胞减少（中性粒细胞计数降低，中性粒细胞为抗感染的白细胞的一种类型）
- 医务人员应对于出现了以上症状的患者需考虑停止其治疗；患者如果出现了上述症状，应尽快就医。

EMA 目前将评估所有关于该药品安全性相关的已获得证据，并考虑采取其他的必要措施保护患者，包括是否应对该药品的适应症进行修订。

给患者的信息：

- 报告了一些阿仑单抗副作用的新病例，包括一些影响心脏、血管、肺和肝脏的病例。
- 如出现以下症状，患者应立刻就医：
 - 急性（突发）心脏问题（通常在给药后 1-3 天内发生）：例如呼吸困难和胸痛
 - 肺出血：例如呼吸困难和咳血
 - 中风和给脑供血的血管撕裂：例如面部下垂、突发严重头痛、侧肢体无力、言语困难或颈痛
 - 肝脏问题：例如皮肤或眼睛黄染，深色尿，比平常更易出血和淤青
 - 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症：例如发热、腺体肿胀和皮疹。
- 如果患者出现以上症状，医生将进行检查，可能考虑停止阿仑单抗的治疗，并替换为其他替代治疗方案。
- 一项对阿仑单抗的全面深入评估正在进行，进一步的信息将在获得后尽快发布。
- 当该项评估正在进行时，阿仑单抗将只被处方给那些其他药物无效或不适合使用的新患者。
- 如果有关于治疗的任何问题或担忧，及时与医生沟通。

给医务人员的信息：

- 在关于该药物正在进行评估得出结论之前以及在阿仑单抗的产品说明书增加新的安全性警告之前，EMA 书面告知医生关于阿仑单抗处方中的临时使用限制。
- 新的治疗仅用于那些成人高度活跃的复发缓解型多发性硬化患者，尽管一个全面和充分疗

程的治疗方案中已有至少 2 种疾病调修药治疗,或在那些成人高度活跃的复发缓解型多发性硬化患者中其他疾病调修药治疗禁忌或不适合使用情况下。

- 对于正在使用阿仑单抗的患者,在静脉输注阿仑单抗之前和过程中,需要监测生命体征。如果观察到显著的临床指征变化,应考虑中止输注并进行包括 ECG 在内的额外监测。
- 肝功能检测应在治疗之前和过程中开展。如果患者出现了肝损伤症状,非预期的肝酶升高或提示肝功能障碍的症状(例如,不明原因的恶心、呕吐、腹痛,疲劳,厌食,黄疸或棕深色尿),阿仑单抗应仅在谨慎权衡后再次给药。
- 患者如果出现病理性的免疫系统激活症状,应立刻评估,并考虑噬血细胞性淋巴组织细胞增生症的诊断。免疫系统异常激活的症状可在治疗后的 4 年内发生。
- 阿仑单抗的评估完成后,将发布更多的信息。

(欧盟 EMA 网站)

英国警示艾维雷韦/克比司特因治疗失败和母婴传播 HIV 的风险避免在孕期使用

2019 年 4 月,英国医疗产品健康管理局(MHRA)发布信息称,艾维雷韦/克比司特由于存在治疗失败以及母婴传播 HIV 的风险应避免在孕期使用。药代动力学数据表明,相比产后,克比司特(Cobicistat)增强的艾维雷韦(Elvitegravir)的暴露量在妊娠 II 期和 III 期偏低。艾维雷韦低暴露量可能与治疗失败的风险升高以及母婴传播 HIV-1 的风险增加有关,因此在怀孕期间不应使用艾维雷韦/克比司特。

艾维雷韦是一种整合酶抑制剂,与其他抗逆转录病毒药物联合用于治疗 HIV-1。克比司特是一种用于增加艾维雷韦水平的药代动力学增强剂。克比司特可单独作为药物使用,商品名为 Tybost。含艾维雷韦/克比司特的药物包括 Genvoya(艾维雷韦/克比司特、恩曲他滨/替诺福韦/艾拉酚胺)和 Stribild(艾维雷韦/克比司特/恩曲他滨/替诺福韦酯)。

给医务人员的建议:

- 药代动力学数据显示,妊娠 II 期和 III 期用克比司特增强的艾维雷韦(艾维雷韦/克比司特)暴露量偏低
- 虽然迄今为止尚未报告过这种治疗传播的病例,但是低艾维雷韦暴露量可能与治疗失败的风险升高以及母婴传播艾滋病毒感染的风险增加有关
- 怀孕期间不应开始使用艾维雷韦/克比司特治疗

- 将孕妇以及服用艾维雷韦/克比司特的女性转为替代治疗方案
- 向黄卡计划报告 HIV 药物的疑似药品不良反应，包括导致伤害的治疗失败

在 2018 年 7 月，MHRA 警示孕期不要使用克比司特增强的达芦那韦（darunavir），因为药代动力学数据表明，由于怀孕期间暴露量较低，治疗失败和母婴传播 HIV 感染的风险增加。同时也评估了含有艾维雷韦/克比司特的治疗风险。来自 IMPAACT P1026s（国际母亲儿科青少年艾滋病临床试验 P1026 研究）的药代动力学数据显示，与配对的产后数据相比，克比司特增强的艾维雷韦血浆浓度 24 小时后在妊娠 II 期降低 81%，在妊娠 III 期降低 89%。在妊娠 II 期和 III 期，克比司特血浆浓度 24 小时后分别降低 60% 和 76%。

对安全性数据和已发表文献的回顾分析尚未发现在妊娠 II 期和 III 期间使用含有艾维雷韦/克比司特治疗妇女的母婴 HIV-1 传播的病例。然而，由于理论上存在风险，在妊娠期间不应开始使用艾维雷韦/克比司特进行治疗，服用艾维雷韦/克比司特的孕妇也应转为替代治疗方案。

Genvoya 和 Stribild 的产品信息正在更新，建议不要在怀孕期间使用，并已向相关医务人员发送致医生信告知这些风险信息。

（英国 MHRA 网站）

英国警告免疫功能抑制和 60 岁以上患者接种黄热病疫苗可能导致死亡的风险

英国药品和健康产品管理局（MHRA）发布信息称，近期收到 2 例接种黄热病疫苗（商品名：Stamaryl）后死亡的不良反应病例。由于存在增加危及生命的不良反应的风险，黄热病疫苗不应用于有胸腺功能障碍病史或免疫功能抑制的患者。同时特别提醒 60 岁及以上的患者接种黄热病疫苗前需要仔细进行风险评估，因为有充分的证据表明黄热病疫苗会增加这类人群不良反应的风险。

对医务人员的建议

- 如同其他减毒活疫苗，黄热病疫苗不应用于可能存在免疫功能抑制的患者。
- 黄热病疫苗禁用于有胸腺功能障碍病史（包括重症肌无力和胸腺瘤）的患者。
- 黄热病疫苗禁用于胸腺切除的患者。
- 对于 60 岁及以上的人群，黄热病疫苗仅用于存在不可避免黄热病感染风险的情况下。

- 实施黄热病疫苗接种的专家必须熟知该疫苗的禁忌症和接种前警告。
- 如果怀疑有免疫功能抑制的患者，应推迟接种黄热病疫苗，直至获得专家的建议。
- 应加强接种流程和检查清单管理，以避免因不适当接种而导致的严重的、可能导致死亡的不良反应。接种人员应熟知黄热病疫苗中心业务守则。
- 接种期间任何怀疑的不良反应都应上报。

背景

MHRA 曾在 2016 年 4 月的《药物安全最新进展》(Drug Safety Update) 中给出建议，并在 2017 年 10 月的《药物安全最新进展》中再次提醒，减毒活疫苗不应用于临床上无论是治疗、疾病、还是妊娠导致的免疫功能抑制的患者。因为活的疫苗菌株可以复制，从而导致该类人群广泛的、严重的、有时是致命的感染。

近几个月，MHRA 接收到 2 例接种黄热病疫苗后的死亡病例。其中 1 例是因胸腺瘤而进行了胸腺切除术（产品说明书中的禁忌症）的患者，另 1 例是 67 岁的患者，无已知的风险因素。2 例患者接种黄热病疫苗后短期内死亡，怀疑可能是黄热病疫苗导致的嗜内脏型疾病 (YEL-AVD)。

YEL-AVD 被认为是类似黄热病严重感染的不良反应。全球的报告发生率大约是每 1 百万接种者中发生 1 例，有胸腺疾病、免疫功能抑制和 60 岁及以上患者的风险会增加。另一个严重的接种风险是黄热病疫苗相关的神经性疾病 (YEL-AND)，该类疾病的发生率和风险因素与 YEL-AVD 相似。YEL-AND 表现为多样的神经系统症状。

黄热病疫苗的警告和禁忌症

有关该疫苗的警告、警示、风险等信息详见产品说明书。黄热病疫苗禁忌用于任何由于治疗或先天性、特发性疾病导致的免疫功能抑制的患者，包括胸腺功能障碍（含重症肌无力和胸腺瘤）病史的患者，胸腺切除术后也属于禁忌症。

由于存在导致严重的、潜在的、致死性不良反应的高风险，对于 60 岁及以上患者，黄热病疫苗只能用于有不可避免的黄热病感染风险的情况下。

任何处方或实施接种的医务人员必须全面熟知最新的产品说明书。有关该产品的更多信息和指南可以在绿皮书 (the Green Book) 和国家旅游健康网络和中心 (NaTHNaC) 的网站中获得。

接种的风险评估

医务人员应当与受种者充分讨论个人风险获益。应预留充足的时间审核用药史、可获得的用药记录，保证患者没有禁忌症，并特别询问是否有任何潜在的胸腺疾病史或胸腺切除史。

60 岁及以上患者只能在有不可避免的黄热病感染风险的情况下接种。患者信息手册 (Patient Information Leaflet) 将为潜在的受种者提供有用的基础信息。应使用风险评估检查清单以确保完成每个核对项目以及评估每个患者的免疫功能。NaTHNaC 建议医务人员使用旅行风险评估表来指导旅行健康咨询, 如果有特殊用药史则应寻求专业人士的建议。更多信息可在 NaTHNaC 网站中获得。

MHRA 正在对该疫苗开展获益风险评估, 并正基于这些病例和最新的科学数据采取风险最小化措施。人类药品委员会 (Commission on Human Medicines) 正召集专家工作组, 以提供相关建议, 必要时将更新指南。

(英国 MHRA 网站)

英国警示贝利木单抗严重精神不良事件发生增加的风险

2019 年 4 月, 英国药品和健康产品管理局 (MHRA) 发布信息称, 包括一项随机临床试验在内的临床试验初步结果显示, 接受贝利木单抗的系统性红斑狼疮患者与那些除标准治疗外接受安慰剂治疗的患者相比, 有增加抑郁、自杀意念/行为、或自我伤害的风险。

贝利木单抗是人源 IgG1 λ 单克隆抗体, 特异性地针对可溶性人 B 淋巴细胞激活蛋白。贝利木单抗已批准用于已进行了标准治疗的、成人型活跃的自身抗体阳性的且伴随高疾病活动度的系统性红斑狼疮的辅助治疗 (例如, 阳性的抗 dsDNA 抗体和低补体情况下)。2018 年, 在英国贝利木单抗估算暴露量是 102 个患者年。

在利木单抗获批的临床研究中, 与对照组相比, 观察到精神不良事件发生率的失衡。评估发现贝利木单抗的获益大于风险。然而, 作为附条件的上市许可, 贝利木单抗的上市许可持有人被监管机构要求开展一项随机、安慰剂对照的临床试验 (BEL115467), 以评估本品的全因死亡率和预先指定的特别关注的不良事件, 包括选定的严重精神不良事件。目前, 该研究正在全球范围内开展。

该项研究的 1 年期数据初步显示, 与标准治疗加安慰剂治疗的患者相比, 标准治疗加贝利木单抗治疗患者报告更多的严重抑郁、自杀意念或行为及自我伤害的不良事件。

*根据研究者报告

基于以上研究结果, 在贝利木单抗治疗之前, 建议考虑患者病史和目前精神状态, 处方

医生应仔细评估患者抑郁和自杀风险；如果患者出现新的或精神症状加重，建议患者尽快就医。

给医务人员建议：

- 包括一项随机临床试验在内的临床试验初步结果显示，接受贝利木单抗治疗的患者有增加严重精神不良事件（抑郁、自杀意念/行为[包括由自杀导致的死亡]、或自我伤害）风险。
- 在贝利木单抗治疗之前，考虑患者病史和目前精神状态，应仔细评估抑郁和自杀风险。
- 在治疗过程中，监测所有患者上述风险相关的新的或加重的症状。
- 如果患者出现了新的精神症状或精神症状加重，应评估继续治疗的获益和风险。

给患者（和看护者，如适用）建议：

- 正在使用贝利木单抗的患者，可能经历情绪或行为变化，如果出现了新的或加重的抑郁、自杀意念、或关于伤害自己的想法时应尽快就医。
- 患者可让家庭成员或朋友知悉他们正在使用贝利木单抗，这样家庭成员或朋友可以注意患者情绪上的任何变化。

（英国 MHRA 网站）

药事管理

国家药监局关于宣传贯彻《中华人民共和国疫苗管理法》的通知

国药监法〔2019〕32 号

2019 年 07 月 30 日 发布

各省、自治区、直辖市药品监督管理局，新疆生产建设兵团药品监督管理局，局机关各司局、各直属单位：

《中华人民共和国疫苗管理法》（以下简称《疫苗管理法》）于 2019 年 6 月 29 日由第十三届全国人民代表大会常务委员会第十一次会议审议通过，自 2019 年 12 月 1 日起施行。为做好《疫苗管理法》宣传贯彻工作，现将有关事项通知如下：

一、充分认识宣传贯彻《疫苗管理法》的重要意义

疫苗关系人民群众健康，关系公共卫生安全和国家安全，是国家战略性、公益性产品。党中央、国务院高度重视疫苗监管工作，习近平总书记、李克强总理多次作出重要指示批示，要求加快完善疫苗药品监管长效机制，完善法律法规和制度规则。制定《疫苗管理法》，是

贯彻党中央、国务院关于加强疫苗监管工作决策部署的重要举措。《疫苗管理法》坚持以人民为中心的思想，将中央部署的疫苗监管新举措以法律形式固化，将分散的疫苗管理规范整合集成，对疫苗研制、生产、流通、预防接种及监督管理作出系统性规定，以立法促改革，以立法强监管，以立法保权益。《疫苗管理法》是全球首部综合性疫苗管理法律，充分体现了党中央对疫苗的高度重视，对促进疫苗产业创新和行业健康发展，对保证疫苗安全、有效、可及，对重塑人民群众疫苗安全信心，对保护和促进公众健康，具有重要意义。

各单位要从贯彻落实党中央、国务院关于加强疫苗管理的重要指示批示精神，从坚决维护广大人民群众最根本利益的高度，充分认识宣传贯彻《疫苗管理法》的重要性和必要性，按照“科学立法、严格执法、公正司法、全民守法”的要求，进一步增强责任感和使命感，抓紧抓好抓实《疫苗管理法》的宣传贯彻工作，积极开展《疫苗管理法》的学习、宣传和培训，抓紧制定完善相关配套制度，切实加强疫苗监管能力建设，积极做好法律实施的准备工作。要切实履行监管职责，强化执法检查，严厉打击违法行为，积极保障公众健康。

二、深刻领会《疫苗管理法》的精神实质和基本内容

以党的十九大和十九届二中、三中全会精神为指导，认真贯彻落实习近平总书记对疫苗监管工作重要指示精神，明确工作目标，强化学习宣传培训，深入领会和准确把握《疫苗管理法》的精神实质和基本内容。各级药品监督管理部门要紧紧围绕学懂法律条文，学通法律精神，努力营造法律贯彻执行良好氛围的工作目标，突出针对性和实效性，深入开展学习、宣传和培训工作，强化企业主体责任意识、监管部门责任意识、群众权利意识和社会监督意识。

（一）制定切实可行的学习培训计划。要把学习宣传贯彻《疫苗管理法》作为贯彻“不忘初心、牢记使命”主题教育活动的一项具体措施，作为当前药品监管的一项重要工作，制定学习培训计划，明确学习任务和具体要求，落实责任分工和督查考核，做到有计划、有目标、有执行、有考核。要着重抓好领导干部的学习，主要负责同志以身作则，带头学习。要通过举办培训班、研讨会、专题讲座、网络培训和送法下基层等方式，紧密结合监管实际，强化一线执法人员学习培训，进一步提高疫苗监管人员的依法行政水平和能力。要指导和督促本行政区域内的疫苗上市许可持有人、流通配送和接种单位认真学习领会《疫苗管理法》，全面落实主体责任，形成全方位、多层次、无死角的学习宣传格局。

（二）把握学习重点。牢牢把握“安全第一、风险管理、全程管控、科学监管、社会共治”的基本原则，认真学习最严格的疫苗管理制度，认真学习疫苗全生命周期质量管理的具体要求和鼓励创新发展与保障可及的具体措施，认真学习各级政府与相关部门的具体责任，认真学习疫苗安全社会共治的具体规定，认真学习严惩重处违法行为的具体内容。

(三) 创新学习宣传方式。把学习宣传贯彻《疫苗管理法》纳入公益性宣传范围,列入全民普法的重要内容,与全国儿童预防接种日、全国安全用药月等品牌活动相结合,深入开展《疫苗管理法》“进机关、进乡村、进社区、进学校、进企业、进单位”法治宣传教育主题活动,采取丰富多彩、生动活泼、群众喜闻乐见的形式和手段,开展形式多样的学习宣传活动。要加强学习宣传资源建设,依托互联网搭建《疫苗管理法》和疫苗安全知识科普资源库和专家库。充分利用报刊、广播、电影、电视、互联网、手机等各类媒介,开设专题专栏,组织专家,深入解读《疫苗管理法》的内容。将拍摄疫苗普法和科普微视频、微电影作为第十六届全国法治动漫微视频作品征集展示活动的一项重要内容,扩大宣传影响力,努力营造学习宣传《疫苗管理法》的良好氛围。

三、加强配套制度和监管能力建设,切实做好《疫苗管理法》实施的准备工作

宣传贯彻《疫苗管理法》,是各级药品监督管理部门的重要职责,也是构建药品安全现代化治理体系的必然要求,重点要抓好配套制度和监管能力建设,积极做好《疫苗管理法》实施的准备工作。

《疫苗管理法》将于 2019 年 12 月 1 日实施,规定了国家应当建立多项制度。目前,国家药品监督管理局正在组织力量,抓紧制订疫苗全程电子追溯制度、对疫苗生产实行严格准入制度、疫苗批签发制度、疫苗责任强制保险制度和疫苗安全信息统一公布等制度,抓紧推进相关规章和规范性文件、技术指南的制修订,并按照职业化检查员队伍建设的总体部署,加强监管队伍能力建设,完善飞行检查、有因检查、派驻检查等工作制度。

地方各级药品监督管理部门要贯彻中央“地方各级党委和政府必须坚决扛起药品安全尤其是疫苗安全的政治责任,对辖区内疫苗药品安全工作负总责”的部署要求,积极向地方党委、政府汇报,在党委、政府统一领导下,加强疫苗监管能力和基础建设,与相关部门协调联动,推动完善《疫苗管理法》贯彻实施的配套政策。

地方各级药品监督管理部门要按照部署安排,加快推进疫苗国家监管体系评估准备工作,按期完成自评,对存在的不足和短板,制定详细工作计划。要以评估为契机,进一步建立健全质量管理体系,切实提升监管能力和水平。

四、切实加强疫苗药品监管执法，积极维护人民群众健康权益

（一）深入推进药品审评审批制度改革。鼓励疫苗药品创新和产品可及。鼓励多联多价疫苗和创新疫苗及防治重大疾病所需疫苗的研发，优化审评审批流程，对符合规定的品种予以优先审评审批。药品监督管理部门要提前介入，在法规政策和技术要求等方面对企业予以指导。加强对企业研制过程的监管，强化疫苗临床试验机构管理，依法严肃查处申请开展疫苗临床试验或者申请疫苗注册提供虚假数据、资料、样品的违法行为。

（二）加强监督检查，严厉打击疫苗药品领域违法行为。要牢固树立问题导向，坚持风险理念，统筹运用检查、检验、监测、投诉举报等手段排查风险，从源头防范疫苗质量风险。要做到对疫苗生产企业检查的高频次和全覆盖，依法严查重处违法违规生产行为。在对企业行政处罚的同时，还要处罚相关责任人，追责追刑到个人。要与相关部门联合采取诚信惩戒措施，对违法者实行行业禁入。按照《疫苗管理法》要求，要依职责强化储存、运输、配送以及预防接种中的疫苗质量监管，重点对冷链控制和流向追溯进行监督检查，依法查处违法违规行为；要督促上市许可持有人按要求开展疑似预防接种异常反应监测，制定并实施上市后风险管理计划，开展疫苗上市后研究和评价。

（三）强化疫苗监管队伍建设。通过培养、招录、资源整合等方式遴选一批作风过硬、业务精良的检查员，并持续加强业务培训和实战演练，不断提升监管队伍的整体素质和业务水平。

五、加强组织领导，确保《疫苗管理法》贯彻落实

各级药品监督管理部门要把宣传贯彻《疫苗管理法》列入当前重要工作议事日程，针对疫苗监管特点，加强领导，明确任务，落实责任，周密部署，制定工作实施方案，建立相应的人员和财政经费投入保障机制。要将宣传贯彻《疫苗管理法》工作情况作为对部门和地方药品安全工作和普法工作监督检查和考核评价的重要内容，建立健全评估和监督检查机制，定期督查检查宣传贯彻情况，确保工作落到实处。国家药品监督管理局将在今年的药品督查检查中，把宣传贯彻《疫苗管理法》情况作为重要检查内容。

各地要及时总结宣传贯彻《疫苗管理法》工作中好的经验和做法，以及反映出的问题和建议，有关情况请及时报送国家药品监督管理局政策法规司。

学习园地

看图学习口服抗凝药

不需要停用抗凝药物的手术操作

牙科手术	眼科手术	无活检或手术操作的内镜	表皮手术
拔牙1-3颗 牙周手术 脓肿切开 种植牙	白内障或青光眼手术		(例如: 脓肿切开, 小面积皮肤切除)

		Day-3	Day-2	Day-1	手术当天			Day+1	Day+2
轻度出血风险	达比加群				不 桥 接		术后 ≥ 6 小时 重启		
	阿哌沙班								
	利伐沙班/ 依度沙班 早晨服用								
	利伐沙班/依 度沙班 下午服用								

需要在择期手术前24小时停用DOAC的手术操作

内镜活检	非冠状动脉血管造影		
前列腺或者膀胱穿刺活检	电生理检查或者导管射频消融 (复杂的手术操作除外)	起搏器或者ICD植入 (除非复杂的解剖结构, 如先天性心脏病)	

		Day-3	Day-2	Day-1	手术当天			Day+1	Day+2
低出血风险	达比加群				不 桥 接				
	阿哌沙班								
	利伐沙班/ 依度沙班 早晨服用								
	利伐沙班/依 度沙班 下午服用								

建议择期手术前停用DOAC至少48小时的手术操作

出血风险高的操作	复杂的内镜手术（例如胆总管切除术，需要延约肌切开的ERCP）	肾椎或硬膜外麻醉、腰椎穿刺	开胸手术	腹腔镜手术	骨科大手术	肝穿刺
		体外冲击波碎石术（ESWL）			肾穿刺	经尿道前列腺切除术
出血风险高且血栓形成风险增加的操作	复杂左侧消融：肺静脉隔离，某些室性心动过速消融					

		Day-3	Day-2	Day-1		手术当天		Day+1	Day+2	
高出血风险	达比加群		不桥接	肝素/低分子肝素	考虑检测血药浓度（特殊情况）		根据每个医院的流程，考虑术后血栓预防		术后 >48 (72) 小时考虑重启	
	阿哌沙班									
	利伐沙班/依度沙班早晨服用									
	利伐沙班/依度沙班下午服用									

特殊的情况：考虑检测血药浓度，例如风险非常高的神经外科/心脏手术，严重肾功能不全，以及伴有诱发高水平DOAC血药浓度的因素；ERCP：内镜逆行胰胆管造影。

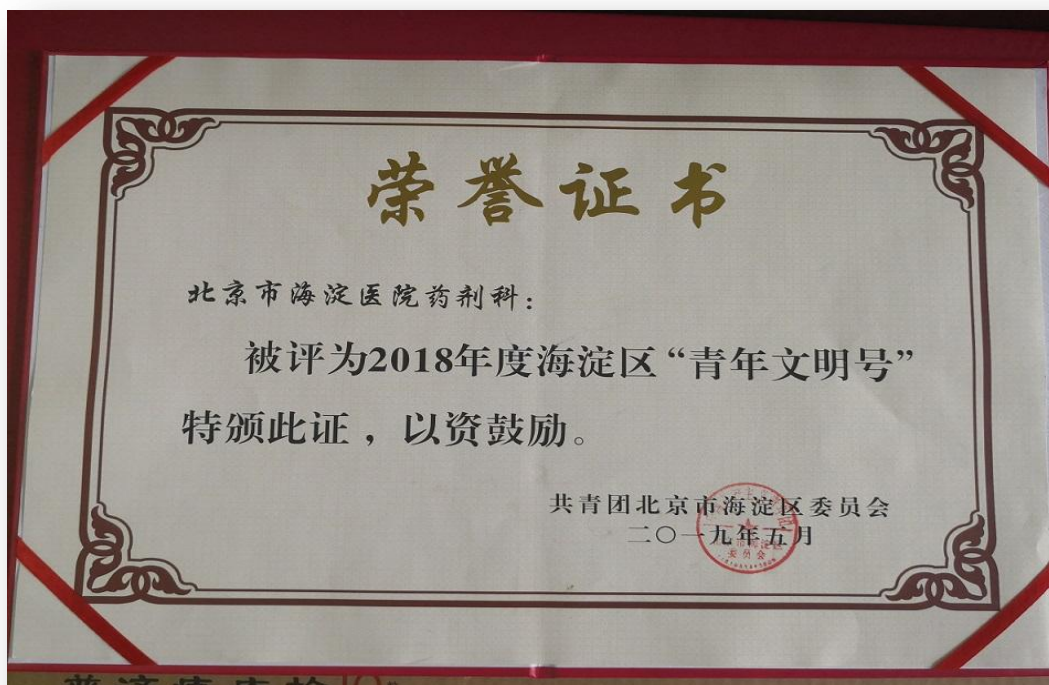
科室文化



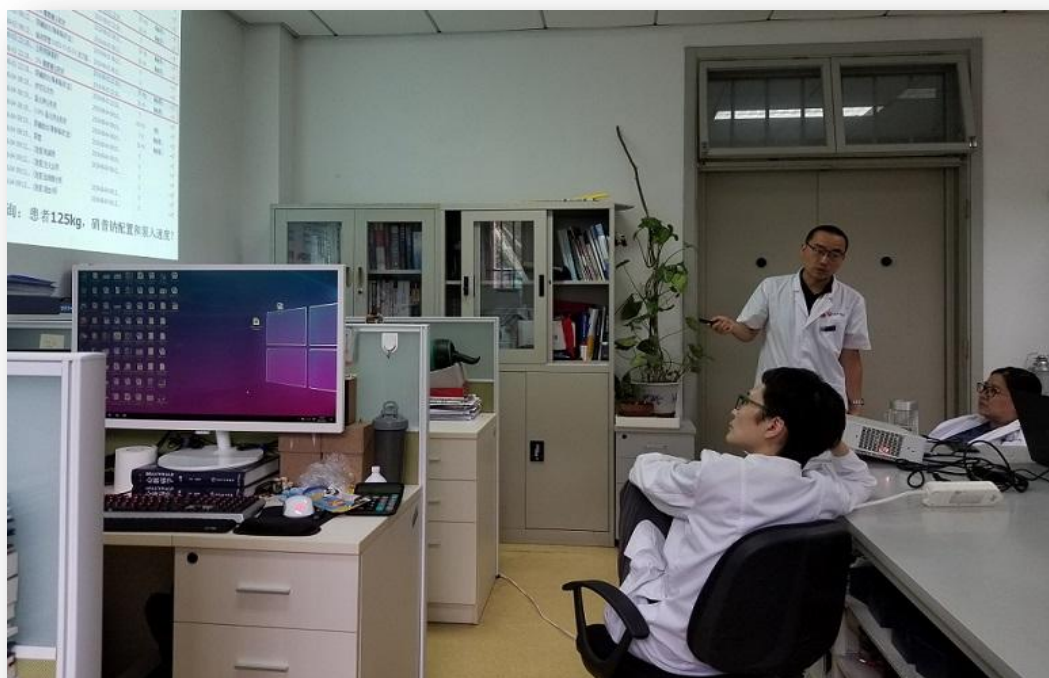
“颂歌献给党”诗朗诵大赛第二名



徐宇副主任药师在进行抗菌药物合理应用理论授课



荣誉的背后是不懈的努力和不变的初心



赵金药师在进行病案分享解析



王颖药师对院内药物不良反应进行分析讲解



滕珈瑄药师在进行病案分享解析

休闲益智

药名填字游戏

横向:

1、药品通用名: 本品通过钙离子依赖方式与心肌肌钙蛋白 C 结合以增强收缩蛋白的钙离子敏感性。增强心肌收缩力的同时并不影响心室舒张。此外, 它通过开放血管平滑肌的 ATP 敏感性的钾离子通道, 从而诱导全身的和冠状动脉阻力血管以及全身静脉容量血管舒张。本品适用于传统治疗(利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂和洋地黄类)疗效不佳, 并且需要增加心肌收缩力的急性失代偿心力衰竭(ADHF)的短期治疗。

2、药品通用名: 本品为甘氨酸环素类抗菌药, 其通过与核糖体 30S 亚单位结合、阻止氨酰化 tRNA 分子进入核糖体 A 位而抑制细菌蛋白质合成。这阻止了肽链因合并氨基酸残基而延长。

3、药品通用名： α 肾上腺素受体的竞争拮抗剂，开始时产生缓慢的降低血压作用，随后发挥持续抗高血压效应。本品口服给药适用于轻度或中度高血压治疗，可与噻嗪类利尿剂或其他抗高血压药物合用，还可以在其他药物不适用或无效时单独使用。本品主要降低舒张压。口服给药还适用于良性前列腺增生(BPH)引起的症状治疗。

4、药品通用名：用于各种疼痛和术后镇痛，亦可作为麻醉辅助药。病人自控镇痛(PCA)中广泛应用。

5、药品通用名：是一种环戊三唑啉(CPTP)类化合物。本品及其主要代谢产物能可逆性地与血小板 P2Y₁₂ADP 受体相互作用，阻断信号传导和血小板活化。本品及其活性代谢产物的活性相当。还可通过抑制平衡型核苷转运体-1(ENT-1)增加局部内源性腺苷水平。

6、药品通用名：本品是一种选择性非甾体类芳香化酶抑制剂。适用于绝经后妇女的晚期乳腺癌的治疗。对雌激素受体阴性的病人，若其对他莫昔芬呈现阳性的临床反应，可考虑使用本品。适用于绝经后妇女激素受体阳性的早期乳腺癌的辅助治疗。适用于曾接受 2 到 3 年他莫昔芬辅助治疗的绝经后妇女激素受体阳性的早期乳腺癌的辅助治疗。

7、药物商品名：本品属苯骈呋喃衍生物，为促进尿酸排泄药(经尿液)，作用机理可能主要是通过抑制肾小管对尿酸的重吸收，从而降低血中尿酸浓度。用于原发性高尿酸血症，以及痛风性关节炎间歇期。

8、药品通用名：本品属非细胞周期性抗肿瘤药，具有与顺铂同样的生化特性，主要引起 DNA 链间交叉联结合而影响其合成，以抑制癌细胞。

9、药物商品名：是一种与苯二氮卓类有关的咪唑吡啶类催眠药物，其药效学活性本质上类似于其它同类化合物的作用：肌肉松弛、抗焦虑、镇静、催眠、抗惊厥、引起遗忘。选择性地结合于 Omega(或 BZ1)亚型受体。

10、药品通用名：为非固醇类抗雌激素药物。临床用于治疗女性复发转移乳腺癌，用作乳腺癌手术后转移的辅助治疗，预防复发。

11、药品通用名：本品为 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂。本品为水溶性 HMG-CoA 还原酶抑制剂，主要经肝脏代谢，但不经细胞色素 P450 3A4 代谢。

纵向：

一、药品通用名：本品是哺乳动物能量代谢中需要的体内天然物质，其主要功能是促进脂类代谢。临床用于慢性肾衰长期血透病人因继发性肉碱缺乏产生的一系列并发症，临床表现如心肌病、骨骼肌病、心律失常、高脂血症，以及低血压和透析中肌痉挛等。

二、药品通用名：本品是一种能显著改善哮喘炎症指标的强效口服制剂。生物化学和药理学的生物测定显示，它对 CysLT1 受体有高度的亲和性和选择性(与其它有药理学重要意义的气道受体如类前列腺素、胆碱能和 β -肾上腺能受体相比)。本品能有效地抑制 LTC₄、LTD₄ 和 LTE₄ 与 CysLT1 受体结合所产生的生理效应而无任何受体激动活性。

三、药品通用名：本品为联苯结构衍生物。动物试验结果发现：其对四氯化碳、D-氨基半乳糖、扑热息痛引起的小鼠急性肝损伤的氨基转移酶升高、小鼠免疫性肝炎的氨基转移酶升高有降低作用，肝脏组织病理形态学损害有不同程度的减轻。体外试验结果显示本品对肝癌细胞转染人乙肝病毒的 2.2.15 细胞株具有抑制 HBeAg、HBV DNA、HBsAg 分泌的作用。临床用于治疗慢性肝炎所致的氨基转移酶升高。

四、药品通用名：是苯二氮类药物的拮抗剂，它能竞争性抑制苯二氮类药物与受体结合，以阻断其中枢作用。

五、药品通用名：本品用于治疗由阴道毛滴虫所引起的滴虫病、贾第鞭毛虫病、阿米巴病、细菌性阴道炎；与抗生素和抗酸药联合应用用于根治幽门螺旋杆菌相关的十二指肠溃疡、厌氧菌感染等。

六、药品通用名：本品为具有 α_1 受体和非选择性 β 受体拮抗作用，两种作用均有降压效应，本品可安全有效地用于妊娠高血压，不影响胎儿生长发育，乳汁中的浓度为母体血液的22~45%，乳母慎用。

七、药物商品名：芳基丙酸类解热镇痛药，本品能抑制前列腺素的合成，具有解热镇痛及抗炎作用。

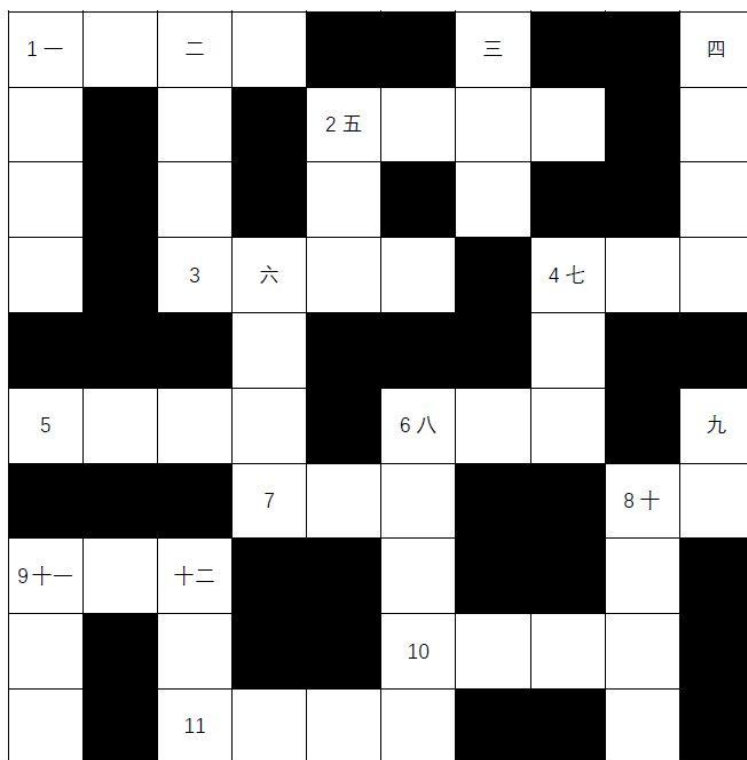
八、药品通用名：本品适用于经饮食控制和其它非药物治疗仍不能适当控制血脂异常的原发性高胆固醇血症。本品是一种人工合成选择性、竞争性的 HMG-CoA 还原酶抑制剂。约 90%以原形随粪便排出(包括吸收的和未吸收的活性物质)，其余部分通过尿液排出。

九、药品通用名：本品为抗肿瘤药，其生化特性与双功能烷化剂相同。通过与 DNA 产生链内式链间交联抑制 DNA 合成。蛋白质和 RNA 合成也可被抑制，作用呈非细胞周期特异性。适用于非精原细胞性生殖细胞癌、晚期难治性卵巢癌、晚期难治性膀胱癌、难治性头颈鳞状细胞癌的姑息治疗。

十、药品通用名：本品是一种可以抑制易感曲霉菌属和念珠菌属细胞壁基本成份 $\beta(1,3)$ -D-葡聚糖合成的棘白菌素。

十一、药物商品名：本品是人体组织和体液中普遍存在的一种生理活性分子。它作为甲基供体和生理性巯基化合物的前体，参与体内重要的生化反应。• 临床用于肝硬化前和肝硬化所致肝内胆汁淤积，妊娠期肝内胆汁淤积。

十二、药物商品名：本品由布洛芬与磷酸可待因组成。主要用于多种原因引起的中等程度疼痛的镇痛，如：癌症疼痛、手术后疼痛、关节痛、神经痛、肌肉痛、偏头痛、头痛、痛经、牙痛等。



杂志征文

欢迎投稿，地址：北京市海淀区医院药剂科临床药学 107 室，

电话：82693357

联系人：贾桂胜 邮箱：mudan2888@163.com



海淀医院门诊、急诊大楼

北京市海淀区医院药讯（双月刊）

《药 讯》
2019 年 第4 期
主 编：贾桂胜
审 校：李 静

责任编辑：张慧英
地 址：北京市海淀区中关村大街29号
邮 编：100080
电 话：010 - 82693357