



北京市海淀医院 (北京大学第三医院海淀院区)

Drug Information of Beijing Haidian Hospital
Haidian Section of Peking University Third Hospital

药 讯



2020年 第2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 -
儿科用药中存在的问题及合理用药分析.....	- 1 -
医院儿科门急诊超说明书用药情况调查.....	- 4 -
不良反应.....	- 9 -
儿童药物不良反应调查研究及预警.....	- 9 -
交流探索.....	- 13 -
以 pH4 HTR 看伏诺拉生治疗反流性食管炎.....	- 13 -
冠状动脉疾病合并房颤抗凝联合抗血小板治疗判断路径.....	- 15 -
学习园地.....	- 18 -
儿童体表面积计算方法及用药剂量计算.....	- 18 -
药物警戒.....	- 19 -
日本在仑伐替尼说明书中增加间质性肺病不良反应提示.....	- 19 -
加拿大警示莫达非尼的先天性异常风险.....	- 20 -
加拿大警示纳武利尤单抗和伊匹单抗的嗜血细胞性淋巴组织细胞增多症风险.....	- 22 -
加拿大警示他克莫司口服制剂用药错误的风险.....	- 23 -
美国警示托法替布的血栓及高剂量用量死亡增加风险.....	- 25 -
欧洲药品管理局更新多发性硬化症药物.....	- 27 -
药事管理.....	- 29 -
疫苗信息化追溯体系建设常见问题.....	- 29 -
科室文化.....	- 37 -
休闲益智.....	- 41 -
药名填空.....	- 41 -
杂志征文.....	- 44 -

药学文摘

儿科用药中存在的问题及合理用药分析

黄省花

——摘自《药品评价》2019 年第 16 卷第 16 期

[摘要] 目的：分析儿科用药中存在的问题以及用药合理性。方法：回顾本院儿科在 2017 年 1 月至 2018 年 1 月间收治的 1000 名患儿的临床资料，并将这 1000 例患儿作为对照组，另选择 2018 年 2 月至 2019 年 2 月本院儿科就诊的 1000 例患儿作为观察组，对照组期间开展常规用药管理，观察组期间展开合理用药管理，比较管理效果。结果：观察组总有效率与对照组比较： $P>0.05$ 。观察组患儿用药后不良反应发生率、家属投诉率要低于对照组： $P<0.05$ 。结论：儿童作为特殊群体在用药治疗中需要提高合理用药行为。

[关键词] 儿科用药；不合理用药；不良反应；身体健康

儿童作为临床上的特殊群体，其身体器官组织、免疫功能尚未发育成熟，因此容易受到外界病菌侵袭，并需要及时接受治疗。由于儿童的生理、生化、肝肾功能以及内分泌功能与成人存在较大的差异性，因此在用药治疗过程，一旦发生不合理用药情况，很可能导致患儿病情加重，并造成不良反应发生。目前儿童用药情况尚且存在争议，不少儿童由于用药不合理而出现严重的不良反应，甚至发生永久性伤害，给儿童健康带来极大的伤害。为了进一步了解分析儿科用药存在的相关问题以及合理用药的重要性，在本文中，回顾 2 年间本院收治的 2000 名患儿临床资料，分析合理用药管理前后的患儿治疗情况、不良反应等，以下是详细报道内容。

1 资料及方法

1.1 临床资料 对 2017 年 1 月至 2018 年 1 月间、2018 年 2 月至 2019 年 2 月间本院儿科接收的患儿作为研究对象，各抽选出 1000 例患儿的临床资料进行回顾分析，所有患儿家属均对本次研究知情。其中对照组期间对儿科患儿治疗期间开展常规药物管理，而观察组患儿则

开展合理用药管理。对照组：男性 541 例、女性 459 例，年龄 1~10 岁，平均 (5.4 ± 1.0) 岁；观察组：男性 548 例、女性 452 例，年龄 1~9 岁，平均 (5.1 ± 0.8) 岁。将上述两组患儿的一般资料带入统计学中处理，差异性无统计学意义： $P > 0.05$ 。

1.2 方法 对照组患儿治疗期间采用常规用药管理模式，由医生对患儿开药，患儿家属根据处方取药，并遵循医嘱进行用药治疗。而观察组患儿治疗期间实施的合理用药管理模式，具体方法为：①选择合适的药物。遵循医嘱对患儿选择合适的药物治疗，尤其是能够选择单一药物治疗时，不可选择 2 种及以上药物治疗。严格遵守患儿适应证，对于感染情况一般的患儿应根据细菌培养诊断效果进行合理用药治疗，调整合理的治疗方案。选择的抗菌谱窄、毒性较小的药物。②选择合理剂型。原则上，尽量选择口服药物而代替静脉注射或其他注射治疗。为患儿选择口感较好，能够被患儿接受的治疗药物。对于半衰期较长的药物则减低用药时间、次数，提高患儿用药依从性，并保证治疗效果。③选择合理剂量。对患儿进行用药治疗前，应对其肝肾功能进行检查，针对肝功能较差或者肝肾功能存在异常的患儿，则尽量选择降低经肝或肾代谢的药物，剂量应根据患儿的具体情况选择适当剂量。

1.3 观察指标 对比 2 年间，2000 名患儿治疗效果、不良反应发生率、家属投诉率。临床疗效根据患儿治疗情况分为：治愈、显效、有效、无效，治愈表示：患儿经过治疗后，临床症状全部消失，基本生理指标均恢复正常；显效：患儿治疗后临床表现均明显消失，各项生理指标逐渐趋于正常；有效：患儿治疗后临床表现逐渐改善，各项生理指标有所好转；无效：未达到上述标准。总有效率=100%-无效率。

1.4 统计学处理 采用统计学软件 SPSS23.0 版，计数资料以(%)表示，两两对比采用卡方检验；计量资料符合正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，两组数据比较采用 t 检验；以 P 值 < 0.05 表达组间差异性具有统计学意义。

2 结果

2.1 对比两组患儿治疗效果 观察组患儿治疗后总有效率为 98.90%，对照组患儿治疗后总有效率为 98.70%，组间数据对比， $P > 0.05$ (详细见表 1)。

表 1 两组患儿临床疗效对比结果 [例(%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	465(46.50)	284(28.40)	238(23.80)	13(1.30)	987(98.70)
观察组	470(47.00)	279(27.90)	240(24.00)	11(1.10)	989(98.90)
χ^2					0.1687
<i>P</i>					0.6812

2.2 对比两组患儿不良反应发生率 观察组患儿不良反应发生率低于对照组, 差异性具有统计学意义, $P < 0.05$ (详细见表 2)。

表 2 对比两组患儿不良反应发生率 [例(%)]

组别	消化系统不良反应	肝功能异常	急性肾功能衰竭	咳嗽	发热	泌尿系统疾病	皮疹	不良反应发生率
对照组	5(0.50)	5(0.50)	4(0.40)	4(0.40)	3(0.30)	5(0.50)	6(0.60)	32(3.20)
观察组	3(0.30)	0(0.00)	0(0.00)	2(0.20)	2(0.20)	0(0.00)	0(0.00)	7(0.70)
χ^2								16.3444
<i>P</i> 值								0.0000

2.3 对比两组患儿家属投诉率 观察组患儿家属投诉例数为 8 例, 投诉率为 0.80%; 低于对照组患儿家属投诉例数 34 例(投诉率为: 3.40%), 差异性比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

3.1 儿科用药中存在的主要问题 在儿科用药中, 存在如下几点问题而影响患儿用药效果, 首先, 药品选择错误。很多药品在包装上标注“儿童”或“小儿”, 此类药物属于儿科用药, 对于儿童用药信息较为明确, 儿童用药后安全性较高。但是在实际用药中, 很多药物缺乏儿童用药指导信息, 从而导致医师在开药过程中存在盲区, 给药师的工作同样造成一定影响。此外, 受到我国国情和市场需求的影响, 我国市场上儿童专用药物种类较少。而成人剂型药物并不完全适用于儿童中。其次, 药品使用不合理。药品滥用现象一直存在, 只是随着我国国民健康意识提高, 国家医疗管理水平力度加大, 药品滥用现象有所控制。但是在实际治疗过程中, 一方面患儿家属看到患儿病情表现明显, 用药治疗后效果一般, 往往会自行增加用药量, 或拜托医师使用抗菌药物, 让患儿尽快康复。另一方面医生在利益的驱动下, 会选择增加药物数量, 对患儿健康造成影响。

3.2 对于儿科合理用药相关建议 ①树立正确儿科合理用药观念: 所有儿科医护人员、药师等, 对于已经入岗者进行定期学习、测试, 对于未入岗者, 在入岗前进行儿科合理用药培训,

提高医护人员对儿童用药安全理念。②建立全面的儿科用药目录：对于儿科用用药产品与成人药品进行区分，合理补充儿科、成人药品使用标准，并对于说明书中相关注意事项进行补充，将儿科药物与成人药物进行分开管理，对于最新儿科用药信息进行更新，定期加强药品管理情况，保证药品信息全面、最新。③选择正确药品、给药途径：医护人员应相互加强监督，对于儿童在使用药物前，为其进行相关检查后再选择合适治疗药物，尽量选择口服药物代替注射药物，在静脉滴注时需要控制滴注速度，另外患儿经皮吸收率高于成人，需要注意外用使用剂量和时间。④检测药物不良反应：提高临床用药不良反应检测效果，在患儿接受治疗期间需要加强监督管理，并做好预防性处理措施，及时根据患儿的临床表现，调整用药量，对于存在过敏性药物应先进行皮试预防过敏发生。⑤加强处方审核力度：处方作为患儿用药治疗参考依据、具有法律效应的文书。需要加强处方审核，严格遵守《处方管理办法》对处方书写、药物剂量、重复用药、配伍禁忌等进行审核，尽量降低不合理用药事件发生，药师需要提高自身职能，保证患儿用药安全。

总而言之，儿童作为一个国家未来的希望，其健康问题影响到全人类的发展，在以往，由于缺乏相关医疗条件和管理措施，导致儿童健康问题引发社会性争议和谴责。为了避免相关不良事件在此发生，在医疗服务行业中，需要提高儿科合理用药管理水平，对患儿开展合理用药管理，根据患儿实际病情、检查结果等，为患儿选择合适的治疗药物，提高患儿治疗安全性，降低不良事件发生。在本文中，合理用药管理后患儿治疗效果明显提高，不良反应发生率降低，患儿家属投诉率减少，对患儿治疗具有积极意义。

医院儿科门急诊超说明书用药情况调查

段凌志

——摘自《中国药物经济学》2019 年第 14 卷第 8 期

【摘要】目的 探讨医院儿科门急诊处方超说明书用药情况。方法 随机抽取营口市中心医院 2018 年 1-12 月儿科门急诊处方 1 200 张，其中每月 100 张，统计 1 200 张门急诊儿科处方所涉及用药医嘱、超说明书用药项目类型、患儿年龄以及药物种类。结果 1 200 张门急诊儿童处方中共包括 1 999 条用药医嘱，超说明书用药处方所占比例为 39.33%，超说明书用药

医嘱所占比例为 28.76%;超说明书用药类型所占比例最高的为未提及儿童用药信息(38.78%);超说明书用药所占比例最高的年龄段为 4~11 岁儿童(41.87%);超说明书用药中排名前 3 名的药物种类分别为中成药、消化系统药物、抗感染药,其所占比例分别为 56.64%、42.86%、39.66%。结论 儿科用药超说明书现象普遍存在,应该在国家和医院两方面共同努力下,为儿童创造一个安全有效的用药环境。

【关键词】超说明书用药; 儿科; 门诊; 急诊

2017 年国家统计局统计数据显示,我国 0~14 岁儿童人口总数约为 2.47 亿人,占全国总人数的 17.8%;我国综合医院儿科门诊约为 2.21 亿人次,约占门诊总人次的 9.5%,儿科门诊人次与 2000 年比较增长了约 4.05 倍,平均每年增长 9.13%。儿童正处于身体生长发育的特殊阶段,药品的用法用量等与成人有显著差异。因此,对于儿童合理用药应引起临床高度重视。而超说明书用药为不合理使用药物表现之一,是指药品使用的适应证、适用人群、剂量、给药途径等不在药品监督管理部门批准的说明书之内的用法。本研究就营口市中心医院儿科门急诊超说明书用药情况进行调查分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

随机抽取营口市中心医院 2018 年 1—12 月门急诊儿科处方 1 200 张,其中每月 100 张。

1.2 方法

对 1 200 张门急诊儿科处方所涉及用药医嘱、超说明书用药项目类型、患儿年龄以及药物种类进行统计。

1.2.1 采用国家食品药品监督管理局批准的最新说明书对其超说明书用药情况进行判断超说明书用药情况,分为未提及儿童用药信息、超给药频次、超给药剂量、超给药途径、超年龄、超适应证。1) 未提及儿童用药信息:说明书中所有项目均未提及儿童用药信息;2) 超给药频次:药物给药次数超出说明书中规定的最高次数或低于说明书所注明的最低次数;3) 超给药剂量:单次给药剂量超过其说明书所说明的最大剂量或低于其说明书所标明的最小剂量;4) 超给药途径:给药途径超出其说明书中所标明的给药途径;5) 超年龄:患儿年

龄超出其说明书所规定的儿童用药年龄段，不包括说明书中未提及儿童用药信息；6) 超适应症：临床诊断与说明书上注明的适应证不符。

1.2.2 年龄转化为体重计算公式

1) 3~12 月：体重(kg) = (月龄+9) / 2；2) 1~6 岁：体重(kg) = 年龄×2+8；3) 7~12 岁：体重(kg) = (年龄×7-5) / 2。

2 结果

2.1 超说明书用药所占比例

门急诊 1 200 张儿童处方中共包括 1 999 条用药医嘱，超说明书用药处方所占比例为 39.33%，超说明书用药医嘱数所占比例为 28.76%。见表 1。

表 1 超说明书用药所占比例

项目	抽样总数	超说明书 用药数目	超说明书用药 所占比例(%)
处方(张)	1 200	472	39.33
用药医嘱(条)	1 999	575	28.76

2.2 超说明书用药项目类型

575 条超说明书用药医嘱中，主要超说明书用药类型为未提及儿童用药信息、超给药频次。见表 2。

表 2 超说明书用药项目类型

超说明用药医嘱项目	超说明书用药医嘱数(条)	构成比
未提及儿童用药信息	223	38.78
超给药频次	220	38.26
超给药剂量	109	18.96
超给药途径	13	2.26
超年龄	6	1.04
超适应症	4	0.70

2.3 超说明书用药患儿年龄

在 1 200 张处方中，新生儿无用药记录；婴幼儿、儿童、青少年超说明书用药处方数所

占比例分别为 36.19%、41.87%、41.67%；超说明书用药医嘱所占比例分别为 28.26%、29.22%、25.00%，见表 3。

表 3 超说明书用药患儿年龄

年龄	处方(张)	超说明书用药 处方(张)	超说明书用药 所占比例(%)	用药医嘱数 (条)	超说明书用药 医嘱数(条)	超说明用药医嘱 所占比例(%)
新生儿(0~28 d)	0	0	0	0	0	0
婴幼儿(28 d 至 3 岁)	536	194	36.19	860	243	28.26
儿童(4~11 岁)	652	273	41.87	1 119	327	29.22
青少年(12~18 岁)	12	5	41.67	20	5	25.00

2.4 超说明书用药所涉及药物种类

超说明书用药中排名前 3 名的药物种类分别为中成药、消化系统药物、抗感染药，见表 4。

表 4 超说明书用药所涉及药物种类

药物种类	医嘱 (条)	超说明书医嘱 (条)	超超说明书医嘱 所占比例(%)
抗感染药	416	165	39.66
中成药	459	260	56.64
呼吸系统	111	35	31.53
消化系统用药	35	15	42.86
抗变态反应药	154	41	26.62
皮肤科用药	166	29	17.47
五官科用药	46	13	28.26
其他用药	612	17	2.78

3 讨论

3.1 超说明书用药发生率

8 个研究报告了儿科门诊超说明书用药发生率，超说明书用药发生率为 22.7%~51.2%。本研究中超说明书用药处方发生率为 39.33%，超说明书用药医嘱发生率为 28.76%，在正常范围内。在国内 24 家医院中超说明书现象普遍存在。但是关于超说明书用药是否有利于患儿病情恢复却缺少相关法律法规，政府相关部门应尽快确立健全相关法律法规，其有利于临床医师开展治疗，也可规避超说明书用药所带来的不良后果。

3.2 超说明书用药类型

本院超说明书用药类型中,数目最多的为未提及用药信息。如中成药芩暴红止咳口服液、抗感染类药物红霉素眼膏、皮肤科药物丁苯羟酸乳膏,其说明书均未提及儿童用药信息,也未标明儿童用药需遵医嘱或酌情减量等,这与我国儿童专科制剂偏少有关。目前我国可用的临床药物有 3 500 多种,但可供儿童使用的只有 60 多种[6]。大部分中成药缺乏儿童用药剂量和给药频次信息,对药物各组分的剂量不详,对不同年龄的儿童用药剂量无严格规定,临床医师只能根据儿童年龄和体重酌情减少剂量,因而存在用药剂量和给药频次不规范问题。其次为给药频次超说明书用药,如抗菌药物头孢美唑钠注射剂,本院医师因多种原因而采取每天给药 1 次,比如患儿家属没时间来医院、患儿不配合等。然而,其说明书明确规定儿童应分 2~4 次静脉注射或静脉滴注,成人分 2 次静脉注射或静脉滴注;并且,头孢菌素类抗生素属于时间依赖性抗生素,应该一日多次给药[8]。其杀菌效果取决于血药浓度高于最低有效抑菌浓度所持续时间长短,药物达峰浓度高低并不是最重要的。

3.3 超说明书用药患儿年龄分布情况

婴幼儿、儿童、青少年超说明书用药处方所占比例分别为 36.19%、41.87%、41.67%;超说明书用药医嘱所占比例分别为 28.26%、29.22%、25.00%。表明各年龄段患儿超说明书用药所占比例差异较小,可能原因是各年龄段所用药物种类和剂型基本相同。本研究中并未有新生儿用药记录,青少年的用药记录数目也较少,导致本研究中关于超说明书用药处方的年龄分布情况与实际可能有所偏差,为本研究不足之处。

3.4 超说明书药物分类

超说明书用药所占比例最高的药物是中成药。这与中成药中儿科用药制剂偏少,其说明书关于儿童用药信息缺失有关,例如百蕊颗粒、桔贝合剂、康复新液等。而相关研究表明,百蕊颗粒辅助治疗小儿肺炎支原体肺炎、小儿急性上呼吸道感染,可明显改善症状体征,治疗安全有效[10-11]。以桔贝合剂为辅助药物治疗小儿病毒性肺炎、小儿肺炎,可提高临床疗效,且无明显不良反应[12-13]。也有报道显示,康复新液治疗部分儿科疾病如小儿手足口病具有较好临床疗效,且安全性较高,在临床可以选择性应用。表明有些药物说明书上虽未标明儿童用法用量,但在实际临床中是可以切实有效地治疗某些疾病。

超给药剂量和超给药频次的中成药主要包括金银花口服液、黄龙止咳颗粒、小儿豉翘清热颗粒等，这 3 种药物说明书均对不同年龄段的儿童用药剂量有详细的说明。而其超说明书用药类型主要是给药剂量低于说明书所表明的该年龄儿童最小用药剂量，这与中成药成分复杂，而儿科医生多为西医，对中药配伍禁忌和组成成分了解不够透彻，考虑到儿童的生理发育不健全特点，酌情降低剂量，以期减少中成药所带来的不良反应及不良后果有关。但另一方面，对于说明书中已详细说明儿童各个年龄段用药剂量的药物，减少药物剂量并没有合理依据，

也有可能因此而降低药物治疗效果，达不到治愈疾病的目的。另外，中国药理学治疗药物监测研究专业委员会药品风险管理学组推荐：超说明书用药必须有充分的文献报道、循证医学等研究结果等证据支持。

本调查结果显示，儿科用药超说明书现象在本院普遍存在，其主要类型是药品说明书未提及儿童用药信息，其次为给药剂量和给药频次，与相关研究的调查结果相一致。这说明在中国，儿童超说明书用药现象普遍存在。而在儿科药物剂型普遍较少背景下，对于国家来说，一方面有关部门应尽快建立健全关于超说明书用药的法律法规，加强对超说明书用药的管理；另一方面，对于说明书上未标明儿童用法用量的制药企业也应采取有力措施，督促制药企业完善相关信息，使医师在用药时能有准确的依据。

不良反应

儿童药物不良反应调查研究及预警

张传洲等

——摘自《药品评价》2019 年第 16 卷第 14 期

[摘要] 目的：本文通过对儿童用药所致不良反应进行分析，探讨儿童用药导致不良反应的特点，促进儿科药物的合理使用。方法：采用回顾性调查方法进行研究，统计分析不良反应报告中涉及的年龄、药品种类、给药途径、临床表现及累及器官或系统的情况，分析儿科用药

及药物不良反应发生情况。结果：1~7 岁的患儿发生不良反应例数较多。抗菌药物引发的不良反应最多见，且大多通过静脉给药引起。药物不良反应涉及的器官以皮肤及其附件最多见。结论：加强儿童不良反应的监测，避免和减少儿科用药不良反应的发生，用药过程中要进行疗效的监测，必要时还应做血药浓度监测和重要组织器官功能的监测。

[关键词] 医院；儿童药物；不良反应

儿童正处于生长发育过程，各脏器功能发育不完善，酶系统、免疫系统及中枢神经系统发育也不完全。因此，较成人更易产生药物的不良反应。儿童一般不作为新药临床试验阶段的试验对象，药物经过临床试验被批准上市后，在应用过程中有可能出现在成人中不易出现的有害反应。本研究通过探讨儿童药物不良反应，以期提高医护人员对儿童药物不良反应的认识，达到临床合理给药方案的目的，保障儿童健康成长。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对我院 2017 年 1-12 月期间儿童患者进行为期一年的药物不良反应(adverse drug reactions, ADRs)流行病学研究。本次研究在为期 12 个月的监测期中共有 144 人次发生药物不良反应。研究内容包括患者情况、用药情况和 ADR 情况 3 个部分。患者情况包括：性别、年龄、民族、体重、过敏史、家族史；用药情况包括：原患疾病、药物用法用量、疗程、联合用药；ADR 情况包括：不良反应名称、发生的时间、反应过程、ADR 的结果。

1.2 研究方法 本研究使用国家药品不良反应监测中心设计的 ADR 报告表，填写内容包括上述的患者情况、用药情况和 ADR 情况。

数据来源于医院信息系统的病案信息数据库，包括患者主记录(P A T V I S I T)、诊断记录(D I A G N O S I S)、医嘱(ORDERS)、病程记录等数据库。指标有住院患者 ID 号、姓名、性别、年龄、诊断、病情、医嘱、治

疗结果等。对此期间所有不良反应患儿填写《药物不良反应监测表》，登记内容包括患儿一般状况、临床诊断、治疗方案、药物不良反应情况、继往史、家族史。

表 1 发生 ADR 患者性别与年龄分布[例(%)]

Tab 1 shows the gender and age distribution of ADR patients[cases(%)]

年龄组	男	女	总和	构成比(%)
<1岁	4	6	10	6.94
1~<4岁	22	19	41	28.47
4~<7岁	28	11	39	27.08
7~<10岁	17	12	29	20.14
10~14岁	21	4	25	17.36
合计	92	52	144	100

2 结果

2.1 发生 ADR 的年龄及性别分布情况 在发生的 144 例 ADR 患儿中,男童 92 例(占 63.89%),女童 52 例(占 36.11%),1~4 和 4~7 岁发生 ADR 的病例数较多,见表 1。

2.2 引起 ADR 的药品种类 144 例患儿中,有 14 例考虑为合用两种药物引起。引发 ADR 的药物依次为抗菌药物 85 例(53.82%)、中成药 30 例(18.99%)、抗肿瘤药物 18 例(11.39%)、抗病毒药 4 例(2.53%)、呼吸系统用药 8 例(5.06%)、免疫调节药 3 例(1.90%)、止吐、利尿、保肝药各 1 例(0.63%)以及其他 7 例(4.43%),见表 2。

表 2 引起 ADR 的药品种类[例(%)]

Tab 2 Types of drugs that cause ADR[cases(%)]

药品种类	品种数	例数	构成比(%)
抗菌药物	21	85	53.82
中成药	14	30	18.98
抗肿瘤药物	6	18	11.39
抗病毒药	1	4	2.53
呼吸系统用药	4	8	5.06
免疫调节药	2	3	1.90
止吐药	1	1	0.63
利尿剂	1	1	0.63
保肝药	1	1	0.63
其他	7	7	4.43
合计	58	158	100

表 3 引发 ADR 的给药途径分布[例(%)]

Tab 3 Distribution of routes of administration that trigger ADR[cases(%)]

给药途径	例次	构成比(%)
静脉滴注	121	76.58
静脉注射	1	0.63
口服	36	22.79
合计	158	100

2.3 引起 ADR 的给药途径 在发生 ADR 的给药途径中以静脉给药居多,共 121 例(占 70.5%)、口服给药 36 例(11.5%),见表 3。

2.4 药物 ADR 涉及的器官及临床表现 144 例 ADR 报告中,以皮肤及其附件最为常见(共 84 例,占 58.33%),主要表现全身或局部皮疹、瘙痒、荨麻疹、红斑疹、皮炎等;其次为消化系统损害(33 例,占 22.92%),主要表现为厌食、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等,见表 4。

表 4 ADR 涉及的器官及临床表现

Tab 4 Organs and clinical manifestations involved in ADR

累及器官或系统	临床表现	例数	构成比(%)
皮肤及其附件	皮疹、瘙痒、荨麻疹、红斑疹、皮炎	84	58.33
消化系统	厌食、恶心、呕吐、腹痛、腹泻	33	22.91
血液及造血系统	白细胞降低、粒细胞减少、血小板减少	5	3.47
肾脏	肌酐升高、肾功能衰竭	2	1.39
肝脏	转氨酶升高	4	2.78
神经系统	头痛、眩晕、嗜睡	6	4.17
呼吸系统	呼吸急促、胸闷、憋气	6	4.17
循环系统	静脉炎、血管疼痛	3	2.08
合计		144	100

2.5 引起 ADR 前 6 位的药物及主要临床表现 引发 ADR 病例数居前 6 位的药物中有 5 种为

抗菌药物，引起的 ADR 主要表现为皮肤损害及消化道反应，具体情况，见表 5。

2.6 ADR 的转归 144 例 ADR 报告中，较严重的 ADR 共 10 例，主要为骨髓抑制(5 例)和严重过敏反应(5 例)，所有 ADR 均治愈或好转，未发生死亡病例。

3 讨论

由表 1 可见，我院发生 ADR 的男性病例数多于女性，与相关报道相同。对患儿的年龄分布分析结果可见，各年龄段均可以发生 ADR，但 1~7 岁发生 ADR 的病例数最多。由于无法获知所有就诊患儿的年龄分层信息，目前的数据尚不能得出该年龄段较其他年龄段更易发生 ADR 的结论。

表 5 引起 ADR 前 6 位药物及临床表现

Tab 5 Causes the top 6 drugs and clinical manifestations of ADR

药品通用名	数量	构成比	临床表现
哌拉西林钠舒巴坦钠	23	14.56	皮疹、瘙痒、恶心、呕吐
注射用乳糖酸阿奇霉素	21	12.29	皮疹、瘙痒、恶心、呕吐
注射用头孢曲松钠	11	6.96	皮疹、瘙痒
炎琥宁注射液	8	5.06	皮疹、头晕、恶心、呕吐
注射用克林霉素磷酸酯	5	3.16	皮疹、瘙痒
注射用头孢呋辛钠	5	3.16	皮疹、瘙痒

引发 ADR 的给药途径中，静脉滴注 121 例(占 76.58%)，其次为口服给药 36 例(占 22.79%)，与文献的报道一致，这与住院患者治疗以静脉给药为主有关。静脉给药报到的 ADR 增多，一方面提高了医务人员静脉给药的风险意识，但同时也降低了口服给药的安全意识。因此，临床需加强各种给药途径的监管，不同给药途径都应引起足够重视。

对引起 ADR 的药物种类分析发现，抗菌药物占比较大，考虑可能与抗菌药物自身特性有关，同时也可能与患儿应用抗菌药物较多有关。抗菌药物自身具有的一些特殊性，即使是同一种抗菌药物，各个种类也具有不同的特性，在患儿体内产生不一样的反应。即使以前没有出现过的问题，也可能会因药物批次不同而引起患儿的问题。提示医务人员应严格控制抗菌药物使用，对无感染症状患儿不滥用使用抗菌药物，同时应加强给药过程监护。

从 ADR 累及器官和(或)系统分析可见，皮肤及附件损害所占比例最大(占 58.33%)，考虑由于皮疹、瘙痒、局部红肿等较其他损害表现更为直观，易于观察辨认。其次为消化道损害(占 22.92%)，主要表现为恶心、呕吐等。医务人员应密切注意患儿用药后的反应，特别

是过敏样反应及药物所致的超敏反应综合征等，如若出现应及时停用可疑药物，采取有效措施对症处理。发生的多数 ADR 都较轻，经停药或简单治疗后好转。近年来随着我院临床药学科的发展及各病区联系药师的设立，医护人员上报 ADR 的重要性和必要性不断加强，建立了医药护全面协作的 ADR 监测体系，ADR 报告的数量和质量不断提高。我们通过归纳儿科药物不良反应发生的某些特征，总结其中规律性的经验，提高医护人员对药物不良反应的认识，以期达到临床严格掌握适应证及合理给药方案的目的，保障儿童健康成长。

交流探索

以 pH4 HTR 看伏诺拉生治疗反流性食管炎

药剂科 闪洁琳

武田中国于 19 年 12 月宣布其全新机制抑酸药物沃克®（通用名：富马酸伏诺拉生片），已获得国家药品监督管理局（NMPA）批准正式进入中国，获批适应症为反流性食管炎（Reflux Esophagitis，简称 RE）。

中华医学会消化病学分会主任委员陈旻湖教授介绍：“目前反流性食管炎的主要治疗药物是 PPI，但有部分患者治疗效果不是很理想，需要新的治疗手段。富马酸伏诺拉生片是全新机制的抑酸药物——钾离子竞争性酸阻滞剂（P-CAB），作用机制与 PPI 不同。在酸环境下稳定，抑酸作用不受餐食影响，且从第一天给药开始就表现出很好的抑酸作用，表明伏诺拉生将在临床应用中有明显的优势。”陈旻湖教授表示，“我们对富马酸伏诺拉生在中国的临床应用充满期待，希望它的到来能够惠及更多成人反流性食管炎患者，赋予他们更高的生活质量。”

pH4 HTR (Holding time ratio)

持续时间占比。与反流性食管炎（RE）的治疗效果密切相关，根据数据模型推算 24h 胃内 pH4 HTR $\geq$ 90%（4 周后）或 24h pH 4 HTR $\geq$ 75%（8 周后），愈合率预计达 100%。

反流性食管炎的诊治现状

反流性食管炎是消化系统的常见疾病，其特征性症状包括胃内容物反流引起的烧心和反酸，可伴随食管外症状，并存在食管黏膜的糜烂，严重影响着患者生活和睡眠质量。流行病学数据显示，反流性食管炎在中国普通人群中的发病率高达 6.4%⁵。质子泵抑制剂（PPI）是治疗反流性食管炎的一线药物，抑酸强效且持久的 PPI 是首选，原于反流性食管炎的症状缓解及黏膜愈合效果与胃内 pH4 HTR（pH>4 Holding time ratio, 即 pH>4 的持续时间占比）相关。一项 Meta 分析的证据显示，虽然 PPI 是目前治疗反流性食管炎最有效的一线治疗药物，然而部分 PPI 抵抗的患者仍然需要更强的抑酸药物。

伏诺拉生与多倍剂量 PPI 的抑酸效果比较

伏诺拉生（Vonoprazan），一种钾离子竞争性酸阻滞剂（Potassium competitive acid blocker, P-CAB），具有首剂全效、抑酸作用持久等特点。近期发表的一项研究，对比了标准剂量的伏诺拉生与 2-4 倍标准剂量雷贝拉唑的抑酸效果。该研究是一个多中心、随机、开放标签、两阶段的交叉对照研究，共纳入 30 位健康受试者，研究分为 3 个队列，分别为：

A: 伏诺拉生 20mg/QD（V20）与雷贝拉唑 10mg/BID（R20），

B: 伏诺拉生 20mg/QD（V20）与雷贝拉唑 20mg/BID（R40）以及

C: 伏诺拉生 10mg/QD（V10）与雷贝拉唑 10mg/BID（R20）。

每个队列中的受试者先接受伏诺拉生或者雷贝拉唑 7 天，然后进行至少 7 天的洗脱期，再接受另一个药物 7 天。在每个阶段的第六天，接受 24h 阻抗监测，HTR（Holding time ratio, 持续时间占比）是常用的评估抑酸持续时间的标准，本研究中 pH $\geq$ 3、 $\geq$ 4 和 $\geq$ 5 的 HTR 被作为主要的药代动力学终点被评估。

[受试者排除标准包括：1、酸相关疾病病史；2、手术史；3、一个月内使用过其他药物；4、曾服用过雷贝拉唑或者伏诺拉生；5、对伏诺拉生或者雷贝拉唑过敏；6、严重的系统性疾病如肿瘤；7、任何上消化道内镜检查异常；8、任何计划治疗的上消化道疾病]

所有受试者均完成了该项研究：以 pH3 HTR 为观察终点时，队列 A 中 V20 vs R20 及队列 B 中 V20 vs R40 的伏诺拉生组的 pH3 HTR 更高，且具有显著差异，而在队列 C 中 V10 与 R20 相比没有显著差异。以 pH4 HTR 为观察终点时，V20 vs R20 及 V20 vs R40 中，V20 都表现出更好的抑酸效果，且有显著性差异。安全性方面，受试者对于雷贝拉唑和伏诺拉生的不同剂量组，均可很好耐受，只有 R40 组中一位患者发生腹泻。

同时，该项研究作者针对 PPI 治疗中受到关注较多的基因多态性问题进行了亚组分析，PPI 主要经过 CYP2C19 代谢，而 CYP2C19 基因型可分为快代谢型(RM)，中间代谢型(EM)和慢代谢型 (PM)，其中 RM 型患者通常疗效欠佳。与 R20 相比，V20 不受基因多态性影响，对于快代谢型患者 pH4，pH5 的 HTR 控制更佳。

关于 NAB，在 3 个队列中可以看到 V20 与 R40 相比，在夜间酸的控制中，无论是 pH4 还是 pH5 的 HTR，两组均有显著差异。

此项研究结果表明，与 2-4 倍标准剂量的雷贝拉唑相比，伏诺拉生 20mg 具有更好的抑酸效果，此外对于夜间酸突破以及快代谢型人群的抑酸作用，伏诺拉生也具有一定的优势。同时，伏诺拉生对于患者具有良好的耐受性。

参考文献：

Toshihisa Takeuchi, et al. Vonoprazan versus proton - pump inhibitors for healing gastroesophageal reflux disease: a systematic review. Aliment Pharmacol Ther. 2020, 51:534-543

冠状动脉疾病合并房颤抗凝联合抗血小板治疗判断路径

作者：赵金

接受过冠状动脉支架术（PCI）且合并房颤（AF）的冠状动脉疾病（CAD）患者或接受内科治疗急性冠脉综合征（ACS）且合并房颤（AF）的患者，在抗凝抗血小板联合治疗临床

药物处理比较困难，需权衡这种强化抗血栓治疗的利弊。

使用两种抗血小板药物称为双联抗血小板疗法(DAPT)；DAPT+抗凝治疗称为“三联口服抗血栓治疗”，简称“三联治疗”。与使用 1 种或 2 种抗血栓药物相比，三联治疗或许可降低心脏缺血性事件的发生率，但出血风险显著增加。越来越多的证据表明，三联治疗的出血风险高，部分患者使用 2 种抗血栓药物更好，即 OAC+P2Y₁₂ 抑制剂。

抗凝药选择：如果需要抗凝和抗血小板联合治疗，我们对大多数患者选择新型口服抗凝药（NOAC）而不是华法林（VKA）。NOAC 优选达比加群、利伐沙班或阿哌沙班而不是依度沙班。

其依据包括：

- 一、 针对广大房颤患者人群的研究显示 NOAC 预防脑卒中的效果优于华法林。
- 二、 将患者分为华法林组和 NOAC 组的近期试验显示，所有 NOAC 治疗的大出血率，尤其是颅内出血率均低于华法林，包括针对 PCI 术后房颤患者的研究也如此。

参考 WOEST 试验(2013 年)、ISAR-TRIPLE 试验(2015 年)、PIONEER AF-PCI 试验(2016 年)、RE-DUAL PCI 试验(2017 年)、AUGUSTUS 试验(2019 年)、ENTRUST-AF PCI 试验（2019 年）。

抗血小板药物选择 — 选择 P2Y₁₂ 抑制剂(氯吡格雷、替格瑞洛或普拉格雷)时，应考虑 PCI 治疗指征是稳定性还是不稳定性 CAD：

- 一、对于稳定性 CAD，我们优先选择氯吡格雷，而不是更强效的 P2Y₁₂ 抑制剂普拉格雷和替格瑞洛。

优选氯吡格雷的原因包括：一、在不需要 OAC 治疗的支架植入患者中，氯吡格雷优于替格瑞洛和普拉格雷；二、大多数针对使用 OAC 治疗患者的随机试验中，稳定患者使用的是氯吡格雷。

- 二、对于 ACS 患者，一些证据表明，如果 ACS 患者同时使用 OAC，则氯吡格雷或替格瑞洛均可。但替格瑞洛的抗血小板效应比氯吡格雷强，所以出血率会更高。对于这类患者，会在其出院时将替格瑞洛改为氯吡格雷，除非血栓形成事件风险非常高，尤其是既往使用氯吡格雷时发生过缺血事件的患者。

12 个月内选择路径

冠脉动脉疾病的抗凝抗血小板联合治疗（12个月内）			
血栓形成风险高: 1. PCI术后发生心肌梗死、常继发于房颤的脑卒中、需再次血运重建或心血管死亡,其危险因素包括近期发生ACS或脑卒中; 2. 复杂性多支CAD,特别是合并糖尿病时; 3. PCI的结果欠佳; 4. 需要提前停止抗血栓治疗; 5. 年龄≥65岁; 6. 既往支架内血栓形成; 7. 慢性肾脏病。		血栓形成风险低: 稳定性病变、不太复杂的冠脉病变 PCI结果最佳者	
		所有使用OAC的患者出血风险均相对较高。使用OAC的患者可进一步分为“出血风险高”和“出血风险低”组。	
		出血风险高: 年龄≥65岁、既往出血史 高血压。	出血风险低:
血栓形成和出血风险均低		血栓形成风险低、出血风险高	
12月NOAC+氯吡格雷 or 少数专家 12月NOAC+氯吡格雷+1月阿司匹林		12月NOAC+6个月氯吡格雷	
血栓形成风险高、出血风险低		血栓形成和出血风险均高	
12月NOAC+氯吡格雷 or 少数专家 12月NOAC+氯吡格雷+（1-6）月阿司匹林		矛盾,治疗决策因人而异 12月NOAC+氯吡格雷 or 少数专家 血栓形成风险高 12月NOAC+氯吡格雷+1月阿司匹林	

12 个月后选择路径

冠状动脉疾病的抗凝抗血小板联合治疗（12个月后）	
多数支持NOAC单药治疗（AFIRE试验），少数专家NOAC+氯吡格雷or阿司匹林（根据出血风险和缺血风险决定两个抗板的优先级别）	
血栓形成风险高、出血风险低	血栓形成风险低、出血风险高
NOAC+氯吡格雷or 阿司匹林	NOAC

需要注意：临床实践中，对于表中详述的 4 大组患者，强化抗血栓治疗实际疗程等于建议疗程减去开始使用 OAC 前已接受的 DAPT 疗程。例如：一名患者在 1 月 1 日接受了冠状动脉支架术，并在出院时接受阿司匹林和氯吡格雷治疗。7 月 1 日时，该患者诊断出新发房颤并确定需要长期 OAC 治疗，于是该患者停用阿司匹林，开始 OAC+氯吡格雷联合治疗直至次年的 1 月 1 日，并在此时再评估抗血栓治疗。

参考文献：UPTODATE 冠状动脉疾病的抗凝抗血小板联合治疗 作者：陈祥新 文献评审有效期 2020-3

学习园地

儿童体表面积计算方法及用药剂量计算

1 传统的经验给药是按照年龄或体重折算的,随着医药学以及相关学科的发展,经过科学家的研究认为,这种给药方法存在缺陷。国外在小儿给药时主要参照体表面积计算,这比较科学。其计算公式如下:

①体重 $\leq 30\text{kg}$ 的儿童体表面积及用药剂量计算:

小儿体表面积 (m^2) = 体重 (kg) $\times 0.035 + 0.1$

小儿用药剂量 = (成人剂量 $\times$ 小儿体表面积) / 1.7 (其中: 1.7 为中国平均成人的体表面积)

②体重 $>30\text{kg}$ 的儿童体表面积及用药剂量计算:

儿童体表面积 (m^2) = $1.05 + (\text{体重} - 30) \times 0.02$

(经验上体重每增加 5kg, 体表面积加 0.1m^2 , 体重 $>50\text{kg}$, 体重每增加 10kg, 体表面积增加 0.1m^2)

35kg: 体表面积 = 1.15m^2 (经验上 $1.10 + 0.10 = 1.20\text{m}^2$)

40kg: 体表面积 = 1.25m^2 (经验上 $1.10 + 0.20 = 1.30\text{m}^2$)

45kg: 体表面积 = 1.35m^2 (经验上 $1.10 + 0.30 = 1.40\text{m}^2$)

50kg: 体表面积 = 1.45m^2 (经验上 $1.10 + 0.40 = 1.50\text{m}^2$)

55kg: 体表面积 = 1.55m^2 (经验上 $1.50 + 0.05 = 1.55\text{m}^2$)

60kg: 体表面积 = 1.60m^2 (固定值)

65kg: 体表面积 = 1.65m^2 (经验上 $1.60 + 0.05 = 1.65\text{m}^2$)

70kg: 体表面积 = 1.70m^2 (固定值)

2 英国国家处方集:

一个体重 $\leq 30\text{kg}$ 的儿童, 用药剂量可能是成人的 (体重 $\times 2$) %倍

一个体重 $>30\text{kg}$ 的儿童, 用药剂量可能是成人的 (体重 $+30$) %倍

3 目前测量儿童体表面积时，是沿用广泛使用的多维度计算 Du Bois 公式：

$$S=H^{0.725}\times W^{0.425}\times 71.84$$

S:体表面积，单位是平方米（m²）

H:身高，单位是厘米（cm）

W:体重，单位是公斤（kg）

4 一般成人及儿童应用许文生氏（Stevenson）公式：

$$\text{体表面积 } S \text{ (m}^2\text{)} = 0.0061 \times \text{身高 (cm)} + 0.0128 \times \text{体重 (kg)} - 0.1529$$

药物警戒

药物警戒快讯第 9 期（总第 197 期）

2019 年 12 月 09 日 发布

日本在仑伐替尼说明书中增加间质性肺病不良反应提示

日本厚生劳动省（MHLW）及药品和医疗器械管理局（PMDA）近期宣布，仑伐替尼（Lenvatinib，商品名：Lenvima 乐卫玛）的产品说明应做修改，在不良反应项下增加间质性肺病的有关提示。

仑伐替尼在日本用于治疗不可切除的甲状腺癌和不可切除的肝细胞癌。在此前的三个财政年度中，MHLW/PMDA 共收到 11 例使用甲磺酸仑伐替尼后发生间质性肺病的病例报告，经评估，其中 4 例无法排除与用药的因果关联性；共收到 4 例使用甲磺酸仑伐替尼后的死亡报告，其中 1 例无法排除与用药的因果关联性。

基于对当前已有证据的评估结果和专家咨询意见，MHLW/PMDA 认为有必要修改仑伐替尼的产品说明。

PMDA 在网站上公布了仑伐替尼说明书修订模板。有关间质性肺病不良反应的提示增加在“有临床意义的不良反应（Clinically Significant Adverse Reactions）”项下，增加内容为：“间质性肺病：可能发生间质性肺病。应仔细监测患者情况。如发生任何异常，应

停止用药并采取适宜处置措施。”

（日本 PMDA 网站）

加拿大警示莫达非尼的先天性异常风险

2019 年 6 月，加拿大卫生部（Health Canada）发布信息，警告莫达非尼的先天性异常风险。莫达非尼的加拿大产品专论已经更新反映这一新的安全信息。

主要信息

- * 在怀孕期间使用莫达非尼与主要的胎儿先天性畸形病例有关，包括先天性心脏畸形。
- * 莫达非尼现在是孕妇或待孕妇女的禁用药品。此信息已包含在莫达非尼加拿大产品专论的禁忌症、警告和预防措施以及患者用药信息部分。
- * 建议医务人员与所有已经或即将接受莫达非尼治疗的具有生殖潜能的女性患者讨论以下问题：

- 妊娠期间莫达非尼对胎儿的潜在风险；
- 在开始使用莫达非尼治疗前一周内需要进行妊娠试验，确认实验结果阴性；
- 在使用莫达非尼治疗期间以及停用莫达非尼治疗后两个月内，必须使用有效的避孕措施；
- 使用莫达非尼时，避孕药的有效性可能降低。使用避孕药的患者应在莫达非尼治疗期间和停止莫达非尼治疗后的两个月内使用替代或其他避孕方法。

* 加拿大卫生部与 Teva Canada Innovation 合作，更新了莫达非尼的产品专论，以反映新的安全信息。加拿大卫生部将与莫达非尼的仿制药制造商合作，更新各自的产品专论。

问题

2019 年 2 月，TEVA Canada Innovation 向加拿大卫生部通报了美国正在进行的 Nuvigil/Provigil（莫达非尼）怀孕登记处 2018 年年度报告的结果。结果表明，在子宫内接触药物的儿童中，主要先天性异常和其他不良反应的发生率较高。

受影响的产品：

ALERTEC（莫达非尼）100 毫克片剂（DIN 02239665）

其他受此风险信息影响的产品包括所有通用莫达非尼 100 毫克片剂。

背景信息

ALERTEC(莫达非尼 100 毫克片)是加拿大的一种治疗成人嗜睡症、阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)和轮班工作障碍(SWD -一种昼夜节律睡眠障碍)患者过度嗜睡的对症药物。

在动物实验中观察到发育毒性后,美国食品药品监督管理局要求启动 Nuvigil/Provigil 妊娠登记,以描述与 Provigil (莫达非尼)和 Nuvigil(阿莫达非尼,莫达非尼的 R-对映异构体,未在加拿大销售)怀孕期间暴露相关的妊娠和胎儿结局。

2019 年 2 月,TEVA Canada Innovation 向加拿大卫生部通报了 Nuvigil/Provigil 怀孕登记处 2018 年年度报告的结果。报告记录了自然流产和主要先天性异常的病例,包括心脏先天性异常。暴露于莫达非尼和/或阿莫达非尼的主要先天性异常(17.3%)和心脏异常(4%)的发生率高于普通人群(分别为 3%和 1%)。上市后也有先天性畸形和胎儿生长缓慢的报道,以及发育不良(身体发育不良)婴儿的案例。

根据妊娠登记处的调查结果和上市后报告主要先天性异常(如心脏异常、小头畸形)的病例,修订了产品专论,将莫达非尼在妊娠期间的禁忌症包括在内,并给登记处的调查结果提供更多信息。

受影响的人群

给消费者的信息:

莫达非尼用于治疗因以下原因导致成年人的过度嗜睡:

- * 嗜睡症:患有此症的人会经历无法控制的睡眠突然发作。
- * 阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA):患有这种疾病的人在睡眠中存在呼吸问题。
- * 轮班工作障碍(SWD):患有这种疾病的人在正常睡眠时间之外轮班工作或作息不规律时,会有强烈的睡意。

国际上市后报告的发现表明莫达非尼可能会对未出生的婴儿造成伤害。

- * 怀孕或待孕的女性不能使用莫达非尼。
- * 药物避孕方法,如避孕药、注射、植入物、宫内节育器或贴片,在使用莫达非尼时,有效性可能降低。使用这类避孕措施的女性,在服用莫达非尼的同时,以及停用莫达非尼后两个月内,怀孕的几率可能更高。患者在使用莫达非尼时,应与医务人员讨论适合自己的避孕方法。

* 女性应在开始使用莫达非尼治疗前一周内进行妊娠测试,并确保自己没有怀孕。

* 患者应与医务人员讨论关于此信息的任何问题或担忧。

* 使用莫达非尼的患者如果有任何不良反应,也应该通知医务人员。

给专业医务人员的信息:

- * 莫达非尼禁用于孕妇或待孕的妇女；
 - * 确保所有具有生殖潜能的女性患者在开始使用莫达非尼治疗前一周内进行妊娠检测，确认结果阴性；
 - * 指导所有具有生殖潜能的女性患者，在使用莫达非尼治疗期间和停用莫达非尼治疗后的两个月内，必须使用有效的避孕措施；
 - * 通知女性患者莫达非尼可能会降低避孕药的有效性，并且在莫达非尼治疗期间和停用莫达非尼后的两个月内，需要使用避孕药以外的替代或其他避孕方法。
- （加拿大 Health Canada 网站）

加拿大警示纳武利尤单抗和伊匹单抗的嗜血细胞性淋巴组织细胞增多症风险

2019 年 6 月 24 日，加拿大卫生部（Health Canada）网站发布信息，警示纳武利尤单抗（nivolumab，商品名：Opdivo 欧狄沃）和伊匹单抗（ipilimumab，商品名：Yervoy）单独或联合用药的嗜血细胞性淋巴组织细胞增多症风险。

纳武利尤单抗、伊匹单抗单独或联合用药可用于治疗皮肤癌、肾癌、肺癌、肝癌等多种恶性肿瘤。有文献报道称，使用这两种药品后发生了嗜血细胞性淋巴组织细胞增多症（HLH）。HLH 是一种危及生命的、导致大量免疫细胞攻击并破坏其它血细胞的过度免疫反应，其特点为血液中的免疫细胞大量释放某些蛋白质（称为“细胞因子风暴”或“细胞因子释放综合症”），以及激活的免疫细胞（淋巴细胞和巨噬细胞）在组织器官中累积。加拿大卫生部在关注到有关文献后启动了此次评估。

纳武利尤单抗和伊匹单抗是用于治疗多种癌症的处方药，单独或联合使用可预防或阻止肿瘤生长。在加拿大，纳武利尤单抗于 2015 年 10 月上市，伊匹单抗于 2012 年 3 月上市，两者均需要在有抗癌治疗经验的医生监督下进行静脉输注。

加拿大卫生部评估发现，纳武利尤单抗和伊匹单抗（单独或联合用药）可引起一系列免疫相关不良反应。截止评估时，加拿大卫生部收到 1 例发生在加拿大的纳武利尤单抗与伊匹单抗联合用药后发生 HLH 的报告，该例报告被评估为严重报告，患者死亡。加拿大卫生部还分析了 21 例使用纳武利尤单抗、伊匹单抗（单独使用或联合使用）后发生 HLH 的国际病例，所有报告都被评估为严重报告，其中 6 例死亡。加拿大卫生部无法确认纳武利尤单抗、伊匹

单抗的使用是否为患者死亡的原因。加拿大卫生部还分析了已有的科学和医学文献，文献分析结果表明，PD1 抑制剂（如纳武利尤单抗）的使用和 HLH 的发生之间可能存在关联。

加拿大卫生部综合现有信息评估认为，单独或联合使用纳武利尤单抗和伊匹单抗与嗜血细胞性淋巴组织细胞增多症风险可能存在关联。加拿大卫生部将与制药企业合作，研究如何对产品安全信息进行适当修改。加拿大卫生部鼓励患者和医务人员报告任何与用药有关的不良反应。加拿大卫生部将继续监测纳武利尤单抗和伊匹单抗的安全性信息，并将对任何新的健康风险采取及时和适宜的控制措施。

（加拿大卫生部 Health Canada 网站）

加拿大警示他克莫司口服制剂用药错误的风险

2019 年 7 月，加拿大卫生部发布信息，警告因无意间更换不同他克莫司口服制剂的用药错误导致移植排斥的风险。

主要信息

* 已有报道，患者接受错误的他克莫司口服制剂后因体内药物暴露量不足或过量出现移植排斥和其他不良反应。

* 在加拿大使用的三种他克莫司口服制剂是不可互换的。在没有合适的剂量调整和监测下，无意的更换会导致移植排斥和其他不良反应。

* 如果处方者需要在不同制剂间更换，仔细的医疗观察和疗效监测是必须的。剂量调整需维持血药浓度在治疗范围内。

* 为避免因更换不同他克莫司制剂而引起不良反应，提醒医务人员以下事项：

- 在处方书写、处方和药物调配信息系统的药物选择界面、药物存储地点，为不同制剂增加显著的标识（如：速释，缓释或延长释药）。

- 在药物使用过程中使用商品名或产品名以确定特定的配方是针对患者的。

- 考虑对电子处方和药房订单增加包括制剂间没有互换的警告和剂量频率提醒的自动警报。

- 向病人和/或其看护人员充分解释药物及其不同制剂，鼓励他们在注意到药物改变时与医务人员沟通。

* 加拿大卫生健康部门已经与他克莫司产品的制造商们沟通，在名称和说明书上对产品

制剂进行突出显示。

问题

已有报道，病人在接受错误的他克莫司口服制剂后引起移植排斥和其他不良反应。

受影响产品		
商品名/产品名	规格	制造商
立即释放胶囊		
ACH-TACROLIMUS	0.5mg, 1mg 和 5mg	Accord Healthcare Inc.
APO-TACROLIMUS	0.5mg, 1mg 和 5mg	Apotex Inc.
JAMP-TACROLIMUS	0.5mg, 1mg 和 5mg	Jamp Pharma Corporation
PROGRAF®	0.5mg, 1mg 和 5mg	Astellas Pharma Canada, Inc.
RAN-TACROLIMUS	5mg	Sun Pharma Canada Inc. (formerly Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.)
SANDOZ TACROLIMUS	0.5mg, 1mg 和 5mg	Sandoz Canada Inc.
延长释放胶囊		
ADVAGRAF®	0.5 mg, 1 mg, 3 mg 和 5 mg	Astellas Pharma Canada, Inc.
延长释放片		
ENVARUS PATM	0.75 mg, 1 mg 和 4 mg	Endo Ventures Ltd. Importer: Paladin Labs Inc.

背景信息

他克莫司是一种口服免疫抑制药物，用于预防和治疗器官移植排斥反应。他克莫司治疗窗狭窄，血药浓度较小的变化也会引起移植排斥和其他不良反应。在加拿大批准的不同规格的三种不同的他克莫司制剂（见受影响产品表）会增加无意间改换错误产品和导致剂量错误的潜在风险。

制剂混淆引起的他克莫司暴露量不足导致移植排斥和暴露过量导致例如肾功能受损的其他不良反应的案例在加拿大全国范围内都有报道。加拿大卫生健康部门已经收到 9 例在加拿大无意间换用了不同他克莫司制剂产品的用药错误报告：无移植排斥反应报告，有两例肾脏反应报告。

如果处方者要更换制剂，必须要仔细进行医疗观察和疗效监测。剂量调整需保证血药浓度维持在治疗范围内。

为减少产品混淆的潜在风险，加拿大卫生健康部门已经与他克莫司产品的制造商们沟通，在名称和说明书上对产品制剂进行突出显示。

受影响的人群

给消费者的信息：

他克莫司是一种用于移植后帮助预防或治疗器官排斥的药物。在加拿大有三种多规格的他克莫司口服制剂：速释胶囊，缓释胶囊和延长释放片剂。不同制剂不能交换使用。

加拿大卫生部已经收到患者接受错误类型制剂的用药错误报告。服用错误的他克莫司制剂会导致例如移植排斥等严重的副作用。

患者应该服用相同类型的他克莫司药物，而且在没有医生的建议和指导下，不应更换为其他的他克莫司制剂。

当患者观察到药品外观、剂量、商品名/产品名、或包装发生变化时应立即与专业医务人员取得联系。

患者或其看护人应与专业医务人员联系获得关于新安全性信息的更多细节。

给专业医务人员的信息：

建议医务人员：

* 在处方书写、处方和药物调配信息系统的药物选择界面、药物存储地点等任何需要标识的地方为不同制剂增加显著的标识（如：速释，缓释或延长释药）。

* 开具处方时使用商品名或产品名（见受影响产品表），并在配发他克莫司产品前确认该药物的具体制剂。

* 考虑电子处方和药品订单输入的自动警报，其中包括这些剂型不可互换的警告，以及剂量频率提醒。

* 提醒患者当观察到药品外观、剂量、商品名/产品名、或包装发生变化时应与专业医务人员联系说明。

（加拿大 Health Canada 网站）

美国警示托法替布的血栓及高剂量用量死亡增加风险

2019 年 7 月，美国食品药品监督管理局（FDA）发布公告称，FDA 已批准了用于溃疡性结肠炎治疗的托法替布（商品名为 Xeljanz, Xeljanz XR）的新警告，该警告涉及增加的血栓风险及每天 2 次，每次 10mg 用量的死亡增加风险。此外，托法替布用于溃疡性结肠炎的批准适应症将被限制至特定的患者人群中，即其他特定药物治疗无效或发生严重副作用的患者。在对一项进行中的旨在对类风湿性关节炎（RA）患者使用托法替布治疗以评估低剂量和

上述高剂量安全性的临床试验的中期数据审查后，FDA 已批准本品说明书的修订，包括增加最严厉的黑框警告。

托法替布通过降低免疫系统活性发挥药理学作用，过度激活的免疫系统可导致类风湿关节炎（RA），银屑病关节炎（PsA）和溃疡性结肠炎。在 RA 患者中，患者机体攻击自身关节，引起疼痛、肿胀和功能丧失。

托法替布于 2012 年首次批准上市，用于治疗对甲氨蝶呤反应不佳的成人 RA，FDA 要求生产企业开展一项上市后临床试验，旨在与甲氨蝶呤对比，在成人 RA 中评估与心脏、癌症及感染相关的不良事件风险。该临床试验以 TNF 阻断剂为对照组，研究两种不同用量的托法替布（每天 2 次，每次 5mg，该用量目前被批准用于治疗 RA，及更高用量，每天 2 次，每次 10mg）安全性。关于该项临床研究的中期数据分析显示，与每天 2 次，每次 5mg 的托法替布治疗组及 TNF 阻断剂治疗组相比，给予每天 2 次，每次 10mg 患者治疗组，血栓和死亡的发生率增加。

2017 年，FDA 批准了该药用于治疗可引起关节肿痛的第 2 种疾病-银屑病关节炎，该种疾病对甲氨蝶呤或其他类似药物反应不佳。2018 年，FDA 批准了托法替布治疗溃疡性结肠炎，该病为慢性炎症性疾病，累及患者结肠。

对患者建议

如果有血栓史或心脏疾病，应告知主管医务人员，与他们讨论相关问题或关切。如果出现了任何异常症状，包括那些可能是血栓的征兆，应停止服用托法替布并尽快就医，例如：

- * 呼吸突然急促
- * 伴随呼吸加重的胸痛
- * 腿部或手臂肿胀
- * 腿部疼痛或压痛，或腿部或手臂疼痛或肿胀处皮肤发红或变色

在和主管医务人员交谈之前，不要停止服用托法替布，否则会加重病情。

对医务人员建议

应中止托法替布治疗，及时评估患者的血栓相关症状。如果患者出现任何异常情况，包括上述列出的血栓征兆，为患者提供风险咨询，并建议他们尽快就医。保留托法替布用来治疗使用 TNF 阻断剂无效或无法耐受的溃疡性结肠炎患者。在有血栓高风险的患者中避免使用托法替布。当治疗溃疡性结肠炎时，在更低的有效剂量使用托法替布并限制每天 2 次，每次 10mg 用量至所需的最短时间。

（美国 FDA 网站）

欧洲药品管理局更新多发性硬化症药物

芬戈莫德限制性措施：禁止在怀孕期间使用

欧洲药品管理局(EMA)建议多发性硬化症药物芬戈莫德(Fingolimod, 商品名 Gilenya)禁用于孕妇和育龄未使用有效避孕药的女性。如果女性在使用芬戈莫德时怀孕, 必须停止服用该药, 并且必须密切监测怀孕情况。这是因为 Gilenya 的活性物质芬戈莫德(Fingolimod), 可以伤害胎儿, 并可能导致出生缺陷。

为了将这种风险降至最低, 能够生育的妇女在开始接受芬戈莫德治疗之前必须进行妊娠试验, 以确保她们没有怀孕, 并且必须在治疗期间和停药后两个月内使用有效的避孕措施。

这些建议是基于由病例报告引发的风险评价的基础上, 该风险评价报告表明, 在怀孕期间接触过芬戈莫德的婴儿出生缺陷的风险是一般人群中观察到的风险(2%至3%)的两倍。接触芬戈莫德的婴儿最常报告的出生缺陷是影响心脏、肾脏、骨骼和肌肉。

医生, 患者和护理人员将收到最新的教育材料, 其中包含有关此风险的信息, 以及需要采取哪些措施和预防措施来确保芬戈莫德的安全使用。

给患者的信息

- 如果您怀孕或者您为育龄但没有使用有效的避孕措施, 您不能服用多发性硬化症药物芬戈莫德。

- 这是因为如果在怀孕期间使用芬戈莫德可能会伤害未出生的婴儿。如果您在怀孕期间使用芬戈莫德, 您的孩子可能有更高的出生缺陷风险, 特别是那些影响心脏, 肾脏, 骨骼和肌肉的风险。

- 服用芬戈莫德时必须使用有效的避孕方法。如果您正在服用芬戈莫德并计划生孩子, 请先咨询您的医生。在尝试生孩子之前, 你必须停止服用芬戈莫德并等待至少两个月。在这两个月中, 您仍必须使用避孕措施。

- 如果您在服用芬戈莫德时怀孕, 请立即告诉您的医生。您的医生将停止您的芬戈莫德治疗, 并进行额外的测试以监测您的怀孕情况。

- 您的医生会在开始治疗前和芬戈莫德治疗期间与您讨论这种风险, 并会给您一张卡片, 上面有关于您在服用芬戈莫德时不应该怀孕的信息, 以及您在服用此药物时应该做些什么来避免怀孕。

- 如果您是一名能够生育孩子且刚开始接受芬戈莫德治疗的女性患者，您首先需要进行妊娠试验，以确保您没有怀孕。

- 如果您对芬戈莫德或其对未出生婴儿的风险有任何疑问，请咨询您的医生，护士或药剂师。

医疗专业人员的信息

由于在子宫内暴露于芬戈莫德的胎儿有先天性畸形的风险，芬戈莫德现在禁用于孕妇和未采取避孕措施的育龄妇女。

- 对于育龄女性，请确保：

患者被告知与芬戈莫德治疗有关的胎儿有害影响的风险；

治疗开始前应获得阴性妊娠试验结果；

治疗期间和治疗中止后 2 个月使用有效避孕措施；

在计划怀孕前 2 个月停止芬戈莫德治疗。

如果妇女在治疗期间怀孕，必须停止芬戈莫德，并应向患者提供有关对胎儿有害影响的风险的医疗建议。应密切监测怀孕情况，并进行超声检查。

这些更新的建议是基于上市后病例报告报告引发的现有数据的评价，该评价表明怀孕期间接受芬戈莫德治疗的母亲所生婴儿的先天性畸形风险为一般人群中观察到的风险的两倍，即根据 EUROCAT(欧洲基于人口的先天异常流行病学监测登记网络)，这一比例为 2-3%。

在子宫内暴露于芬戈莫德的婴儿中最常报告的主要畸形是先天性心脏病(例如心房和室间隔缺损，法乐氏四联症)，肾脏异常和肌肉骨骼异常。

将提供更新的教育材料，以帮助向患者提供有关生殖毒性风险的建议，并将包括医生的检查表，患者、父母和护理人员的指南以及特定于怀孕的患者提醒卡。

芬戈莫德相关信息：

芬戈莫德是一种被称为“疾病延缓治疗药物”(disease-modifying therapy, DMTs)的药物，用于治疗成人和 10 岁以上儿童与青少年高度活跃的复发缓解型多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)，多发性硬化症是以中枢神经系统蛋白质炎性脱髓鞘病变为主要特点的疾病。“复发-缓解”意味着患者出现症状突发(复发)，然后是恢复期(缓解期)。芬戈莫德用于至少使用一种其他疾病延缓治疗药物，疾病仍然活跃；或病情严重并迅速恶化的病例。Gilenya 含有活性物质芬戈莫德。

(欧盟 EMA 网站)

药事管理

疫苗信息化追溯体系建设常见问题

一、疫苗信息化追溯体系建设总体思路

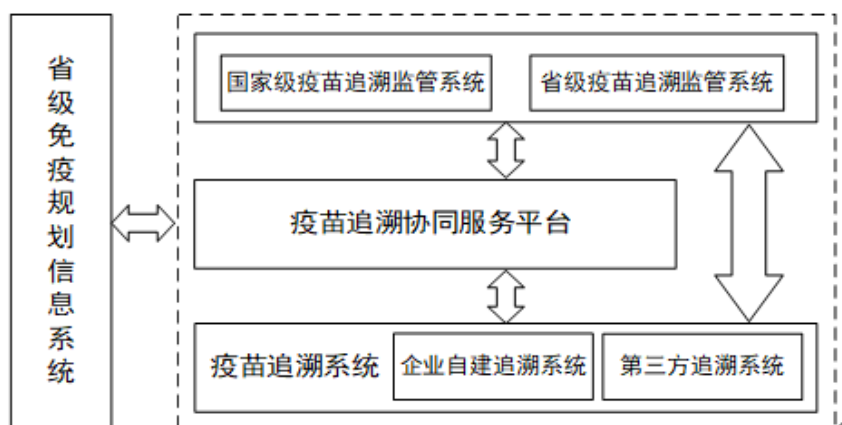
1. 什么是疫苗信息化追溯体系？

为贯彻落实药品追溯相关法规，国家药监局规划实施药品信息化追溯体系，按照药品剂型、类别分步推进。根据《中华人民共和国疫苗管理法》中关于国家实行疫苗全程电子追溯制度的要求，疫苗作为重点产品应率先建立疫苗信息化追溯体系。疫苗信息化追溯体系是药品信息化追溯体系的重要组成部分，是指疫苗上市许可持有人/生产企业、配送单位、疾病预防控制机构、接种单位、监管部门等疫苗追溯参与方，通过信息化手段，对疫苗生产、流通、使用等各环节的信息进行追踪、溯源的有机整体。

2. 疫苗信息化追溯体系的总体框架是什么？

如下图所示，疫苗信息化追溯体系的总体框架主要由 4 部分组成，分别是疫苗追溯监管系统（包含国家级和省级）、疫苗追溯协同服务平台（以下简称“协同平台”）、疫苗追溯系统（包含企业自建追溯系统和第三方追溯系统）、省级免疫规划信息系统。

其中,协同平台由国家药监局负责建设，国家级和省级疫苗追溯监管系统分别由国家药监局和各省药品监管部门负责建设，省级免疫规划信息系统由各省卫生健康部门负责建设，疫苗追溯系统由疫苗上市许可持有人通过自建或第三方技术机构建设。



3.各省应如何建立疫苗信息化追溯体系工作机制？

各省级药品监管部门、卫生健康部门应建立沟通协调机制，成立联合工作小组，统一规划本省内的疫苗信息化追溯体系建设工作，形成统一的工作方案（包含时间表、路线图），并在 2020 年 1 月 31 日前报给国家药监局（邮箱：ymzs@nmpa.org.cn）和国家卫生健康委（邮箱：caols@chinacdc.cn）疫苗信息化追溯体系建设工作组，以便统筹安排与各省数据对接等工作。

4.各省在推进疫苗信息化追溯体系建设过程中遇到问题应如何联系？

各省在推进疫苗信息化追溯体系建设过程中，遇到重大问题应请示或报告国家药监局或国家卫生健康委，具体问题要及时沟通。涉及疫苗追溯业务管理等有关问题，请联系国家药监局药品监管司；涉及疫苗追溯技术指导等有关问题请联系国家药监局信息中心。

二、协同平台建设

5.协同平台目前的建设进展如何？

疫苗信息化追溯体系建设时间紧、任务重，为尽快完成疫苗信息化追溯体系建设，国家药监局决定，在落实建设资金之前，先利用中国健康传媒集团资源，进行协同平台建设，国家药监局信息中心负责需求分析、系统设计、组织协调等工作，并全程指导项目建设，中国健康传媒集团负责项目具体实施。

目前，已完成协同平台全部开发工作，实现了上线试运行，并和部分疫苗追溯系统完成了对接，可为省级药品监管部门和省级疾病预防控制机构进行企业和疫苗基础数据的分发。待与省级免疫规划信息系统对接并完成相关基础数据采集后，即可按疫苗追溯标准规范与省级免疫规划信息系统进行疫苗追溯信息交换。

6.协同平台主要提供哪些服务？

协同平台作为疫苗信息化追溯体系的“桥梁”和“枢纽”，主要提供以下几种服务：一是提供基础信息的采集与分发服务，保障各系统中基础信息的一致性；二是提供疫苗追溯码编码规则的备案服务，保障追溯码的唯一性；三是提供地址解析服务，准确定位每个追溯码所在的疫苗追溯系统；四是提供公众查询服务，提供统一的疫苗追溯信息的查询入口。

7.协同平台如何为公众提供查询服务？

在国家药监局政府网站的疫苗监管网页、协同平台及中国药品监管 APP 上(即将上线)，均设有公众查询入口，公众可通过输入或扫描药品追溯码的方式，查询疫苗追溯信息，查询结果由药品追溯码对应的疫苗追溯系统提供。

8. 省级免疫规划信息系统、疫苗追溯系统如何接入协同平台？

（1）申请成为开发者

开发者提出接入申请，发送邮件至 ymzs@nmpaic.org.cn，抄送邮件至 caols@chinacdc.cn；

邮件主题：xxx 系统申请接入疫苗追溯协同服务平台

邮件内容：申请单位+对接人姓名+对接人联系方式，并需注明使用此系统的单位名称。

申请人将收到回复，回复内容包含：测试环境地址、账户以及开发者协议文档。

（2）接入测试环境

开发者根据协议文档进行开发。开发过程中遇到疑问，请发送邮件至 ymzs@nmpaic.org.cn，抄送邮件至 caols@chinacdc.cn。

接入方（省级免疫规划信息系统、疫苗追溯系统）对接协同平台测试环境操作步骤：

① 根据协同提供的客户端和双向安全认证步骤完成接入方调用协同平台的联通性测试（调通上传协同接口）；

② 接入方比对《疫苗追溯基本数据集》，反馈不能提供的字段；

③ 完成协同调用接入方服务端的联通性测试；

④ 接入方模拟数据上传协同平台，完成模拟数据联调测试，协同平台核对数据质量。

接口调试通过后，请发送邮件至 ymzs@nmpaic.org.cn，抄送邮件至 caols@chinacdc.cn；开发者将会收到正式环境地址、账户。

（3）接入正式环境

开发者将测试环境地址、账户替换成正式环境地址、账户后，完成正式接入。

三、省级免疫规划信息系统建设

9. 如何建设省级免疫规划信息系统，如何与协同平台对接？

各省级卫生健康部门负责建立符合疫苗追溯标准规范的省级免疫规划信息系统，督促完成行政区域内预防接种单位信息系统的改造，并按照《协同平台与疾病预防控制中心接口协议》与协同平台对接。通过省级免疫规划信息系统扫码验证本省内疫苗采购入库信息，依法如实记录本省疫苗流通、库存、预防接种等追溯信息，并按疫苗追溯标准规范向协同平台提供追溯信息。

10. 省级免疫规划信息系统接入协同平台后需要做什么？

省级免疫规划信息系统与协同平台对接联通后，省级卫生健康部门要将本省内各级疾病预防控制机构、接种点和配送单位的基础信息按照疫苗追溯标准规范要求上传给协同平台，协同平台将企业和疫苗基础信息下发给省级免疫规划信息系统，待基础数据交互完成后，协

同平台会将上市许可持有人疫苗追溯信息交换给省级免疫规划信息系统,省级免疫规划信息系统要将疫苗流通和预防接种信息通过协同平台交换给相应疫苗追溯系统。

11.省级免疫规划信息系统接入协同平台的时限?

参与试点的省份,需在 2019 年 12 月 31 日前,完成省级免疫规划信息系统和协同平台的对接,并按疫苗追溯标准规范向协同平台上传本省内各级疾病预防控制机构、接种点、配送单位的基础信息,在 2020 年 1 月 31 日前,按疫苗追溯标准规范向协同平台上传本省内疫苗的流通和预防接种信息。不参与试点的省份,需在 2020 年 3 月 31 日前,完成省级免疫规划信息系统和协同平台的对接,并按疫苗追溯标准规范向协同平台上传本省内各级疾病预防控制机构、接种点、配送单位的基础信息及本省内疫苗的流通和使用信息。

12.省级免疫规划信息系统通过何种路径实现与协同平台数据对接?

省级免疫规划信息系统可通过以下两种路径之一与协同平台交换数据:

一是各省级免疫规划信息系统与协同平台交换数据,从协同平台获取疫苗生产和流通信息,按照疫苗追溯标准规范要求向协同平台上传疫苗的流通和预防接种信息。

二是在省级卫生健康部门和省级药品监管部门协商确定的前提下,省级免疫规划系统可通过省级疫苗追溯监管系统与协同平台进行数据交换,从协同平台获取疫苗生产和流通信息,并将疫苗流通和预防接种信息上传至协同平台。

13.省级免疫规划信息系统与协同平台进行数据交换时需重点关注的事项?

各省卫生健康部门需严格按照疫苗追溯标准规范要求,通过省级免疫规划系统进行数据的采集、存储并与协同平台交换追溯数据,保证追溯数据的完整性和规范性,避免由于数据质量问题(如基础信息中疾病预防控制中心和接种点名称为简写、疾病预防控制中心缺少统一社会信用代码等)造成校验不通过、上传失败等结果。

四、省级疫苗追溯监管系统建设

14.省级药品监管部门是否建设疫苗追溯监管系统?

根据《关于做好疫苗信息化追溯体系建设工作的通知》要求,国家药监局和各省级药品监管部门分别建设国家和省级疫苗追溯监管系统,根据监管需求采集数据,监控疫苗流向,充分发挥追溯信息在日常监管、风险防控、产品召回、应急处置等监管工作中的作用。。国家疫苗追溯监管系统可为省级药品监督管理部门提供疫苗批次级生产、流向查询功能。省级药品监督管理部门根据监管需要自建疫苗追溯监管系统,省级疫苗追溯监管系统无需在 2020 年 3 月 31 日前完成建设。

15.省级药品监管部门目前需重点关注的事项?

目前,各省级药品监管部门需重点关注两个问题。一是各省级药品监督管理部门要督促行政区域内的疫苗上市许可持有人、配送单位尽快向协同平台上传企业和疫苗基础信息;二是督促疫苗上市许可持有人严格按照疫苗追溯标准规范要求,通过疫苗追溯系统进行数据采集、存储并与协同平台交换追溯数据,保证追溯数据的完整性和规范性,避免由于数据质量问题(如疫苗上市许可持有人在发货时选择的收货单位名称不规范)造成疾病预防控制机构无法收货等结果。

五、疫苗追溯体系建设

16.疫苗上市许可持有人应如何建设疫苗追溯系统?

疫苗上市许可持有人按照疫苗追溯标准规范,自建也可通过第三方技术机构建立疫苗追溯系统。在 2019 年 12 月 31 日前完成与协同平台的对接,将企业及疫苗基础信息上报协同平台;要对所生产疫苗进行赋码,在 2020 年 1 月 31 日前向协同平台提供疫苗各级包装单元生产、流通追溯数据,实现疫苗追溯信息可查询。

17.疫苗上市许可持有人如何获取疫苗的流通和预防接种信息?

省级免疫规划信息系统通过协同平台,将疫苗流通和预防接种数据交换给相应疫苗追溯系统,以便于疫苗追溯系统完成疫苗生产、流通和预防接种全过程追溯信息的整合,实现疫苗最小包装单位可追溯。

18.进口疫苗上市许可持有人如何履行追溯责任?

进口疫苗上市许可持有人可委托国内进口疫苗代理企业履行追溯责任,并在 2019 年 12 月 31 日前完成疫苗追溯系统与协同平台对接,并向协同平台上报企业和疫苗基础信息,在 2020 年 1 月 31 日前向协同平台上报疫苗各级包装单元生产、流通追溯数据。

19.疫苗配送单位如何履行追溯责任?

疫苗配送单位应当按照疫苗储存、运输管理相关要求,在完成疫苗配送业务的同时,根据合同约定向委托方提供相关追溯数据,并配合委托方在 2019 年 12 月 31 日前将数据通过疫苗追溯系统上传到协同平台中。

六、疫苗追溯标准规范

20.为什么要制定疫苗追溯标准规范?

建设疫苗信息化追溯体系,是党中央、国务院做出的重大决策部署,疫苗追溯标准规范是疫苗信息化追溯体系建设的重要组成部分,是强化追溯信息互通共享的重要支撑。为贯彻《中华人民共和国疫苗管理法》和追溯有关政策要求,国家药监局会同国家卫生健康委制定疫苗追溯标准规范,明确信息化追溯体系建设总体要求,统一追溯码编码要求,规范追溯系

统基本技术要求，提出追溯过程中需要企业记录信息的内容和格式，以及数据交换要求等，指导相关方共同建设疫苗信息化追溯体系。

21. 制定疫苗追溯标准规范的依据有哪些？

标准的编制严格依据《中华人民共和国疫苗管理法》《关于加快推进重要产品追溯体系建设的意见》（国办发〔2015〕95 号文）《关于推动食品药品生产经营者完善追溯体系的意见》（食药监科〔2016〕122 号）《关于药品信息化追溯体系建设的指导意见》（国药监药管〔2018〕35 号）等法规文件，遵循追溯相关国家标准和行业标准，紧密结合当前药品疫苗追溯系统的建设和使用情况以及各追溯参与方工作现状和实际需求。

22. 标准编制经历的过程？

国家药监局会同国家卫生健康委开展追溯标准的编制，经历了广泛调研、专题研究、整理起草、征求意见、专家评审、报批发布等多个阶段。在标准编制过程中，公开征求疫苗上市许可持有人/生产企业、配送单位、疾病预防控制机构、接种单位、监管部门、第三方技术机构等追溯参与方的意见和建议，通过专题座谈、网络、媒体等多种渠道充分吸纳各方意见，多次组织召开专家研讨会逐字逐句进行研讨，根据相关意见数易其稿，最终完成了标准的编制。

23. 疫苗追溯标准规范包含哪些？

国家药监局分两次印发了与疫苗追溯相关的 5 项标准：2019 年 4 月印发了《药品信息化追溯体系建设导则》《药品追溯码编码要求》2 项标准，2019 年 8 月印发了《疫苗追溯基本数据集》《疫苗追溯数据交换基本技术要求》和《药品疫苗追溯系统基本技术要求》3 项标准。这 5 项标准将指导各方共同开展疫苗信息化追溯体系建设。

24. 疫苗追溯标准规范的适用范围是什么？

疫苗追溯相关的 5 项标准既相互协调，又各有侧重。《药品信息化追溯体系建设导则》《药品追溯码编码要求》《药品疫苗追溯系统基本技术要求》是 3 项基础通用标准。《疫苗追溯基本数据集》《疫苗追溯数据交换基本技术要求》2 项标准是根据疫苗管理的特殊性，为疫苗追溯量身定制的。

《药品信息化追溯体系建设导则》规定了药品信息化追溯体系的基本构成及功能要求，以及各参与方的具体任务。适用于药品上市许可持有人/生产企业、经营企业、使用单位、监管部门和社会参与方等协同建设药品信息化追溯体系。

《药品追溯码编码要求》规定了药品追溯码的具体要求，包括编码原则、编码对象和构成要求。适用于药品上市许可持有人/生产企业、经营企业、使用单位、监管部门和社会参

与方等，针对在中国境内销售和使用的药品选择或使用符合本标准的药品追溯码。

《药品追溯系统基本技术要求》对企业自建或者第三方建设的药品疫苗追溯系统提出了系统功能、数据存储和安全运维等具体要求。适用于药品上市许可持有人/生产企业、经营企业、使用单位、监管部门和社会参与方等建设和使用药品追溯系统。

《疫苗追溯基本数据集》对疫苗信息化追溯体系参与方提出了追溯信息采集和存储的具体要求。适用于疫苗上市许可持有人/生产企业、配送单位、疾病预防控制机构和接种单位采集和储存相应追溯数据。

《疫苗追溯数据交换基本技术要求》对疫苗信息化追溯体系参与方提出了追溯数据传输和交换的具体技术要求。适用于疫苗上市许可持有人/生产企业、配送单位、疾病预防控制机构和接种单位传输和交换追溯数据。

七、重点概念解释

以下重点概念适用于药品，包含疫苗。

药品追溯是指通过记录和标识，正向追踪和逆向溯源药品的生产、流通和使用情况，获取药品全生命周期追溯信息的活动。

药品信息化追溯体系是指药品上市许可持有人/生产企业、经营企业、使用单位、监管部门和社会参与方等，通过信息化手段，对药品生产、流通、使用等各环节的信息进行追踪、溯源的有机整体。

药品信息化追溯体系参与方主要包括药品上市许可持有人/生产企业、经营企业、使用单位、监管部门和社会参与方等。各参与方应按照有关法规和标准，履行共建药品信息化追溯体系的责任和义务。

药品追溯系统是用于药品信息化追溯体系参与方按照质量管理规范要求，记录和储存药品生产、流通及使用等全过程的追溯信息的信息系统，用于实现追溯信息存储、交换、互联互通。

药品追溯协同服务平台是药品信息化追溯体系中的“桥梁”和“枢纽”，通过提供不同药品疫苗追溯系统的访问地址解析、药品追溯码编码规则的备案和管理，以及药品、企业基础数据分发等服务，辅助实现药品追溯相关信息系统的数据共享和业务协同。

药品追溯监管系统是药品监督管理部门根据自身的药品追溯监管需求而建设的信息系统，可分为国家和省级药品追溯监管系统，应具有追溯数据获取、数据统计、数据分析、智能预警、召回管理、信息发布等功能，辅助相关部门开展日常检查、协同监管等工作，加强风险研判和预测预警。

药品追溯码是建立药品与其对应追溯数据的钥匙，是实现“一物一码，物码同追”的必要前提和重要基础。药品追溯码是由一系列数字、字母和（或）符号组成的代码，包含药品标识代码段和生产标识代码段，用于唯一标识药品销售包装单元,通过一定的载体（如一维码、二维码、电子标签等）附着在药品产品上，应可被扫码设备和人眼识别。药品标识为识别药品上市许可持有人/生产企业、药品名称、剂型、制剂规格和包装规格的唯一代码；生产标识由药品生产过程相关信息的代码组成，根据“一物一码，物码同追”的要求，应至少包含药品单品序列号，根据监管和实际应用需求，还可包含药品生产批次号、生产日期、有效期等。

国家药品标识码是用于唯一标识与药品上市许可持有人、生产企业、药品通用名、剂型、制剂规格和包装规格对应药品的代码，由药品上市许可持有人/生产企业向药品追溯协同服务平台备案药品包装规格相关信息后产生，将在药品追溯协同服务平台上公开，供业界使用。

基本数据集是在系统建设中定义的具有主题的、可标识的、能被计算机处理的最小数据集合，收纳最基础、最核心的数据项，用于规范药品追溯过程中各参与方需要采集、储存、提供的基本数据集分类和内容，标准使用方根据标准开展实际应用和交换时，可在基本数据集基础上根据实际需求补充或扩展相关数据项。

科室文化



第六届MKM中国药师职业技能大赛海淀医院团队



第六届MKM中国药师职业技能大赛选手在李静主任带领下闯关夺寨再创佳绩



第六届MKM中国药师职业技能大赛海淀医院主力队员：曾美珍，刘慧，赵金（左起）



北京市

技能大赛

职业技能大赛

剩余时间:

63

秒

1、一例诊断为急性支气管哮喘合并高血压患者的处方审核

医疗机构编码: 00000000	普通处方笺	NO.00000000
药房: 门诊药房	身份: 一般人员	费别: 医保
科室: XXX	病人 ID: XXXX	体重: xx kg
姓名: XXX	性别: 男	年龄: 65 岁

临床诊断:	沙美特罗替卡松粉吸入剂 50ug/500ug*60
急性支气管哮喘, 高血压(高危组)	用法: 1 喷 喷鼻 1 次/日
专科要求:	硝苯地平控释片 30mg*7
	用法: 30mg 口服 1 次/日
过敏试验:	盐酸地尔硫卓缓释片 90mg*10
	用法: 2 片 口服 1 次/日
注:	阿托伐他汀钙片 20mg*7
	用法: 1 片 口服 1 次/每晚

参考药价:

医师签名(盖章): XXX

调配:

201x 年 x 月 xx 日 11:00

审核、核对、发药: XXX

第六届MKM中国药师职业技能大赛网络直播现场



第六届MKM中国药师职业技能大赛：刘慧的证书



第六届MKM中国药师职业技能大赛：赵金的证书



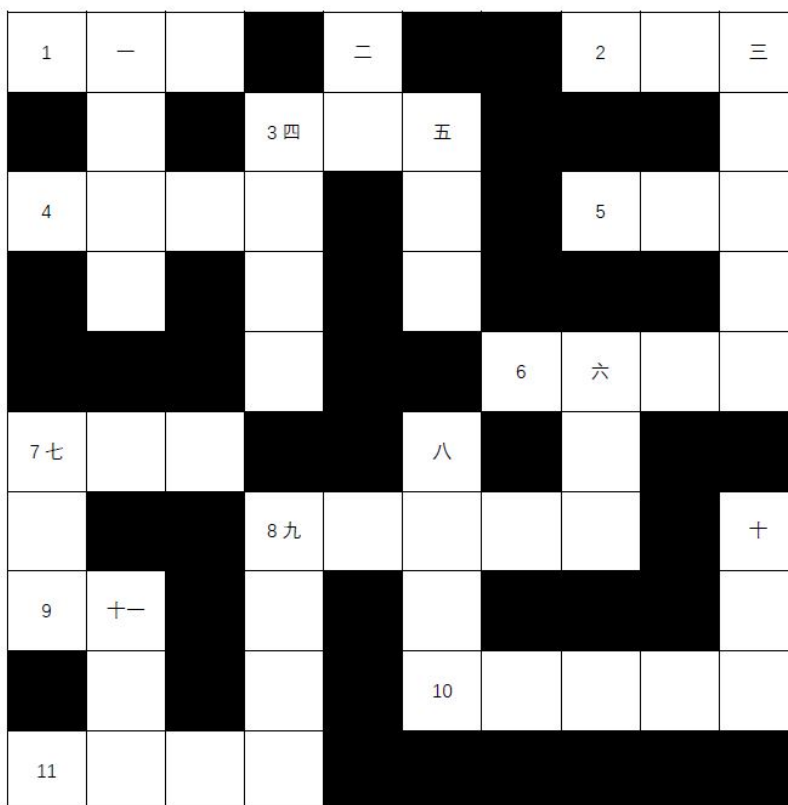
第六届MKM中国药师职业技能大赛：曾美珍的证书



刘慧药师在肿瘤血液科讲授化疗药物的不良反应及预防策略

休闲益智

药名填空



横向：

1、药物商品名：本品为紫杉醇类抗肿瘤药，通过干扰细胞有丝分裂和分裂间期细胞功能所必需的微管网络而起抗肿瘤作用。临床用于先期化疗失败的晚期或转移性乳腺癌的治疗，也用于以顺铂为主的化疗失败的晚期或转移性非小细胞肺癌的治疗。

2、药物商品名：本品是一种选择性的 5-羟色胺再摄取抑制剂。其作用机制与其对中枢神经元 5-羟色胺再摄取的抑制有关。在临床剂量下，本品阻断人血小板对 5-羟色胺的摄取。本品可以用于 6-17 岁的儿童和青少年强迫症患者。尽管儿童患者的代谢稍快，为了避免产生过高的血药浓度，对儿童强迫症患者建议使用较低剂量，尤其是 6~12 岁体重较轻的儿童。

3、药物商品名：本品属于半合成的大环内酯类抗生素。其可与细菌核糖体 50S 亚基结合，

从而抑制其蛋白合成而产生抗菌作用。对动物和成人口服本品后的药物动力学进行了广泛的研究，结果表明，口服吸收快，绝对生物利用度为 50%。多剂量无蓄积，且代谢方式不变。进食能增加生物利用度约 25%，但这种增加对在推荐剂量范围内无临床意义。食物对本品的药动学无影响。

4、药物通用名：本品为三环类抗抑郁药，其作用在于抑制 5-羟色胺和去甲肾上腺素的再摄取，对 5-羟色胺再摄取的抑制更强，镇静和抗胆碱作用亦较强。临床用于治疗各种抑郁症，本品的镇静作用较强，主要用于治疗焦虑性或激动性抑郁症。口服吸收好，生物利用度为 31%-61%，蛋白结合率 82%-96%，半衰期($t_{1/2}$)为 31-46 小时，表观分布容积(V_d)5-10L/kg。

5、药物通用名：本品属苯甲酰胺类抗精神病药，作用特点是选择性阻断中脑边缘系统的多巴胺(DA₂)受体，对其他递质受体影响较小，抗胆碱作用较轻，无明显镇静和抗兴奋躁动作用，本品还具有强止吐和抑制胃液分泌作用。

6、药物通用名：属于钙离子拮抗剂，适用于各种原因的蛛网膜下隙出血后的脑血管痉挛和急性脑血管病恢复期的血液循环改善。

7、药物商品名：一种含硒洗液，临床用于去头屑、头皮脂溢性皮炎、花斑癣(汗斑)。

8、药物通用名：肾上腺皮质激素类药物。具有抗炎、抗过敏和抑制免疫等多种药理作用。本品不溶于水，制成溶液稀释后，可用于静脉注射，其生物 $T_{1/2}$ 约为 100 分钟，血中 90% 以上的本品与血浆蛋白相结合。大多数代谢产物结合成葡萄糖醛酸酯，极少量以原型经尿排泄。

9、药物商品名：本品为含有半胱氨酸的化合物，能与重复活化的环磷酰胺或异环磷酰胺的毒性代谢产物相结合，形成非毒性产物自尿中迅速排出体外，预防在使用上述抗癌药物时引起的出血性膀胱炎等泌尿系统的损伤。因本品排泄速度较环磷酰胺、异环磷酰胺及其代谢产物快，故应重复用药。

10、药物通用名：本品为天然前列腺素 E₁ 的类似物，能够促进消化性溃疡愈合或缓解症状。

米非司酮片与本品序贯合并使用，可用于终止妊娠。

11、药物通用名：本品通过保护细胞在缺氧或缺血情况下的能量代谢，阻止细胞内 ATP 水平的下降，从而保证了离子泵的正常功能和透膜钠-钾流的正常运转，维持细胞内环境的稳定。临床用于对一线抗心绞痛治疗控制不佳或无法耐受的稳定性心绞痛成年患者的对症治疗。

纵向：

一、药物通用名：本品是环戊烷类抗流感病毒药物，可结合于流感病毒神经氨酸酶的活性位点，对人类 A 型和 B 型流感病毒有抑制活性。用于甲型或乙型流行性感冒。

二、药物商品名：本药为苯二氮类药，具中枢镇静作用。用于治疗焦虑障碍或缓解焦虑症状，亦可用于与抑郁症状相关的焦虑的短期治疗。口服后吸收迅速，绝对生物利用度为 90%。血药浓度峰值出现在服药后大约 2 小时。

三、药物通用名：复方制剂降血压药物，用于早期和中期高血压病。其中几个成分联合应用有显著的协同作用，促进血压下降，提高了疗效，从而降低了各药的剂量和不良反应发生。

四、药物通用名：抗生素的一种，本品对需氧革兰阳性球菌有较高抗菌活性，如葡萄球菌属(包括耐青霉素及甲氧西林敏感株)、溶血性链球菌、草绿链球菌、肺炎链球菌等。对厌氧菌亦有良好的抗菌作用，拟杆菌属、梭形杆菌属、放线菌属、消化球菌、消化链球菌等大多均对本品敏感。机理为：作用于敏感菌核糖体的 50S 亚基，阻止肽链的延长，从而抑制细菌细胞的蛋白质合成，一般系抑菌剂，但在高浓度时，对某些细菌也具有杀菌作用。

五、药物商品名：本品为口服选择性组胺 H1 受体拮抗剂。无明显抗胆碱和抗 5-羟色胺的作用，中枢抑制作用较少。临床用于治疗季节性鼻炎、常年性过敏性鼻炎以及非鼻部症状眼结膜炎，过敏引起的瘙痒和荨麻疹症状。

六、药物通用名：本品为局部外用糖皮质激素，具有抗炎、抗过敏、止痒及减少渗出作用，用于湿疹、神经性皮炎，异位性皮炎及皮肤瘙痒症。

七、药物商品名：本品是大环内酯类抗生素亚类之一，即氮杂内酯类抗生素的第一个药物。其作用机制是通过和 50s 核糖体的亚单位结合及阻碍细菌转肽过程,从而抑制细菌蛋白质的合成。口服本品后广泛分布于全身，生物利用度约 37%，2～3 小时血浆药浓度达峰。

八、药物通用名：本品选择性兴奋延髓呼吸中枢，也可作用于颈动脉体和主动脉体化学感受器反射性地兴奋呼吸中枢，并提高呼吸中枢对二氧化碳的敏感性，使呼吸加深加快，对血管运动中枢有微弱兴奋作用，剂量过大可引起惊厥。

九、药物通用名：噻嗪类利尿剂，本品作用机制主要抑制远端小管前段和近端小管(作用较轻)对氯化钠的重吸收，从而增加远端小管和集合管的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 交换， K^+ 分泌增多。本品能不同程度地抑制碳酸酐酶活性，故能解释其对近端小管的作用。本类药还能抑制磷酸二酯酶活性，减少肾小管对脂肪酸的摄取和线粒体氧耗，从而抑制肾小管对 Na^+ 、 Cl^- 的主动重吸收。

十、药物通用名：是一种对比剂，属于非离子型化合物，因其分子中含有亲水性置换基团，因此溶解性高。与离子型对比剂相比，本品溶液的渗透压较低。

十一、药物商品名：本品为微量元素的复方制剂，可供应铬、铜、铁、锰、钼、硒、锌、氟和碘的正常每日需要量，用作复方氨基酸注射液和葡萄糖注射液的添加剂，可发挥各种电解质和微量元素的特有作用以便机体内有关生化反应能正常进行。

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

声明：本刊所摘录文章，供内部学习参考之用，均注明作者及出处，如涉及版权请电联。



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》
2020 年 第2 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