



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6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 -
美法两国对超说明书用药监管对策及其借鉴启示.....	- 1 -
临床重症与药学超说明书用药专家共识（节选）.....	- 7 -
超说明书用药目录（2020 年版）.....	- 9 -
不良反应.....	- 25 -
某院近 3 年药品不良反应事件与超药品说明书用药现状及相关性研究.....	- 25 -
334 例儿童药品不良反应及其超说明书用药使用分析.....	- 29 -
药物警戒.....	- 36 -
药物警戒快讯第 1 期（总第 201 期）.....	- 36 -
加拿大警示阿仑单抗的自身免疫性肝炎、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症及严重心血管反应相关风险.....	- 37 -
FDA 警告有呼吸风险因素的患者使用加巴喷丁或普瑞巴林可能会出现严重的呼吸问题.....	- 38 -
加拿大卫生部警示芬戈莫德（Gilenya）先天性畸形的风险.....	- 41 -
加拿大卫生部发布聚乙二醇与淀粉基增稠剂之间相互作用的个例报告.....	- 43 -
药事管理.....	- 44 -
北京市海淀区医院超说明书用药管理规定.....	- 44 -
休闲益智.....	- 46 -
药名填空.....	- 46 -
杂志征文.....	- 49 -

药 学 文 摘

美法两国对超说明书用药监管对策及其借鉴启示

郭俊荣, 张 方

——摘自《中国药物应用与监测》2019 年第 1 期

[摘要] 超说明书用药在国内外比较常见,对其监管显得尤为重要。本文通过查阅文献对美、法两国超说明书用药监管策略进行分析,旨为我国超说明书用药监管对策提供参考。法国对超说明书用药采用“临时使用建议”策略,旨在通过对超说明书用药患者建立患者监测框架和数据收集,确保超说明书用药的安全性和有效性。美国采取对制药企业严禁促销手段进行超说明书用药的监管,设立多渠道参考超说明书用药信息来源,监测医师处方行为,以避免不合理的超说明书用药。参考美、法两国对超说明书用药的监管对策,结合我国国情建议我国首先应出台超说明书用药的相关法律,设立国家级超说明书用药评审委员会,规范医院内部超说明书用药操作流程,对超说明书用药患者进行密切追踪并监测数据,将超说明书用药的风险降至最低。

超说明书用药(off-label drug use)是药物的使用超出国家药品监督管理部门批准范围,同时也被称为药品说明书外用法以及药品未注册用法,主要表现在适应证、剂量、给药途径、给药频次、适用人群、禁忌症等方面,医学的进步和创新与药品说明书更新的滞后是超说明书用药的主要原因。临床上因现有药物无法满足棘手疾病的治疗,医生在循证证据充足、患者知情同意的情况下,往往会超说明书用药。超说明书用药因安全性不可预测,其利益/风险比未知,会给患者造成一定的潜在风险;医生因超说明书用药产生医疗纠纷时往往处于被动地位,带来执业风险;在社会保障方面,超说明书用药相关不良事件产生的费用往往不在报销范围之内,增加患者经济负担。

我国对超说明书用药监管体系比较薄弱,相比来说,美国有最严格的监管体系来保护患者权益,法国在继苯氟雷司事件后也加大了对超说明书用药的监管力度,旨在规范超说明书用药的安全使用。目前我国对超说明书用药医院内部监管对策已有相关报道,且有些医院内部已有规范的超说明书操作流程,本文通过对美、法两国超说明书用药的监管对策进行分析,

旨为我国超说明书用药监管提供参考。

1 法国对超说明书用药的监管措施

苯氟雷司为降糖药物，主要用于糖尿病的治疗，因其有抑制食欲的功效，后作为减肥药物在肥胖人群中使用，但是超说明书用药引起了致命的心脏瓣膜疾病，该苯氟雷司事件使法国政府对超说明书用药的风险引起了高度的重视。法国政府加大力度制定超说明书用药的监管框架，对超说明书用药采用“临时使用建议（temporary recommendations for use, TRU）”对策。TRU 为法国提供了超说明书用药的监管程序，它旨在通过建立超说明书用药患者监测程序和数据收集，规范药品上市许可（marketing authorization, MA）外的使用范围，用于暂时监督未获许可适应证药物的处方。TRU 目的是对超说明书使用的药品给予相对较长的观察期，以评估超适应证使用药物的益处和风险，并收集科学严谨的数据以确保超说明书用药的安全性。TRU 包括的药品一般用于罕见疾病或棘手疾病的治疗，常用于肿瘤学、血液学及传染性疾病。

1.1 政府部门对超说明书用药的监管

临床上在面对某些棘手疾病治疗，且没有其他适合的药物可用时，法国药品管理机构（French Medical Regulatory Authority, ANSM）将适应证外药品授权 TRU。ANSM 由卫生部、社会保障机构、高级卫生局、国家癌症研究所、稀有疾病研究中心等组成。在超说明书使用药物纳入 TRU 前需收集有力的科学证据，包括高质量的流行病学研究，但是如果仅有个别案例证据或等级差的研究，则必须开展进一步的临床试验。处于 TRU 的药品，如果发现对公众健康有潜在风险或缺乏对患者的随访，ANSM 可以采取修改、暂停或撤销 TRU 的决定；如果存在积极的治疗效果，ANSM 将评估制药企业和学术研究机构提供的数据，建立患者随访的机制，收集超说明书用药的有效性和安全性数据，并将实际使用数据情况向政府机构部门汇报。

1.2 设立超说明书用药委员会

ANSM 虽然采用了一种有效的机制来控制医学上有相对稳定的数据支持合理的超说明书用药，然而这种机制有其局限性，并且将无法控制所有超说明书用药。因此有研究组织[6]建议设立超说明书用药委员会以评估所有超说明书用药情况，并执行以下任务：1) 通过咨询和分析现有数据库和查阅国际科学文献来监测超说明书用药处方；2) 研究风险人群的群

体药代动力学数学模型，如儿童、老年患者、怀孕妇女等；3) 实施和监督 TRUs 的职能；4) 在公共健康卫生领域实施监测超说明书用药的机制；5) 通过对卫生保健专业人员发送信件、网络出版物、超说明书用药情况等方式向不同健康行为者进行教育计划和交流等。

法国相关研究小组对超说明书用药提出了相关建议，具体如下：1) 跟踪和监测超说明书用药；2) 追踪临床试验中超说明书处方的风险，加强公共研究；3) 报告不合理使用超说明书处方，特别是有安全隐患的处方；4) 对采用 TRU 的患者强化监测随访；5) 动员所有卫生当局，如法国卫生最高委员会（French National Authority for Health, HAS），ANSM 和卫生产品经济委员会（Economic Committee for Health Products, CEPS）等，并确保在卫生部的监管下对超说明书用药进行协调；6) 将超说明书用药信息及时告知患者和医疗保健专业人员，使患者有知情权，并提高临床对超说明书用药的风险防范意识。

1.3 建立共享数据库

识别超说明书用药有很多来源，但尚未结构化。超说明书用药处方较难追踪，因此为了识别超说明书用药处方，必须共享数据库。

数据库一般从追踪药物警戒、医院药物监测、制药行业的销售数据库或市场调查等中获取。但是，这些不同资源往往是独立的，尚未共享。科学文献可能会过度强调对公众宣传超说明书用药的做法，此外，媒体上也可能出现一些对超说明书用途的宣传，需进一步核实分析，以防止超说明书用药信息对大众的误导。

1.4 药品生产企业对超说明书用药的监管

在法国，法律赋予制药公司有监督超说明书用药的责任和义务，制药公司必须监督上市后药物处方的使用情况，并确保药品按照说明书的规定使用，并且不得将未经许可的适应证药品推销给他人。如果观察到非常规处方，制药公司必须立即通知 ANSM，并采取一切适当措施通知医疗保健专业人员，以防止超说明书用药的发生。法国政府鼓励制药公司收集超说明书用药的相关可靠证据数据以扩大其上市药品的授权范围。TRU 使用期间，制药公司需密切监测患者的随访数据，以收集足够的安全性和有效性数据来扩大 MA，同时并为超说明书用药患者的监测提供资金支持，并为患者因超说明书用药产生的损害给予资金补偿。

2 美国对超说明书用药的监管

在美国，医生可以超说明书使用药物，但制药商不能给医生宣传超说明书用药的方法，

FDA 尽量在为医生提供自由的最佳临床判断和防止制药商不恰当地影响处方决策之间取得平衡。FDA 法规旨在确保药品广告和来自临床经验的实践证据真实可靠，无误导性，这些法规适用于期刊、报纸、杂志、广播、电视等的广告。FDA 除了对制药公司在互联网上发布的药物信息进行监管，还对直接分发给医疗保健专业人员和患者的材料进行审核。FDA 法规规定药品广告不得忽略重要事实或夸大药品疗效，必须在功效、副作用、禁忌症和警告的披露之间达到公正的平衡。

2.1 对制药厂商超说明书促销行为的监管

药品生产企业为了追逐药品带来的巨额利润，常常扩大药品促销[8]。由于药品注册时只批准一种适应证，其他潜在的适应证由于数据有限而未被批准，药品生产企业将一些未被注册的适应证透露给医生和患者，以增加药品使用范围，增加销量。如果允许制药商对药品进行超说明书促销，制药商会尽可能获得最低的药品要求标准，从而用最低标准来影响处方过程，削弱了 FDA 到处方的安全性和有效性审核评估的力度。

FDA 通过直接监督来控制处方药的促销，并得到联邦执法部门的支持。FDA 要求制药商提交并审核其宣传材料，制药商的宣传声明必须遵循药品说明书上批准的适应证，并且不得夸大药品功效或低估药品风险，以确保宣传材料准确地总结药物的适应证和风险。FDA 可以命令将其认为超说明书的材料从市场撤出，并对制药商当众公开警告。

2.2 超说明书用药参考信息的许可来源

尽管 FDA 禁止制药公司宣传药品用于未被批准的内容，但医生在超说明书用药时可参考以下信息来源：1) 相关资料和药物信息参考：美国的超说明书用药可以参考的权威资料主要有美国医学协会出版的《药物评价》；《美国药典》等。2) 期刊文章：药品上市后，制药公司研究人员继续开展临床试验，以开发药物的新用途，将研究数据公开发表于期刊文献。3) 医疗联络人：FDA 允许制药公司对医师为了寻求证据以支持超说明书治疗做出解答，公司提供的解答必须是非促销性的，并且可能包括期刊文章、处方建议，销售代表可以向医疗保健人员提供同行评审的期刊文章，但不允许使用它们来推广公司产品。4) 网站：互联网访问信息的便利性对制药商、处方医师和患者来说是一个优势，美国食品和药物管理局建议在网页上显示药物的黑匣子警告信息，并标注处方信息。

2.3 对医师的监管

对医师的处方行为进行监测,应考虑多种因素,包括循证医学证据、是否受药品促销信息的影响以及处方药品可能存在的报销障碍,以避免药物的不合理使用,保护患者免于不安全或无效的超说明书用药,防止临床上医疗事故的发生,确保医生在没有制药商促销的压力下根据自己的科学评估合理地超说明书使用药品。

越来越多的国家和地区正在考虑采用阳光法律,该法律要求披露医生和药品生产商之间的财务关系,使医疗专业人员和制造商之间的任何不适当的关系被识别,立法应限制或禁止制药商向医生赠送礼物,医疗销售代表应遵守行为守则,不得参与欺骗性或误导性的营销活动。

医生应了解患者的疾病状态、最佳可用医学循证证据以及药品不良反应等,以为患者选择合适的药物。当通过联邦渠道无法获得超说明书用药信息时,医生可依赖药物专业组织、同行评议的医学期刊和共识指导方针来协助方案的制定。

执业医师在为患者选择超说明书药物时,应提供权威的循证医学证据,确保所选用的超说明书用药方案为最佳使用药物,且其有效性和安全性能得到保障,将风险降至最低。同时,在激烈的医患关系背景下,患者应具有超说明书用药的知情权,应被告知超说明书用药的不确定性,并参与整个复杂的决策过程。

3 对策和建议

超说明书用药应有高质量的循证证据做支持,需经过伦理委员会的批准,并获得患者的知情同意书,建议我国医疗机构在评估超说明书用药使用的适宜性时参考国外文献中图 1 所示流程,将超说明书用药风险降至最低。针对我国目前超说明书用药监管比较薄弱的情况,借鉴美、法两国监管对策,提出以下建议。

3.1 明确超说明书用药的法律地位

由于超说明书用药的存在有其合理性和必然性,但缺乏统一的诊疗规范,应出台相关法律法规,使医生在诊疗过程中做到有法可依,保障医生的权益,提高医生合理使用超说明书用药的积极性,为医学的创新和发展增加动力。

3.2 规范化管理药品说明书

政府部门应该完善和规范药品说明书的审批,确保药品说明书的全面性、科学性、准确性。药品生产企业应对上市后药品进行再评价,收集药品不良反应、超说明书用药的安全性

和有效性及不良事件,若某种药品的超说明书用药被广泛认可,政府部门应该开辟快速通道,加强药品注册和药品再评价的联系,鼓励同一药品生产企业联合研究,减少制药企业的资金投入,缩短审批周期,提高制药企业更新说明书的积极性。

3.3 医院内部应规范超说明书用药的操作流程

医院内部各部门要联合起来,药学部门严格审核,药物治疗委员会和伦理审查委员会应严密监督,按照超说明书用药对患者产生危害程度、循证医学证据等级分级管理,明确医生超说明书用药权限,患者知情同意要落实到位,提高医生合理使用超说明书用药的积极性,同时规避执业风险。

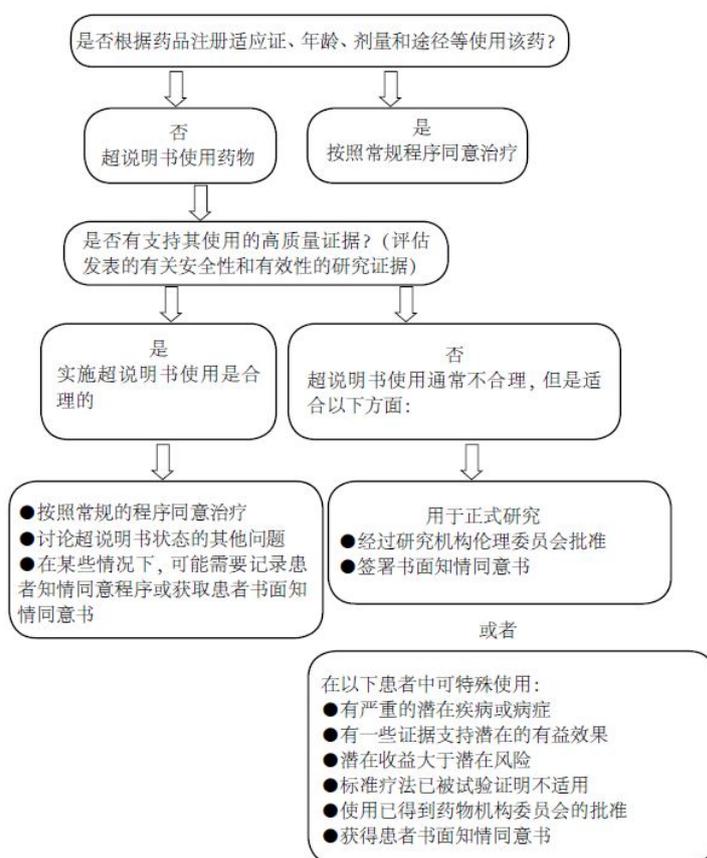


图1 超说明书用药使用的适宜性评估流程图

3.4 开展循证医学研究

超说明书用药前提是有高质量循证医学证据支持,循证医学工作的有效开展对医学发展功不可没,尤其开展特殊人群的临床试验研究,可为超说明书用药提供重要临床信息。

3.5 明确临床治疗与试验的界限

临床超说明书用药的前提是治疗而非试验，以患者健康考虑，有循证医学证据支持，没有现有药物可选择，患者知情同意，伦理审查要点应涵盖研究的合法性、科学性、严格的试验流程，明确补偿方法和声明利益冲突等。

3.6 加强医务人员药品知识培训，避免超说明书用药风险

临床药师要积极发挥用药指导作用，对药品的安全性、有效性、不良反应等信息能准确地提供给临床，使医生合理恰当选择正确药物，强化超说明书用药的风险意识，保障超说明书用药的规范性。

3.7 加强对药品生产企业的监管

药品生产企业有义务对上市后的药品进行再评价，禁止对医生和患者进行虚假的推销，在医生面对超说明书用药有疑惑时，药品生产企业有义务将前期研究中关于药品的信息告知医生，以提供给医生更多有价值的参考信息。药品生产企业密切监测上市后药品的不良反应，尤其对超说明书用药情况进行跟踪和密切关注，追踪疗效和不良反应发生情况，建议设立基金为超说明书用药患者给予一定的经济补偿，同时要有更新药品说明书的意识。

3.8 加强药品不良反应监测

对超说明书用药患者进行跟踪随访，发现不良反应及时上报，积极干预治疗，将不良反应发生的风险降至最低。

临床重症与药学超说明书用药专家共识（节选）

（广东省药学会 2020 年 5 月 28 日发布）

药品说明书是临床医师开立药物的主要依据。但随着循证医学的日益发展，药物临床试验周期长，药品说明书更新慢等问题使许多药品说明书中的使用适应证、用量及用法远远落于临床实际应用。药物治疗是抢救重症患者必不可少的重要治疗手段。而重症患者是一个特

殊群体，疾病谱涉及多个学科，病情危重复杂，常合并多器官功能损害，甚至需要使用体外生命支持设备。上述多种复杂因素均导致重症患者体内药物的分布、代谢、治疗反应等与普通患者之间存在较大差异。临床上许多药品说明书的用法及用量依据主要来自于以普通患者为主要研究对象的药物临床试验。在重症患者治疗时按照普通患者的用药方式进行治疗，常常难以保证疗效。以抗菌药物为例，有文献报道，19%~43%成人重症患者抗菌药物使用为超说明书用药。因此，在重症患者诊治过程中，超说明书用药常常无法避免。其实，超说明书用药不仅在重症患者中常见，在其他学科也是非常普遍的现象。风湿性疾病、儿科疾病、肿瘤性疾病等均在各专科领域中发表了多个相关超说明书用药的专家共识。目前我国关于超说明书用药的法规不健全，临床医师选择超说明书用药承担的风险更大。因此本共识的宗旨在于提供常用且有参考价值的药品超说明书使用循证医学证据，不涉及超说明书用药审批程序等。临床医师应该时刻评估重症患者的获益及风险，在遵循国家、地方政府及医院有关法规前提下，参考本专家共识的意见进行个体化治疗。需要强调的是，按照常规说明书可获得较好疗效时，应尽量避免超说明书用药。

超说明书用药又称“药品说明书外用法”、“药品未注册用法”，是指药品使用的适应证、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。本专家共识根据目前循证医学证据，对临床常用重症治疗的常用药物的超说明书用法进行部分总结。本共识收录药品标准参考《2019 广东省药学会超说明书用药目录》的收录标准[1]，满足以下条件之一：（1）美国、欧洲、日本说明书收录；（2）《中国药典临床用药须知》、《临床诊疗指南》（中华医学会著，人民卫生出版社出版）收录；（3）国际主流指南或共识收录；（4）Micromedex®有效性、推荐等级在 II b、证据等级 B 级或以上；（5）本专业 SCI 的 I 区期刊发表的 RCT 研究。由于 Micromedex®对临床重症一些常见的超说明书用药没有进行评价，本共识参照 Micromedex®的 Thomson 分级系统标准，由本共识起草专家组对收录药物从有效性等级、推荐等级及证据等级三方面进行评价。

超说明书用药目录 (2020 年版)

超药品说明书用药目录 (2020 年版)

(广东省药学会 2020 年 7 月 8 日发布)

排序	药品信息	超说明书内容				micromedex 分级			备注
	通用名	适应证	人群	具体用法	依据以及参考文献	有效性	推荐等级	证据强度	
9	阿米卡星	细菌性脑膜炎		15mg/kg, q8h, 静脉滴注治疗敏感菌引起的细菌性脑膜炎	1、美国 FDA 已批准阿米卡星用于成人细菌性脑膜炎 2、IDSA 细菌性脑膜炎管理指南推荐可选用阿米卡星 3、中国医药教育协会/《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会/中国药学会《抗菌药物超说明书用法专家共识》	Class I	Class IIb	Category B	2020 年新增
11	艾地苯醌	与 Leber 氏遗传性视神经病变有关的视觉障碍		参见欧盟说明书	1. 欧盟说明书已批准艾地苯醌用于与 Leber 氏遗传性视神经病变有关的视觉障碍 2. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. Brain. 2011, 134(Pt 9):2677-86.	micromedex 中未收录			2020 年新增
16	氨溴索	预防慢性阻塞性肺疾病患者术后发生肺不张		1 g/天, 维持 6 天	1、德国该药品说明书批准氨溴索 1g/天用于预防慢性阻塞性肺疾病患者术后发生肺不张 2、胸外科围手术期肺保护中国专家共识 (2019 版) 3、中华医学会心血管科学会 2009 年《胸外科围手术期肺部并发症防治专家共识》	Class IIb	Class III	Category B	2020 年新增

35	泊沙康唑	侵袭性曲霉病		400mg, q12h, 口服, 对于不能接受膳食或营养补充者推荐 200mg, q6h	1、美国 FDA 未批准泊沙康唑用于侵袭性曲霉病 2、欧盟说明书泊沙康唑已被批准用于两性霉素 B 及其脂质制剂、伊曲康唑或棘白菌素类(米卡芬净和阿尼芬净)治疗无效的侵袭性曲霉病的补救治疗	Class IIa	Class IIb	Category B	2020 年新增
42	度洛西汀	广泛性焦虑障碍(7 岁以上儿童患者)	7 岁以上儿童患者	初始剂量 30mg/d, 两周后可增量至 60mg/d; 然后可继续增加 30mg/d, 进一步可以 30mg/d 的增量递增, 最大剂量不超过 120mg/d	1. 美国 FDA 已批准度洛西汀用于治疗广泛性焦虑障碍 2. 2014 年加拿大临床实践指南(二): 广泛性焦虑障碍 3. 2011 NICE/NCCMH 成人广泛性焦虑障碍诊断治疗指南	Class IIa	Class IIb	Category B	2020 年新增
44	多奈哌齐	路易体痴呆		通常用于成年人, 每天服用一次, 从 3 mg 开始, 在 1-2 周后增加至 5 mg, 4 周或更长时间以 5 mg 增加至 10 mg。根据症状, 剂量可以减少到 5 mg。	1、日本多奈哌齐说明书已经收录了 DLB 适应症。 2、中国微循环学会神经变性病专业委员会《路易体痴呆诊治中国专家共识 2015 版》	Class I	Class IIa	Category A	2020 年新增

47	多西环素	沙眼滤泡性结膜炎		第一天 100mg, q12h; 以后 50mg, q12h	1. FDA 批准用于沙眼滤泡性结膜炎 2. Recurrent canaliculitis and dacryocystitis as a sequela of persistent infection with Chlamydia trachomatis. Ophthalmologie. 1993 Feb;90(1):17-20	Class I	Class IIa	Category B	20 20 年 新增
64	氟西汀	重度抑郁障碍 (8-18 岁儿童青少年患者)	8-18 岁儿童青少年患者	起始剂量 10mg/d, 一周后增至 20mg/d	1. 美国 FDA 已批准氟西汀用于 8 岁及以上儿童重度抑郁症的治疗 2. 中华医学会精神病学分会《抑郁障碍防治指南第二版》	Class IIa	Class IIb	Category B	20 20 年 新增
65	福辛普利	高血压 (6~16 岁儿童)	6~16 岁儿童	口服, 首次给药一天一次 5-10mg (体重大于 50kg)。	1、美国 FDA 已批准福辛普利治疗 6~16 岁, 体重超过 50kg 的患者高血压。 2、2016 ESH 指南: 儿童青少年高血压的管理	Class I	Class IIa	Category B	20 20 年 新增
70	环孢素	干眼症		每天两次, 每只眼 1 滴, 间隔约 12 小时	1、FDA 批准用于干燥性角膜结膜炎, 以增加泪液生成 2、2018 AAO 临床指南: 干眼综合征	Class I	Class IIa	Category B	20 20 年 新增
87	甲硝唑	幽门螺杆菌感染的治疗		通常推荐与质子泵抑制剂、克拉霉素联合组成三联疗法, 甲硝唑的剂量为 500mg, q12h, 疗程 7~14d	1、美国 FDA 未批准甲硝唑用于幽门螺杆菌胃肠道感染 2、中国医药教育协会/《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会/中国药学会《抗菌药物超说明书用法专家共识》	Class I	Class IIa	Category B	20 20 年 新增

103	雷贝拉唑	治疗幽门螺杆菌胃肠道感染-十二指肠溃疡		20mg bid, 餐前 0.5 小时口服	1、FDA 已批准雷贝拉唑钠治疗幽门螺杆菌胃肠道感染-十二指肠溃疡 2、英国波利特产品手册 3、中华医学会消化病学分会《全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》	Class I	Class IIa	Category B	2020 年新增
104	雷贝拉唑	难治性胃食管反流病		20mg qd	1、FDA 已批准雷贝拉唑钠治疗难治性胃食管反流病 2、英国波利特产品手册	Class I	Class IIa	Category B	2020 年新增
105	雷贝拉唑	卓-艾氏综合症		每天一次开始剂量 60mg, 然后根据患者需要进行调整	1、FDA 批准雷贝拉唑钠治疗卓-艾氏综合症 2、英国波利特产品手册	micromedex 未收录			2020 年新增
110	利多卡因	局部外周神经病理性疼痛		于疼痛部位贴 1-3 贴, 最长 12 小时	1、美国 FDA 未批准利多卡因凝胶贴膏用于局部外周神经病理性疼痛 2. 神经病理性疼痛特别兴趣小组 (NeuPSIG) 《成人神经性疼痛的药物疗法: 系统评价, 荟萃分析和最新的 NeuPSIG 建议》2015 年 3. D.T. Demant et al. Pain relief with lidocaine 5% patch in localized peripheral neuropathic pain in relation to pain phenotype: a randomised, double-blind, and placebo-controlled, phenotype panel study.[J]. PAIN.156 (2015) 2234-2244 4.G. Pickering et al.Effectiveness and safety of 5% lidocaine_x005f_x0002_medicated plaster	micromedex 未收录			2020 年新增

					on localized neuropathic pain after knee surgery: a randomized, double-blind controlled trial[J]. PAIN.160 (2019) 1186-1195				
111	利福平	肺炎链球菌脑膜炎		推荐剂量为成人 600mg, qd	1、美国 FDA 未批准利福平用于细菌性脑膜炎, 肺炎链球菌。 2、美国传染病学会制定的细菌性脑膜炎治疗指南提出, 可用利福平联合三代头孢菌素和(或)万古霉素治疗对青霉素或头孢菌素高度耐药的肺炎链球菌脑膜炎。一般只有当应用其他抗菌药临床效果不好且致病菌对利福平敏感时, 才联合利福平	Class IIa	Class IIb	Category C	2020 年新增
135	吗替麦考酚酯	与其他免疫抑制剂联合用于成人同种异体心脏移植受体器官排		每天 2 次, 每次 1.5g, 口服	1、美国 FDA 已批准吗替麦考酚酯与其他免疫抑制剂联合用于成人同种异体心脏移植受体器官排异反应的预防 2、2015 美国心脏协会科学声明: 抗体介导的心脏移植排斥的诊断和管理	Class I	Class I	Category A	2020 年新增

		异反应的预防。							
140	莫西沙星	耐多药结核病 (MDR-TB)	400mg, qd, 口服	1、美国 FDA 未批准莫西沙星用于 TB2 2、WHO 公布的耐药结核病规划管理指南 (2011 年) 指出, 对于 MDR-TB 患者, 推荐使用氟喹诺酮类药物, 如左氧氟沙星、莫西沙星及氧氟沙星	Class I	Class IIb	Category C	2020 年新增	
142	帕博利珠单抗	头颈部鳞癌	200mg, iv, 30min 以上, 每 3 周一次或 400mg, iv, 30min 以上, 每 6 周一次, 持续治疗达 24 个月或直到疾病进展或不可接受的毒性	1 美国 FDA 已批准帕博利珠单抗用于经铂类化疗方案后疾病进展的复发或转移性头颈部鳞癌 2、NCCN 临床实践指南: 头颈部肿瘤 (2020.V1)	Class I	Class I	Category B	2020 年新增	
143	帕博利珠单抗	胃癌/胃食管结合部腺癌	200mg, iv, 30min 以上, 每 3 周一次或 400mg, iv, 30min 以上, 每 6 周一次, 持续治疗达 24 个月或直到疾病进展或不	1、美国 FDA 已批准帕博利珠单抗用于复发性局部晚期或转移性胃癌/胃食管结合部腺癌, 且肿瘤存在 PD-L1 表达 (CPS≥1)、经过 2 种及以上前线治疗方案 (包括含氟尿嘧啶和含铂类化疗方案) 后疾病进展的患者 2、NCCN 临床实践指南: 胃癌 (2020.V1)	Class IIa	Class IIa	Category B	2020 年新增	

				可接受的 毒性					
14 4	帕 博 利 珠 单 抗	完全切 除后伴 有淋巴 结转移 的黑色 素瘤患 者的辅 助治疗		200mg, 静 脉滴注 30 分钟以上, 每 3 周重 复或 400mg, 静 脉滴注 30 分钟以上 每 6 周重 复, 持续 12 个月, 或直到疾 病进展或 不可接受 的毒性	1、美国 FDA 已批准帕博利 珠单抗用于完全切除后伴有 淋巴结转移的黑色素瘤患者 的辅助治疗 2、NCCN 临床实践指南: 皮 肤黑色素瘤 (2020.V2)	Class I	Clas s IIa	Categ ory B	20 20 年 新 增
14 5	帕 博 利 珠 单 抗	联合阿 昔替尼 一线治 疗晚期 肾细胞 癌		200mg, 静 脉滴注 30 分钟以上, 每 3 周重 复或 400mg, 静 脉滴注 30 分钟以上 每 6 周重 复, 联合阿 昔替尼 5 mg, 每日 2 次, 持续达 24 个月, 或直到疾 病进展或 不可接受 的毒性	1、美国 FDA 已批准帕博利 珠单抗联合阿昔替尼一线治 疗晚期肾细胞癌 2、NCCN 临床实践指南: 肾 细胞癌 (2019.V2) 3、Rini BI et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Mar 21;380(12):1116-1127 .	Class I	Clas s IIa	Categ ory B	20 20 年 新 增

146	帕博利珠单抗	宫颈癌	每 3 周 200 mg 静注 30min 以上, 或每 6 周 400 mg 静注 30min 以上, 持续 24 个月, 或直到出现不可接受的毒性或疾病进展	1、美国 FDA 已批准帕博利珠单抗用于化疗中或化疗后发生疾病进展, 且 PD-L1 表达 (CPS ≥ 1) 的复发性或转移性宫颈癌 2、NCCN 临床实践指南: 宫颈癌 (2020.V1)	Class IIa	Class IIb	Category B	2020 年新增
147	帕博利珠单抗	治疗经含铂类药物化疗中或化疗后疾病进展、或经含铂类药物新辅助或辅助化疗后 12 月内疾病进展的局部晚期或转移性尿路上皮细胞癌	每 3 周 200 mg 静注 30min 以上, 或每 6 周 400 mg 静注 30min 以上, 持续 24 个月, 或直到出现不可接受的毒性或疾病进展	1、FDA 已批准帕博利珠单抗治疗经含铂类药物化疗中或化疗后疾病进展、或经含铂类药物新辅助或辅助化疗后 12 月内疾病进展的局部晚期或转移性尿路上皮细胞癌 2、NCCN 临床实践指南: 膀胱癌 (2020.V4)	Class IIa	Class IIa	Category B	2020 年新增
154	培唑帕尼	软组织肉瘤	每天 800mg 空腹口服	1、美国 FDA 已批准培唑帕尼用于治疗既往接受过化疗的晚期软组织肉瘤 2、NCCN 临床实践指南: 软组织肉瘤 (2019.V6)	Class IIa	Class IIb	Category B	2020 年新增

157	普拉克索	中重度原发性不宁腿综合征	中重度原发性不宁腿综合征（肾功能正常者）：推荐的初始剂量为 0.125mg/天，睡前 2-3 小时服药。如果需要额外症状缓解的患者可每 4-7 天增加一次剂量。第一次加量至 0.25mg/天，第二次加量至 0.5mg/天。目前认为无研究证实大于 0.5mg/天的剂量对患者有额外益处。	1、美国 FDA 已批准普拉克索用于中重度原发性不宁腿综合征 2、2016 AAN 实践指南：成人不宁腿综合征的治疗	Class I	Class IIa	Category A	2020 年新增
160	普萘洛尔	特发性震颤	每次 10-20mg，每日 3 次，每日最大剂量不超过 90mg。	1、美国 FDA 批准普萘洛尔用于治疗成人特发性震颤 2、中华医学会《临床诊疗指南·神经病分册》将普萘洛尔作为治疗特发性震颤的可选药物。 3、2011AAN 基于证据的指南更新—特发性震颤治疗指南	Class I	Class IIa	Category B	2020 年新增

161	普萘洛尔	预防偏头痛	分次剂量 口服 80mg/天, 至 160-240 毫克/天分 次给药或 者是缓释 制剂,每天 一次;根据 反应和耐 受性逐渐 增加	1、美国 FDA 批准普萘洛尔用于预防成人偏头痛 2、中华医学会《临床诊疗指南:疼痛学分册》将普萘洛尔作为预防偏头痛的可选药物。	Class I	Class IIa	Category B	2020年新增
163	普瑞巴林	部分性癫痫发作的辅助治疗	4岁及4岁以上患者 体重不超过30kg的儿童3.5mg/kg/day分2-3次服用,最大日剂量为14mg/kg。 体重超过30kg的儿童或成人2.5mg/kg/day分2-3次服用,最大日剂量10mg/kg/day(不超过600mg/d)。	1、美国 FDA 说明书已批准普瑞巴林用于部分性癫痫发作的辅助治疗 2、2017 香港癫痫指南:抗癫痫药的应用	成人: Class IIa 儿童: Class IIa	成人: Class IIb 儿童: Class IIb	成人: Category B 儿童: Category B	2020年新增

164	普瑞巴林	纤维肌痛	<p>纤维肌痛： 推荐的治 疗剂量是 300-450 mg/天。初 始日剂量 150mg/ 天，分 2 次服用；根 据疗效和 耐受性在 1 周内加 量至 300mg/ 天，分 2 次服用；疗 效不佳则 可进一步 加量至 450mg/ 天，分 2 次服用。不 推荐日剂 量超过 450mg/ 天。</p>	<p>1、美国 FDA 说明书已批准 普瑞巴林用于纤维肌痛 2、欧洲抗风湿病联盟 2016 EULAR 修订建议：纤维肌痛 的管理</p>	Class I	Class IIa	Category B	2020 年新增
-----	------	------	---	---	---------	-----------	------------	----------

165	普瑞巴林	脊髓损伤相关的神经病理性疼痛	<p>脊髓损伤相关的神经病理性疼痛：推荐的治疗剂量是 150-600 mg/天。初始日剂量 150mg/天，分 2 次服用；根据疗效和耐受性在 1 周内加量至 300mg/天，分 2 次服用；经 2-3 周治疗后疗效不佳且可以耐受者可进一步加量至最大日剂量 600mg/天，分 2 次服用。</p>	<p>1、美国 FDA 说明书已批准普瑞巴林用于脊髓损伤相关的神经病理性疼痛 2、2010 EFNS 神经病理性疼痛的药物指南</p>	Class II a	Class II b	Category B	2020 年新增
-----	------	----------------	---	---	------------	------------	------------	----------

181	他克莫司	预防心脏移植术后的移植物排斥反应	成人：（与硫唑嘌呤或吗替麦考酚酯联用） 0.075mg/kg/天，分2次服用，每12小时用药一次，移植后6小时给药。儿童： 0.3mg/kg/天*，分2次服用，每12小时用药一次。 *若经细胞耗竭诱导治疗，则0.1mg/kg/天。	1、美国FDA已批准他克莫司用于预防心脏移植术后的移植物排斥反应 2、2015 美国心脏协会科学声明：抗体介导的心脏移植排斥的诊断和管理	Class IIa	Class IIa	Category B	2020年新增
190	头孢美唑	胃十二指肠手术和剖宫产术的围手术期预防用药	用于胃十二指肠手术预防用药时， 30~90min 静脉 1~2g，或术前 30~90min 静脉应用 1~2g，术后8和 16h 后再各追加1次（1~2g）。用于剖宫产术时，2g 静脉滴注，或	1、美国FDA已批准头孢美唑用于术后感染的预防 2、ASHP于1999年制定的手术抗菌药物预防使用指南推荐，头孢美唑用于非复杂性阑尾切除术、结肠直肠手术的预防用药 3、中华医学会外科学分会《围手术期预防应用抗菌药物指南》推荐头孢美唑用于胃十二指肠手术的预防用药	Class I	Class IIb	Category B	2020年新增

				先用 1g 静脉滴注, 8 和 16h 后再各追加 1 次(1g)					
191	头孢噻肟	腹部手术、经阴道子宫切除术、胃肠手术、泌尿生殖道手术的围手术期预防用药		在手术开始前 30~90min 静脉滴注 1g, 可以降低术后感染的发生率	1、美国 FDA 已批准头孢噻肟用于术后感染的预防 2、中国医药教育协会/《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会/中国药学会《抗菌药物超说明书用法专家共识》: 头孢噻肟可用于腹部手术、经阴道子宫切除术、胃肠手术、泌尿生殖道手术的围手术期预防用药。	Class I	Class IIb	Category B	2020 年新增
192	头孢西丁	胃肠道手术、经阴道子宫切除术、经腹子宫切除术或剖宫产术围手术期预防感染		成人术前 30~60min 静脉应用 2g, 以后 24h 内每 6h 静脉滴注 1g。用于剖宫产时, 2g 静脉滴注单剂治疗, 或先用 2g 静脉滴注, 4h 和 8h 后各追加	1、美国 FDA 已批准头孢西丁用于术后感染的预防 2、中国医药教育协会/《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会/中国药学会《抗菌药物超说明书用法专家共识》: 头孢西丁可用于胃肠道手术、经阴道子宫切除术、经腹子宫切除术或剖宫产术围手术期预防感染	Class I	Class IIb	Category B	2020 年新增

				1 次 (2g)					
193	托吡酯	12 岁及以上患者偏头痛的预防	常规剂量为 100mg/kg/d, 分 2 次给药。推荐的剂量滴定方式如下: 第 1 周, 早晨不服药, 晚上服药 25mg; 第 2 周早晨服药 25mg, 晚上服药 25mg; 第 3 周, 早晨服药 25mg, 晚上服药 50mg; 第 4 周, 早晨服药 50mg, 晚上服药 50mg。剂量的滴定应以临床疗效为指导, 若需, 可延长加量间隔。	1、美国 FDA 已批托吡酯用于 12 岁及 12 岁以上患者偏头痛的预防 2、2019 美国神经病学学会 (AAN) 和美国头痛学会 (AHS)《AAN/AHS 实践指南: 预防儿童偏头痛的药物治	成人 Class I 儿童 Class IIb	成人 Class IIa 儿童 Class IIb	成人 Category B 儿童 Category A	2020 年新增	

194	托瑞米芬	适用于治疗绝经前和围绝经期妇女雌激素受体阳性乳腺癌		每日一次, 每次 60mg	1、美国 FDA 未批准枸橼酸托瑞米芬用于治疗绝经前和围绝经期妇女雌激素受体阳性乳腺癌 2、《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》(2019 年版) 3、《NCCN 临床实践指南: 乳腺癌 (2020.V3)》	micromedex 中未收录			2020 年新增
201	西地那非	儿童肺动脉高压	用于新生儿、儿童	口服, 起始量: 0.5mg/kg/次, 每日 3 次, 维持量: 1-2mg/kg/次, 每日 3 次[3]	1. 美国 FDA 未批准西地那非用于儿童肺动脉高压, 但批准可用于成人 2. 先天性心脏病相关性肺动脉高压诊治中国专家共识《中国介入心脏病学杂志》, 2015, 23 (2); 61-69 3. 2015 年 11 月, 美国心脏协会 (AHA) 联合美国胸科学会 (ATS) 共同发布的小儿肺动脉高压指南	Class IIa	Class IIa	Category B	2020 年新增
209	伊伐布雷定	用于慢性稳定性心绞痛患者		一日两次, 每次起始剂量为 2.5mg, 最大剂量为 7.5mg	1. 美国 FDA 未批准伊伐布雷定用于慢性稳定性心绞痛患者的治疗 2. 欧洲心脏病学会《稳定性冠状动脉疾病管理指南》2013 年 3. 中华医学会《中国稳定性冠心病诊断与治疗指南》2018 年	Class IIa	Class IIb	Category B	2020 年新增
212	伊曲康唑	过敏性支气管肺曲霉病 (ABPA)		糖皮质激素联合伊曲康唑 200mg, bid	1、美国 FDA 未批准伊曲康唑用于过敏性肺曲霉病 2、2008 年美国传染病学会曲霉病诊治指南和 2011 年美国胸科协会成人肺部与重症患者真菌病治疗指南推荐	Class IIa	Class IIa	Category B	2020 年新增
229	左氧氟沙星	耐多药结核病 (MDR-TB)		0.5g~1g, qd, 口服	1、美国 FDA 未批准左氧氟沙星用于 TB 2、WHO 公布的耐药结核病规划管理指南 (2011 年) 推荐, MDR-TB 患者联合使用氟喹诺酮类药物, 如左氧氟沙星、莫西沙星和氧氟沙星	Class IIa	Class IIb	Category C	2020 年新增

不良反应

某院近 3 年药品不良反应事件与超药品说明书用药现状及相关性研究

——摘自《中国药业》2018 年第 3 期

叶红

摘要: 目的了解超药品说明书用药现状,探讨药品不良反应事件(ADE)与其相关性。方法:统计某院 2014 年 1 月至 2016 年 12 月的 ADE 及超药品说明书用药情况,并分析两者的相关性。结果:330 例 ADE 患者共发生器官/系统损害 497 例次,其中以皮肤及其附件受损害最多,占 57.95%;415 例超药品说明书用药医嘱中,发现 450 项超说明书用药类型,其中以超单次剂量和超给药频次最多见,分别占 33.78%和 34.22%。超药品说明书用药与 ADE 发生时间及受累器官/系统具有相关性($P<0.05$)。结论:超药品说明书用药与 ADE 的发生具有相关性,相应政府部门需加大监管力度。

随着我国药品研发的不断更新和医疗技术的不断发展,新型药物、联合用药、抗菌药物的使用逐渐增多,也使药品不良反应事件(ADE)发生率明显上升,严重影响临床治疗效果和医疗服务质量。超药品说明书用药是指药品使用适应证、给药方法或剂量等与药品监督管理部门批准的药品说明书不相符。该现象在国内外临床药物治疗中已普遍存在,但学术界对其看法各不相同。有学者认为,超药品说明书用药是临床医学发展的必经之路;但也有学者指出,超药品说明书用药可增加 ADE 发生率,对患者生命健康有一定危害。本研究中对某院 2014 年 1 月至 2016 年 12 月的 ADE 及用药情况进行统计,分析其相关性,为临床合理用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

资料来源于某院 2014 年 1 月至 2016 年 12 月的 ADE 330 例和超药品说明书用药 415 例。分别统计 ADE 患者的性别、年龄、受累器官/系统及超药品说明书用药情况。根据国家食品药品监督管理局批准的最新版药品说明书判断超药品说明书用药情况,并统计超药品说明书用药类型。

1. 2 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析, 计数资料使用“行×列”交叉表分析, 行 χ^2 检验。
 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2. 1 ADE 基本情况

330 例 ADE 患者中, 男女比例为 0.813:1(148/182), 年龄 3-77 岁, 既往 ADE 9 例(2.73%), 其中无既往 ADE 患者中 121 例(36.67%) 至少存在 1 种用药; 共发生 497 例次器官/系统损害, 以皮肤及其附件受损害最多, 占 57.95%。详见表 1。

表 1 ADE 受累器官/系统分布($n=497$)

受累器官/系统	例次	构成比(%)
皮肤及其附件	288	57.95
循环系统	84	16.90
消化系统	67	13.48
呼吸系统	18	3.62
神经系统	29	5.84
肌肉骨骼系统	4	0.80
其他	7	1.41

2. 2 超药品说明书情况

用药类型: 415 例超药品说明书用药中, 共发现 450 项用药类型, 其中以超单次剂量和超给药频次最多, 占比分别为 33.78%和 34.22%。详见表 2。

表 2 超药品说明书用药类型及构成比($n=450$)

超药品说明书用药类型	医嘱数(条)	构成比(%)
超适应症	68	15.11
超单次剂量	152	33.78
超给药频次	154	34.22
超给药途径	7	1.56
超用药人群	28	6.22
超配液浓度	24	5.33
其他	17	3.78

涉及药物类型: 415 例超药品说明书用药中, 以抗感染药物、抗肿瘤药物、中药注射剂

最多见。详见表 3。

表 3 超药品说明书用药涉及药物类型及构成比 ($n = 415$)

涉及药物类型	例数	构成比 (%)
抗感染药物	124	29.88
抗肿瘤药物	62	14.94
中药注射剂	41	9.88
其他	188	45.30

2.3 超药品说明书用药与 ADE 的相关性

将 ADE 中是否有超药品说明书与 ADE 发生时间、受累器官/系统作“行×列”交叉表分析,结果显示,超药品说明书用药与 ADE 发生时间及受累器官/系统具有相关性($P < 0.05$)。详见表 4 至表 6。

表 4 ADE 中超药品说明书与 ADE 发生时间行×列交叉表分析[例次(%), $n = 330$]

ADE 发生时间	超药品说明书用药 医嘱数 ($n = 121$)	未超药品说明书用药 医嘱数 ($n = 209$)
≤ 5 min	8 (6.61)	33 (15.79)
6 ~ 30 min	25 (20.66)	60 (28.71)
0.5 ~ 2 h	35 (28.93)	61 (29.19)
2 h ~ 1 d	8 (6.61)	32 (15.31)
2 ~ 7 d	47 (38.84)	39 (18.66)
> 7 d	7 (5.79)	1 (0.48)

表 5 ADE 中超药品说明书与否与 ADE 受累器官或系统
行 × 列交叉表分析 [例次 (%)]

受累器官 / 系统	用药医嘱数	
	超药品说明书 (n = 121)	未超药品说明书 (n = 209)
皮肤及其附件	82 (67.77)	108 (51.67)
循环系统	18 (14.88)	29 (13.88)
消化系统	7 (5.79)	4 (1.91)
呼吸系统	0 (0)	9 (4.31)
神经系统	8 (6.61)	24 (11.48)
肌肉骨骼系统	0 (0)	9 (4.31)
其他	4 (3.33)	20 (9.57)

表 6 超药品说明书用药与 ADE 相关性 χ^2 检验结果

项目	是否超药品说明书	超药品说明书类型
ADE 发生时间	0.023	0.621
ADE 受累器官 / 系统	0.042	0.572

3 讨论

因药品审批耗时较长、制药公司更新药品说明书需要投入大量时间等因素,药品说明书更新缓慢,与临床与医学的发展水平不匹配,且同种药物在不同国家、厂家的药品说明书也有所不同,均会导致临床治疗过程中出现超药品说明书用药现象。另外,特殊人群用药的临床试验存在极大伦理问题,该类人群可使用药物较少,也造成了超药品说明书用药现象。目前,已有部分国家对超药品说明书用药进行相关立法,允许合理的超药品说明书用药,但我国尚无相关法律以约束超药品说明书用药行为。有学者指出,超药品说明书用药涉及民法中非缺陷药品侵权责任,即若超药品说明书用药造成患者损害可被认定为医疗事故,则医疗机构及相关医务人员需共同承担责任,故超药品说明书用药合理性的评价对临床用药安全及医疗机构的医疗质量管理至关重要。

本研究结果显示,超单次剂量和超给药频次在超药品说明书用药类型中最常见。究其原因,可能与部分医师认为常规剂量用药疗效不理想,加大药物使用剂量以达到明显的治疗效果有关。但部分药物具有一定刺激性,在超浓度或超剂量静脉注射时可引起静脉炎等系列刺激性反应,严重影响治疗效果。因此,临床在使用药物时应同时考虑药物自身特点及药品说

说明书内容合理用药，不可盲目加大使用剂量，造成严重 ADE 发生。国内有学者指出，部分抗感染药品说明书要求与药代动力学规律不符，且降低患者依从性；肿瘤患者需根据患者机体状况选择相应的化学治疗方案，仅考虑药品说明书不足以提出最佳的化学治疗方法；部分中药注射剂药品说明书适用范围过窄，与目前临床使用效果不符。本研究结果发现，超药品说明书用药多涉及药物为抗感染药物、抗肿瘤药物、中药注射剂，与上述研究结果一致。

本研究结果还发现，超药品说明书用药与 ADE 发生时间及受累器官/系统相关，提示超药品说明书用药存在一定风险，对 ADE 发生也有一定影响。抗感染药物的适用人群和剂量不符可增加 ADE 发生风险；抗肿瘤药物的给药途径及剂量不合适会影响其 ADE 发生；中药注射剂适应证不合理及剂量过高均能诱发 ADE，造成严重不良后果。故超药品说明书用药需严格遵循循证医学证据，以免给患者造成不必要的伤害。部分医师对药物理解存在偏差，出现医师滥用中成药等现象，且有少数医师在药品生产企业“超适应证推广”的诱导下加大药物使用剂量或扩大药物适应证，均造成不合理的超药品说明书用药，增加 ADE 发生风险。提示我国医疗监管部门需同时加大对医疗机构及药品生产企业的监管力度，减少不合理超药品说明书用药的发生。相关政府部门需尽快制订超药品说明书用药规定、指南及法律法规，加强与医疗机构及药品生产企业有效沟通，以减少不合理用药现象。超药品说明书用药在临床普遍存在，且与 ADE 的发生具有相关性，需予以重视。

334 例儿童药品不良反应及其超说明书用药使用分析

——摘自《中国药物应用与监测》2019 年第 1 期

赵熙婷，宋 岐，李春晓，李学林，唐进法

[摘要] 目的：对我院儿童药品不良反应（ADR）发生特点及其超说明书用药使用情况进行分析，旨在为临床合理用药提供参考。方法：采用回顾性分析的方法，收集我院 2011 年 1 月 - 2017 年 12 月年上报的所有 18 岁以下的 ADR 报告，利用 Excel 表格分别对患儿的性别、年龄、疾病诊断、药品种类、ADR 累及系统/器官及临床表现等方面进行统计分析。结果：334 例 ADR 中，男性 192 例（57.49%），女性 142 例（42.51%），超说明书使用人数 189 人，涉及药品 77 种。其中超说明书使用药品达 32 种（41.56%）；引发 ADR 的药物中以抗感染药

物最多, 共涉及 23 个品种 (29.87%); 引发 ADR 的超说明书用药类型中, 未提及儿童用药信息涉及药品 26 种 (53.06%); ADR 累及系统以皮肤及皮肤附件损害比例最高, 共计 181 例 (54.19%); ADR 涉及的药品排在前 10 位的以抗感染药物为主。结论: 超说明书用药导致儿童 ADR 发生率远高于成人, 应加强对儿童 ADR 的监测和用药监护工作。

药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)监测是药品上市后再研究的重要组成部分, 它对评价药品安全性和保障患者用药安全等方面具有重大意义。而儿童作为一个特殊的用药群体, 一方面由于生理和机体功能发育尚未完善, 另一方面由于肝肾功能对药物的代谢和排泄均较慢, 容易导致药物蓄积从而产生不良反应, 所以有必要对儿童这类群体进行特别关注。现临床上对于儿童的超说明书用药较普遍, 由于已上市药品的注册用法可能未包括目前最佳的治疗方案, 无法满足临床治疗的需求, 有时临床医师可能会选择超说明书用药, 使患者获得当前最佳治疗, 不可避免地出现超说明书用药, 因此儿童身上将承担更多的用药风险。笔者通过对我院收集的儿童 ADR 报告进行汇总, 并对其中的超说明书用药进行分析, 旨在临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性分析的方法, 对我院 2011 年 1 月 - 2017 年 12 月上报的所有 18 岁以下的 ADR 报告, 利用 Excel 表格分别从患儿的性别、年龄、疾病诊断、药品种类、ADR 累及系统/器官及临床表现等方面进行统计分析。

1.2 年龄分段标准

依据中国国家处方集(化学药品与生物制品卷·儿童版)的年龄分段, 新生儿期(0~28 d); 婴儿期(>28 d~12 月); 幼儿期(>12 月~3 岁); 学龄前期(>3~6 岁); 学龄期(>6~12 岁); 青春期(>12~18 岁)。

1.3 超说明书用药判断标准

依据国家食品药品监督管理局(CFDA)批准的最新版药品说明书, 对照药品, 从适应症、剂量、年龄、给药途径、给药频次和未提及儿童用药信息等方面记录超说明书用药情况, 不相符者判定为超说明书用药。

2 结果

2.1 性别与年龄分布

334 例 ADR 中，男性 192 例，女性 142 例，男女比例为 1.35 : 1，总体男性发生率高于女性，这个结果与国内其他文献报道结果相近。其中超说明书使用人数 189 人，共涉及药品 77 种，超说明书用药人数以学龄前期最多高达 112 人，超说明书药品数以学龄期最多高达 17 种，详见表 1。

表 1 ADR 中不同年龄段的超说明书使用情况

Tab 1 Off-label usage of different age groups in ADR

年龄分段	男性 / 例	女性 / 例	总例数	占总人数比例 / %	超说明书用药人数	占总超说明书人数比例 / %	超说明书药品数	占总超说明书药品数比例 / %
婴儿期	27	19	46	13.77	1	0.53	1	2.13
幼儿期	46	33	79	23.65	21	11.11	3	6.38
学龄前期	68	49	117	35.03	112	59.26	16	34.04
学龄期	38	34	72	21.56	42	22.22	17	36.17
青春期	13	7	20	5.99	13	6.88	10	21.28
合计	192	142	334	100.00	189	100.00	47	100.00

2.2 不良反应涉及的药品种类

按照《中国国家处方集》(2010 版)的药品分类方法，对涉及的药品进行分类统计，共 9 类达 77 个品种。其中以抗感染药物最多，共计涉及 23 个品种(29.87%)，共计 235 例(68.31%)，该结果比其他文献报道的结果偏高[5]；而中成药和中药注射剂分别涉及 16 个和 7 个品种，发生例次分别是 18 例次(5.23%)和 50 例次(14.53%)，这个数值与国家药品不良反应监测年度报告(2016 年)中的中药占总 ADR 为 16.6%值偏高，详见表 2。

表 2 ADR 涉及的药品种类及超说明书使用情况

Tab 2 Types of drugs involved in ADR and off-label drug use

药品种类	药品种数	构成比/%	超说明书品种数	占总药品品种数比例/%	ADR 例次	构成比/%	超说明书例次	占 ADR 例次比例/%
抗感染药物	23	29.87	8	34.78	235	68.31	155	65.96
中成药	16	20.78	3	18.75	18	5.23	4	22.22
中药注射剂	7	9.09	2	28.57	50	14.53	6	12.00
呼吸系统药物	7	9.09	1	14.29	8	2.33	1	12.50
循环系统药物	7	9.09	6	85.71	9	2.62	8	88.89
神经系统药物	6	7.79	4	66.67	10	2.91	8	80.00
消化系统药物	3	3.90	3	100.00	3	0.87	3	100.00
免疫系统药物	3	3.90	2	66.67	4	1.16	2	50.00
其他	5	6.49	3	60.00	7	2.04	2	28.57
合计	77	100.00	32	41.56	344	100.00	189	54.94

2.3 超说明书用药类型

超说明书用药类型中, 未提及儿童用药信息所占比例最高, 涉及药品 26 种, 超适应证用药中涉及药品数 10 种, 人数达 17 人。见表 3。

表 3 ADR 中超说明书用药类型统计

Tab 3 Statistics on the type of drugs used in the ADR

超说明书用药类型	超说明书药品数	构成比/%	超说明书人次数	构成比/%
适应证	10	20.41	17	8.33
给药剂量	3	6.12	3	1.47
年龄	2	4.08	4	1.96
给药途径	3	6.12	3	1.47
给药频次	5	10.20	6	2.94
未提及儿童用药信息	26	53.06	171	83.82
合计	49	100.00	204	100.00

2.4 ADR 累及系统/ 器官和临床表现

参照世界卫生组织不良反应术语集, 按累及器官或系统进行分类。ADR 累及了全部系统, 其中以皮肤及皮肤附件、胃肠系统和全身系统损害比例较高, 分别为 181 例 (54.19%)、96 例 (28.74%) 和 28 例 (8.38%)。见表 4。

表 4 ADR 累及系统/器官及其临床表现

Tab 4 Systems/organs involved in ADR and its clinical manifestations

ADR 类型	例数	构成比/%	临床表现
皮肤及皮肤附件损害	181	54.19	皮疹, 丘疹, 斑丘疹, 荨麻疹, 药疹, 紫斑, 皮肤瘙痒, 皮肤发红, 局部红肿, 喉痒, 口角红肿, 眼睑水肿, 眼睑瘙痒, 眼充血, 流泪异常
胃肠系统损害	96	28.74	恶心, 呕吐, 腹痛, 腹泻, 胃不适, 腹胀
全身系统损害	28	8.38	发热, 高热, 寒战, 冰凉, 哭闹, 四肢颤抖, 水肿, 疼痛, 躁动不安
心血管系统损害	8	2.40	心悸, 胸闷, 浅静脉炎, 潮红
呼吸系统损害	5	1.50	咳嗽, 呼吸急促, 胸闷, 紫绀
神经系统损害	5	1.50	头晕, 头痛, 麻木, 震颤, 嗜睡
其他	11	3.29	注射部位疼痛, 输液反应, 过敏反应, 过敏性紫癜, 过敏性休克, 精神障碍, 关节痛, 眼异常
合计	334	100.00	-

2.5 ADR 位居前 10 位的药品种类

本次统计的 ADR 中排名前 10 位的药品及不良反应表现如下, 其中注射用乳糖酸阿奇霉素排名首位, 占总报告比例 33.23%。具体见表 5。

表 5 ADR 涉及药品前 10 位及发生例数、构成比统计情况

Tab 5 ADR related to the top 10 drugs and the number of occurrences, composition ratio statistics

药品名称	不良反应表现(例次)	例数	构成比/%
注射用乳糖酸阿奇霉素	呕吐(37), 皮疹(35), 腹痛(34), 恶心(33), 瘙痒(13), 注射部位疼痛(10), 腹泻(6), 皮肤潮红(4), 胃部不适(3), 寒战(3), 哭闹(2), 浅静脉炎(2), 头晕(1), 头痛(1), 荨麻疹(1), 眼睑水肿(1), 局部红肿(1)	111	33.23
注射用头孢曲松钠	皮疹(16), 荨麻疹(3), 恶心(2), 腹痛(2), 高热(1), 结膜出血(1), 心悸(1), 水肿(1), 胸闷(1), 呼吸急促(1), 呕吐(1), 注射部位疼痛(1)	25	7.49
热毒宁注射液	皮疹(14), 瘙痒(8), 注射部位疼痛(3), 局部红肿(2), 呕吐(2), 紫斑(1), 高热(1), 寒战(1)	21	6.29
注射用单磷酸阿糖腺苷	皮疹(12), 呕吐(4), 恶心(2), 潮红(2), 腹泻(1), 注射部位疼痛(1), 紫绀(1), 呼吸急促(1), 面色改变(1)	19	5.69
注射用头孢西丁钠	皮疹(16), 瘙痒(7), 皮肤潮红(1)	17	5.09
痰热清注射液	皮疹(11), 瘙痒(6), 呕吐(4), 恶心(3), 注射部位疼痛(1)	15	4.50
注射用头孢呋辛钠	皮疹(12), 瘙痒(9), 腹痛(1), 呕吐(1), 眼睛充血(1), 眼睑水肿(1)	14	4.19
注射用头孢孟多酯钠	皮疹(7), 瘙痒(4), 荨麻疹(1), 局部红肿(1), 神志不清(1), 紫绀(1), 咳嗽加重(1)	10	2.99
注射用头孢硫脒	皮疹(8), 瘙痒(3), 荨麻疹(1)	9	2.69
注射用头孢他啶	皮疹(6), 瘙痒(3), 恶心(1), 呕吐(1), 水肿(1), 精神障碍(1)	7	2.10

2.6 ADR 报告给药途径、程度分级、转归情况

ADR 给药途径中, 静脉滴注 304 例(91.01%), 口服给药途径 20 例(6.00%), 其他给药的方式包括气雾剂 4 例, 皮下注射 1 例, 泵内注射 1 例, 肌肉注射 2 例和外用 2 例; ADR 程度分级如下: 一般 327 例(97.90%), 严重的 7 例(2.10%), 新的一般不良反应 50 例(14.97%), 新的严重不良反应 4 例(1.20%); ADR 转归结果: 好转 246 例, 痊愈 84 例, 未好转 3 例, 不详 1 例, 总体好转率为 98.80%。

3 讨论

3.1 ADR 涉及的药品种类分析

儿童更容易发生药品不良反应,原因如下:1)与儿童本身的生理特点有关;2)药品的临床试验主要在成人中开展,药品说明书中缺乏儿童用药的详细说明,存在用药安全隐患。在表 2 中,报告的中药引发不良反应较多,提示中药特别是中药注射剂对于儿童的应用安全性方面还需谨慎,因为中药注射液多为复方制剂,有效成分不明提纯困难,而且许多注射剂与溶媒配伍后的不溶性微粒明显增多,易引起 ADR 的因素较多,且药品说明书的内容描述简单、不利于临床合理用药指导。有研究显示,综合医院临床上 80%~90%的中药处方是西医医师开具,由于大部分西医医师的中医理论知识欠缺,对中医思维的辨证施治了解较少,在开具中药处方时容易造成药证不符、失当配伍、超剂量使用等问题。对于易过敏体质的儿童应用中药注射液需加强不良反应的用药监护,避免选用不良反应较多的中药针剂,能口服代替尽量避免注射,以保障儿童用药安全。

3.2 超说明书用药不同类型分析

现在儿童超说明书用药现象是普遍存在且不可避免的,但它存在有一定的合理性,而且目前尚无法律、法规针对其进行规范。需要国家出台相关法律政策,完善儿童专属药品的研发和激励的机制,不仅需要多角度促成规范化的流程,而且要从学术、管理和应用等多层面共同进行管理,来促进儿童超说明书用药的合理化,保障儿童用药安全。表 3 结果显示,无儿童用药信息,如注射用单磷酸阿糖腺苷,说明书只有成人的剂量,没有给出儿童的剂量。那么儿童在临床应用中给予了成人剂量,必然会出现难以预料的不良反应。而且该药作为抗 DNA 病毒的药物,临床上对引起支气管肺炎,疱疹性咽峡炎和手足口病等 RNA 病毒引起的疾病也都在滥用,导致儿童承受了很多不该承受的用药风险。超适应证用药中,如注射用七叶皂苷钠治疗患儿腹痛,丹参川芎嗪注射液治疗过敏性紫癜等,在临床指南或者专家共识上是没有应用依据的,而且还对儿童的肾功能损害明显。但是也有部分药品超适应证用药是合理的,如降高血压药 ACEI 类和 ARB 类用于治疗紫癜性肾炎,因其有降低蛋白尿的作用,所以是紫癜性肾炎指南推荐可常规使用的。

3.3 ADR 累及系统/器官及临床表现分析

由于皮肤是人体最大的器官,有丰富的免疫效应细胞,易发生变态反应,根据药品不良反应与药理作用的关系分型,它属于质变型异常中的变态反应,其特点是非预期性,时间关

系明确，且皮肤系统浅显易见，常伴瘙痒、皮疹和过敏等，表现直观容易判断。对于儿童患者大多数语言表达能力不足，不能说出用药后的异常反应，作为儿科的医护人员需仔细甄别，对于易引起不良反应的药物，提前告知家属可能出现的 ADR，提醒患儿家属注意观察。

3.4 引发 ADR 排名前 10 位的药品分析

由于儿童抗菌药物的选择相对较少，对于有耳肾毒性的氨基糖苷类、对牙齿骨骼有沉积的四环素类和对软骨发育有不良影响的喹诺酮类等都不宜选用，从而导致 β -内酰胺类和大环内酯类抗菌药物在临床使用频率较高，进而其 ADR 发生率也高。阿奇霉素属于大环内酯类的抗生素，主要用于治疗呼吸系统感染，针对引起儿童社区获得性肺炎感染的支原体、衣原体有良好效果。虽然阿奇霉素的局部血管刺激性和胃肠道反应较常见，但因其抗菌谱广、无需皮试而成为青霉素、头孢类过敏患者良好的替代品。综上，通过对 334 例儿童 ADR 的特点及其超说明书用药使用分析，表明超说明书用药在儿童身上 ADR 的发生率较高，尤其应引起临床医生注意。建议医护人员在用药之前应详细询问患儿的既往史，过敏史等，并和患儿家属做好沟通，提前告知用药可能的风险，在保证药物安全有效前提下，尽量减少儿童药品不良反应的发生。针对我院儿童超说明书用药现象较为普遍，建议从以下两个方面着力：一方面希望临床医生在选择超说明书的药品时查询更多的循证证据，确保没有更安全的药物替代，以更好的保障儿童用药安全；另一方面建议国家出台相关政策、法规或指南以规范药品的超说明书使用，以减少儿童用药风险。

药物警戒

药物警戒快讯第 1 期 (总第 201 期)

发布时间：2020-04-16

加拿大警示阿仑单抗的自身免疫性肝炎、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症及严重心血管反应相关风险

2019 年 10 月，加拿大卫生部发布公告称，基于多发性硬化治疗药物阿仑单抗上市后临床使用中已报道的新的安全性信息，包括致死报告、给药后不久发生的心血管不良事件以及免疫介导的不良反应，阿仑单抗的加拿大产品说明书已更新，纳入了修改后的适应症和安全性信息。

阿仑单抗修改后的适应症用于治疗方案中已有至少 2 种疾病调修药（DMTs），或其他疾病调修药是禁忌或不能使用的情况下，临床或影像学特征被确认为成人高度活跃的复发缓解型多发性硬化患者；此前，阿仑单抗适应症为对干扰素 β 或其他疾病调修药的反应不充分，且临床或影像学特征被确认为成人高度活跃的复发缓解型多发性硬化患者。修改后的适应症是基于阿仑单抗上市后临床使用中发现的新的安全信息而实施修订的，包括接受阿仑单抗治疗的复发缓解型多发性硬化患者中危及生命和致死报告。这些报告包括自身免疫性肝炎病例（AIH）和噬血细胞性淋巴组织细胞增生症（HLH），以及时间相关的严重心血管反应。

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症（HLH）

HLH 是以过度全身性炎症为特征和表现的病理性免疫系统激活且危及生命的综合征，包括发热、淋巴结肿胀、瘀伤或皮疹。如未早期诊断和治疗，该综合征会导致高死亡率。HLH 被报道在阿仑单抗治疗开始后数月至 4 年内内发生。

给患者的建议：

免疫系统、心脏和肝脏相关的新的副作用在阿仑单抗的使用中被报道。这些副作用是严重的，危及生命的或致死的。接受阿仑单抗的患者如果遇到或出现下列情况和相关症状应立即就医

- * 肝脏炎症：比平时更易发生的恶心、呕吐、腹痛、疲劳、食欲不振、皮肤或眼球黄染、深色尿、出血或瘀伤。
- * 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症的炎症状态：发热、腺体肿胀、瘀伤和皮疹。
- * 心脏疾患：呼吸困难和胸痛。
- * 中风，颈动脉夹层（头颈部动脉的撕裂）：面部部分下垂、肢体单侧无力、说话困难、突发的严重头痛和颈痛。
- * 肺出血：呼吸困难和咳血。

给医务人员建议：

免疫相关反应

接受阿仑单抗治疗的患者中，可发生由免疫介导的不良反应的严重报告，包括 AIH 和 HLH。对医务人员的建议：

* 开始治疗前和最后 1 次阿仑单抗给药后 48 个月内，定期评估血清转氨酶(ALT 和 AST)和总胆红素水平。

* 如患者出现了肝功能损害的临床表现，包括无法解释的肝酶升高或肝功能损害的症状，例如无法解释的恶心、呕吐、腹痛、疲劳、厌食，或黄疸和/或褐色尿，应中断或停止阿仑单抗的治疗，并迅速检测 ALT、AST 和总胆红素的水平。

* 如患者出现了病理性免疫系统激活的临床表现，应立刻对病人进行评估，并考虑 HLH 的诊断。

心血管反应

阿仑单抗给药过程中可发生严重心血管反应(例如，心肌梗死，中风，头颈部动脉夹层、肺泡出血等)。给医务人员建议：

* 在阿仑单抗给药前和过程中监测重要生命体征，包括血压。如果观察到显著的临床指征变化，应中止治疗，并进行包括心电图在内的额外监测，并考虑合适的治疗干预。

* 告知患者这些与严重心血管反应相关的症状和体征，并建议患者如果在输液过程中出现了这些症状应立即就医。

采取的监管措施

加拿大卫生部已与生产企业共同合作更新阿仑单抗的加拿大产品说明书，以纳入修改后的新适应症和更新的安全性信息。

(加拿大卫生部 Health Canada 网站)

FDA 警告有呼吸风险因素的患者使用加巴喷丁或普瑞巴林 可能会出现严重的呼吸问题

2019 年 12 月 19 日，美国食品药品监督管理局 (FDA) 发布消息，警告有呼吸风险因素的患者使用加巴喷丁或普瑞巴林可能会出现严重的呼吸困难，这些因素包括使用阿片类止痛药和其他抑制中枢神经系统的药物，以及患有慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 等降低肺功能的

疾病，老年人的风险也较高。

加巴喷丁或普瑞巴林被 FDA 批准用于多种疾病的治疗，包括癫痫发作、神经痛和不宁腿综合征。

FDA 的评估表明，这些药物（通常被称为加巴喷丁类），已经越来越多的被医疗处方使用，误用和滥用也越来越多。加巴喷丁类药物经常与中枢神经系统抑制剂（包括阿片类药物、抗焦虑药物、抗抑郁药和抗组胺药）结合，这增加了呼吸抑制的风险。很少有证据支持单独服用加巴喷丁类药物的健康人有严重呼吸困难的风险。FDA 将继续监测这些药物，作为其常规监测工作的一部分。

FDA 要求在加巴喷丁类药物的处方信息中添加关于呼吸抑制风险的新警告，还要求制造商进行临床试验，以进一步评估其潜在的滥用情况，特别是与阿片类相结合使用的情况，因为这些产品的误用和滥用均有增加，一起使用可能会增加呼吸抑制的风险。

加巴喷丁类药物被 FDA 批准用于治疗多种疾病，包括癫痫部分发作，脊髓损伤、带状疱疹和糖尿病引起的神经疼痛。其他批准的用途包括纤维肌痛和不宁腿综合征。加巴喷丁于 1993 年首次获得批准，普瑞巴林于 2004 年首次获得批准。加巴喷丁以商品名 Neurontin 和 Gralise 以及仿制药进行销售，普瑞巴林以商品名 Lyrica 和 LyricaCR 以及仿制药进行销售。普瑞巴林是一种附表 V 所列的受控物质，这意味着它在缉毒署（DEA）所列药物中，滥用的可能性较低，但可能导致某些身体或心理上的依赖问题

针对患者和照料者的信息：

如果你或你正在照顾的人遇到呼吸问题的情况，病人和照料者应该立即寻求医学帮助，因为这些症状可能危及生命。需要注意的症状包括：

- * 困惑或迷失方向
- * 不寻常的头晕或眩晕
- * 极度困倦或昏睡
- * 呼吸缓慢、浅或困难
- * 不回应，这意味着一个人不回答或者不能正常反应或不能叫醒他们
- * 皮肤呈青灰色或变色，特别是嘴唇、手指和脚趾部位的皮肤。

始终告知您的医务人员您正在服用的所有药物，包括处方药、非处方药和其他物质（如酒精）。

针对医务人员的信息：

医务人员在给患者同时使用阿巴喷丁类药物和阿片类药物或其他中枢神经系统抑制剂

(如苯二氮卓类)时,应从最低剂量开始使用加巴喷丁,并监测患者的呼吸抑制和镇静症状。潜在的呼吸道疾病患者和老年患者使用加巴喷丁类药物时风险也在增加,应该采取类似的管理措施。

一种或多种药物与非药物治疗相结合是优化镇痛的主流方法,然而,将阿片类药物与任何中枢神经系统抑制剂,如阿巴喷丁类药物、苯二氮卓类药物、抗抑郁催眠药、抗精神失调催眠药、抗组胺药等药品联合使用将增加呼吸抑制的风险。从一种中枢神经系统抑制剂换成另一种抑制剂可能会产生类似的风险,应注意所有这些中枢神经系统抑制剂的潜在叠加效应,因此,相应地有计划的使用,从低剂量开始,并告知患者中枢神经系统和呼吸抑制的潜在风险及症状。加巴喷丁类药物的处方信息中已经包括了对医务人员的指导,包括提醒患者注意头晕、嗜睡以及操作汽车或复杂机械的能力可能受损。

FDA 审查了若干来源的数据,包括提交 FDA 的个案报告,发表的医学文献、观察性研究、临床试验和动物研究等。

提交给 FDA 的报告和医学文献数据表明,严重的预先存在呼吸风险因素的患者服用加巴喷丁时,可能发生呼吸困难。在 2012 年至 2017 年提交给 FDA 的 49 份病例报告中,有 12 人死于加巴喷丁引起的呼吸抑制,这 12 人至少都存在一个风险因素。可能还有其他未提交的病例。

FDA 还回顾了二个随机、双盲、安慰剂对照的临床试验、三项观察研究和几项动物研究。一项试验表明,单独使用普瑞巴林和同时使用阿片类止痛药可以抑制呼吸功能。另一项试验发现,加巴喷丁单独使用会增加睡眠中呼吸暂停的次数。来自一个医学中心的三项观察研究发现,就算是不同类型的手术,只要术前服用加巴喷丁,术后都可能会出现呼吸抑制。一些动物研究也发现,单独使用普瑞巴林和同时使用阿片类药物可以降低呼吸功能。

(美国食品药品监督管理局 FDA 网站)

加拿大卫生部警示芬戈莫德 (Gilenya) 先天性畸形的风险

2019 年 12 月 9 日，加拿大卫生部发布致医务人员的信，提示有关芬戈莫德（商品名 Gilenya）先天性畸形的风险。该提示面向医务人员，包括神经科医生，妇产科医生，妇科医生，儿科医生，家庭医生，全科医生，护士和药剂师。

关键信息

* 在怀孕期间使用时，芬戈莫德与重大先天性畸形（包括先天性心脏病，如房间隔缺损以及肾和肌肉骨骼异常）的风险增加有关。

* 芬戈莫德现已禁用于孕妇和未使用有效避孕措施的育龄女性

* 医务人员应与所有已接受或将要接受芬戈莫德治疗的具有生殖潜力的女性患者（包括女性青少年及其父母/监护人/护理人员）讨论以下内容：

* 在怀孕使用芬戈莫德相关的影响胎儿的有害风险；

* 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，并在治疗期间以适当的间隔重复进行妊娠试验；

* 在芬戈莫德治疗期间以及停止芬戈莫德治疗后 2 个月内必须使用有效避孕措施；

* 在计划怀孕前 2 个月必须停用芬戈莫德。

* 已更新芬戈莫德加拿大产品专论（Canadian Product Monograph, CPM），以包含此新禁忌症和新安全信息。

* 加拿大卫生部将与芬戈莫德非专利制造商合作，更新各自的 CPM。

问题

暴露于芬戈莫德的胎儿有先天畸形的风险。现有数据（药品售后数据和妊娠登记信息）表明，与一般人群中观察到的患病率相比，在怀孕期间服用芬戈莫德先天性畸形风险增加（约 5%），而一般人群患病率为 2-4%。

背景资料

芬戈莫德是用于治疗成年人复发缓解型多发性硬化症（multiple sclerosis, MS）的单一疗法，以减少复发频率并延缓身体残疾的进展。对一种或多种多发性硬化症的治疗反应不足或无法耐受的 MS 患者，通常建议使用芬戈莫德。

芬戈莫德还是治疗 10 岁至 18 岁之间复发性多发性硬化症的儿科患者的单一疗法，以减少临床加重的频率。

在已有动物数据支持的基础上，现有数据（售后数据和妊娠登记信息）表明，与在

孕妇中观察到的患病率相比，在妊娠期间服用芬戈莫德比一般人群先天畸形的风险增加（大约 5%），一般人群患病率为 2-4%。

芬戈莫德报告的畸形表现与普通人群中观察到的相似。以下主要特定畸形的患病率增加：

- * 先天性心脏病，如房间隔缺损；
- * 肾脏异常；
- * 肌肉骨骼异常。

芬戈莫德的加拿大产品专论（CPM）的禁忌症，警告和注意事项以及消费者信息部分已更新，包括有关先天性畸形风险的新禁忌症和新安全性信息。

针对患者的信息

芬戈莫德用于治疗复发型多发性硬化症（MS）的成年人。MS 是一种不可预测的、常常使中枢神经系统致残的疾病。对于那些对一种或多种其他 MS 疗法反应不佳或不能耐受的 MS 病人，通常建议使用芬戈莫德。

芬戈莫德还用于治疗 10 至 18 岁的儿童和青少年患者复发性 MS。

动物实验和上市后研究表明，如果在怀孕期间使用芬戈莫德，可能会伤害未出生的婴儿。

在开始使用芬戈莫德治疗之前，可能怀孕或计划怀孕的妇女（包括女性青少年及其父母/监护人/护理人员）应：

- * 与他们的医生讨论未出生婴儿的风险；
- * 进行妊娠试验以确保他们没有怀孕，并在治疗期间以适当的间隔重复进行妊娠试验；
- * 服用芬戈莫德期间和停止服用芬戈莫德后 2 个月内使用有效避孕措施；
- * 在计划怀孕前两个月停用芬戈莫德。

服用芬戈莫德时怀孕的妇女应立即告知医生，患者应与医务人员讨论有关此信息的任何问题或疑虑。

给医务人员的信息：

建议医务人员与所有有生殖能力的女性患者（包括女性青少年及其父母/监护人/护理人员）讨论以下事项：

- * 在怀孕期间与芬戈莫德相关的有害影响胎儿的风险；
- * 在开始使用芬戈莫德治疗之前需要进行妊娠试验，以确保她们没有怀孕，然后在治疗期间以适当的间隔重复进行；
- * 在芬戈莫德治疗期间以及停止芬戈莫德治疗后 2 个月内必须使用有效的避孕措施；
- * 在计划怀孕前 2 个月必须停用芬戈莫德。

如果女性患者在服用芬戈莫德时怀孕，请停止使用芬戈莫德治疗。对于因怀孕而停止芬戈莫德治疗或计划怀孕的妇女，应考虑 MS 的替代疗法，以避免疾病可能复发。

(加拿大卫生部 Health Canada 网站)

加拿大卫生部发布聚乙二醇与淀粉基增稠剂之间相互作用的个例报告

关键点:

- * 加拿大卫生部收到一份误吸聚乙二醇 (PEG) 和淀粉增稠液体的混合物的报告。
- * 将 PEG 混合到用淀粉作为增稠剂的液体中导致液体粘度的降低。
- * 吞咽困难的患者如果使用粘度降低的液体，有发生误吸的危险。

加拿大卫生部收到一份报告，一名 88 岁男性患者误吸聚乙二醇 3350 (PEG) 和增稠液体。

该患者因多种医疗问题而入院。在整个住院过程中，每天给予剂量为 17 g 的 PEG 泻药粉（在给药前必须溶于约 250 mL 液体中）用于治疗慢性便秘。在住院期间患者出现吞咽困难，开始给予浓稠的流质饮食，并将 PEG 泻药粉混合在淀粉增稠液体中用于患者。在给药的第二天，患者可能误吸入混合物，于数小时后死亡。

使用增稠的液体以使其易于吞咽是许多患者吞咽困难管理的关键部分，例如老年患者和神经系统疾病患者，便秘也是该患者人群的常见问题。

某些因吞咽困难而流质饮食增稠的患者可能还会接受 PEG 的治疗，因为它是便秘的治疗选择之一。PEG 和淀粉基增稠剂之间的相互作用导致液体粘度（厚度）降低，从而增加了需要增稠液体的患者窒息和误吸的风险。

上述案例已经由加拿大安全药物实践协会 (ISMP Canada) 审查和发布。在医学文献中也有与 PEG 混合时淀粉增稠液体粘度降低的报道，作者建议在需要淀粉增稠液体的患者中考虑使用除 PEG 外的缓泻剂。另外，有人认为 PEG 可能与黄原胶基增稠剂相容，但还需要进一步的研究。

加拿大卫生部正在与含 PEG 产品的制造商合作，更新产品标签以包含对此相互作用的警告。

(加拿大卫生部 Health Canada 网站)

药事管理

北京市海淀区医院超说明书用药管理规定

药品说明书是指导各级医疗机构和医师以治疗为目的，安全合理用药的技术性资料，是判断用药行为得当与否最具法律效力的依据，超说明书用药面临着复杂的环境，超说明书用药中交叉、混淆不合理的情况不仅浪费了有限的社会资源，增加患者的经济负担，严重危害患者健康与生命安全。然而部分经过一定的临床研究的药品超说明书使用也已经成为某些特殊人群或疾病有效治疗的重要手段。在对于患者的具体治疗过程中，出于使患者个体获得最大化利益的考虑而超说明书用药是可以接受的，因此，如何规范医疗服务中的超说明书用药行为，减少临床治疗中的药品不规范使用，保障患者安全用药迫在眉睫，根据《处方管理办法》，针对目前我院存在的超说明书用药情况，特制定我院超说明书用药的管理规定：

一、超说明书用药即“药品说明书之外的用法”，是指药品使用的适应症、给药方法或剂量不在国家食品药品监督管理局批准的药品说明书之内的用法。其具体含义包括适应症、适用人群、给药剂量或给药途径等与药品说明书内容不同。

二、“药品说明书之外的用法”通常是经过广泛研究、已有大量文献报道的。随着临床证据的积累，某些“药品说明书之外的用法”可能会成为药品说明书中的用法。

三、尽管“药品说明书之外的用法”在当前的药物治疗中发挥着重要的作用，但它涉及医疗责任、伦理学、医保报销以及药品安全性和有效性等一系列问题。我国对“药品说明书之外的用法”尚无明确立法。为保障患者得到有效治疗，同时规避医疗风险，根据国内外相关资料，进行以下规定：

1. 超说明书用药应具备的 5 个条件：
 - 1) 在影响患者生活质量或危及生命的情况下，无合理的可替代药品；
 - 2) 用药目的不是实验研究；
 - 3) 有合理的医学实践证据；
 - 4) 经医院药事管理与药物治疗学委员会批准；
 - 5) 保护患者的知情权。
2. 各临床科室由科主任负责对本科室范围内的“药品说明书之外的用法”进行全面的

收集、整理和评价，上报医务科。将“药品说明书之外的用法”依据分列成：国际权威指南规范级、国内学会指南级、学会专业组专家共识级 3 个档次。

3. 医务处组织医院药事管理与药物治疗学委员会专家，从国内外临床试验，权威参考资料、指南或专家意见等方面，对上报的“药品说明书之外的用法”进行讨论和评价。
4. 对于证据充分的“药品说明书之外的用法”，在医务处备案后，可在提出申请的科室内（或全院内或经申请科室专家会诊的科室）使用。备案材料在医务处存留，以作为药师审方和点评处方的依据。
5. 对于证据不充分或未经医务处备案的“药品说明书之外的用法”，临床科室在使用前须向医务处提出申请，医务处根据实际情况组织专家讨论。
6. 在使用“药品说明书之外的用法”时，医师应告知患者可能获益和存在的治疗风险，必要时应让患者签署知情同意书。
7. 若处方中含有“药品说明书之外的用法”，经医务处备案的则由医师签字并注明日期；未经备案的医师则应注明用药原因、签字并注明日期。无特殊原因，开具处方一律不允许超说明书、超适应症、超剂量，否则后果自负。
8. 随着循证医学的发展和临床安全性评价的深入，各专科应关注对已批准的“药品说明书之外的用法”的更新，需变更的及时上报医务处，中止某些不安全、不合理的用法，以保障患者用药安全，降低医院的医疗风险。
9. 本规定自医院药事管理与药物治疗学委员会通过后执行。

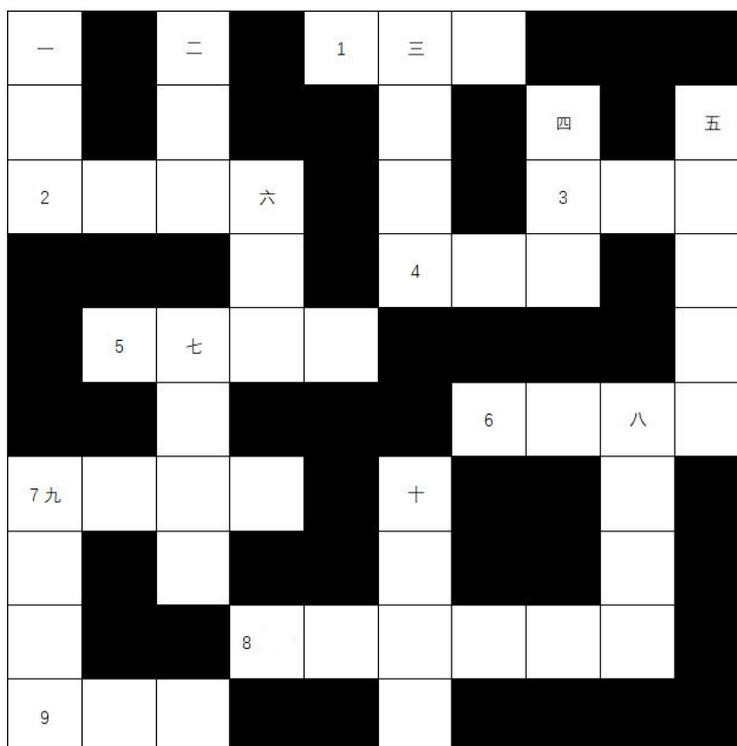
北京市海淀区医院药事管理与药物治疗学委员会

医务科 药剂科

2017 年 1 月

休闲益智

药名填空



横向：

1、药物通用名：本品为三环类抗抑郁药，其作用在于抑制中枢神经系统对 5-羟色胺及去甲肾上腺素的再摄取，从而使突触间隙中这二种神经递质浓度增高而发挥抗抑郁作用，也具有抗焦虑和镇静作用。

2、药物商品名：本品每粒含枸橼酸铋钾 0.3 克(相当于铋 0.11 克)，辅料为淀粉、甘露醇、羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁。用于慢性胃炎及缓解胃酸过多引起的胃痛、胃灼热感(烧心)和反酸。

3、药物通用名：本品是一种短效静脉用全身麻醉剂，可用于成人和 1 个月以上儿童的全身

麻醉诱导和维持，成人外科手术及诊断时的清醒镇静，16 岁以上重症监护患者辅助通气治疗时的镇静。

4、药物通用名：本品为速效镇痛药，镇痛作用为吗啡的 1/3，但比解热镇痛药强，为氨基比林的 4-20 倍。适用于偏头痛，三叉神经痛，牙痛，炎症性疼痛，神经痛，月经痛，关节痛，外伤性疼痛，手术后疼痛，以及癌症痛(属二阶梯镇痛药)等。

5、药物通用名：本品是一种氨基糖苷类抗生素。本品对多数肠杆菌科细菌均具良好作用；对铜绿假单胞菌及部分其他假单胞菌、不动杆菌属、产碱杆菌属等亦有良好作用；对脑膜炎球菌、淋球菌、流感杆菌、耶尔森菌属、胎儿弯曲菌、结核杆菌及某些分枝杆菌属亦具较好抗菌作用，其抗菌活性较庆大霉素略低。本品最突出的优点是对许多肠道革兰阴性杆菌所产生的氨基糖苷类钝化酶稳定，不会为此类酶钝化而失去抗菌活性。

6、药物通用名：本品为受体水平抗孕激素药，具有终止妊娠、抗着床、诱导月经及促进宫颈成熟等作用，与内源性孕酮竞争受体而达到拮抗孕酮的作用，与糖皮质激素受体亦有一定结合力。能明显增高妊娠子宫对前列腺素的敏感性。小剂量序贯合并前列腺素类药物，可得到满意的终止妊娠效果。

7、药物通用名：本品为甘氨酰环素类抗菌药，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。它含有一个甘氨酰氨基，取代于米诺环素的 9 位。此取代形式未见于任何天然或半合成四环素类化合物，从而赋予其独特的微生物学特性。

8、药物通用名：本品是二环氢化酞类衍生物，抗抑郁的作用机制可能与抑制中枢神经系统神经元对 5-HT 的再摄取，从而增强中枢 5-羟色胺能神经的功能有关。体外试验及动物试验显示，本品是一种高选择性的 5-HT 再摄取抑制剂(SSRI)，对去甲肾上腺素和多巴胺的再摄取影响较小。

9、药物通用名：本品可刺激颈动脉窦和主动脉体化学感受器(均为 N1 受体)，反射性地兴奋呼吸中枢而使呼吸加快，但对呼吸中枢并无直接兴奋作用。对迷走神经中枢和血管运动中枢

也同时有反射性的兴奋作用；对植物神经节先兴奋而后阻断。

纵向：

一、药物商品名：可松弛副交感神经支配的瞳孔括约肌，可松弛副交感神经支配的睫状体肌(特别是睫状体环肌)，本品用于诊断或治疗为目的的散瞳和调节麻痹。

二、药物商品名：本品为非甾体抗炎镇痛药，能抑制前列腺素的合成，具有镇痛、解热和抗炎的作用。且为缓释剂型，可使药物在体内逐渐释放。每服用一次，可持续 12 小时止痛。

三、药物通用名：本品是非甾体类抗炎药，通过抑制环氧化酶-2(COX-2)来抑制前列腺素生成。当口服剂量不高于 200mg 每日两次时，显示出与剂量成正比的暴露量增加；当剂量再增高时，这种正比关系减弱。本品在组织中广泛分布，并具有高蛋白结合率。它主要经由 CYP2C9 代谢，半衰期大约为 11 小时。

四、药物通用名：本品为吩噻嗪类抗精神病药，其作用机制主要与其阻断中脑边缘系统及中脑皮层通路的多巴胺受体(DA2)有关。对多巴胺(DA1)受体、5-羟色胺受体、M-型乙酰胆碱受体、 α -肾上腺素受体均有阻断作用，作用广泛。

五、药物通用名：复方制剂型镇痛药，由一种半合成的纯阿片类激动剂和一种非阿片类、非水杨酸类的解热镇痛剂组成。

六、药物商品名：本药对中枢神经系统中的 $\alpha 2-\delta$ 位点具有高度亲和力。本药的作用机制尚不明确，但结构相关化合物(如加巴喷丁)用于转基因小鼠的研究结果提示，动物模型中的镇痛及抗惊厥作用可能与本药与 $\alpha 2-\delta$ 亚基的结合相关。本药为抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(GABA)的结构衍生物，但其不与 GABAA、GABAB 或苯二氮类受体直接结合，不增加体外培养神经元的 GABAA 反应，不改变大鼠脑中 GABA 浓度，对 GABA 摄取或降解无急性作用。

七、药物通用名：本品为半合成四环素类广谱抗生素，具高效和长效性，在四环素类抗生素中，本品的抗菌作用最强。

八、药物通用名：本品是苯乙胺的左旋炔类衍生物，为 B 型单胺氧化酶(MAO-B)不可逆性抑制剂，在临床推荐剂量时(如 10mg/天)可选择性地抑制 MAO-B。在临床单用治疗早期帕金森病，也可与左旋多巴或与左旋多巴/外周多巴脱羧酶抑制剂合用治疗运动波动例如由于大剂量左旋多巴治疗引起的剂末波动。

九、药物通用名：抗血小板药物。本品是一种环戊三唑嘧啶(CPTP)类化合物。与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。本品与活性代谢产物的活性相当。它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。

十、药物通用名：本品为苯二氮卓类抗癫痫抗惊厥药。该药对多种动物癫痫模型有对抗作用，对戊四唑所致的阵挛性惊厥模型对抗作用尤佳，对最大电休克惊厥、土的宁和印防己毒素惊厥等均有较强的对抗作用。对各种类型的癫痫有抑制作用。口服吸收快而完全，约 81.2-98.1%，1-2 小时血药浓度达峰值。蛋白结合率约为 80%，表观分布容积为 1.5-4.4L/kg。脂溶性高，易通过血脑屏障，口服 30-60 分钟生效，作用维持 6-8 小时。

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 108 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 6 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