

《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》评分细则指导我院可致严重不良反应药品在特殊人群中的使用[△]

李 宵*, 邱 博, 任炳楠, 董占军[#](河北省人民医院药学部, 石家庄 050051)

中图分类号 R969.3;R197.324 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)17-2139-11

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.17.16



摘要 目的:促进我院可致严重不良反应药品在特殊人群中的安全使用。方法:按照《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》中的量化评分细则,建立我院药品综合评价数据库,提取该数据库中“安全性”维度下不良反应分级或不良事件通用术语标准分级分值为1、2、3、4的药品,按不良反应发生率的不同分别得出十分常见(发生率 $\geq 10\%$)、常见(发生率为 $1\% \sim < 10\%$)、偶见(发生率为 $0.1\% \sim < 1\%$)、罕见(发生率 $< 0.1\%$)等4类可致严重不良反应的药品,依据该4类药品在儿童、孕妇、哺乳期妇女、老年人、肝功能异常者、肾功能异常者等6类特殊人群中的量化评分,分析特殊人群使用可致严重不良反应药品的可行性。结果:我院药品综合评价数据库中的1 172种化学药品中,十分常见、常见、偶见、罕见的可致严重不良反应药品分别有18、73、61、357种。其中,肿瘤用药的严重不良反应发生率较高,故临床需密切关注特殊人群使用肿瘤药物的情况。儿童禁用药品合计173种,因其说明书明确药品具有器官毒性、细胞毒性且无指南推荐可用于儿童,临床使用需格外谨慎。孕妇和哺乳期妇女禁用药品分别为278、228种,因其具有胚胎毒性、生殖毒性等而被禁用于孕期或哺乳期。老年人禁用药品13种,大部分为专科用药。肝功能异常者禁用药品有5种,肾功能异常者禁用药品有7种,多为对肝/肾毒性较强的肿瘤用药。结论:所建量化评分系统可为儿童、孕妇、哺乳期妇女、老年人、肝功能异常者和肾功能异常者等6类特殊人群安全地使用可致严重不良反应药品提供有效指导。

关键词 中国医疗机构药品评价与遴选快速指南;量化评分;安全用药;严重不良反应;特殊人群

Use of Severe ADR-inducing Drugs in Special Population in Our Hospital Guided by the Detailed Quantitative Scoring Rules of *Quick Guide for Drug Evaluation and Selection in Chinese Medical Institutions*

LI Xiao, QIU Bo, REN Bingnan, DONG Zhanjun (Dept. of Pharmacy, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To promote the safe use of severe ADR-inducing drugs in special population in our hospital. **METHODS:** According to detailed quantitative scoring rules of *Quick Guide for Drug Evaluation and Selection in Chinese Medical Institutions*, comprehensive evaluation database of drugs in our hospital was established. Drugs with ADR rating or ADE general terminology standard rating of 1, 2, 3 and 4 under the "safety" dimension were obtained from the database. According to the difference of the incidence of ADR, 4 kinds of severe ADR-inducing drugs, such as very common (incidence $\geq 10\%$), common (incidence $1\% - < 10\%$), occasional (incidence $0.1\% - < 1\%$) and rare (incidence $< 0.1\%$), were obtained. According to the quantitative scores of these 4 kinds of drugs in six special groups, such as children, pregnant women, lactating women, the elderly, patients with abnormal liver function, and patients with abnormal kidney function, the feasibility for special population to use drugs that cause severe ADR was analyzed. **RESULTS:** Among 1 172 chemical drugs in drug comprehensive evaluation database of our hospital, 18, 73, 61, and 357 kinds can cause very common, common, occasional and rare severe ADR, respectively. Among them, the incidence of severe ADR caused by tumor drugs was high, so it was necessary to pay close attention to the use of tumor drugs in special populations. Totally 173 kinds of drugs were prohibited for children because the instructions clearly showed organ toxicity, cytotoxicity and there were no guidelines recommending their use in children, so the clinical medication should be used with extraordinary caution. There were 278 and 228 drugs prohibited for pregnant women and lactating women, which were prohibited for pregnant or lactating period due to embryonic toxicity and reproductive toxicity. There were 13 prohibited drugs for the elderly, most of which were specialized drugs. Five kinds of drugs were prohibited in patients with abnormal liver function and seven were prohibited in patients with abnormal kidney function, most of which were tumor drugs with strong hepatorenal toxicity. **CONCLUSIONS:** Established quantitative score system can provide effective guidance for the safe use of severe ADR-inducing drugs among 6 special populations as children, pregnant women, lactating women, the elderly, the patients

[△] 基金项目:白求恩·医学科学研究基金资助项目(No.N089NH)
* 主管药师,硕士。研究方向:药品临床综合评价。电话:0311-85988640。E-mail:379346168@qq.com

[#] 通信作者:主任药师,硕士生导师,硕士。研究方向:医院药学、药事管理。电话:0311-85988640。E-mail:13313213656@126.com

with abnormal liver function and the patients with renal function.

KEYWORDS *Quick Guide for Drug Evaluation and Selection in Chinese Medical Institutions*; Quantitative score; Safe drug use; Severe ADR; Special population

保障患者用药安全是医药人员和患者共同追求的永恒主题。据世界卫生组织(WHO)统计结果显示,全球有1/7的患者因不合理用药而死亡,安全用药已成为备受关注的世界卫生问题^[1]。儿童、孕妇、哺乳期妇女、老年人、肝肾功能异常者的用药安全问题为临床面临的难题。其中,儿童因器官功能发育不完善,一些经肝肾代谢的药物的药动学参数与成年人相比差异明显^[2];孕妇和哺乳期妇女需平衡药物治疗与胎儿或婴儿安全的关系^[3];老年人和肝肾功能异常者因其自身生理、病理特点以及免疫等功能的衰退,使机体对药物的代谢能力减弱,易造成药物蓄积中毒,增加药品不良反应的发生风险^[4]。因此,如何保障以上特殊人群用药安全、合理是目前亟待解决的问题。

2020年7月30日,由健康中国研究中心药品与健康产品专家委员会等8个组织联合发布的《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》(以下简称“《指南》”)为我国医疗机构建立了一套统一的药品评价与遴选的量化评分系统。《指南》中的第3项评价内容是考察药品的安全性,主要从药品的不良反应分级或不良事件通用术语标准(CTCAE-V5.0,以下简称“CTC”)分级、特殊人群、药物相互作用和其他等4个方面进行评价打分^[5]。其具体评价内容为通过检索国内外文献、官方通报信息等相关资料,收集与药品相关的安全性信息,汇总待遴选药品的不良反应,根据CTC分级判断待遴选药品不良反应的严重程度,对重度(症状严重、危及生命)或CTC 4~5级的严重不良反应,统计其发生率;将严重不良反应发生率分为4档(<0.1%、0.1%~<1%、1%~<10%、≥10%),根据待遴选药品不良反应及重度不良反应的发生率进行评分;在此基础上,评估药品在儿童、老年人、孕妇、哺乳期妇女、肝功能异常者和肾功能异常者等6类特殊人群中的使用情况,对特殊人群的用药安全性赋予相应分值,通过所得分值即可知特殊人群使用该药品是

否可行^[6]。基于此,笔者按照《指南》中量化评分细则的赋分方法分析我院可致严重不良反应药品在特殊人群中应用的安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 我院药品综合评价数据库的建立

由我院药学部主任牵头,各专业临床药师按照《指南》中的量化评分细则对全院药品供应正式目录中的1172种化学药品的药学特性、有效性、安全性、经济性、其他属性等5个维度、29项指标逐项评分^[6],经讨论定稿,汇总成为我院药品综合评价数据库,其包含内容(部分)如图1所示。

图1中,一级指标包括药学特性、有效性、安全性、经济性及其他属性;二级指标包括适应证、药理作用、体内过程、药剂学和使用方法等29项。其中,“安全性”的二级指标包括药品不良反应严重程度分级、特殊人群用药情况等。本研究旨在探讨我院可致严重不良反应药品在特殊人群中应用的安全性,故提取我院药品综合评价数据库“安全性”维度下不良反应分级或CTC分级分值为1、2、3、4的药品(评分细则如表1所示),依据该类药品在6类特殊人群中所得的分数,评估我院可致严重不良反应的各类药品在特殊人群中使用的安全程度。

1.2 安全性评分细则说明

1.2.1 不良反应等级评分细则 由表1可知,我院药品安全性评分细则将不良反应按照CTC中的严重程度分为1~5级,其中CTC 4~5级的不良反应临床表现为症状严重、危及生命,类属于该级别的药品需着重关注其严重不良反应。表1中按照严重不良反应发生率将CTC 4~5级分为4档:十分常见,即发生率≥10%者为最低档,计为1分;常见,即发生率为1%~<10%者为第2档,计为2分;偶见,即发生率为0.1%~<1%者为第3档,计为3分;罕见,即发生率<0.1%者为第4档,计为4分。故该项评分指标中,CTC 1级的药品评分最高,

一级指标							药学特性										安全性						经济性					其他属性							
二级指标							适应证	药理作用	体内过程	药剂学和使用方法 (可多选)			一致性评价				不良 反应	特殊人群			其他			通用名	主要适应证	国家医保	国家基本药物	贮藏条件	药品有效期	全球使用情况					
序号	类别编码	药品编码	HIS系统药品名称	规格与包装	生产厂家	总分				剂型适宜	给药剂量便于掌握	给药频次适宜	使用方便		儿童可用	老人可用	孕妇可用	哺乳期妇女可用	肾功能异常可用	药物相互作用	不良反应均为可逆性	无致畸致癌	无特别用药警示												
1	01A01	Y00000001228	注射用青霉素钠	160WU*	华北制药	86.3	3	3	3	1	1	0.5	0.5	0.5	1	20	6	2	1	1	0	1	1	3	0	1	1	5	15	5	3	3	2	1	1.8
2	01A01	Y00000001104	注射用苄星青霉素	120WU*	华北制药	84.1	3	3	3	1	1.5	1	1	0.8	1	20	6	2	1	1	0	1	1	3	0	1	1	1	15	5	3	3	2	1	1.8
3	01A01	Y00000004446	(带)阿莫西林胶囊	0.25g*40	华北制药	90.1	3	3	3	1	2	1	0.8	1	3	20	6	2	1	1	0.5	1	1	3	0	1	1	5	15	5	3	3	1	1	1.8
4	01A02	Y00000004393	注射用头孢唑林钠	0.5g*1	瑞阳制药	85.0	3	3	3	1	1	1	0.8	0.5	1	20	6	2	1	1	0.5	1	1	3	0	1	1	5	15	5	3	1.5	1	1	1.7
5	01A02	Y00000004424	注射用头孢唑林钠	1.0g*1	华北制药	85.1	3	3	3	1	1	1	0.8	0.5	1	20	6	2	1	1	0.5	1	1	3	0	1	1	5	15	5	3	1.5	1	1	1.8

图1 基于《指南》量化评分细则的我院药品综合评价数据库示例

Fig 1 Examples for drug comprehensive evaluation database of our hospital based on detailed quantitative scoring rules of Guideline

表1 基于《指南》量化评分细则的我院药品安全性评分细则

Tab 1 Detailed rules for drug safety scoring of our hospital based on detailed quantitative scoring rules of Guideline

项目	子项目	分值	评分细则
安全性	不良反应分级或CTC分级(7分)	7	症状轻微、无需治疗或CTC 1级
		6	症状较轻、需要干预或CTC 2级
		5	症状明显、需要干预或CTC 3级
		4	症状严重、危及生命或CTC 4~5级且发生率<0.1%
		3	症状严重、危及生命或CTC 4~5级且发生率为0.1%~<1%
		2	症状严重、危及生命或CTC 4~5级且发生率为1%~<10%
		1	症状严重、危及生命或CTC 4~5级且发生率≥10%
	特殊人群(可多选)(7分)	2	儿童均可用
		1.9	3个月及以上儿童可用
		1.8	6个月及以上儿童可用
		1.7	9个月及以上儿童可用
		1.6	1岁及以上儿童可用
		1.5	2岁及以上儿童可用
		1.4	3岁及以上儿童可用
		1.3	4岁及以上儿童可用
		1.2	5岁及以上儿童可用
		1.1	6岁及以上儿童可用
		1.0	7岁及以上儿童可用
		0.9	8岁及以上儿童可用
		0.8	9岁及以上儿童可用
0.7	10岁及以上儿童可用		
0.6	11岁及以上儿童可用		
0.5	12岁及以上儿童可用		
0	12岁以下儿童禁用		
	1	老年人可用	
	0.5	老年人慎用	
	0	老年人禁用	
	1	孕妇可用	
	0.5	孕妇慎用	
	0	孕妇禁用	
	1	哺乳期妇女可用	
	0.5	哺乳期妇女慎用	
	0	哺乳期妇女禁用	
	1	肝功能异常者可用	
	0.8	重度肝功能异常者慎用	
	0.5	中轻度肝功能异常者慎用	
0	肝功能异常者禁用		
1	肾功能异常者可用		
0.8	重度肾功能异常者慎用		
0.5	中轻度肾功能异常者慎用		
0	肾功能异常者禁用		

为7分;而CTC 4~5级且发生率≥10%的药品评分最低,仅为1分。

1.2.2 特殊人群评分细则 《指南》中的量化评分细则将特殊人群分为儿童、老年人、孕妇、哺乳期妇女、肝功能异常者、肾功能异常者等6类。我院将特殊人群评分细则进一步细化:儿童按照年龄分为17档,即各个年龄段儿童均可使用的药品评分最高(2分),12岁以下儿童禁用药品的评分最低(0分);老年人、孕妇、哺乳期妇女按照使用谨慎程度分为3档,即可用1分、慎用0.5分、禁用0分;肝功能异常者、肾功能异常者按照异常程度分为4档,具体如表1所示。

1.3 我院药品综合评价数据库用于分析特殊人群使用可致严重不良反应药品

我院药品综合评价数据库用于分析特殊人群使用可致严重不良反应药品的路径如图2所示。

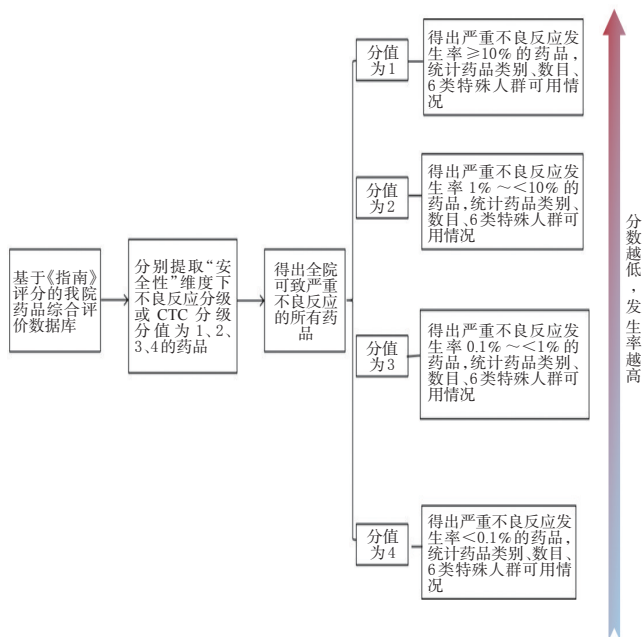


图2 我院药品综合评价数据库用于分析特殊人群使用可致严重不良反应药品的路径示意图

Fig 2 Application path of drug comprehensive evaluation database of our hospital in analysis on the severe ADR-inducing drug use for special population

本研究通过提取我院1172种化学药品“安全性”维度下不良反应分级或CTC分级分值为1、2、3、4的药品,按不良反应发生率的不同分别得出十分常见(发生率≥10%)、常见(发生率为1%~<10%)、偶见(发生率为0.1%~<1%)、罕见(发生率<0.1%)等4类可致严重不良反应的药品,依据该4类药品在儿童、孕妇、哺乳期妇女、肝功能异常者、肾功能异常者、老年人等6类特殊人群中的量化评分,分析特殊人群使用可致严重不良反应药品的可行性。

2 结果

2.1 发生率≥10%的可致严重不良反应药品在特殊人群中的使用情况

我院1172种化学药品中,发生率≥10%的可致严重不良反应药品共有18种,包括肿瘤用药15种、免疫抑制剂3种,其在特殊人群中的使用情况及循证证据如表2所示。

2.1.1 儿童 由表2可知,18种发生率≥10%的可致严重不良反应药品中,儿童可用有药品12种,包括9种肿瘤用药(适应证涵括儿童常见的淋巴瘤、细胞瘤、白血病、组织肉瘤)和3种免疫抑制剂(用于肾移植及免疫系统疾病)。6种儿童禁用药品均为肿瘤用药,包括2种影

表2 我院18种发生率≥10%的可致严重不良反应药品在特殊人群中的使用情况及循证证据

Tab 2 Application and evidence-based summary of 18 kinds of drugs with ADR incidence ≥10% in special population

药品类别		药品名称	儿童适应证				老年人	孕妇	哺乳期妇女	肝功能异常者	肾功能异常者	循证证据	
大类	子类		淋巴瘤	细胞瘤	白血病	组织肉瘤							
肿瘤用药(15种)	干扰转录过程和阻止RNA合成的药物	注射用盐酸柔红霉素	儿童间变性淋巴瘤、激酶(ALK)阳性间变性大细胞淋巴瘤、成熟B细胞淋巴瘤、淋巴瘤母细胞淋巴瘤	-	儿童急性早幼粒细胞白血病	-	√ (需监测肾功能)	×	×	中轻度可用; Child-Pugh 分级C级者禁用	中轻度可用; 肾小球滤过率 < 10 mL/min 或血肌酐 ≥ 7.9 mg/dL 者禁用	药品说明书、文献[6]	
		拓扑异构酶I抑制剂	盐酸伊立替康注射液	-	儿童弥漫间变性肾母细胞瘤及复发生殖细胞肿瘤	-	√	×	×	√	√	文献[7]	
		拓扑异构酶II抑制剂	依托泊苷注射液	儿童ALK阳性间变性大细胞淋巴瘤、成熟B细胞淋巴瘤	儿童肝母细胞瘤	-	-	√	×	×	重度者禁用	重度者禁用	文献[6]
	破坏DNA的抗生素类药物	注射用卡铂	注射用盐酸博来霉素	儿童霍奇金淋巴瘤	-	-	儿童及青少年骨肉瘤	!	×	×	!	!	文献[7]
			注射用卡铂	-	儿童肝母细胞瘤、神经母细胞瘤、肾母细胞瘤、视网膜母细胞瘤	-	-	!	×	×	√	√	文献[7]
	抗信号传导药物	甲磺酸阿帕替尼片	甲磺酸阿帕替尼片	-	-	-	儿童及青少年骨肉瘤	√	×	×	重度者禁用	重度者禁用	文献[7]
			苹果酸舒尼替尼胶囊	×	×	×	×	√	×	×	√	√	药品说明书
			盐酸厄洛替尼片	×	×	×	×	√	×	×	√	√	药品说明书
	抗肿瘤抗体类药物	利妥昔单抗注射液	利妥昔单抗注射液	儿童成熟B细胞淋巴瘤	-	儿童原发性免疫性血小板减少症等	-	√	√	×	√	√	文献[8]
			注射用曲妥珠单抗	×	×	×	×	!	×	×	√	√	药品说明书
帕妥珠单抗注射液			×	×	×	×	√	×	×	√	!	药品说明书	
影响微管蛋白的药物	多西他赛注射液	多西他赛注射液	×	×	×	×	√	×	×	√	√	药品说明书	
		酒石酸长春瑞滨注射液	×	×	×	×	√	×	×	√	√	药品说明书、文献[9]	
		紫杉醇注射液	在儿童难治性肺炎呼吸内镜介入诊疗中作为抗瘢痕生长药物使用	在儿童难治性肺炎呼吸内镜介入诊疗中作为抗瘢痕生长药物使用	在儿童难治性肺炎呼吸内镜介入诊疗中作为抗瘢痕生长药物使用	在儿童难治性肺炎呼吸内镜介入诊疗中作为抗瘢痕生长药物使用	√	×	×	√	√	药品说明书、文献[10]	
免疫抑制剂(3种)	他克莫司胶囊(1mg)	儿童肾移植、系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、肾病综合征、过敏性紫癜等	儿童肾移植、系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、肾病综合征、过敏性紫癜等	儿童肾移植、系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、肾病综合征、过敏性紫癜等	儿童肾移植、系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、肾病综合征、过敏性紫癜等	√	√	√	√	√	文献[7]		

注：“√”表示可用；“×”表示禁用；“!”表示慎用；“-”表示暂无资料

Note: “√” means usable; “×” means disabled; “!” means caution; “-” means there is no data

续表2

Continued tab 2

药品类别		药品名称	儿童适应证				老年人	孕妇	哺乳期妇女	肝功能异常者	肾功能异常者	循证证据
大类	子类		淋巴瘤	细胞瘤	白血病	组织肉瘤						
		他克莫司胶囊 (0.5 mg)	儿童肾移植、系 统性红斑狼疮、 狼疮性肾炎、肾 病综合征、过敏 性紫癜等	儿童肾移植、系 统性红斑狼疮、 狼疮性肾炎、肾 病综合征、过敏 性紫癜等	儿童肾移植、系 统性红斑狼疮、 狼疮性肾炎、肾 病综合征、过敏 性紫癜等	儿童肾移植、系 统性红斑狼疮、 狼疮性肾炎、肾 病综合征、过敏 性紫癜等	√	√	√	√	√	文献[7]
		环孢素软胶囊	儿童获得性再 生障碍性贫血、 肾移植、噬血细 胞综合征、原发 性免疫性血小 板减少症、弥漫 性肺实质疾病/ 肺间质疾病等	儿童获得性再 生障碍性贫血、 肾移植、噬血细 胞综合征、原发 性免疫性血小 板减少症、弥漫 性肺实质疾病/ 肺间质疾病等	儿童获得性再 生障碍性贫血、 肾移植、噬血细 胞综合征、原发 性免疫性血小 板减少症、弥漫 性肺实质疾病/ 肺间质疾病等	儿童获得性再 生障碍性贫血、 肾移植、噬血细 胞综合征、原发 性免疫性血小 板减少症、弥漫 性肺实质疾病/ 肺间质疾病等	√	√	√	√	√	文献[7]

响微管蛋白的药物(多西他赛注射液、酒石酸长春瑞滨注射液)、2种抗信号传导药物(盐酸厄洛替尼片、苹果酸舒尼替尼胶囊)和2种抗肿瘤抗体类药物(注射用曲妥珠单抗、帕妥珠单抗注射液)。其中注射用曲妥珠单抗、帕妥珠单抗注射液均具有心脏毒性;注射用曲妥珠单抗可导致致命的输注反应及肺毒性;酒石酸长春瑞滨注射液可导致严重骨髓移植,故均禁用于儿童。其余3种药物的说明书中均明确指出该药具有器官毒性、细胞毒性,且无指南推荐可用于儿童,故临床用药需格外谨慎。

2.1.2 孕妇、哺乳期妇女 由表2可知,18种发生率 $\geq 10\%$ 的可致严重不良反应药品中,15种肿瘤用药因具有胚胎毒性、生殖毒性等而被禁用于孕妇和/或哺乳期妇女,其中利妥昔单抗可用于妊娠早期慢性肾病的替代治疗,但因其可致母体的免疫球蛋白G(IgG)进入乳汁而禁用于哺乳期妇女;只有免疫抑制剂环孢素和他克莫司在《指南》中被推荐用于孕期各个时期及哺乳期,且推荐级别较高^[5]。

2.1.3 老年人、肝/肾功能异常者 由表2可知,18种发生率 $\geq 10\%$ 的可致严重不良反应药品中,老年人禁用药品为0种。尽管循证结果显示老年人无使用禁忌,但考虑到老年人肝肾功能减退,用药时仍需谨慎。此外,注射用盐酸柔红霉素、依托泊苷注射液、甲磺酸阿帕替尼片等3种药品可能因患者肝肾功能减退而毒性增强,故禁用于重度肝/肾功能异常者。

2.2 发生率为1%~<10%的可致严重不良反应药品在特殊人群中的使用情况

发生率为1%~<10%的可致严重不良反应药品共有73种,包括肿瘤用药57种,镇痛药11种,麻醉用药2种,治疗精神障碍药物、血液系统药物、眼科用药各1种。由于涉及药品品种数较多,故此处仅用柱状图汇总特殊人群禁用药品类别;又因为老年人和肝/肾功能异常者涉及药品品种数较少,为节省版面,故未绘制其相关柱状图(下同)。发生率为1%~<10%的可致严重不良

反应药品在特殊人群中的禁用类别如图3所示。

2.2.1 儿童 由图3可知,73种发生率为1%~<10%的可致严重不良反应药品中,儿童禁用药品有40种,其中肿瘤用药39种(占97.5%)、麻醉用药1种。此外,儿童可用的33种药品中,肿瘤用药有18种,除用于多种儿童常见肿瘤外,还可用于儿童系统性红斑狼疮等多种免疫系统疾病;10种镇痛药物均为麻醉性镇痛药物,其中硫酸吗啡栓未见《指南》及文献关于儿童使用安全性的报道,故建议为儿童选择盐酸吗啡注射液或硫酸吗啡缓释片;剩下5种可用药品中,包含1种血液系统药物、1种精神系统药物、2种麻醉用药和1种眼科用药,具体如表3所示。

2.2.2 孕妇、哺乳期妇女 由图3可知,73种发生率为1%~<10%的可致严重不良反应药品中,孕妇和哺乳期妇女均禁用的药品有62种,其中肿瘤用药占比最高,其次为镇痛药物;血液系统药物(主要是纤维蛋白溶解药物)注射用重组人尿激酶原为孕妇禁用而哺乳期妇女可用的药品,眼科用药雷珠单抗注射液为孕妇慎用而哺乳期妇女禁用的药品。

2.2.3 老年人和肝/肾功能异常者 虽然73种发生率为1%~<10%的可致严重不良反应药品中,无老年人禁用药品,但考虑到老年人肝肾功能较弱,在用药时应谨慎。此外,麻醉用药中的注射用盐酸丁卡因应禁用于肾功能异常者。

2.3 发生率为0.1%~<1%的可致严重不良反应药品在特殊人群中的使用情况

发生率为0.1%~<1%的可致严重不良反应药品共有61种,包括肿瘤用药20种、心血管系统药物8种、内分泌系统药物2种、免疫系统药物1种、生殖系统药物1种、神经系统药物10种、镇痛药物3种、麻醉用药9种、眼科用药1种、抗病毒药物3种、其他药物3种。发生率为0.1%~<1%的可致严重不良反应药品在特殊人群中的禁用类别如图4所示。

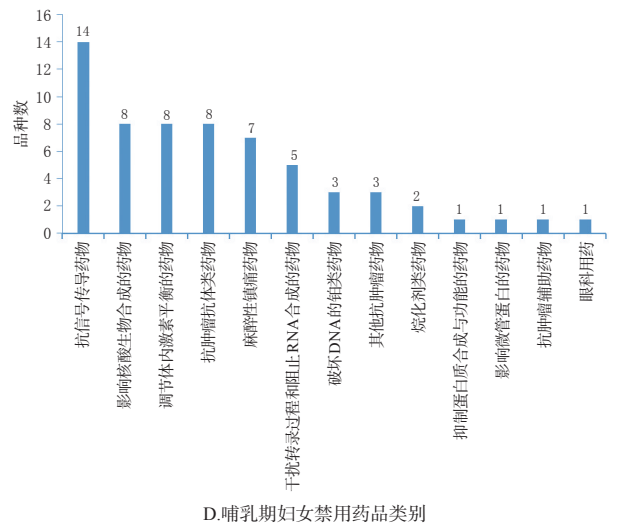
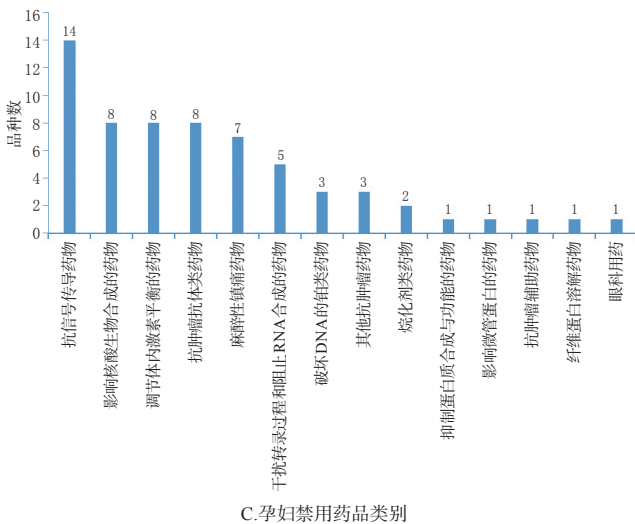
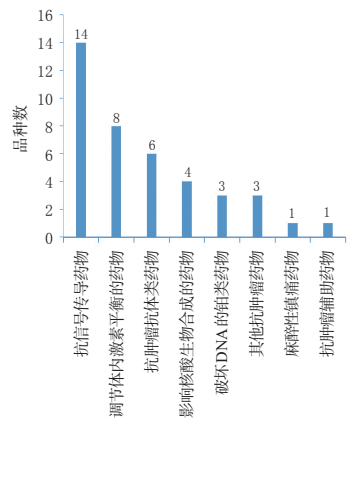
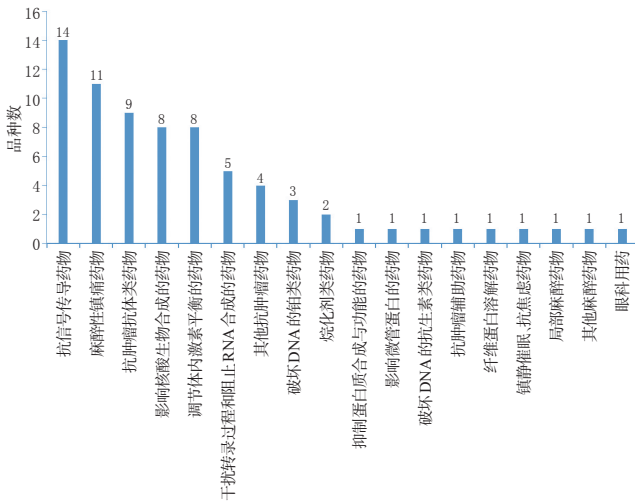


图3 发生率为1%~<10%的可致严重不良反应药品在特殊人群中的禁用类别

Fig 3 Types of prohibited severe ADR-inducing drugs with ADR incidence of 1%-<10% in special population

2.3.1 儿童 由图4可知,61种发生率为0.1%~<1%的可致严重不良反应药品中,儿童禁用药品有20种,其中肿瘤用药12种(占60.0%)。41种儿童可用药品中,与发生率≥1%的可致严重不良反应药品相比,肿瘤用药占比下降,心血管系统和神经系统药物占比上升;此外,一些抗病毒药物、内分泌系统药物和造影剂均可用于儿童。

2.3.2 孕妇、哺乳期妇女 由图4可知,61种发生率为0.1%~<1%的可致严重不良反应药品中,孕妇和哺乳期妇女均禁用的药品有27种。二者禁用的药品种类略有差别:肿瘤用药占比仍为最高;3种抗病毒药物[替比夫定片、阿德福韦酯片(国产)、阿德福韦酯片(进口)]均为禁用;部分神经系统药物在哺乳期妇女中禁用但在孕妇中可权衡利弊使用;3种造影剂(碘普罗胺注射液、碘比醇注射液、碘佛醇注射液)在孕妇中禁用但在哺乳期妇女中可权衡利弊使用。

2.3.3 老年人和肝/肾功能异常者 61种发生率为0.1%~<1%的可致严重不良反应药品中,老年人禁用

药品有1种,为地诺前列酮阴道栓。肝/肾功能异常者无禁用药品。

2.4 发生率<0.1%的可致严重不良反应药品在特殊人群中的使用情况

发生率<0.1%的可致严重不良反应药品共有357种,包括18大类,其中血液系统药物的品种数最多,为64种;耳鼻喉及口腔科药物最少,为2种。发生率<0.1%的可致严重不良反应药品在特殊人群中的禁用类别如图5所示。

2.4.1 儿童 由图5可知,357种发生率<0.1%的可致严重不良反应药品中,儿童禁用药品有107种,其中血液系统药品种数最多,为20种(包括8种抗血小板药物、5种抗凝血药物等);其次为生殖系统与神经系统药物,均为14种。

2.4.2 孕妇、哺乳期妇女 由图5可知,357种发生率<0.1%的可致严重不良反应药品中,孕妇禁用药品品种数多于哺乳期妇女,为174种,其中心血管系统药品种数

表3 发生率为1%~<10%的可致严重不良反应药品在儿童中的可用情况及循证证据

Tab 3 Application and evidence-base summary of drugs with ADR incidence of 1%-<10% in children

药品类别			儿童适应证																	循证证据				
			淋巴瘤				细胞瘤			白血病		组织肉瘤				免疫疾病			弥漫性肺实质、肺间质疾病					
大类	子类	药品名称	ALK阳性间变性大细胞淋巴瘤	成熟B细胞淋巴瘤	霍奇金淋巴瘤	淋巴瘤	淋巴瘤	难治性生殖细胞瘤	肝母细胞瘤	肾母细胞瘤	脑膜白血病	急性淋巴细胞白血病	急性早幼粒细胞白血病	儿童及青少年骨肉瘤	难治性或复发性肉瘤	非横纹肌肉瘤类	横纹肌肉瘤类	尤文肉瘤	系统性红斑狼疮	原发性免疫性血小板减少症	活动性全身型幼年特发性关节炎	其他		
肿瘤用药 (18种)	影响核酸合成的药物(4种)	注射用阿糖胞苷 氟尿嘧啶注射液	√	√	√	√							√											文献[6-7] 药品说明书、文献[7]
		注射用甲氨蝶呤	√	√		√						√			√				√				√	药品说明书、文献[6-7,11]
		注射用盐酸吉西他滨			√			√								√	√							药品说明书、文献[7]
		抑制蛋白质合成与功能的药物(1种)	培门冬酶注射液				√						√ (一线)											
	烷化剂类药物(2种)	注射用环磷酰胺	√	√	√	√							√							√			√	药品说明书、文献[6-7]
		注射用异环磷酰胺	√	√	√					√				√		√	√	√						文献[6-7] 药品说明书
	破坏DNA的抗生素类药物(1种)	注射用盐酸平阳霉素					√																	药品说明书
	抗肿瘤抗体类药物(2种)	利妥昔单抗注射液		√																√	√		√	药品说明书、文献[7,12]
		托珠单抗注射液																					√	药品说明书
	其他抗肿瘤药物(2种)	注射用硼替佐米				√																		文献[7]
		注射用三氧化二砷												√										文献[13]
	干扰转录过程和阻止RNA合成的药物(5种)	注射用盐酸阿柔比星	√	√	√	√	√					√	√	√										药品说明书
		注射用放线菌素D									√				√		√	√						药品说明书、文献[7]
		注射用盐酸伊达比星				√								√										药品说明书、文献[7,13]
		注射用盐酸吡柔比星																						可用于儿童主要非肿瘤性EB病毒感染相关疾病的治疗 文献[14]
注射用盐酸表柔比星																							儿童使用无特殊限制要求 药品说明书	
影响微管蛋白的药物(1种)	注射用紫杉醇(白蛋白结合型)																						在儿童难治性肺炎呼吸内镜介入诊疗中作为抗瘢痕生长药物使用 文献[10]	
血液系统药物(1种)	纤维蛋白溶解药物	注射用重组人尿激酶原																					可用于儿童常见先天性心脏病的介入溶栓治疗,可治疗儿童过敏性紫癜 文献[15-16]	
精神系统药物(1种)	镇静催眠、抗焦虑药物	咪达唑仑注射液																					可用于儿童术前或术中及重症监护室的镇静、抗焦虑、记忆缺失等 药品说明书、文献[17-18]	
镇痛药(10种)	麻醉性镇痛药物	芬太尼透皮贴剂																					可用于2岁以上儿童的镇痛、麻醉 文献[17-19]	
		枸橼酸芬太尼注射液(0.1 mg)																					文献[17-19]	
	非麻醉性镇痛药物	枸橼酸芬太尼注射液(0.5 mg)																						文献[17-19]
		注射用盐酸瑞芬太尼																						可用于2岁以上儿童的全麻诱导及全麻中维持镇痛 药品说明书、文献[17-18]
		枸橼酸舒芬太尼注射液																						可用于2岁以上儿童的以本药为主的全身麻醉 药品说明书、文献[17-18]
硫酸吗啡缓释片																						可用于3岁以上儿童的镇痛、麻醉 药品说明书、文献[17-18]		

注:“√”表示可用

Note:“√” means usable

续表3
Continued tab 3

大类	子类	药品名称	儿童适应证														循证证据						
			淋巴瘤				细胞瘤		白血病		组织肉瘤				免疫疾病			其他					
			ALK阳性间变性大细胞淋巴瘤	成熟B淋巴瘤	霍奇金淋巴瘤	淋巴瘤	淋巴瘤	难治性生殖细胞瘤	肝母细胞瘤	肾母细胞瘤	髓膜白血病	急性淋巴细胞白血病	急性粒细胞白血病	儿童及青少年骨肉瘤	难治性或复发性肉瘤	非横纹肌肉瘤类	横纹肌肉瘤类	尤文肉瘤	系统性红斑狼疮	原发性免疫性血小板减少症	活动性全身幼年特发性关节炎	其他	弥漫性肺实质、肺间质疾病
		盐酸吗啡注射液	可用于3岁以上儿童的镇痛、麻醉																				药品说明书、文献[17-18]
		硫酸吗啡栓	禁用																				药品说明书
		盐酸哌替啶注射液	可用于小儿镇痛、基础麻醉、麻醉维持																				药品说明书
		盐酸羟考酮缓释片(10 mg)	可用于小儿术后镇痛																				文献[20]
		盐酸羟考酮缓释片(40 mg)	可用于小儿术后镇痛																				文献[20]
麻醉用药(2种)	局部麻醉药(1种)	注射用盐酸丁卡因	可用于小儿麻醉																				药品说明书、文献[18]
	其他麻醉药(1种)	盐酸右美托咪定注射液	可用于小儿手术麻醉及术后镇痛																				文献[17-19]
眼科用药(1种)	眼科用药	雷珠单抗注射液	可用于早产儿视网膜病变的抗血管内皮生长因子治疗																				文献[21]

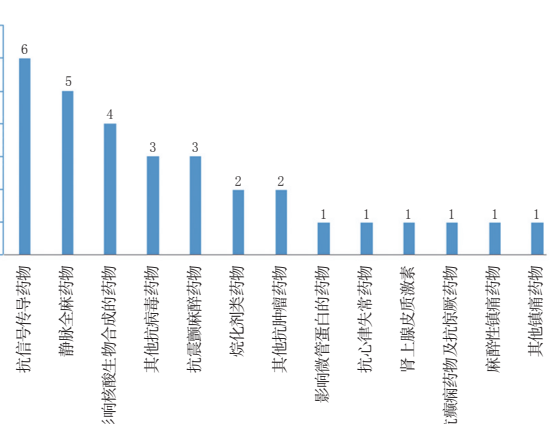
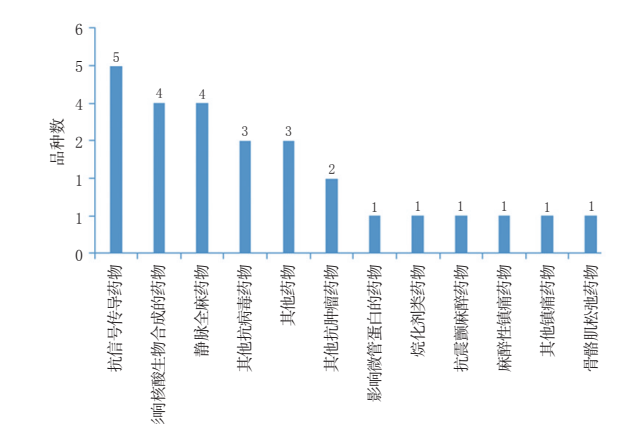
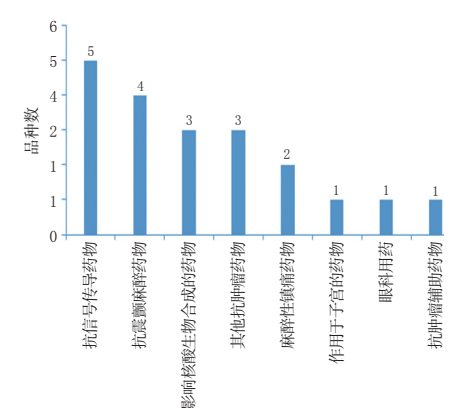
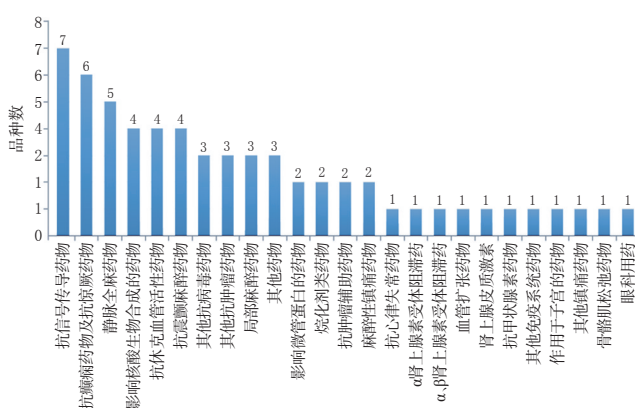


图4 发生率为0.1%~<1%的可致严重不良反应药品在特殊人群中的禁用类别

Fig 4 Types of prohibited severe ADR-inducing drugs with ADR incidence of 0.1%~<1% in special population

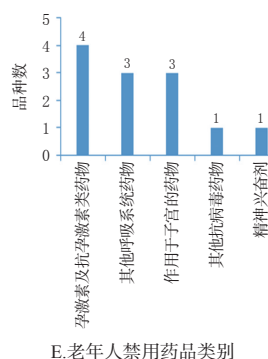
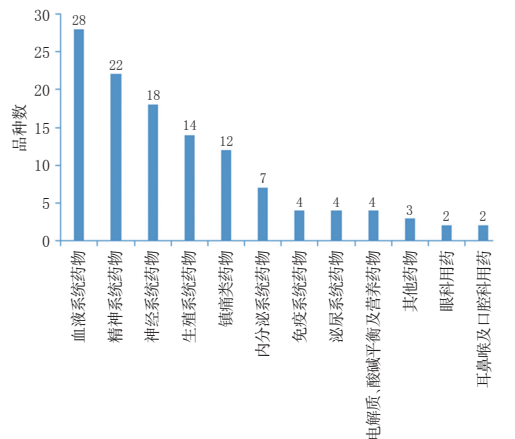
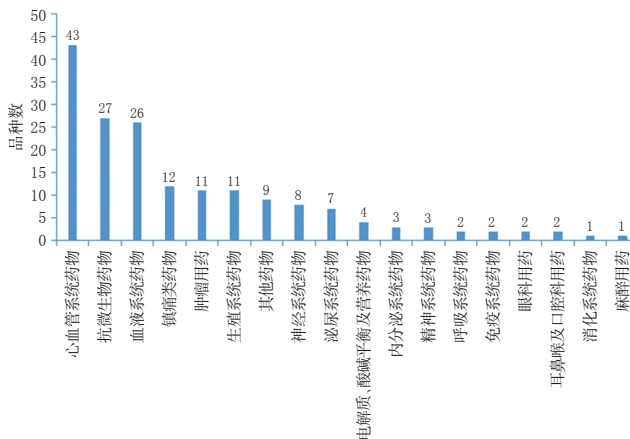
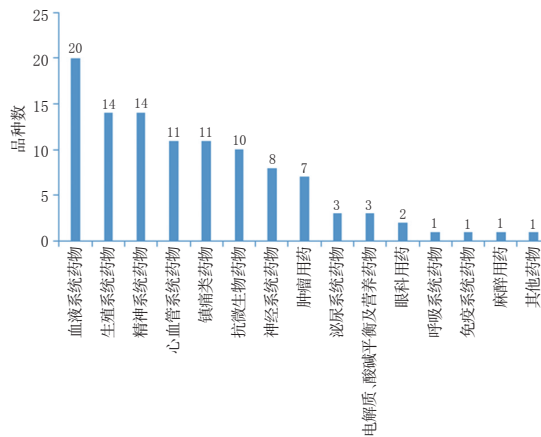
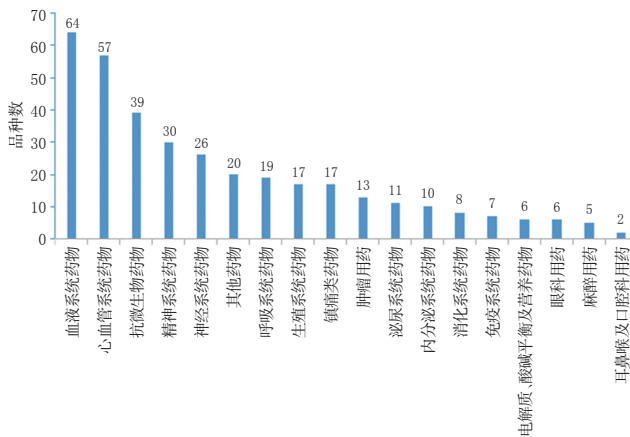


图5 发生率<0.1%的可致严重不良反应药品在特殊人群中的禁用类别

Fig 5 Types of prohibited severe ADR-inducing drugs with ADR incidence <0.1% in special population

最多,为43种(包括血脂调节药物14种、血管紧张素受体拮抗药11种等);哺乳期妇女禁用药品有120种,其中血液系统药物品种数最多,为28种(包括抗凝血药物11种、抗血小板药物11种等)。

2.4.3 老年人和肝/肾功能异常者 由图5可知,357种发生率<0.1%的可致严重不良反应药品中,老年人禁用药品有12种,包括抗微生物药物1种(利巴韦林胶囊)、精神系统药物1种(盐酸哌甲酯缓释片)、呼吸系统药物3种和生殖系统药物7种。肝/肾功能异常者禁用米索前列醇片、吡哌美辛栓;急性肾功能异常者禁用唑来膦酸注射液。

3 讨论

本研究按照《指南》评分细则中的赋分方法对我院1172种化学药品进行评分,再分别筛选“安全性”维度下不良反应分值为1、2、3、4的药品,得出发生率≥10%的可致严重不良反应药品共18种,发生率为1%~<10%的可致严重不良反应药品共73种,发生率为0.1%~<1%的可致严重不良反应药品共61种,发生率<0.1%的可致严重不良反应药品共357种。其中,肿瘤用药的严重不良反应发生率较高,故临床需密切关注特殊人群使用肿瘤药物的情况;儿童、孕妇和哺乳期妇女的禁用药物较多,需谨慎用药。

3.1 特殊人群安全用药问题

儿童正处于生长发育期,其肝脏代谢酶活性、肾清除率、脂肪含量、血容量、血脑屏障等与成人存在较大差异。据WHO数据显示,患病儿童约占患病人口总数的20%,每年5岁以下儿童的死亡人数中有2/3死于用药不当,故解决儿童用药安全问题刻不容缓^[22-25]。孕妇和哺乳期妇女需兼顾药物对疾病的治疗作用与对胎儿或婴儿的危害作用,用药规范尚未统一,临床用药大多依靠经验。老年人和肝/肾功能异常者的生理功能较弱,对药物的敏感性和耐受性较低,常规剂量药物对这3类人群的治疗效果会因个体差异而存在差别。以上特殊人群的安全用药问题是临床亟待解决的难点、重点。

本研究结果显示,儿童禁用药品合计173种,因其说明书明确其具有器官毒性、细胞毒性且无指南推荐可用于儿童,故临床用药需格外谨慎。孕妇和哺乳期妇女禁用药品分别为278、228种,因其具有胚胎毒性、生殖毒性等而被禁用于孕期或哺乳期。老年人禁用药品13种,大部分为专科用药。肝功能异常者禁用药品5种,肾功能异常者禁用药品7种,多为对肝/肾毒性较强的肿瘤用药。其中,儿童、孕妇和哺乳期妇女的禁用药品品种数远超老年人和肝/肾功能异常者,需重点关注。

特殊人群用药存在药品说明书未明确而在其临床诊疗指南中却为推荐用药的情况。2019年版《中华人民共和国药品管理法》明确指出,医疗机构应当遵循药品临床应用指导原则、临床诊疗指南和药品说明书等合理用药,而不能仅仅以药品说明书为准^[26],故高质量的循证药学研究是指导特殊人群临床合理用药的基石。本研究基于《指南》中量化评分细则,利用循证资料按照不良反应的严重程度和发生率对我院1172种化学药品赋予相应分值,通过所赋分值得知特殊人群使用可致严重不良反应药品的可行性,可为特殊人群(尤其是儿童)的安全用药提供高质量循证依据,减少用药差错。

3.2 我院药品综合评价数据库的应用意义

该药品综合评价数据库可快速为我院特殊人群的安全用药提供有效信息,指导儿童、孕妇、哺乳期妇女、老年人、肝功能异常者和肾功能异常者等6类特殊人群合理用药;在严重不良反应发生率高的药品使用过程中,依据循证结果赋予的安全性评分分值指导临床用药,可尽量避免特殊人群发生药品不良反应,尤其能使儿童、孕妇和哺乳期妇女避免使用存在禁忌证的药物。

3.3 展望

基于《指南》量化评分细则对医疗机构在用药品进行评价尚处于起步阶段,药品属性的实时变化会导致评分规则、评价结果不断更新变化,故药师需及时掌握药品的前沿动态及属性才能精准赋予药品分值。另外,因循证质量直接关乎评分结果的可信度,故循证方法仍需不断深化及拓展,评价体系仍需不断细化及完善,只有将量化评分规则精细化、评价过程动态化、评价结果精准

化,所得的评价分数才能正确引导药师和医师合理用药。

参考文献

- [1] 马庆,欧阳海燕,司森.特殊人群用药安全影响因素及药师的干预作用研究[J].中国药业,2015,24(8):75-77.
- [2] 张艳菊,王晓玲,董玲,等.基于德尔菲法的儿童家庭安全用药核心信息筛选研究[J].中国药房,2017,28(3):298-301.
- [3] 张恩景,孟军华.哺乳期用药咨询及安全用药预判思维模式[J].医药导报,2019,38(10):1354-1359.
- [4] 姜雪,刘兰茹,朱虹,等.国外药物管理系统对我国老年用药管理的启示[J].医药导报,2020,39(8):1166-1169.
- [5] 赵志刚,董占军,刘建平.中国医疗机构药品评价与遴选快速指南[J].医药导报,2020,39(11):1497-1465.
- [6] 国家卫生健康委员会.儿童ALK阳性间变性大细胞淋巴瘤诊疗规范:2019版[EB/OL].(2019-09-15)[2021-03-31].<http://guide.medlive.cn/guideline/18932>.
- [7] 国家卫生健康委办公厅.国家卫生健康委办公厅关于印发儿童血液病、恶性肿瘤相关10个病种诊疗规范(2019年版)的通知[EB/OL].(2019-09-05)[2021-03-30].<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3593/201909/5f1d3329606e4cd2-aa6e501603703ee4.shtml>.
- [8] 中华医学会器官移植学分会.儿童肾移植技术操作规范:2019版[J].器官移植,2019,10(5):499-504.
- [9] 中国老年乳腺癌治疗共识专家组.中国老年乳腺癌治疗专家共识:2018[J].协和医学杂志,2018,9(4):196-201.
- [10] 国家卫生健康委员会人才交流服务中心儿科呼吸内镜诊疗技术项目专家组,中国医师协会儿科医师分会内镜专业委员会,中国医师协会内镜医师分会儿科呼吸内镜专业委员会,等.中国儿童难治性肺炎呼吸内镜介入诊疗专家共识[J].中国实用儿科杂志,2019,34(6):449-457.
- [11] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,全国儿童弥漫性肺实质疾病/肺间质疾病协作组.儿童弥漫性肺间质疾病/肺实质疾病治疗建议:2018年版[J].中华儿科杂志,2019,57(1):5-8.
- [12] 中华医学会儿科学分会免疫学组.儿童系统性红斑狼疮诊疗建议[J].中华儿科杂志,2011,49(7):506-522.
- [13] 国家卫生健康委办公厅.关于印发儿童急性淋巴细胞白血病、儿童急性早幼粒细胞白血病诊疗规范(2018年版)的通知[EB/OL].(2018-10-16)[2021-03-30].<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653/201810/aef82930c1af4fc5bf3259-38e2fcb075.shtml>.
- [14] 中华医学会儿科学分会感染学组,全国儿童EB病毒感染协作组.儿童主要非肿瘤性EB病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则建议:一[J].中华儿科杂志,2016,54(8):563-566.
- [15] 中国医师协会儿科医师分会先天性心脏病专业委员会,中华医学会儿科学分会心血管学组.儿童常见先天性心脏病介入治疗专家共识[J].中华儿科杂志,2015,53(1):17-24.
- [16] 中华医学会儿科学分会免疫学组.2013儿童过敏性紫癜

编者按:为深入学习贯彻习近平新时代中国特色社会主义思想,落实2021年全国宣传部长会议和全国卫生健康工作会议精神,聚焦中国共产党成立以来卫生健康事业历史进程中的重要决策、活动及成果,从不同角度和层面展现卫生健康事业发展的重要成就,我刊特从2021年7月起开设“党为人民谋健康的100年”专栏,从我刊实际出发,陆续推出一系列我国健康卫生事业与药学工作结合的相关文章,从而助力提高人民健康水平制度保障、坚持和发展中国特色卫生健康制度。本期专栏文章《“互联网+药学服务”模式的实践与思考》就是在“互联网+”背景下对智慧药学服务模式的探索,通过江苏省中医院3年来对“互联网+药学服务”模式的实践,例如提供“线下+线上”有机结合的药学服务等,尝试开拓药学服务模式的信息化、智能化路径,为提升患者满意度、改善患者用药体验提供了有力的支撑。

“互联网+药学服务”模式的实践与思考^Δ

束雅春*,江志伟[#](南京中医药大学附属医院/江苏省中医院药学部,南京 210029)

中图分类号 R952 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)17-2149-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.17.17



摘要 目的:探讨“互联网+”背景下药学服务智慧化发展的新思路。方法:通过江苏省中医院“互联网+药学服务”模式的探索与实践,梳理“互联网+药学服务”的管理与体会,总结成效,提出新思考。结果与结论:通过3年多以来“互联网+药学服务”模式的实践,该医院的药学服务由线下模式转向“线下+线上”的模式,实行药品线上配送,提升了患者的满意度,实现了“医、药、患”的无缝对接;探索了海外抗疫药学新服务,发挥互联网医疗的药学服务优势;体现了药学服务新价值;推动药学服务新生态。在“互联网+”的背景下,要让“三管齐下”(管好处方、药品质量和物流企业)成为“互联网+药学服务”模式的关键点、让数据提升药学服务竞争力、让自主创新促进药学发展、让智慧药学成为促进药学发展的创新切入点,不断开拓医疗健康与信息技术融合发展的全新境界。

关键词 互联网+; 药学服务; 智慧药学; 信息生产力

“Internet+Pharmaceutical Care” Mode: Practices and Reflection

SU Yachun, JIANG Zhiwei (Dept. of Pharmacy, The Affiliated Hospital of Nanjing University of TCM/Jiangsu Provincial Hospital of TCM, Nanjing 210029, China)

- 循证诊治建议[J].中华儿科学杂志,2013,51(7):502-510.
- [17] 中华医学会儿科学分会急教学组,中华医学会急诊医学分会儿科学组,中国医师协会儿童重症医师分会.中国儿童重症监护病房镇痛和镇静治疗专家共识:2018版[J].中华儿科杂志,2019,57(5):324-330.
- [18] 左云霞,史琳,庄蕾,等.小儿麻醉常用药物超说明书使用专家共识:2017[EB/OL].(2018-06-29)[2021-03-31].https://www.sohu.com/a/238357315_377325.
- [19] 上官王宁,尹宁,左云霞,等.小儿手术室外麻醉/镇静专家共识:2017版[EB/OL].(2019-06-10)[2021-03-31].<https://wenku.baidu.com/view/565cf187a200a6c30c225901020-20740be1ecd81.html>.
- [20] 左云霞,冯春,刘飞,等.小儿术后镇痛专家共识:2017版[EB/OL].(2020-11-25)[2021-07-09].<https://wenku.baidu.com/view/51c7e10ef71fb7360b4c2e3f5727a5e9856a-27ad.html>.
- [21] 张国明,李娜,张福燕.早产儿视网膜病变和足月新生儿眼病筛查指南[J].眼科新进展,2014,34(2):101-107.
- [22] 孙利华,尚阳,唐密.中国儿童用药存在的问题及对策研究[J].国际药学研究杂志,2016,43(4):597-601.
- [23] 雷永芳,张杨,刘东.儿童用药风险分析与建议[J].医药导报,2016,35(5):473-475.
- [24] 萧红街,周梦蝶,孙阳,等.中国儿童用药现状及监管政策概述[J].国际药学研究杂志,2016,43(4):579-584.
- [25] 闵晓青,田侃,喻小勇,等.美国儿童用药立法保障评析及对我国的启示[J].中国药房,2017,28(13):1740-1743.
- [26] 全国人民代表大会常务委员会.中华人民共和国药品管理法[S]. 2019-08-26.

Δ 基金项目:国家中医药管理局国际合作项目(No.国中医药国际函[2019]100号)

*主任药师,副教授,硕士生导师,博士。研究方向:医院药事管理。电话:025-86617141。E-mail:guzheng0512@163.com

通信作者:主任医师,教授,博士生导师,博士。研究方向:加速康复外科、药事管理。电话:025-86617141。E-mail:surgery34@163.com

(收稿日期:2020-12-18 修回日期:2021-08-11)

(编辑:胡晓霖)