

常用老年人潜在不适当用药判断标准比较[△]

廖雅慧*,郎驿天,林 燕,刘晓琰*(上海交通大学医学院附属第九人民医院黄浦分院药剂科,上海 200011)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)09-1131-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.09.18



摘要 目的 比较5种常用老年人潜在不适当用药(PIM)判断标准,为临床选择适宜的老年人PIM评价工具提供参考。方法 从适用年龄及内容、量表特征方面分析和比较国内外常用的5种老年人PIM判断标准,即Beer's标准、STOPP/START v2标准、ACOVE 3标准、PIM-Check标准以及“中国老年人潜在不适当用药判断标准”(中国标准)。结果 5种标准在量表特征方面既有重叠又有所侧重。在各研究中,依据的标准不同,PIM的发生率不同;质子泵抑制剂、利尿剂、非甾体抗炎药以及抗凝药是各标准出现最高频的老年人PIM涉及药物。结论 结合患者的具体情况并充分考量治疗效益与风险,合理选择和联用5种PIM判断标准,对我国的PIM判断标准进行必要的补充,有助于提高临床医师和药师对老年患者治疗用药的有效性和安全性。

关键词 潜在不适当用药;老年人;判断标准;有效性;安全性

Comparison of commonly used judgment criteria for potentially inappropriate medication in the elderly

LIAO Yahui, LANG Yitian, LIN Yan, LIU Xiaoyan (Dept. of Pharmacy, Huangpu Branch, Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200011, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To compare five commonly used judgment criteria for potentially inappropriate medication (PIM) in the elderly, and to provide reference for clinical selection of appropriate PIM evaluation tools for the elderly. **METHODS** From the aspects of applicable age, content and scale characteristics, five commonly used PIM judgment criteria for the elderly at home and abroad were analyzed and compared, namely Beer's criteria, STOPP/START v2 criteria, ACOVE 3 criteria, PIM-Check criteria and "Judgment Criteria for Potentially Inappropriate Medication for Chinese Elderly" (Chinese criteria). **RESULTS** The five standards both overlapped and focused in terms of scale characteristics. In each study, the incidence of PIM was different according to different standards. Proton pump inhibitors, diuretics, non-steroidal anti-inflammatory drugs and anticoagulants were the most frequently occurring PIM drugs for the elderly. **CONCLUSIONS** Combining with the specific conditions of patients and fully considering the benefits and risks of treatment, rational selection and combination of five PIM judgment criteria, and necessary supplements to my country's PIM judgment criteria, will help clinicians and pharmacists to improve the efficacy and safety of the medication in the elderly patients.

KEYWORDS potentially inappropriate medication; the elderly; judgment criteria; efficacy; safety

潜在不适当用药(potentially inappropriate medication, PIM)是指药物有效性尚未确立和/或药物不良事件的风险超过预期临床获益,同时缺少较安全的可替代药物。其常用于描述药物使用相关风险是否大于潜在益处,在医疗实践中有很高的发生率(18%~40%)^[1]。值得注意的是,与其他年龄段的患者相比,老年患者代谢减慢(药动学和药效学发生变化)、常患有多种慢性退行性疾病、使用的药物数量较多,因此更有可能出现PIM,从而使药物不良反应事件增加、疗效降低。据2021年人口普查统计,我国60岁及以上人口有26 402万人,占总人口的18.70%,其中65岁及以上人口有19 064万人,占比为13.50%,所以老年人群的药物风险管理已成为众

多学者关注的研究领域^[2]。近年来,世界范围内已开发了许多标准和工具用于评估老年人用药的适当性,如Beer's标准、STOPP (screening tool of older persons' prescriptions)/START (screening tool to alert to right treatment) v2标准、PIM-Check (potentially inappropriate medication check)标准、ACOVE 3 (assessing care of vulnerable elders 3)标准和“中国老年人潜在不适当用药判断标准”(以下简称“中国标准”)^[3-6]。但在应用过程中,上述判断标准存在适用人群范围、纳入评价药品以及评价项目内容不同等差异,导致评价结果存在异质性。本文主要对5种国内外常用老年人PIM判断标准进行介绍,并对异同点进行比较,通过分析其目前的临床应用,来评价目前PIM各个标准的实际可操作性,旨在为临床选择适宜的老年人PIM评价工具提供参考,以期提高药物治疗质量,并助于监测药物治疗的效果。

1 常用研究标准

1.1 Beer's标准

该标准是美国研究者制定的第1个PIM判断标准,

[△] 基金项目:吴阶平医学基金会临床科研专项资助项目(No.320.6750.2021-10-28)

* 硕士。研究方向:临床药学。电话:021-23308990-8787。E-mail:15800578349@163.com

通信作者:主任药师,博士研究生。研究方向:临床药学。电话:021-23308990-8784。E-mail:liuxiaoyanrj@sjtu.edu.cn

也是美国最常用的老年人PIM判断标准。该标准由Beers等人在1991年设计并用于养老院中的老年人PIM的判断。2011年以后,美国老年病学学会(American Geriatrics Society)负责该标准的管理,并随着药品品种增多和循证医学证据的不断更新,分别在2012年、2015年和2019年对该标准进行更新修订。Beer's标准的主要使用对象是临床医生。该标准适用于65岁及以上的除临终关怀、姑息治疗门诊和急诊外收治的老年患者。2019版Beer's标准包括以下内容:(1)老年人应避免的不适当用药;(2)可能加重老年人的疾病或综合征而应避免使用的药物;(3)老年人应谨慎使用的药物;(4)需要根据老年人肾功能调整剂量的药物;(5)药物间相互作用^[6]。

1.2 STOPP/START v2标准

STOPP/START v2标准(以下简称STOPP/START标准)是欧洲最早且最常用的老年人PIM判断标准,其促进了临床中大多数患有多种疾病老年人的药物审查。STOPP/START标准在2006年使用德尔菲法进行验证,在2008年该标准的第1版由科克大学医院(爱尔兰)的老年病医生推出,又于2015年更新形成现行v2标准。该标准包括80个STOPP标准,按系统进行分类。该标准制定之初由老年医学、临床医学、临床药学和老年精神病学领域的共18名专家达成共识;在2015年版本中(v2版),其又加入了几种新的STOPP类别,即抗血小板/抗凝药物、影响或受肾功能影响的药物以及增加抗胆碱能负担的药物^[7]。

1.3 PIM-Check标准

PIM-Check标准是国际上第1个制作成电子版的PIM判断标准,也是第1个用于检测普通内科PIM电子处方错误的标准。该标准旨在帮助临床医生和药剂师在其临床实践中检测PIM,减少用药错误和提高患者的安全性,同时也旨在帮助他们改进药物审查过程和降低PIM的发生率。该标准包括160份关于内科医学中常见的病理和药物的陈述。电子版本的实用性有助于临床医生和药剂师在日常实践中使用。PIM-Check标准包括移植、药物依赖性、肥胖、抗病毒治疗和使用抗生素的用药标准^[8]。该标准结合临床判断的应用有助于临床医生和药剂师的培训和临床实践,检测和减少PIM的发生。在老年患者用药日益增多的背景下,PIM-Check标准可能是减少PIM和提高患者安全性的有力辅助工具。

1.4 ACOVE 3标准

ACOVE 3标准是目前唯一一个为评估弱势老年人群的质量指标(quality index)而发布的标准。全标准的内容描述十分详尽,对大多老年患者可能出现的疾病情况以及不适宜用药情况做出假设,并且给出解决方案。ACOVE 3标准中筛选出的处方不全等质量指标具有较高的评价者间信度^[9],这些质量指标被认为是检测老年

患者处方不足的工具。ACOVE 3标准旨在研究弱势老年人群的医疗质量,该标准定义了老年人的综合护理质量指标。在这些质量指标中,有一些集中在合理用药上,研究者将其分为4类:开具的指示药物或处方不足、避免不当用药或误开处方、用药的教育和连续性、对老年人的用药监测。

1.5 中国标准

该标准是我国大陆制定的第1个老年人PIM判断标准。随着我国老龄化程度日渐加深,老年人多病、多科就诊、多重用药问题普遍,因此,制定符合我国大陆实际情况的老年人PIM判断标准是十分重要的。

2017年,中国老年保健医学研究会合理用药分会等机构共同组织相关专家,借鉴美国、加拿大、日本、法国、挪威、德国、韩国、奥地利、泰国等国家,以及中国台湾地区的老年人PIM判断标准,参考国家药品不良反应监测中心、全军药品不良反应监测中心和北京市药品不良反应监测中心的老年人严重不良反应涉及的药物情况,以及位于北京市并参与“医院处方分析合作项目”的22家医院中的60岁及以上老年患者用药数据,采用德尔菲法进行了3轮遴选,将遴选出的药物按照专家评分的高低分为高风险和低风险药物,并按照用药频度的高低分为A级警示和B级警示药物,最终形成“中国老年人潜在不适当用药判断标准”。

该标准包括两部分内容:第一部分为老年人PIM判断标准,共纳入13大类72种/类药物,其中28种/类为高风险药物,44种/类为低风险药物;24种/类为A级警示药物,48种/类为B级警示药物。第二部分为老年人疾病状态下PIM判断标准,共纳入27种疾病状态下的44种/类药物,其中A级警示药物包括25种疾病状态下的35种/类药物,B级警示药物包括9种疾病状态下的9种/类药物^[10]。

2 常用标准差异比较

2.1 适用年龄及标准内容

2.1.1 适用年龄 Beer's标准与STOPP/START标准都适用于65岁及以上的老年患者,ACOVE 3标准适用于75岁及以上的弱势老年患者,中国标准适用于60岁及以上的老年患者,而PIM-Check标准适用于成人患者。

2.1.2 标准内容 Beer's标准的量表中包括老年人PIM、老年人与疾病状态相关的PIM、老年人应谨慎使用的药物、老年人应避免的药物相互作用、老年人基于肾功能应尽可能避免或减少剂量的非抗感染药物。STOPP/START标准包含了STOPP标准和START标准,其中STOPP标准包含了对老年人PIM的筛选工具,START则是提醒医务人员正确用药的筛选工具。ACOVE 3标准包括了一套用于公共领域的科学和规范的综合措施,可用于评估弱势老年人的护理和生活质量。PIM-Check标准是用于成人普通内科的国际电子处

方筛选检查标准。中国标准包括中国老年人PIM判断标准、中国老年人疾病状态下PIM判断标准。几种PIM判断标准的内容可大致归纳为3个方面:(1)独立的药物风险(可不考虑疾病状态);(2)疾病-药物相互作用所致的风险;(3)药物间相互作用所致风险。对上述5种PIM判断标准进行比较可知被纳入标准的药品具有以下特点:(1)老年人使用后易产生毒性和不良反应;(2)老年人使用后风险大于获益;(3)老年人使用后疗效不佳或疗效不确定;(4)可被较安全的同类药物替代^[1]。

2.1.3 分类方法 Beer's标准和以老年患者与疾病相关或不相关的PIM进行分类的;ACOVE 3标准是按照临床领域进行分类的;PIM-Check标准则是以医学领域和病理学领域进行PIM分类的。

2.1.4 专家组成员 为了保证参与标准制定的专家具有权威性和代表性,5种常用标准中均公布了专家组成员的基本情况。各判断标准的专家人数不等,均包括老年医学专家,大多数标准包括药学专家,并且部分标准专家组还纳入了全科/家庭医生、精神科专家以及临床药师等。

5种PIM判断标准的比较见表1。

2.2 标准中量表的特征

老年人群常出现肝肾功能不全的情况,Beer's标准的特征之一是根据老年人肾功能损伤程度调整药物剂量,以保证老年人用药的安全性和有效性。STOPP/START标准分为2个部分,即对老年人PIM的筛选工具以及提醒医务人员正确用药的筛选工具,该标准包括发现不适当用药以及如何避免不适当用药的方法。ACOVE 3标准主要对75岁及以上弱势老年人群体护理过程的质量指标进行评估,其适用人群特殊,旨在提高弱势老年人群体的生活质量。PIM-Check标准是专门为

普通内科患者制定的电子判断标准,适用人群是成年人,不仅是老年患者,标准中的量表包括处方不全、处方中用药过度以及药物间相互作用等评判标准,可以更全面地指导医疗人员用药。中国标准根据老年患者用药频度将药物分成A级警示和B级警示药物,对于A级警示药物需优先进行干预或调整,这样有助于临床医师和药师更准确、快速地识别药物风险,从而更好地为老年患者合理用药。

3 PIM涉及的高频药物与发生率

对文献中报道的PIM判断标准的临床应用、PIM发生率和涉及的高频药物出现率进行统计分析,结果见表2。由表2可知,不同研究者运用的不同评价工具所检测出的PIM发生率差别较大,这主要是由于每个标准中的量表对于老年人不适当用药的评判标准和覆盖领域不同。笔者在对5种标准的使用进行比较时发现,质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)、利尿剂、非甾体抗炎药以及抗凝药是最常见的老年人PIM涉及药物。老年人使用苯二氮草类药物会发生的严重不良反应包括认知功能受损、神志不清、呼吸功能不全、跌倒以及髌部骨折等与跌倒相关的损伤^[12]。尽管存在这些风险,但研究表明,在这个年龄段中长期使用苯二氮草类药物的患者比例很高(17.9%~55%)^[12],这类药物仍普遍用于治疗老年患者的焦虑、抑郁和失眠。非甾体抗炎药与华法林同时使用是最常见的药物间相互作用,许多研究表明使用这2类药物组合的老年人住院风险会增加^[13];同时,华法林也是文献报道的药物间相互作用量表中最常见的药物,尽管该药预防中风非常有效,但它与许多药物存在配伍禁忌^[14],这是使用该药的老年人发生药物不良事件的主要原因。

表1 5种PIM判断标准的比较

项目	Beer's标准	STOPP/START标准	ACOVE 3标准	PIM-Check标准	中国标准
适用人群年龄	≥65岁	≥65岁	≥75岁	成人	≥60岁
主要应用国家	美国	欧洲	美国	比利时、法国、加拿大、瑞士	中国
内容	老年人PIM、老年人与疾病状态相关的PIM、老年人应谨慎使用的药物、老年人应避免的药物相互作用、老年人基于肾功能应尽可能避免或减少剂量的非抗感染药物	STOPP标准、START标准	一套用于公共领域的科学和规范的综合措施,可用于评估弱势老年人的护理和生活质量的改善	用于成人普通内科的国际电子处方筛选检查标准	中国老年人PIM判断标准、中国老年人疾病状态下PIM判断标准
条款数量	30种老年人避免使用的药物,40种在某些疾病或综合征下避免使用或慎用的药物	STOPP标准包括13大类共81条;START标准包括34条	392个质量指标,涵盖了14种不同类型的护理过程(例如记录病史、进行体检)和所有4个护理领域:筛查和预防(31%)、诊断(20%)、治疗(35%)、随访和连续性(14%)	160条(与过度处方、处方不全和药物间相互作用)	13大类72种/类药物+27种疾病状态下44种/类药物
分类方式	老年患者与疾病相关或不相关的PIM	生理系统	分为5类临床相关区域的老年人PIM	分17个医学领域以及56个病理学领域的PIM	老年患者与疾病相关或不相关的PIM
专家成员	药学专家+老年医学专家(13人)	药学专家+老年医学专家+精神科专家(18人)+临床药师等	老年医学专家+全科/家庭医生(8~12人)	药学专家+老年医学专家+全科/家庭医生(40人)+临床药师等	药学专家+老年医学专家+精神科专家

表2 PIM判断标准的临床应用、PIM发生率和涉及的高频药物出现率

第一作者	发表年份	样本量	评价工具	PIM发生率/%	PIM涉及的高频药物	高频药物出现率/%
Storms ^[15]	2017	536	Beer's标准 2015版	46.5	苯二氮草类	31.7
			STOPP/START v2标准	61.1	苯二氮草类	17.9
			ACOVE 3标准 2007版	43.5	阿司匹林	24.1
Blanc ^[16]	2018	702	PIM-Check标准 2017版	45.0	PPI	40.0
			STOPP/START v2标准	42.0	PPI	43.0
Li ^[17]	2017	6 337	Beer's标准 2012版	72.5	苯二氮草类	34.4
Ma ^[18]	2018	863	STOPP/START v1标准	51.7	钙离子通道阻滞剂	18.5
			Beer's标准 2019版	58.1	PPI	34.1
徐姗姗 ^[19]	2020	511	STOPP/START v2标准	44.0	PPI	54.5
			中国标准 2014版	80.2	氯吡格雷	55.7
			Beer's标准 2019版	56.6	利尿剂	42.7
Huang ^[20]	2020	8 477	中国标准 2017版	55.2	苯二氮草类	20.4
			Beer's标准 2019版	35.0	苯二氮草类	47.7
Moriarty ^[21]	2020	1 753	中国标准 2017版	50.6	氯吡格雷	42.2
			Beer's标准 2019版	60.0	PPI	50.0
			STOPP/START v2标准	65.9	苯二氮草类	55.0
余兰 ^[22]	2021	400	ACOVE 3标准 2007版	43.0	强效抗凝药	72.0
			Beer's标准 2019版	44.5	埃索美拉唑	11.0
			中国标准 2017版	39.8	氯吡格雷	12.3

4 讨论

中国标准的推出已有5年时间,但在使用过程中,存在一定的缺陷,比如在制定中国标准时所借鉴的Beer's标准为2003年版,因此可能出现运用该标准检测PIM时药品覆盖不全面的问题。同时,Beer's标准在2012版后新增加的“老年人应慎用药物列表”也是中国标准缺少的部分^[23]。Beer's标准从1991年发布的第1版老年人PIM标准至2019年最新版已更新修改5次,因此有较全面、严谨的内容,该标准适用于65岁及以上,除临终关怀、姑息治疗的门诊和急诊外收治的老年患者。Beer's标准的另一优势在于其中包括了基于肾功能应尽可能避免或减少剂量的用药标准,对老年患者用药安全有重要指导作用。与Beer's标准相比,中国标准缺少了基于肾功能应尽可能避免或减少剂量的用药标准,因此在临床应用时,可以将中国标准中的合理用药条例与Beer's标准的基于肾功能应调整剂量的用药标准结合使用,从而更能确保患者用药的安全性。STOPP/START标准的优势在于可以准确筛选出PIM,从而有效避开不适当用药的发生。STOPP标准的作用在于筛选出老年患者的PIM,而START标准是用于解决和规避PIM的发生,因此在使用该标准时应结合两者使用。临床上在使用中国标准筛选PIM时,可联合这3种方式进行判断:借鉴STOPP标准的筛选方式筛选出患者的PIM,然后参考START标准和Beer's标准规避PIM的发生。在智能分析方面,PIM-Check标准是第1个为普通内科制定的电子判断标准,同时包括了移植、药物依赖性、肥胖、抗病毒治疗和使用抗生素的用药标准,当出现以上几种情况时,在判断患者处方的不适当和药物间相互作用时使用较便利。中国标准在出现这些药物间相互作用的情况下没有给出确切的用药标准,因此联合使用PIM-Check

标准可以更全面地干预老年人群的用药,以期提高老年人用药的有效性。

综上,PIM判断标准设立的初衷是为老年人合理用药提供技术支持,在临床决策时要结合患者的具体情况,充分考量治疗带来的效益与风险,然后采取最优的判断标准。我国的PIM判断标准还需要在内容和形式上加以完善,以保障中国标准的实操性。

参考文献

- [1] 梁月琴,王重娟,王梅,等.用《中国老年人潜在不适当用药判断标准》(2017年版)分析我院老年病科80岁以上老年人用药情况[J].云南医药,2021,42(1):67-70.
- [2] 蔡昉.有力有效应对人口老龄化挑战[J].智慧中国,2021(7):38-39.
- [3] O'MAHONY D, GALLAGHER P, RYAN C, et al. STOPP & START criteria: a new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age[J]. Eur Geriatr Med, 2010,1(1):45-51.
- [4] FARHAT A, PANCHAUD A, AL-HAJJE A, et al. Ability to detect potentially inappropriate prescribing in older patients: comparative analysis between PIM-Check and STOPP/START v2[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2021, 77(11):1747-1756.
- [5] Assessing care of vulnerable Elders-3 quality indicators[J]. J Am Geriatr Soc, 2007, 55(Suppl 2):S464-S487.
- [6] 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated AGS beers criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults[J]. J Am Geriatr Soc, 2019, 67(4):674-694.
- [7] O'MAHONY D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress[J]. Expert Rev Clin

- Pharmacol, 2020, 13(1): 15-22.
- [8] DESNOYER A, BLANC A L, POURCHER V, et al. PIM-Check: development of an international prescription-screening checklist designed by a Delphi method for internal medicine patients[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(7): e016070.
- [9] WENGER N S, ROTH C P, SHEKELLE P, et al. Introduction to the assessing care of vulnerable Elders-3 quality indicator measurement set[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2007, 55 (Suppl 2): S247-S252.
- [10] 中国老年保健医学研究会老年合理用药分会, 中华医学会老年医学分会, 中国药学会老年药学专业委员会, 等. 中国老年人潜在不适当用药判断标准: 2017年版[J]. *药物不良反应杂志*, 2018, 20(1): 2-8.
- [11] 闫妍, 王育琴, 沈芊, 等. 八个国家老年人潜在不适当用药判断标准的比较[J]. *药物不良反应杂志*, 2014, 16(2): 74-78.
- [12] MADHUSOODANAN S, BOGUNOVIC O J. Safety of benzodiazepines in the geriatric population[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2004, 3(5): 485-493.
- [13] 李蒙, 杨晨, 禹洁, 等. 基于临床治疗指南及共识的使用华法林住院患者用药分析与评价[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(2): 229-233.
- [14] MOTTER F R, FRITZEN J S, HILMER S N, et al. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018, 74(6): 679-700.
- [15] STORMS H, MARQUET K, AERTGEERTS B, et al. Prevalence of inappropriate medication use in residential long-term care facilities for the elderly: a systematic review[J]. *Eur J Gen Pract*, 2017, 23(1): 69-77.
- [16] BLANC A L, SPASOJEVIC S, LESZEK A, et al. A comparison of two tools to screen potentially inappropriate medication in internal medicine patients[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2018, 43(2): 232-239.
- [17] LI H, PU S Y, LIU Q H, et al. Potentially inappropriate medications in Chinese older adults: the beers criteria compared with the screening tool of older persons' prescriptions criteria[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2017, 17(11): 1951-1958.
- [18] MA Z, ZHANG C X, CUI X L, et al. Comparison of three criteria for potentially inappropriate medications in Chinese older adults[J]. *Clin Interv Aging*, 2018, 14: 65-72.
- [19] 徐姗姗, 宋智慧, 韩芙蓉, 等. 综合内科老年住院患者潜在不适当用药发生情况及影响因素分析[J]. *药物不良反应杂志*, 2020, 22(11): 625-630.
- [20] HUANG Y M, ZHANG L, HUANG X X, et al. Potentially inappropriate medications in Chinese community-dwelling older adults[J]. *Int J Clin Pharm*, 2020, 42(2): 598-603.
- [21] MORIARTY F, BENNETT K, KENNY R A, et al. Comparing potentially inappropriate prescribing tools and their association with patient outcomes[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2020, 68(3): 526-534.
- [22] 余兰, 马运芳, 陈迹. 两种标准评价老年住院患者潜在不适当用药情况[J]. *中国医药*, 2021, 16(8): 1240-1244.
- [23] 闫晓媛, 林红, 罗卫华, 等. Beers标准、STOPP标准及《中国老年人潜在不适当用药判断标准》对我国老年患者潜在不适当用药评价的适宜性分析[J]. *首都食品与医药*, 2019, 26(23): 102-104.
- (收稿日期: 2021-09-26 修回日期: 2022-01-21)
(编辑: 刘明伟)

(上接第1130页)

- [15] 王凤炜. 42份抗菌药物说明书对孕妇及哺乳期妇女用药分析[J]. *北方药学*, 2017, 14(7): 151-153.
- [16] 冯娜. 166份抗糖尿病药品说明书中妊娠妇女用药信息标注情况调查分析[J]. *中国药房*, 2017, 28(16): 2301-2304.
- [17] 李名石, 任瑜, 杨悦. 美国药品说明书管理研究[J]. *中国药物警戒*, 2014, 11(12): 739-742, 745.
- [18] EMA. European Medicines Agency updates product-information template to label medicines subject to additional monitoring and encourage adverse-reaction reporting[EB/OL]. (2013-03-15) [2021-10-10]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/03/news_detail_001740.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
- [19] 傅书勇, 杨悦, 于金冉. 中美药品说明书管理的法律法规比较[J]. *医药导报*, 2018, 37(10): 1291-1294.
- [20] FDA. Pregnancy and lactation labeling final rule[EB/OL]. (2021-03-15) [2021-10-10]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/biologics-rules/pregnancy-and-lactation-labeling-final-rule>.
- [21] DINATALE M, SAHIN L, JOHNSON T, et al. Medication use during pregnancy and lactation: introducing the pregnancy and lactation labeling rule[J]. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*, 2017, 30(2): 132-134.
- [22] 萧惠来. FDA对处方药说明书妊娠、哺乳期和生殖潜能的新要求[J]. *药物评价研究*, 2015, 38(2): 128-134.
- (收稿日期: 2021-10-21 修回日期: 2022-01-10)
(编辑: 舒安琴)