

儿医 药讯

(季刊)

2021年第1期

总第77期

主 办

河南省儿童医院
郑州儿童医院

主 编：周崇臣

副主编：黄河湍

编辑部主任：马姝丽

本期编辑：

(按姓氏笔画排序)

牛振喜 刘晓玲

刘书源 刘纪坤

乔岩岩 朱颖涛

李 燕 李依琪

张胜男 张 涛

张潇月 周宇雪

赵 云 娄 鑫

段彦彦 高俊星

黄 伟 裴保方

联系电话：

0371 - 85515796

微信公众号：

今日药点

微信二维码：



内部刊物 免费交流
欢迎指正 欢迎投稿

目 录

药事头条

- 1 关于长期处方管理规范（试行 征求意见稿）公开征求意见的公告
- 3 国务院办公厅关于推动药品集中带量采购工作常态化制度化开展的意见
- 6 国家卫生健康委：将 12 个病种纳入儿童血液病恶性肿瘤救治管理病种范围
- 7 有关中药配方颗粒药品标准制定的通知

前沿论坛

- 8 新研究揭示氯胺酮对抗抑郁的分子机制
- 9 儿童生长激素缺乏症（GHD）新药 somatrogen 在美国进入审查
- 10 新一代心血管造影剂，不仅具有高分辨率，还有出色的肾脏清除率

工作与技术研究

- 11 儿科常见皮肤病用药及剂型选择
- 14 热炎宁合剂联合常规西药治疗疱疹性咽峡炎的疗效分析
- 16 我院 2017-2019 年门诊盐酸哌甲酯缓释片的应用及合理性分析
- 18 关于信息化药学服务平台的构建及实践研究

临床用药管理

- 20 中英超说明书用药管理政策的对比研究
- 23 临床重症与药学超说明书用药专家共识

科普讲堂

- 32 宝宝发烧，退热误区别乱踩

药物警戒

- 33 欧盟修订含氟氯西林药品说明书
- 33 英国警示氨基糖苷类药物线粒体突变患者耳聋风险增加
- 35 国家药监局关于修订康复新液说明书的公告（2021 年第 18 号）
- 35 国家药监局关于修订甲巯咪唑制剂说明书的公告（2021 年第 24 号）
- 39 国家药监局关于修订阿米卡星注射剂说明书的公告（2021 年第 46 号）

药事头条

关于长期处方管理规范（试行征求意见稿） 公开征求意见的公告

为规范长期处方管理，推进分级诊疗，保障医疗质量和安全，保障慢性病患者的长期用药需求，国家卫生健康委组织起草了《长期处方管理规范（试行征求意见稿）》。现向社会公开征求意见，社会公众可通过以下方式反馈意见：

一、电子邮箱：YLGLC@nhc.gov.cn。

二、信函：北京市西城区北礼士路甲 38 号国家卫生健康委医政医管局，邮编：100044。请在信封上注明“长期处方管理规范（试行征求意见稿）征求意见”字样。

三、传真：010-68792206。

意见反馈截止时间为 2021 年 5 月 1 日。

国家卫生健康委医政医管局

2021 年 3 月 31 日

长期处方管理规范

（试行 征求意见稿）

第一章 总则

第一条 规范长期处方管理，推进分级诊疗，促进合理用药，保障医疗质量和医疗安全，根据《执业医师法》《药品管理法》《医疗机构管理条例》《麻醉药品和精神药品管理条例》《处方管理办法》《医疗机构药事管理规定》等相关规定，制定本规范。

第二条 本规范所称长期处方是指具备条件的医师按照规定，对符合条件的慢性病患者开具的处方用量适当增加的处方。

第三条 长期处方适用于临床诊断明确、用药方案稳定、依从性良好、病情控制平稳、需长期药物治疗的慢性病患者。

第四条 治疗慢性病的一般常用药品可用于长期处方。医疗用毒性药品、放射性药品、易制毒药品、麻醉药品、精神药品、生物制剂、抗菌药物

（治疗结核等慢性细菌真菌感染性疾病的药物除外），以及对储存条件有特殊要求的药品不得用于长期处方。

第五条 地方卫生健康行政部门应当根据实际情况，制定长期处方适用疾病病种及长期处方用药药品目录。

第六条 本规范适用于全国各级各类医疗机构的长期处方管理工作。鼓励由基层医疗卫生机构开具长期处方，不适宜在基层治疗的慢性病长期处方应当由二级以上医疗机构开具。

第七条 国家卫生健康委负责全国长期处方的监督管理工作。县级以上地方卫生健康行政部门负责本行政区域内长期处方的监督管理工作。

第二章 组织管理

第八条 医疗机构应当履行本机构长期处方管理的主体责任，建立健全本机构长期处方管理工

作制度，保障医疗质量和医疗安全，满足患者用药需求。

第九条 开具长期处方的医疗机构，应当配备具有评估患者病情能力的医师、能够审核调剂长期处方的药师以及相应的设备设施等条件。基层医疗卫生机构不具备相应条件的，可以通过远程医疗等途经在医联体内具备条件的上级医疗机构指导下开具。

第十条 根据患者诊疗需要，长期处方的处方量一般在4周内，有条件的地区可根据慢性病特点适当延长，最长不超过12周。超过4周的长期处方，医师应当严格评估，强化患者教育，并在病历中记录，患者签字确认。

第十一条 医疗机构应当按照卫生健康行政部门制定的长期处方适用疾病病种及长期处方用药药品目录，为符合条件的患者提供长期处方服务。

第十二条 医疗机构开具长期处方，应当优先选择国家基本药物，国家组织集中采购和使用药品以及国家医保目录药品。

第十三条 基层医疗卫生机构应当加强长期处方用药目录中药品的配备，确保患者长期用药可及、稳定。

第三章 长期处方开具与终止

第十四条 对提出长期处方申请的患者，医师必须亲自诊查并对其是否符合长期处方条件作出判断。医师在诊疗活动中，可以向符合条件的患者主动提出长期处方建议。

第十五条 医师应当向患者说明使用长期处方的注意事项，并由其自愿选择是否使用；对不符合条件的患者，应当向患者说明原因。

第十六条 首次开具长期处方前，医师应当对患者的既往史、现病史、用药方案、依从性、病情控制情况等进行全面评估，在确定当前用药方案安全、有效、稳定的情况下，方可为患者开具长期处方。首次开具长期处方，应当在患者病历中详细记录有关信息。

第十七条 原则上，首次长期处方应当由二级以上医疗机构具有与疾病相关专业的中级以上专业技术职务任职资格的医师开具，或由基层医疗卫生机构具有中级以上专业技术职务任职资格的医

师开具。再次开具长期处方时，应当由二级以上医疗机构疾病相关专业医师，或基层医疗卫生机构医师开具。鼓励患者通过基层医疗卫生机构签约家庭医生开具长期处方。边远地区或条件不具备的地区可适当放宽要求，具体要求由省级卫生健康行政部门根据实际情况另行规定。

第十八条 医师应当根据患者病历信息中的首次开具的长期处方信息和健康档案，对患者进行评估。经评估认为患者病情稳定并达到长期用药管理目标的，可以再次开具长期处方；不符合条件的，终止使用长期处方。停用后再次使用长期处方的，应当按照首次开具长期处方进行管理。

第十九条 出现以下情况，需要重新评估患者病情，判断是否终止长期处方：

- (一) 患者长期用药管理未达预期目标；
- (二) 罹患其他疾病需其他药物治疗；
- (三) 患者因任何原因住院治疗；
- (四) 其他需要终止长期处方的情况。

第二十条 开具长期处方的基层医疗卫生机构与上级医院要做好衔接，通过信息化手段等方式建立患者处方信息共享和流转机制。

第二十一条 长期处方样式、内容应当符合《处方管理办法》中普通处方管理的要求。

第四章 长期处方调剂

第二十二条 医师开具长期处方后，患者可以自主选择在医疗机构或者社会零售药店进行调剂取药。

第二十三条 药师对长期处方进行审核，并对患者进行用药指导和用药教育，发放用药教育材料。基层医疗卫生机构不具备条件的，应当由医联体内上级医院的药师通过互联网远程进行处方审核或提供用药指导服务。

第二十四条 药师在审核长期处方、提供咨询服务、调剂药品工作时，如发现药物治疗相关问题或患者存在用药安全隐患，需要进行长期处方调整、药物重整等干预时，应当立即与医师沟通进行处理。

第二十五条 长期处方药品原则上由患者本人领取。特殊情况下，因行动不便等原因，可由熟悉患者基本情况的人员，持本人及患者有效身份证

件代为领取。

第五章 长期处方用药管理

第二十六条 基层医疗卫生机构应当将本机构开具的长期处方信息纳入患者健康档案，详细记录患者诊疗和用药记录。家庭医生团队应当对患者进行定期随访管理，对患者病情变化、用药依从性和药物不良反应等进行评估，必要时及时调整或终止长期处方。

第二十七条 医疗机构应当建立安全用药监测与报告制度。发生药品严重不良事件后，应当积极救治患者，立即向医务和药学部门报告，做好观察与记录。按照有关规定向有关部门报告药品不良反应等信息。

第二十八条 医疗机构应当加强对使用长期处方患者的用药教育，使其增加合理用药知识，提高自我用药管理能力和用药依从性，并告知患者在用药过程中出现任何不适，应当及时就诊。

第二十九条 医疗机构应当指导使用长期处方患者对药物治疗效果指标进行自我监测和作好记录。鼓励使用穿戴设备，提高药物治疗效果指标

监测的信息化水平。在保障数据和隐私安全的前提下，可以探索通过接入互联网的远程监测设备开展监测。

第三十条 医疗机构应当指导使用长期处方患者，按照要求保存药品，确保药品质量。

第三十一条 医疗机构应当将长期处方患者的诊疗，纳入医疗管理统筹安排，严格落实有关疾病诊疗规范要求，加强质量控制和管理，保障医疗质量和医疗安全。

第三十二条 鼓励有条件的地区通过开设微信公众号、患者客户端等，方便患者查询长期处方信息、药品用法用量、注意事项等。探索开展长期处方患者的用药提醒、随访、用药咨询等服务。

第六章 附则

第三十三条 地方卫生健康行政部门应当制定辖区内长期处方管理实施细则后实施。

第三十四条 基层医疗卫生机构，是指乡镇卫生院、社区卫生服务中心（站）、村卫生室、医务室、门诊部和诊所等。

第三十五条 本规范自印发之日起施行。

（文章来源：国家卫健委医政医管局）

国务院办公厅关于推动 药品集中带量采购工作常态化制度化开展的意见

各省、自治区、直辖市人民政府，国务院各部委、各直属机构：

药品集中带量采购是协同推进医药服务供给侧改革的重要举措。党的十九大以来，按照党中央、国务院决策部署，药品集中带量采购改革取得明显成效，在增进民生福祉、推动三医联动改革、促进医药行业健康发展等方面发挥了重要作用。为推动药品集中带量采购工作常态化制度化开展，经国务院同意，现提出如下意见。

一、总体要求

（一）指导思想。以习近平新时代中国特色社

会主义思想为指导，全面贯彻党的十九大和十九届二中、三中、四中、五中全会精神，坚持以人民为中心的发展思想，完善以市场为主导的药品价格形成机制，发挥医保基金战略性购买作用，推动药品集中带量采购工作常态化制度化开展，健全政府组织、联盟采购、平台操作的工作机制，加快形成全国统一开放的药品集中采购市场，引导药品价格回归合理水平，有力减轻群众用药负担，促进医药行业健康发展，推动公立医疗机构改革，更好保障人民群众病有所医。

（二）基本原则。一是坚持需求导向，质量优

先。根据临床用药需求，结合医保基金和患者承受能力，合理确定集中带量采购药品范围，保障药品质量和供应，满足人民群众基本医疗用药需求。二是坚持市场主导，促进竞争。建立公开透明的市场竞争机制，引导企业以成本和质量为基础开展公平竞争，完善市场发现价格的机制。三是坚持招采合一，量价挂钩。明确采购量，以量换价、确保使用，畅通采购、使用、结算等环节，有效治理药品回扣。四是坚持政策衔接，部门协同。完善药品质量监管、生产供应、流通配送、医疗服务、医保支付、市场监管等配套政策，加强部门联动，注重改革系统集成、协同高效，与药品集中带量采购制度相互支持、相互促进。

二、明确覆盖范围

(三) 药品范围。按照保基本、保临床的原则，重点将基本医保药品目录内用量大、采购金额高的药品纳入采购范围，逐步覆盖国内上市的临床必需、质量可靠的各类药品，做到应采尽采。对通过（含视同通过，下同）仿制药质量和疗效一致性评价（以下简称一致性评价）的药品优先纳入采购范围。符合条件的药品达到一定数量或金额，即启动集中带量采购。积极探索“孤儿药”、短缺药的适宜采购方式，促进供应稳定。

(四) 企业范围。已取得集中带量采购范围内药品注册证书的上市许可持有人（药品上市许可持有人为境外企业的，由其依照《中华人民共和国药品管理法》指定履行药品上市许可持有人义务的中国境内的企业法人），在质量标准、生产能力、供应稳定性等方面达到集中带量采购要求的，原则上均可参加。参加集中带量采购的企业应对药品质量和供应保障作出承诺。

(五) 医疗机构范围。所有公立医疗机构（含军队医疗机构，下同）均应参加药品集中带量采购，医保定点社会办医疗机构和定点药店按照定点协议管理的要求参照执行。

三、完善采购规则

(六) 合理确定采购量。药品采购量基数根据医疗机构报送的需求量，结合上年度使用量、临床使用状况和医疗技术进步等因素进行核定。约定采

购比例根据药品临床使用特征、市场竞争格局和中选企业数量等合理确定，并在保障质量和供应、防范垄断的前提下尽可能提高。约定采购量根据采购量基数和约定采购比例确定，在采购文书中公开。鼓励公立医疗机构对药品实际需求量超出约定采购量以外的部分，优先采购中选产品，也可通过省级药品集中采购平台采购其他价格适宜的挂网品种。

(七) 完善竞争规则。对通过一致性评价的仿制药、原研药和参比制剂不设置质量分组，直接以通用名为竞争单元开展集中带量采购，不得设置保护性或歧视性条款。对一致性评价尚未覆盖的药品品种，要明确采购质量要求，探索建立基于大数据的临床使用综合评价体系，同通用名药品分组原则上不超过2个。按照合理差价关系，将临床功效类似的同通用名药品同一给药途径的不同剂型、规格、包装及其采购量合并，促进竞争。探索对适应症或功能主治相似的不同通用名药品合并开展集中带量采购。挂网药品通过一致性评价的仿制药数量超过3个的，在确保供应的前提下，集中带量采购不再选用未通过一致性评价的产品。

(八) 优化中选规则。基于现有市场价格确定采购药品最高有效申报价等入围条件。根据市场竞争格局、供应能力确定可选中选企业数量，体现规模效应和有效竞争。企业自愿参与、自主报价。通过质量和价格竞争产生中选企业和中选价格。中选结果应体现量价挂钩原则，明确各家中选企业的约定采购量。同通用名药品有多家中选企业的，价格差异应公允合理。根据中选企业数量合理确定采购协议期。

(九) 严格遵守协议。各方应严格遵守法律法规和协议约定，落实中选结果，依法享有权利、履行义务并承担相应责任。采购协议期满后，应着眼于稳定市场预期、稳定价格水平、稳定临床用药，综合考虑质量可靠、供应稳定、信用优良、临床需求等因素，坚持招采合一、量价挂钩，依法依规确定供应企业、约定采购量和采购协议期；供求关系和市场格局发生重大变化的，可通过竞价、议价、谈判、询价等方式，产生中选企业、中选价格、约定采购量和采购协议期。

四、强化保障措施

(十) 加强质量保障。严格药品质量入围标准, 强化中选企业保证产品质量的主体责任。落实地方政府属地监管责任, 将中选药品列入重点监管品种, 按照“最严谨的标准、最严格的监管、最严厉的处罚、最严肃的问责”要求, 加强生产、流通、使用的全链条质量监管。医疗机构应加强中选药品不良反应监测, 发现疑似不良反应及时按程序报告。完善部门协调和监管信息沟通机制, 加快推进药品生产流通使用全过程追溯体系建设, 基本实现中选药品全程可查询、可追溯。依法依规处置药品质量问题。

(十一) 做好供应配送。中选企业应做好市场风险预判和防范, 按照采购合同组织药品生产, 按要求报告产能、库存和供应等情况, 确保在采购周期内及时满足医疗机构的中选药品采购需求。中选药品由中选企业自主委托配送企业配送或自行配送, 配送费用由中选企业承担。配送方应具备药品配送相应资质和完备的药品流通追溯体系, 有能力覆盖协议供应地区, 及时响应医疗机构采购订单并配送到位。加强偏远地区配送保障。出现无法及时供应的, 除不可抗力因素外, 中选企业应承担相应责任和由此产生的所有费用, 否则将被视为失信违约行为。

(十二) 确保优先使用。医疗机构应根据临床用药需求优先使用中选药品, 并按采购合同完成约定采购量。医疗机构在医生处方信息系统中设定优先推荐选用集中带量采购品种的程序, 临床医师按通用名开具处方, 药学人员加强处方审核和调配。将医疗机构采购和使用中选药品情况纳入公立医疗机构绩效考核、医疗机构负责人目标责任考核范围, 并作为医保总额指标制定的重要依据。

五、完善配套政策

(十三) 改进结算方式。医疗机构应承担采购结算主体责任, 按采购合同与企业及时结清药款, 结清时间不得超过交货验收合格后次月底。在医保基金总额预算基础上, 建立药品集中带量采购预付机制, 医保基金按不低于年度约定采购金额的30%专项预付给医疗机构, 之后按照医疗机构采购进度, 从医疗机构申请拨付的医疗费用中逐步冲抵预付金。在落实医疗机构采购结算主体责任的前

提下, 探索通过在省级药品集中采购机构设立药品电子结算中心等方式, 推进医保基金与医药企业直接结算。医保经办机构对医疗机构申请结算的医疗费用要及时审核, 并足额支付合理医疗费用。

(十四) 做好中选价格与医保支付标准协同。对医保目录内的集中带量采购药品, 以中选价格为基准确定医保支付标准。对同通用名下的原研药、参比制剂、通过一致性评价的仿制药, 实行同一医保支付标准。对未通过一致性评价的仿制药, 医保支付标准不得高于同通用名下已通过一致性评价的药品。

(十五) 完善对医疗机构的激励机制。对因集中带量采购节约的医保资金, 按照相关规定给予医疗机构结余留用激励。在集中带量采购覆盖的药品品种多、金额大、涉及医疗机构多的情况下, 要开展医疗服务价格动态调整评估, 符合条件的及时调整医疗服务价格。定点医疗机构应完善内部考核办法和薪酬机制, 促进临床医师和药学人员合理用药, 鼓励优先使用中选产品。

六、健全运行机制

(十六) 完善药品集中采购平台功能。省级药品集中采购机构要依托药品集中采购平台, 以医保支付为基础, 在药品集中采购主管部门领导下, 对招标、采购、交易、结算进行管理, 提高透明度。省域范围内所有公立医疗机构应在本省(自治区、直辖市)药品集中采购平台上采购全部所需药品。加强药品集中采购平台规范化建设, 统一基本操作规则、工作流程和药品挂网撤网标准, 统一医保药品分类和代码, 统一药品采购信息标准, 实现省际药品集中采购信息互联互通, 加快形成全国统一开放的药品集中采购市场, 建立健全医药价格和招采信用评价制度, 依法依规实行全网动态守信激励和失信惩戒。促进医保信息平台、国家药品供应保障综合管理信息平台、区域全民健康信息平台和全国信用信息共享平台信息共享。

(十七) 健全联盟采购机制。按照政府组织、联盟采购、平台操作的要求, 推进构建区域性、全国性联盟采购机制。医疗保障部门会同有关部门指导或组织相关地区和医疗机构形成药品集中采购联

盟，加强工作协调，部署落实重点任务；联盟地区药品集中采购机构共同成立跨区域联合采购办公室，代表联盟地区医疗机构实施药品集中带量采购，组织并督促执行采购结果。进一步完善国家组织药品集中带量采购的常态化、专业化运作机制，由上海市医药集中招标采购事务管理所承担国家组织药品联合采购办公室日常工作并负责具体实施。

七、强化组织保障

(十八) 加强组织领导。国家医保局、国家卫生健康委、国家药监局、工业和信息化部要完善药品集中带量采购工作机制，相互协调、密切配合。国家医保局要切实担负起药品集中带量采购工作常态化制度化开展的统筹协调和督促指导责任，完善相关政策措施，适时开展监测分析、督导检查、总结评估。财政部、商务部、市场监管总局等有关部门要加强政策协同和工作配合，形成合力。地方人民政府要加强对本地区药品集中带量采购工作的组织领导，深入落实各项政策措施，积极开展探索创新，确保药品集中带量采购工作有序推进。

(十九) 分级开展工作。国家组织对部分通过一致性评价的药品开展集中带量采购，根据市场情

况开展专项采购，指导各地开展采购工作。各省（自治区、直辖市）对本区域内除国家组织集中带量采购范围以外的药品独立或与其他省份组成联盟开展集中带量采购，并指导具备条件的地市级统筹地区开展采购工作。地市级统筹地区应根据所在省（自治区、直辖市）安排，就上级组织集中带量采购范围以外的药品独立或与其他地区组成联盟开展集中带量采购。对尚未纳入政府组织集中带量采购范围的药品，医疗机构可在省级药品集中采购平台上自主或委托开展采购。集中带量采购中选价格应及时报上级医药价格主管部门备案。

(二十) 做好宣传引导。各地区各有关部门要全面准确解读药品集中带量采购政策，大力宣传集中带量采购取得的成效、典型案例、创新做法，以及不断增强人民群众获得感、幸福感、安全感的重要作用。充分发挥医务人员在临床用药中的作用，做好解释引导工作。完善重大舆情监测和应对处置机制，主动回应社会关切，凝聚社会共识，营造良好舆论氛围。

国务院办公厅

2021年1月22日

(文章来源：国家医保局)

国家卫生健康委：将 12 个病种 纳入儿童血液病恶性肿瘤救治管理病种范围

2021年3月17日，国家卫生健康委在官网公布《关于进一步扩大儿童血液病恶性肿瘤救治管理病种范围的通知》。为进一步推进儿童血液病恶性肿瘤医疗救治及保障管理工作，维护儿童健康权

益，将脑胶质瘤、髓母细胞瘤等中枢神经系统肿瘤、免疫性溶血性贫血等 12 个病种纳入儿童血液病恶性肿瘤救治管理病种范围。

《通知》全文如下：

关于进一步扩大儿童血液病恶性肿瘤救治管理病种范围的通知

国卫办医函〔2021〕107号

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团卫生健

康委、民政厅（局）、医保局、中医药局、药监局：

为进一步推进儿童血液病恶性肿瘤医疗救治及保障管理工作，维护儿童健康权益，现就有关工作通知如下：

一、将中枢神经系统肿瘤（脑胶质瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤）、恶性生殖细胞瘤、头颈胸部肿瘤（鼻咽癌、甲状腺癌、胸膜肺母细胞瘤）、神经纤维瘤病、朗格罕细胞组织细胞增生症、慢性活动性 EB 病毒感染、免疫性溶血性贫血等 12 个病种纳入儿童血液病恶性肿瘤救治管理病种范围。同时，鼓励各地在国家确定的儿童血液病恶性肿瘤救治管理病种基础上，结合当地实际，将本地区多发、群众反映强烈的儿童重大疾病病种纳入救治管理范围。

二、进一步完善儿童血液病恶性肿瘤诊疗体系。各地要根据新增病种诊疗需求和病例登记信息数据等情况，及时调整完善定点医院和诊疗协作

组，结合国家印发的有关诊疗规范制订细化本机构诊疗规范、临床路径等。

三、持续提升医疗服务能力水平，完善医疗保障政策。各地要继续落实《关于开展儿童血液病恶性肿瘤医疗救治及保障管理工作的通知》（国卫医发〔2019〕50号）有关要求，加强医疗质量管理，完善医疗保障和药品供应保障政策措施。

四、加强病例登记管理。各地要落实《国家卫生健康委办公厅关于做好儿童血液病、恶性肿瘤诊疗信息登记管理工作的通知》（国卫办医函〔2019〕737号）要求，做好病例信息登记、全程管理和随访。定点医疗机构和诊疗协作组单位要落实信息系统端口对接要求，提高信息登记准确性、时效性。推动将开展儿童血液病恶性肿瘤业务的非定点医疗机构纳入监测体系，开展病例信息登记工作。

（文章来源：健康界）

有关中药配方颗粒药品标准制定的通知

各相关单位：

近日，国家药品监督管理局、国家中医药局、国家卫生健康委、国家医保局共同发布了《关于结束中药配方颗粒试点工作的公告》。公告要求，国家药典委结合试点工作经验继续组织审定中药配方颗粒的国家药品标准，各省级药品监督管理部门制定省级中药配方颗粒标准。为做好相关工作，现就有关事项通知如下：

一、国家药典委鼓励企业参与国家药品标准的制修订，发挥企业的主体作用。企业可按照国家药品监督管理局发布的《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》和我委制定的《中药配方颗粒国家标准申报资料目录及要求》开展研究，积极参与中药

配方颗粒国家标准的制定工作。完成研究可将相关资料报送我委。

二、前期我委在 6 家生产企业试点成果的基础上，综合已有研究数据，形成 160 个中药配方颗粒国家药品标准草案，已完成公示，近期将按程序报国家药品监督管理局审批颁布。此外，还有 39 个中药配方颗粒国家药品标准正在审评过程中，另有 246 个中药配方颗粒品种已有企业正在开展标准研究。

三、根据公告要求，省级药品监督管理部门制定的中药配方颗粒标准应当符合《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》的规定。各省局应当积极开展省级标准的制定工作，共同引导产业健康发展，更好地满足中医临床需求。

（文章来源：国家药典委员会）

前沿论坛

新研究揭示氯胺酮对抗抑郁的分子机制

在一项新的研究中，来自加拿大麦吉尔大学、蒙特利尔大学和卡尔顿大学的研究人员发现一组参与记忆形成的称为 4E-BP 的蛋白是解开大脑中氯胺酮抗抑郁作用的关键。这一发现可能为某些重度抑郁症患者带来更好、更安全的治疗方法。相关研究结果于 2020 年 12 月 16 日在线发表在 Nature 期刊上，论文标题为“Antidepressant actions of ketamine engage cell-specific translation via eIF4E”。

鉴于超过 30% 的患者对最常用的抗抑郁药——选择性血清素再吸收抑制剂（selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI）——产生了抗药性，因此，寻找重度抑郁症的有效治疗方法是一项挑战。

最初，氯胺酮被批准用于麻醉和止痛。自发现以来，科学家们一直在研究这种药物的新用途，去年氯胺酮被批准用于治疗有抗药性的重度抑郁症患者。与标准的、可能需要几个星期才能产生效果的抗抑郁药不同，氯胺酮在几个小时内就能起作用。到目前为止，人们对氯胺酮在大脑中产生抗抑郁作用的分子机制知之甚少。

在这项新的研究中，研究人员调查了氯胺酮对小鼠行为和神经元活动的影响。他们利用遗传工具从特定的脑细胞中去除蛋白，发现当大脑中，特别是神经元中，缺乏 4E-BP 蛋白时，氯胺酮不能产生抗抑郁作用。4E-BP 就像一个开关，开启或关闭蛋白合成的过程——这是记忆形成的一个重要组成部分。

论文共同通讯作者、麦吉尔大学生物化学系教授 Nahum Sonenberg 说，“这又是一个典型的例子，说明基础研究，在这项研究中指的是对蛋白合成的

控制，如何导致理解疾病的重大发现，以及治愈疾病的潜在方法。”

这些研究人员研究了 4E-BP 对氯胺酮在两种主要类型的神经元中的作用：兴奋性神经元和抑制性神经元，前者占大脑某些部位的神经元的大部分，后者控制兴奋性神经元，对行为有重要影响。

论文共同作者、蒙特利尔大学神经科学系教授 Jean-Claude Lacaille 说，“我们本以为 4E-BP 只会在兴奋性细胞中发挥重要作用，但令人惊讶的是，从抑制性细胞中去除 4E-BP 就足以阻断氯胺酮的作用。”

不存在适用于所有人的药物

这一发现和氯胺酮被批准用于治疗抗药性患者被认为是现代精神病学的一大进步。尽管前景广阔，但氯胺酮仍然是一种不完美的疗法，这是因为它可能会让人上瘾。这些研究人员希望他们的发现能够为重度抑郁症患者开发更好更安全的抗抑郁疗法铺平道路。

论文共同通讯作者兼论文第一作者 Argel Aguilar-Valles 说，“太多的决定仍然是通过试错的方法做出的，这可能会延长患者的痛苦，影响他们的生活质量。我们的发现有可能使我们更接近于找到一种更安全的氯胺酮替代品，并最终实现个性化治疗方法，即根据每个患者的个体特征定制治疗方法。”

这项研究还涉及到一位临床医生研究员，即麦吉尔大学精神病学系的 Gabriella Gobbi 博士。Gobbi 的研究对象是受抑郁症和其他精神疾病影响的人。

下一步，研究人员将研究男性和女性是否对氯胺酮有不同的反应。这可能会对抑郁症患者的治疗

产生重要影响，毕竟女性在抑郁症患者中的比例明显偏高。

(文章来源：生物谷)

儿童生长激素缺乏症 (GHD) 新药 somatrogen 在美国进入审查

辉瑞 (Pfizer) 与 OPKO Health 公司近日联合宣布，美国食品和药物管理局 (FDA) 已受理 somatrogen 的生物制品许可申请 (BLA)。该药是一种长效人生长激素 (hGH)，每周用药一次，用于治疗生长激素缺乏症 (GHD) 儿科患者。FDA 已指定《处方药用户收费法》(PDUFA) 目标日期为 2021 年 10 月。

儿童 GHD 是一种严重的罕见疾病，由垂体分泌的生长激素不足引起。GHD 患儿不仅身材矮小，而且还存在代谢异常、心理社会挑战、认知缺陷和生活质量差等问题。几十年来，GHD 的护理标准一直是每天皮下注射一次人生长激素 (hGH)，以改善生长和代谢影响。对于护理者和患者来说，每天注射的治疗负担很高，这可能导致依从性差，降低整体治疗效果。

somatrogen 是一种新分子实体，含有人生长激素的天然序列，并且在 N 端含有一个拷贝、C 端含有 2 个拷贝的人绒毛膜促性腺激素 (hCG) β 链 C 端肽 (CTP)，CTP 可延长该分子的半衰期。在美国和欧盟，somatrogen 均被授予了治疗 GHD 儿童和成人的孤儿药资格 (ODD)。迄今为止的研究结果表明，与每天一次的 hGH 相比，每周一次的 somatrogen 能显著减少生活方式干扰、支持患者偏好、并提高依从性。

2014 年，辉瑞与 OPKO 签署了一项全球协议，开发和商业化 somatrogen 用于治疗 GHD。根据协议，OPKO 负责实施临床项目，辉瑞负责产品注册

和商业化。双方将酌情评估其他儿童和成人适应症的可能性。

此次申请基于一项 3 期临床试验的结果支持。这是一项在 20 多个国家开展的随机、开放标签、阳性药物对照试验，入组并治疗了 224 例先前没有接受过治疗的 GHD 儿童患者。

研究中，这些患者以 1:1 的比例随机分配至 2 个治疗组：somatrogen 治疗组 (0.66mg/kg，每周给药一次)，Genotropin (somatropin) 治疗组 (0.034mg/kg，每天给药一次)。试验的主要终点是治疗 12 个月的身高生长速度 (height velocity)。次要终点包括 6 个月和 12 个月时身高标准差的变化、安全性、药效学指标。完成该研究的儿童有机会参加一项全球性的、开放标签、多中心、长期扩展研究，在这项研究中，患者可以继续接受或改用 somatrogen 治疗。大约 95% 的患者已转入开放标签扩展研究，并接受了 somatrogen 治疗。

结果显示，该研究达到了非劣效性主要终点：治疗 12 个月，somatrogen 组的最小二乘平均值 (10.12 厘米/年) 高于 Genotropin 组 (9.78 厘米/年)；身高生长速度 (厘米/年) 的治疗差异 (somatrogen-Genotropin) 为 0.33 (双侧 95% 置信区间：-0.39, 1.05)。与 Genotropin 组相比，somatrogen 组在 6 个月和 12 个月时的身高标准差得分变化 (关键次要终点) 更高。此外，在 6 个月时，与 Genotropin 组相比，somatrogen 组在另一个关键次要终点——身高生长速度变化更高。在临床

环境中，这些常用的生长测量方法用于测量受试者可能经历的追赶年龄和性别匹配的同龄人身高生长的潜力。

该研究中，somatogon 的耐受性总体良好，在各治疗组之间观察到的不良事件的类型、数量和严重程度方面，与每天一次的生长激素 Genotropin 相当。

(文章来源：生物谷)

新一代心血管造影剂， 不仅具有高分辨率，还有出色的肾脏清除率

心脏病和中风分别是发达国家的第一和第二大死亡原因。由于该病会导致猝死，因此早期诊断非常重要。为此，磁共振成像 (MRI) 技术被广泛运用于识别血管的狭窄或阻塞。

近日，科学家发现了一种的更安全的 MRI 造影剂，可显示高分辨率 3D 微血管成像。

该研究表在《Nature Biomedical Engineering》期刊上，题为“High-resolution T1 MRI via renally clearable dextran nanoparticles with an iron oxide shell”。

在 MRI 中，造影剂可改善结构的可见性，例如体内较小的血管。就像卫星或全球定位系统 (GPS) 提供交通拥堵信息一样，MRI 造影剂也可以提供有关血管状况 (例如血管阻塞和狭窄) 的准确信息。但是对于肾功能较差的患者，仍有肾脏纤维化的风险。已经尝试使用超顺磁性纳米颗粒作为造影剂，但是必须改善它们的肾脏清除率，以防止肝脏和其他器官中毒性积累。

由韩国首尔基础科学研究所 (IBS)、纳米医学中心 (CNM) 院长 CHEON Jinwoo 教授和延世大学医学院的崔秉旭教授领导的团队协作研究 MRI 造影剂用于 3D 血管映射。研究人员开发了一种基于纳米粒子的 MRI 造影剂，称为 SAIO (超分子类非晶态氧化铁)。它的大小为 5 纳米，比微血管直

径小约 1500 倍，这使其可以在体内的血管中循环。

SAIO 是一种特殊的纳米粒子，在铁芯上涂一层氧化铁表面，使其在室温下具有顺磁性。SAIO 的混合特性使它们具有出色的生物相容性和成像性能。研究人员对比了 SAIO 与 Dotarem 和氧化铁纳米粒子的性能、保留率和肾脏清除率。

SAIO 是最高分辨率的成像剂之一，其精确度是当前造影剂生成的图像的 10 倍。它已经实现了 3D 脑血管映射，在动物实验中可以清楚地识别出像头发一样细 (100 微米) 的大脑微血管。此外，与 Dotarem (<2 分钟) 相比，增强效果要达到更长的分辨率要长得多 (> 10 分钟)，这为放射科医生提供了足够的时间来执行成像过程。SAIO 的这些优异性能使研究人员能够观察到心脏血管，而这些血管在当前的 MRI 造影剂中几乎是看不到的。

除了具有高分辨率外，SAIO 还具有出色的肾脏清除率，并且不会在肝脏或脾脏中积聚。研究还发现 SAIO 稳定时间长达一年，没有出现聚集和铁浸出。

Cheon 主任说：“SAIO 是同时满足高分辨率和安全性的下一代造影剂”。崔教授说：“SAIO 在提高心脑血管疾病诊断的准确性方面发挥至关重要的作用。诸如中风、心肌梗塞、心绞痛和痴呆等疾病。”

(文章来源：转化医学网)

工作与技术研究

儿科常见皮肤病用药及剂型选择

随着季节的交替和环境的变化，儿童期皮肤病患病率越来越高，从春节以来皮肤科门急诊就诊患儿一直居高不下，皮肤科最常用的外用药膏也成了药房门诊窗口咨询最多的药物之一。很多家长顾虑药膏里含不含激素，破溃的地方能不能用，两种以上外用药应该先用哪个等，针对这些问题，我列举了一些我院皮肤科常用药和常用剂型。下面来了解一下这些外用药物的常用剂型及适应症。

外用药物的常用剂型有乳膏、软膏、溶液、搽剂、酊剂、洗剂和散剂等。乳膏和软膏是外用药中最常使用的，例如地奈德乳膏、丁酸氢化可的松乳膏、莫匹罗星软膏、复方多粘菌素 B 软膏等。临床上除选对药物品种外，需要根据病期及皮损性质，选择适宜的外用药物剂型。

剂型	特点
乳膏	渗透性较好，又易于清洗，是目前最为常用的剂型。适于亚急性或慢性皮炎、湿疹等。
软膏	软膏的渗透作用较乳膏强，适用于慢性湿疹、神经性皮炎、银屑病等的治疗。有渗出的急性期皮损则不宜用软膏。
溶液	药物的水溶液。适于有渗出的急性皮炎、湿疹或有小片糜烂、溃疡的皮肤损害。
搽剂	药物与乙醇、油制成的混合液体，供无破损皮肤揉擦用。
酊剂、 醋剂	药物的乙醇溶液或浸液。涂于皮肤后，乙醇挥发，溶于其中的药物均匀地分布在皮肤表面，发挥其药理性能。破损皮肤及腔口周围忌用。
洗剂	不溶于水的粉剂与水混合而成，用前应充分振荡混匀。有散热、干燥、消炎、止痒的作用。适用于急性皮炎无渗出者。
散剂	有干燥、保护、散热等作用，适用于无渗出的急性、亚急性皮炎。
凝胶剂	凝胶剂易于涂布、洗除且不污染衣物，并对药物有一定的控制释放作用。

表 1 常用剂型及其特点

病期	皮损特点	可选择的剂型
急性	红斑、丘疹、丘疱疹， 无糜烂及渗出	粉剂，洗剂，溶液湿敷
	水疱、糜烂、渗出	溶液湿敷，油剂

病期	皮损特点	可选择的剂型
亚急性	无渗出	乳膏，软膏，凝胶剂
	有少许渗出	糊膏，油剂
慢性	泛发慢性皮损	乳膏，软膏，醋剂
	限局性肥厚皮损	硬膏，软膏，乳膏，凝胶剂，涂膜剂
	单纯瘙痒而无原发皮损	酊剂，洗剂，乳膏，搽剂

表 2 常用剂型的选择

常见皮肤病主要可分为感染性皮肤病和过敏性皮肤病。毛囊炎和脓包为细菌感染，手癣和足癣为真菌感染，带状疱疹和软疣为病毒感染，湿疹、荨麻疹则属于过敏性皮肤病。下面分别举例讲讲各类皮肤病的常用药物。

一、用于过敏性皮肤病的外用药

湿疹是婴幼儿时期的常见疾病。湿疹又称特异性皮炎，是由多种内、外因素引起的慢性复发性炎症性皮肤病，是过敏性皮肤病最常见的类型。婴幼儿时期高发，临床常见的湿疹类型有：变应性或刺激性接触性皮炎、脂溢性皮炎、银屑病、疥疮等^[1]。

外用糖皮质激素是治疗湿疹的一线治疗，根据抗炎强度不同，外用糖皮质激素可分为弱效如氢化可的松乳膏、地奈德乳膏，中效如丁酸氢化可的松乳膏、曲安奈德乳膏，强效如糠酸莫米松乳膏，超强效如卤米松和氯倍他索乳膏，常用外用糖皮质激素作用强度分类如表 3。钙调磷酸酶抑制剂在临床也常用于治疗湿疹，包括他克莫司软膏和吡美莫司乳膏，抗炎作用强而副作用少，可用于面部皮损^[2]。吡美莫司用于轻中度湿疹，他克莫司用于中重度湿疹，儿童建议用 0.03% 浓度，成人用 0.1% 浓度。

皮肤屏障功能障碍和皮肤干燥是湿疹发病的主要环节，必须强调润肤治疗的重要性，湿疹患者应足量和经常使用保湿润肤剂。沐浴有助于清除皮肤污垢和微生物，浴后擦干皮肤后及时使用保湿润肤剂，如维生素 E 乳或凡士林软膏。原则上，初治时应选用强度足够高的制剂（强效或超强效），

炎症控制后逐渐过渡到弱、中效制剂。

儿童应选择弱中效制剂，或用润肤剂适当稀释乳膏，面部或外阴部位采用弱效制剂。肥厚性皮炎可封包治疗。研究发现，在使用润肤剂后 10 ~ 15 分钟外涂糖皮质激素软膏有助于提高渗透和减少用量^[3]。对于瘙痒明显或伴有其它并发症的患者应及时就医，配合使用口服抗过敏及抗炎药物^[4]。

常用外用糖皮质激素作用强度分类			
超强效	丙酸氯倍他索	0.05%	◆用于重度、肥厚性皮炎 ◆一般不用于 <12 岁儿童 ◆不用于皮肤柔嫩部位 ◆不应大面积长期使用 ◆连续使用不超过 2~3 周
	哈西奈德	0.1%	
	戊酸倍他米松	0.10%	
	卤美他松(卤米松)	0.05%	
	双醋二氟松	0.05%	
强效	氟轻松	0.1%	
	丙酸倍氯米松	0.03%	
	丙酸氟替卡松	0.05%	
	糠酸莫米松	0.1%	
	氟轻松	0.03%	
中效	氯氟舒松	0.03%	
	戊酸倍他米松	0.05%	
	醋酸波尼松龙	0.5%	◆适用于轻中度皮损 ◆可用于 <12 岁儿童 ◆可连续应用 4~6 周； ◆ <12 岁儿童连续使用量不超过 2 周 ◆不应大面积长期使用
	醋酸地塞米松	0.05%	
	丁酸氯倍他松	0.05%	
弱效	曲安奈德	0.025~1%	
	丁酸氢化可的松	1%	
	醋酸氟氢可的松	0.03%	
	氟轻松	0.01%	
	醋酸氢化可的松	1%	◆适用于轻中度皮损 ◆适用于 <12 岁儿童 ◆适用于皮肤柔嫩部位 ◆短时可较大面积使用 ◆必要时可以长期使用
	醋酸甲泼尼龙	0.025%	
	地奈德	0.05%	
	氟轻松	0.0025%	
	醋酸地塞米松	0.05%	

表 3 常用外用糖皮质激素作用强度分类

二、用于感染性皮肤病的外用药

2.1 疱疹病毒感染性皮肤病外用药

常见的疱疹病毒感染性皮肤病有水痘 - 带状疱疹病毒 (VZV) 引起的带状疱疹、单纯疱疹病毒 (HSV) 引起复发性单纯疱疹。此类疾病是由于潜伏于体内的 DNA 病毒被激活而诱发，有自限性。发疹后的 48~72 小时内最佳是治疗时期，治疗的主要目的是尽快缩短病程、减轻症状、减少复发。阿昔洛韦是首选的抗病毒药物，对带状疱疹、复发性单纯疱疹及生殖器疱疹均有肯定疗效^[5]。局部疗法以干燥、消炎为主，如疱疹未破时可外涂阿昔洛韦软膏；或炉甘石洗剂。若疱疹已破溃，可视情况以 3% 硼酸溶液湿敷，或新霉素软膏、夫西地酸软

膏等外涂。

临床上针对疱疹有用药指征的应尽早系统使用抗病毒药，对于带状疱疹引起的神经痛根据阶梯疗法合理选用镇痛镇静药，根据患者的病情轻重合理加用激素类药物（泼尼松）、营养神经药物（维生素 B₁、维生素 B₆、甲钴胺）、免疫调节剂（匹多莫德、脾氨肽冻干粉）等，若患者水疱溃烂引发感染，必要时还会使用抗生素治疗。

2.2 细菌感染性皮肤病的外用药

轻症皮肤感染一般不需要全身应用抗菌药物，只需局部用药，中、重症皮肤感染需全身应用抗菌药物。毛囊炎、疖、痈、脓疱病、麦粒肿、创伤创面感染，最常见病原菌为金黄色葡萄球菌。烧伤创面感染病原菌较为复杂，早期常见病原菌也为金黄色葡萄球菌。2% 莫匹罗星是常用的局部外用抗菌药物。因为有些药物可经皮吸收，长期、大面积使用抗菌药物会使细菌产生耐药性，可能导致重复感染，因此避免长期、大面积使用^[6]。

药品	适应症	用法用量
2% 莫匹罗星软膏	适用于脓疱病、疖肿、毛囊炎等原发性皮肤感染及湿疹合并感染；不超过 10 厘米 x 10 厘米面积的浅表性创伤合并感染等。	局部外用。必要时，患处可用敷料包扎或敷盖，每日 3 次，5 天一疗程，必要时可重复一疗程。
2% 夫西地酸乳膏	适用于脓疱疮，疖，痈，甲沟炎，创伤感染，须疮，汗腺炎，红癣，毛囊炎，寻常性痤疮等。可用于面部和头部。	局部外用。必要时可用多孔绷带包扎患处。每日 2~3 次，7 天为一疗程，必要时可重复一个疗程。
1% 红霉素软膏	适用于脓疱疮等化脓性皮肤病、小面积烧伤、溃疡面的感染和寻常痤疮等。	局部外用。取本品适量，涂于患处，一日 2 次。
0.5% 氧氟沙星凝胶	适用于毛囊炎、疖肿、脓疱病、外伤感染等；收敛烧伤、烫伤、冻疮创面，防止细菌感染等。	局部外用，一日 2 次，脓性分泌物多者，先用生理盐水清洁患处后再使用本品。

表 4 常用外用抗菌药物及适应症、用法用量

2.3 真菌感染性皮肤病的外用药

真菌性皮肤病往往侵犯人的皮肤以及黏膜、甲等皮肤附属器，根据真菌累及的部位，可将常见的真菌性皮肤病分为足癣、甲真菌病、手癣、股癣和体癣等 5 类。手足癣，尤其是足癣，容易复发或再感染，瘙痒是足癣最难忍受的症状。当患者的症状为浸渍糜烂或水疱时，可选用湿敷或粉剂治疗；当

继发细菌感染时，可先选用抗细菌治疗；当角化过度时，应配合使用角质剥脱剂^[7]。用药2-3天后，瘙痒可缓解或消失，但并不代表皮肤内的真菌被彻底清除，足癣的治疗应足疗程，即坚持用药至到足癣症状消失后一至两周，以达到彻底治愈的目的。单用皮肤外用药物效果不佳时，可采取联合口服抗真菌药物进行治疗。无论使用哪一种药物，都要按照疗程，每天尽量在同一时间使用，不能随意停用。

药品	适应症	用法用量
曲安奈德益康唑乳膏	适用于1.伴有真菌感染或有真菌感染倾向的皮炎、湿疹；2.由皮肤癣菌、酵母菌和霉菌所致的炎症性皮肤真菌病，如手足癣、体癣、股癣、花斑癣；3.尿布性皮炎；4.念珠菌性口角炎；5.甲沟炎；6.由真菌、细菌所致的皮肤混合感染。	局部外用。涂于患处，每日早晚各1次。治疗皮炎、湿疹时，疗程2~4周。治疗炎症性真菌性疾病应持续至炎症反应消退，疗程不超过4周。
萘替芬酮康唑乳膏	本品适用于治疗真菌性皮肤病，如手足癣、体股癣、头癣、皮肤念珠菌病等。	局部外用，均匀涂于患处及周围皮肤，每日1~2次，疗程一般为2~4周。
1%卢立康唑乳膏	用于足癣、体癣、股癣，也可用于皮肤念珠菌病和花斑癣。	卢立康唑的体外对皮肤癣菌的抗菌活性较强，每日1次外用，对于非鳞屑角化型足癣疗程可缩短至2周。
1%特比萘酚乳膏	用于手癣、足癣、股癣、体癣、花斑癣及皮肤念珠菌病等。	涂抹患处及其周围皮肤，并轻柔片刻；每日1~2次，一般疗程2~4周

表5 常用外用抗真菌药物及适应症、用法用量

三、中药复方制剂辅助治疗皮肤病

随着中医中药在皮肤病领域的研究越来越多，中草药因其独特的优势在治疗湿疹方面也发挥了不可替代的作用。外用药物也可根据皮损的表现进行中药的选择，渗出明显者多用燥湿的中药，热象明显者多用清热的药物，瘙痒明显可用疏风的药物^[8]。一批疗效确切的中成药药膏广泛应用于临床，例如，除湿止痒软膏、丹皮酚软膏、儿肤康搽剂，复方黄柏涂洗剂等。

药品	适应症	用法用量
除湿止痒软膏	清热除湿，祛风止痒。用于急性、亚急性湿疹证属湿热或湿阻型的辅助治疗。	外用，一日3~4次，涂抹于患处。

药品	适应症	用法用量
丹皮酚软膏	抗过敏药，有消炎止痒作用。用于各种湿疹、皮炎、皮肤瘙痒，蚊臭虫叮咬红肿等各种皮肤疾患，对过敏性鼻炎和防治感冒也有一定效果。	外用，涂敷患处一日2~3次；防治感冒可涂鼻上唇处，鼻炎涂鼻腔内。
蜈黛软膏	清热燥湿，祛风止痒。用于风湿热邪所致亚急性、慢性湿疹的辅助治疗。	外用，洗净患处，然后反复按擦数次，使药物充分沾在皮肤上，一日2次。
羌月乳膏	祛风，除湿，止痒，消肿。适用于亚急性湿疹，慢性湿疹。	外用，一日2~3次，涂抹于患处。
复方黄柏涂洗剂	清热解毒，消肿祛腐。用于疮疡溃后，伤口感染，属阳证者。	外用。浸泡纱布条外敷于感染伤口内，或破溃的脓疱内。用量一般10~20ml，每日1次。
儿肤康搽剂	清热除湿，祛风止痒。用于儿童湿疹、热痱、荨麻疹，证属实热证或风热证的辅助治疗。	外用。每次取本品约30ml，涂擦患处，轻揉2~3分钟，用温水冲洗干净，一日2-3次。

表6 常用中成药外用剂及适应症、用法用量

随着科学技术的发展和医疗水平的提高，可供选择的外用制剂种类越来越多，及时掌握这些制剂的药理作用、临床应用和用法用量等尤为重要。而对医生和药师的要求不断提高，医生和药师的相关学习和培训也显得十分迫切。加强制剂的分类管理、用法引导及医生和药师的培训将是未来一段时期内的常规性工作。

参考文献

- [1] 彭学标. 变应性和刺激性接触性皮炎的发病机理 [J]. 国外医学. 皮肤性病学分册, 1993 (05): 307-308.
- [2] 易红. 0.03% 他克莫司软膏长期间歇维持治疗儿童特应性皮炎疗效及安全性观察 [D]. 重庆医科大学, 2015.
- [3] 卞宗沛. 糖皮质激素类外用剂: “有效”与“温柔”可兼得 [J]. 大众医学, 2020 (2): 78-79.
- [4] 吕少聪. 莫匹罗星软膏联合外用糖皮质激素药物治疗湿疹/特应性皮炎的荟萃分析 [D]. 山东大学, 2014.
- [5] 张开微, 王庆华. 匹多莫德联合阿昔洛韦治疗复发性生殖器疱疹的疗效及预防复发作用 [J]. 药物流行病学杂志, 2014, 23 (07): 408-412.
- [6] 孙莹. 抗菌药物干预对抗菌药使用及细菌耐药性的影响 [J]. 中国药物经济学, 2020, 15 (02): 72-76.
- [7] 刘凌. 萘替芬酮康唑乳膏治疗体股癣和手足癣的疗效

观察[J]. 医药前沿, 2019, 9(015): 71.

[8] 祝勇. 王莒生老师学术思想与临床经验总结及浮楮清

热除湿汤治疗急性湿疹的临床研究[D]. 北京中医药大学, 2016.

(东区门诊药房 侯贝贝 供稿)

热炎宁合剂联合常规西药治疗疱疹性咽峡炎的疗效分析

疱疹性咽峡炎是由肠道病毒导致的以发热、咽痛、咽峡部疱疹等为主要临床表现的传染性咽峡炎, 可通过粪便、呼吸道、间接性接触传播途^[1]。小儿易受感染, 部分患儿会诱发无菌性脑膜炎、消化系统损害、高热惊厥、心肌炎、腮腺炎等, 甚至危及生命^[2]。西医主要采用抗病毒药(如: 利巴韦林、干扰素、阿糖腺苷、更昔洛韦等)治疗。体温超过 38.5℃时, 给予退热药(如: 布洛芬、对乙酰氨基酚、阿司匹林等)^[3]。中医药治疗疱疹性咽峡炎经历了长期的临床实践, 疗效确切。中西药联合应用为目前治疗疱疹性咽峡炎研究的热点。

笔者采用热炎宁合剂联合常规西药治疗疱疹性咽峡炎, 可有效改善患儿的临床症状、免疫球蛋白含量, 不良反应发生率低。现报道如下:

1. 资料和方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月 ~ 2019 年 7 月河南省儿童医院收治的 120 例疱疹性咽峡炎患儿, 按随机数字表法分为对照组和观察组, 各 60 例。对照组男 29 例, 女 31 例; 年龄 1 ~ 8 岁, 平均(3.7 ± 1.3)岁; 病程 0.2 ~ 3 天, 平均(1.61 ± 0.73)天。观察组男 27 例, 女 33 例; 年龄 1 ~ 8 岁, 平均(3.5 ± 1.2)岁; 病 0.2 ~ 3 天, 平均病程(1.58 ± 0.69)天。两组患儿一般资料比较, 无明显差异(P > 0.05)。研究期间对照组脱落 3 例, 观察组脱落 1 例。

1.2 西医诊断 参照《诸福棠实用儿科学》^[4]。高热、流涎、厌食、疱疹、咽痛等。咽部充血, 口腔黏膜可见数个小的灰白色疱疹, 周围为红晕, 疱疹破裂可见黄色溃疡。血清病毒培养确诊。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准; ②年龄 1 ~ 8 岁, 病程 ≤ 3d; ③患儿或其监护人知情同意。

1.4 排除及脱落标准 排除标准: ①合并口腔鹅口疮、手足口病、恶性肿瘤患儿; ②合并严重心肝肾功能不全患儿; ③过敏体质, 或对本研究药物过敏患儿。脱落标准: 自行退出、依从性差、资料不全患儿。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 给予利巴韦林喷剂(山东京卫制药有限公司, 国药准字 H20093066)。1 ~ 3 岁: 每次 1 喷; 2 ~ 8 岁: 每次 2 喷。每天 4 次, 喷咽喉。体温 > 38.5℃时, 口服布洛芬混悬液(上海强生制药有限公司, 国药准字 H19991011), 1 ~ 3 岁: 一次 4mL; 4 ~ 6 岁: 一次 5 mL; 7 ~ 8 岁: 一次 8 mL。持续发热, 间隔 6h 重复给药, 24 小时不超过 4 次。疗程 5d。

1.5.2 观察组 在对照组治疗基础上, 口服热炎宁合剂(清华德人西安幸福制药有限公司, 国药准字 Z20050493), 1 ~ 2 岁: 一次 3mL; 2 ~ 5 岁: 一次 6mL; 5 ~ 8 岁: 一次 10mL。一日 3 次, 疗程 5d。

1.6 观察指标 ①观察患儿治疗前后的临床症状(体温恢复正常时间、咽腔疱疹消失时间、咽痛消失时间)。②检测治疗前后患儿血清免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)的含量。③观察并记录研究期间出现的不良反应。

1.7 疗效判定 参照《中医病证诊断疗效标准》^[5]。治愈: 体温正常, 咽腔疱疹、咽痛、溃疡等临床症状消失。显效: 体温正常, 咽腔疱疹消失, 咽痛、溃疡等临床症状明显改善。有效: 体温正常, 咽腔疱疹、咽痛、溃疡等临床症状有改善。无效: 发热、咽腔疱疹、咽痛、溃疡等临床症状无改善。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 22.0 处理数据。计量资料以表示, 采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2. 结果

2.1 两组患儿临床疗效比较 观察组患儿总有效率 98.3% (58/59) 高于对照组的 80.7% (46/57) ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿临床疗效比较 [例 (%)]

组别	n	临床控制	显效	有效	无效	总有效率
对照组	57	13	18	15	11	46 (80.7)
观察组	59	40	13	5	1	58 (98.3) ¹⁾

注：与对照组比较，¹⁾ $P < 0.05$

2.2 两组患儿临床症状消失时间比较 观察组患儿临床症状（体温恢复正常时间、咽腔疱疹消失时间、咽痛消失时间）较对照组明显缩短 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患儿临床症状消失时间比较 ($\bar{x} \pm s, d$)

组别	n	体温恢复正常时间	咽腔疱疹消失时间	咽痛消失时间
对照组	57	2.81 ± 0.34	5.13 ± 0.61	3.91 ± 0.51
观察组	59	1.62 ± 0.25 ¹⁾	3.17 ± 0.43 ¹⁾	2.28 ± 0.46 ¹⁾

注：与对照组比较，¹⁾ $P < 0.05$

2.3 两组患儿免疫球蛋白比较 治疗前，两组患儿免疫球蛋白 (IgA、IgG、IgM) 无明显差异 ($P > 0.05$)。治疗后，观察组患儿免疫球蛋白较对照组提高更为明显 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患儿免疫球蛋白比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	IgA	IgG	IgM
对照	治疗前	57	1.13 ± 0.51	3.16 ± 0.72	7.19 ± 1.64
	治疗后	57	1.37 ± 0.57 ¹⁾	4.51 ± 0.85 ¹⁾	9.56 ± 1.73 ¹⁾
观察	治疗前	59	1.15 ± 0.53	3.09 ± 0.76	7.23 ± 1.58
	治疗后	59	1.54 ± 0.64 ¹⁾²⁾	5.73 ± 0.91 ¹⁾²⁾	11.25 ± 2.03 ¹⁾²⁾

注：与治疗前组内比较，¹⁾ $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，²⁾ $P < 0.05$

2.4 两组患儿不良反应比较 观察组患儿不良反应（恶心呕吐、腹泻腹痛、头痛眩晕、皮疹、嗜睡）发生率 6.8% (4/59)，低于对照组的 21.1% (12/57) ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患儿不良反应比较 ($\bar{x} \pm s, d$)

组别	n	恶心呕吐	腹泻腹痛	头痛眩晕	皮疹	嗜睡	总不良反应
对照组	57	6	3	1	1	1	12 (21.1)
观察组	59	3	1	0	0	0	4 (6.8) ¹⁾

注：与对照组比较，¹⁾ $P < 0.05$

3. 讨论

疱疹性咽峡炎的病原体为柯萨奇 A 型病毒，包括柯萨奇 A2、A3、A5、A6、A8 及 A10，传染性很强，可通过呼吸道、食物、蝇类等传播^[6]。儿童免疫功能尚未发育成熟，易被感染。疱疹性咽峡炎归属中医“喉痹”范畴^[7]。小儿稚体娇嫩，外感受热邪疫毒，进入口鼻，侵袭咽峡，气血互搏，导致咽部红肿热痛等。热炎宁合剂由蒲公英、虎杖、北败酱、半枝莲组成，具有清热解毒。用于风热感冒，发热，咽喉肿痛，化脓性扁桃体炎，急性咽炎等。

本研究采用热炎宁合剂联合常规西药治疗疱疹性咽峡炎总有效率 98.3% (58/59) 高于对照组的 80.7% (46/57)，且高于文献报道^[8-9]。发热、咽腔疱疹、咽痛为疱疹性咽峡炎患儿最典型的症状，热炎宁合剂联合常规西药治疗后患儿体温恢复正常时间、咽腔疱疹消失时间、咽痛消失时间明显缩短，提示热炎宁合剂联合常规西药可能具有促进咽腔疱疹的吸收、清除咽峡微生物的作用。热炎宁合剂联合常规西药治疗后患儿血清免疫功能 (IgA、IgG、IgM) 明显提高，说明其可能具有提高患儿免疫力，增强的机体抗击病毒的能力。

综上所述热炎宁合剂联合常规西药治疗疱疹性咽峡炎，可有效改善患儿的临床症状、免疫功能，不良反应发生率低，值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 朱艳杰. 单磷酸阿糖腺苷联合喜炎平治疗小儿疱疹性咽峡炎的临床观察 [J]. 中国中西医结合儿科学, 2019, 11 (3): 242-244.
- [2] 朱翠华, 王龙龙. 中药降火贴佐治疱疹性咽峡炎 61 例疗效观察 [J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40 (6): 66-67.
- [3] 周艳玲, 张月华, 郑云丽, 等. 手足口病和疱疹性咽峡炎流行病学和病原学特征分析 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19 (3): 274-278.
- [4] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1199.
- [5] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 78.

- [6] 刘志英, 邹旭凤. 口炎清颗粒联合西药治疗小儿疱疹性咽峡炎 108 例临床观察 [J]. 中医儿科杂志, 2019, 15 (3): 45-47.
- [7] 王兴梅. 中西医结合治疗小儿疱疹性咽峡炎临床观察 [J]. 实用中医药杂志, 2019, 35 (4): 477-478.
- [8] 林婷. 开喉剑喷雾剂治疗儿童疱疹性咽峡炎的疗效观察 [J]. 基层医学论坛, 2019, 23 (5): 690-691.
- [9] 刘东辉. 喜炎平注射液静脉给药联合野菊花注射液雾化吸入治疗疱疹性咽峡炎的疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2019, 13 (1): 8-10.

(东区门诊药房 宋坤蔚 供稿)

我院 2017-2019 年门诊盐酸哌甲酯缓释片的应用及合理性分析

邢慧资 马姝丽

儿童多动症又称为注意缺陷多动障碍 (ADHD), 多发生在学龄期儿童, 其主要表现为注意力不集中、情绪不稳定、多动、冲动等行为, 如果不能得到有效治疗, 可能会严重影响患儿的生活和学习。盐酸哌甲酯是美国食品药品监督管理局 (FDA) 推荐的首个用于治疗 ADHD 的药物, 它作为一线治疗药物, 自 20 世纪 40 年代起就被临床广泛应用, 疗效确切。但若滥用容易产生精神依赖, 因此我国将其作为第一类精神药品进行管理。我院为三级甲等儿童专科医院, 为了解我院的盐酸哌甲酯处方及使用情况, 现对我院东区医院 2017-2019 年的 4038 张盐酸哌甲酯缓释片处方进行统计分析, 评估其临床用药的合理性, 现报道如下。

1. 材料与方法

1.1 一般材料

收集我院 2017 年 1 月-2019 年 12 月门诊药房的所有盐酸哌甲酯缓释片 (规格: 18mg×15 片及 36mg×15 片) 处方共 4038 张, 通过 Excel 表分别对每年患儿的性别、年龄、临床诊断、用法用量、用药天数等信息进行回顾性整理, 计算用药总量及实际用药总天数。其中用药总量为所有处方中该药品用量的总和, 实际用药总天数为所有处方中该药品实际使用天数的总和。

1.2 分析方法

采用世界卫生组织 (WHO) 推荐的限定日剂量 (DDD) 分析方法, 以药物利用指数 (DUI) 为指标对使用情况进行评价, 通过“ATC/DDD Index 2020”确定盐酸哌甲酯缓释片的 DDD 值^[4], 进而计算用药频度 (DDD_s) 和药物利用指数 (DUI) 值, 以评价其用药合理性。DDD_s=用药总量/DDD 值, DUI=DDD_s/实际用药总天数。若 DUI>1, 说明处方日剂量 >DDD, 用药存在不合理性; 若 DUI ≤ 1, 表明用药合理。

2. 结果

2.1 处方情况

我院门诊 2017-2019 年的盐酸哌甲酯缓释片处方总计 4038 张, 其中 2017 年 796 份、2018 年 1352 张、2019 年 1890 张, 呈逐年升高的趋势。

2.2 性别及年龄分布

我院 2017 年的盐酸哌甲酯缓释片处方中男性患儿处方 702 张, 女性患儿处方 94, 男、女患儿的处方比例约 7.5:1; 2018 年男性患儿处方 1147 张, 女性患儿处方 205 张, 两者的处方比例约 5.6:1; 2019 年男性患儿处方 1609 张, 女性患儿处方 281 张, 两者的处方比例约 5.7:1; 就诊的患儿中均以男性为主。其中, 2017-2019 年盐酸哌甲酯缓释片使用患儿的年龄集中在 3-17 岁, 以 6-9 岁最多, 共 2709 张, 占总处方数的 67.09%; 其次为 10-12

岁,共 971 张,占比为 24.05%; <6 岁以及 >12 岁的分别为 37 张(占 0.92%)和 321 张(占 7.95%)。不同年龄及性别患儿的盐酸哌甲酯缓释片处方数详见表 1。

2.3 临床诊断分布

2017-2019 年的 4038 张处方中单一诊断为“ADHD”的共 3498 张(占 86.63%),“发作性睡病”的 173 张(占 4.28%),其余“ADHD”联合诊断“智力低下”“学习困难”“情感问题”“孤独症”或“营养不良”等的共 367 张(占 9.09%),由此可见盐酸哌甲酯缓释片临床主要用于 ADHD 的治疗。

2.4 用法用量和用药天数

盐酸哌甲酯缓释片的给药频次均是一日 1 次,2017-2019 年的 4038 张处方中日剂量为 18mg 的处方最多,共 3042 张(占比为 75.33%);其次为 36mg,共 983 张(占比为 24.34%);54mg 的有 13 张。用药天数多为 30 天,共 2834 张处方(占比为 70.18%);其次为 15 天,共 1191 张(占比为 29.49%);还有用药天数为 20 天的有 13 张。

2.5 DDD、DDDs 和 DUI 值

盐酸哌甲酯缓释片的 DDD 值为 3mg/d,根据用药总量和用药总天数可计算出其 DDDs 及 DUI 值。我院 2017-2019 年各年度盐酸哌甲酯缓释片的 DUI 均 <1,同时其 DUI 值较上一年均有所降低,说明我院盐酸哌甲酯缓释片的使用越来越合理。

3. 讨论

近年来,关于 ADHD 的报道越来越多,其发病率呈逐年上升的趋势。临床研究显示,我国学龄儿童的发病率为 5%-10%,男孩的发病率远高于女孩,男女、患儿的比例为(4-9):1。我院 2017-2019 年的处方结果显示,男、女患儿所占的处方比例为(5.6-7.5):1,与文献报道的趋势相符,即 ADHD 的男童发病率高于女童。

在本次被调查的 4038 张处方中,年龄 6-12 岁的占 91.14%,可以看出高发人群为学龄期儿童。但根据药品说明书,盐酸哌甲酯片不可用于 6 岁以下的儿童,本调查中有 37 张 6 岁以下的患儿处方,属于超药品说明书用药,但是发药前未被审核出来,说明我院药师在处方审核时应更严谨。在此建议医师开具处方时要严格遵守药品说明书,若

存在特殊情况必须使用,也应该在家长的知情同意下权衡利弊谨慎使用。学龄期为儿童生长发育的关键阶段,但有研究表明长期使用哌甲酯可能会抑制 ADHD 患儿的生长发育,长期用药需密切监测患儿的成长发育状况,若出现异常,需减量或停药。

因盐酸哌甲酯药品及剂型具有特殊性,因此对用法用量具有明确的要求。根据说明书“本品要整片用水送下,不能咀嚼、掰开无效”,此次调查的处方中药品均为整片服药,无掰开用药的情况,用法规范。

同时盐酸哌甲酯片的使用剂量并不是以体重指导给药,用药疗效可能存在较大的个体差异,有些患儿服用 18mg 即可获得较好的疗效,有些则需要服用 36 或 54mg,因此盐酸哌甲酯的用药原则一般是从小剂量开始,逐渐调整至最佳剂量。药品说明书表明“剂量可根据患者个体需要及疗效而定,每次可增加剂量 18mg,直至最高剂量为 54mg”。本次调查中我院患儿的用药剂量为 18-54mg,多数可能处于剂量调整阶段,未发现超最大剂量 54mg 的处方,用法用量均合理。

盐酸哌甲酯属于特殊管制的处方药,对用药天数有明确的规定。我院 2017-2019 年 4038 张处方的用药天数大部分均为 30 天,其次为 15 天,还有一些根据患儿自身的病情调整天数的(如 20 天),均 ≤ 30 天,符合卫生部办公厅关于延长哌甲酯缓释剂治疗注意缺陷多动障碍处方限定时间(30 天)的通知,严格按照管理规定执行,用药天数合理。

从结果可以看出本调查我院 2017-2019 年各年度盐酸哌甲酯缓释片的 DUI 值分别为 0.80、0.73 和 0.72,均 <1,且其 DUI 值较上一年均有所降低,说明我院盐酸哌甲酯缓释片的使用相对来说越来越合理,但不能完全以此判定用药是否合理。因为该药物虽然多为儿童用药,但是却没有规定的儿童“DDD”值,DDD 是以成人标准制定的,采用此数值计算 DUI 判断儿童用药的合理性并不是完全合适,因此只能说用药相对合理。

在本次调查过程中,通过对手写处方的抽查发现存在最多的问题就是电子处方与纸质处方的诊断不完全一致,药师在审核时往往忽略这一点;还存在一些“ADHD 待查”“咨询”等诊断使用哌甲酯的情况,这说明我院在精神药品处方的开具和审

查中仍存在些许问题，但均是可以避免的，医师和药师需引起重视。

盐酸哌甲酯缓释片作为 ADHD 的主要治疗药物，属于第一类精神药品，需注意规范安全用药，并进行严格的管理。综上所述可知我院的盐酸哌甲

酯缓释片处方使用基本合理，但是在处方的开具及审核中仍存在一些问题，因此在今后的工作中应严格执行《医院处方点评管理规范（试行）》和《精神药品临床应用指导原则》，保障用药的安全合理有效。

（参考文献已省略，全文摘自：中国药物滥用防治杂志 2020，26（6）：365-367）

关于信息化药学服务平台的构建及实践研究

黄 伟 段彦彦

构建信息化药物服务平台是为了进一步提高医院药学服务水平。通过互联网技术将医院药事管理、临床药学以及药学信息等数据进行有效整合，从而实现医院药师工作能够与国家大部分药学单位实现互联互通的目的。信息化药学平台的构建是现代药学服务发展的必然需求，如今药学领域中正在广泛应用信息化药物服务平台，并且随着时间的推移以及药学的发展，如今的信息化药学服务平台逐渐升级、优化，满足了广大药师药学工作需求，同时，也给广大患者提供了更好的用药服务与咨询服务。基于此，本研究特选择 2018 年 1-12 月构建与应用药学信息化平台下的静配中心工作差错、静配中心医嘱合格率、患者满意度等进行统计，并且将这些数据与 2017 年 1-12 月未构建与应用药学信息化平台情况的静配中心工作差错、静配中心医嘱合格率、患者满意度等进行对比，以了解本院药学信息化平台构建基本情况以及实践应用获得的效果，现报道如下。

1. 资料与方法

1.1 一般资料 将我院信息化药学服务平台构建、应用前（2017 年 1-12 月）关于静配中心工作差错、静配中心医嘱合格率、患者满意度等数据信息进行调出且统计；同时，也将我院 2018 年 1-12 月实施信息化药学服务平台下的静配中心工作差错、静配中心医嘱合格率、患者满意度等相关数据信息进行调出且统计，最后，将这两组数据信息进

行对比、分析。

1.2 方法 本院于 2018 年 1 月份起开始构建信息化药学服务平台，并且积极对其投入与应用。具体构建过程如下：

1.2.1 做好软、硬件条件准备：全院覆盖宽域网网络，建立服务器、终端工作站，并且所有电脑服务器采用最新版本 Windows 操作系统、服务管理器，另外，基于 ASP 技术框架以及 DreamWeaver MX 2004 网页制作工具等构件平台发布系统。

1.2.2 构建平台：将 Web 服务器与交换机连接，并入院内局域网，建立独立的 IP 地址，随后将本院网站需要的所有运行程序与 IP 地址绑定，绑定完毕后则设置好 TCP/IP 端口，这样一来，本院只需要在院内工作站浏览器输入 IP 地址即可进入药学服务平台，并且在平台上进行相应操作。

1.2.3 开发药学信息数据：为了保证药学信息平台作用价值得到充分发挥，并且为本院带来更高的综合效益，则有必要扩大与完善药学信息化数据，将药事管理、临床药学以及药学信息等数据进行有效整合。比如说将疾病药物治疗数据信息、药物相互作用数据信息等整理于该平台中，以便药师、临床医生等工作人员能够通过该平台搜索到的数据进行及时参考，在提高工作质量的同时，还能够提高工作效率。

1.2.4 维护管理：建立好信息化药物服务平台后，还要对其做好日常维护工作，确保信息数据的

安全性与真实性，与此同时，也是为了保证信息化药物服务平台能够实现“与时俱进”，不断更新与优化药物相关信息数据。另外，随着药学服务最新理念的推行，现如今的信息化学药服务平台不仅仅要实现“药事管理与合理用药”，还要在此基础上实现“继续教育”，以期进一步提升药师、临床医生等工作人员的综合素质水平，从而为广大患者提供更优质的服务。

1.3 观察指标 通过分析 2017 年、2018 年 1-12 月份构建与实施信息化学药服务平台前后的静配中心医嘱合格率、静配中心工作差错率、患者诊疗满意度等来观察信息化学药服务平台构建、应用效果。

1.4 统计学方法 所有数据均采用 SPSS 24.0 软件进行统计、分析，计数资料以率 (%) 表示，行 χ^2 检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2. 结果

2.1 静配中心医嘱合格率 2017 年 1-12 月在未建构、实施信息化学药信息平台的情况下，我院静配中心医嘱不合格处方数量要比 2018 年 1-12 月高出很多。主要引起门诊不合格处方的原因为遴选药品不当、用法用量不适宜、药物相互作用、超疗程等。

2.2 静配中心工作差错率 2018 年自建构信息化学药信息平台后，我院的静配中心工作差错率要比 2017 年少了很多，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 患者满意度 为了解信息化学药信息平台构建前后患者对本院的药学服务满意度，特从 2017、2018 年各随机选择 120 名患者作为调查对象，并且发放满意度调查问卷。随后，将所有调查问卷均收回、检查，调查问卷回收率以及有效率均为 100.0%。最后，通过对调查问卷后了解到，2018 年 1-12 月份来我院接受治疗的患者其对本院的药学服务的满意度远高于 2017 年 1-12 月，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3. 讨论

随着社会经济的发展以及科学技术的进步，信

息化学药服务平台应运而生，该平台的构建与应用，在很大程度上提高了药学服务质量与效率，为广大患者带来了更好的医疗服务。信息化学药服务平台是随着当前药学服务新理念提出，且基于目前互联网信息技术而构建一套满足药师、临床医生工作需求的系统平台。信息化学药服务平台有效地将药事管理、临床药学以及药学信息等数据进行了有效整合，使得信息化学药服务平台的作用价值得到充分发挥，而与此同时，也为药师、临床医生工作质量与效率提供了有力保障。

在 2017 年，宫芳芳等人在《信息化助力社区药学服务新模式》中指出，我国大多数药师虽然具备较高的专业素质水平，但是其拥有的知识结构并不能胜任所有药物咨询、药学科普等工作，甚至在门诊中也不能给所有用药提供完全正确的指导方案，可以说，在没有信息化学药服务平台下，药师的作用价值以及专业职能素质并不能得到全面发挥，尤其在社区药学服务范围内该问题更加明显、严峻，因此，为了保证药师的工作职能作用的发挥，以及提供更好的药学服务于广大患者，则有必要建立完善的信息化学药服务平台，实现医院药师工作能够与国家大部分药学单位能够实现互联互通，从而以弥补医师个人专业素质不足的缺陷，让我国整体医师服务能力以及服务实效性得到全面性提升。

综上所述，本研究为了解信息化学药服务平台构建实践效果，则对本院的信息化学药服务平台构建基本情况以及获得的效果进行了分析，最后结果显示：自 2018 年 1 月份构建药学服务平台后，本院的静配中心医嘱合格率得到了显著提升，与此同时，我院的静配中心工作差错率也比 2017 年少了很多；另外，2018 年患者对本院提供的药学服务满意度水平也得到了明显提升，二者之间对比，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。由此可见，信息化学药服务平台的构建不仅提高了药学工作质量，而且也带来了可观的综合效益，这将对本院品牌形象的树立、口碑宣传起到了极其深远的影响。

(参考文献已省略，全文摘自：医学理论与实践，2020，33(17):2955-2956)

临床用药管理

中英超说明书用药管理政策的对比研究

谢 菡 宋 维 游一中等

由于新药的开发和研制进程缓慢，临床试验时间长，使许多药品说明书中适应证、用量及用法等都远落后于临床实际应用。随着循证医学的日益发展，面对特殊患者如老人、儿童、危重症这类人群急切的用药需求，国内外临床上超说明书用药都较广泛，尤其在儿科、肿瘤科、精神科等医学领域更为普遍。本文旨在对英国超说明书用药管理政策和规定作一简介，并和我国超说明书用药管理政策进行对比研究，以期加速我国超药品说明书管理制度的建立以及调适相应管理政策的可执行性，达到减少药品滥用、促进我国公民合理安全用药的目的。

1. 中英超说明书用药简介

药品在英国上市要得到英国药监机构（medicines and healthcare products regulatory agency, MHRA）的授权，MHRA 对药品的安全性和有效性、质量进行严格评估，评估合格后的产品才会获准上市许可。药品说明书是根据临床试验数据拟订的，是药品注册时必备的重要资料，它规定了获批上市药品的临床适应症、剂量、给药途径和适用年龄，以及使用该药品的禁忌症等相关信息。在英国超说明书用药（off-label uses）称为标签外处方，是指未经授权使用上市药品的处方。在我国超说明书用法也被称未注册用法，包括超疗程、超剂量、超适应症、超适应症人群、改变用药间隔、改变用药途径等多种类型。

2. 中英超说明书用药管理政策及其规定

2.1 超说明书用药的处方管理规定

2.1.1 英国超说明书用药的处方权

在英国其法律法规中未明确禁止或支持超说明书用药；但在特定的情况下允许超说明书用药，且 MHRA 对超说明书用药处方人员及其职责和资质作出了规定。经医疗机构批准的临床医生、牙医、

独立处方者如药师和护士，及可以开补充处方的助产士、验光师、物理治疗师、放射医生等，在执业范围内可以超说明书用药。有超说明书处方权的医疗保健专业人员均应具备合格的临床能力，并遵守法定机构的专业守则和职业道德，以及所在医院的超说明书用药政策。在超说明书用药时，应从患者的最大利益出发开具处方，还须特别注意超说明书用药的相关风险。

2.1.2 我国超说明书用药处方管理规定

在我国，《中华人民共和国药品管理法》第七十二和七十三条，《医疗机构药事管理规定》第十八条，《中华人民共和国执业医师法》第二十五条，《处方管理办法》十四和三十三条等多部法规对药品的使用进行了规定；但均未明确超说明书用药的定义及许可超说明书用药的行为。这些条款原则上都不支持超说明书用药，处方医生应按说明书标明的范围内的信息开具处方，药师也应按照说明书上的信息对医嘱进行审核。但在《中华人民共和国药品管理法》中，一方面允许必要情况下可以超处方剂量或配伍禁忌用药；但未就此具体情况进行说明，临床医生只能仅凭自己的临床经验开具处方。

2.2 超说明书用药风险

2.2.1 英国超说明书用药风险等级

英国“MHRA 指引 14”对超说明书用药的使用等级和推荐使用顺序制订了指南。虽然 MHRA 不建议超说明书用药；但如果超说明书用药可以满足患者的特殊需求，则可以根据患者情况使用。该指引也提示所有从业者，超说明书用药风险会远远高于说明书审批范围内的使用限度，若在用药过程中发生不良反应事件，可通过黄卡制度（the yellow card scheme）向 MHRA 上报。

2.2.2 我国超说明书用药风险

我国超说明书用药缺乏充足医学证据的支持，也

缺乏关于超药品说明书用药的法律规范。超说明书用药相较于按照说明书用药来说,会增加患者药物不良反应的发生风险,威胁到患者的用药安全,还会引发超说明书用药药费的报销问题;对医生和医疗机构而言则会增加给药错误的概率,引发医疗纠纷和法律风险。在《侵权责任法》中指出,医务人员要遵守行业法规和诊疗规范;但未提到因超说明书用药所致的医疗事故的处理办法,依旧以药品说明书为主要的法律依据来判决医疗纠纷。因而,超说明书用药大大增加了医生的执业风险,医生应充分了解药品说明书内容,谨慎对待超说明书用药问题。

2.3 超说明书用药依据

2.3.1 英国超说明书用药依据

英国的超说明书用药的主要依据是《英国国家处方集》(british national formulary, BNF)和《英国国家儿童处方集》(british national formulary for children, BNFC)。BNF以书籍的形式每年更新出版两次,它详细记录了英国常用药物的用法,涵盖了关于开处方、配药和管理药品的最新指南,以及与药物使用有关的法律和专业准则。BNFC为所有参与给儿童开药、配药、监督和管理的医护人员提供了实用信息。它通过提供从出生到青春期之间所有年龄段儿童使用药物的实用信息,解决了许多儿科临床实践领域用药困难的问题。除此以外,超说明书用药还应遵守英国各地区临床诊疗指南,以及皇家医学院、英国国家医疗服务体系、英国国家卫生与临床优化研究院等权威机构发布的指南,如皇家儿科暨儿童健康学院发布的《儿童超说明书用药指南》等。

2.3.2 我国超说明书用药依据

我国超说明书用药的医学证据,主要依据文献报道和临床实践经验,近几年国内的专家学者和各医药学会制订或发布了许多关于超说明书用药的书刊、专家共识和用药目录。如2013年出版的《超药品说明书用药参考》;2015年发布的《抗菌药物超说明书用法专家共识》,内中列出国内外超说明书用药比较频繁的48种抗菌药物,并且按照循证医学证据的强弱,对每种药物的不同用法、用量都标注了推荐等级;2018年中华医学会结核病学分会在发布的《抗结核药物超说明书用法专家共识》中,详细介绍了13种常用抗结核药物说明

书摘要和超说明书用药的用法;广东省药学会印发了《超药品说明书用药目录(2019年版)》,该目录共载有208种药物的超说明书用法,旨在为我国临床医生超说明书用药提供指导,又于2020年发布《临床重症与药学超说明书用药专家共识》,该共识对重症医学科常用的14种药物进行了详细介绍,并按等级进行了推荐,为临床重症患者提供超说明书用药参考。

2.4 超说明书用药的规定和程序

2.4.1 英国超说明书用药的规定和程序

2007年皇家精神科医学院对超说明书用药程序提出建议,英国医学总会(general medical council, GMC)在2013年发布的《优良处方和医药器械管理准则》中也对这类药品的适用条件和用药规定及其程序进行了阐述。

2.4.2 我国超说明书用药规定与程序

2015年由中国药理学会发布的《超说明书用药专家共识》中指出,超说明书用药需要满足的几个条件:①用药目的只能是为了患者的利益,在市场无合适药物的情况下使用;②衡量好患者获益和用药风险,确保患者利益最大化;③有充足的关于超说明书用药的医学证据;④经药物治疗学委员会和伦理委员会批准并备案;⑤保障患者的知情权和自主选择权;⑥定期对超说明书用药的安全性和有效性进行评估,降低用药风险。

2014年广东省药学会在发布的《医疗机构超说明书用药管理专家共识》中,对超说明书用药流程提出了具体的建议。

3. 英国国家医疗服务体系超说明书用药管理政策

英国国家医疗服务体系(national health service, NHS)针对未注册药品以及超说明书的使用制定了《英国NHS未注册药品及超说明书用药指南》。NHS在各地区和各医院也专门制定了未注册药品和超说明书用药的相关政策,如卡姆登、伊斯灵顿、索伦特等地的《未注册药品及超说明书用药政策》;莱斯特大学的《未注册药品政策》中也包括超说明书用药相关规定;舍伍德森林医院的《未注册药品和超说明书用药采购和使用政策》等。这些政策和指南都有相似的规定,就超说明书用药的

目的、目标、适用范围、角色和职责、用药流程、如何实施等，根据 NHS 和所在机构的具体情况进行了介绍和指导。

3.1 目的和目标

为未注册药品的使用和超说明书用药提供指导，允许根据临床实践经验和公布的循证医学证据使用未注册药品和超说明书用药，确保医务人员在治疗方面的决策能给患者带来最大的利益，最大限度地降低未注册药品或超说明书用药风险。

3.2 角色和职责

合理并安全的超说明书用药，需要全体医护人员的协作。

3.3 政策细则

3.3.1 填写超说明书用药申请表

处方医生按要求填写“超说明书用药申请表”，将表格递交给药物信息组，以便将申请表记录到数据库中，并验证临床医生提供的信息。紧急的“一次性”申请必须通过药物治疗委员会（drug therapy committee, DTC）的“一次性”流程进行管理。如有关申请被 DTC 拒绝，申请人可向 DTC 再次提出申请，如果后续的申请仍然被拒绝，或者 DTC 不确定应如何处理该申请，医务主任和首席药师将会作出最终决定。

3.3.2 患者同意

处方者应向患者或监护人提供超说明书用药的信息，以便他们在知情的情况下选择是否使用该药物，并发放本单位所用药物的说明书，供患者或其监护人参阅，使之让他们从说明书中了解到以下信息：关于药品如何获得上市许可、超说明书用药的定义、什么时候和为什么会使用这类药物、将会进行怎样监测、如何获得药品相关信息、后续如何继续用药等问题中得到回答。对于评估为“低风险”用药，则无须经过讨论治疗方案、程序、目的、功效和风险等特殊程序，这些药品可以存放在病房里。对于“高风险”用药，应通过知情同意程序获得患者的书面同意书、并在医疗记录中存放副本，还须提供患者阅读说明书。对于“中等风险”药物，处方医生应就是否适用“低风险”或“高风险”用药程序作出最佳判断。

3.3.3 药物信息和采购

药物信息组成员将填写完整的用药申请表递

交给采购团队，药房的药品信息组将负责开发和维护未注册药品和超说明书用药的电子数据库。药品信息的主管药师负责向 DTC 提交相关申请。采购团队在收到已签字的申请表后，收集相关产品的采购信息。他们将按照表单上的要求和相应的质量标准采购和供应所列药品。

3.3.4 产品质量风险评估

按药品适应症的临床疗效、剂量和给药细节、药品毒性、药品来源、药品特性、采购信息等详细资料，将临床用药风险分为低、中、高三个等级，其中临床相关风险供临床医生参考，产品采购相关风险供质量控制人员参考。

4. 中英超说明书用药的管理差异

中英超说明书用药的目的都是为了患者的利益，满足患者的用药需求，但在管理模式上还是存在很大差异。

相较于英国权威机构发布的超说明书用药管理政策和文件，我国的超说明书用药的指导性文件还是以各协会、学会的超说明书用药专家共识和指南居多，缺乏对全国超说明书用药的统一管理，且内容大多只是对其原则进行了初浅解释，具体的操作措施和详细内容并未做出深刻说明，容易导致不合理用药的误判。而英国超说明书用药较我国更为严谨，使用过程中还有专业机构制定的操作程序和规范予以遵循和参考。

5. 讨论

通过对中英两国关于超说明书用药的处方资质、用药风险、用药依据、用药规程等管理政策的研析，认识到目前我国关于超说明书用药的法规尚不健全，临床医生选择超说明书用药要承担的风险更大。英国相关法律法规、相应处方集、超说明书用药的使用指南和各地区和各医院的执行政策都非常详细和完善，不仅规定了超说明书处方资质的人员，严格规定了超说明书用药的使用细则和流程，在使用方面更加严谨，严格按照适用条件，优先使用风险低已上市并在批准范围内的药品。虽然我国近几年印发了一些关于超说明书用药的专家共识，但这些协会、学会发布的专家共识仍然缺乏法律效力，各医疗机构制定的超说明书用药管理规定也没有统一的指导意见和执行标准，所以对超说

说明书用药的合法性和合理性还是欠缺国家层面上的法律法规和相关政策管理。

近年来,我国也越来越重视超说明书用药的临床价值与风险管理,从2019年12月开始爆发的“新型冠状病毒肺炎”,国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第一版)》到2020年2月19日发布的试行第6版,以及稍后的第7版,在不断改进和完善。其中所推荐的治疗药物基本都是超说明书用药,比如老药新用的磷酸氯喹、利巴韦林、洛匹那韦/利托那韦都属于超适应症用药。但由于疫情发展迅速,在面对新型冠状病毒无特效药、且应对该病的新药研发周期长的情况下,超说明书用药为救治患者生命提供了重要手段。在这特殊紧急情况下,国家卫生健康委

会在短短一个月左右时间内紧急出台了针对新冠肺炎的诊疗指南和用药推荐,并根据循证医学证据一步步去调整推荐治疗用药,规范了全国新冠肺炎超说明书用药的行为,降低了治疗风险,同时也起到了很好地推动规范超说明书用药的作用。

我国应借鉴此次治疗新冠肺炎的经验,学习英国成熟的管理经验,并结合我国国情来明确超说明书用药的目标、健全超说明书用药法律法规、制定超说明书用药指导原则,同时严格规定超说明书用药的适应情形,并把超说明书用药的信息详细告知患者,使其知情同意。希望能在相关主管部门及行业协会的共同努力下,以循证方法在国家层面制定统一的超说明书用药规范或循证指南,为医务工作者的超说明书用药提供更为科学的证据。

(参考文献及表格均已省略,文章来源:药学与临床研究:2020,28(6):473-477)

临床重症与药学超说明书用药专家共识

广东省药学会

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症、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症、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。

1. 心血管系统药物

1.1 肾上腺素

肾上腺素 (epinephrine) 注射液, 化学名为 (R)-4-[2-(甲氨基)-1-羟基乙基]-1, 2-苯二酚, 兼有 α 受体和 β 受体激动作用。 α 受体激动引起皮肤、粘膜、内脏血管松弛。 β 受体激动引起冠状血管扩张, 骨骼肌、心肌兴奋, 心率增快, 支气管平滑肌、胃肠道平滑肌松弛。对血压的影响与剂量有关, 常用剂量使收缩压上升而舒张压不升或略降, 大剂量使收缩压、舒张压均升高。

1.1.1 说明书摘要

适应证: 用于因支气管痉挛所致严重呼吸困难, 可迅速缓解药物等引起的过敏性休克, 亦可用于延长浸润麻醉用药的作用时间。各种原因引起的心脏骤停进行心肺复苏的主要抢救用药。

用法: 常用量为皮下注射, 1 次 0.25 ~ 1mg。抢救过敏性休克: 皮下注射或肌注 0.5 ~ 1mg。抢救心脏骤停: 以 0.25 ~ 0.5mg 静脉 (或心内) 注射。治疗支气管哮喘: 皮下注射 0.25 ~ 0.5mg, 必要时每 4h 可重复注射 1 次。与局麻药合用: 加少量于局麻药中, 在混合药液中, 本品浓度为 2 ~ 5 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 总量不超过 0.3mg。

1.1.2 超说明书用药

1.1.2.1 超适应证

(1) 感染性休克相关的低血压: 经美国 FDA 批准的肾上腺素注射液药品说明书 (2019 年 1 月修订版) 指出肾上腺素注射液可用于感染性休克相关的低血压。Annane 等的随机对照试验结果显示去甲肾上腺素联合多巴酚丁胺与肾上腺素单药治疗相比, 28 天死亡率和严重不良事件发生率无显

著差异。2016 年的感染性休克管理指南推荐肾上腺素为二线血管收缩药物 (有效性等级 Class I, 推荐等级 Class II a, 证据等级 Category A)。

(2) 症状性心动过缓: 2010 年美国心脏协会 (AHA) 的心肺复苏指南推荐肾上腺素用于不适用阿托品或治疗无效的症状性心动过缓 (通常心率 < 50 次 $\cdot \text{min}^{-1}$), 尤其是当心动过缓与低血压有关时 (有效性等级 Class I, 推荐等级 Class I, 证据等级 Category A)。

1.1.2.2 超用法

持续静脉输注: 根据美国 FDA 批准的肾上腺素注射液药品说明书 (2019 年 1 月修订版) 肾上腺素用于感染性休克相关的低血压时, 以 0.05 ~ 2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速率缓慢静脉输注, 可每 10 ~ 15min 以 0.05 ~ 0.2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 逐渐加量, 以达到满意的平均动脉压。2010 年美国心脏协会 (AHA) 的心肺复苏指南推荐肾上腺素用于症状性心动过缓时, 以 2 ~ 10 $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速率缓慢静脉输注, 根据患者反应逐渐调整用量 (有效性等级 Class I, 推荐等级 Class I, 证据等级 Category A)。

1.2 特利加压素

特利加压素 (terlipressin) 化学名为 N- α -三甘氨酸-8-赖氨酸-加压素, 是一种人工合成的血管加压素类似物, 具有血管加压素 V1 受体高选择性。

1.2.1 说明书摘要

适应证: 用于治疗食管静脉曲张出血。用法: 静脉注射。起始剂量 2mg, 每 1mg 注射粉针剂用 5mL 氯化钠注射液溶解, 缓慢进行静脉注射, 维持量为 1 ~ 2mg, q4 ~ 6h, 延续 24 ~ 36h, 至出血控制。

1.2.2 超说明书用药

1.2.2.1 超适应证

(1) 肝肾综合征: 已有多项临床研究及荟萃分析证实, 特利加压素联合白蛋白与安慰剂联合白蛋白相比, 可有效降低肝硬化合并 I 型肝肾综合征患者的肌酐水平, 并增加尿量、延缓其肾功能恶化^[6]。在英国胃肠学会、欧洲肝脏病学会及美国肝脏病学会的肝硬化诊疗指南中, 均推荐在肝肾综合征患者中使用特利加压素, 每 4 ~ 6h 使用 1mg, 静脉推注 (有效性等级 Class I, 推荐等级

Class I，证据等级 Category A）。

(2) 感染性休克：来自一项 2018 年发表在《Intensive Care Med》的多中心大样本随机对照临床研究资料，研究共纳入了 617 例感染性休克患者，探讨了持续静脉泵注特利加压素作为首选血管活性药物与去甲肾上腺素相比在 28 天病死率、器官功能保护及并发症等方面的差异。结果显示，持续静脉泵注特利加压素与去甲肾上腺素均能有效维持感染性休克患者灌注压，主要研究终点 28 天病死率，特利加压素组为 40%，去甲肾上腺素组为 38%，两组之间差异无统计学意义。2019 年一项荟萃分析显示，特利加压素用于感染性休克患者，其 28 天病死率及不良事件发生率与去甲肾上腺素相仿（有效性等级 Class I，推荐等级 Class I，证据等级 Category A）。

1.2.2.2 超用法

持续静脉输注：在肝硬化肝肾综合征的治疗中，一项纳入 78 例患者的单中心随机研究对比了持续静脉输注特利加压素（ $2\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ）与间断推注特利加压素（ 0.5mg ， $q4\text{h}$ ）对肾功能的改善作用，结果显示特利加压素持续静脉输注较间断推注改善肾功能作用相当，持续组患者耐受性更好，并发症发生率低。在感染性休克的治疗中，一项纳入 617 例感染性休克患者的多中心大样本随机对照临床研究显示，持续静脉输注特利加压素作为首选血管活性药物与去甲肾上腺素相比在 28 天病死率、器官功能保护及并发症等方面的差异不大（有效性等级 Class I，推荐等级 Class II a，证据等级 Category A）。

1.3 重组人脑利钠肽

注射用重组人脑利钠肽（recombinant human brain natriuretic peptide for injection, rhBNP），是一种采用 DNA 基因重组技术人工合成的脑利钠肽，具有与体内的 BNP 完全相同的氨基酸排序、空间结构及生物活性。

1.3.1 说明书摘要

适应症：本品适用于患有休息或轻微活动时呼吸困难的急性失代偿心力衰竭患者的静脉治疗。按 NYHA 分级大于 II 级。用法： $1.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静脉冲击后， $0.0075 \text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 连续静脉滴注。剂量范围：负荷剂量： $1.5 \sim 2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，维持剂量： $0.0075 \sim 0.01 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

1.3.2 超说明书用药适应证

1.3.2.1 急性心肌梗死

一项前瞻性、多中心、随机临床试验对比了 rhBNP 与对照剂对急性前壁或广泛前壁心肌梗死患者的治疗效果，20 家医院 421 例入选，两组患者均在有效时间窗内接受了初次经皮冠状动脉介入治疗（PCI）。rhBNP 组在入院后尽早给予 rhBNP（ $0.01 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ，48 ~ 72h 连续）。结果表明，PCI 术后早期静脉注射 rhBNP 可显著降低急性前壁心肌梗死患者血清 cTnT 和 NT-proBNP 浓度，升高左室舒张末期容积（LVEDd）、每搏量（SV）和左室射血分数（LVEF），降低主要心血管事件（包括心源性死亡）的发生率（有效性等级 Class I，推荐等级 Class II a，证据等级 Category A）。

1.3.2.2 心脏外科围手术期

一项对心脏围手术期间与 rhBNP 相关用药随机对照试验的荟萃分析结果显示：12 项 RCT，727 例患者，围手术期给予 rhBNP 能降低术后并发症的发生率，缩短重症监护病房住院时间，缩短住院时间，提高血清肌酐清除水平，增加 24h 尿量，但对术后死亡率无影响。心脏手术围术期应用 rhBNP 安全有效，可改善患者预后（有效性等级 Class II a，推荐等级 Class II b，证据等级 Category A）。

2. 呼吸系统药物

2.1 盐酸氨溴索（沐舒坦）

沐舒坦，盐酸氨溴索注射液（ambroxol hydrochloride injection），又称盐酸溴环己胺醇。化学名为反式 -4- [(2-氨基 -3, 5-二溴苄基) 氨基] 环己醇盐酸盐。

2.2 说明书摘要

适应症：适用于伴有痰液分泌不正常及排痰功能不良的急性、慢性肺部疾病，例如慢性支气管炎急性加重、喘息型支气管炎及支气管哮喘的祛痰治疗；手术后肺部并发症的预防性治疗；早产儿及新生儿的婴儿呼吸窘迫综合征（IRDS）的治疗。

用法：成人及 12 岁以上儿童： 15mg ， $\text{bid} \sim \text{tid}$ ，慢速静脉输注，严重病例可以增至每次 30mg ；6 ~ 12 岁儿童： 15mg ， $\text{bid} \sim \text{tid}$ ；2 ~ 6 岁儿童： 7.5mg ， tid ；2 岁以下儿童： 7.5mg ， bid 。婴儿呼吸窘迫综合征（IRDS）的治疗：每日用药总量以婴儿体重计算， $30\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，分 4 次给药。

2.3 超说明书用药

2.3.1 超适应证

2.3.1.1 胸外科手术的围手术期

在 2006 年 12 月 6 日更新的德国版说明书已明确注明, 氨溴索 (沐舒坦) 可以从肺部手术术前第三天开始持续使用至术后第二天 (共 6d, 剂量为 $1000\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 注: 德国沐舒坦注射液规格为 $1000\text{mg}/50\text{mL}$)。胸外科围手术期肺保护中国专家共识 (2019 版) 对存在高危因素, 如长期大量吸烟史、高龄、肥胖、合并 COPD、哮喘等基础性肺病或伴糖尿病等合并症的患者以及肥胖等、易引起肺部并发症者, 即使无痰液, 预防性应用氨溴索也可以减少术后肺部并发症的发生。在预防和治疗术后相关肺部并发症 (肺不张、急性肺损伤、低氧血症、ARDS 等) 时, 氨溴索是有效的药物治疗方法。氨溴索 (沐舒坦) 大剂量应用可产生抗炎、抗氧化和清除体内自由基的作用, 增加肺泡表面活性物质, 对肺损伤有保护和治疗作用, 推荐剂量为 $1\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 。如果出现肾功能损害需密切注意肾功能情况, 酌情减量 (有效性等级 Class I, 推荐等级 Class II a, 证据等级 Category C, 德国说明书适应证)。

2.3.1.2 上腹部手术合并慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者围手术期

研究发现有 COPD 病史需进行上腹部手术的患者在围手术期使用后 $1\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 的氨溴索 (沐舒坦) 可以改善其术后肺氧合功能 (有效性等级 Class II a, 推荐等级 Class II b, 证据等级 Category B)。

2.3.1.3 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)

发表在《The American College of Clinical Pharmacology》杂志上的荟萃分析对 10 个共包含 508 名受试者的 RCT 研究进行了分析, 发现大剂量氨溴索 (沐舒坦) ($\geq 15\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或者 $1000\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 可以通过降低 ARDS 患者 $\text{TNF-}\alpha$ 和白细胞介素 -6 水平、提高 ARDS 患者氧合指数 (有效性等级 Class II b, 推荐等级 Class II b, 证据等级 Category B)。

2.3.2 超用法超剂量: $1\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$, 详见超适应证部分描述。

3. 消化系统药物

3.1 奥曲肽

奥曲肽 (octreotide) 化学名为奥曲肽, 是人工

合成的天然生长抑素的八肽衍生物, 可以抑制生长激素 (GH) 和胃肠胰内分泌系统肽和 5-羟色胺的病理性分泌增加。

3.2 说明书摘要

适应证: (1) 肢端肥大症; (2) 缓解与功能性胃肠胰内分泌瘤有关的症状和体征; (3) 预防胰腺术后并发症; (4) 与内窥镜硬化剂等特殊手段联合用于肝硬化所致的食管-胃静脉曲张出血的紧急治疗。

用法: (1) 皮下注射。肢端肥大症: 起始 $0.05 \sim 0.1\text{mg}$, q8h, 每日不得超过 1.5mg 的最大剂量。胃肠胰内分泌肿瘤: 起始 0.05mg , qd \sim q12h, 渐增至 0.2mg , q8h。预防胰腺手术后并发症: 0.1mg , q8h, 连续 7d, 第 1 次用药至少在术前 1h 进行。(2) 静脉滴注。治疗食管-胃静脉曲张出血时, $0.025\text{mg} \cdot \text{h}^{-1}$ 连续静脉滴注, 最多治疗 5d。

3.3 超说明书用药适应证

肠梗阻: 中华医学会《临床诊疗指南·外科学分册》将奥曲肽作为急性假性结肠梗阻的治疗药物。有随机对照研究显示, 奥曲肽 0.3mg ih qd 与东莨菪碱 60mg ih qd 相比, 可以显著减少肿瘤晚期恶性肠梗阻患者的每日呕吐次数和恶心程度 (有效性等级 Class II b, 推荐等级 Class II b, 证据等级 Category B)。

4. 抗感染类药物

4.1 亚胺培南西司他丁

亚胺培南西司他丁 (imipenem and cilastatin) 是最早应用于临床的碳青霉烯类抗生素, 发挥抗菌作用的是亚胺培南, 西司他丁只起到保护亚胺培南不被人体肾脱氢肽酶 -I (DHP-I) 破坏的作用。

4.1.1 说明书摘要

适应证: (1) 治疗敏感菌所致的各种感染, 特别适用于多种细菌联合感染和需氧菌及厌氧菌的混合感染, 如腹膜炎、肝胆感染、腹腔感染、妇科感染、下呼吸道感染、皮肤和软组织感染、尿路感染、骨和关节感染以及败血症等。该药不推荐用于中枢神经系统的感染 (如: 脑膜炎)。(2) 预防: 对已经污染或具有潜在污染性外科手术的病人或术后感染一旦发生将会引发严重后果的操作, 本品适用于预防此种情况下的术后感染。

用法: 对大多数感染的推荐治疗剂量为每天

1 ~ 2g, 分 3 ~ 4 次静脉滴注。对不敏感病原菌引起的感染, 最多可以增至每天 4g 或 $50\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。每次静脉滴注的剂量低于或等于 500mg 时, 静脉滴注时间应不少于 20 ~ 30min, 如剂量大于 500mg 时, 静脉滴注时间应不少于 40 ~ 60min。肌酐清除率 $< 70\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 和 / 或体重 $< 70\text{kg}$ 的病人必须减少剂量。

4.1.2 超说明书用药适应证

中性粒细胞减少的肿瘤患者, 经验性预防假单胞菌感染: 2017 年《Clinical microbiology and Infection》的一项系统回顾与荟萃分析显示, 在实体肿瘤或血液系统肿瘤患者合并中性粒细胞减少, 亚胺培南西司他丁经验性预防假单胞菌感染, 相较于其他 β -内酰胺类抗生素、第四代头孢菌素而言, 可显著降低患者全因死亡率, 同时并未增加因药物相关不良反应而被迫停药风险 (有效性等级 Class I, 推荐等级 Class II a, 证据等级 Category B)。

4.2 比阿培南

比阿培南是新型合成碳青霉烯类抗生素, 其结构优势为: (1) 增加了 1β 位甲基, 增强对肾脱氢肽酶 -1 (DHP-I) 的稳定性; (2) C2 位改为三唑阳离子, 对革兰氏阴性菌 (特别是铜绿假单胞菌) 抗菌力增强, 降低肾毒性及神经毒性; (3) 左侧链为三水化合物, 增加了对 β 内酰胺酶的稳定性。

4.2.1 说明书摘要

适应证: 适用于治疗由敏感细菌所引起的败血症、肺炎、肺部脓肿、慢性呼吸道疾病引起的二次感染、难治性膀胱炎、肾盂肾炎、腹膜炎、妇科附件炎等。

用法: 成人每日 0.6g, 分 2 次滴注, 每次 30 ~ 60min。1d 最大给药量不超过 1.2g。

4.2.2 超说明书用药

4.2.2.1 超适应证

发热伴中性粒细胞减少 / 缺乏的血液系统肿瘤患者: 来自我国比阿培南协作组共计 1090 例发热伴中性粒细胞减少 / 缺乏的血液系统肿瘤患者的临床应用资料提示, 比阿培南 (0.3 ~ 0.6g, q6-8h) 单药或与其他抗生素联合用药 (联合药物包括万古霉素、替考拉宁、氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、利奈唑胺等), 比阿培南单药治疗者 399 例, 占 36.61%, 与其他抗生素联合用药者 691 例, 占 63.39%。抗感染

治疗有效率为 73.44%, 轻度感染组约 (2 ± 3) d 退热, 中度感染组约 (3 ± 3) d 退热, 重度感染组约 (4 ± 3) d 退热, 不良反应少见或轻微, 对于血液肿瘤伴发感染的患者安全有效 (有效性等级 Class II b, 推荐等级 Class II b, 证据等级 Category B)。

4.2.2.2 超用法

超剂量: 0.6g, q6 ~ 8h, 最大剂量 $2.4\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

2017 年国家抗微生物治疗指南 (第 2 版) 指出: 呼吸系统感染 (CAP、HAP/VAP)、血流感染、腹腔感染、胆道感染、胰腺感染、免疫缺陷感染的初始经验治疗可使用比阿培南 0.6g, q8h。《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南 (2018 年版)》推荐对 CRE 耐药菌感染治疗, 比阿培南剂量 0.3 ~ 0.6g, q6 ~ 8h。2014 年《中国产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识》指出, 治疗产 ESBLs 肠杆菌科细菌感染时, 比阿培南剂量为 0.3 ~ 0.6g, q8h。2019 年《慢性阻塞性肺疾病急性加重抗感染治疗中国专家共识》对 AECOPD 继发多重耐药菌感染 (铜绿假单胞菌 / 鲍曼不动杆菌 / 肠杆菌科细菌感染), 推荐比阿培南剂量 0.3 ~ 0.6g, q8h (有效性等级 Class II a, 推荐等级 Class II a, 证据等级 Category B)。

4.3 替加环素

替加环素 (tigecycline) 是从四环素衍生来的一种新型的甘氨酸环类抗菌药物, 对革兰阳性球菌、革兰阴性杆菌 (不包括铜绿假单胞菌及部分变形杆菌)、厌氧菌、非典型病原体等都具有良好的抗菌活性。独特的结构使其不受大部分细菌对四环素类外排泵和核糖体保护两大重要耐药机制的影响, 对耐药性致病菌具有很高的活性。

4.3.1 说明书摘要

适应证: 18 岁以上成人患者由敏感菌株所致的下列感染: (1) 复杂性腹腔内感染; (2) 复杂性皮肤和皮肤软组织感染; (3) 社区获得性细菌性肺炎。8 岁以上儿童患者由敏感菌株所致的下列感染: (1) 复杂性腹腔内感染; (2) 复杂性皮肤和皮肤软组织感染。

用法: 成人用药: 静脉滴注, 推荐的给药方案为首剂 100mg, 维持剂量, 50mg, q12h, 每次静脉滴注时间 30 ~ 60min。实际治疗疗程应该根据感染的严重程度及部位、患者的临床和细菌学进展情

况而定。肝功能损害依据受损程度不同调整剂量。肾功能损害或接受血液透析患者无需调整剂量。

4.3.2 超说明书用药

4.3.2.1 超适应证

(1) 医院获得性肺炎 (HAP): 已有多项临床研究证实, 替加环素应用于 HAP [包括呼吸相关性肺炎 (VAP)] 治疗获得较好的临床疗效, 大剂量应用时其疗效优于亚胺培南或相仿。2008 年亚太 HAP 专家共识将其推荐作为 HAP 中多重耐药 (MDR) 不动杆菌和产超广谱 β -内酰胺酶 (ESBL) 肠杆菌科细菌的一线用药, 以及耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 感染的二线用药。2018 年《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南》指出: HAP (非 VAP) 危重患者和 VAP 的 MDR 病原菌感染高风险患者, 其初始经验性抗感染治疗或依据病原学建议, 可考虑替加环素为联合治疗方案 (有效性等级 Class II a, 推荐等级 Class II a, 证据等级 Category B)。

(2) 继发性菌血症: 一项来自于 8 项多中心、III 期临床研究共 170 例继发性菌血症患者 (继发于复杂性皮肤和皮肤软组织感染、复杂性腹腔内感染和社区获得性细菌性肺炎) 的汇总结果显示, 替加环素组的总体临床治愈率为 81.3%, 对照组 (包括万古霉素-氨曲南、亚胺培南/西司他丁、左氧氟沙星、万古霉素或利奈唑胺) 总体临床治愈率为 78.5% ($P=0.702$), 安全性参数两组无差异 (有效性等级 Class II a, 推荐等级 Class II b, 证据等级 Category B)。

(3) MDR 鲍曼不动杆菌感染和碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌感染: 国家卫生健康委员会 2018 年发布的《替加环素临床应用评价细则》中提到, 从病原学的角度, 替加环素可用于 MDR 鲍曼不动杆菌感染和碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌感染, 但不包括中枢神经系统和尿路感染 (有效性等级 Class I, 推荐等级 Class II a, 证据等级 Category A)。

4.3.2.2 超用法

超剂量: 维持剂量 100mg, q12h。Ramirez 等进行的一项国际多中心、双盲、随机对照 II 期临床试验, 共筛选 75 个研究中心的 114 例 HAP 或 VAP 患者, 随机接受中剂量替加环素 75mg, q12h 和

高剂量替加环素 100 mg, q12h, 对照药为亚胺培南西司他丁 1g, q8h, 疗程 7 ~ 14d。研究结果显示, 高剂量组 (100 mg) 的有效率为 85.0% (17/20), 中剂量组 (75mg) 的有效率为 69.6% (16/23), 亚胺培南西司他丁组为 75.0% (18/24)。高剂量替加环素的疗效明显高于另外两组, 未观察到不良反应随剂量增加而上升。2018 年发布的《替加环素临床应用评价细则》中给药方案提到, 治疗 HAP 或 VAP 时可增加剂量, 维持剂量可达 100mg, q12h; 治疗耐碳青霉烯肠杆菌科细菌、耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌引起的重症感染可考虑剂量加倍 (有效性等级 Class I, 推荐等级 Class II a, 证据等级 Category A)。

4.4 万古霉素

万古霉素 (vancomycin) 属于糖肽类抗生素, 通过干扰细菌细胞壁肽聚糖的交联而使细菌发生溶解, 对多种革兰阳性菌均有抗菌活性, 包括葡萄球菌、链球菌、肠球菌、厌氧球菌、芽孢杆菌及部分棒状杆菌、梭状芽孢杆菌、李斯特菌等。

4.4.1 说明书摘要

适应证: 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 及其他细菌所致的感染: 败血症、感染性心内膜炎、骨髓炎、关节炎、灼烧、手术创伤等浅表性继发感染、肺炎、肺脓肿、脓胸、腹膜炎、脑膜炎。

用法: 静脉滴注, 成人通常日剂量为 2g, 分 4 次或 2 次给予, 可根据年龄、体重、症状适量增减, 每次静滴 60min 以上。

4.4.2 超说明书用药

4.4.2.1 超适应证

预防中心静脉导管相关血流感染: 美国 CDC《2011 年血管内导管相关性感染的预防指南》提出: 对具有多次血流感染 (BSI) 病史、需长期留置中心静脉导管的患者, 预防性使用万古霉素溶液封管可以降低 BSI 发生率, 但须权衡副作用、毒性、过敏反应或与耐药的发生。Safdar 等对应用万古霉素-肝素封管混合液与单用肝素溶液进行封管或冲管的数据进行了荟萃分析, 共有 7 项前瞻性随机对照研究 (涉及 463 例患者) 符合纳入标准, 其中 1 项针对重症新生儿人群, 1 项针对需要肠外营养支持的癌症患者, 其余 5 项针对癌症患者。结果显示采用万古霉素-肝素 (万古霉素 $25 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)

封管或冲洗液治疗 IVD 相关性 BSI 的总风险比为 0.49, 表明使用万古霉素冲管或封管可降低导管相关性血流感染的风险 (有效性等级 Class II b, 推荐等级 Class II b, 证据等级 Category B)。

4.4.2.2 超用法

脑室内给药: 细菌性脑膜炎患者, 静脉应用大剂量万古霉素无效或放置脑脊液 (CSF) 分流器时可经鞘内 (或脑室内) 注射万古霉素。2019 年发表在《Neurocrit Care》上的一篇研究回顾性分析了来自美国 11 个中心的 105 例接受鞘内/脑室内注射抗生素的中枢神经系统感染患者, 其中单用万古霉素的 44 例 (占 41.9%)。单用万古霉素的患者, 88.4% 患者的 CSF 致病菌转阴。美国感染病学会《细菌性脑膜炎治疗指南》中提到对静脉应用大剂量万古霉素无效的细菌性脑膜炎患者或放置 CSF 分流器后发生细菌性脑膜炎的患者中可经鞘内 (或脑室内) 注射抗生素给药, 其中万古霉素推荐剂量 $5 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ (有效性等级 Class II a, 推荐等级 Class II b, 证据等级 Category B)。

4.5 达托霉素

达托霉素 (daptomycin) 是一种由 13 个氨基酸及一个癸酰基侧链组成的环状脂肽类抗生素, 可以从玫瑰孢链球菌发酵衍生取得。

4.5.1 说明书摘要

适应症: (1) 复杂性皮肤及软组织感染 (cSSSI): 治疗由对本品敏感的金黄色葡萄球菌 (包括甲氧西林耐药菌株)、化脓链球菌、无乳链球菌、停乳链球菌似马亚种及粪肠球菌 (仅用于万古霉素敏感菌株) 导致的 cSSSI。(2) 甲氧西林敏感和耐药的金黄色葡萄球菌 (MSSA 和 MRSA) 血流感染, 以及伴发右心内膜炎 (RIE)。

用法: (1) 静脉注射, 持续时间为 2min; (2) 静脉滴注, 持续时间为 30min。剂量: cSSSI, $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, qd, 静脉滴注, 共 7 ~ 14d。MSSA 和 MRSA 血流感染, 以及伴发右心内膜炎: $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, qd, 静脉滴注, 疗程为 2 ~ 6 周。肾功能损害患者用药需根据肌酐清除率及透析调整。

4.5.2 超说明书用药

4.5.2.1 超适应症

(1) 耐万古霉素肠球菌的血流感染 (VREBSI): 2015 年一项大样本回顾性队列研究显示, 达托霉

素治疗组 (平均治疗剂量为 $5.93 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 在治疗 VRE-BSI 的临床结果 (菌血症持续时间、微生物清除率、7d 和 30d 死亡率) 优于利奈唑胺治疗组 (600 mg , bid)。另一项大样本回顾性队列研究结果显示, 对于起始使用利奈唑胺治疗 VRE 感染性心内膜炎的患者, 改用达托霉素治疗的患者 30d、60d 死亡率明显低于继续使用利奈唑胺治疗的患者, 分别为 17.2% vs 30.9% 及 31.3% vs 47.4% (有效性等级 Class II a, 推荐等级 Class II b, 证据等级 Category B)。

(2) 骨关节感染 (骨髓炎、化脓性关节炎、人工材料相关性的骨关节感染): 一项来自美国及欧洲两个大型研究的荟萃分析显示, 使用达托霉素 ($4 \sim 6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 治疗伴或不伴有人工材料植入的骨髓炎时, 其临床治疗成功率为 77.7%。2019 年另一项荟萃分析显示, 不同剂量的达托霉素 ($4 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 在治疗伴或不伴有人工材料植入的骨关节感染时, 其临床治疗成功率在 67% ~ 74% (有效性等级 Class II a, 推荐等级 Class II b, 证据等级 Category B)。

(3) 左心感染性心内膜炎 (LIE): 尽管达托霉素尚未被 FDA 批准用于治疗左心内膜炎, 目前已有多个研究指出了达托霉素在治疗左心感染性心内膜炎的有效性。一项多中心大样本回顾性队列研究显示达托霉素在治疗 RIE 和 LIE 时的临床成功率分别为 88.6% (132/149) 和 76.6% (317/414) (有效性等级 Class II a, 推荐等级 Class II b, 证据等级 Category B)。

4.5.2.2 超用法

超剂量: $8 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。高剂量达托霉素可增强抗菌, 并减少耐药风险, 特别是针对感染较重的病人。对于 MRSA 引起的感染性心内膜炎和菌血症患者, 部分专家推荐达托霉素剂量增加至 $8 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (有效性等级 Class II a, 推荐等级 Class II b, 证据等级 Category B)。

4.6 舒巴坦

舒巴坦 (sulbactam) 为不可逆的竞争性 β -内酰胺酶抑制剂, 通常与青霉素类及头孢菌素类药物合用治疗敏感菌感染。因其对不动杆菌属等细菌有一定抗菌活性, 近年来该治疗作用备受临床重视。

4.6.1 说明书摘要

适应证：与青霉素类或头孢菌素类联合，用于治疗敏感菌所致的尿路感染、肺部感染、支气管感染、耳鼻喉科感染、腹腔和盆腔感染、胆道感染、败血症、皮肤软组织感染等。

用法：静脉滴注或肌肉注射。本品与氨苄西林以 1:2 剂量应用，一般感染，成人剂量为舒巴坦 $1 \sim 2\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ，氨苄西林 $2 \sim 4\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ，分 2 ~ 3 次；轻度感染，舒巴坦 $0.5\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ，氨苄西林 $1\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ，分 2 次；重度感染，舒巴坦 $3 \sim 4\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ，氨苄西林 $6 \sim 8\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ，分 3 ~ 4 次。

4.6.2 超说明书用药用法

超剂量： $6.0\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ，甚至 $8.0\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ，分 3 ~ 4 次给药。对于耐药鲍曼不动杆菌感染如多重耐药鲍曼不动杆菌（MDRAB）、泛耐药及全耐药鲍曼不动杆菌（XDRAB 和 PDRAB），舒巴坦常与多西环素、替加环素或碳青霉烯类及多粘菌素等 2 种或 3 种联合治疗。Jaruratanasirikul 等在舒巴坦的蒙特卡罗模拟优化鲍曼不动杆菌引起的呼吸机相关性肺炎患者研究中，当鲍曼不动杆菌 $\text{MIC}=16\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时，舒巴坦 $8 \sim 9\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ，分 3 ~ 4 次，持续 4h 输注，PK/PD 靶值达标率分别为 98.83% 和 95.59%。Chen 等针对舒巴坦治疗鲍曼不动杆菌复合感染疗效的荟萃分析，共纳入 12 项观察性试验，包括约 1500 名患者，结果显示以舒巴坦为基础的治疗总体疗效与其他治疗方法相当。亚组分析显示，高剂量舒巴坦（ $9\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ）方案在治疗鲍曼不动杆菌复杂感染方面具有明显优势。《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》及 2019 年中华预防医学会医院感染控制分会等多个学会联合发布《中国碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌（CRO）感染预防与控制技术指引》推荐使用舒巴坦及含舒巴坦的 β -内酰胺类抗生素的复合制剂治疗不动杆菌属感染，对于 MDRAB、XDRAB、PDRAB 感染，推荐可增加至 $6.0\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ，甚至 $8.0\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ，分 3 ~ 4 次给药（有效性等级 Class II a，推荐等级 Class II a，证据等级 Category B）。

5. 其他药物

5.1 血液保存液（I）

药品英文名：Anticoagulant Citrate Dextrose Solution（I）。主要成分：本品系枸橼酸钠、枸

橼酸和葡萄糖的灭菌水溶液。其组分为每 1000mL 含枸橼酸钠（ $\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ）22.0g、枸橼酸（ $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ）8.0g 和葡萄糖（ $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ）24.5g，均应为标示量的 95.0% ~ 105.0%。

5.1.1 说明书摘要

适应证：血液抗凝保存液。

用法：本品 7mL 供采集全血 50mL。保存期 21d。

5.1.2 超说明书用药

5.1.2.1 超适应证

连续血液净化治疗的局部抗凝：对于无肝衰竭的高出血风险患者，如存在活动性出血、血小板 $< 60 \times 10^9/\text{L}$ 、 $\text{INR} > 2$ 、 $\text{APTT} > 60\text{s}$ 或 24h 内曾发生出血者，在进行连续血液净化治疗时建议使用枸橼酸抗凝（有效性等级 Class I，推荐等级 Class II a，证据等级 Category B）。

5.1.2.2 超用法

血液净化管路动脉端持续输注：4% 枸橼酸钠抗凝剂按照血流速度的 1.2 ~ 1.5 倍在体外管路动脉端（即血泵前）注入，在血液净化管路静脉端或中心静脉持续输注钙剂拮抗其抗凝活性（10% 葡萄糖酸钙的速度为枸橼酸速度的 0.061，10% 氯化钙的速度为枸橼酸速度的 0.02）。文献报道，枸橼酸钠局部抗凝可降低危及生命大出血的发生率。因此，有出血风险患者采用枸橼酸钠局部抗凝较为安全，应注意并发症的识别和处理，如电解质酸碱紊乱、枸橼酸蓄积等（有效性等级 Class I，推荐等级 Class II a，证据等级 Category B）。

5.2 胸腺法新

胸腺法新是化学合成的胸腺肽 α_1 ，含 28 个氨基酸多肽，主要作用于 T 细胞，对 T 细胞的分化和成熟都具有明显的加速作用，能增强 Th 细胞的相关功能，激活 CD_4 细胞增强混合的淋巴细胞反应。

5.2.1 说明书摘要

适应证：（1）慢性乙型肝炎。（2）作为免疫损害病者的疫苗增强剂：免疫系统功能受到抑制者，包括接受慢性血液透析和老年病患者，本品增强患者对病毒性疫苗，例如流感疫苗或乙肝疫苗的免疫应答。

用法：皮下注射。（1）慢性乙型肝炎：1.6mg

皮下注射，每周2次，两剂相隔3~4d，治疗应连续6个月（52针），期间不可中断。（2）作为免疫损害病者的疫苗增强剂：1.6mg皮下注射，每周2次，每次相隔3~4d。疗程应持续4周（共8针），第一针应在接种疫苗后立即给予。

5.2.2 超说明书

5.2.2.1 超适应症

脓毒症：胸腺法新具有免疫调节作用，可用于降低脓毒症患者的炎症反应及死亡率。来自一项2013年发表在《Critical Care》多中心大样本随机对照临床研究资料，研究共纳入361例脓毒症患者，探讨了胸腺法新与安慰剂组在28d全因死亡率、SOFA评分、人类白细胞抗原-DR（mHLA-DR）等方面的差异。结果显示，使用胸腺法新能够降低脓毒症患者28天的全因死亡率（胸腺肽 α 1组死亡率为26%，安慰剂组死亡率为35%， $P=0.062$ ）。多项荟萃分析结果显示，胸腺法新作为脓毒症患者的免疫增强剂能够调节脓毒症患者的全身炎症反应以及降低死亡率。《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南2014》关于脓毒症的免疫调理中，提及胸腺法新对脓毒症患者进行免疫调理以改善其免疫麻痹的状态有一定意义。2020年的《新型冠状病毒肺炎重型、危重型病例诊疗方案（试行第二版）》提到，对淋巴细胞计数低、细胞免疫功能低下的重型患者，建议考虑使用胸腺法新（有效性等级Class II a，推荐等级Class II a，证据等级Category B）。

5.2.2.2 超用法

超剂量：1.6mg，qd-bid皮下注射。2013年发表在《Critical Care》多中心大样本随机对照临床研究提示胸腺法新1.6mg bid皮下注射连续5d，然后1.6mg qd皮下注射连续2d的治疗方案，能够减少脓毒症患者28d死亡率且未发现严重的药物相关性不良反应。国内大规模临床研究提示脓毒症患者使用胸腺法新1.6mg bid皮下注射连续7d治疗，其28d的病死率、90d的病死率、28d APACHE II评分均显著低于安慰剂组（有效性等级Class II a，推荐等级Class II a，证据等级Category B）。

5.3 乌司他丁

注射用乌司他丁（Ulinastatin for Injection）主要成分为乌司他丁，为新鲜人尿中提取的一种能抑制多种蛋白水解酶活力的糖蛋白，属蛋白酶抑制剂。通过抑制胰蛋白酶等各种胰酶活性用于胰腺炎的治疗；通过稳定溶酶体膜、抑制溶酶体酶的释放和抑制心肌抑制因子的产生用于急性循环衰竭的抢救治疗。

5.3.1 说明书摘要

适应症：（1）急性胰腺炎；（2）慢性复发性胰腺炎的急性恶化期；（3）急性循环衰竭的抢救用药。

用法：（1）急性胰腺炎、慢性复发性胰腺炎，10万U tid，静滴1~2h。（2）急性循环衰竭，10万U tid，静滴1~2h，或每次10万U溶于5~10mL氯化钠注射液中，缓慢静脉推注，可根据年龄、症状适当增减。

5.3.2 超说明书

5.3.2.1 超适应症

急性呼吸窘迫综合征：发表在《World J CritCare Med》的一项荟萃分析，共纳入29项随机对照研究，共1726名ARDS患者。结果显示，其中的26项研究共1552名患者中，乌司他丁组能显著提高氧合指数，标准化均数差（SMD）=18.5，95%CI：1.42~2.29；其中的18项研究共987名患者资料组，乌司他丁组能降低ICU死亡率（RR=0.48，95%CI：0.38~0.59）；其中的6项研究364名患者中，乌司他丁组能缩短ICU住院时间（SMD=-0.97，95%CI：-1.20~-0.75）（有效性等级Class I，推荐等级Class II a，证据等级Category B）。

5.3.2.2 超用法

超剂量：乌司他丁20万U tid，连续3d，然后10万U tid，连续4d。Zhang等发表在《The Journal of Infectious Diseases》上的前瞻性随机对照研究显示乌司他丁（20万U tid，连续3d，然后乌司他丁10万U tid，连续4d）联合胸腺法新可调节促炎性介质与抗炎细胞因子，降低耐碳青霉烯菌感染的脓毒症患者休克发生率，改善生存率（有效性等级Class II b，推荐等级Class II b，证据等级Category B）。

（参考文献及表格均已省略，文章来源：今日药学，2020，30（8）：505-514。）

科普讲堂

宝宝发烧，退热误区别乱踩

宝宝一发热，全家都着急！

主要因为婴幼儿中枢系统尚未发育完全，体温调节功能较差，往往比成人更容易发热。



家长也会有很多疑虑：

宝宝一发烧我们就要去医院吗？捂汗能退热？该给宝宝吃哪种退烧药呀？

发热就马上去医院吗？

一般肛温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 或腋温 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ 就可以定义为发热。

3个月以下的宝宝、或是宝宝本身就有基础性疾病，发热原因不明确、已经出现热性惊厥、脱水及电解质紊乱的症状，就需要极度重视，及时带宝宝去医院。

发热会不会烧坏脑子？

除非是高于等于 40°C 的超高热。

一般的发烧并不会直接烧坏宝宝大脑。或是孩子已经患了脑炎、脑膜炎等疾病，此时发烧只是一种疾病的表现，之后如果留下炎症所致的脑损伤后遗症，与发烧无直接因果关系。

捂汗能不能退烧？

民间的退热方法，一发热马上给孩子盖上厚厚的被子捂汗，认为出了汗烧就退了。其实捂汗会导

致热量积于体内，不利于散热，大量出汗后也容易引发脱水现象发生。

两种退烧药交替使用？

有时候吃了药，宝宝还是不能退热，家长们担心焦虑，要混着退烧药给宝宝吃。这样做十分危险，很容易给孩子造成脱水现象，不推荐对乙酰氨基酚和布洛芬联合或交替服用。

适合儿童退烧的药物

WHO、美国儿科协会、中国的发热指南中均推荐儿童高热首选的退烧药是对乙酰氨基酚和布洛芬。

对乙酰氨基酚混悬滴剂适用3月龄以上的宝宝。过量和长时间使用会导致肝毒性，所以要当心，不要追求快速退热而忽略了过量的严重性。另外注意，蚕豆病的宝宝是禁用。



布洛芬

混悬液，适用于1岁以上宝宝，布洛芬混悬滴剂适用于6个月以上的宝宝。常见的副作用是消化道反应，阿司匹林过敏、心功能不全、心力衰竭的患儿禁用布洛芬。

宝妈们别忘了以上两种退烧药每间隔6-8小时重复用药1次，24小时最多不超过4次。

(西区药房 朱颖涛 供稿)

药物警戒

欧盟修订含氟氯西林药品说明书

2021年1月，欧盟考虑了药物警戒风险评估委员会（PRAC）氟氯西林定期安全性更新报告（PSUR）的评估报告，得出的科学结论为：鉴于文献和自发报告中关于低钾血症风险的可用数据以及合理的作用机制，主审成员国认为氟氯西林与低钾血症之间存在可能的因果关系，其结论为相应修订含氟氯西林药品的产品信息。鉴于文献和自发报告中食道疼痛和相关事件方面的可用数据，包括一些病例中的强时间关联性和10例病例的去激发阳性，且考虑到合理的作用机制，主审成员国认为氟氯西林口服制剂与食道疼痛及相关事件之间存在合理的因果关系，主审成员国的结论为：含氟氯西林口服制剂的产品信息应做相应修改。人用药品互认和非集中审评程序协调组（CMDh）同意了PRAC的科学结论。根据对氟氯西林的科学结论，CMDh认为，根据拟定变更的产品信息，含氟氯西林药品的获益-风险平衡保持不变。

针对含氟氯西林的所有剂型药品产品特性概要（SPC），修订内容如下：

在第4.4节下增加以下警告信息：使用氟氯西林可能引起低钾血症（可能危及生命），尤其是在高剂量时。氟氯西林引起的低钾血症对补钾有抗

性。在高剂量氟氯西林治疗期间，建议定期监测钾水平。氟氯西林与诱导低血症的利尿剂合用或存在其他低钾血症危险因素（如营养不良、肾小管功能障碍）时也应注意该风险。

在第4.8节下器官系统分类（SOC）代谢和营养疾病项下增加低钾血症的不良反应，其发生频率为未知（无法从可用数据中估算）。

针对含氟氯西林口服制剂的产品特性概要（SPC），修订内容如下：

在第4.2节下的用法中，针对胶囊和片剂增加以下内容：本品应至少在饭前1小时或饭后2小时服用。应用一整杯水（250毫升）送服，以降低食道疼痛的风险（见第4.8节）。患者不应在服用本品后立即躺下。针对口服干混悬剂增加以下内容：口服干混悬剂应至少在饭前1小时或饭后2小时服用。之后应喝满一杯水（250毫升），以减少食道疼痛的风险（见第4.8节）。患者不应在服用本品后立即躺下。

在第4节下可能的副作用中针对所有口服剂型增加以下内容：食道（连接口与胃的食管）疼痛和其他相关症状，例如吞咽困难、烧心、喉刺激或胸痛。发生频率未知（无法从可用数据中估算）。

（文章来源：国家药品监督管理局）

英国警示氨基糖苷类药物线粒体突变患者耳聋风险增加

2021年1月7日，英国医疗与健康产品管理局（MHRA）发布消息，有证据表明，线粒体突变患者中氨基糖苷相关耳毒性的风险增加，包括患者的氨基糖苷血清水平在推荐范围内的情况。这些线

粒体突变罕见，外显率不确定。基因检测不应推迟急需的氨基糖苷类药物治疗，但可以考虑，尤其是在开始反复或长期治疗前。

给医务人员的建议

氨基糖苷类药物的使用可导致罕见的耳毒性病例。一些证据表明线粒体突变(尤其是 m.1555A>G 突变)与这种耳毒性的风险增加有关。

有些病例报告了线粒体突变患者的耳毒性, 这些患者的氨基糖苷血清水平在推荐范围内。

这些线粒体突变罕见, 所观察到的耳毒性效应增加的外显率未知。考虑在患者中进行基因检测的必要性, 尤其是那些在需要反复或长期使用氨基糖苷治疗的患者中, 但不得为进行检测而推迟紧急治疗。

在易感突变患者中做出处方决策时, 请考虑氨基糖苷类药物治疗的必要性与其他可用选择。

为尽量减少包括耳毒性在内的不良事件风险, 建议对所有患者持续监测(治疗前、治疗中和治疗后)肾功能(血清肌酐、肌酐清除率)和听觉功能以及肝脏和实验室指标。

建议已知线粒体突变或有耳毒性家族史的患者在使用氨基糖苷类药物前应告知医师或药师。

氨基糖苷类药物耳毒性风险提示

氨基糖苷是广谱杀菌抗生素。包括庆大霉素、阿米卡星、妥布霉素和新霉素。氨基糖苷类药物的治疗窗较窄, 可产生毒性, 包括肾毒性和耳毒性, 其可导致永久性听力损失。这种效应与治疗的剂量和持续时间有关, 并因肾脏或肝脏损害或两者兼有而加剧, 在老年人和新生儿中更可能发生。

为降低全身用氨基糖苷类药物的耳毒性风险, 建议定期进行血清浓度监测, 以维持氨基糖苷水平低于耳蜗-前庭系统的毒性阈值。每种药物的产品信息均提供了毒性阈值方面的剂量考虑和建议。对于有其他危险因素的患者, 听觉、前庭和肾功能的评估尤为必要。

线粒体突变与氨基糖苷耳毒性评估

2020年, 出于线粒体突变对氨基糖苷类药物耳毒性风险影响方面的担忧, MHRA 进行了一项安全性评估。MHRA 检索到多项已发表的流行病学研究表明, 在 m.1555A>G 突变的患者中给予氨基

糖苷类药物发生耳聋的风险增加。也有 m.1555A>G 患者在推荐血清水平内使用氨基糖苷发生耳聋的病例报道。一些病例与母亲有耳聋病史和/或线粒体突变有关。

尽管未发现新霉素、庆大霉素、阿米卡星或妥布霉素外用制剂的病例, 但基于共同的作用机制, 在毒性部位(耳部)使用新霉素和其他氨基糖苷类药物有可能产生类似效应。m.1555A>G 突变是最常见的线粒体 DNA (mtDNA) 突变, 在一般人群中估计患病率为 0.2%¹。该突变与感音神经性耳聋有关, 并发生于母系遗传性耳聋的家庭中。

对于母亲有耳聋病史和/或线粒体突变且需要氨基糖苷治疗的患者, 临床医师应遵循当地的线粒体突变筛查指南。基因筛查可能特别适用于需要反复或长期使用氨基糖苷类药物且耳毒性风险增加的患者。

证据和案例报告

MHRA 的评估集中于 4 项关键的流行病学研究^{2, 3, 4}, 这些研究报告了线粒体突变与使用氨基糖苷类药物引起耳聋风险增加之间的关联。此外, 从医学文献中发现了 10 例表明该毒性的病例报告。合理的生物学机制进一步支持了这一证据, 其中突变的线粒体核糖体更类似于细菌核糖体, 可能为氨基糖苷提供结合位点; 这一效应已在生化试验中得到证实⁵。

尽管由于线粒体突变的罕见性, 许多流行病学研究的统计功效比较低, 但认为证据足以更新存在全身吸收或在毒性部位(耳部)使用的氨基糖苷类药品的产品信息。产品信息将进行更新, 以包括已知线粒体突变的患者潜在的耳毒性风险增加的警告。若患者知晓(或认为自己有)线粒体疾病, 则患者信息手册(patient information leaflet)会要求患者在使用该药物之前与其医师或药师沟通。

这些线粒体突变罕见, 所观察到的耳毒性效应增加的外显率未知。对于已知有易感突变的患者, 在处方时必须考虑氨基糖苷类药物治疗的必要性和可用的替代治疗方案, 这一点非常重要。

(文章来源: 国家药品监督管理局)

国家药监局关于修订康复新液说明书的公告 (2021年第18号)

根据药品不良反应评估结果,为进一步保障公众用药安全,国家药品监督管理局决定对康复新液说明书的【不良反应】、【禁忌】和【注意事项】项进行统一修订。现将有关事项公告如下:

一、本品的上市许可持有人应依据《药品注册管理办法》等有关规定,按照相应说明书修订要求(见附件)修订说明书,于2021年4月25日前报省级药品监督管理部门备案。

修订内容涉及药品标签的,应当一并进行修订;说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在备案之日起生产的药品,不得继续使用原药品说明书。药品上市许可持有人应当在备案后9个月内对已出厂的药品说明书及标签予以更换。

二、药品上市许可持有人应当对新增不良反应发生机制开展深入研究,采取有效措施做好药品使用和安全性问题的宣传培训,指导医师和患者合理用药。

三、临床医师应当仔细阅读本品说明书的修订内容,在选择用药时,应当根据新修订说明书进行充分的获益/风险分析。

四、患者用药前应当仔细阅读药品说明书,应当严格遵医嘱用药。

五、省级药品监督管理部门应当督促行政区域内本品的药品上市许可持有人按要求做好相应说明书修订和标签、说明书更换工作,对违法违规行为依法严厉查处。

特此公告。

康复新液说明书修订要求

一、【不良反应】项应当增加:

监测数据显示,本品可见以下不良反应:

消化系统:恶心、呕吐、腹胀、腹痛、腹泻等。

用药部位:红肿、疼痛等。

皮肤:皮疹、瘙痒等。

其他:头晕、头痛、胸闷、心悸、潮红、呼吸困难、过敏反应等,有局部麻木、过敏性休克等个

案报告。

二、【禁忌】项应当增加:

1. 对本品及所含成分过敏者禁用。
2. 哮喘患者禁用。
3. 孕妇禁用。

三、【注意事项】项应当增加:

过敏体质者慎用。

(文章来源:国家药品监督管理局)

国家药监局关于修订甲巯咪唑制剂说明书的公告 (2021年第24号)

为进一步保障公众用药安全,国家药品监督管理局决定对甲巯咪唑制剂说明书进行修订。现将有

关事项公告如下：

一、本品的上市许可持有人应依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照甲巯咪唑制剂说明书修订要求（见附件），提出修订说明书的补充申请，于2021年5月3日前报国家药品监督管理局药品审评中心或省级药品监管部门备案。

修订内容涉及药品标签的，应当一并进行修订；说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在备案之日起生产的药品，不得继续使用原药品说明书。药品上市许可持有人应当在备案后9个月内对所有已出厂的药品说明书及标签予以更换。

二、药品上市许可持有人应当对新增不良反应发生机制开展深入研究，采取有效措施做好使用和

安全性问题的宣传培训，涉及用药安全的内容变更要立即以适当方式通知药品经营和使用单位，指导医师、药师合理用药。

三、临床医师、药师应当仔细阅读甲巯咪唑制剂说明书的修订内容，在选择用药时，应当根据新修订说明书进行充分的获益/风险分析。

四、患者用药前应当仔细阅读说明书，应严格遵医嘱用药。

五、省级药品监督管理部门应当督促行政区域内本品的药品上市许可持有人按要求做好相应说明书修订和标签、说明书更换工作，对违法违规行为依法严厉查处。

特此公告。

甲巯咪唑制剂说明书修订要求

一、甲巯咪唑口服制剂

（一）【不良反应】项应包含以下内容

1. 血液和淋巴系统：较多见白细胞减少、粒细胞减少；较少见严重的粒细胞缺乏症（可表现为口腔炎、咽炎、发热等）、血小板减少、全血细胞减少、凝血酶原或凝血因子Ⅶ减少。

2. 肝胆系统：可致肝损害，碱性磷酸酶（ALP）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、门冬氨酸氨基转移酶（AST）、总胆红素（T-BIL）、直接胆红素（D-BIL）、间接胆红素（I-BIL）等实验室指标升高；罕见肝衰竭。有胆汁淤积性黄疸或中毒性肝炎的个案报道。

3. 皮肤及其附件：较多见皮疹、瘙痒；脱发；罕见剥脱性皮炎；十分罕见严重的过敏性皮肤反应，包括泛发性皮炎，药物诱导的红斑狼疮。

4. 胃肠系统：恶心、呕吐、厌食、上腹部不适；有急性唾液腺肿胀、急性胰腺炎的个案报道。

5. 内分泌系统：有胰岛素自身免疫综合征（伴有血糖水平显著下降）的不良反报告。

6. 肌肉骨骼系统：关节痛、肌痛。

7. 神经系统：头晕、头痛、味觉紊乱（味觉障

碍、味觉减退、味觉丧失）；有神经炎、多发性神经病的个案报道。

8. 其他：抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎（可表现为肾炎及累及肾脏的小血管炎、肺浸润或肺泡出血、皮肤溃疡和关节疼痛等）、红斑狼疮样综合征、间质性肺炎、药物热。

（二）【禁忌】项应包含以下内容

1. 对甲巯咪唑、其他硫脲类衍生物或本品任何辅料过敏者禁用。

2. 中到重度血细胞计数紊乱（中性粒细胞减少）者禁用。

3. 非甲状腺功能亢进症导致的胆汁淤积者禁用。

4. 在接受甲巯咪唑或丙硫氧嘧啶治疗后，曾出现粒细胞缺乏或严重骨髓抑制者禁用。

5. 既往使用甲巯咪唑或卡比马唑出现急性胰腺炎者禁用。

（三）【注意事项】项应包含以下内容

1. 孕妇、肝功能异常、粒细胞减少者应慎用。

2. 治疗期间，育龄期女性需使用有效的避孕措施。

3. 据报告，大约0.3%–0.6%的病例发生了粒

细胞缺乏症，在治疗开始后数周或数月以及再次治疗时均可出现。建议患者在治疗初期前3个月，每周做一次血常规检查。维持治疗期间每月做一次血常规检查。提醒患者出现口腔炎、咽炎、发热等症状时，应立即就诊。

4. 建议患者在治疗初期前3个月，每月做一次肝功能检查。肝损害多发生在治疗开始后的12周内，应提醒患者如出现厌食、恶心、上腹部疼痛、尿黄、皮肤或巩膜黄染等症状时，应立即就诊。

5. 在说明书推荐剂量下，罕见骨髓抑制。骨髓抑制常与使用高剂量（大约每日120mg）甲巯咪唑相关。在一些特殊适应症中（重度疾病，如甲状腺危象）需要使用高剂量甲巯咪唑。如发生骨髓抑制，需立即停药。如果有必要，可调整使用其他类型的抗甲状腺药物。

6. 在肝功能受损患者中，甲巯咪唑的血浆清除率下降。因此，给药剂量应尽可能低，并应对患者进行严密监测。

7. 在肾功能受损患者中，由于缺乏甲巯咪唑药代动力学方面的数据，所以在该患者人群中，推荐在严密监测下小心地对剂量进行个体化调整，给药剂量应该尽可能低。

8. 对诊断的干扰：甲巯咪唑可使凝血酶原时间延长，并使血清碱性磷酸酶、门冬氨酸氨基转移酶（AST）和丙氨酸氨基转移酶（ALT）增高。还可能引起血胆红素及乳酸脱氢酶升高。

9. 甲巯咪唑或卡比马唑上市后监测报告中发现了急性胰腺炎的报告。治疗期间如果发生急性胰腺炎，应立即停用甲巯咪唑。给予甲巯咪唑或卡比马唑后有急性胰腺炎病史的患者应避免再次接受甲巯咪唑治疗。再次暴露可能导致急性胰腺炎复发，并且发病时间缩短。

（四）【孕妇及哺乳期妇女用药】项与孕妇相关的内容替换为以下内容

治疗期间，育龄期女性需使用有效的避孕措施。

应对妊娠期女性的甲状腺功能亢进症进行充分治疗，以防止严重的妊娠期并发症和胎儿并发症。

甲巯咪唑能够通过胎盘屏障。

根据流行病学研究和自发报告，怀疑在妊娠期间接受甲巯咪唑治疗（尤其是在妊娠早期使用、高剂量使用时）可能导致先天性畸形。

报告的畸形包括先天性皮肤发育不全、颅面畸形（后鼻孔闭锁、面部畸形）、脐疝、食道闭锁、脐-肠系膜导管异常和室间隔缺损。

只有在严格的个体获益/风险评估后才能在妊娠期间服用甲巯咪唑，并且只给予最低有效剂量且避免与甲状腺激素联合治疗。如果在妊娠期间使用甲巯咪唑，建议进行密切的孕产妇、胎儿和新生儿监测。

（五）【老年用药】项应修订为以下内容

在老年患者中，虽然预期不会出现药物蓄积，但仍推荐在严密监测下小心地对剂量进行个体化调整。

（六）【药物相互作用】项应包含以下内容

碘缺乏可增强甲状腺对甲巯咪唑的反应，而碘过量可降低该反应。但是，应注意的是在甲状腺机能亢进的情况下，其他药物的分解和排泄可被加速，随着甲状腺功能逐渐恢复正常时，这些反应也可恢复正常。需要时，医生应调整其剂量。

（七）【药物过量】项应修订为以下内容

药物过量可导致甲状腺功能减退，出现代谢降低的相应症状，通过反馈效应，可以激活腺垂体，随后可出现甲状腺肿的生长。一旦达到甲状腺功能正常的代谢状态即将剂量下调，则可以避免这种情况的发生，必要时，可添加左甲状腺素。

意外摄入高剂量的甲巯咪唑导致的负性后果是未知的。

（注：甲巯咪唑口服制剂包括甲巯咪唑片和甲巯咪唑肠溶片。说明书其他内容如与上述修订要求不一致的，应当一并进行修订。）

二、甲巯咪唑乳膏

（一）【不良反应】项应包含以下内容

本品临床研究中全身不良反应明显少于口服途径给药（20.3%），主要为肝功能异常和白细胞

减少，发生率均为 1.4%（1/72）；口服给药发生的其它全身性不良反应未见发生。动物研究显示使用本品后仍有一定的甲巯咪唑全身性暴露（见【药代动力学】），临床使用本品时也应关注可能发生口服制剂使用中报告的下列不良反应：

1. 血液和淋巴系统：较多见白细胞减少、粒细胞减少；较少见严重的粒细胞缺乏症（可表现为口腔炎、咽炎、发热等）、血小板减少、全血细胞减少、凝血酶原或凝血因子Ⅶ减少。

2. 肝胆系统：可致肝损害，碱性磷酸酶（ALP）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、门冬氨酸氨基转移酶（AST）、总胆红素（T-BIL）、直接胆红素（D-BIL）、间接胆红素（I-BIL）等实验室指标升高；罕见肝衰竭。有胆汁淤积性黄疸或中毒性肝炎的个案报道。

3. 皮肤及其附件：较多见皮疹、瘙痒；脱发；罕见剥脱性皮炎；十分罕见严重的过敏性皮肤反应，包括泛发性皮炎，药物诱导的红斑狼疮。

4. 胃肠道系统：恶心、呕吐、厌食、上腹部不适；有急性唾液腺肿胀、急性胰腺炎的个案报道。

5. 内分泌系统：有胰岛素自身免疫综合征（伴有血糖水平显著下降）的不良反应报告。

6. 肌肉骨骼系统：关节痛、肌痛。

7. 神经系统：头晕、头痛、味觉紊乱（味觉障碍、味觉减退、味觉丧失）；有神经炎、多发性神经病的个案报道。

8. 其他：抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎（可表现为肾炎及累及肾脏的小血管炎、肺浸润或肺泡出血、皮肤溃疡和关节疼痛等）、红斑狼疮样综合征、间质性肺炎、药物热。

（二）【禁忌】项应包含以下内容

1. 对甲巯咪唑、其他硫脲类衍生物或本品任何辅料过敏者禁用。

2. 中到重度血细胞计数紊乱（中性粒细胞减少）者禁用。

3. 非甲状腺功能亢进症导致的胆汁淤积者禁用。

4. 在接受甲巯咪唑或丙硫氧嘧啶治疗后，曾出

现粒细胞缺乏或严重骨髓抑制者禁用。

5. 既往使用甲巯咪唑或卡比马唑出现急性胰腺炎者禁用。

（三）【注意事项】项应包含以下内容

1. 孕妇、肝功能异常、粒细胞减少者应慎用。

2. 治疗期间，育龄期女性需使用有效的避孕措施。

3. 据报告，使用甲巯咪唑口服制剂时大约 0.3%–0.6% 的病例发生了粒细胞缺乏症，在治疗开始后数周或数月以及再次治疗时均可出现。建议患者在治疗初期前 3 个月，每周做一次血常规检查。维持治疗期间每月做一次血常规检查。提醒患者出现口腔炎、咽炎、发热等症状时，应立即就诊。

4. 建议患者在治疗初期前 3 个月，每月做一次肝功能检查。肝损害多发生在治疗开始后的 12 周内，应提醒患者如出现厌食、恶心、上腹部疼痛、尿黄、皮肤或巩膜黄染等症状时，应立即就诊。

5. 甲巯咪唑口服制剂在说明书推荐剂量下，罕见骨髓抑制。骨髓抑制常与口服高剂量（大约每日 120mg）甲巯咪唑相关。如发生骨髓抑制，需立即停药。如果有必要，可调整使用其他类型的抗甲状腺药物。

6. 在肝功能受损患者中，甲巯咪唑的血浆清除率下降。因此，给药剂量应尽可能低，并应对患者进行严密监测。

7. 在肾功能受损患者中，由于缺乏甲巯咪唑药代动力学方面的数据，所以在该患者人群中，推荐在严密监测下小心地对剂量进行个体化调整，给药剂量应该尽可能低。

8. 对诊断的干扰：甲巯咪唑可使凝血酶原时间延长，并使血清碱性磷酸酶、门冬氨酸氨基转移酶（AST）和丙氨酸氨基转移酶（ALT）增高。还可能引起血胆红素及血乳酸脱氢酶升高。

9. 甲巯咪唑或卡比马唑口服制剂上市后监测报告中发现了急性胰腺炎的报告。治疗期间如果发生急性胰腺炎，应立即停用甲巯咪唑。给予甲巯咪唑或卡比马唑后有急性胰腺炎病史的患者应避免再次接受甲巯咪唑治疗。再次暴露可能导致急性胰腺

炎复发，并且发病时间缩短。

（四）【孕妇及哺乳期妇女用药】项与孕妇相关的内容替换为以下内容

治疗期间，育龄期女性需使用有效的避孕措施。

应对妊娠期女性的甲状腺功能亢进症进行充分治疗，以防止严重的妊娠期并发症和胎儿并发症。

甲巯咪唑能够通过胎盘屏障。

根据流行病学研究和自发报告，怀疑在妊娠期间接受甲巯咪唑治疗（尤其是在妊娠早期使用和高剂量使用时）可能导致先天性畸形。

口服制剂报告的畸形包括先天性皮肤发育不全、颅面畸形（后鼻孔闭锁、面部畸形）、脐疝、食道闭锁、脐-肠系膜导管异常和室间隔缺损。

只有在严格的个体获益/风险评估后才能在妊娠期间使用甲巯咪唑，并且只给予最低有效剂量且避免与甲状腺激素联合治疗。如果在妊娠期间使用甲巯咪唑，建议进行密切的孕产妇、胎儿和新生儿监测。

（五）【老年用药】项应修订为以下内容

在老年患者中，虽然预期不会出现药物蓄积，但仍推荐在严密监测下小心地对剂量进行个体化调整。

（六）【药物相互作用】项应包含以下内容
碘缺乏可增强甲状腺对甲巯咪唑的反应，而碘过量可降低该反应。但是，应注意的是在甲状腺机能亢进的情况下，其他药物的分解和排泄可被加速，随着甲状腺功能逐渐恢复正常时，这些反应也可恢复正常。需要时，医生应调整其剂量。

（七）【药物过量】项应修订为以下内容
药物过量可导致甲状腺功能减退，出现代谢降低的相应症状，通过反馈效应，可以激活腺垂体，随后可出现甲状腺肿的生长。一旦达到甲状腺功能正常的代谢状态即将剂量下调，则可以避免这种情况的发生，必要时，可添加左甲状腺素。

意外摄入高剂量的甲巯咪唑导致的负性后果是未知的。

（注：说明书其他内容如与上述修订要求不一致的，应当一并进行修订。）

（文章来源：国家药品监督管理局）

国家药监局关于修订阿米卡星注射剂说明书的公告 (2021年第46号)

为进一步保障公众用药安全，国家药品监督管理局决定对阿米卡星注射剂说明书进行修订。现将有关事项公告如下：

一、本品的上市许可持有人应依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照阿米卡星注射剂说明书修订要求（见附件），提出修订说明书的补充申请，于2021年6月28日前报国家药品监督管理局药品审评中心或省级药品监管部门备案。

修订内容涉及药品标签的，应当一并进行修订；说明书及标签其他内容应当与原批准内容一

致。在备案之日起生产的药品，不得继续使用原药品说明书。药品上市许可持有人应当在备案后9个月内对所有已出厂的药品说明书及标签予以更换。

二、药品上市许可持有人应当对新增不良反应发生机制开展深入研究，采取有效措施做好使用和安全性问题的宣传培训，涉及用药安全的内容变更要立即以适当方式通知药品经营和使用单位，指导医师、药师合理用药。

三、临床医师、药师应当仔细阅读阿米卡星注射剂说明书的修订内容，在选择用药时，应当根据

新修订说明书进行充分的获益 / 风险分析。

四、患者用药前应当仔细阅读说明书，应严格遵医嘱用药。

五、省级药品监督管理部门应当督促行政区域

内本品的药品上市许可持有人按要求做好相应说明书修订和标签、说明书更换工作，对违法违规行为依法严厉查处。

特此公告。

阿米卡星注射剂药品说明书修订要求

一、增加黑框警告

由于非肠道给予氨基糖苷类药物会引起耳毒性和肾毒性，因此对于接受这类药物治疗的患者需要进行密切临床观察，尚未确定治疗期超过 14 天的安全性。

神经毒性的主要表现是前庭和永久性双侧听觉神经毒性，使用了较高剂量药物和 / 或治疗时间超出推荐时间的先前存在肾损害和肾功能正常的患者均会发生这种神经毒性。对于肾脏损害患者，氨基糖苷类药物产生神经毒性的风险性更大。高频耳聋通常最先出现，并且仅能够通过听觉测试检查出来。可能会出现眩晕，这可能是前庭损伤的证据。神经毒性的其他表现还有麻木、皮肤针刺感、肌肉抽搐和惊厥等。氨基糖苷类药物导致的听觉损害的风险性随着血药浓度的峰值和谷值的增加而增加。有的患者在治疗期间会出现耳蜗损害，但没有出现症状，必须警告其有可能引起第八对脑神经毒性，而且停药后，也有可能发生全部或部分的不可逆性的双侧耳聋。氨基糖苷药物的耳毒性通常是不可逆的。

氨基糖苷类药物还具有潜在肾毒性。对于存在肾功能损害以及使用较高剂量或长期使用这类药物的患者，其产生肾毒性的风险性更大。

据报道，在非肠道注射、局部滴注（例如在矫形外科或腹部冲洗或局部治疗脓胸时）以及口服氨基糖苷类药物后会出现神经肌肉阻滞和呼吸麻痹。无论采用哪种途径给予氨基糖苷类药物，都应考虑这些症状发生的可能性，尤其是接受麻醉或神经肌肉阻滞药（例如筒箭毒碱、琥珀酰胆碱、十羟季胺）或者接受大量柠檬酸盐抗凝血液的患者。如果

发生阻滞，钙盐可以逆转这些表现，但可能需要机械呼吸辅助。需密切监测肾功能和第八对脑神经功能，尤其是在治疗开始时已知或疑似肾损害患者，以及肾功能最初正常但在治疗过程中出现肾功能障碍迹象的患者。

【不良反应】项下修订为以下内容：

按照系统器官类别和不良反应发生列示不良反应。发生频率定义如下：非常常见（ $\geq 1/10$ ）、常见（ $\geq 1/100$ 至 $<1/10$ ）、偶见（ $\geq 1/1000$ 至 $<1/100$ ）、罕见（ $\geq 1/10000$ 至 $<1/1000$ ）、非常罕见（ $<1/10000$ ）和未知（无法根据现有数据进行估算）。

器官累及系统	发生频率	不良反应
感染和侵染	偶见	与耐药细菌或酵母菌共生或二次感染
血液及淋巴系统疾病	罕见	贫血、嗜酸性粒细胞增多
免疫系统疾病	未知	过敏反应、过敏性休克、类过敏反应、超敏反应
代谢及营养类疾病	罕见	低镁血症
各类神经系统疾病	未知	麻痹、嗜睡、眩晕、麻木、针刺感、
	罕见	头痛、震颤、感觉异常、平衡失调
眼器官疾病	未知	视力模糊
耳及迷路类疾病	罕见	耳鸣、听力减退
	未知	耳聋、神经性耳聋
血管与淋巴管类疾病	罕见	低血压
呼吸系统、胸及纵隔疾病	未知	呼吸困难、支气管痉挛
胃肠道系统疾病	偶见	恶心、呕吐
皮肤及皮下组织类疾病	偶见	皮疹
	罕见	瘙痒、荨麻疹
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	罕见	关节痛、肌肉抽搐

器官累及系统	发生频率	不良反应
肾脏及泌尿系统疾病	未知	急性肾衰竭、中毒性肾病、血尿素氮升高、血尿、管型尿
	罕见	少尿、血肌酐升高、氮质血症、蛋白尿、红细胞尿、白细胞尿
全身性疾病及给药部位各种反应	罕见	发热
肝胆系统疾病	未知	肝功能异常

所有氨基糖苷类药物都可能导致耳毒性、肾毒性和神经肌肉阻滞。这些毒性反应在肾损害患者、使用其他耳毒性或肾毒性药物治疗的患者以及长期和/或超量使用该类药物患者（详见注意事项）。

二、停药后肾功能的改变通常是可逆的。

对第八脑神经的毒性作用可导致听觉丧失、平衡失调或者两者均有。阿米卡星主要影响听觉功能。耳蜗损伤包括高频性耳聋，通常发生在通过听力测试检测到的有临床意义的听力丧失之前（详见注意事项）。

据报道，玻璃体内注射阿米卡星会导致黄斑梗塞，有时导致永久性失明。

当遵循推荐的预防措施和剂量时，中毒反应的发生率较低，如耳鸣、眩晕和一些可逆性耳聋、皮疹、药物热、头痛、感觉异常、恶心和呕吐。肾脏刺激症状（白蛋白、管型、红细胞或白细胞）、氮质血症和少尿也有报道，尽管很罕见。

三、【注意事项】项下修订为以下内容：

1. 由于非肠道给予氨基糖苷类药物具有耳毒性和肾毒性，且治疗期超过 14 天的安全性尚未确定，因此对于接受此类药物治疗的患者要进行密切临床观察。

2. 神经毒性

氨基糖苷类药物的神经毒性主要表现为前庭和/或永久性双侧耳毒性，当使用了超大剂量的药物时，有肾脏病史以及肾功能正常的患者均可发生此种神经毒性，但有肾脏病史的患者发生的风险更大。高频耳聋通常首先发生，且只能通过听觉测试检查出来。如果发生眩晕，表明可能发生前庭损伤，神经毒性的其他表现可能还有麻木、皮肤针刺感、肌肉抽搐和惊厥等。氨基糖苷类药物引起的耳毒性

的风险随着血药浓度的峰值和谷值的增加而增加。出现耳蜗或前庭损伤的患者在治疗期间可能没有症状来警示其发生第八神经毒性，停药后可能出现完全或部分不可逆的双侧耳聋或致残性眩晕。氨基糖苷类药物引起的耳毒性通常是不可逆的。

3. 肾毒性

氨基糖苷类药物具有潜在的肾毒性，对肾功能异常以及使用较高剂量或治疗时间延长的患者，其产生肾毒性的风险性更大。

在可行的情况下，应监测阿米卡星的血药浓度以确保其达到足够的治疗浓度并避免其产生潜在的毒性，其血中浓度的峰值应小于 35 $\mu\text{g/ml}$ 。应对尿液比重下降、尿蛋白增加以及是否存在细胞或管型尿进行检查，也应定期检测血中尿素氮、血清肌酐或者肌酐清除率。对于年龄足够大的患者，尤其是高风险人群，应在可行的情况下建立听力量表。一旦有患者产生耳毒性的证据（眩晕、头晕、耳鸣、轰鸣、听力丧失），需立刻停药或调整剂量。

在治疗期间应给予患者足够的水分。在开始治疗前和治疗过程中，应采用常规方法评估肾功能。如果出现肾刺激的迹象（管型、白细胞或红细胞、或白蛋白），应增加水分摄入。如果出现其他肾功能不全的证据（例如肌酐清除率降低、尿比重降低、血尿素氮、肌酐升高或少尿），可能需要减少剂量。如果氮质血症增加或尿量逐渐减少，则应停止治疗。老年患者的肾功能可能下降，在常规筛查检测（例如血尿素氮或血清肌酐）中这可能表现得并不明显。肌酐清除率测定可能更实用。需密切监测肾功能和第八对脑神经功能，尤其是在治疗开始时已知或怀疑存在肾损害的患者以及肾功能开始正常但在治疗过程中出现肾功能异常的患者。

注意：当患者补水充足并且肾功能正常，如果不超过推荐剂量，则阿米卡星发生肾毒性反应的风险较低。

4. 神经肌肉毒性

据报道，在非肠道给予、局部注射（例如在矫形外科或腹部冲洗或局部治疗脓胸时）以及口服氨基糖苷类药物后会出现神经肌肉阻滞和呼吸麻痹。无论采用哪种途径给予氨基糖苷类药物，都应考虑这些症状发生的可能性，尤其是接受麻醉或神经肌

肉阻滞药（如筒箭毒碱、琥珀酰胆碱、十羟季胺、阿曲库铵、罗库溴铵、维库溴铵等）或者使用大量柠檬酸盐抗凝的患者。如果阻滞发生，钙盐可以逆转这些表现，但可能需要机械呼吸辅助。

患有重症肌无力或帕金森氏症等肌肉疾病的患者慎用氨基糖苷类药物，因为这些药物可能对神经肌肉接头产生箭毒样效应，从而加剧肌无力。

5. 过敏反应

本品有发生严重过敏反应的风险，包括过敏性休克。一旦出现呼吸困难、血压下降、意识丧失等症状，应立即停药并采取适当的救治措施。氨基糖苷类药物交叉过敏已被证实，即对一种氨基糖苷类过敏的患者可能对其他氨基糖苷类也过敏。

注：若本品辅料中含有亚硫酸盐，需增加以下内容：

本品辅料中含有亚硫酸盐，可能在某些易感人群中引起过敏反应，包括过敏样症状和危及生命或较轻的哮喘发作。亚硫酸盐过敏在一般人群中的总患病率不详，很可能较低。亚硫酸盐敏感性在哮喘患者中比在非哮喘患者中更常见。

6. 与其它抗生素一样，阿米卡星的使用可能导致不敏感微生物的过度生长。如果发生这种情况，应进行适当的治疗。

7. 包括阿米卡星在内的几乎所有的抗菌药物在应用中都曾有艰难梭菌相关性腹泻（CDAD，Clostridium difficile associated diarrhea）的报道，其严重程度从轻度腹泻到致死性的结肠炎不等。抗菌药物治疗会改变患者结肠部位的正常菌群，导致艰难梭菌过度生长。

艰难梭菌产生的毒素 A 和 B 是导致 CDAD 发生的原因。艰难梭菌中产生高水平毒素的菌株可引起 CDAD 发病率和死亡率升高，由于这些感染属于抗微生物药物难治性感染，所以可能需要对此类患者进行结肠切除术。凡在使用抗生素后出现腹泻的患者，都必须考虑发生 CDAD 的可能性。曾有文献报道，在抗菌药物治疗结束 2 个月后发生 CDAD，因此在进行 CDAD 鉴别时需要认真了解患者的病史。

一旦怀疑或者确认患者发生了 CDAD，可能需要停止患者正在接受的抗生素（对艰难梭菌有直接抑制作用的抗生素除外）。同时应根据临床指征，对患者进行适当的液体和电解质管理、补充蛋白、使用抗生素治疗艰难梭菌感染并进行手术评估。

四、【药物相互作用】项下修订为以下内容：

1. 应避免同时或者连续给予全身的、口服的或局部的其他肾毒性或神经毒性药物，特别是杆菌肽、顺铂、两性霉素 B、头孢噻吩、头孢唑林、多粘菌素或者其它氨基糖苷类药物。其它导致其毒性风险性增加的因素还包括高龄和脱水。

2. 不能同时给予阿米卡星和强效利尿剂（依他尼酸或呋塞米），因为利尿剂本身可以导致耳毒性。此外，当静脉给药时，利尿剂通过改变血液和组织中氨基糖苷类药物的浓度来增加其毒性作用。

3. 据报道，氨基糖苷类抗生素和头孢菌素肠外联合给药后，可能导致血清肌酐测定值假性升高。

4. 当由不同给药途径给予氨基糖苷类药物或青霉素类药物会导致半衰期降低和血药浓度降低。只有在严重肾功能损害的患者中，氨基糖苷类药物的失活才具有临床意义。采集供分析的体液样本可能会继续失活，导致氨基糖苷类药物测定不准确。这类样本应妥善处理（及时测定、冷冻或用 β -内酰胺酶处理）。

氨基糖苷类药物与 β -内酰胺类抗生素（青霉素类或头孢菌素类）体外混合可能导致相互失活。与上述抗生素联合应用时必须分瓶滴注。

5. 氨基糖苷类药物与双膦酸盐合用时，发生低钙血症的风险增加。

6. 当氨基糖苷类药物与铂类化合物一起使用时，肾毒性和耳毒性的风险增加。

7. 在麻醉药物或肌松药物（包括乙醚、氟烷、d-筒箭毒碱、琥珀酰胆碱和十甲铵）影响下，不建议腹腔内使用阿米卡星，因为可能会发生神经肌肉阻滞和随后的呼吸抑制。

8. 吡啶美辛可能升高新生儿阿米卡星的血药浓度。

（文章来源：国家药品监督管理局）