药品说明书中肝功能不全患者用药警示信息标注情况调查分析

唐婧，宋微微，艾超*(清华大学附属北京清华长庚医院药学部，清华大学临床医学院，北京 102218)

摘要：目的 调查 415 种药品的药品说明书中肝功能不全患者用药警示信息，为规范药品说明书中肝功能不全患者用药警示信息标注提供参考。**方法** 搜集 Hepatox、Livertox 中具有肝毒性警示信息的药品品种在 Mcdex 合理用药信息支持系统中收录的药品说明书肝功能不全患者用药警示信息标注信息，对肝功能不全患者用药警示信息的标注情况进行统计分析。**结果** 26.26%的药品品种，18.04%的说明书并无肝功能不全患者用药提示信息；53.92%的药品品种存在通用名相同的药品不同厂家说明书提示信息不同的情况；13 个品种的药品进口厂家与国产厂家的肝功能不全患者用药提示信息不相同；仅 17.65%的药品说明书中包含肝功能不全患者剂量调整信息，但 5 个品种不同厂家的药品说明书剂量调整信息并不完全一致。**结论** 药品生产企业应主动承担起药品说明书修订完善的责任，临床医师及药师在临床使用中，需加强对肝功能不全患者的用药监护，并重视药品信息收集，促进说明书在临床应用中的不断完善。

关键词：药品说明书；肝功能不全；警示信息

中图分类号：R969.4 **文献标志码：**B **文章编号：**1007-7693(2020)07-0873-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.07.019

引用本文：唐婧，宋微微，艾超. 药品说明书中肝功能不全患者用药警示信息标注情况调查分析[J]. 中国现代应用药学，2020, 37(7): 873-876.

Investigation and Analysis of Medication Warning Information Annotation for Patients with Liver Insufficiency in Package Inserts

TANG Jing, SONG Weiwei, AI Chao*(*Department of Pharmacy, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide reference for the regulation of medication warning information for patients with liver insufficiency by investigating the warning information for patients with liver dysfunction in package inserts of 415 varieties. **METHODS** The medication information for patients with liver insufficiency in Mcdex was sorted out. All the drugs are recorded in Hepatox and Livertox with hepatotoxicity. Statistical analysis was applied on the labeling of medication warning information in patients with liver dysfunction. **RESULTS** 26.26% of the drugs, 18.03% of their package inserts had no medication warning information on patients with liver insufficiency. 53.92% of the drugs had different warning information from different manufacturers. Thirteen of them had differences in warning information between domestic manufacturers and imported manufacturers. Only 17.65% of the drugs had dose adjustment information for patients with liver insufficiency, while 5 of them had different information on the dose adjustment from different manufacturers. **CONCLUSION** Pharmaceutical manufacturers shall undertake the responsibility of revising and improving the drug instructions on their own initiative. In clinical, clinicians and pharmacists shall strengthen pharmaceutical monitoring for patients with liver dysfunction and attach importance of drug information collection to promote the improvement of the drug instructions.

KEYWORDS: package insert; liver insufficiency; warning information

肝脏是人体内重要的解毒及物质转化的器官，很多药物在体内的代谢都离不开肝脏，因此肝脏器质性病变会造成患者机体内环境和各系统脏器功能失调，从而导致药效学及药动学改变[1-2]。在临床疾病的治疗中，患者有时不仅患有某种药物所治疗的疾病，还常常伴有肝脏疾病、肝功能不全。此类患者在治疗过程中应一并重视并考虑：患者使用某类药物是否会增加肝脏损害程度、是否会发生药物相互作用而增加药物毒性、是否对药物的体内过程产生影响等[3]。因此药物的肝毒性早已引起广泛关注。美国国立卫生研究院 2012 年 10 月推出基于循证信息的肝损伤相关药物免费数据库 Livertox；2014 年 6 月中国首个专注于药物性肝损伤的专业网络平台 Hepatox 投入使用。

作者简介：唐婧，女，硕士，主管药师 Tel: (010)56118553 E-mail: tj_0208@163.com *__通信作者：__艾超，男，硕士，副主任药师 Tel: (010)56118630 E-mail: arronaye@163.com

药品说明书是标注药品重要信息的法律文件，是指导医药人员和患者合理用药的法定依据，具有法律效力。药品说明书作为医师处方、药师审核与患者用药的重要依据，其内容是否包含肝功能不全患者用药中可能出现的安全风险，及标识内容是否完善与规范，对此类人群安全用药发挥重要作用。本研究对 Livertox、Hepatox 数据库中有肝毒性警示信息的药品品种不同厂家的说明书中肝功能不全(肝功能损伤、肝病)患者用药信息标识进行调研分析，为临床合理指导肝功能不全患者用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

汇总 Livertox、Hepatox 中有肝毒性警示信息的药品品种，利用 Mcdex 搜集全部品种不同生产厂家的说明书信息。

1.2 方法

搜集并详阅全部药品说明书，将药品说明书中的肝功能不全(肝功能损伤、肝病)患者用药信息(慎用/禁用、剂量调整/剂量上限)等信息录入 Excel 2013 进行数据处理。

2 结果

2.1 药品品种、说明书统计及提示信息情况

经汇总，Livertox、Hepatox 中有肝毒性警示信息(分级为 A~D 级)，并可通过 Mcdex 搜集获取说明书的药品品种共计 415 种，可获取说明书共计 8 149 份；其中 109 种药品(26.26%)，共计 1 470 份说明书(18.04%)并无肝功能不全患者用药提示信息。

2.2 通用名相同的药品不同厂家说明书提示信息不同的情况

用药提示信息根据患者肝功能不全的程度又分为慎用、禁用、注意剂量调整等，但具有肝功能不全患者用药提示信息的 306 个药品品种中，有 165 个品种(53.92%)的药品在不同厂家的 548 份说明书中提示信息不同，举例说明见表 1。

2.3 国产与进口药品说明书提示信息不同的情况

共计 13 个品种的药品进口厂家与国产厂家的肝功能不全患者用药提示信息不相同，其中 10 种药品对于患者禁用或慎用情况分级标示不同，3 种药品对禁用患者的肝功能不全程度或既往病情描述不同，见表 2。

表 1 通用名相同的药品不同厂家说明书提示信息不同的情况举例

Tab. 1 Examples of different information in the instructions of different manufacturers with the same generic name indicate

通用名	剂型	厂家 1	厂家 2	厂家 3
双氯芬酸	片剂	肝功能不全者慎用	严重肝脏疾病者慎用	无
阿奇霉素	片剂	肝功能不全者慎用，严重肝病患者禁用	严重肝病患者不应使用本品	肝功能损害的患者应慎用
卡马西平	片剂	肝病患者慎用	肝功能不全者禁用	严重肝功能不全者禁用，肝病患者慎用

表 2 药品国产厂家与进口厂家说明书提示信息不同情况

Tab. 2 Differences between instructions of domestic manufacturers and imported manufacturers

通用名	剂型	国产厂家	进口厂家
普罗帕酮	针剂	肝功能不全者慎用	肝病患者中必须进行剂量调整
替加环素	针剂	严重肝功能不全者禁用	重度肝功能不全者慎用
华法林	片剂	肝功能不全者禁用	严重肝功能损害及肝硬化者禁用
替勃龙	片剂	严重肝病者禁用	急性肝病者禁用
万古霉素	针剂	无	肝功能损伤者慎用
丙硫氧嘧啶	片剂	严重肝功能不全者禁用，肝功能异常者慎用	曾使用丙硫氧嘧啶治疗产生肝功能损害者禁用
舒芬太尼	针剂	肝功能不全者禁用	肝功能不全者调整剂量
硫唑嘌呤	片剂	肝功能差者忌用	伴有肝功能不全的患者，应采用推荐剂量范围的下限
洛哌丁胺	片剂	重度肝损害者慎用	尚无本品在肝功能障碍患者体内的药动学资料，但由于本品有较高的首过代谢特性，肝功能障碍可能导致药物相对过量，应注意中枢神经系统不良反应症状
美金刚	片剂	目前尚无美金刚应用于肝功能损害患者的资料	轻度至中度肝功能不全患者(肝功能分级为 Child-Pugh A 和 Child-Pugh B)无需调整剂量。目前尚无美金刚应用于严重肝功能不全患者的资料。不推荐本品用于重度肝功能不全患者
美沙酮	口服制剂	无	严重肝功能不全者慎用，并调整剂量
孟鲁司特	片剂	轻中度肝功能不全者慎用，无重度肝功能不全者研究	轻中度肝功能不全者无需调整剂量，无重度肝功能不全者研究
七氟烷	吸入溶液	无	肝功能不全者慎用；禁用于罹患无法解释的中/重度肝功能不全且伴有与卤代麻醉药有关的如肝功能紊乱史、黄疸、发热和(或)嗜酸性粒细胞增多的患者

2.4 剂量调整信息不全的情况

共计仅 54 种(17.65%)药品的 259 份药品说明书有详细的剂量调整信息，而 5 种药品不同厂家的药品说明书剂量调整信息并不完全一致，见表 3。

表 3 相同品种不同厂家的药品说明书剂量调整信息不同情况

Tab. 3 Different dosage adjustment information of drug instructions of different manufacturers of the same variety

通用名	剂型	厂家	剂量调整
环磷酰胺	粉针剂	进口	严重肝功能损害的患者，需减少给药剂量。血浆胆红素 3.1~5 mg·(100 mL)$^{-1}$ 时，应减少 25%剂量；肾小球滤过率<10 mL·min^{-1}，应减少 50%剂量
		国产	无
柔红霉素	粉针剂	进口	柔红霉素不可用于严重肝脏功能损伤患者。对于轻度和中度肝损伤患者，建议按照如下血清胆红素数值降低剂量：胆红素 1.2~3 mg·dL^{-1}，建议起始剂量的一半；胆红素>3 mg·dL^{-1}，建议起始剂量的 1/4
		国产	无
培美曲塞	粉针剂	进口	除黏膜炎之外的任何 3 度或 4 度非血液学毒性，调整为原剂量的 75%
		国产	没有对肝损害的患者进行特别的研究
兰索拉唑	胶囊剂	进口	肝功能障碍者每日 1 次，口服兰索拉唑 15 mg
		国产	无
拉莫三嗪	片剂	进口	中度和重度肝功能受损患者通常应分别减少约 50%和 75%
		国产	无

3 讨论

3.1 说明书提示信息不全的现象

在调查中，109 种具有肝毒性警示信息的药品并无肝功能不全患者用药警示信息，其中不乏白消安、氟伐他汀、齐多夫定等在 Livertox 数据库中分级为 A 级(众所周知、已有文献报道明确具有肝毒性的药物)或 B 级(已有文献报道很可能具有肝毒性的药物)的药物。此类药品已确证或已有文献报道很可能具有肝毒性，其在说明书中亦应给予明确提示，以供临床医师、药师参考，为患者用药做出合理的个性化选择。此外，>1/4 的有肝毒性警示信息通用名的药品说明书中没有肝功能不全患者用药的提示信息的缺失或者不一致，可能会造成更大的安全风险。

笔者分析说明书对肝功能不全患者用药警示信息不全的主要原因有：①药品上市前对肝功能患者用药的临床研究不足；②肝功能不全患者自身病理及用药复杂性，导致开展系统研究存在一定的难度；③出于对药品市场份额考虑，部分企业对说明书中药品安全警示信息的标注持有顾虑；④企业对药品说明书更新缺乏主动性，多是被动根据国家药品监督管理局发布的文件进行修订。医师、药师在为肝功能不全患者进行个性化用药决策时，说明书提示不全的情况将给医师和药师造成工作上不必要的负担。患者在使用药品的过程中，也会比较茫然。面对处方药，患者会对医师的处方产生疑问，影响治疗，而类似氯雷他定片这类非处方药，肝功能不全患者用药提示信息的缺失或者不一致，可能会造成更大的安全风险。

3.2 不同生产厂家提示信息不同的现象

随着技术进步，厂家的药品上市时间不同，生产同一药品的技术、辅料可能不同；随着临床新研究逐步开展，所撰写的药品说明书内容有所差异，因此也会导致同一种药品的说明书内容不完全一致。而 13 个品种药品的国产厂家与进口厂家说明书提示信息不同，并且进口厂家说明书剂量调整信息也多较国产厂家更为详细，这也在一定程度上说明，国内企业对其产品的研究及说明书的重视相对不足。而在临床实际使用过程中，如果肝功能不全患者在治疗过程中在不同医院看诊，使用不同厂家的药品，提示信息的不同将给患者和医师造成困扰，并可能成为医疗纠纷隐患。即使同一家医院的医师对一品双规药品的不同厂家说明书中用药安全提示信息也要额外关注，一旦药品厂家有所变化，医师的认知也要随之变化；药师在进行处方审核时，也将面对同样的困境，使得患者用药安全的一道重要屏障无法充分发挥作用。

3.3 剂量调整信息不全或不一致的现象

肝功能不全患者的病理特点可能使药物的药效学参数及药动学参数均发生变化[3]。而药品的临床试验均是以健康成人为受试者，以此获得的药动学参数具有一定局限性。对于肝功能不全患者用药剂量调整，部分药品说明书中用“用量酌减”“减量”“需调整剂量”等模糊字样表述，实际操作性不强。因此，对于肝功能不全患者剂量调整信息不全、表述不明确的情况应该予以关注。

肝功能不全患者的剂量调整信息不一致，可能出现肝功能不全患者因为使用不同厂家的药品，而实际使用剂量与其肝功能损伤程度不完全相符的情况，可能威胁到患者的用药安全。

药品说明书中肝功能不全患者用药提示信息的缺失及不统一，会给临床用药安全、医疗纠纷带来隐患。首先，医师开立处方时，面对肝功能不全患者用药信息缺失的情况，医师需根据经验，从专业的角度权衡利弊，进行药品选择或剂量调整，这经验可能由于并没有循证医学证据支持，当发生医疗纠纷时，无法获得法律层面的支持。

3.4 建议

对于药品说明书中肝功能不全信息不完善或不规范的情况，部分原因可能是随着药物的临床使用，新的临床研究成果以及案例报道逐步发表，药品说明书信息也需随之更新。目前对于此种情况，各国的通常做法均为对说明书进行及时修订。美国 FDA 要求，药品上市后，申请人仍负有调查并报告任何与药物相关的不良事件的责任，并且必须定期提交任何可能影响 FDA 对药品标识安全性、有效性判断的信息，以便实施修订说明书、标签等风险干预措施[4]。并在确认需进行说明书修订的前提下，明确生产企业的说明书修订时限，以确保说明书的及时修订。我国药品监督管理局对此也在《药品说明书和标签管理规定》中要求“药品生产企业应当主动跟踪药品上市后的安全性、有效性情况，需要对药品说明书进行修改的，应当及时提出申请。根据药品不良反应监测、药品再评价结果等信息，国家药品监督管理局也可以要求药品生产企业修改药品说明书”[5]。由此可见，由生产企业、国家药品监督管理局发起对药品说明书肝功能不全患者警示信息不完善、不规范的现况进行及时修订，以保障患者用药安全是具有法律依据的。

依照 FDA 2010 年 3 月发布的关于人用处方药和生物制品说明书的用法用量部分指导原则[6]，药品说明书用法用量、特殊人群用药、黑框警示信息中都提及对肝功能不全患者的警示信息。用法用量中必须包括儿科年龄群、老年年龄群、种族群、遗传特征所决定的患者群以及肾脏或肝脏疾病的患者群必要的剂量调整。特殊人群用药中也明确提出对有临床显著性差异的特殊人群用药必须给出准确信息，而如果没有进行充分研究，也需要进行相应标识。黑框警示中要求包括全部用药风险的精准汇总信息，其示例即为急性肝功能衰竭。依照欧洲药品局(European Medicine Agency，EMA)在 2019 年 6 月公布的药品说明书模板[7]，在“用法用量”“特殊警告和注意事项”及“药动学特点”部分均提及对于肝功能不全患者的警示信息，而且在其 2009 年公布的肝功能不全患者细化至轻中重度肝功能不全或酒精性肝硬化等疾病描述。我国相关法规对此虽尚无明确要求，但在目前强调临床合理用药的发展趋势下，FDA 和 EMA 的做法值得借鉴，对药品说明书的格式及内容进行细化、规范。

医师、药师及患者在使用药品的过程中，面对说明书提示信息不全、不同厂家提示信息不同、缺乏剂量调整信息及剂量调整信息不全的情况均会处于相对比较尴尬的局面，给临床用药安全带来风险。

我国《药品注册管理办法》规定，药品生产企业应对其产品具有主体责任，应当主动跟踪药品上市后的安全性、有效性情况，并主动开展药品上市后安全性研究，及时提出说明书修改申请，对说明书内容予以更新与完善。未尽到以上责任则应承担相应的不良后果。因此，药品生产企业应主动承担起药品说明书修订完善的责任。此外在进行仿制药一致性评价中，可要求通过仿制药一致性评价的生产厂家依照参比制剂说明书进行修订，以逐步减少说明书中相关信息缺失或不同的现象。

在这种情况下临床药师应充分发挥对药物作用机制和药动学了解的优势，深入临床，对医师的用药进行干预和指导[8]。临床医师及药师在临床使用药品过程中，对肝功能不全的患者应加倍关注，需加强对特定人群的用药监护，并重视药品信息收集，及时反馈、上报药品不良反应等信息，促进说明书在临床应用中的不断完善。

REFERENCES

[1] HUANG Q H, XUE J W, HUANG W Z, et al. Study on pharmaceutical care in patients with hepatic insufficiency [J]. Mod Hosp(现代医院), 2013, 13(10): 46-48.

[2] 许义红. 临床药师对肝功能不全患者的药学监护[J]. 海峡药学, 2016, 28(12): 261-263.

[3] 阮耀. 肝功能不全患者的临床用药[J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(15): 136-137.

[4] LI M S, REN Y, YANG Y. Study on package inserts management of America [J]. Chin J Pharmacovigil(中国药物警戒), 2014, 11(12): 739-742, 745.

[5] 国家药品监督管理局. 药品说明书和标签管理规定[EB/OL]. [2006-03-15]. http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2077/300623.html.

[6] FDA. Guidance for industry dosage and administration section of labeling for human prescription drug and biological products-content and format [EB/OL]. [2010-03-22]. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation /Guidances /ucm075066.

[7] EMA. QRD product-information annotated template(English) version10.1 [EB/OL]. [2019-06-28]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-product-information-annotated-template-english-version-101_en.pdf.

[8] MA Y Q, LIU Y F, ZHANG L. Analyzing the intervening effect of clinical pharmacist for rational use of hepatoprotective drugs in medical oncology [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(3): 426-430.

收稿日期：2019-04-13

(本文责编：李艳芳)