

基于评价数据库探索易致重度不良反应药品的儿童用药安全性

李宵, 丁琮洋, 赵越, 董占军* (河北省人民医院, 石家庄 050051)

摘要: 目的 基于量化评分探索易致重度不良反应药品在儿童用药的安全性。方法 按《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》中的赋分方法, 提取河北省人民医院药品综合评价数据库中“安全性”项下不良反应评分为1, 2分的药品, 首先提取不良反应分级为4~5级且发生率 $\geq 1\%$ 的所有院内药品, 即不良反应分级评分为1, 2分的药品, 得出全院所有容易导致严重不良反应的药品。其次依据这部分药品在“儿童适用性”项下的评价分数, 探索易致严重不良反应的药品在儿童用药中的安全性, 即分数为0说明该药品儿童禁用, 分数为2说明该药品儿童可用。结果 严重不良反应发生率 $\geq 10\%$ 的药品共18个, 包括肿瘤用药15个, 免疫抑制剂3个。儿童可用药品13个, 禁用药品5个。严重不良反应发生率1%~10%的药品共73个, 包括肿瘤用药57个, 镇痛药11个, 麻醉用药2个, 治疗精神障碍药1个, 血液系统药1个, 眼科用药1个。其中儿童可用药品30个, 禁用43个。结论 通过提取量化评价体系“不良反应”项下评分为1, 2分的药品, 获取全院易致重度不良反应的药品, 分析该部分药品在儿童中使用的可行性, 利用小程序、信息化手段为临床儿童用药提供参考意义。

关键词: 重度不良反应; 儿童; 安全; 探索

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)12-1604-10

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.12.015

引用本文: 李宵, 丁琮洋, 赵越, 等. 基于评价数据库探索易致重度不良反应药品的儿童用药安全性[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(12): 1604-1613.

Exploration on the Safety of Drugs for Children Prone to Severe Adverse Reactions Based on the Evaluation Database

LI Xiao, DING Congyang, ZHAO Yue, DONG Zhanjun* (Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore safety of drugs for children prone to severe adverse reactions based on the evaluation database. **METHODS** According to the scoring method in the “Quick Guide for Drug Evaluation and Selection in Chinese Medical Institutions”, the drugs with 1 or 2 adverse scores under “Safety” in the database of drug comprehensive evaluation of Hebei General Hospital were extracted, first, all the drugs in the hospital with 4–5 grade adverse drug reactions and the incidence rate $\geq 1\%$ were extracted, that was, the drugs with 1 or 2 grade adverse drug reactions were obtained. Secondly, based on the evaluation scores of these drugs in the category of “Child Suitability”, the safety of drugs that was prone to serious adverse reactions in children’s drugs was explored, that was, a score of 0 indicated that the drug was banned in children, a score of 2 indicated that the drug was available to children. **RESULTS** There were 18 drugs with $\geq 10\%$ adverse drug reactions, including 15 drugs for tumor and 3 drugs for immunosuppressants. Thirteen drugs were available for children and 5 were banned. The incidence of serious adverse reactions ranged from 1% to 10%. There were 73 drugs including 57 drugs for tumor, 11 drugs for pain relief, 2 drugs for anesthesia, 1 drug for treatment of mental disorders, 1 drug for blood system and 1 drug for ophthalmology. Of these, 30 were available for children and 43 were banned. **CONCLUSION** Through the extraction of drugs with 1 or 2 points under “Adverse Reactions” in the quantitative evaluation system, the common drugs with serious adverse reactions in the whole hospital are obtained, the feasibility of the use of these drugs in children is analyzed, the use of mini program, information means for clinical children to provide reference of drug use.

KEYWORDS: severe adverse reactions; children; safety; exploration

儿童患者是特殊的用药群体, 因其身体器官尚未发育成熟, 对药物的敏感性较强, 较成人极易发生药物损害^[1]。但目前全世界存在诸多威胁儿童用药安全的问题, 如儿童药物药动学参数与成

年人相比差异明显、儿童临床试验数据缺乏、儿童药品品种欠缺、儿童药品超说明书用药等^[2]。WHO 数据显示, 患病儿童约占患病人口总数的20%, 每年有67%的<5岁儿童由于用药不当死亡,

基金项目: 白求恩·医学科学研究基金资助项目(N089NH)

作者简介: 李宵, 女, 硕士, 主管药师
13313213656@163.com

E-mail: 379346168@qq.com

*通信作者: 董占军, 男, 博士, 主任药师

E-mail:

儿童用药安全问题已然成为一个世界性难题，解决儿童用药安全问题刻不容缓^[3]，保障儿童用药、促进儿童健康发展是医务人员的义务和责任^[4]。

近日，国家卫生健康委(以下简称卫健委)办公厅印发《关于规范开展药品临床综合评价工作的通知》中再次强调医疗机构落实药品综合评价的迫切性，并不断推进评价的转化应用。河北省人民医院药师参编的《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》(以下简称《指南》)中“安全性”项下评价内容包括针对儿童用药可行性的评价^[5]，首先综合循证资料，依照不良反应分级或不良事件通用术语标准-中文分级(CTCAE-V5.0 以下简称 CTC)对药品不良反应的严重程度及发生率赋予相应分值，然后评估药品对儿童适用情况，将儿童用药安全性赋予“数字化”特征，通过所得分数即知儿童是否可用该药品，实现“见数知药性”，并借助医院信息系统(hospital information system, HIS)及微信公众号小程序等软件为儿童安全用药提供参考，同时落实国家卫健委下发的《药品综合评价管理指南》中推进评价结果转化应用的指导思想。

1 资料与方法

1.1 研究数据来源

由河北省药政处牵头，河北省人民医院药学部成立河北省药品综合评价与检测中心，药学部主任、副主任及各专业临床药师成立药品综合评价小组，对河北省人民医院 1 200 种正式目录西药品按照《指南》中 29 项评价指标进行逐项评分，其中主要 1 级指标包括药学特性、有效性、安全性、经济性、其他属性 5 个维度，该评价结果经数次药事管理会研讨后定为河北省人民医院药品综合评价数据库，作为院内药品数据提取利用的基础。

国际医学科学组织委员会(CIOMS)指出药品不良反应发生率 $\geq 1\%$ ，则说明该药品不良反应发生率为常见，药品不良反应发生率 $\geq 10\%$ 说明该药品不良反应发生率非常常见。本次实践旨在探讨河北省人民医院易导致严重不良反应的药品在儿童用药中的安全性及可行性，故提取药品综合评价数据库中安全性项下不良反应分级为重度且不良反应发生率 $\geq 1\%$ 的药品，依据该部分药品在“儿童用药”项下的所得分数，评估河北省人民医院易致严重不良反应的药品在儿童应用中的安全性。

1.2 儿童用药安全性评价细则说明

本次实践提取的数据库中安全性项下的评价指标即为《指南》中“安全性”项下评价细则，包括“重度不良反应”“儿童适用性”2 部分内容，结果见表 1。首先提取不良反应分级为 4~5 级且发生率 $\geq 1\%$ 的所有院内药品，即不良反应分级评分为 1, 2 分的药品，得出全院所有容易导致严重不良反应的药品。其次依据这部分药品在“儿童适用性”项下的评价分数，探索易致严重不良反应的药品在儿童用药中的安全性，即分数为 0 说明该药品儿童禁用，分数为 2 说明该药品儿童可用。

表 1 不良反应分级及儿童适用性评价细则

Tab. 1 Detailed evaluation rules for adverse drug reactions and children

1 级指标	2 级指标	分值	3 级指标
安全性	重度不良反应	2	症状严重，危及生命或 CTC 4~5 级，发生率为 1%~10%
		1	症状严重，危及生命或 CTC 4~5 级，发生率 $\geq 10\%$
儿童适用性		2	儿童可用*
		0	儿童禁用*

注：*儿童可用是指国内外药品说明书或国内外指南或国内外文献等处推荐可用于儿童；*儿童禁用是指国内外药品说明书或国内外指南或国内外文献及临床用药中均无儿童用药推荐。

Note: *Children availability meant that it was recommended for children in drug instructions or guidelines at home and abroad or in literature at home and abroad; *children prohibition referred to the fact that there was no recommendation of childrens drug use in the domestic and foreign drug manual or domestic and foreign guidelines or domestic and foreign literature and clinical drug use.

1.3 儿童用药安全性的真实世界证据来源及技术实施路线

本次实践需在真实世界证据中获取药品的不良反应发生率，查阅中国知网、万方数据、维普网等中文数据库及 Embased、PubMed、Metstr、Cochrane Library 等外文数据库中高质量的大型临床试验或 meta 分析中的数据，依据证据给予相应分数。儿童的用药循证证据除检索以上中英文数据库外，还可查阅美康 MCDEX、药智数据、Up To Date、医脉通等指南检索工具获得指南用药推荐，若儿童用药证据充分则得 2 分，若儿童禁用则得 0 分。

为体现分数结果的临床价值，探索结果的转化利用，首先通过提取“不良反应分级”中分数为 1, 2 的药品，再提取该部分药品中分数为 2, 0 的药品，最终得出易致重度不良反应中儿童可用和禁用的药品，技术路线见图 1。

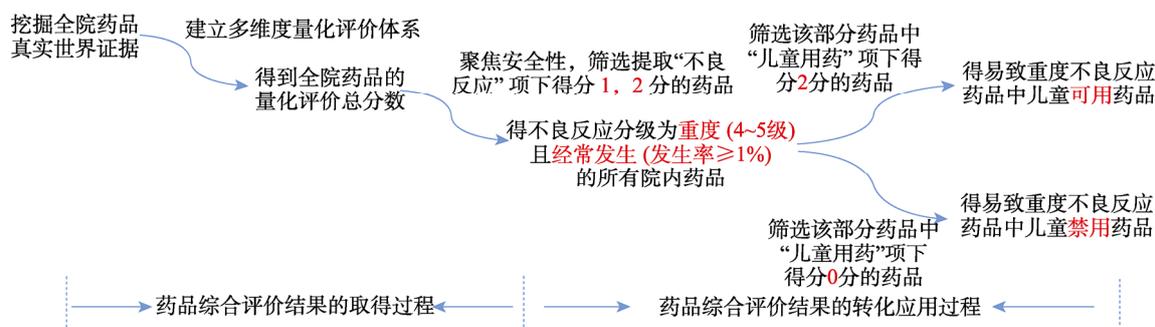


图 1 基于真实世界证据于儿童安全用药的技术实施路线

Fig. 1 Technical implementation routes for safe drug use in children based on real-world evidence

2 结果

2.1 严重不良反应非常常见药品于儿童适用性的循证结果汇总

严重不良反应非常常见即发生率 $\geq 10\%$ 的药品共计 18 个, 包括肿瘤用药 15 个, 免疫抑制剂 3 个。儿童可用药品 13 个, 包括肿瘤用药 10 个、免疫抑制剂 3 个, 筛选结果见表 2, 其中, 9 个可用于儿童肿瘤的抗肿瘤药物及肿瘤疾病适应证, 见表 3。儿童禁用药品 5 个, 筛选结果见表 4。

2.1.1 儿童可用药品 13 个儿童可用药品中, 影响微管蛋白的药物紫杉醇注射液作为抗瘢痕生长药物用于儿童难治性肺炎呼吸内镜介入诊疗中, 无儿童肿瘤疾病适应证, 因其使用乙醇助溶, 儿童摄入过量可致急性酒精中毒^[6]; 拓扑异构酶 II 抑制药依托泊苷注射液, 是其中治疗儿童肿瘤疾病种类数目最多的药物, 还用于治疗儿童噬血细胞综合征^[7]及非肿瘤性 EB 病毒感染^[8]; 破坏 DNA 的铂类药物中, 卡铂可用于儿童视网膜母细胞瘤,

而顺铂无该适应证, 顺铂可用于儿童及青少年骨肉瘤而卡铂无该适应证^[7]; 抗肿瘤抗体利妥昔单抗注射液, 其肿瘤疾病适应证只有儿童成熟 B 细胞淋巴瘤^[7], 更多适应证为免疫系统疾病如儿童系统性红斑狼疮^[9]、儿童原发性免疫性血小板减少症^[7]、幼年皮炎^[10]、儿童类固醇依赖性肾病综合征^[11], 还可用于婴幼儿脑损伤神经修复, 具有保护脑功能作用^[12], 对儿童肝移植中提高移植植物生存率有一定作用^[13]。

2.1.2 儿童禁用药品 儿童禁用药品 5 个, 酒石酸长春瑞滨注射液说明书中明确指出因其具有严重的骨髓抑制而禁用于儿童; 抗信号转导药盐酸厄洛替尼片、苹果酸舒尼替尼胶囊, 二者目前尚无儿童使用证据支持, 故不推荐儿童使用; 抗肿瘤抗体类注射用曲妥珠单抗、帕妥珠单抗注射液说明书中指出二者均有心脏毒性, 此外曲妥珠单抗会产生输液反应及肺毒性, 帕妥珠单抗存在胚胎毒性及出生缺陷, 故均禁用于儿童。

表 2 严重不良反应非常常见药品中儿童可用药品筛选结果

Tab. 2 Screening results of children's available drugs for very severe adverse drug reactions

序号	药品类别	类别编码	药理作用	药品名称	规格与包装	生产厂家	不良反应分级程度	儿童是否可用
138	肿瘤用药	02A03	干扰转录过程和阻止 RNA 合成的药物	注射用盐酸柔红霉素	每支 20 mg	山东新时代药业	1	2
148		02A05	影响微管蛋白的药物	多西他赛注射液	每支 1 mL(20 mg)	正大天晴药业	1	2
152				紫杉醇注射液	每支 5 mL(30 mg)	哈药集团	1	2
155		02A06	拓扑异构酶 I 抑制药	盐酸伊立替康注射液	每支 5 mL(0.1 g)	齐鲁制药(海南)	1	2
156		02A07	拓扑异构酶 II 抑制药	依托泊苷注射液	每支 5 mL(0.1 g)	齐鲁制药(海南)	1	2
161		02A08	抗信号转导药	甲磺酸阿帕替尼片	每盒 10 片, 每片 0.25 g	江苏恒瑞医药	1	2
189		02A10	破坏 DNA 的抗菌药物类	注射用盐酸博来霉素	每支 1.5 万博来霉素单位	瀚晖制药	1	2
191		02A11	破坏 DNA 的铂类	注射用卡铂	每支 0.1 g	齐鲁制药	1	2
192				注射用顺铂	每支 20 mg	齐鲁制药(海南)	1	2
196		02A12	抗肿瘤抗体类	利妥昔单抗注射液	每瓶 10 mL(0.1 g)	瑞士罗氏	1	2
707	免疫系统药	08B01	免疫抑制剂	他克莫司胶囊	每盒 50 粒, 每粒 1 mg	安斯泰来制药	1	2
708				他克莫司胶囊	每盒 50 粒, 每粒 0.5 mg	斯泰来制药	1	2
710				环孢素软胶囊	每盒 50 粒, 每粒 25 mg	华北制药	1	2

表 3 严重不良反应非常常见药品儿童可用循证依据

Tab. 3 Evidence-based evidence of children's available drugs for very severe adverse drug reactions

疾病种类	疾病名称	注射用 盐酸柔 红霉素 注射液	盐酸伊 替康 注射液	依托泊 苷注 射液	利妥昔 单抗注 射液	注射用 甲磺酸 博阿帕 替尼片	注射用 顺铂	注射用 卡铂	多西他 赛注 射液	紫杉醇 注射液	他克莫 司胶囊	环孢素 软胶囊	参考 文献
白血病	儿童急性淋巴细胞白血病	√		√									[7]
	儿童急性早幼粒细胞白血病	√											[7]
淋巴瘤	儿童 ALK 阳性间变性大细胞淋巴瘤	√		√									[7]
	儿童成熟 B 细胞淋巴瘤			√	√								[7]
	儿童淋巴瘤母细胞淋巴瘤	√		√				√					[7]
	儿童霍奇金淋巴瘤	√		√		√							[7]
	儿童非霍奇金淋巴瘤			√			√						[7]
	儿童及青少年骨肉瘤			√		√	√	√					[7]
肉瘤	儿童及青少年横纹肌肉瘤		√										[7]
	儿童及青少年非横纹肌肉瘤类软组织肉瘤			√					√				[7]
	儿童及青少年尤文肉瘤			√									[7]
	儿童肝母细胞瘤		√										[7]
细胞瘤	儿童肾母细胞瘤			√			√	√					[7]
	儿童神经母细胞瘤			√				√					[7]
	儿童视网膜母细胞瘤			√			√	√					[7]
	原发中枢神经系统生殖细胞肿瘤			√				√					[14]
	儿童嗜血细胞综合征			√									[7]
风湿免疫病	儿童系统性红斑狼疮				√								[9]
	儿童原发性免疫性血小板减少症				√							√	[7]
	儿童肾移植									√	√		[15]
	儿童狼疮性肾炎								√	√			[16]
	儿童肾病综合征				√					√	√		[11]
	儿童过敏性紫癜									√	√		[17]
	儿童特应性皮炎									√			[18]
	幼年皮炎				√								[10]
其他	儿童噬血细胞综合征			√								√	[7]
	儿童获得性再生障碍性贫血									√	√		[19]
	儿童弥漫性肺实质疾病/肺间质疾病											√	[20]
	儿童主要非肿瘤性 EB 细胞感染相关疾病			√								√	[8]
	儿童难治性肺炎呼吸内镜介入诊疗中作为抗瘢痕生长								√				[6]

表 4 严重不良反应非常常见药品中儿童禁用药品筛选结果

Tab. 4 Screening results of children's unavailable drugs for very severe adverse drug reactions

序号	药品类别	类别编码	药理作用	药品名称	规格与包装	生产厂家	不良反应 分级程度	儿童是 否可用
150	肿瘤用药	02A05	影响微管蛋白的药物	酒石酸长春瑞滨注射液	每支 1 mL(10 mg)	齐鲁制药(海南)	1	0
160		02A08	抗信号转导药	盐酸厄洛替尼片	每盒 7 片, 每片 0.15 g	瑞士罗氏制药	1	0
173				苹果酸舒尼替尼胶囊	每盒 28 粒, 每粒 12.5 mg	Pfizer Italia	1	0
199		02A12	抗肿瘤抗体类	注射用曲妥珠单抗	每支 0.44 g	上海罗氏制药	1	0
203				帕妥珠单抗注射液	每瓶 14 mL(420 mg)	Roche Diagnostics	1	0

2.2 严重不良反应常见药品于儿童适用性循证结果汇总

严重不良反应常见药品即发生率 1%~10%(含 1%)的药品, 共计 73 个, 依次包括肿瘤用药 57 个(78.08%), 镇痛药 11 个(15.07%), 麻醉用药 2 个

(15.07%), 治疗精神障碍药(1.37%)、血液系统药(1.37%)、眼科用药(1.37%)各 1 个。

2.2.1 儿童可用药品 儿童可用药品 30 种, 见表 5, 除 39 个肿瘤用药及 4 个镇痛药不可用于儿童外, 其余均有儿童适应证。肿瘤用药占比最高,

为 60%,共 18 个药。其次依次为镇痛药 8 个(23%),血液系统用药、治疗精神障碍药、麻醉用药、眼科用药各 1 个,占比均为 4.25%。18 个肿瘤用药中,干扰转录过程和阻止 RNA 合成的药物占比最高,为 17%,共 5 个药,其次为影响核酸生物合成药物 4 个(14%)、抗肿瘤抗体类药物 3 个(10%)、烷化剂类药物 2 个(7%)等。治疗儿童疾病病种最多的药品依次为注射用环磷酰胺、异环磷酰胺、甲氨蝶呤、阿糖胞苷,分别覆盖 18, 13, 11, 9 个疾病,为儿童白血病、淋巴瘤等血液性肿瘤的主要治疗药物。

2.2.2 儿童禁用药品 儿童禁用药品 43 个,其中占比最高者仍为肿瘤用药,共计 39 个,占比

90.70%,其次依次为镇痛药 3 个,麻醉用药 1 个,见表 6。肿瘤用药中,抗信号转导药 14 个药,占比最高,为 32.56%,其次为调节体内激素平衡药物 8 个(18.6%)、抗肿瘤抗体类药物 6 个(13.96%)、影响核酸生物合成的药物 4 个(9.3%)、破坏 DNA 的铂类 3 个(7%)、其他抗肿瘤药 3 个(7%)、抗肿瘤辅助药 1 个(2.32%)。镇痛药为麻醉性镇痛药硫酸吗啡栓、盐酸羟考酮缓释片(10 mg)、盐酸羟考酮缓释片(40 mg),麻醉药为盐酸右美托咪定注射液。值得注意的是硫酸吗啡栓未见指南及文献等真实世界证据中关于儿童使用安全性报道,建议儿童选择指南推荐口服途径的吗啡缓释片或者静脉注射途径的吗啡注射液^[21-24]。

表 5 严重不良反应常见药品中儿童可用药品筛选结果

Tab. 5 Screening results of children's available drugs for severe adverse drug reactions

序号	药品类别	类别编码	药理作用	药品名称	规格与包装	生产厂家	不良反应 分级程度	儿童是否 可用			
112	肿瘤用药	02A01	影响核酸生物合成的药物	注射用阿糖胞苷	每支 0.1 g	Actavis Italy	2	2			
113				氟尿嘧啶注射液	每瓶 10 mL(0.25 g)	上海旭东海普药业	2	2			
120				注射用甲氨蝶呤	每支 0.1 g	广东岭南制药	2	2			
122				注射用盐酸吉西他滨	每支 0.2 g	齐鲁制药(海南)	2	2			
139				02A03	干扰转录过程和阻止 RNA 合成的药物	注射用盐酸吡柔比星	每支 10 mg	瀚晖制药	2	2	
140		注射用盐酸表柔比星	每支 10 mg			山东新时代药业	2	2			
143		注射用盐酸阿柔比星	每支 20 mg			深圳万乐药业	2	2			
144				注射用放线菌素 D	每支 0.2 mg	海正辉瑞制药	2	2			
145				注射用盐酸伊达比星	每支 10 mg	瀚晖制药	2	2			
147		02A04	抑制蛋白质合成与功能的药物	培门冬酶注射液	每支 3 750 U	江苏恒瑞医药	2	2			
153		02A05	影响微管蛋白的药物	注射用紫杉醇白蛋白结合型	每支 100 mg	石药集团欧意药业	2	2			
187		02A09	烷化剂类	注射用环磷酰胺(J)	每支 200 mg	德国百特	2	2			
188				注射用异环磷酰胺	每支 0.5 g	齐鲁制药(海南)	2	2			
190	02A10	破坏 DNA 的抗生素类	注射用盐酸平阳霉素	每支 8 mg	吉林敖东药业	2	2				
197	02A12	抗肿瘤抗体类	利妥昔单抗注射液	每瓶 50 mL(0.5 g)	上海罗氏制药	2	2				
198			托珠单抗注射液	每支 80 mg	Roche Pharma	2	2				
205			注射用硼替佐米	每支 3.5 mg	齐鲁制药	2	2				
208	02A13	其他抗肿瘤药	注射用三氧化二砷	每支 10 mg	北京双鹭药业	2	2				
583	血液系统药	06E	纤维蛋白溶解药	注射用重组人尿激酶原	每支 5 mg	上海天士力药业	2	2			
879	治疗精神障碍药	12D	镇静催眠、抗焦虑药	咪达唑仑注射液	每支 10 mg	江苏恩华药业	2	2			
913	镇痛药	13B	麻醉性镇痛药	芬太尼透皮贴剂	每盒 5 贴, 每贴 4.2 mg	西安杨森制药	2	2			
914				枸橼酸芬太尼注射液	每支 0.1 mg	宜昌人福药业	2	2			
915				枸橼酸芬太尼注射液	每支 0.5 mg	宜昌人福药业	2	2			
916				注射用盐酸瑞芬太尼	每支 1 mg	宜昌人福药业	2	2			
917				枸橼酸舒芬太尼注射液	每支 50 μg	宜昌人福药业	2	2			
918				硫酸吗啡缓释片	每盒 10 片, 每片 30 mg	萌蒂(中国)	2	2			
919				盐酸吗啡注射液	每支 1 mL(10 mg)	东北制药	2	2			
921				盐酸哌替啶注射液	每支 50 mg	青海制药	2	2			
948				麻醉用药	14C	局部麻醉药	注射用盐酸丁卡因	每支 50 mg	安徽威尔曼	2	2
1122				眼科用药	17	眼科用药	雷珠单抗注射液	每支 0.2 mL	瑞士诺华	2	2

表6 严重不良反应常见药品中儿童禁用药品筛选结果

Tab. 6 Screening results of children's unavailable drugs for severe adverse drug reactions

序号	药品类别	类别编码	药理作用	药品名称	规格与包装	生产厂家	不良反应 分级程度	儿童是 否可用
115	肿瘤用药	02A01	影响核酸生物合成的药物	卡培他滨片(进口)	每盒 12 片, 每片 0.5 g	上海罗氏制药	2	0
116				卡培他滨片(国产)	每盒 12 片, 每片 0.5 g	正大天晴药业集团	2	0
125				注射用阿扎胞苷	每支 0.1 g	德国百特	2	0
126				注射用雷替曲塞	每支 2 mg	南京正大天晴	2	0
127		02A02	调节体内激素平衡的药物	阿那曲唑片(国产)	每盒 14 片, 每片 1 mg	重庆华邦制药	2	0
128				阿那曲唑片(进口)	每盒 14 片, 每片 1 mg	美国阿斯利康	2	0
129				枸橼酸他莫昔芬片	每盒 60 片, 每片 10 mg	扬子江药业	2	0
130				来曲唑片(进口)	每盒 10 片, 每片 2.5 mg	瑞士诺华	2	0
131				来曲唑片(国产)	每盒 10 片, 每片 2.5 mg	浙江海正药业	2	0
132				依西美坦片	每盒 14 片, 每片 25 mg	齐鲁制药	2	0
133				比卡鲁胺片(国产)	每盒 20 片, 每片 50 mg	浙江海正药业股份	2	0
134				比卡鲁胺片(进口)	每盒 28 片, 每片 50 mg	阿斯利康制药	2	0
158		02A08	抗信号转导药	吉非替尼片(进口)	每盒 10 片, 每片 250 mg	阿斯利康制药	2	0
159	吉非替尼片(国产)			每盒 10 片, 每片 0.25 g	齐鲁制药(海南)	2	0	
162	盐酸埃克替尼片			每盒 21 片, 每片 125 mg	贝达药业	2	0	
163	达沙替尼片			每盒 7 片, 每片 50 mg	正大天晴药业	2	0	
164	尼洛替尼胶囊(0.15 g)			每盒 120 粒, 每粒 0.15 g	瑞士诺华	2	0	
165	尼洛替尼胶囊(0.2 g)			每盒 120 粒, 每粒 0.2 g	瑞士诺华	2	0	
166	甲磺酸伊马替尼片(进口)			每盒 60 片, 每片 0.1 g	德国诺华	2	0	
167	甲磺酸伊马替尼片(国产)			每盒 60 片, 每片 0.1 g	江苏豪森药业	2	0	
170	克唑替尼胶囊			每盒 60 粒, 每粒 0.25 g	德国辉瑞	2	0	
171	马来酸阿法替尼片(30 mg)			每盒 7 片, 每片 30 mg	上海勃林格殷格翰	2	0	
172	马来酸阿法替尼片(40 mg)			每盒 7 片, 每片 40 mg	上海勃林格殷格翰	2	0	
178	伊布替尼胶囊			每盒 90 粒, 每粒 140 mg	CatalentCTSLLC	2	0	
179	盐酸阿来替尼胶囊			每盒 224 粒, 每粒 0.15 g	Excella GmbH	2	0	
180	阿昔替尼片	每盒 28 片, 每片 5 mg	Pfizer	2	0			
193	02A11	破坏 DNA 的铂类	注射用奈达铂	每支 10 mg	齐鲁制药	2	0	
194			注射用洛铂	每支 10 mg	海南长安国际	2	0	
195			注射用奥沙利铂	每支 50 mg	齐鲁制药(海南)	2	0	
200	02A12	抗肿瘤抗体类	贝伐珠单抗注射液(国产)	每支 4 mL(100 mg)	齐鲁制药	2	0	
201			贝伐珠单抗注射液(进口)	每支 0.1 g	Roche Pharma	2	0	
202			尼妥珠单抗注射液	每瓶 10 ml(50 mg)	百泰生物药业	2	0	
204			西妥昔单抗注射液	每瓶 20 mL(0.1 g)	德国默克公司	2	0	
206			枸橼酸伊沙佐米胶囊	每盒 3 粒, 每粒 3 mg	HauptPharma	2	0	
207			信迪利单抗注射液	每瓶 10 mL(100 mg)	信达生物制药(苏州)	2	0	
210	02A13	其他抗肿瘤药	注射用地西他滨	每支 50 mg	齐鲁制药(海南)	2	0	
215			西达本胺片	每盒 24 片, 每片 5 mg	深圳微芯生物	2	0	
216			奥拉帕利片	每盒 56 片, 每片 150 mg	AbbVie Deutschl	2	0	
229	02B	抗肿瘤辅助药	伊班膦酸钠注射液	每支 1 mg	河北医科大学生物	2	0	
920	镇痛药	13B	麻醉性镇痛药	硫酸吗啡栓	每盒 6 枚, 每枚 20 mg	马应龙药业	2	0
922				盐酸羟考酮缓释片(10 mg)	每盒 10 片, 每片 10 mg	萌蒂(中国)制药	2	0
923				盐酸羟考酮缓释片(40 mg)	每盒 10 片, 每片 40 mg	萌蒂(中国)制药	2	0
953	麻醉用药	114E	其他麻醉药	盐酸右美托咪定注射液	每支 2 mL(0.2 mg)	扬子江药业集团有限公司	2	0

3 评价结果的转化及应用

3.1 微信小程序实现评价结果的可及性

小程序为当下实用性及操作性极强的学习工具,河北省人民医院药师开发“明湛药学综合评价”小程序可查询药品每项指标的分数,通过所得分数则可知药品的属性,如严重不良反应常见的抗肿瘤药注射用甲氨蝶呤,儿童使用项为2分,则可知该药儿童可用的循证证据充分,儿童使用的时候警惕严重不良反应的发生。见图2。

小程序中纳入的药品综合评价数据库包括抗微生物、抗肿瘤等20大类,1172种化学药品,每个药品均对药学特性、有效性、安全性、经济性、其他属性等5个维度以及29项指标逐项评分,经讨论定稿,汇总成为河北省人民医院药品综合评价数据库,其包含内容(部分)见表7。

3.2 HIS系统实现药学信息转化

参照院内药品数据库中特殊人群项下评分,溯源循证,经验证后,由信息组药师对特殊人群存在禁忌或要求的药品进行临床决策支持系统(Clinical Decision Support System, CDSS)后台录入,通过一级阻断,拦截医师开具存在特殊人群禁忌的处方,可一定程度上减少安全隐患,见图3。截至目前,CDSS药品决策知识库中维护关于特殊人群项下药学信息648条,成为利用循证结果保障特殊人群安全用药的有效防线。

4 讨论

提取河北省人民医院1200种西药安全性项下常见发生严重不良反应的药品,即分数得分为1,2的药品,分别代表严重不良反应发生率 $\geq 10\%$ 以及发生率1%~10%(含1%)的药品,由于这2类药品严

重不良反应发生率高,儿童使用时更应格外关注。

18个严重不良反应发生率 $\geq 10\%$ 的药品中,10个肿瘤用药儿童可用,适应证为儿童常见的淋巴瘤、细胞瘤、白血病、组织肉瘤;3个免疫抑制剂可用于儿童肾移植及免疫系统疾病。5个儿童禁用药品均为肿瘤用药,因说明书明确具有器官毒性、细胞毒性且无指南推荐可用于儿童,临床用药需格外谨慎。

73个严重不良反应发生率1%~10%(含1%)的药品中,18个肿瘤用药儿童可用,除用于多种儿童常见肿瘤外,还可用于儿童系统性红斑狼疮等多种免疫系统疾病;8个麻醉镇痛药可用于儿童麻醉、镇痛;纤维蛋白溶解药重组人尿激酶原可用于儿童溶栓,镇静药咪达唑仑可用于儿童镇静。43个儿童禁用药品中,肿瘤用药占比最高,共39个。

4.1 解决儿童安全用药的紧迫性

儿童由于处于生长发育期,其疾病种类、用药特点等与成人相比均存在诸多不同之处,无论在临床的解剖、生理、病理、免疫、心理和疾病特点等方面还是在肝、肾、神经和内分泌功能、骨骼等各个器官和系统方面均与成人不尽相同,均处于动态变化中,故儿童用药的药效学、药动学参数与成人存在较大差异,探究儿童适应证与药效学及药动学的临床试验甚少,故儿童用药风险和安全隐患要比成人大多,儿童安全用药问题亟待解决。

寻求真实、有效的解决方案可一定程度上提升儿童用药安全性,降低儿童用药的不良事件发生率。现如今,儿童用药并不完全依托说明书,说明书的滞后性可能会造成儿童用药不当。《中华人民共和国药品管理法》2019年版中明确指出,医疗机

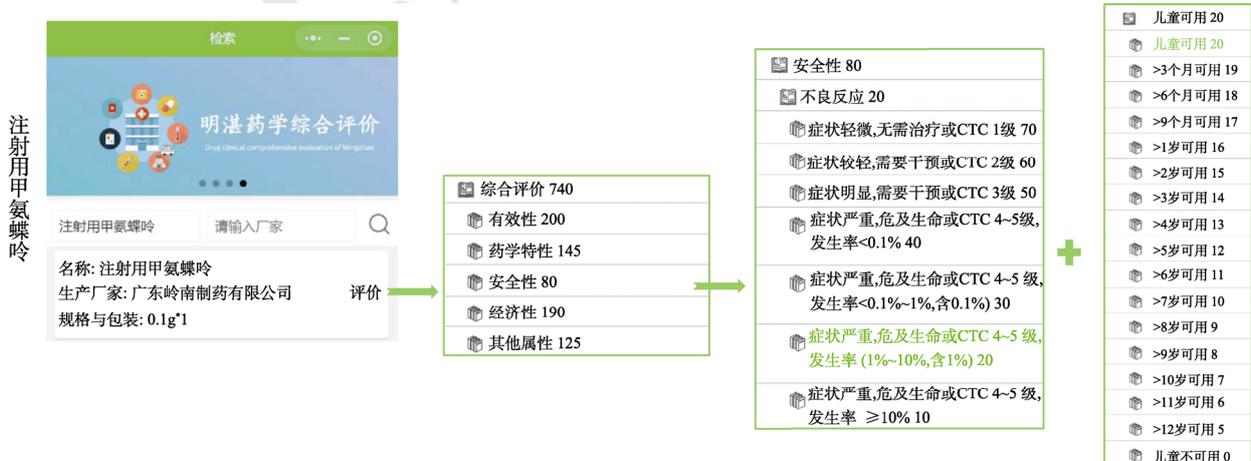


图2 “明湛药学综合评价”小程序指导儿童安全用药的实践

Fig. 2 Mini program of “Mingzhan Pharmaceutical Comprehensive Evaluation” embodied in children safe administration

表 7 药品综合评价数据库

Tab. 7 Comprehensive drug evaluation database

序号	类别编码	HIS 药品名称	规格与包装	生产厂家	药学术性										安全性										经济性					其他属性					
					总得分	适应症	体内过程	主要成分及辅料	剂型适宜	给药频率	使用频率	一致性评价	有效性	不良反应	老人可用	孕妇可用	哺乳期可用	肝肾功能异常可用	肾功能异常可用	药物相互作用	其他	无致畸致癌	无特别警示	经济通用名	经济替代药	主要应证	国家医保	国家基本药物	贮藏条件	药品有效期	全球使用情况	生产企业状况			
																																	主要成分及辅料明确	剂型适宜	给药频率便于掌握
1	01A01	注射用青霉素钠 (160 WU)	每支 160 WU	华北制药股份有限公司	86.3	3 3 3	3 3 3	1	1	0.5	0.5	0.5	1	20	6	2	1	1	0	1	1	1	3	0	1	1	1	5	15	5	3	3	2	1	1.8
2	01A01	注射用苄星青霉素	每支 120 WU	华北制药股份有限公司	84.1	3 3 3	3 3 3	1	1.5	1	1	0.8	1	20	6	2	1	1	0	1	1	1	3	0	1	1	1	15	5	3	3	2	1	1.8	
3	01A01	(带)阿莫西林胶囊	每盒 40 粒, 每粒 0.25 g	华北制药股份有限公司	90.1	3 3 3	3 3 3	1	2	1	0.8	1	3	20	6	2	1	1	0.5	1	1	3	0	1	1	1	5	15	5	3	3	1	1.8		
4	01A02	注射用头孢唑林钠	每支 0.5 g	瑞阳制药有限公司	85.0	3 3 3	3 3 3	1	1	1	0.8	0.5	1	20	6	2	1	1	0.5	1	1	3	0	1	1	1	5	15	5	3	3	1.5	1	1.7	
5	01A02	注射用头孢唑林钠 (每支 1.0 g)	每支 1.0 g	华北制药股份有限公司	85.1	3 3 3	3 3 3	1	1	1	0.8	0.5	1	20	6	2	1	1	0.5	1	1	3	0	1	1	1	5	15	5	3	3	1.5	1	1.8	
6	01A02	(带)头孢唑林钠胶囊	每盒 60 粒, 每粒 0.25 g	华北制药股份有限公司	88.4	3 3 3	3 3 3	1	2	1	0.5	1	3	20	6	1.6	1	1	0.5	1	1	3	0	1	1	1	5	15	5	3	2	1	1.8		
7	01A02	(带)头孢拉定胶囊	每盒 50 粒, 每粒 0.25 g	山东鲁抗医药股份有限公司	87.4	3 3 3	3 3 3	1	2	1	0.5	1	3	20	5	1.6	1	1	0.5	1	1	3	0	1	1	1	5	15	5	3	3	1.5	2	1.3	
8	01A02	(带)头孢呋辛酯片 (0.25 g)	每盒 6 片, 每片 0.25 g	成都倍特药业有限公司	89.0	3 3 3	3 3 3	1	2	1	0.8	1	3	20	6	2	1	1	0.5	1	1	3	0	1	1	1	5	15	5	3	2.5	1	1.2		
9	01A02	注射用头孢唑林钠	每支 1.5 g	石药集团中诺药业(石家庄)有限公司	81.2	3 3 3	3 3 3	1	1	1	0.8	0.5	1	20	6	2	1	1	0.5	1	1	3	0	1	1	1	3	12	5	3	1.5	2	1.9		
10	01A02	注射用头孢孟多酯钠 (1 g)	每支 1 g	湖南科伦制药有限公司	63.8	1 3 3	3 3 3	1	1	1	0.5	0.5	1	13	5	1.9	1	1	0.5	1	1	3	0	1	1	1	3	11	1	1	1.5	2	1.9		

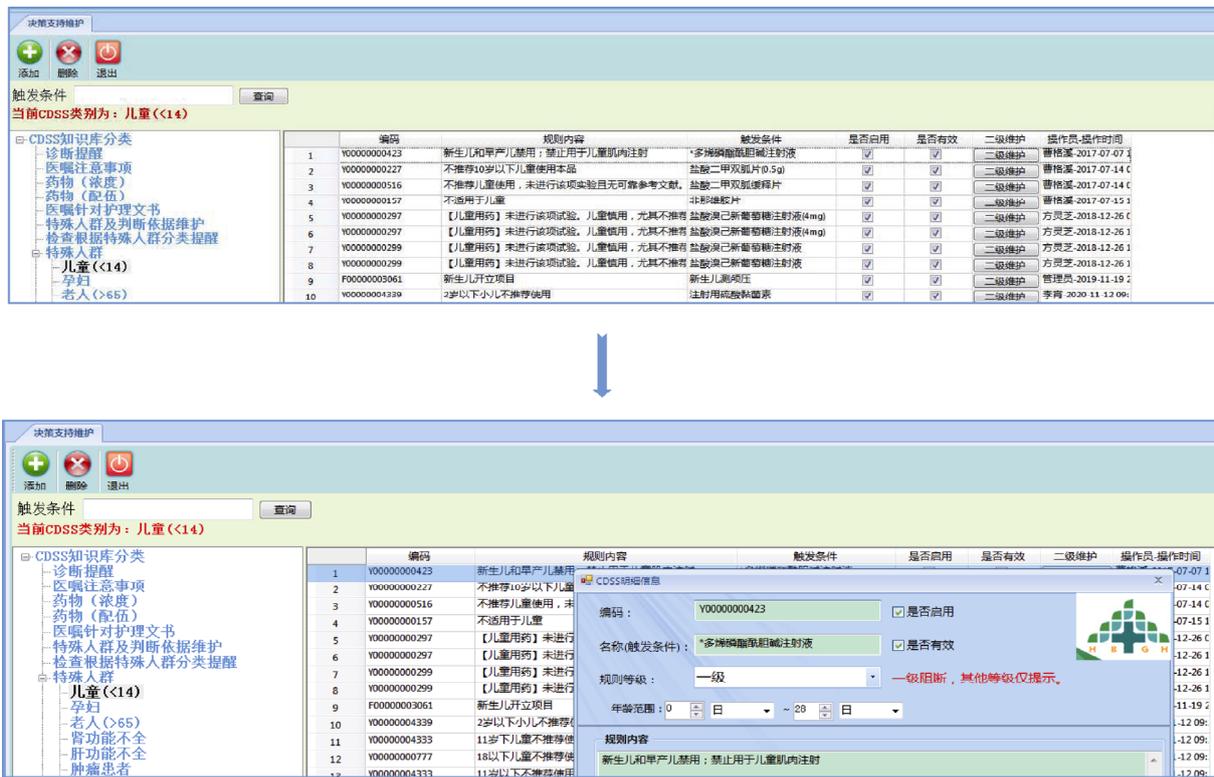


图3 CDSS药品决策知识库儿童安全用药信息维护界面

Fig. 3 Maintenance interface of children's safe medication information in CDSS drug decision knowledge base

构应当遵循药品临床应用指导原则、临床诊疗指南和药品说明书等合理用药，并不局限于药品说明书中适应症，因此通过高质量循证手段获得儿童用药信息对儿童安全用药具有指导性意义。《指南》中“安全性”项下可实现基于指南、诊疗规范、各大权威网站等真实世界证据来源对药品进行客观评分，通过药品该项评价分数可知该药于儿童用药的可行性，即分数为2则儿童可用，分数为0则儿童禁用，还可依据适用儿童年龄段打出相应分数，可直观、便捷地为儿童安全用药提供高质量循证依据，提高儿童用药安全程度。

4.2 意义与不足

本研究基于评价数据库探索儿童用药的安全性，是利用药品评价结果指导临床合理用药的有价值的实践，符合国家卫健委下发的《药品综合评价管理指南》中推进评价结果转化应用的指导思想，值得推广与借鉴。然而，国内的药品量化评价体系探索处于刚起步阶段，评价结果仍需不断更新优化，循证证据的质量仍需不断提升，赋予药品分值越精准，越能体现评价结果意义，只有不断探索实践才能得出真正具有临床价值的分数，为临床儿童乃至其他人群安全用药提供

有价值参考，彰显药师价值^[25-26]。

REFERENCES

- [1] 雷永芳, 张杨, 刘东. 儿童用药风险分析与建议[J]. 医药导报, 2016, 35(5): 473-475.
- [2] SUN L H, SHANG Y, TANG M. Pediatric drugs in China: Problems and countermeasures[J]. J Int Pharm Res(国际药理学研究杂志), 2016, 43(4): 597-601.
- [3] ZHANG Y H, YAN G Q, ZHANG W, et al. Comparison of the regulation of pediatric drugs research and development at home and abroad[J]. J Int Pharm Res(国际药理学研究杂志), 2016, 43(4): 591-596.
- [4] GUO H L, XU J, XU J, et al. Investigation and analysis of children medication information in 580 drug instructions[J]. China Pharm(中国药房), 2015, 26(32): 4497-4500.
- [5] ZHAO Z G, DONG Z J, LIU J P. A quick guideline for drug evaluation and selection in Chinese medical institutions[J]. Her Med(医药导报), 2020, 39(11): 1457-1465.
- [6] CHEN D H, HUANG Y, JIAO A X, et al. Expert consensus on the interventional diagnosis and treatment with respiratory endoscope in children with refractory pneumonia in China[J]. Chin J Pract Pediatr(中国实用儿科杂志), 2019, 34(6): 449-457.
- [7] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发儿童血液病、恶性肿瘤相关17个病种诊疗规范(2019年版)的通知[EB/OL]. (2019-09-05). <http://www.nhc.gov.cn/yzygf/s3593/201909/5f1d3329606e4cd2-aa6e501603703ee4.shtml>.
- [8] 中华医学会儿科学分会感染学组, 全国儿童EB病毒感染协

- 作组. 儿童主要非肿瘤性EB病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则建议[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(8): 563-568.
- [9] 中华医学会儿科学分会免疫学组. 儿童系统性红斑狼疮诊疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(7): 506-514.
- [10] 中华医学会儿科学分会免疫学组. 幼年皮炎诊治建议[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(8): 617-621.
- [11] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(10): 729-734.
- [12] 中国医师协会神经修复学分会儿童神经修复专业委员会. 婴幼儿脑损伤神经修复治疗专家共识[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(10): 785-792.
- [13] 中华医学会儿科学分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国儿童肝移植临床诊疗指南(2015版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(7): 1235-1244.
- [14] 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会. 儿童原发中枢神经系统生殖细胞肿瘤多学科诊疗专家共识[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2018, 23(6): 281-286.
- [15] 中华医学会儿科学分会. 儿童肾移植技术规范(2019版)[J]. 器官移植, 2019, 10(5): 499-504.
- [16] BERTSIAS G K, TEKTONIDOU M, AMOURA Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis[J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(11): 1771-1782.
- [17] 中华医学会儿科学分会免疫学组. 儿童过敏性紫癜循证诊治建议[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(7): 502-507.
- [18] 中华医学会儿科学分会皮肤性病学分会儿童皮肤病学组. 中国儿童特应性皮炎诊疗共识(2017版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2017, 50(11): 784-789.
- [19] 中华医学会儿科学分会血液学组. 儿童获得性再生障碍性贫血诊疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(2): 103-106.
- [20] 中华医学会儿科学分会呼吸组. 儿童弥漫性肺间质疾病/肺实质疾病治疗建议(2018年版)[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(1): 5-8.
- [21] 中华医学会儿科学分会急救学组. 中国儿童重症监护病房镇痛和镇静治疗专家共识(2018版)[J]. 中国麻醉学指南与专家共识, 2019, 57(5): 324-330.
- [22] 左云霞, 史琳, 庄蕾, 等. 小儿麻醉常用药物超说明书使用专家共识: 2017版[EB/OL]. (2018-06-29) [2022-03-20]. https://www.sohu.com/a/238357315_377325
- [23] 上官王宁, 尹宁, 左云霞, 等. 小儿手术室外麻醉/镇静专家共识: 2017版[EB/OL]. (2019-06-10) [2022-03-20]. <https://wenku.baidu.com/view/565cf187a200a6c30c22590102020740be1ecd81.html>.
- [24] 左云霞, 冯春, 刘飞, 等. 小儿术后镇痛专家共识: 2017版[EB/OL]. (2020-11-25). [2022-03-20]. <https://wenku.baidu.com/view/51c7e10ef71fb7360b4c2e3f5727a5e9856a27ad.html>.
- [25] XUE C J, ZHAO Y, DU Y H, et al. Application and exploration of quantitative score in hospital drug evaluation[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(24): 3094-3096.
- [26] XUE C J, REN B N, GUO C H, et al. Multicriteria quantitative evaluation practice of oral proton pump inhibitors[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2022, 39(2): 242-248.

收稿日期: 2022-03-23

(本文责编: 陈怡心)