



欢迎参加

浙江省执业药师继续教育

网上培训

/有效

浙江省执业药师协会直接进行网上学分登记，学习完成即可查询使用。

/经济

培训费用每学分17元(非会员每学分20元)，为企业和学员节省了交通、住宿等费用。

/方便

必修、选修课程全年开放，继续教育网上培训的报名、选课、学习、考试、学分登记实行一条龙服务，不受工作时间、地点的限制，极其方便。

时间：全年开通培训课程，随时可以网上报名

网址：www.zjda.com(浙江药师网)

咨询电话：0571-85785579 85785575 传真：85785597

WWW.ZJDA.COM

浙江药师

ZHEJIANG PHARMACIST

2021·4

总第109期 2021年8月
内部资料 免费交流
浙内准字第 0174号

本期导读：

- 国家药监局关于印发执业药师注册管理办法的通知 / 6
- 关于修订甲氧氯普胺说明书的公告 / 11
- 美国提示一项安全性试验结果初步显示托法替布的严重心脏相关问题和癌症的风险 / 17
- 美国FDA批准勃林格殷格翰公司Pradaxa上市 / 26



浙江省执业药师协会



浙江药师
微信公众号

协会活动略影



我会于近日在长兴召开我省2022年度执业药师继续教育教材立项研讨会并组织学习《习近平新时代中国特色社会主义思想学习问答》。会议回顾了近五年继续教育必修教材立项情况，根据执业药师专业、学历、岗位分布情况，就围绕遴选专家、内容创新、确立项目、建立专家库等方面进行了研讨并布置具体任务。



省志愿者协会在杭州召开十三届二次理事会，协会作为省志愿者协会的常务理事单位参加了本次会议。



浙江省社会组织总会第三届常务理事会第四次全体会议在杭州富阳召开。我会派员参加此次会议。



协会副会长兼秘书长陈良月带队，一行三人赴河北石家庄，参加河北省药师协会组织的部分省(市、区)执业药师协会党建工作座谈会。来自全国十三个省(市、区)执业药师协会的党支部书记、协会会长、秘书长等三十余人参加会议。

药师志愿者风采



6月10日，在中华民族传统节日——端午节来临之际，省药学会志愿服务团的药师志愿者们来到下城区朝晖街道老人公寓开展“关爱老年人健康”敬老公益活动，为老人们测量血压，讲解安全用药知识，并送去粽子、驱蚊水等慰问品，让老人们提前感受端午节的热闹氛围。

寻找最美药师



叶龙，浙江省丽水市下辖的龙泉市龙南乡蛟蚌人，来自一个偏远的小山村，1997年入伍。入伍期间，曾两次荣立三等功，多次被评为优秀共产党员、优秀士官等，现为龙泉知心大药房驻店执业药师。

目录 MULU



2021年第4期
(总第109期)
2021年8月30日
内部资料 免费交流



主 办：浙江省执业药师协会
编辑出版：浙江工业大学

编审委员会：

主 任：张小平
副 主 任：马 珂 吴一梅 张国钧 陆 军
陈厥祥 林剑秋 周 权 项志秋
章招娣 鲍三南 陈良月 张海军
董作军

编 委：王正利 卢晓阳 卢 敏 叶亚菊
兰梅珍 华惠萍 杨明华 邹晓华
陈月华 陈淑利 项传卫 胡永洲
翁 琳 楼鼎鼎 管金发 潘建春
赵 林 姜舜尧 邓 丽 孙国君

顾 问：康 震
主 编：董作军
副 主 编：孙国君
编 辑：刘明菊 石建雄 富学仁 林杨婷
徐 兰 吴应祺 胡志超

编印单位：浙江省执业药师会
发送对象：协会会员
印刷单位：杭州创嘉文化印刷有限公司
印刷日期：2021年9月30日
印刷份数：18245份

地址：杭州市莫干山路188-200号
之江饭店北楼4楼
电话：0571-85785579 85785575 85785537
传真：0571-85785597
网址：www.zjda.com

目录

1 执业药师注册迎来新政策

声音数字

- 2 声音
- 3 数字
- 3 “寻找身边的最美药师”——浙江叶龙：村落百姓慢病管理者
- 5 《浙江药师》杂志约稿

政策法规

- 6 国家药监局关于印发执业药师注册管理办法的通知

药物警戒

- 11 关于修订甲氧氯普胺说明书的公告
- 12 关于修订注射用生长抑素说明书的公告

- 13 关于修订奥拉西坦制剂说明书的公告
- 14 关于修订卡比马唑片说明书的公告
- 17 美国提示一项安全性试验结果初步显示托法替布的严重心脏相关问题和癌症的风险
- 18 英国警示尼拉帕利的严重高血压及可逆性后部脑病综合征风险
- 19 加拿大警示含头孢曲松药品脑病的潜在风险

新药快讯

- 20 海正药业海博麦布片获批上市
- 20 复星凯特CAR-T疗法正式获批
- 21 信达生物达伯坦在台湾市场获批
- 22 豪森盐酸厄洛替尼片获批上市
- 22 恒瑞阿齐沙坦片获批上市
- 23 扬子江注射用磷酸左奥硝唑酯二钠获批上市
- 24 鲁南制药阿昔替尼获批上市
- 24 美国FDA批准Jazz公司Rylaze上市
- 25 日本厚生劳动省批准Poxel与住友制药公司Twymeeg上市
- 26 美国FDA批准勃林格殷格翰公司Pradaxa上市
- 27 英国MHRA批准葛兰素史克公司Jemperli上市

- 28 美国FDA批准罗氏公司Tecentriq上市
- 28 美国FDA批准杨森生物公司Amivantamab上市

名家专栏

- 29 多准则决策分析应用于卫生决策的理论基础与进展

产业观察

- 34 集采下仿制药企业的布局

药学服务

- 36 每期一药:氯琥珀胆碱
- 43 药学基础理论:缺血性贫血

药学文摘

- 45 银丹心脑血管软胶囊治疗心血管疾病的作用机制研究进展
- 48 监管科学视角下药品网络销售监督机制探讨
- 57 中药饮片临方炮制探讨

加油站

- 61 2021年第三期会刊内容测试题

执业药师注册迎来新政策

近日,国家药品监督管理局为规范执业药师注册工作,加强对执业药师继续教育的监督管理,发布《执业药师注册管理办法》(以下简称《办法》),对新形势下执业药师注册和监督管理等方面的工作做出了比较全面的规定,并进一步明确了执业药师注册管理总体要求和注册条件要求等,推动新形势下执业药师队伍健康发展。

《办法》分为七章,共41条,内容涉及执业药师注册、岗位职责和权利义务、监督管理等方面。此次修订亮点主要包括以下几点:一是优化执业药师注册程序,延长注册有效期,由“三年”调整为“五年”,助于降低延续注册频率;对申报材料形式不再做强制要求,申请人还可按照要求在线提交注册申请,使注册申请更加简便;按照“放管服”改革要求,优化审批流程,提高效率,大大缩短了注册工作时限。二是加强注册与继续教育衔接,为强化对执业药师继续教育的监督管理,现将执业药师的继续教育学分记入全国执业药师注册管理信息系统,并规定执业药师每年应参加不少于90学时的继续教育培训,每年累计不少于30学分,从制度层面加强注册与继续教育的有效衔接,利于提升药事管理与药学服务能力和水平。三是强化执业药师监督管理,药品监管部门对伪造证件、挂证等违规执业情形,予以责令改正、撤销注册证等相应处理措施,并通过“互联网+”将不良信息记入全国执业药师注册管理信息系统,有助于规范执业药师行为。四是增加了执业药师权利义务,《办法》将执业药师“岗位职责和权利义务”单独列章,明确以执业药师的名义从事相关业务,保障公众用药安全等权利,强调维护执业药师职业荣誉和尊严、参加突发重大公共事件的药事管理与药学服务等义务。

可以说,此次发布《执业药师注册管理办法》,贯彻落实了《执业药师职业资格制度规定》等相关要求,从执业药师注册、继续教育、监督管理等方面入手,进行修订、强化,这对切实发挥执业药师作用、持续加强执业药师队伍建设和促进公众健康均具有重要意义。

董作军

声音数字

声 音

本次《注册办法》修订以提高药品质量与疗效、鼓励药品创新、强化药品安全为核心,致力搭建我国药品注册新型监管与技术体系。《注册办法》修订突出框架构建与管理属性,为技术指导原则、审评标准、工作程序等文件发布与调整预留接口,以便更好契合药物创新技术发展和标准提升要求。

——国家药品监督管理局注册司综合处李江宁处长对新《药品注册管理办法》的看法

要充分把握长三角分中心建设部署机遇,以长三角区域一体化发展战略为抓手,在落实“四个最严”要求的基础上,“守底线,追高线”,打破行政壁垒,提高政策协同,加强跨区域药品监管部门之间的信息互通和工作协调,以重点产品、重点领域为突破口,建立会商机制和检查结果互认机制,共同促进区域医药产业健康发展,推动长三角区域药品监管能力率先达到国际先进水平。

——上海市药监局局长闻大翔在长三角一体化药品检查和服务合作会议上表示

由于线上市场具有虚拟性的特点,必须得依靠线下实体医院、药店才能存在,所以不能简单理解为第四终端会替代其他终端,更应该理解为,是一种渠道的转变。这

种转变不仅体现在对零售渠道的细分和切割,随着处方外流、处方电子化推进,对第一、第三医疗机构渠道也进行了切分。渠道分化还带来了购买方式、配送方式、营销模式变革。

——南方医药经济研究所副所长宗云岗在2020-2021全国医药经济信息发布会上提出

未来国家将常态化开展药品集中采购,不断扩大集采范围,坚持“应采尽采”。全面实行药品、高值医用耗材集中带量采购要求,使之成为主导模式,扩大改革效应,形成合理、公正、公平、可承受、具有合理回报的价格。

——复旦大学公共卫生学院胡善联教授对于《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》的看法

围绕鼓励药品研发和创新的核心原则,在吸纳ICH指南和国际先进经验的基础上,国家药监局积极推动ICH指导原则体系落地实施引进新标准,同时,基于我国的研究评价经验,积极推动ICH指导原则的进一步协调或设定新议题。

——国家药监局药审中心药理毒理学部部长王庆利对于深化药品审评审批制度改革创新的想法

数 字

622602人:截至2021年5月底,全国执业药师累计在有效期内注册人数为622602人,环比增加10198人。每万人口执业药师人数为4.4人。注册于药品零售企业的执业药师568175人,占注册总数的91.2%。注册于药品批发企业、药品生产企业、医疗机构和其他领域的执业药师分别为34858、4100、15361、108人。

24846亿元:2020年,全国基本医保基金(含生育保险)总收入24846亿元,比上年增长1.7%,占当年GDP比重约为2.4%;全国基本医保基金(含生育保险)总支出21032亿元,比上年增长0.9%,占当年GDP比重约为2.1%。

433个:截止2021年6月30日,国家医保目录经过三轮调整,已有433个药品新增进入目录,经整理,2020年8月17日-2021年6月30日间获批的创新药或新增适应症药品有40多个,这意味着一批国产创新药

有望进入医保谈判,而医保目录调整常态化也无疑将为创新药的快速放量带来助力。

58.08万家:国家药监局公布了2021年第一季度药品监督管理统计报告。报告显示,截至2021年3月底,全国共有《药品经营许可证》持证企业58.08万家。其中,批发企业1.32万家,零售连锁总部6593家,零售连锁门店31.91万家,单体药店24.19万家。

56%:6月23日晚间,第五批国采正式揭榜。据报道,本轮集采拟采购药品62种,成功采购61个,平均降价达到56%,其中,10家外资企业11个产品中选,数量创历次集采之最。本次集采注射剂多、市场规模大,是外资企业参与度提高的主要原因。五批集采218个品种中,外资企业合计中标31个品种,100亿级重磅品种有阿托伐他汀、氯吡格雷、阿卡波糖等。

“寻找身边的最美药师”—— 浙江叶龙:村落百姓慢病管理者

叶龙,浙江省丽水市下辖的龙泉市龙南乡蛟蚌人,来自一个偏远的小山村,1997年入伍。入伍期间,曾两次荣立三等功,多次被评为优秀共产党员、优秀士官等,现为龙泉知心大药房驻店执业药师。

建立健康档案挽救患者生命

在这间不起眼的知心大药房,附近的居

民对叶龙都非常信任。他经常为前来购药的老人免费测量血压,对患者进行健康测评,特别是为高血压、糖尿病这类慢病患者建立个人健康档案,真正成了患者的“知心人”。作为执业药师,工作的价值就是体现在每一个患者身上,真正为患者的健康着想。

工作十五年间,他服务了无数慢病群

众,其中就有一对余姓老夫妇。他们患有高血压和高血糖,需要长期服药,但行动又不便,于是叶龙主动上门把药送到他们家中,就这样坚持了十来年,余老夫妇十分感谢他,把他当成自己的亲人。

当前,临床越来越重视药学服务,用药监护、用药咨询及长期随访是药学服务的重要范畴。尤其是慢病管理,用药比较复杂,用药的剂量和用药的时间都非常有讲究,且慢病又多发于老年人,建立健康档案就更加重要了。建立健康档案,主要是对患者的病情,以及用药周期进行监测,及时调整用药和用量。他们一旦发生突发状况的时候,也能够采取正确有效的用药措施。有一次,一个老年人在家中突然晕倒,叶龙就根据他的健康档案状况做出正确判断。此患者有长期的心脏病史,叶龙当机立断让她舌下含服速效救心丸,为后续的医生救治争取了宝贵的时间。

迄今为止,叶龙为顾客记录了几十本档案册,累积建立了上万份健康档案,详细记载病人用药记录,并且定期回访重病患者,从而更好地确保了病人用药安全、合理。正是他这种认真负责的态度,对患者身体状况了然于心,甚至挽救了患者的生命。

2011年4月的一天,一位村民叶某在自家菜地里农作时,突然感觉到头晕,站立不稳,该村民的家人当时以为是感冒,准备送往就近诊所诊治,村民叶某当即想到叶龙,便拨打叶龙电话咨询。熟悉该村民身体状况的叶龙在电话中听出该村民症状不同寻常,便立即驱车赶往菜地现场,经过对患者体征检查,判断该村民身体状况相当不好,考虑是心梗前兆,将他第一时间送到市人民

医院救治,后经医院诊断为急性心肌梗塞,幸好送诊及时,挽救了生命。

药店还是乡村群众信息联络点

叶龙热心参与社会各类公益事业。2016年,叶龙向上级党支部申请,成立了中共龙泉市西街街道知心大药房党支部,药店设立了支部便民服务台,为群众免费测血压、提供免费饮水等,还为附近偏远乡镇群众代送快递,更进一步加大了服务群众力度。叶龙还在知心大药房设置了“群众联络点”,不仅提供乡村群众以往要去城里解决的就医问药咨询问题,而且让群众进城前后随时随地有个落脚点,还为进城找人办事等各类信息提供联络,群众都很喜欢。

每年,叶龙都会前往农民工工地“送清凉”,给工友们送清凉油、风油精、防蚊液等防暑防蚊用品,还为乡村老人送清凉,给贫困老人送温暖,给他们免费健康检查,提供健康、安全用药咨询等。

叶龙热爱越剧,经常组织身边的朋友到社区、乡村举办慰问演出,在给父老乡亲们送去好节目的同时,也加大了对安全用药、合理用药等宣传力度。可以说,在为群众服务这件事上,叶龙不遗余力。叶龙服务群众的事迹还曾被龙泉电视台、龙泉报社等进行了报道,受到有关部门领导以及群众的高度赞誉。2018年10月,他还被评选为“浙江省优秀网格员”。

热心帮助微小企业复工复产

在叶龙店里有很多老顾客,也都把叶龙当成朋友,说他为人很好,待人客气,做事细心,总是不厌其烦,一次又一次地讲解

怎么用药安全。还有一些老顾客,有时候不是去买药,只是为了咨询用药问题,因为家里自备一些药物,遇到临时突发状况,但不知道如何搭配,叶龙也都会很热心地指导大家。

叶龙在抖音上有20多万粉丝。2020年疫情防控期间,叶龙利用自己擅长制作小视频的特长,带动身边的朋友们,一起用业余时间制作创意视频,宣传龙泉青瓷等,助力微小企业及地方特色产业复工复产,此举得到“天目新闻”等关注报道。

干一行,爱一行,专一行,细心工作,服

务群众,永葆一名共产党员的风采,叶龙就是这样一个人普通而又不普通的执业药师。军人的品质,让他不畏艰难;药师的专业,让他学无止境;党员的党性,让他心怀群众。他自己表示,作为药师,除了自己的专业特长扎实,还要用自己的真心服务每一个患者,真正让自己成为每一个患者的贴心人,通过自己的专业知识给患者带来健康愉悦是他最大的快乐。前路漫长,叶龙带着他的这份责任与快乐,在药师的道路上一路前行。

(来源:中国食品药品网)

《浙江药师》杂志约稿

1 征稿范围

《浙江药师》是由浙江执业药师协会主办,服务于广大执业药师、从业药师和药学技术人员的药学类刊物。主要内容涉及对执业药师及药学工作者有实际指导意义的管理实践、药学服务、药物疗效观察、国内外最新药学动态、医药企业及药房管理、药物不良反应、计算机在药学领域的应用、实验研究、政策研究和国内外药学信息前沿等内容,欢迎广大药师和其他药学工作者踊跃投稿。

2 来稿要求

2.1 本刊接受纸质投稿,欢迎电子邮件投稿。

2.2 来稿应有科学性、先进性、逻辑性和实用性。

2.3 来稿须附作者单位介绍信或来稿上加盖单位公章。稿件须注明联系人详细通讯地址。

2.4 文稿务求论点明确,论据可靠,

数字准确,文字精炼,层次清晰,引用文献请给予出处。文稿需附中文摘要及2~5个关键词。

2.5 文稿格式:文题要求明确、具体,重点突出,简明确切地反映本文的特定内容,一般不用副标题。作者姓名、单位地址及邮政编码务必写清楚。全部作者均按排名顺序排列并用逗号分开,在姓名右上角注明角码1,2,3等,单位接排于作者后。单位后以“,”分开,接排省名和城市名及邮政编码。各单位间用“;”分开,全部单位均在同一个括号内,单位前注明与作者姓名序号相同的数字。文末参考文献序号应与文中角码一致,文中角码用小方括号放在被说明内容的右上角。作者在3人或以下的须列出全部作者姓名,4人以上者列出前3人姓名,后加“等”(中文)、“et al”(英文)。根据GB3469规定,以单字母式标识以下各种参考文献类型。常用标识为:专

(下转第62页)

政策法规

国家药监局关于印发执业药师注册管理办法的通知

(国药监人〔2021〕36号)

各省、自治区、直辖市药品监督管理局,新疆生产建设兵团药品监督管理局,国家局机关有关司局、有关直属单位:

为进一步规范执业药师注册及其相关监督管理工作,加强执业药师队伍建设,国家药监局组织修订了《执业药师注册管理办法》,现予以印发,请遵照执行。

原国家药品监督管理局《执业药师注册管理暂行办法》(国药管人〔2000〕156号)和原

国家食品药品监督管理局《关于〈执业药师注册管理暂行办法〉的补充意见》(国食药监人〔2004〕342号)、《关于〈执业药师注册管理暂行办法〉的补充意见》(食药监人函〔2008〕1号)、《关于取得内地〈执业药师资格证书〉的香港、澳门永久性居民执业注册事项的通知》(国食药监人〔2009〕439号)同时废止。

国家药监局

2021年6月18日

执业药师注册管理办法

第一章 总 则

第一条 为规范执业药师注册工作,加强执业药师管理,根据《中华人民共和国药品管理法》等相关法律法规和《执业药师职业资格制度规定》,制定本办法。

第二条 执业药师注册及其相关监督管理工作,适用本办法。

第三条 持有《中华人民共和国执业药师职业资格证书》(以下简称《执业药师职业资格证书》)的人员,经注册取得《中华人民共和国执业药师注册证》(以下简称《执业药师注册证》)后,方可以执业药师身份执业。

第四条 国家药品监督管理局负责执业药师注册的政策制定和组织实施,指导监督全国执业药师注册管理工作。国家药品监督管理局执业药师资格认证中心承担全国执业药师注册管理工作。

各省、自治区、直辖市药品监督管理部门负责本行政区域内的执业药师注册及其相关监督管理工作。

第五条 法律、行政法规、规章和相关质量管理规范规定需由具备执业药师资格的人员担任的岗位,应当按规定配备执业药师。

鼓励药品上市许可持有人、药品生产企业、药品网络销售第三方平台等使用取得执

业药师资格的人员。

第六条 国家药品监督管理局建立完善全国执业药师注册管理信息系统,国家药品监督管理局执业药师资格认证中心承担全国执业药师注册管理信息系统的建设、管理和维护工作,收集报告相关信息。

国家药品监督管理局加快推进执业药师电子注册管理,实现执业药师注册、信用信息资源共享和动态更新。

第二章 注册条件和内容

第七条 执业药师注册申请人(以下简称申请人),必须具备下列条件:

- (一) 取得《执业药师职业资格证书》;
- (二) 遵纪守法,遵守执业药师职业道德;
- (三) 身体健康,能坚持在执业药师岗位工作;
- (四) 经执业单位同意;
- (五) 按规定参加继续教育学习。

第八条 有下列情形之一的,药品监督管理部门不予注册:

- (一) 不具有完全民事行为能力的;
- (二) 甲类、乙类传染病传染期、精神疾病发病期等健康状况不适宜或者不能胜任相应业务工作的;
- (三) 受到刑事处罚,自刑罚执行完毕之日到申请注册之日不满三年的;
- (四) 未按规定完成继续教育学习的;
- (五) 近三年有新增不良信息记录的;
- (六) 国家规定不宜从事执业药师业务的其他情形。

第九条 执业药师注册内容包括:执业地区、执业类别、执业范围、执业单位。

执业地区为省、自治区、直辖市;

执业类别为药学类、中药学类、药学与中药学类;

执业范围为药品生产、药品经营、药品使用;

执业单位为药品生产、经营、使用及其他需要提供药学服务的单位。

药品监督管理部门根据申请人《执业药师职业资格证书》中注明的专业确定执业类别进行注册。获得药学和中药学两类专业《执业药师职业资格证书》的人员,可申请药学与中药学类执业类别注册。执业药师只能在一个执业单位按照注册的执业类别、执业范围执业。

第三章 注册程序

第十条 申请人通过全国执业药师注册管理信息系统向执业所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门申请注册。

第十一条 申请人申请首次注册需要提交以下材料:

- (一) 执业药师首次注册申请表;
- (二) 执业药师职业资格证书;
- (三) 身份证明;
- (四) 执业单位开业证明;
- (五) 继续教育学分证明。

申请人委托他人办理注册申请的,代理人应当提交授权委托书以及代理人的身份证明文件。

申请人应当按要求在线提交注册申请或者现场递交纸质材料。药品监督管理部门应当公示明确上述材料形式要求。凡是通过法定证照、书面告知承诺、政府部门内部核查或者部门间核查、网络核验等能够办理的,药品监督管理部门不得要求申请人额外提供证明材料。

第十二条 申请人申请注册,应当如实向药品监督管理部门提交有关材料和反映真实情况,并对其申请材料的真实性负责。

第十三条 药品监督管理部门对申请人提交的材料进行形式审查,申请材料不齐全或者不符合规定形式的,应当当场或者在五个工作日内一次性告知申请人需要补正的全部内容;逾期不告知的,自收到注册申请材料之日起即为受理。

第十四条 申请材料齐全、符合规定形式,或者申请人按要求提交全部补正申请材料的,药品监督管理部门应当受理注册申请。

药品监督管理部门受理或者不予受理注册申请,应当向申请人出具加盖药品监督管理部门专用印章和注明日期的凭证。

第十五条 药品监督管理部门应当自受理注册申请之日起二十个工作日内作出注册许可决定。

第十六条 药品监督管理部门依法作出不予注册许可决定的,应当说明理由,并告知申请人享有依法申请行政复议或者提起行政诉讼的权利。

第十七条 药品监督管理部门作出的准予注册许可决定,应当在全国执业药师注册管理信息系统等予以公开。

药品监督管理部门及其工作人员对申请人提交的申请材料负有保密义务。

第十八条 药品监督管理部门作出注册许可决定之日起十个工作日内向申请人核发国家药品监督管理局统一样式并加盖药品监督管理部门印章的《执业药师注册证》。

执业药师注册有效期为五年。

第十九条 地方药品监督管理部门应当按照“放管服”改革要求,优化工作流程,提高效率和服务水平,逐步缩短注册工作时

限,并向社会公告。

第四章 注册变更和延续

第二十条 申请人要求变更执业地区、执业类别、执业范围、执业单位的,应当向拟申请执业所在地的省、自治区、直辖市药品监督管理部门申请办理变更注册手续。

药品监督管理部门应当自受理变更注册申请之日起七个工作日内作出准予变更注册的决定。

第二十一条 需要延续注册的,申请人应当在注册有效期满之日三十日前,向执业所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门提出延续注册申请。

药品监督管理部门准予延续注册的,注册有效期从期满之日次日起重新计算五年。药品监督管理部门准予变更注册的,注册有效期不变;但在有效期满之日前三十日内申请变更注册,符合要求的,注册有效期自旧证期满之日次日起重新计算五年。

第二十二条 需要变更注册或者延续注册的,申请人提交相应执业药师注册申请表,并提供第十一条第四项和第五项所列材料。

第二十三条 申请人取得《执业药师职业资格证书》,非当年申请注册的,应当提供《执业药师职业资格证书》批准之日起第二年后历年继续教育学分证明。申请人取得《执业药师职业资格证书》超过五年以上申请注册的,应至少提供近五年的连续继续教育学分证明。

第二十四条 有下列情形之一的,《执业药师注册证》由药品监督管理部门注销,并予以公告:

(一) 注册有效期满未延续的;

(二) 执业药师注册证被依法撤销或者吊销的;

(三) 法律法规规定的应当注销注册的其他情形。

有下列情形之一的,执业药师本人或者其执业单位,应当自知晓或者应当知晓之日起三十个工作日内向药品监督管理部门申请办理注销注册,并填写执业药师注销注册申请表。药品监督管理部门经核实后依法注销注册。

(一) 本人主动申请注销注册的;

(二) 执业药师身体健康状况不适宜继续执业的;

(三) 执业药师无正当理由不在执业单位执业,超过一个月的;

(四) 执业药师死亡或者被宣告失踪的;

(五) 执业药师丧失完全民事行为能力的;

(六) 执业药师受刑事处罚的。

第五章 岗位职责和权利义务

第二十五条 执业药师依法负责药品管理、处方审核和调配、合理用药指导等工作。

执业药师在执业范围内应当对执业单位的药品质量和药学服务活动进行监督,保证药品管理过程持续符合法定要求,对执业单位违反有关法律、法规、部门规章和专业技术规范的行为或者决定,提出劝告、制止或者拒绝执行,并向药品监督管理部门报告。

第二十六条 执业药师享有下列权利:

(一) 以执业药师的名义从事相关业务,保障公众用药安全和合法权益,保护和

促进公众健康;

(二) 在执业范围内,开展药品质量管理,制定和实施药品质量管理制度,提供药学服务;

(三) 参加执业培训,接受继续教育;

(四) 在执业活动中,人格尊严、人身安全不受侵犯;

(五) 对执业单位的工作提出意见和建议;

(六) 按照有关规定获得表彰和奖励;

(七) 法律、法规规定的其他权利。

第二十七条 执业药师应当履行下列义务:

(一) 严格遵守《中华人民共和国药品管理法》及国家有关药品生产、经营、使用等各项法律、法规、部门规章及政策;

(二) 遵守执业标准和业务规范,恪守职业道德;

(三) 廉洁自律,维护执业药师职业荣誉和尊严;

(四) 维护国家、公众的利益和执业单位的合法权益;

(五) 按要求参加突发重大公共事件的药事管理与药学服务;

(六) 法律、法规规定的其他义务。

第六章 监督管理

第二十八条 药品监督管理部门按照有关法律、法规和规章的规定,对执业药师注册、执业药师继续教育实施监督检查。

执业单位、执业药师和实施继续教育的机构应当对药品监督管理部门的监督检查予以协助、配合,不得拒绝、阻挠。

第二十九条 执业药师每年应参加不少于90学时的继续教育培训,每3个学时为

1学分,每年累计不少于30学分。其中,专业科目学时一般不少于总学时的三分之二。鼓励执业药师参加实训培养。

承担继续教育管理职责的机构应当将执业药师的继续教育学分记入全国执业药师注册管理信息系统。

第三十条 执业药师应当妥善保管《执业药师注册证》,不得买卖、租借和涂改。如发生损坏,当事人应当及时持损坏证书向原发证部门申请换发。如发生遗失,当事人向原发证部门申请补发。

第三十一条 伪造《执业药师注册证》的,药品监督管理部门发现后应当当场予以收缴并追究责任;构成犯罪的,移送相关部门依法追究刑事责任。

第三十二条 执业药师以欺骗、贿赂等不正当手段取得《执业药师注册证》的,由发证部门撤销《执业药师注册证》,三年内不予注册;构成犯罪的,移送相关部门依法追究刑事责任。

第三十三条 执业药师应当按照注册的执业地区、执业类别、执业范围、执业单位,从事相应的执业活动,不得擅自变更。执业药师未按本办法规定进行执业活动的,药品监督管理部门应当责令限期改正。

第三十四条 严禁《执业药师注册证》挂靠,持证人注册单位与实际工作单位不符的,由发证部门撤销《执业药师注册证》,三年内不予注册;构成犯罪的,移送相关部门依法追究刑事责任。买卖、租借《执业药师注册证》的单位,按照相关法律法规给予处罚。

第三十五条 执业药师在执业期间违反《中华人民共和国药品管理法》及其他法律法规构成犯罪的,由司法机关依法追究责

任。

第三十六条 有下列情形之一的,应当作为个人不良信息由药品监督管理部门及时记入全国执业药师注册管理信息系统:

(一) 以欺骗、贿赂等不正当手段取得《执业药师注册证》的;

(二) 持证人注册单位与实际工作单位不一致或者无工作单位的,符合《执业药师注册证》挂靠情形的;

(三) 执业药师注册证被依法撤销或者吊销的;

(四) 执业药师受刑事处罚的;

(五) 其他违反执业药师资格管理相关规定的。

第三十七条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门有下列情形之一的,国家药品监督管理局有权责令其进行调查并依法依规给予处理:

(一) 对不符合规定条件的申请人准予注册的;

(二) 对符合规定条件的申请人不予注册或者不在法定期限内作出准予注册决定的;

(三) 履行执业药师注册、继续教育监督管理职责不力,造成不良影响的。

第三十八条 药品监督管理部门工作人员在执业药师注册及其相关监督管理工作中,弄虚作假、玩忽职守、滥用职权、徇私舞弊的,依法依规给予处理。

第七章 附 则

第三十九条 已取得内地《执业药师职业资格证书》的香港、澳门、台湾地区居民,申请注册执业依照本办法执行。

(下转第61页)

药物警戒

关于修订甲氧氯普胺说明书的公告

(2021年第87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甲氧氯普胺说明书[不良反应]、[禁忌]、[注意事项]等项目进行统一修订。现将有关事项公告如下:

甲氧氯普胺片说明书修订要求

一、增加[警示语]

甲氧氯普胺治疗可引起迟发性运动障碍,这通常是不可逆的。目前尚无有效的治疗方法。发生迟发性运动障碍的风险随治疗时间和总累积剂量的增加而增加。应避免长时间使用甲氧氯普胺。

出现迟发性运动障碍的体征或症状的患者应马上停止甲氧氯普胺的治疗。在某些患者中,停止使用甲氧氯普胺治疗后症状可能会减轻或缓解。

二、[不良反应]项下应包括以下内容

上市后不良反应监测数据显示甲氧氯普胺制剂可见以下不良反应/事件(发生率未知):

1. 神经系统损害:锥体外系反应(震颤、抽动、共济失调、运动障碍、肌肉骨骼强直、斜颈、肌肉不自主收缩、肌肉痉挛状态、肌无力、言语障碍)、头晕、嗜睡、头痛、困倦、感觉减退、迟发性运动障碍。

2. 全身性损害:乏力、胸部不适、寒战、

发热、疲乏、口渴。

3. 精神障碍:烦躁不安、躁动、精神障碍、易激惹、失眠。

4. 胃肠系统损害:恶心、呕吐、腹泻、腹痛、口干、便秘。

5. 皮肤及皮下组织损害:皮疹、瘙痒症、多汗、荨麻疹、潮红。

6. 呼吸系统损害:呼吸困难、呼吸急促、窒息感。

7. 免疫系统损害:超敏反应、过敏样反应、过敏性休克。

8. 其他:心悸、心慌、视觉损害、斜视、发音困难。

三、[禁忌]项下应包括以下内容

2岁以下儿童禁用。

四、[注意事项]项下应包括以下内容

1. 12岁以下及65岁以上患者使用本品时应谨慎,密切观察患者的用药反应。

2. 避免合用可能引起锥体外系反应的药物。

3. 建议使用时间不要超过14天。

4. 甲氧氯普胺治疗可引起迟发性运动障碍,应避免长时间使用甲氧氯普胺。

盐酸甲氧氯普胺注射液说明书修订要求

一、增加[警示语]

甲氧氯普胺治疗可引起迟发性运动障

碍,这通常是不可逆的。目前尚无有效的治疗方法。发生迟发性运动障碍的风险随治疗时间和总累积剂量的增加而增加。应避免长时间使用甲氧氯普胺。

出现迟发性运动障碍的体征或症状的患者应马上停止甲氧氯普胺的治疗。在某些患者中,停止使用甲氧氯普胺治疗后症状可能会减轻或缓解。

二、[不良反应]项下应包括以下内容

上市后不良反应监测数据显示甲氧氯普胺制剂可见以下不良反应/事件(发生率未知):

1. 神经系统损害:锥体外系反应(震颤、抽动、共济失调、运动障碍、肌肉骨骼强直、斜颈、肌肉不自主收缩、肌肉痉挛状态、肌无力、言语障碍)、头晕、嗜睡、头痛、困倦、感觉减退、迟发性运动障碍。

2. 全身性损害:乏力、胸部不适、寒战、发热、疲乏、口渴。

3. 精神障碍:烦躁不安、躁动、精神障碍、易激惹、失眠。

4. 胃肠系统损害:恶心、呕吐、腹泻、腹痛、口干、便秘。

5. 皮肤及皮下组织损害:皮疹、瘙痒症、多汗、荨麻疹、潮红。

6. 呼吸系统损害:呼吸困难、呼吸急促、窒息感。

7. 免疫系统损害:超敏反应、过敏样反应、过敏性休克。

8. 其他:心悸、心慌、视觉损害、斜视、发音困难。

三、[禁忌]项下应包括以下内容

2岁以下儿童禁用。

四、[注意事项]项下应包括以下内容

1. 12岁以下及65岁以上患者使用本品时应谨慎,密切观察患者的用药反应。

2. 避免合用可能引起锥体外系反应的药物。

3. 建议使用时间不要超过14天。

4. 给药速度过快容易诱发锥体外系不良反应。甲氧氯普胺治疗可引起迟发性运动障碍,应避免长时间使用甲氧氯普胺。

(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。)

(摘自国家药品不良反应监测中心网站)

关于修订注射用生长抑素说明书的公告

(2021年第85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注射用生长抑素说明书[不良反应]、[注意事项]、[药物相互作用]等项目进行统一修订。现将有关事项公告如下:

一、[不良反应]项下应包括以下内容

1. 当滴注本品的速度高于每分钟50微克时,患者会出现恶心和呕吐现象。

2. 上市后经验:注射用生长抑素监测到以下不良反应/事件(这些不良反应/事件来自于无法确定样本量的自发报告,难以准确估计其发生频率):

胃肠系统损害:恶心、呕吐、腹泻、腹痛、腹胀、腹部不适、干呕。

皮肤及其附件损害:皮疹、瘙痒、出汗、多汗。

心血管系统损害:心悸、潮红、心动过缓、血压升高。

神经系统损害:头晕、眩晕、头痛。

呼吸系统损害:胸闷、呼吸困难、呼吸急促。

代谢和营养障碍:低血糖反应、低血糖、血糖降低、血糖升高、高血糖、低血糖昏迷。

全身性损害:寒战、发热、乏力、高热。

免疫疾病与感染:过敏样反应、过敏反应、过敏性休克。

用药部位损害:局部麻木、静脉炎、注射部位疼痛。

二、[注意事项]项下应包括以下内容

1. 由于本品抑制胰岛素及胰高血糖素的分泌,在治疗初期会引起短暂的血糖水平下降。更应注意的是,胰岛素依赖型糖尿病患者使用本品后,每隔3至4小时应测试一次血糖浓度。尽可能避免同时摄入能刺激胰岛素分泌的糖类。如果必需给予,应同时

给与胰岛素。

2. 因肿瘤性或炎症性肠病引起的胰痿或肠痿需对原发疾病进行治疗。

3. 上市后监测到注射用生长抑素有过敏性休克的病例报告,用药前应仔细询问药物过敏史,用药过程中注意观察,一旦出现皮疹、瘙痒、呼吸困难、血压下降等症状和体征,应立即停药并及时治疗。

三、[药物相互作用]项下应包括以下内容

由于本品可延长环己烯巴比妥引起的睡眠时间,而且加剧戊烯四唑的作用,所以,本品不应与此类药物或产生同样作用的药物同时使用。

本品与其他药物的不相容性未经测试,所以在注射或点滴给药时,应单独使用。

(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。)

(摘自国家药品不良反应监测中心网站)

关于修订奥拉西坦制剂说明书的公告

(2021年第84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奥拉西坦制剂说明书[不良反应]、[禁忌]、[注意事项]等项目进行统一修订。现将有关事项公告如下:

奥拉西坦注射制剂说明书修订要求

[不良反应]项下增加以下内容:

在企业原有内容基础上,增加以下内容:

我国上市后药品不良反应监测发现本

品有以下不良反应/事件报告:

皮肤及皮下组织:红斑疹、斑丘疹、荨麻疹等各种皮疹、瘙痒、局部红肿、多汗等。

全身性疾病及给药部位各种反应:畏寒、发热、寒战、乏力、水肿、注射部位疼痛、注射部位皮疹、注射部位瘙痒等。

免疫系统:过敏样反应,有过敏性休克的病例报告。

胃肠系统:口干、恶心、呕吐、胃部不适、腹痛、腹泻、腹胀、便秘等。

神经系统:头晕、头痛、麻木、眩晕、抽

搐、震颤、言语障碍、痫样发作等。

精神类反应：失眠、烦躁、睡眠障碍、兴奋、焦虑、幻觉、谵妄等。

呼吸系统：胸闷、呼吸困难、呼吸急促、咳嗽等。

心脏器官反应：心悸、心律失常、紫绀、血压异常等。

血管与淋巴管类：面部潮红、静脉炎等。

肝胆系统：肝功能异常等。

肾脏及泌尿系统：尿频、肾功能异常等。

奥拉西坦口服制剂说明书修订要求

一、[不良反应]项下增加以下内容

在企业原有内容基础上，增加以下内容：

我国上市后药品不良反应监测发现本品有以下不良反应/事件报告：

胃肠系统：口干、恶心、呕吐、胃部不适、腹痛、腹泻、腹胀、便秘等。

皮肤及皮下组织：皮肤瘙痒，红斑疹、斑丘疹、荨麻疹等各种皮疹。瘙痒等。

精神类反应：失眠、烦躁、睡眠障碍、兴奋、意识模糊等。

神经系统：头晕、头痛、眩晕、震颤、痫样发作等。

免疫系统：过敏样反应等。

肝胆系统：肝功能异常等。

肾脏及泌尿系统：肾功能异常等。

心脏器官反应：心悸、心律失常等。

呼吸系统：胸闷、呼吸急促等。

二、[禁忌]项下应包括以下内容

对本品过敏者、严重肾功能损害者禁用。

三、[注意事项]项下应包括以下内容：

1. 轻、中度肾功能不全者应慎用，必需使用本品时，须减量。

2. 患者出现精神兴奋和睡眠紊乱时，应减量。

四、[孕妇及哺乳期妇女用药]项下应包括以下内容

本品在孕妇和哺乳期妇女使用的安全性尚不明确，因此不应使用。

五、[儿童用药]项下应包括以下内容

儿童患者用药的安全性有效性尚未确立。

六、[药物过量]项下应包括以下内容

在超剂量使用本品的情况下偶有病人出现兴奋、失眠等不良反应，停药或减少剂量后症状可逐渐消失。

(注：本说明书修订建议原则上不得删减，如原批准说明书安全性内容较本修订建议内容更全面或更严格的，应保留原批准内容)

(摘自国家药品不良反应监测中心网站)

关于修订卡比马唑片说明书的公告

(2021年第80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卡比马唑片说明书[不良反应]、[禁

忌]、[注意事项]等项目进行统一修订。现将有关事项公告如下：

卡比马唑片说明书修订要求

一、[不良反应]项下应包括以下内容

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)的不良反应用报告。

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]项下应包括以下内容

1. 对卡比马唑、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]项下应包括以下内容

卡比马唑活性代谢产物为甲巯咪唑,以下为甲巯咪唑的使用注意事项:

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]项下应包括以下内容

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。

卡比马唑活性代谢产物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卡比马唑治疗(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卡比马唑,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卡比马唑,建议进行密切的孕产妇、胎儿和新生儿监测。

五、[老年用药]项下修改为以下内容

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]项下应包括以下内容

碘缺乏可增强甲状腺对卡比马唑活性代谢产物甲巯咪唑的反应,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]项下修改为以下内容

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。

意外摄入高剂量的卡比马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。)

(摘自国家药品不良反应监测中心网站)

美国提示一项安全性试验结果初步显示 托法替布的严重心脏相关问题和癌症的风险

2021年2月4日,美国食品和药物管理局(FDA)发布信息提醒公众,一项安全性临床试验的初步结果显示,关节炎和溃疡性结肠炎治疗药物托法替布与另一类被称为肿瘤坏死因子(TNF)抑制剂的药物相比,会增加患者患心脏病和癌症的风险。FDA要求开展此次安全性试验,该试验还调查了其他潜在风险,包括肺部血栓和死亡。试验的最终结果还没有得到。

托法替布于2012年首次获批用于治疗对甲氨蝶呤疗效不佳的成人类风湿性关节炎(RA)。风湿性关节炎患者的机体会攻击自己的关节,导致疼痛、肿胀和功能丧失。2017年,FDA批准托法替布用于治疗另一种导致患者关节疼痛和肿胀的疾病,即银屑病性关节炎(PsA),且这些患者对甲氨蝶呤或其他类似药物反应不佳。2018年,FDA批准该药物用于治疗溃疡性结肠炎,这是一种影响结肠的慢性炎症疾病。托法替布通过降低免疫系统活性发挥作用;而过度活跃的免疫系统可导致类风湿关节炎,银屑病性关节炎和溃疡性结肠炎。

当FDA首次批准托法替布时,要求生产企业辉瑞公司在服用托法替布的类风湿关节炎患者中进行一项安全性临床试验,以评估严重心脏相关事件、癌症和感染风险。该试验研究了两种剂量的托法替布(5mg,每日2次,这是批准的类风湿关节炎治疗用

量,和更高的用量,10mg,每日2次),并将其与另一种称为TNF抑制剂的类风湿关节炎治疗药物进行比较。参与该试验的患者年龄至少为50岁,且至少有一种心血管危险因素。2019年2月和7月,FDA警告称,中期试验结果显示,每日2次服用更高剂量的10mg会增加患者血栓和死亡的风险,因此,FDA批准了对托法替布说明书的黑框警告。临床试验现在已完成,初步结果显示,与使用TNF抑制剂治疗的类风湿关节炎患者相比,使用上述两种剂量的托法替布治疗的类风湿关节炎患者发生严重心脏相关事件和癌症的发生率更高。FDA正在等待该试验的进一步结果。

FDA将对目前收到的临床试验结果进行评估,并将与药品生产企业合作以尽快获得进一步信息。当完成审查或有更多信息可以分享时,FDA将沟通其最终结论和风险管理建议。

患者不应在咨询医务人员前停止服用托法替布,因为这样做可能会使其病情恶化。如果有任何问题或担心,请咨询医务人员。

医务人员在决定是否给患者处方托法替布或继续使用该药物时,应考虑到托法替布的获益和风险,继续遵循托法替布处方信息中的建议。

(转摘自美国食品和药物管理局FDA网站)

英国警示尼拉帕利的严重高血压及可逆性后部脑病综合征风险

英国药品和健康医疗产品管理局(MHRA)近期发布消息,警示尼拉帕利(niraparib,商品名:Zejula)的严重高血压及可逆性后部脑病综合征(posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)风险,尤其是在用药早期。PRES是一种罕见、可逆的神经系统疾病。PRES可能出现的症状和体征包括癫痫、头痛、精神状态改变、视觉障碍或皮质盲,伴随或不伴随高血压。诊断PRES需要进行脑部影像检查,首选核磁共振成像(MRI)。

尼拉帕利获批用于经含铂化疗达到完全缓解或部分缓解的、铂敏感的复发性晚期浆液性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的成人患者的单药维持治疗。

严重高血压反应及PRES病例评估

欧洲最近开展的一项安全性数据评估发现,全球范围内有使用尼拉帕利发生严重高血压的报告,包括罕见的高血压危象(可能影响1/1000的患者),最早可发生在尼拉帕利治疗的第1个月。此次评估还发现了罕见的PRES(可能影响1/1000的患者)。全球共5例,其中4例患有严重高血压,3例在治疗的第1个月发生PRES;3例报告来自上市后,2例来自临床试验。对于已经发生过PRES的患者,再次进行尼拉帕利治疗的安全性尚不明确。

在英国,截至2020年7月30日,黄卡计划收到了6例与尼拉帕利有关的高血压报

告,但缺乏与高血压有关的详细信息,包括发病时间。英国黄卡计划尚未收到与尼拉帕利有关的PRES报告。

在临床试验中,已发现高血压是尼拉帕利的重要风险。既往的尼拉帕利产品说明已包括了对高血压(含高血压危象)的警示信息,并推荐在治疗的第1年应每月监测血压水平。基于欧洲此次评估发现的新信息,产品说明的安全性警示信息进行了更新,并将高血压危象和PRES列为了本品的罕见反应。更新后的产品说明建议提高血压检测的频率,尤其是在治疗初期。

具备条件的患者可以考虑居家监测血压,应告知他们一旦血压升高需联系医生。应向患者或其护理人员提供有关如何在家里监测血压的足够说明。

给医务人员的建议:

(1) 尼拉帕利用药患者中已有严重高血压(包括罕见的高血压危象)报告,部分发生在用药的第1个月。

(2) 同时也有罕见的可逆性后部脑病综合征(PRES)报告,多伴有高血压,且发生在用药的第1个月。

(3) 在尼拉帕利治疗前应充分控制已存在的高血压,然后再开始用药。

(4) 尼拉帕利治疗期间,前两个月至少每周监测1次血压,然后第1年内每月监测1次,此后应定期监测。

(5) 对于具备条件的部分患者可以考虑居家监测血压。应给与患者足够的指

导,并告知他们一旦血压升高需联系医生。

(6) 尼拉帕利治疗期间应使用降压药以控制血压,必要时可考虑暂时停药,再次给药时应按照尼拉帕利产品说明中的建议进行剂量调整。

(7) 一旦发生高血压危象应停止使用

尼拉帕利,出现有重要临床意义的高血压、且降压治疗不能有效控制血压时也应停药。

(8) 一旦发生PRES应停止使用尼拉帕利,对包括高血压在内的症状进行对症治疗。

(转摘自英国药品和健康产品管理局MHRA网站)

加拿大警示含头孢曲松药品脑病的潜在风险

2021年2月3日,加拿大卫生部(Health Canada)发布了含头孢曲松药品的脑病潜在风险的评估报告,得出结论认为使用头孢曲松与脑病风险之间可能存在关联性。脑病是一种影响大脑,并导致大脑工作方式发生改变的疾病。加拿大卫生部将与含头孢曲松药品的制造商合作,更新加拿大产品的安全性信息以纳入脑病的风险。头孢曲松是一种抗生素处方药物,在加拿大批准用于治疗身体多个部位的多种细菌感染或预防手术期间的感染。

加拿大卫生部审查了使用含头孢曲松药品治疗的患者脑病的潜在风险。该安全性审查是由《神经科学杂志》(Neurological Sciences)上发表的一篇文章引发的,论文报道了与使用头孢曲松有关的脑相关的药品不良反应。

在加拿大使用的安全性审查结果

加拿大卫生部审查了从加拿大警戒数据库、全球数据库以及科学和医学文献中检索到的可用信息。加拿大卫生部审查了报告的29例使用头孢曲松引起脑病的病例(5

例加拿大病例和24例国际病例)。24起国际病例包括18例报告给加拿大警戒数据库的病例以及6例通过科学和医学文献获得的病例。在这29例病例中,发现17例(包括2名加拿大人)可能与头孢曲松的使用有关,8例(包括3名加拿大人)不太可能相关,4例没有足够的信息进行评估。没有报告与本药品有关的死亡。由于病例详细信息不完整和其他影响因素(包括现有的医疗条件和患者使用的其他药物),在这些报告中评估使用含头孢曲松药品相关的脑病风险具有一定挑战性。加拿大卫生部还从已发表的科学文献中评估了5项研究和3篇评论文章。对这些文献的审查支持脑病风险与头孢曲松使用之间的联系。

结论和措施

加拿大卫生部对现有信息的审查得出结论,认为使用含头孢曲松药品与脑病风险之间可能存在关联。加拿大卫生部将与含头孢曲松产品的制造商合作,更新加拿大产品的安全性信息,以纳入脑病风险。

(转摘自加拿大卫生部Health Canada网站)

新药快讯

海正药业海博麦布片获批上市

6月25日,NMPA官网显示,浙江海正药业1类新药海博麦布片获批上市,用于原发性高胆固醇血症。

海博麦布片(曾用名:海泽麦布)是海正药业自主研发的1类新药,是一种胆固醇吸收抑制剂,作用于肠道和肝细胞表面的尼曼匹克C1类1(Niemann-Pick C1-like1, NPC1 L1)蛋白受体,选择性地抑制胆固醇的吸收,从而降低小肠中的胆固醇向肝脏中的转运,使得肝脏胆固醇贮量降低,增加血液中胆固醇的清除。

2012年10月海泽麦布获批临床,2018年9月,海正宣布已完成海泽麦布(HS-25)单药III期临床试验。

单药III期试验共入组374例受试者,相对安慰剂组,主要疗效指标LDL-C降低-14.6%(FAS集)和-16.0%(PPS集),不良反应与安慰剂无统计学差异,短期及长期服药安全性良好;中间加入III期试验共入组255名受试者,对合并动脉粥样硬化性心血管疾病及等危症,经常规他汀药物治疗的仍未达到目标值的高胆固醇血症患者,在10mg阿托伐他汀为背景治疗的基础上,加用海泽麦

布或阿托伐他汀剂量增倍,FAS集分析,LDL-C海泽麦布降低-16.4%(PPS集为-16.8%,亚组分析-18.4%),阿托伐他汀降低-6.8%(PPS集为-7.8%,亚组分析-8.7%),组间差异有统计学意义($P<0.0001$)。

安全性方面,海泽麦布、阿托伐他汀不良反应发生率分别是7.9%和13.6%,海泽麦布总体不良事件、不良反应发生频率有低于阿托伐他汀趋势。

另外,海泽麦布与阿托伐他汀复方开发的多中心、随机、双盲双模拟、对照观察两种剂量海泽麦布(HS-25)联合阿托伐他汀治疗高胆固醇血症的有效性和安全性临床研究仍在进行中,将进一步评估海泽麦布联合阿托伐他汀治疗高胆固醇血症的疗效及安全性。

根据Insight数据库,目前国内已上市同类药物为依折麦布(ZETIA),其主要用于原发性高胆固醇血症、纯合子家族性高胆固醇血症(HoFH)和纯合子谷甾醇血症(或植物甾醇血症)治疗,于2006年在我国批准上市。

(转摘自新浪医药)

复星凯特CAR-T疗法正式获批

国家药监局(NMPA)最新公示,复星凯特CAR-T细胞治疗产品益基利仑赛注射液

(又称阿基仑赛,代号:FKC876)已正式获得批准。这意味着中国迎来首款获批上市的

CAR-T细胞治疗产品。

根据复星凯特此前公告,该上市申请的适应症为:用于治疗二线或以上系统性治疗后复发或难治性大B细胞淋巴瘤成人患者,包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)非特指型、原发性纵隔B细胞淋巴瘤(PMBCL)、高级别B细胞淋巴瘤和滤泡淋巴瘤转化的DLBCL。

FKC876是复星凯特于2017年从吉利德科学(Gilead Sciences)旗下公司Kite Pharma引进Yescarta(Axicabtagene Ciloleucel)技术,并获授权在中国进行本地化生产的靶向CD19自体CAR-T细胞治疗产品。CAR-T免疫细胞治疗是通过基因工程修饰患者自体T细胞,以表达靶向肿瘤抗原的嵌合抗原受体分子,由激活的T细胞介导杀伤肿瘤细胞。

根据复星凯特早前发布的新闻稿,此前,Yescarta已在美国获批用于治疗复发难治性大B细胞淋巴瘤成人患者。同时,它也是欧洲第一款获批上市应用的CAR-T产品,适应症有复发难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤和原发性纵隔B细胞淋巴瘤。

根据一项名为ZUMA-1的注册临床试验,研究评估了Yescarta在101例复发/难治性大B细胞淋巴瘤成人患者中的疗效和安全性。ZUMA-1的长期随访结果显示,随访≥4年(中位数,51.1个月),Yescarta治疗给

患者带来了持久的缓解,中位总生存期(OS)为25.8个月,4年OS率为44%。

基于复星凯特在中国开展的一项针对大B细胞淋巴瘤中国患者的单臂、开放性、多中心桥接临床试验,该公司于2020年2月在中国提交FKC876的新药上市申请。根据新闻稿,这是复星凯特在中国推进商业化的第一个CAR-T细胞治疗产品,也是NMPA正式受理上市申请的第一个CAR-T细胞治疗产品。

值得一提的是,KitePharma还在开展评估CAR-T细胞疗法作为高危大B细胞淋巴瘤(LBCL)一线治疗方案的研究。一项名为ZUMA-12的多中心、开放、单臂2期临床研究中中期结果显示,Yescarta用于一线治疗高危大B细胞淋巴瘤,单次输注后85%患者产生应答(ORR),74%患者获得完全缓解(CR),中位随访期9.3个月70%患者仍持续缓解。

在第62届美国血液学年会(ASH)上,德克萨斯大学MD安德森癌症中心的SattvaS.Neelapu博士曾总结道,ZUMA-12作为首个将CAR-T细胞疗法用于高危LBCL一线治疗的临床研究,中期分析数据显示了显著的临床获益和可控的安全性,为CAR-T细胞疗法在高危LBCL中探索起了积极引领作用。

(转摘自新浪医药)

信达生物达伯坦在台湾市场获批

信达生物制药,一家致力于研发、生产和销售用于治疗肿瘤、代谢疾病、自身免疫等重大疾病的创新药物的生物制药公司,今日宣布达伯坦(pemigatinib)获得台湾卫生

福利部食品药物管理署(TFDA)批准用于治疗成人接受过全身性药物治疗、肿瘤具有成纤维细胞生长因子受体2(FGFR2)融合或重排、不可手术切除的局部晚期或转移性胆管

癌。达伯坦(由 Incyte 和信达生物共同开发,信达生物负责中国大陆、香港、澳门和台湾地区的商业化)是首个在台湾市场获批的治疗胆道恶性肿瘤的酪氨酸激酶抑制剂。这是信达生物获批的第一款小分子药产品,也是信达生物第五款获批上市的创新药。

该适应症的获批主要是基于一项在既往经过至少一线系统性治疗失败的、伴FGFR2融合或重排的、手术不可切除的局部晚期、复发性或转移性胆管癌受试者中评价达伯坦的疗效和安全性的II期、开放性、单臂、多中心的研究(此研究又称FIGHT202研究,NCT02924376)。研究药物达伯坦为选择性FGFR受体酪氨酸激酶抑制剂。该研究的主要终点是基于独立影像委员会根

据实体瘤评价标准V1.1评价的客观缓解率(ORR)。107例入组接受达伯坦的受试者中,ORR为35.5%(95%CI:27%,45%),包括3例完全缓解,中位缓解持续时间(DOR)为9.1个月,其中38例出现肿瘤缓解的受试者中有24(63%)例受试者的缓解持续时间大于等于6个月、7例(18%)缓解持续时间大于12个月。共有146例受试者被纳入安全性分析,结果显示达伯坦具有良好的耐受性。其中高磷酸血症为最常见的不良反应,发生率为60%。有64%的受试者发生3级或3级以上的不良反应,其中以低磷酸盐血症(12%)、关节痛(6%)、口腔黏膜炎(5%)、低钠血症(5%)、腹痛(5%)及疲乏(5%)最为常见。

(转摘自信达生物公众号)

豪森盐酸厄洛替尼片获批上市

5月31日,豪森盐酸厄洛替尼片获国家药品监督管理局(NMPA)批准,成为该品种国内第二家生产的仿制药。

厄洛替尼是第一代EGFR抑制剂,最早在2004年就获得FDA批准,用于治疗至少一次化疗失败后的局部晚期或转移性NSCLC的治疗。2006年该药在中国获批上市,商品名特罗凯。该药自上市以来,全球峰值销售额达到14.49亿瑞士法郎的销售

峰值。此后受专利到期影响销售额逐渐下滑。

目前,国内除了首仿获批的上海创诺之外,Insight数据库显示该药目前正在申报上市的企业除了豪森外,还有信立泰、山东孔府制药、南京优科、苏州特瑞、湖南科伦及进口仿制药印度瑞迪博士等6家,国产注册分类均为新4类。

(转摘自新浪医药)

恒瑞阿齐沙坦片获批上市

6月10日,国家药监局官网显示,恒瑞医药按注册分类3申报的阿齐沙坦片(受理号:CYHS1700170/1)已获得NMPA批准上市,用于治疗高血压,是国内首家,也是首仿

品种。

血管紧张素II由血管紧张素I在血管紧张素酶催化作用下转换而来。血管紧张素II是肾素-血管紧张素系统的主要升压剂,

具有促进血管收缩、刺激醛固酮的合成和释放、激动心脏和促进肾脏对钠重吸收等多种生理作用。

阿齐沙坦片可通过选择性阻断血管紧张素 II 与许多组织如血管平滑肌和肾上腺中 AT1 受体的结合来阻断血管紧张素 II 的血管收缩作用和醛固酮分泌作用,其作用与血管紧张素 II 合成途径无关。阿齐沙坦具有高选择性,对 AT1 受体的亲和力是 AT2 受体

的 10000 倍以上,AT2 受体存在于多种组织中,但与心血管稳态之间的关系尚不清楚。

阿齐沙坦片原研是武田,目前尚未在国内获批上市,但是武田开发的另一款降压新药美阿沙坦钾片已于今年 1 月 20 日获 NMPA 批准上市。美阿沙坦钾是武田开发的一种口服前药,在吸收过程中可被体内酯酶迅速代谢为活性成分阿齐沙坦。

(转摘自 Insight 数据库)

扬子江注射用磷酸左奥硝唑酯二钠获批上市

5 月 31 日,NMPA 官网显示,扬子江药业 1 类新药注射用磷酸左奥硝唑酯二钠获批上市。

磷酸左奥硝唑酯二钠属于硝基咪唑类抗生素,是奥硝唑左旋异构体磷酸酯衍生物的钠盐,为已上市左奥硝唑的前药。硝基咪唑类抗生素是临床上一种常见的抗厌氧菌药物,代表药物有甲硝唑、替硝唑、奥硝唑、塞克硝唑等。

奥硝唑是目前常用的抗厌氧菌药物,作为继甲硝唑和替硝唑后的第三代抗厌氧菌感染药物,由于疗效肯定,副作用小,已在临床上取得较好的效果,获得广泛肯定。而左奥硝唑作为奥硝唑的单一对映体,副作用比奥硝唑更小,目前国内圣和药业和华纳大药厂已先后取得生产批件。公开数据显示,2019 年我国公立医疗机构奥硝唑和左奥硝唑销售额分别突破 30 亿元、2 亿元。

奥硝唑、左奥硝唑水溶性极差,传统厂商通常采取加入大量的酸来增强药物水溶性,这使得奥硝唑、左奥硝唑输液 pH 值偏低(约 3.5 左右,而人体耐受 pH 为 4.0~9.0)。临床静脉输注时,易引起静脉炎,而

且输液高温灭菌时毒性降解产物 2-甲基-5 硝基咪唑较高,给临床用药带来较大的不安全。

磷酸左奥硝唑酯二钠是对左奥硝唑进行化学结构修饰形成的新的化合物,药代动力学研究表明磷酸左奥硝唑酯二钠在体内可以迅速分解为左奥硝唑。

此外,磷酸左奥硝唑酯二钠比临床上使用的奥硝唑氯化钠注射液及左奥硝唑氯化钠注射液具有以下优势:①亲酯性增强,相比奥硝唑和左奥硝唑,毒性明显降低,且药物代谢时间延长;②杂质研究表明其不会产生毒性降解产物 2-甲基-5 硝基咪唑;③其制备成静脉给药制剂时 pH 值为 5.5 左右,可减少静脉炎的发生率;④直接制成冻干粉针,解决了水溶性差的问题,无需添加助溶剂,减少注射剂的不良反应率,同时有效地增加生物利用度。

2019 年 8 月,注射用磷酸左奥硝唑酯二钠的上市申请被 CDE 受理,随后被纳入优先审评范围,理由为:具有明显治疗优势创新药。

(转摘自新浪医药)

鲁南制药阿昔替尼获批上市

5月25日,鲁南制药发布新闻稿称,旗下山东新时代药业研制的阿昔替尼片已获得中国国家药品监督管理局(NMPA)批准,用于既往接受过一种酪氨酸激酶抑制剂或细胞因子治疗失败的进展期肾细胞癌(RCC)的成人患者。根据新闻稿,该产品为中国境内首家按新4类获得批准,视同通过一致性评价。

阿昔替尼是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI),原研产品由辉瑞(Pfizer)公司研制(商品名为:英立达),已于2015年在中国获批用于肾细胞癌二线治疗。研究表明,在治疗剂量下,阿昔替尼可以抑制酪氨酸激酶受体,包括血管内皮生长因子受体VEGFR-1、VEGFR-2和VEGFR-3。这些受体与病理性血管生成、肿瘤生长和癌症进展相关,而阿昔替尼可抑制VEGF介导的内皮细胞增殖与存活,进而达到治疗肿瘤的目的。

值得一提的是,美国国立综合癌症网络(NCCN)、欧洲泌尿外科学会(EAU)、中国临

床肿瘤学会(CSCO)等海内外多个权威肾癌诊疗指南已将阿昔替尼推荐为:晚期肾透明细胞癌一线分子靶向药物治疗失败后的二线治疗。此外,阿昔替尼联合PD-1抑制剂帕博利珠单抗(pembrolizumab),以及阿昔替尼联合PD-L1抑制剂avelumab的这两项联合疗法,均已在美国获批用于晚期肾细胞癌一线治疗。

肾细胞癌是最常见的肾癌,占肾癌总数的90%。早期RCC患者通常不会显示出症状,但大于30%的肾细胞癌在确诊时就已经转移。转移性癌症患者的5年生存率只有12%。随着疾病恶化,患者出现的症状包括血尿、腰痛、体重下降、贫血等。目前对RCC患者有包括手术、靶向疗法和免疫疗法在内的多种疗法选择。

根据NMPA官网,此前中国仅有辉瑞的阿昔替尼获批上市。此次鲁南制药的阿昔替尼片获批,为该产品首仿,它将为晚期肾癌患者带来更多的治疗选择。

(转摘自新浪医药)

美国FDA批准Jazz公司Rylaze上市

日前,Jazz制药一款肿瘤药物Rylaze获得美国FDA批准用于治疗对大肠杆菌衍生的天冬酰胺酶过敏的1个月及以上儿童患者和已发展为急性淋巴细胞白血病(ALL)或淋巴母细胞淋巴瘤(LBL)的成人患者,该药物被批准适用于多药化疗方案中的一个组成部分。

美国每年约有5700名患者发生ALL,

其中约一半是儿童。据估计,有20%的患者对标准的大肠杆菌衍生的天冬酰胺酶过敏,临床治疗上需要该类患者身体可以耐受的替代品。根据FDA的说法,全球多年来一直缺乏替代疗法,Jazz制药是该机构批准的首款药物,该药物可用于对大肠杆菌衍生的天冬酰胺酶产生超敏反应的患者,这种酶是急性淋巴细胞白血病(ALL)的化疗方案的一

个组成部分。Rylaze 为这些患者提供了一个有意义的选择。

Rylaze 是根据 II/III 期研究的 II 期试验部分数据获得批准的,该研究评估了药物的不同给药方案。II 期研究正在研究肌肉给药(IM),III 期部分将评估药物静脉给药的疗效。FDA 肿瘤学卓越中心在新闻稿中表示,“该批准可能为患有此类白血病的儿童和成人患者,提供潜在治愈性疗法的关键组成部分,带来了可持续来源的替代方案。”

该药物于 2021 年 6 月被 FDA 授予治疗 ALL/LBL 的罕见病。该药物 BLA 获批后,加入了实时肿瘤学审查(RTOR)计划进行审查,这是 FDA 肿瘤学卓越中心的一项举措,旨在为患者提供安全有效的癌症治疗。根据 Jazz 制药说法,该药物是唯一一种在整个治疗期间都可以保持具有临床意义的天冬酰胺酶活性水平的、重组 erwinia 天冬酰胺酶治疗产品。该公司预计这种新疗法将于 7

月中旬上市。

该药物在一项 102 名对大肠杆菌衍生的天冬酰胺酶过敏或沉默失活的患者试验中,进行了疗效评估。试验主要衡量的指标,是患者是否达到并保持了一定水平的天冬酰胺酶活性。该研究发现,每 48 小时肌肉注射 25 毫克/平方米的推荐剂量后,94% 的患者中实现了目标水平的天冬酰胺酶活性。

该药物最常见的不良反应包括超敏反应、胰腺毒性、血栓、出血和肝毒性。来自儿童肿瘤学组对 8000 多名患者的回顾性分析数据发现,无论这些患者是高风险还是标准风险、慢早期反应者,由于该药物的相关毒性而导致最终没有接受完整疗程的患者的生存结果发生显著降低。

在获得批准后,Jazz 表示将继续与 FDA 合作,并将提交完整患者队列的额外数据,评估 Rylaze 肌肉给药以及其他给药措施。

(转摘自新浪医药)

日本厚生劳动省批准 Poxel 与住友制药公司 Twymeeg 上市

2021 年 6 月 23 日,Poxel 与住友制药(Sumitomo Dainippon Pharma)公司联合宣布,其“first-in-class”糖尿病创新药物 Twymeeg (imeglimin hydrochloride) 口服片剂的新药申请在日本获批,用于治疗 2 型糖尿病。Twymeeg 此次批准基于多项临床前与临床试验的积极结果,包括三项入组 1100 多例患者的关键性 3 期临床试验。在所有 3 期临床试验中, Twymeeg 均达到其主要终点,并表现出良好的安全性和耐受性特征。新闻稿指出,这是该药在世界上首次获得监

管机构批准。

Twymeeg 具有独特降糖作用机制,为处在 2 型糖尿病所有阶段的患者提供了一种新的治疗选择,既可作为单药治疗,也可作为其他降糖疗法的辅助治疗。这款药物作用于肝脏、肌肉、与胰腺三大主要器官。线粒体功能失调是糖尿病的原因之一, Twymeeg 能够作用于线粒体,改善肝脏和骨骼肌中葡萄糖代谢,以抑制糖异生。另一方面,该药还能通过促进胰岛素分泌,增加胰岛素敏感性,从而达到降血糖的临床效果。

此外, Twymeeg 还有潜力为心血管和胰岛 β 细胞提供保护作用。

此前, 研究人员在日本开展了包含三项关键性 3 期试验的 TIMES 临床项目, 所有试验均达到主要终点。其中, 随机双盲、安慰剂对照的 TIMES1 试验为期 24 周, 评估了 Twymeeg 作为单药治疗, 在 2 型糖尿病患者中的疗效、安全性和耐受性。开放标签、平行分组的 TIMES2 试验为期 52 周, 评估了 Twymeeg 作为单药治疗, 或与目前已获批的多款降糖疗法联用, 治疗 2 型糖尿病患者的长期疗效与安全性。随机双盲、安慰剂对照的 TIMES3 试验为期 16 周, 包

括 36 周开放标签扩展期, 在血糖控制不佳并接受胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者中评估了 Twymeeg 与胰岛素联用的疗效和安全性。

2 型糖尿病是影响全球 2 亿多患者的慢性代谢疾病。患者的主要表现为对胰岛素产生抵抗现象, 导致胰岛素的功能不能得到充分的发挥。对于这些患者来说, 单纯使用胰岛素不能很好地改善患者病情, 因此他们需要其他类型的降糖药物来控制血糖水平。口服药物无疑会为患者带来更为便捷的血糖控制方案。

(转摘自药明康德)

美国 FDA 批准勃林格殷格翰公司 Pradaxa 上市

日前, 勃林格殷格翰 Pradaxa 已获得美国食品和药物管理局(FDA)批准, 该药物也成为了第一种用于治疗 3 个月至 12 岁以下儿童的口服稀释血液药物。

FDA 批准了 Pradaxa(达比加群酯)用于儿童静脉血栓栓塞症, 在注射血液稀释剂至少 5 天后, 可以口服该药物进行治疗。此外, Pradaxa 口服药丸也被批准用于预防 3 个月至 12 岁以下儿童的血栓复发, 该类儿童首次静脉血栓栓塞症后已得到完整治疗。该药物还被批准在接受至少 5 天的血液稀释剂治疗后, 口服 Pradaxa 治疗患有静脉血栓栓塞症的 8 岁及以上患者, 并预防已完成首次静脉血栓栓塞治疗的 8 岁患者血栓复发。

血栓对于儿童和成人来说都是一个严重的问题。如果儿童患有癌症、先天性心脏病、中心静脉导管或住进重症监护室, 这些儿童患血栓的风险最高。静脉血栓栓塞可

导致并发症, 包括凝块附近的肿胀和不适、胸痛、肺损伤, 甚至死亡。Pradaxa 在该患者群体获得批准, 得到了一项包括 267 名儿科患者的开放标签研究数据的支持。

在这项研究中, 患者被随机分配接受 Pradaxa 或标准护理疗法, 随后试验人员比较了两组患者中达到复合终点的患者人数。达到复合终点, 意味着儿童患者没有死于血栓, 患者的血栓已经完全消退, 而且患者没有新增额外的血液凝块。试验结果显示, 服用 Pradaxa 的 177 人中有 81 人(45.8%)达到了复合终点, 而接受标准护理的 90 名患者中有 38 人(42.2%)达到了复合终点。

在 214 名有血栓病史的患者中进行的另一项开放标签、单臂研究评估了 Pradaxa 在同一儿科人群中预防复发性血栓的安全性。该研究的主要终点是血栓复发、主要和轻微出血事件以及死亡(总体上和与血栓有

关)。长期使用Pradaxa的安全性与之之前讨论的研究相似。3名患者(1.4%)发生血栓复发,这与之前的标准护理治疗相当。

Pradaxa最常见的副作用包括消化系统症状和出血。Pradaxa可导致严重和致命的出血。Pradaxa不推荐用于生物人工心脏瓣膜或三阳性抗磷脂综合征患者。Pradaxa有一个黑框警告,警告显示早期停止治疗可能会增加血栓的风险,并且在接受脊柱手术的患者中,该药物可能会导致脊髓部分(脊髓或硬膜外血肿)内积聚血液,导致严重的副作用。

Pradaxa是FDA批准的第一种儿童可以口服的血液稀释药物,此前批准用于儿童的其他血液稀释药物是注射给药的疗法。Pradaxa最初于2010年被批准用于降低非瓣膜性房颤成年患者中风和全身栓塞的风险。FDA药物评价和研究中心非恶性血液学部主任AnnFarrell医学博士表示,“FDA致力于帮助我们最年轻的患有严重疾病的患者获得相对容易接受的治疗,随着今天Pradaxa获得批准,儿科患者有了另一种治疗选择来治疗和预防可能致命的血栓。”

(转摘自新浪医药)

英国MHRA批准葛兰素史克公司Jemperli上市

近日,葛兰素史克PD-1抑制剂Jemperli(dostarlimab)获得英国药品和保健品管理局(MHRA)附条件批准,用于治疗复发或晚期子宫内膜癌。Jemperli是一款PD-1阻断抗体,具体适用于:接受含铂化疗方案治疗期间或治疗后病情有进展、存在错配修复缺陷(dMMR)/高度微卫星不稳定(MSI-H)的复发性或晚期子宫内膜癌患者。

此次批准,基于开放标签、单组、多队列1/2期GARNET研究(NCT02715284)的阳性结果。该研究中,A1队列入组了接受含铂化疗方案治疗期间或治疗后病情进展的dMMR/MSI-H复发或晚期子宫内膜癌患者。在该队列中,Jemperli单药治疗的客观缓解率(ORR)为44.8%、疾病控制率(DCR)为57.1%,中位缓解持续时间(DOR)尚未达到,在6个月和12个月时维持缓解的概率分别为97.9%和90.9%。

英国盖伊和圣托马斯NHS基金会信托(GSTT)肿瘤顾问Rebecca Kristeleit博士表

示:“英国监管机构对Jemperli的批准,为难以治疗的子宫内膜癌女性患者增加了一个重要的新选择。一直以来,dMMR/MSI-H晚期或复发性子宫内膜癌患者的治疗方案有限,预后很差。今天的批准,将有助于解决这一患者群体对有效且可耐受药物的重大未满足需求。”

目前,葛兰素史克也正在开展其他注册研究,评估Jemperli作为单一疗法以及用于联合疗法的一部分,用于治疗复发或原发性晚期子宫内膜癌患者以及非粘液性上皮性卵巢癌患者。

Jemperli属于PD-(L)1抑制剂家族,这是一类肿瘤免疫疗法,旨在利用人体自身的免疫系统来对抗肿瘤。截至目前,已有超过10款PD-1(L)1抑制剂获批上市,其中的领头羊是默沙东的Keytruda。

但在这些药物中,Jemperli是第一个获得监管批准治疗子宫内膜癌的PD-(L)1抑制剂。目前,默沙东与卫材的Keytruda与

Lenvima联合用药方案正在接受监管机构的审查。来自3期KEYNOTE-775研究的结果显示,无论错配修复状态如何,与化疗相比,

Keytruda+Lenvima方案均疗效显著:显著延长总生存期、无进展生存期、提高缓解率。

(转摘自新浪医药)

美国FDA批准罗氏公司Tecentriq上市

英国国家健康与临床卓越研究所(NICE)近日发布指南,推荐将罗氏抗PD-L1疗法Tecentriq作为单药疗法,一线治疗转移性非小细胞肺癌(NSCLC)。Tecentriq具体适用人群为:至少50%的肿瘤细胞或至少10%的肿瘤浸润性免疫细胞有PD-L1表达、无EGFR或ALK基因组畸变的转移性NSCLC成人患者。

Tecentriq属于PD-(L)1肿瘤免疫疗法家族,可与肿瘤细胞和肿瘤浸润免疫细胞上表达的PD-L1蛋白靶向结合,阻断PD-L1与PD-1和B7.1受体的相互作用,激活T细胞。

来自III期IMpower110研究的结果显示,与化疗相比,Tecentriq单药一线治疗PD-L1阳性转移性NSCLC可显著延长总生存期(OS中位数:20.2个月vs13.1个月)、显

著延长疾病无进展生存期(PFS中位数:8.1个月 vs 5.0个月)。

尽管没有证据直接将Tecentriq与默沙东抗PD-1疗法Keytruda进行对比,但罗氏开展了一项间接对比分析,纳入了来自IMpower110研究的数据以及比较Keytruda与化疗的2项研究(KEYNOTE-024和KEYNOTE-042)的数据。

间接比较结果表明,Tecentriq在延缓疾病进展和延长患者生命方面,与Keytruda一样有效。不过,NICE表示,由于间接对比不是一份直接证据,所以仍存在不确定性。

NICE在指南中称,“尽管间接比较存在不确定性,但Tecentriq的成本效益在NICE认为可接受的范围内,可以在NHS资源范围内使用。所以对Tecentriq给予了推荐。”

(转摘自新浪医药)

美国FDA批准杨森生物公司Amivantamab上市

杨森生物研发的Amivantamab(Rybrentamab)是一种靶向c-MET/HGFR、EGFR的双特异性抗体。该药于2021年5月21日获得美国FDA批准上市,用于治疗EGFR突变的非小细胞肺癌。

肺癌是最为常见的肿瘤类型,也是世界范围内高死亡率的肿瘤病种,约80~85%的肺癌患者是非小细胞肺癌。2~3%的非小细胞肺癌患者为EGFR外显子20插入突变,该

突变形式是第三种最常见的EGFR突变,可以导致肿瘤细胞的快速增殖和迁移。

Amivantamab是基于一项多中心、开放标签、多队列试验获批,纳入EGFR外显子20插入突变NSCLC病人81位。数据显示,总缓解率ORR为40%,中位持续缓解时间DOR为11.1个月,63%的病人缓解持续时间达6个月以上(NCT02609776)。

(转摘自药明康德)

多准则决策分析应用于卫生决策的 理论基础与进展

近年来,卫生领域越来越多的决策者意识到,传统的卫生决策方法在决策适用准则的选择以及评价不同准则间的相对重要性等过程中面临着一些挑战。对有限的卫生资源进行合理分配决策的过程,通常涉及卫生技术的安全性、有效性、成本效果,疾病的发病率、患病率、严重程度,治疗的公平性,患者的偏好,以及医疗保险基金的可负担性等众多准则。在对不同的卫生技术进行比较时,需要在不同的准则间进行取舍。传统的循证医学为准则的精确测量奠定了良好的基础,但是要通过系统评价和处理相关准则来作出决策仍然面临着不小的困难。作为一项工具,多准则决策分析(multi-criteria decision analysis, MCDA)可以帮助决策者在多种准则中作出取舍,通过一系列方法对卫生技术进行排名,从而确定最佳选择。

MCDA是综合评价方法中的一种,是一种系统的决策思维和方法,是将决策理念和决策实践进行整合。MCDA包含一系列方法论,目前已被广泛应用于交通、移民、教育、投资、能源、环境、国防等公共部门或私有部门的决策中,MCDA在卫生领域的应用相对滞后,但是随着越来越多的研究者和决策者认识到这一方法的优势,其在卫生领域内的应用与日俱增。目前国内虽已有初步探索,但总体来说,MCDA在国内卫生决策领域中的

应用尚未普及。现介绍MCDA在卫生决策领域应用的理论基础,梳理MCDA的应用现状和面临的挑战并提出发展建议,以期为MCDA在中国卫生决策中的应用提供参考。

1 MCDA应用于卫生决策的理论基础

1.1 MCDA的定义

各文献对MCDA有多种定义。1993年,Keeney等的著作《多目标决策:偏好和价值权衡》中将MCDA定义为:“MCDA是在包含多种相互冲突准则的决策中,将多种准则合并成一个整体进行评估的方法学。”2002年,Belton等的著作《多准则决策分析:一种综合的方法》中提出的MCDA定义为:“在个人或团体进行决策时,协助考量多个准则的一系列分析方法的集合。”这两个定义并不互相排斥,Keeney等的定义是Belton等定义的一个分支,前者对MCDA的定义是需要将关于众多准则的信息聚合成一个单一值进行表达,而后者的定义允许MCDA被用来支持决策,但不需要将信息聚合。Baltussen等进一步对MCDA进行了详细的描述:MCDA是一个同时考虑所有相关准则的透明的系统方法,建立一套可以区分准则相对重要性的标准,以对一系列综合干预措施进行排序。总体来说,MCDA是一种能够帮助决策者系统地考虑多种相互冲突、不可公度的准则的工具,能同时纳入客观测量和主观判断

进行综合考量,帮助决策者在评价不同准则的相关性、重要性以及如何利用已有信息来评价备选方案等方面达成共识,以此提高决策的一致性、透明度和合理性。

1.2 MCDA 的构成

MCDA 主要包括问题构建和模型构建两部分。问题构建是利益相关者定性地识别政策目标和决策准则的过程,决策准则是根据决策目标确定的,根据不同的决策目标可以设置不同的评估准则,问题构建是模型构建的基础。模型构建是指构建一个能够定量地表示利益相关者的偏好或价值判断行为的模型,主要由偏好估计和整合准则两部分构成,即估计每个单独的准则的偏好值,然后整合已估计偏好值的准则,通过聚合模型来进行比较,从而建立备选方案的偏好顺序。MCDA 模型一般可分为多目标决策 (multi-objective decision-making, MODM) 模型和多属性决策 (multi-attribute decision-making, MADM) 模型:MODM 模型是没有明确的备选方案,同时考虑多个目标、设计最优的解决方案的决策,而 MADM 模型则是在已知有限的备选方案中选出最优方案。MCDA 构建方法通常分为 3 类:价值测量法,优序法,以及目标、意愿和参考水平

法。价值测量法是对每个备选方案进行评分,以分值高低作为决策依据。优序法则通过了解备选方案之间的优序关系支持决策。目标、意愿和参考水平法是在预先设定的约束条件下,从多个备选方案中找出与预期水平最接近的方案作为决策依据。目标、意愿和参考水平法主要应用于 MODM 模型中,而 MADM 模型构建主要采用价值测量法和优序法。有学者从多个维度对 3 类方法进行了比较,发现 3 类方法各有优势以及局限性,与优序法和目标、意愿和参考水平法相比,价值测量法需要耗费大量的时间来测量绩效和确定准则权重,但价值测量法的结果可视化程度高,易于理解,且较容易进行不确定性分析。在进行决策时,决策者可根据其决策的实际情况选择模型构建方法。

1.3 MCDA 的执行步骤

多项系统综述结果表明,MCDA 在卫生决策领域应用最广泛的是价值测量法,因此以价值测量法为例,对 MCDA 的执行步骤进行介绍。根据国际药物经济与效果研究学会 (International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research, ISPOR) 下 MCDA 工作小组 2016 年发布的报告,MCDA 的执行步骤可以分为明确决策问题、选择和

表 1 多准则决策分析执行步骤描述

步骤	描述
第一步:明确决策问题	确定决策目标、决策类型、备选方案、利益相关者以及最终产出的要求
第二步:选择和建立评估准则	确定与评估与备选方案相关的准则
第三步:测量绩效	收集有关备选方案在评估准则方面的绩效数据
第四步:对备选方案打分	以每个备选方案在评估准则方面的实现程度作为衡量标准,将绩效衡量值转换为分数
第五步:对准则赋权重	利益相关者评估准则之间的相对重要性,确定准则的权重
第六步:计算总得分	利用备选方案在评估准则方面的得分和准则的权重得出备选方案的总分数,从而对备选方案进行排序
第七步:处理不确定性	对决策过程中的不确定因素进行分析,以了解决策结果的稳健性
第八步:报告撰写及结果检查	对多准则决策分析得到的结果进行解释(包括不确定性分析),以支撑决策

建立评估准则、测量绩效、对备选方案打分、对准则赋权重、计算总得分、处理不确定性、报告撰写及结果审查这8个步骤,见表1。

尽管不同的MCDA建模方法在使用上会有一些差异,但这些方法的执行步骤中的几个要素都是相同的。在实际应用中,执行步骤能以不同的顺序进行,这些步骤可以“手工”执行,当MCDA方法的执行过程过于复杂时,可考虑使用MCDA软件工具进行协助,MCDA软件工具能使得协调者、利益相关者、决策者等从技术细节中解放出来,仅专注于价值判断,从而提高决策效率。

2 MCDA在卫生决策领域的应用现状

近年来,MCDA在卫生决策领域的应用呈上升趋势。研究显示,MCDA已在包括中国在内的20多个国家或地区的卫生决策领域有所应用,文献发表较多的国家或地区是美国、加拿大、英国、荷兰以及中国台湾地区,发表时间集中在2010年以后,主要应用于临床诊断和治疗、卫生技术评估、医疗保险报销等决策领域。

2.1 临床诊断和治疗

MCDA在卫生决策中应用最广的领域是临床诊断和治疗。随着临床上的治疗方法和诊断方式愈加多种多样,决策也变得复杂。有研究将MCDA应用于心理疾病、乳腺癌等的早期诊断,并广泛应用于临床上不同治疗方案(手术、药品等)的价值评估。《多准则决策分析在卫生决策中的应用》一书指出:“合理的临床决策应该基于现有临床证据并考虑患者的价值观和偏好,且应该是患者和医生均可接受的决策。”尽管当前的临床治疗决策中较少纳入患者的偏好,但也逐渐有了将患者的偏好纳入临床决策的MCDA方法实践探索。一项对膝骨关节炎的治疗方案的选择,

通过量化患者对治疗方案的偏好发现,外用辣椒素(最安全但有效性最差的药物)是最优选择,关节炎患者中的治疗使用最广泛的非甾体类抗炎药却是最差的选择,影响患者决策的主要因素是“不良反应风险”。当患者的偏好与临床广泛使用的治疗方案存在较大差异时,临床决策的实践中应有效识别和测量患者的偏好,在临床决策过程中运用MCDA方法为此提供了有效的方法和手段。

2.2 卫生技术评估

MCDA在卫生技术评估(health technology assessment, HTA)中的应用主要集中在药品、医疗器械、干预措施的评估。2018年,国家卫生健康委员会启动了药品临床综合评价体系建设工作,提出需要从药品的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性这6个维度对药品的临床价值、经济价值、社会价值、体系价值等进行综合判断。MCDA能够对各种不同类型的研究证据和偏好进行权衡取舍,目前已在儿科用药和肿瘤用药领域有所探索。此外,MCDA在罕见病、心血管疾病以及神经系统疾病治疗药品的价值评估方面应用较多。“孤儿药”因其研发费用高、患者人数少、治疗费用高以及对预算影响较大,在传统HTA过程中遇到了不少的挑战,有研究者通过将MCDA纳入“孤儿药”的价值评估发现,部分在传统HTA评估过程中未被考虑到的准则,如治疗的公平性、未满足的需要、疾病的罕见性、医疗保险基金的可负担性、已发布的HTA建议等,在MCDA对药品价值的评估中发挥了重要作用。在医疗器械方面,MCDA主要应用于X线计算机断层扫描、磁共振成像、手术机器人等大型医疗设备,以及辅助检查设备、耗材等HTA过程。评估的卫生干预措施主要包括公共卫生规划、初级保

健规划、疾病预防筛查、医疗护理等。

2.3 医疗保险报销

目前已有不少国家或地区将 MCDA 应用于医疗保险报销的决策中。2008 年,意大利伦巴第地区医疗卫生局(Lombardy Healthcare Directorate, LHCD)将 MCDA 方法作为新兴技术是否纳入报销的依据,并以欧盟 HTA 网络(EUnetHTA)核心模型、证据与价值对决策的影响(the evidence and value: impact on decision-making, EVIDIM)框架为基础开发了一个 HTA-MCDA 的应用程序,并于 2015 年进行了修订。2011 年以来,伦巴第地区一直使用 HTA-MCDA 的应用程序来辅助卫生技术(包括诊断技术、医疗器械、药品等)的报销决策。近期,MCDA 在报销领域的应用拓展到了意大利国家层面,一项关于医疗器械优先采购重点设定的国家法律条文中增加了 MCDA 的运用,并强调了 MCDA 对于支持决策以及与利益相关者沟通产生的实际价值。2009-2010 年,泰国管理全民保险方案的国家卫生安全办公室(National Health Security Office, NHSO)与两家独立研究机构开展了合作研究项目,使用 MCDA 指导卫生干预措施是否纳入国家保险方案的决策,对 17 项干预措施进行了排序和筛选。2013 年,哥伦比亚首次开展了将 MCDA 用于 4 项卫生干预措施是否纳入医疗保险报销范围的决策试点。近些年来,我国医疗保险目录的调整已经逐步从“专家定性评价”向“专家定性评价与证据支撑的定量评价相结合”的模式转变,有学者已初步构建了新技术的医疗保险报销 MCDA 支持系统,为探索 MCDA 在我国医疗保险目录调整中的应用奠定了良好的基础。

MCDA 在卫生决策领域中的应用十分

广泛,除了临床诊断和治疗、卫生技术评估、医疗保险报销决策领域外,还在药品监管、临床指南开发、卫生研究经费分配、医疗机构设置、卫生规划等方面有所涉及。

3 MCDA 在我国卫生决策领域的应用挑战

目前,MCDA 在我国卫生决策领域的应用已有了初步探索,通过对相关专家进行结构性访谈发现,专家普遍认为中国卫生决策领域需要一个理论框架来支撑决策过程,MCDA 能同时将多个准则纳入决策,考虑多方利益相关者的偏好,使得决策过程更加一致、透明和公平,改善决策过程。但 MCDA 的应用也面临着一些挑战。第一,在 MCDA 的应用前提方面:MCDA 是一个引入的方法学,在方法引入的时候需要通过实践反复进行验证,MCDA 适用于什么具体决策情境? MCDA 的应用能否带来决策效率的提升或者成本的节约? MCDA 如何在中国特定的卫生决策环境下落地、实现方法的本土化? 目前 MCDA 在中国卫生决策领域尚未广泛运用,且缺乏相应的指导和监督。第二,在 MCDA 的使用过程方面:如何保证 MCDA 的科学性、可靠性和一致性? 如何处理 MCDA 带来的不确定性? 辅助决策的数据是否正确真实且具有代表性? 该选用怎样的 MCDA 模型方法? 该如何挑选和权衡决策准则? 决策准则是否满足了相关性、可测量性、非冗余性、独立性、完备性及可操作性? 纳入的准则是否具有代表性及可推性? 利益相关者该如何选择? 挑选的利益相关者样本是否可以代表总体? 利益相关者在理解数据和评估过程、提供判断方面是否存在困难? 在利益相关者对决策准则赋予权重和打分时如何保证其科学性? 决策准则和

权重在不同的决策环境中是否应该不同?第三,在MCDA方法的结果应用方面:MCDA是辅助决策的工具,在有限理性的情况下,决策者如何根据MCDA方法得出的初步结果对最终决策进行考量,选择一个最为适宜、认可度高且具权威性的决策方法,也是MCDA应用过程中面临的挑战。

4 MCDA在我国卫生决策领域的应用建议

4.1 制定MCDA方法学指南

2016年,ISPOR下的MCDA工作小组发布了两份关于MCDA在卫生决策领域应用的指导报告:第一份报告对MCDA的定义、方法、关键步骤、应用案例进行了介绍,第二份报告提供了MCDA良好实践的指南清单,就如何在卫生决策过程中实施MCDA的关键步骤提出了建议。为科学引导和规范MCDA在中国卫生决策领域中的应用,提升卫生决策过程的科学性,制定适合中国卫生决策领域的MCDA方法学指南至关重要。因此,建议借鉴ISPOR的前期工作经验,依托国家机构、学会、协会、高校或者研究机构,成立一个专门的MCDA工作小组,在ISPOR发布的两份MCDA方法指导报告的基础上,制定符合中国卫生决策领域的MCDA方法学指南,明确使用MCDA方法应该遵循的一般框架和规范,以促进MCDA在中国卫生决策领域的标准化应用。

4.2 加强MCDA方法能力建设

目前,国内MCDA相关理论与方法学在高校和科研机构等学术机构的认知程度较高,而在决策者层面的认知与应用程度较低,尤其是在卫生和健康领域的发展更为滞后,且缺乏相应的指导性参考材料。鉴于此,上海市卫生和健康发展研究中心翻译出

版了Multi-criteria Decision Analysis to Support Healthcare Decisions一书,并召开了提高MCDA在卫生和健康领域应用的研讨会,建议继续加强MCDA方法的能力建设,通过MCDA方法支持软件和教材的开发与培训、意识提高与宣传、拓展机构应用性研究活动等多个方面提升国内卫生决策者在药品、医疗器械、诊疗方案等医疗资源配置领域的优选和决策能力,提高卫生决策者的应用意识,保证其学术研究和实际应用的科学性和规范性。

4.3 扩大MCDA方法实践

在新一轮医药卫生体制改革的背景下,宏观和微观层面均聚焦卫生资源优化配置的规范性和科学性,如何科学地开展卫生领域的决策活动显得尤为紧迫,MCDA方法为卫生资源配置决策的规范性和科学性提供了可能。目前,MCDA在中国药品临床综合评价、医疗保险报销决策口、医疗辅助诊断决策阳、治疗方案选择口、转诊医院选择口、医院管理口等方面的应用已有了初步探索,积累了一些经验,但仍有较多需要在实践中不断解决和完善的问题。建议扩大MCDA在中国卫生决策领域的应用实践,在实践中对MCDA方法进行持续的验证和测试,并通过大量深入而全面的实践发现MCDA方法在使用过程中存在的问题,在此基础上不断修正和完善,以适应政策环境、决策偏好以及技术发展水平的变化。同时,将MCDA方法与其他决策方法通过实证不断比较,评估MCDA方法产生的影响,使得决策者直观了解MCDA对卫生决策产生的实质性影响,以促进MCDA方法的发展及其在卫生决策领域的应用。

(整理自胡善联——《中国卫生资源》2020年7月第23卷第4期)

集采下仿制药企业的布局

在带量采购常态化背景下,创新药的日子日益红火,而仿制药的道路却越来越难。这也是大部分仿制药企业迫在眉睫的难题。化学仿制药企业应积极寻求破局问题,发现机会、抓住机会。

1 布局首仿药市场

2012年以来,每年专利到期的原研药年销售规模在300亿~600亿美元之间,占全球专利药市场4%~7%的份额。由于专利到期,仿制药进入市场导致的原研药市场损失每年在150亿~360亿美元之间。根据 Evaluate Pharma 预测,在经历2020年和2021年的专利到期低谷期之后,2022年至2025年又将迎来新一轮的专利悬崖,到期专利药预计市场规模约为2240亿美元。

专利到期后原研药和仿制药均出现断崖式降价,尤其是在专利到期1年后整体降幅达51%(口服药降幅达66%)。同时根据美国FDA公开数据,竞争将加剧仿制药价格下降,首仿药约为原研药价格的94%,而在第2个仿制药上市后其价格降至原研药的52%,且随着上市仿制药数量的不断增加,降幅不断加剧,到同品种有接近20个仿制药时,其价格降至原研药价格的约6%。

国内优质仿制药企业首仿药市场竞争优势显著。恒瑞、豪森、信立泰、正大天晴、华东医药等企业主打优质仿制药,已经获得大量机构和临床专家的认可与支持,建立起

品牌优势。数据显示,尽管这些企业的首仿药上市多年,其他仿制药纷纷进入,但这些优质仿制药企业市场表现仍优于其他仿制药企业,能维持其在仿制药市场的份额。

2 按创新药营销

一些原研药推广不力的品种,是仿制药营销的大好机会。对于任何药品而言,都需要有一段或长或短的市场培育期。由于种种原因,有些创新药并未在中国市场上市,或者虽然上市了,但并没有大力去推广,结果就是中国市场空白或者很小,潜在顾客对其认知十分欠缺。在这种情况下,该创新药的仿制药品牌上市,确实是一个难得的机会,可以率先去占领这个市场。而由于其市场的基础很小甚至为零,需要组建运营团队花巨资去开拓和培育市场。

例如心脑血管的仿制药KLA获得批准上市。该药品的原研品牌药XNT曾进口到中国市场,但在市场几乎没有影响力,进口药品注册证到期后也未再注册。因此,KLA上市时成为独家产品。虽为仿制药,但是,由于中国医生及患者均不了解,故该品牌的营销完全按照创新药去实施。KLA开展了大规模的学术推广,后来还补充进行了高质量的循证医学研究。营销的效果是十分显著的,历史最高年销售额多年超过20亿元(按终端售价计算,人民币)。

再举一个例子,一种复方氨基酸注射液

的仿制药FNA上市,其原研品牌药AP此前已在中国上市。但是,AP的营销过于保守,只覆盖了极少数医院。FNA上市后,完全按照创新药的方式去做营销,无论渠道开拓还是学术推广,力度均远超AP。结果,在FNA的带动下,该氨基酸品种的市场规模由之前的数百万元扩展到4.5亿元,FNA的市场份额达到90%以上。

3 建立品牌差异化

在大多数情况下,仿制药本身是无需做学术推广的,因为原研药品已经或基本完成了市场的培育工作。因此,准确地说,仿制药是从原研药的市场里去抢市场,分一杯羹,并不是培育新的市场。当然,由于仿制药的价格悬崖,有可能吸引那些既往因为支付能力不足而被牺牲掉的市场,从而带来一定的增量。

另一方面,仿制药的各个品牌之间,仿制药品牌和原研药品牌之间,从理论上说,质量、疗效及安全性应该是相同的,属于标准的“同质化”产品,不同的只是品牌。这是仿制药替代或国产药品替代的科学基础。此时的仿制药营销,核心工作不是介绍产品的用法、用量等纯学术性内容,而是各品牌之间的区隔,即告诉潜在顾客一个打动其购买的理由。

此时的仿制药营销,如果想从产品本身找到卖点或者优势,是不可能完成的任务。换言之,从物理特性的角度寻找差异化是不可能的。例如,宣传某个仿制药品牌的疗效更好,或者副作用更少,这样的宣传只能是自说自话,因为顾客不会相信仿制药品牌比原研品牌更好,最多是接近或者相同;并且如果这样宣传,也违背了仿制药一致性评价的“一致性”。

不过,天无绝人之路,还有诸多市场特性可使仿制药品牌获得某种差异化优势,吸引相应的顾客。例如有些仿制药品牌营销多年,已经占有较高的市场份额。这类品牌一定要好好珍惜和充分利用既往的成果。拥有领导地位的品牌,更容易被消费者选择。

虽然都是通过了一致性评价的品牌,但顾客还是会比较到底哪个品牌更好。而多数人会购买销量大的品牌,认为更好、更让人放心。这就是典型的从众心理。

例如治疗精神分裂症的一线药物通用名为ADP,有原研品牌药ZPL、国产仿制品牌药OLN和XM。市场格局相当稳定,原研药ZPL价格较高,市场份额(金额)约占40%,仿制的OLN价格较低,市场份额(金额)约占55%,市场培养得也十分成熟,品种年销售规模约25亿元。后来,印度的仿制药品牌ALZ进入中国市场。虽然ALZ找了最强的区域营销团队,却未能给医院和医生提供一个体面的选择理由,因此销售停滞不前。

此后,该印度厂家请专业人士策划,找到了该品牌的市场优势,即该品牌在美国为首仿品牌(仅次于ZPL的第二个上市品牌),且在全球12个国家上市,服务35亿人口。在提炼出“ALZ、全球第二的ADP”的定位和卖点后,销售迅速改观,第三年的年销售金额即达6亿元人民币。

4 向上游延伸

2015年国务院发布的《水污染防治行动计划》对原料药行业影响深远,众多中小原料药企业倒闭,永久退出市场。根据国家药监局数据,2015年我国原料药与制剂生产企业达5065家,而2016年则下降至4176

(下转第44页)

药学服务

◎马丁代尔药物大典◎

每一药:氯琥珀胆碱

1 简介

Pharmacopoeias. In Chin., Eur. (see p. vii), Int., Jpn, and US.

Ph. Eur.6.8 (Suxamethonium Chloride) 白色或几乎白色,易吸湿性、结晶性粉末。易溶于水;微溶于乙醇。0.5%水溶液的pH值为4.0~5.0。避光。

USP33(Succinylcholine Chloride)白色,无臭,结晶性粉末。无水形式易吸湿。溶于水(1:1),溶于乙醇(1:350);微溶于氯仿;几乎不溶于乙醚。水溶液的pH值大约是4。贮藏于密闭容器中、温度保持在25℃,允许偏差15~30℃。

2 配伍禁忌

神经肌肉阻滞药,通常和碱性溶液不相容,如巴比妥类的硫喷妥钠。不应使用同一只针筒或同一个针头给予神经肌肉阻滞药和其他药物。

注册药品信息声明顺阿曲库铵是和酮咯酸氨丁三醇或丙泊酚乳剂存在配伍禁忌;此外,含有5%的葡萄糖的乳酸林格注射液或乳酸林格液不宜用于稀释要输注的顺阿曲库铵。

3 稳定性

一项关于氯琥珀胆碱20mg/ml的水溶液的研究说明超过40℃比25℃的分解速度

更快,未缓冲的溶液最稳定的pH范围是3.75~4.50。假设在生产、运输和贮藏的常规条件下,注射液保存在室温4~6周效力丧失分别约为7%和9%。如果未缓冲装置氯琥珀胆碱注射液必须贮藏在室温和USP 33版规定的pH限制(3.0~4.5);保存时间不应超过4周。

4 不良反应

氯琥珀胆碱的神经肌肉阻滞作用由血浆胆碱酯酶终止,非典型酶或低酶活性的患者可能发生呼吸暂停延长。呼吸暂停也可能发生在大剂量或重复使用氯琥珀胆碱后的Ⅱ相阻滞,虽然重复使用也可能发生快速耐受。

去极化阻滞起效后期间会发生短暂的肌束震颤。有报道发生横纹肌溶解症,肌红蛋白血症和肌红蛋白尿症,可能和肌束震颤后肌肉损伤相关。一些患者发生术后肌痛但不是和肌束震颤程度直接相关的。胃内压的短暂升高可能继发于腹部肌肉肌束震颤。经常发生眼内压的短暂升高。骨骼肌的去极化可产生即刻的血钾浓度增加,这对一些患者可能产生严重后果。

氯琥珀胆碱对迷走神经和副交感神经节的刺激可能产生心动过缓,其他的心律失常和低血压并可能因升高的血钾浓度而恶

化;有报道发生心搏停止。也有报道因为交感神经节的刺激而发生心动过速和血压增高。

氯琥珀胆碱也可造成唾液、支气管分泌和胃内分泌增加并增强其他毒蕈碱样作用。发生过唾液腺肥大。

会发生来自肥大细胞的组胺直接释放,但是这不是超敏反应的主要机制。有报道发生潮红、皮疹、支气管痉挛和休克。

其他报道的反应包括呼吸抑制和呼吸暂停的延长。

那些患有易得恶性高热的先天性遗传因素的患者使用氯琥珀胆碱可能诱发该病。

对眼内压的影响使用氯琥珀胆碱 20~30s 后常伴有眼内压的短暂升高,可能部分因为眼外肌肉的收缩。如果眼科手术切开眼球或穿透性眼外伤的患者使用氯琥珀胆碱,理论上会发生眼内压增加而导致眼内容物挤出和失明的风险。然而,还没有和氯琥珀胆碱相关的玻璃体挤出的报道,一项大型回顾性研究未发现氯琥珀胆碱造成穿透性眼外伤患者额外眼损伤的证据。此外,插管操作本身造成眼内压增加比氯琥珀胆碱更多。但是,一些人建议快速型竞争性神经肌肉阻滞药更适合用于辅助穿透性眼外伤,眼球切开后和青光眼的患者的插管,虽然其他人认为这些情况下短暂的眼内压升高的风险应该和快速插管相权衡。许多关于消除氯琥珀胆碱和全身麻醉插管相关的眼内压升高的药物的使用方法的讨论详见麻醉。

对肌肉的影响肌束震颤和术后肌痛通常发生在氯琥珀胆碱使用之后。肌束震颤(骨骼肌纤维广泛的非同步收缩)发生在几乎所有使用氯琥珀胆碱患者去极化阻滞起效期间,并可能造成肌肉损伤。特别易在手

或脸部“精细”肌肉出现,可作为氯琥珀胆碱起效的有用的指征,预防其发展以减少术后肌痛。然而,似乎可见的肌束震颤和肌痛没有直接关联。缓慢输注氯琥珀胆碱或分次给予可减少肌束震颤但不会减少肌痛。

术后,肌痛是氯琥珀胆碱最常见的不良反应之一,大约 50% 患者发生,虽然发生率变化很大,在 1.5%~90% 范围都有报道。通常发生在术后第一天并持续 2~3 天,通常影响颈部、肩部和上腹部肌肉。术后马上活动和女性患者的严重肌痛的发生率和严重度增加,但是不常发生在儿童、孕妇和老年人。

氯琥珀胆碱诱导的肌痛的机制不是完全清楚;许多方法试图预防肌痛。预给小剂量竞争性神经肌肉阻滞药能减少可见的肌束震颤和肌痛的发生率和严重性,但是可能延迟随后的氯琥珀胆碱阻滞的起效时间和强度,并影响插管条件。此外,需用大剂量氯琥珀胆碱;因此一些作者对此有争议。预给小剂量(10mg)氯琥珀胆碱的“自抑性(selftaming)”技术似乎对肌痛没有预防作用。曾经认为麻醉诱导药物的选择很重要,因为有剂量时效性,但尽管其宣称有效(如丙泊酚),还是值得怀疑的。预给苯二氮草类药物或 NSAIDs 能产生不一致的效果。其他试用的药物包括利多卡因、葡萄糖酸钙和维生素 C;有些证据表明利多卡因可能是最有效的预给药物。不是所有方法都是药物治疗。在预给之前简单的伸展活动能减少肌束震颤和术后肌痛的发生率。

氯琥珀胆碱也可能产生成人和儿童神经肌肉阻滞作用起效期间的下颌张力增强(咬肌痉挛或牙关紧闭)。受累患者会影响气管插管。不能预知哪些患者会出现这种反应,机制还不清楚,虽然大 50% 患者可能

预示出现恶性高热。预给麻痹剂量的竞争性神经肌肉阻滞药能预防这种反应,但是不清楚是否对临床有用。

对血钾浓度的影响氯琥珀胆碱造成骨骼肌运动终板去极化,导致即刻血钾浓度增加。增加的幅度通常很小,大约0.5mmol/L或更少,但是氯琥珀胆碱最好避免用于血钾浓度已经很高的患者,例如肾损伤。更严重的反应是有报道的烧伤,巨大创伤、闭合性头外伤、神经肌肉疾病(详见下文注意事项的神经肌肉疾病)和严重长时间败血症的患者出现严重的高钾血症导致室颤和心脏骤停。详见下文注意事项下儿童中儿童高钾血症相关的致死性心脏骤停的参考文献部分。烧伤或创伤后10~90天风险最大,但若延期愈合或持续感染则可能更长。这些患者在创伤后2年仍可能对氯琥珀胆碱反应异常。对于神经肌肉疾病,最大风险的时期通常是从起效后3周~6个月,但是严重高钾血症可能发生在24~48h或长于6个月。对患有超过1周严重败血症的患者应该考虑高钾血症的风险,并不应该使用氯琥珀胆碱直到感染清除。高钾血症反应的机制似乎是乙酰胆碱受体的超敏反应,全部的肌肉纤维膜而不是个别的运动终板部位被去极化药物直接激活。因此氯琥珀胆碱的去极化导致全部肌肉纤维膜的钾的释放和高钾血症。

许多方法试用于减轻高钾血症,包括预给小剂量竞争性神经肌肉阻滞药或氯琥珀胆碱本身。没有一个方法足够可靠并能用于临床。

麻醉药如硫喷妥钠和氟烷可增加高钾血症的反应。

超敏反应对神经肌肉阻滞药的超敏反应在女性中比在男性中常见,在遗传性过敏

症的和那些有哮喘或过敏病史的患者以及曾对麻醉药有反应的患者中更常见。循环衰竭、潮红、皮疹、荨麻疹和支气管痉挛发生在氯琥珀胆碱相关的超敏反应中;有死亡报道。

皮内试验的数据用于判断神经肌肉阻滞药相关的过敏反应的风险:①认为苄异喹啉类阻滞药阿库氯铵和筒箭毒碱和去极化阻滞药琥珀胆碱相关的风险最高。②苄异喹啉类阻滞药阿曲库铵、顺阿曲库铵、加拉明和米库氯铵和氨基甙类罗库溴铵的风险中等。③氨基甙类泮库溴铵和维库溴铵风险最低。

认为I型速发超敏反应包括IgE抗体是大部分神经肌肉阻滞药相关的超敏反应的发生机制。证实了有对神经肌肉阻滞药包括氯琥珀胆碱的抗体产生。抗体似乎直接作用于神经肌肉阻滞药的季铵或叔胺基团;这类基团也在其他药物,如化妆品、消毒剂和食品中发现。有人认为福尔可定的消耗可能引起对神经阻滞药的敏感。这种现象有助于解释不同神经肌肉阻滞药的交叉反应的报道,以及之前没有暴露于任何神经肌肉阻滞药的敏感性有多高。至少50%对一种神经肌肉阻滞药敏感的患者会对另一种或多种药物有反应,有些患者对大多数神经肌肉阻滞药过敏。皮内试验用于预测对神经肌肉阻滞药的敏感性,但是对它们的解释却有争议,不能总结为所有皮内试验阳性的患者会有临床敏感性。虽然放射性过敏原吸附试验可检测对氯琥珀胆碱,阿库氯铵和硫喷妥钠的抗体,一些人认为它们的常规使用不能正确判断,因为过敏反应可能通过详问病史来避免。

然而,神经肌肉阻滞药也有对肥大细胞

的直接作用,不通过免疫介导释放组胺,能造成过敏样反应。和氨基甾类阻滞药相关的组胺释放比与苄异喹啉类阻滞药的使用相关的组胺释放罕见。筒箭毒碱被认为是最有可能释放组胺的,而泮库溴铵和维库溴铵只有十分微弱的活性。琥珀胆碱被认为只有筒箭毒碱1%的组胺释放活性,但是更容易产生严重的超敏反应。

5 不良反应的处置

一旦使用氯琥珀胆碱就要维持辅助呼吸直到自主呼吸完全恢复。当非典型或低血浆胆碱酯酶的血清浓度而导致的麻痹延长,新鲜冷冻血浆的输注或其他来源的血浆胆碱酯酶的输注有助于琥珀胆碱的破坏。胆碱酯酶抑制剂不应该常规使用因为它们潜在的I相阻滞(详见下文用途和用法)。如果神经肌肉阻滞停止去极化特性并获得某些竞争性阻滞的特性时(II相阻滞)可以考虑谨慎使用胆碱酯酶抑制剂。短效的胆碱酯酶抑制剂如依酚氯铵可静脉给予,如果持续明显改善数分钟,可以联合使用新斯的明和阿托品。

严重的超敏反应应该立即支持治疗和对症治疗。如果发生恶性高热,可以用相应的方法治疗。

氯琥珀胆碱的毒蕈碱样作用如心动过缓和大量的唾液分泌可能通过在氯琥珀胆碱之前给予抗毒蕈碱药物如阿托品来减少,氯琥珀胆碱前给予小剂量的竞争性神经肌肉阻滞药可减少一些氯琥珀胆碱对肌肉的不良反应。

6 注意事项

使用神经肌肉阻滞药的患者通常需要辅助呼吸或控制性呼吸直到药物失活或拮抗。

氯琥珀胆碱对非典型性血浆胆碱酯酶的患者是禁忌的,应该谨慎用于某些特定疾病状态或暴露于特定药物后引起血浆胆碱酯酶活性减少的患者。妊娠期间和产褥期血浆胆碱酯酶浓度降低,因此母体麻痹会轻度延长。氯琥珀胆碱在烧伤、巨大创伤、肾损伤合并血钾时浓度增高,禁忌用于严重长时间败血症和严重高钾血症的患者,因为这类患者出现氯琥珀胆碱诱导的血钾浓度增高会产生严重后果:长期卧床不动的患者可能也有相似的风险。对药物有超敏反应病史的患者是禁忌,因为交叉反应的发生率高,应该谨慎用于之前曾发生对任何神经肌肉阻滞药超敏反应的患者。氯琥珀胆碱应避免用于穿透性眼外伤、眼压增加或青光眼的患者或是那些就要进行眼球切开手术的患者(详见上文不良反应)。氯琥珀胆碱能在肌松之前产生肌肉收缩,因此应该谨慎用于骨折的患者。对有个人或家族恶性高热史的患者是禁忌。患有神经肌肉疾病的患者使用氯琥珀胆碱的反应通常不能预知,应该极为谨慎使用。也须谨慎用于患有心脏或呼吸系统疾病的患者。儿童发生高钾血症相关的心脏骤停的风险特别高。

低体温会增强氯琥珀胆碱的神经肌肉阻滞作用,体温增加则会减少。

儿童对于患有未诊断的肌肉病变而看似健康的儿童和青年人致死性心脏骤停的报道,美国限制了该年龄组使用氯琥珀胆碱。除了对急症气管插管或即刻需要开放气道之外,禁用氯琥珀胆碱。许多麻醉医生不认为这是禁忌,FDA委员会建议应该把警示换成有关高钾血症相关的心脏骤停的可能性,尤其要注意对男童的风险最大。一个质疑限制氯琥珀胆碱的选择性使用的理论

的英国麻醉医生指出对氯琥珀胆碱的替代药物没有表现出在气道管理中同样的安全性和有效性。使用氯琥珀胆碱时,可由详问家族史排除未诊断的肌肉病变和使用静脉而不是吸人性诱导来减低儿童心脏骤停的罕见的发生率。一项调查发现大部分在英国和氯琥珀胆碱使用相关的儿童心脏骤停的病例是因为未用阿托品的患者迷走神经过度兴奋造成的。

神经肌肉疾病如果氯琥珀胆碱用于神经肌肉疾病的患者,需要谨慎使用,因为有报道出现严重的并发症。有报道在患有偏瘫、弥散性颅内损伤(脑外伤,脑炎,破裂性脑动脉瘤)、破伤风、截瘫、急性前角细胞疾病和肌肉萎缩症的患者在使用氯琥珀胆碱后出现高钾血症和心律失常或心脏骤停。有报道肌无力综合征患者对氯琥珀胆碱的过度反应但是神经纤维瘤病的患者可能出现抵抗。重症肌无力的患者可能出现抵抗,但是也有报道正常使用的病例,虽然这些患者可能发生早期的II相阻滞。肌肉挛缩和高钾血症可能发生在肌萎缩侧索硬化症和肌肉去神经支配的患者。氯琥珀胆碱应避免用于肌强直患者,因为其反应是不可预知的。建议避免在偏瘫、截瘫,肌肉去神经支配和肌营养不良的患者使用氯琥珀胆碱。

血浆胆碱酯酶缺乏氯琥珀胆碱正常被血浆胆碱酯酶迅速水解,临床作用通常持续只有几分钟。每个人的酶的活性不同,使用氯琥珀胆碱后麻痹延长通常是因为先天性或获得性的血浆胆碱酯酶活性减低。参与控制血浆胆碱酯酶产生的基因可以分为正常型,非典型型(辛可卡因抵抗),氟化物抵抗型和沉默型。大约96%的人群是正常型基因的纯合子。西方国家最常见的变异是

非典型形式,3%~4%的人群是这种变异的杂合子。他们表现出对氯琥珀胆碱反应轻微的延长。非典型变异的纯合子发生的频率是0.04%。他们表现出在使用标准剂量氯琥珀胆碱后呼吸暂停明显的延长,但是可以由生化实验检出。氟化物抵抗和沉默型变异发生十分罕见。血浆胆碱酯酶活性的测量可通过给予局麻药辛可卡因(通常美国名称为dibucaine)后酶的活性抑制的百分比。大部分正常人群的辛可卡因数是大约80。

获得性血浆胆碱酯酶缺乏与先天性缺乏相比临床上较不重要。酶在肝内合成,严重肝损伤或营养不良可能造成异常低的酶浓度而使氯琥珀胆碱活性延长。严重贫血、烧伤、肿瘤、胶原疾病、严重脱水、严重感染、营养不良、心肌梗死、黏液性水肿和肾损伤的患者的酶活性也会减少;血浆去除术或血浆置换能明显减少血浆胆碱酯酶的总量。

妊娠期间的血浆胆碱酯酶浓度迅速下降持续整个妊娠期间和产褥期数周。妊娠期及产褥期非典型性血浆胆碱酯酶浓度也会减少。许多药物能减少血浆胆碱酯酶合成或活性,并能延长氯琥珀胆碱的麻痹,详见下文药物相互作用。

肾损伤可对肾衰竭的患者使用正常剂量的氯琥珀胆碱,虽然通常建议如果同时存在高钾血症(详见上文对血钾浓度的影响)则应该避免。然而,在一项回顾性综述中,对38名血清钾浓度高于5.5mmol/L给予氯琥珀胆碱的标准插管剂量,没有心律失常或需要转到重症监护室的报道。

肾衰竭的患者给予重复剂量的氯琥珀胆碱不会表现血清钾更多的增加;然而,通常发生窦性心动过缓,建议这类患者应该避

免给予重复剂量。如果需要,应该考虑预给东莨菪碱或阿托品来预防心动过缓。

7 药物相互作用

有些药物可能会和去极化神经肌肉阻滞药(如氯琥珀胆碱)相互作用。药物相互作用的机制可能包括对神经肌肉传递的直接作用或是酶活性的改变,可能导致对神经肌肉阻滞的增强或拮抗。通常说来,这种药物相互作用在神经肌肉功能受损或血浆胆碱酯酶活性减低的患者增强得更明显,这类患者对氯琥珀胆碱的作用更敏感。

胆碱酯酶抑制剂使用含有依可碘酯(一种长效胆碱酯酶抑制剂,能抑制乙酰胆碱酯酶和血浆胆碱酯酶)滴眼液的患者氯琥珀胆碱的作用时间可能明显延长。依可碘酯的全身吸收后,血浆胆碱酯酶活性可能迅速减少至正常的5%或更少,使用琥珀胆碱后会发生呼吸暂停的延长。停止使用依可碘酯后,酶的活性仍然保持抑制1~2h。如果患者在近2月使用依可碘酯滴眼液,不能给予氯琥珀胆碱除非能证明其血浆胆碱酯酶活性正常;首选竞争性神经肌肉阻滞药。暴露于有机磷类杀虫药也可能降低血浆胆碱酯酶活性,导致使用琥珀胆碱后麻痹延长;酶活性可能全部消失。胆碱酯酶抑制剂包括依可碘酯、新斯的明、吡斯的明、利凡斯的明、他克林和可能的多奈哌齐能增强氯琥珀胆碱的作用,虽然氯琥珀胆碱诱导的Ⅱ相阻滞可被胆碱酯酶抑制剂所逆转。如果需要在用竞争性神经肌肉阻滞药诱导的紧急阻滞后用氯琥珀胆碱,应该谨慎使用胆碱酯酶抑制剂拮抗,因为可能导致阻滞更加延长。

抗癫痫药9名接受苯妥英和(或)卡马西平长期治疗的患者的氯琥珀胆碱诱导的

神经肌肉阻滞恢复的平均时间是14.3min,相比较9名没有接受抗癫痫药治疗的患者为10.0min。

抗肿瘤药有报道环磷酰胺能通过减少血浆胆碱酯酶活性,可能是酶的烷基化,而延长氯琥珀胆碱产生的神经肌肉阻滞作用。因为酶的活性可能减少至70%,持续几天到几周,所以如果患者使用环磷酰胺则建议应该避免使用氯琥珀胆碱。更近的病例报道也支持这项建议。其他有报道的也会减少血浆胆碱酯酶活性的烷化剂包括氮芥、塞替派、曲他胺。

全身麻醉药当使用吸入型全身麻醉药,快速耐受和Ⅱ相阻滞(详见下文用途和用法)发生较早,而且发生在较少的总剂量的氯琥珀胆碱使用后。氟烷可增加氯琥珀胆碱相关的心律失常的发生率并可增强氯琥珀胆碱诱导的肌肉损伤。当和其他可能产生额外心血管效应的药物合用时,应该谨慎使用氯琥珀胆碱。当在麻醉方案中使用丙泊酚和阿片类药物(如芬太尼)时发生过严重的心动过缓和心搏暂停。

局部麻醉药普鲁卡因,可卡因和氯普鲁卡因是酯类局麻药,被血浆胆碱酯酶水解并可竞争性增强氯琥珀胆碱的神经肌肉阻滞活性。

MAOIs有报道苯乙肼能使血浆胆碱酯酶活性的减少,造成琥珀胆碱的麻痹明显延长。酶的活性可能减少到正常的10%,恢复可能需要1个月。琥珀胆碱的剂量可能需要充分减少或使用竞争性的神经肌肉阻滞药。

甲氧氯普胺有报道称使用甲氧氯普胺的患者对琥珀胆碱诱导的神经肌肉阻滞作用呈剂量依赖性延长。甲氧氯普胺对血浆

胆碱酯酶潜在的抑制作用可能是其原因。

性激素雌激素和包含雌激素的口服避孕药能减少血浆胆碱酯酶活性,可能因为抑制酶的肝脏合成,但是琥珀胆碱的麻痹作用几乎没有延长,因为活性只减少了大约20%。

拟交感神经药班布特罗可抑制血浆胆碱酯酶活性也能延长氯琥珀胆碱的活性,有报道有异常血浆胆碱酯酶的患者出现II相阻滞。

8 药动学

氯琥珀胆碱注射后迅速被血浆胆碱酯酶水解,胆碱的一个分子迅速分离以形成琥珀酰单胆碱,之后缓慢水解为琥珀酸和胆碱。大约10%的氯琥珀胆碱原形经尿液排出。氯琥珀酰胆碱有微弱的肌松作用主要因它有竞争性特性。

负责血浆胆碱酯酶表达的基因呈现多态现象,且酶的活性有个体差异(详见上文注意事项项下的血浆胆碱酯酶缺乏)。

少量氯琥珀胆碱通过胎盘。

9 用途和用法

氯琥珀胆碱是去极化神经肌肉阻滞药,用于产生肌松作用。其与运动终板的胆碱能受体结合产生去极化作用,但是对血浆胆碱酯酶分解有抵抗作用。这能阻止复极化和随后的去极化,产生松弛的肌肉麻痹作用。初始的去极化阻滞通常称为I相阻滞。负责精细快速活动的肌肉例如面部肌肉是首先受影响的,接下来是四肢,腹部和胸部的肌肉;膈肌最后受影响。恢复顺序相反。当使用过量的氯琥珀胆碱积聚在神经肌肉接头处,例如使用大剂量或长时间使用后,阻滞的性质可能转变为类似竞争性阻滞的特性。通常称为II相阻滞或二元阻滞,可

能和神经肌肉阻滞作用和呼吸暂停延长相关。

静脉注射氯琥珀胆碱后30~60s起效,持续作用2~6min。肌注后2~3min起效,持续作用10~30min。

氯琥珀胆碱用于需要快速起效和持续时间短的肌松作用的手术或其他操作中,包括插管、内窥镜检查 and ECT。使用氯琥珀胆碱,通常是静脉注射。氯琥珀胆碱制剂的或者是二水合物(dihydrate)或者是无水物(anhydrous),取决于原产的国家不同,在评价时应该牢记,虽然差别很小(无水氯琥珀胆碱1mg相当于大约1.1mg的二水合物)。

应该在全麻诱导后给予氯琥珀胆碱,因为肌肉束疼痛通常先于麻痹。有时可在氯琥珀胆碱之前给予竞争性神经肌肉阻滞药来减少对肌肉的一些不良反应。抗毒蕈碱药物术前用药可能有助于减轻心动过缓和过多的唾液分泌,需要辅助呼吸。

可以静脉给予初始试验剂量100 μ g/kg的氯琥珀胆碱,或者如果怀疑其敏感性高可以静脉给予5~10mg氯琥珀胆碱。需要根据每个患者的反应调整神经肌肉阻滞药的剂量,并可根据手术、给予的其他药物和患者的状况而改变;建议监测阻滞程度以减少过量的风险。氯琥珀胆碱的反应各不相同,成人常规的氯琥珀胆碱的单次剂量是静脉注射0.3~1.1mg/kg。如果需要可间隔5~10min追加初始剂量的50%~100%,但是重复静脉注射或持续输注的总剂量不应超过500mg/h。婴儿和儿童比成人对氯琥珀胆碱有抵抗。推荐儿童的静脉剂量是1岁以下为2mg/kg;1~12岁儿童推荐使用1mg/kg的剂量。

当没有合适的静脉通路时,氯琥珀胆碱可肌注3~4mg/kg,最大剂量为150mg。1岁

以下儿童肌注剂量可高达5mg/kg。更大的儿童可达4mg/kg,最大总剂量150mg。

成人的长时手术可通过持续输注0.1%~0.2%溶液维持肌松。速度在2.5~4mg/min通常是足够的,但是必要时可调整。重复静脉注射或持续输注的总的剂量不应该超过500mg/h。

儿童用法婴儿和儿童氯琥珀胆碱的用途和剂量详见上文的用途和用法,也有使用溴琥珀胆碱和碘琥珀胆碱。

ECT氯琥珀胆碱用于减少电惊厥 相关

的肌肉收缩。在ECT期间短暂地麻痹肌肉,阻止剧烈的肌收缩可能导致的骨破坏和骨折。

氯琥珀胆碱仍然是ECT中最常用的神经肌肉阻滞药。然而,有恶性高热、神经阻滞药恶性综合征、紧张型精神分裂症的患者和有机磷中毒病史的患者更容易发生不良反应。米库氯铵可以使用,对高危患者反应良好,虽然可能会有组胺释放和低血压的问题。其他竞争性神经肌肉阻滞药包括阿曲库铵和维库溴铵也有试验用过。

◎药学基础理论◎

缺血性贫血

1 定义

缺血性贫血指体内铁的储存不能满足正常红细胞生成的需要而发生的疾病,是由于铁摄入量不足、吸收量减少、需要量增加、铁利用障碍或丢失过多所致。形态学表现为小细胞低色素性贫血。缺铁性贫血不是一种疾病,而是疾病的症状,症状与贫血程度和起病的急缓有关。

2 病因

缺铁性贫血可发生于下列几种情况:

2.1 铁的需要量增加而摄入量不足

在生长快速的婴幼儿、儿童、月经过多、妊娠期或哺乳期的女,铁的需要量增多,如果饮食中缺少则易导致缺血性贫血。

2.2 铁的吸收不良

因铁的吸收障碍而发生缺铁性贫血者比较少见。

2.3 失血

失血,尤其是慢性失血,是缺血性贫血

最多见、最重要的原因。消化道出血如溃疡病、肿瘤、钩虫病、食管静脉曲张出血、痔出血、服用水杨酸盐后发生胃窦炎以及其他可引起慢性出血的疾病,妇女月经过多和溶血性贫血伴含铁血黄素尿或血红蛋白尿等均可引起缺铁性贫血。缺铁性贫血的发生是一个较长时间内逐渐形成的。铁耗竭期,血清铁蛋白减低,此时并无贫血;若缺铁进一步加重,储存铁耗尽,血清铁蛋白和血清铁下降,总铁结合力增高,则出现缺铁性贫血。

3 临床表现

3.1 贫血表现

常见乏力、易倦、头昏、头痛、耳鸣、心悸、气促、食欲缺乏等,伴苍白、心率增快。

3.2 组织缺铁表现

精神行为异常,如烦躁、易怒、注意力不集中、异食癖;体力、耐力下降;易感染;儿童生长发育迟缓、智力低下;口腔炎、舌炎、舌

乳头萎缩、口角炎、缺铁性吞咽困难；毛发干枯、脱落；皮肤干燥、皱缩；指甲缺乏光泽、脆薄易裂，重者指甲变平，甚至凹下呈勺状。

3.3 缺铁原发病表现

如消化性溃疡、肿瘤或痔疮导致的黑便、血便或腹部不适，肠道寄生虫感染导致的腹痛或大便性状改变，妇女月经过多，肿瘤性疾病的消瘦，血管内溶血的血红蛋白尿等。

4 治疗

治疗缺铁性贫血的原则：①病因治疗，尽可能除去引起缺铁和贫血的原因；②补充足够量的铁以供机体合成血红蛋白，补充体内铁的存储量至正常水平。

4.1 病因治疗

病因治疗对纠正贫血的效果、速度及防止其复发均有重要意义。

4.2 铁剂治疗

(1) 口服铁剂：最常用的制剂为硫酸亚铁、富马酸铁。服药时忌茶，以免铁被鞣酸沉淀而不能被吸收。

(2) 注射铁剂：一般尽量用口服药治

疗，仅在下列情况下才能注射铁剂。①肠道对铁的吸收不良，如胃切除或胃肠吻合术后、慢性腹泻、脂肪痢等；②胃肠道疾病，可由于口服铁剂后症状加重，如消化性溃疡、溃疡性结肠炎、节段性结肠炎、胃切除后胃肠功能紊乱及妊娠时持续呕吐等；③口服铁剂虽经减量而仍有严重胃肠反应。常用的铁注射剂有右旋糖酐铁及山梨醇枸橼酸铁。

4.3 辅助治疗

加强营养，增加含铁丰富的食品。贫血一般表现为面色萎黄、指甲苍白、气短、乏力、心悸、头发枯黄、头晕目眩、月经量少色淡等。贫血者日常饮食中应注意多吃富含高蛋白、维生素B和维生素C的食品及含铁丰富的饮食。有益的水果有苹果、大枣、荔枝、香蕉等，此外还应多食用黑木耳、香菇、黑豆、芝麻等食品，益于补养生血。

4.4 中药治疗

用含有硫酸亚铁(铁矾)的中药制剂是最对症的，如益中血片等。

(摘自《连锁药店执业药师基础训练手册》)

.....

(上接第35页)

家。对高污染中小企业的清退极大地优化了行业竞争格局，提高了行业集中度。

与此同时，带量采购制剂价格下降显著，仿制药企业纵向一体化发展趋势明显。据统计，五批国采仿制药的平均降价幅度均在50%以上。此时，旧有药品销售模式中占比约40%的销售费用几乎完全被挤压，仿制药企业的盈利空间几乎完全来自成本控制与生产效率。集采背景下，企业中标的关键

是低成本，仿制药企业纷纷向上游领域拓展，产业链一体化发展趋势明显。

在集采的大环境下，众多的仿制药品牌必然会在大浪淘沙后，剩者为王。这些生存下来的品牌，将成为某个品种及其特性的代表。

(整理自中国医药报2021年6月18日《集采常态化下，化学仿制药企业呈多元化发展》)

银丹心脑血管软胶囊治疗心血管疾病的 作用机制研究进展

心血管疾病严重威胁人类生命健康。《中国心血管病报告2018》概要指出:中国心血管病患病率呈持续上升趋势,其病死率高达40%以上,占居民总死亡原因首位。《柳叶刀》发表的1990-2017年中国疾病负担报告显示,心血管疾病已成为影响国人伤残调整寿命年的主要原因之一。银丹心脑血管软胶囊(以下简称为“银丹心脑血管”)是以苗医理论为依据研制的中成药,临床上应用于气滞血瘀引起的胸痹,症见胸痛、胸闷、气短、心悸等。作为治疗心血管疾病的常用药物,银丹心脑血管先后被纳入《中成药临床应用指南·心血管分册》《冠心病稳定型心绞痛中医诊疗专家共识》《冠心病稳定型心绞痛中医诊疗指南》的推荐用药。

为了明确银丹心脑血管治疗心血管疾病的作用机制,笔者通过检索中国知网、万方数据、维普、PubMed、Google学术等数据库(平台)中的相关文献,对该药治疗心血管疾病的作用机制进行归纳、总结,旨在为其临床应用提供理论参考。

1 银丹心脑血管的组成成分及其主要药理学作用

银丹心脑血管由银杏叶、丹参、灯盏细辛、山楂、绞股蓝、三七、艾片、大蒜8味药物组成。方中银杏叶、丹参可活血化瘀、通络止

痛,故为君药;灯盏细辛能活络止痛,山楂能活血化瘀、消食行滞,故为臣药,与君药合用可增强君药药性并兼顾消食导滞之功效;绞股蓝可益气健脾,三七能活血化瘀、行气止痛,艾片能温经止痛,故为佐药;大蒜可解毒消肿,为佐使药;纵观全方,功补兼施,故能起到活血化瘀、行气止痛、消食化滞的功效。药理学研究证实,银杏叶、丹参、绞股蓝、大蒜和艾片能提高心肌抗氧化应激能力;银杏叶还能通过调节自噬和抑制内质网应激,减轻动脉粥样硬化(AS);丹参可抑制心肌细胞凋亡,减少心肌梗死后的心衰发生概率;三七能抑制钙超载、抗细胞凋亡;绞股蓝和山楂具有调节血脂代谢的作用;灯盏细辛可抑制炎症反应、抗血小板聚集。

2 银丹心脑血管治疗心血管疾病的机制

临床研究表明,银丹心脑血管可以降低冠心病患者心绞痛发作频率、缩短心绞痛持续时间和减少硝酸甘油用量;改善2型糖尿病合并慢性心衰患者的左室功能,如降低左室舒张末期内径和左室收缩末期内径、增加左室射血分数和二尖瓣血流频谱E峰/A峰值;增加气滞血瘀型冠心病心绞痛患者的运动耐量和运动最大负荷量。此外,银丹心脑血管可以抑制交感神经活性,增加不稳定型心绞痛患者的心率变异性,降低心血管事件发生

率。动物实验研究表明,银丹心脑通可对抗垂体后叶素引起的心率减慢,降低心肌缺血大鼠的心电图T波峰值变化百分率,减轻离体大鼠心肌缺血-再灌注损伤(MIRI),延长心肌从缺血到停跳的时间并缩短复跳时间,减少心率失常持续时间,降低室速/室颤发生率。以上均说明银丹心脑通对于心血管疾病有预防、治疗和防止复发的功效。下面对其作用机制进行阐述。

2.1 减轻心肌缺血-再灌注损伤

缺血后的心肌恢复血流灌注过程中,可导致心肌损伤进一步加重,甚至产生不可逆的损伤。其机制涉及自由基引起的氧化应激损伤、白细胞激活引起的炎症损伤、细胞内钙超载以及微循环障碍等。银丹心脑通能通过抗氧化应激损伤、抑制炎症反应、改善微循环,从而减轻心肌缺血-再灌注损伤。

2.1.1 抗氧化应激损伤

目前认为,受损心肌的线粒体氧化应激反应引起的能量代谢障碍是引起心肌损伤的最主要机制。在缺血缺氧条件下,氧自由基生成增多,诱导机体产生氧化应激反应,并启动自噬途径,加重心肌细胞损伤。动物实验研究表明,银丹心脑通的主要成分可以提高大鼠心肌细胞超氧化物歧化酶(SOD)水平,降低丙二醛(MDA)含量,下调Toll样受体4(TLR-4)信号通路的表达,减少乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶同工酶和肌钙蛋白的释放,增加心肌抗氧化应激能力,提高心肌细胞活力。临床研究也证实,银丹心脑通可以通过提高SOD水平、降低MDA含量来增加2型糖尿病合并冠心病患者的抗氧化应激损伤能力。

研究表明,硫化氢(H_2S)能抑制氧化应激反应、保护线粒体,从而增加一氧化氮

(NO)含量、减少内皮细胞损伤。曲莲莲等将160例冠心病心绞痛伴高脂血症患者随机均分为2组,在给予冠心病基础治疗的同时,对观察组患者加用银丹心脑通,12周后观察组患者的血清 H_2S 、NO表达增加。

2.1.2 抑制炎症反应

炎性细胞因子可引起血管通透性增加,导致间质水肿,加重心肌缺血-再灌注损伤。王珍等给予87例冠状动脉造影证实冠状动脉慢血流的微血管性心绞痛住院患者抗血小板、他汀类药物等基础治疗,对治疗组患者加用银丹心脑通(每次0.8g,每天3次),6个月后治疗组患者的心绞痛程度及血白细胞介素 1β (IL- 1β)水平明显低于未加用银丹心脑通的对照组患者。C反应蛋白(CRP)可以作为心血管疾病的危险因素用于疾病预测,个体的基础CRP水平和未来心血管病的发病有密切的关系。王亮等对老年不稳定型心绞痛患者进行常规治疗的同时加用银丹心脑通,治疗3个月后,患者的血浆CRP浓度显著下降,说明银丹心脑通能通过抑制炎症反应保护心肌。

2.1.3 改善微循环

微循环障碍是心肌缺血-再灌注过程中导致心肌功能障碍的关键原因之一。心肌缺血-再灌注过程中,内皮细胞和中性粒细胞分泌多种致炎物质及缩血管物质,导致微血管结构损伤、管径狭窄和血管收缩-舒张功能失衡,加重无复流现象。银丹心脑通能提高冠心病患者的微循环半更新率,缩短微循环半更新时间、微循环平均滞留时间,降低凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)水平,降低血黏度(WBV)、红细胞比容、纤维蛋白原(FIB)水平和血小板黏附率(PAR),并减少冠心病心绞痛患者心绞痛发作次数和持续

时间。

血浆P-选择素是血小板活化的特异性分子标记物,当血小板活化时在细胞表面快速表达,从而促进血小板血栓形成,因此可以作为衡量血小板活化状态的直接指标,对病情监测、疗效判断意义重大。血小板膜糖蛋白纤维蛋白原受体1(PAC-1)是血小板活化过程中释放的特异性标志物,能反映早期血小板活化程度。银丹心脑通可以降低冠心病患者体内P-选择素水平,减少2型糖尿病患者体内PAC-1和P-选择素的表达,从而抑制血小板活化,减少血小板血栓形成。

内皮细胞释放的内皮素(ET)是目前发现的人体内作用最强的血管收缩物质,能通过收缩血管、促进炎症因子释放等机制,增加冠状动脉无复流的风险;并可以通过其A型受体活化蛋白激酶C抑制心肌细胞牛磺酸转运,从而导致细胞膜稳定性减弱和细胞钙稳态破坏。银丹心脑通能减少患者ET的释放,提高降钙素基因相关肽水平,增强2型糖尿病患者肱动脉血流介导的内皮依赖性舒张功能(FMD),增加组织的血流量。体外实验表明,银丹心脑通能明显减少氧化低密度脂蛋白(Ox-LDL)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)诱导的脐静脉内皮细胞凋亡,从而防止内皮细胞损伤,减少微血管栓塞。

2.2 抗AS

血脂异常是冠心病患者常伴随的代谢紊乱和危险因素之一。血脂异常可使动脉壁增厚变硬、弹性下降,形成AS,从而增大心血管终末事件的发生概率。早期流行病学研究显示,低密度脂蛋白(LDL)每增加1%,冠状动脉事件的危险度就会增加2%~3%;若合并高密度脂蛋白(HDL)减少,复发冠状动脉事件的危险度还将随之增加。银

丹心脑通联合基础糖尿病治疗方案能显著降低血浆总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、LDL水平,提高HDL水平,并抑制泡沫细胞形成,从而调节血脂代谢、减少动脉内膜脂质渗入,进而防治AS。

高同型半胱氨酸(Hcy)血症可促进AS形成。临床研究表明,血浆Hcy水平与心血管疾病之间呈正相关关系,是心血管疾病的独立危险因素。银丹心脑通能降低不稳定型心绞痛患者血浆Hcy水平,从而防治AS,并降低心血管不良事件发生率。

在AS进程中,转化生长因子 β 1(TGF- β 1)具有促进内膜增生、血管平滑肌增厚及纤维化的作用。研究表明,银丹心脑通可降低TGF- β 1的表达水平,从而起到抗AS的作用。高血压是AS的危险因素,而银丹心脑通联合基础降压方案能更好地控制血压,减少血压变异性,明显降低血浆肾素和血管紧张素水平。

2.3 防治心衰

缺血、缺氧可导致心肌细胞凋亡甚至心肌组织坏死、结构和功能破坏,当未受损的心肌细胞不能代偿满足机体正常活动需要时,就会出现心衰。研究表明,银丹心脑通能降低脑钠肽(BNP)水平,减轻心衰。骨桥蛋白(OPN)参与了心肌凋亡的病理过程,而心肌前后负荷过重、低氧等均会增加OPN的表达。OPN表达水平可以作为稳定心绞痛患者发生远期不良心脏事件的独立预测因素。研究发现,银丹心脑通可以降低左心室非梗死区OPN mRNA表达水平,通过调节Bax/Bcl-2的表达来抑制急性心肌梗死后大鼠的心肌细胞凋亡,减少心肌梗死面积。

心室重构是心肌对病变修复和功能代偿而发生的病理生理改变,其发病机制涉及

血管重塑、细胞外基质和胶原异常增生等,但过度心室重构可导致心肌结构功能改变,甚至心衰、死亡。李意奇等对大鼠成功进行颈总动脉球囊损伤术造模后,对治疗组大鼠予以银丹心脑通灌胃处理 14 天,结果其动脉管腔狭窄程度显著减轻,损伤侧颈总动脉内膜面积及内膜/中膜面积比值(NIA/MA)显著减小,增殖细胞核抗原、核转录因子(NF- κ B)的表达显著下降。

研究发现,银丹心脑通能促进平滑肌 SM22 α 蛋白的表达、抑制 NF- κ B 信号通路,减少脂蛋白在动脉内膜的沉积,增强细胞抗氧化能力,从而抑制 AS 大鼠血管重构,改善心肌血供。

基质金属蛋白酶(MMPs)能通过调节细胞外基质的平衡而影响心肌功能和受损心肌的预后。银丹心脑通能抑制贴壁巨噬细胞分泌 MMPs-2 和 MMPs-9,从而促进梗死后心肌愈合,防止细肌丝上的肌钙蛋白降

解,保护心脏收缩功能,从而延缓心室重构。

3 讨论

银丹心脑通可通过减轻心肌缺血-再灌注损伤、抗 AS 和防治心衰,从而抑制缺血性心脏病发生,改善心血管疾病患者预后。此外,该药还有抑制交感神经张力、调节交感迷走神经平衡的作用。该药疗效确切,目前尚未见不良反应报道,故具有广泛的应用前景。需要强调的是,银丹心脑通常用于治疗气滞血瘀型患者,临床用药中需结合中医辨证,根据证型指导用药。笔者在查阅资料中发现,目前尚缺乏该药应用于临床的长期随访及毒副作用研究,且该药治疗冠心病在分子靶点、基因水平的研究方面仍显不足。下一步可以利用分子生物学、网络药理学等研究方法对其潜在的作用机制进行更深层次的探索,从而为其临床应用提供更详细的理论依据。

(整理自中国药房 2021 年第 32 卷第 9 期,有删减)

监管科学视角下药品网络销售监督机制探讨

作为医药商品重要的流通渠道之一,医药电子商务因其方便、快捷、信息丰富等优势广受公众青睐,因而呈现出快速发展态势。医药电子商务平台、网上药店的持续增加,新业态的不断涌现,使得网络药品交易日趋活跃。2020 年 11 月 12 日,国家药品监督管理局发布《药品网络销售监督管理办法(征求意见稿)》(以下简称《新征求意见稿》)公开征求意见后,药品网络销售监管机制和网售药品安全问题再次引发社会广泛关注。在中央提出“深化供给侧结构性改革,充分发挥我国超大规模市场优势和内需潜力,构建国内国际双循环相互促进的新发展

格局”的时代背景下,在全国深化“放管服”改革、优化营商环境的宏观政策要求下,在《药品管理法》、《电子商务法》新制修订的法律环境下,笔者通过分析梳理我国药品网络销售管理机制,基于监管科学视角提出了完善药品电子商务政策和药品网络销售监督管理机制的政策建议,希望能为医药同仁探索研究药品网络销售监管政策提供参考,同时助力国家药品安全监管和科学监管工作。

1 我国药品电子商务的政策沿革和分析

我国药品电子商务政策和药品网络销售监管机制经历了一个逐步发展的过程,网

络药品经营管理经历了多次讨论、争辩和政策调整。按照调整政策内容,大致可以分为四个阶段。

第一阶段(2000年之前)——限制互联网药品销售的起步认识阶段。1999年国家药品监督管理局印发了《处方药与非处方药流通管理暂行规定》,该办法规定处方药、非处方药不得采用有奖销售、附赠药品或礼品销售等销售方式,暂不允许采用网上销售方式。

第二阶段(2000-2014年)——有条件地放开非处方药网络销售的逐步规范阶段。2000年,国家药品监督管理局选定广东、福建、北京、上海等省市作为试点单位开展非处方药电子商务试点。2005年,国家食品药品监督管理局发布了《互联网药品信息服务管理办法》和《互联网药品交易服务审批暂行规定》,将互联网药品交易服务企业审批(第三方平台除外)和互联网药品信息服务资格审核设定为专项许可,从事互联网药品交易服务的企业必须获得互联网药品信息服务资格证书和互联网药品交易服务资格证书。2013-2014年,国家食品药品监督管理局先后同意河北省、广东省、上海市食品药品监督管理局开展互联网第三方平台药品网上零售试点工作。

第三阶段(2014-2018年)——逐步取消资质审批的政策调整和大讨论阶段。随着信息技术、互联网经济及电子商务的迅猛发展,为适应新的社会需求,国务院发布了发展电子商务、推进“互联网+”行动一系列政策文件。同时,国务院大力推进“简政放权”“放管结合”的改革,于2017年取消了互联网药品交易服务企业审批的行政许可事项,放宽市场准入;要求药品监督管理部门

在取消审批后,通过加强事中事后监管,营造公平竞争的创业发展环境,进一步激发社会创业活力,拓宽医药电子商务创新发展领域。同时,网络处方药销售经营政策在这一阶段引发社会讨论:国家食品药品监督管理局分别在2014年5月、2017年11月、2018年2月多次对《药品网络销售监督管理办法(征求意见稿)》作修改并向社会征求意见,而处方药网络销售政策在不同时期出现较大变动,呈现不确定趋势。2014年5月,国家食品药品监督管理局发布了《互联网食品药品经营监督管理办法(征求意见稿)》,拟“松绑”处方药网上销售,允许取得相应资格证书的互联网平台网售处方药;2016年7月28日,国家食品药品监督管理局分别通知河北省、上海市、广东省食品药品监督管理局,要求结束互联网第三方平台药品网上零售试点工作;2017年11月14日,国家食品药品监督管理局发布《网络药品经营监督管理办法(征求意见稿)》,并在2018年2月9日于中国政府法制信息网发布《药品网络销售监督管理办法(征求意见稿)》,这两个文件更多强调风险管控,有条件放开第三方平台向个人消费者售药,但禁止向个人消费者网售处方药,禁止单体药店网售药品,禁止向个人消费者销售药品的网站通过网络发布处方药信息。

第四阶段(2019年至今)——鼓励创新、包容审慎的法律规范新阶段。2019年《药品管理法》修订后,对网络销售处方药的问题采取了“鼓励创新、包容审慎”的积极原则,既充分考虑了网络药品销售实际和面临的突出问题,也为激发“互联网+药品流通”发展创新动力和健康发展留出了充分的空间。新修订《药品管理法》对药品上市许可

持有人、药品经营企业和药品网络交易第三方平台提供者开展网络销售药品活动做出了新的制度安排——规定除特殊管理药品不能在网上销售以外,对网络销售药品坚持线上线下相同标准、一体监管的原则,同时还规定网络药品交易第三方平台提供者向所在地省级药品监督管理部门备案后可提供第三方平台服务。新修订《药品管理法》的实施,为创新网络处方药销售实践提供了法律保障,新的网络药品经营监管体系逐步构建和形成。

2020年11月12日,国家药品监督管理局根据新修订的《药品管理法》《电子商务法》等法律和党中央、国务院有关政策要求,对原2018年在中国政府法制信息网征求意见的《药品网络销售监督管理办法(征求意见稿)》进一步修改,并面向社会再次公开征求意见。相比《药品网络销售监督管理办法(征求意见稿)》,本次发布的《新征求意见稿》最为显著的特点是落实了新修订《药品管理法》的要求,调整了“药品网络销售者为药品零售连锁企业的,不得通过网络销售处方药和国家有专门管理要求的药品等”的规定,具体规定了药品网络销售范围、网络销售处方药条件、网络销售者义务;同时规定了第三方平台义务、平台备案要求、资质信息展示、平台审查义务、平台检查制度等。在这一阶段,我国医药电子商务走进有法律保障,包容、审慎发展的“互联网+药品流通”新时代。

2 药品网络销售监督管理机制分析

2019年新修订的《药品管理法》和《新征求意见稿》顺应时代“互联网+”发展趋势,发挥我国互联网已经形成的规模优势、应用优势、比较优势,有条件地放开了网络处方药

经营,做好“简政放权”和“放管结合”工作,加速提升“互联网+药品”流通发展水平,构筑了药品经营发展新优势和新动能。

2.1 新药品网络销售监管机制是监管部门积极顺应社会发展的重要体现

随着我国互联网技术和应用的快速发展,在日常消费中,网络已经成为消费者获取信息和购买商品的重要渠道。人们逐渐体会到电子商务带来的高效、便捷,以及不受时间和空间限制、减少交易成本、提高流通效率等方面的优势。公众和企业主体对药品电子商务业务,包括放开处方药网络经营有扩大需求的期待。同时,开展处方调剂和提供药学服务是合法设立的医院药房和社会药房的基本社会职能,实体药房和网络药房没有本质性差异。按照“网上网下一致”原则,线下有实体企业支持,且经营资质、硬件配备和药学服务能力都不低于一般实体企业的药品网络销售者,理应在保证药品可追溯和提供合理用药指导的前提下具有接收处方和开展处方调剂等社会服务功能。这种社会功能是《药品管理法》赋予药品经营企业的法定功能和职责。

当然,互联网是一把“双刃剑”,其一方面能够减少交易成本、提高流通效率、促进信息公开、打破垄断,可以更好地满足用药可获得性和提升费用可承受性;另一方面其也具有很强的虚拟性、隐蔽性、辐射性和跨地域特点,存在非法网站无证经营药品、虚假药品信息难以辨认、假药充斥市场、打击难度大、监管不方便等问题。互联网药品经营范围的扩大,在更好满足药品供应保障的同时可能会带来新的药品安全隐患,提高监管难度,但《药品管理法》和《新征求意见稿》中确立的网络药品监管机制,直接面对监管

压力,不再禁止处方药网络销售,有条件放开网络处方药销售的同时,又允许药品网络交易第三方平台提供者向所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门备案后提供网络交易平台服务。

2.2 新药品网络销售监管机制是药品科学监管理念创新的具体实践

《新征求意见稿》在有条件地放开处方药销售的同时,规定了网络销售者义务、技术要求、报告要求、资质信息展示、药品信息展示、配送质量管理、风险控制和配合检查等要求和条件;规定了药品网络销售“三个不得”,即不得超出企业经营方式和药品经营范围,不得通过网络销售疫苗、血液制品、麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品、药品类易制毒化学品等国家实行特殊管理的药品,同时药品零售企业通过网络销售药品时不得以买药品赠药品、买商品赠药品等方式向公众赠送处方药和甲类非处方药。在总结和借鉴互联网第三方平台药品试点工作经验的基础上,《新征求意见稿》规定了提供第三方平台服务应具备的条件、平台审查义务和平台禁止情形,还规定了平台备案要求、资质信息展示、平台检查制度、记录保存要求、投诉举报处理、配合监督检查等内容。《新征求意见稿》对药品网络销售处方药条件做出了具体规定,强调药品网络销售者应当是药品上市许可持有人或者药品经营企业,应有实体企业支持;同时,药品零售企业通过网络销售处方药的,应当确保电子处方来源真实、可靠,并按照有关要求进行处方调剂审核,对已使用的处方进行电子标记。这些规定是近年药品监管实践中总结的风险管理和全程监管理念在药品电子商务监管领域的具体体现。

在监督管理中,《新征求意见稿》第三十二条明确规定,国家药品监督管理局组织建立国家药品网络交易监测平台,对药品网络交易进行监测;省级药品监督管理部门自行建立药品网络交易监测平台的,应当与国家药品网络交易监测平台实现数据对接。建立网络交易监测平台可扩大和丰富医药电商大数据,完善成比较系统的智能医药“数据云”。如果能利用好互联网技术和应用大数据,将使得政府决策和监管更加精准有效,有利于实现药品网络销售的科学监管和智慧监管,可以更有针对性地实现事前、事中、事后全程监管,比传统监管技术更有利于打击假劣药品,以较好地保障患者用药安全。

随着“风险管理”“全程监管”“智慧监管”等理念在药品网络销售监管中得到落实,网络药品经营者将会更积极地建立药品网络销售安全管理制度,建立并实施保障药品质量与安全的配送管理制度,实现药品销售全程可追溯、可核查。同时,第三方平台相比以往“小、散”的药品零售企业,在硬件、软件方面都更加具备建设药品经营质量管理体系来保障药品质量的条件,其可采取电子签名、数据备份、故障恢复等技术手段,确保资料、信息和数据的真实、完整和安全,并可为入驻的药品网络销售者自行保存上述数据提供便利,更有利于规范经营品种、信息发布、药事服务、物流配送、投诉举报、质量回溯和数据管理,从而促进整个药品流通企业的转型升级。

以往一些互联网处方药经营放开的反对者所坚持的主要理由之一就是担心互联网药品内在质量和物流配送质量,不利于保护消费者权益。但是从质量管理体系而言,

经营药品质量保证与经营模式并没有直接关系。相比一般的“散、小”的传统药品零售企业,能够自建平台的或者能通过天猫、京东、“1号店”和“95095”等第三方平台筛选审查的正规的互联网药品经营企业,反而更有实力和能力保障药品质量管理,更有可能取得公众信赖、提供安全合理用药。另外,有条件地放开互联网处方药经营,不是否定现实中已经存在的药品供应和保障机制,消费者如果不信任网络上药品质量,完全可以继续选择在传统药房取药。有条件地放开处方药经营,是给患者增加新的选择机会,提供给消费者根据自身利益诉求理性选择安全用药的新途径,从而更好地保障患者安全用药权益。

2.3 新药品网络销售监管机制为创新药品流通新业态提供了法律保障和政策空间

对于如何有机平衡网络销售处方药在满足群众用药需求和可能带来的药品安全风险之间的矛盾,本次新修订《药品管理法》给出了法律确定——国家采取“鼓励创新、包容审慎”原则,采取“在发展中规范,在规范中发展”的立法思想,有条件放开“网售处方药”和允许第三方平台提供服务。这是务实利用我国“互联网+”已经形成的发展机遇,对畅通基于“互联网+医疗”、健康、养老、社会保障前端改革和终端的“互联网+药品供应保障”的系统发展链条,对推动医疗、医药、医保联动提供了重要的制度保障。

国家卫生健康委员会于2018年9月14日发布了《互联网诊疗管理办法(试行)》《互联网医院管理办法(试行)》《远程医疗服务管理规范(试行)》等3个文件,于2019年2月12日发布了《关于开展“互联网+护理服

务”试点工作的通知》,于2020年5月8日发布了《关于进一步推动互联网医疗服务发展和规范管理的通知》,于2020年5月13日发布了《关于做好公立医疗机构“互联网+医疗服务”项目技术规范及财务管理工作的通知》,旨在进一步推动互联网技术与医疗服务融合发展,发挥互联网医疗服务的积极作用,加强和规范互联网诊疗和互联网医院管理。随着药品网络销售监督管理办法修订工作的逐步推进和具体制度的落地,“互联网+医疗服务”“互联网+护理服务”“互联网+药品供应保障”“互联网+医疗保障结算服务”等逐步融合、联动发展的管理制度、服务模式、服务规范以及运行机制将逐步形成,可极大助力和促进医药电子商务线上线下融合发展,引领医药电子商务良性健康发展,更好地保证药品的安全、合理和有效使用。

另外,我国药品经营和流通企业普遍存在行业结构不合理,尤其是零售企业“多、小、散”问题仍然突出,加之流通方式落后、药品供应链管理和信息化水平不高、行业服务能力不足、专业服务能力较弱,使得行业服务大健康的功能未充分发挥。随着“新医改”中“两票制”“医药分开”等政策的逐步实施,要求药品经营和流通企业基于互联网开展服务创新,更好地承担起“医药分开”之后的药品供应保障的社会功能。药品零售企业应积极利用“互联网+”的优势,改造完善原有的系统,提高效率,迅速适应流通新业态、新模式的变革,这对推进药品流通行业供给侧结构性改革,充分发挥其在服务医疗卫生事业与健康产业的功能作用是一种重大推动力。新的药品网络销售监管机制,可为探索创新“互联网+”药品流通新业态提供充分的政策保障和制度空间。

3 监管科学视角下完善我国药品网络销售监管机制的思考和建议

国家药品监督管理局于2019年5月启动中国药品监管科学行动计划。该行动计划立足我国药品监管工作实际,围绕药品审评审批制度改革创新,通过监管工具、标准、方法等系列创新,有效解决了影响和制约药品创新、质量、效率的突出性问题。《新征求意见稿》在“鼓励创新、包容审慎”创新药品网络经营的监管机制方面做了很多努力和探索,但从监管科学的角度,药品网络销售监管机制和监管工具、标准、方法等创新方面也还存在一些值得商榷和探讨的地方。

3.1 处方药信息与药品广告的关系

《新征求意见稿》第十四条对药品信息展示的规定,采用了极大包容的态度。药品网络销售者在保证药品展示信息真实准确、合法有效和注明药品批准文号的情况下可通过网络展示药品信息;具备网络销售处方药条件的药品零售企业,可以向公众展示处方药信息;其他药品零售企业不得通过网络发布处方药销售信息。对于药品网络信息展示的规定,笔者认为相关规定没能科学处理药品广告管理和网络药品信息管理的关系,相关规定值得商榷。

《互联网药品信息服务管理办法》没有对网络药品信息给出概念界定,但规定了提供互联网药品信息服务的网站发布的药品广告必须经过药品监督管理部门审查批准,提供互联网药品信息服务的网站发布的药品广告要注明广告审查批准文号。从中可以看出,在监管政策上,对药品信息与药品广告的管理是有本质差异的。但是目前互联网药品信息的发布非常不规范,药品信息的内涵和范围也没有明确界定,网络药品信

息的内容甚至已超出药品广告所能发布的内容和范围,造成网络上处方药广告与信息混淆、泛滥,成为重要的安全隐患。

根据新修订《药品管理法》,处方药必须凭执业医师处方才可调配、购买和使用,处方药不得采用开架自选的销售方式,只准在专业医药报刊针对医药专业人士进行广告宣传。《药品、医疗器械、保健食品、特殊医学用途配方食品广告审查管理暂行办法》规定,处方药只能在国务院卫生行政部门和国务院药品监督管理部门共同指定的医学、药专业刊物上发布,处方药广告应当显著标明“本广告仅供医学药学专业人士阅读”。

互联网具有很强的开放性、虚拟性,可访问渠道广泛。《新征求意见稿》规定“具备网络销售处方药条件的药品零售企业可以向公众展示处方药信息”,可能为药品上市许可持有人、药品生产企业、药品经营企业在医学、药专业刊物以外的媒介(包括药品电子商务网站和第三方平台)变相发布处方药广告提供了“搭便车”的机会,这与国际上对处方药广告管理以及我国《药品、医疗器械、保健食品、特殊医学用途配方食品广告审查管理暂行办法》的相关规定不符。

为严格禁止和加强对“没有有效处方销售处方药”行为的监管,笔者认为,在有条件地放开网络处方药销售的同时,应禁止网络发布处方药广告,向个人销售药品的网站发布处方药信息应有严格的规范和限制。药品网络销售者通过网络可以发布非处方药说明书中列明的药品信息和销售者的商家信息,但处方药信息只能包括药品通用名、参考价格以及销售者的注册商号等药品信息和获取药学服务渠道的咨询信息。患者和互联网用户可以通过互联网查询到有限

的处方药信息,但点击具体药品信息之后网站显示界面应直接跳转到“本药为处方药,请按医师处方购买和使用”的警示信息和获取具体药学服务渠道的咨询界面。用户看到警示信息和咨询信息之后,可以直接退出或者选择在线一对一的药学服务以获得用药指导和用药教育。通过这种机制,将有条件地把开放网络处方药销售与规范网络处方药信息、禁止处方药广告及合理引导药学服务有机衔接,避免消费者受互联网药品电子商务平台发布的处方药广告信息误导而开展错误自我药疗,造成用药安全危机和隐患。

3.2 网络处方传输与真实性、合法性审核

有一部分人不支持放开互联网处方药经营的理由,是认为医疗机构处方外流存在体制障碍,网上药店难以直接拿到处方,且目前只能通过视频、传真等方式传递纸质处方并进行审核,故医师和处方的真实性和合法性难以鉴别,甚至开具处方者是否真正拥有处方权都不易查询,不能提供有效的药学服务。这些问题在前些年一直阻挠着互联网药品经营和互联网药品流通的深化改革。但随着医改和“互联网+医疗健康”的推进,“互联网+医疗服务”与“互联网+药品流通”的有序衔接,网络处方来源问题将会得到改善。线下处方通过网络开展处方调剂,远程医疗、互联网医院的网络门诊和电子处方则通过网络传输到具备网络销售处方药条件的药品零售企业开展处方调剂的情况,将会成为越来越多人所接受的医药服务模式,网络药品经营所需的处方来源问题可能会逐步改善。但处方合法性和真实性以及合理用药审核涉及开具在线处方、电子签名、药师在线审核等诸多环节,涉及远程系

统、医院电子系统与网络处方传输系统以及社会药房处方调剂系统的结合,有关问题还将面临诸多挑战。

对于处方合法性和真实性审核机制,《新征求意见稿》规定了三方面:一是药品零售企业通过网络销售处方药的,应当确保电子处方来源真实、可靠,并按照有关要求进行处方调剂审核,对已使用的处方进行电子标记;二是药品零售企业通过网络销售处方药的,还应当提交确保电子处方来源真实、可靠的证明材料,而向个人销售药品的,则应当按规定出具销售凭证;三是国家药品监督管理局组织建立国家药品网络交易监测平台,对药品网络交易进行监测。可见,政策制定者对相关制度作了充分的设计和考量。另外,在2018年9月14日“国家卫生健康委介绍互联网诊疗管理办法(试行)等3个文件的有关工作情况”的专题新闻发布会内容中,国家卫生健康委员会有关领导已经提出在互联网诊疗管理时,医院将加强内部信息化的建设和各个系统之间的互联互通,实现电子病历系统和药师审核系统之间的互联互通,要求提供互联网诊疗服务的医师的电子实名认证,并且要求在网上提供服务的医师必须能在国家医师电子注册系统中查询到;对开具在线处方、电子签名和药师审核的过程,表示目前最大的困难不在于互联网技术,而在于药师的数量不足。

从现有的“互联网+医疗健康”制度安排来看,政策层面已提出了要探索医疗卫生机构处方信息与药品零售消费信息互联互通、实时共享,促进药品网络销售和医疗物流配送等规范发展,但是在实操层面,“互联网+医疗服务”和“互联网+药品流通”的制度安排还缺乏有效衔接机制。现有制度安排还

缺少能融合医疗机构处方信息、医保结算信息、药品零售信息和处方调剂信息的互联互通、实时共享的信息化平台,即处方信息共享平台,故难以切实保证处方来源和传输的合法、真实和患者隐私保护。处方共享平台应直接对接国家药品网络交易监测平台和电子病历系统、国家医师电子注册系统,推进信息互联互通,为医疗、医保、医药联动提供数据支撑,支持处方信息和相关数据合法、真实和公众隐私权的保障。在具体技术上,建议处方开具时,备案的执业医师除了签署姓名外,还必须在处方签左下角的“医师指纹区”按压指纹进行验证,确保处方签的真实性;通过网络经营的药品零售企业应配备执业药师,执业药师应取得药品监管部门的电子签名和授权代码;药品零售企业通过网络和处方信息共享平台接收电子处方和调剂处方时,需要输入执业药师代码登录,经网络药品经营监测系统审核验证之后才能下载和调剂处方;向个人销售药品和调剂处方时,应当按规定出具执业药师签名和验证的“药方”而不仅是简单的销售凭证,“药方”上打印出执业医师和执业药师的姓名、签名和可追溯代码,以便患者查询认证。通过制度设计甚至行业认证,让互联网药品经营企业树立更好的社会信誉,更好地服务于公共用药安全和健康,更好地引领药品经营行业转型升级。

3.3 对部分概念的探讨

《新征求意见稿》中,对从事药品网络销售、提供药品网络交易第三方平台提供者分别进行了规定。根据《新征求意见稿》第四条的规定,药品零售企业通过网络销售处方药和开展处方药调配的行为都属于药品网络销售行为;药品网络交易第三方平台提供

者在药品网络交易中提供网络经营场所、交易撮合、信息发布等行为都被界定为服务。笔者认为对这两者的行为内涵界定是值得商榷的。

药品零售企业通过网络销售处方药和开展处方药调配药品,不是简单的药品销售行为。按照国际上药学服务或药学监护的理念,社会药房的社会功能不仅仅是药品销售,重点是提供药学服务,药师的薪酬主要也是体现在药学服务收费上。关于《新征求意见稿》中药品零售企业通过网络销售药品,笔者认为应该界定为药品销售行为和药学服务行为的综合,尤其在开展网络处方药经营时,更应强调药学服务,而不是简单、传统的药品销售行为。

《新征求意见稿》中的第三方平台提供者的全称是“药品网络交易第三方平台提供者”,将其职责界定为作为“第三方”提供网络经营场所、交易撮合、信息发布等服务,而不是销售药品的经营。笔者认为相应界定不是特别准确,应该将第三方平台界定为平台提供者和网络药品经营者的统一体。现实中,消费者选择药品交易,往往更信赖于第三方平台的信誉保证,第三方平台在促进药品网络销售和交易中起到的作用往往大于入驻的药品网络销售者。也就是说,第三方平台在药品网络交易中不是与交易无关的第三方,也不只是简单的平台提供者,实质上也应该是网络交易服务的直接经营者。新修订《药品管理法》第六十二条也规定了第三方平台应对发生在平台的药品经营行为进行管理,确定了第三方平台的经营管理职能。在实践中,第三方平台一是要对申请入驻的药品网络销售者的资质进行审查,确保入驻的药品网络销售者符合法定要

求;二是要建立登记档案并及时、定期地核实、更新药品网络销售资质信息;三是还应承担消费者要求的先行赔偿责任。因此,药品网络交易第三方平台提供者对申请入驻的药品网络销售者是服务行为关系和合同关系,而对登录平台购买药品的消费者而言,则承担着交易场所提供、交易促进、交易服务和质量保障等多重经营者的职责和功能。

基于以上分析,笔者认为相关概念和术语应做出一定调整和重新界定。首先,药品电子商务活动不仅限于药品网络销售,药品经营企业通过网络销售处方药和开展处方药调配药品的行为不全是药品网络销售行为,还包括药品销售和药学服务。笔者建议将药品网络销售者界定为“药品电子商务经营者”或“药品网络经营者”,明确其销售和服务两方面的经营功能,具体活动包括提供药品销售、提供药学服务和其他健康服务。其次,药品网络交易第三方平台提供者不仅是作为第三方提供平台和技术服务,而且也是直接的电子商务经营者,而《新征求意见稿》中对药品销售行为和第三方平台的内涵界定,没有《电子商务法》对“电子商务平台经营者”准确和明确。笔者建议,将药品网络交易第三方平台提供者的“第三方”三字去除,避免“第三方”名称可能带来的对平台功能的片面误解,同时按照《电子商务法》将其界定为“药品电子商务平台经营者”或“药品网络交易平台经营者”。将其界定为平台经营者既可以包括《药品管理法》规定的第三方平台提供的内涵,又可以进一步明确平台的经营管理职能。另外,从药品电子商务的规制内容分析,对管理办法的名称,《网络药品经营监督管理办法》相对要比《药品网络销售监督管理办法》在适用范围的界定上

更为准确。如果条件允许,笔者建议将《药品网络销售监督管理办法》名称改回前期的《药品网络经营监督管理办法》,或者调整为《药品网络交易监督管理办法》或《药品电子商务监督管理办法》。

4 结语

新修订的《药品管理法》和《新征求意见稿》,以及《关于大力发展电子商务加快培育经济新动力的意见》《关于积极推进“互联网+”行动的指导意见》《关于进一步改革完善药品生产流通使用政策的若干意见》等法律、法规和政策要求,确定了新的药品网络销售监管机制,包容、审慎和鼓励创新的原则在其中很好地得以体现,这将为处方药电子商务和平台经营者的销售模式创新提供法律法规保障,为实践探索留出足够空间。但药品网络销售监管机制和监管工具、标准、方法等创新方面也还存在一些值得商榷和探索的地方。目前正值《新征求意见稿》广泛征求意见的特殊时期,本文对药品网络销售监管机制进行了初步探讨和相关分析,并提出了建议,但仅代表作者个人学术观点,作为研究素材谨供参考交流,不足之处敬请同仁指正。而有关药品网络销售“风险管理”“智慧管理”“全程管理”等新理念、新工具、新方法研究,尚需更多的业内专家、学者关注并参与研究此项工作。希望借助药品网络销售监管机制,可以推开我国药品流通行业供给侧结构性改革的大门,推动药品流通企业和社会药房转型升级,培育甚至引领国际药品流通使用新标准、新型业态,催生更多药品“新零售”模式,从而更好地满足公众不断增长的安全用药和健康促进的需求。

(整理自中国药房 2021 年第 32 卷第 7 期,有删减)

中药饮片临方炮制探讨

《中华人民共和国中医药法》第二十八条提到“医疗机构可以凭本医疗机构医师的处方对中药饮片进行再加工”，这对中药临方炮制工作的开展提供了依据，现就中药临方炮制工作开展探讨如下。

为满足中医临床用药需求，本院中药房开展了中药临方炮制工作，但使用少、频率低。高年资医师提到中药饮片炮制品不能满足临床用药需求，如米炒党参、当归炭、蜜百合、土炒白术、萸黄连等。经分析，有些中药炮制品由于临床应用较少，饮片生产企业无法进行规模生产及供应，这给中医临床处方遣药带来困扰，直接影响到了中医治疗效果。

中药临方炮制是指医师在开具处方时，根据药物的性能和治疗需要，要求中药调剂人员按医嘱临时将中药饮片进行炮制的操作过程。中药临方炮制能满足中医临床个性化给药需求，是中药炮制的重要组成部分，是确保中医临床用药安全和有效的重要环节。

1 开展中药临方炮制的意义

1.1 符合中医辨证论治，因病施治的用药特点

中医特点之一是辨证施治，用药特色是复方和炮制。中医师临床诊断疾病时，根据望、闻、问、切四诊合参得到的病史资料，通过辨证得出疾病证型，然后选方遣药进行疾病治疗，常常会为达到最佳治疗效果或治疗安全目的，根据患者病情及身体情况对中药饮片提出特殊的炮制要求。中药用于临床必须经过加工炮制，这是中医临床用药的特

点之一。中药炮制能调整药性，引药直达病所，使其升降有序，补泻调畅，解毒纠偏，从而发挥最佳的临床疗效。

临床上针对不同的病证或患者身体情况，需要选择不同中药饮片炮制品，以符合中医临床辨证论治和因病施治要求。如大黄味苦性寒，入脾、胃、大肠、肝、心包经，具有攻下积滞、泻火凉血、活血化瘀、利胆退黄的功效。大黄不同炮制品性能各有偏重，生品偏于泻下且力强。熟大黄为加酒蒸制而成，泻下作用缓和而活血祛瘀作用增强。酒大黄为加酒闷润炒制而成，酒大黄引药上行，偏于清上焦血分热毒。大黄炭为生大黄武火炒制而成，吸附作用增强而偏于凉血、化瘀、止血，用于大肠积滞便血。大黄由于炮制方法或所用辅料不同，炮制品的性能功效各有偏重，临床上用于不同的证型，需选用符合证型的大黄炮制品。

1.2 弥补中药饮片品种不齐，满足中医临床个性化用药需求

中药饮片生产企业具有生产规模大、成本低等优势，能满足临床常用和用量较大中药饮片品种需求，但对于临床少用和用量不大，临床医师又有需求的品种则不会生产及供应，如当归炭、煨木香、煨葛根、土炒山药、土炒白术、蜜升麻、米炒党参、炙淫羊藿等。为满足中医临床个性化用药需求，医疗机构应该开展中药临方炮制项目，如常用药当归，炮制品有当归、酒当归、土炒当归、当归炭等，大多数药房配备的是当归，取其补血调经，润肠通便的作用。而当归酒炙后活血通经、祛瘀止痛作用增强；土炒后既增强入

脾补血的作用,又能缓和油润而不滑肠之弊;炒炭以止血活血为主。临床上如用于崩中漏下时就以当归炭为宜,这充分体现了中医临床个性化用药特色。但饮片生产企业多无当归炭供应,由于使用量的问题,也不太方便委托定制生产,开展临方炮制可有效解决此问题。

1.3 有利于保存,防止变质降低疗效

部分中药含油脂和挥发油,易发生有效成分挥发和氧化、分解、吸潮等变质现象,如莱菔子、苦杏仁、砂仁、豆蔻、沉香等,提前捣碎可导致有效成份走失或变质,从而降低疗效。这些品种需要在临用时进行捣碎加工,以利于其储存期间有效成分不挥发,不发生变质,保存其固有药性,确保饮片质量以提高临床疗效。

1.4 有利于煎煮,提高临床疗效

部分中药质地坚硬,捣碎后有效成分才易于煎出,如猫爪草、郁金等;种子、果实类中药,由于外果皮坚硬,虽然经过炒制及浸泡,其有效成分也难以完全煎出,如炒酸枣仁、炒决明子等。对于大枣、罗汉果、五倍子等,需要在临方调配时加以剪开或劈破,以利于煎出中药饮片的有效成分,提高煎药质量,从而提高临床疗效。对于甲、骨及矿物等质地坚实的中药,也需要捣碎后入煎剂,如龟甲、鳖甲等。为利于煎出有效成分,保证中医临床疗效,这些中药需在临用时捣碎,这些也都属于临方炮制范畴。

1.5 有利于传承,保持中医用药的特殊性和多样性

中药部分品种存在用鲜品的传统,如鲜芦根、鲜地黄、鲜鱼腥草、葱白等,需要在处方调剂时进行相应的炮制和加工处理。

同一种中药,不同的炮制品性效不同,

包括药性的改变、归经的改变、作用趋势的改变、治疗范围的增加等。临方炮制可以保存中药用药的多样性。如升麻生品发散力强,以解表透疹、清热解毒力胜;蜜炙辛散作用减弱,偏于升举阳气的作用,临床上如用于中气不足的患者时,则需选用蜜升麻。

有利于地方用药习惯和特色的传承。不同地区用药习惯不同,如三七在《中国药典》2015版收载饮片炮制品为三七粉;《四川省中药饮片炮制规范》2015版收载有熟三七、熟三七片、熟三七粉。三七生熟两用,功效迥异,传统中医及民间均认为具有“生打熟补”的作用。即生三七偏于散瘀止血、消肿定痛;熟三七偏于补气补血,强身健体。类似熟三七、熟三七片等这些具有地方特色的炮制方法、临床使用需要传承。

2 中药临方炮制开展的现状

2.1 中药临方炮制的现状

目前中药房开展临床炮制工作项目,主要是捣碎、破开等简单操作。临床上中医师要求进行临方炮制时,如益母草炭、米炒党参、蜜炙升麻、当归炭等,常常是给患者或其家属讲解加工操作方法和注意事项,由患者回家自行处理。普通居民对中药炮制加工知识了解甚少,包括饮片大小、辅料用量、炮制火候等,无法把控炮制加工质量,常会出现炮制“太过或不及”,导致临床疗效大打折扣。

2.2 中药临方炮制开展较少的原因分析

医疗机构不够重视。一方面临方炮制工作需要配备专业技术人员,以及相应的场地、设施设备、管理措施等。另一方面临方炮制没有相应的收费标准,医疗机构不能单列收费项目,这样机构投入成本增加,却不

能产生短期直接经济效益,导致对临方炮制工作不够重视,也不可持续发展。

中药人员不够重视。中药房中药师工作重心为普通中药药事管理及中药药学服务,即中药饮片质量管理,中药处方调配,中药代煎服务,用药咨询服务等。只满足了临床医师、患者的常规需求,弱化了患者个体化给药和特殊用药需求,对临床医师提出的特殊用药要求因耗时长、工作量增加等客观原因,没有引起足够重视,还常建议医师更换或使用替代中药。

中医师、中药师沟通交流欠缺。现实工作中,中医医师对中药炮制相关知识了解相对欠缺,中药师缺乏中医临床诊疗知识,医药相互沟通交流不够,相互学习不够,配合不够默契,不能及时准确传递用药意图和需求。中医师有特殊用药需求,药师不了解用药意图,常建议选择替代品,或只能让患者自行炮制加工。中药师未向中医师反馈不同中药炮制品备货及不同性能等情况,中医师未能正确选择饮片品种。

中药饮片创新推广影响。创新是趋势,但也会对临方炮制这一传统中医用药特色产生一定影响。比如小包装饮片及配方颗粒的推广,由于具有调配方便、剂量准确、免于煎煮、便于携带、环境整洁等优势,在大型医院甚至已经取代了传统中药饮片,不再使用戥子称调配处方,形象的“抓药”已不复存在,临方炮制加工已不见踪迹,“闻味听声便知药”已成为记忆。如何处理好创新与特色传承,是中医药继承发展需要考虑和解决的问题。

3 开展中药临方炮制的建议

3.1 机构重视,配备人员及设施

医疗机构领导及相应科室应充分认识

中药临方炮制的目的和意义,鼓励和支持中药临方炮制业务的开展。根据医院规模提供相适应的临方炮制场所,指定具有开展临方炮制业务能力的中药学专业技术人员,配备开展临方炮制所需的设施、设备,按照中医药理论和相应的中药饮片质量标准,结合中医临床需求,依法依规开展中药临方炮制。同时,相关部门也应改完善相应中药药事收费标准,设立收费项目,以促进中药临方炮制工作得以可持续发展。

3.2 加强沟通,促进临床医师和药师联系

临床中医师与中药师应加强沟通与联系,医药互相学习,共同促进中药临方炮制,以体现中医临床用药个体化给药特色,从而提高临床药疗效果。中医师学习了解中药及中药炮制相关知识,熟悉炮制品性效区别,合理选用炮制品,精准用药;中药师学习了解中医临床诊疗知识,结合临床需求,按照中医药理论、依法依规,积极开展中药临方炮制工作,避免出现“证准、方对、药不灵”的现象,配合、促进精准用药。

3.3 结合临床,合理确定临方炮制目录

在开展临方炮制工作时,根据临床需求,结合中药饮片市场供应情况,合理确定医疗机构的临方炮制加工品种目录。中药临方炮制的范围包括临床医师需求、中药饮片市场无法供应、临方炮制操作可行品种。临方炮制操作一般以净制、捣碎、拌制(染衣,含朱砂拌、青黛拌)、炒制(含清炒、加辅料炒)、煨制、烫制、炙制(含酒炙、盐炙、醋炙、蜜炙、姜汁炙)等。如朱茯苓、黛灯芯、炒牡丹皮、炒薏苡仁、米炒党参、土炒山药、土炒白术、酒豨莶草、蜜南沙参、蜜升麻、炙淫羊藿、萸黄连、煨木香、煨葛根、当归炭等等品种。

3.4 依法炮制,遵循中医理论

在新出台的《中华人民共和国中医药法》第28条中明确提到“对市场上没有供应的中药饮片,医疗机构可以根据本医疗机构医师处方的需要,在本医疗机构内炮制、使用。医疗机构应当遵守中药饮片炮制的有关规定,对其炮制的中药饮片的质量负责,保证药品安全。”医疗机构应该按照现行《中国药典》、《全国中药炮制规范》、地方中药饮片炮制规范等相关标准,遵循中医药理论,开展具有中医药特色的临方炮制工作。

3.5 制定标准,固化工艺规程

根据结合临床需求确定的临方炮制品种目录,制定具体饮片品种的加工炮制标准,固化炮制加工工艺规程。工艺规程内容包括加工质量标准依据、工艺流程、操作要求、辅料要求、卫生要求、安全保护等内容。固化临方炮制工艺规程,有利于确保中药饮片质量,保障中医临床药疗效果;同时,也可保障临方炮制加工技术安全和劳动保护。

3.6 观察疗效,总结提高再改进

医疗机构、中医师、中药师、护理人员应对中药临方炮制工作开展进行总结,包括临床用药安全、药物治疗效果、社会效益

以及临方炮制开展状况等内容,以改进提高中药临方炮制工作,传承发展中医个体化用药特色,提高和增强中医药临床药物治疗效果。

4 总结

影响中医药临床疗效的因素很多,开展中药临方炮制加工是促进和提高中医临床效果措施之一。以上从开展中药临方炮制的意义、现状及原因分析、建议及思路三方面对开展中药临方炮制进行了阐述,说明医疗机构有必要开展中药临方炮制工作,促进中医临床药物治疗效果,发挥中医药防病治病的重要作用,更好的继承和弘扬中医药,保障和促进中医事业发展,保护人民健康。

医疗机构必须重视中药临方炮制工作,督促中医药人员加强沟通。中医师多了解中药炮制品的性效作用,并根据临床需要正确选择和提出临方炮制需求,做到精准用药,体现中医个性化给药特色;中药师也应该积极调整观念,正确处理好中医药的传承与创新,根据炮制规范及操作工艺规程开展中药饮片临方炮制工作。

(整理自实用中医药杂志2020年9月第36卷9期,有删减)

(上接第10页)

第四十条 按照国家有关规定,取得在特定地区有效的《执业药师职业资格证书》的申请人,应依照本办法在特定地区注册执业。

第四十一条 本办法自印发之日起施行。原国家药品监督管理局《执业药师注册管理暂行办法》(国药管人[2000]156号)和原

国家食品药品监督管理局《关于〈执业药师注册管理暂行办法〉的补充意见》(国食药监人[2004]342号)、《关于〈执业药师注册管理暂行办法〉的补充意见》(食药监人函[2008]1号)、《关于取得内地〈执业药师资格证书〉的香港、澳门永久性居民执业注册事项的通知》(国食药监人[2009]439号)同时废止。



2021年第三期会刊内容测试题

单项选择题

1. 我国高度重视对名优中成药的保护,1993年起实行中药品种保护制度,随着时间流逝,早期被纳入保护的品种逐渐面临到期的局面,截至目前,仍在保护期内的中药保护品种仅剩()个(按产品名+企业统计)。

- A. 107
- B. 108
- C. 109
- D. 110

2. 到()年,基本建成适应我国医疗器械研制、生产、经营、使用、监督管理等全生命周期管理需要,符合严守安全底线和助推质量高线新要求,与国际接轨、有中国特色、科学先进的医疗器械标准体系,实现标准质量全面提升,标准供给更加优质、及时、多元,标准管理更加健全、高效、协调,标准国际交流合作更加深入、更富成效。

- A. 2025
- B. 2030
- C. 2035
- D. 2050

3. 建立完善职工医保普通门诊费用统筹保障机制,在做好高血压、糖尿病等群众负担较重的门诊慢性病、特殊疾病(以下统称门诊慢特病)医疗保障工作的基础上,逐步将多发病、常见病的普通门诊费用纳入()支付范围。

- A. 个人账户
- B. 单位账户
- C. 医保基金
- D. 统筹基金

4. 4月29日,NMPA官网显示,江苏奥赛康药业研发的第一个国产()获批上市,商品名为爱宣奥。

- A. 酒石酸伐尼克兰片
- B. 曲马多栓剂
- C. 特瑞普利单抗注射液
- D. 泊沙康唑注射剂

5. 托伐普坦(tolvaptan)是一种选择性、竞争性血管加压素()受体拮抗剂,由大家制药研发,2009年5月首次获FDA批准上市,商品名为Samsca。

- A. V3
- B. V1
- C. V2
- D. V4

多项选择题

6. 个人账户主要用于支付参保人员在定点医疗机构或定点零售药店发生的政策范围内自付费用。可以用于支付参保人员()在定点医疗机构就医发生的由个人负担的医疗费用。

- A. 本人
- B. 配偶
- C. 父母
- D. 子女

7. 以下哪几种利尿剂存在发生脉络膜积液伴随急性近视和/或急性闭角型青光眼的风险。()

- A. 苯达莫司汀
- B. 乙酰唑胺
- C. 氯噻酮
- D. 呋达帕胺

8. 特瑞普利单抗注射液哪两项适应症获批。()

A. 用于既往接受全身系统治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤的治疗

B. 用于既往经过二线及以上化疗的伴有胚系 BRCA 突变的复发性晚期卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的治疗

C. 用于治疗既往接受过二线及以上系统治疗失败的复发/转移性鼻咽癌(NPC)

D. 用于治疗携带 PDGFRA 外显子 18 突变(包括 PDGFRA D842V 突变)的不可切除性或转移性胃肠道间质瘤(GIST)成人患者

9. 解表类中成药主要用于医学观察期,进行医学观察期隔离的人员是指未经 SARS CoV-2 核酸、IgM 抗体、IgG 抗体检测等手段确诊者,包括疑似患者、可疑患者、密切接触者,因疾病发生在冬季,是流感好发季节,

故这类人员中有可能是 COVID-19 患者,也有可能是外感风寒型普通感冒、流行性感冒和各种原因导致的上呼吸道感染患者。由于是患病初期,大多症状较轻,根据出现的“乏力伴胃肠不适”“乏力伴发热”2 种症状,可分别采用解表和中类、解表清热类中成药进行治疗。解表清热类包括以下哪三个品种。()

A. 连花清瘟胶囊(颗粒)

B. 金花清感颗粒

C. 藿香正气胶囊(丸、水、口服液)

D. 疏风解毒胶囊(颗粒)

10. 通过网络销售药品时,以下那些行为是被禁止的。()

A. 销售疫苗

B. 销售血液制品

C. 买处方药赠处方药

D. 精神药品

(上接第 8 页)

著[M];期刊[J];报纸[N];学位[D];标准[S];专利[P]。

2.6 来稿一式两份,最好计算机 A4 纸小 4 号通栏打印,为 Word 文档。以电子邮件投稿的,请将稿件用 Word 文档以附件方式发送过来。所有稿件一律不予退稿。

2.7 文稿中摘编或引用他人作品,请按《著作权法》有关规定指明原作者姓名、作品名及来源,在文献中列出,否则责任由撰稿人自负。参考文献以近年阅读的书刊为限。

2.8 对于执业药师、从业药师的投稿,

一经本刊采用,可授予继续教育自修项目 5 学分。其他人员来稿一经刊用本刊将支付稿酬。优秀的来稿将列为浙江省执业药师协会学术年会报告或书面交流论文。特别优秀的来稿将推荐给《中国执业药师》杂志。

2.9 来稿请寄:浙江省执业药师协会,杭州市莫干山路 188~200 号之江饭店北楼 4 楼,邮编:310005。电话:0571-85785579,85785575,85785537;传真:0571-85785597,欢迎发电子邮件(zhejiangyaoshi@126.com)投稿。