

# 79份抗血栓药说明书中出血预防和处理信息标注情况调查分析

阮广新, 何淑妍 (江门市中心医院药学部, 江门 529030)

**摘要** 目的: 了解抗血栓药说明书中出血预防和处理信息的标注情况及其存在问题, 并提出建议。方法: 收集《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(2020年)中的抗血栓药说明书79份, 对说明书中禁忌证、药物相互作用、实验室监测、剂量调整、出血处理信息的标注情况进行统计分析。结果: 79份抗血栓药说明书中禁忌证、药物相互作用、实验室监测、剂量调整、出血处理信息的标注率分别为91.14%、87.34%、67.09%、45.57%、64.56%。抗凝血药说明书对实验室监测、出血处理信息的标注率明显高于抗血小板药, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 注射剂说明书对禁忌证、实验室监测及出血处理信息的标注率明显高于口服制剂 ( $P < 0.05$ )。同品种不同厂家说明书内容的差异率为16.22%。结论: 抗血栓药说明书中存在同品种不同厂家说明书标注信息有差异、药物相互作用信息标注不全、出血处理信息缺乏实用性等问题。建议药品监管部门完善说明书管理制度, 加强对说明书的审批与监管, 敦促药品上市许可持有人持续推进说明书的修订工作, 并跟进临床真实数据与报道, 及时更新完善说明书内容; 医师及临床药师在临床治疗过程中应加强出血风险管理和用药监测, 重视药品信息收集, 及时反馈、上报药品不良反应/事件, 保障患者合理安全用药。

**关键词:** 抗血栓药; 药品说明书; 出血; 预防和处理; 标注; 分析

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)11-1322-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.11.016

## Investigation and Analysis of the Labeling of Bleeding Prevention and Treatment Information in 79 Pieces of Package Inserts of Antithrombotic Drugs

Ruan Guangxin, He Shuyan (Department of Pharmacy, Jiangmen Central Hospital, Jiangmen 529030, China)

**Abstract Objective:** To investigate the labeling and existing problems of bleeding prevention and treatment information in package inserts of antithrombotic drugs and put forward the suggestions. **Methods:** A total of 79 pieces of package inserts of antithrombotic drugs from Drug Catalogue for National Basic Medical Insurance, Industrial Injury Insurance and Maternity Insurance (2020) were collected. Statistical analysis was performed on the labeling of contraindications, drug-drug interactions, laboratory monitoring, dose adjustment and bleeding treatment information in those drug inserts. **Results:** The labeling ratio of contraindications, drug-drug interactions, laboratory monitoring, dose adjustment and bleeding treatment in 79 pieces of package inserts of antithrombotic drugs were 91.14%, 87.34%, 67.09%, 45.57% and 64.56% respectively. The labeling rate of laboratory monitoring and bleeding treatment information for anticoagulant drugs was significantly higher than

antiplatelet drugs, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The labeling ratio of contraindications, laboratory monitoring and bleeding treatment information for injections was much higher than the oral agents ( $P<0.05$ ). The difference rate of instruction contents of the same variety produced by difference manufacturers was 16.22%. **Conclusion:** There are some problems in the package inserts of antithrombotic drugs, such as different labeling information on the same variety from different manufacturers, incomplete information of drug-drug interactions and lack of practical information of bleeding treatment. It is suggested that the drug regulatory departments should improve the management regulation of package inserts, strengthen the examination and supervision of package inserts; urge marketing authorization holders to promote revision work of package inserts continuously, follow up clinical real date and reports and update the content of package inserts timely. Physicians and pharmacists should strengthen risk management of bleeding and pharmaceutical monitoring during clinical treatment, attach importance to drug information collection, provide timely feedback and report adverse drug reaction/events, so as to ensure the rational and safe use of drugs for patients.

**Keywords:** antithrombotic drugs; package inserts of drugs; bleeding; prevention and treatment; labeling; analysis

抗血栓药是临床使用频率较高的药物类别之一,是预防和治疗血栓性疾病如动脉粥样硬化血栓形成、动脉栓塞和静脉血栓栓塞等的重要手段之一。抗血栓药最主要的不良反应是出血,严重出血可能会致残或致死。临床上通过加强出血风险评估和监测管理、避免禁忌证情况下使用、控制危险因素、使用适宜的药物剂量<sup>[1]</sup>等措施可以预防和控制多数出血事件。药品说明书是标注药品安全性、有效性等重要科学数据和信息的法定文书<sup>[2]</sup>,是医师、护士、药师指导患者用药的重要依据,具有法律效力。因此,抗血栓药说明书是否包含出血预防和处理信息,以及标注内容是否完整与规范,成为影响药物治疗、患者依从性和降低出血风险的关键因素之一。笔者收集临床常用抗血栓药说明书,对说明书中出血预防和处理信息的标注情况进行调查分析,以期为临床合理用药和进一步修订及规范说明书提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选择《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(2020年)中收录的抗血栓形成药37种,每种药品分别收集进口/合资药品说明书1份、国产药品说明书2份,若说明书不足,则按照实际计入。

### 1.2 方法

参考原国家食品药品监督管理局2006年颁布的《药品说明书和标签管理规定》<sup>[2]</sup>和《化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则》<sup>[3]</sup>(简称《细

则》)、《陈新谦新编药理学》(第18版)<sup>[4]</sup>等资料对抗血栓药说明书进行分类,并统计、分析和评价说明书中[用法用量]、[不良反应]、[禁忌]、[注意事项]、[药物相互作用]、[药物过量]等项目涉及的出血预防和处理信息,包括禁忌证、药物相互作用、实验室监测、剂量调整、出血处理。按通用名称和给药途径相同性进行分类,比较同品种不同厂家的说明书相关内容的差异性。

### 1.3 统计学方法

相关数据整理后录入Excel 2013软件。采用SPSS20.0软件对数据进行分析,计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验进行分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。同品种不同厂家说明书差异率=项目差异数÷总样本数×100%。

## 2 结果

### 2.1 说明书中出血预防和处理信息标注情况

调查共收集到抗血栓药说明书79份,其中有标注禁忌证说明书为72份(91.14%)、药物相互作用为69份(87.34%)、实验室监测为53份(67.09%)、剂量调整为36份(45.57%),而出血处理为51份(64.56%)。

### 2.2 按药理作用分类说明书中出血预防和处理信息标注情况

按药理作用分为抗血小板药(27份)、抗凝血药(52份)。抗凝血药对实验室监测、出血处理信息的标注率明显高于抗血小板药( $P<0.05$ )。结果见表1。

表1 按药理作用分类说明书中出血预防和处理信息标注情况比较

项目	抗血小板药		抗凝血药		$\chi^2$	P
	份数	占比 /%	份数	占比 /%		
禁忌证	24	88.89	48	92.31	0.008	0.928
药物相互作用	24	88.89	45	86.54	< 0.001	1.000
实验室监测	13	48.15	40	76.92	6.665	0.010
剂量调整	11	40.74	25	48.08	0.386	0.535
出血处理	6	22.22	45	86.54	32.130	< 0.001

### 2.3 按源自生产厂家分类说明书中出血预防和处理信息标注情况

按源自生产厂家分为国产药品（59份）、进口/合资药品（20份）。进口/合资药品说明书对禁

忌证、药物相互作用、剂量调整、出血处理信息的标注率均高于国产药品，但差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。结果见表2。

表2 按源自生产厂家分类说明书中出血预防和处理信息标注情况比较

项目	国产药品		进口 / 合资药品		$\chi^2$	P
	份数	占比 /%	份数	占比 /%		
禁忌证	53	89.83	19	95.00	0.061	0.804
药物相互作用	50	84.75	19	95.00	0.644	0.422
实验室监测	40	67.80	13	65.00	0.053	0.818
剂量调整	25	42.37	11	55.00	0.960	0.327
出血处理	37	62.71	14	70.00	0.347	0.556

### 2.4 按剂型分类说明书中出血预防和处理信息标注情况

按剂型分为口服制剂（37份）、注射剂（42

份）。注射剂说明书对禁忌证、实验室监测、出血处理信息的标注率明显高于口服制剂，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。结果见表3。

表3 按剂型分类说明书中出血预防和处理信息标注情况比较

项目	口服制剂		注射剂		$\chi^2$	P
	份数	占比 /%	份数	占比 /%		
禁忌证	30	81.08	42	100.00	6.533	0.011
药物相互作用	32	86.49	37	88.10	< 0.001	1.000
实验室监测	19	51.35	34	80.95	7.806	0.005
剂量调整	16	43.24	20	47.62	0.152	0.697
出血处理	16	43.24	35	83.33	13.817	< 0.001

2.5 同品种不同厂家说明书中出血预防和处理信息不同的情况

6组同品种不同厂家说明书存在差异，差异率为16.22%（6/37）。其中禁忌证、药物相互作用

用、剂量调整、出血处理的差异率分别为13.51%（5/37）、16.22%（6/37）、2.70%（1/37）、5.41%（2/37）。结果见表4。

表4 同品种不同厂家说明书中出血预防和处理信息不同的情况

通用名称	厂家	出血预防和处理信息差异项目			
		禁忌证	药物相互作用	剂量调整	出血处理
华法林	ABC	√	√	—	√
依诺肝素	DEF	√	√	—	√
低分子量肝素钠	GBH	√	√	√	—
达肝素	IJK	√	√	—	—
阿司匹林	LMN	√	√	—	—
西洛他唑	OPQ	—	√	—	—

注：“√”代表项目信息存在差异，“—”代表项目信息无差异。

3 讨论

3.1 说明书中出血预防和处理信息标注情况分析

调查的79份抗血栓药说明书中，禁忌证、药物相互作用、实验室监测、出血处理信息的标注率均超过60%，高于剂量调整信息的45.57%。血栓性疾病治疗具有出血风险高、药物需要长期监测和调整、药物种类繁多和患者用药依从性低等特点，从而导致血栓患者用药致出血和复发栓塞的风险均较高<sup>[5]</sup>。因此，说明书中这5项信息的完善对于医师和临床药师更好地理解 and 合理应用抗血栓药并正确指导患者用药至关重要，在一定程度上可助力提升用药安全保障能力，更大限度地杜绝安全用药隐患。表1可见，抗凝血药说明书对实验室监测、出血处理信息的标注率明显高于抗血小板药，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。这可能与近年来抗凝血药在实验室监测包括常规监测和特殊监测、出血处理的研究较为充分，并在说明书标注了相关内容有关。表2可见，进口/合资药品在禁忌证、药物相互作用、剂量调整、出血处理信息的标注率虽略高于国产药品，但差异并无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。由此可见，国产药品说明书经过多次修订，出血预防和处理信息已得到补充与完善。从剂型看，注射

剂说明书对禁忌证、实验室监测、出现处理信息的标注率均明显高于口服制剂（ $P < 0.05$ ）。相比口服制剂而言，注射剂用药风险较高，使用不当容易发生危险，加上国家药品监督管理局对注射剂的审批可能要求更严格，因此药品上市许可持有人对禁忌证、实验室监测、出现处理信息的标注也会较为重视。

3.2 说明书中出血预防和处理信息标注存在的问题

3.2.1 同品种不同厂家说明书之间的差异增加临床用药不确定性

随着时间的推移和科学的进步，新技术、新工艺、新辅料的出现以及临床研究不同等因素，不同时期撰写药品说明书内容有所差异<sup>[6]</sup>；而我国相关法律法规缺乏明确的、强制的药品说明书修订程序<sup>[7]</sup>，加上药品上市许可持有人出于成本等考虑，可能缺乏修订药品说明书的主动意愿，也导致同品种不同厂家说明书内容不完全一致。由表4可知，6组同品种不同厂家说明书存在差异，其中药物相互作用、禁忌证的差异率分别为16.22%、13.51%。例如华法林与5-HT重摄取抑制剂合用可以增加出血风险，而调查的3份说明书中仅齐普平（齐鲁制药生产）做出标注。又如依诺肝素注射液说明



书中[禁忌]项,进口药品不推荐用于终末期肾病患者(肌酐清除率 $<15\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ),而国产药品不推荐用于轻到中度肾功能损害患者(肌酐清除率 $30\sim 60\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ )。说明书作为药品使用的法定依据,同品种不同厂家说明书标注信息存在差异,给临床决策增加不确定性,使得临床医师用药缺乏统一的标准和依据<sup>[8]</sup>,也不利于临床一线正确预防和出血事件,影响患者用药安全。此外,假如临床医师在替换同成分不同厂家的药品时,较少查阅替换品种说明书,将可能导致超说明书用药<sup>[9]</sup>,甚至可能会引发医疗纠纷。说明书是药师审核处方方的重要依据,同品种不同厂家说明书标注信息存在差异极有可能让药师置于两难的境地,使得安全用药的一道重要屏障无法充分发挥作用。

### 3.2.2 药物相互作用信息标注不全增加安全用药的难度和法律风险

随着联合用药的增加,药物相互作用可能会影响抗血栓药的代谢和疗效,增加出血或栓塞的风险,因此说明书中提供的药物相互作用信息在临床治疗中占有越来越重要的地位。《细则》规定,[药物相互作用]项列出与该药产生相互作用的药品或者药品类别,并说明相互作用的结果及合并用药的注意事项<sup>[3]</sup>。69份说明书列出可能增加出血风险药物和(或)具有相互作用药物,但对于合并用药时注意事项的表述大多采用“应该谨慎”“小心使用”“减量”“不推荐联用”等不确定性标注或不标注,不符合《细则》要求,增加安全用药的难度。进一步探索发现,不同抗血小板药以及抗血小板药与抗凝血药的合并用药采用此种表述方式占较高的比例。然而当前抗血栓治疗策略常采用二联或三联抗栓,特别是某些同时合并多种血栓性疾病的疑难病例,需要同时使用多种抗血栓药,对此说明书应尽可能给出具体的有实际意义的指导信息。说明书中药物相互作用信息标注不全,会给临床用药安全、医疗纠纷带来隐患。医师在制定治疗方案时,面对药物相互作用信息不完整的情况,根据自身的临床经验进行药物选择或剂量调整,这些经验可能缺乏循证医学证据支持,一旦发生医疗纠纷,将难以获得法律层面的支持。

### 3.2.3 出血处理信息缺乏实用性

调查发现,33份说明书标注的出血处理信息仅为一般治疗措施,如有效的解毒剂、输血、透

析、减量等,且描述大多不完整、不具体,相关内容标注流于形式,难以为临床处理出血事件提供实用性的信息。例如肝素钠注射液标注内容为“肝素过量时可用1%的硫酸鱼精蛋白缓慢滴注,如此可中和肝素。每1 mg鱼精蛋白可中和100 IU的肝素钠。”肝素过量可致自发性出血倾向,临床上轻度过量停药即可,无需特殊处理;如果存在严重或威胁生命的出血,则需要使用鱼精蛋白逆转肝素作用,即通过缓慢输注硫酸鱼精蛋白(速度 $\leq 20\text{ mg}\cdot\text{min}^{-1}$ ,并且任意10 min内的输注量不超过50 mg)。硫酸鱼精蛋白的恰当剂量取决于所给予的肝素剂量和距离最近一次肝素给药的时间<sup>[10]</sup>。

《中国普通外科围手术期血栓预防与管理指南》指出,鱼精蛋白对普通肝素导致出血处理原则为“普通肝素皮下注射4 h内,鱼精蛋白1 mg/100 IU;皮下注射4~6 h内,鱼精蛋白0.5 mg/100 IU;皮下注射6 h以上不须特殊处理”<sup>[11]</sup>。可见,肝素钠注射液说明书对药物过量出血处理缺乏全面阐述,且滞后于临床实践,应及时补充、更新出血处理的相关内容,保障患者用药安全。

## 3.3 建议

### 3.3.1 完善说明书管理制度和加强说明书审批与监管力度,持续推进说明书修订

《药品注册管理办法》(2020修订)颁布实施,近年开展的仿制药一致性评价也强调仿制药应与被仿制的原研药在安全性、有效性及质量上保持一致,为解决说明书统一规范的问题提供契机。聂晶等<sup>[12]</sup>调查85种通过一致性评价的口服药品说明书发现,过评药品与原研药说明书在有效期、注意事项、不良反应和药理毒理等项目内容上均有显著差异。笔者建议相关部门尽早修订《药品说明书和标签管理规定》及其细则等法规,进一步完善说明书管理制度如药品说明书修订程序、仿制药说明书管理、处罚条款等,在加强说明书审批与监管力度的同时,敦促药品上市许可持有人持续推进说明书的修订工作,保证同品种不同厂家说明书主体内容完全一致,确保说明书真正成为可信赖和参考的首要依据;药品上市许可持有人应明确主体责任,主动跟进药品上市后的安全性、有效性信息特别是出血风险及其管理信息,参考国内外相关指南或专家共识认真起草和修订说明书,为出血风险评估和出血处理提供丰富、可靠且真实的资料。

### 3.3.2 积极推进药物相互作用研究,完善说明书安全性内容

我国药物相互作用研究起步较晚,国家应出台更多的激励政策,鼓励药品上市许可持有人按照《药物相互作用研究技术指导原则(试行)》<sup>[13]</sup>开展药物相互作用研究,同时做好抗血栓药相互作用病例资料的收集与整理工作,研究基于临床联合治疗的新策略例如剂量调整、给药间隔、监测建议或采取减轻出血风险的其他措施等,在说明书中对临床用药给出建议。

### 3.3.3 发挥临床药师专业优势,促进抗血栓药合理应用

医院药学部门可安排专职临床药师对正在使用的药品说明书进行建档管理,并对同品种不同厂家说明书的差异信息进行归纳总结,通过院内平台向医务人员提供相关信息,以便让医务人员在了解说明书内容的同时,也掌握同品种不同厂家说明书的差异信息。临床药师参照《抗凝(栓)门诊标准操作规程专家共识》<sup>[14]</sup>、《药师与医师抗凝治疗协议推荐文本》<sup>[15]</sup>等,通过医师-药师联合抗凝(栓)门诊和住院专科会诊等方式协助医师进行抗血栓药的出血风险管理,包括评估患者的栓塞/出血风险、抗栓治疗时机与疗程、药物选择、抗血栓药之间剂量转换、抗栓疗效监测、出血体征和症状监测、宣教正确的服药方法及核实患者用药依从性等,重视药品信息收集,及时反馈、上报药品不良反应/事件,确保抗血栓药使用的安全和有效。

综上,抗血栓药说明书中出血预防和处理信息的阐述存在不少问题,这些问题并非药品本身的问题,主要原因在于国内对出血预防和处理方面研究不足,这些可能影响临床安全、有效地使用药品。因此,无论国家药品监督管理部门还是药品上市许可持有人都应重视说明书中出血预防和处理信息的规范和完善,使说明书更具有科学性、规范性、指导性。

#### 参考文献:

[1] 季闰春,石蕾,沈晓英.达比加群酯相关的出血风险及其管理[J].中国临床药理学杂志,2019,28(6):441-444.

- [2] 国家食品药品监督管理局.药品说明书和标签管理规定[S].2006.
- [3] 国家食品药品监督管理局.关于印发化学药品和生物制品说明书规范细则的通知[S].2006.
- [4] 陈新谦,金有豫,汤光.陈新谦新编药理学[M].北京:人民卫生出版社,2018:626,658.
- [5] 严郁,陈俞先,徐珽.血栓专业药师培养的探讨与思考[J].继续医学教育,2021,35(3):3-5.
- [6] 夏东胜.我国药品说明书孕妇及哺乳期妇女用药标示问题分析及风险控制建议[J].中国药物警戒,2015,12(4):211-218.
- [7] 傅书勇,杨悦,于金冉.中美药品说明书管理的法律法规比较[J].医药导报,2018,37(10):1291-1294.
- [8] 闫聪聪,王晓玲,张胜男,等.国内8家儿童医院常用药品说明书中儿童用药信息的调查分析[J].中国药事,2021,35(1):10-15.
- [9] 刘敏豪,黎颖怡.说明书变更的超说明书用法所致医疗机构法律风险分析[J].今日药学,2017,27(7):493-495.
- [10] 刘业成,杜铁宽,朱华栋,等.非创伤性出血的急诊处理专家共识/意见[J].中华急诊医学杂志,2017,26(8):850-856.
- [11] 中华医学会外科学分会.中国普通外科围手术期血栓预防与管理指南[J].中国实用外科杂志,2016,36(5):469-474.
- [12] 聂晶,张荻,石晓晨,等.85种通过一致性评价的口服药品说明书的调查与分析[J].中国药事,2021,35(6):700-706.
- [13] 国家药品监督管理局药品评审中心.国家药监局药审中心关于发布《药物相互作用研究技术指导原则(试行)》的通告(2021年第4号)[EB/OL].(2021-01-26)[2021-11-02].<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/5a15b727e605482c1cf594c689bb994b>.
- [14] 中国心胸血管麻醉学会心血管药学会.抗凝(栓)门诊标准操作规程专家共识[J].中国循环杂志,2019,34(10):944-950.
- [15] 广东省药学会.药师与医师抗凝治疗协议推荐文本[J].今日药学,2017,27(4):217-224.

(收稿日期 2021年11月28日 编辑 肖妍)