

# 166份抗糖尿病药品说明书中妊娠妇女用药信息标注情况分析

冯娜\*(天津市东丽区东丽医院药剂科,天津 300300)

中图分类号 R97;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)16-2301-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.16.39

**摘要** 目的:为规范抗糖尿病药品说明书中妊娠妇女用药信息标注提供参考。方法:收集丁香园用药助手中收录的所有抗糖尿病药品说明书,分析其中妊娠妇女用药信息标注情况。结果:166份药品说明书中,147份(88.55%)有单独列出“孕妇及哺乳期妇女用药”项,并对妊娠妇女用药信息进行了标注;14份(8.43%)也有列出该项,但仅标注尚无临床资料或临床资料有限,未提示妊娠妇女可否用药;5份(3.01%)无“孕妇及哺乳期妇女用药”项。在无用药指导意见中,指导意见缺失3份(1.81%),临床资料无/有限14份(8.43%);在有用药指导意见中,指导意见为禁用49份(29.52%),不得/不宜/不应使用40份(24.1%),慎用/不推荐/权衡利弊/益处大于风险时使用/向医师咨询49份(29.52%),可用/使用不受限制11份(6.63%)。166份药品说明书中,26份为国外药企药品说明书,均有单独列出“孕妇及哺乳期妇女用药”项,且有妊娠妇女用药指导意见。结论:国内药品说明书标注内容存在妊娠妇女用药相关信息缺失、指导意见表述不统一、更新滞后等问题,应引起药品监督管理部门、药品生产企业的重视。

**关键词** 药品说明书;抗糖尿病药;妊娠妇女

## Investigation and Analysis of Medication Information on Pregnant Women in 166 Drug Instructions of Anti-diabetic Drugs

FENG Na(Dept. of Pharmacy, Dongli Hospital of Tianjin Dongli District, Tianjin 300300, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for specified labeling of medication information on pregnant women in drug instructions of anti-diabetic drugs. METHODS: All of drug instructions of anti-diabetic drugs in DXY Drugs Information were collected, the medication information labeling on pregnant women was analyzed. RESULTS: Among 166 drug instructions, 147 (88.55%) had listed the item of “drug use for pregnant and lactating women” alone, and labeled with the drug information on pregnant women; 14 (8.43%) had listed the item too, but labeled with no or limited clinical data, and whether pregnant women could use or not was not suggested; 5 (3.01%) didn't have the item. About without guidance of drug use, there were 3 (1.81%) drug instructions missed guidance, and 14 (8.43%) with no or limited clinical data. About with guidance of drug use, 49 (29.52%) were labeled with forbidden for pregnant women; 40 (24.1%) were labeled with can't/not suitable/should not be used for pregnant women; 49 (29.52%) were labeled with cautious/not recommend/weighed the pros and cons/benefits greater than the risk/consulted a doctor for pregnant women; and 11 (6.63%) were labeled with being safe/being not restricted for pregnant women. In the 166 drug instructions, 26, which were from foreign pharmaceutical companies, had listed the item of “drug use for pregnant and lactating women” alone, as well as labeled the guidance of drug use for pregnant women. CONCLUSIONS: The labeling of domestic drug instructions shows inadequate drug information on pregnant women, non-uniform guidance statements, lag of update and other problems, which should be attached to great importance by drug supervision and management departments, as well as pharmaceutical production enterprises.

**KEYWORDS** Drug instruction; Anti-diabetic drug; Pregnant women

妊娠是一个特殊时期,母体与胎儿系同一环境中两个紧密联系的独立个体,其生理反应对药物的敏感性有很大差异,所以孕期用药对母儿的安全性历来为医师和孕妇所关心。2011年国家颁布了《卫生部办公厅关于加强孕产妇及儿童临床用药管理的通知》<sup>[1]</sup>,使妊娠妇女这个特殊人群用药问题备受关注。近年来,妊娠糖尿病(GDM)发病率在全球逐年升高,其对人类健康威胁也越来越大。GDM对母儿的近期影响包括母亲妊娠并发症增加,如妊娠期高血压、羊水过多和早产等,以及胎儿发生巨大儿、肩难产、新生儿高胆红素血症;其对母儿健康的远期威胁主要是母亲产后及子代2型糖尿病

(T2DM)及代谢综合征发病风险增加<sup>[2]</sup>。因此,对GDM患者需进行对症用药,控制血糖。药品说明书是指导医师开具处方和患者用药的具有法律效力的文本,应当包含药品安全性、有效性的重要科学数据、结论和信息<sup>[3]</sup>。鉴于此,笔者对目前抗糖尿病药品说明书中妊娠妇女用药信息标注情况进行调查分析,以期规范抗糖尿病药品说明书中妊娠妇女用药信息标注提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

收集丁香园用药助手中收录的所有抗糖尿病药品说明书,对每一种抗糖尿病药的药品名称、生产厂家及“孕妇及哺乳期妇女用药”项下妊娠妇女用药标注情况进行分析。对于药理分类不明确的药品说明书,如两类

\*药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:022-24392823。E-mail:fengna125@163.com

药的复合制剂二甲双胍格列本脲片未进行收录记载。

## 1.2 方法

对“1.1”项下资料进行统计,分析妊娠妇女用药信息标注情况,并对国内、外药企抗糖尿病药品说明书进行比较。

## 2 结果与分析

### 2.1 妊娠妇女用药标注情况

按药品药理分类对说明书中妊娠用药信息标注情况进行统计后发现,药品说明书书写不规范,存在用药相关信息缺失、更新滞后等问题,具体统计结果见表1。

表1 166份抗糖尿病药品说明书中妊娠妇女用药标注情况统计

Tab 1 Labeling of drug use for pregnant women in 166 drug instructions of anti-diabetic drugs

药理分类	药品名称	说明书份数	妊娠妇女用药标注情况,份			说明书中建议使用胰岛素,份	
			有明确用药标注	标注尚不明确	无标注		
磺脲类	格列吡嗪	16	15		1	2	
	格列美脲	10	10			5	
	格列齐特	14	8	6			
	格列本脲	7	7				
	格列喹酮	4	4				
	格列奈类	那格列奈	6	6			
		瑞格列奈	2	2			
米格列奈		2	2				
沙格列汀		1	1				
二肽基肽酶-4抑制剂	维格列汀	1	1				
	西格列汀	1	1				
	阿格列汀	1	1				
	利拉鲁肽	1	1				
胰高血糖素样肽-1受体抑制剂	艾塞那肽	1	1				
	艾塞那肽	1	1				
双胍类	二甲双胍	38	38			1	
α-糖苷酶抑制剂	伏格列波糖	5	3		2		
	阿卡波糖	3	3				
噻唑烷二酮类	吡格列酮	13	12		1	7	
	罗格列酮	11	11			2	
胰岛素		29	20	8	1		
合计		166	147	14	5	18	
占比,%			88.55	8.43	3.01	10.84	

### 2.2 妊娠妇女用药指导意见标注情况

将166份药品说明书按照“无用药指导意见”和“有用药指导意见”两大类进行统计后发现,药品说明书存在指导意见混乱的问题,具体统计结果见表2。

表2 166份抗糖尿病药品说明书中妊娠妇女用药指导意见标注情况统计

Tab 2 Labeling of guidance on drug use for pregnant women in 166 drug instructions of anti-diabetic drugs

项目	无用药指导意见			有用药指导意见		
	缺失	临床资料无/有限	禁用	不得/不宜/不应使用	慎用/不推荐/权衡利弊/益处大于风险时使用/向医师咨询	可用/使用不受限制
份数	3	14	49	40	49	11
占比,%	1.81	8.43	29.52	24.10	29.52	6.63

### 2.3 国外药企药品说明书中妊娠妇女用药标注情况

笔者对166份说明书中的26份国外药企药品说明书进行统计后发现,这26份药品说明书均有单独列出“孕妇及哺乳期妇女用药”项,且注明了妊娠妇女用药指导意见,可见国外药企药品说明书相对比较规范,具体统计结果见表3。

表3 26份国外药企抗糖尿病药品说明书中妊娠妇女用药标注情况统计

Tab 3 Labeling of guidance on drug use for pregnant women in 26 drug instructions of anti-diabetic drugs from foreign pharmaceutical companies

药品名称(商品名)	是否单独列出“孕妇及哺乳期妇女用药”项	妊娠妇女用药指导意见
阿卡波糖片(唐寿辛)	是	不得使用
瑞格列奈片(诺和龙)	是	禁用
马来酸罗格列酮片(文迪雅)	是	不应使用
格列吡嗪控释片(瑞易宁)	是	益处大于风险时使用
格列吡嗪片(曼迪宝)	是	禁用
格列美脲片(亚莫利)	是	禁用
盐酸二甲双胍片(格华止)	是	不推荐
盐酸二甲双胍片(迪化康錠)	是	权衡利弊
沙格列汀片(安立泽)	是	不推荐
维格列汀片(佳维乐)	是	不得使用
西格列汀片(捷诺维)	是	不建议使用
苯甲酸阿格列汀片(尼欣那)	是	不应使用
利拉鲁肽注射液(诺和力)	是	不得使用
艾塞那肽注射液(百泌达)	是	益处大于风险时使用
地特胰岛素注射液(诺和平)	是	尚无治疗妊娠妇女的临床经验
精蛋白生物合成人胰岛素注射液(诺和灵30R笔芯)	是	使用不受限制
门冬胰岛素30注射液(诺和锐30)	是	本药用于妊娠妇女的临床经验有限
甘精胰岛素注射液(来得时)	是	上市后监测获得的有限的妊娠期间使用数据显示没有不良反应
门冬胰岛素注射液(诺和锐)	是	可用于孕妇
精蛋白生物合成人胰岛素注射液(预混50R)(诺和灵50R)	是	使用不受限制
门冬胰岛素注射液(诺和锐特充)	是	用于妊娠妇女的系统研究结果有限
精蛋白生物合成人胰岛素注射液(诺和灵N)	是	使用不受限制
精蛋白重组赖脯胰岛素混合注射液(25R)(优泌乐25)	是	大量妊娠暴露的数据表明对妊娠无不良反应
精蛋白重组赖脯胰岛素混合注射液(50R)(优泌乐50)	是	大量妊娠暴露的数据表明对妊娠无不良反应
门冬胰岛素30注射液(诺和锐30特充)	是	本药用于妊娠妇女的临床经验有限
精蛋白生物合成人胰岛素注射液(诺和灵N笔芯)	是	向医师咨询

## 3 讨论

### 3.1 妊娠妇女用药事项标注情况

国家食品药品监督管理局(CFDA)颁布的《化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则》<sup>[4]</sup>,明确要求药品说明书格式应包括“孕妇及哺乳期妇女用药”项,着重说明该药品对妊娠、分娩及哺乳期母婴的影响,并写明可否应用本品及用药注意事项;同时指出,未进行该项实验且无可靠参考文献的,应当在该项下予以说明。

但从表1可见,仍有该项缺失的现象,建议相关部门应进一步完善和强化新药评审过程中对药品说明书的审核。对药品说明书应制订专业的评审流程,严格要求、不断规范,确保药品说明书科学、规范、可靠。对包括孕妇及哺乳期妇女等特殊人群用药项目具体内容,应及时督促企业规范和完善药品说明书,力求特殊人群用药信息详尽、正确。

### 3.2 指导意见表述有待统一

笔者认为,“禁用”是对用药的最严厉的警告,即禁止使用;“不得/不宜/不应使用”应该也是比较严重的警示,如果患者遇到这样的警示,最好选择其他药,以免出现不必要的后果;“慎用/不推荐/权衡利弊/益处大于风险时使用/向医师咨询”是指该药对孕妇、哺乳期妇女可能造成一定的不良后果,在一般情况下不用此药,只有对胎儿的潜在益处大于潜在风险时,才考虑使用<sup>[9]</sup>。国家法律法规只对说明书标注项目和涵盖内容作出要求,并未对具体表述内容统一标准,因此出现表述内容混乱,容易给人模棱两可的感觉,给实际用药参考带来困难。鉴于这种情况,建议药品监管部门制定权威、专业、统一的孕妇及哺乳期妇女用药及用语规范或指南,其中可明确定义说明书中的常用术语的概念及其适用的情况,并在患者中对常用说明书用语进行科普教育<sup>[9]</sup>。

### 3.3 药品说明书更新的必要性

GDM能增加不良妊娠结局的发生风险,直接威胁母婴生存安全与健康,因此对妊娠妇女血糖的控制尤为重要。大多数GDM患者通过生活方式的干预即可使血糖达标;未能达标的,传统观点认为首选甚至唯一用药选择是胰岛素。口服降糖药物可能通过胎盘导致胎儿低血糖及可能存在致畸作用,故既往禁用于孕期妇女<sup>[7]</sup>。《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》明确指出,GDM患者应避免使用口服降糖药,通过饮食治疗血糖不能控制时,使用胰岛素治疗。但《妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)》<sup>[8]</sup>指出,对胰岛素用量较大或拒绝应用胰岛素的孕妇,应用口服降糖药物的潜在风险远远小于未控制的妊娠期高血糖本身对胎儿的危害。近年来的研究结果显示,口服降糖药物同样安全、有效,且不增加母亲、胎儿的不良预后<sup>[9]</sup>。格列本脲是目前研究最为成熟的治疗GDM的口服降糖药。Langer O等<sup>[10]</sup>随机将144例GDM患者分为3组,分别予格列本脲、胰岛素及饮食加运动治疗,结果格列本脲组77%的患者达到理想的血糖控制,且胎儿并发症的发生率与胰岛素组无显著差异。周晓媚等<sup>[11]</sup>随机将60例GDM患者分为2组,对照组皮下注射胰岛素治疗;试验组先口服格列本脲2.5 mg/d,若格列本脲达到最大剂量,则通过调节胰岛素剂量来调控血糖。结果发现,2组控制血糖的疗效相当,但试验组

新生儿低血糖及早产儿的发生率均显著低于对照组(均 $P < 0.05$ )。

二甲双胍是一种有效安全的口服降糖药,但传统认为妊娠期不宜使用口服降糖药,主要考虑对胎儿的安全问题。近年来越来越多的研究显示,二甲双胍在妊娠期应用具有较好的安全性及有效性。王蕴慧等<sup>[12]</sup>研究认为,GDM应用二甲双胍治疗可得到与胰岛素治疗相同或相似的治疗效果,且未见对新生儿及婴幼儿有不良影响。Tersti K等<sup>[13]</sup>对173例GDM患者研究发现,二甲双胍用于治疗GDM与胰岛素同样有效,且二甲双胍与母亲、胎儿的并发症无相关性。

口服降糖药在妊娠期使用的安全性和有效性得到一定程度的证明,且降糖疗效同胰岛素相当、依从性好,同时可减轻患者因注射胰岛素带来的疼痛及经济、心理上的负担。因此,美国妇产科医师学会和英国国家卫生与临床优化研究所指南达成共识,认为胰岛素和口服降糖药均可作为一线用药<sup>[14]</sup>。而在本次调查中,未有一种口服降糖药说明书中写明可用于孕妇,并且有18份(10.84%)药品说明书明确提示,建议使用胰岛素治疗,说明药品说明书存在更新滞后的问题。

### 3.4 国内、外药企药品说明书比较

国内、外药企由于生产和实验条件不同,其药品说明书存在一定程度的差异。以美国和欧盟为例:美国现行药品说明书相关法律主要包括《联邦食品药品化妆品法》《食品药品管理法修正案》等。为保证药品说明书实用规范,FDA还出台了一系列不具法律强制性的行业指南,包括《人用处方药和生物制品说明书的不良反应部分形式和内容规范化指南》《人用处方药和生物制品说明书的临床药理作用部分形式和内容规范化指南》《人用处方药和生物制品说明书的用法用量部分形式和内容规范化指南》等文件<sup>[15]</sup>。这些指南几乎包括药品说明书的各个项目,对药品说明书提供原则性框架和建议,并详细指导了药品说明书各项的格式和内容,既能确保不致遗漏安全有效性资料,又能使资料清楚易懂。欧盟从2006年到2009年先后发布了《人用药品包装说明书和标签可读性指导原则(草案)》,以及《人用药品包装说明书和标签可读性指导原则》<sup>[16]</sup>。该指导原则提供说明书制定者有关说明书的设计布局方面的指导建议,特别是在其中有关于盲人和视弱患者这一类特殊人群说明书制定的指导,之后是针对广泛的阅读人群的药品说明书可读性测试的指导,最终达到提高说明书质量、使说明书信息被阅读者有效理解以及确保患者安全合理使用药品的目标。欧盟将药品说明书可读性研究纳入到药品注册的法规要求之中,保证了其境内药品说明书的客观性、合理性,使得广大的药品说明书阅读人群从中

受益,这对于我国有着良好的借鉴意义。

虽然我国也相继出台了关于药品说明书的相关法律法规,但相对都比较笼统,且少有相关指南对药品说明书中各个项目内容进行具体详细指导与规范。我国药品说明书与美国、欧盟的药品说明书存在较大的差别,主要是在于内容的完整性、可靠性和规范性。由于我国药品说明书不完整、不够规范,很多关键项目缺失,缺乏临床或非临床试验数据支撑,造成其科学性不强,在临床实践中指导合理用药的意义不大,导致形同虚设的不良现状。我国药品说明书对“孕妇及哺乳期妇女用药”所标注的信息比较简单,表达方式无统一标准,较为混乱,不利于患者科学、合理用药。建议药品说明书对该项的书写参考美国FDA及欧盟国家先进的管理方式、管理理念和规范宗旨,使药品说明书的信息更准确、规范。

### 3.5 加强药学服务

作为药师,对药品说明书中信息的掌握是一门必修的功课,在日常工作中阅读药品说明书时,还应与权威参考书如《中国药典》《新编药理学》《临床用药须知》等相结合,及时发现说明书中存在问题,对医师及患者在阅读说明书时存在的疑惑可以进行更好的指导,同时也应将问题反映给药品生产企业,以便进行修正。医院还应建立专门的孕产妇用药咨询门诊,对孕前、孕中、孕后的用药进行详细指导,如该不该用药,如何选药,用药剂量、注意事项、疗程等。

### 4 结语

总之,国内药品说明书标注内容存在妊娠妇女用药相关信息缺失、指导意见表述不统一、更新滞后等问题,应引起药品监督管理部门、药品生产企业的重视。

### 参考文献

[1] 卫生部.卫生部办公厅关于加强孕产妇及儿童临床用药管理的通知[S]. 2011-08-18.  
[2] 关怀,尚丽新.妊娠期糖尿病流行现状[J].中国实用妇科与产科杂志,2015,31(1):91-94.  
[3] 国家食品药品监督管理局.药品说明书和标签管理规定

[S]. 2006-03-15.

[4] 国家食品药品监督管理局.关于印发化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则的通知[S]. 2006-05-10.  
[5] 苏洽玉,陈海坤.药品说明书中标注孕妇及哺乳期妇女用药警示语浅议[J].中国药房,2008,19(14):1110-1112.  
[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] 廖敏,李春亮.妊娠期糖尿病口服药物治疗进展[J].现代诊断与治疗,2016,27(8):1427-1428.  
[8] 中华医学会妇产科学分会产科学组/围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组.妊娠合并糖尿病诊治指南:2014[J].糖尿病临床,2014,8(11):489-498.  
[9] 张惠洁,陈凤玲.妊娠糖尿病的药物治理进展[J].国际内分泌代谢杂志,2011,31(2):97-99.  
[10] Langer O, Yogev Y, Xenakis E, et al. Insulin and glyburide therapy: dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 192(1):134-139.  
[11] 周晓娟,何小红,南李.格列本脲联合胰岛素对妊娠糖尿病的临床疗效与安全性评价[J].中国临床药理学杂志,2016,32(2):117-119.  
[12] 王蕴慧,李玲,梁立阳,等.口服二甲双胍对妊娠期糖尿病患者妊娠结局及新生儿的影响[J].中华临床医师杂志:电子版,2013,7(11):4830-4834.  
[13] Tertti K, Ekblad U, Vahlberg T, et al. Comparison of metformin and insulin in the treatment of gestational diabetes: a retrospective, case-control study[J]. *Rev Diabet Stud*, 2008,5(2):95-101.  
[14] 曹琳,刘超.妊娠糖尿病诊疗的争议与共识[J].国际内分泌代谢杂志,2016,36(3):176-179.  
[15] 李名石,任瑜,杨悦.美国药品说明书管理研究[J].中国药物警戒,2014,11(12):739-742.  
[16] 赵智恒.欧盟药品说明书可读性指导原则简介与启示[J].中国药物警戒,2012,9(4):207-210.

(收稿日期:2016-08-22 修回日期:2016-10-26)

(编辑:余庆华)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊,欢迎投稿、订阅