

文章编号: 1672-3384 (2006) -01-0054-04

北京市4种病毒性呼吸道感染 治疗药物使用情况调查分析

【作者】 张黎明¹ 张俊¹ 裴振峨¹ 丛骆骆²

1 北京市药品不良反应监测中心 (北京 100035)

2 北京市药品监督管理局 (北京 100053)

【中图分类号】 R978.7;R969.3

【文献标识码】 B

本研究通过对北京市二级以上医院4种病毒性呼吸道感染治疗药物使用情况的普遍调查,了解北京市4种病毒性呼吸道感染治疗药物的使用情况,探索重点品种监测方法,提高药品不良反应监测信息的服务性。

1 调查对象和方法

1.1 调查对象

通过召开专家论证会,确定重点监测的药物品种为利巴韦林、鱼腥草注射液、抗病毒颗粒和板蓝根。

1.2 方法

借鉴医院集中监测系统模式,运用普查的方法观察2005年4月1日至2005年9月31日北京市全部二级以上医院4种病毒性呼吸道感染治疗药物的使用情况(使用药物的量和使用人数)、4种病毒性呼吸道感染治疗药物引起的不良反应情况。由各医院负责填写统一的《4种病毒性呼吸道感染治疗药物使用情况调查表》,对发生不良反应者填写《4种病毒性呼吸道感染治疗药物不良反应调查表》。主要调查项目:一般情况,包括姓名、性别、年龄、既往疾患史、过敏史、既往ADR史;4种重点监测品种的用药方面,包括使用量、使用人数、使用剂型、剂量、用法、合并用药等;重要的临床体征和检验项目;不良反应方面,包括不良反应的表现、过程、处理和转归,不良反应评价指标及标准:不良反应因果关系评价按国家中心分型标准分为肯定、很可能、可能等;对可能以上的病例加以统计,不良反

应转归按其治疗的进程及结局分为治愈、好转、有后遗症和因ADR死亡4项。病例评价工作由北京市药品不良反应监测中心的专职人员完成。

各区、县分局每月10日前汇总本区域相关医院前月1~31日的结果,报北京市药品不良反应监测中心(以下称北京中心),北京中心统计分析全市数据资料;相关药品不良反应的报告采用双重报告的形式(纸质报表、在线上报)上报,同时加以核实。

1.3 统计学分析

采用Epi Info 6.04软件双录入原始数据,对原始数据进行整理、校对后,用SPSS10.07软件对数据进行分析。

2 结果

2.1 报表收集情况

截至2005年10月31日止,4~9月份使用4种病毒性呼吸道感染治疗药物的二级以上医院情况:4月份共有124家上报报表,上报率为85%。其余月份除专科医院外,二级以上医院报表上报率为100%。

2.2 基本使用情况

北京市二级以上医疗机构4~9月份使用4种病毒性呼吸道感染治疗药物治疗人次为287 023人次(见表1)。

2.2.1 利巴韦林 产品种类有19家药品生产企业生产的24种规格药品。剂型主要有片剂、颗粒剂、注射剂和滴眼剂4种。利巴韦林片剂实报使用人数

表 1 4 种病毒性呼吸道感染药物使用剂型与使用人次

药品名称	剂型	使用人次
利巴韦林	片剂、颗粒剂、注射剂、滴眼剂	200 508
抗病毒颗粒	片剂、颗粒剂、口服液	17 754
鱼腥草注射液	注射剂	40 156
板蓝根	颗粒剂	28 285

8829 人次；颗粒剂实报使用人数 73 991 人次；注射剂实报使用人数 115 583 人次；滴眼剂实报使用人数 2425 人次。

2.2.2 抗病毒颗粒 产品种类有 5 家药品生产企业生产的 5 种规格的药品。剂型主要有片剂、颗粒剂和口服液 3 种剂型。使用量实报使用人数 17 754 人次。

2.2.3 鱼腥草注射液 产品种类有 13 家药品生产企业生产的 15 种规格药品。剂型均为注射剂。实报使用人数 40 156 人。

2.2.4 板蓝根 产品种类有 2 家药品生产企业生产的 7 种规格的药品。剂型均为颗粒剂。实报使用人数 28 285 人。

表 2 利巴韦林不良反应发生情况

生产厂家	例数	临床表现				严重程度	
		皮疹	过敏样反应	心悸	胃肠道反应	轻	重
企业 1	25	20	2	1	2	25	—
企业 2	1	—	—	—	1	1	—
企业 3	1	1	1	—	—	—	—
企业 4	1	—	—	—	—	1	—
企业 5	1	—	—	—	—	1	—
合计	29	22	3	1	3	29	0

表 3 鱼腥草注射液不良反应发生情况

生产厂家	例数	临床表现						严重程度	
		皮疹	过敏样反应	呼吸困难	胃肠道反应	发热	水肿	轻	重
企业 6	37	11	9	10	2	4	1	36	1
企业 7	15	5	4	6	—	—	—	14	1*
企业 8	5	—	—	5	—	—	—	5	—
企业 9	6	1	3	1	1	—	—	6	—
企业 10	4	1	3	—	—	—	—	4	—
企业 11	4	1	1	2	—	—	—	4	—
企业 12	2	—	2	—	—	—	—	2	—
企业 13	2	—	2	—	—	—	—	2	—
企业 14	1	—	—	1	—	—	—	1	—
企业 15	1	—	1	—	—	—	—	—	1*
合计	77	19	25	25	—	—	—	74	3

注：*：为死亡病例

2.3 4 种抗病毒药物发生不良反应情况

在监测期间，共收集到不良反应报表 106 份，其中利巴韦林 29 例；鱼腥草注射液 77 例；抗病毒颗粒和板蓝根没有不良反应报告。

2.3.1 利巴韦林 收集到 29 份利巴韦林不良反应报表，不良反应的临床表现形式为皮疹 22 例，过敏样反应 3 例、胃肠道反应 3 例、心悸 1 例，29 例不良反应均为轻度，经对症处理后好转，5 家药品生产企业生产的利巴韦林发生不良反应例数分别为 25、1、1、1、1（见表 2）。

2.3.2 鱼腥草注射液 收集到 77 份鱼腥草注射液不良反应报表，不良反应的临床表现形式为皮疹 19 例，过敏样反应 24 例、呼吸困难 25 例、胃肠道反应 3 例、发热 4 例。77 例不良反应中，轻度 74 例，重度 3 例，死亡 2 例。发生不良反应的药物生产厂家情况（见表 3）。

3 讨论

3.1 调查方法探讨

目前我国对药品不良反应的收集采用的是自发呈报系统。自发呈报系统监测范围广,参与人员多,不受时间、空间的限制,是药品不良反应的主要信息来源,但最大的缺陷是漏报。另一方面,北京地区医疗机构之间报表数量和报表质量相差很大,2004年报表中,60%主要集中在29家三级医疗机构。有12家三级医疗机构年报表数量不足20份,还有2家三级医疗机构、16家二级医疗机构存在零报告现象^[1]。另外,大量的一级以下医疗机构普遍存在报告意识不强,报表数量不足的现象。有些单位存在为追求报表数量,整体报表质量不高的问题。新的、严重的不良反应报告率偏低,北京市远没有达到监测体系发现信号进而开展风险管理的要求。

本研究借鉴医院集中监测^[2]和普查的调查方法,在一定时间内,以医院为单位,根据研究目的,观察全市140家二级以上医院4种病毒性呼吸道感染治疗药物使用情况及不良反应发生情况,探索一种适合北京市药品安全性和不良反应监测模式。由于观察时间及观察手段的限制,监测到的数据并不能表明实际的不良反应发生率,但从推广监测方法的角度看,本方法简单易行,很容易达到预期的目标,为进一步形成单一品种的重点监测奠定了基础。

3.2 利巴韦林使用情况分析

本研究中利巴韦林是最常用的治疗病毒性呼吸道感染的药物,给药途径中50%以上的人次选用注射剂。监测期间,共收集到利巴韦林不良反应报表29例;不良反应的临床表现形式主要为皮疹、胃肠道反应、过敏样反应,未收集到过敏性休克等严重的药物不良反应报表。但利巴韦林的安全性不可忽视,利巴韦林在动物实验中所显示的遗传毒性、生殖毒性、致癌性,虽然在临床上没有报道,但这些应用利巴韦林后给患者带来的远期不良反应尚不清楚。另外,利巴韦林的使用剂型、适应证国外有严格的限制,美国FDA目前批准上市的利巴韦林制剂仅为口服制剂和雾化吸入剂,适应证范围相当狭窄。口服制剂仅用于与干扰素联合使用治疗慢性丙

型肝炎,雾化吸入剂适应证为住院婴幼儿由呼吸道合胞病毒所致的严重下呼吸道感染;欧盟EMA批准上市的利巴韦林制剂仅为口服制剂,其适应证为与干扰素联合使用治疗慢性丙型肝炎。我国的相关产品均为仿制品,缺乏临床前研究,但在我国利巴韦林的剂型有片剂、颗粒剂、注射剂、滴眼剂;适应证却很宽松,应引起药品监管部门的重视,通过启动利巴韦林的不良反应监测系统,监测其不良反应发生情况,为临床安全合理用药提供服务。

3.3 中药不良反应情况分析

中药制剂在品种选择方面,既选择了不良反应较多的注射剂,又选择了安全性较好,使用范围较广的口服制剂。在监测期间,共收到鱼腥草注射液不良反应报告77例,主要不良反应表现形式为:过敏样反应、呼吸困难,其中3例发生了严重不良反应,2例因药源性过敏性休克而死亡,这些表现形式均没有超出国家药品不良反应中心通报的范围。抗病毒颗粒、板蓝根颗粒未收到不良反应报告。

研究显示^[3],引起中药注射剂不良反应的原因主要集中在两方面,一是在研制上,因组成成分、提取、分离工艺和制剂工艺、配合因素等引发;二是在临床使用上,主要与剂量、浓度、配伍、滴注的方法等有关。本研究建议临床医生在用药时除了注意上述因素之外,还应密切关注再次使用同种注射剂的病人,防止第1次使用时在机体产生抗体,再次使用发生过敏性休克等过敏反应。

4 小结

本次调查对4种治疗病毒性呼吸道感染药品的使用及引起的不良反应情况进行了分析,探索了重点药物品种监测方法,结合调查数据及国内外相关研究,利巴韦林在4种病毒性呼吸道感染治疗药物中使用量最大,鉴于其在动物实验中所显示的遗传毒性、生殖毒性和致癌性,应该严格掌握其适应证;在相关药物的不良反应方面口服制剂的安全性明显优于注射剂。

(下转第38页)

- [2] Dooley MA, Falk RJ. Immunosuppressive therapy of lupus nephritis. *Lupus*, 1998, 7: 630~634
- [3] Sanna G, Bertolaccini ML, Mathieu A. Central nervous system lupus: a clinical approach to therapy. *Lupus*, 2003, 12: 935~942
- [4] Takada K, Illei GG, Boumpas DT. Cyclophosphamide for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2001, 10: 154~161
- [5] Steinberg AD, Decker JL. A double-blind controlled trial comparing cyclophosphamide, azathioprine and placebo in the treatment of lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum*, 1974, 17: 923~937
- [6] Austin HAI, Klippel JH, Balow JE. Therapy of lupus nephritis: controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *New Engl J Med*, 1986, 314: 614~619
- [7] Petri M. Cyclophosphamide: new approaches for systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2004, 13: 366~371
- [8] Gourley MF, Austin HAI, Scott D, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med*, 1996, 125: 549~557
- [9] Illei GG, Crane M, Austin HAI, et al. Combining pulse cyclophosphamide with pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome in patients with lupus nephritis without added toxicity. *Ann Intern Med*, 2001, 135: 248~257
- [10] Balow JE, Boumpas DT, Fessler BJ, et al. Management of lupus nephritis. *Kidney Int*, 1996, 49 (suppl.53): S88~S92
- [11] Houssiau FA. Cyclophosphamide in lupus nephritis. *Lupus*, 2005, 14: 53~58
- [12] D' Cruz D, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol*, 1997, 15: 275~282
- [13] Houssiau FA, Vasconcelos C, D' Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*, 2002, 46: 2121~2131.
- [14] Houssiau FA, Vasconcelos C, D' Cruz D, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from the long-term follow-up of the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum*, 2004, 50: 3934~3940
- [15] Chi Chiu Mok, Carmen Tze Kwan Ho, Kwok Wah Chan, et al. Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Arthritis Rheum*, 2002, 46: 1003~1013
- [16] 杨岫岩, 尹培达, 高翔, 等. 系统性红斑狼疮环磷酰胺冲击治疗的最佳间期探讨. *中华内科杂志*, 1996, 35: 257~260
- [17] 史群, 唐福林, 刘瑞华, 等. 每周大剂量环磷酰胺冲击治疗狼疮性肾炎的体会. *风湿病学杂志*, 1996, 1: 77~79
- [18] D' Cruz D. High-dose intravenous cyclophosphamide therapy in severe SLE. *Lupus*, 2002, 11: 403~404
- [19] Boumpas Dr, Austin HA III, Vaughan EM, et al. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med*, 1993, 119: 366~369
- [20] Mok CC, Lau CS, Wong RWS. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum*, 1998, 41: 831~837
- [21] Steinberg AD, Gourley M. Cyclophosphamide in lupus nephritis. *J Rheumatol*, 1995, 22: 1812~1815
- [22] Balow JE, Austin HA. Maintenance therapy for lupus nephritis—something old, something new. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1044~1046
- [23] Falk RJ. Treatment of lupus nephritis—a work in progress. *N Engl J Med*, 2000, 343: 1182~1183
- [24] Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*, 2004, 350: 971~980

(上接第56页)

【参考文献】

- [1] 张俊, 张京航, 裴振峨, 张黎明. 2004年北京市药品不良反应报表分析. *首都医药*, 2005, 12: 15~16

- [2] 吉新颜, 王永铭, 张正绪. 老年人不良反应研究. *中国临床药理学杂志*, 1994, 10: 114~123
- [3] 高天, 张舒锦, 王文莉. 鱼腥草注射液不良反应分析. *中国医学生物技术应用杂志*, 2003, 1: 64~65