

·上市药品评价·

年 12 月 1 日试行)评价,B 厂、C 厂 3 个批次的产品均合格;A 厂的产品按其企业质量标准评判均合格;D 厂的产品按任一质量标准评判均有批次不合格。5.2 由试验结果可知,B 厂的产品与国外药厂 A 厂生产的膜衣片相比,其制剂中银杏总黄酮醇苷和萜类内酯的含量最为接近,二者的内在质量相同。国内其他厂家产品中,C 厂的产品中银杏总黄酮醇苷和萜类内酯的含量均较高,其各批次间产品质量稳定,符合国家药品标准;D 厂的产品质量不稳定。

6 讨论

6.1 关于银杏叶制剂的质量标准

目前同规格口服银杏叶制剂有片剂和胶囊,分别执行不同的质量标准;即使同样为片剂,不同的厂家执行的质量标准也不相同,对制剂中银杏总黄酮醇苷和萜类内酯的含量要求亦不一致,这使得在对不同厂家的制剂进行评价时有一定的难度。尽管厂家不同、剂型不同,但作为同规格银杏叶制剂,其标示量都相同,质量标准中对含量的要求就应一致。另外,进口制剂的质量标准也应与国产制剂的质量标准相统一。

6.2 关于含量限度

在银杏叶片国家药品标准 (2002 年 12 月 1 日试行)中,银杏总黄酮醇苷和萜类内酯的含量要求分

别为不得少于 9.6 mg、不得少于 2.4 mg,仅有下限,而无上限范围。应通过研究确定既满足治疗需要、又不至产生毒副作用的安全含量限度。相比较而言,A 厂的质量标准较为合理,其对银杏总黄酮醇苷和萜类内酯的含量要求分别为 $9.6 \times (1 \pm 10\%) \text{mg}$ 、 $2.4 \times (1 \pm 10\%) \text{mg}$;银杏叶胶囊的部颁标准(试行)仅有对银杏总黄酮醇苷含量限度的要求,却没有对银杏萜类内酯含量限度的要求,这是不完善的,应予以修订。

6.3 关于银杏萜类内酯的含量测定结果

由试验中对银杏萜类内酯的含量测定结果可知,各厂家的银杏叶制剂中白果内酯及银杏内酯 A、B、C 等 4 种萜类内酯的含量都不一样,其中 D 厂有 2 个批次中,未检出白果内酯。A 厂、B 厂和 C 厂所抽检 3 个批次制剂中,各批次间 4 种萜类内酯的含量基本一致;而 D 厂各批次间 4 种萜类内酯的含量都不一样。这可能跟银杏叶原料的种植地、采摘时间等因素有关,控制好银杏叶原料的来源有利于制剂质量的控制。

参考文献

[1] 钱天秀,杨世林,徐丽珍等. 银杏研究现状. 国外医药-植物药分册,1997,12(4):162-163
[2] 国家食品药品监督管理局,银杏叶片国家药品标准(试行)颁布件,2002ZD-1490

表 4 银杏叶制剂中萜类内酯含量测定结果的评价

标 准	萜类内酯(mg)	A 厂	B 厂	C 厂	D 厂
国家药品标准 (2002 年试行)	不得少于 2.4	合格	合格	合格	1 批不合格
部颁标准(试行)	未作规定				
A 厂质量标准	2.16~2.64	合格	3 批不合格	3 批不合格	2 批不合格
B 厂企业标准	不得少于 2.4	合格	合格	1 批不合格	1 批不合格

呼吸系统常见细菌中英文名称对照

Citrobacter freundii	费氏柠檬酸杆菌
Enterobacter eloacae	阴沟肠杆菌
Enterobacter aerogenes	产气肠杆菌
Enterobacter sakazakii	阪崎肠杆菌
Escherichia coli	大肠埃希氏菌
Hafnia alvei	蜂房哈夫尼菌
Serratia liquefaciens	液化沙雷氏菌
Serratia marcescens	粘质沙雷氏菌
Serratia rubidaes	深红沙雷氏菌
Pseudomonas aeruginosa	铜绿假单胞菌
Pseudomonas maltophilia	嗜麦芽黄单胞菌
Klebsiella pneumoniae	肺炎克雷伯氏菌
Morganella morganii	摩氏摩根菌

Proteus mirabilis	奇异变形杆菌
Proteus penneri	彭氏变形杆菌
Proteus vulgaris	普通变形杆菌
Providencia alcalifaciens	产碱普罗威登斯菌
Providencia rettgeri	雷氏普罗威登斯菌
Flavobacterium indologenes	产吡啶黄杆菌
Chryseomonas luteola	浅黄华里单胞菌
Flavobacterium meningosepticum	脑膜炎毒性黄杆菌
Candida albicans	白假丝酵母
Candida globrata	光滑假丝酵母
Candida krusei	克柔假丝酵母
Candida tropicalis	热带假丝酵母

(下转 58 页)

·加 油 站·

表 3 治疗前后血脂平均变化幅度($\bar{x} \pm s$)(文献)

组别	治疗前	治疗后
T C (mmol/L)		
F 0-12(n=56)	6.93 \pm 0.83	5.70 \pm 0.81
F 0-24(n=47)	7.05 \pm 0.83	5.31 \pm 0.79
S 0-12(n=25)	6.95 \pm 1.31	5.08 \pm 0.58
T G (mmol/L)		
F 0-12(n=56)	2.94 \pm 2.79	2.56 \pm 1.95
F 0-24(n=47)	2.36 \pm 1.54	2.32 \pm 1.78
S 0-12(n=25)	2.30 \pm 1.59	1.82 \pm 1.18
H D L - C (mmol/L)		
F 0-12(n=56)	1.52 \pm 0.41	1.48 \pm 0.34
F 0-24(n=47)	1.58 \pm 0.37	1.53 \pm 0.41
S 0-12(n=25)	1.58 \pm 0.42	1.66 \pm 0.35
L D L - C (mmol/L)		
F 0-12(n=56)	4.28 \pm 0.99	3.18 \pm 0.86
F 0-24(n=47)	4.43 \pm 0.97	2.91 \pm 0.86
S 0-12(n=25)	4.31 \pm 1.58	2.60 \pm 0.74

注: F 0-12= 氟伐他汀 0~12 周治疗组, 20mg, qd; F 0-24= 氟伐他汀 0~24 周治疗组, 40mg, qd; S 0-12= 辛伐他汀 0~12 周治疗组, 10mg, qd。

因素对疗效评判影响程度的大小, 我们将其分为很重要、重要、一般, 规定权重分别为 1.00, 0.67, 0.33, 该权重值为等差数列。在此, 我们暂规定 TC 和 LDL-C 的权重为 1, TG 和 HDL-C 的权重为 0.33, 公式为: $E = \sum (\text{调脂百分数} \times \text{权重})$ 。计算其相对疗效。其中 HDL-C 的升高是有益的, 应综合考虑。

从相对不良反应值、相对治疗指数及经济学考虑, 以选择 S0-12 治疗方案为佳。相对不良反应值 < 1, 相对成本仅为对照组的 0.44 倍。F0-24 的治疗方案不仅造成经济浪费, 几乎为对照组的 3 倍, S0-12 组的 7 倍, 并且不良反应亦急剧增加, 相对不良反应值 > 1, 不可取。治疗组及对照组主要不良反应是肌痛及消化道症状。与文献结论一致。

3 存在问题与讨论

表 4 氟伐他汀和辛伐他汀的调脂相对疗效

用药方案	调脂百分数总和(%)	不良反应发生率(%)	相对不良反应值	相对疗效值	相对治疗指数	日用药成本(元)	C/E(相对)
F 0-12	44.50	9.38	1	1	1	4.77	1
F 0-24	58.99	19.61	2.09	1.33	0.64	8.96	2.94
S 0-12	75.15	7.41	0.79	1.68	2.13	4.44	0.44

(上接 56 页)

Corynebacterium jeikeium	杰氏棒杆菌	Staphylococcus xylosus	木糖葡萄球菌
Phodococcus equi	马红球菌	Streptococcus mitis	缓症链球菌
Staphylococcus aureus	金黄色葡萄球菌	Staphylococcus pneumoniae	肺炎链球菌
Staphylococcus epidermidis	表皮葡萄球菌	Enterococcus casseliflavus	铅黄肠球菌
Staphylococcus haemolyticus	溶血葡萄球菌	Enterococcus faecalis	粪肠球菌
Staphylococcus hominis	人葡萄球菌	Enterococcus faecium	尿肠球菌

3.1 从相对治疗指数的定义可以看出, CEA 的经济学分析结果为相对于对照药的比值。即在综合考虑的条件下, 取得同样效果所花费的成本比。比结果用 $\Delta C/\Delta E$ 来表示更直观, 易于理解和判断。用相对不良反应值、相对治疗指数与 C/E(相对)综合分析, 使结果趋于客观。因文献^[3]仅引用了直接成本, 无法进行灵敏度分析。但从对文献^[2]的敏感度分析中可以看出, 基于用相对比值的计算, 一定范围内的成本变化对结果的影响较小, 使得分析系统稳定性较好。

3.2 不良反应发生率对结果的影响较大, 但由于单项研究的样本数较少, 且对不良反应的判断存在差异, 其结果很难具有代表性。现行的方法通过查阅多中心试验资料获得相关数据。因研究的范围很广, 适当的文献资料缺乏。笔者设想如建立相关的数据库, 利用互联网资源共享, 可以进行大样本统计。有待医药同仁进一步探讨与努力。此外, 药物发生不良反应的类型与程度差别很大, 如何进行合理的统计与归纳, 尚需制定和发展相关标准。

3.3 利用相对治疗指数和权重系数可以同时多个单项研究或多项指标进行综合分析, 可以综合利用文献资料, 拓宽了二次文献使用的思路。由于药物的治疗作用和效果受多方面因素的影响, 利用相对治疗指数可对药物进行综合评价, 包括疗效、不良反应、经济因素等。随药学保健的不断发展, 合理评价药物应包括生命质量和生活质量的内容, 这方面的研究可能成为药物经济学的难题与热点。

参考文献:

[1] 朱含涌, 临床药物评价的方法学研究. 中国药学杂志, 2001, 36(7):91
[2] 王欣, 郑雅铭. 高血压病 3 种治疗方案的药物经济学研究. 天津药学, 2001, 14(4):64
[3] 鲁跃华, 周传, 等. 氟伐他汀和辛伐他汀调脂疗效、不良反应及疗效关系比较研究. 中华心血管病杂志, 2002, 30(11):673