

## · 药物流行病学 ·

# 药物流行病学研究在我院的开展与思考

王敬国, 王晓波, 袁荣刚(解放军第 210 医院, 大连 116021)

**摘要** 目的:为中心医院开展药物流行病学工作提供参考模式。方法:叙述药物流行病学在我院的具体开展情况。结果:药物流行病学已在我院得到初步开展。结论:医院开展药物流行病学势在必行。

**关键词** 药物流行病学;药物不良反应;治疗药物监测;药物经济学;合理用药

中图分类号:R824

文献标识码:B

文章编号:1006-0111(2002)04-0253-03

药物流行病学(pharmacoepidemiology)是研究广大人群的药物利用、药物效应分布及其决定因素以促进合理用药的学科<sup>[1]</sup>,其涉及到药效学、应用药物所产生的不良反应、药物经济学及卫生统计学等多种学科范畴,因此,药物流行病学可以说是一门综合性比较强的科学。药物流行病学的研究对象是广大人群;研究内容是人群的药物利用情况与药物效应分布;研究的最终目标是给社会大众、药政部门、医疗单位及预防保健机构选择最佳用药方案提供科学根据<sup>[1]</sup>。

药物流行病学在我院的开展与研究始于 1997 年。在上级业务部门和医院领导关心指导下,经过几年的努力,使得药物流行病学的原理与方法在我院得到了广泛应用。与此同时,也使我院的药物利用研究更加规范,主要体现在:药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)监测报告制度、方法的建立;治疗药物监测(TDM)的开展;运用药物经济学理论与方法优化治疗方案;开展临床科室用药动态分析;开展合理用药咨询服务等。下面就我院具体开展的情况作一叙述:

### 1 ADR 监测报告制度、方法的建立和完善

药物不良反应是指药品(包括预防,治疗,诊断及调解生理机能的药物)在正常用法,用量情况下所引起的有害的或不期望的反应<sup>[2]</sup>。19 世纪初临床用药以对症短程疗法为主,ADR 较少。青霉素问世后,高效安全范围窄的新药不断出现,合并用药与长程疗法增多,ADR 发生率增加并日趋严重,反应停等严重 ADR 事件震惊世界,开展 ADR 监测日益受到重视<sup>[3]</sup>。目前常用的药物不良反应监测方法有自发呈报系统(1)、医院集中监测(2)、病例对照研究(3)、前瞻性队列调查(4)、记录联用(5)和记录应用(6)等。

我院目前主要采用(1)、(2)、(5)3 种方法监测

研究药物不良反应发生情况,并运用上述 ADR 监测方法对沙坦类抗高血压药、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、中成药等的不良反应成功地进行了报告和调查分析,并上报全军 ADR 中心 10 份,其中 5 份为首次报道的药物不良反应病例。为了将我院的 ADR 监测工作纳入健康发展的轨道,在院领导支持下,主要采取了以下措施:

首先,我们成立药品不良反应监测室,设 1 名专职主管药师,负责收集、整理、分析、评价药品不良反应监测报告资料,并及时上报军区和全军药品不良反应监测中心,该药师直接对临床药理基地主任负责。第二,利用《临床药学简讯》出版有关 ADR 监测专刊,向全院医务人员普及 ADR 知识,帮助大家了解 ADR 监测具体操作情况,并向各科室反馈全军药品不良反应监测中心的有关信息。第三,各临床科室设立药品不良反应监测员 2 名,由各科护士长和高资历的主治医师以上的人员担任,负责该科室药品不良反应病例的收集,并坚持每季度召开一次会议,交流各科 ADR 监测开展的情况,并对监测员进行培训。第四,对药品不良反应监测工作做出贡献的个人予以表彰(10 元/例奖励),对于发生药品不良反应而未及时上报的科室和个人一经查出,则给予批评并扣发当月奖金,并在周会上通报批评。第五,由院长及各科负责人组成的医院药品不良反应监测领导小组,负责对药品不良反应进行专家鉴定,用以辅助药品不良反应监测室完成分析确认工作,提高药品不良反应鉴定的准确性。第六,为了能够使药品不良反应早期发现,同时方便临床医师、护师同医院 ADR 监测室的联系,现已在医生工作站上开设 ADR 监测窗口,医生可在网上将患者的一般资料、用药情况与出现的 ADR,直接报告给医院的 ADR 监测室,由该室的药师收集、分析、解答有关 ADR 的信息和问题。

为了使 ADR 监测工作得到深入开展,达到为医疗机构、药政部门提供科学决策依据,还有很多工作

亟待加强与完善。一方面,我们要继续坚持、完善和发展目前的 ADR 监测制度,丰富医院的 ADR 监测方法学,对全院医务人员进行定期培训,使 ADR 监测观念深入人心,将 ADR 监测作为日常工作来进行,另一方面我们打算在完善有关计算机软硬件系统的同时,设立自己的 ADR 监测网站,在国际互联网上与外界交流,开阔视野,将医院的 ADR 监测工作推向一个新台阶。

## 2 血中治疗药物浓度监测

治疗药物监测(TDM)在药物流行病学中有重要作用,可帮助确定药物疗效与 ADR 是否与用量呈剂量-反应关系,还可有效预防高风险药品 ADR 的发生。它从客观角度反映了药物在体内的存在情况,为药物在人体中的定量提供科学准确的药动学参数,使人们能够掌握药物在体内的变化情况,从而对其作出准确的定性分析,制定出合理的个体化给药方案,对减少药物不良反应的发生,提高住院患者临床治疗效果具有重要意义。我院开展 TDM 工作可追溯到 20 世纪 80 年代,最早利用高效液相色谱分析法对氯丙嗪、氨茶碱等药进行血药浓度监测,给临床合理用药提供参考。随着 TDX 等先进设备的引进,我院开展 TDM 的药物品种、范围及水平也在不断扩大和提高。现已开展的包括氨茶碱、利多卡因、地高辛、苯巴比妥、苯妥英钠、万古霉素等十几种药物的血药浓度监测。在最近参加的全军 TDM 质控中成绩优异,对 3 例单肾患者的血液模型的研究也在进行当中。

随着治疗药物监测(TDM)的深入开展,我们从仅提供监测药物血浓度结果,逐步发展到建立住院及门诊病人的药历,全面了解患者的用药情况及病情。通过建立药历,发现问题及时解决,沟通了医、护、患者和临床药师之间的相互理解,促进用药的合理化。

现代药物治疗中,许多患者同时用多种药物,既有西药,又有中药,药物间很可能发生相互作用。药物之间的不良相互作用直接影响患者的血药浓度水平,对疾病产生不利影响。例如,我院老年病科一老年患者,临床以慢性喘息性支气管炎急性发作、肺气肿入院,除用足量抗生素治疗外,还给予氨茶碱注射液静注,每日 1 次,同时口服氨茶碱片 0.1g,每日 3 次,但患者哮喘发作一直不能控制。查访时我们了解到该患者同时患有癫痫,服用苯妥英钠片 0.1g,日 3 次,测定其苯妥英钠血清浓度为  $11.65\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,在治疗浓度范围内<sup>[4]</sup> ( $10 \sim 20\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ),而其茶碱血清浓度仅为  $3.92\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,未达到治疗浓度<sup>[4]</sup> ( $10 \sim 20\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ),究其原因,可能是因苯妥英钠为肝药酶诱导剂,可使茶碱代谢加快,因

此,患者血清茶碱浓度未达到有效治疗浓度,使病情未得到控制。在密切监测患者茶碱血浓度下,给患者调整氨茶碱剂量,茶碱血清浓度很快达到  $12.33\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,病情得到控制。

TDM 在我院虽已开展 10 余年之久,但开展的品种还不是很多,水平不是很高,也就是说仅局限于对临床某个药物的单纯性测定,做一些事务性工作,而没有在总结其规律,对前瞻性预测某类药物和部分患者用药方面下尚须努力。另外,对单肾患者的 TDM 还要加大研究力度。同时我们将进一步更新设备,打算在不远的将来引进一台全自动生化分析仪,以提高 TDM 水平。

## 3 运用药物经济学理论与方法优化治疗方案

药物作为防病治病的重要物质基础,亦具有商品的经济属性。长期以来人们对药品的要求一直是有效、安全,以此观点来指导临床的药物治疗。但近几年来,随着世界性的医疗费用的增长以及药品的高额消耗,一门新型的边缘性应用学科——药物经济学应运而生。我国已在近年开始应用药物经济学的理论和方法,虽然起步较晚,但重视药物经济学的研究,将有利于选择治疗效果好、经济效益高的药物或其他非药物治疗方案,使药物高效安全而又经济地为病人服务,这对减轻国家、单位和个人负担具有重大意义。临床上,有些药物治疗方案虽然在疗效、毒副作用方面无可非议,但治疗成本一直比较高。也有的药物适应症相同,但半衰期、副作用及疗效不同,而且更有费用之差。因此,提倡对不同来源的同一药物,同类药物的不同品种及不同药物治疗方案进行比较分析十分必要<sup>[5]</sup>。我院自 1998 年开始有计划的对部分高档进口药品与同类优质国产药品、包装精美的三资企业生产的药品与国内普通厂家生产的药品进行系统的药品经济学对比研究,为医院制定《基本用药目录》和《军人用药目录》提供了依据,对药剂科药品结构的调整也贡献了力量,同时在一定程度上减轻了患者的经济负担,以便将有限的资金用在更关键的地方。例如,通过对患有急性膀胱炎无并发症的妇女进行 3d 疗程、4 种抗生素的疗效、安全性以及费用的比较,得出用复方甲基异恶唑比喹啉妥因、头孢羟氨苄、阿莫西林疗效高,费用低,说明对某种感染性疾病并非新药贵药就比老药、廉价药好。又如,通过考察头孢哌酮(先锋必,美国辉瑞)与(先抗,苏州制药)防治骨髓移植后感染的经济合理性,采用药物经济学的成本-效果分析法进行分析,结果两种药品的防治效果和不良反应没有显著性差异,但治疗成本却有显著差异,结论是先抗对防止骨髓移植后感染

既有效又经济,是值得推荐的供选药物。

#### 4 开展临床科室用药动态分析研究

临床用药动态分析研究是本院开展药物流行病学研究中的一重要内容。这项工作的开展使我们从药效学、药物的安全性、药物经济学等诸方面初步了解和掌握了一些药物在本院的使用情况,从而变被动供药为主动指导临床用药。

通过对药物利用动态分析的研究,有利于我们对上市药物从其治疗效果的差异、不良反应的多少和严重程度、效价比等方面进行横向对比,从而为临床科室用药提供科学的参考依据,对指导临床合理用药、推广新上市药物、制定合理的个体化给药方案起着积极的促进作用。我院 1999 年曾对急诊科抗感染药的使用情况进行分析,采用 WHO 推荐的限定日剂量(defined daily dose, DDD)作为药物利用研究评价的测定单位,然后用其计算用药人次(DDDs),并按此排序。从 DDDs 可以看出,青霉素类由于耐药菌株的增多、剂量不断加大且需要做皮试,其应用逐步受到限制。而头孢菌素类和喹诺酮类因其抗菌谱广、疗效确切、不良反应少而应用日益广泛。头孢菌素类中以第 1 代头孢唑啉和第 3 代的头孢噻肟、头孢哌酮应用较多,其中头孢噻肟钠注射剂位于 DDDs 排序表的首位。第 3 代头孢菌素因其对革兰阴性菌的强大作用以及耐敏性能的增强,在临床上的应用得到推广。喹诺酮类由于其抗菌谱广,疗效高,价格适中,使用方便而在临床中占有

重要地位,口服抗感染药 DDDs 排序中第 1 位为喹诺酮类(左氧氟沙星),而氧氟沙星在注射剂中的 DDDs 中列第 2 位。

由于 DDD 值代表的是成人主要适应症的平均日剂量,只能提供成人药物用量方面的粗指标,不能反映抗感染药物的选用有无用药指征以及是否首选,也不能反映老人或儿童的用药合理性,同时也未考虑合并用药情况以及病人的依从性因素,因此 DDD 方法存在着一定的局限性。我们将对 DDD 方法进行改进,以便更准确地反映用药人群状况,正确地分析药物的应用情况,指导临床合理用药。

药物流行病学虽然是一门非常年轻的学科,但通过全院上下的共同努力,在本院已经得到广泛的开展。可以预料,在不久的将来,药物流行病学必将在我院以至全国得到更大发展。

#### 参考文献:

- [1] 唐镜波. 药物流行病学概述[J]. 药物流行病学杂志, 1995, 4(2): 65.
- [2] 药品不良反应监测管理办法[J]. 药品不良反应杂志, 1999, 1(3): 167.
- [3] 杨毓章, 爱民, 焦效兰. 内蒙地区开展药物不良反应监测研究的现状[J]. 药物流行病学杂志, 1996, 5(2): 65.
- [4] 吴莱文. 治疗药物监测[M]. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1987: 200, 297.
- [5] 石宁江. 浅谈药物经济学及在临床运用上的设想[J]. 中国医院药学杂志, 1997, 17(3): 132. 收稿日期: 2001-09-32

## · 药物不良反应与相互作用 ·

### 鱼腥草注射液引起过敏性休克 1 例

张丽梅<sup>1</sup>, 石玲莉<sup>2</sup>, 王卓<sup>3</sup> (1. 海军北戴河疗养院药剂科, 河北秦皇岛 066001; 2. 河南固始县人民医院放射科, 河南固始 465200; 3. 第二军医大学第一附属医院药学部, 上海 200433)

中图分类号: R282.7 文献标识码: B 文章编号: 1006-0111(2002)04-0255-01

#### 1 临床资料

患者, 女, 22a, 因受凉后咳嗽、咽喉痛、发热 3d 来院就诊。查体示: T38.4℃, WBC  $6.2 \times 10^9/L$ , N 0.776。诊断: 上呼吸道感染。即给予 5% 葡萄糖 250ml 加入鱼腥草 40ml (长海医院制剂室, 批号: 010418) iv gtt, 约 5min 左右, 患者自感心慌, 呼吸困难, 烦躁不能坐。立即抬至床上, 平卧吸氧。检查: 脉搏细弱, 无血压, 意识模糊, 四肢冰冷, 口唇紫绀。诊断: 鱼腥草引起的过敏性休克。立即 iv 地塞米松 10mg, iv gtt 5% 葡萄糖氯化钠加 10% 葡萄糖酸钙 20ml, 维生素 C 2.0g。20min 后意识逐渐恢复, 皮肤

渐变红, 测 BP 10.7/6.7kPa (80/50mmHg), P 73 次/min, R 30 次/min。观察 2h, 患者无不适而回家休息。

#### 2 讨论

鱼腥草注射液属中药制剂, 主要成分为鱼腥草素, 因其具有良好的抗菌、抗病毒、提高机体免疫力、利尿等作用, 使其在临床上使用十分广泛。本例第 1 次用药 5min 后即出现心慌, 呼吸困难, 意识模糊, 四肢冰冷, 口唇紫绀等症状, 实属过敏性休克。故本文提示, 在第 1 次使用该药时应注意观察, 以便发生过敏反应时及时抢救。

收稿日期: 2001-11-06