

中美处方药说明书中关于吸烟影响药效和药动学内容的比较^Δ

袁晓华*,魏 晔,李海波[#](南通市妇幼保健院检验科,江苏南通 226018)

中图分类号 R969.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)25-3592-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.25.41

摘要 目的:比较中美处方药说明书中有关吸烟影响药效和药动学内容的差异。方法:收集中美颁布的药品研发及药品说明书编写相关指南和处方药说明书,检索截至2014年6月19日美国药品食品药品监督管理局药品说明书官方网站DailyMed和中国药智网中的吸烟影响药效和药动学的相关内容,比较两国相关规定以及说明书中描述的差异。结果与结论:两国颁布的指南均要求在新药研发过程中关注吸烟对药效和药动学的影响,且须在说明书中明确注明。在记录的62 857条药品中,美国说明书提示吸烟对34个药物的药效和药动学产生影响,其中9个药物需要调整用药剂量;上述药品在中国药品说明书中有6个药物提示须关注吸烟对其药效和药动学的影响,仅1个药物(盐酸厄洛替尼)提示需要调整剂量。与美国药品说明书比较,中国药品说明书在吸烟对药效和药动学方面影响的标注率明显偏低。建议药品监督管理部门规范和完善药品说明书在此方面内容的描述,对不适宜的内容作更正,对可能产生严重后果的项目进行修订,尽快建立能够提供所有药品说明书查询的官方网站;药品生产企业也应规范药品上市前的临床研究,重视药品说明书的科学性、完整性和规范性。

关键词 处方药;药品说明书;吸烟;药效;药动学

Comparison of Smoking Affecting Pharmacodynamics and Pharmacokinetics between US and Chinese Prescription Drug Instructions

YUAN Xiaohua, WEI Ye, LI Haibo (Dept. of Clinical Laboratory, Nantong Maternity and Child Health Hospital, Jiangsu Nantong 226018, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the difference of the information about smoking affecting pharmacodynamics and pharmacokinetics in prescription drug instructions between US and China. METHODS: The US and Chinese guidance for drug R&D and drug instructions editing, prescription drug instructions were collected; the information about smoking affecting pharmacodynamics and pharmacokinetics were retrieved from FDA drug instruction official website DailyMed and Yaozhi Network in China up to Jun. 19th, 2014. The difference in related regulations and drug instruction were compared between US and China. RESULTS & CONCLUSIONS: The guidance issued by US and China require that great importance should be attached to the effects of smoking on pharmacodynamics and pharmacokinetics, and it must be noted in drug instructions. Of 62 857 drugs recorded, smoking affected pharmacodynamics and pharmacokinetics of 34 drugs in US drug instructions, among which 9 drugs needed dose modifications; for above drugs, Chinese drug instructions pointed out great importance should be attached to the effect of smoking on pharmacodynamics and pharmacokinetics of 6 drugs, and only one drug (erlotinid hydrochloride) needed to be modified. The label rate of smoking affecting pharmacodynamics and pharmacokinetics was relatively low in Chinese drug instructions compared to US. It is suggested that the regulatory agent should standardize and improve related description in drug instruction, correct unsuitable content, revise the items which may result in severe consequence, and set up official website which can provide all drug instructions as soon as possible. Drug manufacturers should standardize clinical study of drugs before marketing, focus on the scientificity, completeness and normalization of drug instructions.

KEYWORDS Prescription drug; Drug instructions; Smoking; Pharmacodynamics; Pharmacokinetics

药品说明书是经国家食品药品监督管理局批准的,包含有药品的药理学、药效学、药动学以及治疗学等方面信息的文件,是提供有关药品的安全性、有效性等最基本、最重要信息的文件,具有法律效力。药品说明书的内容应包括品名、规格、生产企业、批准文号、产品批号、有效期、主要成分、用法、用量、不良反应和注意事项等^[1-2]。药品说明书是药品相关信息重要来源之一,是医务人员对患者用药时的科学依据,其规范程度与医疗质量密切相关^[3]。

我国成年人吸烟人数超过3.0亿,男性吸烟率为52.9%,居

^Δ 基金项目:江苏省卫生国际(地区)交流支撑计划自选项目(No.苏卫国合[2012]36号)

* 主管技师。研究方向:临床检验。E-mail: dahuastudent@sohu.com

[#] 通信作者:主任技师。研究方向:药理学。E-mail: ntlhai-bo2015@163.com

于世界前列;另有7.4亿非吸烟者遭受“二手烟”暴露,暴露率达72.4%^[4]。各国的药品监管部门均要求,药品说明书必须对吸烟影响药物的作用等内容作出详细的描述,以便为医务人员和患者提供有用的信息^[5]。笔者于2014年在美国FDA进修期间,分析了美国说明书中有关吸烟干扰药效等内容,借此机会比较了中国和美国处方药说明书中有关吸烟影响药效及药动学的内容,并对说明书的编制和监管工作提出建议,以期为中国药品说明书的修订和改进提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据库的建立

笔者下载了美国药品食品药品监督管理局(FDA)药品说明书官方网站DailyMed(<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about-dailymed.cfm>)中收录的药品名称(截至2014年6月19日),建立数据库。数据库共记录了62 857条药品名称,以及生产企

业、通用名、给药途径、药品上市时间、说明书更新日期、国家药品代码、剂型等内容。因本文仅研究处方药中有关吸烟的相关内容,故笔者删除数据库中的非处方药、兽药、诊断试剂、医用食品、血液制品、疫苗等药物,对于来自不同生产企业的相同药物,仅保留最新更新的说明书供后续研究。

1.2 两国关于吸烟相关指南的比较

在建立上述数据的同时,笔者下载了美国FDA和国家食品药品监督管理局(CFDA)颁布的药物研发及药品说明书编写的相关指南,比较两者在吸烟影响药效及药动学等方面的差异。

1.3 两国说明书中有关吸烟影响药效和药动学的比较

对上述筛选后的美国药品说明书,以“Smoke”“Smoker(s)”“Smoking”“Tobacco”“Nicotine”和“Cigarette(s)”等为关键词进行检索,获取药品说明书中与吸烟有关的内容。通过上述检索所获得的药品说明书中,部分是关于吸烟为某些疾病的危险因素等描述,如苹果酸阿莫曲坦、阿伐他汀等药,可导致冠状动脉疾病,同时吸烟也是这些疾病的危险因素,但并未明确吸烟是否影响药效和药动学,因此这类说明书未纳入后续研究。

与上述方法相对应,笔者也在中文的药品说明书中以“烟草”“吸烟”“雪茄”和“尼古丁”等为关键词检索相关内容,同样分析其对药效、药动学的影响。由于缺乏CFDA的药物说明书官方网站,笔者从药智网(<http://db.yaozh.com/>)下载了上述说明书。对于中文药品说明书,若有来自不同生产企业的不同版本,笔者以CFDA公布的化学药品说明书为准,参照其他厂家的说明书,摘录其中吸烟的相关内容。对于摘录的两国说明书中吸烟影响药物的相关内容,笔者进行了比较,以确定两国药品说明书对于上述内容描述的差异。

表1 两国药品说明书中有关吸烟影响药效和药动学的内容以及剂量调整的说明

Tab 1 The information of smoking affecting pharmacodynamics and pharmacokinetics and dose modification in drug instructions of the two countries

药品名称	美国药品说明书		中国药品说明书	
	吸烟对药效、药动学的影响	剂量调整	吸烟对药效、药动学的影响	剂量调整
盐酸阿洛司琼	清除率↑	N/A	国内未上市	N/A
阿普唑仑	血药浓度↓50%	N/A	N/A	N/A
氨茶碱	清除率↑50%~80%	可能需要调整	在体内氨茶碱释放出茶碱,后者的蛋白结合率为60%。 $t_{1/2}$ 成人(不吸烟)(8.7±2.2)h,吸烟者(每日吸1~2包)4~5h	N/A
盐酸苯达莫司汀	血药浓度↓;代谢物浓度↑	N/A	国内未上市	N/A
葡萄糖酸氯己定	药效↓	N/A	N/A	N/A
西洛他唑	血药浓度↓20%	N/A	N/A	N/A
盐酸西咪替丁	药效↓	可能需要调整	N/A	N/A
氯氮平	血药浓度↓	N/A	吸烟可加速本品代谢	N/A
盐酸去甲丙咪唑	血药浓度↓	N/A	N/A	N/A
盐酸度洛西汀	AUC_{0-24} ↓33%	不需要调整	N/A	N/A
盐酸厄洛替尼	清除率↑24%; AUC_{0-24} ↓50%~67%;血药浓度↓50%	必须调整	已证实吸烟会导致厄洛替尼暴露量降低50%~60%。非小细胞(型)肺癌吸烟患者的厄洛替尼最大耐受剂量为300mg	给予继续吸烟患者高于推荐起始剂量的疗效和长期安全性(>14d)尚未确证。若用量已提高,患者停止吸烟后应立即减少至批准的起始剂量
艾司唑仑	清除率↑;半衰期↓	N/A	N/A	N/A
氟西汀	N/A	可能需要调整	N/A	N/A
马来酸氟伏沙明	代谢↑25%	N/A	N/A	N/A
吉非替尼	药效↓	N/A	N/A	N/A
胰岛素	药效↑	必须调整	N/A	N/A
来氟米特	清除率↑38%	N/A	N/A	N/A
马来酸麦角新碱	增强血管收缩	N/A	N/A	N/A
盐酸那拉曲坦	清除率↑30%	N/A	N/A	N/A
奥氮平	清除率↑40%~300%	常规情况下不必调整,但其他多因素存在时,可能要调整	吸烟可增加奥氮平的清除率,诱导CYP1A2的活性。肝功能轻微受损的吸烟者与无肝功能受损的非吸烟者相比,其清除率下降	N/A

2 结果

2.1 两国关于吸烟相关指南的比较结果

在美国FDA颁布的关于新药研发的指南中,多处提及需考虑吸烟因素,如“临床试验中,要比较吸烟者和非吸烟者之间的差异”^[6]。2006年和2012年美国FDA颁布的关于药物相互作用的研究指南明确指出,如果药物是细胞色素氧化酶CYP1A2的底物,在评价CYP1A2诱导作用时,可以通过比较吸烟者和非吸烟者的药动学来实现。这些指南还推荐了一些重要的药物相互作用研究,包括吸烟-药物相互作用研究等^[7-8]。同样,在CFDA颁布的化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则中,对于吸烟对药效等影响,也有具体的要求,如“包括用该药品时必须注意的问题,需要慎用的情况(如肝功能、肾功能、中医特殊证候和体质的问题等),影响药品疗效的因素(如食物,包括烟、酒等对用药的影响等)”^[9]。

2.2 两国说明书中有关吸烟影响药效和药动学的比较结果

笔者分别检索了美国和中国说明书中有关吸烟影响药物的相关内容,对于美国药品说明书中检索到的受吸烟影响的药物,也检索了对应的中文说明书中的相关内容,详见表1。在美国药品说明书中,共有34个说明书明确指出吸烟会影响其药效及药动学,其中氨茶碱等9个药物需要根据是否吸烟而可能或必须调整用药剂量,盐酸度洛西汀等3个药物不需要根据吸烟而调整其使用剂量。在中国的上述药品说明书中,盐酸阿洛司琼和盐酸苯达莫司汀尚未在国内上市,而对于其他美国药品说明书提及的药物,仅对氨茶碱、氯氮平、盐酸厄洛替尼、奥氮平、利鲁唑、茶碱等6个药物提示吸烟影响了其清除率;仅盐酸厄洛替尼说明书明确指出需要根据是否吸烟而调整其用药剂量。与美国药品说明书比较,中国药品说明书在吸烟干扰药效和药动学方面的标注率明显偏低。

续表 1
Continued Table 1

药品名称	美国药品说明书		中国药品说明书	
	吸烟对药效、药动学的影响	剂量调整	吸烟对药效、药动学的影响	剂量调整
双羟萘酸奥氮平	清除率↑	一般不必调整,但其他因素存在时,可能调整	N/A	N/A
泊马度胺	药效↓	N/A	N/A	N/A
盐酸普罗帕酮	血药浓度↑	N/A	N/A	N/A
盐酸普萘洛尔	药效↓	N/A	N/A	N/A
硫酸奎宁	健康人群:AUC ₀₋₇ ↓44%;c _{max} ↓18%;t _{1/2} ↓(从12 h至7.5 h)。疟疾患者:AUC ₀₋₇ ↓25%;c _{max} ↓16.5%	疟疾患者不必调整	N/A	N/A
利鲁唑	清除率↑20%	不需要调整	CYP1A2诱导剂(吸烟、利福平、奥美拉唑)可能增加本药的清除率	N/A
利奥西呱	血药浓度↓50%~60%	需要调整	N/A	N/A
酒石酸卡巴拉汀	清除率↑23%	N/A	N/A	N/A
罗氟司特	药物AUC ₀₋₇ ↓13%;药物代谢物AUC ₀₋₇ ↑17%;c _{max} 不受影响	N/A	N/A	N/A
盐酸罗匹尼罗片	清除率↑;c _{max} ↓;AUC ₀₋₇ ↓38%	N/A	N/A	N/A
他司琼	药效↓	N/A	N/A	N/A
茶碱	清除率↑50%~80%	必须调整	t _{1/2} 成人(不吸烟并无哮喘者)(8.7±2.2)h,吸烟者(每日吸1~2包)4~5h	N/A
替格瑞洛	清除率最大升高22%	不需要调整	N/A	N/A
华法林	药效↓	N/A	N/A	N/A

注:“N/A”表示没有记录;“AUC”表示血浆药物浓度-时间曲线下面积;“c_{max}”表示最大血药浓度;“t_{1/2}”表示半衰期;“↓”表示降低;“↑”表示增加;在上述药物的美国药品说明书中,并未明确说明AUC测定的时间,因此本文均以AUC₀₋₇表示血浆药物浓度-时间曲线下面积

Note:“N/A” means not available;“AUC” means area under the plasma concentration-time curve;“c_{max}” means maximum plasma drug concentration;“t_{1/2}” means half-time;“↓” means decrease;“↑” means increase;AUC₀₋₇ is used to mean area under the plasma concentration-time curve in this paper because the time for AUC assay has not been illustrated explicitly in these FDA drug instructions

3 讨论

3.1 药品说明书中标注吸烟影响的重要性

吸烟不仅危害健康,而且会干扰药物代谢、降低药效,甚至导致严重的不良后果。烟草主要通过影响人体对药物的吸收、代谢和排泄,或直接作用于人体的器官等途径影响了药效的发挥。烟草中含有大量的多环芳烃化合物,可增强肝药酶的活性,加速一些药物的代谢和灭活,使其作用时间缩短、药效大为降低^[10]。吸烟还会明显延迟胃排空时间,使幽门收缩能力下降而影响药物疗效^[11]。

3.2 中美药品说明书中关于吸烟影响的比较

无论是中国,还是美国,仅很少一部分的药品说明书中有吸烟干扰药物的内容。其主要原因是,涉及到吸烟的这部分内容是由食品药品监督管理局建议的,但不是强制的。另外,在美国FDA指导原则中,只涉及吸烟者对细胞色素酶的影响,但是对其他物质的影响目前还没有包含在美国FDA关于药品说明书的文件中。而在CFDA的指南中,仅要求在“注意事项”一栏中,注明吸烟对药效的影响,对药物是否影响药动学等内容没有作出明确的规定。

3.3 相关建议

相比中国药品说明书,美国的药品说明书在吸烟影响药效及药动学方面的描述,内容更全面、客观,格式清晰、易读,文字用语准确。我国虽然也颁布了相关指南以加强说明书的管理,但药品说明书内容不规范现象仍然较严重,这需要药品生产企业予以重视,并加以规范管理。

在研究过程中,笔者还发现,在美国各种用户(医务人员、患者、药物研发机构等)均可以方便地从美国FDA的官方网站下载所有正在销售的药品的说明书,这使得上述用户可以方便地获得所需要的信息。而CFDA尚缺乏能够提供所有药品说明书的官方网站,本研究所使用的药品说明书均来自非官

方的药智网。因此,我国的监管部门应尽快建立能够提供所有药品说明书查询的官方网站。

总之,建议药品监督管理部门要规范和完善药品说明书在该方面内容的描述,对不适宜的内容作更正,对可能产生严重后果的项目进行修订;尽快建立能够提供所有药品说明书查询的官方网站。药品生产企业也应规范药品上市前的临床研究,重视药品说明书的科学性、完整性和规范性。

参考文献

- [1] 饶志,武新安.国内利巴韦林制剂说明书存在的问题[J].中国医院药学杂志,2011,31(13):1 135.
- [2] 夏东胜.我国药品说明书儿童用药标示问题分析及风险控制建议[J].中国医院药学杂志,2014,34(22):1 946.
- [3] 方顺千,沈浓儿,吴祖师.336份药品说明书缺项统计分析[J].中国药房,2012,23(45):4 315.
- [4] 洪宇.中国控烟政策变迁:基于支持联盟框架的分析[J].中国卫生政策研究,2014,7(3):20.
- [5] Li HB, Shi Q. Drugs and diseases interacting with cigarette smoking in US prescription drug labeling[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2015, 54(5):493.
- [6] US Food and Drug Administration. *Drug development and drug interactions: table of substrates, inhibitors and inducers*[EB/OL]. (2014-10-27) [2015-11-05].<http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/development-resources/druginteractionslabeling/ucm093664.htm>.
- [7] US Food and Drug Administration. *Guidance for industry: drug interaction studies-study design, data analysis, and implications for dosing and labeling*[EB/OL]. (2006-09) [2015-11-06].<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/06d-0344-gdl0001.pdf>.

头孢唑肟致溶血性贫血的文献分析

樊王冬*, 陈丹镛#, 周家青, 江 莉(四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院, 成都 610041)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)25-3595-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.25.42

摘要 目的:了解头孢唑肟引起溶血性贫血的相关情况,为临床预防和诊治头孢唑肟所致溶血性贫血提供依据。方法:以“头孢唑肟”“溶血”“Ceftizoxime”“Hemolysis”等为关键词检索中国知网、万方、PubMed数据库1986—2015年的相关文献,统计各文献报道的发生头孢唑肟致溶血性贫血患者的一般情况、临床用药及表现、发生时间及转归等,分析其发生机制,提出预防和治疗措施。结果与结论:共检索到相关文献11篇,其中国外4篇,国内7篇;病例共计15例,国外5例,国内10例;按年龄分婴幼儿7例、老年人4例、中年人3例、青年1例;发生时间多为输注头孢唑肟的第2~7天(8例);大部分患者经过治疗后好转,3例患者经救治后死亡。该反应发生机制主要包括免疫复合物产生和非免疫性蛋白吸附2种。建议在应用头孢唑肟前应详细了解患者的变态反应史、重视皮肤敏感试验、选择适宜的剂量并避免与其他药物联用;在使用过程中应严密监护患者的用药情况,一旦发生溶血性贫血应立即停用药物,并相应采取激素治疗、综合治疗、输血治疗等措施,避免危及患者生命安全。

关键词 头孢唑肟;溶血性贫血;文献分析;机制

Literature Analysis of Ceftizoxime-induced Hemolytic Anemia

FAN Wangdong, CHEN Dandi, ZHOU Jiaqing, JIANG Li (West China College of Public Health/West China Forth Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for clinical prevention and treatment of ceftizoxime-induced hemolytic anemia by investigating the situation of ceftizoxime-induced hemolytic anemia. METHODS: Using Chinese and English “ceftizoxime” “hemolysis” and other words as key words, related literatures during 1986-2015 were retrieved from CNKI, Wanfang database and PubMed database. Those literatures were analyzed statistically in respects of general information, clinical drug use and manifestation, occurrence time and outcome, etc. The mechanisms of hemolytic anemia were analyzed to put forward prevention and treatment measures. RESULTS & CONCLUSIONS: A total of 11 literatures were retrieved, including 4 foreign literatures and 7 domestic ones. There were 15 cases in total, including 5 foreign cases and 10 domestic cases. According to the patient's age, there were 7 cases of infants, 4 cases of the elderly, 3 cases of middle-aged people and 1 case of youth. The hemolytic anemia often occurred on the 2-7 day (8 cases). Most of the patients were improved after treatment, but there were 3 patients who died. The mechanism of hemolytic anemia mainly included the production of immune complex and non-immunologic protein adsorption. It is suggested to investigate allergic reaction history, pay attention to sensitization test on skin, select suitable drug dosage and avoid drug combination. The patient's medications should be monitored closely. Once hemolytic anemia occurs, it should be immediately stop using the drug and take appropriate measures as hormone treatment, comprehensive treatment, blood transfusion treatment, to avoid endangering the life safety of patients.

KEYWORDS Ceftizoxime; Hemolytic anemia; Literature analysis; Mechanism

头孢唑肟为半合成的第三代头孢菌素类广谱抗生素,其对多种革兰阳性菌和革兰阴性菌产生的广谱 β -内酰胺酶(包括青霉素酶和头孢菌素酶)稳定;对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌等肠杆菌科细菌具有较强的抗菌活性;对铜绿假单胞菌等假单胞菌属和不动杆菌属敏感性差;对流感嗜血杆菌和淋病奈瑟菌具有良好的抗菌作用^[1];其在临床上广泛用

于治疗各种敏感菌所致的中、重度感染,但随之该药的不良反应报道也逐渐增加,并多为过敏反应,但也有发生溶血的报道,虽然发生率低^[2]。

与药物相关的溶血性贫血在临床上发生很少,但据统计,约有100种药物可能会导致溶血性贫血或者直接抗珠蛋白试验结果呈阳性。在20世纪70年代,报道的最常见的导致溶血

[8] US Food and Drug Administration. *Guidance for industry: drug interaction studies-study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations*[EB/OL]. (2012-02) [2015-11-06]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/UCM292362.pdf>.

*药师,硕士。研究方向:医药卫生政策。电话:028-85501532。E-mail:306611342@qq.com

#通信作者:副教授,博士。研究方向:药物及卫生经济评价、医药卫生政策。电话:028-85503458。E-mail:1037532106@qq.com

[9] 国家食品药品监督管理局.化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则[EB/OL]. (2006-05-10) [2015-11-06]. http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/10528_2.html.

[10] 易湛苗,翟所迪.吸烟与药物相互作用[J].中国医院用药评价与分析,2009,9(10):793.

[11] 黄金龙,张明,容海鹰.吸烟对十二指肠溃疡的影响[J].现代医院,2011,11(10):31.

(收稿日期:2015-11-23 修回日期:2016-03-11)

(编辑:余庆华)