

狂犬病疫苗的风险管理与合理用药

裴丽*, 罗艳, 黄显金, 王丽伟, 刘京伟(解放军总医院第一附属医院药剂药理科, 北京 100048)

中图分类号 R954;R979.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)05-0703-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.43

摘要 目的:探讨如何建立良好的药品管理、调剂、应用的流程、制度和模式,以期能为医院的狂犬病疫苗的风险管理和合理用药提供参考。方法:对我院2013—2014年狂犬病疫苗使用情况、贮藏温度监控情况进行统计,并对我院狂犬病疫苗的风险管理与使用进行分析,提出管理措施和注意事项。结果:我院人用狂犬病疫苗(Vero细胞)、狂犬病人免疫球蛋白2014年用量均较2013年增加;医院贮藏库#1标签位置与调剂库#1、#2标签位置可满足狂犬病疫苗贮藏条件;其风险管理可从药品请领、冷链管理、药品管理、药品调剂等方面操作;临床用药需注意药品不良反应。结论:开展对医院狂犬病疫苗的风险管理和合理用药指导具有一定意义。

关键词 狂犬病疫苗;冷藏药品;风险管理;合理用药;药品不良反应

Risk Management of Rabies Vaccine and Rational Medication

PEI Li, LUO Yan, HUANG Xianjin, WANG Liwei, LIU Jingwei (Dept. of Pharmacy and Pharmacology, the First Affiliated Hospital of PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore how to establish good procedure, system and mode of drug management, dispensing and application, in order to provide reference for risk management and rational use of rabies vaccine. METHODS: The use of rabies vaccine and storage temperature monitoring in our hospital during 2013-2014 were analyzed statistically, and risk management and use of rabies vaccine in our hospital were analyzed, and management measures and attentions were put forward. RESULTS: The amount of vaccinum rabiel (Vero cell) and human rabies immunoglobulin in our hospital were increased in 2014, compared to 2013. The position labeled with #1 in storehouse and that of labeled with #1 and #2 in dispensing store could meet the storage condition of rabies vaccine. Risk management could be carried out in fields of drug requisition, cold chain management, drug management and drug dispensing. ADR should be paid attention. CONCLUSIONS: It is of significance to develop risk management and rational medication guidance of rabies vaccine.

KEYWORDS Rabies vaccine; Cold-stored drugs; Risk management; Rational medication; ADR

狂犬病是狂犬病毒所致的急性病毒性脑炎,致死率极高,临床表现为特有的恐水怕风、咽肌痉挛、进行性瘫痪等。抗狂犬病免疫接种是预防其发病的优选方案,然而狂犬病预防和控制的一个主要挑战是缺乏足够和价格适宜的高质量疫苗。因此,确保狂犬病疫苗质量对预防这种致命性疾病的传播和保障公众健康至关重要^[1-5]。医院药房承担着狂犬病疫苗类药品(简称“狂犬病疫苗”)的申请、贮藏管理和发放工作。药品保障是一项技术性较强且繁杂的日常管理工作,只有采取有效的管理措施,对狂犬病疫苗进行合理的请领、贮藏和管理,才能确保临床用药的及时性和安全性,应对日益增长的需求、季节性用量突增情况及突发状况,同时应对药品短缺、积压和过期报废等问题。笔者现结合我院情况,探讨如何建立良好的药品管理、调剂、应用的流程、制度和模式,以期能为医院的狂犬病疫苗的风险管理和合理用药提供参考。

1 资料与方法

调取我院门、急诊药房的医院管理和医疗信息管理应用(HIS)系统药库管理子系统中2013—2014年狂犬病疫苗用量数据与冷链管理系统中的狂犬病疫苗药品贮藏温度数据。我院狂犬病疫苗有2种,笔者采用Excel 2007表格对人用狂犬病疫苗(Vero细胞)(辽宁成大生物股份有限公司,批准文号:国药试字S20020001,规格:1.0 ml/支)和狂犬病人免疫球蛋白(广东双林生物制药有限公司,批准文号:国药准字S20063012,规

格:100 IU/瓶)的使用情况的数据进行统计、分析。

2 结果

2.1 狂犬病疫苗使用情况

我院2013—2014年狂犬病疫苗使用情况见表1。由表1可见,人用狂犬病疫苗(Vero细胞)2014年用量(8 031支)较2013年(6 608支)增加,2013年用量突增情况发生在5月,2014年用量突增情况发生在4~5月;狂犬病人免疫球蛋白2014年用量(2 963瓶)同样较2013年(1 889瓶)增加,2013年各月用量较平均,2014年用量突增情况发生在9月。

表1 我院2013—2014年狂犬病疫苗使用情况

Tab 1 The application of rabies vaccine in our hospital during 2013-2014

月份	人用狂犬病疫苗,支		狂犬病人免疫球蛋白,瓶	
	2013年	2014年	2013年	2014年
1月	379	427	83	113
2月	353	374	68	219
3月	421	433	119	237
4月	447	667	165	286
5月	620	804	156	197
6月	578	807	129	274
7月	692	775	165	269
8月	784	805	258	221
9月	669	909	258	602
10月	685	751	208	107
11月	511	615	105	170
12月	469	664	175	268

*药师。研究方向:药品管理、合理用药。电话:010-66867402。
E-mail: peili0820@126.com

2.2 狂犬病疫苗贮藏温度监控情况

狂犬病疫苗贮藏于冷藏贮藏库和冷藏调剂库,可通过冷链系统对两库温度进行实时监控。我院冷藏设备稳定,随机选取其24 h时段的温度监控标签#0、#1、#2位置的温度记录进行分析。我院狂犬病疫苗贮藏温度监控情况见图1。由图1可见,狂犬病疫苗冷藏贮藏库#1标签位置(冷藏库中间位置)温度可维持在2~8℃,狂犬病疫苗冷藏调剂库#1、#2标签位置(冷藏库中、上位置)温度可维持在2~8℃。

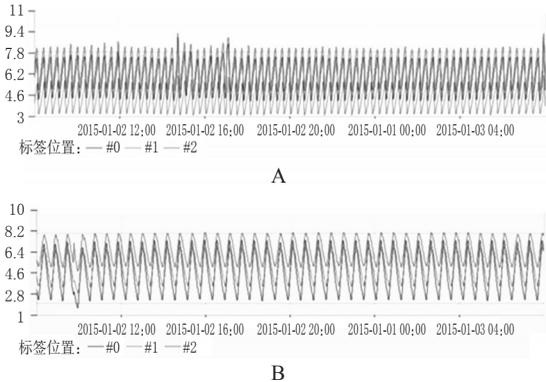


图1 我院狂犬病疫苗贮藏温度监控情况

A.冷藏贮藏库;B.冷藏调剂库

Fig 1 Storage temperature monitoring of rabies vaccine in our hospital

A. storehouse; B. dispensing store

3 讨论

3.1 风险管理

3.1.1 药品请领 由表1可见,我院狂犬病疫苗用量总体呈递增趋势,人用狂犬病疫苗(Vero细胞)用量突增情况一般发生在春-夏季节交替期,夏-秋季节交替期疫苗用量下降。建议疫苗管理员依据季节变化、疫苗效期、冷藏库容量并结合上月疫苗用量和往年月份同月用量及其增长率等数据,完成每月的疫苗请领。此外,狂犬病人免疫球蛋白使用剂量按20 IU/kg体重质量计算,建议药房储备基数在300~400瓶。

3.1.2 冷链管理 药品冷链管理,是指冷藏药品在从生产、贮藏、运输、分销、零售至患者,始终保持恒温冷藏环境。药房有自动温控监测系统,并配有相应的报警装置,其全天温度监控平台可对冷藏设备内不同位置的温度数据进行采集、传输和记录,采集的温度数据可自动绘制成曲线图,便于疫苗管理员对设备的温度变化情况进行监管。由图1可见,冷藏设备的内部贮藏温度并非恒定一致,需要参考冷链系统温度数据采集结果对狂犬病疫苗进行货位分区优化。狂犬病疫苗的推荐贮藏温度为2~8℃,贮藏库中部和调剂库中、上部为适宜贮藏位置。我院狂犬病疫苗冷藏贮藏设备出现异常情况或温度超出预定范围持续超2 h,系统将自动以手机短信的形式向疫苗管理员实时报警。冷链管理系统的应用使狂犬病疫苗贮藏条件得以保障,但还需定期检测冷藏设备、排除故障隐患,并建立相应的应急预案。冷藏设备的养护检查包括除霜、除冷凝器水垢等,同时填写《冷链设备与药品保管监测表》,做好记录存档。

3.1.3 药品管理 为保障患者用药安全,要求狂犬病疫苗验收入库、贮藏、发放的整个过程中,药品处于规定温度范围内。验收入库时,疫苗管理员需查看疫苗送货方提供的运输过程温度记录,对符合要求的药品,应严格检查药品质量,认

真核对药品名称、规格、数量、生产厂家、外观形状、批号、有效期,之后及时、高效入库;并严格执行狂犬病疫苗管理相关规定,积极做好药品养护工作,按照分类、效期远近摆放整齐,不得贴壁放置,不密集摆放,以防影响冷藏设备的制冷效果和使用寿命。

人用狂犬病疫苗(Vero细胞)和狂犬病人免疫球蛋白均需避光贮藏,为充分保证药品稳定性,应准备药品遮光盒,定期查看疫苗的质量情况和效期,如发现质量问题应立即上报并暂停发放该批药品。狂犬病疫苗属冷藏药品,药品发出后不得退换。

另外,疫苗管理员应每日2次查看并登记疫苗冷藏设备温度与《疫苗贮存温度登记表》,并做好每日交接班及库存量登记,每月初报感染控制科上月狂犬病疫苗用量。

3.1.4 药品调剂 我院狂犬病疫苗的处方开具都是1次剂量,患者取药1次/d。药房调剂系统将狂犬病疫苗处方设置成VIP,处方进入药房智能取药流程时将优先调配。药师取药时尽量避免冷藏设备门长时间开启,并迅速取药。窗口药师优先发放并详细交代用药注意事项。对于过号未及时领取的狂犬病疫苗,应及时收回至冷藏设备,待患者取药时重新调剂。

3.2 药品不良反应(ADR)

人用狂犬病疫苗(Vero细胞)常见ADR分局部反应和全身性反应。谢福晓等^[6]的研究显示,人用狂犬病疫苗(Vero细胞)4针法与5针法的局部反应(27.59%~35.29%)常见红肿和疼痛,全身性反应(17.24%~26.47%)常见发热和嗜睡,所有ADR为一般耐受,可自行缓解。罗静霞等^[7]的研究显示,人用狂犬病疫苗(Vero细胞)4针法常致发热,多见于≤3岁儿童,年龄越小其发热几率越大,故建议≤10岁患儿(尤其≤3岁)宜采用5针法。出现高热可予酒精擦浴等物理措施降温,以逐渐降温为宜,可避免虚脱和惊厥;效果不佳者,可予退热药或退热注射剂治疗并密切观测患儿体征变化、门诊。

少数过敏体质患者使用狂犬病人免疫球蛋白可诱发过敏反应,建议医师用药前充分了解患者身体状况,详细询问过敏史。对此类患者可在注射前口服抗过敏药进行预防,并尽量避免患者在饥饿、疲劳状态下注射。季冬英^[8]的研究对狂犬病人免疫球蛋白ADR的文献分析后发现,<10岁患儿狂犬病人免疫球蛋白ADR发生率(47.06%)高于其他年龄段,常为全身性损害(52.94%)和神经系统损害(44.12%)。另外,狂犬病人免疫球蛋白引起的血尿现象罕见,可能与患者的个体差异相关,故建议在注射过程中密切监测患者的临床体征。

3.3 合理用药

3.3.1 安全用药探讨 动物咬伤给人类带来了严重的公共卫生问题,儿童面临风险高,约占暴露人群的50%。在狂犬病高发区,使用细胞培养疫苗对儿童进行暴露前免疫接种是预防狂犬病安全、有效的方法。Ravish HS等^[9]的研究采用纯化鸡胚细胞狂犬病疫苗(Vaxirab N)3针免疫程序(第0、7、21天)对153例5~10岁的健康儿童进行暴露前免疫接种,其中123例(80.4%)完成3针免疫程序,皮内给药405针。安全性结果显示,25例ADR报告涉及17名儿童,包括注射部位疼痛($n=15$, 3.7%)、红肿($n=2$, 0.5%)、瘙痒($n=1$, 0.2%),患者疲劳($n=1$, 0.2%)、发热($n=3$, 0.7%)、肌痛($n=2$, 0.5%)和过敏($n=1$, 0.2%)。所有ADR均可自行消退,未伴任何并发症。Ravish HS^[10]和Gozas HT等^[11]的研究同样显示出Vaxirab N经皮内给药的低ADR发生率。然而,经皮内注射Vaxirab N用于暴露前

预防治疗的安全性还未得到确定,仅依靠 ADR 发生率或是抗体对疫苗的免疫应答的调查评价还不能确定其安全性和有效性,建议应进行更多更大范围的临床研究。

张雪梅等^[12]的研究显示,狂犬病人免疫球蛋白可致 8~14 岁儿童过敏性休克,且发病突然甚至危及生命。ADR 较轻者可注射肾上腺素,严重者需输氧并用药抢救(升压药维持血压的同时使用肾上腺皮质激素及抗过敏药等)。

3.3.2 用药评价体系的建立 梁红^[13]的研究对辽宁地区成人用狂犬疫苗(注射液)、依生人用狂犬疫苗(注射用无菌粉末)的 ADR 和免疫效果进行了探讨、评估,发现两种疫苗的阳性转化率均 $\geq 96\%$,ADR 发生率分别为 18.3% 和 9.2%,提示依生人用狂犬疫苗更适合临床应用。市售狂犬疫苗种类繁多,此类对不同狂犬疫苗进行比较的研究较少。建议相关部门建立并健全狂犬疫苗临床用药评价体系,针对不同年龄段、性别、体征人群进行用药与随访数据收集,以便对不同剂型、规格、厂家等的人用狂犬病疫苗的安全性和免疫疗效进行评价。

3.3.3 注意事项 当被动物咬抓伤后,建议及时用 3%~5% 肥皂水对伤口进行彻底清洗,再用流动清水冲洗伤口 >15 min 后,及时至医院就诊接种狂犬病疫苗。狂犬病免疫球蛋白或抗狂犬病血清具有特异的快速阻滞、封闭、中和狂犬病毒的作用,建议 II/III 级暴露患者可单独进行接种。由于免疫力的个体差异,狂犬病毒在患者体内的潜伏期不同,建议对接种疫苗患者的抗体水平进行监测,确保患者安全、有效用药^[14]。

狂犬病人免疫球蛋白应在彻底清创后及时在伤口处做皮下浸润注射 $\geq 1/2$ 剂量,余下进行肌肉注射(一般为大腿肌肉),若头部咬伤可注射于背部肌肉;沿伤口周围做点状浸润注射时,尽可能避开血管和神经组织;注射完成后,即可注射狂犬病疫苗。抗狂犬病血清的使用为先在伤口处进行浸润注射,余下进行肌肉注射,若头部咬伤可注射于颈背部肌肉,可合用或先于狂犬病疫苗使用,但注射部位应分开。

此外,注射狂犬病疫苗后患者应注意休息,避免劳累或参加激烈运动,忌酒、浓茶等刺激性食物。此外,皮质类固醇或免疫抑制剂会干扰抗体生成以致降低狂犬病疫苗预防效果,尽量避免同时使用。

4 结语

狂犬病是一种致死性疾病,狂犬病疫苗的使用对降低狂犬病发生率至关重要。药品管理不当会致疫苗失效或变质,严重威胁患者生命健康,因此,医疗机构应加强对狂犬病疫苗的管理。目前,预防接种狂犬病疫苗显示了一定的临床疗效,但也存在一定的 ADR,如何建立良好的药品管理、调剂、应用的流程、制度和模式,加强药房的风险管理,不仅关系到医院的医疗质量,更关系到患者的用药安全。开展对医院狂犬病疫苗的风险管理和合理用药指导具有一定意义。

参考文献

[1] Kulkarni PS, Sapru A, D'Costa PM, et al. Safety and immunogenicity of a new purified vero cell rabies vaccine

(PVRV) administered by intramuscular and intradermal routes in healthy volunteers[J]. *Vaccine*, 2013, 31(24): 2 719.

[2] Oliveira-Nascimento L, Caricati AT, Abdullack-Lopes F, et al. Bacillus atrophaeus inactivated spores as a potential adjuvant for veterinary rabies vaccine[J]. *Vaccine*, 2012, 30(23): 3 351.

[3] Hermann J, Fry A, Reising M, et al. Rabies vaccine standards: comparison of the 5th and 6th WHO international reference standards to the USDA veterinary reference standard[J]. *Vaccine*, 2012, 30(48): 6 892.

[4] Shen CF, Lanthier S, Jacob D, et al. Process optimization and scale-up for production of rabies vaccine live adenovirus vector (AdRG1.3) [J]. *Vaccine*, 2012, 30(2): 300.

[5] Wu X, Smith TG, Rupprecht CE. From brain passage to cell adaptation: the road of human rabies vaccine development [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2011, 10(11): 1 597.

[6] 谢福晓,邱田.暴露者狂犬病疫苗 4 针免疫法与 5 针免疫法安全性比较[J]. 预防医学情报杂志, 2015, 31(1): 65.

[7] 罗静霞,杨进业,梁江明,等.辽宁成大及辽宁依生狂犬病疫苗 ADR 分析[J]. 广西医学, 2014, 36(11): 1 620.

[8] 季冬英.狂犬病人免疫球蛋白 ADR 的文献分析[J]. 中国药房, 2014, 25(18): 1 694.

[9] Ravish HS, Srikanth J, Ashwath ND, et al. Pre-exposure prophylaxis against rabies in children: safety of purified chick embryo cell rabies vaccine (Vaxirab N) when administered by intradermal route[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2013, 9(9): 1 910.

[10] Ravish HS. Pre-exposure prophylaxis against rabies in children: safety of purified chick embryo cell rabies vaccine (Vaxirab N) when administered by intradermal route [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2014, 10(2): 319.

[11] Gozdas HT, Karabay O. Safety of purified chick embryo cell rabies vaccine (Vaxirab N) after pre-exposure prophylaxis against rabies in children: is only adverse event profile enough[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2014, 10(2): 317.

[12] 张雪梅,刘海涛.人狂犬病免疫球蛋白致儿童过敏性休克 6 例抢救体会[J]. 中国社区医师:医学专业, 2014, 14(302): 165.

[13] 梁红. 探讨两种不同剂型人用狂犬病疫苗的不良反应和免疫效果[J]. 临床医药文献杂志, 2015, 2(7): 1 242.

[14] 马崇惠,沈培云,赵馨华. 2 例动物致伤并感染住院后接种狂犬病疫苗及狂犬病免疫球蛋白的个案调查[J]. 中国医药指南, 2010, 8(26): 135.

(收稿日期:2015-02-25 修回日期:2015-05-24)

(编辑:陶婷婷)

《中国药房》杂志——WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录期刊, 欢迎投稿、订阅