

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.21.026

正清风痛宁缓释片致不良反应的影响因素分析

吴昭昭¹, 龙丽萍¹, 仇萍^{2△}, 文迎艺², 谢志忻², 李璐璐²

(1. 湖南省药品审评认证与不良反应监测中心, 湖南 长沙 410000; 2. 湖南正清制药集团股份有限公司, 湖南 长沙 410000)

摘要:目的 了解正清风痛宁缓释片致不良反应发生的影响因素。方法 收集湖南省内7家三级甲等医院使用了正清风痛宁缓释片的患者4 064例为调查对象。结果 正清风痛宁缓释片不良反应发生与性别(女性较高)、年龄段(31~50岁)及联合用药情况相关。结论 初步了解了正清风痛宁缓释片不良反应发生情况及影响因素,为进一步研究药品不良反应发生机制提供参考。

关键词:正清风痛宁缓释片;青藤碱;药品不良反应;影响因素;合理用药

中图分类号:R932;R288;R593.21

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)21-0083-03

Influencing Factors of Adverse Drug Reactions Induced by Zhengqing Fengtongning Sustained Release Tablets

Wu Zhaozhao¹, Long Liping¹, Qiu Ping², Wen Yingyi², Xie Zhixin², Li Lulu²

(1. Hunan Center for Drug Evaluation Certification and ADR Monitoring, Changsha, Hunan, China 410000; 2. Hunan Zhengqing Pharmaceutical Group Limited by Share Ltd, Changsha, Hunan, China 410000)

Abstract: Objective To understand the influencing factors of adverse drug reactions(ADR) induced by Zhengqing Fengtongning Sustained Release Tablets. **Methods** A total of 4 064 patients taken Zhengqing Fengtongning Sustained Release Tablets from 7 hospitals in Hunan Province were enrolled for this study. **Results** ADRs induced by Zhengqing Fengtongning Sustained Release Tablets were associated with gender(female more than male), age(31-50 years old) and drugs combination. **Conclusion** The influencing factors of ADRs induced by Zhengqing Fengtongning Sustained Release Tablets are investigated, which can provide a reference for further study on the mechanism of ADRs.

Key words: Zhengqing Fengtongning Sustained Release Tablets; sinomenine; adverse drug reaction; influencing factors; rational drug use

正清风痛宁系列产品是由湖南正清制药集团股份有限公司生产的中成药^[1],主要成分为青风藤的生物碱类成分青藤碱。正清风痛宁缓释片和注射剂是国内独家产品。正清风痛宁缓释片自1985年上市,临床主要用于治疗类风湿关节炎^[2]。本研究中通过全面了解该品种不良反应及其临床表现,初步探讨了正清风痛宁缓释片不良反应发生的影响因素,为进一步研究药品不良反应发生机制提供了参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择湖南省内使用正清风痛宁缓释片较多的7家三级甲等医院(包括中南大学湘雅医院、中南大学湘雅二医院、湖南省人民医院、湖南中医药大学附属第一医院、湖南省中医药研究院附属医院、长沙市一医院、长沙市四医院),将2012年12月25日至2013年12月31日在以上医院使用了正清风痛宁缓释片的门诊和住院患者均纳入调查对象。对参与调查人员进行统一培训,门诊病例由湖南省不良反应监测中心调查员进行

2次电话回访,住院病例由接受了培训的医护人员或协调查员记录每天情况。

1.2 不良反应判断

不良反应关联性判断采用由国家食品药品监督管理局总局国家药品不良反应监测中心制订的关联性评价方法。课题组组织临床医学、临床药理学及流行病学等相关领域专家进行病例讨论,将关联性评价意见为肯定、很可能、可能3种情形判定为正清风痛宁不良反应。

表1 不良反应关联性评价标准

关联性	1	2	3	4	5
肯定有关	+	+	+	+	-
很可能有关	+	+	+	?	-
可能有关	+	-	±?	?	±?
可能无关	-	-	±?	?	±?

注: + 为肯定, - 为否定, ± 为难以肯定或否定, ? 为情况不明。

1.3 分组标准

病例组:使用了医院开具的正清风痛宁缓释片;出

第一作者:吴昭昭,苗族,女,硕士研究生,主管医师,主要从事药械不良反应/事件监测,(电子信箱)1254185025@qq.com。

△通信作者:仇萍,女,博士研究生,高级工程师,研究方向为作物遗传育种,(电子信箱)987436743@qq.com。

表2 正清风痛宁缓释片使用人群基本情况比较($n=4\,064$)

项目	性别		年龄				
	男	女	≤18岁	19~30岁	31~50岁	51~70岁	>70岁
用药例数(例)	1 547	2 514	126	612	1 594	1 359	362
不良反应[例(%)]	49(3.17)	144(5.73)	2(1.59)	32(5.23)	94(5.90)	55(4.05)	10(2.76)
P	<0.05						

现了药品不良反应且怀疑与正清风痛宁缓释片有关。对照组:使用了医院开具的正清风痛宁缓释片;未出现药品不良反应;与病例组同期使用正清风痛宁缓释片,原患疾病与病例组相同或相似。收集两组的基本人口学资料、吸烟史、饮酒史、肝病史及合并用药情况等。病例组与对照组人数比设定为1:2,共收集病例组193例和对照组386例。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计软件进行数据处理,通过 χ^2 检验比较性别、年龄、吸烟史、饮酒史、过敏史、用药情况等因素对正清风痛宁缓释片不良反应发生的影响。收集文献中其他同类产品不良反应发生情况及可能原因,进行综合分析。

2 结果

2.1 用药人群一般情况

共收集到正清风痛宁缓释片用药者4 064例,最终判定发生不良反应193例,不良反应发生率为47.49‰、95%可信区间为(34.51‰,62.49‰)。正清风痛宁缓释片使用人群年龄主要分布在31~50岁和51~70岁年龄段,占比分别为39.22%和33.44%。其中,31~50岁年龄段不良反应发生率最高,为5.90%,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表2。

2.2 用药人群原患疾病情况

原患疾病以类风湿关节炎为主(32.33%),其次为各种肾病(13.29%)和风湿性关节炎(12.52%)。不同原患疾病的正清风痛宁缓释片使用者的不良反应发生率不同,且差异有统计学意义($P<0.05$),提示不良反应的发生可能与原患疾病之间存在一定关联。详见表3。

2.3 不良反应发生情况

193例不良反应主要累计皮肤及附件(41.23%)、消化系统(35.53%),临床表现以皮疹、瘙痒、胃不适、头晕头痛、恶心呕吐、食欲减退为主。皮疹瘙痒、胃不适、头晕头痛、恶心呕吐、食欲减退等均为药品说明书中已有的不良反应临床表现;腹痛、心律失常、腹泻、月经不调、肝功能异常、便秘、胸闷、心痛、脱发、失眠为药品说明书中未曾涉及的不良反应临床表现。

表3 正清风痛宁缓释片使用人群原患疾病前10位统计结果

排序	诊断	使用例数	发生不良反应(例)	发生率(%)
1	类风湿关节炎	1 314	86	6.54
2	各种肾病	540	38	7.04
3	风湿性关节炎	509	29	5.70
4	脊柱(椎)炎	372	20	5.38
5	关节疼痛	311	6	1.93
6	骨关节病	227	20	8.81
7	腰痛	187	10	5.35
8	痛风	109	5	4.59
9	颈椎病	89	6	6.74
10	膝关节炎	71	1	1.41

2.4 不良反应分组比较

2.4.1 基本情况分析

对579例患者的基本情况进行分析后发现,各因素在两组间分布均衡,差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表4。

表4 两组患者基本信息比较(例)

项目	病例组		对照组		χ^2 值	P 值
	否	是	否	是		
吸烟	189	4	368	18	2.36	0.12
饮酒	188	5	373	13	0.89	0.35
肝病史	190	3	379	7	0.05	0.82
药物过敏史	187	6	377	9	0.59	0.44

2.4.2 原患疾病分布

用药人群原患疾病以肌肉骨骼系统和结缔组织疾病为主(病例组160例,对照组325例),其次为泌尿生殖系统疾病(病例组34例,对照组59例),其余涉及内分泌、营养和代谢疾病、循环系统疾病、呼吸系统疾病、损伤、中毒等。经统计学分析,两组差异无统计学意义(Fisher确切概率法, $P>0.05$)。

2.4.3 联合用药情况分析

对两组联合用药情况进行分析后发现,以来氟米特片(商品名爱若华)、甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶等为代表的抗风湿类药物合用情况及以糖皮质激素为代表的甾体类药物合用情况在两组间分布均衡,差异无统计学意义($P>0.05$);以帕夫林为代表的植物类药物的合用情况

在两组间分布存在显著差异($P < 0.05$)。详见表5。

表5 两组联合用药前5位药品情况比较(例)

联合用药	病例组		对照组		χ^2 值	P 值
	否	是	否	是		
来氟米特(爱若华)	168	25	347	39	1.06	0.30
甲氨蝶呤	174	19	347	39	0.01	0.92
糖皮质激素	180	13	358	28	0.05	0.82
白芍总苷胶囊(帕夫林)	178	15	375	11	7.27	0.01
柳氮磺吡啶	184	9	374	12	0.89	0.35

3 讨论

3.1 影响因素

通过对4064例病例及其中的193例发生不良反应的患者综合分析比较,本研究中与正清风痛宁缓释片不良反应发生相关的因素有性别(女性较高)、年龄段(31~50岁)及联合用药,其他调查中收集到的因素经分析差异无统计学意义。综合文献及不良反应病例分析,正清风痛宁缓释片相关不良反应的可能因素有以下几方面。

组胺释放:组胺释放是引发大多数不良反应的主要因素^[3-4],组胺释放出现一过性关节短时红、肿、热、痛、皮疹等^[5-6]。莫志贤等^[7]通过豚鼠腹腔肥大细胞体外孵化试验探讨了青藤碱的组胺释放作用,实验组观察到青藤碱对豚鼠腹腔肥大细胞具有明显的组胺释放作用。

免疫反应:正清风痛宁缓释片引起的药疹可能为IV型变态反应引起^[8]。

联合用药:联合用药所引起的药物相互作用可能使药物效应改变,这种改变既可是效应强度的变化,也可能是作用性质的改变,从而对药物的有效性和安全性产生影响^[9]。联合用药对药物作用的影响报道不一,可使原有的效应增强或减弱,以及产生毒性等不良反应^[10-11]。本研究中病例组和对照组植物类药物联合用药情况具有统计学差异($P < 0.05$),但其对于正清风痛宁不良反应的发生意义及作用机制尚待进一步研究。

使用对象一般情况因素:本研究结果显示,不良反应发生率在性别之间差异有统计学意义($P < 0.05$),女性发生不良反应的概率是男性的1.86倍,考虑与女性的身体机能及其更为关注自身健康状态有关。31~50岁年龄段较51~70岁年龄段不良反应发生率差异有统计学意义($P < 0.05$)。而有无过敏史与是否发生不良反应无显著性关联。寿迪文等^[5]通过文献分析认为,药疹的发病者以中老年患者,特别是中老年女性患者居多,与中老年人各系统生理机能活动下降及对药物的代谢能力下降有关^[12]。而女性生理状况有别于男性^[13],且对

药物相对较为敏感,耐受性较差。其他可能与患者对药物敏感度的个体差异^[14],药物临床试验的局限性^[15],原料或工艺的缺陷等有关。

3.2 建议

药品不良反应的发生是多方面、综合机制作用的结果。研究表明,正清风痛宁缓释片不良反应发生无特殊原因,属于药品不良反应的一般机制。药品不良反应的预防需要生产企业、经营企业、医疗机构、监管机构及患者本身的共同努力。建议企业关注不良反应,根据实际情况不断完善说明书,公众严格按照药品说明书使用,使用者应关注相关不良反应,减少药品不良反应的发生,谨防严重不良反应的发生。

参考文献:

- [1] 龙海燕,刘雁鸣,陈得雨,等. 正清风痛宁注射液的沿革及展望[J]. 中南药学,2012,4(10):303-306.
- [2] 李晓娟,王培训,刘良,等. 青藤碱抗炎抗风湿作用机理研究[J]. 广州中医药大学学报,2004,21(1):34-36.
- [3] 程宗琦,缪丽燕. 正清风痛宁不良反应及文献分析[J]. 抗感染药学,2007,4(4):184-186.
- [4] 余建强,黄宇明. 正清风痛宁的药理研究[J]. 湖南中医杂志,1994,10(3):54-55.
- [5] 寿迪文,何慧英. 正清风痛宁致药疹32例临床分析及预防策略[J]. 浙江中医药大学学报,2006,30(5):484.
- [6] 李翠红. 正清风痛宁缓释片致药疹7例报道[J]. 海峡药学,2008,20(12):167.
- [7] 莫志贤,贺慧洁,朱争华. 青藤碱组胺释放作用与抗组胺收缩肠管作用研究[J]. 中药药理与临床,2006,22(6):16-18.
- [8] 刘俐伶,麻继臣. 服正清风痛宁致药疹2例[J]. 中国中药杂志,2002,27(4):314.
- [9] 黄宇星,刘二伟. 联合用药的药物相互作用及研究方法[J]. 药物评价研究,2014,37(3):276-279.
- [10] 于星,张惠霞. 药品不良反应病例报道不可忽略药物相互作用[J]. 药物流行病学杂志,2012,21(6):298-300.
- [11] 王雅娟. 头孢菌素类药物与其他药物联合使用所致不良反应的分析[J]. 中国处方药,2016,14(1):50-51.
- [12] 龙丽萍,周于禄,阳国平. 309例老年人严重药品不良反应报告分析[J]. 中国药物警戒,2009,6(1):26-30.
- [13] 孙言才,刘琳琳,史天陆,等. 7690例药品不良反应报告中ADR性别差异的回顾性分析[J]. 安徽医学,2015,36(4):436-440.
- [14] 张敏红. 浅谈基因多态性与药物不良反应[J]. 海峡药学,2014,26(12):270-271.
- [15] 凌柏. 《药物临床试验质量管理规范》实践中存在的问题[J]. 中国药业,2014,23(14):3-5.

(收稿日期:2018-05-05)