

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.24.033

湖北地区云南白药胶囊上市后安全性再评价

徐松¹, 吴星火¹, 陆林¹, 叶哲伟^{1△}, 王显勋², 李蜀豫², 李明辉³, 姚忠军⁴, 余永桂⁵, 王洪林⁵,
廉凯⁶, 陈秀记⁶, 胡森懋⁷, 阙祥勇⁷, 方向明⁸, 刘融⁸, 田鹏⁹, 周宏斌⁹

(1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院, 湖北 武汉 430000; 2. 湖北省中山医院·湖北省第三人民医院, 湖北 武汉 430000; 3. 湖北省武汉市第五医院, 湖北 武汉 430000; 4. 湖北省十堰市太和医院, 湖北 十堰 442000; 5. 湖北省十堰市人民医院, 湖北 十堰 442000; 6. 湖北省襄阳市中心医院, 湖北 襄阳 442000; 7. 三峡大学附属仁和医院, 湖北 宜昌 443000; 8. 湖北省武汉市普仁医院, 湖北 武汉 430000; 9. 湖北省宜昌市夷陵医院, 湖北 宜昌 443000)

摘要:目的 全面评价云南白药胶囊上市后的群体安全性,考察其在临床使用中的不良反应。方法 采用巢式病例对照研究方法,收集并分析湖北省9家医院2015年6月至2016年12月服用云南白药胶囊患者的临床资料。结果 观察用药患者共1694例,有合并用药患者1447例;发生一般不良反应13例,均有合并用药,云南白药胶囊有合并用药的不良反应发生率为0.898%。结论 云南白药胶囊在湖北地区9家参研医院内的不良反应发生类型均为说明书中已载明的可能出现的不良反应类型,研究期间未出现新的和严重的不良反应,且不良反应发生率较低,表明云南白药胶囊在这9家医院的临床应用相对安全。

关键词:云南白药胶囊;药品不良反应;不良反应监测;群体安全性;合理用药

中图分类号:R969.3;R973+.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)24-0108-04

Re-Evaluation of Post-Marketing Safety of Yunnan Baiyao Capsules in Hubei Province

Xu Song¹, Wu Xinghuo¹, Lu Lin¹, Ye Zhewei¹, Wang Xianxun², Li Shuyun², Li Minghui³, Yao Zhongjun⁴, Yu Yonggui⁵, Wang Honglin⁵,
Lian Kai⁶, Chen Xiujie⁶, Hu Senmao⁷, Que Xiangyong⁷, Fang Xiangming⁸, Liu Rong⁸, Tian Peng⁹, Zhou Hongbin⁹

(1. Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China 430000; 2. Zhongshan Hospital of Hubei Province, The Third People's Hospital of Hubei Province, Wuhan, Hubei, China 430000; 3. The Fifth Hospital in Wuhan, Wuhan, Hubei, China 430000; 4. Shiyan Taihe Hospital, Shiyan, Hubei, China 442000; 5. Shiyan People's Hospital, Shiyan, Hubei, China 442000; 6. Xiangyang Central Hospital, Xiangyang, Hubei, China 442000; 7. Renhe Hospital Affiliated to Three Gorges University, Yichang, Hubei, China 443000; 8. Wuhan Puren Hospital, Wuhan, Hubei, China 430000; 9. Yiling Hospital of Yichang City, Yichang, Hubei, China 443000)

Abstract: Objective To evaluate the safety among large populations of Yunnan Baiyao Capsules after being marketed, and to investigate their adverse reactions in clinical use. **Methods** The clinical data of patients treated with Yunnan Baiyao Capsules from June 2015 to December 2016 in 9 hospitals in Hubei Province were collected and analyzed by nested case-control study method. **Results** A total of 1694 patients were observed, including 1447 patients with combined medication, 13 patients with general adverse reactions, all of the 13 patients were combined medication, and the incidence rate of adverse reactions caused by combined use of Yunnan Baiyao Capsules was 0.898%. **Conclusion** The types of adverse reactions of Yunnan Baiyao Capsules occurred in 9 participating hospitals in Hubei Province are all the possible types of adverse reactions mentioned in the dispensatory. During the period of the investigation, patients treated with Yunnan Baiyao Capsules have low incidence rate of adverse reactions without any new and serious adverse reactions, which indicating that the clinical application of Yunnan Baiyao Capsules in the 9 hospitals was relatively safe.

Key words: Yunnan Baiyao Capsules; adverse drug reaction; adverse reaction monitoring; safety among large populations; rational drug use

云南白药是彝族名医曲焕章于1902年发明创制的中药配方,现属国家保密配方,由散剂改良为胶囊剂后服用方便,剂量易掌握^[1]。由于云南白药胶囊同时具有止血、愈伤、抗炎消肿、活血化瘀、止痛等多重药理功效^[2],故被广泛应用于各类跌打损伤、骨折、瘀血肿痛、手术出血等病症^[3-5],用于骨科、外科、消化科、妇科等多科室疾病疗效满意,深受欢迎。本研究中通过收集湖北地区9家医院2015年6月至2016年12月服用云南白药胶

囊患者的临床资料,分析期间不良反应的发生时间、临床表现、转归、发生率、发生原因等,综合评价云南白药胶囊在这9家医院使用的安全性,提出合理用药建议,供临床参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

湖北地区9家医院2015年6月至2016年12月共1694例患者服用云南白药胶囊,主要集中在骨科与消

第一作者:徐松,男,硕士研究生,研究方向为骨科学,(电子信箱)659303440@qq.com。

△通信作者:叶哲伟,男,主任医师,研究方向为临床骨伤科学,(电话)027-85726524(电子信箱)yezhewei@qq.com。

化科。以出现不良反应的患者作为重点研究对象,涉及医院、科室及病例数见表1。

表1 湖北地区9家参研医院科室及病例数分布(例)

医院	骨科	消化科	妇科	外科*	其他
武汉协和医院($n=212$)	136	76	0	0	0
湖北省中山医院($n=220$)	113	107	0	0	0
武汉市第五医院($n=112$)	112	0	0	0	0
十堰市太和医院($n=187$)	173	0	0	0	14
十堰市人民医院($n=188$)	188	0	0	0	0
襄阳市中心医院($n=219$)	168	51	0	0	0
宜昌仁和医院($n=201$)	101	0	0	100	0
武汉市普仁医院($n=200$)	100	100	0	0	0
宜昌市夷陵医院($n=155$)	102	0	53	0	0

注:武汉协和医院指华中科技大学同济医学院附属协和医院,宜昌仁和医院指三峡大学附属仁和医院。*包括肛肠科,下表同。

1.2 方法

采用巢式病例对照研究方法,以集中监测中出现不良反应的患者作为“病例”,以未发生不良反应的患者作为“对照”,收集所有患者的临床资料及其他特征,进行病例对照研究^[6]。由于入组患者病情各不相同,服用云南白药胶囊的疗程由负责该项临床研究的研究者确定,在服药期间,需每天记录不良事件/不良反应的发生情况;用药结束后第14天进行随访,以观察迟发性不良反应。

2 结果

2.1 患者基本情况

详见表2。纳入患者中,351例来自门诊,其余来自住院部;原患疾病16.21%的患者有,79.88%的患者无,3.91%的患者不详。

2.2 患者主要病症与合并用药分布

表2 服用云南白药胶囊各科室患者基本情况

科室	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	性别(男/女,例)	合计(例)	占比(%)
骨科	47.9 ± 16.5	728/465	1 193	70.43
消化科	51.3 ± 15.5	205/129	334	19.72
妇科	45.7 ± 10.0	0/53	53	3.13
外科	46.7 ± 13.8	56/44	100	5.90
其他	52.6 ± 15.3	11/3	14	0.83
合计	48.5 ± 16.0	1 000/694	1 694	100.00

患者病症以跌打损伤最多,其次是瘀血肿痛、软组织挫伤闭合性骨折,以及手术出血、溃疡病出血及其他一些出血性疾病,详见表3。治疗期间有合并用药的病例为1 449例,占85.54%;无合并用药及合并用药情况不详的仅245例,占14.46%,详见表4。

2.3 不良反应与判定结果

研究期间共收集到不良反应35例,其中骨科25例,妇科5例,外科5例,且严重程度均为轻度,未出现中度和重度不良反应。根据我国6级法对不良反应进行判定,11例与云南白药胶囊可能无关,6例待评价,18例无法评价,详见表5。根据APS评分法对不良反应进行判定,有1例很可能是不良反应,13例有可能是不良反应,21例不可能是不良反应,详见表6。不良反应评定专家委员会从中最终判定出13例与云南白药胶囊“可能有关”的不良反应,均为轻度,末次用药后14 d随访不良反应均消失。详见表7。这13例不良反应中均有合并用药。

表3 患者主要病症诊断分布及治疗前的用药情况[例(%)]

项目	总体	骨科	消化科	妇科	外科	其他
诊断 总例数/缺失(例)	1 690/4	1 190/3	334/0	53/0	100/0	13/1
跌打损伤	1 079(63.85)	973(81.76)	6(1.80)	1(1.89)	99(99.00)	0(0)
瘀血肿痛	464(27.46)	462(38.82)	2(0.60)	0(0)	0(0)	0(0)
吐血	192(11.36)	17(1.43)	164(49.10)	1(1.89)	9(9.00)	1(7.69)
咳血	14(0.83)	0(0)	2(0.60)	0(0)	0(0)	12(92.31)
便血	113(6.69)	2(0.17)	95(28.44)	0(0)	16(16.00)	0(0)
痔血	28(1.66)	0(0)	3(0.90)	0(0)	25(25.00)	0(0)
手术出血	211(12.49)	167(14.03)	20(5.99)	22(41.51)	2(2.00)	0(0)
崩漏下血(阴道出血)	20(1.18)	1(0.08)	1(0.30)	18(33.96)	0(0)	0(0)
软组织挫伤	344(20.36)	344(28.91)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
闭合性骨折	367(21.72)	367(30.84)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
溃疡病出血	116(6.86)	5(0.42)	111(33.23)	0(0)	0(0)	0(0)
皮肤感染性疾病	12(0.71)	11(0.92)	1(0.30)	0(0)	0(0)	0(0)
其他	434(25.68)	173(14.54)	143(42.81)	19(35.85)	99(99.00)	0(0)
治疗前的用药情况 总例数/缺失(例)	1 690/4	1 190/3	334/0	53/0	100/0	13/1
无	1 197(70.83)	919(77.23)	208(62.28)	52(98.11)	7(7.00)	11(84.62)
有	183(10.83)	65(5.46)	23(6.89)	0(0)	93(93.00)	2(15.38)
不详	310(18.34)	206(17.31)	103(30.84)	1(1.89)	0(0)	0(0)

表 4 患者治疗期间合并用药情况(例, $n = 1\ 694$)

合并用药	骨科	消化科	妇科	外科	其他	合计[例(%)]
无	193	1	42	0	3	241(14.23)
有	996	333	11	21	11	1 449(85.54)
不详	4	0	0	0	0	4(0.24)

表 5 我国 6 级法不良反应判定结果(例, $n = 35$)

因果关系评价	骨科	消化科	妇科	外科	其他	合计[例(%)]
肯定有关	0	0	0	0	0	0(0)
很可能有关	0	0	0	0	0	0(0)
可能有关	0	0	0	0	0	0(0)
可能无关	11	0	0	0	0	11(31.43)
待评价	2	0	0	4	0	6(17.14)
无法评价	12	0	5	1	0	18(51.43)

表 6 APS 评分法不良反应判定结果(例, $n = 35$)

因果关系评价	骨科	消化科	妇科	外科	其他	合计[例(%)]
肯定是	0	0	0	0	0	0(0)
很可能是	1	0	0	0	0	1(2.86)
有可能是	10	0	1	2	0	13(37.14)
不可能是	14	0	4	3	0	21(60.00)

2.4 不良反应发生时间

在 13 例被认定为与云南白药胶囊“可能有关”的不良反应中,有 4 例在用药 24 h 内发生,2 例在用药 24 ~ 48 h 内发生,2 例在用药 48 ~ 72 h 内发生,4 例在用药 72 h 至 1 周内发生,1 例在服药 1 ~ 2 周内发生,未观察到服药 2 周后发生的不良反应。

2.5 各系统不良反应发生情况

云南白药胶囊主要不良反应类型为胃肠系统疾病(10 例,0.59%),全身性疾病及给药部位反应(2 例,0.12%),免疫系统疾病(1 例,0.06%),皮肤及皮下组织类(2 例,0.12%)等,均为说明书中已载明的可能出现的不良反应类型。

2.6 不良反应转归

13 例不良反应中,通过减量服用、停药或采取其他措施后,12 例患者症状消失,1 例患者症状好转,无 1 例伤残或死亡。在收集到的 1 694 例患者中,云南白药胶囊有合并用药的情况下出现不良反应 13 例,其发生率为 0.898%。

3 讨论

3.1 不良反应发生原因分析

班炳坤等^[7]在多年临床工作中发现了 1 例口服云南白药胶囊后出现严重过敏样反应,初步排除该不良反应由原患疾病和其他药品引起,其不良反应症状与云南白药胶囊药品说明书中记载相似,故认为可能是云南白药胶囊中的某种成分导致了过敏样反应。提示用药前需

表 7 不良反应评定专家委员会判定结果为“可能相关”患者情况

患者 ID	不良反应类型	严重程度	是否严重不良反应	结局
109-1-0050	呕吐	轻度	否	消失
109-1-0051	呕吐	轻度	否	消失
109-1-0052	恶心、呕吐	轻度	否	消失
109-1-0057	呕吐	轻度	否	消失
109-1-0118	呕吐	轻度	否	消失
111-4-0022	胃部不适	轻度	否	消失
112-5-0082	皮肤瘙痒	轻度	否	消失
112-5-0098	皮疹	轻度	否	消失
112-5-0099	皮肤瘙痒、局部丘疹	轻度	否	消失
115-1-0072	腹泻	轻度	否	消失
115-1-0094	胃部不适	轻度	否	消失
116-1-0028	胃部不适	轻度	否	消失
116-1-0101	呕吐	轻度	是	消失

充分了解患者的过敏史,并严格按药品说明书的用法用量用药,超剂量用药可能会给患者的身体带来严重危害^[8]。孙成山^[9]报道,酚妥拉明联合云南白药胶囊止血作用明显,临床效果良好,无明显不良反应发生,故临床可以通过联合用药提高疗效。李长英等^[10]分析了 1979 年至 2012 年由云南白药胶囊导致的 38 例不良反应,其中大多为过敏反应,其原因可能是服药剂量过大,药物中的某些成分引起了毒性反应或机体对药用有效成分发生抗原抗体的排斥反应。从临床使用整体情况来看,云南白药胶囊引起的严重过敏样反应极少见。

3.2 合理应用注意事项

云南白药胶囊药品说明书中的不良反应为,极少数患者服药后可能会出现过敏性药疹、胸闷、心慌、恶心呕吐、全身奇痒,以及躯干及四肢等部位出现荨麻疹^[11]。与本研究 13 例患者发生的不良反应系统疾病一致,未发现严重和罕见不良反应。本次监测中胃肠道系统反应(恶心、呕吐、胃部不适)最多,这提示用药前应仔细询问患者的过敏史、用药史与伴随疾病,合理用药是防止不良反应发生的关键。发生不良反应的大多数原因是超剂量或短时间内反复使用云南白药^[12],故必须严格遵医嘱或在药师指导下应用,切不可擅自改变剂量。为提高云南白药胶囊的应用安全性,建议严格按照常规剂量、有限时间内使用,过敏性体质患者(如有青霉素类药物和磺胺类药物过敏史者)应慎用或禁用^[13-14]。使用云南白药胶囊曾发生过敏反应的患者应避免再次使用。

本研究中综合患者的用药情况并进行随访,在 1 694 例患者中有 13 例患者发生不良反应,通过减量服用、停药或采取其他措施后,12 例转归为消失,1 例为好转。本研究中 13 例不良反应有不同程度的合并用药,联用