

7 345例脑心通胶囊上市后临床安全性的医院集中监测

李春晓^{1,2,3}, 凌霄^{1,2,3}, 李学林^{1,2,3*}, 唐进法¹, 陈玉欢¹, 张辉¹, 徐涛¹, 金艳涛¹, 张博¹

(1. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000;

2. 河南省中药临床应用、评价与转化工程研究中心/河南省中药临床药学中医药重点实验室, 郑州 450000;

3. 河南中医药大学呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 郑州 450046)

[摘要] 目的:通过进一步评价脑心通胶囊(NXT)上市后临床应用的安全性,及早发现该药的潜在风险因素,获得NXT不良事件(ADE)和不良反应(ADR)发生率、性质和临床表现,为临床安全用药提供依据。方法:通过开展前瞻性、大样本、多中心的观察性队列研究,并配合至少一次的跟踪随访,监测2018年1月至2018年12月内中国14家医院7 345例口服NXT的全部住院和门诊患者。收集监测对象的人口学特征、疾病类型情况、NXT用药情况、ADR发生情况、特点及转归情况,并采用SPSS 23.0软件进行单因素及多因素logistic回归分析发生ADR的影响因素。结果:研究人群男女患者比例相差不大,有5 081例(79.40%)患者年龄≥60岁,共3 153例(49.27%)患者体质质量指数(BMI)超过正常标准;有344例(5.38%)患者有个人药物食物过敏史,仅有9例(0.14%)患者有家族过敏史,有52例(0.81%)患者有个人过敏性疾病史。NXT的ADR为22例,发生率为0.34%,ADR临床表现31例次,累及10个器官/系统的损害,其中以胃肠系统损害为多见,17例次占54.84%。所有ADR均为轻度或中度。大多数ADR(86.36%)发生在给药后4周内。患者持续服用NXT的ADR转归为好转或痊愈的占比81.82%。没有发现显著性ADR风险增加相关的指标。结论:NXT在一般人群中具有良好的耐受性。基于医院管理信息系统(HIS)数据和Web跟踪随访系统建立的中成药上市后临床安全性医院集中监测研究方法是开展药品上市后安全性研究的必要手段。

[关键词] 脑心通胶囊; 安全性; 不良反应; 医院集中监测

[中图分类号] R2-0;R2-031;R259;R286.0;R969.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)17-0157-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20240293

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms2/detail/11.3495.R.20230710.1329.007.html>

[网络出版日期] 2023-07-10 16:41:36

Hospital Centralized Monitoring of Post-market Clinical Safety of Naoxintong Capsules in 7 345 Patients

LI Chunxiao^{1,2,3}, LING Xiao^{1,2,3}, LI Xuelin^{1,2,3*}, TANG Jinfa¹, CHEN Yuhuan¹,

ZHANG Hui¹, XU Tao¹, JIN Yantao¹, ZHANG Bo¹

(1. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China;

2. Henan Provincial Research Center for Clinical Application, Evaluation and Transformation of Traditional Chinese Medicine (TCM) /Henan Provincial Key Laboratory of Clinical Pharmacy of TCM, Zhengzhou 450000, China; 3. Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases co-constructed by Henan Province & Education Ministry of P. R. China, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the clinical safety of Naoxintong (NXT) capsules after marketing,

[收稿日期] 2023-02-21

[基金项目] 国家科学技术重大专项(2015ZX09501004-001-007);河南省科技攻关项目(202102310182,232102310476);河南省中医药拔尖人才培养项目(2022ZYBJ05);河南省中医药科学研究专项课题(2022ZY1049)

[第一作者] 李春晓,博士,硕士生导师,主任药师,从事中药临床合理用药研究及中药上市后再评价研究,E-mail:lichunxiao@126.com

[通信作者] *李学林,教授,主任药师,博士生导师,从事中药合理应用研究,E-mail:lixuelin450000@163.com

find out the potential risk factors of the drug as soon as possible, and reveal the incidence, nature, and clinical manifestations of the adverse events (ADE) and adverse reactions (ADR) of NXT capsules, so as to provide a basis for safe use of the drug in clinical practice. **Method:** A prospective, large-sample, multi-center observational cohort study was conducted to monitor all the 7 345 inpatients and outpatients orally taking NXT in 14 hospitals in China from January to December in 2018, with at least one follow-up. The demographic characteristics, disease type, NXT medication, ADR occurrence, characteristics, and prognosis of the patients were collected. SPSS 23.0 was used for single-factor and multivariate logistic regression to predict the influencing factors of ADR. **Result:** The male and female patients accounted for similar proportions. There were 5 081 patients (79.40%) aged ≥ 60 years and 3 153 patients (49.27%) with body mass index (BMI) exceeding the normal standard. There were 344 (5.38%) patients with a history of allergy to medicines and food, 9 (0.14%) patients with a family history of allergy, and 52 (0.81%) patients with a history of allergic diseases. The ADRs associated with NXT occurred in 22 patients, with the incidence of 0.34%. The clinical manifestations of ADR appeared in 31 cases, involving 10 organs/systems, of which gastrointestinal system damage was the most common (17, 54.84%). All ADRs were mild or moderate. Most ADRs (19, 86.36%) occurred within 4 weeks after administration. The patients with alleviated NXT-associated ADRs accounted for 81.82%. No indicators related to significant increases in ADR risks were found. **Conclusion:** NXT is well tolerated in the general population. The hospital centralized monitoring for the clinical safety of oral Chinese patent drugs based on HIS data and Web tracking and follow-up system is an essential means for the post-market research on the safety of drugs.

[**Keywords**] Naoxintong capsules; safety; adverse reactions; hospital centralized monitoring

脑心通胶囊(NXT)是国家基本药物目录品种^[1],被2020年版《中华人民共和国药典》收录的现代中药方剂制剂^[2],全方由含有水蛭和全蝎2味毒性中药饮片的16味中药组成。该药具有益气活血、化瘀通络的作用,临床上需长期口服发挥疗效并主要用于防治冠心病、心绞痛、脑卒中等心脑血管疾病,年销售额超过10亿的口服中成药大品种^[3-4]。NXT作为心脑血管疾病防治的现代专利中药基础用药,近年来临床研究越来越受重视,物质基础和药理实验研究取得了较大进展,由于疗效确切,临床应用得到了推广^[5-8]。但作为临床需长期口服给药制剂,其不良反应信息及相关影响因素目前尚不十分清楚,并缺乏具有临床指导意义的安全性循证证据。近年来有关NXT临床不良反应/不良事件(ADR/ADE)的报道逐渐增多,涉及全身性损害、中枢及外周神经系统损害、肝胆系统损害等^[9-11],但这些临床安全性的相关研究大多为个案报道和文献研究,循证等级不高,对临床指导意义有限。现有中成药上市后临床安全性最高级别循证依据是开展大规模医院集中监测研究,但该类研究在中药注射剂的运用较多,查阅文献和新闻报道,仅有个别口服中成药大品种陆续开展了安全性监测研究^[12-13],也并未形成成熟的口服中成药上市后临床

安全性监测研究的方法。口服中成药与中药注射剂相比存在用药时长(多数为1个月以上)、随访难度大(注射剂仅在住院期间使用,口服中成药多为门诊患者居家服用)和原始研究数据收集困难(门诊患者的诊疗信息完整度远低于住院患者)等特点无法直接沿用中药注射剂医院集中监测研究方法。因此,本文在借鉴课题组开展的系列中药注射剂(丹红注射液、血栓通注射液等)上市后医院集中监测研究经验的基础上^[14-15],拟通过开展NXT上市后医院集中监测研究,发现NXT在真实世界中使用的安全性,为临床安全性用药提供依据;同时,建立口服中成药上市后医院集中监测研究方法,为其他口服中成药的研究提供方法借鉴。

1 材料与方法

1.1 研究设计 本研究在中国河南省3家综合性中医院及上海地区1家三级及10家基层医疗卫生机构进行。参与监测医院的选择基于NXT的销售额、科研能力和参与意愿。基于医院信息系统(HIS)数据,采用真实世界药品上市后不良反应主动监测的临床安全性医院集中监测研究模式,设计方法为前瞻性、多中心、大样本的观察性队列研究。

1.2 研究人群 研究纳入2018年1月至2018年12月,全国14家监测医院中口服NXT的全部住院

和门诊患者,包括河南省3家综合性中医院河南中医药大学第一附属医院、河南中医药大学第二附属医院、郑州市中医院及上海地区11家三级及基层医疗卫生机构上海市浦东医院、大团社区卫生服务中心、老港社区卫生服务中心、六灶社区卫生服务中心、芦潮港社区卫生服务中心、泥城社区卫生服务中心、书院社区卫生服务中心、万祥社区卫生服务中心、宣桥社区卫生服务中心、周浦社区卫生服务中心、祝桥社区卫生服务中心。患者用药开始后第1天至结束用药,3个月内的临床主动跟踪监测。

1.3 样本量估计 根据国际公认的3例原则^[16],需要3 000例患者才能发现1个偶然ADR,需要6 500例患者才能找到3个偶然ADE,按照失访率10%估算,本研究至少要纳入7 223例患者。

1.4 纳排标准 纳入标准:所有使用NXT最少跟踪监测1次,最多跟踪监测达4次,最长监测时间90 d的病例和使用NXT后出现ADR/ADE不再继续使用的病例作为有效病例。

脱落标准:患者就诊1次后未再复诊,无法跟踪监测的病例。

剔除标准:患者入组登记系统中与HIS提取数据中信息不一致的病例。

1.5 研究内容 研究内容包括医院集中监测数据和医院HIS数据2个方面。医院集中监测数据包括《监测信息表A》和《监测信息表B》报告的数据。表A主要涉及患者人口学信息、个人过敏史、过敏性疾病史、家族过敏史、适应症信息、NXT使用信息和给药情况等。表B主要涉及NXT ADR/ADE类别、既往史和家族史、ADR/ADE过程描述、药品使用方式和ADR/ADE处理结果等。医院HIS数据准确地存储医院中患者的临床实际电子病历信息,并且在病历管理系统中包括病历主页信息(患者住院号、性别、年龄、种族、身高、体质量、工作条件、居住区域、个人历史、家庭史、过敏史、诊断、治疗类别、治疗过程、治疗结果、住院天数和次数等),电子病历系统中与住院过程相关的信息(入院记录、出院记录、医疗工作站中与生命体征相关的信息(体温、脉搏、血压、住院过程记录等),药物管理系统中的住院医嘱信息(药物名称/规格/制造商、用法和剂量、给药频率、给药途径、用药开始和结束日期、医嘱执行信息和患者用药信息等),检验系统中与检验相关的信息(检验项目的名称和结果、生化指标的正常参考值、检验报告结果等)。

1.6 数据收集 本研究采用第三方药师主动跟踪

监测随访3次获取ADR/ADE信息,并填写监测表。所有使用NXT的患者,配合药师主动监测和(或)电话跟踪随访3次,上报Web网《患者入组登记系统》,包括患者病历号、姓名、性别、年龄、就诊时间、门诊或住院、NXT的用法用量及开药数量、就诊次数、是否发生ADR/ADE等信息,并同时填写《监测信息表A》。药师对使用NXT的患者在每次就诊和/或电话随访时进行《患者入组登记系统》登记,对患者身份识别进行排除重复和持续跟踪记录,首次就诊时药师填写《监测信息表A》并主动跟踪监测,配合监测周期内随访3次,分别在服药后第15~18 d, 45~48 d, 90~93 d完成电话随访。其中住院患者出院带药NXT,留取药师与患者双向的联系方式,告知患者服用疗程及下次就诊时间,期间有任何服药问题与药师进行联系或直接到门诊就诊,药师进行跟踪随访。数据收集的方法见图1。

监测期间无ADR/ADE发生,该患者的监测即可结束;监测期间有ADR/ADE发生,需停药处理的,跟踪患者至痊愈或好转,该患者的监测即可结束,同时填写《监测信息表B》和ADR/ADE报告表,并上报国家药品ADR监测系统(<http://www.adrs.org.cn/>);监测期间有ADR/ADE发生,症状轻微不影响继续服用的跟踪至3个月结束,该患者的监测即可结束,同时填写《监测信息表B》和ADR/ADE报告表并上报。监测结束后的一个月内存取HIS数据,并设定有效字段进行信息采集与挖掘,配合监测表数据等信息整合建立NXT临床安全性医院集中监测ADR/ADE数据库。

1.7 质量控制 为保障整体研究的可控和监测数据质量,制订了科学规范的质量控制体系,主要包括监测过程中和监测结束后对数据的质量控制,同时在监测研究过程中运用动态质控方法,本研究建立三级质量控制,其中各监测医院一级质控,分中心二级质控,项目监测负责单位三级质控,形成本研究的质控体系,以保证医院集中监测研究质量。

1.8 数据管理 利用EpiData数据管理软件建立数据库。双人双录监测信息表,利用计算机进行同步录入一致性核查和逻辑检错。对错误和不一致的地方,根据监测表及时更正。数据经计算机核查、更正后,随机抽取样本大小的2.5%监测表,对其中所有字段与数据库进行人工核对,要求主要字段错误项目为0,次要字段错误在0.3%以内。否则,所有数据要重新录入。对各研究医院电子信息系统门诊和住院病历数据进行直接导入,对数据逐项

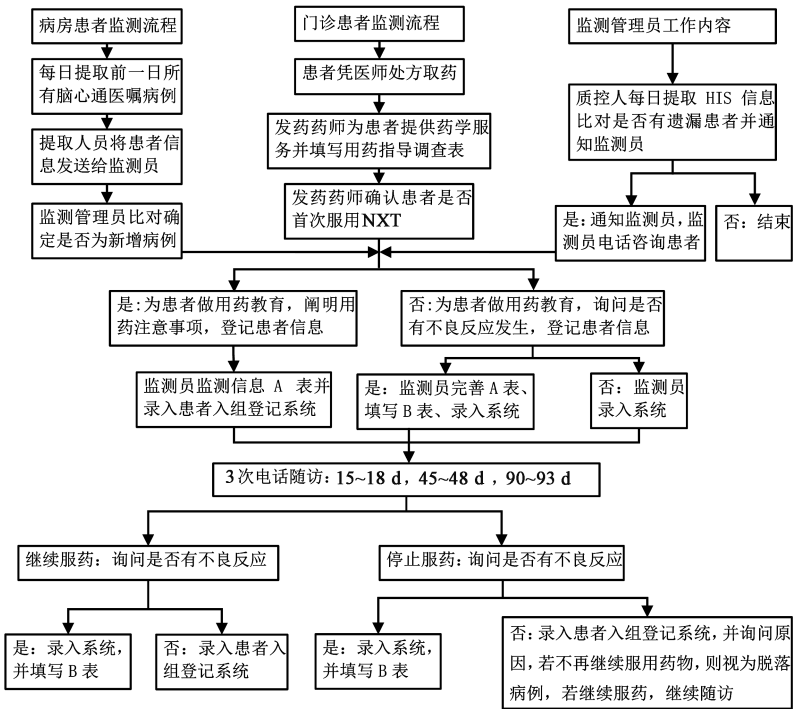


图1 数据监测、收集流程
Fig. 1 Flow chart of data monitoring and collection

审核,有疑问的部分,通过数据导出汇总进行确认后重新进行审核,数据再次清查和规范完成后,在统计及研究人员的共同见证下进行锁定数据库。

1.9 注册登记 在监测开始前,本研究已在河南中医药大学第一附属医院完成伦理审查(伦理批号2017HL-033),且该方案于2017年12月14日在中国临床试验注册中心进行国际注册(注册编号ChiCTR-OPC-17013912)。

1.10 统计学分析 数据分析采用SPSS 23.0软件包,与NXT相关的ADR类型和结果的描述性统计、监测对象的人口统计学特征、计数数据(如基线变量)和分类变量按频率(%)描述;logistic回归分析用于探讨ADR的危险因素,包括体质量指数(BMI)、个人药物/食物过敏史、疾病过敏史、家族过敏史、是否为首次用药以及首次用药剂量等变量; $P<0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 监测医院一般情况 共有2省市14家监测医院开展NXT的临床安全性医院集中监测研究,纳入监测病例7345例,按照监测纳入/脱落/剔除标准要求,患者就诊1次后未再复诊且无法跟踪监测的脱落病例936例,剔除患者入组登记系统中与HIS提取数据中信息不一致的病例10例,依据研究方案最少监测1次,最多监测达4次的为有效病例,最长

监测时间90 d,监测有效病例数6399例。14家监测医院中4家三级医院,其中3家为中医医院,监测病例4909例(76.72%);10家基层医疗机构,监测病例1490例(23.28%)。ADR/ADE总例数为24例,所有ADR/ADE在三级医院监测发现,基层医疗机构监测期间没有发现ADR/ADE病例。见表1。

2.2 基线特征 监测对象的人口学特征主要包括

表1 NXT监测医院集中监测完成情况
Table 1 Performance of centralized monitoring in NXT monitoring hospital

研究医院	例数	ADR/ADE/例(%)
上海市浦东医院	590(9.22)	5(20.83)
大团社区卫生服务中心	310(4.84)	0(0)
老港社区卫生服务中心	63(0.98)	0(0)
六灶社区卫生服务中心	211(3.30)	0(0)
芦潮港社区卫生服务中心	87(1.36)	0(0)
泥城社区卫生服务中心	284(4.44)	0(0)
书院社区卫生服务中心	101(1.58)	0(0)
万祥社区卫生服务中心	73(1.14)	0(0)
宣桥社区卫生服务中心	135(2.11)	0(0)
周浦社区卫生服务中心	64(1.00)	0(0)
祝桥社区卫生服务中心	162(2.53)	0(0)
河南中医药大学第一附属医院	1450(22.66)	6(25.00)
河南中医药大学第二附属医院	1062(16.60)	1(4.17)
郑州市中医院	1807(28.24)	12(50.00)

性别、年龄、民族、BMI、个人药物食物过敏史、家族过敏史及NXT使用患者疾病类型情况。研究人群男女患者比例相差不大,有5 081例(79.40%)患者年龄≥60岁,共3 153例(49.27%)患者BMI超过正常标准。有344例(5.38%)患者有个人药物食物过敏史,仅有9例(0.14%)患者有家族过敏史,有52例(0.81%)患者有个人过敏性疾病史。

监测病例首次使用NXT的患者有3 632例(56.76%),非首次使用患者有2 532例(39.57%),有6例非首次使用NXT的患者既往发生ADR,4例涉及胃肠道系统损害,1例涉及皮肤及其附件损害,1例涉及交感副交感神经系统损害,其中有4例患者持续用药且伴发ADR直到本研究开展NXT临床安全监测研究。NXT大多按照说明书进行处方用药,所有患者均口服用药,最常见为2~4粒每次(6 152例,96.14%),有少数患者(69例,1.08%)超剂量用药,最高达9粒每次,3次/d用药次数最多(5 953例,93.03%),也有个别患者(16例,0.25%)每日用药次数为4次。真实世界下的医院集中监测研究结果显示,NXT用于9 636个适应证(同一患者可能会有多个适应证),其中包括有357个不同的适应证。脑血管疾病是最常见的适应证(26.13%),其次为冠心病(22.60%)。见表2。

2.3 ADR/ADE评估 NXT的ADR/ADE医院集中监测研究中共收集到6 399例病例,在集中监测过程中发现ADR/ADE共24例,按照方案进行了三级评价,最终判定NXT的ADR/ADE因果关联性评价结果。按照我国药品ADR监测中心推荐的关联性评价方法,把ADR/ADE划分为“肯定、很可能、可能、可能无关、待评价和无法评价”6个等级,其中判定为“肯定、很可能、可能”等级的有22例(91.67%),确定为NXT相关的ADR,计算ADR发生率为0.34%。见表3。

2.4 ADR发生特点 NXT的ADR共22例,ADR临床表现31例次,累及10个器官/系统的损害,其中以胃肠系统损害为多见,17例次占54.84%。依据ADR严重程度为标准进行判断,其中轻度为可以觉察到的症状或体征,不需停药和进行特别处理;中度为症状和体征可以忍受,需要进行特别处理,不影响日常生活;重度为症状和体征难以忍受,需停药并进行特别处理,影响日常生活。统计显示22例ADR中,中度ADR为16例,占72.73%;其次为轻度ADR 6例,为可觉察到的症状体征,不需要停药和特殊处理,占27.27%。没有发现重度ADR。见表4。

表2 研究人群的基线特征

Table 2 Baseline characteristics of study population		例(%)
项目	特征	例数
性别	男(例)	3 357(52.46)
	女(例)	3 042(47.54)
民族	汉族	6 128(95.76)
	少数民族	263(4.11)
	不详	8(0.13)
年龄/岁	<60	1 318(20.60)
	≥60	5 081(79.40)
BMI/kg·m ⁻²	偏瘦(BMI<18.5)	193(3.02)
	正常(18.5≤BMI<24.9)	3 027(47.30)
	超重(24.9≤BMI<29.9)	2 371(37.05)
	肥胖(29.9≤BMI<34.9)	782(12.22)
	不详	26(0.41)
个人药物食物过敏史	无	6 039(94.37)
	有	344(5.38)
	不详	16(0.25)
家族过敏史	无	6 376(99.64)
	有	9(0.14)
	不详	14(0.22)
个人过敏性疾病史	无	6 329(98.91)
	有	52(0.81)
	不详	18(0.28)
首次使用NXT	是	3 632(56.76)
	否	2 532(39.57)
	不详	235(3.67)
单次用量是否超说明书	是	69(1.08)
	否	6 330(98.92)
疾病类型	脑血管疾病	2 518(26.13)
	冠心病	2 178(22.60)
	高血压	1 041(10.80)
	糖尿病	423(4.39)
	其他	3 219(36.07)

表3 ADR/ADE关联性评价

Table 3 ADR/ADE correlation evaluation results	
关联性评价	例数/例(%)
肯定	1(4.17)
很可能	10(41.67)
可能	11(45.83)
可能无关	2(8.33)
待评价	0(0.00)
无法评价	0(0.00)

表4 ADR累及器官/系统损害及临床表现

Table 4 ADR involving organ/system damage and clinical manifestations

累及器官/系统损害	例次(%)	临床表现/例次	ADR严重程度分布/例次
胃肠系统损害	17(54.84)	腹痛(5)、恶心(3)、烧心(2)、胃肠胀气(1)、反酸(1)、胃部不适感(1)、非特异性食欲异常(1)、消化不良(1)、便秘(1)、腹泻(1)	轻度(4), 中度(8)
心率及心律失常	3(9.68)	心悸(3)	中度(2)
中枢及外周神经系统损害	3(9.68)	头晕(1)、局部麻木(1)、感觉异常(1)	轻度(1), 中度(1)
皮肤及其附件损害	2(6.45)	荨麻疹(1)、皮疹(1)	轻度(1), 中度(1)
神经紊乱	2(6.45)	憋气(1)、睡眠障碍(1)	中度(1)
心外血管损害	1(3.23)	眼出血(1)	中度(1)
交感副交感神经系统损害	1(3.23)	多汗(1)	中度(1)
全身性损害	1(3.23)	乏力(1)、发热(1)	中度(1)

注:由于1例ADR可表现为多器官的损害故ADR临床表现的总例次大于纳入的ADR例数

发生的22例ADR病例中,发生时间为1 d的有9例(45%),1 d<发生时间≤7 d的有7例(30%),7 d<发生时间≤28 d的有3例(10%),>28 d的3例(15%),其中2例发生时间在服药30 d,最长的1例在服药半年后发生。

2.5 ADR处置及转归 NXT的ADR多数不需要经过处理即可痊愈或好转,有未进行任何处理患者耐受后继续服药的5例(22.73%),其中3例ADR累及器官/系统损害为胃肠系统损害,持续服药数日后,1例痊愈2例好转,另有2例患者服药后感头晕、皮肤瘙痒,ADR累及中枢及外周神经系统损害、皮肤及其附件损害,未作处理同时ADR也未好转,患者自觉不良反应轻微仍继续服药。针对ADR的处理措施主要有停药、对症处理、减药+停药、停药+对症处理,其中最常用的措施依次为停药(11例,50.00%)、减药处理(3例,13.64%)、停药+对症处理(2例,9.09%)、对症处理(1例,4.55%)。

发生的ADR病例中,7例痊愈,13例好转,有2例患者一直使用,ADR症状轻微,有1例有后遗症,主要表现为出现了消化不良、食欲不振的症状,并持续了1年多,后进行减量一半后逐渐好转。见表5。

表6 logistic回归分析

Table 6 Logistic regression analysis

因素	系数	标准误差	Wald值	比值比(OR)值(95%CI)	P
BMI(超重与正常)	-0.089	0.480	0.035	0.915(0.357~2.341)	0.852
个人药物食物过敏史	0.507	0.873	0.337	1.660(0.300~9.187)	0.562
首次使用	0.267	0.480	0.308	1.306(0.509~3.348)	0.579
单次用量是否超说明书	-0.049	0.495	0.010	0.952(0.361~2.512)	0.921

表5 ADR的处理情况

Table 5 Treatment of ADR

例(%)

处理措施	例数	转归
无	5(22.73)	好转[2(9.09)],痊愈1[(4.55)],未好转[2(9.09)]
停药	11(50.00)	好转[7(31.82)],痊愈[4(18.18)]
对症处理	1(4.55)	好转1(4.55)
减药	3(13.64)	好转2(9.09),痊愈1(4.55)
停药+对症处理	2(9.09)	好转1(4.55),痊愈1(4.55)

2.6 ADR危险因素分析 对所有发生ADR的病例,按照巢式病例对照研究方法筛选未发生ADR患者队列中的对照组病例,以性别、年龄为条件进行1:4匹配,得到病例组22例,男性10例,女性12例(平均年龄71.38±10.67岁),对照组88例,男性40例,女48例(平均年龄71.39±10.67岁)。病例组和对照组性别和年龄分布相似,组间比较差异无统计学意义,资料具有可比性。单因素logistic回归分析结果显示,所有变量对NXT发生ADR差异均无统计学意义,均被剔除。见表6。

3 讨论

3.1 口服中成药上市后临床安全性医院集中监测方法 目前我国中成药上市后临床安全性再评价

的对象主要是中药注射剂,针对口服中成药的再评价研究较少且主要以文献分析为主。借助中药注射剂在安全性集中监测研究中的经验,近年来,个别口服中成药大品种陆续开展了安全性监测研究^[12-13]。NXT组方共包含16味中药,其中含有水蛭和全蝎2味有毒中药,有研究者提出水蛭和全蝎是常见引起ADR的动物饮片^[17]。NXT为含毒性中药饮片在临床使用中存在安全隐患的可能性较大,因此中药饮片上市后再评价是有必要的,目前没有发现有关NXT上市后再评价研究报道。本研究为NXT上市后临床安全性医院集中监测研究,采用了以第三方药师为监测主体,主动跟踪监测3个月的方式发现收集NXT的ADR/ADE并通过多种方式填报相关数据,配合Web跟踪随访系统,HIS配合提取补充完善监测信息,为保证ADR/ADE评价结果的客观性,对监测过程中发现的ADR/ADE实施三级再评价。其中,一级评价为各监测研究医院成立ADR/ADE评价小组对监测过程中发现的ADE进行调查并进行初步评价;二级评价指的是临床监测负责单位ADR/ADE专家评价小组对所有监测医院发现的ADR/ADE进行再次评价;三级评价为医学专家、药学专家和相关专家组成对所有ADR/ADE进行评价,并综合一级评价结果和二级评价结果进行综合分析,最终确定评价结果。评价标准采用国际通用的MedDRA(Medical Dictionary for Regulatory Activities)对监测记录的ADR名称进行术语标准化,并对ADR进行器官/系统损害归属。严格的质量控制体系和ADR/ADE的三级因果关联评价方法保障了研究的科学性和严谨性。

3.2 NXTADR 研究结果 NXTADR发生率为0.34%,属“偶见”级别ADR。ADR共累及10个器官/系统损害,共计31例次,临床表现及累及系统损害以胃肠系统为主(54.84%),表现为腹痛、恶心、烧心、胃肠胀气、反酸、胃部不适感、非特异性食欲异常、消化不良、便秘、腹泻。口服药品均是经过胃肠道的血液循环途径,进入患者体内发挥药效,药品直接与胃肠细胞接触,可能会影响胃肠系统功能从而引发ADR^[18],因此,临床使用NXT等口服药品时,应该按照说明书提醒患者饭后服用,以尽量避免或者减轻使用口服药品可能导致的胃肠系统损害。ADR症状的严重程度为轻度和中度,经过停药或者减量等处理后均预后良好。与NXT安全性文献报道ADR发生特点的描述性分析结果相似^[19-20]。ADR发生时间主要集中在1d内(40.91%)和1周内

(31.82%)发生,长期用药(4周以上)的发生占13.64%。有研究表明口服药物的ADR发生时间与药代动力学作用机制相关。21例(95.45%)ADR发生在30d内,期间进行监测的患者病例有250例,故30d内使用NXT的患者ADR发生率高达8.40%,所以使用NXT的患者病例应加强关注短期ADR发生情况,对于长期监测有助于发现长期用药对于患者的临床安全性影响^[21]。进一步分析这22例ADR发生时合并用药情况,有12例ADE发生时合并使用了单硝酸异山梨酯、氨氯地平、美托洛尔、培哚普利等药物,存在最多联合使用6种药物的情况,以上药物与NXT的扩张血管作用相近,可能存在部分药理作用叠加而导致ADR发生的情况出现,其余10例ADE发生时未联合药物使用。目前尚未发现有关NXT发生ADR影响因素的文献发表,本研究结果也表明,多因素logistic回归结果未发现具有统计学意义的影响因素,仍需前瞻性的机制探讨相关试验加以验证分析出现ADR的原因。

本次NXT临床安全性监测共发现22例ADR,其中4例患者既往发生ADR且持续用药至开展本研究NXT临床安全监测,故本研究发现首次使用NXT发生ADR的患者有18例(4.96%),非首次使用发生ADR的患者有4例(1.58%),NXT首次使用相比非首次使用发生ADR虽然没有显著性差异,但是logistic回归显示首次使用NXT发生ADR是非首次使用的1.306倍,且首次使用ADR发生率也相对较高,故应针对首次使用NXT的患者予以加强关注。

3.3 口服中成药与注射剂方法的不同点和关键点

医院集中监测研究属于真实世界前瞻性的观察性队列研究方法,可以在不干预临床用药的情况下开展多中心研究,及时、全面、准确的观察药品ADR/ADE,被称为“真实世界研究(RWS)”,在RWS下获取真实世界证据(RWE)在全球临床流行病学研究领域日益受到重视和肯定^[22-23]。目前国内医院集中监测法主要用于中药注射剂的上市后再评价研究,并已经取得了研究成果,课题组前期成功采用医院集中监测方法开展了3万例的丹红注射液、注射用血栓通的上市后安全性研究并获取了较高级别安全性循证证据^[14-15]。本研究建立了口服中成药的上市后临床安全性医院集中监测方法,通过对NXT示范研究,在监测对象、监测医院、样本量、监测周期、跟踪随访等方面体现与中药注射剂不同的特点。研究实施中改良并完善了数据采集方式,

制定了更为严格的质量控制体系,按照发现“偶见”设计样本量节约了资源等方面,使之更加符合口服药品的特点,监测流程更加规范和完善。与注射剂相比不同的实施要点主要表现在以下3个方面。

第一,改良并完善了传统的数据采集方式。首先,设计了操作简便、廉价可行的住院和门诊的Web网跟踪随访系统以保证长期监测效果,这与国际上通用的做法一致^[24-26],保证了长期口服药品的院外数据收集、评估的及时性和准确性,方便了患者的随访和维持。其次,采用了电话随访和就诊取药随访结合减少失访发生,并制定了随访标准用语和标准操作规范(SOP)以提高患者在随访期间的应答率等,全面提高随访和维持的质量,保证研究的真实准确。尤其是针对服药较长时间发生ADE的患者严格按照SOP对ADR的相关信息进行详细的收集。此外针对较长服药时间后患者自行上报的ADE会派临床药师与患者进行面对面沟通,详细询问患者发生ADE时的细节,评估患者上报信息的真实性和准确性。再者,为全面获取患者信息并分析ADR/ADE影响因素和发生的特点,研究设计除主动收集填写监测信息表外还配合提取HIS信息。HIS系统中存储了大量的临床实际电子医疗病例(EMR),真实记录了就诊患者的临床诊疗信息^[27]。

第二,建立更加严格的质量控制体系规范。本研究在监测中所采用的三级质量控制方法已成功应用于中药注射剂上市后安全性监测^[15],并根据口服药品的特点和以往的经验设计了更为严格和完善的质量控制流程。为了加强整体研究质量控制,课题组在监测前研究方案设计阶段就对研究医院、研究人员、研究病例分别制定了遴选办法、培训办法、病例纳入/脱落/剔除标准,并制定了详细的研究人员手册,保证研究过程的顺利实施;在监测中和监测后制定了严格完善的质量控制体系,监测中实施三级质量控制体系并配合监测过程的监查,监测后对数据采用双人双录,人机结合多轮核对数据以保证口服药品临床安全性医院集中监测在组织实施阶段和数据管理阶段的整体研究质量,保证研究结果的科学性和客观性。此外,本研究监测实施者主要为临床药师,临床药师在ADR/ADE监测中起重要作用,药师的药品知识和临床治疗能力能够帮助他们对ADR/ADE监控中做出专业的判断^[28]。随着对患者安全意识的增加,药师自身也更多地参与到ADR/ADE监测活动中。一方面,临床药师熟悉药品ADR/ADE的收集和上报过程,另一方面,与

临床医师相比,他们可以更加专注于研究。此外,临床药师在合理用药和改善患者生活质量方面发挥着重要作用,因此临床药师是药品监测的最佳候选人。上述监测模式是在中药注射剂的监测方法上进行了持续改进并进行了实践应用,大大提高了研究结果的客观性和效率。

第三,利用HIS数据仓库技术,更全面地收集监测信息。本研究在收集监测信息表数据的基础上增加了HIS数据。研究中采用监测表收集患者ID号、性别、年龄、身高、体质量、入院诊断、过敏史、用法用量等一般信息和用药信息,同时从HIS中提取诊断、医嘱和实验室等监测表中未涉及的信息,并起到了核查监测数据的作用。HIS数据由于来源复杂,包含了大量半结构化甚至非结构化的信息,存在部分不规范或缺失的数据^[29],本研究采用HIS数据仓库技术,能够运用分层多次规范化的方法对来自于各家医院的数据进行了处理^[30]。按照数据仓库的建立模式,采用计算机与人工相结合的方式,对数据进行抽提、清理、整合,最终形成符合研究需要的HIS真实世界数据仓库。

3.4 研究的局限性 首先,本研究开展的临床安全性医院集中监测研究受监测病例样本量、监测时间、监测地域等客观存在的因素影响,需要国家相关部门、药品生产企业和研究机构紧密配合支持才能够得以顺利实施;其次,本研究未继续扩大样本量,考察其他可能的相关影响因素,进一步获取ADR的损害类型和严重的ADR损害类型,从毒理学等深入研究可能的ADR发生机制,找到预防ADR发生的方法;第三,临床安全性研究中未采用病例回顾法对HIS数据挖掘可能相关的ADR进行研究;最后,本研究监测手段信息化水平支持不够,较耗费研究人力;由于门诊HIS信息不足,信息缺失相对较多,今后可建立门诊日常监测上报系统,并规范医生完整、规范、准确填写电子病历信息,完善HIS信息数据。今后可利用HIS数据获取药品ADR的结果并纳入综合评价研究,获取更为客观、全面、科学的综合评价结论。

4 结论

基于HIS数据和Web跟踪随访系统建立的NXT上市后临床安全性医院集中监测研究方法是开展口服中成药上市后安全性研究的必要手段。NXTADR发生率为0.34%,属“偶见”级别;主要累及胃肠系统损害;多发生在1d内和1周内;严重程度以轻度和中度为主,一般经过停药或者减量等对症

处理后均预后良好,提示NXT临床安全性较高。

【利益冲突】 本研究不存在任何利益冲突。

【参考文献】

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家基本药物目录-2018年版[EB/OL]. (2018-10-25)[2023-02-21]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/jbywml/201810/600865149f4740eb8ebe729c426fb5d7.shtml>.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020.
- [3] 李伟霞,张书琦,赵艺丹,等. 脑心通胶囊化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2018,43(10):1998-2005.
- [4] 李伟霞,李曼曼,牛璐,等. 基于血浆代谢组学和网络药理学研究脑心通胶囊活血化瘀作用机制[J]. 中国中西医结合杂志,2023,43(4):441-448.
- [5] HE Y, SU W, HE X, et al. Pharmacokinetics and biotransformation investigation in beagle dog of active compounds from naoxintong capsule [J]. Biomed Pharmacother,2021,133:110940.
- [6] 彭广操,朱明军,王建茹,等. 脑心通胶囊治疗慢性心力衰竭的系统评价[J]. 中药药理与临床,2020,36(2):221-226.
- [7] 王盼盼,李学林,李春晓,等. 脑心通胶囊联用阿司匹林和他汀类药物治疗脑梗死临床疗效和安全性的Meta分析[J]. 药物流行病学杂志,2019,28(10):636-642.
- [8] 冯娟,闫奎坡,朱翠玲,等. 基于随机对照试验系统评价脑心通胶囊治疗冠心病心绞痛的疗效[J]. 世界中医药,2021,16(18):2719-2726.
- [9] 刘思娜,尚菊菊,仇盛蕾,等. 脑心通胶囊联合常规西药治疗冠心病PCI术后病人抗栓疗效及安全性的Meta分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(13):2322-2328.
- [10] 耿洪娇,谢雁鸣,王志飞. 脑心通胶囊治疗气虚血瘀证脑梗死及冠心病心绞痛的临床综合评价[J]. 中国中药杂志,2021,46(23):6087-6095.
- [11] 李春晓,陈玉欢,李学林,等. 脑心通胶囊治疗冠心病心绞痛有效性和安全性的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析,2019,19(12):1494-1499.
- [12] 云南白药.《云南白药胶囊三万例临床安全性集中监测项目》在云南白药集团总部顺利结题[EB/OL]. (2016-12-07)[2023-02-21]. <http://www.yunnanbaiyao.com.cn/view/ynbyPc/1/92/view/1870.html>.
- [13] 陈雪薇. 香雪制药率先完成大规模口服抗感冒中成药安全性研究[N]. 医药经济报,2013-12-04(005).
- [14] LI X, TANG J, LI W, et al. Postmarketing safety surveillance and reevaluation of Danhong injection: Clinical study of 30 888 cases [J]. Evid Based Complement Alternat Med,2015,2015(13):610846.
- [15] LI C, XU T, ZHOU P, et al. Post-marketing safety surveillance and re-evaluation of Xueshuantong injection [J]. BMC Complement Altern Med,2018,18(1):277.
- [16] CASTLE W M, LEWIS J A. Postmarketing surveillance of adverse drug reactions [J]. Br Med J (Clin Res Ed),1984,288(6428):1458-1459.
- [17] 白宇明,郝近大. 常用动物药中药饮片的不良反应分析[J]. 中国医院药学杂志,2010,30(20):1799-1801.
- [18] BORAS V V, ANDABAK-ROGULJ A, BRAILO V, et al. ADVERSE DRUG REACTIONS IN THE ORAL CAVITY[J]. Acta Clin Croat,2015,54(2):208-215.
- [19] 李春晓,赵娅,李学林,等. 脑心通胶囊上市后临床安全性文献研究[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(20):2158-2164.
- [20] 王盼盼. 脑心通胶囊治疗脑梗死的临床疗效与安全性Meta分析[D]. 郑州:河南中医药大学,2018.
- [21] FERREIRA L, ANDRICOPULO A D. ADMET modeling approaches in drug discovery [J]. Drug Discov Today,2019,24(5):1157-1165.
- [22] YOSHIDA S, TAKEUCHI M, TANAKA-MIZUNO S, et al. Clinical epidemiology and pharmacoepidemiology studies with real-world databases [J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2022,98(10):517-528.
- [23] 凌霄,李春晓,李学林,等. 中成药上市后临床安全性再评价研究的思考[J]. 中华中医药杂志,2021,36(9):5363-5367.
- [24] 吴桂芝,冯红云,范燕,等. 美国对上市药品的再评价与监管经验[J]. 中国药物警戒,2017,14(12):742-745,759.
- [25] MATSUDA S, AOKI K, KAWAMATA T, et al. Bias in spontaneous reporting of adverse drug reactions in Japan[J]. PLoS One,2015,10(5):e0126413.
- [26] BLAKELY K M, DRUCKER A M, ROSEN C F. Drug-induced photosensitivity-An update: Culprit drugs, prevention and management [J]. Drug Saf, 2019, 42(7):827-847.
- [27] 杨筱. 信息化医院HIS系统与LIS系统的集成研究与实现[J]. 信息与电脑,2019(1):115-116.
- [28] 王增梅. 临床药师在药品不良反应监测中的重要作用[J]. 临床合理用药杂志,2019,12(5):110-111.
- [29] 张建峰,魏从光,朱军,等. 基于HIS系统对部队医院进行临床数据管理的SWOT分析[J]. 中国中医药现代远程教育,2018,16(19):46-48.
- [30] 余冬. 医院信息化建设中数据仓库技术的应用[J]. 信息与电脑,2018(22):160-161,164.

【责任编辑 王鑫】