

托哌酮上市后在我国人群中的安全性再评价

李文武^{1*},王 丽¹,卢 洁²,郭 慧¹,张惠霞¹,刘 超¹(1.河南省食品药品评价中心,郑州 450004;2.郑州大学公共卫生学院,郑州 450001)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)44-4195-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.44.21

摘要 目的:了解中国人群中托哌酮致不良反应/不良事件(ADR/ADE)尤其是超敏反应的发生特点及规律,为临床合理用药提供依据。方法:回顾性分析河南省药品不良反应监测数据库中托哌酮病例报告数据;计算机检索PubMed、EMbase、Cochrane临床对照试验资料库、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库中有关托哌酮治疗中国人群引起ADR/ADE的文献并作系统评价。结果:河南省药品不良反应监测数据显示,托哌酮致ADR/ADE主要累及中枢及外周神经系统损害(38.50%)、胃肠道系统损害(30.23%)、皮肤及其附件损害(12.66%)等,临床主要表现为头晕、腹痛、嗜睡、乏力、潮红、厌食等。系统评价最终纳入2篇有关服用常规剂量托哌酮致ADR/ADE的文献,一篇报告2例患儿出现嗜睡症状,另一篇报告1例55岁男性出现瘙痒、荨麻疹等过敏反应症状。结论:托哌酮在中国人群中的ADR/ADE大多为说明书中已记载的,且少见有欧洲药品管理局(EMA)提到的超敏反应。建议加强对托哌酮致ADR/ADE的监测,进一步开展大规模、多中心、随机对照的临床试验,以确保公众临床用药安全。

关键词 托哌酮;上市后;不良反应/不良事件;评价

Re-evaluation of Post-marketing Safety of Tolperisone in China

LI Wen-wu¹, WANG Li¹, LU Jie², GUO Hui¹, ZHANG Hui-xia¹, LIU Chao¹(1.Henan Provincial Food and Drug Evaluation Center, Zhengzhou 450004, China; 2.College of Public Health, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics and regulations of adverse drug reaction/event (ADR/ADE) in Chinese, especially the hypersensitivity, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: All ADR/ADE reports of tolperitone collected by Henan ADR monitoring database were analyzed retrospectively. All literatures about tolperisone-induced ADR/ADE were retrieved from PubMed, EMbase, Cochrane Central Database, CBM, CNKI, VIP and Wanfang database, and meta-analysis were performed. RESULTS: Henan ADR monitoring data suggested that the main tolperisone-induced ADRs/ADE were central and peripheral nervous system injury (38.50%), gastrointestinal system damage (30.23%) and lesion of skin and its appendents (12.66%). The observed clinical features included dizziness, abdominal pain, drowsiness, fatigue, flushing, anorexia, etc. Whereas, literature reviewing found 2 literatures about common dosage tolperisone induced ADRs, a literature about 2 children suffering from drowsiness and other one literature about adult male aged 55 suffering from pruritus and urticaria. CONCLUSIONS: The ADR/ADE induced by tolperisone among Chinese population have been almost recorded in the instruction, and there are less occurrence frequency in hypersensitivity ADRs which were reported by EMA. Thus, it is suggested to upgrade tolperisone-induced ADR/ADE monitoring and develop large-scale multiple center randomized-controlled clinical trials, in order to ensure the safety of national clinical drug use in China.

KEY WORDS Tolperisone; Post-marketing; Adverse drug reaction/event (ADR/ADE); Evaluation

托哌酮是一种中枢性肌肉松弛药,也有扩张血管的作用^[1]。19世纪60年代,托哌酮作为一种肌肉松弛药开始在欧洲使用,1982年在我国上市,获批的临床适应证为“缺血性血管病,如

动脉硬化、血管内膜炎等;还有中风后遗症、脑性麻痹症、脊髓末梢神经疾患等”。目前我国临床应用的是其盐酸盐口服制剂。2012年,欧洲药品管理局(EMA)人用药品委员会对托

- 59例[J].中国药师,2011,14(3):421.
- [9] 丁海燕,王浩.药物不良反应587例监测报告分析[J].中国医药,2009,4(7):526.
- [10] 徐昉,赖苏何,刘琼.丁卡因表面麻醉致过敏性休克[J].重庆医科大学学报,2009,34(4):511.
- [11] 娄增新.玻璃酸钠眼水不良反应[J].中国误诊学杂志,

- 2011,11(22):5296.
- [12] 张春雨,刘子琦,战卿.羧甲基纤维素钠滴眼液引起眼痛1例[J].药物流行病学杂志,2010,19(10):594.
- [13] Labetoulle M, Frau E, Le Jeune C. Systemic adverse effects of topical ocular treatments[J]. *Presse Med*, 2005, 34(8):589.

* 副主任药师。研究方向:药械安全性监测。电话:0371-60956908。E-mail:hnadrliww@163.com

(收稿日期:2013-07-01 修回日期:2013-10-01)

哌酮上市后的安全性进行了评估,发现半数以上的托哌酮致不良反应/不良事件(ADR/ADE)自发报告为超敏反应,但在托哌酮上市前的临床试验中观察到的超敏反应病例很少。因此,EMA人用药品委员会建议托哌酮注射剂在欧盟范围内退市,并修改其口服制剂说明书,增加托哌酮引起超敏反应的警告^[2]。

为了解托哌酮在我国人群临床应用致ADR/ADE的特点及规律,从而为临床合理用药提供依据,笔者对河南省药品不良反应监测数据库中托哌酮病例报告数据进行了分析,并就托哌酮治疗我国人群致ADR/ADE的文献进行了系统评价。

1 资料与方法

1.1 不良反应监测数据库监测数据分析

1.1.1 资料 回顾性收集2004年1月1日—2012年9月30日河南省药品不良反应监测数据库有关托哌酮致ADR/ADE的病例报告数据。

1.1.2 统计分析 对ADR/ADE报告中患者年龄、ADR/ADE发生时间、原患疾病和ADR累及器官/系统及临床表现等信息进行分类统计和描述,数据以例数和比例表示。

1.2 文献系统评价

1.2.1 检索策略 以托哌酮相关药品名称、口服制剂等作为检索词通过计算机检索PubMed、EMbase、Cochrane临床对照试验资料库、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库截至2012年10月公开发表的文献;另外,辅以手工检索和参考文献回溯法以获取国内、外所有已发表或待发表的相关文献。

1.2.2 纳入标准 ①研究对象:临床服用托哌酮口服制剂的中国人;②研究目标:托哌酮口服制剂在我国人群中引起的ADR/ADE;③语种限定为中文、英文,包括国内、外所有已发表或待发表的涉及托哌酮的文献。

1.2.3 排除标准 ①药品名称相同的其他药物制剂;②重复发表或数据资料完全一致的文献(对于重复收录的情况,仅保留其中发表年份新近的、样本量较大的且信息较全面的一篇;数据资料完全一致的,仅保留发表年份最早的一篇);③非托哌酮口服制剂文献;④关于托哌酮口服制剂的动物实验、体外细胞试验等基础研究。

1.2.4 文献质量评价及文献信息提取 采用Jadad量表对文献质量进行评价,用Excel表格提取文献主要信息。

1.2.5 统计学处理 最终纳入文献均为个案报道,故仅对文献信息进行描述。

2 结果

2.1 不良反应监测数据库监测数据分析结果

2004年1月1日—2012年9月30日,河南省药品不良反应监测数据库中共收到托哌酮致ADR/ADE报告275例,无严重病例报告,无死亡病例。

2.1.1 患者年龄分布 275例病例报告中,18岁以上的成年人ADR/ADE构成比较高,占有所有报告的98.55%,详见表1。

2.1.2 ADR/ADE发生时间 275例病例报告中,用药当天发生ADR/ADE的66例,占24.00%;用药第2天发生不良反应的76例,占27.64%,详见表2。

2.1.3 原患疾病 275例病例报告中,患者原患疾病主要为动

脉硬化(158例)、脑中风后遗症(24例)、脑梗死(22例)等,详见表3。

表1 患者的年龄分布

Tab 1 Distribution of patient's age

患者年龄,岁	例数	比例,%
<14	0	0
14~<18	1	0.36
18~<60	203	73.82
≥60	68	24.73
不详	3	1.09

表2 ADR/ADE发生时间

Tab 2 The occurrence time of ADR/ADE

用药天数	例数	比例,%
第1天	66	24.00
第2天	76	27.64
第3天	55	20.00
第4天	22	8.00
第5天	13	4.73
第6天	8	2.91
≥7天	35	12.73

表3 患者原患疾病情况

Tab 3 Distribution of primary diseases

原患疾病	例数	比例,%	原患疾病	例数	比例,%
动脉硬化*	158	57.45	头晕	5	1.82
脑中风后遗症*	24	8.73	动脉内膜炎*	4	1.45
脑梗死	22	8.00	脑血管供血不足*	4	1.45
缺血性脑血管病*	16	5.82	冠心病	3	1.09
高血压	12	4.36	高脂血症	2	0.73
头痛	7	2.55	其他	18	6.55

*:说明书中标有的适应证

* means indication are recorded in the instruction

2.1.4 ADR/ADE累及器官/系统及临床表现 共报告ADR/ADE 387例次,主要累及器官/系统为中枢及外周神经系统损害、胃肠系统损害、皮肤及其附件损害、全身性损害、神经紊乱等;主要临床表现为头晕、嗜睡、腹痛、潮红、乏力、厌食等,详见表4。

表4 ADR/ADE累及器官/系统及临床表现

Tab 4 Organs or systems involved in ADR/ADE and main clinical manifestations

累及器官/系统	ADR/ADE临床表现(例次)	合计例次	比例,%
中枢及外周神经系统损害	头晕(103),嗜睡(38),头痛(7),精神障碍(1)	149	38.50
胃肠系统损害	腹痛(91),恶心(12),呕吐(6),腹泻(4),肠胃气胀(4)	117	30.23
皮肤及其附件损害	潮红(33),外周水肿(9),皮疹(4),瘙痒(3)	49	12.66
全身性损害	乏力(37),过敏样反应(3),盗汗(1)	41	10.59
神经紊乱	厌食(14),非特异性食欲异常(11)	25	6.46
心率及心律紊乱	心悸(3)	3	0.78
用药部位损害	局部麻木(1)	1	0.26
肌肉骨骼系统损害	肌无力(1)	1	0.26
呼吸系统损害	呼吸急促(1)	1	0.26

2.2 文献系统评价结果

初检出英文文献80篇,中文166篇,排重后余148篇;阅读

标题和摘要后发现针对中国人群的文献有11篇,阅读全文后纳入5篇文献,均为个案报道,文献质量分级均为C级。其中,3篇均为误服等情况下的超剂量中毒报道^[3-5],只有2篇是正常剂量下的ADR/ADE报道。刘裕民^[6]用脑脉宁胶囊(托哌酮)治疗10例痉挛型小儿脑瘫,2例患儿出现嗜睡症状。孙刚^[7]用脑脉宁片50 mg治疗1例55岁男性患者的动脉硬化症,患者出现瘙痒、荨麻疹等过敏反应症状,停药后症状消失,再次使用脑脉宁片后又一次出现过敏反应症状。

3 讨论

河南省药品不良反应监测数据库中托哌酮致ADR/ADE报告仅275例,数量较少,且无严重病例报告。这可能与托哌酮上市较早,临床上替代品种增多,其临床使用量不大有关。全部病例报告中,18岁以上成年人的报告占98.55%,这是因为该药临床主要用于治疗动脉硬化、脑中风后遗症、脑梗死等基础疾病的患者,而这些疾病发生与年龄相关,主要发生在成人中。

据河南省药品不良反应监测数据库资料显示,托哌酮致ADR/ADE可累及机体多个器官/系统,主要为中枢及外周神经系统损害、胃肠系统损害、皮肤及其附件损害等,表现主要为头晕、腹痛、嗜睡、乏力、潮红、厌食等,这与欧盟建议限制托哌酮使用的安全性因素有所不同。差异的原因可能有以下两方面:(1)我国人群与欧洲人群体质上的差异。有文献报道,不同种族的人群药动学和药效学行为存在一定的差异,药物的有效剂量和ADR发生率可能因人种而异^[8-9];(2)我国上市的托哌酮只有其口服制剂,而在欧洲国家除口服制剂,还有注射制剂。刘英等^[10]在对324例ADR报告分析中指出,注射剂型、静脉给药仍是引发ADR的主要剂型和给药途径。

托哌酮以中国人群为研究对象的安全性相关文献资料很少,只有2篇涉及正常剂量托哌酮临床引发的ADR/ADE,其中一篇2例患儿ADR报告为嗜睡;另一篇1例55岁男性脑动脉硬化症患者使用托哌酮治疗后出现瘙痒、荨麻疹等过敏反应症状,停药后症状消失,再次用药后又出现同样症状。提示应高度重视托哌酮与超敏反应之间的联系。但是,上述研究只是个案报道,凭此尚不能对托哌酮与超敏反应间作出因果联系的推断。

根据河南省药品不良反应监测数据库监测数据分析和文献系统评价的结果可知,托哌酮致ADR/ADE较少,EMA强调的超敏反应在我国人群中的发生几率较小。建议:(1)高度重视EMA的建议,对托哌酮进行重点监测,尤其就EMA强调的“超敏反应”方面的ADR/ADE进行重点监测,并完善说明书中“不良反应”项,增加“超敏反应”的警示信息;(2)督促国内企业及相关医疗卫生机构针对我国人群开展托哌酮临床应用安全性的大规模、多中心、随机对照的临床试验,为托哌酮在我国的应用提供强有力的数据支持,以确保我国公众的临床用药安全。

参考文献

- [1] 左克成.中枢性肌松剂及血管扩张剂脑脉宁的合成[J].医药工业,1981(9):8.
- [2] 国家食品药品监督管理局药品评价中心.药物警戒快讯[EB/OL].(2012-08-10)[2013-03-15].http://www.cdr.gov.cn/jjkk_258/ywjjkk/2012/201209/t20120907_5141.html.
- [3] 孙彪.误服脑脉宁2 650mg中毒1例[J].中国临床药理学杂志,1985(3):220.
- [4] 周绍辉.脑脉宁超量引致失语及四肢松软1例[J].海南卫生,1983(2):65.
- [5] 侯辉兰.李敦煌.脑脉宁中毒引起呼吸循环衰竭1例[J].临床儿科杂志,1986(3):177.
- [6] 刘裕民.脑脉宁治疗痉挛型小儿脑性瘫痪10例临床观察[J].福建医药杂志,2004,26(3):106.
- [7] 孙刚.脑脉宁片致皮肤过敏反应1例[J].航空航天医药,1998,9(2):108.
- [8] 宫丽丽,译.种族差异、遗传及个体化药物治疗[N].中国医药报,2006-07-01.
- [9] 吾妻安良太,史春虹.药物性肺损害的遗传因素与人种差异[J].日本医学介绍,2007,28(3):100.
- [10] 刘英,任志强,姚志红,等.我院324例药品不良反应报告分析[J].中国药房,2013,24(30):2 847.

(收稿日期:2013-07-24 修回日期:2013-10-05)

国家卫生和计划生育委员会主任李斌出席人口与发展南南合作部长级国际会议开幕式并致辞

本刊讯 2013年10月22日,人口与发展南南合作部长级国际会议在北京开幕。会议旨在回顾总结过去20年在人口与发展南南合作方面取得的进展,探讨在国际人发大会及千年发展目标后时代,如何通过南南合作,推动发展中国家的人口与发展进程。国家卫生和计划生育委员会主任李斌出席会议开幕式并致辞。李斌强调,国际人发大会以来,人口领域的南南合作得到蓬勃发展。在国际人发大会期间成立的人口与发展南南合作伙伴组织,作为世界人口领域唯一的发展中国家政府间国际组织,为促进人口领域的南南合作做出了杰出贡献。

李斌说,作为世界上人口最多的发展中国家,中国政府坚持从战略高度认识和把握人口问题,积极探索符合中国实际的人口发展道路,实行计划生育基本国策,统筹解决人口问题,促进人口长期均衡发展,取得了显著成绩。与此同时,中

国政府一直致力于人口领域的南南合作,是南南合作的积极倡导者和推动者,在经验共享、战略研讨、人员培训和生殖健康产品交流等方面开展了大量卓有成效的工作。

对于未来人口与发展领域的南南合作,李斌建议,要积极参与2014年后议程的讨论,加强南南合作在国际人口方案中的地位 and 作用;积极开展高层倡导,将南南合作落到实处;加强能力建设,促进可持续发展;动员各方资源,努力建立有效的全球伙伴关系。

此次为期两天的会议由国家卫生和计划生育委员会与人口与发展南南合作伙伴组织共同举办。来自34个国家的政府高级官员以及10多个国际组织和非政府的代表共100余人出席了会议。国家卫生和计划生育委员会副主任马晓伟主持了会议开幕式。