

仙灵骨葆胶囊致不良反应185例文献分析

杜倩^{1*},王哲²,运乃茹³,黄宇虹³,徐强³,王保和^{3#}(1.天津中医药大学研究生院,天津 300073;2.天津中医药大学中医学院,天津 300073;3.天津中医药大学第二附属医院,天津 300150)

中图分类号 R979.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)27-3785-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.27.11

摘要 目的:探讨仙灵骨葆胶囊致不良反应(ADR)的规律及特点,为临床合理用药提供参考。方法:检索2007年1月—2016年10月中国期刊全文数据库(CJFD)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库、维普数据库(VIP)报道的仙灵骨葆胶囊致ADR病例,并就收集到的185例ADR相关信息进行统计和分析。结果:185例患者中,原患疾病主要为骨质疏松症的有63例(34.05%);联合用药ADR发生率(70.81%)显著高于单用药(29.19%);ADR多发生在用药后90 d内(67.03%),临床表现主要以消化系统损害较多(82.68%);大部分患者(61.62%)未予处理或经对症治疗或停药后缓解症状。结论:临床应加强对仙灵骨葆胶囊ADR的监测,尤其应重视其在肝功能方面的ADR,以促进合理用药,保证用药安全。

关键词 仙灵骨葆胶囊;不良反应;文献分析;合理用药

Literature Analysis of 185 Cases of ADR Induced by Xianling Gubao Capsule

DU Qian¹, WANG Zhe², YUN Nairu³, HUANG Yuhong³, XU Qiang³, WANG Baohe³(1. Graduate School of Tianjin University of TCM, Tianjin 300073, China; 2. College of TCM, Tianjin University of TCM, Tianjin 300073, China; 3. The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300150, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the regularity and characteristics of adverse drug reactions (ADR) induced by Xianling gubao capsule, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: ADR induced by Xianling gubao capsule were retrieved from CJFD, CBM, Wanfang database, VIP during Jan. 2007-Oct. 2016. The related information of 185 ADR cases were statistically analyzed. RESULTS: Among 185 patients, primary disease was mainly osteoporosis (63 cases, 34.05%). The incidence of ADR induced by drug combination (70.81%) was higher than single drug (29.19%). ADR mostly occurred within 90 d after medication (67.03%). Main clinical manifestation was digestive system damage (82.68%). Most patients (61.62%) did not need treatment, symptomatic treatment or drug withdrawal to relieve ADR symptoms. CONCLUSIONS: The monitoring for ADR induced by Xianling gubao capsule should be strengthened in clinic, especially for ADR of liver function, so as to promote rational drug use.

KEYWORDS Xianling gubao capsule; ADR; Literature analysis; Rational drug use

仙灵骨葆胶囊是以淫羊藿为主药,以补骨脂、续断、地黄、丹参、知母为辅药制成的中成药,具有滋补肝肾、活血通络、强筋壮骨的作用,主要用于骨质疏松及相关疾病的治疗。随着仙灵骨葆胶囊在临床的广泛应用,其不良反应(ADR)屡见报道,尤其是关于严重肝功能异常的报道^[1-3]。2015年3月20日,仙灵骨葆胶囊修订说明书,将ADR项由“尚不明确”修订为“偶见恶心、呕吐、肠胃不适、皮疹、瘙痒、肝功能异常等”,并将禁忌项修改为“孕妇及肝功能失代偿者禁用”。2016年12月8日,国家食品药品监督管理总局(CFDA)发布第72期ADR通报,提出警惕仙灵骨葆口服制剂引起肝功能损害的风险。目前,已经发表关于仙灵骨葆胶囊引起肝功能损害的报道多为个案^[1-3],且尚未见关于仙灵骨葆胶囊安全性的相

关文献调研。因此,本文对仙灵骨葆胶囊致ADR文献进行分析,以期临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

以“仙灵骨葆胶囊”“不良反应”为检索词,检索2007年1月—2016年10月中国期刊全文数据库(CJFD)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库、维普数据库(VIP)收录的仙灵骨葆胶囊致ADR文献,共检出文献42篇,均符合国家药品ADR检测中心制定的标准,最终纳入发生ADR的患者185例。通过阅读全文后对185例患者的原患疾病、联合用药、ADR发生时间、ADR累及器官或系统及临床表现、转归等信息进行统计、分析。

2 结果

2.1 原患疾病

185例患者中,骨质疏松相关疾病145例(78.38%),非骨质疏松相关疾病40例(21.62%)。原患疾病分布见表1。

2.2 联合用药

185例患者中,单用药54例(29.19%),联合用药131

*主管药师,博士研究生。研究方向:临床药学、临床评价。
E-mail: duqian331100@sina.com

#通信作者:主任医师,教授,博士生导师。研究方向:中医诊疗心血管疾病、中药临床药理、中药临床评价。E-mail: wbh3423@sina.com

例(70.81%),联合用药 ADR 发生率显著高于单用药;联合用药中以联合鲑鱼降钙素(25.95%)、钙制剂(18.92%)较多。单用药和联合用药情况见表2。

表 1 原患疾病分布

Tab 1 Distribution of primary diseases		
疾病类型	例数	构成比,%
骨质疏松相关疾病		
骨质疏松症	63	34.05
绝经后妇女骨质疏松症	25	13.51
原发性骨质疏松症	12	6.49
老年骨质疏松症	11	5.95
骨折内固定术后骨质疏松症	19	10.27
胸腰椎骨质疏松性骨折	10	5.41
绝经后骨质疏松性 Colles 骨折	4	2.16
糖皮质激素性骨质疏松症	1	0.54
非骨质疏松相关疾病		
膝骨性关节炎	12	6.49
强直性脊柱炎	6	3.25
膝关节软骨软化	7	3.78
老年股骨近端骨折延迟愈合	4	2.16
骨质疏松性胸腰椎骨折术后	4	2.16
股骨头缺血性坏死	3	1.62
腰椎骨关节炎	2	1.08
老年腰椎手术后骨组织修复	1	0.54
骨关节炎	1	0.54
合计	185	100

表 2 单用药和联合用药情况

Tab 2 Single drug and drug combination		
用药	例数	构成比,%
单用		
饭前空腹 3 粒,每日 2 次	34	18.38
饭前空腹 3 粒,每日 3 次	15	8.11
未注明用法用量	5	2.70
小计	54	29.19
联合		
鲑鱼降钙素	18	9.73
阿仑磷酸钠片+鲑鱼降钙素	2	1.08
鲤鱼降钙素+钙尔奇 D 片	28	15.14
小计	48	25.95
骨化三醇胶丸	11	5.95
钙尔奇 D 片	11	5.95
钙尔奇 D 片+骨化三醇胶丸	13	7.02
小计	35	18.92
阿仑磷酸钠片	4	2.16
阿仑磷酸钠片+钙尔奇 D 片	2	1.08
小计	6	3.24
盐酸氨基葡萄糖片	8	4.32
其他	34	18.38
小计	42	22.70
合计	185	100

2.3 ADR 发生时间

185 例患者中,用药后 ≤90 d 发生率较高(67.03%)。ADR 发生时间见表3。

2.4 ADR 累及器官或系统及临床表现

185 例患者中,仙灵骨葆胶囊致 ADR 的临床表现以

消化系统损害、皮肤及其附件损害、心血管系统损害较为常见。ADR 累及器官或系统及临床表现见表4。

表 3 ADR 发生时间分布

Tab 3 Distribution of occurrence time of ADR		
发生时间	例数	构成比,%
≤90 d	124	67.03
91~180 d	53	28.65
181~360 d	8	4.32
合计	185	100

表 4 ADR 累及器官或系统及临床表现

Tab 4 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations			
累及器官或系统	临床表现(例次)	例次	构成比,%
消化系统	恶心(68)、呕吐(20)、便秘(45)、胃肠道不适(23)、口干舌燥(20)、	191	82.68
	大便增多(9)、食欲缺乏(3)、轻度肝功能损害(2)、腹痛(1)、		
皮肤及其附件	皮疹(11)、皮肤瘙痒(4)	15	6.50
心血管系统	脸面潮红(9)、心悸(4)、轻度脂代谢异常(1)	14	6.06
骨骼肌肉系统	局部关节肿痛(2)、肌肉酸痛(1)、双下肢胫前轻度水肿(1)	4	1.73
神经系统	头晕(3)、头疼(3)、发热(1)	7	3.03
合计		231	100

2.5 转归

185 例患者中,大部分患者(61.62%)可未予处理或经对症治疗或停药后 ADR 症状缓解。转归情况见表5。

表 5 转归情况

Tab 5 Prognosis		
处理及预后	例数	构成比,%
均未予处理能够坚持完成疗程且症状自行消退或自行缓解或未影响继续治疗	69	37.29
给予对症治疗后症状缓解或消失,均未停药	33	17.84
停药后症状迅速消失	12	6.49
退出研究	5	2.70
未作详细说明	66	35.68
合计	185	100

3 讨论

3.1 ADR 与性别、年龄

由于入选文献均为疗效分析,发生 ADR 的例数较少,且绝大部分文献均未报道发生 ADR 的患者性别、年龄。因此,本研究未对 ADR 与患者年龄、性别进行分析。

3.2 联合用药

临床上使用仙灵骨葆胶囊多为联合用药,且联合用药 ADR 发生率(70.81%)显著高于单用药(29.19%),这可能与药物之间相互作用有关;大多数药物导致的 ADR 多为消化道反应,这也使得联合用药时难以判断是哪种药物导致的 ADR;联合用药中以联合鲑鱼降钙素(25.95%)、钙制剂(18.92%)较多。因此,建议临床用药时,尽量简化给药方案,优先选择联合 ADR 发生率小的药物。仙灵骨葆胶囊说明书推荐服用方法为每日 2 次,

每次3粒,而本研究中虽然单用药时,每日2次服药的ADR发生率(18.38%)高于每日3次服药(8.11%),但不能说明每日3次用法比每日2次用法安全,这可能与大多数患者均按照说明书推荐的方法服用有关。

3.3 ADR 发生时间

ADR多发生在用药后 ≤ 90 d,其次为91~180 d,最后为181~360 d,且随时间延长逐渐降低。提示,仙灵骨葆胶囊使用后3个月内均需监测ADR的发生。

3.4 ADR 转归

185例患者中,大部分患者(61.62%)可未予处理或经对症治疗或停药后ADR症状缓解。但本研究中有5例患者退出,其中2例患者因服药两周后出现胃肠道反应退出^[4],3例患者因颈胸部皮疹难以耐受退出。

3.5 ADR 累及器官或系统及临床表现

仙灵骨葆胶囊致ADR的临床表现主要为消化系统损害,这与说明书所述“偶见恶心、呕吐、肠胃不适、皮疹、瘙痒、肝功能异常等”基本一致,本研究中有45例患者(19.48%)发生便秘,但在说明书中未有“便秘”列出。仙灵骨葆胶囊致ADR症状均较轻微,大部分ADR可自行或对症治疗后症状缓解或消失,未影响继续用药。

肝功能异常方面,有2例患者出现轻度肝功能损害,但未见严重肝功能损害发生,这可能与纳入的患者已经排除了肝功能异常、未进行全部的不良事件观察、疾病伴随的其他症状掩盖了较轻的ADR、且大部分病例为短期随访,而掩盖了长期用药导致的药物蓄积有关。必须引起注意的是,消化系统损害可能是引起肝功能损害的先兆表现,尤其是CFDA已通报应警惕仙灵骨葆胶囊引起肝功能损害风险,因此临床更应警惕消化道反应。

有研究认为,仙灵骨葆胶囊致肝功能损害可能与制剂中含有的淫羊藿和补骨脂具有的肝毒性有关^[5-7];补骨脂可干扰肝细胞正常代谢,降低胆汁酸排出肝细胞的能力,引起胆汁酸浓度升高,胆汁淤积,肝细胞肿胀及坏死,而引发肝坏死。淫羊藿有雄激素样作用,可抑制肝细胞的正常代谢,引起肝内毛细胆管的胆汁淤积而出现肝功能损害^[3]。有学者在后续的研究中进一步考察了仙灵骨葆中各组分血药浓度在肝脏组织内分布的差异,以及肝脏代谢对其的影响^[8]。因此,仙灵骨葆胶囊对肝功能损害应引起临床医师、药师的高度重视。

3.6 建议

仙灵骨葆胶囊为骨伤科的常用药物,市场占有率较

高,疗效确切。本研究发现,仙灵骨葆胶囊引起的ADR一般为消化系统损害,且症状较轻微,对原患疾病并无明显影响。鉴于仙灵骨葆胶囊可导致肝功损害,故临床应用时需注意:①重视患者个体差异,仔细询问患者是否有药物过敏史、ADR史、肝功能损害等,有肝功能损害者应避免使用仙灵骨葆胶囊。②遵从说明书合理用药,按照说明书的用法用量合理用药,尽量单用药,若必须联用其他药物时,应简化用药方案,避免联用易致肝毒性的药物,且需选择ADR发生率相对较小的药物。③做好长期随访,严格控制疗程,尤其是老年患者、合并慢性肝肾疾病者;对长期用药者,应密切监测患者肝功能指标,若出现恶心、纳差、腹胀、乏力、尿黄等消化道症状时需及时停药。④普及用药教育,加强患者及家属的用药教育,用药期间避免饮酒,加强营养,以减少ADR的发生。

参考文献

- [1] 郑明节,周耘,吕小琴.仙灵骨葆胶囊与双氯芬酸钠缓释胶囊合用致肝衰竭1例[J].中国药物警戒,2014,11(8):507-508.
- [2] 赵晓卫,徐灿丽.仙灵骨葆胶囊与奥美拉唑联用致肝损害及乙型肝炎再活动[J].药物不良反应杂志,2012,14(1):60-61.
- [3] 杨良芹,彭官良.仙灵骨葆胶囊致重度肝损害1例[J].中国药物警戒,2013,10(1):62-62.
- [4] 陈立志,密盖息与仙灵骨葆联合治疗老年骨质疏松症临床观察[J].中国现代药物应用,2010,4(23):159-160.
- [5] Cheung WI, Tse ML, Ngan T, *et al.* Liver injury associated with the use of fructus psoraleae (Boi-gol-zhee or Bu-gu-zhi) and its related proprietary medicine[J]. *Clin Toxicol*, 2009, 47(7):683-685.
- [6] 赵子婧,巩政,史少泽,等.补骨脂及其与甘草配伍单次给药大鼠的毒代动力学及肝肾毒性初探[J].中国中药杂志,2015,40(11):2221-2226.
- [7] 张秀娟,曹慧琪,邢志华,等.补骨脂对小鼠肝细胞形态、肝功能及线粒体膜电位的影响[J].中成药,2014,36(1):160-162.
- [8] 戚新明,任进.两种仙灵骨葆提取液对肝脏线粒体的作用[J].中国药物警戒,2016,13(4):201-205,225.

(收稿日期:2017-01-24 修回日期:2017-07-13)

(编辑:陈宏)