

## 养心氏片上市后多中心安全性评价

武红莉<sup>1</sup>, 王 刚<sup>2#</sup>, 闫充岱<sup>3#</sup>, 陈 明<sup>4#</sup>, 迟路湘<sup>5#</sup>, 唐学文<sup>6#</sup>, 龙明智<sup>7#</sup>, 顾 宁<sup>8#</sup>, 戈一芬<sup>9#</sup>, 荆志伟<sup>10</sup>, 张晓旭<sup>1</sup>, 苏国海<sup>11\*</sup>, 王 忠<sup>11\*</sup>

1. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700
2. 济南市历城区中医院, 山东 济南 250100
3. 平阴县中医院, 山东 济南 250400
4. 重庆医科大学附属第一医院, 重庆 400016
5. 第三军医大学西南医院, 重庆 400038
6. 重庆市巴南区人民医院, 重庆 401320
7. 南京医科大学第二附属医院, 江苏 南京 210011
8. 南京市中医院, 江苏 南京 210001
9. 南京市市级机关医院, 江苏 南京 210018
10. 中国中医科学院, 北京 100700
11. 山东大学附属济南市中心医院, 山东 济南 250013

**摘要:** 目的 明确养心氏片上市后大规模人群使用的安全性, 识别其不良反应(ADR)的性质、特点、发生率和潜在的风险因素。方法 采用药物源性、多中心、回顾性、非对照临床试验, 监测2012年9月1日—2013年8月31日9家临床研究中心所有使用养心氏片、且符合伦理学要求的患者, 记录并分析所有ADR, 以及ADR处理情况, 统计Naranjo评分。结果 本次安全性评价共纳入3 002例患者, 其中5人发生不良事件(ADE), 主要为胃肠道、心血管和神经系统反应(包括口干、胃部烧灼、阵发性头痛和心悸), ADE发生率为0.17%。根据Naranjo评分运算法则, 发现的ADR包括2例口干、1例心悸、ADR发生率为0.1%。结论 养心氏片的ADR为偶见, 临床应用安全性较高。由于ADR的例数较少(3例), 年龄、病程、西医诊断等因素对ADR发生率的影响有待进一步研究。

**关键词:** 养心氏片; 药物不良反应; 医院集中监测; 安全性评价

中图分类号: R965.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2016)06-1061-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.06.031

## A multi-center clinical trial: Post-marketing drug evaluation on Yangxinshi Tablets

WU Hong-li<sup>1</sup>, WANG Gang<sup>2</sup>, YAN Chong-dai<sup>3</sup>, CHEN Ming<sup>4</sup>, CHI Lu-xiang<sup>5</sup>, TANG Xue-wen<sup>6</sup>, LONG Ming-zhi<sup>7</sup>, GU Ning<sup>8</sup>, GE Yi-fen<sup>9</sup>, JING Zhi-wei<sup>10</sup>, ZHANG Xiao-xu<sup>1</sup>, SU Guo-hai<sup>11</sup>, WANG Zhong<sup>1</sup>

1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China
2. Jinan LiChengQu TCM Hospital, Jinan 250100, China;
3. Pingyin County Hospital of traditional Chinese Medicine, Jinan 250400, China
4. The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China
5. Southwest Hospital, Chongqing 400038, China
6. Banan People's Hospital of Chongqing, Chongqing 401320, China
7. The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China
8. Nanjing Hospital of TCM, Nanjing 210001, China
9. Nanjing Municipality Government Hospital, Nanjing 210018, China

收稿日期: 2015-07-15

基金项目: 国家自然科学基金(81001596、81473514); 中国中医科学院自主选题项目(Z0254)

作者简介: 武红莉, 助理研究员, 研究方向为中药临床试验数据分析。Email: holiwu@yeah.net

\*通信作者 苏国海, 主任医师, 研究方向为冠心病和心律失常的诊治。E-mail: guohaisu@medmail.com.cn

王 忠, 研究员, 研究方向为中药上市后再评价。E-mail: zhonw@vip.sina.com

#为同等贡献作者

10. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

11. Jinan Central Hospital, Jinan 250013, China

**Abstract: Objective** To determine the safety of post-marketing drug Yangxinshi Tablets in a large population, and identify the nature, character, incidence, and potential risk factors of the adverse drug reaction (ADR). **Methods** The study was conducted from September 1st 2012 to August 31st 2013, using a design of drug-oriented, multicentre, retrospective, and non-controlled hospital clinical trials, and the patients treated with Yangxinshi Tablets and accorded with the ethics were monitored in nine hospitals. The adverse reactions and treatment of adverse reactions of all patients were recorded and analyzed, and Naranjo score was counted. **Results** There were 3 002 patients enrolled, with five cases of adverse events (ADE), mainly for gastrointestinal, cardiovascular, and nervous system response including dry mouth, stomach burning, paroxysmal headache, and palpitation, the incidence of ADE was 0.17%, and three cases had ADR related to the drug, two cases showed dry mouth and 1 case showed palpitation, the incidence of ADR was 0.1%. **Conclusion** The ADR of Yangxinshi Tablets is occasional, and the application of Yangxinshi Tablets in clinical therapy was safe. Because cases of ADRs were less (three cases), the influence of age, course of disease and Western medicine diagnostic criteria for the incidence of ADR remained unproved.

**Key words:** Yangxinshi Tablets; adverse drug reactions; intensive hospital monitoring; safety evaluation

养心氏片是由13味中药(黄芪、党参、丹参、葛根、淫羊藿、山楂、地黄、当归、黄连、醋延胡索、灵芝、人参、炙甘草等)组成的中成药,具有益气活血、化瘀止痛的功效<sup>[1]</sup>。临床上用于气虚血瘀所致的胸痹,症见心悸气短、胸闷、心前区刺痛,冠心病心绞痛见于上述证候者<sup>[2-4]</sup>。其方剂来源于“益气活血”理论,应用于冠心病的临床治疗中,完全符合气虚血瘀贯穿全程的基本病理机制<sup>[5]</sup>。养心氏片上市以来因为良好的疗效,已经作为独家品种被列入《国家医保目录》乙类产品以及收录于2015年版《中国药典》<sup>[6]</sup>。

近年来,养心氏片在冠心病的临床治疗上取得了明显的效果,且无明显的不良反应(ADR)<sup>[7]</sup>。由于中成药上市前有关临床研究的局限,缺乏大规模人群使用该药后的安全数据,本研究旨在通过回顾9家临床研究中心进行的ADR监测研究以及患者出院后的随访情况,明确该药上市后大规模人群长期(3~4年)使用的安全性,识别不良事件(ADE)的性质、特点、发生频率和潜在的风险因素,为评价养心氏片安全性和临床合理使用该药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究设计

本项目采用药物源性、多中心、回顾性、非对照的医院临床试验。参考药物流行病学病例观察研究的样本量计算方法“三例原则”,拟收集3 002例。

### 1.2 资料来源

选择3省9家医疗机构(济南市中心医院、济南市历城区中医院、平阴县中医院、重庆医科大学

附属第一医院、第三军医大学西南医院、重庆市巴南区人民医院、南京医科大学第二附属医院、南京市中医院、南京市级机关医院)纳入安全性评价站点,在2012年9月1日—2013年8月31日1年内所有使用养心氏片且符合伦理学要求<sup>[8]</sup>的住院或门诊患者。

### 1.3 病例纳入标准

根据医院药剂管理登记系统或者门诊就诊现场记录,无挑选地纳入使用本制剂的患者。在整个用药期间,由经过统一培训的、指定的填表员根据患者病历、实际观察、现场访谈、电话随访等获取方案要求的信息,填写完成根据不同适应症设计的集中监测观察表。如果患者在用药期间发生了ADE,则在24 h内填写ADE观察表(参考我国现行ADE的6级评价标准<sup>[9]</sup>),并及时随访和电话追踪患者ADE的转归情况及采取的措施,并上报由药学、临床专家组成的ADR评价小组进行因果关系判定。同时要求2个月内完成在线数据的上传。

### 1.4 患者的一般资料

性别、年龄:共纳入9家临床研究中心3 002例患者,年龄分布广泛,2 991例年龄资料完整,最小者14岁,最大者96岁,平均年龄(65.037 1±13.168 2)岁,中位数(本文均用四分位数,下文同)为66(56, 75)。其中男性1 417例,平均年龄(65.745 9±13.137 0)岁,中位数67(57, 76)。女性1 574例,平均年龄(64.399 0±13.167 8),中位数65(56, 74)。Wilcoxon检验结果显示男性年龄大于女性( $P<0.01$ )。男性与女性年龄构成情况

无显著性差异 ( $P>0.05$ )

性别、体质量: 研究病例中有 2 912 例体质量资料完整, 平均体质量 ( $63.472\ 8\pm 10.187$ ) kg, 中位数 63 (56, 70), 其中男性 1 364 例, 平均体质量 ( $68.829\pm 9.459\ 8$ ) kg, 中位数 69.5 (62, 75), 女性 1 548 例, 平均体质量 ( $58.753\ 2\pm 8.297\ 4$ ) kg, 中位数 59 (53, 64)。Wilcoxon 检验结果显示男性体质量重于女性 ( $P<0.01$ ),  $\chi^2$  检验结果显示男、女体质量分布差异显著 ( $P<0.01$ )。

既往史与 ADR: 3 002 例中有既往病史者 1 670 例 (55.63%), 有用药史者 2 130 例 (70.95%), 有药物 ADR 史者 52 例 (1.73%)。3 000 例家族史资料记录完整者均无家族史。

中医病名诊断<sup>[10]</sup>: 在 1 403 例有中医病名诊断记录的患者中, 胸痹 742 例 (52.89%)、心悸 340 例 (24.23%)、消渴 149 例 (10.62%)、眩晕 123 例 (8.77%)、心痛 38 例 (2.71%)、其他 11 例 (0.78%)。

证候诊断<sup>[11]</sup>: 在 1 363 例有证候诊断记录的患者中, 气虚血瘀型 429 例 (31.47%)、气滞血瘀型 198 例 (14.52%)、气滞型 168 例 (12.32%)、气阴两虚型 131 例 (9.61%)、血瘀型 98 例 (7.19%)、气虚型 91 例 (6.67%)、肝阳上亢型 85 例 (6.23%)、气血两虚型 40 例 (2.93%)、寒凝心脉型 21 例 (1.54%)、阳虚型 16 例 (1.17%)、血虚型 13 例 (0.95%)、阴虚型 11 例 (0.8%)、肝郁脾虚型 11 例 (0.8%)、心脾两虚型 10 例 (0.73%)、其他 41 例 (2.95%)。

西医诊断<sup>[12]</sup>: 在 3 001 例有西医诊断记录的患者中, 冠心病 1 180 例 (39.31%)、高血压 339 例 (11.29%)、高血压合并冠心病 319 例 (10.63%)、心律失常 (房颤) 243 例 (8.09%)、缺血性心脏病 129 例 (4.3%)、糖尿病 109 例 (3.63%)、心绞痛 82 例 (2.73%)、心肌病 (扩张型心肌病) 76 例 (2.53%)、高血压合并冠心病及糖尿病 59 例 (1.97%)、高血压合并糖尿病 44 例 (1.47%)、糖尿病合并冠心病 43 例 (1.43%)、风心病 32 例 (1.07%)、冠心病合并高血脂 17 例 (0.57%)、心衰 (心功能不全) 16 例 (0.53%)、高血压合并卒中及冠心病 14 例 (0.47%)、心梗 12 例 (0.4%)、甲亢合并冠心病 12 例 (0.4%)。

### 1.5 用药情况

研究病例共 2 990 例有疗程记录, 疗程平均值 ( $74.911\ 1\pm 44.660\ 1$ ) d, 非正态分布 ( $P<0.01$ ), 中位数 73 (30, 116)。

3 002 例患者均有首次服用剂量记录, 其中首次 3 片 1 735 例 (57.79%), 2 片 1 121 例 (37.24%), 4 片 146 例 (4.86%)。3 002 例患者均有平时服用剂量记录, 3 片/次、3 次/d 的 1 415 例 (47.14%), 2 片/次、3 次/d 的 1 119 例 (37.28%), 3 片/次、3 次/d 的 317 例 (10.56%), 4 片/次、3 次/d 的 120 例 (4%), 其他 31 例 (5.03%)。

3 002 例患者均有特殊服用剂量记录, 其中有特殊剂量者 65 例 (2.17%); 均有间隔用药记录, 其中有间隔用药者 167 例 (5.56%); 均有停药原因记录, 其中治愈 621 例 (20.69%), 无效换药 52 例 (1.73%), 其他不详 2 329 例 (77.59%)。

### 1.6 ADR 因果关系判定

记录并分析患者所发生的 ADR, 主要观察胃肠道、心血管和神经系统反应, 包括口干、胃部烧灼、阵发性头痛和心悸, 以及 ADR 的处理情况。统计 Naranjo 评分<sup>[13]</sup>。

国际上对药品 ADR 因果关系的判定尚无统一的计分标准, 我国现行的 6 级评价标准<sup>[9]</sup>和国际上采用较多的 Naranjo 评分运算法<sup>[12]</sup>各有优缺点。为保证因果关系评价的合理性, 本研究采用这两种评价方法。

### 1.7 ADR/ADE 分类

参照《WHO 药品不良反应术语集》<sup>[14]</sup>, 将 ADR/ADE 按照累及的系统-器官进行分类。

### 1.8 伦理审查及临床注册

本项目通过了济南市中心医院医学伦理委员会审查[伦理批件号 (2012) 临审第 (023) 号], 并在中国临床试验注册中心网站 <https://www.chictr.org> 注册, 注册号 ChiCTR-ONC-12002633。

### 1.9 数据管理和质量要求

数据管理和质量控制采用在线数据管理系统, 监测表同步、独立双人双录, 并设有数据审核、逻辑检验功能。采用三级质控体系。

### 1.10 统计分析

统计分析采用 SAS 9.2 统计分析软件编程计算。均采用双侧检验, 通过频数统计、正态性检验、Wilcoxon 检验、 $\chi^2$  检验等方法, 进行 ADR/ADE 发生率的分析; 通过 Fisher 精确检验进行相关危险因素分析。

## 2 结果

### 2.1 ADR 发生情况

本研究共纳入 3 002 例患者, 研究结束时有 5

人发生 ADE，ADE 发生率为 0.17%。均未发生严重的 ADE。根据国家药品不良反应监测中心现行 6 级评价标准，无 ADR 发生；根据 Naranjo 评分运算法则，3 例发生 ADR，ADR 发生率为 0.1%。监测

病例数及发现的 ADR 数见表 1。

2.2 ADE/ADR 表现、转归及判定

ADE/ADR 的表现、转归、治疗及 ADR 的判定情况见表 2。

表 1 ADR/ADE 的分布及构成情况 (%)  
Table 1 Distribution and composition of ADR/ADE (%)

| 临床研究中心       | 病例  |       | ADE (ADR) 病例 |             |
|--------------|-----|-------|--------------|-------------|
|              | n/例 | 占比/%  | n/例          | 占比/%        |
| 济南市中心医院      | 235 | 7.83  | 1 (1)        | 0.03 (0.03) |
| 济南市历城区中医院    | 443 | 14.76 | 0            | 0           |
| 平阴县中医院       | 354 | 11.79 | 0            | 0           |
| 重庆医科大学附属第一医院 | 604 | 20.12 | 3 (1)        | 0.1 (0.03)  |
| 第三军医大学西南医院   | 616 | 20.52 | 0            | 0           |
| 重庆市巴南区人民医院   | 295 | 9.83  | 0            | 0           |
| 南京医科大学第二附属医院 | 6   | 0.2   | 0            | 0           |
| 南京市中医院       | 250 | 8.33  | 1 (1)        | 0.03 (0.03) |
| 南京市级机关医院     | 199 | 6.63  | 0            | 0           |

表 2 ADE/ADR 表现、转归及判定  
Table 2 Symptom, outcome, and judgment of ADE/ADR

| ADE/ADR □  | 一般措施    | 转归情况 | 6 级评价标准结论 | Naranjo 评分结论 |
|------------|---------|------|-----------|--------------|
| 口干         | 减量      | 好转   | 可能无关      | 可能           |
| 胃部烧灼       | 原剂量继续使用 | 痊愈   | 待评价       | 可疑           |
| 口干能耐受      | 原剂量继续使用 | 未好转  | 待评价       | 可能           |
| 阵发性头痛无阳性体征 | 原剂量继续使用 | 好转   | 待评价       | 可疑           |
| 心悸         | 停用      | 痊愈   | 待评价       | 可能           |

2.3 ADR 累及系统

3 例 ADR (2 例口干、1 例心悸) 均属于交感-副交感神经系统损害。

2.4 ADR 影响因素分析

2.4.1 年龄 3 例不良反应均为 50~59 岁，将患者按年龄分为两组：中青年组 (<60 岁) 和老年组 (≥60 岁组)，中青年组的不良反应发生率高于老年组 (Fisher 精确检验， $P<0.05$ )。

2.4.2 西医诊断 将 300 1 例有西医诊断数据的患者分为四组：冠心病组、高血压冠心病组、高血压糖尿病组及其他病组。3 例不良反应中，冠心病组、高血压冠心病组、高血压糖尿病组各 1 例不良反应。四组中高血压糖尿病组与其他病组的不良反应发生率有显著性差异 (Fisher 精确检验，permutation 法重抽样估计  $P<0.01$ )，其余各组间两两无显著性

差异。

2.4.3 疗程 将 3 002 例有病程资料的患者分为 7 组：≤7 d、8~30 d、31~60 d、61~90 d、91~120 d、121~150 d 和 151~180 d 组。其中，疗程≤7 d 组、61~90 d 组、91~120 d 组各发生 1 例 ADR。≤7 d 组与 8~30 d 组、31~60 d 组、121~150 d 组的 ADR 发生率有显著性差异 (Fisher 精确检验，均  $P<0.05$ )，其余各组间两两比较无显著差异。

其他因素，如性别、体质量、既往史与 ADR 史、中医病名诊断、证候诊断、药物使用等对养心氏片的 ADR 发生率无显著性影响。

3 结论

药品说明书中记载养心氏片的 ADR 为“极个别患者出现胃部不适”。既往 II 期临床试验中 312 例使用养心氏片患者中未发现 ADR，III 期临床试验

324例使用养心氏片患者中发现6例口干不适,属轻度ADR。文献检索结果显示,有文献报道30例服用养心氏片的患者中有2例有出现恶心<sup>[15]</sup>,但文献中有关患者的生物学特征、药物使用因素等不清楚,不利于ADR的判定。本研究3002例病例中,经Naranjo评分判定的ADR为口干、心悸,与既往研究略有不同,有待更多样本量的验证。

由于本研究ADE/ADR的例数较少(5例/3例),运用常规统计方法进行合并单元格处理后得出的结论仅具有参考意义,年龄、病程、西医诊断等因素对ADE/ADR发生率的影响有待进一步证实。

ADR发生率目前尚无统一的表示方法,本研究采用国际医学科学组织委员会(CIOMS)推荐的归类法<sup>[16]</sup>,即:十分常见( $\geq 10\%$ ),常见( $1\% \sim 10\%$ ,含 $1\%$ )、偶见( $0.1\% \sim 1\%$ ,含 $0.1\%$ )、罕见( $0.01\% \sim 0.1\%$ ,含 $0.01\%$ )、十分罕见( $< 0.01\%$ )。本研究显示,养心氏片的ADR发生率为 $0.1\%$ ,属偶见不良反应,因此该药临床应用的安全性相对较高。

#### 参考文献

- [1] 刘健. 养心氏片治疗冠心病稳定性心绞痛的疗效观察[J]. 中西医结合心血管病, 2015(11): 91-92.
- [2] 付鹏, 黄志东, 谢丹. 养心氏片治疗扩张型心肌病心力衰竭的疗效观察[J]. 世界中医药, 2014(5): 577-578.
- [3] 官炜. 养心氏片治疗室性期前收缩临床疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2013, 9(11): 155-156.
- [4] 崔燕, 张辉, 庄婕. 养心氏片治疗心绞痛及冠心病临床试验资料研究[J]. 食品与药品, 2013(4): 293-295.
- [5] 郭卫. 养心氏片联合硝酸甘油治疗冠心病不稳定型心绞痛78例临床观察[J]. 医学信息, 2013(9): 288-288.
- [6] 中国药典[S]. 一部. 2015: 1275.
- [7] 梅颖, 赵俊梅. 养心氏片联合曲美他嗪治疗冠心病心绞痛并发室性早搏的临床疗效分析[J]. 世界中医药, 2014, 9(9): 1184-1185.
- [8] Gupta S, Gulia S, Shetty N. Clinical trial ethics: one standard does not fit all[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(12): 1413-1414.
- [9] 李利军, 胡晋红, 王卓, 等. 药品不良反应严重程度分级评分标准的制定及药品不良反应严重度指数的应用[J]. 药学服务与研究, 2008(8): 9-31.
- [10] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 1994.
- [11] 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中医药科技出版社, 2002: 68-73.
- [12] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 36(1): 3-22.
- [13] Storm Brian L, Kimmel Stephen E. Textbook of Pharmacoepidemiology [M]. Hoboken: John Wiley & Sons (Asia) Pte Ltd, 2008: 260-261.
- [14] Lindquist M, Ståhl M, Bate A, et al. A retrospective evaluation of a data mining approach to aid finding new adverse drug reaction signals in the WHO international database[J]. Drug Saf, 2000, 23(6): 533-542.
- [15] 张金龙, 谭亚萍, 杨娟, 等. 养心氏片联合美托洛尔片治疗室性期前收缩的临床疗效及安全性研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(2): 145-147.
- [16] 徐波, 王彦. 药物临床试验期间药物安全监控体系的中外比较分析[J]. 中国新药杂志, 2009(14): 1291-1293.