

曲美他嗪口服制剂致不良反应/事件768例分析

李文武*,夏旭东,王 丽,杨 雪,张惠霞#,陈 超(河南省食品药品评价中心,郑州 450004)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)04-0366-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.04.26

摘要 目的:探讨曲美他嗪(TMZ)口服制剂致不良反应/事件(ADR/ADE)的一般规律及特点,为临床合理用药提供参考。方法:采用回顾性研究方法,对2004年1月—2012年7月期间河南省药品不良反应监测中心数据库中768例TMZ口服制剂致ADR/ADE报告的相关情况进行统计和分析。结果:ADR/ADE多发生在用药3d以内,共573例(占74.61%);累及器官/系统主要为胃肠系统(740例次,占70.21%)、皮肤及其附件(149例次,占14.13%)、中枢及外周神经系统(77例次,占7.31%)等,其中包括震颤7例次、运动障碍1例次和舌麻痹1例次;5例严重ADR/ADE表现为剥脱性皮炎、局部僵硬、呼吸困难、潮红、口干、外周水肿等;联合用药111例(占14.45%),联用品种主要为心血管系统用药;经停药或治疗后760例(占98.96%)好转或治愈。结论:该省数据库中TMZ口服制剂致ADR/ADE大多为已知的ADR/ADE。建议加强对TMZ口服制剂致ADR/ADE的监测,完善国内企业药品说明书,提高临床合理用药水平,减少ADR/ADE的发生。

关键词 曲美他嗪;不良反应/事件;分析

Analysis of 768 ADR/ADE Induced by Trimetazidine Oral Preparations

LI Wen-wu, XIA Xu-dong, WANG Li, YANG Xue, ZHANG Hui-xia, CHEN Chao (Henan Center for Food and Drug Evaluation, Zhengzhou 450004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for rational drug use by investigating the general regulation and characteristics of ADR/ADE induced by Trimetazidine oral preparations. METHODS: By retrospective study, 768 cases of ADR/ADE induced by Trimetazidine oral preparations in Henan Provincial Center for ADR Monitoring during Jan. 2004—Jul. 2012 were analyzed statistically. RESULTS: ADR/ADE mostly occurred within first 3 days of medication, involving 573 cases (accounting for 74.61%). Organs or systems involved in ADR/ADE were mainly stomach and intestinal system (740 cases, 70.21%), skin and its appendants (149 cases, 14.13%), central and peripheral nervous system (77 cases, 7.31%). Among all the cases, 7 cases suffered from tremors, 1 case with dyskinesia, and 1 case with glossoplegia; 5 cases of severe ADR/ADE manifested as Exfoliative dermatitis, local stiffness, dyspnea, flushing, dry mouth and peripheral edema. There were 111 cases of drug combination (14.45%), and the most variety was cardiovascular medicines. 760 cases were improved or cured after drug withdrawal or treatment (98.96%). CONCLUSIONS: The ADR/ADE induced by Trimetazidine oral preparations in Henan ADR monitoring database have been acknowledged. It is suggested to strengthen ADR/ADE monitoring induced by Trimetazidine oral preparations, and improve the drug instruction, in order to improve rational drug use and reduce the incidence of severe ADR/ADE.

KEYWORDS Trimetazidine; ADR/ADE; Analysis

曲美他嗪(Trimetazidine, TMZ)是由法国施维雅制药公司研制,于20世纪70年代上市的一种抗心绞痛药物,具有对抗肾上腺素、去甲肾上腺素及加压素的作用,能降低血管阻力,增加冠脉及循环血流量,促进心肌代谢及心肌能量的产生,同时能降低心肌耗氧量,改善心肌氧的供需平衡^[1]。

TMZ于2000年在我国上市,随后国内多家制药企业推出其仿制药,目前市场上均为其盐酸盐口服制剂。我国目前批准TMZ口服制剂的适应证为:心绞痛发作的预防性治疗;眩晕和耳鸣的辅助性对症治疗。2012年4月,法国药品管理局对TMZ的安全性进行再审查,发现其可能导致运动功能障碍,如帕金森综合征等症状。2012年6月22日,欧洲药品管理局(EMA)发布信息,建议限制含TMZ的药物的使用^[2-3]。为了解

TMZ口服制剂在我国致不良反应/事件(ADR/ADE)的一般规律及特点,从而为指导临床合理用药提供参考,笔者对河南省药品不良反应监测中心数据库收集的ADR/ADE报告数据进行了分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用回顾性研究的方法,对2004年1月1日—2012年7月31日河南省药品不良反应监测中心数据库中TMZ口服制剂致ADR/ADE报告进行收集,经筛选共得到有效报告768例。

1.2 方法

对所涉及的TMZ口服制剂致ADR/ADE报告就患者性别与年龄、原患疾病、ADR/ADE发生时间、ADR/ADE累及器官/系统及临床表现、联合用药、ADR/ADE的治疗及转归等情况进行统计、分析。

2 结果

2.1 患者性别和年龄

768例ADR/ADE报告中,男性408例(占53.13%),女性

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

通信作者:主任药师。研究方向:药械安全性监测。电话:0371-60958777。E-mail:hnadrzhanghx@163.com

360例(占46.87%),男女比例为1.1:1;年龄最小14岁,最大92岁,平均年龄57.78岁,详见表1。

表1 患者性别和年龄分布

Tab 1 Distribution of gender and age in patients with ADR

年龄,岁	男性例数	女性例数	小计例数	比例,%
<18	1	2	3	0.39
18~60	241	198	439	57.16
>60	166	160	326	42.45
合计例数	408	360	768	100.00

2.2 原患疾病

768例ADR/ADE报告中,患者原患疾病主要包括心绞痛(333例)、冠心病(188例)、高血压(56例)、眩晕(39例)等,详见表2。

表2 原患疾病情况

Tab 2 Distribution of primary diseases

原患疾病	例数	比例,%	原患疾病	例数	比例,%
心绞痛	333	43.36	心肌梗死	10	1.30
冠心病	188	24.48	心肌缺血	9	1.17
高血压	56	7.29	胸闷	7	0.91
眩晕	39	5.08	头晕	6	0.78
心脏病	26	3.39	心肌炎	4	0.52
耳鸣	14	1.82	脑血管疾病	4	0.52
心律失常	10	1.30	其他	62	8.07

2.3 ADR/ADE 发生时间

768例ADR/ADE报告中,ADR/ADE多发生在用药3d以内,共573例(占74.61%)。其中发生在用药当天、第2天、第3天的分别为327例(占42.58%)、156例(占20.31%)、90例(占11.72%),详见图1。

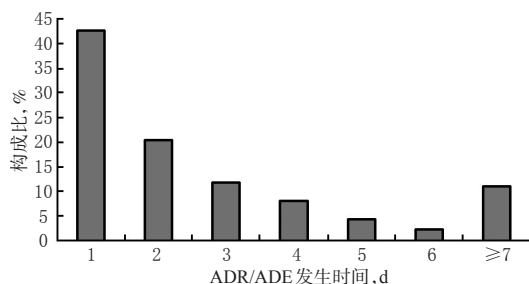


图1 ADR/ADE 发生时间分布

Fig 1 Occurrence time of ADR/ADE

2.4 ADR/ADE 累及器官/系统及临床表现

768例ADR/ADE报告中,主要累及器官/系统为胃肠系统、皮肤及其附件、中枢及外周神经系统、全身性损害、心率及心律失常等,共计1054例次;主要表现为恶心、呕吐、皮疹、瘙痒、头晕、头痛、过敏样反应、心悸、呼吸困难等,详见表3。

2.5 联合用药

768例ADR/ADE报告中,单独用药657例(占85.54%),联合用药111例(占14.45%)。联合用药中两药联用62例(占8.07%)、三药联用27例(占3.52%),三药以上联用22例(占2.87%),联用品种多为心血管系统用药,其中联合用药例数排名前10位品种见表4。

2.6 ADR/ADE 的治疗及转归

768例患者经过停药观察或者积极的治疗后,治愈289例(占37.63%)、好转471例(占61.33%)、未好转1例(占

0.13%)、有后遗症表现3例(占0.39%)、不详4例(占0.52%)。3例后遗症临床均表现为四肢僵硬。

表3 ADR/ADE 累及器官/系统及临床表现

Tab 3 Organs or systems involved in ADR/ADE and main clinical manifestations

累及器官/系统	临床表现(例次)	例次	比例,%
胃肠系统损害	恶心(360)、呕吐(213)、胃肠道不适(82)、腹泻(25)、腹痛(25)、腹胀(19)、口干(8)、便秘(4)、暖气(2)、呃逆(2)	740	70.21
皮肤及其附件损害	皮疹(84)、瘙痒(41)、荨麻疹(8)、湿疹(6)、潮红(3)、外周水肿(2)、剥脱性皮炎(2)、多汗(2)、生殖器溃疡(1)	149	14.13
中枢及外周神经系统损害	头晕(36)、头痛(25)、震颤(7)、嗜睡(4)、眩晕(3)、舌麻痹(1)、运动障碍(1)	77	7.31
全身性损害	乏力(9)、过敏样反应(8)、水肿(5)、发热(4)	26	2.47
心率及心律失常	心悸(14)、心律失常(3)、心动过缓(1)	18	1.71
呼吸系统损害	呼吸困难(6)、胸闷(4)、喉水肿(2)、憋气(1)、咳嗽(1)	14	1.33
听觉和前庭功能损害	耳鸣(13)	13	1.23
神经紊乱	厌食(5)、失眠(2)	7	0.66
心血管系统一般损害	心区不适(3)、心电图异常(1)、血压降低(1)、血压升高(1)	6	0.57
用药部位损害	局部僵硬(2)、局部麻木(2)	4	0.38
合计		1054	100.00

表4 联合用药例数排名前10位品种

Tab 4 Top 10 drugs in the list of drug combination

序号	品种	例数	序号	品种	例数
1	单硝酸异山梨酯片(胶囊)	23	6	阿托伐他汀钙片	7
2	酒石酸美托洛尔片	10	7	稳心颗粒	6
3	阿司匹林肠溶片	12	8	辛伐他汀片	6
4	氨氯地平片	9	9	替米沙坦片	4
5	富马酸比索洛尔片	7	10	盐酸特拉唑嗪片	4

2.7 严重ADR/ADE 报告情况

768例ADR/ADE报告中,严重报告5例(占0.65%)。5例报告涉及患者年龄均在60岁以上;用药当天发生ADR/ADE的2例、第2天发生ADR/ADE的1例、10d以上发生ADR/ADE的2例;主要不良反应表现为剥脱性皮炎、局部僵硬、呼吸困难、潮红、口干、外周水肿等。5例报告中,1例仅报告患者用药后导致剥脱性皮炎,其他信息不详;其他4例患者经过停药观察或对症治疗后,2例痊愈、1例好转、1例有后遗症表现,后遗症临床表现为四肢僵硬。

3 讨论

3.1 ADR/ADE 与年龄特征

768例ADR/ADE报告中,男女报告比例是1.1:1,表明TMZ口服制剂致ADR/ADE与性别无显著相关性。18岁以上患者765例(占99.61%),其中60岁以上患者326例(占42.45%),说明老年患者ADR/ADE发生率明显高于青少年。这一方面可能与老年人自身生理特点有关;另一方面与该药主要用于心绞痛发作的预防性治疗,而该病的高发人群主要为老年人有关。

3.2 ADR/ADE 发生时间

本组资料数据分析表明, TMZ 口服制剂致 ADR/ADE 发生时间大部分出现在用药 3 d 以内; 5 例严重 ADR/ADE 报告中, 有 2 例发生在用药当天。因此, 患者服用 TMZ 口服制剂后, 应在用药 3 d 以内密切观察有无 ADR/ADE 发生, 加强用药监护, 一旦出现 ADR/ADE 立即停药, 并采取积极的救治措施, 防止症状加重和对患者造成危害。

3.3 ADR/ADE 与临床表现

TMZ 口服制剂致 ADR/ADE 可累及机体多个器官/系统, 主要为胃肠系统损害、皮肤及其附件损害、中枢及外周神经系统损害, 临床表现为恶心、呕吐、胃肠道不适、皮疹、瘙痒等, 这与文献报道^[4-6]及国内相关药品说明书中“不良反应”项所描述的基本一致。关于 EMA 提到的 TMZ 导致运动功能障碍在本次统计资料中也有体现, 具体表现为震颤 7 例次、运动障碍 1 例次、舌麻痹 1 例次。另外, 也有文献报道 TMZ 诱发舞蹈病、帕金森综合征、步态障碍和震颤等锥体外系反应的发生^[7-8]。因此, 建议临床医师在应用 TMZ 时, 密切关注该药可能诱发帕金森综合征症状(震颤、运动不能、肌张力亢进)或引起的帕金森综合征症状加重的情况, 且勿将此药用于患有帕金森综合征或有相关症状、震颤、患有不安腿综合征及有其他相关的运动功能障碍的患者以及严重肾功能障碍患者。中度肾功能不全患者和老年患者应慎用 TMZ, 剂量也应酌情降低。

4 结语

TMZ 是第一个作用于心肌细胞代谢的药物^[9], 因其与心肌供氧无关, 也不显著影响患者心率及血压, 在心绞痛的临床治疗中已经得到广泛认可^[10]。但是鉴于 EMA 的评估结果及本次数据统计分析, 笔者建议药品监管机构及医疗单位重视 EMA 发布的信息, 限制 TMZ 的适应证, 仅将其用于心绞痛的二线治疗和辅助治疗; 对 TMZ 的 ADR/ADE, 如帕金森综合征及相关症状、不安腿综合征、震颤、步态不稳等, 开展重点监测和多中心集中监测; 建议国家食品药品监督管理局督促国内生产

企业修订药品说明书, 修改 TMZ“适应证”项和增加“禁忌证”“不良反应”项的相关信息, 以促进临床安全、合理用药。

参考文献

- [1] Di Napoli P, Taccardi AA, Bardotti A. Long term cardio-protective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischemic dilated cardiomyopathy[J]. *Heart*, 2005, 92(2): 161.
- [2] EMA. *European Medicines Agency recommends restricting use of trimetazidine containing medicines*[EB/OL]. (2013-06-22)[2013-11-26]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2012/06/human_pha_detail_000063.jsp&mid=.
- [3] 《中国药物评价》编辑部. 欧洲药品管理局限制使用含曲美他嗪的药物[J]. *中国药物评价*, 2012, 29(4): 312.
- [4] 黄震华. 抗心肌缺血新药曲美他嗪[J]. *中国新药与临床杂志*, 2001, 20(6): 469.
- [5] 何杏安, 文家珣. 心肌细胞保护剂: 曲美他嗪[J]. *华中医学杂志*, 2004, 28(2): 132.
- [6] 罗先虎, 罗勇. 曲美他嗪的临床应用与研究进展[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2009, 17(12): 1114.
- [7] Sivert J, de la Gastine B, Mosquet B, et al. Trimetazidine induced encephalopathy with choreiform disorders: a case report[J]. *Rev Med Interne*, 2008, 29(6): 512.
- [8] Martí Massó JF, Martí I, Carrera N, et al. Trimetazidine induces parkinsonism, gait disorders and tremor[J]. *Therapie*, 2005, 60(4): 419.
- [9] 赵秀丽, 胡大一. 新的抗心肌缺血药物: 曲美他嗪[J]. *中国医药导刊*, 1999, 1(1): 55.
- [10] 胡志强. 曲美他嗪治疗缺血性心脏病的研究[J]. *中国医药指南*, 2012, 10(12): 80.

(收稿日期: 2013-07-24 修回日期: 2013-11-27)

国家食品药品监督管理局发布无菌药品实施新修订药品 GMP 有关事宜公告

本刊讯 2013 年 12 月 31 日, 国家食品药品监督管理局就无菌药品实施《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》有关事宜发布了公告。

根据《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》(以下简称新修订药品 GMP)实施规划, 血液制品、疫苗、注射剂等无菌药品的生产必须在 2013 年 12 月 31 日前达到新修订药品 GMP 要求。

公告指出, 自 2014 年 1 月 1 日起, 未通过新修订药品 GMP 认证的血液制品、疫苗、注射剂等无菌药品生产企业或生产车间一律停止生产。其 2013 年 12 月 31 日前生产的产品, 可继续销售; 2013 年 12 月 31 日前已完成最终包装, 但尚未完成检验的产品, 可继续进行检验, 合格后方可销售。2013 年 12 月 31 日前已通过新修订 GMP 认证现场检查并已公示的无菌药品生产企业或生产车间, 2014 年 1 月 1 日后, 仍可继续生产。但是, 其产品应在取得新的《药品 GMP 证书》后方可销售。2014 年 1 月 1 日后, 尚未通过新修订药品 GMP 认证的无菌药品生产企业或生产车间, 仍可按照有关规定申请认证; 通过认证后, 方

可恢复生产。继续坚持高标准、严要求, 确保新修订药品 GMP 实施标准的一致性。

截至 2013 年 12 月 31 日, 已有 796 家无菌药品生产企业全部或部分车间通过新修订药品 GMP 认证。全国无菌药品生产企业共 1 319 家, 已通过认证的企业占 60.3%, 这些企业生产的品种覆盖《国家基本药物目录》(2012 年版)中记载的全部无菌药品; 国家医保药品目录(2013 年)中记载的无菌药品覆盖率也达 98.7%; 总体产能已达到 2012 年无菌药品市场实际需求的 160% 以上, 能够满足市场供应。通过新修订药品 GMP 实施, 我国药品生产企业的质量保障能力和风险控制水平明显增强, 产业集中度进一步提高, 产业结构优化趋势明显。

公告要求, 各级食品药品监管部门要按照上述要求, 加强对无菌药品生产的监督检查。对已通过新修订药品 GMP 认证的, 要加大跟踪检查力度; 对尚未通过认证须停止生产的, 要严防出现违法违规生产行为; 一旦发现问题, 要坚决依法予以查处。