

关于中药注射剂安全性问题的探讨

李 静¹, 郑新元^{2*}, 唐元泰^{2*}

(1 天津市食品药品监督管理局, 天津 300051; 2 天津市药品检验所, 天津 300070)

摘 要: 随着中药注射剂在临床上的广泛使用, 其安全性问题已经成为近年来国内外关注的焦点。总结了近年来关于中药注射剂安全性问题的相关文献, 总结并提出了“用好药, 好好用药”的新观点, 为中药注射剂安全性评价工作的推广提供新的思路和方法。

关键词: 中药注射剂; 安全性; 评价

中图分类号: R288

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)09-1578-02

中药注射剂作为中医药现代化的产物, 具有起效快、作用强的特点, 尤其在危重疾病急救及感染性疾病、心脑血管疾病、恶性肿瘤等疾病的治疗上具有明显的优势。然而, 近年来随着中药注射剂在临床上的广泛使用, 不良反应病例报道逐年增多, 安全性问题越来越突出, 给患者的身心健康和生命安全带来了重大隐患, 在社会上造成了极大反响, 甚至诱发了人们对中医药的信任危机, 中医药事业的生存和发展受到前所未有的威胁。因此, 解决中药注射剂的安全性问题极为迫切^[1]。

中药注射剂的安全性问题涉及到许多方面, 相关文献报道亦非常多, 主要集中在以下几个方面: 中药材质量可控性、制剂组方合理性、制备工艺先进性、产品质量稳定性、临床使用科学性、说明书表述规范性等^[2]。对于如何保障中药注射剂的安全性, 笔者提出以下观点: 抓好源头, 守住未关, 即所谓的“用好药, 好好用药”。

1 “用好药”

所谓“用好药”是指临床上应当使用合法企业选用地道药材, 遵古炮制, 严格按照质量标准生产, 并经权威实验室及临床应用验证和由国家主管部门批准, 生产安全有效、可控性高的中药注射剂。

1.1 科学筛选中药注射剂品种及其组方, 重点扶持疗效确切的中药注射剂: 中药注射剂在临床上与传统给药方式相比, 无论是肌肉注射, 还是静脉滴注, 都显示出释药速率快、达峰时间短、吸收效率高、生物利用度好的特点。它是传统中医药理论与现代科学技术结合的产物, 有着其他剂型无可替代的优势, 已经成为中医应急治疗和疑难病症辅助治疗中不可缺少的主要剂型, 且在临床上得到了广泛使用。同时其高回报的特点受到众多企业的青睐, 所以无论条件如何, 许多企业纷纷上马中药注射剂, 甚至一些企业为了提高产品的市场占有率, 追求更大利润, 不懈努力将其产品做成注射剂、冻干粉等。但是, 这样做的必要性、可行性亟待进一步讨论。作为药品监督管理部门, 首先对中药注射剂应持肯定、谨慎、科学的态度。应针对同类适应症的不同品种进行再评价^[3],

筛选出疗效确切、使用安全的品种; 同时对其剂型的必要性进行科学论证, 坚持剂型是为疗效服务的观点, 坚持“能口服不注射、能肌注不静滴”的原则, 对产品剂型进行把关。对于遴选出的优秀品种, 国家要加大支持力度, 加强该品种的基础科研、药理药效及临床安全性的深入研究, 做到有的放矢; 从而自然淘汰一些劣品种, 使中药注射剂逐步走上规范的可持续发展之路。

1.2 实行严格的GAP管理、建立药材基地, 确保药材的基源品质和地道性: 中药材(饮片)作为中药注射剂生产的原料, 其质量是中药注射剂安全的前提。如果源头质量不可控, 就很难保证中间体和终产品的质量, 安全隐患极大。而药材质量常常受到产地、环境条件、加工炮制方法、储存条件、运输过程以及农药残留、外源性污染等多方面的影响, 容易造成质量不稳定。所以, 生产中中药注射剂的所有药材(饮片)除应实行严格的GAP管理, 保证药品基原品质外, 还要不断完善质量标准, 运用现代仪器与各种分析手段通过有效成分(指标成分)的测定、指纹图谱、农药残留及有害元素限量控制等手段, 力求从源头上保证中药注射剂的质量基础。

1.3 中药注射剂生产厂家资质的认定: 提高行业准入门槛, 去糙取精, 促进中药注射剂健康发展。对于中药注射剂生产应实行严格的准入制度, 提高申请中药注射剂行可的门槛, 控制一药多家生产的现象。相同品种的不同厂家由于制备工艺的差异, 导致产品内在质量也不尽相同, 如香丹注射液共有169个批准文号, 鱼腥草注射液共有196个批准文号。此种现象促进一些企业为了提高产品的市场占有率, 追逐更大利润, 偷工减料, 降低成本, 从而导致生产环境洁净度不符合要求、操作不规范等, 给中药注射剂的安全带来很大的隐患。

2 “好好用药”

从源头上保证生产出质量合格、品质稳定的中药注射剂, 作为中药注射剂的使用环节, 应从“好好用药”下功夫。所谓“好好用药”是指在详尽说明书的指导下, 经有资质的临床医师通过辨证施治, 正确、合理、有效地使用中药注射剂, 为广大患者服务。

* 收稿日期: 2009-11-13

作者简介: 李 静, 高级工程师。 E-mail: liisa@163.com

* 通讯作者 郑新元 T el: (022) 23374076, 13752799301 E-mail: zhengxinyuan362@sohu.com

中药注射剂临床的安全使用无疑是中药注射剂安全性评价中最后一道防线,也是最关键的环节。临床大夫作为中药注射剂的直接实施者,其能否正确、合理使用中药注射剂显得尤为重要。

2.1 中药注射剂说明书应进一步完善、规范化:药品说明书不仅指导临床合理用药,是具有法律效应的文件,它更应起到药物警戒的作用^[4]。

首先,建议使用中医、西医两种医学术语对中药注射剂药品说明书内容进行规范化表述,对其适应症、禁忌症、注意事项等逐一说明,以利于临床医师合理使用中药注射剂。中药注射剂作为中医药现代化的产物,无疑应在中医药理论指导下用于临床,但我国目前从事临床工作的医师以西医专业居多,他们对于中医术语的理解存在一定的偏颇,这就导致很多西医大夫在不能安全把握中药注射剂本身适应症、禁忌症的情况下,却将其大量用于临床,从而导致不同程度的滥用及中药不良事件的发生。其次,应进一步完善中药注射剂说明书内容。药品监督管理部门和生产企业应当及时对已上市的中药注射剂的疗效和安全性进行再评估,加强对药品说明书内容的审核,按照《中药、天然药物处方药说明书撰写指导原则》及时完善和修正说明书的项目和内容,在用法用量项下强调安全剂量范围和疗程,特别要关注特殊人群(如孕妇、婴幼儿等)用药范围,慎用“遵医嘱”标示,保证说明书的科学性和严谨性,使其在指导临床合理用药的同时也能起到药物安全警戒的作用。

2.2 临床医师中药注射剂处方权的认定及其规范化培训和继续教育:随着临床医学的不断进步,治疗方法的不断拓展,中西医结合已经成为临床上一种很重要的治疗手段,而且长期的临床实践证明其在疾病治疗中确实安全有效。因此要求临床医师必须既懂西医又懂中医,才能够很好地运用“辨证施治”原则,为广大患者服务。所以,临床医师作为中药注射剂的直接实施者,其中药注射剂处方权的认定应该建立严格的考核指标与制度,需具有相当资质的临床医师才能开具中药注射剂,从而确保中药注射剂临床的安全使用。

医学进步、知识更新,临床医师处方权认定后的规范化培训和继续教育也相当重要。我国的住院医师规范化培训制度正在积极地运行当中,过去对于临床医师强调的是临床技能、知识的规范化培训和继续教育,往往忽视了药品使用的合理性和安全性教育,尤其缺乏对于中药药理安全使用方面的教育。而在日本,较早地认识到了临床医师在中药安全性监测中的重要性^[5],鼓励执业医师、药师学习使用汉方药(即中药)知识,如规定执业药师4年内必须到药师研修会研修60学时,其中有汉方药知识讲座;许多医药院校均设有或准确开设汉方医药课程供学生选修^[6]。如果借鉴日本的成功经验,在住院医师规范化培训计划中有重点、有意识地加入中药基本知识的讲座,如遵循“辨证施治”原则、注意中药配伍及中西药合并用药禁忌等。相信通过这样的手段可以加强临床医师关于中药注射剂合理应用的理论基础,有效提

高中药注射剂的安全性意识。

2.3 借鉴抗生素、生物制品多年来研发及临床使用的成功经验,建立探讨中药注射剂在临床使用之前进行生物检定的可行性:中药注射剂本身成分复杂,处方中每一药味就是一“复方”^[7]。在目前还不能从化学角度搞清楚其有效成分及可能致敏物质的情况下,若能在临床使用之前,运用适当的生物药理模型,对每批生产的中药注射剂进行生物检定,从生物学的角度确保中药注射剂工艺稳定性和成品安全性显得切实可行。

目前普遍应用TLC、HPLC、GC等化学鉴定手段对有效成分(指标成分)进行鉴别、定量测定以及指纹图谱等控制,但是这些都不能够准确地把临床疗效及临床致敏现象和所测定的化学成分相关联。因此,在未能搞清中药注射剂在临床中病理生理反应的物质基础之前,先用一能够反映整体病理生理现象的生物药理模型来评价中药注射剂的疗效及安全性不失为一种有效的控制手段。举个简单例子,在临床上广泛应用的复方丹参注射液由于不同厂家生产工艺的差异,甚至同一厂家不同批次产品由于原料差异等因素,导致其对经典血栓模型表现出的药理毒理效应大相径庭。这一现象说明,对于成分复杂的中药注射剂单纯运用化学手段并不能保证其在临床上的生物安全性与“质量稳定性”。所以在现阶段,中药注射剂在出厂或临床使用之前,如果采用适当的生物药理模型对每批中药注射液的疗效及生物安全性进行评价,可以有效降低其在临床使用过程中的风险,提高疗效。当然,这是一项复杂的系统工程,不仅需投入很大的人力物力,而且需要多学科的交叉与相互合作。

3 结语

中药注射剂的安全问题是关系到人民健康与生命安全的大事。笔者从“好好用药”的角度提出了新思路与新见解。有理由相信,如果做到“用好药,好好用药”,定能解决中药注射剂安全性的问题。

参考文献:

- [1] 张倩,金城,肖小河,等. 中药注射剂不良反应与质量波动早期预警方法的商建[J]. 中草药, 2009, 40(3): 337-340
- [2] 于智敏,吕爱平,吴萍. 对中药安全性评价研究的思考[J]. 中国中医基础医学杂志, 2003, 9(5): 66-68.
- [3] 周超凡. 应当重视中药注射剂上市后再评价[J]. 中国药物警戒, 2006, 3(3): 129
- [4] 戴萍,金蜀蓉. 应规范中药注射剂的使用说明书[J]. 中国药房, 2008, 19(9): 719-720
- [5] 王倩,张艳丛,解丽君,等. 我国1990年~1999年中药不良反应的文献分析[J]. 中国药房, 2000, 11(5): 226
- [6] 刘建平,林辉, Heather M. 草药叶下珠治疗慢性乙型肝炎病毒感染系统评介[J]. 中国循证医学, 2001, 1(2): 78-86.
- [7] Ng K Y, Cheng C L, Xu H X. Safety issues of Chinese Medicine: A review of intoxication cases in Hong Kong [J]. *Chin Herb Med*, 2009, 1(1): 29-39