

应围绕证候开展中药上市后临床安全性再评价

何 伟

陕西中医学院, 陕西 咸阳 712046

摘 要: 中药临床安全性再评价是临床再评价的首要任务, 由于面临更为复杂、更为庞大的用药人群, 更多的混杂因素, 尤其是缺乏客观评价中药上市后临床安全性的核心指导理论和关键应用技术, 使中药上市后临床再评价开展与实施受到制约。中药上市后临床安全性再评价应从明确治疗适应证候入手, 通过分析中药复方药物组成及功能主治特点, 以医院集中监测的主动性安全评价方法为主, 围绕证候设计安全性再评价登记表, 重点观察真实世界用药条件下, 由合理及不合理用药引起的不良反应, 并结合常规性及特异性理化指标检测, 早期发现并规避中药安全性风险及隐患, 最终达到规范中药说明书安全性标识信息, 指导中药临床安全合理使用的目的。

关键词: 中药; 上市后临床再评价; 证候; 安全性评价; 不良反应

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)02-0300-03

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.02.026

Clinical safety re-evaluation of post-marketing Chinese materia medica on syndrome

HE Wei

Shanxi College of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

Key words: Chinese materia medica; clinical re-evaluation of post-marketing Chinese materia medica; syndrome; safety evaluation; adverse reaction

随着近年来中药不良反应事件的发生, 尤其是中药注射剂安全性问题突显, 国家食品药品监督管理局出台了《中药注射剂安全性再评价生产工艺评价等7个技术指导原则(试行)》, 以规范和指导中药注射剂安全性再评价工作, 大力推进中药安全性评价进程。但中药安全性评价, 尤其是中药上市后安全性再评价, 仍缺乏核心理论指导及关键技术方法, 因此, 沿用化学药安全性评价理论及方法就成了无奈的选择, 然而中药复方成分及其应用的复杂性, 决定了中药安全性评价面临更多严峻的问题, 如中药的辨证论治与安全性关系的问题, 即不辨证是否会发生不良反应, 或增加不良反应发生的频率及程度。另外, 对于类似于化学药的现代中药制剂的用药原则(辨证或辨病)不甚明了, 这是有效性问题, 也是安全性问题, 而如何评价其安全性也需要深入思考。因此, 寻找并建立具有中医药特色的中药临床安全性评价理论及方法是当务之急。本文

围绕证候论述开展中医药特色的中药上市后临床安全性再评价的必要性, 从评价人群、试验设计类型、安全性登记表设计要点等角度, 探讨其研究思路及方法, 使中药上市后临床安全性再评价能够重视证候理论的核心地位。

1 围绕证候开展中药上市后临床安全性再评价的必要性

1.1 中药与化学药研发指导理论不同

目前中药安全性评价与化学药并无明显区别, 但这种将中药等同于化学药的安全性评价模式存在较大弊端, 并不适用于中医个体化诊疗理念的中药安全性评价。中药与化学药最显著的区别就是研发指导理论不同, 化学药基于现代药理知识及制药工艺, 通过化学合成或提取制得。中药以中医药理论为指导, 多选择天然药物, 采用传统或现代制药工艺制成单方或复方制剂。就治疗原理而言, 化学药侧重于机体局部病变的拮抗作用, 中药强调机体整

收稿日期: 2013-10-21

作者简介: 何 伟 (1978—), 男, 讲师, 医学博士, 主要从事中医基础理论及中药临床评价研究。E-mail: hewei7826@163.com

体状态的调节作用。因此,中药与化学药从研发理论到生产制备工艺均存在巨大差异,注定中药不应照搬化学药安全性评价模式,而应建立符合自身特点 of 中药安全性评价技术体系。

1.2 不辨证用药是中药出现安全性问题的根本原因

我国中药临床使用范围广泛,不但中医和西医师可以开具中药处方,患者、健康者也可自行购买及使用,因此,中成药及中药饮片的销售及管理有待加强。在中药制剂使用方面,中医师虽经辨证论治用药,但中医师间理论水平和临床实践经验差异较大,难以保障辨证论治的准确性,而西医师及自行使用中药制剂者,更是缺乏中医辨证论治理论,加之超剂量、超疗程、超适应症用药,以及药物相互作用等因素影响,造成中药安全性事件时有发生。可见,大部分中药不良反应由不合理用药引起,而不遵循治疗适应证候用药是其最直接、最根本的原因,往往导致严重后果,如日本的小柴胡汤事件就是不辨证用药毒性损害的典型案例^[1]。

1.3 中药上市后安全性再评价缺乏证候理论指导

中药安全性评价分为非临床安全性评价及临床安全性评价。一般来说,非临床安全性评价应在中药上市前阶段完成,即通过健康动物急性毒性实验、慢性毒性实验、一般毒理学实验以及特殊毒性实验等获取中药安全性数据,但健康状态与疾病状态下人体对毒性耐受程度、临床表现,以及中药代谢组学存在差异^[2],故其安全性结论推导性较差。虽然中医证候动物模型在中药药理机制研究中得到广泛应用,但尚未将其引入中药安全性评价领域,而考虑到动物难以重现涉及生理、心理及社会等多因素综合作用的人体证候表现,且鉴于不同生物间的种属差异,仍需进一步验证动物实验与人体试验安全性结论的一致性。因此,采用证候动物模型方法验证中药安全性也有其局限性。目前的中药上市后临床安全性再评价,强调用药人群的广泛性,由于用药情况复杂,安全性风险也被放大,因此,在明确中药上市后治疗适应证候基础上,结合适宜的临床流行病学评价方法,探讨中药不良反应的类型及机制,可以得出较为真实的中药安全性评价结果。

1.4 可补充和规范中药说明书安全性用药标识信息

中药说明书安全性描述内容包括“不良反应”、“禁忌”、“药物相互作用”项,但在中药说明书中多标注为“尚不明确”,导致中药说明书缺乏科学性、

规范性、严谨性。为了补充和规范中药说明书安全性信息,规避不合理用药导致的中药安全性风险,就需要明确治疗适应证候,在治疗适应证候人群范围内评价中药上市后临床安全性。

1.5 有助于把握不良反应发生范围及程度

由于在疾病和健康状态下,人体对中药药性的耐受性和反应性不同,即同一药物干预不同病因、不同体质人群,有的表现为治疗作用,有的则直接表现为毒副作用。因此,中药是否发生不良反应及其不良反应类型,需要在特定病因、病机及体质条件下,从正邪两方面进行综合判定。而“证候”正是对病因、病位、病性的辨识、综合及凝练,能够反映机体与病邪状态。另一方面,不论是安全性监测,还是基于临床流行病学的中药上市后安全性再评价,都是为了发现小概率及迟发型不良反应事件,这就需要扩大样本量,需要上千例,甚至上万例,无疑极大增加了研究投入。而中药在几千年的临床使用过程中,积累了丰富的安全用药理论及经验,如《伤寒论》中详尽阐述汗吐下法的禁忌症及使用不当导致的变证和坏证等,若中药上市后临床安全性再评价能够加以借鉴和参考,无疑将有助于把握不良反应发生的范围及程度,为中药不良反应发现提供预警信号。

2 围绕证候开展中药上市后临床安全性再评价的研究思路及方法

2.1 明确中药治疗适应证候,限定临床安全性再评价目标人群

中药上市后临床安全性再评价应明确限定评价目标人群,除扩大原适用人群年龄范围外,也需涵盖老年人、儿童、孕妇及肝肾功能损害等特殊用药人群,在上述评价人群范围内,筛选并评价中药上市后治疗适应证候,以确保中药安全性再评价结论的可靠性。但目前中药上市后再评价往往忽视证候再评价,缺少证候再评价研究实例,相关技术方法也有待建立和完善,在疾病疗效指标改善人群基础上评价治疗适应证候类型是一种行之有效的方法^[3]。

2.2 着眼于中药功能主治特点评价预期不良反应

应具体分析中药复方药物的组成、毒性、归经、四气、五味、升降浮沉等性质,综合判定中药复方功效特点,评价可能出现的不良反应,如由麝香、蟾酥、冰片、牛黄等药物组成的复方制剂,具有芳香开窍醒神功效,由于诸药走窜开窍力较大,长期用药易耗气动血,所以对其进行临床安全性再评价

时,应注意用药周期,观察是否有正气损伤表现,同时,密切关注机体凝血功能变化。另外,对于经典名方的中药制剂,还可通过古典医籍文献梳理,挖掘中药的治疗禁忌及相关不良反应特征,作为中药临床安全性再评价时重点观察内容。

2.3 采用医院集中监测的真实世界临床安全性试验设计

真实世界理念应用于中药上市后再评价是完善药品再评价方法体系的必然需求,目前常用于中药上市后临床有效性再评价的实用性随机对照试验,是真实世界研究的典型范例,而在中药上市后临床安全性再评价领域,采用主动性医院集中监测方法也属于真实世界研究范畴,其研究方法为扩大安全性监测人群范围,涵盖用药一次以上人群,可快速纳入所需大样本病例。对于某些主治为证候的中药,只要证候表现符合中药说明书功能主治范畴,即可纳入安全性观察,可涵盖超适应症、超剂量、超周期、合并用药等不合理用药情况,符合真实世界研究要求。当然,用于中药上市后临床安全性再评价试验设计不限于医院集中监测,前瞻性设计的随机对照临床试验、队列研究、病例对照研究,以及被动安全性监测等,均可用于中药上市后临床安全性再评价,可依研究目的及研究精力等合理选择实施^[4]。

2.4 围绕证候设计中药上市后临床安全性再评价登记表

主动性监测的中药上市后临床安全性再评价登记表是病例报告表(CRF)的一种,是依据试验方案内容而设计的试验数据采集表,设计时要注意用药相关信息的采集,如用药时间、用药原因、用药剂量、合并用药名称及剂量、不良反应表现等,尤其应注意登记用药时症状表现或证候类型,有助于评价不辨证用药与安全性间的关系。应尽可能采集常用实验室安全性指标,如血常规、尿常规、肝肾功能检测等,或针对中药功能主治特点,选取特异

性安全性指标。合理安排安全性信息采集时间节点是必须认真对待的环节,设置过多或过少的节点均不利于安全性信息的全面及完整获取,同时,采集方法应是灵活的,如门诊随访、电话随访、短信随访等,且采集方式也应是机动的,可采取自动呈报及主动采集相结合方式。在中药治疗过程中,由疾病自然转归及中药治疗等因素作用,证候表现可能发生演变,在登记表中应体现出证候演变情况及因药不对证可能引起的不良反应。

3 结语

虽然大多数中药经合理配伍后使用较为安全可靠,而出现不良反应的中药与传统剂型、给药途径的改变,中药品种及来源混乱,缺乏中医理论指导,中西药合用日益增多等原因相关。这提示在开展中药上市后临床安全性再评价时,要结合上市前临床资料和毒理学资料,有助于发现非预期不良反应^[5]。也要充分重视证候在中医药理论体系中的核心地位,在明确中药治疗适应证候的前提下,分析中药复方药物组成及功能主治特点,结合临床药物流行病学研究方法,在证候理论指导下,重点观察中药常治、失治、误治后出现的不良反应特征,最终构建符合中药特点的临床安全性再评价方法学体系。

参考文献

- [1] 贾 廉,杜艳艳,段黎萍.日本小柴胡汤事件[J].中国药业,2002,11(5):38.
- [2] 谢文光,凌保东,周京国.用健康与疾病状态下的中药代谢组变化评价上市后中成药[J].中草药,2010,41(10):1748-1751.
- [3] 何 伟,谢雁鸣,王永炎.中药上市后临床再评价应关注证候再评价[J].中国中药杂志,2010,35(11):1498-1500.
- [4] 何 伟,程 淼.中药上市后临床有效性再评价试验设计流程及要点[J].中草药,2013,44(5):637-640.
- [5] 郭晓昕,颜 敏,张素敏,等.对药品上市后安全性再评价若干问题的探讨[J].中国药理学杂志,2001,36(3):206.