

• 中医药发展园地 •

中药注射剂的相关问题及对策

周超凡¹ 崔京艳²

(1. 中国中医科学院中医基础理论研究所, 北京市东直门内南小街 16 号, 100700; 2. 中医杂志社)

[关键词] 中药注射剂; 不良反应; 评价

鱼腥草注射液不良反应事件发生以后, 引起了业界的广泛关注和热烈讨论。中药注射剂不良反应成为一个时期的热门话题。我们是关注者, 也是讨论者, 并就此问题发表过一些个人看法。经过一段时间的研究和思考, 再次就其中的一些问题提出个人看法与同仁共勉。

1 问题的出现及原因

中药不良反应不是新发现, 也不是突然出现的问题。我国古代医家对中药不良反应便历有警示。在鱼腥草不良反应发生之前, 中药注射剂已使用了几十年, 为何突然之间中药注射剂不良反应变得如此严峻, 甚至引发了“中药注射剂是否应该全面退出市场”的争论。笔者认为个中原因主要有以下几点。

1.1 中药注射剂本身的问题

其一, 中药注射剂在中药不良反应中所占比例高, 而且有逐年增加的趋势。有报道称, 142 例中药不良反应中, 中药注射剂不良反应占 76.76%; 其二, 静脉注射不良反应发生率更高, 是非静脉注射的 9.2 倍; 其三, 中药注射剂不良反应发生范围大, 具有普遍性的特点; 其四, 中药注射剂不良反应累及多器官、多组织、多系统, 累及器官、组织达 37 种, 且一旦发生便后果严重。

1.2 中西药对比效应

中药历来以口服为主, 虽然没有大量准确的临床资料提供证据, 但凭用药经验也大体可知道, 口服中药比口服西药引起的不良反应要小得多。如西药多种抗生素、磺胺类药物等口服后都有明显的不良反应, 而口服中药大多数没有或只有轻微不良反应, 由此人们误认为中药无毒。

1.3 利益驱动

新中国成立后, 特别是改革开放以来, 我国医药产业有了很大发展, 特别是制药工业突飞猛进。制药业的

发展也促使业界竞争更为激烈, 由此也产生了中西药之间的竞争。中药界为使自已处于有利的竞争地位, 根据口服中药不良反应相对于口服西药不良反应较低的一般认识, 大量进行宣传, 因而大量中药是纯天然、无毒无副作用的广告不时见诸于各种媒体。这其实是掩盖了事实真相, 误导了舆论, 过错并不在中药。

1.4 口服剂改注射剂是全新事物

中医药学作为一门科学, 要生存, 更要发展。从传统的中药口服剂改为注射剂, 是中医药学的一场革命。既然是一个全新事物, 这就不可避免地会产生诸多问题, 人们对它的认识, 包括口服改注射剂后人体有哪些机理变化, 会产生什么新的不良反应等方面还很少考虑。这些新产生的问题, 又难免引发一些争论, 甚至引起某种程度的恐慌也在情理之中。

1.5 用药安全意识的提高

由于经济发展等原因, 我国长期处于缺医少药的状况, 就医率及用药频度都很低, 药物不良反应问题不够凸显, 民众缺少用药安全意识。随着经济的发展和人民生活水平的提高, 人们对健康的期望越来越高, 对用药的安全性也越来越关注, 用药安全也就出现了新的问题。第一, 用药人群的扩大, 即使药物不良反应比率不变, 不良反应所波及的人群也必然会扩大, 这使原本忽略药物不良反应的人也会关注起来, 甚至形成舆论的热点。第二, 人们经济能力和对自身健康要求的提高使用药频度增加, 也增加了药物不良反应的比率。从这两点看, 当前反映出来的中药特别是中药注射剂不良反应的增加既有其必然性, 也有出乎意料的一面。

1.6 识别不良反应能力的提高

科技水平的提高使医患双方都提高了识别药物不良反应的能力, 使原来被忽视或掩盖的药物不良反应被识别出来。如一些不良反应滞后的药物, 从用药到出现不良反应相隔时间很长, 一旦出现药物不良反应, 往往会被认为是身体本身的原因或其他疾病所致, 很可能不去考虑是药物的不良反应。原来被忽视或掩盖了的问题一旦揭露出就难免使人惊慌。

2 正确看待中药注射剂

尽管中药注射剂在使用中出现了很多不良反应, 尽管它本身也存在很多需要解决的问题, 但笔者认为, 作为一件新生事物, 作为中药现代化的一个尝试和探索, 它的地位还是应当充分肯定的。

2.1 中药注射剂的价值和地位应予肯定

实践是检验真理的唯一标准, 中药的疗效毋庸置疑, 几千年的医疗实践是最好的证明; 中药口服改注射剂, 其疗效有所提升也是事实。中药注射剂从上世纪三四十年的柴胡注射液等数种发展到现在的百余种, 也证明了它的生命力。而任何新药品的上市, 不管事前做得多么完善, 总会有潜在的不良反应风险存在, 中药注射剂也不例外, 不能由此否定它的价值和地位。

2.2 中药注射剂剂型的创新有一定的学术意义

中药注射剂虽然不能说是中药现代化的一个十分成功的作品, 研发中药注射剂也不一定是中药现代化的唯一出路, 但它至少是中药现代化探索的一个成果。中医药学是自然科学, 同时也承载着中华五千年文明, 但它有些古老, 需要现代化。在没有人能指出一条比研发中药注射剂更好的途径来推动中药现代化的背景下, 中药注射剂总还是一条可以探索的途径。

2.3 中药注射剂很有实用意义

柴胡注射剂的问世曾在流行性感的治疗中取得了显著疗效, 给缺医少药的抗日根据地解决了很大问题。今天我国缺医少药的状况已经有了很大的改善, 但临床使用的百余种中药注射剂仍然发挥着作用, 如黄芪注射液等多种中药注射剂被证明有调节 NO 的生理功能, 对调节 NO 的新药研发具有很大参考价值。

2.4 注射剂是人类用药的一大进步

注射剂生物利用度高, 不受消化道影响, 起效快, 药力强, 故为世人称道, 也是当代世界药品的主要用法。青蒿素的发明曾引起世界关注, 正如有学者指出, 迄今为止我国发明的真正有世界影响力药品只有两种, 其中之一就是青蒿素。它原本是中药, 但它的使用也是注射剂。何况中药汤剂应用了几千年, 也应该有所改变, 所以注射剂是中药现代化不能舍弃的方法之一。

2.5 中药注射剂应在中医药理论和经验指导下发展

从中药饮片的功能主治与所制注射剂功能主治的对比中可以看出, 中医药理论和经验对中药注射剂的研发有指导作用, 这是主流。但从另一方面看, 中药注射剂的不断创新也能推动中医药理论和经验发展, 两者起到相互促进的作用。

2.6 不能过分夸大中药注射剂的优点

在鱼腥草引发的中药注射剂不良反应危机之前,

除中药无毒的说法外, 还有过分夸大其优点的倾向值得关注, 其一是把创新药物的研究几乎全部寄托在中医药上, 认为中药注射剂具有开发世界药品市场的潜力本没有错, 但是如果让中医药承担研发创新药物的“全部希望”, 则是把中药注射剂放在不适当的地位; 其二是说中药注射剂有靶向作用。正如有学者指出药物的靶向作用是世界医药界正在研究的一个领域, 现在中药注射剂所含化学成分尚不清楚就把靶向作用加在中药注射剂身上是否言之过早。过急、过早、过大的期盼, 反而会对中药注射剂造成负面影响。

3 主要对策

我们在充分肯定中药注射剂成绩的基础上, 必须严肃地对待它所存在的问题。让中药注射剂全面退市的意见未必可取, 但也应当承认其所持理由是值得认真思考的。笔者也曾从研发、制备、使用、监管等各个环节和各个层面具体探讨过中药注射剂包括不良反应在内的各种问题。通过探讨可以看出, 有些问题是相当严重的, 产生问题有多方面的原因, 最主要的是在鱼腥草不良反应暴露之前, 主管部门对中药注射剂的审批不严, 出了不少纰漏。世界各国尚未见有如中药注射剂那样直接将原料药经过简单工艺制成的国家批准上市的剂型; 也未见到有效物质含量不低于总固体量 70% (静脉用不低于 80%) 就能认可的注射剂; 更未见有 10 多个由中药或不同天然药物组成, 功能主治有别而含量测定指标却一样 (如都测定总黄酮) 的注射剂; 也没有象中药注射剂那样, 用专属性不强的定性、定量指标去控制化学成分非常复杂产品质量的注射剂。药物质量安全关乎生命。在一个以人为本的社会里, 在人的生命价值倍受重视的今天, 如此粗放的总体态度绝不能继续下去。因此, 商讨解决中药注射剂存在问题的对策是当务之急, 也是重中之重。经过一段时间广泛深入的探讨, 中药注射剂存在的问题已有充分暴露, 现在也该是研究寻找对策的时候了。

3.1 中药注射剂应有严格的使用原则

中药注射剂的使用一定要遵循以下原则: (1) 中药治病应坚持能口服的不要肌注, 注射剂起效快但失去了胃肠解毒排毒保护功能, 不良反应风险增大, 后果严重, 应权衡利弊, 慎重使用; (2) 能肌肉注射的不要静脉滴注, 用于滴注疗效有何变化尚不清楚, 引发的不良反应却是肌肉注射的 9.2 倍, 即使特需也应慎之又慎; (3) 中药注射剂药味宜少不宜多, 最好不超过 3 味, 注射剂同证同用, 共性要求高, 药味多成分复杂, 加大了不良反应风险; (4) 能单用的不与其他药物合用, 中药注射剂药物成分复杂, 不象西药那么单一, 若与其他药

合用,除非有相应的医理药理支持,否则应谨慎对待。当前中药注射剂使用范围广、用量大,不良反应问题严重,但解决需要时间,故坚持上述用药原则是降低中药注射剂不良反应风险的应急措施,也是基本对策,应放在首位。

3.2 国家应实行从严、整顿、巩固、提高的宏观政策

从严即对新开发的中药注射剂必须严格控制,从严审批和监管,宁可加大研发成本也不能滥竽充数。整顿就是对目前市场上流行的中药注射剂进行梳理再评价,其中该退市的要退市,该停用的要停用,有的可以发回原创单位进行再研究。当然需要做这几项处理的可能是中药注射剂中的少部分品种。对于大部分品种来说是继续完善巩固和提高的问题。作退市、停用、发回处理可能是非常艰难的工作,但不能知难而退,不然将会对整个中药注射剂造成严重的负面影响。

要加强药物经济学研究。过去,我国对药物的安全性、有效性比较重视,对经济性重视不够,改建医疗费用不断上涨,药费在整个医疗卫生中占去一半,这是不重视药物经济性的恶果。药物经济学是研究药物投入与产出之间的关系,目的是要以最小投入取得最大产出。中药注射剂不良反应“潜”性大,后续投入多,国家在审批时需考虑这一点。

3.3 中药注射剂要有明确定义

中药注射剂一般是指在中医药理与经验的基础上,采用现代化科学技术与方法,从中药或其他天然药物中提取有效物质制成,功能主治用中医药术语或同时用中医药术语与相关西医术语双重表述的供注入体内的无毒制剂。有一个明确的定义,在研发、制备、使用、认定、监管、评价等方面就能有一个明确的框架可供参考。同时要改进中药注射剂功能主治的表述方法,使之简单、准确、科学。笔者提议中药注射剂功能主治的表述方法为:功能用中医学学术语表达,主治先用中医学学术语表述,其后为西医学病名及相应的中医学证候。

3.4 改进制备方法

目前纳入国家标准的中药注射剂大多报批时间较早,制备工艺水平日见落后。近十几年来,制药行业新方法、新技术、新设备不断出现,如超声提取法、超临界流体萃取法、加压逆流提取法、高速离心分离法、离子交换法、树脂交换法等等方法可供选用,还有喷雾干燥、沸腾干燥、冷冻干燥等技术和多效蒸发设备、渗液-薄膜蒸发连续提取器等设备都可以用来改进中药注射剂的制备工艺。

3.5 确立可靠的鉴别方法

加大研究中药注射剂尤其是复方中药注射剂的鉴

别方法,使其简便、有效,以确保中药注射剂的质量。注射剂直接进入人体,如有闪失,后果严重,其质量必须是高标准、严要求。注射剂的每种组成药物都必须有可靠的鉴别方法。对于没有或暂时找不到可靠鉴别方法的不予审批更不能上市。另外,研制时还要严格论证,证明其所用鉴别方法必须有专属性和先进性,以杜绝研发时的缺失。

3.6 加强含量测定工作

含量测定是控制药品质量不可或缺的重要指标,我国的相关法规也明确规定,注射剂要做含量测定:(1)必须要有含量测定项目。到目前还没有设立含量测定项目的药物及组成药的药味应尽快建立。(2)已有的含量测定方法大多数都费时费事,不合时代要求,应当与时俱进,更新换代,采用先进的、更加准确快捷的新方法。(3)含量测定指标成分的拟订,应选用那些有效的单体成分为含量测定指标。(4)含量测定指标成分数应尽量涵盖全方和全部组成药味。如十几味药组成的大复方,每味都要测定,漏掉一味,就对药物安全造成隐患。(5)含量测定有效成分的含量应科学设定。那种原料来源和功能主治相同、同一含量测定成分的含量指标相差几倍至 10 余倍,虽然原来来源和功能主治不同,但同一含量的日用量相差多倍的现状必须尽快改变。含量测定项目、方法、指标、成分、成分数、成分的含量已有的,同一产品不同厂家的含量测定应统一适时修订、适时提高。

3.7 加强中药注射剂不良反应的警示

药物警示是揭示药物不同于治疗作用一面的另一面。中药注射剂疗效显著,但不良反应发生率较高、症状较严重,应当十分注意警示防范。主要通过两条途径进行。一是借助各种媒体广泛宣传,使“是药三分毒”的道理在民众中不断再深入。坚持药物不滥用、学会对证用药、适度用药的原则。二是加强药品说明书的警示作用,除功能、主治、用法、用量、有效期外,应包括可能出现的不良反应,同时还应写明一旦出现不良反应,应当采取何种治疗措施,何种不良反应服用者可以自己补救,何种不良反应必须迅速就医。

3.8 花大力气开展上市后再评价

药品上市后再评价在我国刚刚起步,国家药监部门已做了不少工作,药监部门官员也多次强调再评价的必要性和重要性,医学界也对再评价的益处作了大量论证。但这是一项艰巨的系统工程,需投入大量的人、财、物,科技含量高。还需制定各种评价标准及相应法规,又与药物生产者、使用者(医院)的直接利益相冲

突,因此,我们建议此项工作应由国家组织进行。当前应尽快从中药注射剂特别是安全性较差的品种入手,力争在短期内获得明确结论。值得一提的是,国家食品药品监督管理局 2007 年 12 月 6 日发布了《中药、天然药物注射剂基本技术要求》,这是我国药物监管的重大进步和重要成果。文件不但从安全性、有效性、必要性三个方面提高了研发中药注射剂的门槛,也为中药注射剂再评价提供了重要依据。

为了做好再评价,还需要有以下几方面的支持,一是扩大中药注射剂上市前临床试验范围,人数不应少于 4000 例(发达国家多在 4500 例以上),受试群体应该有不同年龄、不同性别、不同体质。人数过少,难于盖全,资料有偏性,难于准确评价。二是要建立中药注射剂临床使用信息反馈机制。建议国家药物不良反应监测中心扩展功能,除收集药物不良反应信息外还要向各医疗单位收集包括单用中药注射剂疗效及不良反应,合用疗效及不良反应在内的各种信息和再评价所必需的其他相关资料。应当指出这些信息和资料是医疗事业中最宝贵的资源,目前这种资源是大量存在的,只是收集和整理的不够。如果把资源充分利用,充实国家数据信息库,并能向专业人员公开使之得到充分利用,作用将无可估量。三是建立中药注射剂不良反应专项报告制度,所报资料是再评价重要依据。

3.9 积极提高中药注射剂的质量标准

中药注射剂的产生虽然时间短,但也有近 70 年的

历史。现在根据我国的科技水平和生产能力,有条件也应当适当提高它的质量标准,统一颁行国家标准。同一个品种的中药注射剂标准应当统一才有利于监管。

在研发使用中要把好以下几个技术性关口:(1)研发时要优选组方。不良反应强的药味尽量不入方;非药典药味也尽量不入方;一些难溶性矿物质和富含异种蛋白的动物药及树脂类药,在相关技术还不够成熟的情况下尽量不入。组方时药味宜少不宜多,一般不宜超过 3 味。(2)规范药品使用说明书的撰写,内容要全,文字要简明扼要,要“说”得清楚,不引起误解。(3)医患双方都要严格按照说明书用药。(4)严格掌握适应证,对证用药。(5)加强用药监护,一旦出现不良反应,有抢救预案,以便及时抢救。(6)注意过敏史,避免用于不适人群。(7)避免合并用药。合并用药存在很多盲区,特别是中西合用,二者都缺少相应的医理支持。(8)注意用药操作,如配伍禁忌、配置浓度、滴注速度、开瓶时间等。(9)注意药品质量(含厂家、批号)。

目前,研发新药既是世界性的热点问题,也是世界性的难点所在,不耗费大量的人力、物力、财力和时间,想获取象样的成果岂有可能!在这种情况下,更应当加倍珍惜我国亿万人民千百年来创建的中医药伟大宝库和当代创用中药注射剂的 70 年宝贵经验,下大力促使中药注射剂走上健康、快速发展的轨道。

(收稿日期:2008-04-30;修回日期:2008-05-20)

[编辑:李春梅]

科学煎药

药效至上

 **东华原医疗**
DONGHUAYUAN MEDICAL



电动挤压
循环煎药机



2+1 电煎
密闭组合机



3+1 密闭煎药
包装组合机



2 万保温型
密闭煎药机

- 节能、环保、高效完美结合的新一代煎药包装设备
- 完善的产品营销体系和服务网络,使用无忧
- 通过 ISO9001、CE 认证

北京东华原医疗设备有限公司

总部: (北京市(中关村)昌平科技园区顺超路 1 号) 邮编: 102200

电话: 010-89718013-606/115 传真: 010-89718021 网址: www.donghuagroup.com

全国免费垂询热线:
800-810-0359

Electronic Publishing House, All rights reserved. <http://www.cnki.net>