

· 中医药发展园地 ·

客观看待中药注射剂

白 晓 菊

(国家药典委员会,北京市崇文区法华南里11号楼,100061)

[摘 要] 中药注射剂是中医药创新的重要成果,在临床实践中发挥着十分重要的作用,广泛运用于临床并显示出很好的疗效。但随着中药注射剂的不断开发和广泛应用,其不良反应的报告也日益增多。因此,应当以审慎的目光重新认识中药药效与不良反应之间的关系,用客观的、整体的、综合的方法去评价中药注射剂安全性问题。

[关键词] 中药注射剂;质量控制;不良反应监测;上市后再评价;发展趋势

注射剂是当代常用的剂型之一,它在治疗常见病、多发病及急重症的抢救上发挥了独特的作用。中药注射剂是在中医药制剂基础上发展起来的新剂型,具有注射剂所共有的特点,又一定程度地保留了中医药的特色,广泛运用于临床并显示出较好的疗效。但随着中药注射剂的不断开发和广泛应用,其不良反应的报告也日益增多,目前中药注射剂出现了“使用恐慌”,使我们不得不以审慎的目光重新认识中药药效与不良反应之间的关系,即用客观的、整体的、综合的方法去评价中药注射剂安全性问题。因此,如何客观看待中药注射剂,是当前亟待解决的重要问题之一。

1 中药注射剂的用药呈上升趋势

中药注射剂在临床上、尤其是在抢救危急重症的过程中,发挥着其他中药剂型难以替代的独特作用。近年来中药注射剂的研发和生产开始提速,新近1412家医院的药品采购金额统计表明^[1],中药注射剂的销售量呈上升趋势,在最常用的20种中成药里注射剂占16种,且前5位都是注射剂。另有一项研究报告表明^[2],某医院2002~2004年3年来中药注射剂的用药金额及用量呈迅速增长的趋势。2004年金额较2002年增长71.6%,用药频度(DDDs)增长32.1%。其中,心脑血管类中药注射剂金额及DDDs排序3年中稳居首位,究其原因,主要是因为这类中药注射剂处方来源可靠,临床疗效确切,起效迅速,副作用小。该类中药注射剂在心脑血管急症方面的应用以及预防用药和维持治疗方面所发挥的作用不容忽视。

2 中药注射剂研发水平不断提高

中药注射剂是吸收了现代药物制剂的特点,并遵循中医药理论体系而发展起来的新剂型。中药有效成

分是注射剂有效性的物质基础,由于多数中药有效成分尚不明确,缺少客观的质量控制标准,因而中药注射剂有效成分的变化,影响其有效性和质量稳定性。因此,以中药有效成分和有效部位制备注射液,充分体现了中药注射剂研发水平的进步。如近几年来,成功地开发了盐酸川芎嗪注射液、磷酸川芎嗪注射液等川芎嗪制剂;葛根素注射液、葛根素氯化钠注射液等葛根素制剂,血栓通注射液、注射用血栓通(冻干)、血塞通注射液、注射用血塞通(冻干)等三七总皂苷制剂,以及猪苓多糖注射液等有效单体成分的注射剂,使中药注射剂的有效性水平有了显著的提高。

中药注射剂大多是中药复方注射剂,即使是单味中药制成的注射剂,亦无法避免多种成分共存于同一溶液体系。各种成分性质各异且相互作用,因此,中药注射剂澄明度不理想是目前所面临的问题之一。而超滤技术在中药注射剂中的应用,有效地改善了注射剂的澄明度。因此,超滤法作为一项新技术用于中药注射剂的制备,在缩短制备工艺、提高有效成分含量、改善质量等方面优于水醇法,将会得到日益广泛的应用。新技术手段的采用使中药注射剂研发水平不断地提高。

3 中药注射剂治疗疾病的优势

中药注射剂改变了中药传统的给药方式,药物直接进入肌肉或血液,发挥药效较快,具有疗效迅速,剂量比较准确,无消化道吸收过程中的影响,适用于不宜口服或急重症病例。尤其在治疗心脑血管、肿瘤及抗病毒和抗感染等方面具有一定的优势。例如丹参常用于治疗心绞痛,口服效果不太理想,制成注射剂静脉滴注,不仅起效快,且在扩张冠状动脉,增加心血流量等方面效果显著。又如生脉注射液是在古方生脉饮的基础上研制而成的中药注射剂,主要成分为红参、麦冬、五味子,具有益气养阴,复脉固脱的功能。用于气阴两

亏,脉虚欲脱的心悸、气短、四肢厥冷、汗出、脉欲绝等具有上述证候者,解决了急重症情况下口服给药不便的问题,且起效迅速。

4 客观看待中药注射剂的不良反应

4.1 采取科学的态度对待中药注射剂的不良反应

药品不良反应,主要是指合格药品在预防、诊断、治疗疾病过程中,正常用法用量情况下出现的与用药目的无关的有害反应。随着中药注射剂临床使用范围的扩大,对于中药注射剂不良反应的认识日益增多,逐渐深化。有研究表明,275篇分析药物不良反应报告中,涉及最多的为抗微生物药76篇,报告不良反应192例;其次为中药47篇,报告不良反应105例;再次为解热镇痛药31篇,报告不良反应73例;再其次为心血管系统药26篇,报告不良反应37例;其他药物95篇,报告不良反应156例^[3]。另有研究表明,从监测的临床407例药物不良反应报告中,中药注射剂引起的不良反应连续3年均占全院药物不良反应发生病例的第2位,次于抗微生物类药物^[4]。但任意夸大中药注射剂的不良反应也是不可取的。科学的态度是“是药三分毒”,中药注射剂不良反应的出现为安全合理的使用提供了借鉴。我们应当对中药的不良反应引起高度的重视,客观全面地分析产生不良反应的原因,深入研究不良反应发生的机理,找出防治不良反应的有效措施,以确保广大患者的用药安全。因此,对待中药注射剂必须采取科学的态度,避免片面、孤立地强调中药注射剂的不良反应而偏废其药效的做法,同样,认为中药注射剂是纯天然、无任何毒副作用的观点也是不可取的。

4.2 分析中药注射剂引起不良反应的原因

引起中药注射剂不良反应的因素很多,可以概括为质量因素、临床使用、个体因素3个方面。^①质量因素:中药注射剂存在的质量问题主要表现为所含杂质较多、澄明度和稳定性不理想等。这主要是因为中药注射多为复方,成分复杂,大部分产品是中药材综合成分的提取物,其中未知的非定量成分占有相当比例;中药制剂成分中含有蛋白质、淀粉、鞣质等大分子化合物,它们有些是重要的热源物质,由于多成分的混合与作用,特别是中西药配伍,这些大分子物质聚合成更大的分子或多分子团粒,形成热源物质,导致不良反应的发生。另外,药材的来源、加工炮制、储藏等都会影响到产品的质量。^②临床使用:有些中药注射剂的不良反应是由于使用不规范造成的,如配伍不当、输液选择不当、加药方法不当、滴注速度过快、超大剂量使用、不注意辨证使用等。如对清开灵和穿琥宁与西药配伍进行研究^[5],发现清开灵注射液与丁胺卡那霉素及维生素B₆

配伍会有沉淀产生,穿琥宁注射液与庆大霉素、丁胺卡那霉素、环丙沙星、氧氟沙星配伍立即产生沉淀,这些沉淀不易引起临床注意,使用后容易造成患者输注部位血管堵塞,局部组织发炎,引起过敏,或对患者的心、肝、肾等器官造成损害,引起不良反应。^③个体差异:患者个体差异也是造成中药注射剂不良反应发生的主要原因之一,如超敏反应的发生,个体之间差异很大。有些过敏体质的人可能对很多抗原物质产生过敏,因而过敏反应发生与否,机体的反应性起着决定作用。

4.3 找出中药注射剂不良反应防范对策

加强质量控制:中药注射剂中含有有害物质、杂质、植物蛋白等,可以引起不良反应,所以质量标准是保证中药注射剂性质的核心和关键。在中药注射剂的开发研究过程中,应从中药材产地、加工炮制、提取、分离、纯化、制剂全过程进行质量控制,使药材的质量稳定,减少不同批次之间的差异。

临床合理使用:医师用药应辨证论治,按说明书使用,严格掌握功能主治、用量用法、疗程、禁忌症、注意事项等。根据患者的病情来合理使用药品。对肝肾功能不全患者、老年人、儿童、孕妇尤须谨慎用药。用药前应仔细询问过敏史、对过敏体质的患者应慎用,否则易产生严重的不良反应。中药注射剂使用说明书上大多注明,使用该药时需要加一定液体量稀释后方可应用,按照使用说明书执行是比较安全的,而超出用药浓度则易出现不良反应。由于中药成分复杂,中药注射剂的研制和应用时间相对较短,对中药注射剂与其他药物的配伍禁忌研究尚不充分,因此,应严格遵守药品说明书,尽量单独使用,不宜与其他药物在同一容器中混合使用。如需药物合用,应重视配伍禁忌。

重视上市后再评价:对于不良反应较多的中药注射剂进行上市后再评价能为其长远发展提供依据,再评价内容包括安全性、有效性、处方组成、功能主治、制备工艺、质量标准、药物经济学、中西药联用等方面。

5 展望

中药注射剂是中医药创新的重要成果,在临床实践中发挥着重要的作用,具有广阔的发展前景,但中药注射剂的发展也必须与时俱进。具体体现在以下几个方面:^①认真贯彻、执行不良反应报告制度,加强对中药注射剂不良反应的监测工作,及时报告中药注射剂在临床应用中出现的不良反应,减少不良反应不报及漏报现象,有效形成对发生较多不良反应药物的预警机制。^②生产企业除加强对药品的质量控制外,还应

(下转第846页)

变性,进而使心率减慢、传导受阻。此病临床主要表现为既有心悸、气短、乏力、腰膝酸冷、四肢不温、脉缓而结等心、脾、肾阳气不足之象,又有舌淡、苔白或苔白厚腻、困倦纳呆等湿邪阻遏之证。至于湿邪的产生,正如仲景所谓“阳微阴弦”,主要责之于心、脾、肾三脏阳气的匮乏,其病在心,其本在脾肾。盖肾为水脏,若肾阳不足,开阖失司,则聚水而为湿邪。脾主运化水湿,若嗜食肥甘厚味,损伤脾阳,脾失健运,转输失权,则水谷精微不能输布而成湿浊内停。肾阳为一身之本,来源于先天,有赖于后天水谷精微的充养,脾阳不健,则肾阳失养。脾阳根于肾阳,肾阳亏虚,则脾阳失煦。脾肾阳气不足,则湿浊内蕴,阻遏气机,心阳被抑,而失发动传导之功。湿浊阻滞气机、黏腻不爽的特点与传导阻滞心动迟缓、传导艰难的病理特点很相似,也与心肌炎后遗症迁延不愈的情况相吻合。可以说,三阳虚乏、湿邪渐积不仅是传导失常发生的始动因素,还是传导阻滞迁延难愈的关键环节。

此外,瘀血内停也是传导受阻的重要因素。瘀血的产生与阳虚湿困密切相关。一方面,湿为阴邪,其性重浊,易阻滞气机,心脉气机不畅,日久则血瘀渐成;另一方面,气为血帅,心脾肾阳气虚衰必会导致运血无力而血行迟滞。正如清代王清任所云:“元气即虚,必不能达于血管,血管元气必停留为瘀”。无论哪一种原因造成瘀血内阻,都会影响心脏的传导系统。可以认为,在传导阻滞病理过程中,阳虚湿蕴与瘀血内阻互为因果,形成恶性循环。

因此,治疗以温阳化湿为要务,临床常以阳和汤、保元汤、桂枝加桂汤等方化裁。在温阳的基础上宜配伍茯苓、薏苡仁、白豆蔻等利湿化湿药物,以及三七、丹参等化瘀之品。兼有湿热征象可配伍连翘、茵陈。湿邪的产生和祛除,都离不开阳气的作用。“通阳不在温而在

利小便”,利湿即是通阳。但利湿药用量过大易耗气伤津。在祛湿通阳的同时应注意心、脾、肾三阳同补,补心阳的药物性偏刚燥辛散,取效只是一时。而温补脾、肾之品温而不燥,药效持久。临床宜选用补骨脂、人参、白术、桂枝、甘松、淫羊藿等药物。总之,标本兼顾、温通并用,则湿邪化,心脉通,阳气足,缓脉愈。现代药理研究表明,人参皂苷可对抗心脏传导系统的纤维化,提高窦房结自律性。甘松所含缬草酮有抗乙酰胆碱的作用,可通过降低迷走神经的兴奋性对抗心动过缓。桂枝具有类似 β 受体兴奋作用。补骨脂和淫羊藿提高心率的作用与阿托品相似。

综上所述,强调毒瘀病机在心肌炎后遗症中的治疗价值,对于心肌炎后遗症顽固难愈的心肌损伤、阵发性室上性心动过速、窦性心动过速,以及房室传导阻滞、窦房传导阻滞等提出了新的治疗思路。尽管毒瘀病机在心肌炎后遗症各种类型中经常体现,但并不是所有的心肌炎后遗症都表现为毒瘀病机,如心动过速也有气阴两虚者,传导阻滞亦有阳虚为主者,心肌损伤亦有血瘀、血虚证等等。临证尚需谨查病机,辨证治疗,疗效方有桴鼓之应。

参考文献

[1]郑百红,毓明涛,郑百波,等.微量元素硒对急性病毒性心肌炎患儿脂质过氧化损伤的影响[J].吉林大学学报(医学版),2004,30(3):437-440.
[2]陈达理,周立红.中医证型与自由基损伤的关系[J].中医研究,1999,12(2):1-3.
[3]黄春林.心血管科专病中医临床诊治[M].北京:人民卫生出版社,2000:299-300.
[4]王刚,祝延,孔德虎,等.离子通道病研究的现状和展望.生理科学进展[J],2004,35(3):251-254.

(收稿日期:2009-06-12;修回日期:2009-06-30)

[编辑:黄健]

(上接第843页)

加强过敏性实验和配伍的研究。③加强药品上市后的再评价工作,通过再评价提高药品质量标准,将安全风险控制在合理范围。总之,应提高中药注射剂的安全性,达到安全、有效、可控的要求,减少不良反应发生,保障广大患者用药安全,以更好地发挥中药治病救人、服务于民的作用。

参考文献

[1]赵奕哲,张敏国.盘点中药临床用药市场推动中药现代化发展——2005年1~10月中药临床用药市场分析[J].中国现代中药,2006,8(1):31-33.

[2]全香花,王辉明,孙向红,等.2002年~2004年我院中药注射剂的应用状况及趋势分析.中国药房[J],2006,17(3):197-199.
[3]孙梁燕.《中国现代应用药理学》5年间药物不良反应综合分析[J].中国现代应用药理学,2002,19(5):378-379.
[4]霍青,蔡治国.我院中药注射剂临床不良反应分析[J].齐鲁药事,2006,25(7):443-444.
[5]罗春阳.中药注射剂配伍变化研究[J].中国药房,2001,12(2):120-121.

(收稿日期:2009-04-09;修回日期:2009-05-20)

[编辑:李春梅]