

中成药说明书亟待补充单味饮片含量信息

张泰*

(青岛市妇女儿童医院, 山东省青岛市辽阳西路 217 号, 266034)

摘要 中成药说明书是指导中成药合理用药的重要依据,但目前其“成分”项多数只标注所含饮片名称,相应的饮片含量多阙如。部分对有效部位或有效化学成分做出标识的品种,一般也不标注单味饮片含量。因生产企业工艺、设备等差异,相同规格品种的中成药单位剂量所含饮片的量各有不同,患者用药时会因此产生疗效和安全性的问题,也给合理用药带来了诸多困难,故建议中成药药品说明书在“成分”项增列饮片含量信息,标注中药制剂单位剂量或最小服用量中各饮片成分的具体量。针对法定的保密配方,可视情况对安全用药相关的毒性饮片等加以标注。还应根据制剂中所含毒剧中药成分为特殊人群制定推荐适宜限量,包括妊娠期、哺乳期妇女,老人,儿童,肝肾功能不全者等。中成药中其他成分如化学药品、有效单体、有效部位等的标注,则应考虑设计统一的原则和表述形式。

关键词 中成药; 药品说明书; 饮片含量; 合理用药; 用药安全

中成药说明书是指导中成药合理应用的重要依据,根据相关规定,中成药药品说明书需列出全部处方组成^[1-2]。单味饮片含量的准确信息对于确保中成药用药的安全、合理至关重要,但目前还未见其标识相关的管理规定。与之形成对比的是,处方大多来自中国经方的日本汉方制剂均标明了提取物总含量及组方各饮片折合量^[3]。近年来,国内学者对中成药说明书的项目及其内容等提出了改进建议,讨论了适宜的表述形式^[4-6],也有学者提出,中成药说明书应标明成分比例^[7],但增加单味饮片含量信息的论述还不多见。现从临床安全用药角度对其进行简述。

1 中成药饮片成分含量标注现状与问题

目前,中成药说明书饮片含量信息阙如的情况较为常见,部分中成药对有效成分、有效部位的含量或饮片总体相当量信息做了标识,但其全面性和规范性有待提高。此外,相同组方中成药的非剂型因素产生的生物等效性差异不容忽视,而在同一药品质量标准下,生产因素对中成药饮片含量有较显著的影响,造成了不同企业间同品种中成药饮片含

量的差异。

1.1 标注不全

目前中成药饮片含量信息的标注主要存在无标注或标注信息不完整的问题。中成药说明书一般并不标识饮片成分的具体含量;所含毒剧饮片,虽通常在说明书中有所提示,但也不标注含量。目前常见的中成药饮片含量信息标注形式有:1)标注中药有效部位或有效成分在单位剂量制剂中的含量,如清开灵颗粒标注每袋含黄芩苷 20 mg,血栓通胶囊每粒含三七总皂苷 100 mg;2)单位剂量制剂相当于组方饮片的总体相当量,如六味地黄丸浓缩丸标注每 8 丸相当于原药材 3 g;3)单位剂量制剂所含某一指标的或某种成分的限量,如裸花紫珠片标注每片含干浸膏 0.5 g,金莲花片每片含总黄酮不得小于 0.042 g^[8]。

《医疗用毒性药品管理办法》规定的 28 种含毒性饮片的中成药均在说明书注明“本品含 xx (该饮片名称)”以资提示^[9],如牛黄解毒片标注“本品含雄黄”。这一提示对安全用药有一定帮助,但仍未能将本制剂的单位剂量或每日服用量与该饮片的常规剂量相联系,不利于剂量把握。

总体来说,中成药饮片含量标注的信息类别及表述方式尚未统一,与指导临床用药关系最为密切的单味药饮片含量一般未加标注,即便了解制剂中

基金项目:山东省中医药科技发展计划(2017-343);中国药学会科技开发中心科普项目[CMEI2019KPYJ(ZAMM)00306]

* 通讯方式:zhangtai@bjmu.edu.cn,(0532)68661375

的饮片品种,但仍缺乏安全用药的具体信息^[1]。

1.2 品种及企业差异

同一处方不同剂型的中成药,多来自于同一组方的汤剂、丸剂等传统剂型的“原研药”,故具体到每日服用剂量的饮片相当量应大致统一才能保证制剂的有效性和安全性。但因中药来源天然,同一产地的同种饮片也可能有出膏率差异,如果叠加不同生产企业工艺及设备等的影 响,可能出现包装剂量规格一致,而实际饮片含量各异的情况。

中成药常有剂型不同的情况,如六味地黄丸有蜜丸、浓缩丸、颗粒、胶囊、软胶囊等。有研究发现,部分相同处方名的中成药实际每日服用饮片当量存在较为明显的差异^[1]。有学者提出,部分中成药中起主要作用的饮片日服用量远低于其相应汤剂用量,甚至低于《中华人民共和国药典》标注的用量范围^[2]。这是非剂型因素导致的生物等效性差异,较为隐匿,给临床用药造成了困扰。

生产企业方面因素的差异可导致同品种中成药单位剂量的饮片含量不同。如肾石通颗粒分为含蔗糖和不含蔗糖两种,仅其含蔗糖颗粒国内就有 55 家生产企业拥有批准文号。虽然卫生部颁布的标准中已经规定了处方、制法、规格和用量,但不同企业 在实际生产中按照原处方实际制成的颗粒量差别范围较大,折算每次服用剂量的饮片含量在 5.1 ~ 23.4 g 之间^[2]。因各生产企业的原料、生产设备、工艺等不同,浸膏的得膏率各异,如仍按规定的倍数添加药用辅料,最终就会放大单位剂量颗粒饮片含量的差异。

2 中成药饮片成分含量标注对临床的影响

2.1 安全性

饮片含量信息未加标注给安全用药带来了不容忽视的影响。患者使用同一处方名称的不同剂型中成药或不同生产厂家的同品种中成药,实际存在着服药过量或给药不足延误治疗的可能性。医疗机构如果因药品供应需要而更换中成药剂型或品牌,可能会给医师带来疗效不稳定的困惑,甚至存在过量用药的潜在风险。

由于医师及患者通常无法掌握药品标准中规定的组方剂量,一般也不了解单体成分含量与中药饮片的对应关系,标注了制剂整体饮片相当量、化学单体含量或有效部位含量但缺少单味药含量信息的中成药,对于保障安全用药也难以起到应有的效果。

含有毒剧饮片的中成药更亟待改善成分标注情况,尤应补充其具体含量。如果不清楚这种重要信

息,不仅药品说明书里的“酌减”让医师无所适从,而且安全用药更是几乎无从谈起。据报道,2015 版《中华人民共和国药典》收载含毒性成分中成药 474 种,占其所收载成方制剂的 31.75%^[3],含毒性饮片的品种约占北京市常用中成药品种的 30%^[4],可见毒性饮片在中成药组方中应用广泛,故此 类潜在风险不可低估。雄黄是中成药组方较为常见的一种毒性饮片。据统计,2010 版《中华人民共和国药典》收载含雄黄的中成药共 30 种,按组方折算,在这些中成药的正常用法下雄黄日摄入量超过《中华人民共和国药典》常用量的有 11 种,还有些药物未注明或无法核算雄黄的用药剂量^[5]。医师因饮片含量信息的空白,无法在兼顾药效的同时依照患者具体情况降低中成药服用剂量,这类情况在儿童等特殊用药人群中的情况更为突出^[6],如有药物并用情况则风险更高^[7]。毒性饮片与其相关制剂在剂量范围方面的差异已成为中成药安全应用的一种隐患^[8]。

毒性饮片含量标注的缺失,使得医师难以形成制剂用量与毒性饮片用量的对应概念,故而用药的安全性仅能在完全按照药品说明书用法用量的情况下依靠制剂的检验标准来把控。调查显示,《国家中成药标准汇编》收录含乌头碱类中成药 100 种,有乌头碱限量检查项目的品种仅为 40%^[9],这提示在制剂的质量控制之外,从临床医药人员环节进行安全用药把关及患者用药知情权的必要性。

中成药单味饮片含量标注的缺失,并不仅仅是用药隐患,近年因中成药用药剂量过大导致的安全事件部分典型案例与中成药说明书缺少饮片成分剂量标识,使临床医师、药师未能得到确切警示信息有关^[10]。从安全角度来看,中成药单味饮片含量必须标注,而且需要尽快加紧实施。

2.2 合理性

保证中药合理应用,是中药临床药学工作的一个主要目标。在处方、医嘱的审核及点评中,中药师因缺乏必要的饮片含量信息,在面对两种以上中成药合用时,常难以判断是否重复用药。在超说明书用药的审核工作中,中药师也需要在了解中成药制剂中各饮片具体含量的基础上进行分析。因各类别执业医师均有中成药处方权,西医师依靠药品说明书指导合理用药的情况更为突出。

为了排除潜在的重复用药风险,有学者提出把“含有至少一种相同的毒性饮片”的两种中成药联用视为“重复用药”^[11]。这样的判断标准值得商榷。如虎力散胶囊与二十五味珊瑚丸均含有制草

乌,联合应用存在成分叠加,但仅通过说明书很难确认按照患者日服用量是否超出制草乌的《中华人民共和国药典》常用量范围。而临床药师为用药安全起见,只能把此类成分叠加全部归入不合理处方范畴^[2]。对于临床上出现频次更多的非毒性饮片成分的中成药重复用药,尤其是合用后单味饮片用量过大的情况,此标准则没有涉及。

国内部分中药工作者已在实践中尝试寻求中成药各饮片含量的准确计算。如有研究者根据卫生部颁布的标准和公开文献估算了虎力散胶囊、祛风止痛胶囊每粒胶囊的乌头碱含量^[23]。对于无法根据药品标准进行饮片含量折算的制剂,中药师难以获知准确数据,这些品种的精准化工作模式构建比较困难。现有的《中成药临床合理用药处方点评北京共识》也因缺乏药品说明书标注信息的支持,把“君药相同”“含相同或相似毒烈性成分”均列入“重复用药”范畴^[24]。

然而离开患者具体病情,尤其是不考虑具体剂量,只依据并用的中成药有部分饮片组分重复,判定“重复用药”,似不够全面。考虑到临床上因病情需要而合用中成药的情况较为多见,对“重复用药”的范畴划分需要慎重。《中成药临床应用指导原则》^[25]规定,功能相同或基本相同的中成药原则上不宜叠加使用,但中成药多为复方制剂,不同功能主治的品种有可能含有部分相同的饮片。甚至有国内学者提出,中成药说明书用量存在偏小的可能性^[26]。合用中成药虽有饮片组分重复,并不等同于功效的基本相同,也不意味着单味饮片用量超过《中华人民共和国药典》认可范围。如果功效不近似,合用后单味饮片剂量也未超出常用量范围,则不宜判为重复用药。

中成药说明书虽然缺少饮片含量标识,但目前仍然作为临床医师尤其是西医医师的重要参考。最近的调查表明,西医医师应用中成药时以药品说明书作为用药依据的比例最高(64%),但同样比例的医师认为,中成药的药品说明书难以满足临床需要^[27]。在药品说明书缺少重要信息的情况下,一半以上西医医师自觉所开具的中成药处方质量不佳^[28]。临床上由西医师开具中成药的情况较多,而西医师对中医药知识常缺乏了解,从保障合理用药出发完善中成药说明书则更为必要和迫切。

3 讨论

从用药的安全性与合理性角度来说,中药制剂组分的含量应该标识。鉴于中成药在我国医疗保健

体系中的重要地位,以及中成药安全合理用药工作的必要性,建议中成药药品说明书在“成分”项增列饮片含量信息,说明中药制剂单位剂量或最小服用量中各饮片成分的相当量。法定的保密配方可根据其具体组方,视情况(如毒性饮片等)加以另注。应根据制剂中所含毒剧中药成分为特殊人群制定推荐适宜限量,包括妊娠期与哺乳期妇女、老人、儿童、肝肾功能不全者等。中成药中其他成分的标注,如化学药品、有效单体、有效部位等,应考虑设计统一的原则和表述形式,为药品的监管和安全合理应用提供依据。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局关于印发中药、天然药物处方药说明书格式内容书写要求及撰写指导原则的通知 [EB/OL]. (2006-11-01) [2019-01-20]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0844/10573.html>.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局关于印发非处方药说明书规范细则的通知 [EB/OL]. (2006-10-20) [2019-01-20]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0844/10612.html>.
- [3] 薛斐然,刘炳林,周贝. 日本汉方制剂说明书与我国中成药说明书对比浅析 [J]. 中国现代中药, 2017, 19(6): 877-879.
- [4] 田硕,郭晖,苗明三. 中成药说明书完善的思考及实践 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(6): 2225-2229.
- [5] 张冰,林志健,张晓朦. 国产中成药说明书现状调研与修订完善建议 [J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(8): 561-564.
- [6] 韩炜,周跃华. 关于中成药说明书成分项表述的思考 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(14): 1577-1580.
- [7] 罗茂玉. 67 份中成药说明书调查与用药安全 [J]. 光明中医, 2012, 27(6): 1247-1249.
- [8] 孟菲,李学林. 中成药说明书中规格项存在的问题与探讨 [J]. 当代医学, 2015, 21(12): 14-15.
- [9] 国家食品药品监督管理总局. 食品药品监管总局办公厅关于修订毒性中药饮片中成药品种说明书的通知 [EB/OL]. (2013-11-04) [2019-01-20]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1706/94123.html>.
- [10] 吴琳,孟淑华. 318 份内科用中成药说明书内容调查分析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(1): 128-131.
- [11] 刘涛,苟小军,郭晓恒,等. 基于中成药工艺与质量控制的再评价模式商建 [J]. 中草药, 2011, 42(10): 1873-1877.
- [12] 王玉团,王旭,赵燕. 中成药国家标准剂量单位计量形式的探索研究(二) [J]. 中国药品标准, 2017, 18(2): 87-90.

- [3] 康婉洁, 佟彤, 张巍伟, 等. 我国含雄黄中成药儿童用药信息的调查分析 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(11): 2757-2759.
- [4] 郑金凤, 夏坤, 梅娜, 等. 北京市常用含毒性成分中成药的临床应用分析 [J]. 环球中医药, 2018, 11(3): 403-408.
- [5] 郭景仙, 王育琴. 中成药超量应用的分析与管理 [J]. 中国病案, 2014, 15(9): 79-81.
- [6] 刘好, 骆骄阳, 单利楠, 等. 含朱砂和雄黄小儿类中成药的药效与安全性研究进展 [J]. 中成药, 2018, 40(10): 2261-2266.
- [7] 郭景仙, 陈菲, 庄伟, 等. 含毒性成分中成药安脑丸的合理应用 [J]. 中成药, 2014, 36(8): 1790-1792.
- [8] 田虹, 田佩. 浅议完善含毒性药材的儿童用中成药的管理规范 [J]. 中国药房, 2014, 25(23): 2203-2205.
- [9] 刘小鸣, 张振凌, 梁君, 等. 《国家中成药标准汇编》中含乌头碱类中药制剂质量标准的分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(8): 230-234.
- [10] 杨毅恒. 中成药应用原则和不合理用药的情况分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2009, 7(2): 36-41.
- [11] 朱昊如, 闫盈盈, 郑虎占, 等. 改进德尔菲法构建中成药重复用药评价标准 [J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(20): 1867-1870.
- [12] 赵薇, 张冰. 北京中医药大学东方医院口服含毒性饮片中成药的应用分析 [J]. 北京中医药, 2018, 37(4): 354-356.
- [13] 金锐, 王宇光, 张冰. 含乌头碱中成药临床安全用药风险评估量表的构建与验证 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(2): 222-226.
- [14] 金锐, 赵奎君, 郭桂明, 等. 中成药临床合理用药处方点评北京共识 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(5): 1049-1053.
- [15] 国家中医药管理局. 中成药临床应用指导原则 [EB/OL]. (2010-06-30) [2019-01-20]. <http://www.satcm.gov.cn/file2010/20100630152349.doc>.
- [16] 金锐, 王宇光, 薛春苗, 等. 中成药处方点评的标准与尺度探索(一): 超说明书剂量用药 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(6): 473-477.
- [17] 舒永全, 肖洪涛, 童荣生. 综合医疗卫生机构临床医师中成药使用的调查分析 [J]. 中国药房, 2016, 27(18): 2463-2466.
- [18] 王蓓, 李金鑫, 温建民. 综合医院西医医师使用中成药情况调查分析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(9): 120-125.

Content Information of Single Chinese Herbal Pieces Urgent to Add to the Instructions of Chinese Traditional Patent Medicine

ZHANG Tai

(Qingdao Women and Children's Hospital, Qingdao, 266034)

ABSTRACT The instructions of Chinese traditional patent medicine (CTPM) are important basis for guiding the rational use of CTPM. Currently, most of CTPM instructions only indicated the name of the Chinese herbal pieces contained, but the corresponding proportion or content of the pieces is blank yet. Some varieties preparation that marked the effective parts or the active ingredients generally did not indicate the content of the Chinese herbal pieces. Due to the differences in the manufacturers' processes and equipment, CTPM has different amounts of Chinese herbal pieces per unit dose with the same product specification. The use of different brand preparation in patients could lead to different efficacy or safety consequences, and also bring a lot of issues for rational medication. Therefore, it is recommended that the CTPM instructions add the information on the content of Chinese herbal pieces in the "ingredients" item, and indicate the specific amount of each of the ingredients in the unit dose or the minimum dose of the TCM preparation. The statutory confidentiality formulas could label the toxic decoction pieces related to safe medication according to different situations. It is also necessary to formulate recommended limits for special populations, including pregnant women, lactating women, the elderly, children, people with liver or kidney dysfunction, based on the toxic decoction pieces contained in the preparations. The labeling of other components in CTPM, such as chemicals, effective monomers, effective parts, etc., should consider to design the uniform principles and expressions.

Keywords Chinese traditional patent medicine; drug instructions; content of Chinese herbal pieces; rational use of drugs; medication safety

(收稿日期: 2019-02-10; 修回日期: 2019-03-21)

编辑: 焦爽