

中成药说明书的现状调查及修订建议

张建民*, 冯玲玲

(河南省开封市第一人民医院, 河南 开封 475000)

[摘要] 对开封市第一人民医院 86 种中成药说明书进行项目设置和内容描述的分析, 调查当前中成药说明书中存在的问题, 为中成药说明书的修订提供建议, 更好为临床合理用药提供参考。中成药说明书普遍存在着缺少药动学、老年患者用药、儿童用药、孕妇及哺乳期妇女用药、不良反应、药物相互作用、禁忌症、注意事项、药理毒理等重要项目的描述, 项目设置简单, “尚不明确” 过多以致难以理解。有关中成药说明书的政策需要修订, 中成药说明书需要规范化管理, 确保临床安全、合理用药。

[关键词] 中成药; 药品说明书; 项目设置; 内容分析; 现状调查; 修订建议

[中图分类号] R288 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)05-0263-03

Status Survey and some Suggestions to Amendment on Package Inserts of Chinese Patent Drug

ZHANG Jian-min*, FENG Ling-ling

(First People's Hospital of Kaifeng, Kaifeng 47500, China)

[Abstract] To Survey and provide some suggestion to the amendment of the package inserts of Chinese patent drug and references of rational drug use in the clinic by analyzing the problems existing in these package inserts. Item setting and contents of eighty-six package inserts of Chinese patent drug were analyzed in our hospital. The common problems existing in the package inserts of Chinese patent drug were absence of important items such as pharmacokinetics, dosage of children and elder patients, dosage of pregnant and lactation women, adverse drug reactions, drug interaction, contraindication, precautions, pharmacological and toxicity action etc, item setting is simple, ‘nuclear’ is too more to hard to understand. The research of traditional China medicine should be strengthened, the regulations related package inserts of Chinese patent drug need be amend. It is urgent to standardize the package inserts of Chinese patent drug, standardizing the package inserts of Chinese patent drug for guarantee the safe and reasonable use of medicines.

[Key words] Chinese patent drug; drugs package insert; item setting; content analysis; status survey; suggestions to the amendment

药品说明书是由药品生产企业提供, 经国家药品监督管理部门批准, 包含药品安全性、有效性等重要科学数据、结论和信息, 用以指导安全、合理使用药品的技术性资料, 药品说明书的详略部分代表了对该药物研究内容详略和水平高低。中药是我国劳动人民几千年来在与疾病作斗争的过程中, 通过不断实践、认识并逐渐积累的医药知识结晶, 笔者应深入研究、发扬光大。随着制剂技术的提高, 中药片剂、胶囊剂、

注射剂等中成药已成为常用的中药类别, 中成药在我国有着广泛的应用人群, 为了了解目前中成药说明书的现状, 对我院 86 种中成药处方药说明书进行调查分析, 观察中成药说明书在指导患者合理用药方面发挥的作用。

1 资料

86 份药品说明书是我院中药房和急诊药房常用中成药所附赠的说明书, 86 种药品均属于处方药。其中口服类中成药说明书 64 份, 注射剂 16 份, 其他制剂 6 份; 64 份口服中成药说明书包括: 胶囊剂 23 份, 普通片剂 14 份, 颗粒剂 10 份, 丸剂 9 份, 口服液 8 份。

2 方法

以国家食品药品监督管理局颁布的《中成药、天然药物

[收稿日期] 20110920(014)

[通讯作者] * 张建民, 研究生, 副主任药师, 从事临床药学工作, Tel: 13569510123, E-mail: kfzjzm@126.com

处方药说明书格式》为标准设计包括成分、性状、功能主治等 22 个项目的表格进行记录,根据各项目的内容分为:缺项、尚不明确(尚无相关研究)、不缺项 3 项进行统计。不缺项:标示说明书中设立有该项目且该项目内有实质内容;缺项:标示说明书中未设立该项目;尚不明确:说明书中设立有该项目但该项目内容是尚无相关研究、尚不明确、尚无完整资料等无实质内容。由于说明书的修订与临床试验不是说明书的必备项目,本文未进行详细统计,仅对其余 20 项进行具体统计,见表 1。

表 1 中成药说明书调查结果统计 份(%)

项目	标注	尚不明确	缺项
成分	86(100)	0(0.0)	0(0.0)
性状	86(100)	0(0.0)	0(0.0)
功能主治/适应症	86(100)	0(0.0)	0(0.0)
规格	86(100)	0(0.0)	0(0.0)
用法用量	86(100)	0(0.0)	0(0.0)
不良反应	47(54.7)	39(45.3)	0(0.0)
禁忌	51(59.3)	30(34.9)	5(5.8)
注意事项	66(76.7)	15(17.4)	5(5.8)
孕妇及哺乳期妇女用药	5(3.5)	0(0.0)	81(94.2)
儿童用药	2(2.3)	0(0.0)	84(97.7)
老年用药	0(0.0)	1(0.0)	85(98.8)
药物相互作用	17(19.7)	32(37.2)	37(43.0)
药理毒理	40(46.5)	3(3.5)	43(50.0)
药代动力学	0(0.0)	0(0.0)	86(100.0)
贮藏	86(100)	0(0.0)	0(0.0)
包装	86(100)	0(0.0)	0(0.0)
有效期	86(100)	0(0.0)	0(0.0)
执行标准	86(100)	0(0.0)	0(0.0)
批准文号	86(100)	0(0.0)	0(0.0)
生产企业	86(100)	0(0.0)	0(0.0)

根据《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》精神^[1]:有关“孕妇及哺乳期妇女用药”、“儿童用药”、“老年人用药”的论述可以在“注意事项”下表述,故本文将有关“孕妇及哺乳期妇女用药”、“儿童用药”该项目、“老年人用药”的论述查找范围扩展到“注意事项”、“禁忌”、“孕妇及哺乳期妇女用药”、“儿童用药”、“老年人用药”等项下寻找,然后按照检出项目分别统计,绘制表 2。

3 结果

86 份中药说明书中有 31 份经过了修订。2007 年修订的 4 份,2008 年修订的 13 份,2009 年修订的 9 份,2010 年修订的 5 份。9 份说明书标明该药进行了临床试验,占调查总数的 10.5%。

4 讨论

表 1 在药品说明书项目编排上缺项率最高者是药代动力学,缺项率是 100%。药代动力学是研究给药后药物及其代谢产物在体内随时间而变化过程的学科,是指导临床用药的一个非常有用项目,包括半衰期、达峰值等内容,通过这些

表 2 有关“孕妇及哺乳期妇女用药、儿童用药、老年人用药”论述的分布 份

项目	孕妇及哺乳期妇女用药	儿童用药	老年人用药
孕妇及哺乳期妇女用药	3	0	0
儿童用药	0	2	0
老年人用药	0	0	0
不良反应	9	0	0
禁忌	22	3	0
注意事项	10	0	7
用法用量	0	27	10
合计	44	32	17

注:凡用法用量中出现“遵医嘱”的表述,本次调查即视为:在用法用量中提到儿童用药、老年人用药问题。

数据可以解释药物的用量、用法,解释为什么是每日 3 次而非每日 1 次的给药方法等问题,而从本次调查发现所有的中成药说明书均缺失该项,那么是中成药研究者没有涉入该领域还是无法进行相关研究?以中药注射液为例,既然中药注射液能进行质量控制,能测定有效物质,那么就有可能开展中成药的药代动力学研究,明确相关药物代谢的有关问题。若称中成药的用法自古以来,据庄绪华等考证:古人用药有顿服、1 日 5 次、1 日 6 次等用法^[2],和每日 3 次,每次 2~3 片的常规用法似有不符。通过研究中药注射剂半衰期、分布、代谢、排泄等药代动力学内容可以明确中成药显效时间、维持时间,使中药的治疗作用最大化,让中成药能取得大家的信任。特别是中药注射剂属于中药西制制剂,不研究或书写其相关研究结果,其研究的不完整性就令人生疑,这也可能是造成中药制剂不能很好走向世界原因之一。

对于孕妇及哺乳期妇女、儿童、老年人等特殊用药人群问题,从表 1 看缺项率分别是 94.2%、97.7%、98.8%。《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》要求以上内容可以转移在“注意事项”中表述,从表 2 看,涉及孕妇及哺乳期妇女用药、儿童用药、老年人用药论述不仅存在“注意事项”中,而且还存在“禁忌”、“不良反应”和“用法用量”等不同的地方,使得整个说明书内容混乱,建议加强以上指导原则等相关文件的执行情况检查或修改相关文件,确保关于特殊人群用药问题的合格内容处于合理位置。从作者对 86 份说明书统计涉及孕妇及哺乳期妇女用药、儿童用药、老年人用药论述看:中成药对孕妇及哺乳期妇女用药问题提示较多 51.5%(44/86)、对老年人用药提示较少 19.8%(17/86)。据有关调查:使用中药注射剂的患者平均年龄为 60.6 岁^[6],表明老年患者用药的人数相当多,而从 98.8% 的中成药说明书项目设计没有老年人用药项目上看,研究者可能针对老年用药人群研究不足或较少,只有不足 20% 的说明书提到老年人用药问题或提到用量遵医嘱,造成临床医生面对老年人无标准可循而只能凭经验用药,使得用药安全令人担忧。

由于不良反应是药品作用的重要组成部分,任何药物都有不良反应,《中成药、天然药物处方药说明书撰写指导原则》规定“不良反应”不得缺项,所以不良反应的缺项率0。从不良反应表述内容上观察表1,45.3%的中成药说明书中不良反应标示为:尚不明确。表明该中成药不仅在试验阶段而且在临床应用阶段没有明确的不良反应或者没有调查到明确的不良反应。据SFDA发布《药物不良反应通报》,中成药注射液引发的不良反应事件屡见不鲜,如:鱼腥草注射液、莲必治注射液、鼻炎宁制剂、痔血胶囊等等。2006年的鱼腥草注射液事件更是震惊全国。在如此严重的事实面前仍有近一半的中成药标示不良反应尚不明确,令人费解。本人在进行药品不良反应监测中接触到的一些中药企业的技术人员,他们常常以自己的药品是古方、老药等借口不愿意进行不良反应的收集,更谈不上主动监测,惧怕担当不良反应的赔偿责任,可是随着《侵权责任法》的实施,不开展不良反应监测可能违反《药品不良反应报告和监测管理办法》第十三条的规定而被视为产品缺陷而面临索赔^[7]。中草药在国外导致肾衰的事实,使得很多国家对中药及中成药采取了严格的管理措施,忽略中成药的不良反应既容易造成中成药的滥用和误用,又会使人们怀疑中成药的安全性和科学性,损害了中医药的信誉^[8]。国家药典委员会的白晓菊曾撰文呼吁加强中药不良反应研究,而现实效果不明显^[9],本文再次建议中成药生产厂家和研究机构加强对于中成药,特别是中成药注射剂不良反应的收集工作,重视其上市后的再评价和持续不断的质量改进,这不仅有利于患者的诊治,也是对中药厂家自身的一种保护;同时建议修改有关政策、制度、标准,强制生产厂家进行中药不良反应监测和修订说明书中有关不良反应事项的描述。

本次调查中,仅有17份中成药说明书提供了药物相互作用的信息,缺少药物相互作用项43.0%,药物相互作用“尚不明确”37.2%,共计约80.2%的说明书没有提供给医师实用的药物相互作用信息。临床实践是中成药与中药、中成药与西药存在着大量相互作用实例,它们产生化学反应、影响吸收、沉淀等诸多作用^[10],80%以上中成药说明书要么缺项、要么尚不明确,仅有的描述也多是咨询医师药物的相互作用。在本次调查的17份说明书中有16份没有书写详细、实用的药物相互作用内容,仅有1份书写较全面,仅有某红花注射液在“注意事项”中提到:输注本品前后,用稀释液冲洗输液管道,避免前后两种药物在输液管道中混合,引起不良反应。对于中药注射液相互作用研究的现状不容乐观。虽然一张说明书不可能包括药物相互作用的所有情况,但“尚无与其他药物相互作用的信息”与大量的中成药与其他药物(包括中药、西药)联合用药实践明显不符,建议生产厂家加大此方面研究和信息收集,及时修订药品说明书,对常见的中成药联合用药情况进行研究,明确其联合的合理与否。若仅用“咨询医师药物相互作用”一句话来介绍药物相互作用的情况长期存在是非常不利于中药的发展和推广,也

不利于中药不良反应的防范,更不利于医师对药物的选择。

虽然要搞清中药的药理作用、不良反应、禁忌、注意事项并非易事,需要花费大量的人力、物力与时间,例如:青蒿素的发现与合成。据海广范等报道:中药提取物专利申请量韩国居首,中国次之^[11]。我们对中药研究的优势在降低,建议加大对祖国中医药宝库研究力度,规范研究行为和标准,推动中药研究向更深、更细的方面发展。

药品说明书是药物临床前研究与临床用药研究的综合结果,具有法律效力,过度放宽中药的标准(检测方法、注册标准和说明书),对中药发展并无益处。从保护、规范中药的角度考虑,适当严格、细化中成药说明书管理,适度修改《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》保证说明书项目完整、内容适度充实,以促进对中药的科学研究,为中药的长期发展创造较为有利学术空间,有利于医师合理用药、患者安全用药。

[参考文献]

- [1] 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. 国食药监注[2006]283号[DB/OL] <http://www.sfd.gov.cn/WS01/CL0844/10573.html>; 2006-11-01.
- [2] 庄绪华,高广生. 古典时间与煎药服药方法探讨[J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(3): 293.
- [3] 罗芬,池玉梅,吴皓. 中药代谢动力学研究概述[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(14): 284.
- [4] 谢辉,毛春芹. 原小檗碱型生物碱口服给药体内过程研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(14): 302.
- [5] 余靖宏,楼步青,赵瑞芝,等. 银屑灵与肿节风中异喹啉吡啶的药代动力学比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(7): 224.
- [6] 卢美娇,梅泽芬. 住院患者中药注射剂临床使用现状调查分析[J]. 中国药业, 2009, 18(9): 47.
- [7] 詹振兴,党丽娟. 《侵权责任法》对药品不良反应法律责任的影响[J]. 广东药学院学报, 2010, 26(4): 400.
- [8] 陈伟,穆秀珍,马金兰. 110份中成药说明书的调查分析[J]. 中国药师, 2009, 12(5): 676.
- [9] 白晓菊. 对加强中药不良反应研究的思考[J]. 中国药物警戒, 2009, 6(7): 396.
- [10] 祁军利. 中西药联合应用的利弊分析[J]. 延安大学学报:医学科学版, 2009, 7(1): 24.
- [11] 海广范,杨俊,张贺鸣,等. 中国、韩国、德国、日本和美国2006~2010年中药专利对比分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(15): 274.

[责任编辑 邹晓翠]