



· 适应症及合理用药 ·

中成药上市后临床合理用药评价要点

高蕊¹, 孙明月², 谢雁鸣^{3*}

(1. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091; 2. 北京中医药大学, 北京 100029;
3. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700)

[摘要] 遵循安全、有效、经济的原则使用药物,使用药者承受最小风险获得最大受益,是临床合理用药的要求和目的,该文结合上市后中药临床应用的特点,从是否遵循了安全用药的原则,用药后是否获得了预期的疗效,用药价格对患者是否适宜3个方面分析了中药上市后合理用药的评价要点,提出了要结合中医药特点,建立中药上市后合理用药评价体系,进一步完善中药上市后的临床用药方案,指导临床合理用药。

[关键词] 中药;上市后;合理用药;评价

明代李时珍在《本草纲目》中指出:“用之得宜,皆有功力;用之失宜,参、术亦能为害”,强调了合理用药的重要性,只有合理用药才能保证治疗的安全性、有效性,使用药者承受最小风险获得最大受益。临床不合理用药主要表现在用药指证不明确、违反禁忌证、疗程过长或过短、给药途径不适宜、合并用药过多等。不合理用药常会导致不良后果,这些后果可以是单方面的,也可是综合性的;可以是轻微的,也可以危及生命。这些不良后果主要体现在以下方面:引发药物不良反应及药源性疾病发生,延误疾病的治疗,浪费医药资源。WHO早在1985年内罗毕会议上指出,合理用药即“患者所用药物适合其临床需要,所用剂量及疗程符合患者个体情况。所耗经费对患者和社会均属最低”。1997年,WHO与美国卫生科学管理中心-MSH修订后的合理用药的生物医学标准是指安全有效经济地使用药品,具体要求包括:①合格的药物;②正确的适应症选择;③药物的疗效、安全性、适用性、使用及价格对患者适宜;④剂量、用法与疗程妥当;⑤用药对象适宜,无禁忌证、不良反应小;⑥药品调配及提供给患者的药品信息准确无误;⑦患者遵嘱情况良好。我国卫生部和国家中医药管理局于2011年3月颁布的医疗机构药事管理规定,将合理用药的原则概括为安全、有效、经济,对中药上市后的合理用药评价要点与化学药品基本相似,但中药的

临床应用和评价均有其特殊性,中药应该在中医理论的指导下应用,这是保证其合理应用的基本要求。因此,结合国内外的要求和中医药的特点,主要从以下几方面评价中药上市后临床合理用药。

1 是否遵循安全性用药原则的评价要点

1.1 是否使用了合格的药物

我国采取的是药品上市注册制度,药品注册是指国家食品药品监督管理局根据药品注册申请人的申请,依照法定程序,对拟上市销售药品的安全性、有效性、质量可控性等进行审查,并决定是否同意其申请的审批过程。申请人获得药品批准文号后,应当按照国家食品药品监督管理局批准的生产工艺生产。药品监督管理部门根据批准的生产工艺和质量标准对申请人的生产情况进行监督检查。经过国家注册审批的药物,药物的安全性和有效性经过了比较研究的评价,制药质量有严格的审查标准和明确的责任要求,要符合国家制定的药物标准。我国对注册药物的标准、质量和使用期间不良反应的检测均有明确的要求,如《药品注册管理办法》第136条明确规定:国家药品标准是指国家食品药品监督管理局颁布的《中华人民共和国药典》、药品注册标准和其他药品标准,其内容包括质量指标、检验方法以及生产工艺等技术要求。如《药品注册管理办法》规定:在药品批准文号、《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》有效期内,申请人应当对药品的安全性、有效性和质量控制情况,如监测期内的相关研究结果、不良反应的监测、生产控制和产品质量的均一性等进行系统评价(第121条)。正式国家注册上市的药物都有一个唯一的药品批准文号,因此,使用国家注册审批上市的药物,是保证用药安全的基本条件,也是必须条件。对于市场上销售的没有经过国家正式审批的一些药物,药物的质量和用药的安全性均没有保障,不在本文讨论的范畴。

[稿件编号] 20110806016

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09502-030);中国中医科学院自主选题研究项目(Z0133)

[通信作者] *谢雁鸣,研究员,博士生导师,研究方向为中医临床评价方法研究, Tel: (010) 64014411-3302, E-mail: zhinanb2010@ yahoo.com.cn

[作者简介] 高蕊,主任医师,硕士生导师,研究方向为临床药理、中医内科(内分泌), Tel: (010) 62875599-64586, E-mail: gaor@163.net



1.2 是否遵循了药物说明书要求用药

我国处方管理办法规定药品用法用量应当按照药品说明书规定的常规用法用量使用,特殊情况需要超剂量使用时,应当注明原因并再次签名^[1]。药学专业技术人员应当严格按照《药品管理法》、《处方管理办法》、药品调剂质量管理规范等法律、法规、规章制度和技术操作规程,认真审核处方或者用药医嘱,经适宜性审核后调剂配发药品。发出药品时应当告知患者用法用量和注意事项,指导患者合理用药^[2]。《药品注册管理办法》规定:申请注册药品的名称、说明书和标签应当符合国家食品药品监督管理局的规定,药品说明书和标签由申请人提出,国家食品药品监督管理局药品审评中心根据申报资料对其中除企业信息外的内容进行审核,在批准药品生产时由国家食品药品监督管理局予以核准,申请人应当跟踪药品上市后的安全性和有效性情况,及时提出修改药品说明书的补充申请。申请人应当按照国家食品药品监督管理局规定的格式和要求、根据核准的内容印制说明书和标签。因此药品说明书的内容是药品使用的基本信息,也是对临床使用该药物的基本要求和指导,严格按照药品说明书使用药物是保证药物使用安全性的基本保证,特别是在以下方面要严格遵照说明书要求指导临床使用。

1.2.1 适应症选择 无论中药西药,每个药物的上市均有其明确的临床适应症,选择正确的用药适应症,是保证用药有效性和安全性的基本要求,对适应症的选择方面,中药最常见的不合理用药是药不对症,辨证施治是中医治病特点,也是保证中药用药疗效和安全的基本方法,如果违背中药辨证用药的基本原则,如不明中药寒者热之、热者寒之的用药方针,治寒以寒药、治热以热药,无异于雪上加霜,火上浇油。对上市的中药来讲,适应症选择的错误在西医院应用时更明显。另外,目前大多数上市中药的说明书中都是采用的病证结合的诊断模式,即治疗某一西医的疾病,同时中医辨证属于某一证型的,如连花清瘟胶囊用于治疗流行性感属热毒袭肺证,在中医知识相当缺乏的西医院应用时,更多的是看到了西医的疾病而忽略了中医的辨证,只要是诊断为流行性感冒的都用其治疗,无形中增加了其治疗范围,扩大药物适应症,必然造成效果不理想和不良反应增加的情况,造成用药的混乱。

1.2.2 用药对象选择 由于中药的作用特点,许多中药的说明书中详细交代了该药适合的人群特点,再如连花清瘟胶囊说明书中明确规定风寒感冒者不适用;儿童、孕妇、哺乳期妇女、年老体弱及脾虚便溏者应在医师指导下服用;发热体温超过 38.5℃ 的患者,应去医院就诊。由于连花清瘟胶囊组方中多清热解毒药物,药性偏凉,所以风寒感冒的人群或脾虚便溏的患者服用,会增加药物的不良反应,另外,结合连花清瘟胶囊上市前研究的结果,对发热体温超过 38.5℃ 的患者,不能获得好的临床治疗效果,故说明书中根据该药的作用特点和疗效特点,进行了治疗人群的限定,以减少不良

反应,获得最后的治疗效果,因此,选择符合中药作用特点和要求的患者也是中药合理用药的基本要求。

1.2.3 剂量、用法与疗程选择 药物各有其适当的给药途径、剂量、疗程,这些都是根据药物的特点,药理学知识及病情的需要而决定的,不可盲目改变。上市药推荐的用药剂量上市前均经过了用药有效性和安全性的验证,如果不能按照说明书规定的剂量用药,其用药的安全性和有效性均无法保证,也属于不合理用药的范畴,主要表现为用量过大或过小。临床上为了维持药物在体内的有效浓度,达到治疗目的,需要连续用药至一定的次数或时间,这一过程称为疗程。疗程长短和用药间隔时间,是根据病情、药物的作用和体内代谢过程来决定的。中药也有用药疗程,但相关研究还不够充分。多数上市药的说明书中有用药疗程的推荐,连花清瘟胶囊说明书中明确规定:本品不宜长期服用,服药 3 d 症状无缓解应去医院就诊。用药时间过长会造成用药安全性和医药资源浪费的问题,用药时间过短会导致疗效不满意,耽误病情等问题,临床遵照说明书执行时也要把握“中病即止”的原则。

另外,还要选择最佳给药途径和用药方法,中药有静脉给药、肌注给药、口服给药、外用给药等不同的给药途径,每个途径有不同的特点和优势,如中药注射剂的优势在于快速有效,适宜急症处理,避免长期使用带来的不良事件或不良反应。如清开灵注射液说明书中用法用量规定:肌肉注射,1 d 2~4 mL;重症患者静脉滴注,1 d 20~40 mL,以 10% 葡萄糖注射液 200 mL 或氯化钠注射液 100 mL 稀释后使用。另外,还要掌握正确的用药方法,遵守推荐的用药时间,保证疗效。很多中药对服用时间是很有讲究的,服用时间不当,不利于药物的药效发挥。一般而言,大多数中成药宜在饭前服用,但如果是含有一些对胃肠有刺激性或者带有消食作用的药剂,当调整到饭后服用;补益药、驱虫药宜在空腹时服用;镇静安神的药剂,在睡前 30 min 服用疗效最为明显;如果患的是急性疾病,服药就不去拘泥于这些时间限制了。

1.2.4 掌握用药禁忌证 为了保证用药安全和药物疗效,应当注意用药禁忌。中药用药禁忌主要包括配伍禁忌、妊娠用药禁忌、证候用药禁忌及服药饮食禁忌等方面的内容。所谓配伍禁忌,是指某些药物配伍使用,会产生或增强毒副作用,或破坏和降低原药物的药效,因此临床应当避免配伍使用。除中医的十八反、十九畏的配伍禁忌外,中西药联合应用的配伍禁忌更应该引起重视,目前已知的中西药联合的应用产生不良反应有:造成形成难溶性物质,影响药物的吸收,从而降低疗效;影响药物的分布与排泄,引起蓄积中毒;抑制酶活性;酸碱中和,疗效受影响;产生毒性反应,拮抗作用;产生酶促作用,加速体内代谢;使半衰期缩短,疗效降低;产生酶抑作用,增加副作用。因此在中西药并用,或中西药在 1 日之内交替使用时,都必须严格掌握中西药的配伍禁忌。妊娠禁忌药是指对妊娠母体或胎儿具有损害作用,干扰正常妊



娠的药物。根据药物作用的强弱,一般分为禁用和慎用2类。禁用的药物大多毒性强、药性猛烈,如巴豆、牵牛、斑蝥、麝香等。证候用药禁忌是由于药物具有寒热温凉和归经等特点,因而一种药物只适用于某种或某几种特定的证候,而对其他证候无效,甚或出现反作用。服药时的饮食禁忌是指服药期间对某些食物的禁忌,包括病证饮食禁忌和服药饮食禁忌两方面的内容。病证食忌是指治疗疾病时,应根据病情的性质忌食某些食物,以利于疾病的痊愈。如寒凉证应忌食生冷寒凉之品。服药饮食禁忌是指服药时不宜同吃某些食物,以免降低疗效或加剧病情或变生他证。如服人参时忌食萝卜等。药物的用药禁忌都是基于临床和实验的证据和数据支持,如清开灵注射液说明书明确规定的用药禁忌为有表证恶寒发热者、药物过敏史者慎用;清开灵注射液不能与硫酸庆大霉素、青霉素G钾、肾上腺素、阿拉明、乳糖酸红霉素、多巴胺、山梗菜碱、硫酸美芬丁胺等药物配伍使用。用药不得违反用药禁忌,严格遵照用药禁忌规定是减少用药不良反应的重要措施。

1.3 是否发生了不良反应与药源性疾病

对用药安全性的评价主要是通过对用药后不良反应与药源性疾病的检测来实现,广义的药源性疾病概念认为它属于药物不良反应的一种。而狭义的药源性疾病概念则认为它与治疗量药物导致的不良反应和毒副作用的区别仅仅在于发生的程度,治疗药物在治疗剂量范围内发挥治疗作用时所出现的任何有害且非预期的反应,通常可以忍受,属于不良反应,而患者仍然属于常态;药源性疾病就是药物不良反应在一定条件下产生较严重的后果,超越了人体所能够继续接受治疗的程度,属于病理学状态。

引发药物不良反应及药源性疾病发生的因素很多。有药物的因素,如品种混淆、质量不合格;有患者的因素,如过敏性体质、特殊人群等。但更不能忽视不合理用药,如选用药物不正确、用药时间过长、剂量过大、用法不适当,均会引起不良反应,甚至药源性疾病,严重者会造成医疗事故。每一个临床医师在用药时,如果能够严格遵循药物说明书,选择合适的药物,用药剂量、用法与疗程妥当,用药对象适宜、无禁忌证,保证药品调配及提供给患者的药品信息准确无误,患者遵嘱情况良好,才能实现用药安全,不良反应最少,或防止不良反应与药源性疾病的发生。及时检测药物不良反应与药源性疾病的发生,既是监控临床是否合理用药的方法,也是为进一步完善合理用药提高数据支持的重要途径,如有学者研究3414例中药注射剂不良反应,其中超剂量用药者为730例,占总数的21.38%;其中儿童为268例,占儿童总数的39.76%,可见超剂量用药可加大不良反应发生的风险^[3]。针对发生的不良反应或药源性疾病,通过再评价方式进行调研与分析评估,可使中药在临床得以更准确地应用。

2 用药后是否获得了满意的疗效

有效性是用药的首要目标,有效性的评价主要是体现在

药物的疗效对患者是否适宜。对用药后疗效的评价,中药多侧重于用药症状或证候的改善、消失作为判定临床治愈的标准。现代临床多依据西医的要求和标准,注重实验室检测等指标的改善,对于中药治疗效果的疗效评价,只重视疾病的生物学指标是不够的,完全沿用西医的指标体系来衡量中医药的疗效,就不能充分客观地评价中药的疗效和特点。中药疗效的评价要全面化、客观化和科学化,要主客观指标并重,应选择对患者影响最大、最直接,患者最关心、最想避免的临床事件作为主要结局指标,选择能反映干预所引起的主要结局指标的变化。治疗效果的测定要综合考虑疾病种类、症状、体征、实验室检查、观察随访的截止点及病例对象,急性疾病多关注治愈率、症状消除率、减少并发症发生率等,慢性疾病要结合总死亡率、终点事件发生率、并发症发生的危险率、生命质量、生存率等,用药主要适应症的变化情况是衡量用药有效性的准绳。

3 用药价格对患者是否适宜

用药后要进行药物经济性的评价,经济性是指以尽可能低的费用取得尽可能大的治疗效益,降低社会保障和患者的经济负担。我国医疗费用不合理增长和药品费用比例过高是不争的事实,临床多见为追求经济效益,导致药物滥用、同类药物重复使用、贵重药品滥用等的情况,如在文献报道中,中药不合理处方4141张,超剂量用药2524张,占19.90%;用药时间过长238张,占1.88%;不明虚实、滥用补剂166张,占1.31%,用药品种过多116张,占0.91%^[4],这些现象既增加了患者的用药成本,也增加了药物不良反应的发生,由于我国地域、城乡经济差别大,在许多地方,医疗费用仍给政府和患者造成了巨大的经济负担,特别是不合理用药会造成的医药资源浪费,可以是直接的,如重复给药、无病用药、无必要的合并用药等;也可以是间接的,如处置药物不良反应、药源性疾病等会增加医药资源的消耗,且常会被医务人员和患者忽视。

药物的经济学评价主要体现在药物使用及价格对患者适宜。药物经济学评价内容主要包括成本、效果的测量,和成本效果评价分析。药物经济学的成本是指实施某一药物治疗方案或其他治疗方案所消耗的全部资源价值,由直接成本、间接成本和隐形成本组成^[5],它不仅指药物的成本,还包括治疗成本、检查成本、给药成本、不良反应治疗费用和时间成本等,其中直接成本又分为直接医疗成本和直接非医疗成本,直接医疗成本包括提供药品和服务、诊断、治疗、护理、检验等消耗费用,直接非医疗成本包括患者求诊时的旅费、食宿费、营养费。效果是指所关注的特定药物治疗方案的临床结果,以某一特定的临床治疗目的为衡量指标。成本-效果分析目的在于平衡成本和效果,在二者之间寻找最佳结合点。药物经济学评价在控制药品费用不合理增长方面有其积极作用,在许多国家都有广泛的应用,积极引入用药经济学的理念,是规范及指导医院及医师用药,保证用药经济性



的重要措施。

4 讨论

用药是否安全、有效、经济是评价药物合理应用的主要原则,对上市后中药的合理用药评价也是遵循以上原则。从以上分析可见,中药上市后的合理应用涉及面更广,有中药属性的特殊要求,针对中药上市后应用中存在的问题,建立针对中药的合理用药评价体系,指导和促进临床合理用药,提高我国的合理用药水平,使药品真正安全、有效、经济地为患者服务。另外,临床上不合理用药也有相当一部分来自于上市前用药方案确定的局限性,也就是说上市前的用药方案并非为最佳方案,必须通过广大医药人员在长期实践中完善和补充,通过对收集到的中药在实际人群的用药、疗效、不良反应等情况进行分析评价,补充完善药物的说明书,完善药物的用药指导,真正达到促进合理用药水平的提高。

[参考文献]

- [1] 中华人民共和国卫生部. 中华人民共和国卫生部令(第53号)——处方管理办法[EB/OL]. 2006-02-14 [2011-08-01]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohzcfgs/s3576/200804/29279.htm>.
- [2] 国家中医药管理局. 医疗机构药事管理规定[EB/OL]. 2011-04-07 [2011-08-01]. <http://www.satcm.gov.cn/web2010/zhengwugongkai/zhengcefangui/falvfagui/guizhang/2012-04-07/13297.html>.
- [3] 张惠霞,陈建玉,宋成. 3414例中药注射剂不良反应分析[J]. 药物警戒,2006,3(4):232.
- [4] 刘慧文. 我院西医使用中成药现存的几点问题[J]. 中国医院用药评价与分析,2010,10(1):80.
- [5] 顾海,李洪超. 药物经济学成本-效果分析应用的相关问题探讨[J]. 中国药房,2004,15(11):6741.

Evaluation point of rational drug use of traditional Chinese medicine in market

GAO Rui¹, SUN Mingyue², XIE Yanming^{3*}

(1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

3. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] Minimizing the underlying risk and maximizing the benefits of drug users, by using drugs under a safe, efficient and economical principle, is both the requirement and purpose of clinical rational drug use. This paper evaluates the clinical application of traditional Chinese medicine (TCM) in the market based on its characteristics, considering if the drugs are safely applied, if the medicine has an anticipated effect, and if the medicine is properly priced. This paper also brings the idea of establishing an evaluation system integrated with the characteristics of TCM to monitor the clinical application of TCM after going into the market and thus further optimizes the clinical instructions of applying TCM and helps to guide the appropriate usage of TCM.

[Key words] traditional Chinese medicine(TCM); in the market; rational drug use; evaluation

doi:10.4268/cjcm20112013

[责任编辑 马超一]