·专题评论·

关于我国中药不良反应监测工作现状和发展的思考

张 力[1] 杨晓晖[2] 曹立亚[1] 季绍良[3]

摘要 随着中药在全球的广泛应用和中药剂型的多样化,有关中药引起的不良反应报道日渐增多。我国作为中药的发源地和生产使用大国,如何做好中药不良反应监测工作成为中药产业面临的问题。本文通过分析我国中药不良反应监测现状和监测过程中存在的问题,明确了目前中药不良反应监测工作的重点,并提出建立健全中药不良反应监测和评价技术体系,加强中药不良反应相关的基础研究和加强国际间的交流与合作等是推动我国中药不良反应监测工作的有效途径。

关键词 中药;不良反应;监测;现状

Pondering on Current Status and Development of Monitoring on Adverse Reaction of Traditional Chinese Medicine in China ZHANG Li, YANG Xiao-hui, and CAO Li-ya et al *Center for Drug Reevaluation, State Food and Drug Administration, Beijing (100061)*

Abstract With the wide usage of traditional Chinese medicine (TCM) and the diversity of its dosage-forms, the reports about adverse reaction (ADR) caused by TCM were gradually increased. As the cradle of TCM with tremendous manufacturing enterprise engaged for this purpose, to establish and perfect the TCM ADR monitoring is the problem that TCM industry should face to. In this paper, the key point of TCM ADR monitoring was made clear by analysing the current situation and the problems presented in TCM ADR monitoring in China, and indicated that the nowday developing goals of TCM ADR monitoring are to establish and perfect the technologic system for TCM ADR monitoring, strengthen the related basic research and enhance international communication and cooperation in this field.

Key words traditional Chinese medicine; adverse veaction; monitor; current status

随着中药在全球的广泛应用和中药剂型的多样化,有关中药引起的不良反应报道日渐增多。中药的安全性问题引起了国内外的广泛关注,并已经成为制约中药现代化和国际化的瓶颈之一。因此,如何做好中药不良反应监测工作,推动中药产业的发展,是目前亟待解决的问题。下面根据我国中药不良反应监测现状,提出我国中药不良反应监测工作的发展目标,以期与同仁共同商榷。

我国中药不良反应监测现状

1 我国药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)监测体系建设情况 自 1999 年国家 ADR 监测中心成立以来,通过近 6 年的努力,我国已初步建立了 ADR 监测的法规体系、组织体系和技术体系。1999 年 11 月,国家药品监督管理局(简称国家局)会同卫生部联合颁布了《药品不良反应监测管理办法(试行)》(简称《试行办法》); 2001 年 12 月颁布实施的《中华人民共和国药品管理法》第 71 条明确规定"国家实行药品不良反应报告制度", 标志着我国的 ADR 监测工作步入了法制化的轨道。2004 年 3 月,国家食品药品监督局和卫生部共同颁布实施了《药品不良反应报告和监测管理办法》,进一步明确了各级食品药品监管部门、各级卫生行政主管部门的职责,确立了药品生产、经营、使用单位的法定报告和监测的责任,加大了处罚力度,并将两部局规范性文件修订为两部局联合令,提高了执法强度。

目前,我国 ADR 监测技术体系已初步形成。到 2002 年底,全国 31 个省、自治区、直辖市不良反应监测中心已全部成立,而且部分省的地(市)级不良反应监测机构也在建设中。同时国家 ADR 监测中心启动了信息网络建设工作,各省中心实现了报表电子化。近年来,随着我国监测体系的形成,我国 ADR 报告数量和质量有了很大的提高,国家 ADR 监测中心提出全国 ADR 监测技术工作的主要任务是:依托法规、组织、

作者单位:1. 国家食品药品监督管理局药品评价中心(北京 100061);2. 北京中医药大学东方医院;3. 北京中医药大学

通讯作者:张 力,Tel:010 - 67102266 转 892,E-mail:yty0616@hotmail.com

万方数据

技术三个体系,建立完善报告、评价、服务三个体系[1],明确了我国 ADR 监测的努力方向,我国 ADR 监测工作正由起步阶段进入快速发展阶段。

2　中药不良反应病例报告数量和涉及药品品种数量明显增多,中药注射剂的安全性问题尤为突出　近年来,国家 ADR 病例报告数据库中有关中药不良反应报告的数量和涉及品种数量有增多的趋势。统计结果显示,2001—2003 年中药不良反应报告数量占 ADR 报告总数的 13.5%,其中中药注射剂的不良反应报告占中药不良反应报告总数的 77.2%。另外,3 年来,中药不良反应病例报告涉及品种数成倍增长,2001 年涉及 152 个品种,2002 年涉及 320 个品种,2003 年涉及 663 个品种。另外据文献报道,有学者对 1980—1999 年近 20 年中药不良反应个案报道研究表明,除滥用、误用、中毒的病例报告,共发生中药不良反应 2 732 例,其中 1980—1989 年发生不良反应 280 例,涉及 143 个品种;1990—1999 发生不良反应2 452 例,涉及 435 种药物;2 732 例不良反应个案中,中药注射剂引起的不良反应1 156 例,占总数的 42%[2]。分析中药不良反应病例报告数量和涉及药品品种数迅速增高的原因,可能与以下因素有关:(1)人们对于不良反应的认识逐渐提高;(2)ADR 监测系统的逐渐完善;(3)使用的中药剂型和品种数量不断增加等。

3　及时反馈中药不良反应信息,实现服务功能　随着 ADR 监测工作的发展,近年来,我国 ADR 报告数量和质量有了明显的提高。为了及时有效地反馈这些已获得的不良反应信息,我国建立了 ADR 通报制度,及时向公众、医疗机构和企业反馈有关药品的安全性隐患问题。截至 2005 年 4 月 12 日,在已发布的 8 期《药品不良反应信息通报》(简称《通报》)中,共涉及 38 个品种,包括中药 11 个品种和 1 类含马兜铃酸中药(饮片、成药),11 个中药品种中包括 8 个注射剂和 3 个丸剂。之后通过修改说明书、规范使用范围、改进制剂工艺等,有效地减少了 ADR 的发生。如《通报》就龙胆泻肝丸引起肾损害的问题进行通报后,2003 年 4 月,国家局采取了积极的措施,取消了其中含有马兜铃酸的关木通药用标准。2004 年,国家局又加强了含马兜铃酸品种的监管力度,取消了广防己、青木香的药用标准;中成药处方涉及的两种药物中分别以粉防己、土木香替换,并对含马兜铃、寻骨风、天仙藤、朱砂莲的中药制剂严格按处方药管理[3]。

2004 年 7 月,国家 ADR 监测中心编辑出版的《中国药品不良反应通讯》更名为《中国药物警戒》,由内部刊物改为面向社会公开发行的公开刊物。杂志以科学性、指导性、服务性、实用性为办刊宗旨,通过加强学术交流,指导临床合理用药,减少不良反应的发生。在第 2 期《中国药物警戒》专栏中,设立了有关马兜铃酸安全性研究的专题,使读者对马兜铃酸的相关性品种的临床和基础研究有了更全面的认识。

4　针对《通报》品种,探索中药安全性评价模式　为了积极推进我国上市后药品再评价工作,探索回顾性流行病学的评价方法,积累中药安全性再评价的经验,尝试药品综合评价模式,针对《通报》所列品种,国家中心和省级中心开展了"双黄连注射剂 ADR 回顾性研究"、"马兜铃酸及其相关中成药安全性文献评价"和"葛根素注射液安全性研究"等评价工作,从而为国家制订相关政策提供了可靠的依据,为保障公众用药安全起到了积极的作用。

5　参加国际间草药安全性技术交流与合作　自 1999 年,国家 ADR 监测中心参与中法合作项目——中药材进入法国药典并在法国注册,负责其中草药安全性评价工作,向法方提供了 71 种中药材的中英文安全性评价文献资料,并组织开展了 10 个品种的毒理学试验,为中药材进入法国药典提供了毒理学研究资料。

2002 年 3 月我国参与西太区草药协调论坛(Forum on Harmonization of Herbal Medicine, FHH),为了积极推进各成员单位共同研究,探讨草药的安全性问题,由我国倡导建立了 FHH 草药质量保证/信息分委员会下属的草药不良反应监测专家工作组,并由我国担任第一届工作组组长单位。2004 年 7 月,国家 ADR 监测中心以组长单位的身份组织召开了第一届 FHH 不良反应专家工作组会议。经过会议的讨论和磋商,工作组建立了草药安全性信息沟通机制和安全性信息交流的工作模式,为促进建立国际统一的草药安全性监测体系奠定了基础;此外,还参与了《世界卫生组织草药监测指南》的起草等,为在全球范围内安全合理使用植物药起到了积极的推动作用。

目前中药不良反应监测过程中存在的问题

虽然我国在中药不良反应监测方面已经做了一些工作,但仍存在很多的困难和问题。要继续深入地开展中药不良反应监测工作,不可能完全照搬化药的监测和评价方法,这是由中药本身和临床使用的特殊性而决定的,中药的特殊性主要包括以下两个方面:

1　中药本身的特殊性　与化学药品相比,中药存在品种来源多样,产地、采集、炮制和贮存有差别,成分复杂、作用多靶点,剂型多样化和质量控制不稳定等特殊性[4]。

2　中药使用的特殊性

万方数据

2.1 有毒中药材的使用 有毒无毒是中药药性理论的重要组成部分,对于"毒"字,自古以来即有两个方面的理解,一方面古代文献中将药物的偏性称为"毒"。偏性如用之合理则纠正机体失常起到治疗作用;偏性如用之不当则损害机体正常生理状态而产生毒害作用。另一方面是指药物的毒性,"有毒中药材"即指此概念,古代医家将中药毒性分为"小毒、有毒、大毒、极毒",并总结了"十八反、十九畏"等禁忌和"相畏、相杀、相反"等中药配伍理论来减少毒性,增强疗效。因此,如何对含有毒中药材的中成药进行监测和评价是目前面临的重要问题。

2.2 在中医药理论的指导下使用 中药的使用以整体观念、辨证论治为原则,在用药过程中强调三因制宜和个体化治疗。因此临床医生必须在中医基础理论指导下按照中药的药性理论正确选药,合理组方配伍,以增加药物疗效,减少毒副作用。但近年来不遵守辨证论治原则或辨证不当、配伍不合理、超量使用和疗程延长等现象日渐增多,不仅不能取得应有的疗效,而且会产生毒副作用。

2.3 中西药不合理合并使用 合理的中西药并用可以增加疗效,但不合理的合并使用会增加药物之间相互作用产生副作用甚至毒性。

总之,由于中药的特殊性,使中药不良反应监测和评价成为一项艰巨而复杂的工作。目前,自发报告系统是我国上市药品安全性监测的主要方法。ADR 监测分为发现、报告、评价和控制 4 个阶段,就中药不良反应报告阶段来讲,利用现有的自发报告体系符合我国目前 ADR 监测的实际情况,其原因主要有以下两个方面:(1)目前国家 ADR 监测中心数据库收到有关饮片和汤剂的 ADR 报告所占比例很少,中药不良反应监测重点仅限于中成药,中药注射剂的安全性问题尤为突出,且大部分病例报告来自西医院;(2)我国 ADR 监测工作处于起步阶段,现阶段各基层单位和省级 ADR 中心监测技术水平相差很大,如用一套中药不良反应报告表进行中药不良反应报告的收集,尚缺乏相应的技术条件。因此,一方面,如何有效地利用我国现有的 ADR 自发报告系统,在对报告的分析和评价方法上结合中药的特殊性;另一方面,如何将除自发报告系统之外的 ADR 监测方法用于中药不良反应监测,以弥补现有自发报告系统的不足,是目前我国中药不良反应监测工作亟待解决的问题。

关于我国中药不良反应监测工作发展的思考

1 进一步完善相关法规建设,加强宣传和培训,促进《药品不良反应报告和监测管理办法》的贯彻和实施 随着《药品不良反应报告和监测管理办法》的颁布和实施,加大了执法力度。虽然医疗卫生机构企业提高了不良反应报告和监测的意识,但我国医院不良反应监测工作开展得还不够普遍,企业不良反应报告和监测工作并未开展,中药的不良反应监测工作起步更晚。国家局应组织开展有关调研项目,通过多部门的合作,完善相关法规和制度,共同促进《药品不良反应报告和监测管理办法》贯彻和实施,通过各种宣传、教育和培训,不断提高医疗卫生机构和药品生产经营企业的责任意识,积极履行报告责任,从而提高报告的数量和质量。

2 明确目前中药不良反应监测的范围和工作重点 中药包括中药材、饮片、中成药和配方颗粒。根据我国中药市场的现状,应首先将上市中成药作为目前中药不良反应监测的重点,饮片、配方颗粒等也陆续列入监测对象,目前可以收集其有关安全性信息,但不作为目前监测工作的重点。当前中药不良反应监测的重中之重是解决目前突出的安全性问题,故可考虑将以下品种列为目前不良反应监测的重点:(1) 加强中药注射剂和含有毒中药材中成药的不良反应监测,并设立专项课题进行研究;(2)加强中药新药的不良反应监测,对已上市的中药新药进行重点药品集中监测;(3)对国内外影响较大的中药不良反应事件。对上述监测重点立项进行专题研究,如组织多中心临床试验研究和基础研究等,得出科学数据和结论,从而客观地评价中药不良反应,在国际范围内消除由此对中药产业带来的负面影响。

此外,目前我国使用的 ADR 报表是参照国外不良反应报告和监测的不良反应的报表,鉴于中药及其制剂的特殊性,很难满足中药不良反应监测工作的要求,影响了对病例报告的分析和评价。随着中药不良反应监测范围的扩大(如将饮片和配方颗粒等列为监测对象)和工作的深入,有必要制定符合中药特点的不良反应报表,以获得全面、有效的信息,有利于病例报告的分析、评价和信号的筛选。

3 建立健全中药不良反应监测体系 在中药不良反应监测过程中应引入"药物警戒"的概念,收集中药安全性信息,从中发现安全隐患问题,并从以下几个方面建立健全中药不良反应报告和监测体系。

3.1 建立中药不良反应监测技术体系 注重人材培养,建立一支知识结构合理而全面的高素质中药不良反应监测技术队伍,探索适合中药的不良反应监测方法;同时建立完善国家中心、省中心和基层单位(药品生产、经营企业和医疗卫生机构)各环节中药不

万方数据

良反应监测程序和技术规范,通过中药不良反应监测技术体系和组织体系,及时监测、反馈和控制有关中药不良反应。

3.2　加强基础建设,完善自发报告系统,规范中药不良反应病例报告的评价方法　随着中药不良反应报告数量的增多,应进一步加强自发报告系统的相关基础建设,从而为规范中药不良反应报告统计、分析、评价方法奠定基础,主要涉及以下几方面的基础工作:(1)按照我国对药品的分类,将支持国家 ADR 监测网络系统的药品名称数据库分为中药、化药和生物制品 3 个数据库,以实现中药与化药、生物制品的分类统计,为下一步深入、细致地做好包括中药在内的各类 ADR 监测工作奠定基础;(2)由于缺乏中药名称数据库,给目前中药不良反应病例报告系统地分析、评价工作造成了很大困难。应尽快建立完善中药名称数据库,以便按中药名称数据库分类情况,对各类中药的不良反应报告进行深入的分析和评价,并定期分类统计、汇总,从而了解中药 ADR 报告的变化趋势,及时发现相对集中的问题,并从中提取有意义的不良反应信号;(3)建立中药不良反应文献数据库,为日常的中药不良反应监测和评价工作提供技术支持;(4)加强数据库维护工作,以便更有效地利用通过自发报告系统所得的安全性信息;(5)由于多数中药不良反应病例报告的病史和治疗情况复杂,对列为重点监测品种的相关病例报告应及时追踪,了解用药详细情况,并定期组织专家对重点品种进行讨论,对不良反应的相关信号进行综合评价,从而弥补通过 ADR 报告得到信息不足的缺陷。

3.3　建立中药严重不良事件紧急处理预案　建立中药严重不良事件快速反应、紧急处理预案,并建立严重病例报告追踪调查制度。对中药严重不良反应的关联性进行分析评价时,必要时应追踪原始病案、药品生产厂家、批号及原料药的产地、采集、加工、炮制与制剂的工艺方法等。

4　建立中药上市后评价技术体系和法规体系,利用其他 ADR 监测方法弥补自发报告系统的不足　由于上市前中药新药临床试验的局限性,一些少见、罕见和非预期的不良反应通过中药上市前的安全性评价很难发现。因此,结合中药的特点,利用处方事件监测和医院集中监测等其他 ADR 监测方法,通过加强中药上市后再评价工作更有利于发现药品在广泛范围内使用的安全性问题,更符合中药不良反应监测和评价的特点,同时也可以弥补自发报告系统存在的不足。因此,应尽快出台药品上市后再评价的相关法规,贯彻执行《药品管理法》的有关规定,积极开展药品上市后再评价工作,将会有效地推动我国中药不良反应监测工作。

5　加强与中药不良反应相关的基础研究　目前我国中药不良反应相关的基础研究尚未起步,国家应加大投入,多部门合作,组织专项课题研究。根据中药的特点,可考虑开展以下中药不良反应的基础研究:(1)中药注射剂的安全性问题突出,应开展中药注射剂质量标准和安全性评价研究;(2)开展符合中药特点的中药毒理学研究,尤其是含有毒中药材的毒理学研究,确定安全剂量和范围;(3)加强中西药相互作用的基础研究,加强对特异性人群安全性研究,确定可接受的安全剂量和范围;(4)加强中药安全性的系统研究,特别是中药多种成分、药物配伍的相互影响以及中药在炮制、提取、生产加工过程中的有效成分和毒性的变化等。

6　进一步加强国际间的交流与合作　随着经济全球化和科技经济一体化进程的加快,中医药国际交流和合作日益广泛和深入。中药和其他药品一样,具有安全性、有效性和可控性 3 个基本的要素,在欧美发达国家,人们认为 3 个因素中最重要的是安全性,中药的安全性问题引起了国际的广泛关注。因此,加强国际间有关草药安全性的信息交流与合作成为增进理解和沟通的有效途径。

参 考 文 献

1　曹立亚,陈易新,沈 璐.关于我国药品不良反应监测技术工作发展方向的思考. 中国药物警戒 2004;1(2):3—6.
Cao LY, Chen YX, Shen L. The consideration on the technology and organization development direction of ADR monitoring of our country. Chin J Pharmacovigilance 2004; 1(2):3—6.

2　吕庆丽,方娟娟.近 20 年中药不良反应个案报道调查.药品不良反应杂志 2001;(1):18—21.
Lu QL, Fang JJ. A survey of twenty year's ADR caused by traditional Chinese medicine. Adverse drug reaction J 2001;(1):18—21.

3　国家食品药品监督管理局. 关于加强广防己等 6 种药材及其制剂监督管理的通知. www.sfda.gov.cn
State Food and Drug Administration. The notice of strengthening supervision and regulation of six kinds of Chinese crude drugs including Guangfangji (aristolochiae fangchi) and related preparations containing these crude drugs . www.sfda.gov.cn

4　张　力,杨晓晖,张世臣.中药不良反应发生的原因及其相关对策.中国医药学报 2004;19(8):496—498.
Zhang L, Yang XH, Zhang SC. The analysis and strategy on TCM ADR. Acta Medica Sinica 2004;19(8):496—498.

(收稿:2004-12-23)

万方数据