

浅议完善含毒性药材的儿童用中成药的管理规范

田虹*, 田侃[#](南京中医药大学经贸管理学院, 南京 210046)

中图分类号 R961.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)23-2203-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.23.34

摘要 目的:为规范管理含毒性药材的儿童用中成药提出建议和对策。方法:阐述含毒性药材儿童用中成药的管理现状、影响管理的因素。结果与结论:比较现行法律法规在管理含毒性药材的儿童用中成药上存在的不足,借鉴国外管理儿童用药的经验。针对我国含毒性药材的儿童用中成药的实际情况,建议完善相关法律法规,延长专利保护期。

关键词 毒性药材;儿童用中成药;管理

Improvement of Management Standards for Chinese Patent Medicine Containing Toxic Substance for Children Use

TIAN Hong, TIAN Kan (School of Economic and Trade Management, Nanjing University of TCM, Nanjing 210046, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide suggestions and countermeasures for standardizing the management of Chinese patent medicine contained toxic substance for children use. METHODS: The situation and influential factors of the management of Chinese patent medicine contained toxic substance for children use were interpreted. RESULTS&CONCLUSIONS: The deficiency of current laws and regulations in the management of Chinese patent medicine contained toxic substance for children use were compared, and the experiences of pediatric medication management were learnt from the foreign countries. According to the situation of Chinese patent medicine contained toxic substance for children use in China, it is suggested to promote related laws and regulations and prolong the duration of patent protection.

KEYWORDS Toxic substance; Chinese patent medicine for children use; Management

我国使用毒性药材历史悠久,至今约有2000年的《神农本草经》中就有朱砂、雄黄入药的记载。《淮南子》中也提到“天雄,乌喙最凶毒,但良医以活人”等以毒治病的方法。基于几千年的传统中医理论,中医业内至今仍然认为含毒性药材的中成药具有独特的疗效。尤其将含毒性药材的中成药用于儿童也具有良好的治疗效果。如,含有朱砂成分的保赤散具有“消食导滞、化痰镇惊”的功效。雄黄含量较高的小儿清热片用于“小儿风热,烦躁抽搐,发热口疮,小便短赤,大便不利”。但是,由于此类药物药性剧烈,使用风险较大,使用不当极易对儿童造成巨大危害。近期同仁堂被披露其旗下牛黄千金散及小儿至宝丸两款产品的朱砂成分含量分别是17.3%和0.72%,前者超境内标准,后者超香港标准,从而引发公众恐慌。这不仅对儿童中成药的安全性敲响了警钟,更引发公众对于含有朱砂、雄黄等毒性成分的儿童用中成药进行清理和重新规范的呼吁。

1 含毒性药材儿童用中成药的管理现状

本文含毒性药材的儿童用中成药是指含重金属类毒性的中药,专门针对儿童使用的中成药。儿童能够健康快乐地成长是每个家庭共同的愿望。但是,目前家长们不得不面对的现状却是国内医药市场儿童专用药品面临品种缺乏、使用混乱的局面^[1]。数据显示,我国儿童药物品种只占药品总数的2%;3500多个制剂品种中,供儿童用的剂型仅约60种。在

数不多的儿童药品中,儿童中成药所占比例更是屈指可数。目前,国内已上市的中成药功能主治中含有儿童、小儿、儿等字样的品种不超过400个,约占中成药品种总数的5%。其中,以儿童、小儿、儿、婴等字样作为品种名称的有近200个^[2]。另一方面,儿科用药混乱、不合理现象却直接威胁着儿童的生命安全。目前,毒性中药材的单味使用剂量与其复方制剂中的剂量标准尚未统一,在《中国药典》收载的中药成方制剂中还存在含朱砂、雄黄的成方制剂每日用最大服用量超过上限规定的现象。根据江苏省中医院邵乾、邵家德一篇关于《中国药典》中含雄黄、朱砂制剂儿童用量的文章中统计数据,《中国药典》中关于含朱砂、雄黄成药制剂的“用量与用法”对儿童剂量存在偏大或表述不清的情况。如,小儿金丹片按一日用量推算,则朱砂用量超常,周岁小儿与成人剂量相当。小儿惊风散按周岁小儿一日用量推算,朱砂、雄黄用量均超量,周岁小儿雄黄用量甚至超过为成人剂量的2倍以上。另外,还存在如小儿化毒散、小儿至宝丸、小儿百寿丸等说明表述不清、剂量幅度较大的情况^[3]。

1.1 现代药品检测方式不能体现含毒性药材儿童用药理论

在中药理论中“毒性”指药物的偏性,合理使用药物的偏性可以用来纠正人体的偏性。因此,临床上很多医师正是利用毒性药材的偏性在患病肌体表现出的独特疗效治愈病症。例如,砒霜属传统中药的一种,据《本草纲目》记载,砒霜有剧毒,但是砒霜的主要成分亚砷酸(三氧化二砷)对儿童急性早幼粒细胞白血病有积极的疗效。经过大量实验证实,三氧化二砷安全可靠而且高效,适合应用于临床。目前,国内治疗儿童急性早幼粒细胞白血病的有效药物之一就是使用三氧

* 硕士研究生。研究方向:药事管理。E-mail: t_hong@163.com

[#] 通信作者:教授,博士研究生导师。研究方向:医药卫生法律政策。电话:025-85811760。E-mail: tiankane@qq.com

化二砷^[4]。另外,为保障临床用药安全,中医用药的安全性措施较为丰富和灵活。对于含毒性药材的中成药用量会根据以往的经验加以严格限制,并通过药物配伍消除不必要的毒副作用。但是,目前国际上判定含毒性药材中成药是否有毒的依据是某一单一成分毒性是否超标。以香港为例,香港2002年开始制订《香港中药材标准》,当中药60种常用中药材的标准已经颁布。重金属测试为《香港中药材标准》中一项测试要求,其建议药材中重金属限度为每1 kg试剂中砷不多于2.0 mg,镉不多于1.0 mg,铅不多于5.0 mg,汞不多于0.2 mg^[5]。由于测定的物质和人们服用的物质不是同一种形态,所以会得出中成药汞超标几十倍、几百倍的报告结论^[6]。因此,这种以成分为依据的西式监测手段和思维方式并不能体现含毒性药材中成药以药性治病的中医理念。以此来衡量含毒性药材中成药的药用性缺乏合理性。

1.2 含毒性药制剂的现行相关法规和管理体系

对于含毒性药材制剂的管理,我国一直参照农副产品的管理方式,相关法律法规已明显滞后于实际应用。因此,在监管含毒性药材的制剂过程中不具备较高可操作性。到目前为止,我国与毒性药材直接相关的文件只有1988年颁布的《医疗用毒性药品管理办法》和2002年颁布的《关于切实加强医疗用毒性药品监管的通知》,其中以《医疗用毒性药品管理办法》为主要法律依据。其余法律法规只是间接提到毒性药材。

到目前为止,我国现行的药品管理法律法规中均没有专门针对儿童用药设立章节,也没有独立的监管机构对儿童用药各环节进行引导监督。针对儿童用中成药的生产、流通、销售、使用环节的用药法规和管理存在明显缺失,对儿童用中成药的不良反应监测和再评价管理也较为薄弱。

2 影响规范管理含毒性药材的儿童用中成药的因素

儿童处于生长发育阶段,特别是婴幼儿时期肝肾功能、中枢神经系统和内分泌系统的发育尚不健全,药物在其体内呈现的药动学和药效学特征与成人相比有较大差别。儿童对很多药物的代谢、排泄和耐受性较差,不良反应发生率比较高,造成耳聋、造血、肝、肾功能的影响甚于成人。因此,儿童用药的剂型、规格需特殊考虑。但是,目前大多数含毒性药材的儿童用中成药普遍存在安全性不明、临床研究难以开展、使用剂型较少等问题。

2.1 毒性中药材自身的毒性

为防止中毒或重大医疗事故的发生,《医疗用毒性药品管理办法》中规定了28种毒性药材应按照毒性药品管理。《中华人民共和国药典》也将毒性药材分为大毒、有毒和有小毒3个级别,作为临床用药的警示性参考。半夏、白果、苦杏仁、重楼、川楝子等儿童常用中药材都被包含其中。但是,目前业内对毒性中药材的毒性和机制研究较为缺乏,对有些毒性中药材的毒性成分,特别是慢性毒性成分及机制的研究基本属于空白^[7]。在实际使用含毒性药材的儿童用中成药组方中,近五成以上的毒性药材未经过炮制,直接将药材入药配方使用^[8]。这势必加大不良反应的发生几率,增强毒性中药材的危害性,增加临床监测和抢救的难度。根据大量研究证实,虽然朱砂、雄黄的主要成分几乎不溶于水,难于被人体吸收,但是朱砂、雄黄中含有的汞、砷具有可溶性。如果患者加大剂量或长期服用,可导致汞、砷等有毒元素在体内蓄积,危害人身健康,造成严重的肝、肾功能损害,并可能破坏人体血液系统和神经

系统。

2.2 无明确儿童剂量标准

现行的《中华人民共和国药典》2010年版(一部)(以下简称《药典》)中没有儿童中成药用量的记载。因此在衡量小儿中药临床处方用量时,一般参照患儿年龄大小、个体差异、病情轻重等方面,采用合理的用量。为方便临床计算使用,一般按成人中药用量为准进行折算。根据不同医师的用药习惯,患儿摄入的药物剂量会有多、少、轻、重之分。由于儿童脏器还没有发育健全,在这样的情况下如何使用含毒性药材的儿童用中成药,如何确认使用剂量以及药材的毒性对儿童的生长发育的影响程度都显得尤为重要。含毒性药材的儿童用中成药效用性和毒性是对立统一的,既有对人体不利的一面,也有治疗疾病的一面。对证用药、使用剂量合适,药材本身的毒性可以变成治愈疾病的药效;反之,则可能引起脏器衰竭。如夏枯草、菊花、鱼腥草、淡竹叶、芦根、生地等中药中含有鞣质、生物碱、挥发油、苷类以及无机盐成分,可能加重儿童的肝脏负担,损害肝功能,一定要慎用。再如“六神丸”是很多家庭常备药,它可以治疗咽喉肿痛、扁桃体炎等,还能在流行性感、流行性腮腺炎、慢性肝炎等疾病中发挥作用。但是,由于六神丸的主要成分是蟾酥、雄黄,蟾酥毒性很强,若过量服用,在30 min~2 h内,可出现恶心、呕吐、腹痛、口唇和四肢发麻、心慌、出汗等症状,严重者心律不齐、血压下降、嗜睡、惊厥、休克,甚至导致死亡。因此,在给儿童服用六神丸过程中须慎之又慎,若儿童长期大剂量服用六神丸,其娇嫩的内脏对该药毒性尤为敏感,更易引起中毒。

2.3 说明书表述不清,缺乏疗效和安全性数据

由于绝大部分中成药是由多味中药组成,有效成分复杂,进行药理研究有一定难度,因此中成药说明书一般不够明确,表达含糊,似是而非。有些药品说明书未注明儿童用法用量,仅标志有“儿童酌减”或“儿童遵医嘱”,甚至在注意事项中注明“儿童用药的有效性和安全性尚未研究”。根据北京儿童医院122份中成药说明书的调查与分析显示,该调查的122份中成药说明书中药理作用、不良反应、禁忌证、注意事项等4项的缺项率分别为85.25%、25.41%、21.31%、6.56%。其中,除15份外用说明书外,其余107份口服中成药说明书中仅58份有明确的儿童用法用量^[9]。儿童中成药说明书笼统地表述,无法根据不同年龄或体质量进行用药,这会造成患儿用药过多或过少,甚至造成患儿身体损伤或影响疾病治疗。以朱砂为例,根据《中国药典》规定,朱砂的日用剂量为0.1~0.5 g。在目前的国家药品标准中收藏含有朱砂用于小儿惊风的81种中成药中,有25个品种没有在用法用量项说明一日服用次数,48个品种用量项中不能明确各年龄段的用量,60个品种未注明注意事项^[10]。

儿童临床研究难以开展也对完善说明书造成很大影响。儿童药物临床研究较成人药物风险更大、周期更长、投资更大。2003年颁布的《药物临床试验质量管理规范》规定,将儿童作为药物临床试验的受试者必须征得法定监护人的知情同意并签署知情同意书。《药物临床试验质量管理规范》并没有对伦理委员会评估儿童受试者可能遭遇风险的具体程序、审批标准、同意要求等内容进行详细规定,因此可操作性不强,使得儿童临床研究难以开展。

3 启示与建议

在我国,含有毒性药材的儿童用中药已经用了几千年,其品种众多、范围广泛,还有许多经典名方。如何正确评价含有毒性药材的儿童用中成药的药用价值,不仅关系到其药用前景,也关系到如何继承发扬中医药学。到目前为止,中医中药、西医药乃至现代科学技术,对含有毒性药材的儿童用中成药的药用价值认识都还不够;对其药用标准、监管方式还未能提供科学的依据。只有敢于扬长避短,中医药才能进步,中医药的科学发展之路才能逐渐与国际接轨。

3.1 优化老产品,对含毒性药材的儿童用中成药实行再开发

由于受条件限制,缺乏可用于安神解毒的药材,几千年来历代中医名师选用毒性药材入药有其历史性。但是,随着社会的发展、医学的进步,针对儿童常见病、多发病已研制出多种功效与之相同甚至更好,服用更方便,使用更安全的药物^[1]。相比之下,对患儿继续使用存在潜在危险的含毒性药材的中成药,可能不仅不能治愈患儿,还会产生毒副作用。另一方面,目前我国对儿童特殊疾病、罕见疾病的创新药研究存在空白,现有药物已经不能适应新的儿童疾病治疗要求。研发此类新药需要大量的投资和长期的研究。通过优化已有的含毒性药材的儿童用中药,替换其中的毒性药材成分,降低毒副作用,可以减少新药研发的负担,减少开支,缩短周期,保障传统儿童中成药的传承与发展。

3.2 严格把关含有毒性药材的儿童用中成药新药审批

目前,我国对毒性中药品种毒性分级尚不系统、规范,对含毒性药材的儿童用中成药的管理还存在许多薄弱环节^[2]。中医业内对含有毒性药材的儿童用中成药仍存在较大争议,在评价此类药物的药用价值和使用风险上还没有形成具有明确说服力的结论。另外,由于种植中药的环境污染问题、不良商人为掺入重金属增重、生产过程接触机器设备以及监管方面因检验技术、人员配备、设备支持等多方面仍存在欠缺,导致中药材中重金属超标。

基于儿童特殊的生理特征,脏器功能尚未完全发育完善,一旦接触毒性成分超量的中成药,极易损害健康。因此,国家应考虑严格审批含有毒性药材的儿童用中成药新药,根据儿童用药的特殊性,建立有别于成人用药的特殊审批程序。对含有毒性药材、功能主治为儿童用中成药者,申请改剂型或仿制,必须提供与适用人群相关的安全性研究资料。

3.3 政府支持,完善儿童用药法律制度,给予全面优惠措施

相比于美国、欧盟等国家和地区较为完善的儿童用药法规体系,我国在这方面的研究相对滞后。美国、欧盟等国家地区在这方面的经验值得学习借鉴。如,美国食品药品监督管理局2007成立了儿童评审委员会,并颁布修正案(Food And Drug Administration Amendment Act, FDAAA, 2007),规定对已批准上市药品完成规定的儿科研究的制药商,延长其开发儿科研究药品的市场保护期。即使研究表明不能在儿科使用,也可获得6个月的儿科独占期,并续加在该药品现有专利保护期后生效^[3]。同年1月26日,欧洲实施《儿童用药监督管理条例》,对开展儿科研究的药品有1年的市场保护期,还对失去专利保护产品的儿科用药研究提供政府资助^[4]。

建立完善儿童用药法规是一个复杂的过程,不能仅依靠某个机构、部门改变,政府还应积极扶持儿童用药的发展,尤其鼓励企业开发儿童用中成药,提供包括贷款优惠、税收优惠、政策优惠等多种方式在内的措施,联合企业、科研单位和医疗机构,加强多方合作交流,共同解决儿童用中成药研发中的资金、技术、人员的难题^[5]。

中医和中药的理论很多东西无法为西医所理解,而现代社会对药品的监测手段和思维方式都是西医式的,这是造成阻隔的关键。含毒性药材儿童用中成药不是不能用,而是应该检验其效果,如果安全、有效就应该继续使用。

参考文献

- [1] 凌科,张建民,陈永法,等.我国儿童用中成药的现状与研制的机遇与挑战[C]//第二十届全国儿科药理学学术会议暨首届全国儿科中青年药师论文报告会论文集.北京:中国药学会医院药专业委员会,2009:1.
- [2] 李瑶.儿童中成药拓荒再评价[N].医药经济报,2013-07-03.
- [3] 邵乾,邵家德.《中国药典》2010年版:一部中含雄黄、朱砂制剂儿童用量商榷[J].现代中药研究与实践,2012,26(4):86.
- [4] 孙伊娜,柴忆欢,胡绍燕,等.三氧化二砷治疗儿童急性早幼粒细胞白血病心脏毒性的临床观察[J].江苏医药,2013,39(2):197.
- [5] 香港特别行政区政府卫生署卫生防护中心.香港中药材标准附录五重金属检定方法[PDF/OL].http://www.cmd.gov.hk/html/b5/service/hkcmms/vol5/Appendix/Chi/E_Appendice_CV.pdf.
- [6] 王君平.中药“有毒”是误读[N].人民日报,2013-06-07.
- [7] 廖仰平.试论影响中成药质量的因素及对策[J].中医药学报,2007,35(2):1.
- [8] 李婷,梁平,宋民宪.含毒性药材的儿科用中成药组方分析[J].中国药房,2010,21(31):2974.
- [9] 胡利华,许丽,王文莉.北京儿童医院122份中成药说明书的调查与分析[J].北京中医药,2009,28(1):51.
- [10] 梁萍,宋民宪,王东晓.治疗小儿惊风的含朱砂中成药的分析[J].华西药理学杂志,2011,26(2):196.
- [11] 崔昕.一些用了几千年的中药不一定就安全—政协委员建议对朱砂、雄黄的药用价值和安全性进行再评价[J].中国药业,2007,16(10):18.
- [12] 胡玉良.《中国药典》中毒性中药的质量标准变化概况[J].时珍国医国药,2011,22(12):3049.
- [13] 杨志敏,张培培.国外儿童药物审评审批管理现状及特点分析[J].中国药理学杂志,2012,47(10):745.
- [14] 康传哲,马满玲,杨丽杰,等.从国外儿童用药法规的发展谈我国儿童用药法规体系的建设[J].儿科药理学杂志,2013,19(2):46.
- [15] 张婧,杨明,李翔,等.儿童用中成药存在的问题与建议[J].中成药,2013,35(2):376.

(收稿日期:2013-11-13 修回日期:2014-04-09)