

心血管中成药超说明书用药循证评价方法和程序的建立

刘莹¹ 商洪才²

(1 天津中医药大学第二附属医院,天津,300150; 2 北京中医药大学东直门医院,北京,100700)

摘要 随着心血管中成药使用日益增多,超说明书用药现象也越来越多。超说明书用药具有一定的临床合理性与必要性,是新的发现的重要来源之一。但前提是保障患者用药安全,规范超说明书用药行为,使其逐步走向科学化、规范化的轨道。本研究借鉴循证医学理念和方法,以心血管中成药为切入点,通过探索建立心血管中成药超说明书用药循证评价方法和程序,为客观评价心血管中成药超说明书用药提供方法学支撑。

关键词 超说明书用药;循证评价;证据质量

The Methods of Evidence-Based Evaluation on Off-Label Drug Use of Cardiovascular Proprietary Chinese Medicine

Liu Ying¹, Shang Hongcai²

(1 *Second Affiliated Hospital of Tianjin University of traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China;*

2 Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract As the use of cardiovascular Chinese patent medicine increases, the phenomenon of off-label drug use is being more and more common. Off-label drug use is one of the important sources of new discoveries that is of certain clinical rationality and necessity. For its scientific and standardized application, however, the premise is to ensure the patient's medication safety and standardize the off-label drug use. This study draws on the concept and method of evidence-based medicine, with cardiovascular Chinese patent medicine as a breakthrough point, providing the off-label use of cardiovascular Chinese patent medicine with methodological support through exploring the method and procedure of establishing the evidence-based evaluation of the off-label drug use of cardiovascular Chinese patent medicine.

Key Words Off-label drug use; Evidence-Based evaluation; Quality of evidence

中图分类号:R972 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.06.010

随着人们生活水平的提高、生活方式的改变及人口老龄化的进展,中国心血管病危险因素流行趋势明显,导致了心血管病的发病人数持续增加,心血管病严重危害人类健康和生命安全,目前我国心血管病死亡率仍居各病种之首^[1]。

中医以“整体观”和“辨证论治”为特色在治疗心血管疾病方面积累了丰富的经验,中医药在防治心血管疾病中发挥着不可替代的作用,具有自身的特色和明确的优势^[2]。中成药充分发挥了中医“药有个性之特长,方有合群之妙用”的特色优势,通过多环节、多靶点、多效应发挥整合调节的特点,随着临床上使用中成药日益增多,超说明书用药现象也越来越多。

医学作为一门科学技术,在探索与尝试中不断前进,必然使得药物在临床使用中不断有新的发现和经验积累。超说明书用药具有一定的临床合理性

与必要性,是新的发现的重要来源之一。但前提是应本着对患者负责的态度,规范超说明书用药行为,使其逐步走向科学化、规范化的轨道^[3-4]。本文拟通过建立心血管中成药超说明书用药循证评价方法和程序,以促进临床合理用药。

1 心血管中成药超说明书用药的主要特点

本课题前期通过临床实践调查(调查某三甲中医医院心血管中成药超说明书用药情况)和文献调研(国家基本药物目录中的心血管中成药品种的超说明书用药情况)2种形式对心血管中成药超说明书用药现状进行梳理,总结心血管中成药超说明书用药主要特点和问题如下:1)超适应症、超剂量用药在超说明书用药类型中出现最多。2)心血管中成药超适应症用药范围非常广泛。除治疗心血管疾病外,还普遍应用于脑科、骨科、妇科等疾病的治疗。分析超适应症原因主要如下^[5-8]:a. 根据中成药的

药物组成及中医证型判断:如血府逐瘀胶囊用于妇科闭经等疾病的治疗;b. 根据中成药的药理作用判断:经调查发现,很多中成药超说明书用于糖尿病并发症的治疗,如复方血栓通胶囊用于糖尿病肾病及糖尿病视网膜病变的应用就是以药物具有改善微血管循环等相关药理作用作为超说明书用药的理论基础。c. 根据药品说明书的模糊表述而扩大适应症:很多药品说明书表述较模糊,或者只有中医证型及症状描述,如生脉饮(颗粒、胶囊)说明书规定用于气阴两亏,心悸气短,自汗。只有中医证型和2个症状,表述过于简单,不利于临床合理使用,而药物组成一样的生脉注射液说明书则较详细,“用于气阴两亏,脉虚欲脱的心悸、气短、四肢厥冷、汗出、脉欲绝及心肌梗死、心源性休克、感染性休克等具有上述证候者。”³⁾中成药超剂量用药现象较多,大多数中成药说明书在用法用量处写到“遵医嘱”,生产企业可能是出于患者个体差异考虑,但是却增加临床用药的不确定性,容易发生超剂量用药现象,为不良反应的发生埋下隐患。4)超适应人群主要发生在儿童,大多超适应人群和超适应症同时存在。5)超给药途径主要集中在中药注射剂,主要的超说明书用法为雾化或者穴位治疗。6)超疗程用药主要集中在中药注射剂,很多中药注射剂如注射用红花黄色素、注射用丹参多酚酸盐、注射用血栓通、注射用益气复脉、苦碟子注射液等都有疗程要求,而临床使用中超疗程用药较普遍。

经过调查发现心血管中成药超说明书用药现象普遍,涉及的超说明书用药类型较多,很多超说明书用法临床证据也非常多,涉及到指南、专家共识、RCT等多种研究类型,但证据质量参差不齐,亟待建立一套循证评价方法,规范超说明书用药。

循证医学为中医药的发展提供了契机。循证医学文献证据等级是循证评价的基础^[9-10],要说明中成药的有效性、安全性,光靠中医理论是不够的,必须寻找其有效性及安全性方面的最佳证据。我国中成药文献证据质量参差不齐,严格按照西药的文献证据等级进行划分,不能够全面客观地反映中成药的特色优势。因此,应结合心血管中成药当前临床研究现状,建立适合心血管中成药超说明书用药的循证评价方法和程序^[11-12]。

2 心血管中成药超说明书用药循证评价方法和程序的建立

2.1 文献检索 获得全面的临床文献数据是进行综合评价的开始,文献获得的全面性直接影响最终

评价结果的客观性、准确性,因此有必要全面地搜集待评价的文献。临床超说明书用药类型主要包括适应症、给药剂量及频次、适应人群、给药途径、疗程、禁忌、溶媒(中药注射剂)等不在说明书用法内。其中,超禁忌用药是不合理用药,需禁止使用。因此,需要进行循证评价的主要集中在适应症、给药剂量及频次、适应人群、给药途径、疗程、溶媒(中药注射剂)这6个方面。

2.1.1 文献检索范围 临床指南、专家共识检索可对中国临床指南文库、临床智库、药智网等进行检索,同时计算机检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据库收录的指南,手工检索亚马逊、当当网、Google 获取专著形式出版的指南,还可以检索相关学术学(协)会的官方网站。

临床研究、二次研究检索可选择 CBM、CNKI、VIP、万方等中文数据库,以及 The Cochrane Library、EMbase、PubMed 等英文数据库。

2.1.2 文献检索策略 不同的超说明书用药类型采用不同的检索策略。1)超适应症用药:a. 检索指南和专家共识:以“适应症”为检索词,查找在此适应症下有无此种药品的推荐。b. 检索文献数据库:采用“药品名称”“适应症”为检索词,不限研究类型,全面检索。2)超给药剂量及频次、超疗程用药:a. 检索指南,查找指南中推荐的剂量、频次、疗程。b. 这两类超说明书用药证据一般多散在各类临床研究中,且均在文献全文中出现,不易收集。因此在检索文献数据库时,采用“药品名称”“适应症”为检索词,重点检索系统评价/Meta 分析、RCT 文献。3)超适应人群:a. 检索指南和专家共识:以“适应症”为检索词。查找指南中在此适应症下有无特殊人群用药相关信息。b. 检索文献数据库:采用“药品名称”“适应症”“特殊人群(老人/孕妇/儿童/肝功能不全患者)”为检索词。4)超给药途径:a. 检索指南和专家共识:以“适应症”为检索词。查找指南中在此适应症下有无超给药途径用药相关信息。b. 检索文献数据库:采用“药品名称”“适应症”“给药途径”为检索词。5)超溶媒(中药注射剂):采用“药品名称”“溶媒”为检索词。

检索时需要注意,任何一种超说明书用药类型在检索时都应限定在某个适应症的基础上进行检索。如:检索超适应人群时不能简单以药品名称+适应人群进行检索,而是必须限定某个适应症,如果超适应人群用药在多个适应症下都有使用,在检索

时也需根据不同适应症分别检索。这样做的目的一方面是为了更快速准确的查找文献,避免大量不相关文献,另一方面,不同适应症治疗机制不同,需要分别评价。

以上检索方法收集的绝大多数是有效性研究的文献,对于安全性研究、经济学研究可能不全。因此,应以“药品名称”“不良反应”“ADR”等为检索词,补充检索安全性研究。在CFDA中检索不良反应报告中是否有相关ADR信息。以“药品名称”“经济学”等为检索词,补充检索经济学研究。

此外,以“药品名称”“临床应用”“研究进展”为检索词补充检索,从中找出是否有漏检的超说明书用药信息。

对于指南和专家共识的检索,除了以病名为检索词在专业指南数据库及文献数据库检索外,还可以在药智网上以“药品名称”为检索词进行辅助检索,这样能快速定位含有此药品的指南、专家共识。

2.1.3 制定纳入排除标准,筛选文献 根据检索文献具体情况,设定详细、清晰的纳入排除标准,对临床研究进行筛选。由于检索结果来自多个数据库,而各个数据库收录范围多有重复,导致检索结果重叠。可使用End Note、Note Express等软件进行去重、整理、筛选、分类等。文献筛选时首先通过阅读题目和摘要初筛排除明显与超说明书用药不相关的文献,同时记录排除原因,不能确定的文献阅读全文进行复筛。文献筛选分类流程图见图1。

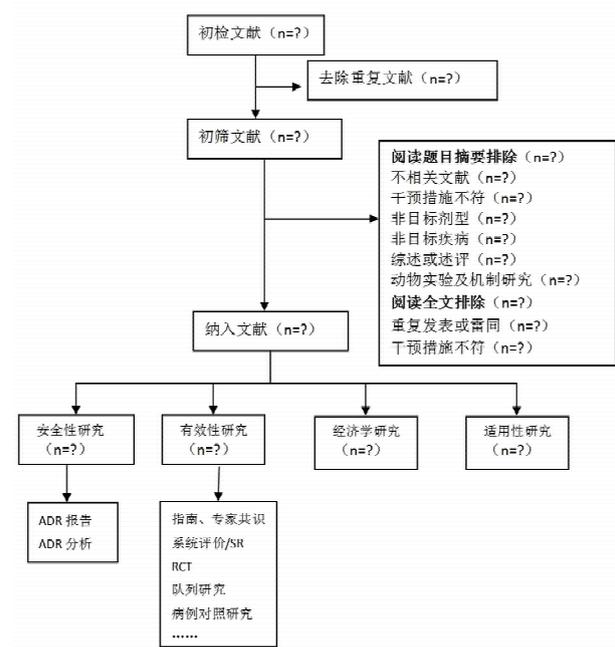


图1 文献筛选分类流程图

2.2 证据总结 1) 安全性研究:对 ADR 报告、ADR

分析及各类临床研究中提及的 ADR 信息进行提取并采用描述性分析。对于 ADR 报告可能记录较详细,具体记录发生 ADR 的患者性别、年龄、原患疾病、过敏史、用法用量、ADR 表现及处理、严重程度、转归情况等。而对于 RCT 等以有效性研究为主的文献资料,一般不会详细记录发生 ADR 的患者年龄、性别等详细信息,对于此类研究,具体记录治疗组和对照组样本量、干预措施(试验组详细记录药品使用剂量、用法、厂家)、疗程、ADR 表现及对症措施。2) 有效性研究:有效性研究涉及证据最为广泛,根据不同证据类型进行描述:a. 治疗指南、专家共识:描述治疗疾病证型、症状,用法用量,清楚说明文字出处。b. 系统评价/Meta 分析:描述检索时间,纳入研究数,样本量,研究对象,治疗组和对照组干预措施,结局指标,结论。c. 随机对照临床研究、临床对照研究、队列研究、病例对照研究:详细说明研究方法,样本量,治疗方法,疗程,评价标准,治疗效果等。d. 病例报告、中医名家临证经验集:描述治疗疾病证型、症状,用法用量,清楚说明文字出处。3) 经济学研究:针对已开展药物经济学研究的中成药品种,描述性分析其采用的经济学评价方法、成本计量、研究机构、治疗疾病、干预措施及疗程等。4) 适用性研究:目前超说明书用药的适用性研究非常少见。药物治疗效果是否适用于临床使用,主要考虑以下因素:a. 来自患者、医生的价值观和意愿;b. 药品的可及性;c. 患者用药的方便性与可负担性。

2.3 质量评价 对已收集的超说明书用药的临床证据如何正确、合理地使用,需要对证据进行评价、分级。本研究针对不同证据类型选择了国际公认的、较权威的评价工具,此外,为配合“基于证据体的临床研究证据分级参考建议”中对不同临床证据的限定,多选取了量表式、可评分的评价工具^[13-21]。

表1 不同证据类型的评价工具

证据分类	评价工具
指南与共识	AGREE II
系统评价/Meta 分析	PRISMA 声明、AMSTAR、GRADE
随机对照试验	改良 Jadad
非随机对照研究	MINORS 条目
队列研究、病例对照研究	NOS 量表

2.4 循证评价证据分级标准 参考《传统医学证据体的构成及证据分级的建议》^[22]并改编如表2。

2.5 推荐等级与意见 证据的推荐强度是指通过对证据的分级和评价,研究者对应用其结果的可行性提出的推荐性意见。

表 2 基于证据体的临床研究证据分级参考建议

证据级别	定义
Ia	1)由随机对照试验、队列研究、病例对照研究、病例系列这四种研究中至少2种不同类型的研究构成的证据体,且不同研究结果的效应一致;2)实施较好的 Meta 分析或系统评价;3)治疗指南
Ib	具有足够把握度的单个随机对照试验
II a	1)非随机对照研究或队列研究;2)不具有足够把握度的随机对照试验
II b	1)病例对照研究;2)专家共识意见
III a	历史性对照的病例系列
III b	自身前后对照的病例系列
IV	长期在临床上广泛运用的病例报告和史料记载的疗法
V	未经系统研究验证的专家观点和临床经验、或中医名家临证经验,以及没有长期在临床上广泛运用的病例报告和史料记载的疗法

注:1)Ia 证据级别中“实施较好的 Meta 分析或系统评价”为 AM-STAR 评分 >8 分;2)Ia 证据级别中“治疗指南”为 AGREE II 中领域三“制定的严谨性”平均得分 >80%;3)Ib 证据级别中“具有足够把握度的单个随机对照试验”为改良 Jadad 评分 ≥3 分。

表 3 推荐等级与意见

推荐级别	推荐意见	证据级别
推荐使用	有充分的证据支持其疗效,应当使用	基于 I 级证据
有选择性的推荐	有一定的证据支持,但不够充分,在一定条件下可以使用	基于 II、III 级证据
建议不要使用	大多数证据表明效果不良或弊大于利	基于 II、III 级证据
禁止使用	有充分的证据表明无效或明显地弊大于利	基于 I 级证据

IV、V 级证据因为存在疗效的不确定性,无法作为推荐的依据。但是可以作为进一步研究的依据或假说,为未来的研究提供线索。

2.6 形成专家问卷 循证医学强调证据的重要性,力求最好地研究证据与临床医生技能、经验和患者的期望、价值观三者之间达到完美结合,医生经验(专家意见)是循证医学必不可少的 3 要素之一。专家意见是综合了其多年的临床经验、扎实的理论基础、广泛的知识积累、前沿的学术动态等多重因素集合而成的观点,在判定超说明书用药时为不可忽视的重要依据。

依据安全性、有效性、经济性、适用性四方面的研究现状、证据质量评价、证据分级、推荐等级与意见,设计专家问卷进行调查,汇总专家意见并最终确定是否推荐此超说明书用药。

综上,心血管中成药超说明书用药循证评价程序如下:

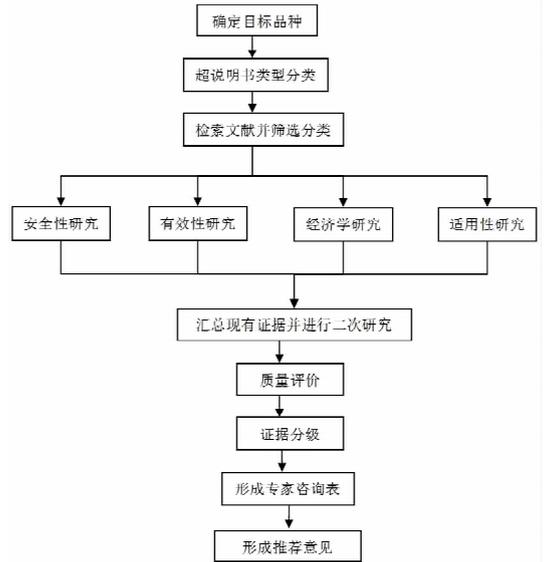


图 2 中成药超说明书用药循证评价流程图

3 讨论

一种方法的建立,科学性是前提,推广是关键。中成药超说明书用药循证评价方法以科学规范的循证理念作指导,结合专家问卷的形式,充分体现了其科学性。接下来是如何推广实施。

3.1 建立专业的循证评价队伍 由于临床超说明书用药种类较多,涉及疾病领域广泛,应当建立阵容庞大的专业循证评价队伍,包括以下成员:1)临床专家:包括中医专家和西医专家,需要专家根据丰富的临床知识和临床经验对是否超出药品说明书用法做出判断,并对超说明书用药的合理性做出初步判断;2)药学专家:对心血管中成药超说明书用药的基础研究进行分析,为超说明书用药提供理论基础;3)方法学专家:主要包括循证方法学专家、临床流行病学专家、文献学专家、统计学专家、经济学专家。这些专家确保循证评价的方法学质量并提供相应的技术支持。4)研究人员:主要由具有专业背景的研究人员组成,负责具体文献检索、数据处理、文献分析等。

3.2 开展高质量的原始研究 具有足够数量和合格质量的原始研究,是采用文献评价的基础。本方法以证据为评价依据,但如果目前没有可用的证据,或者证据质量差,则所得出的结果仍然存在各种问题。如高质量的系统评价/Meta 分析在提高决策的有效性、降低决策的风险性方面发挥了重要作用,更是频频出现在最高级别证据之列。但是,系统评价不易鉴定到未被发表的临床研究,可能存在发表偏倚;与原始研究一样,系统评价的过程也可能存在各种偏倚。此外,纳入大量低质量的随机对照试验的系统评价有可能对结果产生误导。因此对于系统评

价的结果解读需谨慎。此外,目前超说明书用药的安全性、经济性、适应性研究还比较少,缺乏充足的证据。因此亟待开展高质量的原始研究,只有所评价的中成药品种具有良好的研究基础,才能够最大限度的发挥基于超说明书用药循证评价方法的实际指导意义。

综上,心血管疾病是中医药防治的优势病种之一,对于超说明书用药,如果起不到治疗作用,不仅会造成资源浪费,更会导致不良反应等隐患发生,规范超说明书用药势在必行、任重道远。借鉴循证医学的理念、方法与技术,进行心血管中成药超说明书用药循证评价,将促进中医临床合理用药。

参考文献

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2015》概要[J]. 中国循环杂志,2016,31(6):521-528.
- [2] 吕仕超,张军平.中医药防治心血管疾病的若干思考[J]. 中医杂志,2012,53(11):917-919.
- [3] 黄亮,申向黎,陈力,等.正确认识并有效规范超说明书用药行为[J]. 中国医院药学杂志,2009,29(11):949-951.
- [4] 李玉堂,杨昌云,王佳坤,等.超说明书用药原因分析及对策[J]. 医药导报,2012,31(3):400-402.
- [5] 梁纪文,宫朝玲.心血管疾病治疗中常见中成药的临床应用[J]. 中国医刊,2013,48(2):102-104.
- [6] 袁珍娥,郭清文,朱淑萍,等.病区医嘱中中药注射剂不合理应用分析[J]. 现代诊断与治疗,2013,24(13):2980-2981.
- [7] Liang LM, Peng J, Liao GJ, et al. The investigation of the insoluble particles of the Shuxuening injection with infusion[J]. J Chin Med Mater(中药品材),2012,35(6):994-996.
- [8] 金锐,王宇光,薛春苗,等.中成药处方点评的标准与尺度探索(四):适应证不适宜[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(13):1161-1167.
- [9] 陈耀龙,李幼平,杜亮,等.医学研究中证据分级和推荐强度的演进[J]. 中国循证医学杂志,2008,8(2):127-133.
- [10] 李幼平.循证医学[M].2版.北京:高等教育出版社,2010:6.

- [11] 濮润,耿向楠,信泉雄,等.基本药物中成药的循证文献特征研究[J]. 中国药理学杂志,2012,47(14):1164-1167.
- [12] 王海南.循证医学与中成药研发[N]. 中国医药报,2004(2).
- [13] Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, et al. Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines[J]. BMJ,1999,318(20):527-530.
- [14] Chen YL, Yao L, Xiao XJ, et al. Quality assessment of clinical guidelines in China:1993-2010[J]. Chin Med J,2012,125(20):3660-3664.
- [15] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis; the PRISMA statement[J]. J Clin Epidemiol,2009,62(10):1006-1012.
- [16] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al, The PRISMA group. 系统综述和荟萃分析优先报告的条目(中文翻译)[J]. 中西医结合学报,2009,7(9):889-896.
- [17] Oxman AD, Schunemann HJ, Frethein A. Improving the use of research evidence in guideline development, synthesis and presentation of evidence[J]. Health Res Policy Syst,2006(4):20.
- [18] Gordon G, Andrew D O, Elie A, 等. GRADE 指南: I. 导论——GRADE 证据概要表和结果总结表[J]. 中国循证医学杂志,2011,11(4):437-445.
- [19] Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, et al. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials[J]. JAMA,1995,273(5):408-412.
- [20] Slim K, Nini E, Forestier D, et al. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument[J]. ANZ J Surg,2003,73(9):712.
- [21] Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[EB/OL]. 2011. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm.
- [22] 刘建平.传统医学证据体的构成及证据分级的建议[J]. 中国中西医结合杂志,2007,27(12):1061-1062.

(2017-05-10 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第1252页)

- [14] Chen RX, Chen MR, Xiong J, et al. Is there difference between the effects of two-dose stimulation for knee osteoarthritis in the treatment of heat-sensitive moxibustion? [J]. Evid Based Complement Alternat Med,2012,8(10):1-12.
- [15] Rixin Chen, Mingren Chen, Jun Xiong, et al. Influence of the Deqi Sensation by Suspended Moxibustion Stimulation in Lumbar Disc Herniation: Study for a Multicenter Prospective Two Arms Cohort Study[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine,2013,9(8):1-6.
- [16] Rixin Chen, Mingren Chen, Jun Xiong, et al. Comparative effective-

ness of the Deqi sensation and non Deqi by moxibustion stimulation: a multicenter prospective cohort study in the treatment of knee osteoarthritis[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine,2013,9(11):1-9.

- [17] Rixin Chen, Mingren Chen, Jun Xiong, et al. Heat-sensitive moxibustion in the treatment of chronic persistent asthma: a multicenter randomized, comparative study with fluticasone/salmeterol (seretide) combination[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine,2013,33(5):102-109.

(2017-05-10 收稿 责任编辑:徐颖)