

对中药新药临床研究中几个问题的探讨

陈光远,李廷谦,张瑞明,夏庆,常静,毛兵

(四川大学华西医院,四川成都 610041)

中图分类号: R285.6

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2001)10-附2-02

随着 GCP 有关法规的颁布及其培训、研讨等学术活动的广泛开展,新药研究逐渐走上了规范化、法制化的轨道。现就临床研究中贯彻实施 GCP 过程中遇到的几个问题进行初步探讨,以求起到抛砖引玉的作用。

1 新药临床研究引入循证医学观点

循证医学 (Evidence-based medicine, EBM) 意为“遵循证据的医学”。循证医学创始人之一 David Sackett 教授在 2000 年新版“怎样实践和讲授循证医学”中,再次定义循证医学为“慎重、准确和明智地应用当前所能获得的最好的研究依据,同时结合医生的个人专业技能和多年临床经验,考虑病人的价值和愿望,将三者完美地结合制定出病人的治疗措施”。

最好的研究证据主要指来自临床基础的研究,尤其是以病人为中心的临床研究,包括 3 个方面:准确的诊断性临床试验研究(包括临床检查);预后指标的强度研究;治疗、康复、预防措施的有效性和安全性研究。临床研究新证据不仅可以否定曾经已被接受的临床诊断性试验和治疗方案,也将随时可被更强、更准确、更有效和更安全的新证据取代。临床专业技能是医生长期积累的对个体病人的诊治和治疗反应的经验;病人的选择指病人对诊断和治疗方案的特殊选择和需求,每个病人都可能有不同的选择。

临床医生制定治疗方案时应能有机地结合上述三类要素,缺一不可。如果忽视医生个人的临床专业技能和经验,临床实验将有被外在证据左右的危险,因为再好的证据也不一定适合或适用于某一具体病人,应该对研究对象、研究方案、研究结果进行辩证的分析 and 评价,结合具体病例采用有效、合理、实用和经济可承受的证据。如果没有适时使用当前最好的研究证据,临床实践就将有陈旧过时、弊大于利乃至危及病人的风险。

由此可见,引入循证医学原理及方法将会对新药研究的思路、减少新药研制单位选择新药开发项目的盲目性,以及制定新药研究方案、撰写知情同意书、开展系统的新药上市后评价等临床研究,行政部门行使新药申报工作中的管理、决策等方面起到不可忽视的积极作用。

同时,对典型病案之类有悖于可重复性等科研原则的做法做出客观的认识,提高中药新药临床研究的水平。

2 重辨病、简化辨证的中药新药临床研究思路

根据当今临床用药的特点,中药新药的研究既要坚持辨证论治的理论基础,又要照顾到中药的运用前景。从理论上作适当的调整,突破现有繁杂的辨证分型,可能对拓宽中药的临床运用领域,方便人民用药发挥积极的作用,这是中药新药临床研究理论上的一个重要的着眼点。

我国实行的是中西医并重的卫生方针,从医疗卫生从业人员的构成情况来看,客观上存在中医和西医两类人员,其中没有掌握或对中医药知识了解很少的医务人员占了一半以上,他们在实际工作中或多或少地使用了中药制剂,其中尤以中成药为主,为了使这部分同行更好地使用中药制剂,要求他们在掌握了中医理论后再使用显然是不切实际的。因此,我们认为中药新药开发应该采用辨病为主、辨证为辅的指导思想,进一步简化中医辨证分型,突出疾病分期、分阶段的概念不失为一种值得考虑的思路。治疗慢性支气管炎的中药在其功能主治及适应症方面,可以明确地提出该药用于急性发作期,患者具有咳嗽、咯痰(脓性或粘痰)、发热、口渴等热性症状,尽量不出现痰浊阻肺等证型,因为这类证型仍有寒性和热性之不同,祛痰作用的强弱,其实质是该药治疗慢支炎抗炎、止咳、化痰、平喘等作用的综合体现。

另外,从西药的临床研究及实际运用中,不难发现大多数西药是以对症治疗为主,针对某一疾病某一阶段的某些病理状态,或仅缓解某一症状。而中药往往是治疗某一疾病的全过程或某一个病理阶段,一味强调中药治疗疾病“全面、周到”的普遍性,忽视中药对某一方面或症状作用强弱的特殊性,这种研究思维方式值得商榷。

3 原则性与临床研究过程中的可操作性

临床研究指导原则在中国临床药理研究的某一阶段是必不可少的,起到了规范临床研究过程、保障临床研究质量的作用,是新药研究在安全性、有效性、受试者的权益保护等方面的具体体现,即保证临床研究在科学性和伦理道德方面的统一。但是,在制定指导原则时必须处理好原则性和临床实际执行中的可操作性:既要符合医学原则不违背 GCP,又要体现临床研究中的灵活多变性。实际情况是病情的轻重决定了患者是否需要住院治疗,举慢性支气管炎新药临床试验入选患者为例,如果硬性要求住院患者达到总病例的 1/3,在

收稿日期: 2001-04-09

作者简介: 陈光远,男,四川省中江县人,主治医师,医学硕士,先后就读于成都中医学院、华西医科大学,现在四川大学华西医院(原华西医科大学附属第一医院)中医科工作。研究方向:急性胰腺炎、中药临床药理。 Tel (028) 5423028 Fax (028) 5423028 E-mail gychen0715@163.com

临床实际操作中,由于平均住院日、病床周转及其它药物干扰等因素,实际上很难达到要求。再如急性咽炎患者绝大部分不需要住院治疗,如果也要求达到规定数量的住院病例显然是不切实际的。我们认为加强对纳入病例依从性的控制,如采用药品清点,加强药政监督部门对临床研究视察,申办者的监查等措施,能够起到保证临床研究资料的可靠性、真实性和临床研究的质量的作用。

4 临床研究中的数据管理和统计学问题

中药新药研究过程中,数据资料的收集、分析处理工作是一个亟待加强的领域,目前可用于数据管理的软件种类繁多,如 EXCEL, Foxpro, EPI info 等等,但是,如何选择适合中药临床研究的数据管理软件,仍然是困扰临床研究的一个问题。我们认为现阶段借鉴国外经验,组织专家论证,由管理部门推荐数据管理软件,举办这方面的培训班,甚至开发具有自主知识产权的适合中国临床研究的数据管理和统计分析软件,是保证数据处理及临床研究质量的一个重要措施。

加强生物统计学专家对临床研究的指导和审查工作及新药审证过程中的统计监督工作。譬如:按原来的新药审批办法规定将中药的II期临床试验分为两个阶段,即对照试验阶段与扩大对照试验阶段,一般来说既然为两个不同的阶段就应该有两种治疗方案,临床资料的总结就应该有两个总结或分两个阶段总结,但笔者发现,误将两个阶段资料合并处理,或将开放组资料与对照试验组等不具有可比性的资料进行统计比较的情况不在少数。另外在等级资料的统计学方法选用方面,目前仍然没有一个公认的统一处理方法,国内普遍采用的是 RIDIT 分析,笔者咨询统计学专业人士,一般认为该方法本身不是很成熟,多数建议使用秩和检验,cmh 卡方等。从这些实际存在的情况看来,加强对临床研究科研人员的统计学培训,生物统计学家对临床研究的指导、咨询及参与,药品监督部门的统计监督工作对提高中药新药研究的质量将会起到积极的作用,使中药新药研究领域尽快与国际接轨。

对 2000年版《中华人民共和国药典》中某些问题的浅见

张成元

(山东省临沂市人民医院,山东 临沂 276002)

中图分类号: R921.2

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2001)10-附 3-02

《中华人民共和国药典》(下简称《药典》)2000年版一部较以往版本在品种质量标准、印刷质量和装帧等方面都有改进与提高,但细读之中似觉尚有需推敲之处,仅就管见所及,简述如下。

1 剂量与用法欠详尽

临床用药的有效与安全在一定条件下很大程度取决于用药剂量的大小以及使用的方法。以大青叶为例,就目前临床普遍用于治疗某些病症看,给出 9~15g 的剂量似属车薪杯水。与此相反,大黄的上限剂量为 30g,则会令许多传统型医家望而生畏,如灌肠应用实不足为怪,却未注明使用的方法。另以滋补或治疗某些慢性病症见功的冬虫夏草为例,因其药源紧张,价格昂贵,一般处方应用时需考虑如下三点:一是病症确为须用;二是使用的剂量与方法;三是应用的时间与费用。接市售每克 20 余元的行情,在未注明使用方法的情况下,以规定其 9g 的剂量即视为入煎剂,显然不是最佳的剂型与剂量方案。以笔者经验,此药采用适宜的灭菌方法,经低温干燥研末装胶囊,每日 2~5g 即获得较好治疗效果。又以西河柳为例,其叶甘、辛、性平,能发汗透疹,用量为 3~6g;而商陆苦寒、有毒,用量为 3~9g,二者所适应的病症不同,虽不能相提并论,但会使人在心理上产生一种反差。类

似之处是蜈蚣 3~5g 的剂量,一般按每条 1g 计,5g 则是 5 条之多,蜈蚣性烈有毒,临床因服用量过大引起肾衰而亡者曾屡有报道。为了安全起见,还是传统的 1~3g 为宜。笔者对某些疑难病症有喜用蜈蚣的经验,经加热处理每次 1 条即获得安全而明显的效果。此外《药典》第 114 页冰片的剂量 150~300mg,若以复方丹参片中冰片的含量作参照,不难发现此剂量就普遍性而言是超出正常范围的。复方丹参片中每片含冰片 8mg(不计制作过程中的损耗),一般按服 3 片计,冰片的剂量是 24mg,日服总量亦不过百毫克,可许多患者特别是一些老年患者即出现胃肠刺激症,当服至 4 片时上述反应明显。若以 300mg 的剂量令其服下,其结果恐是不难而喻的。

2 性味与功能表述欠完美

《药典》第 286 页泄泻功能与主治项下谓“泻热、行滞、通便、利水”。其中“通便、利水”之说似与传统理论不一致。依据有二:1)按利水药物的概念:通利水道能使尿量增多。主要用于小便不利、水肿、湿热,以及某些泄泻症。而番泻叶为临床较公认的泄下药,无论泻下的力量还是泻下的速度与大黄相比,有过之而无不及。所以临床在做下消化道等项检查时常首选番泻叶,以开水浸后令饮之致泻。依照中医“利小便,即