

浅谈中西药复方研究与开发中存在的问题

国家药品监督管理局审评中心(北京 100050) 程鲁榕

近年来,越来越多的人已将注意力放在了中西药复方的研究与开发上,这无疑为中草药的应用开辟了一条新路。但是由于人们往往忽略了对中西药在复方中的各自特点和相互作用的考虑,对如何进行组方缺乏科学的思路和依据。实际上,该类涉及到药物重组后新的药效作用、药物的相互作用、对其剂量的重新配伍和药物作用时间上以及临床实用性等方面的考虑,并不亚于一个一类新药的研究难度。所以,从研究的最初阶段就可能存在着研究设计不全面,基础工作不扎实,提供的试验数据难以进行科学评价等问题。

下面根据个人的体会,谈几点粗浅的看法,希望对研制者有所帮助。

1 申报的类别

中西药复方在我国的申报类别中属于三类新药,根据方中起主要作用的药物,可以从中药或西药两种途径申报和审评(FDA对于中西药复方是按西药的途径申报)。重要的是应先通过试验证实组方针对临床拟用适应症或主治功能的必要性、合理性和科学性。

2 存在的问题

2.1 简单拼凑:将几种对症药物简单的组合,为了达到“包治百病”的目的,这是某些研制者开发此类组方的初衷。例如,有的研制者将西药的利尿药、抗炎镇痛药、甾体激素药和中药的扶正药物组方治疗某些肿瘤晚期病人,这只是考虑了个别病人可能在某些情况下,集多种症状于一身,而未注意到此类病人的数量可能很少,通用性很低,而且病人的病情可能千变万化,治疗过程中需要根据病情变化不断改变用药方案,增减药物或改变剂量达到良好的治疗效果。对于这种情况,临床

医生可能更主张采用灵活的联合用药治疗原则。对于病情不需要的病人,多余的药物不但会给病人带来经济上的负担,更重要的是可能会加重病情,带来不良后果。

对于这种简单的拼凑,针对某些症状,药理研究的结果可能均能获得阳性结果,但其临床推广的实用价值可能极有限。

2.2 不考虑中西药的特点:中西药各有其不同的特点,多数西药起效时间较快但长期应用的毒性较大,而大多数中药则相反。如果忽略了这点,可能在治疗慢性疾病的长期使用中,组方中的西药会出现毒性反应。

对西药的用药原则不了解。例如抗生素的临床应用原则应有针对性和短期应用,以免造成滥用和耐药性的产生。而研制者往往将其与治疗慢性疾病的中药组方。

对于某些维生素和微量元素与中药的组方治疗慢性疾病,对前两者长期应用的毒副作用人们多重视不够。实际上,不顾机体是否需要长期地应用,可能弊多利少。

2.3 基础研究薄弱:许多中西药的复方是在临床经验应用的基础上进行研究开发的,所以对组方的必要性、合理性研究不够,各药物的剂量配比和相互作用关系未进行拆方试验,申报的资料科学依据不足。而药物的相互作用往往由于有中药成分的多样性,给研究带来一定的难度,短期的研究工作难以考察到潜在的危险性。

3 几点建议

3.1 多学科的合作:中西药组方的研究涉及中西医药的药学、药理毒理和临床的研究者,需要多学科的合作完成好这一系统工程。在研究的最初阶段,应有各学科的研究者的参

与,从不同的学科角度完善研究方案。

3.2 科学组方:除了从中西医药的专业角度和用药原则考虑外,还建立在扎实的试验基础上。拆方试验是证实组方合理性和安全性不可缺少的基础工作之一。拆方试验应在与临床适应症或功能主治相关性较好的动物模型上进行。多以中药组方作为一个组分(对于剧毒药物应根据具体情况而定)与方中的其它西药进行不同组分和剂量配比的试验。由于设计较复杂,尤其是3个以上组分的组方,工作量大,包括药效和毒性的拆方试验,所以,要有生物学统计者参与试验的设计,以获得最佳组合和最佳配比的拆方试验依据。

根据组方所要达到的目的,以下设计思路可供参考:1)增效或减毒:合理的配伍应达到增加药效或减低毒性的作用。有些中药在某方面的药效作用较弱,为提高其疗效可与小剂量的西药组方;有的西药毒性较大,为了减毒可与中药组方。无论是为了增效或减毒,要证实组方后药效的协同、相加或减毒作用,都应按科学的试验设计和统计学要求,通过公式计算并做出结论。2)互补:利用中西药的特点进行组方而达到药效或作用时间上的互补。例如,中药如果能配合西药在修复和调整机体机能上,发挥西药无法起到的作用,这是值得提倡的。但应注意的问题是,在注重药效

互补的同时不能忽略毒性问题的考虑。3)缩短疗程:如果中西药组方能明显缩短治疗的时间而不增加毒性,也同样具有开发价值。

3.3 突出特点,扬长避短:中西药组方应发挥各自的优势,例如中药具有调整阴阳和脏腑等功能,对于治疗慢性疾病已为临床所证实,但是选择的西药应该是能长期与之配合使用、毒性较低不产生相互作用的药物。对于拟用于急、慢疾病的、老幼人群的组方,不能忽略了各方面的特殊要求和特殊情况。

中西药配伍的临床应用已为多数医务人员长期应用并取得了良好的治疗效果。尽管中医论“证”,西医讲“病”,但是两者都是人体疾病的征兆,有其共同之处。在中西医药的发展中,已相互渗透,取长补短,这些都为进一步的组方提供了可供参考的依据。但是,临床上将几种药物的配伍应用与复方制剂的应用在灵活性上是有明显不同的,前者可根据病人的病情轻重或是否需要,医生可随时进行药物增减并更改剂量,而后者是一固定不变的组方。对用于一群病人,其通用的面是否广,发挥的价值多大,这几点在组方和拟定临床适应症或主治功能时都应该充分认识到存在的局限性,扬长避短,综合考虑。

(1998-09-02 收稿)

1999年《中文科技资料目录·中草药》征订启事

《中文科技资料目录·中草药》系全国科技情报检索体系的期刊。由国家药品监督管理局主管,中草药信息中心站和天津药物研究院主办。本刊是检索中草药技术文献的必备工具,全年刊载国内医药期刊、汇编、会议录约400余种,报道中草药学理论、药材学、制剂工艺、药材加工炮制、药理实验、临床观察等文献题录6400条。每期有主题索引,便于检索,年终单独出版年度主题索引。为医药科研、教学、生产、药检、临床、药材栽培、管理等人员提供方便。本刊刊载信息量大,报道迅速,编排严谨,查找方便,曾获全国科技文献检索刊物评比一等奖、国家医药管理局全国医药情报成果二等奖,1995年和1997年被评估为天津市一级期刊。本刊为16开本,季刊,国内统一刊号:CN12-1107。每册定价15元,全年另加邮资费10元,全年共计85元(包括年度主题索引)。编辑部自办发行,欢迎订阅。银行信汇、邮局汇款均可。

编辑部地址:天津市南开区鞍山西道308号,邮政编码:300193 电话:(022)27381328