

· 药物评价 ·

药物流行病学

武内哲夫(日本山之内制药公司学术情报部长)

董亲颐译 张成良校 张紫洞审

1. 前言

医学药学的进步很显著,各种各样疾病都能治疗,对延长平均寿命作出了很大贡献。至今已开发了许多优良的药物,且已上市,但另一方面也发生了反应停以及氯碘喹啉、氯喹等药物的副作用事件,给药物敲响了警钟。

在药物的开发阶段,为了确证有效性和保证安全性,对药物虽从各方面进行了研究,但自上市后用于广大而多样的病人,开发阶段的情报资料又不充分,所以市售后的调查就变得重要。为了恰当用药并给病人带来益处,所以尽早而正确地知道要发生的副作用是必要的。

以反应停事件为转机,世界已提高了对药物副作用的关心,并建立了国际药物副作用的监察制度。各国多实施药物的市售后调查(Post Marketing Surveillance, PMS)。药物流行病学的概念的产生,就是包括市售后的调查,广泛研究与医疗有关的药物问题,还涉及到经济利益问题。

2. 药物流行病学

药物流行病学(Pharmacoepidemiology)一词的使用起于数年前。流行病学自古就有,是研究传染病的学问,但现是以所有疾病为对象,并以人群为对象,从病因、环境等诸方面研究疾病的学问。

药物流行病学是试图运用流行病学的研究手法,以某种疾病为对象解释说明与用药相关连的一门学科。它是解释说明由药物引起什么样的副作用(副作用的查出)、发生副

作用的因果关系(副作用的验证)。而且不限于这种狭义解释,还包括药物有效性评价以至经济效益为对象的广泛领域。

3. 药物流行病学的方法

药物流行病学的方法有以下几种:

(1) 症例报告; (2) 群体研究; (3) 病例对照研究; (4) 随机临床试验。

症例报告:是医师收集已发现副作用的病例,它有利于发现稀少或重度副作用。在各国实行的有日本的药物副作用监视制度、英国的黄色卡片制度和美国的副作用报告制度等。收集到的一系列副作用病例,虽可弄清其倾向,但因无对照组尚不能得出结论。

群体研究:是指定药物,对其用药组和未用药组中调查一切症状,并对所发现的副作用,调查该药物是否是已发现主要原因的一种方法。调查方法有从研究开始追溯过去的向后研究(回顾调查)和从现在开始向未来进行的向前研究(前瞻调查)两种。

病例对照研究:是选定症状,推断发生此症状的主要原因(药物),并对有症状的患者和对照患者按年龄、性别等一定的项目,作对应调查的方法。

群体研究和病例对照研究,虽用于验证药物的副作用,但需要很长时间才能判明其结果,同时还需要巨额费用。这些研究在欧美的报告很多,但是日本几乎尚未进行。

随机临床试验:是随机按几率划分用药组和不用药组,比较两者发生症状的方法,这是最优越的一种方法。不过对病人有伦理

上的问题,而且发生频率低的副作用必须收集许多病例,费用也极大。

4. 计算机和数据库的利用

用药物流行病学的方法调查研究,有个很大的缺点是获得结论需要较长时间,而所发生的副作用如为重大的疾病,则必须早期探明原因而加以解决。

现在医药情报作为计算机的数据库已有确实保证,所以这种数据库可试用于药物流行病学。

为了建立药物流行病学的数据库,将成为药物使用对象的母集团有关的广泛数据库确实贮存起来,再依靠其连接提高情报的质量和数量,以便了解更正确的因果关系。

如能利用数据库,则群体研究和病例对照研究就能在短时期内实施。在美国已有医疗保健等计算机化的情报可以利用。

药物流行病学要研究的对象是多样的,所以必需有许多这样的数据库。在美国和英国为了查找这种数据库的存在,已出版了数据库资源手册。

日本可利用于药物流行病学的数据库,可以说到现在还没有。日本虽将支付健康保险医疗费报酬详单的数据已计算机化了,但它不能原封不动用于药物流行病学,因此希望建立能用于药物流行病学的数据库。

5. 国际药物流行病学学会

世界上药物流行病学的活动相当活跃,已成立了国际药物流行病学学会。第5次国际药物流行病学会议于1989年8月在美国华盛顿召开。第4次前都是以明尼苏达州大学公共卫生部的Edlavitch教授为中心在美国明尼阿波利斯同一场所召开。第6次于1990年8月10日~13日在美国加利福尼亚召开,第7次定于1991年瑞士巴塞尔召开。

国际药物流行病学学会广泛讨论药物的有效性和安全性问题、医疗经济问题等以及与医疗上应用药物相关连的问题。

6. RAD-AR活动

药物危险和益处的评价和分析及应答〔Rick/Benefit Assessment of Drugs-Analysis and Response (RAD-AR)〕,根据瑞士汽巴药厂的倡导,30个世界主要制药厂于1988年4月聚集在瑞士,就药物危险问题制药业界如何研究以及怎样找出解决办法进行了讨论。

关于药物的安全性,制药业界各主要药厂通过积极活动,对提高制药业界的信赖性,人人明确药物危险和益处的关系以及加强药物处方现场决定意见和整个过程的危险管理等活动目标,加以拟定。

为了达到这些目标,需要制业界的一致行动以及生产、科研和政府官员的紧密结合,尤其是明确了国际间必需进行协调。

RAD-AR计划的第一阶段,以美国、西德、英国和日本为主要对象国,开展以下二个主题作为解决问题的基础的学术性研究活动。

(1) 危险和益处的评价与评定

在提高现有的药物流行病学数据运用率的同时,探求开发新的数据收集系统的方法。

(2) 危险和益处的认识与情报传递

药物安全性情报的认识和传递以及理解涉及药物使用的种种主要原因,必须有把握地进行活动,据此以制定出传递药物情报的正确方法。

日本于1989年5月成立了RAD-AR协会,现在有19家制药厂进行活动。美国、西德、英国也有同样的组织在活动。再加上原有的世界卫生组织(WHO)、国际医学科学委员会(CIOMS)、药品制造商协会国际联合会(IFPMA),还有学者、杂志编辑等方面也积极参加活动。

7. 结束语

以上虽已叙述了药物流行病学,但还刚刚是个开始,现还远未达到被广泛理解的地步。

关于药物流行病学, 虽也有称之为药理学流行病学的说法, 但它是研讨由于授予药物而引起的广泛问题, 因此称之为药物流行病学是适当的。

药物流行病学是研究因用药所引起的临

床上的问题, 所以如无医师的共同努力, 就不能发展, 可是在日本表示理解的医师还少, 今后谋求医学药学有关者的理解而进行活动是相当重要的。

〔《药学》, 26 (10): 1026, 1990〕

新生儿治疗药物监测的未来发展

George P. Giacoia (美国奥克拉荷马大学医学院儿科教研室)

李华康 石兴华译 张紫洞校

在过去十年中, 治疗药物监测(TDM)在新生儿人群中的应用已经显著地增加。新生儿TDM的适应范围在最近的几篇文章中已综述过。表1汇总了可准确测定的情况和精辟说明的药浓实例。

有四种常见因素可能影响新生儿TDM的未来发展: (a)经济因素, (b)环境因素, (c)有关病人的情况及(d)技术因素。这些因素经常交叉和相互影响。

表1 新生儿治疗药物监测的临床适用范围

生物利用度的评估
低治疗指数的药物
药动学和药效学上的个体差异
药物相互作用的鉴别
由于主要疾病或病理生理紊乱引起的不同药物毒性的区别诊断
由于发展的因素引起的动力学可变性
可能药物毒性的诊断
可能过量用药的诊断
肝损伤或肾清除功能差
保证质量目的而进行TDM的审查

经济因素

从经济的观点看, TDM重要的适用范围是从药浓常规应用以至剂量的个体化。在美国与诊断相关分类(DGRs)即依据诊断而不是依据服务种类和时间来补偿的, 这就

导致任何辅助性服务要进行费用及费用效益和费用效果的分析。

费用-效益分析和费用-效果分析常常混淆。费用-效益分析表示金钱总量的结果, 而费用-效果分析则将费用与有益的效果变量(如降低住院率、缩短疗程和提高存活率)联系起来。费用-效益和费用-效果分析最近已得到综合评价, 然而对成人研究所得的TDM费用-效果关系的结论表明, 这种研究并不适用于高费用的加强护理的托儿所人群。不加区别地使用TDM只能造成了不必要的浪费, 而不可能节约或获利。新生儿TDM的常规应用可以收到实际的效益, 例如缩短住院期、降低医源性疾病和/或不良反应、降低与药物相关的实验经费或降低发病率。前瞻性研究工作将要求致力于新生儿TDM的费用-效果关系。统计人力不足的小样本问题可以通过使用最新建立的新生儿临床研究网, 进行多中心研究而加以解决(美国马里兰州白赛斯达市国家儿童健康和人类发展研究所及牛津佛蒙特试验公司)。由于贫穷人家中出生体重很低的婴儿更多的存活下来, 从医学观点看TDM的有益作用需要同治疗费用或住院费用的增加这种负效果加以衡量。

健康救助系统的变化会影响新生儿的