

## ·药事管理·

## 上市后药物监测与药物流行病学

第二军医大学药学院(上海 200433) 魏水易

上市后药物监测 (Post-Marketing Surveillance, PMS 或 Postmarketing Drug Surveillance) 是近十多年来许多发达国家的一个热门话题。美国、日本和欧洲一些国家已先后开展了实际的监察活动并取得不少成果与经验。一些国家已用行政立法手段将 PMS 制度化, 设立专门基金支助开展 PMS。上市后药物监测是综合性的研究系统, 其所处的研究环境与条件决定了其研究方法不能简单沿用动物实验或 I ~ III 期临床试验的手段, 而是借鉴和引用许多观察性和实验性的流行病学研究方法, 用流行病学和生物统计学的分析、推理方法处理监察中获得的数据, 使研究结果更加科学可信。正是这种借鉴和引用, 吸引了不少流行病学家涉及考查药物有效性与安全性的研究领域, 产生了一门新的边缘学科——药物流行病学 (Pharmacoepidemiology)。本文从 PMS 的起源与发展现状入手, 概要介绍药物流行病学的定义、目的和发展趋势, 以期较全面地描绘这门新学科的概貌。

### 一、上市后药物监测

任何一个药品上市前必须进行大量动物实验和上市前临床试验, 充分证实合成或分离提取的化学物质对某种病症有治疗作用并且在治疗剂量下毒性小、安全可靠。经严格审查证实合格的药品才能批准上市销售, 这时针对该药物的研究也相应结束。可是有些批准上市后的药很快便暴露出不少问题, 而关于该药物有效性与安全性的情报资料却

十分有限, 解答不了复杂临床环境中出现的现象。其中有一些是灾难性损害, 如五十年代的氯霉素再生障碍性贫血、六十年代的反应停致畸事件、七十年代心得宁引起的眼-皮肤-粘膜综合症等。惨痛的教训使人们认识到上市前研究的局限性。上市前临床试验设计严格, 规定了特定的条件、特定的设施、特定的受试人群和有限的时间。在这种严格限定情况下获得的药物药理学和毒理学结果虽然能经受住科学检验和论证, 却与上市后药物实际使用环境下产生的结果有一定差距。实际情况是医疗条件不一, 用药人数庞大, 给药时间延长, 病人个体情况复杂。特别是原来被上市前临床研究排除在外的一些特殊群体(如孕妇、老人、儿童、合并其他病症或同时接受其他治疗的病人)也会用药。这些无疑地给药物作用变化、罕见的或潜伏期长的药物作用的发生提供了机会。在真实的用药条件下还可见到药物开发研制者意料之外的药物作用, 即“非预期的药物作用”(Unintended Drug Effects, UDE)。UDE 指人在常用推荐剂量下发生的给药者(医生)本意之外的药物反应(可以是有利的或不利的反应)。UDE 无论从发生机理还是作用结果来讲都超出了药物研制者和处方者的预料, 甚至与其本意完全相反。因而根本没有设计好的控制方法, 其造成的后果也难以预料。

由此人们认识到在药物开发研制阶段只完成了药物认识过程的一半, 其余一半要通

过上市后的药物使用情况监察、评价等继续深化和完善。因而药物临床研究也应由上市前的 I~III 期临床试验和上市后的研究活动两部分组成,真正明确提出上市后药物监察的概念并形成体系是在七十年代后期。但人类自觉的 PMS 活动可追溯到五十年代由美国医师协会建立的氯霉素性血液损害事件登记系统。六十年代兴起的药物不良反应报告制度发展成国际间的共同协作,形成了进行 PMS 的氛围。而以美国波士顿为中心的医院内药物不良反应病例调查国际协作网则是采用观察性流行病学监测方法进行 PMS 的成功范例。

最初, PMS 只是针对药物安全性问题而采取的一种对策,大量活动围绕着发现和证实药物不良反应事件,但很快就有人提出以用药安全性为 PMS 的主要目标有失偏颇, PMS 应当全面考查批准上市的药物的有效性和安全性两方面的情况<sup>[1,2]</sup>。具体分析起来, PMS 的目的应包括以下几个方面:

1. 研究药物在实际临床应用条件下的有效性和有害性,确定药物产生疗效或危害的具体条件。解答为什么要用该药,如何合理使用该药以及用药后产生什么有益结果或承担何种风险之类的问题。用来自“真实”用药情况的药物情报扩大和补充原有的药物知识。

2. 评价药物对其适应症或开药所针对病情的全面影响,包括急性的和潜伏的影响两方面,即测定药物短期使用和长期给药情况下的有益作用和不良反应。

3. 发现在药物批准上市时非预期的药物作用,这可能是偶发的或罕见的药物不良反应,也可能是药物上市前研究中未被揭示的新适应症。PMS 的这种功能可以称为“报警功能”(Alerting Function)或“假设产生功能”(Hypothesis Generating Function)<sup>[3]</sup>。

4. 证实由其他来源报告的临床事件(有

利的或不利的)与药物使用的因果关系,并对事件流行和分布进行定量化分析,推导出合理可靠的结论。PMS 的这种“假设检验功能”(Hypothesis Testing Function)不但能验证单独 UDE 事件的真实性,而且能用统计数据科学地反映药物不良反应或药源性疾病的发生概率,为预防决策提供依据。

目前,上市后药物监察包括药物上市后的一切研究活动,是监测所有药物(不限于新获准上市的药物)有效性与安全性的系统工程。PMS 的定义有狭义与广义两种。狭义的定义将 PMS 等同于 IV 期临床研究,即由药物开发研制者在药物批准上市后在通常临床用药条件下对大量病人(一般 500—3000 名)进行的对照或无对照临床研究。比如美国 FDA 就要求新药报批厂家进行正式新药上市后监测研究,并从此作为批准审查合格的新药上市的条件<sup>[4]</sup>。这类 PMS 显然只能算是 IV 期临床来研究。广义的 PMS 指“药品上市后为获得关于该药作用的情报所作的任何尝试”<sup>[3]</sup>。也就是说对上市后所有药物的使用及其结果进行的各种研究都可归于 PMS 的范畴。

## 二、上市后药物监察与药物流行病学的渊源

早期 PMS 的研究方法主要是自发报告制度和临床对照试验(即 IV 期临床研究)。这些 PMS 活动的确发现和证实了一些非预期的药物作用,有效地保证了药物的疗效,避免了造成广泛危害。例如,证实了口服避孕药具有抗骨质疏松作用,可减少绝经后妇女骨折的发生,对西咪替丁进行了长达十年的追踪监测<sup>[12]</sup>,证明确为安全有效的抗消化道溃疡药;由病例报告发现到利尿降压药氯噻苯氧酸和抗炎镇痛药苯噻丙酸严重损害服药病人的肝肾功能,及时将这些药物撤出市场;揭示了妊娠时服用己烯雌酚与女性后代青少年时阴道腺癌发生率增高的关系,避免了更多人受害。但在实践中也暴露出自愿报

告制度等方法的内在不足,即只报道了单独的事件,很难据此肯定或拒绝该事件是药物引起的假设。最明显的缺陷是缺乏整个用药总体的背景材料,病例报告数再多,也得不到可作为计算发生率、分布概率分母的总体方面的数据。致使大多数监测既不能深入,又难以进行科学推论。

与此形成鲜明对照的是,一些流行病学家在从事临床流行病学研究中,不可避免地遇到药物对健康和疾病的影响问题,他们将流行病学的研究方法运用于药物作用的临床评价,取得令人信服的高质量研究成果。这批独具慧眼的流行病学家将注意力由疾病转向药物,开辟了临床流行病学研究的新领域。另一方面,一些药学研究人員开始在 PMS 中借鉴和应用流行病学的成熟理论与方法学,阐明某种临床事件与可疑药物的因果关系,为药物治疗及其预后提供合理的依据。来自两方面的努力不但促使 PMS 在方法学上逐步成熟与完善,而且孕育出了新的交叉学科——药物流行病学。

药物流行病学虽然是药理学,临床药理学、流行病学、生物统计学等学科在 PMS 实践中有机结合的产物,但上市后药物监测并不等于药物流行病学。形成药物流行病学的动因或基础还包括:(1) 药物使用评价。即考查特定人群在特定临床或社会环境中的药物使用方式,调查药物销售、开方、配发和使用情况的研究;(2) 临床流行病学和生物统计学。应用这两门学科的方法和理论于解决临床医学中与用药有关的问题,从而使临床科研中观察与分析的现象获得可靠的结论;(3) 计算机和数据库系统。计算机的推广应用,使许多原本独立的医疗卫生系统的数据库联成网络,实现了医疗数据共享,因而能够得到一定时期用药总人口的各类数据。

### 三、药物流行病学的定义

药物流行病学目前尚无一致公认的定义。

曾有人认为药物流行病学指的是研究药物所需要的专门流行病学方法<sup>[5]</sup>。Spitzer, WO 称“药物流行病学是对未经选择的总全体人群中研究健康和疾病的决定因素——药物。它包含了在大量的未经选择但规定明确的群体中因用药引起的健康事件进行测量的科学,把特定药物在适当人群组中的使用情况与结果联系起来,用治疗有效、生命长短、生命质量或不良反应事件等术语予以说明”<sup>[6]</sup>。但是,从字面上看该分支学科应当包括两部分内容:首先,研究对象是药物的药理学作用,即有益的和不利的药物作用。再者,采用的方法是流行病学研究,即研究用药人群对这些药物作用的反应及发生概率。Porta 和 Hartzema 下的定义比较确切地反映了这两方面:“药物流行病学可定义为应用流行病学的知识、方法和推理,研究人群中药物的使用和效果(有益的与有害的)。其目的在于描述、解释、控制和预测特定时间、场合和人群的药物治疗效果和使用”。<sup>[7]</sup>

无论定义的侧重点有何不同,有一点是一致的,即药物流行病学已发展成一门分支学科,绝不能与 PMS 混为一谈。上市后药物监测本质上是综合的专业实践,是由政府卫生机构、药厂、医药院校、医疗机构一切药物监测活动的总和,而药物流行病学是研究、指导这些监测实践的基础科学。这门分支学科还面临创立并完善 PMS 和药物使用评价等的研究方法,为实践中采用的策略提供理论根据,检验监测过程中产生的假设,发展 ad hoc 活动监测方法等挑战<sup>[8]</sup>。

作为学科名称,“药物流行病学”一词并未准确地反映本学科的内涵,而且容易引起误解,以为本学科研究的是药物引发的流行病,或药源性疾病与药物不良反应。诚然,本学科的起源与药物不良反应的发生与流行有直接关系,目前药物流行病学的研究工作多数围绕着发现罕见的药物不良反应或证实药物与某临床事件的关系。但如前所述,该

学科研究的是人群中用药获得的效益与承担的风险(benefit/risk)两方面的分布情况,或称人群中药物作用的流行趋势,嵌入“病”字似不妥当。鉴于流行病学界已有人提出应当将“流行病学”更名为“疾病流行病学”<sup>[9]</sup>,笔者认为在介绍新学科时将其正名为“药物流行病学”或其他更确切的学科名称对新学科的推广比较有利。而且名正言顺,既可突出主题,又可减少不必要的误解。

#### 四、药物流行病学的研究方法和范围

药物流行病学是在 PMS 等应用实践中形成和发展起来的,因而其研究重心也向方法学倾斜。药物流行病学学家最常采用的研究方法有病例对照研究、定群研究(cohort study)和监测。其他还有临床对照试验(IV期试验)、横断面研究(cross-sectional study)、人口统计研究或生命统计(vital statistics)、药物使用调查、自愿报告制度以及利用大型医疗或健康保险数据库。从方法学上可将这些研究分为观察性的和分析性的两大类。从实施手段上可分为实验性和非实验性的。而根据研究的出发点不同又可将上述研究方法归于发现性的与论证性的两类,即发现新适应症或罕见的药物不良反应的研究以及证实药物与治疗效果或某临床征象因果关系的研究(见表 1)。后一类研究是在第一类研究基础上进行的。

表 1 药物流行病学采用的方法分类

发现性研究	论证性研究
定群研究	临床对照试验(随机化或非随机化)
横断面研究	病网对照研究)
人口统计研究(普查)	
药物使用调查	
自愿报告制度	
自动化数据库的联用	

这些研究方法针对性各不相同。如药物不良反应本质上是人体的特异反应,从统计学上来讲是小概率事件或偶发事件,用随机

对照试验不可能发现,只有通过大样本总体的监测、药物不良反应自愿报告制度才能及时发现。再如测量某些预定的事件或结果的发生率,采用前瞻性或追溯性定群研究比较合适,必要时还应设立对照组,检验差别的显著性。若要确立各种药物治疗方案的效能,采用随机化双盲或三盲的临床对照试验能取得“黄金标准”。而监测研究对再度肯定药物的安全性或评估用药承担的风险是有价值的方法。

在上市后药物监测基础上发展起来的药物流行病学,目前仍以 PMS 为其常见的和主要的研究领域。因而有人将药物流行病学称为上市后药物监测的科学<sup>[10]</sup>。但药物流行病学并不局限于单纯报告药物上市后的不良反应事件或调查处方药物的使用情况,而是更深入地探讨某样本总体中药物使用有益结果与不良作用的发生频率和流行分布,阐明影响发生率与分布的各因素间相互关系,用生物统计学方法处理、分析观察性研究获得的数据,进行科学推理与论证。另外,药物流行病学还利用人口统计普查中的有关数据进行生命质量(Quality of life)评估;与药物经济学结合,对药物短期效应和长期作用作成本一效益分析(cost-effective analysis);以及收集、传播、利用药物有效性与安全性情报等。

#### 五、药物流行病学发展现状

著名的 MEDLINE 联机医学文献数据库中首次出现 Pharmacoepidemiology 关键词是在 1982 年。药学期刊中引用这一术语还要晚几年。这门新分支学科的创始人分别来自美国、英国、西班牙、瑞典、加拿大等国,其中大部分是流行病学家,也有长期从事药物开发和安全性监测的药学专家。1989 年正式成立了“国际药物流行病学学会”(ISPE),现在其会员遍及世界 20 多个国家,使药物流行病学研究由少数专家的个别行为发展成国际间的广泛协作。国际性的药物流

行病学学术会议每年召开一次, 现已第七届会议(1991年, 瑞士)<sup>[11]</sup>。药物流行病学会创办了自己的期刊“药物流行病学杂志”(Journal of Pharmacoepidemiology) 和“药物流行病学通讯”(Pharmacoepidemiology Newsletter)。药物流行病学专著《药物流行病学: 导论》Pharmacoepidemiology; An Introduction) 第一版在一年内销售一空, 三年内连续出版两次。药物流行病学家成为美国制药企业争相聘用的专门人才。一些国外卫生学院和药学院还开设了专门的药物流行病学课程。

药学界和流行病学界对这门学科感兴趣的人越来越多, 这除了学科新颖外, 药物流行病学的研究成果和所产生的社会效益引人注目也是主要原因。这方面的研究成果不胜枚举, 其中最具代表性的是对阿司匹林作用的再认识。阿司匹林首次批准上市时是作为单纯的解热镇痛药。上市后使用过程中发现并经实验证实了其具有很强的抗炎效果, 成为风湿性关节炎的首选药物。七十年代, 大量病例报告揭示了本品与用药病人消化道溃疡和出血有直接关系, 而且儿童使用阿司匹林所承担的风险大于获得的疗效, 一时间阿司匹林的临床应用大为减少。到八十年代, 有不少上市后用药监测和药理实验发现证实阿司匹林具有防止血栓形成的心脏、脑血管保护功能, 还能预防结肠癌。美国进行的一系列独立研究的统计结果称: 阿司匹林帮助75万美国人防止了中风, 使心脏病二度发作的危险减少了25%, 使结肠癌的危险减少一半。在美国科学界评选的1991年九项最伟大的科学成就中, 阿司匹林药效一项名列榜首。如今, 这个价廉物美的“奇妙药物”又在老年病防治和健康保健中大出风头。

作为一个历史不到十年的新学科, 药物流行病学不可避免地带有稚嫩的痕迹。当前

最迫切的是要奠定坚实的学术基础, 形成独具特色的理论。面临的严重挑战还有改进研究方法, 更有效和合理地使用大型计算机化数据库, 加强独立开展工作的各组织间的协作与交流等等。

## 六、结论

从上市后药物监测到药物流行病学建立的过程是由实践上升到理论的升华过程。PMS可以用行政立法手段形成制度化, 但其所应用的知识和方法需要在学术水平上予以充实和提高。PMS与药物流行病学相辅而相承, 必定会对提高用药的有效性与安全性发挥积极作用。

## 参 考 文 献

- [1] Strom BL, Melmon KL. JAMA, 1979, 242: 2420
- [2] Borden EK, Gardner JS, Westland MM, et al. JAMA, 1984, 251: 729
- [3] Anonymous. Drug Inform J. 1987, 21:95
- [4] Lasagne L. JAMA, 1983, 249(16):2224
- [5] Hartzema AG, Porta MS, Tilso HH. Drug Intell Chin Pharm. 1987, 21:734
- [6] [8] Spitzer WO. J Chin Epidemiol. 1991, 44(8): 823
- [7] Porta MS, Hartzema AG. The Contribution of epidemiology to the study of drugs. In: Hartzema AG, Porta MS, Hugh H, Tilson HH, Eds. Pharmacoepidemiology, An Introduction Harrey Whitney, 1988; 3
- [9] 俞焕文等译. 简明流行病学. 北京: 人民军医出版社, 1987,
- [10] Strom BL ed. Pharmacoepidemiology: the Science of Postmarketing drug surveillance. New York: Churchill Livingstone, 1989
- [11] 耿贯一, 中华流行病学杂志. 1990, 11(6): 363
- [12] Langman MJS. Drug Inform. J. 1991, 23: 107