

• 药学继续教育 •

编者按:

21 世纪药学事业发展的基本特征将是科技进步速度加快, 信息传播速度加快, 知识更新速度加快。作为药学事业发展重要环节的药学继续教育将比以往任何时候显得更为重要。为了满足读者增长新知识的需要, 本刊从今年起开辟药学继续教育专栏。今年刊登的是“药物流行病学”, 这是一门正在发展中的新学科, 也是科学评价上市药品的重要工具, 对于临床合理用药, 开发新药等具有重要的指导作用。为了帮助读者学好药物流行病学的基本知识, 我们在每期中刊登 15-20 道试题, 读者做完试题后, 应在收刊后一个月内, 将答卷纸(复印无效)寄回本刊编辑部。凡全年 6 期, 每期答卷准确率均在 80% 以上者, 将获得军队医学继续教育 II 类学分 6 分的证书。欢迎读者踊跃参加。

药物流行病学概述

郑国民(上海新兴医药股份有限公司, 上海 200135)

中图分类号: R181.3⁺5

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2003)01-0056-07

药物流行病学(pharmacoepidemiology, PE)是以流行病学的理论、方法和知识在人群中研究药物的应用及其效应的一门学科。PE 一词首次出现在 1984 年^[1], 但药理学家与临床医生早在五、六十年代就已经应用群体研究方法考察药物在治疗与预防中的效应。因此, PE 的应用至今已进行了四、五十年。PE 与临床药理学都是研究药物对人体的效应, 不同的是 PE 侧重药物在人群中的应用效应, 即药物的安全性和效果, 尤其是药物的不良反应(adverse drug reactions, ADRs), 所用的方法为流行病学方法, 在很大程度上 PE 的研究内容包含了流行病学方法的研究。而临床药理学则侧重于治疗的个体化, 即对每个病人的用药“量体裁衣”。方法是通过药代动力学(pharmacokinetics)和药效动力学(pharmacodynamics)两个途径来实现。

1 药物流行病学产生的背景和发展简史

药物流行病学的产生和发展是由于药源性危害(drug misadventure)日益引起社会公众与政府有关部门的关注; 而药物品种与数量不断增加, 也促成药物评价与药事管理发展的需要, 以便正确地支持或管制药物。世界上的发达国家如美国, 其药事管理这门学科, 就明显地体现了吸取药害教训而逐步发展的过程。早在 1906 年通过的《纯食品与药品法》就与白喉抗毒素污染引起用药者患破伤风有关。1937 年, 美国 Massengill 公司用二甘醇作溶剂的氨基磺胺剂投入市场后, 引起 100 多人因肾衰致死。

由此在 1938 年美国通过了《食品、药品和化妆品法》, 开始要求药物在上临床前进行毒理试验, 并要求制药企业收集药物安全性方面的数据, 在药物上市前报告给食品与药品管理局(FDA)。20 世纪 50 年代初, 发现氯霉素可致再生障碍性贫血, 药物不良反应开始为世人所瞩目。1952 年美国医学会的药理学和化学顾问委员会建立了人类有史以来的第一个登记 ADR 的机构, 收集药物引起的恶性血液疾病的病例报告。

20 世纪 50 年代末及 60 年代初发生了举世瞩目的反应停药害事件。该药原本应用于治疗流行性感冒及抗惊厥, 有镇静作用, 因它有治疗呕吐的功效, 于是许多孕妇将其作为治疗妊娠呕吐药物, 结果在这一时期, 西德和西欧其他国家总共出现了万余例海豹式短肢畸形(phocomelia), 有的还伴有无眼、无耳、缺肾、肛门闭锁、心肌畸形等缺陷以及多发性神经炎等, 成为医学史上的一大悲剧^[2]。这一惨痛的教训引起各国对药政法规作了重大调整。例如美国在 1962 年通过了 Kefauver-Harris 修正法, 一是对药物临床试验要求更严, 要求新药要做致畸试验; 二是要求对 1938~1962 年间上市的所有药物逐一再评价, 淘汰不安全和无效的药物和制剂。英、德、瑞典等国也纷纷做出了一些举措。WHO 也设立了专门机构, 收集和鉴定来自各国药物监测部门的资料。

尽管世界各国的药政法规在不断调整, 管理日

趋严格,同时,药物临床试验方法也日益完善,但是到了 70 年代,依然发生了一系列严重的药物不良反应。例如 1970 年发现氯碘喹啉可引起严重的亚急性脊髓视神经病(subacute myelo-optic neuropathy, SMON)。同一时期在怀孕初期的妇女中应用己烯雌酚保胎,使女婴出生 20 年前后易患阴道癌及畸形^[3]。80 年代先后分别发现了非甾体抗炎药替尼酸和苯恶洛芬可引起致死性的肝脏疾患,保泰松和恶性血液疾病有联系,安乃近、氯氮平可引起粒细胞减少症。治疗妊娠期恶心呕吐的复方制剂 Bendeclin 可致畸,异维 A 酸可引起出生缺陷,替马沙星可引起致死性严重反应。另外,一般认为吸氧对人是有利的,但早产儿吸入高浓度的氧,可引起晶体后纤维增生症,即早期称作的 X 盲症(Blindness X)^[4]。在卫生用品方面,阴道棉栓的应用与中毒性休克综合症有关。由此在一国或多国上市后已撤回的药品及一些已改变了配方或产品的标签,有的则对处方者发出告诫。

一些统计也显示了药害的严重性和普遍性,早在 70 年代,WHO 就指出,全球有三分之一的病人不是死于自然疾病本身,而是死于不合理用药。据统计 1984 年美国有 11 310 例与药物有关的死亡,粗死亡率为 4.78/10 万,其中 165 人有其他原因,3 266 例有意外中毒^[5]。

上述药害事件及其严重性与普遍性使医药界有识之士认识到:除需要药物严格的临床试验之外,必须系统地建立新的在人群中研究药物效应的理论和方法。因为药品上市前的临床试验存在着许多局限性,尤其是临床试验中样本量不可能太大,观察时间也不可能很长等特点,无法发现试验药物的罕见或偶发和迟发的不良反应,以及发生在某些特殊人群的不良反应。统计学证明,一项有 3 000 病人参加的试验,有 95% 的把握发现有 1% 以上发生率的 ADR,而 500 病人参加的试验,只能发现有 6% 以上发生率的 ADR。显然,样本大小和药物效应的检出有显著的统计联系。发生率低的 ADR,难以在样本数不够充分的临床试验中发生。例如,苯丙醇胺(PPA)是一种麻黄碱的衍生物,它通过收缩粘膜血管,减轻或清除感冒引起的鼻粘膜充血,肿胀所致的鼻塞,与解热镇痛药对乙酰氨基酸及镇咳药右美沙芬等配合组成复合制剂,成为常用的抗感冒药品。但是,1992 年美国耶鲁大学医学院组织有关专家采用药物流行病学的病例对照方法,证实服用 PPA 与出血性脑中风密切相关,从而导致该药撤出市场。

由此促使人们对药物上市后的安全性和有效性的关注。于是在 1968 年 WHO 制订了一些由 10 个国家参加的国际药物不良反应监测试验计划,并于 1970 年正式成立 WHO 药物不良反应监测中心。从而把研究从临床扩展到广大的用药人群,并且在解决药物与不良反应的因果关系等问题中逐步地应用了流行病学的原理和方法。例如,在 70 年代早期,美国就有了一些药物流行病学研究项目。1976 年,美国成立由各科专家组成的处方药物应用联合会(Joint Commission on Prescription Drug Use),负责评价药物流行病学的方法技术,并为其发展提供咨询。1977 年,电脑联网的药物分析和监测系统开始在美国发展,该系统应用用药帐目数据进行药物流行病学研究。80 年代初,英国医药界考虑到现有的药事管理方法与临床药理学等专业仍不能满足保障用药人群安全的需要,应当加强药物监测。为此,1983 年,在由英国药物研究中心主持的国际会议上提出了上述问题,并在专业会议中进行了深入研讨,得出了需要承担并培育一个由临床药理学与流行病学交叉边缘的新学科,即药物流行病学,以保障药物监测的结论。在此实践和倡议下,世界各国纷纷建立专业机构和协会,例如英国药物监测机构创始人 William Inman 参加的南安普顿大学药物流行病学室。国际上也成立了国际药物流行病学学会(ISPE),到目前为止,该学会已有 1150 名会员分布于 45 个国家,编辑出版了专业期刊《Pharmacoepidemiology and Drug Safety》以及《Pharmacoepidemiology》等专著,并建立了药物流行病学研究的大型数据库。一些发达国家的大学,如美国的哈佛大学,加拿大的 McGill 大学,日本的东京大学等均开设了药物流行病学课程,并招收博士研究生。我国《药物流行病学杂志》于 1992 年创刊,1994 年成立药物流行病学专业委员会,1995 年出版了我国第一部《药物流行病学》专著。这些都提示药物流行病学的学科建设具有坚实的社会与学术基础,有着良好的发展前景。

2 药物流行病学的定义

药物流行病学是一门研究药物在人群中的应用及其效应的科学^[6]。按照《流行病学词典》上的定义,药物流行病学是通过人群来研究与药物有关事件的分布和决定因素并通过这种研究使药物的治疗更为有效的一门学科。或者说它是研究广大人群的药物利用、药物效应分布及其决定因素以促进合理用药的学科^[7]。而在第五届有关临床药理学世界

学术会议上指出: 药物流行病学是以人群为研究对象, 应用流行病学方法, 有计划地研究药物在其暴露人群中的安全性与有效性及其流行规律和影响因素, 并据此制定出指导临床安全用药的措施与对策。1994年,《临床流行病学杂志》主编 Spitzer 教授将药物流行病学简要定义为“研究药品作为影响人群健康和疾病决定因素的科学”。从上述定义来看, 目前尚无大家公认的一致定义, 但是从定义中可以看出药物流行病学研究对象是人群而不是个体, 研究范畴是药物作为暴露因素如何影响人群的健康和疾病分布及其决定因素, 在这里不仅包括药物不良反应在人群分布特征以及影响分布的因素, 还包括人群中药物的利用、药效的分布及其影响因素, 并据此制定出安全有效的对策(包括策略和措施), 最终目的是降低疾病的发生率和促进健康。

药物流行病学所研究的暴露因素是药物(包括治疗和预防的药物和制品, 诊断制剂以及医疗器具和治疗仪器), 有其特殊性, 因药物的使用常随时间改变, 也不像年龄、性别、人次等人口学变量可以清楚的定义。一些药物的效应只在暴露于足够长的时间后才能观察到。暴露于药物的结果往往更难确切地掌握和定量。例如, 在开始服用某种药物的前4周内及10周后, 通常不会出现不良反应, 那么研究就应集中在治疗的4~10周, 增加时就可能降低药物的真正的作用。另外, 暴露又往往是多种药物的暴露, 加上掺杂人的行为和选择因素, 就更增加了复杂性。虽然, 暴露于环境因素也可能产生多种效应, 但用药由于剂量、依从性、合并其他疾病、遗传变异、药物的相互作用和食物的相互作用, 以及用药者本身的年龄和性别, 所患疾病的严重程度等多种变量的影响, 使得产生的效应变化要大得多, 有时甚至歪曲了真实关系。因此, 研究中分析混杂因素(confounding factor)和控制就显得非常重要, 对研究结果的解释也要十分谨慎才行。

3 药物流行病学的目的、任务和作用

药物流行病学的目的是描述、解释、验证和控制一定时间、空间与人群中, 某种药物的使用情况和效应分布及其决定因素, 并据此制定相应对策, 以达到合理有效用药, 降低疾病发生率的目的。

药物流行病学的任务: 研究和实施监测以及防止药物不良反应的方法, 不仅是药物上市后的监测, 还包括了药物在临床, 甚至临床前的研制阶段中的监测。其具体任务如下:

3.1 药物上市前临床试验的设计和上市后药物有

效性再评价

一种新药上市前必须经过新药临床前研究和临床研究两个阶段, 这是新药通过审批所必需的。新药的临床研究根据我国2002年12月1日起施行的《药品注册管理办法》(试行)规定的研究范围进行。我国现行的临床试验方法与要求与国际上通行的基本一致, 共分为I、II、III、IV等四期, 其中的III、IV期临床试验尤其需要药物流行病学专家合作。因为, 药物流行病学家对临床试验的设计、分析试验资料、控制混杂因素、解释可能的副作用等均有丰富的经验。而在上市后临床试验中药物流行病学可以使之更经济、更自然, 其数据库可改进临床试验时对药物暴露的信息等^[8]。在我国加入WTO之后, 新药的临床试验要想与国际接轨, 必须按照规范的新药临床试验的原理与操作, 特别是统计学处理的标准操作规程来进行。国外新药从研制到批准上市的成功率约为十万分之一。我国新药临床试验后获得批准的概率是国外的几十倍, 这样上市后发生ADR的风险加大, 加重了上市后监测和药物流行病学研究的任务。

3.2 上市后对药物不良反应或非预期作用的监测

药物的非预期作用是指药物使用过程中伴随发生的非期望的有益或无效的效果。药物经药政管理部门批准上市后, 在大量人群中使用后可观察到不良反应或非预期作用, 长期使用更明显。药物上市前已经经过一系列严格地科学研究, 为什么上市后还要对药物的不良反应或非预期作用进行监测, 其原因是多方面的: ①新药临床前研究的动物试验虽然使研究者获得了认识药物药理作用和毒理特性的基础, 构成药物有可能首次用于人体的前提条件, 但是动物与人在种属、遗传、新陈代谢、酶系统、行为表现、精神活动等许多方面有本质的区别, 对药物的主观感觉反应为人类所特有, 所以动物试验为安全有效, 在人体就不一定是安全有效, 特别是在致突变、致癌、致畸的动物试验的结果方面; ②由于经费问题, 各国对新药的临床试验所用人数(病例数)不可能要求过多。实际上许多药物的不良反应如白血病、肝坏死、致癌、致畸形反应等发生率不高, 在临床试验所用病例数范围内很难发现; ③上市前临床试验的新药疗程一般较短, 观察期亦相应较短, 故一些需经长时间应用始可发生或停药后迟发的不良反应不能发现, 有的潜隐期很长, 临床试验期间也难以发现。另外, 虽然《药品注册管理办法》中规定了某些新药需要作致突变性试验, 但现有的利用细菌、昆

虫、离体组织和细胞以及某些啮齿类动物等进行的致突变性试验也不能准确反映药物在人体的致畸、致癌性的情况;④病例选择方面。由于种种原因,有些人不能参加新药的临床试验,例如老人、婴幼儿、18 岁以下少年患者、孕妇、哺乳期妇女以及合并严重肝、肾功能不良或者病情危重者都排除在外。但药品上市后,这些人都有可能用到此药,因而也就有可能出现原来不知道的不良反应;⑤新药临床试验期间一般会尽量避免多药并用或多种疗法并用,而上市后这种情况就难以避免,医生开处方和病人用药方式常不能在上市前预料。一种药物实际如何使用,以及这些使用方式的变化研究,只能在药物上市后方可进行。另外在临床试验中很少出现有意义的药物过量,而超量用药所出现的反应极少能在上市前进行研究;⑥上市前的临床试验中有时会发生失误或违反规则的错误。例如对照性临床试验的观察指标只限于实验设计规定的内容,未列入观察要求的临床现象则可能疏漏,以致缺少观察和认识。另外对试验可能因管理不善,盲法对照不严谨,以致引入药物研制单位或研究人员的偏倚,使药物有效性和安全性的评价失实。

上述的种种情况说明,虽然新药审批工作非常重要,但它不能代替药品上市后监测。另一方面,上市后的药品出现了新的、严重的不良反应,也不一定是由于审批不严或上市前临床研究不够严格,或药品质量有问题,或用药不当。许多问题需要通过不良反应或非预期作用的监测来解决。因此药物上市后的监测成为药物流行病学的重要任务。在 70 年代以后,我国温州等地区出现一种病因不明的“脑炎”。1981 年以后,浙江温州医学院附属医院医务人员进行了长期流行病学调查,终于查明许多这类“脑炎”病人的发病与服用咪唑类驱虫药有因果关系,发病率约为 4.58/10 万。调查工作前后经历了 10 年多的时间^[9]。这项调查研究可堪称药物流行病学学科在我国发展的标志之一。另外,我国医务工作者在非预期作用的监测中,不仅注意观察药物的不良反应,而且也在人群用药实验中发现药品新的有益作用。例如,许多学者报道硝苯地平可用于治疗某些呼吸、消化和泌尿系统疾病;甘露醇可治疗腹胀;西米替丁可治疗水痘、流行性腮腺炎等。这不仅扩大了这些药物的用途,也为治疗一些难治疾病找到了一些新方法。

在国外一些发达国家不仅有药物上市后监测的官方机构和组织,而且许多制药企业纷纷设立了药

物流行病学部,专门负责考察本企业研制和生产的药品投入市场后的安全性。而且为了维护自创新药的声誉,不惜耗费巨资进行长达数十年或者世界范围的前瞻性或回顾性药物流行病学研究,用经得起验证的科学结论澄清少数个案报道引起的误解。

3.3 国家基本药物遴选

面向发展中国家的基本药物政策是 1975 年由世界卫生组织(WHO)总干事在第 28 届世界卫生大会上提出的。1981 年,WHO 设立了基本药物行动委员会,并于 1977 年 WHO 出版了《基本药物目录》。基本药物是医疗、预防、康复、保健、计划生育中必需的,疗效确切、安全可靠、适合国情,在使用中首先选用的药物。我国于 1981 年和 1996 年两次遴选并出版了《国家基本药物目录》。1996 年后,根据临床需要,每 2 年对国家基本药物目录进行一次调整,调整比例为 5%~10%。

3.4 药物利用情况的调查研究

药物利用数量研究主要是为政府和学术界提供数据,也是制药工业市场研究的基础,或是国际医学统计学会一类组织提供服务的内容。若干国家的某类药物(如降糖药、精神药和降压药)的利用趋势显示出国家间有差别,而且其差别难以用相应疾病流行情况不同来解释^[10,11]。同时这类研究还可发现不恰当或用药过量的科别或病种。在国家内这类研究可以发现国内用药的差别,评价管理措施和信息活动的作用以及有助于不同治疗方案的疗效-风险分析(benefit-risk analysis)^[12,13]。药物利用研究除定量研究之外还有定性利用研究、用药质量研究、处方者用药决策因素研究等。我国药学工作者历来重视药物利用情况的调查研究。例如在 90 年代初,上海市卫生局药政处就组织了对市 10 所医院的 900 份住院病例,650 份门诊病例和 51 791 份急诊处方的用药情况调查,发现住院病例中有不合理用药情况占 34.1%,主要问题是不注意药物的相互作用,抗感染药物应用时无指证或针对性不强,多种抗感染药物联用或频繁更换,抗生素与激素不恰当的配伍应用,合并用药的品种太多等。这种不合理用药情况在我国有一定的普遍性,有的地区可能更严重。为此,由国家药品监督管理局药品评价中心和北京宣武医院、北京友谊医院等 8 家医疗单位,应用 WHO& INRVD 开发的合理用药指标(selected drug use indicators, SDUIs),进行了多中心、对照、平行配对干预性研究。研究分为干预组和非干预组。在干预组采取的措施是宣传教育,完善规章制度和加

强监督检查等策略。研究结果显示干预组每次就诊平均用药品种数、使用抗生素的比例、抗生素占总药费的比例、注射剂占总药费的比例等四项指标明显降低。而基本药物占处方用药比例明显升高。证明所采取的干预措施的有效性和可操作性。研究结果还显示,高血压、上感、糖尿病应成为单病种合理用药的重点监测目标;抗感染药物、抗高血压药物和治疗糖尿病药物应成为当前合理用药的重点监测药物。仅从上述药物利用的调查研究可以看出,在药物流行病学研究中占有相当重要的位置。

3.5 药物经济学研究

药物流行病学家常常参与经济产出研究的设计、实施和分析,并且药物流行病学家也指导大多数经济学发展或治疗结果研究计划。药物经济学是以卫生经济学为基础而发展起来的一门新型边缘学科,是以经济学基本原理、方法和分析技术运用于临床治疗过程,并以药物流行病学的人群观点为指导,从全社会角度开展研究,从最大限度地合理利用现有医药卫生资源的综合性应用科学。近年在药物的选用原则上,除高效和安全外,药物的治疗费用问题作为指导临床治疗决策和合理用药的一个方面,已倍受关注。药物经济学的主要任务是鉴别、测量和对比不同药物治疗方案、药物治疗方案与其他方案(如手术治疗)以及不同医疗或社会服务项目(如社会养老与家庭照顾等)所产生的经济效果的相对比值,为临床合理用药和防治措施科学化提供科学依据。若医药卫生资源的分配和使用决策缺乏药物经济学分析所提供的客观数据,仅基于决策人的主观判断或意愿,则可能导致医药卫生资源的浪费,风险较大。

药物流行病学的作用: 药物流行病学的作用可以概括为以下三个基本作用: ①流行病学能够促进药物的发展和应用; ②药理学和流行病学方法结合能够扩展疾病病因学的知识; ③我国社会的健康状况将从药学、临床医学和流行病学的相互关系中得到益处。有人更具体地论述为,通过研究药物在人群中产生的效应,为临床医疗(包括医疗预防)与药事管理部门提供合理用药的依据。如上所述,在药物的选择上,费用问题、高效和安全都是作为指导临床治疗和预防决策,以及合理用药的主要原则,也是药品能否长久地在市场上顺利流通的关键,只有药物流行病学研究才能回答药物对特定人群(某种疾

病患者的群体)的效应与价值。这是药物流行病学的独特作用。一份优良的药物流行病学调查研究报告,其作用是对药事管理部门、医疗部门以及药品生产、销售等部门的决策起关键作用,是合理用药的依据。药物流行病学还可通过药物利用情况的调查研究,了解药物在广大人群中的实际使用情况,查询药物使用指证是否正确?用法是否适宜?产生何种效应?以及查明药物使用不当的原因、纠正办法、药源性疾病的机制与防治上的宏观措施。最终要达到促进广大人群合理用药,提高人群生命质量和促进人群健康、控制疾病的目的。

参考文献:

- [1] Lawson DH. Pharmacoepidemiology: a new discipline [J]. *British Medical Journal*, 1984, 289: 940.
- [2] 钱宇平主编.《流行病学研究实例》(第一卷)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1984, 128.
- [3] Herbst AL, *et al.* Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women [J]. *N Engl J Med*, 1971, 284: 878.
- [4] Henderson MM. Blindness X, a noninfectious disease. in Regt LH, *et al* (eds): *Principles of epidemiology* [M]. Academic Press, New York, 1982, 282.
- [5] Rpwise, *et al.* US mortality related to medication [J]. *J Clin Res Drug Devel*, 1988, 2(3): 181.
- [6] Strom BL. What is pharmacoepidemiology? In Strom BL. eds. *Pharmacoepidemiology* [M]. New York, Churchill Livingstone, 1989, 3.
- [7] Last J. *A dictionary of epidemiology*. Oxford: Oxford University Press, 1988.
- [8] Stram BL. Integrating pharmacoepidemiology into the design and conduct of clinical trials [J]. *J Clin Res Drug Devel*, 1988, 2(3): 161.
- [9] 郑荣达.等.浙江省温州市的“脑炎”病因探索: III因果关系的综合评估 [J]. *药物流行病学杂志*, 1993, 2: 166.
- [10] Helfand WH. Worldwide patterns of combination drug usage [J]. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1979, 16: 221.
- [11] Baksaas I. Patterns in drug utilization national and international aspects: antihypertensive drugs [J]. *Acta Medica Scandinavica*, 1984, Suppl 683: 59.
- [12] Bergman U. *et al.* Epidemiology of adverse drug reactions of phenformin and metformin [J]. *British Medical Journal*, 1978, 2: 464.
- [13] Wiholm BE, *et al.* Drug utilization and morbidity statistics for the evaluation of drug safety in Sweden [J]. *Acta Medica Scandinavica*, 1984, Suppl 683: 107.