

药物流行病学研究的迫切性和特殊性

詹思延

药物在诊断、治疗和预防疾病或调节生理机能过程中给人们带来了巨大的益处,但有时也会产生药害(drug misadventures),如药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)和不合理用药所致的药物毒副反应等。上世纪国外曾发生 16 起重大药害事件,累计死亡 2 万余人,伤残万余人。伴随着医药事业突飞猛进的发展,药害日趋成为威胁人类生命和健康的严重问题。Lazarou 等^[1]对美国 1966~1996 年的 39 项前瞻性研究进行的 meta 分析表明,住院患者中 6.7% 发生严重 ADR, 0.32% 为致死性 ADR, 由此推算全美国每年有 220 万住院病人发生严重 ADR, 10.6 万人因此死亡,居住院病人死因的 4~6 位。据统计,我国约有 5 000 万~8 000 万残疾人,1/3 为听力残疾,其致聋原因 60%~80% 与使用过氨基甙类抗生素有关。因此控制药害刻不容缓。

一、药物流行病学研究的迫切性

药物流行病学(pharmacoepidemiology)是近些年来临床药理学与流行病学两个学科相互渗透、延伸而发展起来的新的医学研究领域,也是流行病学的一个新分支。随着新药不断问世,药物不良反应也相继出现,尤其是 20 世纪 60 年代发生的震惊世界的“反应停事件”,更是促进了人们对药物上市后的安全性和有效性的关注。1968 年 WHO 制订了一项由 10 个国家参加的国际药品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。由于研究的视角从临床拓展到广大的用药人群,应用流行病学知识、方法和推理研究人群中药物的应用及效果,即药物流行病学这门应用科学于 20 世纪 80 年代应运而生^[2]。

因为上市前临床试验存在许多局限性,如观察对象样本量有限,观察时间短,病种单一,多数情况下排除老人、孕妇和儿童,因此一些罕见的不良反应、迟发反应和发生在某些特殊人群的不良反难以发现,所以新药上市后仍需开展监测和药物流行病学研究,以补充上市前研究中未获得的信息和获

得上市前研究不可能得到的新信息。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,因此上市后发生 ADR 的风险更大,开展上市后监测和药物流行病学研究的任务亦应更重。我国药品不良反应监测从 1988 年开始进行试点,并于 1989 年成立国家药品不良反应监测中心。1998 年 3 月我国正式加入 WHO 国际药品监测合作计划并开始履行其成员国义务。到目前为止,我国已有 12 个省、自治区、直辖市陆续成立了本地区的药品不良反应监测中心。随着《药品不良反应监测管理办法(试行)》的出台,药品不良反应报告制度也纳入了法制轨道。但由于我国起步晚,人们对 ADR 的报告意识还不强,ADR 的漏报率很高,目前还难以准确估计有关药品的 ADR 发生率和相关信息。这种情况下,我国的药物流行病学研究应注意抓一些重要选题,充分利用我国人口众多,用药人群基数大的优势,采用多家医院同时进行 ADR 集中监测,争取短时间内完成任务。左氧氟沙星注射剂不良反应和用药合理性的前瞻性调查就是一个较好的研究实例^[3]。

近十年来,随着流行病学研究方法的进展、人类基因组计划的完成和计算机技术日新月异的发展,国外药物流行病学的发展极为迅速,如研究内容日益拓展,除传统的上市后药效和药物安全性评价外,还包括了药物经济学评价和药物对生命质量影响的评价,研究领域日趋纵深,对药物不良反应的监测从群体水平深入到分子水平,研究设计逐渐完善,从病例对照研究到病例交叉设计到病例-时间-对照设计等^[4];研究手段不断丰富,药物基因组学和药物遗传学将对药物流行病学研究产生极大的影响^[5]。纵观我国的药物流行病学研究,目前还主要集中在 ADR 病例报告、多中心临床试验和处方分析等,严格设计的分析性流行病学研究很少。因此,我国的流行病学工作者应当重视药物流行病学研究,与临床和基础研究者合作,充分借鉴国外的研究成果,开展具有一定规模和深度的药物流行病学研究,如中药和中成药的研究,才能迎头赶上国际的发展。

二、药物流行病学研究的特殊性

近年来大量开展的药物流行病学研究,尤其是关于药物不良反应或效益的调查研究,如口服雌激素类避孕药是否引起静脉血栓;长期应用降压药钙拮抗剂是否促进冠心病患者的死亡及增加癌症的发病率;雌激素替代疗法是否具有预防老年性痴呆的作用等,经常出现一些矛盾的研究结果,加之传媒不够充分和全面的报道,都曾引起社会轰动效应和医学界的广泛争论,究其原因主要是调查研究人员对流行病学原则的掌握不够,尤其对药物流行病学研究的一些特殊性认识不够,从而在研究设计、方法选择、资料来源、对药物暴露和结局指标的定义、混杂因素的处理、资料分析及结果解说等方面处理不当所致^[6]。因此,充分注意药物流行病学研究的特殊性是十分必要的。

1. 设计好坏是研究成败的关键。一般情况下,研究设计遵循如下原则:首先要明确本次研究的目的和研究推论的总体人群,根据研究目的选择正确的研究方法,并明了各种方法论证因果关系的强度;在研究设计过程中要始终坚持代表性、可靠性、可比性、显著性原则,即研究对象能够代表一般人群,采用的各种诊断、测量方法应当准确、可靠,对比组之间除研究因素外其他方面应当可比,还必须保证足够的样本量,最后,设计方案一经确定,中途不得任意改变。

2. 明确定义药物暴露。药物流行病学研究的暴露因素是药物,而药物的使用常随时间改变,也不象年龄、性别、产次等人口学变量可以清楚的定义,因此,对所研究的药物必须按服用时间、剂量和疗程给予明确的规定,应尽可能的定量,这样能够进行定量的分析。根据不同情况可采用日剂量、处方药总剂量等。由于药物的一些效应只在暴露于足够长的时间后才能观察到,对疗程的考虑也非常重要,以便于不同研究之间的比较和因果关系的推断。

3. 明确定义异常结局。药物流行病学经常以疾病作为研究的结局,因此,疾病发生的时间首先要明确定义,只有肯定是服药后发生的疾病才能作为不良反应研究的结局,研究结局的时间窗口也要考虑,例如,在开始服用某种药物的前 4 周内及 10 周后通常不会出现副反应,那么对副反应的研究应集中在治疗的 4~10 周,增加无关的观察时间可能降低药物真正的作用。进一步还要排除研究对象中明显由其他原因引起的病例,此外,还要考虑疾病的严重程度。例如,研究某些降压药物是否容易引发急性心

肌梗死时,应当分析研究对象患高血压的严重程度,因为严重的高血压本身也是发生急性心肌梗死的危险因素之一。

4. 注意控制混杂因素和偏倚。药物暴露与不良反应之间的关系经常受年龄、性别、其他疾病和合并用药等因素的影响,有时甚至歪曲了真实的关系,因此,必须对这类混杂因素进行分析和控制。

5. 正确使用统计分析方法。越来越多的临床工作者尝试用多因素统计分析方法处理药物流行病学数据,但这些统计方法对数据是有一定要求的,如果选用的统计方法不恰当或对变量的定义、分组不正确,可能得出错误的结论。

6. 谨慎地解说研究结果。药物流行病学研究,尤其是观察性研究中不可避免地存在一些偏倚,因此,这些研究中发现的药物不良反应或有益作用,必须遵循因果关系推断的原则合理地解说,以免引起公众不必要的混乱。如 2000 年 10 月发生的 PPA 事件,从保障用药者绝对安全的角度,从市场上暂停乃至撤出感冒药 PPA 是必要的,但从因果关系评价的角度仅仅通过一个病例对照研究(苯丙醇氨与出血性中风关联的流行病学调查报告)就对感冒药 PPA 下结论还为时过早,应当作进一步的研究^[7]。

总之,药物流行病学作为一门新兴的交叉学科,有着广阔的发展前景,流行病学工作者应主动投身到这个研究领域,为保障人民群众的用药安全作出应有的贡献。

参 考 文 献

- 1 Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA, 1998, 279:1200-1205.
- 2 唐镜波. 绪论. 见:周元瑶,主编. 药物流行病学. 北京:中国医药科技出版社,1996. 1-13.
- 3 张政,甄健存,詹思延,等. 左氧氟沙星注射剂不良反应与合理性用药的前瞻性观察. 中华流行病学杂志, 2001, 22:405-407.
- 4 王涛,詹思延. 药物流行病学. 见:谭红专,主编. 现代流行病学. 北京:人民卫生出版社, 2001. 721-738.
- 5 李群娜,詹思延. 后基因组时代的药物流行病学. 中华流行病学杂志, 2001, 22:421-423.
- 6 Jick H, Rodriguze LAG, Gutthann SP. Principles of epidemiological research on adverse and beneficial drug effects. Lancet, 1998, 352: 1767-1770.
- 7 曾光. 流行病学因果关系与药物不良反应——评一起苯丙醇氨与出血性中风关联的流行病学调查报告. 中国公共卫生, 2001, 17:193-195.

(收稿日期 2001-09-03)

(本文编辑:段江娟)