

文章编号: 1672-3384 (2004) -02-0057-04

循证医学在临床药学中的应用

【作者】 翟所迪¹ 张森²

1 北京大学第三医院 (北京 100083)

2 黑龙江省大庆龙南医院 (大庆 163453)

【中图分类号】 R97

【文献标识码】 B

我国的临床药学工作已经开展 20 多年了, 它的发展在推动合理用药、提高医疗质量等方面发挥着越来越重要的作用。大家公认临床药学是医院药学的发展方向。由于我国的医院药师绝大多数都是化学背景的药学人员, 开展临床药学工作有畏难情绪, 所以在药学教育改革, 为今后培养临床药学人员的同时, 现有的医院药师也应该按“药品供应师——药品管理师——药物治疗师”的方向转型。从事多年临床药学工作的临床药师具有丰富的经验, 年轻的临床药师缺乏经验, 然而经验是需要积累的, 有的可以通过一些方法弥补, 例如利用网络药学资源的方法、治疗药物监测的方法、合理用药调研方法、药物经济学方法、药物流行病学的方法、循证医学 (evidence-based medicine, EBM) 的方法等。EBM 是近十年来在医疗卫生领域应用非常广泛的一门学科。该方法已应用于包括临床医疗、护理、预防、卫生经济、卫生决策、医疗质量促进、医疗保险、医疗教育在内的一切医疗卫生领域, 人们已经开始把它当作一个科学的方法来使用。EBM 在临床药学上的应用也毫无例外。现简介临床药学的工作内容、EBM 基本概念, 以及 EBM 在临床药学中的应用。

1 临床药学的工作内容

2002 年 1 月, 卫生部、国家中医药管理局印发的《医疗机构药事管理暂行规定》对临床药学的工作要求如下: ①深入临床了解药物应用情况, 对药物临床应用提出改进意见; ②参与查房和会诊, 参加危重患者的救治和病案讨论, 对药物治疗提出建议; ③进行治疗药物监测, 设计个体化给药方案;

④协助并指导护士做好药品请领、保管和正确使用工作; ⑤协助临床医师做好新药上市后临床观察, 收集、整理、分析、反馈药物安全信息; ⑥提供有关药物咨询服务, 宣传合理用药知识; ⑦结合临床用药, 开展药物评价和药物利用研究。以上工作的开展, 不仅要求临床药师具有扎实的专业功底, 丰富的临床经验, 更需要他们能运用科学、可靠的理论和方法。

2 EBM 的基本概念

2.1 什么是 EBM

“医学是一门与治疗、缓解和预防疾病以及恢复和保持健康有关的科学和技巧” (《牛津简明字典》)。证据是证明某事物真实性的材料。证据是开端于探索, 形成于积累的。EBM 其核心思想是谨慎地、明确地、明智地应用当代最佳证据 (资料), 对个体患者医疗作出决策。EBM 改变了以往的“根据基础研究结果、动物实验的结果、个人临床经验和零散的研究报告等制定治疗方案”的传统医疗模式。遵循证据是 EBM 的本质所在, 从病人的利益出发, 尊重病人的利益是 EBM 的基本要求。EBM 的应用过程实际上是医师或药师将个人的临床经验与外部所能获得的最佳证据相结合, 提出最佳治疗方案的过程。

2.2 随机对照试验 (randomized controlled trials, RCT)

RCT 有明确的研究目的、治疗措施、疗效的判断指标 (可有替代指标或终点指标, 终点指标可有主要终点及次要终点)、研究对象 (病例的入选及

排除标准)、病例数及观察期限,之后将入选病例随机分配至:①试验组(采用药物或其他治疗措施);②其他疗法对照组、同一治疗的不同强度的对照组或安慰剂对照组。RCT较传统设计更为合理和全面。

2.3 系统评价(Systematic Review, SR)

它是针对某一具体的临床问题系统、全面地收集全世界所有已发表或未发表的相关的临床研究论文,用统一的科学评价标准,筛选出符合标准、质量好的文章,用统计学方法进行综合,得到量化的结果,并加以说明,得出可靠的结论。同时,随着新的临床研究结果的出现及时更新。系统评价与传统评价的区别见表1。

表1 系统评价与传统评价的区别^[1]

| 区别点 | 传统评价 | 系统评价 |
|---------|-----------------|-----------------|
| 提出的问题 | 涉及面较广 | 常集中于一个临床问题 |
| 资料来源及搜索 | 常常没有统一方法,可能存在偏差 | 资料来源全面,搜索资料措施清晰 |
| 选择性 | 常为非特异性,存在偏差 | 在批判、评价基础上收集证据 |
| 评估 | 方法变化较大 | 严格的批判性评估方法 |
| 资料综合 | 常为定性总结 | 定量总结 |
| 推论 | 有时在证据基础上 | 常常在证据基础上 |

2.4 证据的等级

评价证据的正确性和有用性以及作用的大小和临床上的实用性。在评价时,EBM中的证据按质量和可靠程度可分为五级(可靠性依次降低)。一级:所有随机对照试验(RCT)的系统评价(SR)/Meta-分析;二级:单个的样本量足够的RCT结果;三级:设有对照组但未用随机方法分组的试验;四级:无对照的病例观察;五级:专家意见。

2.5 Cochrane 协作网

英国流行病学家 Archie Cochrane (1909~1988)主张:有限的卫生健康资源应该合理地运用在那些已经于适当设计的评估中表现出有效的卫生健康服务的方式上。在EBM概念基本确定的第二年,即1993年,英国牛津大学成立了以Cochrane名字命名的Cochrane协作网(<http://www.cochrane.org>)。

该协作网是一个国际性的非赢利的民间学术团体,旨在通过制作、保存并传播医疗卫生领域干预效果的SR,从而帮助人们进行科学决策。Cochrane的SR和研究方案以电子出版物的形式发表于Cochrane Library,该电子杂志被评为医疗卫生干预效果可靠证据的最佳来源。

3 EBM 的证据来源

循证医学要从浩瀚的医学信息海洋中提炼出10%具有科学依据的系统评价和实践指南,这就需要我们要掌握正确的检索方法,利用最新、最全的医药信息资源(medical information retrieval)。例如:

3.1 MEDLINE 数据库

它是美国国立医学图书馆建立的MEDLARS系统中最大和使用频率最高的在线生物医学文摘型数据库。该数据库收录了1966年以来世界70多个国家和地区的生物学及其相关学科期刊4000种,涉及43种语言,数据每月更新,年报道量约37万条。

3.2 EMBASE 数据库

它是由Elsevier Science出版社出版的生物医学文献数据库,是纸本检索工具Excerpta Medica(荷兰医学文摘)的电子版,也是最重要的生命科学文献数据库之一,药理学和药理学是其收录特点。

3.3 Cochrane Library

它是电子出版物,每年四期,旨在为临床实践和医疗决策提供可靠的科学依据和最新信息。读者可免费获得部分系统评价摘要。它有以下资源:①The Cochrane Database of Systematic Reviews(CDSR, Cochrane系统评价资料库);②Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness(DARE,疗效评价文摘库);③The Cochrane Controlled Trials Register(CENTRAL/CCTR);④The Cochrane Methodology Register;⑤About the Cochrane Collaboration等内容。

3.4 中国生物医学文摘光盘数据库(CBMdisc)

CBMdisc是中国医学科学院医学信息研究所开发的综合性医学文摘数据库。该数据库收录了1980年以后近千种中国期刊,以及汇编、会议论文的文摘题录,总计约200万条,目前年增长量约20万

条。该库内容涉及到基础医学、临床医学、预防医学、药学、中医学及中药学等各学科。

3.5 《中文生物医学期刊数据库》(Chinese Medical Current Contents, 简称 CMCC)

它是解放军医学图书馆开发的最常用的中文生物医学文献书目型光盘数据库之一,它收录了1994年以来国内正式出版发行的生物医学期刊和一些自办发行的生物医学刊物1000余种的文献题录和文摘。累计文献量已达100多万篇,并以每年约20余万篇的速度递增,30%以上的文献有中文摘要。涉及的主要学科与CBMdisc相同,1994年后选用其中之一即可。但由于CMCC的数据更新周期为2周,因此CMCC数据库数据较新。

4 EBM在临床药学上的应用

4.1 EBM指导具体的临床合理用药实践

4.1.1 根据EBM选择治疗方法及实施步骤 ①治疗方法: a. 根据当前人体试验结果结合个人临床经验; b. 根据当前可得到的最好证据; c. 根据是否利大于害(do more good than harm); d. 提倡考虑病人的需要。②实施步骤: a. 根据诊断、治疗等临床情况确定一个需要回答的问题; b. 寻找上述问题的最佳证据; c. 证据的评价; d. 应用已评价的证据。③对所做的工作进行评价。

案例:以下案例说明了如何根据EBM选择治疗方法及其实施步骤:某女性患者,77岁,因非风湿性房颤及左心室轻度心衰而就诊,超声波检查左心室中度功能障碍,有高血压既往史,但控制较好。患者平时活跃,并希望能保持生活自理。查房时医生向其谈及华法林(Warfarin)长期抗凝治疗的好处和风险。①提出问题:77岁老年女性,患非风湿性房颤及左心室中度肥大,如不做抗凝治疗,发生脑卒中的危险性有多大(年发生率)?这样的病例经华法林治疗,脑卒中危险性能下降多少?治疗的风险有多大?②寻找证据:分别检索1990~1994年有关预后及治疗的文献,检出有关治疗文献8篇,预后文献2篇,随机对照试验6篇,并以“review”为关键词再检索1992~1994年的文献,得到相关系统

综述文献1篇。③证据评价:经评价,预后文献2篇符合真实、实用的要求,并据此可知,此病例若不进行抗凝治疗,其年卒中率为18%;如应用华法林治疗,其年卒中率降至5%。应用华法林治疗,脑出血风险为1%,效益风险比为13:1。④应用证据:经查体并与患者讨论后,患者决定采取华法林治疗。⑤对治疗效果和安全性进行长期的观察与评价。该病例充分体现了“临床医生的工作能力、有说服力的临床试验证据、患者自身的价值和厚望”三个基本要素的有机结合。

4.1.2 根据EBM选择疗效指标 判断有无疗效,要以病人为中心,关心最终结局(终点指标)及生命质量,以化验指标和其他检查结果的变化作为参考。替代指标主要指临床症状或实验室检查指标的变化,如:①降血压药:降血压效果;②降血糖药:降血糖效果;③调脂药:血脂改善程度;④骨质疏松用药:骨密度(椎体、股骨颈)变化。终点(结局)指标主要指严重的器官损伤或死亡。如:①降血压药:卒中发生率、死亡率;②降血糖药:糖尿病并发症(大血管、微血管病变)发生率、死亡率;③调脂药:急性心肌梗死发生率、死亡率;④骨质疏松用药:骨折发生率(相关并发症、死亡)。

生命质量的概念(WHO,1993)如下:是个体在不同的文化背景和价值体系下,与个体目标、期望、标准以及所关心的事物有关的生存状况体验。它不仅包含维持生命、保持躯体的完好,而且强调生活的多彩、与社会的和谐,以及自身价值的实现和对社会的作用。生命质量概念的提出,使医学模式和治疗方法都发生了很大的改变。如过去乳腺癌手术,采取患侧乳腺、胸大肌全切,术后病人抑郁,影响生命质量;现在乳癌根治术后可即刻行乳房重塑术,满足了患者对生存时间和形体完好的双重需求。

4.2 EBM可以帮助我们解决一些药物治疗学中令人困惑的问题

例1:在门诊用药咨询时常有人问起外购的深海鱼油是否具有治疗作用。深海鱼油的主要成分二

十二碳六烯酸 (DHA)、二十碳五烯酸 (EPA) 都属于 $\omega-3$ 不饱和脂肪酸, 过去总以为其治疗作用不确切。但回答病人问题时应提供确切的结果。为此我们去寻找证据, 结果找到一些有影响力的杂志上发表的证据, 表明: $\omega-3$ 不饱和脂肪酸可用于治疗或辅助治疗多种疾病, 有降低心血管疾病发生率^[2]、降血脂^[3]、外科和肿瘤科患者的免疫营养支持等作用^[4]。

例2: 人血白蛋白 (Human Serum Albumin) 作为药物制剂用于临床已超过 50 年。它具有增加循环血容量, 维持血浆胶体渗透压, 结合与运输血液中分子物质等功能。但在我国白蛋白的应用十分广泛, 超出了药品说明书规定的范围。对其应用的有效性、经济性和安全性并未做完善的系统评价, 自然也未形成肯定的结论。目前, WHO 已把白蛋白从《WHO 基本药物目录》中删除, 但我国《国家基本药物目录》(2002 年) 仍然保留了白蛋白。白蛋白在药品说明书规定的适应证以外的应用需要通过循证医学的方法来提供准确、可靠的证据。

例3: 1, 6 - 二磷酸果糖 (Fructose - 1, 6 Diphosphate, FDP) 是体内葡萄糖无氧代谢的中间产物, 药理学研究表明 FDP 可改善细胞能量利用, 减轻细胞损伤。目前发表的临床应用文献证据主要来源于中文文献。因此, FDP 的临床有效性评价也是循证医学在药物评价中一项有意义的工作。

4.3 用 EBM 的思想和方法帮助决策

采用循证医学方法进行药物评价的结果, 可以帮助: ①医院制定具体的药品采购计划; ②医院新品种的录用; ③招标品种的选择; ④国家基本药物目录、基本医疗保险药品目录和非处方药品目录的制定; ⑤标准治疗指南的制定; ⑥淘汰药品品种

的选择; ⑦卫生经济政策的制定等。

4.4 EBM 药物评价结果的其他应用

①干预不合理用药; ②帮助判定药物的不良反应; ③为科学选题和企业开发新药提供依据; ④用于药学教育和继续教育。

4.5 利用和建立循证医学证据

我们要充分地利用世界各国在医药卫生方面多年来投入的大量人力、物力、经费所建立的循证医学证据, 这是全人类的宝贵财富。但由于地域、人种等方面的差别, 有些证据不能被直接利用。因此, 必要时可建立反映这些差别的证据, 如本地区的耐药性, 某一种族的药物反应性等。

EBM 在临床药学上的地位如同基础医学中的人类基因组学, EBM 已成为开展临床药学工作的重要工具。所以, 临床药师应该及时地掌握 EBM 的思想和方法, 并在临床药学中积极地实践, 使我国的临床药学服务上升到一个新水平。

【参考文献】

- [1] 王吉耀主编. 循证医学与临床实践. 北京: 科学出版社, 2003: 55 ~ 56
- [2] Albert C M, Campos H, Stampfer M J, et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med*, 2002, 345 (15): 1113 ~ 1118
- [3] Durrington P N, Bhatnagar D, Mackness M I, et al. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia. *Heart; London*, 2001, 85 (5): 544 ~ 548
- [4] Paul Terry, Paul Lichtenstein, Maria Feychting, et al. Fatty fish consumption and risk of prostate cancer. *The Lancet*, 2001, 357: 1764 ~ 1766