

文章编号: 1672-3384 (2008) -04-0055-05

## 循证药学的基本概念及其应用\*

【作者】 曹卉娟 刘建平

北京中医药大学循证医学中心 (北京 100029)

【摘要】 自“循证医学”概念提出以来,以证据为基础的医学模式在全世界范围内迅速发展,范围从临床医学逐步扩大到医学、药学各个领域。本文着重讲述“循证药学”的相关知识,对其概念及其与循证医学的关系进行阐述,介绍循证药学的系统评价方法,并通过相关的研究举例说明循证药学在新药准入、评价药物疗效、合理用药、药物不良反应监测及药物经济学方面的应用。作为药学未来发展的必然趋势,循证药学还有待更多医药工作者进一步学习和研究。

【中图分类号】 R95

【文献标识码】 B

## 1 “循证”概念的提出及其内涵

崛起于20世纪90年代初期的循证医学强调,医疗卫生决策应当建立在最佳研究证据的基础之上。循证医学的核心思想是在获取与评价最佳研究证据的基础之上,结合专家的经验和专业技能,充分考虑患者的价值观和利益,做出合理的医疗决策。循证医学的理念已从最初的临床医学扩大到临床药学、卫生政策和医疗保险、卫生经济学、医学教育、心理学等领域。90年代后期,医疗工作者认识到,“社会和医院药房进行的药学领域相关活动都应同医学功能相似,建立在遵循循证医学原则的循证药学的基础上,因此对于药学工作者和医生来讲,挑战是共同协作增加共同发展策略以达到满足患者利益的最佳治疗手段”<sup>[1]</sup>。于是,伴随着循证医学的蓬勃发展,循证药学也逐渐开始了其在临床药学中的指导作用。

循证医学的兴起是基于传统医学的局限性(见表1)。

从表1可见,循证医学强调的是科学的求证和用证两方面的涵义<sup>[2]</sup>。求证的过程即是进行科学研究的过程,以针对医学实际问题得到相关的证据,如对中医药治疗效果的评价。据统计,全世界每年有200多万篇医学论文发表在22000多种生物医学杂志上,Medline每年就新增40万条新文献。1993年在英国成立的“Cochrane协作网”,从事医疗干预措

施效果的系统评价研究,并将结果通过电子媒体和杂志向全世界传播,为世界各地临床医师、病人和医疗卫生决策者提供科学的最佳证据。以此科技革命为强大平台的循证医学的发展也得以迅速发展。

表1 传统医学和循证医学的差异

	传统医学	循证医学
证据来源	动物实验 实验室研究 零散临床研究 过时的教科书	临床试验
收集证据	不系统全面	系统全面
评价证据	不重视	重视
判效指标	实验室指标的改变 仪器或影像学结果(中间指标)	病人最终结局 (终点指标)
治疗依据	基础研究/动物实验的推论,个人临床经验	可得到的最佳研究证据
医疗模式	疾病/医生为中心	病人为中心

用证的过程体现了循证实践的过程,包括5个步骤<sup>[3]</sup>:①把所需要的信息转化为一个可回答的问题;②查找可以回答这一问题的最佳证据;③严格评估证据真实性和推广应用性;④把严格评价的结果与临床经验、病人的生物学特点、价值观和个体情况相结合,应用于解决实际问题;⑤评价执行①到④过程的效果和效率,并尽力去改善它们以便今后更好地应用。

## 2 循证药学的基本概念

20世纪80年代以前,临床药物治疗方案选择

\* 国家重点基础研究发展计划(973计划)项目资助(No.2006CB 504602)

和治疗效果的评价大多以临床医师的经验和推论为基础,临床药师也是以散在的药物临床研究资料、药物动力学研究资料为依据,凭经验并借助治疗药物监测结果参与临床药物选择治疗。这种传统的药物治疗对预后、诊断结果、治疗有效性的评价是建立在非系统观察的临床经验基础上<sup>[4]</sup>。到20世纪90年代,循证药 学伴随着临床药 学和循证医学的发展而逐步发展起来。它要求临床药师广泛、系统地搜集有效的文献,运用正确的评价指南,筛选最有效的应用文献用于指导临床实践,其本质内涵一个在“证”,一个在“循”<sup>[5]</sup>。证,即证据;循,即遵循。其核心内容和基本精神是如何寻找证据,分析证据和运用证据,以做出科学合理的用药决策。

循证药 学是指临床药师通过系统地搜集文献,评价药物研究的证据(文献),获得药物疗效、安全性、经济性等方面的研究资料,评估其在制订合理用药方案中的作用,并以此做出临床药物治疗决策的临床实践的方法与过程<sup>[6]</sup>。

作为循证医学的一个分支领域,循证药 学遵循循证医学的原则,结合临床药 学和药物流行病学的知识基础来研究评价药物的临床应用,其侧重在药物的疗效、安全性、经济学意义等方面。循证药 学与循证医学是紧密相关的,其研究方法和对结果的评价也同样遵循循证医学的方法学 and 进行严格的评价。

作为循证医学重要的方法学,系统评价同样在循证药 学领域发挥着重要的作用,其实质是将相同研究目的的多个研究结果汇总并分析评价其合并效应量的一系列过程,即通过综合多个研究结果而提供一个量化的平均效果或联系来回答问题。它的步骤包括:提出问题,制订研究计划;检索相关文献;筛选纳入文献;提取纳入文献的数据信息;对纳入的文献进行质量评价(考察各个研究是否存在偏倚);数据的统计学处理;敏感性分析(了解Meta分析结论的稳定性);结果的分析与讨论<sup>[5]</sup>。

发表在2005年的一篇名为《采用系统综述评价药物效力及有效性的挑战》<sup>[7]</sup>的文章中,作者归纳了在药 学领域应用系统评价应注意的几个问题,

主要涉及研究问题的提出、资料的搜集及结果的评价3个方面。①要参考专家、患者的意见及相关的文献内容来确定所研究疾病可能的重要依据(即使是在有关文献资料很少的情况下);②确定最主要的治疗目的和评价结果所必需的研究时间结构;③在缺乏直接对照试验的资料时,要注意非直接对照试验的局限性;④详细说明研究所涉及的人口学问题,所包含的一些关键因素可能有年龄、种族、症状类型、其他用药,或者既往可能影响干预效力或有效性的病史;⑤全面检索数据库;⑥查找未发表试验或发表试验中未发表的数据以减小发表偏倚的影响;⑦使用合理的纳入标准来确保纳入试验均满足最初设定的主要治疗目的;⑧选择观察性研究来检验结局,并评价对照试验的结果是否具有临床可推广性;⑨在评价研究结果可应用性时,考虑效力研究与有效性研究的区别。

在进行药物系统评价时,无论是对单个药物或一组药物的研究,我们首先要了解研究的主要目的和药物作用后的主要结局。由此提出贴近研究目的的问题并确定下一步的研究设计。一个药物研究的系统评价小组,往往需要多领域的专家共同组成,以了解研究药物针对疾病的发生发展过程、该药物的作用时间过程、可能的不良反应等方面的问题,这对于研究设计起着重要的作用。

除了试验类型之外,研究针对的治疗人群在一定情况下也有很大的选择差异。如有研究表明,对于有自然 $\alpha$ -adducin基因表达的人来说,利尿药的作用并不优于其他的降压药,而对于 $\alpha$ -adducin变异基因表达的人群来说,服用利尿药降压,其发生心肌梗死或中风的几率将比其他降压药减少51%。

在做系统评价的资料选取时,往往会遇到发表偏倚的问题,这些发表文献中阳性率较高的偏倚会影响我们对药物疗效的正确分析与判断,因此,搜集与研究目的相关的各种文章(包括未发表文献)就显得极为重要。而对于这些搜集到的文献,我们又要制定合理而明确的纳入标准,以确保数据分析结果符合研究目的。

除了随机对照试验 (RCT) 以外, 做系统评价选择观察性研究的原因, 一是因为它可以检验试验的结局, 二是因为它可以明显地减少偏倚。而对于药物研究来说, 存在“效力 (efficacy)”研究和“有效性 (effectiveness)”研究, 效力研究关注与对高度选择性人群的严格对照, 而有效性研究则针对所有可能涉及的被观察者, 更具有代表性的临床策略, 更可能在实践中得到重复。

### 3 循证药学的应用

#### 3.1 新药准入

引进的新药对某种疾病是否有特殊疗效, 疗效是否较现有的药物好, 不良反应是否较现有药物减少, 药费是否明显降低等, 在无法得到相应新药准入直接证据的情况下, 可利用循证药学的 Meta 分析方法对现有的研究资料进行分析、评价, 获得更客观、准确的证据<sup>[5]</sup>。因为新药的研究步骤要经过 4 期, 而制药商出于经济利益的考虑往往会要求缩短进入临床试验阶段的时间, 这使得一个药物在上一阶段的研究未彻底完成就进入了下一步研究阶段, 这时循证的系统评价就可以限制药物剂量研究的流程, 对于早期药物研究中下一阶段是否使用合适剂量、时间间隔是否为最佳是非常必要的。

以 Cochrane 近日发表的一篇名为《抗氧化物对于健康人群和多类疾病患病人群死亡率的预防》<sup>[8]</sup>的系统评价为例, 研究共收纳了 67 个 RCT, 共 232500 个观察者被随机分配到试验组 (接受  $\beta$ -胡萝卜素、维生素 A、维生素 C、维生素 E 和硒的干预治疗) 和安慰剂 (或空白) 对照组。通过对纳入试验的分析发现, 现有证据不支持抗氧化物作为预防性药物的应用。相反, 维生素 A、维生素 E 和  $\beta$ -胡萝卜素的使用还有可能会增加死亡率, 需要进一步 RCT 来论证维生素 C 与硒在预防作用方面的可能疗效。因此, 抗氧化物若要作为药物进入临床使用还需要足够的证据。

#### 3.2 药物疗效评价

以主题词为“循证药理学” (evidence-based pharmacology) 搜索 PubMed 网站, 可以得到很多药

物疗效方面的系统评价, 因为药物疗效分析往往需要大样本试验才能得出较为正确的结论, 系统评价可以根据现有的资料, 综合大量小样本的 RCT, 得出高效的统计结果。

循证医学关于证据级别有其严格的评价标准。按照以证据为基础的信息质量评价标准, 美国药典信息开发部 (USPDID) 从 1996 年起对药物适应证或禁忌证的信息开始注明其证据等级, 共分 5 类 3 级。

类别: ①有良好证据支持所介绍的应用; ②有较好证据支持所介绍的应用; ③缺乏证据支持所介绍的应用; ④较充实的证据反对所介绍的应用; ⑤有充分证据反对所介绍的应用。

级别: ①证据来自至少 1 个适当的 RCT; ②证据来自至少 1 个未随机化但设计完善的临床试验; 来自队列病例对照分析研究 (以多中心为佳); 来自多个时间序列的研究或非对照试验所得奇特效果; ③证据来自以权威的临床经验为基础的意见、描述性研究或专家委员会的报告。

2000 年 4 月, 美国药典 (USP) 在 WHO 有关指导原则的基础上, 宣布了植物品种进入 USP 的安全性和有效性评价的证据水平分类标准, 水平共分四级, I, II 级分为 RCT、Meta-分析和流行病学研究, III 为质量不高的试验研究, IV 为非实验性证据。所有植物产品进入 USP, 至少应达到水平 II 的要求<sup>[9]</sup>。

#### 3.3 合理用药

运用循证药学的方法不仅可以干预不合理用药, 判定药物的不良反应, 进而为合理用药提供依据, 同时, 可以分析多种药物联合用药对某种疾病的疗效是否优于单一药物的疗效。应用循证药学的评价方法进行药物应用评价研究, 可以为临床提供准确的药物信息并提高合理用药的水平。Ansell 等<sup>[10]</sup>对维生素 K 拮抗剂的抗血栓作用进行了描述, 分析了该药物的临床应用条件、最佳的应用范围和特殊的使用建议, 比如使用剂量, 文章建议初次口服抗凝治疗的剂量为 5~10mg, 1~2d 后再行调整, 而老人或者有出血倾向的患者开始服用剂量要

<5mg, 2~3d后再行调整。

### 3.4 药物不良反应(ADR)监测

可以通过描述性研究、分析性研究或实验研究对于 ADR 进行监测。药物流行病学的方法可以确定 ADR 的发生率,寻找诱发 ADR 的危险因素,验证以前发现的信号,同时通过计算相对危险度(RR),比值比(OR),判断药品与不良反应之间的联系强度。循证药学的系统评价综合分析上市后药物临床研究证据,进行大样本、多中心 RCT 评价其临床有效性、安全性、经济性和适用性,其结果被公认为药物临床有效性和安全性评价的最佳证据。

Routledge 等提出,由于老年人需要服用的药物数量更多,受 ADR 影响的数量和程度明显高于年轻人,并同时阐述了联合用药可能带来的不良反应增加,分析了此类现状和 ADR 报告情况,提出通过合理的联合用药和更专业更负责任的诊治过程来避免不良反应的发生<sup>[11]</sup>。

对于中药 ADR 的评价同样可以通过循证药学的方法,包括回顾性研究、前瞻性试验研究、系统综述等方法。例如,通过对有关叶下珠治疗慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染的 219 篇文献的 Meta 分析<sup>[12]</sup>,结果发现叶下珠对清除 HBV 标志物和恢复肝脏功能可能有效,且无严重的不良反应,同时发现叶下珠与世界公认的治疗乙型肝炎的药物干扰素相比有相似的抗病毒作用。

### 3.5 药物经济学评价

2004 年就有学者提出,制药商在申报新药时要提交一份标准的药物“档案”,不仅包括对药物疗效和安全性的分析,还要包括药品价格的详细说明<sup>[13]</sup>。药物经济学把用药的经济性、安全性和有效性放在等同的地位,其目的不仅是为了节约卫生资源,同时更有利于合理用药,减少药物不良反应和药源性疾病,以及减轻病人的经济负担等。循证药学要求临床治疗应考虑成本-效果的证据,用药物经济学方法制定出合理的成本-效果处方,为临床合理用药和治疗决策科学化提供依据,使病人得到最佳的治疗效果和最小的经济负担。例如,应用

血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)治疗慢性充血性心力衰竭(CHF)疗效肯定,但需要支付较高的药费。事实上该疗法既可减少反复住院,又可减少总死亡率,结果还是节省了经济开支,且大大延长了病人的存活期和提高了生活质量,所以循证药学主要关注和评价的是一些预后指标,包括主要终点、次要终点、生活质量以及药物经济学结果<sup>[14]</sup>。

## 4 国内循证药学发展的现状

循证药学在我国的起步略晚,1995 年 4 月出版了《药物流行病学杂志》及《药物流行病学》,以流行病学方法研究药物在人群中的效应与规律,是我国循证药学信息起步的象征<sup>[15]</sup>。在 CNKI 精确检索主题为“循证药学”的文献,1998 年至 2008 年仅为 10 篇。其中,第一篇以“循证药学”为主题的文章是 1998 年发表在《中国药学杂志》第 10 期上的《以证据为基础的医学及药学信息》,文章强调以证据为基础的医学及药学信息的重要性,并介绍有关工作的进展。此后数篇则主要以方法学简介为主,阐述了循证药学工作必要性、基本方法及实施情况,论述了循证药学如何应用于药学各领域及循证药学的 Meta-分析方法。虽然近年来循证药学相关的药物研究日益增加,但其涉及的领域多为评价药物疗效及 ADR 监测方面,而与之相关的系统评价很少。循证药学的应用存在着与循证医学整体应用相同的问题与误区,如只重“RCT”而不顾试验质量,只重 Meta-分析而不顾证据评价等等。这与部分应用者对“循证”方法的理解不够有很大关系。

## 5 循证药学的展望

循证药学作为循证医学的分支,是未来临床药学发展的必然趋势,而从现状来看,循证药学也存在着一些亟待解决的问题。

首先,国内外均有学者提出目前发表的大量循证药学相关的文献研究都是针对为临床医生的治疗提供指南服务的,而鲜有针对药剂师群体提供服务的相关文献,可能也是目前循证药学方面的缺乏和不足。其次,在新药准入方面,已经有学者认识到

利用循证的方法来完善新药引入,不仅包括上市药物,也包括医院药房的药物引入,但是将这一理念应用到实际的范例非常鲜见,在文献报道中尚未见到。另外,ADR的研究有待加强。特别是针对中药,有关“不良反应”的概念不确切<sup>[16]</sup>,经常有文献错误地将药品质量不过关、用量过大、没有辨证施治等问题归结为产生“不良反应”的原因,而这明显不符合WHO关于药物不良反应的定义。此外,许多关于不良反应的回顾性研究可能存在患者的回忆性偏倚,因此,报告证据的可信度不高,而发表偏倚、文献质量不高也制约着系统评价的水平。

目前,针对药物经济学评价的研究比较少见,一般的药物临床试验很少涉及卫生经济学方面的评价,而事实上,作为与疗效和安全性同等重要的经济学指标在未来药物评价领域的应用将会日渐受到重视。

当然,正因为还存在这样的问题,才需要我们更深入地学习研究循证药学的方法,更好地开展循证实践。循证药学应用的一个重要问题在于循证医学的教育需要更大范围的普及,实践者对“循证”的方法学应用需要逐步改进,对证据的利用还需要提高使用效率。我们相信,循证药学为当代乃至未来临床药学工作提供了稳定的发展方向,也必将促使临床药学向更高的层次发展。

#### 【参考文献】

- [1] Eisert A, Günther J. Evidence-based pharmacology in community and hospital pharmacies-a vision of the future? *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*, 2003, 97 (4): 263-270
- [2] 陈可冀,刘保证,雷燕. 循证医学与中医药. 北京: 中医古籍出版社, 2006, 34-35
- [3] Straus SE, Richardson WS, Glasziou P, et al. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM (第2版). 北京: 北京大学医学出版社. 2006; 3
- [4] 陈钧, 蒋学华. 临床药学实践中的循证药学. *中国药房*, 2001, 12 (2): 75-77
- [5] 吴红燕, 孙业桓. Meta 分析方法在循证药学中的作用. *安徽医药*, 2007, 11 (2): 102-104
- [6] Etminan M, Wright JM, Carleton BC. Evidence-based pharmacotherapy: review of basic concepts and applications in clinical practice. *The Annals of Pharmacotherapy*, 1998, 32 (11): 1193-200
- [7] Santaguida PL, Helfand M, Raina P. Challenges in systematic reviews that evaluate drug efficacy or effectiveness. *Ann Intern Med*, 2005, 142: 1066-1072
- [8] Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, et al. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, Issue 2
- [9] 陈琴鸣. 《美国药典》收载植物药情况简介. *中国中药杂志*, 2002, 27 (9): 714-717
- [10] Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest*, 2004, 126: 204-233
- [11] Routledge PA, O' Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2003, 57 (2): 121-126
- [12] Liu JP, Lin H, Heather M. Genus phyllanthus for chronic hepatitis B virus infection: A systematic review. *Evid Based Med China (中国循证医学)*, 2001, 1 (2): 78-86
- [13] Neumann PJ. Evidence-based and value-based formulary guidelines. *Health Aff (Millwood)*, 2004, 23 (1): 124-134
- [14] 沈爱宗, 陈飞虎, 陈礼明. 运用循证药学指导现代药学工作. *药学服务与研究*, 2004, 4 (4): 322-324
- [15] 唐镜波. 以证据为基础的医学及药学信息. *中国药学杂志*, 1998, 33 (10): 624
- [16] 陈文, 傅政, 王海南, 等. 中药药物不良反应评价与药物流行病学新方法. *药学服务与研究*, 2007, 7 (5): 367-371

(上接第62页)

用的代数和,称相加作用,两药合用的效应小于它们分别作用的总和,称拮抗作用。在同时使用多种药物时,治疗作用可出现上述3种情况,不良反应也可能出现这些情况,例如头孢菌素的肾毒性可因并用庆大霉素而增强。一般来说,用药种类越多,

不良反应发生率也越高。

药物相互作用主要是探讨两种或多种药物在体内所起的联合效应。但从目前水平来看,多数情况下只能探讨两种药物间的相互作用。超过两种以上的药物所发生的相互作用比较复杂,有时是难以预测的。