



医疗机构 药物安全性监测

YILIAO JIGOU
YAOWU ANQUANXING JIANCE

主 编 / 郭代红 张晓东 刘皈阳



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

医疗机构药物安全性监测

YILIAO JIGOU YAOWU ANQUANXING JIANCE

主 编 郭代红 张晓东 刘皈阳

主 审 胡晋红 王 睿 杜晓曦

编 者 (以姓氏拼音为序)

白 林	陈 超	冯端浩	傅效群	郭代红
韩 晋	侯 颖	贾立华	李 馨	刘皈阳
刘 萍	栾复新	马 亮	宋洪涛	孙 艳
唐 恺	王 卓	魏宇宁	吴荣荣	武晓玉
徐 帆	徐贵丽	杨 洁	尹 红	张晓东
郑 越	郑专杰	朱 曼		



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

医疗机构药物安全性监测/郭代红,张晓东,刘皈阳主编. —北京:人民军医出版社,2010.7
ISBN 978-7-5091-3985-1

I. ①医… II. ①郭…②张…③刘… III. ①药物—监测 IV. ①R969

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 117803 号

策划编辑:高玉婷 文字编辑:黄维佳 责任审读:吴 然
出 版 人:齐学进
出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店
通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036
质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283
邮购电话:(010)51927252
策划编辑电话:(010)51927300-8020
网址:www.pmmp.com.cn

印刷:潮河印业有限公司 装订:京兰装订有限公司
开本:787mm×1092mm 1/16
印张:21.5·彩页 11 面 字数:525 千字
版、印次:2010 年 7 月 第 1 版 第 1 次印刷
印数:0001~3500
定价:49.00 元

版权所有 侵权必究
购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

内 容 提 要

本书编者将长期从事医院药学与药事管理工作中积累的丰富实践经验与理论知识紧密结合,以借鉴性很强的典型案例为依据,分12章详细介绍了医疗机构在药品引进、内部流通、临床使用等诸多环节中如何监测、预防和控制药物安全性问题,并特别阐述了医疗机构中药品不良反应的发现、报告、评价、诊断、处置等技术要点,高风险药品安全使用管理的实战策略,新兴的药物安全性监测方法等。本书适合医疗、药物、护理和药政监管人员阅读参考。

前 言

随着医药科技的迅猛发展,药物品种也在迅速增加。目前全球有药品近3万种,国内可用的处方药物已达7 000多种,但临床药物治疗水平并未伴随药品品种丰富的速率同步提高。在发达国家,药品上市后再评价工作开展较早,配合具有管理保障和技术控制职能的医疗机构药物和治疗学委员会,最大限度地降低了医疗机构的用药安全问题。在我国,药物警戒概念引入较晚,国家药品安全监测网络的建立尚处在初级阶段,医疗机构的药事管理委员会职能发挥有限,不合理用药现象普遍存在,用药安全隐患危机四伏。近年来连续发生的药物安全事件及相关处置,在暴露出潜在的药物安全性隐患、带给我们警示的同时,也充分显示出国家药物安全性监测网络的建立所带来的社会效益和经济效益。这些事件的发现与处置过程显示医疗机构作为安全隐患的暴露源头,是药品安全事件防范、发现与处置的关键控制点,其快速反应的能力和处置行为是关系事态发展的导向性因素。

然而,目前国内大部分医疗机构药事管理机构职能有限,临床一线人员对药物警戒的基本概念模糊,药学专业人员对可能出现用药问题的环节认知掌控不足,对新兴的监测技术手段和研究方法知之甚少,成为保障患者用药安全的隐患,提升医疗质量与水平的阻碍,尤其不利于国家对药品安全突发事件的防范、发现与处置。所以,针对医疗机构用药安全一线人员的药物安全性监测教育编写配套的参考书籍极有必要。

本书从药物安全性监测的概念入手,介绍国内外现状,通过实例分析讲述配套的组织机构、管理规范、评价控制办法和实用监测新技术,力求帮助医疗机构的卫生管理人员、临床医护人员、药学人员强化药物警戒意识,了解最新政策法规、学习先进管理经验,明晰用药错误的监测和处理、药品不良反应的监测和报告、药品质量监测和保证等应对措施,掌握相关的技术方法和最新操作规程,从而能够及时、正确应对医疗机构内部的药品安全突发事件。

希望本书的出版能够有助于提高基层医药卫生人员的药物安全性监测意识和技能。由于药物安全性监测工作处于不断发展的状态,书中不足之处,恳请读者批评指正。

编 者

2010年3月

目 录

总 论

第 1 章 药物安全性监测	(1)
第一节 概述	(1)
第二节 医疗机构开展药物安全性监测的必要性和重要性	(1)
第三节 药物安全性监测与药品风险管理	(3)
第四节 药物安全性监测与药物警戒	(5)
第五节 药物安全性监测与药品再评价	(9)
第六节 药物安全性监测与药源性疾病	(13)
第 2 章 药物安全性监测与药品不良反应监测	(16)
第一节 药品不良反应的概述	(16)
第二节 药品不良反应的发生机制	(19)
第三节 影响药品不良反应发生的因素	(20)
第四节 药品不良反应与药物相互作用	(23)
第五节 药品不良反应监测方法	(26)
第 3 章 国内外药物安全性监测进展	(28)
第一节 WHO 药物安全监测简史	(28)
第二节 国外药物安全性监测现状	(30)
第三节 我国药物安全性监测的工作体系	(37)
第四节 我国药物安全性监测的相关法律法规	(40)
第 4 章 医疗机构药物安全性监测管理模式	(45)
第一节 组织构架	(45)
第二节 工作内容	(46)
第三节 规章制度	(49)
第四节 突发事件的应急处理	(52)

各 论

第 5 章 医疗机构药品不良反应监测工作规范	(55)
第一节 工作模式	(55)
第二节 不良反应报告	(59)
第三节 数据评价与管理	(81)
第 6 章 药品不良反应的判断与防治	(86)
第一节 药品不良反应的判断方法与依据	(86)

第二节	药品不良反应处理原则	(87)
第三节	药品不良反应的预防	(89)
第四节	常见药品不良反应的判断和防治	(91)
第7章	医疗机构药品引进环节的安全性监测	(126)
第一节	药政监管相关措施	(126)
第二节	合理用药的相关措施	(132)
第三节	采购的质量管理规范	(136)
第四节	药品集中采购的品种遴选控制措施	(146)
第五节	供应商的遴选和品质保证	(148)
第六节	药物临床试验(Ⅳ期)中的药品安全	(152)
第七节	相关案例分析与不良事件的反思	(155)
第8章	医疗机构内部药品流通环节的安全性监测	(163)
第一节	用药错误的监测和处理	(163)
第二节	药品储藏和分发的质量管理规范	(172)
第三节	医疗机构退药管理与药物安全	(174)
第四节	门诊药房的药品安全控制	(175)
第五节	住院药房的药品安全控制	(179)
第六节	中药房的药品安全控制	(186)
第9章	医疗机构药品质量控制	(198)
第一节	医疗机构制剂生产的安全控制	(198)
第二节	医疗机构药检室职能的拓展	(203)
第三节	重点品种的质量控制	(207)
第10章	临床药师在药物安全性监测中的作用	(211)
第一节	临床药师及其工作特点	(211)
第二节	临床药师在发现药品安全性问题中的作用	(215)
第三节	临床药师在鉴别药品安全性问题中的作用	(218)
第四节	临床药师在处理药品安全性问题中的作用	(220)
第五节	临床药师在预防药品安全性问题中的作用	(221)
第六节	关注临床用药中潜在的药物相互作用	(225)
第七节	积极开展药物治疗监测与个体化给药	(227)
第八节	药品安全性信息资料的收集	(233)
第11章	高风险药品的管理	(237)
第一节	高风险药品的遴选依据与方法	(237)
第二节	如何开展高风险药品的监测与管理	(243)
第三节	静脉药物集中配制管理	(248)
第四节	注射剂的安全使用管理	(253)
第五节	抗肿瘤药的安全使用管理	(258)
第六节	抗菌药的安全使用管理	(263)
第七节	生物制品的安全使用管理	(270)

第 12 章 医疗机构药物安全性监测的新技术、新方法	(277)
第一节 计算机技术在药物安全性监测中的应用.....	(277)
第二节 基于 HIS 的药品不良反应监测管理系统的应用	(282)
第三节 药物安全性主动监测技术.....	(287)
第四节 药品安全信号筛选方法.....	(290)
第五节 药物基因组学与药物安全性监测.....	(295)
第六节 药物流行病学与药物安全性监测.....	(297)
附录 A 常用临床检测指标	(300)
附录 B 新药监测期期限表	(306)
附录 C 药物对妊娠危害的危险等级	(308)
附录 D 对胎儿及哺乳期有明显影响的药物	(309)
附录 E 药物安全性监测相关数据库及网站	(311)
附录 F WHO 药物不良反应名词术语	(313)
参考文献	(329)

总 论

第 1 章 药物安全性监测

第一节 概 述

随着社会的发展进步,人们的卫生保健意识日益增强,对防治疾病、提高健康水平的需求更加强烈,相关的药品研发、生产和使用也在大幅度增加。而与此同时,近年来国内陆续发生的多起药源性不良事件,使大家深刻地意识到安全用药的重要性。

药物安全性(drug safety)是指在特定时期内使用某种或某些药品后出现不良事件的可能性及造成损害的严重性。我国已经颁布一系列法律法规,实行药品生产许可证和药品批准文号管理,对药品生产、经营企业实施 GMP、GSP 认证工作。同时,通过全国药品不良反应报告监测体系,实施药品不良反应报告制度;并通过不同规模人群中开展流行病学研究,不断探索药品上市后监管的方式和方法,开展药品再评价工作。经过不断总结和改进,在对药品安全性的监督管理方面,我国药品监督管理部门已基本形成了贯穿药品上市前后的系统化安全监管机制。

药物安全性监测(drug safety monitoring)指由国家药品监督管理部门、药品生产经营企业和医疗机构等单位为确保患者安全用药,有效避免药害事件发生而制订一系列相关制度,并严格按照制度要求进行实施和监督的行为。目前,药物安全性监测的方法主要有药品风险管理、药物警戒、药品再评价制度、药品不良反应监测等。药品自生产、流通到使用的整个过程中,都存在安全性的问题,因此,药物安全性监测必须渗透到每一个环节,其范围涉及药品的生产过程、经营过程及医疗机构等部门的药品使用过程。

第二节 医疗机构开展药物安全性监测的必要性和重要性

目前大多数药源性不良事件都是在医疗机构这一药品流通领域的最后环节发现并上报的。也可以说,在防止药害蔓延、减轻其危害深度与广度方面,医疗机构及其医药工作人员发挥着至关重要的作用。因此,作为药品使用的主要场所,作为发现药品安全性问题的第一线,促使医疗机构更好地开展药物安全性监测工作极其重要。

一、医疗机构开展药物安全性监测的必要性

(一)医疗机构应履行的法律义务

《中华人民共和国药品管理法》(下简称《药品管理法》)规定,医疗机构必须经常考察本单

位使用药品的质量、疗效和反应,发现可能与用药有关的严重不良事件,必须及时向当地药品监督管理部门和卫生行政部门报告。《药品不良反应报告和监测管理办法》明确规定,医疗机构必须指定专(兼)职人员负责本单位使用药品的不良反应报告和监测工作,发现可能与用药有关的不良反应应当详细记录、调查、分析、评价和处理,并应采取积极有效的措施减少和防止药品不良反应的重复发生。而药品不良反应报告和监测又是医疗机构进行药物安全性监测重要的工作内容,因此,开展药物安全性监测是医疗机构履行其法律义务的直接体现。

(二)医疗机构是药品大量使用的场所

目前,各级医疗机构是我国药品消费的主要场所。调查显示,我国医疗机构的药品销售额占全国市场药品销售总额的85%以上。而其中住院病人的用药品种更多,药费比例更高,相应地,药品不良反应、药源性不良事件在医疗机构中发生例数也会更多。

(三)医疗机构是药品不良事件集散的主要场所

在我国,患者通常在医疗机构就诊并开方取药,在使用药品过程中一旦发生不良反应或不良事件时,患者往往首先反映到开具处方的医疗机构;即便患者未在医疗机构开药、用药,但当使用药品后发生不良反应或不良事件时,患者也要首先到医疗机构就诊治疗。因此,医疗机构自然就成为发现药品不良反应或不良事件的主要场所。

二、医疗机构开展药物安全性监测的重要性

(一)防范药品质量相关的安全隐患

随着改革开放进程的加快,目前国内与国外的药品在质量、价格和市场开拓等方面已经呈现出直接竞争的局面。但由于国情发展的制约及整体经济实力的限制,与发达国家相比,国内在药品的质量标准方面尚有较大差距。一些临床应用多年的老品种,原有质量标准控制项目少或规定标准相对较低,再加上市场对廉价药品的强烈需求,投资药品相对高的收益,以及追求利润过程中低限投料等投机行为的存在,虽然实行了药品批准文号管理、GMP及GSP认证要求,但是并不能保证每个管控环节绝对不出现问题;而即使已经符合上市标准的药品,由于厂家众多,质量也存在较大差异。近年来,国内药品生产、经营中,还有个别厂家一味追求药品利润,甚至为了牟取暴利,在药品生产时不认真遵守规范化的管理流程;更有一些不法分子利用药品的生产、供应、运输、销售等环节间的漏洞,将假冒伪劣药品推向市场。因此,进入市场流通的药品仍然存在安全隐患,这些问题药品一旦用于患者,往往出现群体性不良事件,影响广泛。回顾近年发生的药源性不良事件,正是由于医疗机构在用药过程中,能够及时发现上报药品不良事件并采取必要措施,相对减少或减轻了这些问题药品对患者造成的不良后果。

(二)减少或避免不合理用药可能的不良后果

不可否认的是,当前多数医疗机构在临床用药方面都或多或少存在着不合理用药现象。例如医生不熟悉药物的适用人群,给患者开具忌用、慎用药品;不了解药物的相互作用,合并使用了不宜联用甚至禁用的药品;开处方时未考虑药物在体内有效浓度,未能做到个体化用药;凭经验开处方时,存在中西药或复方用药等重复给药;不按照药品说明书上的适应证和推荐的用法用量,超范围、超剂量使用药品;给药间隔不合理等。导致这些现象或行为的因素是多样的,有些是医生客观条件所限,有些是主观上的疏忽,在很大程度上增加了药品使用中的安全隐患,进而增加了药品不良事件的发生率,给患者的身心健康造成不良影响乃至危害到生命。因此,医疗机构重视药物安全性监测,加强药品多方面、多环节的管控,能够防范或减少不规范

用药带来的隐患。

第三节 药物安全性监测与药品风险管理

一、药品风险管理概述

任何药品都存在一定的风险。所谓药品风险管理(risk management)就是制订关于药品危险或事故的影响、概率的行动决议,是一个复杂的兼有技术与行政职能的系统工程,持续贯穿在药品的整个生命周期,其具体执行需要药品监督管理部门、药品生产和经营企业、医疗机构乃至社会公众的共同参与和努力。美国食品药品监督管理局(FDA)将药品风险管理的解释为在药品生命周期内,一个反复持续的、被设计用于优化药品的风险/效益比的管理过程。实施药品风险管理的目标就是要实现患者用药效益最大化、风险最小化。

通常,药品不良反应发生率及其严重程度,对上市后药品的发展前景起着至关重要的作用,而单纯的疗效不佳,未必会立即显现。已经上市的新药,如果发生了严重的不良反应,很可能带来令人沮丧的结局。如西立伐他汀(拜斯汀)、罗非昔布(万络)、替马沙星等上市后的经历,就是非常典型的佐证。替马沙星于1992年2月在美国上市,在300多例不良反应报告中,有9例出现低血糖,26例发生溶血性贫血,还伴有肝、肾衰竭的病例,3例死亡,3个月后FDA宣布撤市。由此,在批准某一药品上市前,国家药品监督管理部门通常会对该药品的风险和效益做出评价,虽然只有当药品针对其目标人群的效益大于风险时,管理当局才会认为该药品是安全的,才有可能批准该药品上市;但这种安全只是相对意义上的,它并不意味着所有已存在的或者潜在的风险被全部认知。因此,要做好药物安全性监测必须加强药品风险管理。

二、药品风险管理程序

按照综合性的风险管理程序,药品风险管理程序一般也包括风险识别、风险评估、风险干预、风险沟通和风险管理活动评价5个部分。

1. 风险识别 是药品风险管理的第一步,是对已知的风险和潜在的风险加以判断、归类及鉴定的过程。

2. 风险评估 是分析风险的性质、特点、频度和严重程度,确认在一定的社会经济背景下人们可接受风险水平的过程。根据已知的有关规定和可接受的标准要求,通常把风险分成3个区:一是广泛可接受区,位于该区的风险是可以接受的,不需要主动采取风险控制措施;二是合理可行降低区,即可采取风险控制,使风险降低到合理可行的低水平上,可使效益超过风险,达到或靠近可接受的水平;三是不容许区,位于该区时一定要采取风险控制。通常可依据风险所处的位置来判断是否为可接受的水平。

3. 风险干预 是对存在的风险因素进行有效控制的过程。通常会采取一些措施或方法,如减轻风险(最小化药品风险)、预防风险(药品预警活动)、回避风险(撤销药品上市权)、转移风险(药事经济组织购买商业保险)和接受风险(有意识地选择承担风险后果)等。

4. 风险沟通 是对风险信息进行交流的过程。在风险管理的全过程中,都应当包括与药品消费者和其他有关机构进行全面的、持续的相互风险信息沟通,这是风险管理过程的一个必不可少的组成部分。需要特别注意的是,有效的风险沟通一定要将药品的风险交流信息转化

为患者可理解的信息。

5. 风险管理活动评价 是对风险管理活动有效性的评价过程,拟从实施效果来检查和评判风险管理中前4个环节是否符合风险管理目标,这一步是风险管理顺利开展并趋向预定目标的重要保证。

在美国,药品风险管理程序分为4步:①评估药品的风险/效益比;②在保证药品疗效的前提下,开发和实施使药品风险最小化的工具与方案;③评估执行手段的有效性,并重新评价药品的风险/效益比;④对风险管理的手段进行调整,以进一步改善药品风险/效益比。

药品风险管理的核心在于进行效益与风险分析,并依据评估结果,对上市后药品采取召回、撤销、限制使用和修改说明书等处理手段,以保障公众合理用药。

三、药品风险管理措施

根据药品批准上市的时间,药品的风险管理可分为两个阶段,一是药品上市前风险管理,二是药品上市后的风险管理。药品上市前风险主要体现在上市前研究上,通过药品的非临床试验和临床试验,如药理、毒理、规定范围的人体临床试验等,对审批药品进行审评,以确定是否用于人体及用于人体后的安全性;药品上市后风险管理就是我国目前针对已上市药品的品种管理。根据《药品管理法》规定,在我国对于发现或发生药品风险时可以采取的措施有:①暂停上市前研究和审批;②开展分析、评价,发起有关研究;③修改药品说明书;④限制使用;⑤进行质量抽检;⑥提高质量标准;⑦撤销批准文号或进口药品注册证书;⑧通报违法药品广告。通过以上措施,有效规范了药品研究与开发,建立完善了药品审评和注册审批制度。

四、医疗机构的药品风险管理

医疗机构作为患者和药品使用量最为集中的场所,也是药品不良反应/事件最多发生或发现的单位,在药品风险管理中处于最后一道关口,责任重大。此外,或多或少存在的不合理用药现象,也在很大程度上增加了医疗机构药品使用过程中的风险。因此,医疗机构更应当重视药品风险管理。根据医疗机构工作性质,其实施药品风险管理的主要措施如下。

(一)严格药品购进、验收和储存管理

确保药品质量、购进合格药品是医疗机构保证安全用药的前提,也是医疗机构降低药品风险最先决的条件。《药品管理法》等法律法规对医疗机构药品的购进、验收有明确规定,目的就是为了防止不合格药品进入临床。而药品在有效期内的质量与其储存条件密切相关,尤其是注射剂和生物制品,其储存条件比较严格,如果储存不当则会导致原本合格的药品变质、失效。因此,医疗机构必须完善药品的购进、验收和储存制度,并严格按照既定的制度执行,做好各项工作记录,保存好档案资料,做到有据可查,这是医疗机构降低药品风险的有效途径之一。

(二)合理使用药品,降低用药风险

合理用药即为有效、安全、经济、适当用药;药品的应用应遵循正确的人群、正确的时间、正确的剂量、正确的途径。《药品管理法》要求医生应严格按药品说明书适应证为患者开药;《处方管理办法》中更明确指出,药品说明书是医师开具处方的依据,处方中药品应当按照其说明书规定的用法、用量使用,特殊情况需要超剂量使用时,应当特别注明原因。药品说明书是经过国家审批的药品使用依据,是临床用药的第一参考,是药物信息的重要来源,包含药品安全性和有效性等综合信息。因其具有法律意义,且对指导正确、合理用药起着重要作用,所以虽

不是医生开药的唯一依据,但应该对药品说明书的意义予以重视。药品说明书经过国家食品药品监督管理局审评批准,在指导医药人员和患者安全、有效使用药品的过程中,不仅具有技术上的严谨性,而且具有法律上的严肃性。然而,医学实践是一个持续发展的过程,药品说明书的信息总是相对滞后的,说明书中所载的信息不能完全涵盖该药品目前的所有信息。因此,临床实践中看似合理的用药,细究起来可能并不一定等同于合法的用药。超适应证、超量使用时,若发生医疗事故,医疗机构及其医生在对临床用药的合理性和合法性进行举证时会处于被动状况。因此,要提醒医生重视开具处方的依据,重视说明书中的不良反应提示,尤其是被加以“黑框”的警告内容。在选择超适应证、超量治疗方案时,要做好临床用药方案的风险评估和必要的患者知情同意手续,在治疗过程中有心理准备,并备有前瞻性救治措施,尽量将药品使用中的风险降到最低。

(三)加强药品不良反应监测

很多罕见的、迟发的药品不良反应和药物相互作用等,在上市前研究中难以观察到,会在临床使用过程中逐步暴露出来。因此,医疗机构开展药品不良反应监测、积累临床安全用药经验,对于补充药品上市前的评价不足、尽早发现上市前未发现的药品安全性问题,是非常重要的途径。加强医疗机构药品不良反应监测工作,是科学评价药品安全性,正确把握应对药品风险的重要工作内容。加强医疗机构药品不良反应监测,可以从机构、制度和人员等方面加以关注,如配备开展药品不良反应监测的人员、设立药品不良反应监测办公室、制订药品不良反应监测报告程序、持续的指标要求和专项培训等。

(四)规范药品监管制度,防范不良事件的重复发生

1. 建立药品停用和收回制度 当发生、发现或高度怀疑药品质量存在问题时,或者发生、发现、高度怀疑不良反应或不良事件与药品使用相关时,应立即停止使用该药品。除按照医院既定的程序和方法逐级上报外,医疗机构还应依据国家药品召回管理办法的要求,收回存在安全隐患的药品,及时通知药品生产企业或者供货商。收回的药品由医院指定专人负责,妥善保管,避免高风险药品在临床中的再次使用,切实保障患者用药安全。

2. 建立药品不良事件核查制度 如果发生了与药品使用相关的不良事件,要按照既定的制度进行核查;根据不良事件相关的全景数据结果,分析不良事件发生的原因,建立有效的防范措施;还应当区别不良事件的情况,对事件的责任者分别给予相应的处罚和教育,并吸取事件教训,采取适当的防范措施,杜绝类似事件的再次发生。当前我国处于药品风险的高发期和医患关系的紧张期,加强医疗机构的药品风险管理是保障人民用药安全、缓解医患关系的一个有效而重要的手段。然而,医疗机构药品风险管理是一个涉及面广、内容复杂的系统工程,医疗机构领导应当给予必要的重视,树立正确的风险意识,在人力、物力和财力上加强保障,进而有计划、分步骤地建立和健全医院药品风险管理系统,强化医院药品不良反应监测工作,提高监测人员对药物不良反应信息的综合分析能力,为实施正确的药品风险决策提供科学的参考。

第四节 药物安全性监测与药物警戒

一、药物警戒概述

WHO 于 2002 年公布的文件“药物警戒的重要性——医药产品的安全性监测”关于药物

警戒的定义为,“对药品不良反应或任何其他药品相关问题的发现、评价、了解和预防的科学行动”,即药物警戒为上市药品安全保障体系,对药物不良反应进行监测、评价和预防,它不仅与药物治疗学、临床或临床前药理学、免疫学、毒理学、流行病学等学科相关,而且还与社会学相关。药物不良反应监测与报告是药物警戒体系的重要组成部分,但药物警戒所涉及的范围已经扩大且持续扩大,不仅涉及药品不良反应,还涉及与药品有关的其他问题,如不合格药品、用药错误、缺乏有效性或无科学依据用药、急/慢性中毒及与药品有关的病死率评价等。

1968年,WHO实施的国际药物监测计划可视为药物警戒研究的起始。1971年,WHO举行协商会议,提倡建立国家药物警戒中心、提供行动指南、确定国家警戒中心对国际监测系统所作的贡献。1992年,欧洲药物警戒学会(ESOP,后为ISOP,即国际药物警戒学会)的成立,标志药物警戒研究和学术领域的正式形成。1997年,“药物警戒学拓展交流国际会议”在意大利举行,大会为药物警戒学各个方面的交流提供了学习和研讨的机会,会议上发表了著名的“药物安全性信息交流埃利斯宣言”,呼吁建立评价标准和各国国内、国际体制并予以立法,以确保信息得到充分、公开的交换。2000年,WHO应亚美尼亚、摩尔多瓦、俄罗斯联邦等8个欧洲国家的要求,制订了一项发展药物警戒体系的3年计划,目的在于降低药源性疾病的发病率和死亡率,提供客观、公正的药品风险-效益评价信息,提高合理用药的水平。到2002年,超过65个国家设立了本国的药物警戒中心。通过WHO国际药物监控合作中心,加入WHO国际药物监控计划的成员们通力合作,成立了知名的乌普萨拉监测中心(UMC)。该中心的主要职能是管理由各国中心提供的药物不良反应报告国际数据库。中国国家药品评价中心于2007年12月在北京举办的首届中国药物警戒研讨会,展示了我国在药物警戒领域的理论研究和实践工作成绩,促进了药品风险管理整体发展。

近年来,药物警戒工作经过不断发展与演化,已成为一门对临床实践效果和公众健康提升起着关键作用的科学。药物安全事务已经在公共卫生和临床实践中变得越来越重要,并在药法规的制订与药品全程管控中产生日益重要的影响。

二、药物警戒的目的

如前所述,药物警戒是提高临床合理、安全用药水平,保障公众用药安全,改善公众健康状况,提高公众的生活质量的一门科学。其具体目标有:①早期发现迄今未知的药物相互作用;②发现已知药物不良反应发生率上升的问题;③识别药物不良反应风险因素和可能的发生机制;④定量计算用药效益/风险比并加以分析,发布改善药品处方及监管的必要信息。

药物警戒的最终目标是合理用药:①通过对药品的收益、危害、效果及风险的评估,提升医疗质量,促进安全、有效、经济、合理地使用药物;②对上市药品的风险/效益比进行评价与信息交流,提高药品应用的安全保障;③对患者开展宣传教育,加强对药物警戒的理解;④及时反馈相关信息,促进与公众的有效交流。

三、药物警戒与药品不良反应监测的区别

药物警戒是药品不良反应监测的扩展,也是其发展的大趋势。总体来说,药物警戒是在药品不良反应监测的实践基础上发展起来的,不同点表现在以下几个方面:①药物警戒理论将药物警戒的目标表述为药品不良反应的发现、评价、认知和预防,较原有的药品不良反应监测理论表述更为全面和丰富;②药物警戒关注的问题范围从药品不良反应问题,扩展为药品不良反

应及其他任何与药物有关的问题,将危害用药安全的各种问题放在一起统筹考虑;③药物警戒理论关注的时间范围从原来的药品上市后监测,而且主要是上市新药的不良反应监测,向上游扩展至药品上市前临床研究阶段,使药物警戒伴随整个药品与人体接触的全过程,即只要有药品与人体的接触,就有药物警戒伴随。药品不良反应监测是药物警戒的基础工作,但不是药物警戒的全部。包括药物临床前研制阶段、临床试验阶段、上市后药品再评价和药品不良反应监测都属于药物警戒的范畴。药物警戒涵盖了药物从研发到上市使用的整个过程,而药品不良反应监测仅指药品上市后的监测。

四、药物警戒的主要方法

药物警戒的主要方法除了不良反应监测常用的自发呈报系统、医院集中监测、处方事件监测、病例对照研究、队列研究、记录联结等方法以外,还包括药物流行病学研究和实验室反应等。随着计算机科学技术的发展,许多大型医药卫生数据库逐步建立,随之发展了一种新的药物警戒方法,即利用这些数据库所包含的巨大数据资源进行的数据挖掘。数据挖掘(data mining)是从存放在数据库、数据仓库或其他信息库中的大量的数据中获取有效的、新颖的、潜在有用的、最终可理解的非凡过程;与统计学相比,它有相当大的比重是由高等统计学中的多变量分析支撑的;是应用传统的流行病学和统计学知识,描述及分析了在一定时间内,用药人群中可疑药物应用情况与不良反应发生情况,进而探索两者之间可能存在的关联。如1992年,对所有非甾体抗炎药进行分析时,发现非甾体抗炎药的使用可致急性非感染性肝损伤的危险性增加。现在已经有使用系统的数据挖掘方法来评价数据库中的自发报告。报告比例比(proportional reporting ratio, PRR)与报告比值比(reporting odds ratio, ROR)的计算及应用贝叶斯(Bayesian)技术检出信号是该类方法的代表。与传统的基于人群研究的流行病学方法相比,利用数据库开展的药物流行病学研究,特别是在探索药物不良反应信号方面,有着诸多优点。但应注意的是,进行药物警戒信号探索过程中仍然有许多需要提高和改进的地方,像如何优化和完善作为方法学基础的数据库资源,特别是提高自发报告系统类型数据库的质量;如何统一规范世界各国各个地区数据库中关于药物和不良反应的定义,从而保证各种数据库之间能进行衔接,最大化地利用可用资源。

五、我国药物警戒工作现状与展望

(一)现状

药品不良反应报告和监测是实施药物警戒的基本方法。目前,我国药物警戒工作主要是药品不良反应监测工作。药物警戒在我国提出时间不长,但已经开展了很多工作,很多药物不良事件实际上就是根据监测系统发现信号,通过快速报告和应急事件处理机制,使事态得到及时有效的控制。近年来,我国的药品不良反应监测工作已经建立起监测技术体系的基本框架,初步形成相应的法规、组织、技术体系及信息网络支撑,正处于快速发展的阶段。

国家药品不良反应监测中心组织开展了一系列的药物安全性评价,如“双黄连注射剂安全性研究”“马兜铃酸及其相关中成药安全性文献评价”“葛根素注射液安全性评价”等,并取得了预期的效果。除此之外,国家药品不良反应监测中心还开展评价方法学研究,重点探索严重信号的产生机制和发掘方法,通过定期汇总分析数据、集中分析评价等方式探索人工评价和信号发掘的模式,制订针对重点品种监测的初步方案,明确重点监测的原则、方式、范围、程序、终点

等技术问题,起草、分析、评价技术工作的标准和程序,组织编写指导各级上报单位监测工作的《报告和监测工作手册》,起草《报告评价技术规范手册》大纲等。

国家药品评价中心分别于2007年12月、2009年9月在北京、天津举办了两届全国药物警戒研讨会,展示了我国在药物警戒领域的理论研究和实践工作成绩,促进了药品风险管理整体发展。及时编发《药物警戒快讯》,及时发布国内、外药品不良反应及药品安全性方面的信息资料,发布在国家食品药品监督管理局网站上,并由各省药物不良反应监测中心发送至辖区内相关品种的药品生产企业、医疗机构和相关专家。

国家药物不良反应监测中心主办的学术期刊《中国药物警戒》,积极宣传国家医药卫生政策法规,介绍国内外药品医疗器械安全性监督管理、安全性研究、不良反应监测的最新进展,促进学术交流,提高临床合理、安全用药水平。

近年来,随着药物警戒工作不断发展与演化,已成为一门对临床实践效果和公众健康提升起着关键作用的科学。药物安全事务已经在公共卫生和临床实践中变得越来越重要,并在药政法规的制订与药品全程管控中产生了日益重要的影响。

(二)展望

1. 加强立法 建立完善的药物警戒法律法规体系,以做到推进药物警戒体系建设依法进行,有法可依。完善药物警戒信息收集体系,为及时、科学地开展药品安全性评价工作奠定基础。

2. 理顺机构组织 在药品不良反应监测组织体系的基础上建立、健全的药物警戒组织体系,为药物警戒工作的开展提供必要基础。通过扩大数据来源、加大药物流行病学研究、加强与外部的交流与合作及为上市后评价提供资金保障等措施建立科学的药物警戒评价体系。可考虑将原有的国家和省级药品不良反应监测中心升级为药物警戒中心,并在学术研究机构 and 大学附属医院内设立药物警戒技术监督部门。使药物警戒更方便与实验、临床药理学和流行病学相联系;对药物不良反应的审核更有效、更及时,并得到更多大学和学术研究部门的支持。

3. 加大宣传力度 通过健全药品安全信息发布法规制度,增强药品安全信息公开、透明机制,加强网站建设,开通国家药品安全网等,建立互通的药品安全信息服务体系,利用报刊、电视、网站、宣传板报等一切渠道,充分发挥媒体的宣传作用,多方位增强人们对药物警戒的认识。各省市药物警戒中心和制药企业应开设宣传网站和免费咨询电话。各级医院的医师、药师和护理人员及药店的营业人员在药品的临床使用和销售过程中,都有责任事先向患者详细介绍服用某种药品可能产生的不良反应,尤其要向患者强调如果服药后出现任何与治疗目的无关的异常现象都应高度警戒并及时报告。

4. 实施有效奖惩,加强医院用药安全工作 按照药物警戒的思路,将药物不良反应及医疗过程中各种影响用药安全的问题都纳入监测视野中。通过对医师、药师和护理人员的培训,提高其对药物警戒工作重要意义的认识。鼓励医师正确对待药物不良反应/事件,认识药物不良反应和医疗事故的区别,对于及时、准确、全面地报告药物不良反应的医师应给予适当的奖励和鼓励,对于因处方不合理而导致药物不良反应或瞒报、漏报药物不良反应的医师要严格追究责任,减少直至杜绝医师为经济利益或是为满足患者心理需要而滥开昂贵、强效药品的现象。

5. 规范企业管理,加强所产药品的安全性研究 2004年9月30日,美国默克制药公司宣布主动从全球市场撤回用于治疗关节炎和急性疼痛的药品罗非昔布(商品名万络),原因是该

药有增加心血管病的风险,其对公众用药安全负责的诚实举措得到了政府和公众的一致肯定。各制药企业应该从中加以借鉴,重视自身生产药品的安全性研究,及时、准确、全面地提供药品质量监测的数据和报告。对出现严重不良反应的药品应勇于承担责任,及时撤回药品。虽然在短期内,制药企业的利润会受到影响,但这种对公众负责的态度会为企业树立良好形象而影响深远。

6. 完善药物不良反应突发事件快速处理机制 政府部门要进一步完善药物不良反应处理制度,包括从发现、报告、分析、确认到信息通报、控制与处理等一整套药物不良反应突发事件快速反应处理机制。针对出现的药品不良反应/事件能够有法可依、有章可循,根据有限的资料迅速得出结论,及时采取必要的措施,步骤清晰、迅速果断地处理突发事件,最大限度地减少因药品不良反应所造成的危害,保障公众用药的合法权益。

7. 加强对中药不良反应的监测 近年来中药注射剂相关的不良反应报道有明显上升,国家药物不良反应监测中心发布的药物不良反应信息通报中,涉及的中成药注射剂很多,严重者致多人死亡。究其原因主要是中药注射剂存在药效成分复杂、处方不合理、生产工艺不稳、质量标准不高等影响因素,有时同一组成药物的不同厂家产品也有明显的不良反应发生率差别。国家食品药品监督管理局在2008年12月下发的通知中明确要求,中药注射剂不得与其他药物配伍使用。因此,在中药的使用过程中,医师、药师、护理人员和公众都应该加强警戒意识,严密监测中药的不良反应,一旦发现异常情况或异常感受应及时报告,积极采取措施降低其对人体的伤害。

第五节 药物安全性监测与药品再评价

一、药品再评价概述

药品再评价是指国家药品监督管理部门通过有组织的调查和监测,用科学、合理、规范的技术与方法,用最新的医药学理论方法对已批准生产和进口药品在社会人群中的应用有效性、安全性进行重新评价。其涉及面广,包括药理学、药剂学、临床医学、药物流行病学、药物经济学及药物政策等多方面评价。

《药品管理法》中解释,药品再评价的目的,一是为药品监督管理部门制订相关药品政策提供依据;二是就特定药品的安全性和有效性做出客观评价;三是为最佳药物疗法提供咨询,指导和规范临床合理用药。

二、药品再评价内容

涉及药品供应与管理中的药品再评价包括许多方面,主要内容有药物有效性评价、药物安全性评价、药物经济学评价、药剂学评价(质量检验与控制)等。

(一) 药品有效性评价

药物有效性评价是上市后再评价的重要内容之一。主要是针对上市前临床研究的局限性,研究、评价上市后药品在广大人群中应用的有效率及长期效应,开拓新的适应证,发现并确定临床疗效中存在的、可影响药品疗效的各种因素,如治疗方案、患者年龄、生理状况、合并用药、食物等。药物临床疗效评价是在病理状况下观察用药的疗效,所得结果更切合实际,更具参考性。