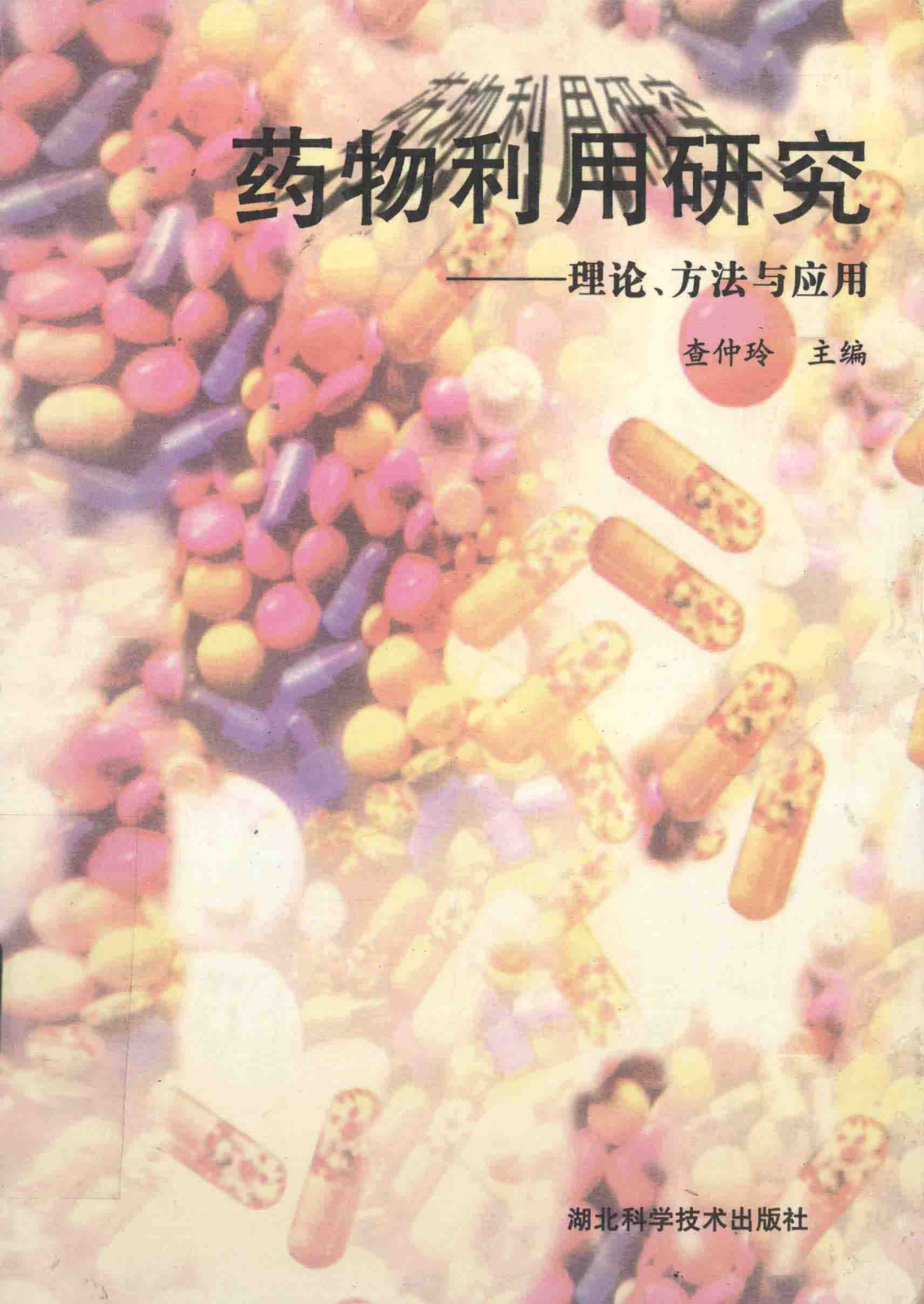




药物利用研究

——理论、方法与应用

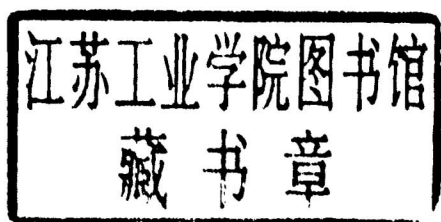
查仲玲 主编

湖北科学技术出版社

药物利用研究

——理论、方法与应用

查仲玲 主编



湖北科学技术出版社

主 编 查仲玲
副 主 编 吴方建 方淑贤 陈华庭
主编助理 傅 鹰
编 者 查仲玲 傅 鹰 吴方建
魏水易 方淑贤 丁玉峰
陈华庭 张 玉 胡大裕
陈艳芳 方世平

药物利用研究—理论、方法与应用

© 查仲玲 主编

责任编辑:何传盛

封面设计:王 梅

出版发行:湖北科学技术出版社
地 址:武汉市武昌东亭路2号

电话:6812508
邮编:430077

印 刷:湖北科学技术出版社黄冈印刷厂

邮编:438000

850×1168mm 32开 13.5印张 1插页
1999年7月第1版

336千字
1999年7月第1次印刷

印数:1—2 000
ISBN7—5352—2243—9/R·448

定价:38.00元

本书如有印装质量问题 可找承印厂更换

前 言

用药是人类区别于动物的特征之一。

人类因各种原因用药,人类不停地开发、生产、销售和使用药物。

药物拯救过人类,危害过人类,并将永远伴随着人类而发展。

人类对药物利用(使用)的情况、效应及影响因素已经具有相当的认识,并不断地从化学……治疗学……管理学……社会学等不同的学科或角度加深和拓展对药物的理解。或许,我们永远无法认识药物的真实,但至少正在不懈地探索,并逐渐趋近它。药物利用研究——

描述药物利用的情况,

揭示药物利用的效应,

推断药物利用的影响因素,

制定药物利用的改进措施,

验证干预措施的效果,

掌握研究的方法和调控的艺术。

——正是这种探索的成果和利用的工具之一。

我们试图从“药物链”——研制开发、生产销售、处方应用、监测管理和政策制度——各个环节,借鉴国内外的成果,结合自己的体会和理解,通过理论、方法和应用三个方面,描述药物利用研究的框架和轮廓,为我国药物利用研究做点工作。如果本书能够引起药物开发者、生产者、销售者、药师、医生、护士、管理者以及病人的感触、共鸣,或思考,甚至质疑,我们就十分欣慰。

本书必然存在着许多不足、缺陷,甚至错误,我们真诚地希望得到您的提醒和指正。

我们衷心地感谢已经给予和将会给予我们帮助的人们!

编 者
1998 年 12 月

目 录

第 1 章 绪论	查仲玲 (1)
1 药物利用研究的历史和社会背景	(2)
2 药物利用研究的定义和作用	(8)
3 药物利用的影响因素	(10)
4 药物利用研究的方法	(13)
5 药物利用研究与其他学科的关系	(15)
第 2 章 药物利用的影响因素	傅 鹰 吴方建 (21)
1 药物因素	(25)
2 疾病因素	(27)
3 人的因素	(27)
第 3 章 药物利用研究的方法	魏水易 (39)
1 药物利用研究中资料的收集与利用	(39)
2 药物利用研究方法的分类	(54)
3 药物利用研究中常用的指标	(65)
4 药物利用研究的设计和实施	(91)
5 药物利用研究的常用方法	(99)
6 药物利用研究实例	(117)
第 4 章 药物利用研究与卫生政策	吴方建 (131)
1 卫生政策的意义和功能	(133)
2 药物利用与卫生政策	(135)
3 影响药物利用的几项有关卫生政策问题讨论	(166)

第5章 药物利用研究与药物经济学	方淑贤 丁玉峰(175)
1 药物经济学概述	(175)
2 经济因素与药物利用	(188)
3 药物利用研究中的经济学研究	(193)
4 医院在控制医疗费用中的作用	(201)
5 药物利用研究对药物经济学研究的影响	(206)
6 药物经济学研究在药物利用中的作用与应用展望	(207)
第6章 医院药学与药物利用研究	查仲玲(209)
1 医院药学的发展与药物利用研究	(209)
2 医院药学部门与药物利用	(212)
3 医院药学部门进行药物利用研究的内容和方法 ...	(220)
4 计算机在医院药学部门药物利用研究中的应用 ...	(241)
5 新药(含医院制剂)的研制开发与药物利用研究 ...	(248)
6 药学监护的实施与药物利用研究	(259)
第7章 医护人员临床实践与药物利用	吴方建(267)
1 临床实践的意义和特点	(267)
2 药物治疗在临床实践中的地位	(272)
3 临床实践与药物利用	(274)
4 医生的药物治疗观与药物利用	(296)
5 护士与药物利用	(305)
第8章 病人与药物利用	陈华庭 张 玉(311)
1 自我治疗行为	(311)
2 病人的依从性	(319)
3 病患教育或健康教育	(329)
第9章 药品营销与药物利用	胡大裕 陈艳芳(340)
1 药品营销概述	(341)
2 药品营销活动对药物利用的影响	(363)

3	药物利用研究对药品营销的影响	(378)
4	药品营销规范与伦理准则	(382)
第 10 章	药物利用研究与合理用药	方世平(393)
1	合理用药概述	(393)
2	药物利用研究促进合理用药	(401)
3	合理用药的有关问题	(416)
4	药物滥用的危险因素与控制	(419)
5	合理用药从医院走向社会——社会药学中的合理 用药	(421)

第 1 章 绪 论

查仲玲

药物利用研究问题的提出,最早仅局限于对药物上市后消费量的研究。药品生产企业需要反映药品消费用量的数据,需要监测药品销售状况,以便确定药品开发和市场竞争的策略。美国在 1939 年以前就开始了这类市场研究。后来发展成“洲际市场统计”(IMS),这是一个庞大而成功的信息收集系统,以一系列国家连续收集用药处方和市场销售量的详细资料,供用户使用。当时实际上仅为医药企业所垄断,达到为医药企业服务的目的。

作为一门学科并为社会及医药界广泛重视的药物利用研究(Drug Utilization Study)始于 60 年代初,这时一些国家的医疗和药物政策已经确立并不断完善,需要定量地掌握社会医疗和药物利用方面的数据,并评估其效果,作为制定和调整有关政策的必要措施;与此同时社会医疗保险体系在逐步完善,科技进步还提供了可以贮存药物利用所需的大量数据的计算机化管理手段。

1964 年在世界卫生组织(WHO)的莫斯科药物毒理会议上,首次认真考虑了开展大规模药物利用研究的必要性。莫斯科会议直接促使 Siderius 和 Engel 博士主持联合调研,调研结果在 1969 年的奥斯陆会议之前公开发布,为 WHO 的药物利用研究组织(Drug Utilization Research Group)的成立奠定了基础。在随后的 20 多年里,该组织开展了大量工作,原先主要基于药品开发和商业利益需要的研究,融进了药物的有效性、安全性和经济性的内容,重视了对药物利用的社会、医疗和经济效果的综合评价,并建立和检验了药

物利用研究的方法和手段,规范了研究方式和过程,从而使药物利用研究进入阐明规律和应用的新阶段,并取得可观的研究成果。

药物利用研究得益于医药基础理论科学的进步、相关边缘学科的兴起以及技术手段的革新,从而不断拓宽其研究领域并深化其研究内容。现在药物利用研究已成为医药专业大学生、研究生和科研人员学习和研究的一个重要内容,并为广大药学工作者、各级药事管理人员和药品生产、经营企业管理人员所广泛重视。

1 药物利用研究的历史和社会背景

1.1 药物开发利用的兴起

当今的药物治疗学源于 19 世纪化学、生理学和基础药理学的发展和滋润的结果。在本世纪初,大部分药物是未知化学结构的植物原药,随着时间的推移,人类在化学和生理学方面取得长足的进步,但进入临床的新药极少。Mann 列举了刊载于 1864 年首版英国药典上的所谓良药名单^[1]是,洋地黄、鸦片、阿托品、吗啡、喹啉、乙醚、氯仿、硫酸亚铁、硫磺、碳酸氢钠和含维生素的一些物质。直到 20 世纪 30 年代乃至 40 年代,药房出售的所有药物中,成药所占的百分比仍较低(常低于 25%)。但是,二战结束后的 10 年里出现了“药物爆炸”。图 1-1 显示的药物专利数的迅猛增长^[2],清晰地展现了“爆炸”的情景,现在药房中各种成药的比重常超过 80%~90%。新药大量出现是与医学和药理学研究方法不断科学化分不开的,新药开发必须通过药学研究、临床前药理、毒理研究阶段和上市前临床试验过程(见图 1-2)。这个过程是对新药认识的深化过程。然而,人们对获准上市的新药的认识仍不全面,而且很有限,上市新药在社会人群中使用时获得大量信息并进行分析,是对新药认识深化的更为重要的过程。

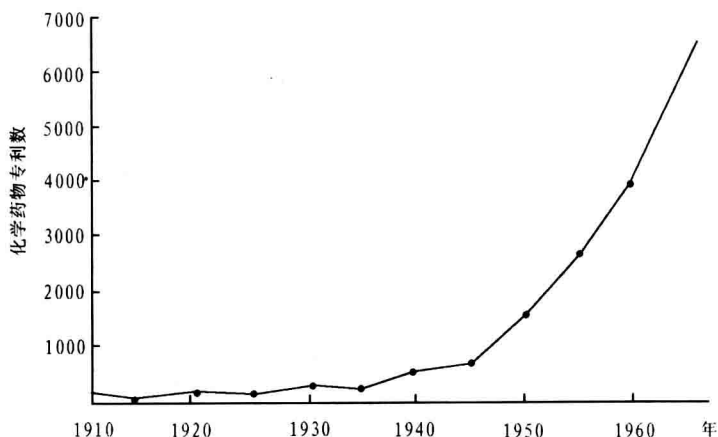


图 1-1 1910~1996 年化学药物专利数的增长

注:1910 年专利数为 1910 年前的累计数

事实上,新药大量上市还存在不均衡性。首先,世界各地药品消费极不平衡,1985 年全球药品消费估计为 1 000 亿美元,占全球人口 75% 的发展中国家仅消费 150~200 亿美元。而且,非工业化国家的大部分人口,尤其是农村人口缺医少药,缺钱买药现象十分普遍。实际上药品开发主要是面向具有经济承受能力地区的需要,很少考虑贫困地区医疗的需要。即使在发达国家或在城市,药物消费也明显受社会文化的影响,其中尤其是由医师、药师组成的社群群体的传统和现实的医疗和用药习惯的影响,以及随时随地存在的药品市场促销活动的影响。

由此可见,20 世纪中叶“药物爆炸”引发的这场药物开发革命,促使大量新药拥入市场,不同程度地进入各个地区和广大人民群众的生活中,在产生巨大社会效应的同时,一系列药物利用问题也提到了人们面前。

1.2 药物利用研究的背景

药物利用研究初始,固然是由于医药生产企业为开拓药品市

场的需要而推动,但随着药物品种和数量的迅猛增加,随着时间的推移,在人们接受药物的有益治疗作用的同时,也逐渐开始怀疑某

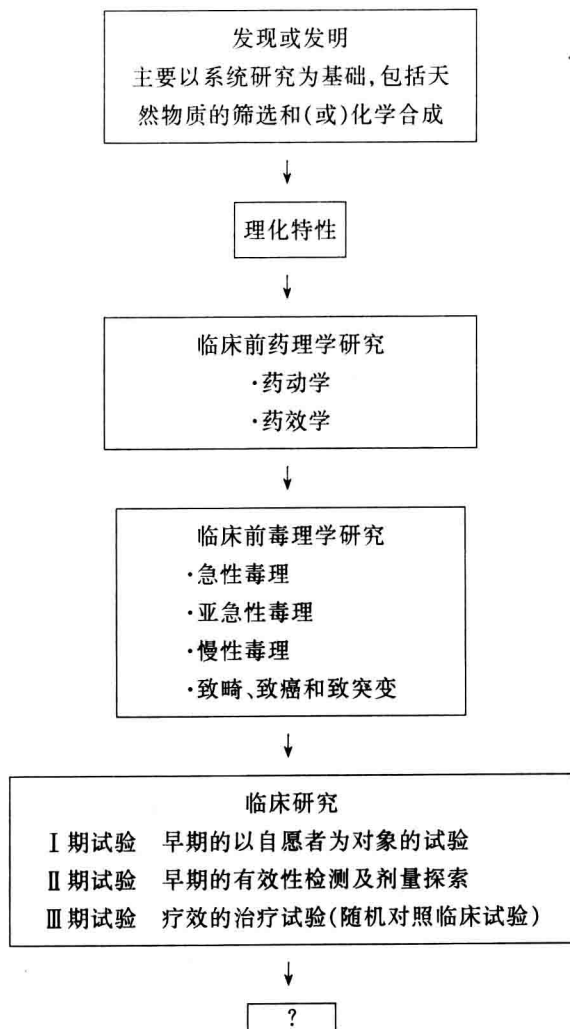


图 1-2 上市前新药的开发过程

些药物是否真正有疗效。本世纪 40~50 年代, 抗生素作为一种挽救生命的药物进入临床, 曾经有效地救活过数以千万计的患者, 这时人们几乎没有萌发进一步验证这类药物疗效的念头。但在随后的时间里, 临床试验方法开始发展起来, 并于 60~70 年代得到充分的完善, 新药的疗效即有效性开始常规地通过随机对照试验来加以证实, 同时这些方法的应用使原以为疗效无疑的老药也成为怀疑的对象, 其中许多已被新方法证明为无效的药物。特别是对复方制剂的严格研究显示, 相当一部分的组方是不合理的, 甚至是有害的, 然而一些不合理的复方制剂, 仍在某些国家的医药市场中名列畅销药之列。药品统计资料显示, 许多未被证明有效的药品, 仍在许多国家极其广泛地使用^[3,4]。即使对于那些新近上市的药物, 我们也可以发现在意欲证明其疗效的临床试验中存在严重的缺陷。随着社会的进步, 人们意识到进行临床试验必须遵循严格的方法学原理, 即以可靠的疗效证据作为药物开发研究的一个基本依据。同时临床药理学研究提出, 应以更为完善的指标和手段来评价和确认有关证据, 说明药物的有效性, 并对药物评价过程中所存在的缺陷的严重程度和普遍性加以证实。

人们对药害, 主要是对药物不良反应的认识和重视, 往往先于对药物疗效的怀疑和关注。在再生障碍贫血被首次报道的 31 年后, 1919 年 Labbé 和 Langlois 首次报道药物可能引起再障贫血问题; 1934 年首次提出了某种药物是粒细胞缺乏症的病因之一; 30 年代美国一种磺胺剂使 100 多人死亡的事件导致通过一项有关法规的修正案, 要求进一步保证药物的安全性; 1961 年 11 月德国的儿科医生 Lenz 宣布他已探索出正在暴发性流行的一种罕见的先天性海豹肢畸形的线索, 是妊娠期间服用新镇吐药——反应停 (比度胺) 所致, 并在医学刊物上发表。1962 年反应停被从市场上撤消, 此时病例总数约为 4 400, 其中 498 例已知婴儿在出生时或出生后不久死亡。对反应停上市前实验研究的复审表明, 不适

当的毒理学资料已经发表,且曲解了动物实验的结果。反应停事件引起了社会巨大的反响,激发了人们对药物利用的极大关注,它成为药物利用研究兴起的激发器,并促使世界卫生组织启动和开展全球性药物利用研究工作。反应停事件并不是最后的或最大的药物悲剧,更可悲的是 60 年代合成雌激素己烯雌酚误作预防流产的药物广泛被产科医生应用。当时支持将己烯雌酚用于预防流产的证据很不充分,临床试验的设计也不合理,与此同时,已有的临床对照试验表明,己烯雌酚不能降低流产、早产和过期产的发生率,但这还不足以改变许多医生的处方习惯,据统计截止 1971 年,仅美国就有 300 万妇女服用过己烯雌酚。同年,揭示妊娠期服用己烯雌酚增加子代女儿成年后发生阴道清细胞腺癌危险性的研究报告发表。1971 年底,美国食品及药物管理局(FDA)宣布己烯雌酚禁用于妊娠期妇女。但孕妇使用该药的势头在有些国家并未刹住,直到 1978 年有的国家还在使用。我们必须认识到,社会并不是总能迅速地从新发现或新观念中获益。

大量药物上市,药物不良反应也不断出现,引起社会巨大的反响与关注。60 年代起,一些国家开始实施药物不良反应监察计划,1964 年 WHO 药物监察国际计划项目建立,1968 年设立国际药品监察合作中心,至 90 年代初已有 30 多个国家加入该项目,其中大部分是西方发达国家。我国也已于 1989 年 11 月成立卫生部药品不良反应监察中心,开展了系列的工作,取得了一定的成果,并成为该项目的成员国。药物监察活动有助于识别药物危害性和高危人群,它还有教育作用,能明显地影响处方者、医药卫生管理人员、医药企业和公众。

除了药源性危害给患者带来损害以外,许多因素影响药物治疗效果,值得加以研究。临床药理学研究反复显示不合理用药现象相当普遍,即使药物或其他治疗手段已被临床验证为有效,但如果处方不合理或使用不当,也同样可以无效。另外,医生和病人都

明白处方和按处方用药是两回事,由于各种原因,临床试验结果有时与药物在临床中使用所取得的实际效果相距甚远。在注意药害的同时,由于新药的激增、泛用和强效,对速发和迟发的药物不良作用的认识,加上药费不断增长,从而激发人们对医生处方规律、模式和习惯的关注。有的专家指出,实际上许多处方是不必要的、不适当的或多余的,但我们对医生的处方习惯知之甚少。50年代初期,Martin分析了英国国家卫生保健局属下的医生的大量处方,发现地区性差异大得惊人;1971年Cochrane和Moore调研发现,英国Vit B₁₂的总耗量高于理论需要量的3~10倍,这篇发表的文章是药物利用研究史上的一个创举。

新药大量涌现上市和使用,成为现代医疗保健事业的一大景观,一方面说明人类科技进步、生活质量和与疾病作斗争水平的提高;另一方面令人注目的是新药层出不穷的同时,药价也不断攀升,药品生产、经营企业为谋求产品走向并占有市场,开展了各种促销活动,更起了推波逐浪的作用,高昂的医药费用已经给社会也给患者造成日益增大的沉重负担;良莠并存的新药涌入与原有药品构成庞大的药品库,对各种药品存在重新评价与汰旧问题;新药大量应用还使药物不良反应和药物滥用现象与日俱增;此外,还有已经出现的大量非处方用药的遴选和管理问题。诸如上述都是当前药物利用研究需要回答的问题。

药物利用具有广泛的社会性。一个国家的药物消费状况反映了该国的经济发展水平、科技水平和文化背景。对社会药物利用的调控和管理起重要作用的是医疗服务机构、社会医疗保险制度和政府的药事管理职能部门,以及所制定的有关医疗保健的各种政策、法规与制度。药物利用研究的主要作用是促进合理而经济地用药。为提高医疗质量,保障人民健康,加强药事管理,出台科学化、现代化的医药管理改革与法规,关键在于加强药物利用研究。此外,药品开发、生产和经营企业也十分关注药物利用研究

所提供的成果与信息。

药物利用研究必须面向社会,在社会背景下恰当地定量地评价药物对人群疾病史的影响作用,评价药物对公众健康的综合作用。它要求拥有全方位的,全面详细的有关药物利用的资料,现代计算机信息技术提供了这种支持。为开展药物利用研究,美国在 80 年代陆续建成了几个大型的临床病史-处方药物数据库网,开始对大样本人群的药物利用与效应进行高效率的研究;英国于 80 年代末开始建立全国性医院患者诊疗与处方用药自动化数据库,已在部分地区先后建成,用于药物利用研究与药费控制,取得了很大成功。

由于科技的进步与社会需求的推动,现代医学、药学及其相关的各个边缘学科发展迅速,各种社会药学监察和管理机构的不断建立与完善,计算机信息网络技术的推广应用等,对药物利用研究的理论与实践,起了积极的促进作用。

2 药物利用研究的定义和作用

世界卫生组织专家委员会给药物利用研究所下的定义是:药物利用研究是对全社会的药物市场、供给、处方及其使用的研究,其研究重点是药物利用所引起的医疗的、社会的和经济的后果^[5]以及各种药物和非药物的因素对药物利用的影响。此外,美国的一些学者也提出过较为狭义的注释:“药物利用研究就是对药物处方、调制及其摄入的研究。”法国的 Lunde 等则认为,关系着人类健康前途的药物开发问题,也应列入药物利用研究的范畴^[6]。上述定义,不论其广义的或狭义的注释都表明,药物利用研究范围甚广,涉及到药剂学、药理学、药事管理学、社会人类学、行为学和经济学等诸多学科领域。

药物利用研究的目的是力求实现用药的合理化。这种合理化

不仅指从医疗方面评价防病治病的效果,还指从社会、经济等方面评价其合理性,以获得最大的社会、经济效益。近年来,用药不当、误用、滥用药物引起中毒的事件时有发生,药物滥用已成为世界范围的严重公害。鉴于此,关于药物滥用及其控制,也可归类于药物利用研究的范畴。

药物利用研究的作用,主要有以下几个方面:

(1)可以提示药物消费的基本状况,了解药物临床应用的实际消费,对促进形成适合本国国情的药物消费结构有重要价值。

(2)可以提示药物应用的模式,通过对给药方式、药物剂量、使用频率、使用成本、治疗进展的研究,确定药物治疗的安全性、有效性和经济性。

(3)可以提示药物消费分布与疾病谱的关系,预测药品的需求量和需求结构,为制定药物的生产、引进、销售计划提供依据。

(4)可以反映国家人口素质和健康状况,从一个侧面反映国家的社会、经济、文化等方面的情况。

(5)可以对某些药物的滥用进行监测,成为监测滥用药物的重要手段之一。

(6)可以为政府制定、调整卫生保健政策、法规提供客观资料。

药物利用研究特别注重药物在社会流通、消费中产生的医疗方面、社会方面和经济方面的效果,药物利用研究已经并将继续朝着这个方向发展。总的说,药物利用研究尚处于发展的阶段,已取得的成果还比较有限,更大量深入的研究工作还有待继续开展。药物利用研究的方向可参见表1-1。在进入21世纪之际,我们预计药物利用研究将最终回答药物利用对社会人群的健康将发挥什么样的有益作用。人们将有可能排除各种干扰,不断缩小真实需求与实际治疗使用之间存在的差距。