



医院药师如何开展循证药物治疗

冯惠坚¹, 栾智鹏², 陈盛新² (1. 中国人民解放军 73061 部队门诊部, 江苏 徐州 221003; 2. 第二军医大学药学院药事管理学教研室, 上海 200433)

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1006 - 0111 (2009) 06 - 0476 - 04

循证药物治疗 (evidence-based therapeutics) 是循证医学不可缺少的组成部分。按照循证医学的哲学思想, 循证药物治疗就是基于科学证据、按照病人的病情进行药物治疗决策的实践^[1]。早在 20 世纪 90 年代初, 国际知名临床流行病学家 David Scakett 就把循证医学定义为“慎重、准确和明智地应用所能获得的最好的研究证据来确定病人的治疗措施”^[2,3]。2000 年, 他对该定义又作了补充, 强调来自文献的科学证据要结合临床医师个人专业技能及临床经验, 并考虑病人的价值和愿望, 来制定每个病人最佳的诊疗措施^[2]。近 20 年来, 循证医学的思想逐渐被人们所接受, 进入了更广的医药学实践活动中, 产生了循证药物治疗。由于药物治疗在临床医学中占有重要地位, 因此, 循证药物治疗对于临床医师和临床药师都具有十分重要的价值和意义。毫无疑问, 没有经过临床试验验证疗效和安全性的任何药物都不能用于临床实践^[4], 而且缺乏可靠科学证据的药物治疗, 会隐藏更大的治疗风险。因此, 循证药物治疗成为临床药师开展临床药学工作的重要工具。本文综述循证药物治疗的方法和步骤, 以期对临床药师有所帮助。

1 循证药物治疗的步骤

1.1 提出药物治疗问题 在寻找证据之前, 首先是明确要解决的具体药物治疗问题, 如果问题表述的比较规范会节省大量的寻证时间。提出的问题要有针对性且包含下列要素: 患者病情和诊断, 拟使用药物, 可比较药物, 获益结果等。有了这些要素, 药师就能有针对性的去了解患者的相关信息。比如, 药师获悉医生为何要用庆大霉素, 医生对靶位血药浓度的要求等信息后, 规范出以下问题: 一位 65 岁患

有人工瓣膜心内膜炎的患者, 现为金黄色葡萄球菌感染且对甲氧苯青霉素耐药, 想获得与万古霉素抗 G⁺ 菌的协同效果, 如何确定庆大霉素的剂量和给药次数? 达到多大的血药浓度? 再比如, 对于急性呼吸窘迫综合征的药物治疗, 存有较大争议的问题^[5] 是: 采用限制性还是非限制性液体管理? 补充人血白蛋白联合利尿治疗能否获益? 激素治疗能否使患者获益? 这些都可以作为寻找证据之前提出的问题。

1.2 寻找药物治疗证据 寻找科学证据的目的是要证明某种解决问题的方案可行。当然, 我们可以请教同事或这个行业的专家, 可以查阅实践指南或教科书, 查阅系统性评价文献的电子数据库, 可以在 MEDLINE 上查阅原始文献。但是, 同事的意见是基于他们以往的经验, 可能带有倾向性, 而且, 同事的意见并非查阅最新的科技文献所得, 不过在查阅科学依据后作出决定时, 可逐条考虑进去。教科书可就一个问题提供一般性的信息, 但对具体问题的解决帮助不大。

因此, 回答上述问题, 最有效也是最快捷的办法是从查阅实践指南入手, 如果信息还不够, 就必须搜寻系统性评价文献, 查阅原始文献往往是最后一步。查阅并认真评估心内膜炎治疗实践指南将有助于解决这一问题。在 MEDLINE 或 PubMed 上输入关键词并限定循证医学评价文献, 可快速查到有关庆大霉素使用剂量及治疗心内膜炎的系统性评价资料。若无系统性评价资料或查到了但作用不大, 通过原始文献来回答这一问题就是最好的途径。

1.3 评估证据质量 每一份资料往往都有人为的错误且带有倾向性, 所以很有必要对所获得的证据进行严格的评估。每一类的证据都有各自的优点和不足, 从具体的研究设计所获取的结论都是有限定条件的。为了获得期望的结果, 统计方法可能被作者人为地改动, 应用的统计学或许并

作者简介: 冯惠坚 (1963-), 男, 硕士, 主管药师。
通讯作者: 陈盛新. Tel: (021) 81871323, E-mail: sxchen@smmu.edu.cn

未反映给定研究设计的最佳统计检验。因此,可以采用国际临床流行病学治疗评价标准进行评价和分级^[4],从 级到 级,证据强度依次减弱。通常 级为多中心、大样本随机对照双盲试验或者高质量的 Meta分析; 级为单独、小样本随机对照双盲试验或者 Meta分析; 级为设计良好的非随机研究,包括队列研究、病例对照研究; 级为设计合理的非实验研究,如无对照的系列病例观察; 级为专家意见。

1.4 应用循证结果 循证药物治疗的最后一步就是将最佳的证据应用于临床实践,应用于每个患者或一组患者的治疗决策。如就上述的庆大霉素剂量问题来说,临床药师想依据查到的最佳证据来确定这个病人的庆大霉素剂量,那么,该药师就应和药理学与治疗学委员会一起,根据最佳证据制定标准化的庆大霉素剂量准则。这类准则须定期更新,以确保在确定剂量时考虑到新的证据。

2 证据的种类

2.1 病例报告 病例报告描述的是单个病例的治疗过程及实际结果。有时,一篇报告报道了一个以上病例,这称为系列病例报告。撰写病例报告的目的,是向医务界告知某种具体治疗方法的益处和危害。一般来说,病例报告不应作为临床决策的依据,因其缺少理论假设,亦非科学研究。但有时能查到的文献仅仅是病例报告,这时治疗决策或许只能依据病例报告所描述的临床经验。

2.2 队列研究 队列是指一组患者或研究对象。队列研究是针对大群患者的观察性研究,目的是弄清某种药物治疗方法的特有益处或危害。队列研究确定两组患者,一组接受药物治疗(治疗组),另一组不用该药物治疗(对照组),经一段时间的研究,观察哪一组产生所关注的结果。队列研究的一个例子是“护士健康研究”,该研究是对两组女性的跟踪观察,确定激素替代疗法的益处和风险。这种研究的最大不足是缺少对干扰因素的控制,最大优点是可纳入人数众多的患者,而且与随机对照试验相比研究费用低廉。

2.3 病例对照研究 病例对照研究是一种回顾性研究。该研究是把有无某种特定结果的患者分成病例组(有这种结果)和对照组(无这种结果),追溯与这种结果有关的特征因素。病例对照研究对评估患者经数年才产生的罕见结果最为有用,但往往产生病人的选择偏倚,影响结果的有效性。

2.4 回顾性研究 回顾性研究是通过回溯来评价过去发生的事件,病例对照研究就是回顾性研究的

一种。其他的回顾性研究,报告特殊治疗或干预的结果,但病例组并不总是与对照组匹配。这些研究也存在偏倚问题,因为患者不是随机化地接受治疗,研究人员和患者亦非双盲,研究场所亦无对照。回顾性研究费用低廉,所花时间比随机对照临床试验也少。回顾性研究的一个优点是其反映了实际情况,反映了在真实的临床实践中某种治疗是如何进行的。

2.5 随机临床对照试验 在随机临床对照试验(RCCT)中,患者随机分配到治疗组或对照组,此后,密切观察所关注的各种检测数据和结果。随机化过程保证患者分配到治疗组或对照组的机率均等。这样做是考虑到每一个患者都可能带有影响研究结果的特殊情况。要发现某一种治疗或干预之效果的真实性,RCCT是最佳的研究方法。RCCT已证实了现今许多药物治疗的价值,也否定或澄清了其它一些药物治疗的有用性。RCCT的主要不足是费时费钱。

2.6 系统性评价和 Meta分析 有几种不同类型的评价工具,当临床药师试图回答一个具体的治疗问题或者陷于困难的药物选择时,系统性评价是极好的工具。系统性评价可有效而快速地回答具体的治疗问题。例如:对感染人免疫缺陷病毒(HIV)的患者,什么时候是开始抗逆转录病毒治疗,防止并发症和延长生命的最佳时机?确定这个时间的证据是什么?系统评价采用明确、可复验的准则选择评价论文,综合多种原始研究的结果,减少偏倚和随机误差。

系统性评价有两类:定性评价和定量评价。定量评价运用统计方法整合两种或更多的研究结果。定量评价常被称为 Meta分析。定性评价运用预设的方法总结原始研究的结果,而不是运用统计方法整合研究结果。要检索系统评价,前述许多循证医学网站都是极好的资源。其中的一些网站还进行自己的系统评价,但其严格程度不同。或许最严谨、最有名的是 Cochrane 图书馆及系统评价数据库。其他的搜索资源还有 Zynx Health, Clineguide及循证药物治疗中心,他们也开展各自的系统评价。每个网站都介绍他们如何开展系统评价,因此,寻找手头具体问题的系统评价的最有效且最快捷办法是进入你所能进入的电子数据库。

2.7 临床实践指南 临床实践指南被定义为“旨在帮助医务人员和患者在具体临床环境中就恰当的医疗保健做出决策的有系统、有发展的声明”。临床实践指南由指定临床领域的一组专家来制

定。这些专家评价文献,为他们做出的建议提供证据。这些建议常根据证据强度而划分等级。在过去,实践指南并没有遵循真正的循证方法,也就是没有依照前文所列的步骤来制定。这些步骤要求列出问题、寻找证据、评价证据及决定如何将证据应用到实际工作中。

实践指南通常按照建议的证据质量和重要性,对建议的强度划分等级。美国医学会杂志(JAMA)的系列出版物概述了对医疗保健建议进行分级的方法,从结果不一致的观察性研究到结果一致的随机对照试验,按层次分级。并非所有的指南都遵循相同的分级体系,但都依据相同的核心原则。指南应在显目位置明确说明建议是如何分级的。

3 分析证据

3.1 初步研究 评价并分析原始文献时,药师必须严格评估该研究结果和结论正确的有效性。若未对研究进行严格评估,读者不能也不应视其建议和结论为真实并应用于临床实践。严格评估包括对一项试验的设计、步骤、分析和解释的详细评判。如前所述,即便是随机临床对照试验也会有偏倚,因此,药师应指出明显的偏倚。为帮助鉴别影响原始证据强度的相关因素,Etminan等归纳了下列问题:入选和排除的标准是否得到清楚地说明?该研究是否为随机研究?双盲的程度如何?如何测定治疗的依从性?样本量是否足够大到可以检测结果?报告结果时是否把全部患者考虑进去?以什么作为检测的终点?病例组和对照组的选择是否恰当?时间关系是否正确?是否存在剂量效应的对应关系?评价并分析原始文献时,提出这些问题是很重要的。

3.2 评价结果 有些论文对评价临床试验结果提供了很好的说明,应鼓励药师参阅这些文献,以得到更为详细的说明或病例资料。Askew建议,编制试验疗效终点一览表,列出治疗组和对照组的百分数。这些百分数可用来计算效果的大小。相对风险降低(RRR)和绝对风险降低(ARR)是用来决定药物疗效大小的参数。相对风险(RR)是治疗组某事件的发生率与对照组该事件发生率的比值。RRR是治疗组和对照组之间比较风险降低的估计,ARR是治疗组和对照组之间某事件发生率的差值。用ARR去除1就得到另一个参数,即需要治疗的人数(NNT)。NNT是需要某一指定治疗的病人数,该治疗能使患者获益。NNT很有用,因为它把疗效的大小数量化。以上参数

的计算公式如下:

$$ARR = \text{对照组事件发生率} - \text{治疗组事件发生率}$$

$$NNT = 1 / ARR$$

$$RR = \text{治疗组事件发生率} / \text{对照组事件发生率}$$

$$RRR = ARR / \text{对照组事件发生率} = 1 - RR$$

ARR决定了两组间结果的真实差异。例如,如果对照组10%的患者死亡,治疗组5%患者死亡,则死亡ARR就为5%。RRR同样也决定两组间结果的差异,但同时考虑了对照总体的事件发生率。比如,对照组有10%死亡,而治疗组有5%死亡,则治疗组死亡RRR为50%。上例中,NNT是20,即要使一人从治疗中受益,需治疗20人。仅仅看RRR可能会误导人。如果在上例中,将两组的死亡百分率都降低一半,则ARR为2.5%,但RRR仍然是50%,此时的NNT为40,即要使一人从治疗中受益,需治疗40人。所以,RRR过分强调了治疗的潜在益处,但没有考虑试验对象的基线风险,当RR保持不变时,绝对风险可因个体患者的基线风险而变化。NNT亦有其自身的不足,因为在此研究中,它是基于所有患者的平均基线风险为基础的,这就意味着你必须治疗人数众多的患者才能阻止一例死亡,而不是只须治疗健康欠佳的人群。因此,药理学干预能被裁剪到具体的病人风险上,以获得患者和社区的最好治疗效益。同样的公式和参数可应用于药物不良反应。

3.3 确定统计学意义 要确定RR、RRR和ARR的统计学意义,必须理解统计学的显著性指标。 P 值及可信区间常用来确定研究的统计学意义,通常 P 值小于0.05表示有统计学意义。 P 值越低说明所观察到的结果其发生的偶然性越小, P 值不能说明真实差异的可能范围。可信区间(CI)是对真实治疗效果所在范围的估计。95%可信区间就是指我们有95%的把握说真实值皆出现在这个区间。如果ARR的CI包含0或RRR的CI包含1,说明治疗组和对照组之间的差异不显著。一项研究的可信区间过大,临床医生就得对其推荐的治疗方法持谨慎态度。

4 整合研究

4.1 评估系统评价的质量 各种类型的研究证据包括系统评价,都必须经过严格的评估以判断其真实性,并决定它们是否能用于你所面临的临床情况,以及如何应用。药师在评判一篇文献质量时,下面8个问题或许会有所帮助:评价文章是否提出一个焦点问题?有无可能遗漏一些重要且相关的研究?入选标准是否恰当?入选

研究的真实性是否得到评判? 是否评估研究的重现性? 相关研究的结果是否相似? 总的结果是什么? 精确度如何? 这些结果是否有助于患者的治疗?

4.2 评估临床实践指南的质量 Hayward等为用户如何使用实践指南作了详细说明,他们使用了上述相同的基本问题: 所提的建议有根据吗? 若有, 建议的内容是什么? 对患者治疗有无帮助? 指南应清楚地阐明选择证据和证据分级的方法,并提出建议。指南还应提供有关如何选择方式和结果, 根据不同结果的值和相对值作出决定的信息。如果这些问题未能得到清楚的说明,用户应对建议的用途和有效性持怀疑态度。另外两个问题在确定有效性方面是重要的。一是指南是否考虑了近期的重要进展? 二是指南是否经同行评价和检验? 用户还应确定建议的强度有多大? 与证据和数值有关的不确定性的影响有多大? 建议是否实际并在临床上有重要意义?

5 结语

在选择和评价药物治疗方案时,应用循证医学的原则是重要的。应用循证医学有助于揭示药物治疗效益和风险的真实性。药师需要做出进一步努

力,开发循证药物治疗实践需要的技能。循证药物治疗决不仅仅是就某一题目查阅文献,它包括识别和归纳成一个很好的问题,查找证据、严格分析并评价证据,把最佳证据应用到临床实践中并做出好的药物治疗决策,当然这种应用必须考虑患者的情况、价值和偏好,以及药师的临床专长和病理生理学知识。因此,对于药师来说,循证药物治疗是一项挑战性的工作,一项值得药师奉献自己知识、能力和精神的工作。

参考文献:

- [1] Brown TR. Handbook of Institutional Pharmacy Practice [M]. 4th Bethesda: american society of health-system pharmacists publication production Center, 2006.
- [2] 张小澍,丁福康,潘书文,等. 循证医学研究进展 [J]. 人民军医, 2005; 48(4): 228.
- [3] 李海燕. 循证医学的基本概念及产生背景 [J]. 国外医学情报, 2002; 23(3): 7.
- [4] 张天民. 循证医学和循证临床药学 [J]. 医药导报, 2003; 22(8): 559.
- [5] 王宾友,董碧蓉,刘雅,等. 一例术后急性呼吸窘迫综合征患者的循证药物治疗 [J]. 中国循证医学杂志, 2009; 9(9): 1030.

收稿日期: 2009-11-16

医院药师如何开展循证药物治疗 (试题)

1. 医院药师开展循证药物治疗,首先需要明确哪些问题 (多选)

A. 患者详细病情	B. 医师诊断结果	C. 预备使用的药物
D. 可比较药物	E. 预期治疗效果	
2. 寻找科学的药物治疗证据,有哪些方法 (多选)

A. 咨询专家	B. 向同事请教	C. 查阅实践指南
D. 检索系统性评价文献	E. 从 MEDLINE 查阅相关原始文献	
3. 寻找药物治疗证据,最有效也是最快速的办法是 (单选)

A. 咨询专家	B. 向同事请教	C. 查阅实践指南
D. 检索系统性评价文献	E. 从 MEDLINE 查阅相关原始文献	
4. 在何种情况下,通过查阅原始文献来寻找药物治疗证据,被认为是最佳途径 (多选)

A. 缺少治疗相关疾病的实践指南	B. 检索不到相关 Meta 分析资料	C. 系统性评价资料缺失
D. 相关疾病治疗的统计学研究存在严重错误	E. 查到的系统性评价资料作用不大	
5. 循证药物治疗中,评估药物治疗证据的质量,通常采用哪种标准进行评价和分级 (单选)

A. 国际临床药师评价标准	B. 国际临床医师治疗评价标准
C. 国际临床流行病学治疗评价标准	D. 国际临床指标检测标准
E. 国际药理学与治疗学标准	
6. 队列研究在药物治疗证据质量评估分级中,属于哪一级 (单选)

A. I级	B. II级	C. III级	D. IV级	E. V级
-------	--------	---------	--------	-------

7. Meta分析研究在药物治疗证据质量评估分级中,属于哪一级(单选)
- A. I级 B. II级 C. III级 D. IV级 E. V级
8. 临床药师想要通过制定标准化的药物治疗准则,将最佳的证据应用于临床实践,必需得到医疗机构哪个部门的认可(单选)
- A. 药剂科 B. 药学与治疗学委员会 C. 医务处
D. 临床科室 E. 以上都不是
9. 病例报告通常不能作为临床决策的依据,是因为(多选)
- A. 病例报告不规范 B. 病例报告的信息量不够 C. 病例报告不属于科学研究
D. 病例报告记录过于主观 E. 病例报告缺少理论假设
10. 要评估患者经过数年治疗所致的罕见结果,最适合选择哪种方法进行研究(单选)
- A. 大样本随机对照双盲试验 B. 队列研究 C. 病例对照研究
D. 小样本随机对照双盲试验 E. 非实验研究
11. 下列选项中,对随机临床对照试验的描述正确的有(多选)
- A. 随机化保证患者分配到治疗组或对照组的机率均等
B. 随机临床对照试验是发现药物治疗效果的最佳研究方法
C. 随机临床对照试验可能会因病人的选择产生研究偏倚
D. 随机临床对照试验同样适用于对罕见病治疗的研究
E. 随机临床对照试验需要投入大量的研究费用和研究时间
12. 文中认为,要对药物治疗的具体问题进行系统评价,最有效且最快捷的方法是(单选)
- A. 咨询专家 B. 查阅实践指南 C. 查阅临床治疗的原始文献
D. 检索系统性评价数据库 E. 召集临床医生进行主观评价
13. 在编写临床实践指南时,需要对建议治疗方案划分等级,这主要是依据(多选)
- A. 证据的重要性 B. 证据的多样性 C. 证据的完整性
D. 证据的质量 E. 方案的可行性
14. Eminent认为,若要找出那些影响原始证据强度的因素,需要从哪些问题入手(多选)
- A. 入选和排除的标准是否清楚说明 B. 样本量是否足够大
C. 报告结果是否已考虑全部患者 E. 病例组和对照组的选择是否恰当
D. 是否存在剂量效应的对应关系
15. NNT是需要某一指定治疗的病人数,下列哪些关于NNT的描述是正确的(多选)
- A. NNT把疗效的大小数量化 B. $NNT = 20$ 表示要使1人从治疗中受益,需要治疗20人
C. $NNT = 1/ARR$ D. 如果 $NNT = 20$,则ARR为0.02
E. NNT以所有患者的平均基线风险为基础
16. 下列哪种情况下,临床医生需要对推荐的治疗方法持谨慎态度(多选)
- A. 建议等级过低 B. 治疗费用偏高 C. 证据研究结果的可信区间过小
D. 证据研究结果的可信区间过大 E. 有不良反应病例报告
17. 药师在评价一份药物治疗系统性评价的质量时,需要考虑下列哪些(多选)
- A. 评价文章是否遗漏一些重要的相关研究 B. 入选标准是否恰当
C. 入选研究的真实性是否得到评判 D. 是否评估研究的重现性
E. 研究结果是否有助于患者的治疗
18. 药师在评估临床实践指南的有效性时,哪些方面的考虑是重要的(多选)
- A. 指南是否进行药物经济学研究 B. 指南是否考虑了近期的重要进展
C. 指南是否关注药物利用评价 D. 指南是否经同行评价和检验
E. 指南是否经医疗机构所有相关部门通过