doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2022.04.002

真实世界研究对临床药师的挑战与机遇*

陈 晨[1,2],刘怿晗[2],吴 斌[1],金子妍[1,2],徐 珽[1,2△]

(1. 四川大学华西医院临床药学部,四川 成都 610041; 2. 四川大学华西药学院,四川 成都 610041)

摘要:目的 探讨真实世界研究对临床药师的挑战和机遇。**方法** 介绍真实世界研究在药品安全性、有效性和经济性评价中的应用实例,据此总结临床药师面临的具体问题。**结果与结论** 基于真实世界数据所得到的证据有力地推动了临床药物治疗的发展。在临床治疗团队中,临床药师更关注患者的用药问题,真实世界研究是临床药师全面评价药品的安全性、有效性、经济性及药品应用合理性的有效模式。同时,应加强临床药师临床药学能力的培养,完善科研工具,促使临床药师转变职业定位。

关键词:随机对照试验;真实世界研究;临床药学;临床药师

中图分类号:R95 **文献标志码:A** **文章编号:1006 - 4931(2022)04 - 0008 - 04**

Challenges and Opportunities of Real - World Research for Clinical Pharmacists

CHEN Chen[1,2], LIU Yihan[2], WU Bin[1], JIN Ziyan[1,2], XU Ting[1,2]

(1. Department of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To investigate the challenges and opportunities of real - world research for clinical pharmacists. **Methods** The application examples of the real - world research in the evaluation of drug safety, effectiveness and economy were introduced, and the specific problems faced by clinical pharmacists were summarized. **Results and Conclusion** The evidence based on real - world data has effectively promoted the development of clinical drug therapy. In the clinical treatment team, clinical pharmacists paid more attention to the medication problems of patients. The real - world research is an effective model for clinical pharmacists to comprehensively evaluate the safety, effectiveness, economy and rationality of drug application. Meanwhile, we should strengthen the training of clinical pharmacy ability for clinical pharmacists, improve scientific research tools and promote clinical pharmacists to change their professional orientation.

Key words: randomized controlled trial; real - world research; clinical pharmacy; clinical pharmacists

根据国际药物经济学与结果研究协会(ISPOR)的定义,真实世界数据(RWD)是指随机对照试验(RCT)中未收集的用于决策的数据[1]。欧洲工作相对有效性工作组将真实世界数据定义为了解在实际实践环境下收集的医疗保健数据的一种手段[2]。美国国会于2016年12月率先通过《21世纪治愈法案》,鼓励美国食品和药物管理局(FDA)基于真实世界数据加速医疗器械的审批[3]。此后,各国迅速跟进。我国结合自身国情,启动了相应的《真实世界研究指导原则》,2019年5月至今,国家药品监督管理局相继发布了《真实世界证据支持药物研发的基本考虑(征求意见稿)》《真实世界数据用于医疗器械临床评价技术指导原则(征求意见稿)》《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)》《真实世界证据支持儿童药物研发与审评的技术指导原则(征求意见稿)》[4]。可见,真实世界证据(RWE)在产品研发(如提供有关疾病的自然病史和流行病学的证据)、安全性监管和风险获益再评估等方面具有广泛前景,真实世界研究(RWS)已成为医药领域的研究热点。以患者为中心,并提高临床医疗质量是体现临床药师价值的重要方面[5]。RWD来自真实的医疗环境,更注重效果研究,反映真实世界中治疗药物的临床疗效,外推性好,更易转化为临床实践。临床药师不仅能通过RWD获得海量病例信息,还能通过长时间的随访与观察,验证在临床试验中获得的药物有效性与安全性的结果,评估药物指南与实践的差距,从而帮助调整治疗方案,为医疗决策的更改提供证据与指导[6]。为此,分析探讨了RWS对临床药师的机遇和挑战。

1 在临床药学研究中的应用

1.1 安全性研究

药品安全性问题是临床药学工作的核心,新药临床审批均需通过临床试验验证药物的安全性和有效性,但由于RCT的研究观察时间短,一些需要长期观察才能体现出来的药品不良反应(ADR)/药品不良事件(ADE)无法及时监测;也无法得到广泛的药物相互作用信息;试验受试样本量一般较小,且忽略了特殊人群和人群异质性,导致不同人群的药物安全性和有效性变异程度大,得到的药品说明书数据在不同人群中的重复性与再现性差[7]。利用RWS,临床药师可及早发现

*基金项目:四川省干部保健科研课题[川干研2018 - 104]。

第一作者:陈晨,男,在读硕士研究生,研究方向为药物应用与评价,(电子信箱)754192654@qq.com。

△**通信作者:**徐珽,男,博士,主任药师,研究方向为医院药学、临床药学及循证药学,(电子信箱)tingx2009@163.com。

可疑的ADR信号和高风险用药患者，并基于患者的既往史、现病史、临床指南及医疗大数据库对药物治疗方案进行评价，提供安全、有效的治疗方案[6]。

免疫检查点抑制剂（ICIs）批准适应证范围不断扩大，临床使用逐渐普及。免疫相关不良事件（irAEs）的发生具有离散性和非特异性，受到了临床的普遍关注，研究人员通过FDA不良事件报告数据系统，分析了32 441例患者的irAEs报告，总结出不同ICIs中irAEs的分布特点、报告差异、发生时间、结局情况等特征。该研究中纳入的ADE报告代表了在真实医疗实践环境下irAEs的发生情况，为临床安全使用ICIs和后续研究提供了参考[8]。有学者基于电子医疗记录进行分析，在该研究中发现了38个ADR信号，其中17个被认为是真实的ADR[9]。

1.2 有效性评价

提供临床治疗药物信息：基于循证药学的理念，临床药物治疗方案的选择常基于高质量的证据。但临床患者的异质性给临床治疗药物的选择带来了挑战。有研究指出，我国目前每年有250万例的患者用药错误，由此造成的死亡人数约为20万[10]。临床药师通过对患者的电子病历、医院医疗数据库及患者调查资料等开展研究，采用不同的统计学方法，如频数法、倾向性评分和多元Logistic回归分析等[11]，能对药物治疗方案进行快速评价，更好地处理药物治疗效应在不同人群间的差异，并向临床治疗团队提供如RCT中非目标人群的药物治疗信息，超药品说明书用药的疗效与安全性，长期用药，联合用药，潜在的药物相互作用，罕见ADR及药物经济学等相关信息。帮助医师更好地选择治疗药物，制订药物辅助治疗决策。如对于心力衰竭（简称心衰）的治疗，美国心脏病学会/美国心脏协会，欧洲心脏病学会和中华医学会心血管病学分会均有相应的综合性治疗指南，指南中重要的药物治疗方案绝大部分依据的是RCT数据[12]，但这些临床试验的受试对象多为65周岁以下且无肝肾等器官病变，缺乏对老年心衰患者的试验数据。有研究人员基于多中心的医院医疗数据对老年慢性心衰患者进行了药物治疗状况分析，并总结了其临床特征，有效地补充了临床试验的空白[13]。单用胰岛素的血糖控制欠佳也是糖尿病患者的常见临床问题，传统的治疗方案常为增加胰岛素剂量、更改给药时机、加用新型降糖药等[14]。面对不同患者的个体情况，开展RCT试验显然是不可取的，RWS快速、高效的特点可为临床治疗决策提供辅助。国外某多中心、回顾性的观察性研究结果表明，在真实世界环境中，对于未能实现血糖控制目标或出现体质量增加和低血糖等ADR的患者，联用德谷胰岛素和利拉鲁肽这2种抗糖尿病药物是有效的选择[15]。

促进特殊人群和常见慢病患者合理用药：基于对真实世界药物治疗信息的研究分析，临床药师还可为特定人群尤其是孕妇、儿童、老年人或特殊疾病患者的自身状况及临床用药情况进行全面评估，找出问题，有利于更好地设计个体化给药方案，促进合理用药。随着患者个体用药数据的不断积累，基于患者的用药习惯和常见不良事件，以及疾病的发生、发展特点和规律，临床药师可对患者提供更好的差异化药物治疗方案。如某项针对糖尿病患者血糖控制欠佳的研究中，评估了在真实临床环境下影响患者血糖控制的因素，发现患者的用药依从性是影响糖尿病治疗效果的重要因素[16]，提示临床药师需开展更多的临床药学服务工作，以提高合理用药水平，从而提高疗效。慢病患者常合并多种基础疾病，联用多个科室开具的多种药物，存在潜在用药风险，为保障用药安全，需为其提供更加个体化的用药指导[17]。同时，临床药师还可分析患者的治疗情况，总结医师的用药习惯，针对临床用药不合理之处，在临床科室开展合理用药讲座，促进合理用药水平的提升。

治疗药物监测：治疗窗是指最小毒副作用浓度和最低有效作用浓度之间的药物治疗浓度区间，传统的药品用药数据无法提供个体化治疗窗，少数患者会出现毒性反应。若个体化给药方案的设计是基于与经治患者情况类似的其他患者用药信息，分析其他患者经相同药物治疗后的安全性和有效性，通过大样本分析，有助于药物治疗方案的设计，最大化地精确药物治疗窗。如中日友好医院药学部通过基于真实世界的横断面调查研究分析了治疗药物监测过程中亚胺培南在重症监护患者中的应用情况，为重症患者使用亚胺培南提供了依据，很好地解决了亚胺培南的实际应用问题[18]。

1.3 经济学评价

在药物经济学评价中，RWS为药物经济学研究提供了更多的经济学参数，有助力于构建药物经济学模型。临床药师能利用所在地区的医疗卫生系统，如医疗保险数据库、疾病等级数据库、医院病历资料、医保支付数据等获得RWD，得到更多患者层面的信息。除了诊疗全过程的相关经济费用外，还能获得患者用药后的心理、精神方面的数据，计算健康效用值。这些药物流行病学信息与治疗信息可帮助临床药师针对不同的研究目的和背景，更好地收集与研究目标相符合的费用信息，更加准确地评估药物的隐性成本与间接成本。为临床治疗团队和患者提供药物经济性方面的信息，使医师能更好地向患者交代不同治疗方案间的利弊，减少医疗纠纷。如有学者从RWS和决策树模型2个角度对4种根除幽门螺杆菌治疗方案的成本－效果进行了分析。在决策树模型中以国内目前公开发表的研究为基础，对我国《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》

中推荐的4种铋剂治疗方案进行药物经济学分析。结果2种方法均显示治疗方案“艾司奥美拉唑(20 mg) + 阿莫西林(1 000 mg) + 呋喃唑酮(100 mg) + 枸橼酸铋钾(220 mg),均每日2次,连续10 d”更有经济性,在临床选择治疗方案时推荐优先考虑[19]。

基于RWD的研究可以弥补传统RCT的不足,为患者提供更全面的治疗药物评估。虽然RWS在多方面有局限性,如数据的准确性、完整性,研究对象组间基线差异及已知或未知混杂因素的影响等。但应强调的是,治疗决策应基于当前可获得的最佳研究证据,而非将证据来源绝对化。针对不同的临床药物治疗问题,最佳证据可能存在差异,且即使针对同一临床药物治疗问题,研究设计也不能完全代表证据的强弱[20]。

2 对临床药师提出的挑战与机遇

2.1 临床药学能力培养亟须加强

我国临床药学起步较晚,最早于1989年由原华西医科大学(现四川大学华西医学中心)试办临床药学本科专业,开始培养正规化的临床药师,但在1998年的专业调整中,临床药学专业被取消。直到2012年才被教育部重新纳入普通高校本科专业目录[21-22]。目前,医院的大部分临床药师是由国家设置的临床药学培训基地经过规范化临床药师培训转岗而来,但由于药师的工作一直以药品供应为中心,在临床知识储备、能力结构等方面有欠缺,需在引导临床药师提升工作积极性的同时培养骨干力量,提升临床药师队伍的整体水平和素质。此外,部分临床药学专业学生缺乏临床实践环境,学习与实践脱接,应加强院校合作,为学生搭建学以致用的平台。RWS要求临床药师不仅要娴熟地掌握药学相关知识,了解疾病进展和诊疗方案,还需掌握临床流行病学、药物经济学、生物统计学等相关学科的概念和理论,故本科和研究生教学培养应以临床为导向,构建并更新临床药学专业知识体系,不断提升临床药学服务质量。

2.2 科研工具有待完善

加大ADR监测数据库投入:ADR监测是保障药品安全性的重要手段。国内目前主要采取的是被动监测模式,即自发呈报,但存在漏报、错报等问题[23],同时部分呈报人员无法规范化记录ADR / ADE,导致数据不规范而无法使用。为保障RWD的准确性和完整性,尽可能全面而准确地上报ADR依然是一个巨大挑战。相比被动监测,主动监测在药品安全性评价方面有巨大优势,不仅可发现信号,也可验证信号[24],但投入较大,有待国家进一步增加专项投入[25]。

开发标准化医疗信息数据库:中国有世界上最大的人口基数,同时也拥有丰富的医疗数据,但在涉及标准化问题上,易出现信息的遗漏、误报、漏报、少报或数据不一致。仅针对医疗数据质量较高的医院信息系统(HIS)进行数据分析和评价是可行的,但HIS多为业务系统,主要记录患者的基本信息和临床治疗信息,属非科研系统,临床药师无法直接提取并使用信息,因此医院药学部门有必要开发标准化医疗信息数据库,为临床药师的工作助力。此外,随着医院信息化进程的进一步加速,全国性的疾病治疗信息平台也将提上日程。

2.3 职业定位需转型

RWS作为一种理念,已得到了更广泛的认可,并逐渐应用于临床药物治疗决策,推动了个体化治疗的进一步发展。在疾病分型的基础上,基于患者的性别、年龄、收入、精神状态等因素进一步细化,可使治疗方案更复杂多样,临床药物治疗更精细。这要求药师积极转换思想和工作理念,与时俱进,开展更多的以患者为中心的临床药学服务,并提升业务能力,满足医师和患者对临床药师的期望,同时要与医护人员形成更紧密的临床药物治疗团队,根据患者实际情况提供个体化临床用药建议,保障用药安全、有效、经济、适当。

3 展望

药学发展新阶段给药学教育提出了新的要求和目标,也给临床药师带来了新的挑战和机遇。RWS给临床药学工作提供了新动力和途径,帮助临床药师拓宽科研思维,同时也有助于临床药师深入参与临床药物治疗,为患者得到最佳药物治疗方案提供有力保障。

参考文献

[1] 王 雯,谭 婧,任 燕,等. 重新认识真实世界数据研究:更新与展望[J]. 中国循证医学杂志,2020,20(11):1241-1246.
[2] SUVARNA VR. Real world evidence (RWE) - Are we (RWE) ready?[J]. Perspectives in Clinical Research,2018,9(2):61-63.
[3] GOTTLIEB S,蒋 蓉. 21世纪治愈法案:医药创新的进展与发展路径[J]. 中国食品药品监管,2018(2):46-53.
[4] 汪旻晖,赵 杨,邓亚中,等. 真实世界数据/真实世界证据应用的政策法规及指导原则的比较研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2020,25(8):878-889.
[5] 张惠丽,魏令敏,武伟琦. 临床药师思维模式定位与转变的探讨[J]. 中国药业,2017,26(23):83-85.
[6] 季聪华,刘 姗,张 颖,等. 基于诊疗大数据研究的循证医学证据等级思考[J]. 中华中医药杂志,2019,34(12):5540-5542.
[7] 石舒原,赵厚宇,周庆欣,等. 真实世界证据与随机对照试验:RCT DUPLICATE项目方法学介绍[J]. 药物流行病学杂志,2020,29(3):198-205.
[8] CHEN C, WU B, ZHANG CY, et al. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: An updated comprehensive disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 95: 107498.
[9] CANTOR MN, FELDMAN HJ, TRIOLA MM. Using trigger