

我国药品安全定义和范畴的系统综述和定性访谈

尚鹏辉*¹ 刘佳² 夏愔愔¹ 杨祖耀¹ 吕晓珍¹ 张耀文¹ 舒正¹ 黎学海¹ 刘继同¹ 江滨³
杨莉¹ 邱琼⁴ 詹思延¹

1. 北京大学医学部公共卫生学院 北京 100191
2. 国家食品药品监督管理局药品评价中心 北京 100045
3. 北京大学药学院 北京 100191
4. 国家食品药品监督管理局 北京 100810

【摘要】目的:深入探讨药品安全的定义和范畴,为药品安全监管工作提供政策性建议。方法:采用系统综述方法,对近 10 年来相关中、英文数据库及网站中提及药品安全概念、范畴,或对保障药品安全策略和措施的文章分析、整理和综合,总结出药品安全所包含的主要内容;利用定性访谈了解药品监管人员、医务工作者和专业技术人员对于药品安全概念和范畴的认识,以及当前影响药品安全的重要问题。结果:系统综述纳入 290 篇文献,其中 6 篇给出了药品安全的定义,纳入文献对于药品安全的定义侧重于药品不良反应/事件监测、避免用药错误、风险管理以及可及性方面。药品安全的范畴主要包括药品监管、药品不良反应/事件、药品保障、药品研发、药品生产、药品流通、药品使用和药品信息获取;定性访谈结果显示,大部分受访者认为药品安全涵盖所有与药物相关的工作,现阶段质量问题和不合理用药是受访者集中反映的药品安全的主要问题。结论:通过综合分析,我们将药品安全定义为通过对药品研发、生产、流通、使用全环节进行监管所表现出来的消除或控制了外在威胁和内在隐患的综合状态,以及为达到这种状态所必要的供应保障和信息反馈。其范畴可以界定为质量符合标准、不良反应在可接受的范围内、临床无用药差错和可及性四个部分。

【关键词】药品安全;概念;范畴;系统综述;定性访谈

中图分类号:R951 文献标识码:A 文章编号:1674-2982(2009)06-0039-06

A systematic review and qualitative analysis of the definition and scope of drug safety in China

SHANG Peng-hui¹, LIU Jia², XIA Yin-yin¹, YANG Zu-yao¹, LV Xiao-zhen¹, ZHANG Yao-wen¹, SHU Zheng¹, LI Xue-hai¹, LIU Ji-tong¹, JIANG Bin³, YANG Li¹, QIU Qiong⁴, ZHAN Si-yan¹

1. School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China
2. Center for Drug Evaluation, SFDA, Beijing 100045, China
3. School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China
4. State Food and Drug Administration, Beijing 100810, China

【Abstract】Objectives: This article discusses the definition and scope of drug safety, and is to identify the main risk factors in China. Methods: A systematic review was conducted through searching English database such as PubMed and some web sources to analyze, scope, and synthesize the definition and scope of drug safety, as well as the strategies and implementations of securing drug safety by using literatures within recent ten years. In addition, a qualitative reviews was undertaken to describe the understanding of the definition and scope of drug safety through reviewing drug safety administrators, health personnel, and specialists. The review was also included their attitudes of the importance of drug safety. Results: 290 literatures were included and six of them gave the definition of drug safety. Those included literatures focused on adverse drug reactions/events to monitor, prevent medication errors, risk

* 基金项目:中国卫生政策支持项目快速政策咨询领域资助课题(编号:HPSP-CS200802-04)。

共同作者简介:尚鹏辉,男(1980年-),博士研究生,主要研究方向为药物政策及药品安全性评价,E-mail: sphsam@yahoo.com.cn;刘佳,男(1980年-),MPH,主管药师,E-mail: liujia@cdr.gov.cn。

通讯作者:詹思延,女(1963年-),博士,教授,北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系副主任,E-mail: siyan-zhan@bjmu.edu.cn。

management, as well as drug accessibility. The scope of drug safety mainly included drug monitoring, adverse drug reactions/events, drug security, drug research and development, pharmaceutical production, the flow of drugs, using and information of drugs. Depth interviews showed that the quality issues and inappropriate use of drugs were major influence factors. Conclusion: This article concluded that drug safety should be defined as a status that the external and internal risk be eliminated by supervising, besides necessary supply and information feedback. In addition, the scope of drug safety was defined as appropriate quality, acceptable adverse reaction risk, none of medical error and accessibility.

[Key words] Drug safety, Definition, Scope, Systematic review, Qualitative interview

药品安全,是相对概念,“是药三分毒”,没有零风险的药品。作为一种特殊的商品,药品的安全性问题始终不容忽视,如果控制不好,药品不仅不能起到治疗疾病、促进健康的目的,还会带来致病的危险。随着经济社会的发展和人民生活水平的提高,药品安全已成为重大的社会问题和公共安全問題,社会各界对我国药品安全状况日益关注。我国在药品安全监管工作不断深入和提高的同时,也产生了对药品安全概念和范畴理解和认识片面、对药品监管实际形势掌握不清晰的矛盾。文献回顾发现,不同人群对药品安全的理解存在较大差异^[1-5],往往将其作为一个笼统的概念进行表述,没有系统地阐述“药品安全”的内涵和外延。因此,本研究拟通过系统综述和定性访谈的方法深入探讨我国药品安全的定义和范畴,为确定我国当前主要的药品安全问题,为药品安全监管工作奠定基础。

1 内容和方法

1.1 系统综述

1.1.1 纳入标准

符合研究主题,即文章中提及药品安全概念、范畴,或对保障药品安全策略和措施的具体内容有描述的英文和中文文献。

1.1.2 检索资源

(1) 英文数据库。PubMed、American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)、The Royal Society of Medicine (RSM)

(2) 中文数据库。中国学术期刊网数据库(CNKI, 1979—2008)、维普中文科技期刊数据库(1989—2008)。

(3) 中文网站。国家食品药品监督管理局(SFDA)、SFDA 药品评价中心、中国药品生物制品检定所、SFDA 南方医药经济研究所、SFDA 药品认证管理中心

(4) 英文网站。World Health Organization (WHO)、U. S. Food and Drug Administration (FDA)、

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)、Institute of Medicine (IOM)、European Medicine Agency (EMA)。

1.1.3 检索策略

文献检索时限 1998 年至 2008 年 9 月。

中文检索词为“药品安全”、“药物安全”、“药品风险”和“药物风险”,英文检索词为“drug safety”、“medicine safety”、“medication safety”、“pharmaceutical safety”、“drug security”、“medicine security”、“medication security”、“pharmaceutical security”、“drug risk”、“medicine risk”、“medication risk”、“pharmaceutical risk”、“drug hazard”、“medicine hazard”、“medication hazard”、“pharmaceutical hazard”、“quality assurance and safety of medicines”。

检索方式:中英文数据库通过篇名搜索,中英文网站精确限定检索词,篇名和原文用逻辑符“或”(OR)连接并获得检索结果。按照上述原则,结合各库及网站特点和要求分别制定相应的检索式。

1.1.4 文献筛选

随机抽取 5% 的文献进行预试,由两位研究者独立对这些文献进行筛选,若遇分歧,通过讨论达成一致;筛选人员先阅读问题和摘要,排除明显与主题无关的文献,对无法确定的,通过阅读全文进行二次筛选;筛选过程利用 Endnote XI 版软件完成和记录。

1.1.5 数据提取

筛选出上述 5% 的检索结果后,用统一制定的数据提取表摘录纳入文献的信息,由两位研究者独立重复进行,然后对比结果,讨论数据提取表中的问题和数据提取问题的分歧。正式数据提取中,仍然提取 10% 重复提取,剩余文献则由一位研究者提取,最后两位核心研究者审核所有数据提取表。数据提取通过 EPIDATA 工具完成和记录。

提取的主要内容有:研究的基本情况、研究中描述药品安全的词汇、研究中药品安全的定义、研究中药品安全的内容。

1.1.6 分析方法

首先分类分析描述药品安全的词汇,根据专业知识的理论框架归并描述各种药品安全的定义。统一分析已归类和未归类的药品安全的内容。

1.2 定性访谈

1.2.1 调查对象

定性访谈确定访谈对象和人数时,首先应围绕研究目的,考虑哪些人可以提供必要、有效的信息;其次应注意访谈对象的均质性,即把具有相同程度社会背景或专业背景的人纳入访谈中。访谈对象个数一般没有严格的限制,主要取决于研究项目的需要、资源的分配及遵循“信息饱和”原则^[6]。

考虑到定性研究的要求和本次研究的特点,从当前药品安全最薄弱的环节入手,即在医疗卫生服务和药品监管过程中寻找访谈对象。研究人员奔赴近年来发生药害事件所在地区,即“齐二药”事件的广东,“欣氟”事件的安徽和“甲氨喋呤”事件的上海,选择部分医务工作者和药品监管人员作为访谈对象。

1.2.2 调查方法

本次研究采取个人深入访谈的方式,了解药品监管人员和医务工作者对药品安全的概念和核心问题的看法。在文献研究的基础上,结合药品监管政策法规和管理流程,制定并经专家讨论确定访谈提纲。

研究者向受访者介绍研究的背景、目的,访谈围绕药品安全的内涵和外延展开,使受访者不仅结合本职工作而且能够站在相对宏观的角度看待药品安全,从而保证访谈符合研究需要。

资料的整理采取笔记与录音相结合的方式,对记录不完整的部分利用录音资料进行补充完善,形成文字稿。在充分再现受访者原有表述的基础上,对因讲话习惯等原因造成的重复用句进行适当归纳,兼顾了个人口语表达特点和记录文字的连贯性,并将其作为整个定性研究分析的基础。

随着访谈的进行和不断深入,对访谈条目的表述方式进行了细微调整,以便受访者更好的理解问题原意,从而达到完整、准确获取信息的目的。

1.2.3 调查内容

访谈提纲主要包括三个方面内容:

(1) 药品安全要素:①药品安全的组成;②药品安全的核心内容;③评价药品安全的量化指标。

(2) 药品安全现状:①药品安全在医疗服务中的

地位;②关注的药品安全信息;③对我国药品安全状况的评价;④最担心的药品安全问题。

(3) 药品安全的保障:①避免药品安全隐患或问题的措施;②药品安全的薄弱环节和工作重点。

2 结果

2.1 系统综述

2.1.1 文献筛选结果

数据库及网站共计检索到 4841 篇文献,按照纳入标准,最终纳入 290 篇文献,检索结果请见表 1。

表 1 检索结果总结

数据库名称	获得文献	可用文献
PubMed	390	51
ASHP/RSM	312	59
CNKI/维普数据库	919	143
WHO	1 700	14
FDA	106	13
IOM	43	2
AHRQ	611	0
EMEA	1	0
SFDA	368	7
SFDA 药品评价中心	200	0
中国药品生物制品检定所	153	0
SFDA 南方所	30	1
SFDA 药品认证管理中心	8	0

2.1.2 纳入文献的一般情况描述

(1) 纳入文献的国家分布。纳入文献(共 290 篇文献)研究所在的国家分布为中国 139 篇(48%),美国 72 篇(25%),欧洲 38 篇(13%),其他国家为 41 篇(14%)。

(2) 纳入文献的出版年限分布。共有 270 篇纳入文献列出了发表年份,分布详见图 1。可见从 2004 年对药品安全的关注开始明显增加,总体呈逐年增加的趋势。

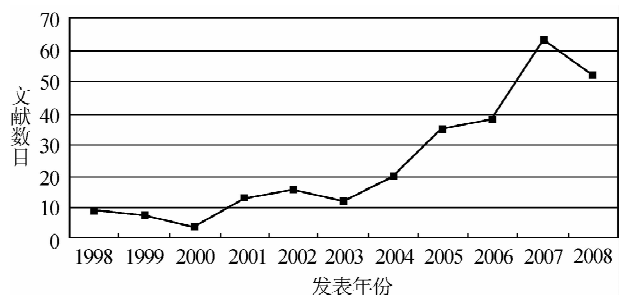


图 1 纳入文献的出版年限分布

(3) 纳入文献的来源分布。文献来源统计显示,中文数据库 50%、英文数据库 38%、WHO 网站 5%、FDA 网站 4%、SFDA 网站 2%、IOM 网站 1%。

(4) 纳入文献的类型分布。纳入文献的类型有研究(25%)、综述(21%)、新闻(14%)、政府法规和报告(11%)、评论(9%)、会议摘要(6%)、项目介绍(5%)和其他(包括指南、书籍、宣言、访谈和领导讲话等,9%)

2.1.3 药品安全概念和范畴描述

(1) 药品安全的描述词汇。研究结果表明,纳入文献主要用药品安全、药物安全、药品风险和 Drug Safety 四种词汇阐述药品安全。其中,111 篇(38%)文

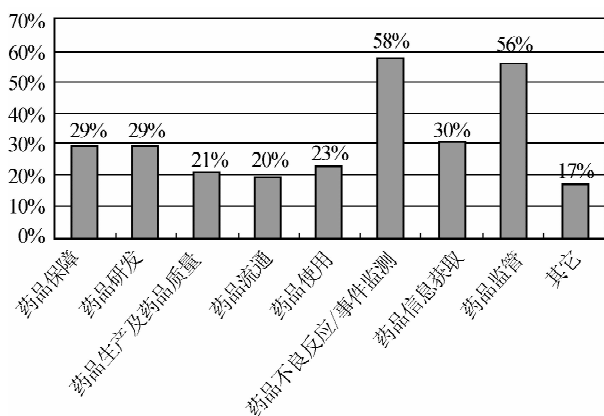
献使用药品安全,122 篇(42%)使用 Drug Safety,21 篇(7%)使用药物安全,17 篇(6%)使用药品风险,另有 19 篇(7%)文献使用其它词汇描述药品安全。

(2) 药品安全的概念。共有 6 篇文献较为明确的指出了药品安全的概念,我国和欧美相关领域专家对于药品安全涵义的认识并不相同,美国药品安全指对于特定疾病/症状和特定人群而言利益大于可预见性风险,通过风险管理和评估的方法确定药品安全问题,主要涉及药品不良反应方面。而我国专家大多认为药品安全应涵盖所有与药物相关的工作,即包括药品研发、生产、使用的全环节。文献中对于药品安全概念的阐述详见表 2。

表 2 6 篇文献对药品安全概念的阐述

作者及年代	国家	文献来源	主题词	具体阐述
方来英 2008 ^[3]	中国	CNKI	药品安全	现阶段药品安全问题,应该包括四个方面的含义:供给的满足、产品的质量、使用的合理和信息的获取。
陈盛新 2007 ^[4]	中国	CNKI	药品安全	按规定的适应证、用法和用量使用药品后,人体产生不良反应的程度,以及其他与药物有关的问题。
Marcus M 2006 ^[7]	美国	WHO	Drug safety	药品安全对于美国食品药品监督管理局而言意味着风险管理、用药差错和药品不良反应监测。
SP-SQS 2005 ^[8]	欧洲	WHO	medication safety	避免在药物治疗期间的意外伤害以及避免、预防或更正药品不良反应的活动。
CDER 2002 ^[9]	美国	FDA	Drug safety	通过确保药品的安全和有效实现保护公众健康。
Paul J 2002 ^[10]	美国	FDA	Drug safety	对于特定疾病/症状和特定人群而言利益大于可预见性风险。

(3) 药品安全的范畴。纳入文献认为药品安全的范畴主要包括药品保障、药品研发、药品生产及药品监管、药品流通、药品使用、药品信息获取和其它(图 2)。药品不良反应/事件监测和药品监管是主要关注的药品安全问题,提及文献分别为 167 篇和 162 篇。



注:“其它”包括风险管理、药品回收/召回、人员培训、患者教育、特殊人群的用药和国际/全球协作等。

图 2 纳入文献中药品安全范畴的分布

2.2 定性访谈

本次对 15 位专家进行了深入访谈,其中医生 6 人、药师 4 人、护士长 1 人、监管人员 2 人、专业技术人员 2 人。访谈结果如下:

2.2.1 药品安全要素分析

(1) 药品安全的组成。访谈结果显示,药品安全影响因素众多,贯穿药品从研发到使用的所有环节,涵盖其中与药物相关的全部工作。大家普遍认为药品安全是一个综合概念,尽管不同受访者对药品安全有着不同层面上的理解,但意见比较集中在药品质量问题、药品不良反应和不合理使用这三个方面。还有部分受访者提到政策保障、可获得性的内容。

(2) 药品安全的核心内容。质量可控和用药合理是受访者集中反映的药品安全核心内容,这反映了药品安全中的两个突出问题和主要矛盾,解决好药品质量和使用问题,必将大幅提高药品安全水平,增强公众对于药品安全的信心。

(3) 评价药品安全的量化指标。受访者对确切的药品安全评价指标普遍缺乏深入的思考,受访者

结合个人的认识提供了风险效益评价、合理用药、药品监管等多方面的评价思路,对评价药品安全具有代表性的结局指标没有形成共识。

2.2.2 药品安全现状

从访谈反馈的信息可以看出,访谈对象对我国药品安全的形势十分担忧,尤其质量问题对人体造成的伤害是受访者普遍关心的问题。不过从总体而言,受访者认为我国药品安全还是向好的方向发展,但在这个过程中还存在很多有待解决的问题,例如,部分地区药品进入医院的标准不明确,药品的供应也比较混乱;临床大夫对药品的疗效了解不多,不知道如何合理用药;很多医院尤其是基层医院没有ADR(American Depositary Receipt,美国存托凭证)报告机制,患者更缺乏报告意识等。

此外,大多受访者认为药品安全应该属于医疗安全整体概念的一部分,但不是整个医疗服务中首先需要解决的问题,当前整个医疗服务的首要问题是能够保证医疗服务的提供和安全。

2.2.3 药品安全的保障

访谈对象认为药品安全的薄弱环节和工作重点体现在多方面,包括研究、生产、流通、使用的各个环节,反映比较突出的是对生产过程的监管和对使用的监督。

访谈对象普遍认为从源头抓起是最有效的措施,包括构建和完善与药品安全相关的法律、法规和文件,明确部门职责,加强对药品研发、生产、经营和使用的监管。

3 讨论

中文的“安全”和英文的“safety”都表示一种存在状态的共同含义,即表示“免于危险”或“没有危险”的状态。也就是说安全是主体没有危险的客观状态,是不依人的主观愿望为转移的客观存在,与安全感是两个不同的概念。没有危险是安全的特有属性,也是本质属性,其中既包括外在威胁的消解,也包括内在疾患的消解^[11];安全作为一种客观状态,不是一种实体性存在,而是一种属性,因而它必然依附一定的实体。当安全依附于药品时,那么便是“药品安全”。药品也就是安全所依附的实体,可以说就是安全的主体。因此药品安全是一种客观状态,是药品的一种属性,包括没有外在威胁和内在隐患两方面。

目前,没有哪种药品绝对符合安全的定义,或者

说没有一种药品是绝对安全的。国际上普遍接受的观点是,在现有的认知水平下,如果一个药品对于特定疾病/症状和特定人群而言利益大于可预见性风险,就认为这个药品是安全的。美国药品评估和研究中心(CDER)2002 年度报告指出,药品风险分为可预知性和未知的两种情况。可预知的药品风险分为已知副作用、用药错误和产品质量缺陷三种类型;不可预知的药品风险是由于上市前临床试验的局限性和现有科技条件的限制造成的,包括未观测到的副反应、未验证的使用范围和使用人群。可预知的风险通过药品风险评估、合理用药、药品质量控制实现,不可预知的风险通过药品不良事件监测来发现和调整^[9]。

如果将药品审批合格作为药品风险效益综合评价的客观依据,即符合现行法规要求的药品至少应该满足有效的衡量标准,同时结合本次研究的结果,我们可以初步得出药品安全的第一个重要内容为质量的可控;其次,药品作为一种活性物质本身能够对人体产生一定的毒副作用,即合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的或意外的有害反应,称之为不良反应。不良反应是药品的固有属性,不可避免。但可以避免的是严重不良反应在人群中产生危害的持续发生,因此有效控制严重不良反应的持续发生,可以在一定程度上保证药品安全;第三,药品使用的不恰当是直接影响药品安全、用药安全的最终因素。即使药品质量有保证,不良反应可接受,一旦超适应症,不按规定剂量、疗程使用仍然会产生药品安全问题,从而影响整个药品安全状况;第四,药品是特殊的商品,需要有充足的供给和及时、有效获取,才能治疗疾病、保障健康。因此,为了达到药品安全的状态就需要对药品研发、生产、使用的全环节采取综合措施,其结果就是达到消除或控制了药品外在威胁和内在隐患的综合状态。因此可将药品安全的涵义总结为“通过对药品研发、生产、流通、使用全环节进行管理所表现出来的消除或控制了外在威胁和内在隐患的综合状态,其范畴可以界定为质量符合标准、不良反应在可接受的范围内、临床无用药差错和可及四个部分”。

本次研究结果显示中国的药品安全的涵义与国际药物警戒相吻合:药物警戒是发现、评价、认识和预防药品不良作用或其他任何与药物相关问题的科学和活动^[12-14],药物警戒贯穿于药物发展的始终,即从药物的研究设计就开始着手直到上市使用的整个

过程,也就是对药品研发、生产、使用的全环节采取综合措施,其结果就是达到消除或控制药品外在威胁和内在隐患的综合状态。

美国药品安全(drug safety)的内涵和我们本次研究结果是比较一致的:CDER 药物流行病学与统计学办公室主任 Paul J. Seligman 认为药品安全是指对于特殊指证和特殊人群而言利益大于可预见性风险,通过风险管理和评估的方法确定药品安全^[10]。药品风险管理的目标是达到利益最大化和风险最小化,贯穿药品研发企业利益风险评估、FDA 上市前风险评估、FDA 批准上市、药品使用、FDA 上市后监测整个过程。如果控制了药品风险,也就意味着达到了药品消除外在威胁和内在隐患的综合状态;美国康奈尔大学威尔医学院 Marcus M. Reidenberg 教授认为如果某种药品对普通人有益,其风险在可接受性的风险范围内,我们即可认定该药品是安全的,他认为药品安全意味着风险管理、药品不良反应监测、用药错误三个部分^[7],这是其参照美国 FDA 药品安全部门组成机构得来的,即风险管理部、用药错误和技术支持部、监测研究和沟通支持部。这种定义和第一种定义实质上是一样的,都是从药品风险评估的角度阐述药品安全的定义;美国是通过药品上市后监测、风险评估项目以达到识别药品发展阶段没有出现的药品不良事件来描述和评估的本国药品安全现状的,药品不良事件是指药品使用导致的伤害,来源与药品不良反应、用药错误、药品质量等诸多方面。因此从评价药品安全评价的指标即药品不良事件来说,也是包括了药品研发、生产、流通、使用的全过程。消除药品不良事件也就意味着药品的消除或控制了外在威胁和内在隐患的综合状态。

因此,从本次研究结果来看,中美药品安全相关领域专家和学者对药品安全的认识基本一致,我国专家从药品和安全的定义出发,认为药品安全涵盖所有与药物相关的工作,其组成应包括:药品质量问题、药品不良反应、合理使用、政策保障、可获得性的内容,建议通过对药品研发、生产、流通、使用的全环节进行监管以达到“安全”的状态,即达到消除或控制了外在威胁和内在隐患的综合状态;美国从风险管理和评估的角度出发,药品安全应是利益和风险综合评估的结果,为达到控制药品风险的目的,就需

要对药品研发、生产、使用的全环节采取综合措施,其结果就是达到消除或控制药品外在威胁和内在隐患的综合状态。

参 考 文 献:

- [1] 张雅静. 从“齐二药”到“欣弗”社会学视角下的药品安全问题[J]. 齐鲁药事, 2007, 26(2): 77-80.
- [2] 李幼平, 文进, 王莉. 药品风险管理:概念、原则、研究方法与实践[J]. 中国循证医学杂志, 2007, 7(12): 843-848.
- [3] 方来英. 对药品安全问题的几点认识[J]. 中国药事, 2008, 22(2): 91-92.
- [4] 陈盛新, 蒯丽萍, 舒丽芯. 药品安全的理念与实践行动[J]. 药学实践杂志, 2007, 25(6): 428-431.
- [5] 唐镜波, 孙静. 论广义的药品安全观_开展上市药品监测保障人群用药安全[J]. 药物流行病学杂志, 2005, 14(4): 198-201.
- [6] 廖星, 谢雁鸣. 定性访谈法在中医临床研究中的应用[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(2): 119-123.
- [7] WHO pharmaceuticals newsletter[EB/OL]. [2009-04-10]. <http://www.who.int/medicinedocs/fr/d/JsI4130e>.
- [8] Glossary of terms related to patient and medicine safety [EB/OL]. (2005-10-20) [2009-04-10]. http://www.who.int/entity/patientsafety/highlights/COE_patient_and_medication_safety_gl.pdf.
- [9] CDER Report to the Nation: 2002 Drug Safety and Quality [EB/OL]. (2005-06-21) [2009-04-10]. <http://www.fda.gov/cder/reports/rtn2002-3.HTM>.
- [10] Risk Management: The Next Generation of Drug Information [EB/OL]. (2002-07-16) [2009-04-10]. <http://www.fda.gov/cder/Offices/OPaSS/dia>.
- [11] 刘跃进. 国家安全学[M]. 北京: 中国政法大学出版社, 2004.
- [12] 曾繁典. 药物警戒与临床用药安全[J]. 中国食品药品监管, 2008, (1): 62-64.
- [13] 刘巍, 陈易新. 药物警戒的概念和起源[J]. 中国执业药师, 2008, 7(5): 16-18.
- [14] Puijtenbroek E, Conemans J, Grootheest K. Spontaneous reports and pharmacogenetics: The role of the pharmacovigilance centre[J]. Drug Safety, 2009, 4(32): 357-358.

[收稿日期:2009-06-03 修回日期:2009-06-08]

(编辑 许素友)