

## 欧洲临床药学的展望

E. van der kleijn (荷兰, 内伊梅根城圣拉德波特医院药剂和临床药学科主任)

过去三十年间卫生保健事业已发展到空前未有的程度。因此,药专业知识对病人观察、检查和治疗的作用就要求药师具有认识的、技术的和行为的技巧和态度,而不是在零售药房中现有那种状态;而且努力使医疗保健的分配和消费合理化已显得日益重要。改进药房业务组织结构以适应这些新的要求,可同时沿着两个不同的途径来达到:生物医学和管理技术的途径。

在生物医学科学中已经证明,药师能够利用分析化学、仪器分析和方法学的技术上发展,以及对生命机体过程更深入的理解,为病人的治疗做出有效的贡献。他们已经获得有关体液中药物和放射性标记化合物分析以及药代动力学与剂量、浓度和疗效之间关系的实践经验和知识。这些领域的任务,可以认为是经典式药学处方设计和制造工艺合乎逻辑的扩展。此类任务之所以需要,是因为必须采用物理科学的现代技术去调整药品的剂量、剂型和给药途径以适应个体要求,而传统方式是不易办到的。

在管理领域里药房服务的传统结构已越来越脱离病人的实际治疗。制定、执行监测和评价个体适应的药剂的必要性,已经迫使医院组织采用旅馆、银行和旅游服务建立的那些相同的现代管理技术。如同食物产品和金属器皿一样,对药物需要同样的处理和监督。此外,采购、申请、贮藏、质量控制和保证,均需要加强监督,最好能借助计算机维持工作。为了促进药房管理工作,必须考虑到经济可变因素,诸如申请、贮藏、材料搬运、利益损失、损坏以及流通速度等费用。适合采用计算机的药房盘存控制系统,已能采用可见的显示终端设备,使药房内全部处理项目迅速完成。卫星药房(即在病区的药房)的库存药品可由药房人员来监督,他对所配发的药物数量能保持紧密的控制(病区药房系统),或者采用计算机化的“定时”系统,在完成病人投药后,立即再行贮存。

### 处 方 业 务

现代药房业务和研究的主要目标之一,是通过较好的药物选择标准,减少药物品种和给药以提高治疗效果。如在斯堪的纳维亚半岛国家中,荷兰用于医疗而注册登记的专卖品种数是相当少。不过,关于一些病人未遵守处方开写的剂量方案和准则,在医疗研究中已有引人注意的报道。另外,其它的处方实践,已证明可使经济和医疗两方面都受到影响。这些实践包括:经证明无多大疗效的药物的滥用(脑血管舒张药),同时开给具有相互作用的药物(香

豆素抗凝剂和抗癫痫药)，不是最佳的合并用药（奎尼丁和普鲁卡因酰胺），影响相互动力学的药物合用（苯巴比妥和 Valproate，洋地黄毒甙和奎尼丁），超量开方和未经监护的重复开方（抗菌素、精神抑制药）和选择药物不当（适于情境性忧郁症的三环类忧郁药）。医院中为各个病人特别准备制剂、投药前的书写和调配都可成为非最佳用药的根源。药房专业未来的一个目标将包括鉴别处方的有效问题以及对校正措施的设计、执行和评价。不过，药房的最主要目的应该是独到的和创造性的研究，以发展最佳治疗法，选择和用药的适当标准，以及改进药品调配和制备的方法。

## 改革的促进因素

我们虽然对现有的一套防病的医疗设备感到高兴，但不能满足于当前的应用现状。治病并不是一个孤立的技术措施。显然药物是不能代替有见识和热心人员的医疗和处理；由于健康的多因素性，重点正日益落在医护小组管理措施上。卫生医疗体系要依靠各种科学来提供足够的治疗，使每个病人都能得到同等的对待。

扩大基本医疗方针的同时，要求专业人员和普通人员在各级技术水平上进行训练，并且经常修订教学方法，使得医疗业务的指示、情报和文献的传播技巧结合紧密。

专业团体和公众两者在对待药物方面已越来越关心下列问题：

- （一）大量的药物处方设计含有基本相同的治疗药品。
- （二）公众对适用于每科病痛和病情的药剂要求不断增长，并且更加关心药品的经济后果。
- （三）医疗操作技术、治疗质量和经济效果的记录和检查。
- （四）医院和公共药房的药物分配制度效率不高。
- （五）获得治疗目标的专门警戒和监护。

为了解决上述的问题提出下列建议：

1. 遴选基本药物—控制和限定药物品种以及药物合并应用。
2. 药房服务系统—药物采购管理、盘存和运输程序的管理、药品的订货和登记方法。
3. 药物处方设计—各个病人用的药物的制备、分发和调配。
4. 药物监护—文献、情报、实验室的和咨询的服务。

## 基本药物的选择

正如世界卫生组织所推荐的那样，对于选择最佳药物和治疗方案的标准的改进，不仅和发展中国家有关，而且也可看作是当前最好的制度。自愿减少治疗效果相同药物的数量，能使收集的资料更加有效，并提高了供审核和报告用的情报。

由于自愿接受监护准则的执行，建议采用稀少和昂贵药物（例如白蛋白）的等效品以及

采用不太贵的药品，价格大大降低的有效结果是可以达到的。

类似的计划和审核方法看来对其它类药物也是可行的。由于抗微生物药物使用的多因素性质，按照每一孤立药物的运用模式是比较困难的。在限制预防性使用的建议提出后，我们医院就出现了广谱抗菌素使用的减少。朝向降低费用变化的刺激性，会大大受到所采用的财会制度的影响。在医院经济依靠药物收费获利的国家里，医院院长们是不会急于限制有利可图的药物调配。然而，医生和患者总趋向把舒适、有效和安全与昂贵药物的治疗相联系。通常药品集准则的采用开始仅仅影响医院所用的药品品种。最近几乎数量总额也会受到影响，一般将导致费用和配发单位数量的减少。在医疗工作得到加强和病人平均住院日有所减少时，这种现象尤为显著。

## 药品集制度

选择药物需要客观，这一点已为各治疗专家委员会铺平了道路。许多医院已编制了药品集，公共药师与开业医生合作也编制了精选药物的名单。象比利时和意大利一些国家和地方当局通过一个实际组织机构来促进药品集的编辑。此机构的主要成员来自当局、国内组织及科学部门。

执行某些建议是需要一定权限的，它应依据：药品集委员会制定准则的命令；药房有行政权利照准则执行指示；由行政和医务部门颁发的审核和仲裁指示。药品集准则的范围虽说是强制性的，不过各个协会和各国之间是不同的，正如医学传统和社会结构之间不同一样。近年来医师对辅助医务人员和非医务人员中的权限的承认已经大大地增加。现有经济来源的限制，可认为是对这种自觉改革的一个重大促进。

在此项药品集制度生效之前，国内组织为确保其有效，有许多方面应该考虑并发展一个高的标准。该组织必须排除药品管理、物资分配、处方设计和配方供应、处方处理和情报服务中的障碍。该组织包括下列各项任务：编辑药品集和经常修订；建立一个情报通讯和情报中心；调查单个药品的综合资料；监护；药品鉴定和统一命名；分配制度；血浆浓度和血浆清除率的监测；访问病人；参加讨论会以及运用统计资料。

药物命名和编号的统一，极大地促进了情报的相互交流和药物鉴别。许多国家已研究制订了药物编号。荷兰的 Farmodex 基金会已经研究并监控全国编号和命名标准，其中第一批产物之一就是计算机选择具有标准结构的药品处方，不过这种药物的选择是按处方者意图行事的。这些处方者主要是医院，但工业部门和公共药房的药师也使用 Farmodex。这同一编号也能使公共药房和医院之间的药品利用得以比较。这些比较对于药物选择方针、使用准则、告诫和更多资料的协调是有帮助的。

药品集委员会在负责遴选药物产品之前，科学方面的支持是必不可少的。从文献中可以得到许多情报，对它们要安排有效的检索。当文献不足或有争论时，自己研究获得的资料也许是必要的。这种研究将对药品应用、刊物出版和进修教学均有指导意义。

### 临床药理学室适合研究的主要课题有：

1. 血浆浓度定量分析和清除率测定。
2. 治疗效果的研究与监护。
3. 临床药代动力学。
4. 代谢动力学和代谢物鉴定。
5. 毒性动力学和鉴定。
6. 儿童的胎盘转移和动力学。
7. 剂量方案的计算和协议记录。
8. 不良反应的鉴别和动力学。
9. 药物相互作用的鉴别和动力学。
10. 个体用药品的处方设计和配制。
11. 生物药剂学。
12. 调配和监护。
13. 医院内物资分配和组织的研究。
14. 流行病学统计和基础动力学。

由于药品集制度的采纳，要求情报中心处理有关药品集的询问以及有关代替药物的组成和性质、毒性等特殊问题。情报中心应当能迅速而合理地答复提出的问题，这就要求有一套完备的资料和检索系统。它应当具有完备的图书馆设施，最好有一个象 Medline 那样的询问的相互参照系统。

多数欧洲国家已经建立了与本国药学会、卫生部或中毒控制中心相联系的全国性药物情报中心。

## 药学服务制度

努力把药学的传统调剂服务与临床服务、病人护理与研究结合的工作，已经在许多欧洲国家内展开，尽管药学专业在各个国家有着不同的历史背景，但从斯堪的纳维亚、西班牙和荷兰所报道的成功方案来看，药学作用的变更和研究机会的增加都是明显的。在欧洲所有国家中，有着许多热心的专业人员组成研究小组正在展开工作，以便提高卫生医疗中药物疗法的质量。

## 单位剂量应用的调配法

3—4年后，在荷兰无论那个医院，都要求使用自己研制的泡眼式包装机去包装自己的供应品，许多药厂、批发商、合同包装商已将他们制成的药品采用合乎规定的标准化单位的剂型包装供应。

标示工艺、库存、周转、采购和处方处理系统已经开展了手工和计算机操作。这些好处有时会被减少，因为这些特殊系统需要适合局部条件，亦即要求药师和计算机操作者做出很多的努力。所以受益有时会增加。由于采用研制的投药推车以后，医院病房在投药前发给各病人的制剂和每日调配工作已经有所改进。根据医院和专业科室的基本结构，这些投药推车可以由药师、药师助手、护士和病房护理员来管理。

在改革药房服务结构时，日常业务工作的质量无疑地会有所降低，但是长远利益则会因投资的任何延缓而受到损害。推广药师参加临床实践可以做出受益很大的贡献。

## 处方设计和制剂

在医药工业中，药物产品预先规定的剂量和剂型的有效利用度，并不总是反映个体的需求。儿童、老年及其他病人都需要有适合个体的剂量。例如在癫痫、精神病人注射营养物、肾病、心脏病和肿瘤一类疾病都要求临时设计配方和调制药物。在过去十年中，在医院和公共药房中已从大批量的制备而转向个别调制。这种小规模制剂的条件，必须尽可能地同工业的“优良制造和调配操作技术标准”相一致。在生产操作中有关卫生学程序方面有了很大的发展。拥有特殊的空调和微粒控制的洁净工作室，对于日益增多的注射用营养液的配制已成为必不可少的条件。在肿瘤学方面，多数的癌症患者采用不太稳定和时间短暂的化学治疗混合注射药物，已有明显的增加。而且，对诱变危险性的关心促使人们必须谨慎对待。由于大容量注射液体处方的合理化，导致了少数品种成方运用的相对增加。结果，这些成方制剂在工业生产中虽说更经济，但是个别病人适用的处方，则要求公共药师具有特殊的知识和技能。

## 质量管理和产品监测

为了较小的机构如公共药房和医院药房中符合“优良生产和分配操作规程”，正象工业生产那样，就要有空间、仪器、组织、管理和人员。但是，更重要的注意点要联系到有关药物的选择标准。要想获得明确而完整的处方，那就需做一系列的事情，包括计划、过程的控制和监测，以及化学的和物化的分析，所有这些都需要有连续的监测。电子数据的处理有助于这些机能的有效计划和操作，系统工程师是主要管理者，并由药物分析师在采购方面做专业和法规上的辅助。

## 药房管理

医院和区级的药房服务的复杂性，已经强调需要利用那些药房本来并不必要的现代化管理的成就。药学专家是需要接近患者的，同时限于专业人员的不足，要满足这些需要，就得将责任加以划分。一个现代化的药房部门可以按照工业企业的系统组织起来，它可以包括以下一些科室：

中心药房：管理、制造和配方、发药、储备和采购。

外围药房：指导病人活动，巡视病人和会诊，情报资料，对于医师、护士和患者的指导和个别帮助。

研究和发展：生化药理学，临床药代动力学，临床化学和生物药剂学，处方设计和药物的利用。这些专业功能都需要专职人员在质量控制、药物情报和文献、组织的发展、教育和训练方面加以支援的。

## 药学专业化

虽然这些专业作为最后的定论为时过早，但看来专业化的出现将是不可避免的，专业化的知识和技能将从上述活动中形成则是无疑的。获得这些能力的人们，他们的科学的和专业的地位是会得到承认的。大学和专业机构将努力共同工作，确保专业的健康发展。合格的承认，基本上应按照技能、知识和态度而定，而不是根据在什么岗位上执行工作而定。训练和审核最好由建立这些专业化的机构负责。

## 教育的发展

大学教育正在逐渐适应医院药房和公共药房的需要。欧洲的药学院已经勉为其难地开展以病人为中心的临床教学和研究，同时医学院校则把注意力放到临床药理学方面。然而，米兰大学已建立了医院药学专业化课程。布莱德福特大学利兹总医院和位于加的夫的教学医院，正在进行以病人为中心的科目的研究生培养。需要从学院中大量引入新药、新疗法以及更专一、灵敏和精确的药物分析方法，证明是正确的。各种专业组织应更加努力去适应新的保健管理措施，这种由公众压力所产生的措施可以减少经费支出，而且改善病人的个人护理。在大多数欧洲国家中，对保健管理系统中使药房模式现代化的工具，已有了足够的发展，并付诸于实践。所有实验方法和应用数学，现在已可使临床药物动力学对可能产生危险的药物处方有效地发挥作用。西班牙的巴塞洛那和荷兰的内伊梅根大学医院以及德国、比利时的医院药师协会，现在对于药物的分配、治疗、制造、药物动力学和核子药学方面都开设了专业课程。

## 药物监测

在公共药房和保健机构药房实践中，对个别病人的临床用药方案监测以及前瞻性和回顾性临床研究，在芬兰已汇集了对治疗有改善的重要资料。由于慢性心得宁疗法导致的纤维变性结膜炎和硬化的腹膜炎、精神抑制采用氯氮平（Clozapine）作抑制治疗所引起的血质失调的确诊；由于采用降糖灵降低血糖的治疗所产生的乳酸中毒，这些发现都是使得某些国家从市场上回收了这些药物的例子。如果这些药物仍认为是必需的，则要加倍谨慎地使用。对现有和新近上市的药物所作的这些不断努力，将对病人提供更好的保护，特别对那些危险、利益比率尚未充分确定的药物为然。对所有处方的持续监测，尤其对那些病情危急的病人，找出可能发生的错误以及化学的和治疗的配伍禁忌与相互作用，已经成为药房中的常规业务，而由于采用计算机来处理处方和用药方案的现代方法，在监测方面已有了很大的发展。包括药学在内的许多学科，对病人的临床评价的内容特别有关抗凝治疗、癫痫、精神病、抗微生物

物治疗、营养注射液、休克治疗、蛋白质供应、肿瘤学和肺病学的有关用药专门化指导，都已使医疗结果得到改善，并且减少副作用的发生和节约经费。

## 药物应用的研究

如果一个医院能够具备下述条件，则药品的消耗是能够用统计学方法分析出来。如：准确的给药医嘱、良好的药品管理图表、盘存制度及流通控制制度以及充分的专业间交流。由此类药物应用研究所产生的资料，对于药品集委员会以及药房的日常管理具有很大的价值。在许多情况下，采用这种办法，在一个药物治疗小组内所用的品种，已大大地减少。不过，药物品种的减少，未必会减少消耗单位的总数。但是，根据药物应用研究的资料，对改进给药作了较好的指导，有时单位用量也会逐渐减少。根据一次全国性调查发现，药物应用在财政方面的大幅度降低业已达到，特别是人血清白蛋白。

给病人用药单位数的减少，不仅使得财政上节约，而且也减少了有关的劳力。每年节省20,000~25,000使用单位，那就会节约出一个人的职务。

## 临床药物动力学：治疗监护

在过去十年中累积的药物动力学资料，作为改善药物方案和治疗指导的工具，已大大增进了我们对药物在体内过程和命运的理解。对于清除率的参数、清除速率常数、分布的表观容积以及药物的治疗浓度范围或代谢物的知识，使我们得以计算出维持剂量的比率（每剂量间隔的一次剂量）

$$\text{一次剂量 Dose} = C_{\text{治疗}} \times V' \times \Delta t \times W \times (M \times A \times N \times R \times F)$$

$C_{\text{治疗}}$  为治疗浓度，即依据诊断和疾病症状的严重程度而定； $V'$  是相对的总机体清除率，即所有清除率因素，如肾清除率、代谢清除率和呼吸清除率的总和。在这个方程式中，除了同人体的表面积或其他生物统计单位有密切的关系以外，清除率是与人体重量( $W$ )有关的。清除率看来是依赖于许多因素，如由合并用药所导致的平均清除率改正系数 $M$ ，以及年龄 $A$ ，相对的清除率通常是年龄越低越大，新生儿除外。有时，当酶对新陈代谢的能力有限时，清除率则从属于剂量或浓度，这些可采用表观 *Mechaelis—Menten* 动力学表示。为此，可引入非线性修正系数 $N$ 。肾功能损害时，可用 $R$ 系数修正，而当生物利用度因数 $F$ 确定时，也可将它导入。对于急性治疗和治疗开始时的剂量计算，已采用其他的药物动力学模型。

计算机技术能使这些似乎复杂的数学计算在病床边就可进行。在医生们根据这些可再现对数而不是凭直观的临床判断制订治疗原则之前，有许多感情上的障碍尚待克服。

临床药物动力学实验室的任务，就是探测病人是否遵守处方规定，当临床症状产生矛盾时检测毒性，以及设计和复查剂量方案的适合性，特别是对危急病情。它也进行研究，以便为药品集选择药物产品提供标准和依据，以及支持研制新药的临床试验。

这种临床药物动力学同药物分发管理以及对病人的监护和监测的互相结合，作为一种保健管理的模式已被接受，并在许多领域证实是有益的和经济的。这一进展的推广和发展尚须进一步地培训和研究。

## 临床药理学研究

论证选用药物对治疗反应的最弱一环，就是对临床效果作定性和定量的评价。必须更加强调的是对适宜临床反应和不良药物作用的科学区分。研究药物效果的临床参数的发展，必须要求医学、药学、基础生物学，有时是行为科学和计算机技术科学相结合、共同努力才行。

## 临床药学欧洲协会

自1971年以来，临床药学已成为多次全国和欧洲级会议的关键词。由医院药房和公共药房的药师组织的科学讨论年会，曾经在荷兰(1972和1977年)、丹麦(1973年)、英国(1974年)、西班牙(1975年)、瑞士(1976年)、德国(1978年)、法国(1979年)和芬兰(1980年)举行过。自从1977年以后，这些会议的范围已经扩大。目前有300~400人定期地参加会议。主要讨论的科目有药房管理、药物应用、研究、药品集、电子数据的处理、情报和文献、教育和训练、个别药物制备、药物分发方法、临床药代动力学和毒理学。

1979年4月，负责组织这些专题讨论会和论文报告会的国际委员会，在西班牙巴塞罗那市建立了“临床药学欧洲协会”。主要作为一个科学和专业交流及教育的讲台而进行活动的。

协会的第一次会议是在法国里昂市举行的，在此期间举行了欧洲第八次临床药理学论文报告会。几乎是与此同时，为此同一目标，建立了美国临床药学院。第十次欧洲临床药理学论文报告会，将于1981年10月14—17日在意大利的司特拉沙市举行。此后的会议地点将依次是比利时的布鲁塞尔(1982年10月20~23日)和西班牙的巴塞罗那(1983年)。不过许多会员感到，大型的集会不利于深入的研究和集中，因此，可组织较小的专题讨论会。如同在挪威奥斯陆举行的病人情报会(1980年10月6~9日)和1981年3月14日~17日在英国的盖特维克召开的有关病区药房会议那样较好。为了努力增加专业人员的数量，以满足医疗方面的目前需要，希望不久的将来会有各种训练研究班在许多欧洲国家建立起来。

[Pharmacy International 《国际药学》，2(8): 179; 2(9): 21, 1981(英文)]

张 钧 陆永泰合译 张紫洞校