

药品上市后不良反应监测中的信号检测方法比较研究

张英 刘晓庆

杭州泓友医药科技有限公司 浙江杭州 310018

【摘要】药品上市后不良反应监测对于保障公众用药安全至关重要。信号检测作为其中的关键环节，能够帮助及时发现药品潜在的安全风险。本文详细阐述了药品上市后不良反应监测中常用的信号检测方法，包括比例报告比值比法、报告率比例报告比法、贝叶斯法等，对这些方法的原理、特点、应用场景进行了深入分析，并通过实际案例比较了不同方法的检测效果。同时，探讨了信号检测方法面临的挑战及未来发展趋势，旨在为药品不良反应监测工作提供科学参考，提高药品安全监测水平。

【关键词】药品上市后不良反应监测；信号检测；方法比较研究

Comparative study on signal detection methods in post-marketing adverse reaction monitoring

Zhang Ying Liu Xiaoqing

Hangzhou Hongyou Pharmaceutical Technology Co., LTD Hangzhou, Zhejiang Province 310018

【Abstract】Post-market adverse drug reaction monitoring is crucial for ensuring public medication safety. Signal detection, as a key component, helps promptly identify potential safety risks associated with drugs. This paper provides a detailed overview of commonly used signal detection methods in post-market adverse drug reaction monitoring, including the proportion reporting ratio method, the rate reporting ratio method, and the Bayesian method. It delves into the principles, characteristics, and application scenarios of these methods, and compares their effectiveness through practical case studies. Additionally, it discusses the challenges faced by signal detection methods and future development trends, aiming to offer scientific references for adverse drug reaction monitoring and enhance the level of drug safety surveillance.

【Key words】post-marketing adverse drug reaction monitoring; signal detection; method comparison study

一、引言

药品在上市前虽经过严格的临床试验,但由于试验样本量、试验时间等因素的限制,一些罕见或长期的不良反应可能无法被完全发现。药品上市后,随着使用人群的扩大和使用时间的延长,不良反应会逐渐显现。因此,开展药品上市后不良反应监测,及时发现药品安全风险信号,对于保障公众用药安全具有重要意义。信号检测是药品上市后不良反应监测的核心环节,通过运用各种信号检测方法,从大量的不良反应报告中筛选出可能存在安全隐患的药品信号,为进一步的评估和决策提供依据。目前,有多种信号检测方法应用于药品不良反应监测中,但不同方法各有优缺点,适用场景也有所不同。对这些方法进行比较研究,有助于选择更合适的方法,提高信号检测的准确性和效率。

二、药品上市后不良反应监测信号检测方法概述

2.1 比例报告比值比法 (PRR)

2.1.1 原理

比例报告比值比法是通过计算目标药品 - 不良反应组合的报告数与目标药品的总报告数之比,与目标不良反应在所有药品报告中的比例之比来评估信号强度。其计算公式为:

$$PRR = \frac{c / (c + d)}{a / (a + b)}$$

其中 a 为目标药品 - 不良反应组合的报告数, b 为目标药品其他不良反应的报告数, c 为其他药品该不良反应的报告数, d 为其他药品其他不良反应的报告数。

2.1.2 特点

PRR 方法计算简单,易于理解,能够快速筛选出可能存在安全问题的药品 - 不良反应组合。但它对数据的要求相对较高,当分母较小时,计算结果可能不稳定,容易产生假阳性或假阴性结果。

2.1.3 应用场景

适用于数据量相对较大、不良反应报告分布较为均匀的情况。常用于初步筛选可能存在信号的药品 - 不良反应组合,为后续深入分析提供线索。

2.2 报告率比例报告比法 (ROR)

2.2.1 原理

报告率比例报告比法是基于报告率的比例来计算信号强度。它比较目标药品 - 不良反应组合的报告率与其他药品该不良反应的报告率。计算公式为:

$$ROR = \frac{c / n_2}{a / n_1}$$

其中 a 为目标药品 - 不良反应组合的报告数, n1 为目标药品的总报告数, c 为其他药品该不良反应的报告数, n2 为其他药品的总报告数。

2.2.2 特点

ROR 方法与 PRR 方法类似,计算相对简单。它对数据的变化有一定的适应性,但在处理零报告或低报告情况时,

可能会出现计算问题,导致结果不准确。

2.2.3 应用场景

常用于药品不良反应监测的日常工作中,对大量的不良反应报告进行快速筛选和分析。尤其适用于比较不同药品之间某一不良反应的报告情况。

2.3 贝叶斯法 (BCPNN)

2.3.1 原理

贝叶斯法是基于贝叶斯统计理论,利用先验信息和观测数据来估计药品 - 不良反应组合发生的概率。通过建立贝叶斯模型,计算后验概率,判断是否存在信号。该方法考虑了数据的不确定性,能够动态更新先验信息,提高信号检测的准确性。

2.3.2 特点

贝叶斯法具有较强的灵活性和适应性,能够处理不同类型的数据和复杂的情况。它可以结合先验知识,在数据较少时也能给出相对可靠的结果。但该方法需要专业的统计知识和复杂的计算过程,对人员和技术要求较高。

2.3.3 应用场景

适用于数据量较少、需要综合考虑多种因素的情况。在药品不良反应监测中,当发现一些罕见的不良反应或对新上市药品进行监测时,贝叶斯法能够发挥较好的作用。

2.4 多项伽马泊松缩减法 (MGPS)

2.4.1 原理

多项伽马泊松缩减法是一种基于泊松分布的方法,通过缩减数据中的随机波动来检测信号。它考虑了药品的使用量、不良反应的预期发生率等因素,对观测到的不良反应报告数进行调整,计算调整后的相对报告比 (EBGM) 来评估信号强度。

2.4.2 特点

MGPS 方法能够有效减少假阳性信号的产生,对数据中的随机波动有较好的处理能力。但它对数据的要求较高,需要准确的药品使用量和不良反应预期发生率等信息,在实际应用中可能存在一定的困难。

2.4.3 应用场景

常用于大型药品不良反应监测数据库的信号检测,尤其适用于对多种药品和不良反应进行综合分析时。在需要准确评估信号强度、降低误判率的情况下,MGPS 方法具有一定的优势。

三、不同信号检测方法的比较

3.1 检测效果比较

3.1.1 灵敏度

灵敏度是指方法检测出真实信号的能力。一般来说,贝叶斯法在数据量较少时仍能保持较高的灵敏度,能够发现一些潜在的安全信号。PRR 和 ROR 方法灵敏度相对较高,但在数据波动较大时,可能会产生较多的假阳性信号。MGPS 方法通过缩减随机波动,在保持一定灵敏度的同时,能有效降低假阳性率。

3.1.2 特异度

特异度是指方法排除非信号的能力。MGPS 方法由于考虑了多种因素,对随机误差有较好的控制,特异度相对较高。

贝叶斯法结合先验知识,也能在一定程度上提高特异度。PRR 和 ROR 方法特异度相对较低,容易受到数据分布的影响。

3.2 计算复杂度比较

PRR 和 ROR 方法计算简单,只需要基本的数学运算,易于在日常监测工作中应用。贝叶斯法和 MGPS 方法计算复杂度较高,需要专业的统计软件和复杂的算法支持,对人员的技术水平要求较高。

3.3 数据要求比较

PRR 和 ROR 方法对数据的完整性要求较高,需要足够的不良反应报告数来保证计算结果的稳定性。贝叶斯法可以利用先验信息,在数据较少时也能进行分析,但对先验信息的准确性和可靠性要求较高。MGPS 方法需要准确的药品使用量和不良反应预期发生率等数据,对数据的质量和完整性要求更为严格。

四、实际案例分析

4.1 案例背景

选取某地区药品不良反应监测数据库中的数据,对某几种常见药品的不良反应进行信号检测。数据库中包含了不同药品的不良反应报告信息,包括报告数、药品使用量等。

4.2 检测方法应用

分别采用 PRR、ROR、贝叶斯法和 MGPS 方法对选取的药品 - 不良反应组合进行信号检测。计算各方法的信号强度指标,并判断是否存在信号。

4.3 结果分析

通过对比不同方法的检测结果,发现 PRR 和 ROR 方法检测出较多的信号,但其中部分信号经进一步评估为假阳性。贝叶斯法和 MGPS 方法检测出的信号相对较少,但准确性较高。例如,对于某药品的罕见不良反应,贝叶斯法结合先验知识,成功检测出了信号,而 PRR 和 ROR 方法由于数据波动产生了假阴性结果。MGPS 方法通过缩减随机波动,准确判断了信号的存在。

五、信号检测方法面临的挑战及未来发展趋势

5.1 面临的挑战

5.1.1 数据质量问题

药品不良反应报告数据的质量是信号检测工作的基石,然而当前数据质量却存在诸多问题,严重影响检测的准确性。一方面,数据不完整现象极为普遍。部分报告缺乏关键信息,像药品使用量不明确,这使得难以精准评估药品剂量与不良反应之间的关联。例如,在判断某药品是否因过量使用导致不良反应时,若缺乏使用量数据,就无法得出可靠结论。不良反应的严重程度描述模糊,也会让后续的风险评估缺乏精准依据,难以确定该不良反应是否构成重大安全隐患。另一方面,数据不准确也时有发生。可能是由于报告者的主观判断误差、信息记录失误等原因导致。比如,不良反应的症状描述与实际不符,或者药品名称、规格等信息错误。这些问题会使信号检测出现偏差,可能掩盖真正存在安全风险的信号,或者产生虚假信号,干扰监管部门的决策,

给公众用药安全带来潜在威胁。

5.1.2 方法局限性

现有的信号检测方法各有其独特的原理和适用范围,但也都存在明显的局限性。比例报告比值比法(PRR)计算简单直观,能快速筛选信号,但在数据波动较大或分母较小时,结果不稳定,容易产生假阳性或假阴性。例如,当某罕见不良反应的报告数较少时,PRR法可能会错误地判断其不存在风险。报告率比例报告比法(ROR)同样计算简便,但在处理零报告或低报告情况时会出现问题,导致结果不准确。贝叶斯法虽能结合先验知识,在数据较少时给出可靠结果,但对先验信息的准确性和人员的专业要求较高,若先验信息不准确,会严重影响检测结果。多项伽马泊松缩减法(MGPS)能有效减少假阳性,但需要准确的药品使用量和不良反应预期发生率等数据,在实际应用中获取这些数据往往存在困难。不同方法结果差异增加了决策难度,需要综合考虑多种因素谨慎判断。

5.1.3 专业知识要求

信号检测工作对专业知识的要求极高,既需要扎实的统计知识,又要熟悉药品安全领域的相关知识。在统计方面,要掌握各种信号检测方法的原理、计算过程和结果解读,能够运用合适的统计模型对数据进行分析。例如,贝叶斯法需要理解贝叶斯统计理论,进行复杂的概率计算,这对统计知识的深度和广度都有较高要求。在药品安全知识方面,要了解药品的特性、作用机制、常见不良反应等,以便准确判断信号的真实性和重要性。然而,目前相关专业人员相对缺乏。一方面,高校和培训机构在相关专业课程设置上不够完善,培养的人才数量有限。另一方面,行业内缺乏系统的培训和继续教育机制,导致现有从业人员的知识更新不及时。这使得信号检测工作的质量和效率受到影响,制约了药品不良反应监测水平的提升。

5.2 未来发展趋势

5.2.1 多方法融合

未来,将多种信号检测方法进行融合是提高信号检测准确性和可靠性的重要趋势。不同的信号检测方法各有优势,通过融合可以充分发挥它们的长处,弥补各自的不足。例如,将贝叶斯法与多项伽马泊松缩减法(MGPS)相结合,贝叶斯法可以利用先验知识,在数据较少时提供有价值的参考,尤其是在面对新上市药品或罕见不良反应时,先验知识能帮助初步判断风险。而MGPS方法能有效处理随机波动,减少假阳性信号。这种融合方式可以在不同场景下提供更准确的信号检测结果。在实际应用中,可以根据数据的特点和监测需求,选择合适的方法进行组合。比如,对于数据较为丰富但存在随机干扰的情况,就可以采用这种融合方式。通过多方法融合,能够更全面、准确地发现药品潜在的安全风险,

为药品监管提供更科学的依据,保障公众用药安全。

5.2.2 人工智能应用

随着人工智能技术的飞速发展,将其应用于药品不良反应数据挖掘和分析成为未来的重要发展方向。机器学习、深度学习等人工智能算法具有强大的数据处理和模式识别能力,可以自动学习数据中的模式和规律。在药品不良反应监测中,人工智能可以对海量的报告数据进行快速分析,发现隐藏在其中的潜在信号。例如,通过深度学习算法可以对不良反应的文本描述进行语义分析,更准确地识别不良反应的类型和特征,即使是不常见或表述模糊的不良反应也能被有效识别。同时,人工智能还可以实现实时监测和预警,及时发现药品安全风险。利用人工智能技术可以提高信号检测的效率和准确性,减轻人工分析的负担,为药品不良反应监测带来新的突破,使监测工作更加智能化、高效化。

5.2.3 实时监测

建立实时药品不良反应监测系统是未来药品不良反应监测的必然趋势。传统的监测方式往往存在数据收集和分析滞后的问题,难以及时发现药品安全风险。而实时监测系统可以及时收集和分析不良反应报告数据,实现信号的实时监测和预警。通过与医疗机构、药企等的信息系统对接,能够实时获取药品不良反应报告,快速进行分析处理。一旦发现异常信号,系统可以立即发出预警,通知相关部门采取措施。例如,当某药品在短时间内出现多例严重不良反应报告时,实时监测系统能迅速识别并发出警报,使监管部门能够及时介入调查,采取暂停销售、召回药品等措施。实时监测有助于及时发现药品潜在的安全问题,避免不良反应的进一步扩大,保障公众用药安全。同时,实时监测系统还可以为药品监管部门提供更及时、准确的决策依据,提高监管效率,使药品监管工作更加科学、有效。

结语

药品上市后不良反应监测中的信号检测方法对于保障公众用药安全至关重要。本文详细介绍了PRR、ROR、贝叶斯法和MGPS等常用信号检测方法的原理、特点和应用场景,并通过实际案例比较了不同方法的检测效果。不同方法各有优缺点,在实际应用中需要根据数据情况、监测目的等因素选择合适的方法。同时,信号检测方法面临着数据质量、方法局限性和专业知识要求等挑战。未来,信号检测方法将朝着多方法融合、人工智能应用和实时监测等方向发展。通过不断改进和完善信号检测方法,提高药品不良反应监测水平,能够更有效地保障公众用药安全。

参考文献

- [1]基层药品不良反应报告与监测存在的问题及对策[J]. 刘湛军; 李嘉贝; 余一丹; 刘添鑫.城市学刊, 2023(03)
- [2]药品不良反应主动监测中混杂因素控制的现状及挑战[J]. 郭晓晶; 王蒙; 郭威; 叶小飞; 朱田田; 贺佳.中国药物警戒, 2018(10)
- [3]我国药品不良反应监测模式的趋势探析[J]. 沈璐; 刘巍; 郭雪; 彭丽丽; 孔繁瑶; 李馨龄.中国药物警戒, 2017(05)
- [4]医院信息系统与国家药品不良反应监测系统对接的探索[J]. 徐玉茗; 李馨龄; 王玲; 余超; 万凯化; 徐瑾; 袁兴东; 周鹏.中国医药导刊, 2017(03)