

# 患者报告结局在药物不良事件报告中的应用进展

杜政洁<sup>1</sup>, 王大道<sup>2</sup>, 王爱平<sup>1</sup>

A review of patient-reported outcomes in reporting adverse drug events Du Meijie, Wang Daqiu, Wang Aiping

**摘要:** 药物不良事件的发生可给患者及社会带来沉重负担, 患者报告结局是患者对自身健康状况的主观评价。对患者报告结局在药物不良事件报告中的应用工具及系统进行综述, 为开展相关研究提供参考。

**关键词:** 药物不良反应; 患者报告结局; 药物不良事件; 护理管理; 综述文献

**中图分类号:** R471 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3870/j.issn.1001-4152.2020.13.107

药物不良事件 (Adverse Drug Events, ADE) 被定义为由于使用药物造成的伤害<sup>[1-2]</sup>, 是患者出院后最常见的不良事件类型<sup>[3]</sup>。ADE 主要包括药物不良影响和药物不良反应 (Adverse Drug Reactions, ADR)<sup>[4]</sup>。ADE 的发生可给患者及社会带来沉重负担, 如导致入院、延长住院时间、患者死亡, 增加医疗花费<sup>[5-7]</sup>等。在药物治疗过程中, 尽早发现并报告 ADE 是至关重要的。但在非住院环境下发生的及未引起严重后果的 ADE, 往往被低估或忽略, 错过最佳处理时机, 从而对个体造成严重影响<sup>[8]</sup>。近年来, ADE 的报告形式也呈现多样化, 从最初只能由医疗专业人员向国家相关机构报告的形式, 过渡到患者参与 ADE 报告。患者报告 ADE 描述了不同的药物和系统器官类别, 重点在于对日常生活影响的严重程度, 补充了医疗专业人员上报的信息<sup>[9]</sup>。在药物临床试验中研究者们虽然可以通过体检或测试确定某些不良事件, 但该过程很大程度上依赖于试验参与者的报告来检测主观症状, 而试验参与者是唯一的信息来源<sup>[10]</sup>。患者报告结局 (Patient-Reported Outcomes, PROs) 是来自患者对自身健康状况的主观评价, 这些评价直接反映患者对自身症状的感知、对治疗过程及效果的体验<sup>[11-12]</sup>。本综述主要针对患者报告 ADE 工具及上报系统做一汇总, 旨在更好地促进患者报告结局在 ADE 报告中的应用, 提高患者疾病治疗参与度。

## 1 患者报告 ADE 的工具

患者报告 ADE 工具主要指研究者在获取患者发生 ADE 相关信息时所采用或研制的调查工具, 患者通过该工具回忆自己在某一药物治疗时间段内发生的与所用药物可能相关的不良事件。目前患者报告 ADE 工具可分为 A (开放式问题)、B (症状清单)、C (药物与症状的因果关系判断) 三大类。不同的研究者对三个部分的取舍及侧重点不同。

### 1.1 以开放式问题为主的工具

1992 年, Chrischil-

作者单位: 1. 中国医科大学附属第一医院护理部 (辽宁 沈阳, 110000);

2. 辽宁中医药大学护理学院

杜政洁: 女, 硕士, 护士

通信作者: 王爱平, jianghaoran88@hotmail.com

科研项目: 中华护理学会立项科研课题 (ZHKY201819)

收稿: 2019-12-18; 修回: 2020-04-02

les 等<sup>[13]</sup>在美国老年流行病学研究项目中, 首次使用以开放式问题为主的患者报告 ADE 工具调查社区老年人, 并于 2009 年再次使用该工具调查老年人<sup>[14]</sup>。该工具询问患者在过去 1 年内是否经历过与所用的药物有关的不良反应, 经历过的患者会被进一步询问相关药物信息及对药物存在的疑问、是否与医生讨论过该不适症状。与医生进行过讨论的患者会进一步被询问是否做了任何实验室测试、医生是否告知患者继续像以前一样服用药物、是否告知停止服用药物 (若是, 医生是否开了另一种药物来代替停掉的药物)、医生是否通过各种方式更改处方、是否开了其他药物来治疗不良反应、是否告知患者去做任何其他事情来治疗不良反应。文献中未提及如何检验该方法有效性及准确性, 但研究者将患者上报的 ADR 按照器官系统进行编码和分组, 且每个对应的药物-ADR 由 1 名研究者参考相关资料进行评估, 以确定患者报告的症状是否是所涉及药物的已知不良反应, 发现 94% 患者报告的 ADE 可以在参考资料中找到, 且为了验证该评估程序的可靠性, 另 1 名研究者独立地重新评估了 10% 的 ADR 报告随机样本, 结果显示两项评估的一致性为 93%, 可见通过该方法获得患者报告 ADR 信息的有效性及其准确性。且该工具在 2010 年被 Lund 等<sup>[15]</sup>用来调查退伍老兵报告的 ADE 信息, 但将回忆时限变成了 3 个月。3 个月与 1 年相比, 更便于调查对象准确回忆经历过的任何疑似 ADE 症状, 减少回忆偏倚, 但存在另一风险是患者报告 ADE 的阳性率下降。开放式问题更有利于收集个体特异性信息, 故以开放式问题为主的患者报告 ADE 工具有利于提高症状相关资料的具体性及全面性, 但该形式过多地依赖于患者的记忆能力, 容易造成回忆偏倚; 且收集的资料缺乏药物与症状的因果关系判断依据, 可能会影响 ADE 的准确性。

### 1.2 以开放式问题与症状清单结合为主的工具

De Smedt 等<sup>[16]</sup>在 2009 年用于调查慢性心力衰竭患者感知到的 ADE。开放式问题为“是否经历过与药物有关的任何不良反应 (是/否)”; 症状清单共包括 10 个疑似 ADE 的症状, 询问患者是否经历过症状清单上的任一症状或其他未列入清单的症状。De Smedt

在2010年<sup>[17]</sup>和2011年<sup>[18]</sup>发表的文献中再次使用该工具,但对开放式问题的回忆时限进行了界定,2010年将时间界定为“上次会面后”,而2011年则为“过去4周”。症状清单内容方面,2010年和2011年根据之前的研究结果和心力衰竭患者经常出现的症状对症状清单进行了丰富,2010年症状清单增加到15个,2011年则增加到28个。De Smedt等<sup>[16]</sup>在2009年的研究中以收集的患者药物治疗信息为基础,依据《荷兰药物纲要》中记载的相关药物不良反应将患者报告的症状分为“潜在相关 ADE”及“不太可能 ADE”,最终患者报告的186个症状有85%被认定为“潜在相关 ADE”。但该研究者对该种判定方法及判定流程的科学性及可靠性及该工具的信效度检验未进行阐述。2011年该研究者开始重视患者对经历的症状进行的分组结果(疾病引起/药物引起)<sup>[18]</sup>。该工具在开放式问题的基础上,加以特殊群体常见症状清单,该清单在调查过程中可对患者起到提醒作用,一定程度上减少回忆偏倚、提高报告率,但缺乏药物与症状之间因果判断的依据。

### 1.3 以症状清单与因果关系判断结合为主的工具

#### 1.3.1 de Vries 等<sup>[19-20]</sup>报道的患者报告 ADE 工具

主要内容包括症状清单及探讨患者报告的潜在 ADE 本质及因果关系相关问题,该研究者将回忆时限界定在过去4周内。研究者从常见不良事件角度出发尽可能多地收集 ADE 信息,使用患者易于理解的方式阐述症状,并对症状进行分类,形成包含16个类别、252个症状的症状清单。对于患者报告的每个疑似 ADE 症状都要询问有关药物与症状的因果关系的14个问题,该问题主要获取以下信息:症状的特征(如持续时间、频率、严重度等),该症状对日常生活的影响,患者对相关药物的利益风险评估及患者对症状与相关药物之间关系的因果判断等。3/4的患者认为该问卷易于使用、重测信度可接受但所获得的 ADE 的特异性水平较低,结构效度足够用来报告任何 ADE,但同时效度仅被部分证实。

#### 1.3.2 Schoenmakers 等<sup>[8]</sup>报道的患者报告 ADE 工具

Schoenmakers 等<sup>[8]</sup>从患者常用药的不良反应出发,并根据其出现的频率及相关药物的数量进行计分,对常见症状进行筛选,最终形成的症状清单包括22个最常见的症状(如食欲改变、恶心呕吐、腹部疼痛等)。对患者报告的每个疑似 ADE 的症状询问“是否能将该症状与正在使用的某种药物联系起来”以获取患者报告的 ADE-症状因果关系。最终问卷由社区药师进行调查,询问患者在过去1个月是否经历过症状清单中包含的症状(是/否),认为与该症状是否与其正在使用的某种药物有关(是、可能、不是),一旦回答是与某种药物有关,则认为该症状为药物相关症状。将最终的药物相关症状与产品特性总结中的信息进行对比及统计分析以检验问卷的有

效性,结果59.4%的患者报告至少有1种症状与使用药物产品特性总结中列出的“非常常见”不良反应相对应。

1.3.3 Jarernsiripornkull 等<sup>[21]</sup>报道的患者报告 ADE 工具 2002年, Jarernsiripornkul 等<sup>[21]</sup>将研究重点放到在过去1年内使用过新上市药物(9种目标药物)的人群,调查该部分人群在过去1年内是否经历过与药物有关的不适症状。该工具包括具有18个症状类别(如皮肤、毛发或指/趾甲、肌肉/骨骼/关节、头部等)、84个症状的症状清单以及症状与药物的因果关系判断问题,问题的内容强调患者是否因该症状产生任何与医生的接触,及是否停止使用该药物、停药的原因及停药后反应。对于获取的患者报告的症状,由1名研究者进行分类,分为4个类型(很可能为 ADR、可能为 ADR、不太可能为 ADR、之前未归因于目标药物且不能归因于其他药物或疾病状态的症状)。将分类结果与1名具有丰富经验的药师根据同一分类标准的分类结果进行对比以确保研究者分类结果的准确性。该研究未对该工具的信效度进行检验,但 Jarernsiripornkul 等于2016年<sup>[22]</sup>和2018年<sup>[23]</sup>发表了对患者报告 ADE 的信心及能力的调查结果,在该2项研究中呈现了评估患者对疑似 ADE 症状进行因果判断能力的问卷研制及检验过程。最终研制出具有良好信效度的问卷,以促进患者对疑似症状进行因果判断以增强自己认为该症状为 ADR 的信心。以上研究结果更是证实了患者报告结局在报告 ADE 中使用的可行性及科学性。

以上3种患者报告 ADE 工具均由症状清单和症状与药物因果关系判断相关问题组成。症状清单的形成大都以该国家内某特殊人群常见不良症状为基础,经过严格筛选而形成,研究过程较严谨且形成的症状清单内容丰富,形式易于调查;药物与症状之间因果判断相关问题强调患者对症状的主观判断结果,同时由专业人员进行二次评估,保证了判断结果的准确性。但由于人群、用药及国情不同等导致症状清单和因果判断形式、内容都存在差异,但总的来说,该类工具无论在内容还是形式上都更利于收集患者报告的症状信息并进行科学的因果判断,更有利于提高患者报告结局在 ADE 报告中的可行性及严谨性。

### 1.4 以开放式问题、症状清单与因果关系判断结合为主的工具

Cahir 等<sup>[24]</sup>将开放式问题、症状清单及因果关系判断结合在一起用来询问患者报告的 ADE 信息。询问过程分为三步:①开放式问题询问过去6个月患者是否经历过与所用药物相关的症状;②根据症状清单仔细询问每个症状是否出现,该症状清单包括按生理系统分类的74个症状;③根据出现的症状询问7个用来进行因果判断的问题,该问题主要用来调查该症状的特质、影响及是否因该症状与医生进行过讨论或导致严重医疗后果。将患者对每种症状的

主观分类结果与由 2 名家庭医生对每个症状的客观分类结果进行对比,以进行工具的测量学检验,计算结果显示该问卷的准确度为 75%,敏感性为 29%,特异性为 93%,故该问卷具有良好的预测价值,能够用来区分 ADE 和疾病导致的症状。该工具以开放式问题作为调查切入点,进而根据症状清单中列举的详细症状进行排查,最后对患者经历过的症状进行与药物因果关系的判断,调查内容丰富且逻辑性强,调查形式易于患者接受,既能全面获取患者经历过的症状信息,又能根据因果判断问题进行专业化判断,在保证信息收集充足的同时提高了 ADE 判断的科学性。

## 2 患者报告 ADE 系统的应用进展

目前应用患者报告 ADE 系统的多为欧美国家相关监管机构,如澳大利亚药物不良反应监测委员会、丹麦药品管理局、荷兰药物警戒中心等,我国的药品不良反应监测系统尚未开通患者直接上报途径。澳大利亚药物不良反应监测委员会成立于 1970 年,由药学专家构成,澳大利亚政府鼓励并号召患者/消费者向其报告可疑的 ADE,所报告的可疑 ADE 必须包括:报告者的个人信息、对 ADE 的具体描述(如何时发生、发生过程、感知到的具体症状、是否采取措施以及造成的后果)、任何可能引起 ADE 的可疑药物等。上报信息将由专业人员进行复查,以鉴别及确认来自于患者/消费者的 ADE。丹麦药品管理局的患者/消费者报告 ADE 系统于 2003 年开始使用,患者/消费者可根据填写提示直接在药品管理局网站填写不良事件上报电子表格或者选择打印或机构邮寄方式填写纸质版表格并寄回丹麦药品管理局,监管机构对患者/消费者上报信息进行分析与处理。荷兰药物警戒中心于 2003 年开始使用患者报告 ADE 系统,内容要求及处理方式与上述类似。近年来,由美国国立卫生研究院牵头研制的患者自我报告结局测量信息系统得到了越来越多研究者的关注,该系统是症状和生活质量的自我测评标准化工具系统,可用来收集患者自我报告的生理、心理和社会健康方面的信息,也可用来报告患者的某些负性结局<sup>[25]</sup>,如 ADE。

## 3 小结

越来越多的学者意识到患者在 ADE 报告中的作用,并研发适用于患者报告的工具,但工具的研制及检验过程缺乏一定的规范性,导致研制出的工具推广性及实用性受限。且国内目前对患者报告结局的研究及应用处于起步阶段,尚缺乏可在我国推广应用的报告 ADE 工具,且我国的药物不良反应监测系统也尚未向患者开通直接上报途径。患者是临床疗效评价必不可少的主体,特别是对于不适症状的感受与评价,某些不适症状只能通过患者本人进行主观报告后,医疗专业人员才可采取针对措施进行干预。为了更好地聆听来自患者的声音、重视患者体验,应加强患者报告结局在 ADE 监测中的应用,重视来自患

者报告的不适症状信息,并进行科学化的药物与症状的因果判断,及时发现患者在药物治疗过程中发生的 ADE,并采取针对性措施进行干预,以减少 ADE 的发生,保证药物治疗效果,提高患者疾病治疗参与度。

## 参考文献:

- [1] Gurwitz J H, Field T S, Harrold L R, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting[J]. JAMA, 2003, 289(9):1107-1116.
- [2] 杜文华. 药物不良反应与药物不良事件[J]. 医药导报, 2001, 20(5):330.
- [3] Forster A J, Murff H J, Peterson J F, et al. The incidence and severity of adverse events affecting patients after discharge from the hospital[J]. Ann Intern Med, 2003, 138(3):161-167.
- [4] Aronson J K. Distinguishing hazards and harms, adverse drug effects and adverse drug reactions: implications for drug development, clinical trials, pharmacovigilance, biomarkers, and monitoring[J]. Drug Saf, 2013, 36(3):147-153.
- [5] Hug B L, Keohane C, Seger D, et al. The costs of adverse drug events in community hospitals[J]. Jt Comm J Qual Patient Saf, 2012, 38(3):120-126.
- [6] Classen D C, Pestotnik S L, Evans R S, et al. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality[J]. JAMA, 1997, 277(4):301-306.
- [7] Poudel D R, Acharya P, Ghimire S, et al. Burden of hospitalizations related to adverse drug events in the USA: a retrospective analysis from large inpatient database[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2017, 26(6):635-641.
- [8] Schoenmakers T W, Teichert M, Wensing M, et al. Evaluation of potentially drug-related patient-reported common symptoms assessed during clinical medication reviews: a cross-sectional observational study[J]. Drug Saf, 2017, 40(5):419-430.
- [9] Inácio P, Cavaco A, Airaksinen M. The value of patient reporting to the pharmacovigilance system: a systematic review[J]. Br J Clin Pharmacol, 2017, 83(2):227-246.
- [10] Allen E N, Chandler C I, Mandimika N, et al. Eliciting adverse effects data from participants in clinical trials [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 1(1): MR000039.
- [11] 刘砚燕,陈如男,姚静静,等. 患者报告结局的国内外研究进展[J]. 现代预防医学, 2013, 40(12):2268-2271, 2279.
- [12] Orbai A, Ogdie A. Patient-reported outcomes in psoriatic arthritis[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2016, 42(2):265-283.
- [13] Chrischilles E A, Segar E T, Wallace R B. Self-reported adverse drug reactions and related resource use. A study of community-dwelling persons 65 years of age and older [J]. Ann Intern Med, 1992, 117(8):634-640.