

· 不良反应 ·

我国药品不良反应关联性评价方法与诺氏评估量表法的对比与分析

陈静静, 钱佩佩, 曹凯, 田京辉, 赵亮, 兰丙欣* (许昌市中心医院药学部, 许昌 461000)

摘要 目的: 探讨我国药品不良反应监测中心所采用的关联性评价方法与诺氏评估量表法(Naranjo法)在药品不良反应(ADR)关联性评价中的差异和各自特点。方法: 分别采用两种方法对我院2016年1月1日至2018年6月30日上报的202例ADR进行关联性评价, 对两种方法的评价结果进行一致性分析。结果: 两独立评价者应用国家ADR监测中心关联性评价方法分别对202例ADR进行关联性评价, kappa值0.509, 一致性中度。两独立评价者应用Naranjo法分别对202例ADR进行关联性评价, kappa值0.697, 一致性较高。两位独立评价者分别应用国家ADR监测中心关联性评价方法和Naranjo法对202例ADR进行关联性评价, kappa值0.100, 一致性差。结论: (1) 两种评价方法单独应用时均有较好的一致性; (2) 两种评价方法对于“肯定”结果的一致性高; (3) 对于新的和未“去激发”的ADR, 两种评价方法易出现评价结果不一致的情况; (4) Naranjo法用于常规监测时部分问题应答率低。

关键词: 药品不良反应; 关联性评价; 诺氏评估量表法

中图分类号: R952 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)08-0988-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.08.021

Comparison and Analysis of Causality Assessment Method in China and Naranjo's Method in the Evaluation of Adverse Drug Reactions

Chen Jingjing, Qian Peipei, Cao Kai, Tian Jinghui, Zhao Liang, Lan Bingxin* (Department of pharmacy, Xuchang Central Hospital, Xuchang 461000, China)

Abstract Objective: To explore the differences and respective characteristics between the causality assessment method adopted by National Monitoring Center for ADR in China and Naranjo's method. **Methods:** Both methods were used in the causality assessment of 202 ADRs reported in our hospital from January 1, 2016 to June 30, 2018. Consistency of the results of the two methods was analyzed. **Results:** Two independent evaluators used the method adopted by National Monitoring Center for ADR in China to assess the correlation of 202 ADRs respectively. The kappa value was 0.509, which showed the consistency was moderate. Two independent evaluators used Naranjo's method to assess the correlation of 202 ADRs respectively. The kappa value was 0.697, which showed the consistency was substantial. Two independent evaluators used method adopted by the China national center for ADR monitoring and Naranjo's method to assess 202 ADRs respectively. The kappa value was 0.100, which showed the consistency was slight. **Conclusion:** (1) Both assessment methods have good validity when they are applied separately. (2) Both assessment methods are in good agreement with the "positive" result. (3) Both new and dechallenge ADRs, two assessment methods are prone to be inconsistent. (4) Both Naranjo's

method is used for routine monitoring, the response rate of some questions is low.

Keywords: adverse drug reaction; causality assessment; Naranjo's method

药品不良反应关联性评价是药物警戒的一项常规程序。目前,药品不良反应关联性评价的体系和方法很多,大体上分为总体判断法和标准化评价法。总体判断法是根据评价者的主管经验判断药物引起不良事件的因果关系和可能性大小。判断过程简单,但与评价者的经验、专业水平相关,易出现因主观原因导致的衡量标准不一致、重现性差。标准化评价法是一种结构化的评价方法,主要是将影响药物与不良事件之间的可疑因素设置成若干问题,根据各个问题的回答情况进行逻辑判断。这一类评价方法判断过程清晰,结论的重复性较高^[1]。标准化评价法有很多种,如Karch和Lasagna评定法^[2]、WHO乌普萨拉监测中心(UMC)因果关系评价系统^[3]、诺氏评估量表法(Naranjo法)^[4]、Rucam量表法^[5-6]等。

我国ADR监测中心所采用的评价方法属于标准化评价方法,该方法参考了UMC因果关系评价系统,主要遵循5条原则,评价结果分为6级。评价人根据一定的逻辑关系进行综合判断^[7],如表1所示。目前,Naranjo法在ADR评价中的应用日趋广泛,一些国际权威杂志,如《Clinical Therapeutics》《European Journal of Clinical Pharmacology》等,都明确要求使用Naranjo法作为接受稿件的先决条件^[8]。Naranjo法共由10个问题组成,每个问题对应相应分数,评价结果分为4级,

评价人根据每个题目的得分计算出总分进行判断,如表2所示。本文分别应用两种方法对我院2016年1月1日至2018年6月30日上报的202例ADR进行关联性评价,对两种评价方法的判断结果进行对比和分析,旨在探讨两种方法在ADR关联性评价中的差异和优势,供同行参考。

表1 国家ADR监测中心关联性评价方法^[7]

结果	1	2	3	4	5
肯定	+	+	+	+	-
很可能	+	+	+	?	-
可能	+	±	±?	?	±?
可能无关	-	-	±?	?	±?
待评价	需要补充材料才能评价				
无法评价	需要评价的必须材料无法获得				

注: +: 表示肯定; -: 表示否定; ±: 表示难以肯定或否定; ? 表示不明。

(1) 用药与不良反应事件的出现有无合理的时间关系? (2) 反应是否符合该药已知的不良反应类型? (3) 停药或减量后,反应是否消失或减轻? (去激发); (4) 再次使用可疑药品是否再次出现同样反应事件? (再激发); (5) 反应事件是否可用并用药的作用、患者病情的进展、其他治疗的影响来解释。

表2 Naranjo 评估量表^[4]

相关问题	问题打分值		
	是	否	未知
1. 该 ADR 先前是否有结论性报告?	+1	0	0
2. 该 ADR 是否是在使用可疑药物后发生的?	+2	-1	0
3. 该 ADR 是否在停药或应用抗剂后得到缓解?	+1	0	0
4. 该 ADR 是否在再次使用可药物后重复出现?	+2	-1	0
5. 是否存在其他原因能单独引起该 ADR ?	-1	+2	0
6. 该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0
8. 该 ADR 是否随剂量增加而加重, 或随剂量减少而缓解?	+1	0	0

续表2

相关问题	问题打分值		
	是	否	未知
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	+1	0	0
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0
总分值			

注: 总分值 ≥ 9 分, 表明该药物与不良反应的因果关系为肯定的, 即具有客观证据及定量检测数据证实; 总分值5~8分为很可能有关, 即具有客观证据或定量检测结果支持; 总分值1~4分为可能有关, 即属于不能够被充分证实, 又不能够完全否定的情况; 总分值 ≤ 0 为可疑的, 即属于偶然的或基本无关联的情况。

1 资料与方法

1.1 资料

我院2016年1月1日至2018年6月30日上报国家药品不良反应监测中心的ADR数据共202例。其中, 严重ADR 137例(含新的、严重的ADR9例)。一般ADR 65例(含新的、一般的ADR7例)。

1.2 方法

1.2.1 关联性评价

由2名具有中级职称的临床药师分别应用国家ADR监测中心关联性评价方法和Naranjo法对202例ADR逐一评价。同一方法中不一致的评价结果由我院ADR专职监测人员再次评价, 并与具有高级职称的临床药师讨论确定。

1.2.2 统计学方法

使用SPSS 19.0 统计学软件分别对同一评价方法、不同人员的评价结果的一致性和两种评价方法最终评价结果的一致性进行Kappa 检验。Kappa 值(κ)的判定: (1) $\kappa \leq 0.40$ 时, 表明一致性较差; (2) $0.40 < \kappa \leq 0.60$ 时, 表明中度一致; (3) $0.60 < \kappa \leq 0.80$ 时, 表明有较高的一致性; (4) $\kappa > 0.80$, 表明有极好的一致性^[9]。

由于国家ADR监测中心关联性评价方法中的“待评价”和“无法评价”更侧重于报表数据的完整性, 不涉及药品和ADR之间的因果关系, 不纳入一致性检验分级。即, 将国家ADR监测中心关联性评价方法中的“肯定”“很可能”“可能”“可能无关”分别与Naranjo法中的“肯定”“很可能”“可能”“可疑”对应, 组成 $R \times C$ 列联表, 进行一致性检验。

2 结果

2.1 国家ADR监测中心关联性评价方法评价结果的一致性分析

两位独立评价者分别应用国家ADR监测中心关联性评价方法对202例ADR进行关联性评价, 评价结果如表3所示。经一致性检验, kappa值0.509。

表3 两独立评价者应用国家ADR监测中心关联性评价方法的评价结果

报告单位 B	报告单位 A			合计
	肯定	很可能	可能	
肯定	5	0	0	5
很可能	0	59	27	86
可能	0	24	87	111
合计	5	83	114	202

2.2 Naranjo法评价结果的一致性分析

两位独立评价者分别应用Naranjo法对202例ADR进行关联性评价, 评价结果如表4所示。经一致性检验, kappa值0.697。

表4 两独立评价者应用Naranjo法的评价结果

评价人 B	评价人 A			合计
	肯定	很可能	可能	
肯定	5	0	0	5
很可能	0	191	5	196
可能	0	0	1	1
合计	5	191	6	202

2.3 两种评价方法评价结果的一致性分析

国家ADR监测中心关联性评价方法和Naranjo法的最终关联性评价结果如表5所示。经一致性检验, kappa值0.100。

表5 国家ADR监测中心关联性评价方法和Naranjo法的最终关联性评价结果

国家ADR监测中心关联性评价方法	Naranjo法			合计
	肯定	很可能	可能	
肯定	5	0	0	5
很可能	0	83	0	83
可能	0	108	6	114
合计	5	191	6	202

3 讨论

3.1 两种评价方法单独应用时均有较好的一致性

从表3和表4的结果可以看出, 两位独立评价者应用国家ADR监测中心关联性评价方法和Naranjo法进行评价时kappa值分别为0.509和0.697, 表明以上两种标准化评价法单独应用于ADR关联性评价时都有中度以上的一致性, 体现了标准化评价法判断过程明晰, 能够减少评估人员之间分歧的优势。

3.2 两种评价方法对评价结果的影响

3.2.1 对于“肯定”结果的一致性高

从表5中可以看出, 国家ADR监测中心关联性评价方法评价结果为“肯定”的共5例, 对应的Naranjo法的评价结果亦均为“肯定”, 两种评价方法对于“肯定”结果一致性高。从表1可以看出, 国家ADR监测中心关联性评价方法只有在第1、2、3、4、5项分别为“+”“+”“+”“+”“-”时才能评价为“肯定”。此时, 对应表2的第1、2、3、4、5项分别为“是”“是”“是”“是”“否”, 对应分值为“+1”“+2”“+1”“+2”“+2”, 共计8分。由于之后第6~9项的应答率低, 且基本没有扣分项。而对于第10项问题, 由于医疗机构收集的ADR多为住院患者发生, 大部分有检验指标佐证或可明确观察, 应判为“是”, 对应分值为“+1”, 合计为9分, 评价为“肯定”, 故一致性高。

3.2.2 对新的ADR和未“去激发”的ADR评价结果一致性偏低

在R×C列联表中, 对角线上的单元格表示两者评价结果一致的频数, 对角线以外的单元格表示两者评价结果不一致的频数。表5中, 共有1个单元格没有处于对角线上, 其对应的频数是108, 表示有108例应用国家ADR监测中心关联性评价方法评价为“可能”的ADR, 在应用Naranjo法评价时被判为“很可能”。通过对原始评价表的分析可以发现, 主要出现于新的ADR、未“去激发”的ADR。

对于新的ADR, 国家ADR监测中心关联性评价方法采用的是条件式逻辑判断方法。从表1中可以看出“反应是否符合该药已知的不良反应类型”直接影响评价结果。对于新的药品不良反应, 由于第2项回答为“否”, 国家ADR监测中心关联性评价方法至多能评价为“可能”。而应用Naranjo法评价新的ADR时, 虽然第1项回答为“否”, 得0分。但在大多数情况下, 第2、3、4、5和10项应答率高, 且多为“+”“+”“-”“-”“+”, 对应分值为“+2”“+1”“-1”“+2”“+1”, 共计5分, 由于其他几项应答率低, 且多为不扣分项目, 评价为“很可能”。

对于未“去激发”的ADR, 在部分案例中, 由于患者出现ADR后并未停药, 即未“去激发”, 例如在患者可耐受的情况下, 继续使用怀疑药品进行治疗, 或某些药物治疗需要在完成疗程后再对ADR进行对症处理, 如化疗引起的骨髓抑制, 需要化疗结束后对症治疗等。根据表1, 第三项为“±?”, 国家ADR监测中心关联性评价方法至多能评价为“可能”, 而应用Naranjo法评价时, 虽然第3项为“否”或“未知”, 得0分, 但大多数情况下, 第1、2、4、5和10项应答率高, 且多为“+”“+”“-”“-”“+”, 对应分值为“+1”“+2”“-1”“+2”“+1”, 共计5分, 由于其他几项应答率低, 且多为不扣分项目, 评价为“很可能”。

3.3 Naranjo法的局限性

在应用Naranjo法评价我院202例ADR的过程中发现, 用于常规监测时, Naranjo评估量表部分问题应答率低。其中, 第6~第8项的应答率均为0%。究其原因, 第6项由于在临床常规治疗中安慰剂应用较少, 应答率低; 第7项由于临床药物治疗

中需要常规进行血药浓度监测的药品品种有限, 应答率低; 第8项由于需要根据相关检验指标不断调整剂量的药物有限, 且在发生ADR时仍增加剂量不符合医学伦理, 应答率低; 第9项, 其相对应的信息在过敏史部分填写, 在202例ADR中, 有过敏史的8例, “患者曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应” 仅有3例, 占比为1.49%, 应答率也较低。这与目前国内外已报道的应用Naranjo法开展ADR因果评价所反映出的情况是一致的^[10-14]。

4 小结

国家ADR监测中心关联性评价方法和Naranjo法均属于标准化评价法, 每个问题采用的均是封闭式的“是否式”问题。不同的是国家ADR监测中心关联性评价方法是根据一定的逻辑关系进行综合判断。其中, “反应是否符合该药已知的不良反应类型”和“再激发”两个问题对于ADR等级的判断有决定性作用。“反应是否符合该药已知的不良反应类型”为“+”是ADR评价为“很可能”的必要条件, “再激发”为“+”是ADR评价为“肯定”的必要条件。而Naranjo法的问题划分更为细致, 通过总分判断等级的方式更加灵敏, 一致性也高于国家ADR监测中心关联性评价方法。但是用于常规监测时, 第6~9项问题的应答率低。另外, 国家ADR监测中心关联性评价方法综合考虑了病史的临床药理学以及报表信息的完整性和质量, 释义明确, 操作简单, 也有较好的评价一致性, 更适用于ADR的常规监测。

参考文献:

- [1] 陈吉生, 马晓鹞. 医疗机构药事管理学[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2017: 161.
- [2] Karch F E, Lasagna L. Toward the Operational Identification of Adverse Drug Reactions[J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1977, 21 (3): 247-254.
- [3] World Health Organization. The Use of the WHO-UMC System for Standardised Case Causality Assessment[EB/OL]. (2018-12-26). https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf?ua=1.
- [4] Naranjo C A, Busto U, Sellers E M, et al. A Method for Estimating the Probability of Adverse Drug Reactions[J].

Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1981, 30 (2): 239-245.

- [5] Danan G, Benichou C. Causality Assessment of Adverse Reactions to Drugs-- I. A Novel Method Based on the Conclusions of International Consensus Meetings: Application to Drug-induced Liver Injuries[J]. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1993, 46 (11): 1323-1330.
- [6] Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality Assessment of Adverse Reactions to Drugs-- II. An Original Model for Validation of Drug Causality Assessment Methods: Case Reports with Positive Rechallenge[J]. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1993, 46 (11): 1331-1336.
- [7] 国家食品药品监督管理局药品评价中心. 《药品不良反应报告和监测管理办法》培训教材[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 47-49.
- [8] 郑飞跃, 吴燕, 饶跃峰, 等. 诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析[J]. *中国药学杂志*, 2012, 47 (8): 650-652.
- [9] 颜虹. 医学统计学: 第2版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 233.
- [10] 犹月. 诺氏评估量表法在对乙酰氨基酚致横纹肌溶解综合征中的应用价值[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2019, 19 (2): 240-242.
- [11] 侯微, 曹爱霖, 钱皎, 等. 一例经皮冠状动脉介入术后血小板减少的病例分析[J]. *药学服务与研究*, 2017, 17 (5): 352-355.
- [12] Srinivasan S, Karthikeyan E, Sivaneswari S, et al. Clinical Condition and Medication Therapy of Amoxicillin-induced Stevens-Johnson Syndrome: A Case Report[J]. *Aging Med*, 2019, 2 (4): 227-229.
- [13] Patil N, Paulose R M, Udupa K S, et al. Pulmonary Toxicity of Bleomycin - A Case Series from a Tertiary Care Center in Southern India[J]. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*, 2016, 10 (4): FR01-FR03.
- [14] Indranil B, Somnath M, Sukanta S, et al. Azithromycin-induced Rash in a Patient of Infectious Mononucleosis-a case Report with Review of Literature[J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8 (8): 1-2.

(收稿日期 2020年5月7日 编辑 范玉明)