

证据质量评价方法在我院临床药学实践工作中的应用[△]

邓紫薇^{1,2*}, 金远香^{1,2}, 王宏强^{1,2}, 仇成凤^{1,2,3}, 史志华^{1,2}, 欧阳素英^{1,2}, 袁李佳龙^{4,5}, 谭力铭^{1,2,6#} (1. 怀化市第一人民医院临床药学研究室, 湖南 怀化 418000; 2. 怀化市循证医学与临床研究中心, 湖南 怀化 418000; 3. 中南大学药学院, 长沙 410005; 4. 怀化市第一人民医院药学部, 湖南 怀化 418000; 5. 南华大学药物药理研究所血管生物学实验室, 湖南 衡阳 421001; 6. 中南大学临床药理研究所, 长沙 410005)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)15-2109-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.15.21

摘要 目的: 阐述证据质量评价方法在临床药学实践工作中的应用, 促进临床合理用药。方法: 介绍我院(怀化市第一人民医院)临床药师以循证医学为基础制订的药物使用的证据质量评价标准化流程[以 GRADE(Grades of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)系统为主], 并通过医嘱点评、新药申请和用药咨询三项临床药学实践案例描述该流程的使用方法。结果与结论: 我院制订的证据质量评价标准化流程为首先查找权威指南及参考书、药品说明书和相关研究文献等, 当查找后在无高级别证据的情况下应用 GRADE 系统对现有证据进行评分、定级等来量化其质量, 以及时、准确地给出用药建议。在 3 个实践案例中, 使用 GRADE 系统评分结果分别为 ≤ -3 分、 $= -2$ 分、 ≤ -3 分, 证据级别分别为 D 级(极低级证据)、C 级(低级证据)、D 级, 推荐强度分别为无推荐、弱推荐、强烈反对推荐。临床药师在工作中利用上述标准化的证据质量评价方法可为临床提供合理的用药建议。**关键词** 证据质量评价; 标准化流程; GRADE 系统; 临床药学; 实践案例

Application of Evidence Quality Evaluation Methods on the Practice of Clinical Pharmacy in Our Hospital

DENG Ziwei^{1,2}, JIN Yuanxiang^{1,2}, WANG Hongqiang^{1,2}, QIU Chengfeng^{1,2,3}, SHI Zhihua^{1,2}, OUYANG Suying^{1,2}, YUAN Lijialong^{4,5}, TAN Liming^{1,2,6} (1. Dept. of Clinical Pharmacy, Huaihua First People's Hospital, Hunan Huaihua 418000, China; 2. Huaihua Center for Evidence-based Medicine and Clinical Research, Hunan Huaihua 418000, China; 3. School of Pharmacy, Central South University, Changsha 410005, China; 4. Dept. of Pharmacy, Huaihua First People's Hospital, Hunan Huaihua 418000, China; 5. Laboratory of Vascular Biology, Institute of Pharmacy and Pharmacology, University of South China, Hunan Hengyang 421001, China; 6. Institute of Clinical Pharmacology, Central South University, Changsha 410005, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To illustrate the application of evidence quality evaluation methods in the practice of clinical pharmacy and then promote clinical rational use of drugs. METHODS: The standardized process of evidence quality evaluation formulated by clinical pharmacists of our hospital (Huaihua First People's Hospital) on the basis of evidence-based medicine was introduced [mainly including evidence quality grading and recommended density system of GRADE (Grades of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)]. The application of the process was described through 3 projects of clinical pharmacy practice as medical order review, new drug purchase and drug consultation. RESULTS & CONCLUSIONS: The process of evidence quality evaluation in our hospital was as follows: Firstly, find preferentially authoritative guides and references, drug package inserts and related studies, etc. Then, use the GRADE system to quantify the quality of existing evidence when no high-level evidences were found. Lastly, medication advices could be given timely and accurately. The scores of 3 cases according to GRADE system were ≤ -3 points, $= -2$ points, ≤ -3 points, respectively. Corresponding evidence levels were successively D level (very low level evidence), C level (low level evidence) and D level. Further, recommended strengths were no recommendation, weak recommendation and strong recommendation against drug treatment programs. Clinical pharmacists make use of the above-mentioned standardized quality evaluation methods in clinical work, so as to provide reasonable medication recommendations for clinical practice.

KEYWORDS Evidence quality evaluation; Standardized process; GRADE system; Clinical pharmacy; Practice case

[△] 基金项目: 湖南省卫生和计划生育委员会课题(No.B20180765)

* 主管药师, 硕士。研究方向: 循证药学、抗感染药物合理使用。
电话: 0745-2383797。E-mail: hjqdwm@163.com

通信作者: 主任药师, 博士。研究方向: 循证药学、临床药学。
电话: 0745-2383797。E-mail: limingtan@126.com

熟练掌握临床指南和说明书是一名临床药师所必备的知识技能^①。但在临床药学实践中, 会遇到各种各样的指南、说明书、参考书未提及或虽然提及但由于年代久远未经循证的问题。所以, 临床药师如何能在最短的时间内查找、评价、分析现有证据, 给出临床用药建

药。临床药师针对临床提出的异议,通过查询证据、评价证据、分析证据,得出结论,具体过程如下。

1) 查询证据:①查阅指南。在《2014年中国急性缺血性卒中诊治指南》^[5]中提及,有国内外多个随机双盲安慰剂对照试验表明依达拉奉能改善脑梗死的功能结局并且是安全的,但并未查找到相关指南提及依达拉奉用于汞中毒的情况。②查阅药品说明书[依达拉奉注射液(吉林省博大制药有限责任公司)]。说明书上列出的适应证为“急性脑梗塞、脑水肿,改善中风后神经系统功能,减轻症状,增强活动能力”;药理作用:“依达拉奉是一种脑保护剂(自由基清除剂),脑梗死急性期患者给予依达拉奉,可抑制梗塞周围局部脑血流量的减少。临床前研究提示,大鼠在缺血/缺血再灌注后静脉给予依达拉奉,可阻止脑水肿和脑梗死的进展,并缓解所伴随的神经症状”。在该药品说明书的适应证中明确强调了依达拉奉可用于急性脑梗死,并在药理作用中对其适应证的原因进行了解释,但并未提及依达拉奉用于汞中毒。③查询相关文献研究。拟定中文检索式为依达拉奉 AND 汞中毒,英文检索式为(Edaravone OR Edaravone Injection) AND (Mercury poisoning OR Hydrargyria)。首先查阅CNKI、万方、维普数据库,未查询到关于依达拉奉治疗汞中毒的中文文献(包括细胞试验、动物实验、人体试验);其次通过检索PubMed、Cochrane Library,未找到依达拉奉治疗汞中毒的文献(包括细胞试验、动物实验、人体试验),但在PubMed中发现有一篇发表于2015年的细胞试验的文献报道^[6],报道在培养的大鼠星形胶质细胞中,依达拉奉对锰诱导的毒性药物不良反应有保护作用,但从细胞水平进行的研究其结论能否用于临床用药决策则需要临床药师对其证据进行评价。

2) 评价及分析证据:①依达拉奉用于汞中毒患者为超适应证用药。对于超说明书用药的情况,须为临床必须,且有足够的高质量的证据证明其使用的安全性和有效性。②无文献证据证实。经过查阅相关文献,未发现依达拉奉治疗汞中毒的相关文献(包括细胞试验、动物实验、人体试验)。③评价意见。对于申诉者提出的“在体内的金属汞逐渐氧化成2价汞离子,可激活钙离子介导的细胞生化反应,生成花生四烯酸及其代谢产物与氧自由基,造成细胞的损失,特别是中枢神经系统的功能受到损害”,虽依达拉奉可清除自由基,评价者只能由此猜测依达拉奉可能会对汞中毒患者有保护作用,但尚需在此猜想的基础上通过细胞试验、动物实验来证明依达拉奉对汞中毒引起的氧自由基损失有清除作用,由动物实验证明其安全性和有效性,再应用于人体,且需要有足够数量和高质量的人体研究数据才适合推广使用,而该例仅有内容类似的细胞试验研究,采用GRADE系统评分为≤-3分,属于D级证据(极低级证据),由于无法

权衡依达拉奉在汞中毒患者中使用的利弊大小,故无推荐意见。根据GRADE系统进行的证据质量分级及评分见表1,根据GRADE系统得到的证据推荐强度的详情与实例评估结果见表2,根据GRADE系统进行的证据降级和升级因素详情与实例评估结果见表3。

表1 根据GRADE系统进行的证据质量分级的详情与实例评估结果

Tab 1 Details table of evidence quality grading and example evaluation results according to GRADE system

证据级别	具体描述	研究类型	总分	表达符号	备注(3个实例最终结果)
高级证据	进一步研究也不可能改变该疗效评估结果的可信度	1. 随机对照试验(RCT); 2. 质量升高二级的观察性研究	≥0分	⊕⊕⊕⊕/A	实例1: 本例仅有相关的细胞水平试验,属于极低质量证据,得分应为≤-3分
中级证据	进一步研究很可能影响该疗效评估结果的可信度,且可能改变该评估结果	1. 质量降低一级的RCT; 2. 质量升高一级的观察性研究	-1分	⊕⊕⊕⊖/B	实例2: 本例有1篇质量较低的前瞻性队列研究,还有若干观察性研究,得分应为-2分
低级证据	进一步研究极有可能影响该疗效评估结果的可信度,且该评估结果很可能改变	1. 质量降低二级的RCT; 2. 观察性研究	-2分	⊕⊕⊖⊖/C	
极低级证据	对效应估计值几乎没有信心,真实值很可能与估计值大不相同	1. 质量降低三级的RCT; 2. 质量降低一级的观察性研究; 3. 系列病例观察; 4. 个案报道	≤-3分	⊕⊖⊖⊖/D	实例3: 本例有3篇综述提及相关问题,但未表明具体的文献来源,应属个案报道,得分应为≤-3分

注:“⊕⊕⊕⊕/A”:高级证据,“⊕⊕⊕⊖/B”:中级证据;“⊕⊕⊖⊖/C”:低级证据;“⊕⊖⊖⊖/D”:极低级证据

Note:“⊕⊕⊕⊕/A”: high level evidence; “⊕⊕⊕⊖/B”: intermediate evidence; “⊕⊕⊖⊖/C”: low level evidence; “⊕⊖⊖⊖/D”: very low level evidence

表2 根据GRADE系统得到的证据推荐强度的详情与实例评估结果

Tab 2 Details of evidence recommended strength and example evaluation results according to GRADE system

证据质量	推荐强度	具体描述	表达符号/数字	备注(3个实例最终结果)
高级证据	支持使用某项干预措施的强推荐	评价者确信干预措施利大于弊	↑↑/1	实例1: 本例无推荐级别
中级证据	支持使用某项干预措施的弱推荐	利弊不确定或无论高低质量的证据均显示利弊相当	↑?/2	实例2: 本例为弱推荐
低级证据	反对使用某项干预措施的弱推荐		↓?/2	实例3: 本例为反对戊酸雌二醇用于妊娠妇女的强推荐
极低级证据	反对使用某项干预措施的强推荐	评价者确信干预措施弊大于利	↓↓/1	

注:“↑↑”:高级证据,“↑?”:中级证据;“↓?”:低级证据;“↓↓”:极低级证据;“1”:支持或反对某项干预措施的强推荐;“2”:支持或反对某项干预措施的弱推荐

Note:“↑↑”: high level evidence; “↑?”: intermediate evidence; “↓?”: low level evidence; “↓↓”: very low level evidence; “1”: strong recommendation support or oppose an intervention; “2”: weak recommendation support or oppose an intervention

表3 根据GRADE系统进行的证据降级和升级因素详情与实例评估结果

Tab 3 Details of evidence downgrading and upgrading factors and example evaluation results according to GRADE system

因素	具体描述	项目	表示方法	备注(3个实例最终结果)	
可能降低证据质量的因素	研究的局限性	无	/	实例1: 本例为与临床问题类似的细胞水平研究,具有及其严重的局限性,减2分,且不能作为直接证据,减1分,共减3分,无加分项	
		严重	减1分		
		极其严重	减2分		
	研究结果不一致	无	/		
		严重	减1分		
		极其严重	减2分		
	不能确定是否为直接证据	直接证据	/		实例2: 本例主要证据为1篇前瞻性队列研究,但设计方法缺陷严重,减1分。其余观察性设计有局限性,减1分,共减2分,无加分项
		部分	减1分		
		精确	/		
	精确度不够或可信区间较宽	严重	减1分		
存在发表偏倚		极其严重	减2分		
可能增加证据质量等级的因素	效应量	不影响	/	实例3: 本例主要证据为3篇综述,未提及原始研究来源,不能确定是否作为直接证据,减1分。另外存在严重的发表偏倚,减2分,共减3分;无加分项	
		大:2个或2个以上研究的证据一致显示RR>2或RR<0.5,且几乎无混杂因素	加1分		
		很大,直接证据显示RR>5或RR<0.2,且不影响其真实性	加2分		
	可能的混杂因素会改变疗效	无	/		
		效应性增加:RR接近于1	加1分		
		效应性降低:RR远大于1或远小于1	加2分		
	剂量-效应关系	无	/		
		药物剂量及其效应大小有明显关联	加1分		

注:“RR”表示相对危险度

Note:“RR” means relative risk

最终经过医院专家委员会的共同商讨,驳回申诉,维持该案例“不合理”的最终判决。通过这种点评模式,加强了临床药学与临床更深层次的学术交流,2017年以后我院急诊科使用依达拉奉时再未出现过超适应证的情况。

2.2 在新药申请中的应用

2.2.1 我院新药申购的主要流程 首先由临床科室提出申购新药的申请,然后交由临床药学研究室对该申请进行循证评价,若有充足的循证医学证据,则能够获得理论上的支持,最终再由医院药事管理委员会决定是否购入。

2.2.2 具体实例(实例2) 2016年5月,我院神经内科在已有同类药物阿替普酶的情况下申请购进新药瑞替普酶,理由是用于脑卒中溶栓。阿替普酶是目前唯一被美国FDA批准且各国指南力推的用于缺血性脑卒中的标准纤溶药物^[7-8]。那么瑞替普酶用于治疗急性缺血性脑卒中是否有阿替普酶不可替代之处?其疗效和安全性如何?当接到此申请后,我院临床药师进行了全面的

证据检索、评价及分析,具体过程如下。

1)查询证据:①指南查找。在相关指南中未提及瑞替普酶可用于脑卒中溶栓。②药品说明书查找。查找瑞替普酶[注射用瑞替普酶:爱德药业(北京)有限公司]说明书上列出的适应证为适用于成人由冠状动脉梗塞引起的急性心肌梗塞的溶栓疗法,能够改善心肌梗塞后的心室功能,但未提及可用于脑卒中溶栓。③查阅相关研究。拟定中文检索式为脑卒中AND溶栓,英文关键词为(Retepase)AND(Ischemic stroke OR Ischemic cerebral stroke)。结果,在查询的中文数据库如CNKI、万方、维普数据库中,仅搜索到李义亭等^[9]2015年发表的一篇临床研究对阿替普酶和瑞替普酶用于治疗急性缺血性脑卒中的疗效和安全性进行了比较,且认为两组之间无统计学差异,但该文未采取随机分组;其余仅搜索到有数十例非对照、开放性试验用于动脉或静脉的溶栓的报道^[10-11],这些证据不能用于评价其脑卒中后溶栓治疗的风险与疗效。

查找英文数据库时,通过检索PubMed查询到2篇临床研究,均为同一作者分别在2002及2006年进行的前瞻性、非随机、非对照临床研究^[12-13],样本量分别为19、20例。

2)证据分析:从查询结果来看,瑞替普酶治疗急性缺血性脑卒中的临床资料非常有限,目前尚无大型的随机、双盲对照研究,亦无设计良好的非随机对照研究,与阿替普酶评价为I级推荐、A级证据的级别无法相提并论,采用GRADE系统评分为-2分,即C级证据(低级证据),推荐级别为弱推荐(证据级别评分见表1,推荐级别评价见表2,加分或减分细则见表3)。故最终驳回神经内科购进新药瑞替普酶的申请。

2.3 在用药咨询中的应用

2.3.1 我院用药咨询的一般工作模式 临床药师在接受医师、护士、患者用药咨询时,首先会翻阅相关的资料,如说明书、教科书、指南,若这些权威资料中未涉及有关内容,接下来会进行证据的搜索、评价及分析,最终向咨询者给出结论。

2.3.2 具体实例(实例3) 某医师电话咨询:戊酸雌二醇在孕妇中应用的安全性。针对该问题,临床药师做了如下工作。

1)查询证据:①查阅药品说明书。美国FDA妊娠药物分级中将戊酸雌二醇归类为X类^[14],即妊娠妇女使用这类药物对胎儿造成的风险明显大于服药可能带来的任何益处,因此禁用于妊娠和可能怀孕的患者。戊酸雌二醇片(生产厂家为法国DELPHARM Lille S.A.S)药品说明书中列出的适应证为:a.与孕激素联合使用建立人工月经周期中用于补充主要与自然或人工绝经相关的雌激素缺乏——血管舒缩性疾病(潮热),生殖泌尿道营

养性疾病(外阴阴道萎缩,性交困难,尿失禁)以及精神性疾病(睡眠障碍,衰弱);b.宫颈黏液的改善。②查询相关研究。拟定中文检索式为戊酸雌二醇AND妊娠;拟定英文检索式为(Estradiol valerate OR Estradiol cypionate)AND pregnancy。结果,查询CNKI、万方、维普数据库后发现,仅在3篇综述中提到^[15-17]戊酸雌二醇可用于引产中的妇女——雌激素增加子宫肌层催产素受体,激发蛋白溶解酶和溶解体的合成而促使宫颈成熟。使用方法为戊酸雌二醇150 mg、雌三醇250 mg凝胶置于阴道或雌三醇凝胶15 mg注入羊膜外,能使宫颈评分提高2~4分;而查询PubMed未发现戊酸雌二醇在妊娠妇女中应用的报道。

2)证据分析:综上所述,由于查找到的3篇综述均未提及原始研究来源,文献质量可靠性低,采用GRADE系统评分为≤-3分,为D级证据(极低级证据),推荐级别为反对戊酸雌二醇用于妊娠期妇女的强推荐(证据级别评分见表1,推荐级别评价见表2,加分或减分细则见表3)。故临床药师最终对临床医师的回复为:戊酸雌二醇不推荐用于妊娠妇女的宫颈成熟,除非妊娠妇女需要终止妊娠。

3 结语

在临床药学实践中会遇到各种各样指南、说明书、参考文献未提及或是证据质量不明确的问题,为了能够准确地给出用药建议,我院临床药学研究室制订了详细的证据质量评价的标准化流程。在遵循这个流程的过程中,临床药师充分利用循证医学方法学中的GRADE系统,严格遵循证据质量评价的全过程,细化及量化其评分,从而为临床药师深入临床提供了技术保障。但是GRADE系统也存在一定的缺陷^[2]:如其方法对初学者较为复杂,对分级人员的要求较高,需具备扎实的临床流行病学、医学统计学、卫生经济学、循证医学、系统综述和临床指南等方面的理论基础和实践经验,故不利于初级临床药师临时、快速使用。另外,GRADE系统尚未给出如何平衡证据质量、患者偏好、经济学、可实施性以及公平性之间的关系,从而提出有关干预利弊的具体指导意见,这需要临床药师结合实际问题进行综合判断。但是笔者认为,无论面临什么,临床药师均应主动学习循证医学相关知识,遵循并坚持以优质的循证证据指导临床用药的策略,将最新循证药物治疗学成果运用于临床药学实践,提供满足于临床、患者需求的临床药学服务,使临床药师真正融入医疗团队,促进临床合理用药。

参考文献

[1] 孙增先,刘乃丰.临床实践指南对良好循证药学实践的指导作用[J].中国药学杂志,2014,49(21):1950-1956.
[2] 曾宪涛,冷卫东,李胜,等.如何正确理解及使用GRADE

系统[J].中国循证医学杂志,2011,11(9):985-990.

[3] 罗杰,冷卫东.系统评价/Meta分析理论与实践[M].北京:军事医学科学出版社,2014:160-165.
[4] GUYATT GH, OXMAN AD, VIST GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924-926.
[5] 中华医学会神经病学分会. 2014年中国急性缺血性脑卒中诊治指南[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-256.
[6] EVREN V, APAYDIN M, KHALINEZHAD A, et al. Protective effect of edaravone against manganese-induced toxicity in cultured rat astrocytes[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2015, 40(2): 563-567.
[7] DEMAERSCHAL BM, KLEINDOREFER DO, ADEOYE OM, et al. Canadian association of emergency physicians position statement on acute ischemic stroke[J]. *CJEM*, 2015, 17(2): 217-226.
[8] DEMAERSCHAL BM, KLEINDOREFER DO, ADEOYE OM, et al. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2016, 47(2): 581-641.
[9] 李义亭,刘东伟,韩玉金.瑞替普酶治疗超早期脑梗死的临床研究[J]. *大家健康:学术版*, 2015, 9(6): 129-130.
[10] 陈华山,陈振云,熊海刚,等.瑞替普酶静脉溶栓治疗超早期脑梗死的疗效研究[J]. *现代实用医学*, 2015, 27(8): 1014-1016.
[11] 李道佩,黎宝妹,陈运辉.瑞替普酶联合低分子肝素钠治疗早期急性脑梗死[J]. *中国药房*, 2010, 21(24): 2237-2239.
[12] QURESHI AI, SIDDIQUI AM, KIM SH, et al. Aggressive mechanical clot disruption and low-dose intra-arterial third-generation thrombolytic agent for ischemic stroke: a prospective study[J]. *Neurosurgery*, 2002, 51(5): 1319-1329.
[13] QURESHI AI, LANE PH, KIRMANI JF, et al. Intra-arterial reteplase and intravenous abciximab in patients with acute ischemic stroke: an open-label, dose-ranging, phase I study[J]. *Neurosurgery*, 2006, 59(4): 789-797.
[14] 袁锁中.妊娠和哺乳期患者治疗临床药师指导手册[M].北京:人民卫生出版社,2011:34-35.
[15] 马炎辉.判断宫颈成熟度与促进宫颈成熟的方法[J]. *应用妇科与产科杂志*, 1988, 4(4): 170-171.
[16] 提秀丽,秦丰玉.药物促宫颈成熟的临床观察[J]. *中国城乡企业卫生*, 2004(3): 39-40.
[17] 付伟,张志华.用药物促进宫颈成熟方法评价[J]. *天津药学*, 2002, 14(2): 21-22.

(收稿日期:2017-12-29 修回日期:2018-04-01)

(编辑:刘 萍)