

准则对上述风险进行了评价,为下一步开展病区药品风险应对工作提供了数据支持。此外,本研究还建立了一套相对科学、系统的风险评估技术流程,可为医院药品风险评估工作提供参考。

【参考文献】

- [1] Tilyard M, Dovey S, Hall K. Avoiding and fixing medical errors in general practice: prevention strategies reported in the linnaeus collaboration's primary care international study of medical errors [J]. N Z Med J, 2005, 118(1208): U1264.
- [2] 朱艳梅. 医疗机构用药风险管理机制探讨 [J]. 药品评价, 2012, 9(26): 6-9.
- [3] 徐向阳, 毛睿, 任贤. 国际药物警戒开展现状对我国药品风险管理的启示 [J]. 药品评价, 2012, 9(12): 32-35.
- [4] 朱启超, 匡新华, 沈永平. 风险矩阵法与应用评述 [J]. 中国工程科学, 2003, 5(1): 89-94.
- [5] 程琮, 刘一志, 王如德. Kendall 协调系数 W 检验及其 SPSS 实现 [J]. 泰山医学院学报, 2010, 31(7): 487-490.
- [6] 吴国松, 李洋, 柳丽影, 等. 基于 Delphi 法的医疗风险识别技术评价研究 [J]. 中国医院, 2014, 18(4): 25-27.
- [7] Standards Australia, Standards New Zealand. AS/NZS4360: 2004 Australia/New Zealand Standards: Risk Management [M]. Sydney: Standards Australia International Ltd, 2004: 53-57.
- [8] 谈立峰, 郝东平, 孙桦陵, 等. 综合应用风险矩阵法与 Borda 序值法评价区域性大型活动公共卫生突发事件风险 [J]. 环境与职业医学, 2012, 29(9): 556-560.
- [9] 翟所迪, 张晓乐. 病房药品管理的持续改进 [J]. 中国护理管理, 2007, 7(3): 12.
- [10] 王辉, 吴爵. 应用德尔菲法探讨手术室护理风险评价方法的研究 [J]. 全科护理, 2013, 11(2): 289-290.
- [11] 施能进, 王刚. 药品质量风险管理在医院药房的实践 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(12): 1000-1002.
- [12] 谈立峰, 郝东平, 孙桦陵, 等. Delphi 法在评价区域性大型活动公共卫生突发事件风险发生的可能性及后果中的应用 [J]. 职业与健康, 2012, 28(10): 1160-1164.
- [13] GB/T 27921-2011, 风险管理 - 风险评估技术 (第 1 版) [S]. 2012:10-11.
- [14] 吴长青, 朱文涛. 基于风险矩阵等方法的药品不良反应风险评价的探讨 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2010, 8(13): 20-22.
- [15] 杨林, 王雪元. 基于风险矩阵的医疗设备采购风险评估 [J]. 中国医疗设备, 2013, 28(9): 75-77.

中日友好医院门诊高风险用药人群识别与分析

崔媛¹, 樊欣², 郭冬杰¹, 张镭¹, 张相林^{1*}

(1. 中日友好医院药学部, 北京 100029; 2. 北京世纪坛医院药剂科, 北京 100038)

【摘要】目的:通过对目标时间内药物不良反应(adverse drug reactions, ADR)人群的分析,识别高风险用药人群,并给予相应指导。**方法:**将中日友好医院2009年1月至2014年1月门诊患者发生ADR进行数据收集并整理分析,通过风险矩阵与Borda序值法相结合,分辨特征人群风险概率和风险程度。**结果:**男性发生ADR风险略高于女性;部分人群发生ADR时与抗菌药物联用存在相关性;特殊群体用药存高风险且合并其他影响因素。**结论:**正确识别临床用药高风险人群,对日常药品安全管理具有重要意义,根据患者情况给予适当用药咨询,可减少ADR发生,并改善患者预后。

【关键词】高风险人群;药品咨询;风险矩阵;药物不良反应

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015) 02-0033-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.02.008

Recognition and analysis of population with high-risk of medication in China-Japan Friendship Hospital outpatient

CUI Yuan¹, FAN Xin², GUO Dong-jie¹, ZHANG Lei¹, ZHANG Xiang-lin^{1*}

(1. Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 2. Department of Pharmacy, Shijitan Hospital, Beijing 100038, China)

【收稿日期】 2015-01-23

【作者简介】 崔媛, 女, 药师, 研究方向: 医院药学, Tel: (010) 84205246, E-mail: theme717@sohu.com

【通讯作者】 * 张相林, 男, 主任药师, 研究方向: 药物代谢动力学, 临床药学, Tel: (010) 84205370, E-mail: zryhyzx1@163.com

【Abstract】 Objective: By analysis on adverse drug reactions (ADR) of population within the target time, to identify people with high-risk of medication and to provide them with appropriate medication guides. **Methods:** ADR data from January 2009 to January 2014 in China-Japan Friendship Hospital outpatient were collected and analyzed using risk matrix method combined with Borda order value method. Risk probabilities and the level of risk in characteristic population were distinguished. **Results:** ADR risk for males was slightly higher than that for females. ADR occurs were correlated to combined use of antibiotic drugs in part of the population. There were high risks of medication in special group of population with other influencing factors. **Conclusion:** Correctly identifying population with high-risk of clinical medication was important for the daily management of drug safety. Providing with appropriate medication counseling based on the patient's condition could reduce the occurrence of ADR and improve the prognosis of patients.

【Keywords】 high-risk groups; drugs advisory; risk matrix; ADR

合格药品在正常用法用量下用于预防、诊断治疗疾病或调整生理机制时出现的有害或与用药目的无关的反应, 被称为药物不良反应 (adverse drug reactions, ADR)。伴随临床药品的日益增多, 临床用药不良反应也随之增加, 因此如何正确、高效地使用药品, 降低药品用药风险, 进一步提高患者生命质量, 成为药师工作中重要的一环。我国目前日常用药咨询环节薄弱, 患者一旦未严格按照医嘱进行正确服药, 或忽视药品说明书指导, 造成服用剂量错误, 就可能出现被迫停止治疗的情况, 严重者可能影响生活与工作, 甚至发生器官生理改变或入院治疗^[1-3]。因此, 加强药品监管并加强患者日常用药风险意识, 便成为了一个重要问题, 如何分辨临床高风险用药人群并对其进行日常用药指导便成为药师工作的重点之一。

1 资料和方法

1.1 一般资料

针对中日友好医院 2009 年 1 月—2014 年 1 月门诊患者药品发生用药不良反应相关信息进行收集, 将用药人群相关信息进行整理, 其中年龄分布为 4 个月至 82 岁。根据不同人群、不同特征因素的相应特征人群组成一个集合, 最终置于风险矩阵内。全部数据经 Excel 2003 软件整理。患者信息内容包括年龄、性别、原发病、过敏、用药史 5 项; 药品信息内容包括药品名、药品批号、药品剂型、有效期; 患者用药情况包括使用剂量、是否联用及其他辅助用药情况; ADR 信息包括发生时间、所属类型和 ADR 预后情况。纳入研究样本资料均可由患者病历资料中得出, 通过严格筛选后最终得出研究资料。

1.2 研究方法

1.2.1 数据预处理 应用公式 (SI_{ADR}) = $\sum S/n$ 对

ADR 严重指数进行计算, S 表示药品导致 ADR 按严重程度分值, n 为所参与 ADR 药品研究人群数。预案处理数据时将会受到现实中各种因素干扰, 研究为提高数据质量需进行相应处理。将进行基本数据清理, 数据再集成与转换和数据归约。因本次数据受到研究年限内例数限制, 需进行数据泛化概念分层, 本次试验中以类聚法对连续性数据进行泛化, 通过构造新属性并将其添加至属性集。2009 年 1 月—2014 年 1 月共收集样本数据 14 015 份, 对其进行详细筛选后, 将数据值和属性值泛化、离散化与 ADR 发生相关性纳入研究范围。最终得到纳入研究属性为性别、年龄、初次用药与否、合并用药情况、过敏史 (包括药敏)、药物剂型。

1.2.2 特征分组 将用药人群 ADR 病例报告中药品信息、患者信息及患者用药情况中涉及的多个因素作为本次特征因素, 根据不同的因素进行组合后构成特征人群集合。

1.2.3 特征人群 ADR 风险程度 参考 WHO 提供药品 ADR 分级, 将每个级别进行赋予, I ~ IV 级分数分别为 4, 3, 2, 1 分, I 级分值最高, IV 级分值最低。利用公式 (SI_{ADR}) = $\sum S/n$, 计算各特征人群 ADR 严重度指数, 作为本次研究中 ADR 风险影响程度。

1.2.4 风险矩阵 主要包括风险损害严重程度和发生概率, 将研究中风险因素按照风险概率和风险影响依次分配入矩阵, 计算出风险程度并根据风险程度水平进行分级。但由于取样的时间跨度较小和一些客观因素的影响, 本次试验中无法精确或定量地计算风险, 因此采用定性或半定量方法确定风险情况, 并根据风险概率大小和严重程度粗略构建本次风险矩阵。试验中以 (SI_{ADR}) 指数衡量特征人群风险损害严重度, 通过公式计算值范围 1 ~ 4, 本研究风险程度为 I ~ VI 6 级, SI_{ADR} 分别为, VI 1 ~ 1.5,

V 1.5 ~ 2, IV 2 ~ 2.5, III 2.5 ~ 3, II 3 ~ 3.5, I 3.5 ~ 4。研究中将特征人群发生率作为本组风险概率,并结合收集资料中所有特征人群 ADR 风险概率进行分级,共计 7 个等级,分别为 1 级 2% ~ 4%, 2 级 4% ~ 6%, 3 级 6% ~ 8%, 4 级 8% ~ 10%, 5 级 10% ~ 12%, 6 级 12% ~ 14%, 7 级 14% ~ 以上。

1.2.5 序值法 Borda 序值法对各特征人群风险进行排序从而找出高危人群,利用 $b_i = \sum (N - R_{ik})$ 公式。本方法根据风险概率与风险影响作为评价准则,按照重要性对风险进行排序,其中 $k=1$ 表示风险影响 I, $k=2$ 则表示风险概率 P_0 。得到 Borda 数后可确定 borda 序值,当 Borda 序值为 0,风险为最关键或最大风险,若 Borda 序值为 1, 2, 3 时,则表示存在 1, 2, 3 个比该风险更正重要的风险存在,依次类推 Borda 序值越大表明存在风险越多。因本研究中特征人群 $N=20$, $RA1=14$, $RA2=14$, 故而推出 $BA=12$ 。

1.3 公式归纳

$$b_i = \sum (N - R_{ik}) \quad (1)$$

$$(SI_{ADR}) = \sum S/n \quad (2)$$

2 结果

2.1 一般情况

2.1.1 年龄和性别分布 入选人群中男性 7 916 例,占 56.48%; 女性 6 099 例,占 43.52%, 因此男性发生 ADR 风险略高于女性。

根据 WHO 标准将入选人群按照 10 组年龄段划分: 0 ~ 1 岁 459 例, 1 ~ 4 岁 1 138 例, 4 ~ 14 岁 2 874 例, 14 ~ 24 岁 1 979 例, 24 ~ 34 岁 2 277 例, 34 ~ 44 岁 2 034 例, 44 ~ 54 岁 1 355 例, 54 ~ 64 岁 1 085 例, 64 ~ 74 岁 543 例, 74 岁以上 271 例。其中 24 ~ 44 岁人群中发生 ADR 最高。

2.1.2 联合用药 14 015 例中 2 412 例存在联合用药, 其 ADR 与抗菌药物联合情况相关, 其中与青霉素类药品连用引起 ADR 最多, 共计 1 490 例, 头孢菌素类药品居于第 2 位, 共计 379 例。由此发现, 部分人群发生 ADR 时与抗菌药物联用存在相关性。

2.2 特征人群风险程度分析

根据 WHO 药品 ADR 分级, 将入选人群分为 ADR I ~ IV 4 级, 其中 I 级 3 740 例, II 级 2 927 例,

III 级 6 018 例, IV 级 1 330 例。

特征人群风险程度分析情况见表 1。根据表 1 可以看出, 风险排序情况为 4 ~ 14 岁男性最高, 其次为 24 ~ 34 岁男性; 34 ~ 44 岁男性、14 ~ 24 岁女性和 34 ~ 44 岁女性水平相近, 同时发现 1 ~ 4 岁男性、64 ~ 74 岁男性和 44 ~ 54 岁女性发生 ADR 较为接近。

结合风险矩阵分析得到泛化后的风险程度和风险概率, 见表 2。从表 2 中可以很清晰的看到: 风险最高特征人群为 4 ~ 14 岁男性, 即 C; 其次为 24 ~ 34 岁男性, 即 E; 风险最低的特征人群为 0 ~ 1 岁男性和该年龄段女性, 即 A 和 K。以上特征人群应在日常用药中进行重点观察, 及时给予用药指导和患者用药前引导咨询。

2.3 Borda 序值分析

Borda 序值分析结果见表 3。从中我们可以看出特征人群 M, O, S, J, L, A, K 具有较高的风险, 其年龄段风别为 4 ~ 14 岁男性, 24 ~ 34 岁女性, 64 ~ 74 岁女性, 74 岁以上男性, 1 ~ 4 岁女性, 0 ~ 1 岁男性和 0 ~ 1 岁女性。以上特征人群除具有最高风险外还包括了 13 个合并风险因素。

表 1 特征人群风险程度分析

特征人群	构成因素		ΣS	n	SI_{ADR}
	年龄 / 岁	性别			
A	0 ~ 1	男	632	270	2.34
B	1 ~ 4	男	1 762	650	2.71
C	4 ~ 14	男	4 762	1 790	2.66
D	14 ~ 24	男	2 411	1 030	2.34
E	24 ~ 34	男	3 781	1 355	2.79
F	34 ~ 44	男	3 049	1 085	2.81
G	44 ~ 54	男	1 788	623	2.87
H	54 ~ 64	男	1 673	569	2.94
I	64 ~ 74	男	829	299	2.77
J	74 ~ 以上	男	623	245	2.54
K	0 ~ 1	女	378	189	2.00
L	1 ~ 4	女	1 138	488	2.33
M	4 ~ 14	女	2 526	1 084	2.34
N	14 ~ 24	女	2 582	949	2.72
O	24 ~ 34	女	2 223	922	2.41
P	34 ~ 44	女	2 610	949	2.75
Q	44 ~ 54	女	1 933	732	2.64
R	54 ~ 64	女	1 635	516	3.17
S	64 ~ 74	女	737	244	3.02
T	74 ~ 以上	女	104	26	4.00

表2 泛化后风险程度和风险概率

特征人群	构成因素		风险概率	风险程度
	年龄 / 岁	性别		
A	0 ~ 1	男	1	IV
B	1 ~ 4	男	2	III
C	4 ~ 14	男	6	III
D	14 ~ 24	男	3	IV
E	24 ~ 34	男	4	III
F	34 ~ 44	男	3	III
G	44 ~ 54	男	2	III
H	54 ~ 64	男	2	III
I	64 ~ 74	男	2	III
J	74 ~ 以下	男	1	III
K	0 ~ 1	女	1	IV
L	1 ~ 4	女	2	IV
M	4 ~ 14	女	3	IV
N	14 ~ 24	女	3	III
O	24 ~ 34	女	3	IV
P	34 ~ 44	女	3	III
Q	44 ~ 54	女	2	III
R	54 ~ 64	女	2	II
S	64 ~ 74	女	1	II
T	74 ~ 以下	女	1	I

表3 特征人群 Borda 序值集合

特征人群	构成因素		Borda 数	Borda 序值
	年龄 / 岁	性别		
A	0 ~ 1	男	12	18
B	1 ~ 4	男	28	4
C	4 ~ 14	男	37	0
D	14 ~ 24	男	22	12
E	24 ~ 34	男	36	1
F	34 ~ 44	男	35	2
G	44 ~ 54	男	28	5
H	54 ~ 64	男	28	5
I	64 ~ 74	男	28	5
J	74 ~ 以上	男	22	16
K	0 ~ 1	女	12	18
L	1 ~ 4	女	19	17
M	4 ~ 14	女	24	13
N	14 ~ 24	女	35	2
O	24 ~ 34	女	24	13
P	34 ~ 44	女	35	2
Q	44 ~ 54	女	30	5
R	54 ~ 64	女	26	10
S	64 ~ 74	女	24	13
T	74 ~ 以上	女	26	10

3 讨论

3.1 一般情况

数据整理发现: 男性发生 ADR 风险高于女性。按年龄段统计, 4 ~ 14 岁, 24 ~ 34 岁, 34 ~ 44 岁患者分别为 ADR 风险排序第一、第二、第三人群, 4 ~ 14 岁人群 ADR 风险排序第一, 分析原因此人群多为学龄儿童, 虽其仍处于尚未发育完全, 器官功能较弱阶段, 但监护人及医护人员可能放松对其用药监护; 24 ~ 44 岁人群为在职工作人群, 工作期间忙, 用药依从性差, 易出现错服、漏服药物, 为其 ADR 风险排序较高可能原因。

在联合用药方面, 不良反应与抗生素联合情况相关性大, 其中与青霉素类和头孢菌素类联用最多, 这与以往报道数据符合^[4-5]而青霉素类药物 ADR 居第一, 则与此类药物为临床常用抗生素和容易出现过敏反应有关。

3.2 针对特征人群的风险管理

根据特征人群风险程度分析结果, 我们认为针对 0 ~ 1 岁男性, 4 ~ 14 岁男性, 74 岁以上男性; 0 ~ 1 岁女性, 1 ~ 4 岁女性, 24 ~ 34 岁女性, 64 ~ 74 岁女性, 应制定一套具有针对性的用药咨询方案。以上 7 个年龄段患者除具有高风险外, 同时合并了较多的其他用药风险。婴幼儿、学龄儿童身体器官尚未发育完全较之成年人, 其器官功能较弱, 需严格按照药品说明拟定适当医嘱, 经药房取药时仔细审阅后给予适当药品咨询; 24 ~ 34 岁女性多处于孕期或哺乳期, 该阶段用药需考虑对胎儿或新生儿的影响, 更应细化用药指导并给予适当调整; 老年患者机体功能减退, 耐受性较差, 基础疾病多, 指导用药需综合考虑。非特殊情况下, 标注模糊或未经标注药品不能用于儿童、孕产期妇女和老年人^[6-8]。

3.3 风险矩阵分析与 Borda 序值法

通过对风险矩阵与 Borda 序值相结合的方法, 将 14 015 份 ADR 进行详细分析。利用患者年龄与性别因素作为本次研究特征人群构成因素, 通过适当增加构成因素对特征人群细化, 从而得出了风险矩阵的分析, 这具有一定的准确性和实用性。考虑到客观因素的影响, 研究只能做出较为粗糙的风险矩阵, 更为详细的风险分析还有待于排除各种不利因素后的相关研究。Borda 序值法在风险单一药品风险分析中得到了一定的肯定, 本次通过该方法

对整体风险进行了一次评价。通过与风险矩阵的结合使用,对所收集数据进行了具体分析,相应的数据处理可以作为临床用药 ADR 高风险用药人群的识别模式。本次研究中所得出的高风险人群与现今易出现用药风险人群基本符合^[9],即本研究方法具有一定的价值。

3.4 总结

药品风险管理的相应学科在我国仍为一门较新的课题,尤其在日常用药中会受到一些相应的客观因素干扰,无法将安全性控制在较高的范围内。药品的生产、流通和使用过程中,均存在着风险,可造成临床治疗和日常用药的高风险存在^[10]。通过对 ADR 情况分析可以发现,发生 ADR 的高危人群,这类人群往往集中在特殊群体,如老年人、婴幼儿、学龄儿、分化型甲状腺癌 TSH 抑制治疗的潜在风险^[11]和部分年龄段女性。故而应借鉴其他行业针对风险管理研究的方法和相应理论对药品管理方法进一步完善^[12]。如何合理使用药品已被各机构视为重要的课题,在日常药品使用中应加大力度进行引导,使患者具有正确的药品使用概念;医院药师也应引起足够重视,在患者日常取药时对处方进行严格审视,并给予患者进一步的用药引导^[13-16]。加强日常咨询力度,主动并热情的为患者解析药品使用中的误区。本次研究通过对近 5 年内发生的 ADR 情况进行汇总分析,针对特征人群进行深入研究,发现临床高风险用药人群,对该类人群进行相应的用药咨询服务,可降低 ADR 发生,提高药品使用安全性。

【参考文献】

- [1] LI J, HUANG H, ZHOU W, et al. Anti-hepatitis B virus activities of *Geranium carolinianum* L. extracts and identification of the active components[J]. Biol Pharm Bull, 2008,31(4):743-747.
- [2] De Melo G O, Malvar Ddo C, Vanderlinde F A, et al. Antinociceptive and anti-inflammatory kaempferol glycosides from *Sedum dendroideum*[J]. J Ethnopharmacol, 2009, 124(2):228-232.
- [3] Kwon S H, Nam J I, Kim S H, et al. Kaempferol and quercetin, essential ingredients in *Ginkgo biloba* extract, inhibit interleukin-1beta-induced MUC5AC gene expression in human airway epithelial cells[J]. Phytother Res, 2009, 23(12):1708-1712.
- [4] 刘志东, 李伟, 吕维杰. 我院 2012 年度不良反应汇总分析 [J]. 中国现代药物应用, 2014,8(5):149-155.
- [5] 谭海宏, 江维宾. 我院 127 例药品不良反应报告回顾性分析 [J]. 医学信息, 2014, 27(9):190-191.
- [6] 曾繁典. 我国药品风险管理与药物警戒实践 [J]. 药物流行病学杂志, 2013, 22(3):140-143.
- [7] 王龙飞, 曾友志, 李林. 高风险药品临床合理应用与管理 [J]. 中国药房, 2011, 22(8):1405-1409.
- [8] 张幸国, 饶跃峰, 张国兵, 等. 医院高危药品管理制度的理论研究和实践 [J]. 中国药房, 2009, 20(22):1690.
- [9] 曹迪, 王兆斌. 药品不良反应 568 例报告分析 [J]. 淮海医药, 2015, 33(1):83-84.
- [10] Kritikos V, Armour C L, Bosnie-anticeevich S. Interactive small-group asthma education in the community pharmacy setting: a pilot study [J]. J Asthma, 2007, 44 (1) :57-64.
- [11] 闫慧贤, 吕朝晖. 分化型甲状腺癌 TSH 抑制治疗的双风险评估 [J]. 药品评价, 2014, 11(3):34-37.
- [12] 曹佳男, 邵蓉. 临床药学服务, 药事价值的体现 [J]. 现代医药卫生, 2011, 27(5):1044-1045.
- [13] 杨男, 胡明, 蒋学华. 国外临床药学服务的质量标准与评价及对我国的启示 [J]. 中国药房, 2009, 20(7):486-489.
- [14] 王天晟, 聂小燕, 史录文, 等. 美国药学服务课程群设计对我国培养临床药学人才的启示 [J]. 中国药学杂志, 2012, 47(9):739-742.
- [15] 梁海珊, 茹正开, 张新平. 美国临床药学教育体系对我国药学教育启示 [J]. 中国社会医学杂志, 2012, 29(3):162-163.
- [16] 李连新, 吴海燕. 医院药品风险管理的实践探讨 [J]. 中国药业, 2014, 23(18):76-77.