

智能化和精确化用药监测软件的研发及应用

翟晓波¹, 朱珺^{2*} (1.上海同济大学附属东方医院, 上海 200120; 2.上海交通大学附属胸科医院, 上海 200030)

摘要: 目的 研发智能化和精确化用药监测软件, 以减少可预防的药物不良事件的危害。方法 以抗菌药物的药动学和药效动力学理论为基础, 成功研发“CPM-抗菌药物理想曲线版”; 基于医院信息系统, 实现药品说明书中“禁忌症”与患者的病情诊断、检验值相链接, 成功研发“智能化用药监测系统”。选择某院呼吸内科为试验组, 以另外 3 家医院呼吸内科为对照组。前 14 个月 2 组均不进行干预; 后 12 个月, 在试验组中, 以“智能化用药监测系统”和“CPM-抗菌药物理想曲线版”审查处方, 将审查出的“禁忌症”警示以及抗生素剂量错误定期反馈给医生并进行用药教育, 而对照组不进行干预。另外, 对 2 组全部时间段内的各种药物不良事件进行监测。结果 在试验组中, 干预前发现可预防的严重药物不良事件 38 例, 发生率为 2.7%; 进行干预后, 用药错误警示及占处方量百分比以 2 个月时间段计从最高的 89 例和 1.43% 下降到最低的 27 例和 0.36%。发现可预防的严重药物不良事件 13 例, 发生率为 1.1%, 下降有统计学意义。而对照组没有变化。结论 当处方中存在违反“禁忌症”或抗生素剂量错误时, 能够分别被“智能化用药监测系统”和“CPM-抗菌药物理想曲线版”识别, 并能降低呼吸内科可预防的严重药物不良事件的发生率。

关键词: 智能化用药监测系统; CPM-抗菌药物理想曲线版; 禁忌症; 诊断; 检验值; 可预防的药物不良事件

中图分类号: R9-39

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2010)04-0361-05

The Effect of Developing the Intelligent and Accurate Software of Monitoring on Drug Use

ZHAI Xiaobo¹, ZHU Jun^{2*} (1. Affiliated Dongfang Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China; 2. Shanghai Chest Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To develop the intelligent and accurate software of monitoring on drug use in order to decrease the harmfulness of preventable adverse drug events. **METHODS** To develop the “antibacterial-application software” successfully basing on pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics. To develop “the intelligent prescription screening system” successfully and realize the connection between “contraindications” with diagnosis of patients, their laboratory results basing on the information system of the hospital. Selected the respiratory medicine of a hospital as the experiment group, and the respiratory medicine of the other three hospitals as the contrast group. During the former 14 months, both groups were not intervened. During the latter 12 months, in the experimental group, using “the intelligent prescription screening system” and “antibacterial-application software” to examine prescriptions and returned the “contraindications” or antibacterial dose errors to the doctors and gave the relative education. There were no interventions in the contrast group. In addition, all adverse drug events of the two periods were surveyed. **RESULTS** In the experimental group, 38 serious preventable adverse drug events were discovered, the incidence was 2.7%. After intervention, medication errors and their percentage to prescriptions were from 89 and 1.43% the most to 27 and 0.36% the least. Thirteen serious preventable adverse drug events were found out, the incidence was 1.1%. The decline rate was evident. There was no change in the contrast group. **CONCLUSION** When prescriptions in which “contraindications” and antibacterial dose errors are present, they can be found out by the “system” and “antibacterial-application software”, and the incidence of preventable adverse drug events are able to be declined in the respiratory medicine.

KEY WORDS: intelligent prescription screening system; antibacterial-application software; contraindications; diagnosis; laboratory value; preventable adverse drug events

药物不良事件(adverse drug events, ADEs)是指与用药相联系的损害, ADEs 中有相当一部分是可以预防的, 比如给老年患者静脉滴注成人常规剂量阿米卡星而导致急性肾功能不全, 因为阿米卡星成

人常规剂量相对于老年人过大; 又比如, 给冠心病合并高脂血症患者静脉滴注 30%脂肪乳而导致急性心肌梗死, 因为 30%脂肪乳高脂血症者禁用^[1]。美国每年因 ADEs 耗费 1 360 亿美元, 有 14 万人因

基金项目: 上海市卫生局科研课题(2006087)

作者简介: 翟晓波, 男, 硕士, 副主任药师 Tel: 13761168764
主任药师 Tel: 13761732753 E-mail: jone_zhu@163.com

E-mail: Xiaobo_zhai@yahoo.com.cn *通信作者: 朱珺, 女, 硕士,

此而死亡,其中约有一半是可以节省或避免的^[2],鉴于危害之巨大,如何通过信息技术降低发生率成为研究热点。而现有的“用药监测系统”主要审查药物相互作用,配伍禁忌;对药品剂量的审查只限于极量;只实现了禁忌症和患者年龄链接,如对18岁以下者使用喹诺酮类提出警示,而对绝大多数禁忌症不能审查;不能根据患者特殊病理、生理状态审查抗生素剂量。显然其主要缺陷是没有将药学信息与患者临床实际有机地结合起来以实现智能化监测^[3-4]。因此需要对用药监测系统进行完善。

笔者和大通医药信息技术有限公司已联合研发出“智能化用药监测系统”,和我院呼吸内科、博龙医药技术咨询有限公司联合研发出“CPM-抗菌药物理想曲线版”。并对其能否降低ADEs的发生率进行验证。

1 软件研发

1.1 “智能化用药监测系统”研发思路及运行方式

目前很多医院已经建立医生工作站,实现处方和病历电子化,其中诊断录入完全采用了ICD-10编码系统,检验信息系统也已经完全实现了电子化,这些条件为实现“禁忌症”与患者的诊断和辅助检查结果相链接提供了必要条件。

“智能化用药监测系统”现研发成功,已向国家版权局申请获得软件著作权。

1.2 CPM-抗菌药物理想曲线版的研发思路及功能

以抗菌药物的药动学(pharmacokinetics)与药效学(pharmacodynamics)理论为基础,研发CPM-抗菌药物理想曲线版软件。

其主要功能包括:输入患者的性别、年龄、体重、血肌酐值、给药剂量、给药间隔等,就可通过设在软件内的公式立即计算出抗生素的药-时曲线及其面积,在血中的峰浓度、谷浓度等各种参数。用户可自定义单次剂量、给药间隔及静滴时间,即便是首次剂量加倍、不均匀给药等情况下的血药浓度曲线,也能进行现实地模拟。

对时间依赖性抗生素,显示24 h内血药浓度与MIC比值;对浓度依赖性抗生素,则分别显示血药峰浓度、24 h药-时曲线下面积与MIC的比值;根据比值判断抗菌药物使用剂量和频次是否合理^[5]。

“CPM-抗菌药物理想曲线版”已向国家版权局申请获得软件著作权。

2 软件在减少ADEs危害中的作用

2.1 ADEs的收集方法

2007年1月1日—2009年2月28日,以4家二甲医院呼吸内科病区收治的患者为研究对象,以在药物治疗过程中病情出现明显的变化为信号,包括不适主诉、出现异常的症状和体征、异常的实验检查结果和器械检查结果^[6],判断并收集ADEs。在同一病区选择配对组,入选标准首先要求未发生过ADEs,然后按主要病情诊断、入院病情分级(一般、急、危)、年龄、性别、入院时间的顺序一步步进行匹配,把上述指标大致相似的病例选入配对组,ADEs组与配对组的比例为1:1,查明每个病例的住院费用和住院天数。

2.2 ADEs事件的判定和分类

对每一个可能的事件,均由一个医师和一个药师根据Naranjo评分表单独进行评判,以判断是否属于ADEs,具体见文献^[6]。以致死、危及生命、残疾、有后遗症、使病程延长、需要住院为标准判断重度ADEs。与违反了用药禁忌症,在患者的年龄、体重或疾病状态下给药剂量、频次不恰当等用药错误(medication error)有关的ADEs被认为是可预防的^[7]。

当在ADEs的存在与否、严重程度、可否预防的评判上出现分歧的时候,则医师和药师2人进行讨论,从而达成一致,如有分歧,则请第3位医师或药师进行评判,做出最终的结论。对于这种方式评判的一致性,采用Kappa统计进行评估。分值在0.6以上说明评价结果相当可靠^[7]。

2.3 干预方法

选择某院呼吸内科为试验组,以另外3家医院呼吸内科为对照组。2007年1月1日—2008年2月28日,试验组和对照组均不采取干预措施。在试验组中,2008年3月1日—2009年2月28日,以“CPM-抗菌药物理想曲线版”对处方进行审查;2008年5月1日—2009年2月28日,以“智能化用药监测系统”对处方进行监控。但一般情况下不直接进行干预,而是对审查出的各种类型的“禁忌症”警示和抗生素剂量错误进行整理、归纳,定期将结果反馈给医师,并与之进行协商和共同探讨,使医师基本理解和接受。另外还采用授课、在药讯中进行阐述等多种方式让医师加深印象。对照组则始终不进行干预。

如遇到警示信息可能与已经发生的严重不良事件有关等紧急情况,则直接进行干预。

2.4 统计方法

Kappa 统计、wilcoxon 符号秩和检验、 χ^2 检验、Fisher 确切概率、 $R \times C$ 列联表 χ^2 检验、逐步多元线性回归法。所有统计分析均应用 SAS 软件包。

3 结果

3.1 各种类型的 ADEs 及引发的药物

2007 年 1 月—2009 年 2 月, 4 家医院共收治 6 868 人, 共发生可预防的严重 ADEs 116 例, 可预防的一般 ADEs 64 例, 不可预防的严重 ADEs 98 例, 不可预防的一般 ADEs 486 例, 总共 764 例。本研究中对于评价 ADEs 是否存在、是否严重、是否可以防范 Kappa 统计分值分别为 0.80, 0.86, 0.82。

在可预防的严重 ADEs 中, 发生频率相对较高的有急性肾功能不全, 因氨基糖苷类、糖肽类抗生素等相对于患者年龄、体重、肾功能状况剂量过大而引发; 上消化道出血加重, 因使用茶碱类药、非甾体类抗炎药、糖皮质激素类药、抗凝药等而引发上消化道出血, 但医师未停用上述药物, 违反了禁忌症, 导致出血加重; 急性左心衰、急性心肌梗死、猝死, 患者本身存在严重的心脏疾病, 因违反禁忌症使用复方甲氧那明胶囊、复方可待因口服液(包含麻黄碱)、脂肪乳注射液, 以及过量使用茶碱类药等等, 增加了心脏负荷和心肌耗氧量等引发^[8-9]。

在可预防的一般 ADEs 中, 发生频率相对较高的有低钾血症, 患者本身存在肾功能不全, 又没有低钾血症, 而因医师违反禁忌症补钾所致; 低钾血症加重, 患者已有低钾血症, 但医师未停用排钾利尿剂或未注意补充钾离子, 使低钾血症进一步加重。

在不可预防的严重 ADEs 中, 发生频率相对较高的有上消化道大出血, 同样因使用茶碱类药、非甾体类抗炎药、糖皮质激素类药而引发, 但医师及时停药, 故未违反禁忌症; 抗生素相关性肠炎, 因病情需要使用抗生素而引发; 真菌感染, 也是因病情需要使用抗生素和糖皮质激素类药等引发。

在不可预防的一般 ADEs 中, 发生频率相对较高的有皮疹、抗生素相关性腹泻、白细胞减少、药物性肝损等, 主要也是因病情需要使用抗生素而引发。

3.2 ADEs 严重程度与可预防性的关系

如表 1 所示, 在 214 例严重的 ADEs 中, 有 44 例直接或间接导致死亡, 其中有 32 例为可预防的, 仅 12 例为不可预防的; 在 550 例一般的 ADEs 中, 仅有 64 例为可预防的, 而有 486 例为不可预防的。

差异有统计学意义($P < 0.0001$)。可见越严重的 ADEs 越有可能被预防。

表 1 ADEs 严重程度与可预防性的关系

Tab 1 The relationship between the preventability and the severity of ADEs

ADEs 严重程度	可预防的 ADEs	不可预防的 ADEs
一般($n=550$)	64(11.6%) ¹⁾	486(88.4%)
严重($n=170$)	84(49.4%)	86(50.6%)
死亡($n=44$)	32(72.7%) ¹⁾	12(27.3%)

注: 与不可预防的 ADEs 相比, ¹⁾ $P < 0.0001$

Note: Compared with unpreventable ADEs, ¹⁾ $P < 0.0001$

3.3 试验组进行干预后用药错误的发生率

以每 2 个月时间段计, 用药错误警示例数及占处方量百分比逐步下降, 并有统计学意义。在此需要说明的是, 对同样一名患者连续每天出现的相同内容的警示以 1 例计, 连续每天出现的相同处方以 1 张计。各个时间段警示率以 $R \times C$ 列联表 χ^2 检验得 $P < 0.0001$, 见表 2。

表 2 2008 年 3 月—2009 年 2 月试验组用药错误警示例数

Tab 2 The warnings of medication error in the experiment group from March 2008 to February 2009

时间段	处方数量	警示例数(占处方量百分比)
2008 年 3 月—2008 年 4 月	7 517	55(0.73%)
2008 年 5 月—2008 年 6 月	6 203	89(1.43%)
2008 年 7 月—2008 年 8 月	6 309	74(1.17%)
2008 年 9 月—2008 年 10 月	6 153	60(0.98%)
2008 年 11 月—2008 年 12 月	7 498	27(0.36%)
2009 年 1 月—2009 年 2 月	7 037	32(0.45%)

3.4 干预前后各种类型的 ADEs 的发生率

如表 3、4 所示, 试验组干预前后可预防的严重 ADEs 和总可预防的 ADEs 发生率下降有统计学意义, 与对照组比较也有统计学意义; 而对照组干预前后变化无统计学意义。不可预防的 ADEs 发生率变化在 2 个同样时间段内无统计学意义。

3.5 各种类型 ADEs 对住院时间和费用影响

共有 587 例 ADEs 匹配了配对组, 尚有 177 例 ADEs 因未能匹配到, 故不纳入进一步的分析研究。ADEs 组和配对组年龄、性别、入院病情分级、出院疾病诊断数目均无统计学差异。ADEs 组与各自的配对组比较, 其医疗费用均显著增加、住院时间均显著延长($P < 0.001$)。表 5 列出了可预防的 ADEs 组数据。

表 3 试验组和对照组干预后可预防的 ADEs 发生率 [n(%)]

Tab 3 The incidence of preventable ADEs before and after interventions in the experimental group and contrast group [n(%)]

干预前后	试验组				对照组			
	总例数	严重 ADEs ¹⁾	一般 ADEs	合计 ²⁾	总例数	严重 ADEs	一般 ADEs	合计
干预前	1 420	38(2.7)	11(0.8)	49(3.5)	2 375	34(1.4)	20(0.8)	54(2.3)
干预后	1 180	13(1.1)	11(0.9)	24(2.0)	1 893	31(1.6)	22(1.2)	53(2.8)

注: 干预前后比较, ¹⁾P<0.01, ²⁾P<0.05

Note: The comparison of before and after interventions, ¹⁾P<0.01, ²⁾P<0.05

表 4 试验组和对照组干预后不可预防的 ADEs 发生率[n(%)]

Tab 4 The incidence of unpreventable ADEs before and after interventions in the experimental group and contrast group [n(%)]

干预前后	试验组				对照组			
	总例数	严重 ADEs	一般 ADEs	合计	总例数	严重 ADEs	一般 ADEs	合计
干预前	1 420	33(2.3)	142(10.0)	175(12.3)	2 375	25(1.1)	127(5.3)	152(6.4)
干预后	1 180	21(1.8)	108(9.1)	129(10.9)	1 893	19(1.0)	109(5.8)	128(6.8)

表 5 可预防的 ADEs 使住院时间延长和额外增加医疗费用 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 The length of stay and extra costs of hospitalization in preventable ADEs ($\bar{x} \pm s$)

组 别	可预防 ADEs (n=131)		可预防一般 ADEs (n=47)		可预防严重 ADEs (n=84)	
	住院时间/d	住院费用/元	住院时间/d	住院费用/元	住院时间/d	住院费用/元
可预防 ADEs 组	25.3±15.1 ¹⁾	19 094±12 360 ¹⁾	26.3±15.3 ¹⁾	17 762±10 036 ¹⁾	24.8±15.0 ¹⁾	19 838±13 487 ¹⁾
对照组	14.3± 8.0	9 254± 6 925	15.3± 8.8	10 165± 7 919 ¹⁾	13.7± 7.9	8 744± 6 295

注: 与对照组比较, ¹⁾P<0.001

Note: Compared with the control group, ¹⁾P<0.001

3.6 各种类型 ADEs 使住院费用增加和住院时间延长的量化指标

选择可能影响住院时间和费用的 5 个因素作为自变量, 并进行量化, 包括 X₁(出院时的疾病诊断数目); X₂(入院时病情分级: 一般=0, 急=1, 危=2); X₃(年龄); X₄(性别: 男=1, 女=0); X₅(ADEs: 存在=1, 不存在=0)^[10]。以住院费用和住院时间为应变量 Y, 在 $\alpha=0.10$ 水平应用逐步多元线性回归法进行分析, 求得推算住院费用和住院时间的最优回归方程^[10], 结果所有的方程均包含自变量 X₅, 也就是通过逐步多元线性回归法剔除了其它因素后, 所有类型的 ADEs 均显著增加住院费用和时间。

从各种类型 ADEs 的回归方程可以看出, 每发生 1 次 ADEs, 可增加住院费用 5 857 元, 延长住院时间 7.3 d; 每发生 1 次可预防的 ADEs, 可增加住院费用 9 120 元, 延长住院时间 11.2 d; 每发生 1 次不可预防的 ADEs, 可增加住院费用 5 140 元, 延长住院时间 6.5 d; 可预防的 ADEs 使住院费用增加和住院时间延长是不可预防的 ADEs 的近 2 倍。

4 讨论

“CPM-抗菌药物理想曲线版”实现了 PK/PD

参数值的计算, 可对抗生素使用剂量进行相对精确的调整, 在一定程度上提高抗感染疗效和减少与抗生素相关的不良事件。但目前 PK/PD 标准还在不断的完善过程中, 可能会有争议, 因此在审查抗生素剂量错误时, 首先还是以药品说明书规定的用法用量为准, 然后再以“CPM-抗菌药物理想曲线版”进行验证, 好在结果 2 者在多数情况下是相符的。

患者出院时疾病诊断数目和入院时病情分级是判定疾病严重程度的常用指标, 与住院时间和费用显著相关^[11], 故将其作为自变量。从各回归方程的结果可以看出, 每发生 1 次不可预防的严重 ADEs, 可增加住院费用 15 846 元, 延长住院时间 13.3 d; 而每发生 1 次可预防的严重 ADEs, 只增加住院费用 10 314 元, 只延长住院时间 11.2 d。笔者认为, 主要原因是有 32 例可预防的严重 ADEs 死亡, 而仅有 12 例不可预防的严重 ADEs 死亡, 由于死亡, 自然缩短了住院时间, 减少了住院费用。

131 例可预防的 ADEs 使住院费用增加了 131×9 120=1 194 720 元, 使住院时间延长了 131×11.2=1 467 d。如果将未能匹配对照组的也包括在内, 数目会更大。本研究还未将护工费、伙食费、精神损失等等包括在内。从中不难看出, 如采取有

效干预措施使其不发生, 因此而挽回的经济损失是巨大的, 并且有可能使部分患者的生存期延长, 甚至避免死亡。

对不可预防的 ADEs, 如能早发现, 早采取干预措施, 也有可能减少损失。

在试验组中, 经干预, 可预防的严重 ADEs 从 38 例(收治患者 1 420 人)下降到 13 例(收治患者 1 180 人)。

按照 2002 年国务院颁布的《医疗事故处理条例》的定义, 有很大一部分可预防的严重 ADEs 因为违反药品说明书中的“禁忌症”或给药剂量不正确而造成了不良后果, 可归类为医疗事故。它一方面增加患者住院时间、额外费用支出和死亡风险; 另一方面促使医患纠纷甚至医疗诉讼不断发生。为在保护患者的同时保护临床医师, 需要用药监测系统具备非常灵敏的警示禁忌症和给药剂量不正确的功能。这为“智能化用药监测系统”和“CPM-抗菌药物理想曲线版”的广泛应用展现了美好的前景。

REFERENCES

[1] KEIHY M S, CHAD S J, BYRON Y, et al. Prevalence and characteristics of adverse drug reactions in neurosurgical intensive care patients [J]. *Neurosurgery*, 2006, 58(3): 426-433.

- [2] NUCKOLS T K, PADDOCK S M, BOWER A G, et al. Costs of intravenous adverse drug events in academic and nonacademic intensive care units [J]. *Med Care*, 2008, 46(1): 17-24.
- [3] WOLFSADT J I, GURWITZ J H, FIELD T S, et al. The effect of computerized physician order entry with clinical decision support on the rates of adverse drug events: a systematic review [J]. *J Gen Intern Med*, 2008, 23(4): 451-458.
- [4] ZHAI X B, HE Z G, WEN C M. The practice of developing the intelligent prescription screening system [J]. *Pharm Care Res (药学服务与研究)*, 2008, 8(6): 409-412.
- [5] DAI Z Y, LIU Y K, WANG F. Practical Antibacterial Drugs (实用抗菌药理学)[M]. Vol 2. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 1999: 83-86.
- [6] ZHAI X B, BAO S W, WANG H P, et al. Influence of time and costs of hospitalization by severe adverse drug events [J]. *Chin J Pharmacoepidemiol (药物流行病学杂志)*, 2007, 16(3): 153-156.
- [7] PATRICE Q, BERNARD B, FRANCOISE C, et al. Emergency department visits caused by adverse drug events [J]. *Drug Saf*, 2007, 30(1): 81-88.
- [8] WANG L Z. Clinical Infusion (临床输液学) [M]. Beijing: People's Hygiene Press, 1998: 74-76, 162-163.
- [9] JIA G F, XIE H M. A Complete Volume on Clinical Preventing and Controlling for Medication Harm(药害临床防治大全)[M]. Beijing: People's Hygiene Press, 2002: 357-362.
- [10] 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]. *J Am Med Assoc*, 1997, 277(4): 301-306.
- [11] BUAJORDET I, EBBESEN J, ERIKSEN J, et al. Fatal adverse drug events: paradox of drug treatment [J]. *J Intern Med*, 2001, 250(4): 327-341.

收稿日期: 2009-04-16