基于多中心回顾性研究设计触发器筛查药物不良事件

杜立峰[1]，杨建苗[2]，徐领城[3]，蒋正立[2]，许东航[3*](1.台州市第一人民医院，黄岩 浙江，318020；2.浙江省台州医院，临海 浙江 317000；3 浙江大学医学院附属第二医院，杭州 310009)

摘要：目的 研究以触发器作为筛查药物不良事件(ADEs)信号的可行性。**方法** 选择浙江省3家三级医院的2015年住院患者作为研究对象，设计潜在过度抗凝触发器(使用华法林且国际标准化比值≥6)、潜在阿片类药物过度使用触发器(纳洛酮作为阿片类药物导致过度镇静的信号)，删除重复和假阳性ADEs，并与医院不良事件呈报数据进行比对。**结果** 过度抗凝触发器和过度镇静触发器分别触发39例次和11例次潜在的ADEs，通过手工检索确认过度抗凝触发器触发了9例次ADEs[阳性预测值(positive predictive value，PPV) 23.1%]，而过度镇静触发器触发了4例次ADEs(PPV 36.4%)。未发现严重的华法林导致的过度抗凝或阿片类药物导致的过度镇静ADEs没有上报，但几乎所有的ADEs(12/13)未通过医院的自发系统上报。**结论** 通过设计用药事件触发器有助于有效改善ADEs漏报。

关键词：药物不良事件；触发器；过度抗凝；过度镇静；药物警戒

中图分类号：R969.3 **文献标志码：**B **文章编号：**1007-7693(2016)11-1479-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.11.029

Designing Trigger Tools to Assess Adverse Drug Events (ADEs) Based on a Multi-center, Retrospective Study

DU Lifeng[1], YANG Jianmiao[2], XU Lingcheng[3], JIANG Zhengli[2], XU Donghang[3*](*1.Taizhou First People's Hospital, Huangyan 318020, China; 2.Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Linhai 317000, China; 3.The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University, School of Medicine, Hangzhou 310009, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To improve the ADEs reporting by developing medication event trigger tools to detect ADEs. **METHODS** The present study was a multi-center, retrospective study in 3 tertiary teaching hospitals in Zhejiang province in 2015. Patients were monitored using electronic trigger tools designed to detect patients with over-anticoagulation [Using laboratory test results of International Normalized Ratio (INR) values ≥6 if warfarin was concurrently prescribed] or potential opioid overdose (administration of naloxone as a signal of over-sedation caused by opioid analgesics). Case note review removed the duplicates and the false positive ADEs. And medical incident reports were also reviewed. **RESULTS** The INR≥6 electronic trigger identified 39 potential ADEs and the naloxone electronic trigger identified 11 potential ADEs. The available case note review identified 9 ADEs for the INR≥6 trigger [positive predictive value (PPV) was 23.1%] and 4 ADEs (PPV 36.4%) for the naloxone trigger. No serious ADEs over-coagulation with warfarin and over-sedation with opioid medication were newly discovered using the trigger tools. Nearly all of the ADEs (12/13) discovered by the trigger tools had not been voluntarily reported to the hospital's event reporting program. **CONCLUSION** It's showed that the trigger tools is useful to discover ADEs that has not been voluntarily reported or evaluated. Incorporating electronic trigger tools with prescription and laboratory test data can improve the detection of ADEs, and potentially lead to methods to avoid underreporting them.

KEY WORDS: adverse drug events (ADEs); trigger tool; over-coagulation with warfarin; over-sedation with opioid medication; underreporting; surveillance

世界卫生组织(WHO)将药物不良事件(adverse drug events，ADEs)定义为药物治疗过程中所发生的任何不幸的医疗卫生事件，即与药物相联系的机体损害[1]，这和国内定义相仿："与用药相联系的损害"。ADEs 的及时有效报告是改善患者用药安全的重要举措，而自发报告ADEs仍然是各国采用的主要手段，但自发报告有一主要缺点是漏报，有文献报道仅6%的药品不良反应被报告[2]。漏报

基金项目：浙江省中西医结合学会临床药学(浙江振德)科研专项资助项目(2014LYZB006)

作者简介：杜立峰，男，主任药师 Tel: (0576)84016960 E-mail: lfdu0703@163.com *__通信作者：__许东航，男，博士，主任药师 Tel: (0571)87784529 E-mail: xudonghang@zju.edu.cn

可影响临床的正确决策，而常见的漏报原因有医务人员 ADEs 知识的缺乏、工作繁忙或担心后果等[3]。如何有效地增加 ADEs 的上报率是医院药学研究者重要的研究内容之一[4]。

采取病例回顾分析法和患者随访等方法确实能提高 ADEs 上报，但需人力和时间的大量投入使之无法作为常规监测方式[5]。近年来，随着医院信息系统(Hospital Information System，HIS)的建立和发展，医师使用电子病历(Electronic Medical Record，EMR)，通过实验室信息系统(Laboratory Information Management System，LIS)方便查看检验数据等，患者的用药、检查和诊疗过程已经逐步电子化，并且各项数据可在 HIS 的数据池中得到交互并有相应的时间标记，这使得利用计算机技术判别 ADEs 成为可能[6]。2003 年，美国健康促进研究所(The Institute of Healthcare Improvement，IHI)引入了全面触发器(global trigger tool，GTT)概念，即在审查病历的基础上可通过触发器检测发现 ADEs，从而提高病例审查效率和准确性[7]。那能否建立适合国内常用 HIS 系统的用药事件触发器作为自动监测技术手段提高 ADEs 的上报率？

本研究拟选择使用华法林且国际标准化比值(INR)≥6 的患者和使用阿片类药物且使用纳洛酮的患者作为 2 个用药事件模型触发器，检测发现医院华法林过量导致的过度抗凝或阿片类药物过量导致过度镇静的患者，探索有效提升药物不良事件上报率的可能性。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以 2015 年 1 月 1 日—2015 年 12 月 31 日浙江大学医学院附属第二医院、浙江省台州医院和台州市第一人民医院等 3 家浙江省三级医院出院患者的临床资料为研究对象，进行回顾性分析。

1.2 触发器的设计

使用华法林的患者，以国际标准化比值(INR)≥6 作为可能发生过度抗凝不良事件的信号；使用阿片类镇痛药的患者，以使用纳洛酮作为可能发生过度镇静不良事件的信号。通过自行设计的 SQL 程序回顾性检索 2015 年上述 3 家医院信息系统中的相关住院患者信息，收集阳性触发病例，提取患者信息、用药医嘱、检验结果等。排除住院时间≤24 h 的病例以规避对本研究的干扰。同时定义同一患者 72 h 内过度抗凝阳性触发≥2 次，同一患者 24 h 内过度镇静阳性触发≥2 次，均认为是重复触发，予以剔除。定义先检测 INR 后使用华法林或先用纳洛酮后用阿片类药物为假阳性触发。检索策略见图 1。

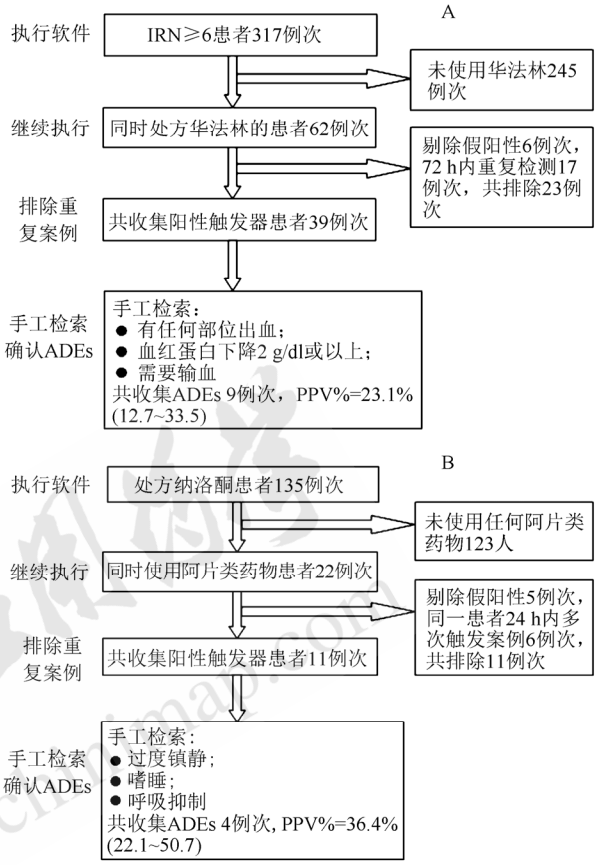

图 1 过度抗凝触发器和过度镇静触发器检索策略图

A–过度抗凝触发器；B–过度镇静触发器。

Fig. 1 Flow chart and results of the data extraction process for over-coagulation trigger and over-sedation trigger

A–over-coagulation trigger; B–over-sedation trigger.

1.3 编绘 SQL 程序收集数据

编绘 SQL 程序，收集阳性触发患者。以过度抗凝触发器为例：

```
IF UPDATING('INR') THEN
----当更新 INR 值时触发
if NVL(:new.INR, '0')> 6 or NVL(:new.INR, '0') = 6 then
----当 INR≥6 时
select conut(b.*)
into ls_sl
from zy_patientinformion a, zy_warfarin b
if ls_sl > 1 or ls_sl = 1 then
```

```
----判断是否使用华法林药物
select count(*)into ls_sl
where bah = :old.bah
and date > sysdate - 3;
if ls_sl = 1 then
----72 h 是否有重复数据。
```

并导出患者信息、诊断、INR 数据及相关数据。

1.4 手工检索电子病历

通过患者姓名、病案号等资料手工检索医院原始 EMR。通过 EMR 审查，包括患者基本信息、病程记录、检验报告、用药医嘱、护理记录等，确认每份 EMR 是否出现触发器阳性(检测到触发器)，是否为假阳性触发。然后查阅原始 EMR 中是否出现相应的药物不良事件。过度抗凝药物不良事件：有任何部位出血、血红蛋白下降 2 $g \cdot dL^{-1}$ 及以上、或需要输血；而过度镇静药物不良事件为过度镇静、嗜睡、或呼吸抑制等(图 1)。

所有病历审查均由参与本研究的其他研究者确认。

1.5 计算阳性预测值

将数据导入 Excel 2007 中进行分析，计算每项触发器的阳性预测值(positive predictive value, PPV)[8-9]，即触发器全部阳性例次中真正确定为 ADEs 例次所占的比例，并采用精确概率法计算 PPV 的置信区间[10]。

1.6 比对医院不良事件呈报系统数据

检索医院不良事件自愿呈报系统，查看关于华法林和纳洛酮的不良事件报告，并与前述根据 ADE 触发器检索结果进行比对，确认可能发生的华法林过度抗凝和阿片类药物过度镇静事件是否被记录在案。

2 结果

3 家医院 2015 年出院患者合计 251 934 人次。共触发过度抗凝 317 例次(INR≥6)；通过 SQL 程序进一步检索同时使用华法林的患者，共触发过度抗凝 62 例次；同时通过手工检索，查阅病程录、护理记录等，剔除先检测 INR 的假阳性 6 例次，72 h 内重复检测 17 例次。最后确认查证 9 例次过度抗凝 ADEs，并经另外作者独立确认。经计算，本研究 INR≥6 触发器的 PPV 为 23.1%(CI 12.7%~33.5%)。

同样，3 家医院共触发使用纳洛酮 135 例次；通过 SQL 程序检索发现联用华法林 22 例次；剔除时间顺序不对的假阳性 5 例次，同一患者 24 h 内多次触发案例 6 例次。经确认有 4 例次过度镇静 ADEs，并获其他作者确认。纳洛酮触发器的 PPV 为 36.4%(CI 22.1%~50.7%)。

检索 3 家医院的不良事件(ADEs)呈报系统，虽然 3 家医院均有完善的不良事件呈报体系，但 9 例次的过度抗凝 0 呈报，而 4 例次的过度镇静的不良事件呈报也仅 1 例次。

3 讨论

本研究采用 SQL 软件设计了 INR≥6 触发器和纳洛酮触发器，并在 3 家浙江省的三级医院运行，分别发现了 9 例过度抗凝和 4 例过度镇静的案例。

先前有作者研究了纳洛酮触发器在临床的使用，阳性预测值(PPV)分别为 91.0%(61/67)[10]、64.3%(9/14)[11]、57.6%(34/59)[12]和 50%[13]，远高于本研究的纳洛酮触发器的 PPV(36.4%)。但也有作者的纳洛酮触发器的 PPV 仅 24.4%[14]、0(0/2)[9]和 0(未检出)[8]，低于本研究。本研究 PPV 数据低于前 4 项研究，可能与国外阿片类药物使用更频繁，而在国内临床医师使用阿片类药物相对更谨慎、更关注相应的不良反应有关。但从数据看，本研究也较一项国外研究更优[14]，且本研究的 PPV 优于 2 项国内研究，也从一个侧面说明设计的纳洛酮触发器是一个较好的住院患者 ADEs 检测工具。

与纳洛酮触发器的 PPV 相比，INR≥6 触发器显示具有更低的 PPV(23.1%)，虽低于国外的 2 篇文献报道：37.8%(14/37)[10]、31.3%(5/16)[11]，与一项国外研究相当：25%(2/8)[15]，但同样优于国内的研究 0(0/11)[8]和 0(0/12)[9]。Nwulu 等[10]认为维生素 K 联合 INR≥6 的触发器可有效提高华法林过度抗凝触发器的 PPV[10]，Hwang 等[15]的研究也说明采用 INR≥6 未发现过度抗凝，但采用维生素 K 做触发器触发了 8 例次并最后查证了 2 例次的 ADEs。Liu 和 Bian 等[8-9]亦采用维生素 K 代替 INR 作为华法林过量使用的触发器。这些研究提示以后可考虑联用维生素 K 作为共同触发器以提高 PPV。

正如预期的那样，很少有自愿不良反应报告发生(仅 1 例次报告了阿片类药物导致过度镇静)。

检测到的药品不良反应报告率如此之低与文献报道[10]相似。不良事件报告率低可能与员工工作繁忙、害怕被指责、不知道哪些 ADEs 需被报告等相关。使用触发器可协助在较大样本量中有效发现 ADEs，如能与现有的 EMR、HIS、LIS 有效整合，利用 SQL 程序可快速获得需要的信息，将使 ADEs 上报途径发生根本变化，届时，通过触发器自动发现 ADEs 将减少自发申报 ADEs 的漏报少报现象，同时通过及时发现 ADEs 并快速得到处理从而更有效地促进患者安全。

4 研究局限性

本研究有一定的局限性，一是由于检索精准性要求，一些不标准诊断、影像图片以及病程录记录内容等尚无法成为标准触发器工具，限制了该工具更广泛使用；二是研究人员均为药学人员，GTT 白皮书建议审查人员应包含临床医师[7]，但本研究没有临床医师参与，导致本研究可能存在一定的片面性和审查的不严谨性[13]；三是对触发器优劣的评价，仅依靠 PPV 有点偏颇，比如 ADEs 触发器检测数据的不完整可能导致 ADEs 未被检测。但当前 ADEs 检测缺乏黄金标准，使 PPV 成为不同方法和结果间比较的唯一途径。因此，本研究更多评估 ADEs 触发的准确性。四是利用本研究触发 ADEs，鉴定 ADEs 尚依赖于检测者的主观性，易导致偏差。所以，笔者建议对鉴定 ADEs 需要 2 名或以上的审查员参与确认。

5 结论

虽然 ADEs 触发器还存在缺点，但不可否认，ADEs 触发器是提升 ADEs 上报率的最优方法。根据本研究结果，SQL 程序设计的 ADEs 触发器有助于 ADEs 信号的早期检出，并可为预防特殊用药风险提供参考，具有推广使用价值。

REFERENCES

[1] FURUKAWA M F, ELDRIDGE N, WANG Y, et al. Electronic health record adoption and rates of in-hospital adverse events [J]. J Patient Saf, 2016 Feb 6. [Epub ahead of print]

[2] HAZELL L, SHAKIR S A. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review [J]. Drug Saf, 2006, 29(5): 385-396.

[3] LOPEZ-GONZALEZ E, HERDEIRO M T, FIGUEIRAS A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review [J]. Drug Saf, 2009, 32(1): 19-31.

[4] SEIDL K L, NEWHOUSE R P. The intersection of evidence-based practice with 5 quality improvement methodologies [J]. J Nurs Adm, 2012, 42(6): 299-304.

[5] ROZICH J D, HARADEN C R, RESAR R K. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm [J]. Qual Saf Health Care, 2003, 12(3): 194-200.

[6] SFDA. The measures for the administration of reporting and monitoring of adverse drug reactions [J/OL]. http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/62621.html

[7] GARRETT P R JR, SAMMER C, NELSON A, et al. Developing and implementing a standardized process for global trigger tool application across a large health system [J]. Jt Comm J Qual Patient Saf, 2013, 39(7): 292-297.

[8] LIU J M, YAN S Y, LIU C, et al. Pilot study of detecting adverse drug events with Global Trigger Tool [J]. Adv Drug React J(药物不良反应杂志), 2014, 16(4): 198-204.

[9] BIAN Y, YAN J B, DU S, et al. Application of global trigger tool in detecting adverse drug events [J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2015, 34(9): 726-731.

[10] NWULU U, NIRANTHARAKUMAR K, ODESANYA R, et al. Improvement in the detection of adverse drug events by the use of electronic health and prescription records: an evaluation of two trigger tools [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2013, 69(2): 255-259.

[11] KILBRIDGE P M, NOIROT L A, REICHLEY R M, et al. Computerized surveillance for adverse drug events in a pediatric hospital [J]. J Am Med Inform Assoc, 2009, 16(5): 607-612.

[12] MUETHING S E, CONWAY P H, KLOPPENBORG E, et al. Identifying causes of adverse events detected by an automated trigger tool through in-depth analysis [J]. Qual Saf Health Care, 2010, 19(5): 435-439.

[13] SHAREK P J, HORBAR J D, MASON W, et al. Adverse events in the neonatal intensive care unit: development, testing, and findings of an NICU-focused trigger tool to identify harm in North American NICUs [J]. Pediatrics. 2006, 118(4): 1332-1340.

[14] KENNERLY D A, SALDAÑA M, KUDYAKOV R, et al. Description and evaluation of adaptations to the global trigger tool to enhance value to adverse event reduction efforts [J]. J Patient Saf, 2013, 9(2): 87-95.

[15] HWANG J I, CHIN H J, CHANG Y S. Characteristics associated with the occurrence of adverse events: a retrospective medical record review using the Global Trigger Tool in a fully digitalized tertiary teaching hospital in Korea [J]. J Eval Clin Pract, 2014, 20(1): 27-35.

收稿日期：2016-02-29