

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.17.022

临床危急值与药品不良反应的关联性研究分析

曾毅¹ 李连² 谢伟乾¹ 全耀威¹ 易洁梅¹

(1 广西医科大学第八附属医院药剂科 广西 贵港 537100; 2 右江民族医学院 广西 百色 533000)

摘要 目的:通过监测临床危急值提高药品不良反应(ADR)的上报质量。**方法:**分析临床药物治疗与出现临床危急值之间的联系,确定可疑的 ADR 病例。**结果:**调查中共发现 23 例疑似 ADR 报告,占调查期间总上报 ADR 例数的 24.73%;主要 ADR 表现为血小板减少(13 例),其次是尿素升高(5 例);给药途径主要为静脉滴注(涉及 21 例),涉及品种以抗菌药物为主。**结论:**通过加强对临床危急值的监测,可以提高 ADR 的报告的质量,减少 ADR 的漏报率。

关键词:临床危急值;ADR;关联性

中图分类号:R969 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)17-3286-04

Analysis of Correlation Between the Clinical Critical Value and the Adverse Drug Reaction

ZENG Yi¹, LI Lian², XIE Wei-qian¹, QUAN Yao-wei¹, YI Jie-mei¹

(1 Department of pharmacy, Guangxi Guigang People's Hospital, Guigang, Guangxi, 537100, China;

2 Youjiang Medical University for Nationalities, Baise, Guangxi, 533000, China)

ABSTRACT Objective: To improve the clinical adverse drug reaction (ADR) reporting quality by monitoring the critical value.

Methods: The clinical medication and the occurrence of clinical critical value were analyzed to determine the suspected ADR cases.

Results: 23 cases of suspected ADR report were found and accounted for 24.73% of the total number of the reported ADR cases during the investigation. The main ADR findings were thrombocytopenia (13 cases), followed by urea increase (5 cases). The main administration route was intravenous drip (involving 21 patients) and the main type of drugs was antibacterial drugs. **Conclusion:** By strengthening the monitoring of clinical critical value, the quality of ADR reports can be improved and the false negative rate of ADR can be reduced.

Key words: Clinical critical value; ADR; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R969 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)17-3286-04

前言

Lundberg^[1]于 1972 年最早提出危急值的报告制度,他将危急值定义为提示患者的生命处于危险状态的实验结果,此时应立即采取适宜的治疗抢救措施。“危急值”制度的建立是《医疗事故处理条例》举证中的重要部分,也是时也是 ISO15189、CAP 等管理体系的要求内容^[2]。目前,危急值的重要性备受重视,临床危急值是临床某项或某类检验异常结果,而当这种检验异常结果出现时,表明患者可能正处于有生命危险的边缘状态。鉴于临床危急值的危险性,临床应想办法预防、减少它的出现。导致临床危急值出现的原因包括原患疾病引起、药物不良反应引起等,由于危急值出现大多与原患疾病有关,而与药物相关的研究很少。本文是从药物不良反应方面着手,希望找出与临床危急值相关的药物不良反应,完善危急值与药品不良反应报告的途径,为临床医生和药师在安全用药方面提供参考信息。

1 资料与方法

作者简介:曾毅(1975-),男,硕士,副主任药师,从事床合理用药方面的研究,E-mail:yjk310@163.com

(收稿日期:2014-01-12 接受日期:2014-02-13)

药物在临床治疗中通常会引起以下临床指标的异常:①血常规中的白细胞、血小板、血红蛋白,②肾功能中的肌酐、尿素、尿酸,③肝功能中的总胆红素、直接胆红素。所以本研究从医院检验科登记的血液及生化临床危急值记录信息着手,对涉及上述检验项目的临床危急值结合相对应患者的病例进行跟踪分析,判断该临床危急值的发生是否与药物治疗有关。

2 结果

2.1 检查病例数结果

总共查看了 808 个临床危急值对应患者的病例,确定 23 例(2.85%)疑似药源性 ADR;涉及的临床危急值项目包括白细胞、血小板、血红蛋白、肌酐、尿素,未发现有尿酸、总胆红素、直接胆红素的病例,具体数据见表 1。

2.2 患者年龄与性别分布

发现的 23 例疑似病例中,女性 5 例(占 22%),男性 18 例(占 78%)。患者年龄为 5 月~81 岁,详见表 2。

2.3 发生 ADR 的给药途径

在 23 例 ADR 报告中,涉及 4 种给药途径,其中以静脉滴注给药为主(21 例,91.30%),详见表 3。

2.4 引起 ADR 的药品种类及构成比

表 1 检查病例数的结果

Table 1 Results of numbers of checked cases

	检查病例数	疑似 ADR 病例数	比例(%)
	Number of checked cases	Number of Suspected ADR cases	Proportion(%)
生化指标 Biochemical indicator	386	5	1.30
血常规 Routine blood test	422	18	4.27
合计 Total	808	23	2.85

表 2 患者年龄与性别分布

Table 2 Distribution of age and sex of patients

年龄 Age	男性(女性) Male (female)	比例(%) Proportion(%)
18	2(1)	3(13.04)
19~60	8(4)	12(52.17)
60	8(0)	8(34.78)

表 3 发生 ADR 的给药途径

Table 3 The routes of administration in cases of ADR

给药途径	静脉滴注	静脉注射	泵入	口服
Route of administration	Intravenous drip	Intravenous injection	pumping	Oral
例数	21	9	4	4
比例(%)Proportion(%)	91.30	39.13	17.39	17.39

注:部分怀疑药品 ≥ 2 种。

Note: Some suspect drug ≥ 2 .

在 23 例 ADR 报告中,怀疑药品种类共 10 个、品规共 32 个。除了其中一例 ADR 的怀疑药品为一种,其余均 ≥ 2 种。具体情况详见表 4。

2.5 不良反应类型和结果

在 23 例 ADR 报告中,ADR 主要累及系统或器官是血液系统和肾脏。有过半的患者病情严重,医生针对出现的检验临床危急值尚未作出处理,其家属已经要求出院,导致不良反应结果不详。有一例死亡(疑为原疾病所致)。疗效判断依据:①痊愈:检验项目由临床危急值恢复至正常范围;②好转:检验项目在危急值出现经处理后向正常值靠近了;③不详:患者病重,其家属要求出院;④死亡。具体情况见表 5。

2.6 23 例 ADR 的报告类型

20 例严重(86.96%),3 例一般。

3 讨论

大量研究表明,ADR 报告质量不高和漏报率高是目前医疗机构药品不良反应监测中的主要问题^[3,4]。本次调查期间共发现出现 23 例疑似药源性不良反应,调查期间全院共上报 ADR 病例 70 例,ADR 漏报率为 24.73%,这样的比例不容忽视。从报告类型看,有 20 例(86.96%)为严重的 ADR。由于这方面的 ADR 不易发觉,可能跟临床危急值多来自 ICU、急诊重症监护室,患者病情严重有关,且通常医院 ADR 监测结果中由血常规及生化指标异常发现的 ADR 比例非常低^[5],这些隐蔽、潜在的不易观察的 ADR 更应引起我们的重视,应加大监测力度^[6]。

在 23 例 ADR 报告中,怀疑药品种类共 10 个,品规共 32 个,除了一例的怀疑药品为一种,其余均 ≥ 2 种,说明联合用药

较为普遍,而合并用药正是导致 ADR 发生的重要因素之一,由于药物相互作用,合并用药会影响体内过程,为减少 ADR 得发生应尽量避免合并用药^[7]。

疑似的 ADR 病例的主要给药途径为静脉给药(静脉滴注、静脉注射)。注射剂静脉用药的药动学特点是没有吸收过程,药物直接进入血液,血药浓度短时间内升高,药效表现快,作用强,ADR 发生的概率及严重程度相应增加^[8]。考虑到以上病例患者大部分病情较重,部分已经不宜口服给药,因此针对无法口服给药治疗的患者,更应严密观察临床指标,分析药物治疗对疾病变化的影响,尽可能减少由于药源性损害对患者造成的二次治疗成本的增加。

根据抗菌药物的说明书以及文献资料^[9-11],可以知道抗菌药物常可引起肾功能及血液系统的损害。本次发现的 23 例 ADR 报告中主要怀疑药品种类为抗菌药(品规数 15,涉及 18 例)。说明抗菌药物的大量应用及滥用现象,增加了 ADR 发生的几率。23 例 ADR 报告中有 7 例的怀疑药品涉及依达拉奉。但该药是心脑血管用药,多用于 ICU 中的急性脑梗、脑损伤等重症病人,患者病情严重,很难发现该药引起的不良反应。由说明书知其严重不良反应有:急性肾功能衰竭、肝功能异常、血小板减少。提醒我们对于以静脉用药为主的药物及危重患者的救治中,应加强对患者生化指标及血常规的监测,以便及时发现药品不良反应,减少对诊疗的误判,提高临床治疗效果。

本次调查共发现 5 例尿素危急值确定疑似病历,出现比例较高。但齐子芳^[12]曾报道在 65 例临床生化检验中发现有 3 例尿素假高危急值出现在重症监护中心,且临床不能解释,归为原因不明,提醒我们分析临床危急值时应结合临床考虑是否假

危急值的报告。

4 建议

《药品不良反应报告和监测管理办法》规定,严重药品不良反应是指因使用药品引起以下损害情形之一的反应:(1) 导致死亡;(2)危及生命;(3) 致癌、致畸、致出生缺陷;(4)导致显著的或者永久的人体伤残或者器官功能的损伤;(5) 导致住院或者住院时间延长;(6)导致其他重要医学事件,如不进行治疗可能出现上述所列情况的。而危急值是表示危及生命的检验结

果,也被称为“超生命警戒值”,意义重大^[13,14],由此可见,药品不良反应尤其是严重不良反应与临床危急值具有很强的关联性,医院可定期对临床危急值开展回顾性调查,或进行定时监控追踪,虽然工作量大、较麻烦,但却能有效地发现药源性临床危急值,减少 ADR(尤其是严重 ADR)的漏报,可以提高 ADR 的报告的数量和质量。

本次调查临床危急值主要以检验项目着手,通过制定符合自己的危急值项目及范围,可以减少和防范医疗事故,以提高工作效率和服务质量^[15,16]。另外,除了检验科外,超声科、放射

表 4 引起 ADR 的药品种类及构成比
Table 4 Type and composition ratio of ADR-causing drugs

药品种类 Types of drugs	涉及例数(%) Involving proportion(%)	品规(%) Specifications(%)	药品名称(例数) The name of drug(cases)
抗菌药 Antibacterial	18(78.26)	15(46.88)	头孢哌酮舒巴坦 Cefoperazone Shubatan (3)、哌拉西林他唑巴坦 Piperacillin-tazobactam(4)、哌拉林舒巴坦 Piperacillin-sulbactam (4)、头孢他啶 Ceftazidime (3)、左氧氟沙 Levofloxacin (4)、 奥硝唑 Ornidazole (2)、克林霉素 Clindamycin(2)、头孢呋辛 Cefuroxime (2)、 阿米卡星 Amikacin (1)、氟康唑 Fluconazole (1)、万古霉素 Vancomycin (1)、磷霉素 Fosfomycin (1)、阿奇霉素 Azithromycin (1)、 头孢曲松 Ceftriaxone (1)、头孢替安 Cefotiam (1)
抗结核药 Anti tuberculosis			异烟肼 isoniazid (1)、利福平 rifampicin (1)、 吡嗪酰胺 Pyrazinamide (1)、盐酸乙胺丁醇 ethambutol hydrochloride (1)
抗血小板药 Antiplatelet	2(8.70)	3(9.38)	阿司匹林 Aspirin (1)、奥扎格雷 Ozagrel (2)、 氯吡格雷 Clopidogrel bisulfate (1)
利尿药 Diuretics	6(26.09)	2(6.25)	呋塞米 Furosemide (6) 甘露醇 Mannitol (2)
心脑血管用药 Cardiovascular drugs	7(30.43)	2(6.25)	依达拉奉 Edaravone (7)、马来酸桂哌齐特 Cinepazide Maleate (1)
中药注射剂 Chinese medicine injection	2(8.70)	2(6.25)	醒脑静 Xingnaojing injection(1)、参麦 Shenmai(1)
降压药 Antihypertensive drugs	2(8.70)	1(3.13)	尼莫地平注射液 Nimotop vial (2)
抑制胃酸分泌药 Acid secretion inhibitors	1(4.35)	1(3.13)	奥美拉唑钠 Omeprazole (1)
蛋白酶抑制剂 Protease inhibitors	1(4.35)	1(3.13)	乌司他丁 Ulinastatin(1)
解热镇痛抗炎药 Antipyretic analgesic and anti-inflammatory drugs	1(4.35)	1(3.13)	双氯芬酸钠缓释片 Diclofenac Sodium(1)

科均有危机值报告,因此,参考多部门合作机制^[17]提高工作效能的做法,建议医、技、护、药多学科可密切联合,形成良好的合作机制,促进不良反应监测体系的发展与完善。如护理人员作为制度实施的主要参与者^[18],加强护士在危急值报告中的作用,可更有效地落实危急值报告制度^[19];或医技科室将临床危急值送报给临床科室的同时也送报给临床药理学,以便临床药

学开展对临床危急值追踪和分析;还可探讨建立治疗药物浓度监测危急值报告的方式^[20],进一步完善危急值与药品不良反应报告的途径,服务于临床和患者。

参考文献(References)

[1] Lundberg GD. When to panic over abnormal values [J]. Med Lab Observer, 1972, 4: 47-54

表 5 不良反应类型和结果

Table 5 Adverse reactions and results

不良反应类型 Adverse type	例数(%) Cases(%)	不良反应结果 Adverse results	例数(%) Cases(%)
血小板减少 Thrombopenia	13(56.52)	不详 Not quite clear	15(65.22)
尿素升高 Urea increase	5(21.74)	痊愈 Recovery	3(13.04)
血红蛋白减少 HGB Decrease	3(13.04)	好转 Improve	4(17.39)
白细胞减少 Leukopenia	2(8.70)	死亡 Death	1(4.35)

- [2] ISO. Medical Laboratories-particular requirements for quality and competence [S]. ISO15189, 2003
- [3] 许俊,王卓,沈洪清,等.我国药品不良反应监测工作中存在的问题及对策探讨[J].中国药房,2013,24(18):1693-1696
Xu Jiao, Wang Zhuo, Shen Hong-qing, et al. Discussion on the Problems and Counter measures of Adverse Drug Reactions Monitoring in China [J]. China Pharmacy, 2013, 24(18):1693-1696
- [4] 马书田. 我院 125 例药品不良反应报告分析[J].中国药房, 2012, 23 (30):2861-2863
Ma Shu-tian. Analysis of 125 Cases of Adverse Drug Reaction Reports in Our Hospital [J]. China Pharmacy, 2012, 23(30): 2861-2863
- [5] 舒薇,朱国花,徐剑良,等. 2012 年度上海闸北区药品不良反应报告分析[J].中国药业, 2013, 22(20): 67-70
Shu Wei, Zhu Guo-hua, Xu Jian-liang, et al. Analysis of Adverse Drug Reactions Reports in Our District in 2012[J]. China Pharmaceuticals, 2013, 22(20):67-70
- [6] 范明霞,段露清.我院 134 例不良反应报告回顾性分析[J].中国药房, 2008, 19(2):131-133
Fan Ming-xia, Duan Lu-qing. Adverse Drug Reactions:Retrospective Analysis of 134 Cases in Our Hospital [J]. China Pharmacy, 2008,19 (2):131-133
- [7] 徐功立,王倩. 药物性血小板减少症[J]. 山东医药, 2005, 45(16):71-72
Xu Gong-li, Wang Qian. Drug induced Thrombocytopenia [J]. Shandong Medical Journal, 2005, 45(16): 71-72
- [8] 李明慧. 2012 年 111 例新的、严重药品不良反应报告分析[J].中国医院药学杂志, 2013, 33 (19):1654-1656
Li Ming-hui. Analysis of 111 cases of New, Serious ADR reports in 2012[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2013, 33 (19):1654-1656
- [9] 张得辉,李贵成,王鹏. 药物性白细胞减少症及其预防[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(7):1065-1066
Zhang De-hui, Li Gui-cheng, Wang Peng. Drug-induced Leukopenia and its Prevention [J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2008, 17(7): 1065-1066
- [10] 张彤,梅长林. 急性肾衰竭 100 例临床分析 [J]. 中华肾脏病杂志, 2005, 21(12):732-736
Zhang Tong, Mei Chang-lin. Clinical study of 100 cases with acute renal failure [J]. Chinese Journal of Nephrology, 2005, 21 (12): 732-736
- [11] 刘洋,郭桂明,范峥,等. 我院 90 例药物不良反应 / 事件分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2013, 11(5):41-45
Liu Yang, Guo Gui-ming, Fan Zheng, et al. Retrospective analysis of 90 ADR/ADE reports in our hospital [J]. Clinical Medication Journal, 2013, 11(5): 41-45
- [12] 齐子芳,任更朴,刘淑会. 65 例临床生化检验假危急值原因分析 [J].检验医学, 2010, 25(9):711-714
Qi Zi-fang, Ren Geng-pu, Liu Shu-hui. Reason Analysis of 65 cases of Clinical Biochemistry Pseudo Critical Value [J]. Laboratory Medicine, 2010, 25(9):711-714
- [13] 陈平,陈益民.危急值多途径报告系统的应用[J].临床检验杂志, 2012, 30(11):929-930
Chen Ping, Chen Yi-min. The application of Ways of reporting Critical value system [J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2012, 30(11): 929-930
- [14] 任婷婷,韩昉,黄韵祝,等. 临床工作中生化检测危急值建立的程序和意义[J]. 护士进修杂志, 2010, 25(14):1290-1291
Ren Ting-ting, Han Fang, Huang Yun-zhu, et al. Application and significance of the establishment of the biochemical detection of critical value in clinical work [J]. Journal of Nurses Training, 2010, 25(14):1290-1291
- [15] Dighe A S, Rao A, Coakley A B, et al. Analysis of laboratory critical value reporting at a large academic medical center [J]. Am J Clin Pathol, 2006, 125: 758-764
- [16] Raab S S. Improving patient safety through quality assurance [J]. Arch Pathol Lab Med, 2006, 130(5): 633-637
- [17] 孙吉花,于苏国,邱会芬,等. 多部门合作机制在 ICU 多耐药菌预防控制中的应用及效果评价[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23 (20):5045-5047
Sun Ji-hua, Yu Su-guo, Qiu Hui-fen, et al. Effectiveness of multisectoral cooperation mechanism in prevention and control of multidrug-resistant bacteria infections in ICU[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2013, 23(20): 5045-5047
- [18] 孙伟峰,蔡锡雅,张健,等. 危急值报告的护理管理[J].中华护理杂志, 2010, 45 (8):743-744
Sun Wei-feng, Cai Xi-ya, Zhang Jian, et al. Nursing management of critical value report [J]. Chinese Journal of Nursing, 2010,45 (8): 743-744
- [19] 楼仙,盛华丽,蒋亚芬. 护士在危急值报告制度落实中的作用[J].护士进修杂志, 2013, 28(7):590-592
Lou Xian, Sheng Hua-li, Jiang Ya-fen. The Nurse's Role In the Implementation of the System of Critical Value Report[J]. Journal of Nurses Training, 2013, 28(7): 590-592
- [20] 黄镇,毕津莲,付成效,等. 治疗药物监测危急值报告制度的建立及应用[J]. 中南药学, 2013, 11(11):862-865
Huang Zhen, Bi Jin-lian, Fu Cheng-xiao, et al. Critical value reporting system in therapeutic drug monitoring[J]. Central South Pharmacy, 2013,11(11):862-865