

• 老年人合理用药 •

## 合理用药监测系统 在老年患者中的防范效应

葛剑力, 翟晓波, 邵 莉, 张 华

**【摘要】** 目的 探讨合理用药监测系统(PASS)对于降低老年患者药物不良事件(ADEs)发生率及提高临床医疗安全的作用。方法 随机选取同济大学附属东方医院老年医学科及消化内科 2007年7月至2009年7月老年患者(>65岁)为研究对象。第一阶段,两科均不使用PASS介入干预。第二阶段,老年医学科使用PASS介入干预;消化内科不介入干预。根据Naranjo评分表判定ADEs。比较两个科室前后阶段ADEs发生率、分布及严重程度,发生可预防ADEs患者的住院时间、住院费用的差异。结果 (1)老年医学科介入干预后,可预防ADEs及重度可预防ADEs发生率下降( $P<0.01$ ),消化内科前后阶段可预防ADEs及重度可预防ADEs发生率无显著差异。(2)两科室可预防ADEs中,重度事件所占比例多,干预治疗后,重度事件减少更显著。(3)老年医学科介入干预后,可预防ADEs相关的住院时间、住院费用都有所下降( $P<0.01$ )。消化内科,前后阶段可预防ADEs相关的住院时间、住院费用无显著差异( $P>0.05$ )。结论 ADEs在老年住院患者中普遍存在,越是严重的ADEs越可以防范。使用PASS对可预防性ADEs加强防范,有更多临床获益,可显著缩短住院时间,降低住院费用,减少医疗隐患,降低病残率,提高临床医疗安全。但其仍存在一定缺陷。

**【关键词】** 老年人;药物不良事件;合理用药监测系统

**【中图分类号】** R978

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1671-5403(2010)02-05

## The intervention effect of "Prescription Automatic Screening System" in elderly patients

GE Jianli, ZHAI Xiaobo, SHAO Li, et al

Department of Geriatrics, Dongfang Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200120, China

**【Abstract】** Objective To evaluate the effects of "Prescription Automatic Screening System (PASS)" on adverse drug events (ADEs) and improvement of clinical safety in elderly patients. Methods Elderly in-patients (>65 years old) from Gerontology and Gastroenterology Departments, Dongfang Hospital Affiliated to Tongji Medical University from July 2007 to July 2009 were selected randomly. At phase I, PASS was not used. At phase II, PASS was used for patients from Gerontology Department, but not for patients from Gastroenterology Department. According to Naranjo score sheet, ADEs were determined. The incidence, distribution and severity of ADEs, and hospitalization duration and cost of preventable ADEs were compared between phase I and phase II in the two departments. Results (1) The incidence of preventable ADEs and severe preventable ADEs decreased significantly after PASS intervention ( $P<0.01$ ) in Gerontology Department, but there was no significant difference in Gastroenterology Department ( $P>0.05$ ). (2) The severe events accounted for a maximum of ADEs, which decreased most significantly after PASS intervention. (3) Hospitalization duration and hospitalization costs for preventable ADEs decreased significantly ( $P<0.01$ ) in Gerontology Department after PASS intervention, but there was no significant difference ( $P>0.05$ ) in Gastroenterology Department. Conclusion ADEs are common in elderly in-patients. The more severe the ADEs is, the more possible is it be prevented. For preventable ADEs, PASS intervention can achieve more clinical benefit, including significantly shortening the hospitalization duration, lowering hospital costs, reducing medical risks, reducing morbidity, and improving clinical safety. However, there are still some shortcomings.

**【Key words】** elderly; adverse drug events; prescription automatic screening system

2000年,全球步入老龄化社会,并带来一系列社会问题。美国的一项人群调查发现,65岁以上老年人群中,90%的人每周至少使用1种药物,40%的

人每周至少使用5种以上的药物,12%的人每周至少使用10种以上的药物<sup>[1~3]</sup>。我国也存在同样的状况<sup>[4]</sup>。在老年人使用药物过程中,不可避免出现

基金资助:上海市科委重点科技支撑计划(08411951300)

作者单位:200120上海市,同济大学附属东方医院老年医学科(葛剑力,邵莉,张华);药学部(翟晓波)

通讯作者:张华, Tel:021-38804518, E-mail:Zhanghuazh@medmail.com.cn

万方数据

药物相关不良反应,即药物不良事件(adverse drug events, ADEs),它是指与用药相联系的损害,常见于使用抗生素、镇痛药物、H<sub>2</sub>受体阻滞剂、高血压药物等,其程度从出现皮疹至死亡不一。对于老年人,随着年龄增长,出现体内药物吸收、分布、代谢和排泄发生改变,服药依从性差,服药的判断能力下降等,导致该人群中 ADEs 发生呈逐年上升趋势。合理用药监测系统(prescription automatic screening system, PASS)正是在这样的背景下开发的,它作为医院信息管理系统的组成部分,嵌入医生工作站,动态观测医嘱实施,实时监测药物不良反应。尽管已经有一些相关研究对老年人群的处方质量及 ADEs 的发生状况进行监测和统计,但对于如何减少老年人群 ADEs 的发生率,提高老年人群的医疗安全,最大限度的降低由此带来的致病率及致死率的信息是极其有限的。本研究旨在探讨 PASS 在老年人群中的临床运用效应。

### 1 对象和方法

1.1 对象 选取我院老年医学科和消化内科 2007 年 7 月 1 日至 2009 年 7 月 1 日收治的所有老年患者(>65 岁)为研究对象。在老年医学科中,2007 年 7 月 1 日至 2008 年 6 月 30 日为第一阶段,不使用 PASS 干预;2008 年 7 月 1 日至 2009 年 6 月 30 日为第二阶段,使用 PASS 干预治疗。在消化内科中,在两个阶段皆不使用 PASS 干预治疗。

本课题采用的 PASS 由四川美康公司与美国第一数据库共同开发,采用计算机数据库组织原理和技术,将美国第一数据库和国内权威的药学专著《新编药理学》中的相关学科知识进行信息标准化处理,对临床药物使用进行实时监测<sup>[5,6]</sup>。

1.2 ADEs 的判定和分类 对于每一个可能的 ADEs,均由一名临床医生和一名药师根据 Naranjo 评分表单独进行评判(当总分≥5 分判断为一次 ADEs)<sup>[7]</sup>。根据其是否可预防、严重程度进行分类。

与以下药物治疗错误有关的 ADEs 被判定为一个可防范的 ADEs:(1)对于患者的基础疾病,所用药物无适应证或为禁忌证;(2)对于患者的年龄、体重或疾病状态,给药剂量、途径或频率不恰当;(3)没有进行所需的治疗、药物监测或其他必要的实验室检查;(4)有已知的药物过敏或药物反应史;(5)与药物相互作用有关联;(6)达到中毒的血浆药物浓度;(7)存在患者依从性不良<sup>[8]</sup>。

根据患者的主观感受、是否影响治疗进程及对健康所造成的客观后果可将 ADEs 按程度分为 3 种:(1)轻度,指不需要治疗,无明显并发症;(2)重度,指出现下列情况之一者:延长住院时间、终身或严重残疾、危及生命等;(3)中度,为介于轻度和重度

之间的事件<sup>[8,9]</sup>。

当判定 ADEs 的存在与否、可否防范、严重程度出现分歧的时候,两位医师进行讨论,达成一致。如不能达成一致,请第三位临床医生或药师进行评判,做出结论。对于这种方式评价的一致性,采用 Kappa 统计进行评估。Kappa 统计分值在 0.6~0.8 之间说明评价结果比较可靠,在 0.8~1.0 之间说明评价结果十分可靠<sup>[8,9]</sup>。

1.3 数据收集 通过医师查阅出院病史中的各项记录、交接班记录、病例讨论记录、自愿报告等 4 个途径,以患者治疗出现新的主诉、异常改变的症状和体征、用药前后出现的各项生理指标等的改变为信号。判断、收集 ADEs,记录发生 ADEs 患者的基本情况,并填写登记表。

1.4 统计学处理 利用 SPSS12.0 软件建立数据库,进行数据处理及分析。计量资料正态分布以  $\bar{x} \pm s$  表示,“住院时间”偏态分布,以中位数±四位分数间距表示。组间率或构成间的差异、以及住院时间和住院费用等的差异用  $\chi^2$  检验,不同人员 ADEs 判别的一致性差异用 Kappa 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 一般情况 2007 年 7 月 1 日至 2008 年 6 月 30 日的第一阶段,老年医学科收集住院患者(>65 岁)237 例,消化内科收集住院患者 828 例,包括原住院患者、新住院患者及转科患者。第二阶段,老年医学科收集患者 267 例,消化内科收集患者 840 例。所有患者均符合入选标准。入选患者给予病情、年龄、性别、住院时间、用药种类等分层因素分析,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ;表 1)。

2.2 ADEs 的发生率 研究期间,老年医学科共鉴定 ADEs 180 例,在 PASS 干预治疗前后, ADEs 及可预防的 ADEs 的发生率均有所下降,并且差异具有统计学意义,而消化内科鉴定 ADEs 130 例,两阶段的 ADEs 及其可预防事件的发生率相近,无统计学差异( $P > 0.05$ ;表 2)。

本研究中对于评价 ADEs 是否存在, Kappa 统计分值为 0.84,对于是否可以防范和严重程度, Kappa 统计分值分别为 0.80 和 0.60。

2.3 ADEs 的分布 由表 3 可见老年医学科及消化内科研究期间鉴定的 ADEs 的轻中度及重度事件的分布情况。在两阶段中,不同分科中的可预防 ADEs 都以重度事件所占比例为多。在第二阶段,老年医学科共 68 例 ADEs,轻中度 ADEs 中 25.9% 可防范,重度 ADEs 中 40.0% 可防范;在消化内科,前者 51.2% 可防范,后者 57.1% 可防范。提示程度越是严重的 ADEs 越有可能被预防。

表 1 入选对象的基本情况

项目	老年医学科				消化内科			
	第一阶段	第二阶段	$\chi^2$	P 值	第一阶段	第二阶段	$\chi^2$	P 值
例数(男/女)	237(193/44)	267(215/52)	0.49	>0.05	828(468/360)	840(480/360)	0.04	>0.05
年龄(岁)	75±4	78±5	0.48	>0.05	72±5	70±6	0.04	>0.05
住院时间(d)	35±7	33±7	0.34	>0.05	22±7	25±7	0.14	>0.05
入院时病情分 级(1级/2级)	28/209	31/201	0.02	>0.05	108/720	120/722	0.71	>0.05
用药种类	15±7	16±8	0.42	>0.05	12±5	14±5	0.12	>0.05
暴露人时 (人·天)	8295	8811	0.27	>0.05	18216	21050	6.55	>0.01

表 2 两个科室 ADEs 的发生率(n, %)

阶段	老年医学科			消化内科		
	n	ADEs	可预防 ADEs	n	ADEs	可预防 ADEs
第一阶段	237	112(47.3)	70(29.5)	828	56(6.8)	31(3.8)
第二阶段	267	68(25.5)	19(7.1)	840	74(8.8)	40(4.8)
$\chi^2$		25.96	43.40		2.43	1.06
P 值		<0.001	<0.001		>0.05	>0.05

表 3 两个科室 ADEs 分布

阶段	ADEs 程度	老年医学科			消化内科		
		可预防 ADEs(n, %)	不可预防 ADEs(n, %)	总数	可预防 ADEs(n, %)	不可预防 ADEs(n, %)	总数
第一阶段	轻、中度	56 (59.6)	38(40.4)	94	16 (51.7)	15 (48.4)	31
	重度	14 (77.8)	4 (22.2)	18	15 (60.0)	10 (40.0)	25
第二阶段	轻、中度	15 (25.9)	43 (74.1)	58	20 (51.2)	19 (48.7)	39
	重度	4 (40.0)	6 (60.0)	10	20 (57.1)	15 (42.9)	35

2.4 ADEs 的严重程度 老年医学科通过使用 PASS 干预治疗后, 重度可预防 ADEs 的发生率明显下降( $P < 0.01$ ); 消化内科两阶段均未使用 PASS 干预, 重度 ADEs 的发生率无显著变化( $P > 0.05$ ; 表 4)。

表 4 两个科室 ADEs 的严重程度(n)

阶段	老年医学科		消化内科	
	n	重度可预防 ADEs	n	重度可预防 ADEs
第一阶段	237	14	828	15
第二阶段	267	4	840	20
$\chi^2$		6.85		0.66
P 值		<0.01		>0.05

2.5 可预防 ADEs 对于住院时间、住院费用的影响 老年医学科 89 例可预防的 ADEs 平均住院时间和平均住院费用在使用 PASS 前后均有统计学意义差万方数据

异( $P < 0.05$ )。消化内科 71 例可预防的 ADEs 平均住院时间和平均住院费用两阶段数据无统计学差异( $P > 0.05$ ; 表 5)。

### 3 讨论

老年人发生 ADEs 的原因是多方面的, 主要在于: (1) 药物剂量过大; (2) 生命器官的功能储备减少; (3) 多病性的多种药物合用治疗; (4) 诊断错误; (5) 依从性差; (6) 潜在疾病的影响; (7) 老年人肝脏、肾脏代谢、排泄功能降低等。其中大部分是导致 ADEs, 特别是可预防性 ADEs 的直接原因。本课题就此探讨了我院老年患者(年龄 > 65 岁)的 ADEs 发生状况。结果显示, 在老年医学及消化内科, 两年内共监测到 ADEs 事件分别为 180 及 130 例, 未使用 PASS 干预的状态下, ADEs 的发生率为 6.8%~47.3%, 可预防 ADEs 的发生率为 3.8%~29.5%, 远远高于非老年人群(非老年人群 ADEs 及可预防

表5 两个科室住院时间和住院费用

阶段	老年医学科			消化内科		
	可预防 ADEs(n)	住院时间(d)	住院费用(元)	可预防 ADEs(n)	住院时间(d)	住院费用(元)
第一阶段	70	95±48	81096±48699	31	35±10	9799±1024
第二阶段	19	59±22	36280±16946	40	37±9	10204±1346
$\chi^2$		7.50	62.81		0.034	0.80
P 值		<0.01	<0.001		>0.05	>0.05

ADEs 发生率分别为2.8%及 1.58%<sup>[10]</sup>。当然,相对于疾病较单一的消化内科,老年医学科中的患者由于基础疾病较多,相对使用药物种类增多,研究人群中 ADEs 发生也更频繁。这也从侧面辅证了老年人发生药物不良反应的易患因素。

有数据显示,在美国,平均每年要耗费 1360 亿美元用于与药物有关的疾病。一次 ADE 可导致费用增加约 2529 美元,延长住院时间约 2.2 d。一次可预防的 ADE,则将导致费用增加约 4685 美元,延长住院时间 4.6 d。可见可预防的 ADEs 不仅在严重程度上,而且在花费及住院时间上具有更大的危害性,对家庭、社会及医疗单位造成极大的影响<sup>[11]</sup>。所以,如何降低可预防性 ADEs 是值得重视的。本研究监测到 ADEs 中有 53.6%~62.6% 的事件可预防,经过介入干预后,老年医学科 ADEs 发生率降至 25.5%,可预防的 ADEs 发生率降低 22.4%。由此可见,PASS 的使用可显著降低 ADEs,尤其是可预防事件。特别值得注意的是,在可预防事件中,轻、中度 ADEs 25.9%可防范,重度 ADEs 40.0%可防范,提示越是严重的 ADEs 越可以防范,这为临床使用干预手段,预期降低可预防 ADEs 提供了有力的依据。对两个分科、不同阶段内发生可预防 ADEs 患者的住院时间及住院费用的统计显示,老年医学科干预治疗组的住院时间平均缩短约 40 d,住院费用减少 44816 元。换言之,如果对于老年医学科第一阶段 70 例可预防事件进行干预治疗,将缩短住院时间 2800 d,减少住院费用 3137150 元。这将带来临床效益及社会经济收益的双丰收。

本文分析了老年患者中 ADEs 的发生现状、分布特点、及防范特征。探讨了院内使用 PASS,为采取干预措施降低老年患者的住院费用、住院时间及病死率提供了科学依据。预防措施则以临床 PASS 为基础,同时加强临床医师及临床药师的责任感、警惕心,协同工作,实时监测 ADEs、及时采取更正措施。但本研究的结果还具有一定的局限性,即随机选取了老年医学科及消化内科的老年患者,虽然在年龄分层、药物种类等基本相等,但由于科室间患者的疾病种数不同,所以采集的数据可能存在一定的偏倚,同时影响结果。同时未涉及到数量巨大的门诊老年患者,故有待进一步探讨门诊、住院患者之间

不良反应的构成差别,及对于门诊老年患者医疗安全监控的有效措施。同时 PASS 作为软件本身,有一定的滞后性,在数据的完整性、准确性和及时性上还需不断完善。临床使用数据提示,目前的系统可能存在误报警、漏诊等使用隐患<sup>[6,12]</sup>,导致临床医师接到警示后,采取措施不及时或不恰当,从而降低其使用的有效率。目前笔者和药剂科已经成功研发了更加智能化的用药监测软件,将患者的具体信息,如年龄、肌酐清除率等数据有机结合,进一步提升监测系统的敏感性及特异性,提高使用效率,加强警示监测及实施效率。降低老年人群中的可预防性 ADEs 发生率,将是临床医疗必然的研究方向。

【参考文献】

- [1] Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly[J]. J Clin Pharm Ther, 2007,32(2):113-121.
- [2] Azoulay L, Zargarzadeh A, Salahshouri Z, et al. Inappropriate medication prescribing in community-dwelling elderly people living in Iran[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2005,61(12):913-919.
- [3] Zuckerman IH, Langenberg P, Baumgarten M, et al. Inappropriate drug use and risk of transition to nursing homes among community dwelling older adults[J]. Med Care, 2006 44(8):722-730.
- [4] 彭艾莉,刘立亚.社区老年人安全用药情况调查与建议[J].解放军护理杂志,2009,26(1A):19-21.
- [5] 郭绍来,郭代红,刘献阳,等.基于 HIS 并结合 PASS 的电子药历软件的研制[J].中国药物应用与监测,2008,5(2):19-21.
- [6] 周丽华,杨本明,马金昌,等. PASS 在临床药学工作站的应用[J].解放军药学学报,2007,23(6):477-479.
- [7] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A reliable method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981,30(3):239-245.
- [8] Schumock GT, Thoroton JP. Focusing on preventability of adverse drug reactions[J]. Hosp Pharm, 1992, 27(6):538.
- [9] Johnson JM, Tanner LA. Postmarketing surveillance: curriculum for the clinical pharmacologist. Part II: Clinical and regulatory considerations [J]. J Clin Pharmacol, 1993,33(11):1015-1022.

morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome[J]. *Diabetes Care*, 2001, 24:683-689.

[4] Pan C, Yang W, Jia W, *et al.* Management of Chinese patients with type 2 diabetes, 1998-2006; the Diab-care-China surveys[J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25 (1):39-45.

[5] 孙敬芳,李春霖,田 慧,等. 老年2型糖尿病合并代谢综合征患者的治疗方式和控制达标状况调查[J]. *解放军医学杂志*,2007,32(10):1014-1016.

[6] 苏 俊,田 慧,李春霖,等. 老年糖尿病住院患者死亡原因分析[J]. *第一军医大学学报*,2004,24(1):110-112.

[7] 苗新宇,田 慧,李春霖,等. 一组随访13年的老年人死亡原因与代谢综合征关系分析[J]. *军医进修学院学报*, 2009,30(6):793-796.

[8] 李林泉. 老年患者的合理用药争议[J]. *辽宁中医药大学学报*,2008,(10):123-124.

[9] Abuissa H, Jones PG, Marso SP, *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes; a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *J Am Coll Cardiol*,2005, 46 (5):821-826.

[10] 母义明. 老年代谢综合征的治疗[J]. *实用老年医学*, 2009,23:258-260.

[11] Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with

atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2004,364(9435):685-696.

[12] Sidhaye A, Cheskin LJ. Pharmacologic treatment of obesity[J]. *Adv Psychosom Med*,2006,27(1):42-52.

[13] Nislanen LK, Laskonen DE, Nyysönen K, *et al.* Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all cause mortality in middle-aged men; a prospective cohort study[J]. *Arch Intern Med*,2004, 164 (14):1546-1551.

[14] McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials[J]. *Am J Med*,2006, 119(8):624-638.

[15] 万东君,罗晓红,王春雨,等. 老年2型糖尿病患者血糖控制现状分析[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2008, 16(6):641-642.

[16] American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2002[J]. *Diabetes Care*,2003,26(3):917-932.

[17] 金文胜,潘长玉. 代谢综合征—促进心血管疾病流行的祸首[J]. *中华内分泌代谢杂志*,2005,21(4):附录4b-2-3.

(收稿日期:2010-02-25;修回日期:2010-03-22)

(上接第117页)

[10] Thomas EJ, Brennan TA. Incidence and types of preventable adverse drug events in elderly patients: population based review of medical records[J]. *BMJ*, 2000,320 (7237):741-744.

[11] Kelly WN. Potential risk and prevention. Part 4: Reports of significant adverse drug events[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2001,58(15):1406-1412.

[12] 王丽华,孙 艳. 利用PASS对我院住院医嘱调查分析[J]. *中国医院用药评价与分析*,2007,7(3):207-208.

[13] Weingart SN, Simchowit B, Shiman L, *et al.* Clinicians' assessments of electronic medication safety

alerts in ambulatory care [J]. *Arch Intern Med*, 2009,169(17):1627-1632.

[14] Cano FG, Rozenfeld S. Adverse drug events in hospitals; a systematic review[J]. *Cad Saude Publica*, 2009;25 (Suppl 3):S360-S372.

[15] Randell R, Mitchell N, Dowding D, *et al.* Effects of computerized decision support systems on nursing performance and patient outcomes; a systematic review[J]. *J Health Serv Res Policy*, 2007,12(4):242-249.

(收稿日期:2010-03-05;修回日期:2010-03-22)