

天津市各级医疗卫生机构静脉输注给药间隔与不良反应发生率间的队列研究

朱立勤^{1*}, 徐彦贵^{1#}, 杜毅², 王东飞³(1.天津市第一中心医院, 天津 300192; 2.天津市环湖医院, 天津 300060; 3.天津医科大学, 天津 300070)

中图分类号 R95 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)04-0352-02
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.04.23

摘要 目的:探讨给药间隔因素对输液不良反应发生率的影响。方法:采用随机分层抽样的方法抽样,选取天津市一、二、三级医院各10家进行研究。采用队列研究的方法,对研究对象其他因素进行合理干预的前提下,按给药间隔合理与否分为非暴露组和暴露组,分析2组不良反应发生率的差别。结果:非暴露组和暴露组不良反应发生率分别为7.86%和14.57%,差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论:给药间隔因素对输液不良反应发生率有影响,正确的给药间隔可有效降低患者不良反应发生率。

关键词 给药间隔;不良反应;静脉输注给药;队列研究

Cohort Study of Dosing Interval and ADR Incidence of Infusion in Medical Institutions of Tianjin City

ZHU Li-qin¹, XU Yan-gui¹, DU Yi², WANG Dong-fei³(1.Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China; 2.Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China; 3.Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the effect of dosing interval on the ADR incidence of infusion. METHODS: 10 first-level, second-level and third-level hospitals were collected and investigated by stratified random sampling. By cohort method, the objects were divided into exposed group and non-exposed group according the rationality of dosage interval in premise of intervention to other factors. The differences of ADRs incidence between 2 groups were analyzed. RESULTS: The ADR incidence of 2 groups were 7.86% and 14.57% respectively, and there was statistical difference ($P < 0.01$). CONCLUSION: The dosage interval factor could influence the ADRs of infusions; The correct dosage interval can decrease the ADRs significantly.

KEY WORDS Dosage interval; ADR; Infusion; Cohort research

目前,静脉输注给药治疗已成为临床应用主要的给药途径,但因其给药方式较为复杂,且随着接受静脉输注给药治疗患者人数的增加,与静脉输注给药相关的不良事件发生数量也呈上升趋势。笔者针对天津市各级医疗卫生机构进行静脉输注给药间隔与不良反应(ADR)发生率的队列研究,旨在探讨给药间隔对静脉输注给药ADR发生率的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用随机分层抽样,在天津市一、二、三级医院中各选10所进行研究,所选医院位于各区人口密集地区。选取2010年4月—2011年4月入选医院中使用静脉输注给药的4 010例患者作为研究对象。排除:(1)研究期间的重症患者,合并心、脑、肾和造血系统等严重原发性疾病,使用注射剂在5种以上的患者;(2)精神病患者;(3)由于特殊原因中断治疗或是观察指标未记录完全,无法进行统计分析的患者。

根据世界卫生组织(WHO)对ADR危害性的估计^[1],住院患者在住院期间ADR发生率为10%~20%。根据统计学计数资料样本量估算公式推算,样本量应为1 600~3 600例。排除不符合要求患者,本次研究共纳入研究对象合计3 935例,样本量符合要求。

* 主任药师。研究方向:临床药学。电话:022-23626417。E-mail:zsq0713@yahoo.com.cn

通信作者:主任药师,本科。研究方向:临床药学。电话:022-23365772。E-mail:yanguiyu@yahoo.com.cn

1.2 分组及观察方法

本研究采用队列研究方法将研究对象分为非暴露组和暴露组。以给药间隔合理性为分组标准,将给药间隔因素合理的患者划分为非暴露组,将给药间隔不合理的患者划分为暴露组。对患者除给药间隔以外,如给药速度、联合用药、配伍等影响研究结果的因素的合理性进行干预。根据标准判断患者给药间隔的合理性,完整填写调查量表。分别观察2组中ADR的发生率(包括静脉输注给药治疗中/后出现静脉输注给药反应的患者,以及静脉输注给药中/后出现心衰、血栓形成、电解质紊乱或肺水肿的患者),并统计分析,确定给药间隔对ADR发生率的影响。

1.3 量表制定、标准及审核

药物给药间隔的合理性评价由研究组成员完成,以药品说明书、《中国药典·临床用药须知》、《新编药理学》等权威工具书作为标准进行判断。针对给药间隔指标制定“注射剂使用中的安全性调查量表”,主要包括患者基本情况、使用给药间隔合理性情况、静脉输注给药中ADR发生情况。调查量表各项指标须经2名研究人员的审核,以保证病例各个项目的填写准确、齐全。

1.4 相关人员培训

研究人员分2组,一组负责根据患者及病例内容填写调查量表,另一组负责根据标准判断调查量表中各指标。对所有研究人员按照其工作环节进行统一培训。在统一量表填写标准和质量控制原则的基础上进行研究。ADR的判定由研究组

成人员统一按标准进行判断和审核。

1.5 统计学方法

应用Excel建立数据库,利用SPSS 15.0统计学软件进行统计、分析,计数资料采用 χ^2 检验。分别计算2组ADR发生率,并计算相对危险度(RR)及其95%置信区间(CI)。

2 结果

2.1 患者一般资料

本研究共发放调查量表4500份,回收调查量表4010份,根据标准纳入患者病例3935份,总回收率为89.11%。研究纳入病例占回收病例的98.13%,总回收有效率为87.44%。纳入研究的患者平均年龄(59 ± 17.34)岁,其中男性2138例,女性1797例。2组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 患者一般资料($n=3935$)

Tab 1 General information of patients($n=3935$)

项目	内容	总构成比, %	例数		χ^2	P
			非暴露组	暴露组		
性别	男性	55.63	1980	209	1.742	0.187
	女性	44.37	1557	189		
年龄/岁	<18	1.58	52	10	3.477	0.176
	18~60	50.67	1785	209		
	≥60	47.75	1700	179		

2.2 给药间隔对患者ADR发生率的影响

非暴露组患者共3537例,ADR发生278例(占7.86%);暴露组患者共398例,ADR发生58例(占14.57%),2组比较差异有统计学意义($P < 0.01$),详见表2。

表2 给药间隔对患者ADR发生率的影响

Tab 2 Effect of dosage interval on ADR incidence

给药间隔	n	发生ADR 例数	ADR发生率, %	RR	95%CI		P
					lower	upper	
合理	3537	278	7.86	2	1.475	2.711	<0.01
不合理	398	58	14.57				

3 讨论

3.1 给药间隔的确定

给药间隔及给药剂量是药品上市前通过大量的相关实验来确定的,其主要的确定依据为药物半衰期($t_{1/2}$),指血浆药物浓度由最大值下降一半时所需的时间。半衰期长表示在体内消除慢,滞留时间长。可根据半衰期明确药物在体内停留时间和积蓄程度,同时参考抗菌药物的抗菌后效应(PAE)等因素^[2-3],以确定合理的给药间隔。

3.2 生理及疾病因素对给药间隔的影响

许多因素,如疾病、生理、药物间的相互作用等都会对给药间隔造成影响。老年人随着年龄的增长体质量一般呈下降趋势,主要是肌肉组织缩减和脂肪组织相应增加,由于肌肉组织的缩减使得亲水性药物吸收减少,而亲脂性药物利多卡因、三环类抗抑郁药、地西洋等可被组织更多摄取,血浆的分布容

积增大,半衰期明显延长。所以,老年人应减少药物剂量或是延长给药的间隔时间。小儿处于生长发育旺盛阶段,各年龄期的身高、体质量、体表面积、组织器官及内脏功能差别甚大,因而其药动学过程具特殊性,对药效的反应也不尽相同,给药间隔应有差别。妇女在妊娠期间由于母体的变化,胎儿胎盘的存在及激素的影响,药物的吸收、代谢、转运及排泄等均与非妊娠时期存在很大差别,妊娠期体内雌激素水平高,使胆汁在肝脏淤积,药物从胆汁排出减慢,使肝脏清除药物速度减慢,半衰期延长,需延长给药间隔。另外,多种疾病影响药物的药动学过程,进而影响给药间隔。当肾脏功能减退,经肾脏排泄的药物如青霉素类和头孢菌素类大多数品种和氨基糖苷类药物也随之发生障碍,使其半衰期延长,极易产生积蓄现象,发生ADR,因此应调整药物剂量及给药间隔。肝功能减退时,多种酶的活性会明显下降,故药物在血浆中的半衰期明显延长。总之,肝、肾、胃肠道和循环系统等疾病对药物在体内过程影响很大,在确定给药间隔时应予考虑。

3.3 药物因素对给药间隔的影响

药物因素同样对给药间隔有影响。时间依赖型抗菌药杀菌作用与药物同细菌接触时间密切相关,而与峰浓度关系较小。此类药物可通过增加给药次数来增加疗效。临床常见问题为考虑到患者的依从性,常将一日的总量一次给予,即使一日2次给药间隔时间也仅为2小时,远远达不到合理的给药间隔时间。浓度依赖型抗菌药物杀菌作用取决于峰浓度,可以通过提高血药峰浓度来提高临床疗效,但不能超过最低毒性剂量,所以可一次给予一日量,降低适应性耐药和ADR的发生率^[4]。当药物联用时,往往影响药物的药动学、药效学的状况,更应注意调整给药剂量和给药间隔,从而最大限度地降低毒副作用^[5-6]。

由本研究可知,静脉给药间隔对ADR的发生有一定的影响。正确的给药间隔在预防ADR发生、提高合理用药上具有重要意义。

参考文献

- [1] 李利军.ADR严重程度的分级评分及两种ADR分析指数的设计与应用[D].上海:第二军医大学,2007.
- [2] 傅得兴,谭玲,李琼.抗生素后效应及临床意义[J].中国医院药学杂志,1997,17(8):349.
- [3] 高清芳,冯金玉,张晓友.现代临床药理学[M].北京:人民军医出版社,1997:132.
- [4] 金茶花.抗菌药物静脉给药应注意的问题[J].浙江预防医学,2006,18(10):62.
- [5] 易浩梅.常用抗菌药物的给药时间与临床合理用药[J].实用药物与临床,2008,11(6):368.
- [6] 闫世俊.合理确定给药间隔时间[J].医药导报,2000,19(3):279.

(收稿日期:2012-04-13 修回日期:2012-06-15)