

天津市各级医疗机构输液相关不良事件与滴注速度相关性分析

徐彦贵^{1*},朱立勤^{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 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)02-0153-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.02.20

摘要 目的:研究输液相关不良事件与滴注速度间的相关性,确证影响输液相关不良事件的主要因素,以期降低输液相关不良事件的发生率。方法:以前瞻性及回顾性的队列研究方法对输液相关不良事件与滴注速度因素的相关性进行研究。根据纳入及排除标准筛选研究对象,接受输液治疗的患者中暴露于某一研究因素(滴注速度合理性)的为暴露组(滴注速度不合理组),未暴露于这一因素的非暴露组(滴注速度合理组)。观察两组中不良反应的发生情况。利用SPSS15.0软件对研究数据进行 χ^2 检验。分析两组间ADR发生率及计算相对危险度(RR)。结果:两组输液不良反应发生率有明显差异($P<0.05$)。结论:滴注速度合理性与输液不良反应发生率相关。

关键词 滴注速度;药品不良反应;相关性

Analysis of the Relationship between Infusion Related Adverse Events and Dripping Rate in Medical Institutions in Tianjin

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

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the relationship between infusion related adverse events and dripping rate, and to confirm the main influential factors of infusion related adverse events in order to decrease the incidence of infusion related adverse events. METHODS: Prospective and retrospective cohort study methods were used to study the relationship between infusion related adverse events and dripping rate. The objectives were screened according to inclusive and exclusive criteria. Among the patients with transfusion, the patients who exposed to a research factor were divided into exposure group, while those who didn't exposed to the same research factor were divided into non-exposed group. The occurrence of ADR was observed in 2 groups. The data from this research were analyzed with χ^2 test method which can be performed by SPSS 15.0 software. The incidence of ADRs of 2 groups and the relative risk (RR) were analyzed. RESULTS: There were obvious differences in the incidences of infusion related adverse events in 2 groups ($P<0.05$). CONCLUSIONS: The rationality of dripping rate influence the incidences of infusion related adverse reactions.

KEYWORDS Dripping rate; Adverse drug reactions; Relationship

Rep, 2003, 10(4):851.

[5] Flombaum CD, Meyers PA. High-dose leucovorin as sole therapy for methotrexate toxicity[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(5):1 589.

[6] Lee KM, Lee HW, Kim SY, et al. Two pediatric osteosarcoma cases with delayed methotrexate excretion: its clinical course and management [J]. *Cancer Res Treat*, 2011, 43(1):67.

[7] Ahmad S, Shen FH, Bleyer WA. Methotrexate-induced renal failure and ineffectiveness of peritoneal dialysis[J]. *Arch Intern Med*, 1978, 138(7):1 146.

[8] Murashima M, Adamski J, Milone MC, et al. Methotrex-

ate clearance by high-flux hemodialysis and peritoneal dialysis: a case report [J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 53(5): 871.

[9] Saland JM, Leavey PJ, Bash RO, et al. Effective removal of methotrexate by high-flux hemodialysis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2002, 17(10):825.

[10] Widemann BC, Hetherington ML, Murphy RF, et al. Carboxypeptidase-G₂ rescue in a patient with high dose methotrexate-induced nephrotoxicity [J]. *Cancer*, 1995, 76(3): 521.

[11] Widemann BC, Balis FM, Kim A, et al. Glucarpidase, leucovorin, and thymidine for high-dose methotrexate-induced renal dysfunction: clinical and pharmacologic factors affecting outcome [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(25):3 979.

(收稿日期:2013-06-03 修回日期:2013-07-22)

* 主任药师。研究方向:临床药学。电话:022-23365772。E-mail: yanguixu@yahoo.com.cn

通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:022-23626417。E-mail: zllq0713@aliyun.com

静脉输液治疗目前已成为临床应用最为广泛的给药途径,但随着接受输液治疗患者人数的增加,与输液相关的不良事件发生数量也呈上升趋势。为确证输液不良反应与影响因素间的相关性,本研究对滴注速度与药品不良反应(ADR)间的相关性进行了调查和分析研究。

1 研究资料

1.1 研究对象

1.1.1 抽样方法:本研究的抽样方法采用分层抽样的方法进行。选取分别位于天津市各区人口分布密集地区的一、二、三级医院,从中选取2010年4月—2011年4月入选医院中使用输液治疗的患者共计3 900例作为研究对象。

1.1.2 样本量的计算:根据世界卫生组织(WHO)对ADR危害性的估计,住院患者在住院期间ADR发生率为10%~20%^[1]。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。本次研究共纳入研究对象合计3 843例,达到样本量的要求。

1.2 资料收集

1.2.1 纳入及排除标准:研究期间在上述医院住院并接受输液治疗的患者纳入本研究对象。排除标准包括:(1)在研究期间,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的患者,或是观察指标未记录完全的患者,无法进行统计分析的病例。

1.2.2 研究对象分组:本研究采用队列研究方法进行。研究对象分为非暴露组和暴露组。对研究对象按照纳入及排除标准进行筛选,对纳入研究患者的给药剂量、联合用药、配伍等因素的合理性进行干预,而对滴注速度不加干预,根据标准判断患者滴注速度的合理性,完整填写调查量表。以滴注速度合理性为标准分组,将滴注速度合理的患者划分为非暴露组,将滴注速度不合理的患者划分为暴露组。分别观察两组中药物ADR的发生率并统计分析,确定滴注速度对ADR发生率的影响。

1.2.3 ADR观察:ADR包括与此次输液用药相关的在正常用法用量情况下出现的与用药目的无关的或意外的有害反应。具体判断标准包括:输液治疗中/后出现输液反应的患者,以及输液中/后出现心力衰竭、血栓形成、电解质紊乱或肺水肿的患者。其中输液反应主要包括热原反应(细菌内毒素经过静脉输液剂进入体内累积量超过人体的耐受量引起)及热原样反应(输液中不溶性微粒引起的类似热原的反应)。

2 研究方法

2.1 量表制定、标准及审核

针对滴注速度指标制定《注射剂使用中的安全性调查量表》。该量表主要包括患者基本情况,使用输液滴注速度合理性情况、输液中ADR发生情况。药物滴注速度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》与《新编药理学》等权威工具书作为标准进行判断。

调查量表中各项指标需经两名研究人员的审核,其中病例各个项目的填写需准确、齐全。调查量表中指标填写不全的病例或根据现有资料无法判断观察指标正确性的病例,也排除在研究之外。

2.2 相关人员培训方法

研究人员分两部分,一部分负责根据患者及病例内容填写调查量表,另一部分负责根据标准进行调查量表中指标的

判断。对所有研究人员按照其工作环节进行研究相关知识的统一培训,包括量表的填写标准、ADR判断标准。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的判断由研究组成人员统一按标准进行判断和审核,确保量表的完整性。

2.3 数据处理

应用EXCEL建立数据库,利用SPSS 15.0软件对研究中调查量表中数据采用 χ^2 检验方法进行统计学处理。分别计算暴露组和非暴露组ADR发生率,并计算相对危险度(RR)及其置信区间(CI)。

3 研究结果

3.1 研究资料基本情况

本研究共发放调查量表4 000份,回收调查量表3 900份,根据标准纳入患者病例3 843份,总回收率为96.08%,研究纳入病例占回收病例的98.54%。患者平均年龄(42 ± 14.45)岁,其中男性患者2 092例,女性患者1 751例,患者一般情况见表1。两组研究对象基本资料无显著差别,具有可比性。

表1 患者一般情况

Tab 1 General condition of the patients

患者资料	构成比, %	数量($n=3\ 843$)		χ^2	P
		暴露组	非暴露组		
性别	男	54.44	109	2.474	0.116
	女	45.56	112		
年龄,岁	<18	1.59	3	1.958	0.376
	18~59	44.13	88		
	≥ 60	54.28	130		

3.2 滴注速度合理性与ADR发生状况的相关性

滴注速度合理组(非暴露组)病例共计3 622例,ADR发生223例,占6.16%;滴注速度不合理组(暴露组)病例221例,ADR发生21例,占9.50%。两组相比较,有统计学差异($P < 0.05$),详见表2。

表2 滴注速度与ADR发生分析

Tab 2 Analysis of dripping rate and adverse drug reactions

滴注速度	病例数	ADR例数	ADR发生率, %	RR	95% CI		P
					下限	上限	
合理	3 622	223	6.16	1.6	1.001	2.560	0.048
不合理	221	21	9.50				

3.3 ADR类型

根据调查表所列ADR发生情况,将其分为输液反应、变态反应、心血管系统、消化系统、呼吸系统、中枢神经系统、内分泌系统和其他系统出现的ADR。ADR发生具体情况见表3。对各系统发生的ADR发生率进行排序,并依据发生率从大到小的顺序进行累积,当累积达到80%时所包含的ADR为主要ADR,详见图1。

4 讨论

由表2可见,滴注速度合理和不合理组ADR发生比例分别为6.61%和9.50%。经统计学分析,给药滴注速度的合理性与ADR发生情况有显著性差异,具有统计学意义($P < 0.05$)。结果表明,滴注速度对引发输液ADR有显著影响。

4.1 输液相关ADR与滴注速度合理性的相关性

4.1.1 根据不同患者特点调整滴注速度:不同疾病的患者给药速度应有差别。对于心、肺、肾功能不全患者,输液速度的原则是谨慎缓慢。开始缓慢滴入,观察20~30 min后,根据患

表3 各系统ADR发生比例

Tab 3 Proportion of adverse drug reactions in various systems

发生率排序	损害系统	ADR发生例次	各类ADR发生比例, %	累积发生比例, %
1	变态反应	113	32.01	32.01
2	心血管系统	68	19.26	51.27
3	输液反应	65	18.42	69.69
4	消化系统*	44	12.46	82.15
5	中枢系统	35	9.92	92.07
6	其他	16	4.53	96.60
7	呼吸系统	8	2.27	98.87
8	内分泌系统	4	1.13	100
合计		353	100	100

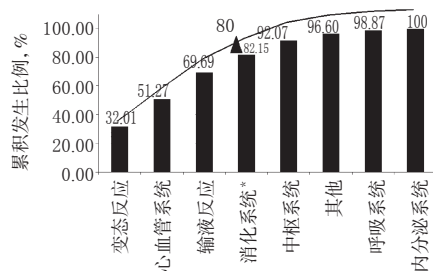


图1 各系统ADR累积发生图

Fig 1 Occurrence of adverse drug reactions in various systems

者耐受情况来调整滴注速度。肾功能不全者,观察记录尿量的变化,并根据肾功能情况,严格控制滴注速度和输液量。新生儿的肾功能及其他功能尚未完善,输液速度稍快,便可引起心力衰竭等输液并发症。对于脱水性酸中毒的新生儿来说,恰当的输液速度是第1个8 h内7滴~8滴/min^[2]。妊娠期高血压是妊娠期特有的疾病,严重影响母婴健康,是孕产妇和围产儿死亡的主要原因。硫酸镁是治疗妊娠高血压病的首选药物,滴注硫酸镁时患者的临床ADR包括皮肤潮红、出汗、口干等症状与强烈的胃肠道反应、浑身无力等不适,据报道,根据孕妇的具体情况调整滴注速度,患者的滴注速度可能较有效的治疗浓度1.7~3.0 mmol/L低,但患者的治疗效果较为理想^[3],且较安全。

4.1.2 根据不同药物调整滴注速度:患者选用不同药物给药速度应有差别。甘露醇在用于降低颅内压时,需快速滴入,使血浆形成高渗状态,输入速度可达250~300滴/min。但快速滴注必须注意观察病情,以防输液过快而引起血容量骤增、循环负荷过重,导致肺水肿和心力衰竭。氟喹诺酮类药物等易刺激血管引起静脉炎等ADR,滴注速度应适当减慢,如将滴注速度控制在26滴/min,既有利于减少皮肤血管ADR的发生,输液所需时间又容易被患者接受^[4]。又如阿奇霉素引起胃肠道反应的原因是通过刺激神经丛中乙酰胆碱的释放,促进神经丛P物质的合成,刺激胃肠道胃动素细胞释放,使血浆中胃动素水平升高,引起胃肠运动加快,而导致胃肠平滑肌产生强烈收缩,引起腹痛、恶心呕吐、腹泻等肠道反应。有报道称将患者起始滴注速度控制在30~40滴/min,让患者自身有一个调整适应过程,然后再视情况缓慢增加,可很好地减少胃肠道反

应发生率并缩短输液时间^[5]。

4.1.3 单位时间进入体内的细菌内毒素水平:《中国药典》(2005年版)规定注射剂的内毒素限值 $K=5 \text{ EU}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ^[6], K 为人每千克体质量每小时最大可接受的内毒素剂量。经细菌内毒素检查合格的产品,如果静脉速度过快,单位时间内进入体内的内毒素可能超过限值,体质虚弱或敏感者则可能引发输液ADR。中药注射剂尤其是静脉给药类中药注射剂直接进入人体循环,迅速发挥药效,同时pH、渗透压、微粒等诱发因素都易引起ADR。有研究表明每小时输入量>250 ml的患者ADR发生率远高于每小时输入量<250 ml的患者,支持了这一结论^[7]。静脉滴注含 K^+ 、 Na^+ 、 Ca^{2+} 等药物时,滴注速度过快可引起患者不适甚至病情恶化,也可引发内毒素限值低的体弱和敏感者发生输液反应。氨基酸类药物渗透压过高,如果滴注速度过快易引起溶血反应^[8]。

4.2 临床药学服务干预

在控制临床输液ADR时应考虑到不同患者使用同一种药物不能采用相同的给药方案,同一种药物在不同患者体内的药动学过程和参数各不相同。药师要运用药效学、药动学方面的知识,并结合患者的年龄、性别、肥胖程度、肝肾功能、胃肠道功能、药物与血浆蛋白的结合率及影响的疾病因素、环境因素、用药情况(如药物相互作用,是相加、协同,还是拮抗;所选溶媒;药物的剂量等)等综合判断,确定最佳给药方案,协助医师做好个体化用药^[9]。基于临床输液制剂使用的复杂性和患者情况的多变性,最行之有效控制输液不良事件发生的手段就是进行临床药学服务干预。

参考文献

- [1] 李利军.ADR严重程度的分级评分及两种ADR分析指数设计与应用[D].上海:第二军医大学,2007.
- [2] 邱建萍.静脉输液治疗中的滴注速度控制及应对[J].新疆医学,2007,37(2):157.
- [3] 郑国英,王文一.妊娠期高血压疾病治疗中硫酸镁滴注速度控制的护理研究[J].中国全科医学,2010,13(6):1798.
- [4] 杨宝美,黄艺仪.输液速度对静脉滴注左氧氟沙星注射液发生皮肤血管不良反应的影响[J].现代临床护理,2009,8(10):47.
- [5] 张君奇.阿奇霉素胃肠道反应的临床观察及护理对策[J].中国民康医学,2011,4(23):897.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2005年版.北京:化学工业出版社,2005:附录XIE、附录85-86.
- [7] 黄艺,何文.中药注射剂不良反应影响因素研究[J].亚太传统医药,2011,7(7):186.
- [8] 魏智中.临床输液不良反应原因和对策[J].职业卫生与病伤,2007,22(4):309.
- [9] 谢小菊,陈秋琴,苏丹.药学服务在系统控制输液不良反应中的意义[J].中国药物应用与监测,2007(1):57.

(收稿日期:2013-09-16 修回日期:2013-10-18)