

计算机技术在医疗机构药品安全性监测中的应用进展[△]

陈超^{1*},徐元杰¹,郭代红^{1#},刘昉阳²(1.解放军总医院药品保障中心,北京 100853;2.解放军总医院第一附属医院药剂药理科,北京 100037)

中图分类号 R952 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)05-0461-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.05.26

摘要 目的:了解计算机技术在医疗机构药品安全性监测中的应用现状,为开展相关新业务、新技术提供参考。方法:介绍国内外医院用药风险监测相关的信息化、自动化方法和工具,并对目前国内存在的问题进行分析和展望。结果:国外医疗机构在计算机辅助监测研究方面已较为成熟,涉及多项主动监测技术;国内在该领域的研究集中于对药品不良反应自发报告的采集评价和信号检出,涉及计算机辅助主动监测和评估的技术正处于起步阶段,表现在规模偏小、资料难以共享等方面。结论:国内医疗机构已尝试开展药品安全性主动监测核心技术的研究,但还需要不断改进和扩大应用范围,这将有助于节省监测资源、提高监测效能,对提高药物警戒水平、保障患者用药安全具有重要意义。

关键词 药品不良反应;自动化监测;重点监测;数据挖掘

随着计算机及网络技术的飞速发展,利用计算机及网络开展药学服务特别是进行药品安全性监测已成为必然趋势。药品安全性监测从实质上可看作是对相关信息的采集、传递、处理、分析、评价、利用的过程。传统的工作方式费时费力,信息传递受到时间、空间的制约,而计算机网络在信息资料的收集、贮存、处理上具有无可比拟的优越性,能大幅推动药品不良反应(Adverse drug reaction, ADR)监测工作的进程,节省监测资源并提高监测效能。本研究拟探讨计算机技术在医疗机构药品安全性监测中的应用现状,为开展相关新业务、新技术提供参考。

1 计算机技术在ADR自愿报告监测中的应用

自20世纪60年代“反应停”事件后,不少国家建立了ADR自愿报告制度。自愿报告是一种自愿而有组织的报告系统,能识别常见的ADR,也能暴露药品在上市前临床试验中不能确定的罕见ADR;与队列研究等方法相比,其覆盖面更广,也更经济实用。迄今为止,自愿报告仍然是上市药品安全性监测最简单、最常用的形式,也是我国药品安全性监测的基石。目前,我国自愿报告的采集分析途径已实现覆盖监测机构以上单位的全面电子化,系统收集到的海量数据可直接通过计算机数据挖掘技术进行信号提取。

1.1 国家ADR监测在线报告系统

随着ADR病例报告数量持续快速增长,提供先进和便捷的报告技术手段是必须解决的问题。2009年,国家ADR监测中心启动了国家ADR监测体系项目^[1],并于2012年正式上线。该系统建设范围包括ADR监测平台、医疗器械不良事件监测平台、药物滥用监测平台、数据挖掘与智能分析、辅助决策分析功能、综合管理系统等,能进行信息收集、风险预警、数

据挖掘和辅助决策。

目前,该系统对作为基层报告单位的医疗机构设有“一单位一码”的权限,可实现报告单位到上级ADR监测机构的电子化报告,但还不能覆盖到医疗机构内部一线报告人(医护人员)。所以,大部分医疗机构的ADR报告模式仍为院内纸质收集评价后,由专人负责转录至国家在线报告系统,内部报告的采集、传送还处于手工状态。

1.2 基于医院信息系统(HIS)的ADR自愿报告监测管理系统

陆晓和等^[2]较早地运用计算机建立了医院ADR监测系统,采用C/S模式建立网络数据库系统(MySQL)和PHP语言编程管理程序,按照原国家食品药品监督管理局制作的ADR报告表做出电子报告表,进行ADR监测和收集,但没有相应的统计、分析和预警功能。

陈超等^[3]结合军队医疗机构信息系统的特点,采用B/S模式于2008年开发了基于医疗局域网的“军队ADR监测管理系统”,该系统是基于自愿报告的医疗机构药品安全常规监测管理平台。其通过与HIS对接,实现了ADR报告采集的半自动化,并具有报告评价、数据校正、查询统计、数据分析、监测预警、信息交互、数据同步、布局管理等9个模块共计30项分支功能。尤其对于医疗机构内部临床一线医务人员,其可直接在医师工作站、护士工作站随时进行电子报告,药品安全信息评价员和管理员可随时查看、分析数据,并发布预警和反馈信息,各级间数据交互便捷,从而加快了整个药品安全信息采集链条的运营速度和效率。

1.3 合理用药监测系统

据一项多中心前瞻性研究表明,不合理用药是临床药品不良事件(Adverse drug event, ADE)产生的主要原因,其中1/3是可以预防的。在可预防的ADE中,主要差错表现分布在医嘱(49%)、转抄(11%)、调剂(14%)、投药(26%)等四个阶段^[4]。因此,应用计算机技术开发合理用药处方或医嘱监测系统,对于防止ADE的发生具有重要意义。

应运而生的一些大型合理用药审查系统已逐步深入临床

[△] 基金项目:军队“十二五”科技攻关面上项目资助(No. CWS12J127)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:010-66937146。E-mail:cherie_301@126.com

通信作者:主任药师,硕士研究生导师,硕士。研究方向:药事管理与临床药学。电话:010-66939673。E-mail:guodh301@163.com

应用,在国内以合理用药监测系统(Prescription automatic screening system, PASS)为主,国外则以医师处方录入-用药决策支持系统(Computerized physician order entry-clinical decision support system, CPOE-CDSS)为主。PASS已成功嵌入我国的HIS,为国内用药监测的主流产品^[5-7]。CPOE-CDSS在20世纪初逐步进入临床应用,并适时发展至今^[8-10]。其中,CDSS依据临床需求,软件类型包括疾病诊断、诊疗管理、疫苗预防、处方审查等决策支持模块,处方审查功能通常与CPOE联用,主要监控药物相互作用、重复用药、药物配伍禁忌、用药过量、过敏反应等用药错误。两种系统皆是对医师的处方/医嘱进行实时监测,对不合理处方提出警示或同时给出相关建议,从而达到规范医师处方行为、促进合理用药的目的,在一定程度上可预防ADR的发生。

但该类系统主要是“药物-药物”审查模式,可能导致一定量的警示信息与实际临床情况不符,从而普遍存在警示疲劳问题。郭代红等^[11]曾调研了国内3家大型医院PASS的使用效能情况,经临床药师评估无效警示率达58.7%,其中最多见的原因是PASS软件计算依据与临床实际情况脱节,其他原因还包括系统数据本身存在缺陷、医师长期用药习惯造成的警示闯关。所以,该类系统用于用药安全问题的监测和预防还存在一定的局限性。

2 计算机技术在ADR医院集中监测中的应用

医院集中监测是ADR研究的重要方法之一,是指在一定时间(数月或数年)、一定范围内对某院或某一地区所发生的ADR及药物利用作详细记录,以探讨ADR的发生规律。

我国在ADR监测初期阶段曾进行多次人工集中监测,但规模偏小,资料难以共享^[12]。主要是由于集中监测病例数多,资料收集、整理、统计、分析工作量大而复杂,导致该项工作费时费力、不易集中。因此,应用计算机建立数据库进行存储和分析十分必要。但目前还未实现的主要原因,包括针对HIS版本差异、数据采集和标准化困难、没有相应的系统监测构架等。吉新颜等^[13]利用FOXBase 2.1数据库管理系统开发了专用记录软件包,但此软件不能进行数据自动采集、处理、分析和预警,也未建立研究算法,仅是对数据的人工记录和发生率的简易统计。

国外最成功的医院集中监测案例是波士顿药物监测协作计划(Boston collaborative drug surveillance programme, BCDSP)^[14],其以BCDSP资料为基础,曾发现依地尼酸的使用与胃肠道出血有明显的相关性,还通过监测发现苯妥英钠可使血尿素氮升高、水合氯醛会增强华法林的活性、肝素应用于妇女特别是老年妇女更易引起出血等。

3 计算机技术在ADR主动监测中的应用

近30年来,随着HIS的建立和发展,患者的检查和诊疗过程已逐步实现电子化,并且在HIS中各项数据均有相应的时间标记,这使得利用计算机技术判别ADR成为可能^[15]。目前,该领域的研究主要集中在利用合适的检索策略和计算模型发现并暴露ADR,所使用的自动监测技术主要有触发器技术和文本信息提取技术两类。

3.1 国外医疗机构的计算机辅助监测研究

ADR自动监测技术必须以HIS为基础^[16],所以HIS的成熟

运行催生了该项技术的蓬勃发展。一些发达国家HIS的开发使用已有近40年的历史,其医院ADR自动监测技术的研究也起步较早^[17-26]。美国、加拿大、德国、澳大利亚等国家在自愿上报和强制上报的基础上,基于其大型医疗数据库,运用较成熟的触发器技术和文本语言技术,主要集中于各种ADE和儿科专科开展专项研究。目前,ADR自动监测技术对一些ADR已能很好地识别,并且在这些国家的某些医院已开始常规使用。

Forster AJ等^[27]从Medline和Embase数据库中,筛选了2011年以前发表的关于计算机自动探测ADE的48项研究结果进行综述。结果表明,针对住院患者筛查的占85.4%,其中可用于前瞻性实时监测的达56.3%。在研究目的的设定上,有58.3%是针对筛查规则的设计,有22.9%是针对发生率的测算,有8.3%是计算机辅助筛查原理和技术研究。笔者也对所研究文献的来源进行了评估,结果发现主要集中在美国(占65%),其他国家报道较少。然而,不同国家有着迥异的医疗保健体系,信息系统构架不同,因此应结合不同国家的特点开展研究。此外,关于各种类型的ADE,均少有全球统一的诊断标准和国际共识。目前,国外的研究也存在一定的局限性,应在今后的研究中进一步明确规则建立的动机,控制混杂因素,并运用流行病学方法研究其发生规律。

3.2 国内相关ADR计算机辅助筛查和评估技术

3.2.1 基于触发器原理的计算机辅助筛查。庞云丽等^[28]研发了计算机报警ADR监测系统,较早地开展了药物引起的变态反应和肝、肾损伤的计算机辅助监测工作,但以使用异常药品(如抗组胺药)为触发条件,预防和干预性不强。王远航等^[29]开发了住院患者药物热计算机自动监测模型,对自动化监测进行了较好的尝试性研究。但这种方法仅适用于发现ADR而不能深入研究ADR,无法对未知风险特征和危险因素进行分析,且主要针对单一事件,人工再评估工作量大。陆晓彤等^[30]基于HIS的肝酶升高ADR自动监测系统研究,其使用丙氨酸氨基转移酶(ALT)与患者前一次的检查记录作比较,如果发生异常,则分析医嘱中是否有已知致肝损伤的药物,如有则直接确认,如无再作人工评估。该研究使用单一指标异常与已知ADR怀疑药品数据库对照来确认阳性事件,未考虑因疾病进展、手术、感染等混杂因素的影响,指标单一,系统设计方法值得商榷。潘雁等^[31]基于HIS设计了以收集查询、监测警示为主要功能的化疗药物血液学ADR监测软件,并对常用肺癌化疗药物实施血液学ADR监测,具有专科特点,但应用范围有限。陈超等^[32]依托运行良好的“军卫1号”医院信息管理系统,开发了住院患者ADE主动监测与评估警示系统。该系统完成了药物相关性血小板减少、贫血、肝损害、肾损害4个事件的自动识别规则设计,建立了集自动监测、用药审查、辅助评估、特征分析、高危筛选为一体的监测构架,并能与医院自发报告监测管理系统对接使用,经临床药师实践论证监测效果良好,具有一定的实用价值。

3.2.2 基于文本信息提取原理的计算机辅助筛查。耿魁魁等^[33]初步构建了基于病历文本检索的HIS中ADR主动监测程序,设定关键词对病区电子病历进行ADR术语检索,但仅限于“皮疹”“静脉炎”“恶心”“呕吐”“发热”“骨髓抑制”“不良反应”。其虽然具有一定的检出效能,但是主要集中于较易识别的常

见轻度反应或肿瘤化疗药物的已知毒性反应,且取决于病案对ADR有无记录及主题词库是否合理,有较大的局限性。

4 结语

目前,国内将计算机应用与ADR监测领域的研究主要集中在对ADR自愿报告数据库的信号检出,即对已上报的ADR病例进行数据挖掘,提示预警信号。这种传统的监测方式虽然可作为药品安全性监测的基石,但存在漏报、低报、迟报、数据偏倚等固有缺陷。Tam KW等^[34]使用3种方法在4家医院分别收集ADR。结果提示,病例回顾方法发现的ADR数量最多,其次是患者随访,而自愿呈报最少。病例回顾分析虽然是发现ADR较为有效的方法,但是需要投入大量的人力和时间,无法作为常规监测方式开展。此外,病例回顾、队列研究、患者随访等传统方式暴露的ADR都是已经发生的既往病例。既往人工监测方法已无法满足开展风险管理的需要,因此亟待探索新的监测技术与工具。

ADR自动监测技术应运而生,在很多方面已显示出良好的应用前景^[27],尤其是触发器技术,已被认为是当前最先进的ADR监测技术。与传统监测方式相比,ADR自动监测技术的优势主要体现在有助于获得更准确的ADR发生率,极大地节省了大规模监测的人力和时间,可实现ADR的实时监控和处置,在一定程度上预防ADR的发生,用于评估和改进医疗机构的医疗水平^[35]。

国外虽然在医院ADR自动化监测技术领域的研究较为成熟,但尚无套用的“医院自动监测”系统成品,且不同国家和医院间HIS结构也存在较大差异,所以需要结合我国实际情况制订监测开发方案。国内对ADR自动监测技术的研究才刚刚起步,结合医院HIS数据库的ADR自动监测和评估预警技术的研究正处于起步阶段。虽然目前国内已出现计算机辅助ADE主动监测和评估警示技术的研究报道,但是还需要继续深入研究和扩大应用范围,这对提高药物警戒水平、保障患者用药安全具有重要意义。

参考文献

[1] 侯永芳,王玲,郭秀花,等.信号检测在药品不良反应监测系统中的应用[J].中国药物警戒,2012,9(9):539.

[2] 陆晓和,袁力,王楠,等.药品不良反应监测系统的设计与研究[J].中国医院药学杂志,2003,23(9):571.

[3] 陈超,郭代红,刘皈阳,等.解放军药品不良反应网络填报管理系统的研发[J].中国药物应用与监测,2008,5(4):20.

[4] 郭代红.医疗机构药品安全性监测[M].北京:人民军医出版社,2010:280.

[5] 王峰.合理用药监测系统的应用及研究[J].医疗卫生装备,2007,28(2):43.

[6] 俞朝辉,王如华.合理用药监测软件在HIS中的应用[J].中国高等医学教育,2007(4):95.

[7] 徐帆,朱恺,杨伶俐.利用合理用药软件系统对医院用药情况进行评价[J].西南国防医药,2004,14(3):296.

[8] Garg AX, Adhikari NK, McDonald H, et al. Effects of computerized clinical decision support systems on practitio-

ner performance and patient outcomes[J]. *JAMA*, 2005, 293(10):1 223.

[9] Khajouei R, Wierenga PC, Hasman A, et al. Clinicians satisfaction with CPOE ease of use and effect on clinicians' workflow, efficiency and medication safety[J]. *Int J Med Inform*, 2011, 80(5):297.

[10] Hassan E, Badawi O, Weber RJ, et al. Using technology to prevent adverse drug events in the intensive care unit [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(6):97.

[11] 郭代红,杜晓曦,陈琿,等.PASS监测用药风险警示的评估及成因分析[J].中国药物警戒,2010,7(4):217.

[12] 杨樟卫,胡晋红.计算机在药品不良反应监测中的应用和展望[J].中国药事,2005,19(7):435.

[13] 吉新颜,李新伟,章正绪.药物不良反应医院集中监测微机处理系统[J].药物流行病学杂志,1994,3(2):101.

[14] Zoppi M, Braunschweig S, Kuen UP, et al. Incidence of lethal adverse drug reactions in the comprehensive hospital drug monitoring, a 20-year survey, 1974-1993, based on the data of Berne/St.Gallen[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2000, 56(5):427.

[15] Tierney WM. Adverse outpatient drug events: a problem and an opportunity[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(16):1 587.

[16] 王远航,刘皈阳.药品不良反应自动化监测技术研究进展[J].中国药物警戒,2010,7(1):41.

[17] Evans RS, Classen DC, Stevens LE, et al. Using a hospital information system to assess the effects of adverse drug events[J]. *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care*, 1993 (3):161.

[18] Johnstone DM, Kirking DM, Vinson BE. Comparison of adverse drug reactions detected by pharmacy and medical records departments[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1995, 52 (3):297.

[19] Jha AK, Kuperman GJ, Rittenberg E, et al. Identifying hospital admissions due to adverse drug events using a computer-based monitor[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2001, 10(2):113.

[20] Resar RK, Rozich JD, Classen D. Methodology and rationale for the measurement of harm with trigger tools[J]. *Qual Saf Health Care*, 2003, 12(Suppl 2):39.

[21] Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients[J]. *Qual Saf Health Care*, 2005, 14(3):221.

[22] Melton GB, Hripcsak G. Automated detection of adverse events using natural language processing of discharge summaries[J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2005, 12(4):448.

[23] Kilbridge PM, Alexander L, Ahmad A. Implementation of a system for computerized adverse drug event surveillance and intervention at an academic medical center[J]. *J Clin Outcomes Manage*, 2006, 13(4):94.

[24] Cantor MN, Feldman J, Triola MM. Using trigger phrases

难溶性药物渗透泵制剂制备工艺的研究进展

凌静*, 戚虎昶, 傅翔, 卢芳芳(南京军区杭州疗养院, 杭州 310007)

中图分类号 R943;R945 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)05-0464-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.05.27

摘要 目的:综述难溶性药物渗透泵制剂制备工艺的研究进展。方法:查阅2003-01-01至2013-04-30国内外涉及难溶性药物渗透泵制剂制备的相关文献,从增加药物溶解度、增强机械穿透系数、增大渗透压差3个方面总结了制备工艺的研究进展。结果与结论:增加药物溶解度可以通过加入 β -环糊精、酸碱性物质、制备泡腾渗透泵片等方式实现;增强机械穿透系数可通过采用不对称膜、制备微孔渗透泵等方式实现;增大渗透压差可通过制备单层高分子、双层、三层渗透泵片或者双室渗透泵片来实现。随着新辅料和新技术的应用,难溶性药物特别是治疗指数低、半衰期短的药物制备成渗透泵制剂的工艺将不断创新。

关键词 难溶性药物;渗透泵制剂;制备工艺;研究进展

渗透泵制剂是以渗透压作为活性药物的释放动力,以零级动力学控制药物释放的一种制剂。传统的药物制剂会受食物、胃肠道的pH值、酶、胃肠蠕动等因素影响,导致一些药物的口服生物利用度很低^[1];而渗透泵制剂的释药行为不受上述因素影响,药物以零级速率释放从而使因血药浓度波动而产生的不良反应降低到最小。可以说渗透泵是最有前途的药物控释系统。而对于一些原本治疗指数低的难溶性药物来说,制备成渗透泵制剂,也是增加溶解度、提高生物利用度的一条途径。

目前,国内外对难溶性药物渗透泵制剂的制备工艺研究不断取得新的进展,为此,笔者以“渗透泵”“Osmotic pump”为关键词,检索2003-01-01至2013-04-30中国知网、PubMed数据库,对这些研究进展加以综述。

1 增加药物的溶解度

1.1 加入 β -环糊精

β -环糊精包合技术是常用的提高难溶性药物溶解度的方法之一,适合难溶性药物。

吴敏等^[2]采用饱和水溶液法制备岩白菜素 β -环糊精包合物,结果表明岩白菜素 β -环糊精包合物与岩白菜素原料相比,溶解度显著提高;进而将岩白菜素 β -环糊精包合物制备成单层渗透泵型控释片,最后所得片剂释药率达90%以上。

1.2 加入酸碱性物质

许多难溶性药物的溶解度具有pH依赖性,在中性水溶液中不溶解的药物,在特定的pH条件下溶解度往往能有所提高,因此一些药物与有机酸或碱混合后,能够使得这些药物得到增溶。

- to detect adverse drug reactions in ambulatory care notes [J]. *Qual Saf Health Care*, 2007, 16(2):132.
- [25] Jha AK, Laguette J, Seger A, et al. Can surveillance systems identify and adverse drug events? A prospective evaluation of a commercial application[J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2008, 15(5):647.
- [26] Long AL, Horvath MM, Cozart H. Tailoring adverse drug event surveillance to the paediatric inpatient[J]. *Qual Saf Health Care*, 2010, 19(5):1.
- [27] Forster AJ, Jennings A, Chow C, et al. A systematic review to evaluate the accuracy of electronic adverse drug event detection[J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2012, 19(1):31.
- [28] 庞云丽, 欧阳亮, 胡剑超. 微机报警药物有利于医院集中监测药物不良反应[J]. *中国药房*, 2001, 12(10):616.
- [29] 王远航, 刘皈阳, 张艳君, 等. 住院患者药品不良反应自动化监测技术探讨[J]. *中国药物应用与监测*, 2010, 7(2):70.
- [30] 陆晓彤, 刘海涛, 张健. 基于医院信息系统的肝酶升高药品不良反应自动监测系统研究[J]. *中国药房*, 2012, 23(22):2080.
- [31] 潘雁, 许海静, 朱珺, 等. 化疗药物血液学不良反应监测软件的设计及应用[J]. *中国药房*, 2011, 22(1):87.
- [32] 陈超, 郭代红, 薛万国, 等. 住院患者药品不良事件主动监测与评估警示系统的研发[J]. *中国药物警戒*, 2013, 10(7):411.
- [33] 耿魁魁, 刘圣, 沈爱宗, 等. 医院信息系统中药品不良反应主动监测系统的构建[J]. *中国医院药学杂志*, 2012, 32(14):1147.
- [34] Tam KW, Kwok KH, Fan YM, et al. Detection and prevention of medication misadventures in general practice[J]. *Int J Qual Health Care*, 2008, 20(3):192.
- [35] Kilbridge PM, Campbell UC, Cozart H, et al. Automated surveillance for adverse drug events at a community hospital and an academic medical center[J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2006, 13(4):372.

* 副主任医师, 硕士。研究方向:医院药学。电话:0571-87348150。E-mail:yfwang1@163.com

(收稿日期:2013-09-10 修回日期:2013-11-14)