

我国药品不良反应监测发展现状与展望

刘玉龙¹, 孙 燕¹, 张明霞², 舒 冰^{3△}

(1. 安徽省颍上县人民医院药剂科, 安徽 阜阳 236200; 2. 安徽省太湖县人民医院药剂科, 安徽 安庆 246400; 3. 中国科学技术大学附属第一医院·安徽省立医院药剂科, 安徽 合肥 230001)

摘要:目的 为我国药品不良反应(ADR)监测工作的开展提供参考。方法 概述 ADR 的被动和主动监测模式, 分析两者的区别, 简述国外主动监测模式, 探讨我国 ADR 监测的发展方向。结果与结论 近年来, 我国 ADR 监测最有意义的领域包括基于医院信息系统(HIS)的 ADR 快速上报和智能搜索系统, 触发器技术和文本信息提取技术, 中国医院药品警戒系统和哨点医院联盟计划, 这些项目对进一步加强我国 ADR 监测工作具有重要意义。

关键词:药品不良反应监测; 医院信息系统; 哨点医院; 药品监管

中图分类号: R951

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2019)04-0076-04

Current Situation and Prospect of Adverse Drug Reaction Monitoring in China

LIU Yulong¹, SUN Yan¹, ZHANG Mingxia², SHU Bing³

(1. Department of Pharmacy, Yingshang People's Hospital, Fuyang, Anhui, China 236200; 2. Department of Pharmacy, Taihu People's Hospital, Anqing, Anhui, China 246400; 3. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of USTC, Anhui Provincial Hospital, Hefei, Anhui, China 230001)

Abstract: **Objective** To provide a reference for the development of adverse drug reaction(ADR) monitoring in China. **Methods** The passive and active monitoring modes of ADR were summarized, the differences between them were analyzed, the active monitoring modes abroad were briefly introduced, and the development direction of ADR monitoring in China was discussed. **Results and Conclusion** In recent years, the most significant areas of ADR monitoring in China include ADR rapid reporting and intelligent search system based on hospital information system(HIS), trigger technology and text information extraction technology, hospital pharmacovigilance system and sentinel hospital alliance plan in China. These projects are of great significance for further strengthening ADR monitoring in China.

Key words: adverse drug reaction monitoring; hospital information system; sentinel hospital; drug administration

我国近年实施的药品不良反应(ADR)监测多属被动监测,即依靠医务人员发现 ADR 病例。该模式存在很多问题,如易出现漏报及报告信息不完整等,加重了医务人员的工作量,故局限性较大,且报告病例仅占实际发生药品不良事件(ADE)的一部分^[1]。主动监测是被动监测的重要补充,但在当前工作模式下,大家对这一点知之甚少^[2]。本文中通过探讨我国 ADR 主动监测发展模式,为国内开展 ADR 监测工作提供参考。

1 被动监测(自发呈报系统)模式概述

自 ADR 监测体系建立以来,我国药品警戒系统发展迅速,1988 年在北京、上海等地的 10 家医疗单位进行了 ADR 监测试点。1989 年,国家药品不良反应监测中心(CNCAM)成立,66 个主要民营医院和 19 个中国人民解放军总后总医院(简称总后医院)被指定为 ADR 监测的试点医院;同年,中国正式成为世界卫生组织(WHO)第 68 个成员国,加入国际监测合作计划组织。1999 年 CNCAM 颁布了《药品不良反应监测管理办法(试行)》。2002 年,国内第一阶段不良反应监测信息网络已完成,并建立了在线自发呈报(SRS)系统。广东省

不良反应监测中心建成中国首个网络信号监测系统,大大提高了不良反应监测效率。CNCAM 和所有省级不良反应监测中心均已配备网络信号监测系统。

我国的 SRS 系统是由 1 个国家中心、34 个省级中心和超过 400 个市级中心组成的四级网络^[3]。截至 2016 年,系统最终用户数量已超过 310 000 个,包括医院、药品制造商、批发商和零售药店。县不良反应监测中心是四级网络的基础。2016 年, CNCAM 通过四级 SRS 网络收到了 143 万份疑似 ADR 报告,增加 423 000 个新的或严重的 ADR。1999 年至 2016 年, CNCAM 收到疑似 ADR 报告总数达 10 750 000 个,我国 SRS 系统在药品安全方面发挥了重要作用。但 SRS 系统依赖于自愿报告,其特点是报告率低且不均匀,通常被称为“被动监测”,适用于监测新的、罕见或严重的 ADR 信号,但不太适合识别风险信号,即 ADR 信号。某些药品存在安全风险,如可能导致骨折或心肌梗死,这很难通过被动监测收集。基于医院信息系统(HIS)快速上报和智能搜索 ADR 改进了 ADR 监测数据采集方式,将传统 ADR 监测模式由“被动监测”转为“主动监测”^[4]。近年来国家食

第一作者:刘玉龙,男,主管药师,研究方向为心血管临床药学,(电子信箱)2321359696@qq.com。

△通信作者:舒冰,女,副主任药师,研究方向为心血管临床药学,(电子信箱)3556301521@qq.com。

品药品监督管理局及其ADR监测中心已将注意力转向HIS,广东、上海不良反应监测中心已开发出1套ADR快速报告 and 智能搜索系统^[5]。

2 主动监测模式

2.1 ADR快速报告 and 智能搜索系统

目前,ADR快速上报与智能搜索系统采用J2EE、Enterprise Java Bean(EJB)等基于JAVA的跨平台技术,整体框架主要覆盖三大部分:1)医院HIS系统层,通过HIS接口实现与医院ADR快速报告 and 智能搜索系统层的对接,能收集到住院患者的电子病历信息、药品信息和检验信息等;2)医院ADR快速上报与智能搜索系统层,提供ADR上报接口,实现与国家ADR信息上报管理系统的对接,能将医院采集的ADR报告上传至CNCAM;3)国家ADR信息上报管理系统层,建立高风险品种及监测规则信息反馈接口,将通过国家ADR数据分析系统产生的高风险品种及监测规则反馈至医院ADR快速上报与智能搜索系统,能充分了解国家对高风险品种的监测内容,提高医院对高风险药品的有效监控。该系统的实施不仅有利于保证报告质量,减少漏报现象等,而且其智能搜索功能还可促进监测工作向着预警、深度等方向不断深化,为药品流行病学等领域的研究提供指导。

2.2 触发器技术和文本信息提取技术

我国对ADR主动监测和及时预警的研究逐渐成熟,相对于被动监测,不仅更易获得准确的ADR发生率,而且实现了ADR的实时监控和处置^[6]。近年来,许多医疗机构探索从医院患者检查和诊疗记录中设计了1套预先编制的HIS请求,包括触发器技术和文本信息提取技术。

陈超等^[7]采用触发器技术原理,设计开发了住院患者ADE主动监测与评估警示系统。在初级阶段使用一个单独触发标准,监测患者体温,并对导致体温升高的因素进行分析,但需要临床药师评估是否存在ADR。这一环节促使设计发生变化,从使用单一触发标准到多个触发标准提高特异性。目前该系统用于几家总后医院,完成了药品相关性血小板减少、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、高危筛选为一体的技术路线^[8]。同时还开展了万古霉素相关肾毒性^[9]、吉西他滨相关性贫血^[10]、阿托伐他汀致转氨酶异常升高^[11]及利奈唑胺相关性血小板减少^[12]的主动监测研究。然而,该系统主要使用实验室测试结果的量变作为触发参数,因此应用范围有限。

还有其他通过使用实验室测试结果作为触发参数的自动ADR检测系统。潘雁等^[13]设计了一个由常用

肺癌化疗药品引起的血液学不良反应监测软件。陆晓彤等^[14]及王明媚等^[15]以转氨酶值的变化作为触发参数,建立肝酶升高ADR自动监测系统。耿魁魁等^[16]使用常见的ADR术语,如“发烧”“骨髓抑制”为关键词,在HIS中检索住院患者的电子病历以查找相关ADR。王啸宇等^[17]利用医疗电子病历中的文本信息开展住院患者用药安全性评价,设计、开发基于文本分类技术的住院患者药源性变态反应自动监测模块,利用优质文本进行分类算法的机器学习,为住院患者ADR监测提供新方法。文本信息提取技术虽在住院病历文本检索的ADR监测方面有重要作用,但较易识别的大多是常见的轻度症状,以及取决于住院病历是否记录,局限性较明显^[18]。

2.3 中国医院药物警戒系统(CHPS)和哨点医院联盟

我国于2016年正式开始实施ADR监测哨点项目,着力培育能力强、水平高的医疗机构作为监测哨点。哨点医院是指通过CNCAM认证,具有较强的药械ADR/ADE监测能力和开展药品重点监测和再评价能力的医疗机构。将监测哨点接入CHPS,实现发现、报告、评价ADR、开展重点监测和再评价、获取药品安全相关信息的功能。CHPS通过与HIS、电子病历、药库信息管理系统、实验室信息系统等数据接口对接整合,打通了医院内部各个独立信息系统壁垒,将传统ADR监测模式由被动监测转为主动监测。这些使用CHPS监测哨点的集合便形成了国家ADR监测哨点联盟,有利于深入开展药品主动监测、重点监测及上市后再评价等工作。

目前受美国食品药品监督管理局(FDA)哨兵倡议^[19]和通用数据模型的启发^[20],我国尝试设计一个中文版通用数据模型来解决不同哨点医院之间数据格式差异的问题,并提供标准化的数据表格。

3 被动监测和主动监测的区别

主动监测与被动监测都可作为ADR信号。被动监测用于安全信号的产生,而主动监测不仅能实现这一功能,还能进行信号验证,优势更突出。为加强或验证安全信号,主动监测必须获得足够信息来全面评估安全问题。此外,被动监测中所得报告均为自发报告,而评价人员对于非已知反应识别能力较差,因此,信号产生的滞后性问题十分突出。而主动监测采取的是一种强制性信息收集,目的性十分明确,故能获取更全面的信息,可实现更加及时的信号识别。

4 国外主动监测模式分析

日本开展药品使用调查,目的是保障及时发现新药上市后的安全评价。在选定开展调查的医疗机构后,由医师为患者注册登记并开展用药调查,调查者通过收集病例信息等进行分析并反馈管理部门。该模式调查对象多为住院患者,可以扩大到医院门诊患者、社区卫生服

务站等^[21]。英国在全民卫生保障体系的背景下,通过建立处方事件监测系统,对新上市药品实施监测。药品安全中心(DSRU)事先将重点监测药品通知处方计价局,处方计价局收集并反馈其处方信息。通过该系统,DSRU可第一时间获取新药上市后的药品安全信息^[22]。波士顿药品监测计划以医院为基地,以住院患者为对象,实施对ADR在医院的集中监测,这样可进一步了解自发报告系统无法获取的ADR发生率等信息^[23]。哨点系统中FDA与自身拥有数据库的单位合作进行药品安全监测,协调中心初步处理FDA提供的药品安全问题,再与数据伙伴利用本部的分析系统进行评价,通过这一过程,FDA可以及早发现药品安全问题,并对药品进行科学评价^[23]。

5 我国ADR监测的发展方向

总的来说,我国ADR监测可能会在以下3个方向发展:1)增加哨点医院联盟数量;2)拓展数据源合作研究,整合利用现有卫生数据资源;3)建立一个更加灵活和高效的协调中心。哨点医院联盟计划的基本思想是整合和利用已有医疗保健数据库资源,推动药品安全性监测研究工作更好地开展。目前,国家药品监督管理局主要致力于整合哨点医院的数据资源,并扩大哨点医院联盟,将来,将整合其他现有数据来源,包括国内现有数据库,如国家医疗保险信息数据库^[24]、电子医疗数据库^[25]、中国肿瘤防治数据库和国家心血管病中心数据库等。2017年12月,国家ADR监测中心举办国家ADR监测哨点授牌仪式,正式加入国家ADR监测哨点联盟的医疗机构已超过50家,标志着我国ADR监测哨点建设工作迈上了新台阶。到“十三五”底我国要建立300家医疗机构作为哨点联盟,从而创建一个多层面国家级电子主动监探系统。

6 结语

目前,我国先进的ADR监测系统仍在建设中,包括关注实验室检查结果的变化,如肝、肾功能变化,血小板计数等,通过ADR自动监测进行实时监控和处置。此外,医师、临床药师、护士和患者参与ADR上报程度不同,制药行业进行主动监测水平相对较低^[26]。中草药是中医药学的重要组成部分,近年频发的中药ADE使社会公众对中药安全性的担忧日益增加,因此对传统中草药的主动监测日益重要,但相关研究还是很少。总之,为了提高ADR监测水平,还需要继续深入研究,这对进一步加强我国ADR监测工作具有重要意义。

参考文献:

[1] 张亚,韩肖珏,龚时薇.基于WHO概念框架视角的我国药品警戒体系现状分析[J].药品流行病学杂志,2016,25(11):725-730.

- [2] 余超,徐玉茗,李馨龄,等.我国医院信息系统与国家药品不良反应监测系统对接的需求调研[J].中国药品警戒,2016,13(3):154-158.
- [3] ZHANG L, WONG LY, HE Y, et al. Pharmacovigilance in China: current situation, successes and challenges[J]. Drug Saf, 2014, 37(10):765-770.
- [4] TRIFIRÒ G, COLOMA PM, RIJNBEEK PR, et al. Combining multiple healthcare databases for postmarketing drug and vaccine safety surveillance: why and how[J]. J Intern Med, 2014, 275(6):551-561.
- [5] 舒婷,陈文戈,侯永芳,等.基于HIS的哨点医院药品警戒系统的研究与应用[J].中国药房,2017,28(25):3468-3471.
- [6] 陈嘉音,袁丽,杨悦.我国建立计算机化药品不良反应/事件报告质量评估体系的构想[J].中国药品警戒,2017,14(11):674-679.
- [7] 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].中国药品警戒,2013,10(7):411-414.
- [8] 陈超,徐元杰,郭代红,等.计算机技术在医疗机构药品安全性监测中的应用进展[J].中国药房,2014,25(5):461-464.
- [9] 朱曼,陈超,郭代红.万古霉素相关肾毒性的主动监测研究[J].中国药品应用与监测,2014,11(1):26-29.
- [10] 王伟兰,陈超,郭代红.吉西他滨相关性贫血的主动监测研究[J].中国药品应用与监测,2014,11(1):29-30.
- [11] 裴斐,陈超,郭代红.阿托伐他汀致转氨酶异常升高的主动监测研究[J].中国药品应用与监测,2014,11(1):31-33.
- [12] 郭代红,陈超,马亮,等.5所医院住院患者ADE警示系统主动监测数据分析与评价[J].中国药品应用与监测,2014,11(6):368-371.
- [13] 潘雁,许海静,朱君.化疗药品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):87-89.
- [14] 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):2080-2082.
- [15] 王明媚,王冬艳,周亮,等.利用医院信息系统监测分析药品性肝损伤[J].药品流行病学杂志,2014,23(2):88-91.
- [16] 耿魁魁,刘圣,沈爱宗.基于医院信息系统开展药品警戒的探索[J].中国药品警戒,2012,9(2):77-80.
- [17] 王啸宇,郭代红,徐元杰.基于文本分类技术的住院患者药源性变态反应自动监测模块研究[J].中国药品应用与监测,2016,13(2):117-120.
- [18] HARPAZ R, CALLAHAN A, TAMANG S, et al. Text mining for adverse drug events: the promise, challenges, and state of the art[J]. Drug Saf, 2014, 37(10):777-790.
- [19] PLATT R, CARNAHAN RM, BROWN JS, et al. The U. S. Food and Drug Administration's Mini-Sentinel program: status and direction[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2012, 21(Suppl 1):1-8.
- [20] REISINGER SJ, RYAN PB, O'HARA DJ, et al. Development and evaluation of a common data model enabling active drug safety