

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)22-0045-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.22.010



基于 CHPS 的利伐沙班致出血主动监测工具研究*

左丽¹, 吴文字¹, 陈文戈², 吴斌¹, 王茜¹, 赖舒坤¹

(1. 广东省深圳市药物警戒和风险管理研究院, 广东 深圳 518023; 2. 广东工业大学, 广东 广州 510006)

摘要:目的 探讨基于中国医院药物警戒系统(CHPS)的利伐沙班出血风险主动监测工具的设计思路,以及CHPS对某类或某种药品特定药品不良反应(ADR)主动监测方法的应用前景。方法 抽取深圳市某安装了CHPS(2.0版本)的三级甲等医院2020年7月1日至12月31日使用利伐沙班的住院患者病历1071份。利用CHPS集成建模工具,结合药品说明书、深圳市ADR监测数据库中利伐沙班出血ADR情况、相关文献涉及的出血ADR等综合设置利伐沙班出血主动监测工具检索目标病例并验证。结果 检索出487例目标病例,经去除重复病例及筛查,最终验证出47例真阳性病例,监测方案阳性预测值为10.68%;47例(56例次)出血病例中,男女比例为1:1.04;年龄以60岁以上最多(42例,89.36%);表现以胃肠道出血最多(23例次,41.07%),其次为隐性出血(17例次,30.36%),皮下出血、泌尿系统出血(均为7例次,12.50%),死亡2例。结论 老年患者使用利伐沙班发生出血的风险较高,胃肠道出血是较突出且可导致死亡的需要关注的风险。该研究所设计的主动监测工具可提高利伐沙班出血ADR/药品不良事件(ADE)的发现率,可为设计基于某种或某类药物ADR主动监测方案提供参考。

关键词:主动监测;中国医院药物警戒系统;利伐沙班;出血;药品不良反应;药品不良事件

Active Monitoring Tool for Hemorrhage Induced by Rivaroxaban Based on CHPS

ZUO Li¹, WU Wenyu¹, CHEN Wenge², WU Bin¹, WANG Qian¹, LAI Shukun¹

(1. Shenzhen Institute of Pharmacovigilance and Risk Management, Shenzhen, Guangdong, China 518023; 2. Guangdong University of Technology, Guangzhou, Guangdong, China 510006)

Abstract: Objective To investigate the design ideas of an active monitoring tool for hemorrhage risk induced by rivaroxaban based on the China Hospital Pharmacovigilance System (CHPS), and the application prospect of active monitoring method based on CHPS

*基金项目:中国毒理学会临床毒理专项[CST2020CT106];广东省药品监督管理局科技创新项目[2021ZDB01];广东省药理学学会专项[GPLY2021001]。

第一作者:左丽,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为药物警戒,(电子信箱)leftpretty_student@sina.com。

床提供了供应保障,弥补了市场供应的不足,同时满足了患者的需求。

综上所述,我院自制制剂经2次合理自主定价,为药品临床使用提供了供应保障,满足了患者的需求,取得了良好的社会效益。

参考文献

[1] 中华人民共和国中央人民政府. 中华人民共和国药品管理法[A/OL]. (2019-08-26)[2023-01-02]. https://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content_5424780.htm.
[2] 国家药品监督管理局. 医疗机构制剂配制质量管理规范(试行)[A/OL]. (2001-03-13)[2023-01-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypfgwj/ypfgbmgzh/20010313010101514.html>.
[3] 帅小翠,李获,李晋奇,等. 2017—2019年四川省人民医院医院制剂应用分析[J]. 中国医院用药评价与分析,2021,21(7):858-860.
[4] 陈洁,唐洪梅,余晓霞,等. 2017—2020年我院医院制剂应用情况分析[J]. 中国医药导刊,2022,24(5):460-465.
[5] 李连新,吴海燕,付燕霞. 加强医院制剂风险预防的有效措施[J]. 中国药业,2015,24(20):96-98.

[6] 陈相龙,张国强,刘文斌,等. 湖北省医疗机构制剂室现状和情况讨论[J]. 中国医院药学杂志,2017,37(14):1327-1329.
[7] 江勋,彭婷婷,周峰. 衡阳市医院制剂风险调查与对策探讨[J]. 中国药事,2020,34(5):574-578.
[8] 成小红. 某院医院制剂生产现状、优势、挑战及展望[J]. 中国卫生产业,2021,18(34):167-178.
[9] 陶春,宋洪涛. 新医改形势下医院制剂的发展思路[J]. 药学实践杂志,2016,34(6):574-576.
[10] 秦娟娟,孙华燕,李婕,等. 2015—2019年部队某三甲医院制剂现状及发展分析[J]. 海军医学杂志,2021,42(1):22-25.
[11] 陈根光,王庆芬,陈锦珊. 浅析综合性医院制剂室设备的规范化管理[J]. 医疗卫生装备,2017,38(12):146-148.
[12] 江华. 某三甲医院医疗机构制剂医保未收录后使用情况分析[J]. 临床药物治疗杂志,2019,17(12):66-69.
[13] 陈顺,张凤,陆文铨,等. 质量管理在医疗机构外用制剂生产中的应用[J]. 中国药业,2017,26(21):91-93.
[14] 陈锦珊,郑绍忠,杨丽娜,等. 某军队三甲综合性医院制剂质量管理[J]. 解放军医院管理杂志,2019,26(2):197-198.

(收稿日期:2023-04-10;修回日期:2023-07-12)

for specific adverse drug reactions (ADRs) of a certain drug. **Methods** A total of 1 071 medical records of inpatients treated with rivaroxaban in a tertiary A hospital in Shenzhen that installed CHPS (2.0 version) from July 1 to December 31, 2020 were extracted. Based on the drug instructions, hemorrhage ADRs induced by rivaroxaban in the Shenzhen ADRs monitoring database and hemorrhage ADRs involved in relevant literature, an active monitoring tool for hemorrhage induced by rivaroxaban was comprehensively designed by the CHPS integrated modeling tool, and the target cases were searched and verified. **Results** A total of 487 target cases were searched, after removing duplicate cases and screening, 47 true positive cases were finally verified, and the positive predictive value of the monitoring tool was 10.68%. Among the 47 cases (56 case times) of hemorrhage, the ratio of male to female was 1:1.04, with most over 60 years old (42 cases, 89.36%). The patients' symptoms were mostly gastrointestinal hemorrhage (23 case times, 41.07%), followed by concealed hemorrhage (17 case times, 30.36%), subcutaneous hemorrhage (seven case times, 12.50%), urinary system hemorrhage (seven case times, 12.50%), and two cases died. **Conclusion** Elderly patients have a higher risk of hemorrhage when using rivaroxaban, and gastrointestinal hemorrhage is a characteristic risk and can induce death, which requires attention. The designed active monitoring tool can improve the detection rate of hemorrhage ADRs / adverse drug events (ADEs) induced by rivaroxaban, and can provide a reference for designing an active monitoring scheme of ADRs induced by a certain drug.

Key words: active monitoring; China Hospital Pharmacovigilance System; rivaroxaban; hemorrhage; adverse drug reaction; adverse drug event

目前,我国主要通过被动收集自发报告的药品不良反应/药品不良事件(ADR/ADE)报告对药品进行上市后监测,这种被动监测模式存在报告率低、漏报率高、无法统计发生率、报告偏倚较高等局限性,难以科学评价单个药品品种上市后的安全性。主动监测可弥补被动监测模式的不足,可通过预先制订的方案使主动收集的信息尽可能全面、准确^[1]。国家药品不良反应监测中心自2016年开始探索建立的中国医院药物警戒系统(CHPS)属主动监测系统^[2],医疗机构可通过该系统发现、报告、评价ADR/ADE,开展重点品种监测及上市后研究^[3]。利伐沙班是全球首个凝血Xa因子抑制剂,近年来由于价格的下调及仿制药的相继上市,其在国内的应用越来越多。出血是其最常见的ADR,严重时可致死,在真实世界应用利伐沙班可因患者个体差异和联用药物、临床监测严密程度及患者对出血风险认知程度等的不同导致其出血风险大于上市前研究结论^[4],因此,有必要对利伐沙班进行上市后真实世界出血风险的主动监测以进一步指导临床安全用药。本研究中利用CHPS的药品评价系统对深圳市某三级甲等医院半年内使用了利伐沙班的住院病例进行筛选,在建立利伐沙班出血风险主动监测方案的同时,研究利伐沙班真实世界出血风险,为临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用CHPS系统中功能模块,通过设计好的利伐沙班出血风险主动监测方案(以下简称“监测工具”),抽取深圳市某安装了CHPS(2.0版本)的三级甲等医院2020年7月1日至12月31日使用利伐沙班的住院病历1 071份。

1.2 主动监测方案设计

利用CHPS集成建模工具,结合利伐沙班药品说

明书、深圳市药品不良反应监测数据库中利伐沙班出血ADR情况、相关文献涉及的出血ADR等综合设置监测工具,该监测工具包含以下基础逻辑:在目标时间内医嘱开具利伐沙班的病历中进一步检索存在血红蛋白减少、红细胞计数减少、粪便隐血阳性、凝血酶原时间异常等情况;使用了含维生素K、鱼精蛋白、人凝血酶原复合物、加压素、白眉蛇毒、凝血因子、纤维蛋白原等关键词的药品治疗;有出血、鼻衄、鼻血、瘀斑、瘀点、呕血、黑便、咖啡、血肿、利伐沙班、消化道出血等内容的病历(检索逻辑及结果见图1)。检索策略中存在较多的非完整医学名词(如咖啡、淤等),因部分检索策略是在电子病历中对可疑文字进行检索,为了提高检索敏感性,对例如“呕吐咖啡样物”这类文字截取其中最为关键且特异性较强的字段“咖啡”进行检索,此外因不同病例书写者的文字习惯不同,根据前期对相关病历的预检索工作发现的特别文字进行了调整扩充。

1.3 病历审查

首先将1 071份基础病历资料经CHPS系统全部抓取并脱敏处理后安放于CHPS系统服务器中,再利用主动监测方案检索出487例符合检索规则的初始病历以供审查,由1名具备临床、药学、ADR专业背景的副主任药师(审查员)执行。审查员审查并记录患者的基本信息、入出院科室、原患疾病、用药原因、用药起止时间、是否阳性病例、假阳性病例特征;阳性病例出现出血的时间、具体出血名称、异常实验室指标、可引起或加重出血的其他合用药品。病历审查内容包括病程记录、出入院记录、用药记录、实验室指标、医嘱等。按美国卫生及公共服务部2017年发布的常见不良事件评价标准(CTCAE, Version 5.0)对阳性病例的出血异常进行分级

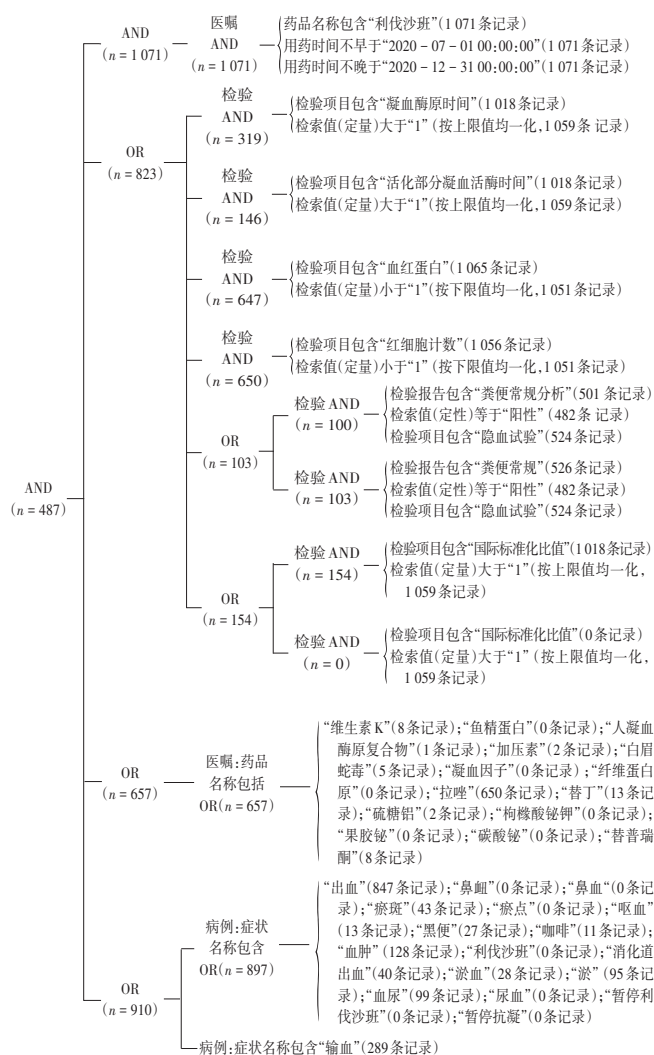


图1 某院CHPS利伐沙班出血主动监测工具住院病例检索结果
Fig. 1 Results of inpatient searching in a hospital by the active monitoring tool for hemorrhage induced by rivaroxaban based on CHPS

(1级、2级为一般程度,3级及以上为严重程度,其中5级为死亡)。

阳性病例指被监测工具检索出来通过审查确定为利伐沙班导致出血的病例。利伐沙班出血ADR/ADE的判定标准:病历记录不能排除利伐沙班导致的任何出血伴或不伴血红蛋白降低;不排除利伐沙班导致的血红蛋白持续性降低(隐性出血)。隐性出血认定条件:从无贫血或轻度贫血逐渐演变至中、重度贫血,且病历文字中无任何证据表明患者有其他活动性出血证据,可能缺少大便隐血、尿常规检查结果。

1.4 数据处理

人工审查发现的出血ADR/ADE数量与监测工具检索获得病例数的比值即为该工具的阳性预测值(PPV值)。对阳性病例进行描述性分析,分析内容包括性别、年龄、累及系统/器官及临床表现、严重程度等。

2 结果

主动检索出初筛阳性病例440例(487例初筛病例以住院号为条件去除重复项后余440例),人工审查出真阳性病例47例,PPV值为10.68%。

47例ADR/ADE中,男23例,女24例,男女比例为1:1.04;年龄28~98岁,中位年龄73岁;60岁以上42例,占89.36%。47例病例涉及56例次出血异常(见表1),其中,胃肠道出血23例次(41.07%)、隐性出血17例次(30.36%,患者全部分布在骨关节骨肿瘤科,均为骨科手术后预防血栓或治疗深静脉血栓病例),皮下出血、泌尿系出血各7例次(12.50%);3级及以上胃肠道出血17例次(占3级及以上出血ADR/ADE的62.96%),5级事件2例次(占3级及以上出血ADR/ADE的7.41%),均为胃肠道出血。

表1 利伐沙班致出血严重程度分级情况

Tab. 1 Severity classification of hemorrhage induced by rivaroxaban

| ADR/ADE | 1级 (例) | 2级 (例) | 3级 (例) | 4级 (例) | 5级 (例) | 合计 (例) | 占比 (%) |
|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 胃肠道出血 | 2 | 4 | 13 | 2 | 2 | 23 | 41.07 |
| 皮下出血 | 3 | 3 | 1 | | | 7 | 12.50 |
| 泌尿系出血 | 2 | 1 | 4 | | | 7 | 12.50 |
| 硬膜下血肿 | | | | 1 | | 1 | 1.79 |
| 结膜下出血 | | 1 | | | | 1 | 1.79 |
| 隐性出血 | 2 | 11 | 4 | | | 17 | 30.36 |
| 合计 | 9 | 20 | 22 | 3 | 2 | 56 | 100.00 |

3 讨论

3.1 监测工具应用前景

根据《药品不良反应报告和监测管理办法》,医疗机构应主动收集ADR,获知或发现ADR后应详细记录、分析和处理并报告,目前全国医疗机构均通过“国家药品不良反应监测系统”对ADR/ADE进行报告,但因为是被动报告制度,受制于医疗机构对ADR/ADE的认知、上报管理制度、主观意愿等原因,漏报情况较严重。如何降低漏报率,提高ADR/ADE数据可利用性是不良反应监测机构的一大难题。通过查询通过国家药品不良反应监测系统可知,该院2020年7月1日至12月31日主动上报利伐沙班出血病例1例,而本研究设计的主动监测工具在该院同时间段检索出47例出血病例,可见该方案能帮助临床提高靶向病例检出率及上报率,减少漏报,为医疗机构持续达到法规要求的监测职责及监测机构核查漏报病例提供技术支持。此外,通过该方案可衍生出其他某种药物导致某种或某类ADR/ADE的主动监测方法,临床可参照本方案逻辑对临床重点监测药物的重点ADR进行主动监测,促进临床用药安全。

在ADR/ADE主动识别与监测技术方面,美国健康促进研究所(IHI)2003年推出全面触发工具(GTT),旨在有效识别ADE^[5],自推出以来,CTT在英国等20余个国家得到广泛研究、改进和应用,国内有采用GGT对成年、儿童住院患者ADE进行主动监测的研究^[6-7],然而GGT主要是在特定人群病例中通过某些特定检查、病历文字、特定药物、特定治疗手段等来筛查病例从而找到ADR/ADE,而不是针对特定药物的特定ADR进行主动监测,GGT对特定人群ADR/ADE的检出有帮助,但GGT不适用于某种药物导致的某种或某类ADR/ADE的主动监测,本研究中设计的CHPS利伐沙班主动监测工具为某种药物导致的某种或某类ADR/ADE的主动监测方法的设计提供了参考。

CHPS利伐沙班主动监测工具可以帮助相关上市许可持有人、药品监管或警戒机构高效、便捷开展药品上市后安全性再评价工作,其具有研究耗时短(单个病例核查平均时间为10~20 min)、不影响医疗机构及患者正常诊疗方案(回顾性病历检索分析)、研究费用相对传统主动监测较低(借助已安装CHPS的医疗机构,专家设计主动监测工具,数据脱敏安置,1~2名药物警戒专家核验数据),数据核查不受地点约束(数据脱敏后安置在CHPS服务器中通过账号登录网页即可进行数据验证)等优点,可在本研究中设计的主动监测工具理论基础衍生出其他药品特定重点关注ADR主动监测工具。

3.2 监测工具存在的问题、优化建议、数据解读

从目前的研究数据看,CHPS利伐沙班主动监测工具可提高相关ADR/ADE的检出率、上报率,减少漏报,但其靶向性仍需进一步提高,可通过系统方案的优化如增加排除条件等进一步提高真阳性率(靶向性),笔者在研究过程中发现,大部分出院带药首次开具利伐沙班但因其他因素导致血红蛋白含量稍低、凝血功能稍有异常的病例基本为假阳性病例,可通过优化工具剔除该类病例,提高PPV值;本工具的PPV值虽然较低,但其假阴性率也较低,不易出现遗漏ADR/ADE病例情况,如果过于严苛设置筛选条件,可能遗漏ADR/ADE病例,该方案适用于上市后某类药物某些特定ADR的主动监测,因需准确估算ADR/ADE发生率,尽可能筛选出所有ADR/ADE数据更重要。由于不同医院、医师存在病历书写习惯差异、检验名称差异(如有的医疗机构通用大便常规、有的通用粪便常规等),本研究设计的主动监测工具在不同的医疗机构应用时需要根据病历书写习惯、检验名称等进行相应调整;该主动监测工具需建立在有记录的病历基础上检索,而在实际临床病历登记工作中可能存在主观或认知因素导

致的ADR/ADE相关症状漏记等情况。另外,CHPS提取的数据还受医疗机构数据结构化、信息系统适配程度等因素影响,因此主动监测工具检索出的ADR/ADE病例数可能低于实际发生例数而导致研究数据偏倚,在运用基于本研究拓展的其他药物主动监测工具时需了解数据缺陷,正确解读数据结果。

3.3 住院患者利伐沙班出血风险分析及控制建议

本研究结果显示,胃肠道出血为利伐沙班最常见的出血异常,其导致严重出血及死亡的风险较高。多项研究^[4,8-9]发现,胃肠道出血为利伐沙班较特殊的风险,但目前多数利伐沙班上市许可持有人未在药品说明书显著位置提示该风险,建议将胃肠道出血风险严重性及监测要求添加至“警示语”,以提醒用药相关利益方(如临床、患者、患者监护人等)加强监测。本研究中阳性病例数据显示,老年患者是利伐沙班出血高危人群,一方面因房颤、血栓患者通常年龄偏大,常需长期服用利伐沙班;另一方面因老年人身体机能退化,对药物的耐受等普遍较差,这些因素均可增加老年患者使用利伐沙班出血的风险。因此临床应用利伐沙班时应加强对老年患者的监测,另外还需加强对老年患者及其护理人出血异常表现的识别教育,以免因其认知不足忽视出血表现而错过最佳干预时机^[4,10]。

本研究中发现的隐性出血病例均发生在骨关节骨肿瘤科,均为术后预防或治疗深静脉血栓病例,基于本研究中隐性出血的认定条件,这些患者多次血常规提示其在用药后血红蛋白含量呈进行性下降,且程度明显,而病历提示患者术中出血少、术后伤口恢复良好且引流少,无证据表明患者因手术或伤口失血导致贫血的情况,且术前凝血功能正常,不存在因凝血功能异常致出血的可能性,同时这些患者缺乏术后粪便隐血、尿隐血等试验结果,无法排除因服用利伐沙班导致“隐性出血”而贫血的可能,因此认为患者存在隐性出血,隐性出血患者的风险在于临床可能存在未及时监测利伐沙班出血风险的情况,假设部分患者已出现明显的胃肠道出血,而由于患者及其监护人对黑便的认知能力较差而未能及时报告医护人员,而医护人员也未能及时基于监测需要对患者进行大便隐血等检查,从而导致严重出血风险升高。因此建议临床在用药过程中定期监测血常规、尿常规、粪便隐血情况,以免因忽视增加患者的出血风险。

参考文献

- [1] 王丹,沈璐.药品不良反应主动监测的方法与我国的应用[J].中国药物评价,2012,29(1):85-87.
- [2] 侯永芳,宋海波,刘红亮,等.基于中国医院药物警戒系统