

江西省药品不良反应发生时间规律的探讨

侯莉^{1*},李穗²,彭丹冰³,钟长鸣²(1.中药固体制剂制造技术国家工程研究中心,南昌 330006;2.江西省药品不良反应监测中心,南昌 330046;3.贵州省药品不良反应监测中心,贵阳 550002)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)06-0481-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.06.01

摘要 目的:探讨药品不良反应(ADR)发生时间的分布规律,为ADR监测和防控工作提供参考。方法:采用圆形分布法,对江西省ADR监测中心2005—2011年收集的96 895例次ADR发生的时间进行分析。结果:各年度上报的ADR数量基本呈逐年上升趋势;ADR发生的时间分布存在明显集中的趋势;各年度病例次数的月份分布趋势一致,且呈现位于8—10月的单峰,单峰的报告例次数占全年总报告例次数的38.3%;夏、秋季发病例次数明显高于冬、春季。ADR的高峰点为8月中旬。结论:应针对夏、秋季ADR高发的特点,提前采取应对措施,争取将ADR发生的风险降至最低。

关键词 药品不良反应;发生时间;圆形分布法

Exploration on the Regularity of Occurrence Time of Adverse Drug Reactions in Jiangxi Province

HOU Li¹, LI Sui², PENG Dan-bing³, ZHONG Chang-ming² (1.National Pharmaceutical Engineering Center for TCM Solid Preparation, Nanchang 330046, China; 2.Jiangxi Center for ADR Monitoring, Nanchang 330046, China; 3.Guizhou Center for ADR Monitoring, Guiyang 550004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the regularity of occurrence time of adverse drug reactions(ADR), and to provide reference for ADR monitoring, prevention and control. METHODS: Circular distribution method was used to analyze the occurrence time of 96 895 ADR cases in Jiangxi province from 2005 to 2011. RESULTS: The number of ADRs showed an upward tendency; the occurrence time of ADRs showed an apparent central tendency, and single peak between Aug. to Oct., accounting for 38.3% of the total number. The number of ADRs in summer and autumn was significantly higher than in winter and spring. The peak point of ADRs occurred in mid-August. CONCLUSION: In order to provide effective information and reduce the risk of ADR, measures should be taken in advance before the peak seasons (summer and autumn) of ADR.

KEY WORDS Adverse drug reactions; Occurrence time; Circular distribution method

药品不良反应(ADR)是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应。对ADR进行监测,可了解其在人群中的发生、发展、分布及消长规律和长期动态趋势,从而为制订、改进防治对策和措施提供科学依据。我国通过20余年的努力,ADR监测工作已由起步阶段逐步迈入快速发展阶段,近几年来我国ADR病例报告数量明显增加,已初步具备应用流行病学、统计学的原理和方法研究ADR报告的条件。本文拟应用圆形分布法,对江西省ADR监测中心收集到的发生于2005—2011年的96 895例次ADR发生的月份进行分析(由于2004年该地区的ADR监测工作刚刚开展,其数据不够全面,而2012年还在进行中,故这2年的数据未纳入统计分析),探讨ADR发生的时间分布规律,为制订ADR防控措施、提出监管建议提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

资料来源于江西省ADR监测报告系统中于2005—2011年发生的、且ADR报告审核专家组对报告的评价结果是ADR的发生与药品关联性为可能级及以上的ADR报告,共96 895

例次。

1.2 统计学方法

ADR的一般情况、类型及临床表现统计采用描述性分析方法。ADR发生的时间分布统计采用圆形分布法^[1-2]。将ADR的发生时间转换为角度,通过三角函数和角平均的显著性检验分析ADR发生的月份集中趋势和离散程度。数据采集利用国家ADR监测系统,圆形统计则利用Excel中的相关计算功能。

1.2.1 ADR分布的统计分析原理为圆形分布法。(1)将月份化成角度:将12个月换成360°,以每年365天计,则1天相当于0.986 3°,1个月相当于30°(取整数);以每月月中值作为组中值,1月份的月中值距年初为半个月,2月份的月中值距年初为1.5个月,折算成度,分别为15°、45°,其余类推。(2)查出各月份的组中值的正弦、余弦值。(3)以每月ADR的频数乘以正弦值、余弦值,分别加总。(4)计算 \bar{x} 、 \bar{y} 、 $\sin\alpha$ 、 $\cos\alpha$ 和角度均数,并计算角离散 s_α 。(5)将平均角化成月。(6)查表求得与 γ 值相应的 P 值,检验在相应总体中平均角是否存在。显著性检验采用雷氏检验,计算雷氏 Z 值, $Z=n\gamma^2$ 。若 $Z>Z_{0.05}$,表示有统计学意义。

1.2.2 计算公式。计算公式为:

$$\bar{x} = \frac{\sum f \cos \alpha}{n}; \bar{y} = \frac{\sum f \sin \alpha}{n}$$

*高级工程师。研究方向:药物分析。电话:0791-87119657。E-mail:houlis9623@163.com

$$\gamma = \sqrt{\bar{x}^2 + \bar{y}^2}; \sin\alpha = \frac{\bar{y}}{\gamma}; \cos\alpha = \frac{\bar{x}}{\gamma}$$

$$\bar{\alpha} = \arctan\left(\frac{\bar{y}}{\bar{x}}\right) (x > 0); \alpha = +180^\circ \arctan\left(\frac{\bar{y}}{\bar{x}}\right) (x < 0);$$

$$s = \frac{180^\circ}{\pi} \times \sqrt{-2 \ln \gamma}$$

说明:式中 α 代表每个样本对应的角度; $\bar{\alpha}$ 代表样本均数(简称平均角)。

2 结果与分析

2.1 一般情况

96 895 例次 ADR 中,男性 53 745 例次,女性 43 150 例次,男女性别比为 1.25:1;其中严重 ADR 例次数为 4 922,占总例次数的 5.1%。ADR 以皮肤及其附属器官损害最为常见,主要表现为各类皮疹、皮肤瘙痒等;其次为全身性损害和胃肠道损害,主要表现为发热、寒战和恶心、呕吐、腹泻、过敏样反应。涉及药品中居首位的为抗生素类抗感染药,其次为中(成)药,第 3 位为非抗生素类抗感染药,分别占总报告例次数的 45.1%、28.2% 和 19.4%。

2.2 ADR 例次的时间分布

2.2.1 ADR 例次各年度的分布。2005—2011 年各年度 ADR 例次分布情况统计详见表 1。

表 1 各年度 ADR 例次分布情况统计

年度	ADR 报告例次数	年增长率, %
2005	2 675	-
2006	8 633	222.73
2007	13 100	51.74
2008	17 695	35.08
2009	18 073	2.14
2010	17 160	-5.05
2011	19 559	13.98
合计	96 895	-

由表 1 可见,江西省 2005—2011 年发生的 ADR 例次数总体呈逐年上升趋势,2010 年略有下降,其中 2005 年最低仅为 2 675 例,2011 年最高为 19 559 例。这是由于基层监测单位的数量和范围不断扩大,监测覆盖面随之增加造成的。因此,对药品临床使用的安全性监测仍需继续加强。

2.2.2 ADR 例次的月份分布。对月发生例次数进行时间序列分析,结果显示,江西省 ADR 发生的例次数有明显的季节性差异。2005—2011 年江西省 ADR 发生的时间分布存在明显的集中趋势;各年度的 ADR 例次数的月份分布趋势一致,且呈现单峰,符合圆形分布的要求,单峰位于 8—10 月,单峰的报告例次数占全年总报告例次数的 38.3%;夏、秋季明显高于冬、春季 ($P < 0.05$)。说明 ADR 发生存在平均时间,其高峰估计在 8 月中旬出现,详见图 1、表 2。

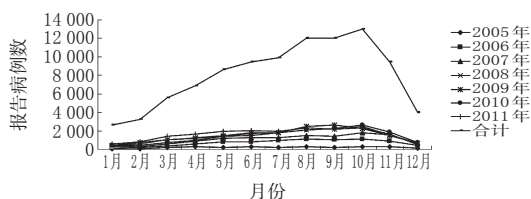


图 1 江西省 2005—2011 年 ADR 例次数按月份分布

Fig 1 Monthly distribution of ADR case number in Jiangxi province from 2005 to 2011

表 2 江西省 2005—2011 年 ADR 例次数按月份分析

Tab 2 Monthly analysis of ADR case number in Jiangxi province from 2005 to 2011

年度	x	y	γ 值	Z值	P	α	高峰期
2005	-0.183 1	-0.082 9	0.201 0	108.098 3	<0.05	207.20	7 月末
2006	-0.202 9	-0.238 3	0.313 0	845.662 6	<0.05	232.78	8 月下旬
2007	-0.147 8	-0.217 9	0.263 3	908.202 7	<0.05	239.14	8 月末
2008	0.188 0	0.191 1	0.268 1	1 272.866 5	<0.05	228.59	8 月中旬
2009	-0.197 2	-0.219 9	0.295 4	1 576.712 0	<0.05	231.28	8 月下旬
2010	-0.166 1	-0.276 8	0.322 8	1 788.558 4	<0.05	242.35	8 月末
2011	-0.205 3	0.112 9	0.234 3	1 073.775 9	<0.05	211.70	7 月末
合计	-0.185 2	-0.200 7	0.273 1	7 225.780 2	<0.05	230.47	8 月中旬

将 1 年的呈线性分布的 12 个月转换为 360° 的圆形分布后,ADR 发生的月份分布呈现首尾相连的状况,更能反映出其发生时间的高峰和平均时间。表 2 的计算结果表明,2005—2011 年各年的 ADR 发生平均时间均在 7 月末至 8 月份,且均有统计学意义 (P 值均 < 0.05);2005—2011 年合计 ADR 病例的发生平均时间也为 8 月份,且有统计学意义 ($P < 0.05$)。这与各年的高峰月份基本一致。

3 讨论

ADR 发生的因素极其复杂,包括药品因素、患者因素、医疗服务因素、环境因素等,因此难以预测,但进行大样本分析则可揭示其规律。近年来有较多研究采用圆形分布法研究一些急性传染病发生或慢性非传染性疾病急性发作的时间分布规律^[3],该法也用于对伤害发生时间规律进行探讨及医院门诊、急诊就诊时间分布的研究^[4-6]。但查阅国内、外文献,除彭丹冰等^[7]曾用该法研究 ADR 发生时间外,使用该法研究 ADR 发生的时间规律的报道较少。

本研究结果显示,江西省的 ADR 在全年均有发生,但以 8—10 月较多,而每年的 8 月为 ADR 发生的高峰期。有文献报道,可能是由于夏季温、湿度较高,药物易被微生物污染^[8]或降解产生高分子杂质^[9];秋季则气候多变,故与该季节各种疾病发病人数增加造成的用药增多有关。但由于目前相关研究尚少,ADR 发生的时间分布与气候间的关系、与疾病谱间的关系究竟如何,还需进一步研究以证实。

由于我国的 ADR 报告根据《ADR 报告和监测管理办法》执行,因此除死亡病例报告外,其他类型的 ADR 报告的报告时间均不同程度滞后于发生时间,从一定程度上影响了对 ADR 采取防治措施的及时性。本文对 ADR 的发生时间分布特点进行探索,可以为 ADR 发生的早期预防和控制提供较为确切的时间范围,也可以为进一步研究 ADR 的发生规律提供重要线索。本研究结果提示,应针对夏、秋两季 ADR 高发的情况,提前采取措施,如加强对药品的抽检、加强对医护人员相关技术的培训和宣传、加强 ADR 监测等,将药品的使用风险降至最低。

此外,本文尝试应用圆形分布法分析 ADR 发生的时间规律,符合统计学原理;但圆形分布法仍只是描述 ADR 的时间分布特征,并未深入揭示 ADR 时间分布的影响因素,没有解决资料的偏倚问题,尤其是 ADR 报告时间的均衡性。由于 ADR 的上报在我国尚处于初级阶段,目前报告的来源主要为医疗机构,而医疗机构的临床药学部门运行不够健全是导致 ADR 报告时间不均衡的主要原因。笔者将在下一步研究中继续尝试解决这一问题,以得出更科学的结论。

参考文献

[1] 王庆昌,李欣.圆形分布分析的 Excel 实现[J].中国卫生统计,2006,23(5):448.

离散事件仿真模拟的基本组成元素及其在药物经济学评价中的应用实例分析^Δ

赵子影^{1,2*}, 彭六保^{1,2#}, 曾小慧^{1,2}, 万小敏^{1,2}(1.中南大学湘雅二医院药学部, 长沙 410011; 2.中南大学湘雅医学院药学院, 长沙 410013)

中图分类号 R956 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)06-0483-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.06.02

摘要 目的: 阐述离散事件仿真模拟(DES)的基本组成元素, 为DES在药物经济学中的应用提供参考。方法: 参考国内、外相关文献, 介绍DES的基本组成元素及运行, 与Markov模型相比较, 并结合具体实例阐述DES在药物经济学中的运用。结果: DES能较好地模拟慢性疾病的进展过程, 特别适用于对临床干预远期效果的决策评价。结论: 运用DES进行药物经济学研究, 可以丰富我国药物经济学研究内容。

关键词 离散事件仿真模拟; 药物经济学; 慢性疾病

Basic Elements of Discrete Event Simulation and Case Analysis of Application of It in Pharmacoeconomics Evaluation

ZHAO Zi-ying^{1,2}, PENG Liu-bao^{1,2}, ZENG Xiao-hui^{1,2}, WAN Xiao-min^{1,2}(1.Dept. of Pharmacy, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China; 2.College of Pharmacy, Xiangya Medical School of Central South University, Changsha 410013, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To interpret the basic elements of discrete event simulation (DES), and to provide reference for the application of DES in pharmacoeconomics. METHODS: Domestic and foreign literatures were reviewed to introduce basic elements and operation of DES, which was compared with Markov model, and interpret the application of DES in pharmacoeconomics based on special example. RESULTS: DES could simulate the development of chronic disease, especially for decision-making evaluation of long-term clinical intervention. CONCLUSION: DES applied for pharmacoeconomic study is conducive to the development of pharmacoeconomics in China.

KEY WORDS Discrete event simulation; Pharmacoeconomics; Chronic disease

药物经济学是将经济学原理和方法应用于评价临床药物治疗过程, 为临床医师制订合理、有效、经济的处方提供科学参考的一门科学。国际上对于一种新的药物是否能纳入“医保”或者常规用药范畴, 越来越看重其是否具有成本-效果^[1]。模型是一种数学分析方法, 由目标人群和随时间不断变化的事件组成, 其目的是评价某一医疗干预对健康结果的影响^[2], 是药物经济学研究的核心部分, 因为只有将实验数据应用于现实中才能反映临床实践^[3]。在进行经济学分析和制订卫生

政策时需要模型来对疾病进展过程和给药过程^[4-5]进行模拟。目前应用最为广泛的3种模型分别是决策树模型、Markov模型和离散事件仿真模拟(Discrete event simulation, DES)。

决策树模型是使用决策树进行构建模型和分析的典范, 在数十年前将其应用于医疗问题中时已经意识到其结构死板且没有具体考虑时间^[6], 此外该模型效果也较差, 有时候需要多次重复计算。而Markov模型通过互斥的健康状态和状态间的转移模拟疾病的进展^[7], 需要大量的状态来代表所有可能的

- [2] 金丕煊. 医用统计方法[M]. 2版. 上海: 复旦大学出版社, 2003: 211-214.
- [3] 甘仰本, 汤雪琴, 廖征. 集中度和圆形分布法分析南昌市1985-2009年流行性乙型脑炎季节性分布[J]. 中华疾病控制杂志, 2012, 16(8): 726.
- [4] 尤爱国, 康锴, 王海峰, 等. 应用集中度及圆形分布法分析河南省2004-2010年斑疹伤寒季节性分布[J]. 当代医学, 2012, 18(4): 158.
- [5] 常彩云, 徐淑慧, 耿兴义, 等. 应用集中度和圆形分布法分析济南市主要传染病的季节性特征[J]. 中国预防医学杂志, 2012, 13(2): 140.

- [6] 高秋菊, 张世勇. 圆形分布法分析石家庄市流行性腮腺炎发病的季节性和长期趋势[J]. 现代预防医学, 2012, 39(5): 1 081.
- [7] 彭丹冰, 赵燕. 应用圆形分布法探讨药品不良反应发生的时间规律[J]. 中国药房, 2011, 22(18): 1 714.
- [8] 彭六保, 原海燕, 朱运贵, 等. 输液反应分析研究及预防对策[J]. 中国医院药学杂志, 2004, 24(9): 570.
- [9] 王继美, 张松贞, 张林. 我院60例药品不良反应报告分析[J]. 中国药房, 2006, 17(9): 690.

(收稿日期: 2012-08-02 修回日期: 2012-09-20)

Δ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81173028)

* 硕士研究生。研究方向: 临床药理学和药物经济学。电话: 0731-85292086。E-mail: zzy0722@126.com

通信作者: 主任药师, 博士研究生导师。研究方向: 药剂学、临床药理学、药物经济学。电话: 0731-85292086。E-mail: pengliubao@126.com

本栏目协办

南京正大天晴制药有限公司

地址: 江苏省南京市玄武区长江路188号德基大厦22层
电话: 025-86816983 邮编: 210018