

某區域教學醫院以指標藥物監測 住院病患藥物不良反應之分析

佛教慈濟綜合醫院台北分院藥劑科藥師 吳律萱、葉晶晶、陳怡秀、吳大圩

壹、前言

藥物不良反應(Adverse Drug Reactions, ADRs)發生會導致病患傷害、限制藥物療效並增加醫療資源使用。在美國平均每年用於藥物不良反應的醫療成本約三百億至一千三百億美元；與其他高醫療成本疾病，如糖尿病(四百五十二億美元/年)、肥胖(七百億美元/年)及心血管疾病(一千九百九十五億美元/年)不相上下¹。根據研究²住院病患產生嚴重藥物不良反應與死亡分別占總住院人數的6.7%及0.32%。某區域醫院96年1至6月藥物不良反應通報總件數69件，住院病患佔5件(7.25%)；醫護人員通報只佔總通報件數的4.34%(護理人員2.90%、醫師1.44%)。藥品監視³(Pharmacovigilance)是近年來藥物流行病學學者與各國政府部門，監測上市藥品安全的策略，其中包括不良反應通報系統。因此在醫療照護中，應發展出一套專業的機制來監測與發現藥物不良反應事件。有研究⁴⁻⁶利用不良反應警

示工具(trigger tools)監測系統，像是指標藥、特定實驗室檢驗值與臨床表徵或藥物血中濃度來發現不良反應；其中一研究⁵顯示，利用警示工具發現的412件不良反應中，有161件是藉由指標藥來發現；使用指標藥的病患中，有11.5%和藥物不良反應有關。我們根據文獻⁴⁻⁶定出指標藥，利用追蹤指標藥來發現藥物不良反應。

貳、方法

以回溯方式，對使用指標藥之病患進行病歷回顧與分析。

一、指標藥的選擇

根據IHI(Institute for Healthcare Improvement)⁶制定之探查藥物不良事件警示工具項目，並參考Ashish⁴以及Rozich⁵等研究訂出本研究之指標藥(表一)。

二、病患條件

收集民國96年4月1日至5月31日期間，至少使用一種指標藥之住院病患。

表一 指標藥

藥品	制定指標藥之原因	規格 / 劑型
Diphenhydramine HCl	用於藥品引起之過敏。	30 mg/mL/amp
Phytomenadione	恢復抗凝血劑（抗血小板凝集劑、抗血液凝集劑）產生凝血時間延長或INR異常升高的作用。	10 mg/ml/amp
50% Dextrose	治療藥品造成血糖過低的情形。	20 ml/amp
Methylprednisolone	用於藥品引起之過敏。	40 mg/vial
Hydrocortisone	用於藥品引起之過敏。	100 mg/2 ml/vial
Dexamethasone	用於藥品引起之過敏。	8 mg/2 ml/amp
Loperamide HCl	用於藥品引起之腹瀉。	2 mg/tab
Kaopectin Susp	用於藥品引起之腹瀉。	120 ml/bot
Atropine sulfate	用於藥品引起之過敏性休克。	1 mg/1 ml/amp
Adrenaline HCl	用於藥品引起之過敏性休克。	1 mg/ml/amp
Protamine sulfate	Heparine過量之解毒劑。	50 mg/5 ml/amp
Naloxone HCl	鴉片類藥品過量之解毒劑。	0.4 mg/ml/amp
Flumazenil	Benzodiazepines藥品過量之解毒劑。	0.5 mg/5 ml/amp
Calcium polystyrene sulfonate	降低藥品或鉀離子補充劑導致的血中鉀離子濃度過高。	5 gm/pk
Prochlorperazine di-methanesulfonate	緩解藥品引起之噁心嘔吐症狀。	5 mg/ml/amp
Metronidazole	治療抗生素引起的偽膜性結腸炎。	250 mg/tab

三、病歷回顧

(1) 醫囑及給藥紀錄。(2) 診斷或手術過程紀錄。(3) 病程紀錄(progress notes)。(4) 實驗室檢查值。(5) 護理紀錄。

四、統計分析

(1) 根據指標藥使用的時間、病患之症狀、造成不良反應的懷疑藥品等判斷指標藥之開立和不良反應的相關性，利用 Naranjo Algorithm 評估藥物不良反應的可能性。統計項目有：藥物不良反應之可預防性、傷害程度、導致不良反應的藥品、不良反應類別、是否通報以及用藥過敏史的建立情形。(2) 根據統計結果，列出高風險藥品，制定特定藥品之不良反應監測流程。

參、結果

自96年4月1日至5月31日止，共開立5,941筆指標藥，其中發現有307筆藥物不良反應，發現率為5.17%；若以人次來看，共3,070人次使用過指標藥，有172人次有藥物不良反應，發現率為5.6%。

本研究發現的307筆藥物不良反應中，導致藥物不良反應的藥品分類分別為代謝及營養用藥(29%)、抗腫瘤藥物(27%)、抗感染藥物(14%)、神經系統藥物(12%)、心臟及血管用藥(9%)、腸胃用藥(8%)以及檢查用藥(1%)；共由51種藥品所引起(表二)。不良反應症狀分類前五名分別為噁心嘔吐、低血糖、腹瀉、皮膚症狀以及高血鉀(表三)。

表二 導致藥物不良反應的藥品排名 (n= 307)

藥品	筆數(百分比%)
Insulin	68 (22.2)
Fluoro-Uracil	30 (9.8)
Cisplatin	30 (9.8)
Meperidine	14 (4.6)
Sennoside	14 (4.6)
Potassium chloride	12 (3.9)
Imipenem / Cliastratin	11 (3.6)
Clopidogrel	10 (3.3)
Spironolactone	9 (2.9)
Calcium Polystyrene Sulfonate	9 (2.9)
Morphine	7 (2.3)
Amoxicillin / Clavulanic acid	6 (2.0)
其他	87 (28.3)

表三 產生的藥物不良反應症狀 (n= 326)

症狀	筆數(百分比%)
噁心嘔吐	100 (30.7)
低血壓	75 (23.0)
腹瀉	55 (16.9)
皮膚症狀	47 (14.4)
高血鉀	18 (5.5)
低血鉀	9 (2.8)
眩暈	8 (2.5)
呼吸道症狀	6 (1.8)
低血壓	2 (0.6)
盜汗	2 (0.6)
腸胃道出血	2 (0.6)
頭痛	1 (0.3)
寒顫	1 (0.3)

肆、討論

一、藥物不良反應發現成效

16個指標藥中，有6個藥品沒有發現藥物不良反應。與Ashish⁴以及Rozich⁵研究相比，發現率偏低，原因可能為研究進行的時間較短以及規模較小(表四)。

(一)、未發現藥物不良反應的藥品

1. Naloxone、flumazenil：

在此期間未被開立，原因可能是研究期間住院病患沒有發生如鴉片、benzodiazepine中毒等少見的藥物不良反應。

2. Dexamethasone：

有67%用於血液腫瘤科的病患，另外23%用於胸腔科病患，日後追蹤時可先排除化療前使用以及診斷為氣喘或慢性阻塞性肺病之病患。

3. Phytomenadione：

有38%用於新生兒，日後追蹤時需排除新生兒與未使用抗凝血劑之病患。

4. Atropine：

有32%用於血液腫瘤科的病患，另外24%用於外科手術前，日後追蹤時可先排除化療前以及手術前使用之病患。

5. Protamine：

皆用於原有使用抗凝血劑病患之預防心臟手術出血。

(二)、有發現藥物不良反應的藥品 (前五名)

1. Prochlorperazine：

發現的藥物不良反應有78%是化療藥品所引起，另有14%是由麻醉藥品引起的。

2. Diphenhydramine：

本研究中最常(83%)被用來治療因藥品過敏導致皮膚反應的指標藥，日後可以用作追蹤藥品過敏之主要指標藥。

3. 50% dextrose：

皆用來治療使用降血糖藥品引起之低血糖症狀，其中有91%是使用胰島素；

表四 指標藥發現藥物不良反應之結果、比例與其他研究比較

指標藥	探測藥物 不良反應結果	本研究 發現率%	Ashish等 發現率%	Rozich等 發現率%
Prochlorperazine dimethanesulfonate	+	18.2		20.0
Diphenhydramine HCl	+	9.8	14.0	15.3
50% Dextrose	+	9.0	27.0	
Kaopectin Susp	+	8.8		24.5 ^b
Calcium polystyrene sulfonate	+	7.4	12.0 ^c	20.0 ^c
Loperamide HCl	+	4.8		
Metronidazole	+	4.3	16.0 ^a	
Hydrocortisone	+	1.0	10.0	
Adrenaline HCl	+	0.3		
Methylprednisolone	+	0.2	16.0	
Dexamethasone	-	0		
Phytomenadione	-	0	28.0	
Atropine sulfate	-	0		
Protamine	-	0		
Naloxone	×	0		23.4
Flumazenil	×	0		76.9
研究進行時間		2個月	8個月	18個月
研究規模		715床	729床	39家醫院

+：有發現不良反應。 -：沒有發現不良反應。 ×：未開立過。

^a：口服metronidazole或vancomycin之發現率。^b：為此研究中所有止腹瀉藥品之發現率。

^c：使用藥品為sodium polystyrene sulfonate。

另外，Kane-Gill³等人之研究有將50% dextrose當做藥品引起之高血鉀的警示工具。而本研究中，50% dextrose的唯一追蹤指標為血糖值，日後追蹤該藥時可將藥品導致的血鉀異常因素納入評估。

4. Kaopectin：

發現的藥物不良反應有47%是因為使用緩瀉劑引起的。

5. Calcium polystyrene sulfonate：

有三分之一用於spironolactone所引起

之高血鉀，另外三分之一用於鉀離子補充劑引起高血鉀；其他三分之一探查出的不良反應為因使用calcium polystyrene sulfonate所造成的血鉀過低的情形，因此除了以指標藥探查藥物不良反應之外，藥師也應關心使用指標藥校正藥物不良反應所需的治療時間及劑量，必要時監測相關檢查值。

本研究使用metronidazole的病患皆未檢測糞便中C. difficile毒素，只能根據

糞便細菌培養結果判斷是否發生抗生素引起的偽膜性結腸炎，導致藥物不良反應的情形難釐清而無法得知實際發生率。

二、可預防性藥物不良反應

在本研究發現的307筆不良反應中，有26.71%為可預防。可預防原因分類探討如下。

(一)、未進行藥物治療監測或其他相關檢驗(31筆)

為27筆calcium polystyrene sulfonate及4筆50% dextrose；原因為沒有做適當血鉀濃度以及血糖監測；日後可針對使用高危險藥品(降血糖藥、電解質、補充劑等)的病患作藥品安全監視。

(二)、使用之劑量、給藥途徑或給藥頻率不恰當(22筆)

為20筆50% dextrose及2筆kaopectin；使用50% dextrose可預防的原因為先前發生過類似反應，但沒適當調整劑量。

(三)、對此懷疑藥品曾有過敏反應或藥物不良反應(21筆)

佔所有發現藥物不良反應筆數的6.84%；這類病患在病歷上有記載曾對同類藥品發生過敏(記錄於病程紀錄中)，但是都沒有輸入電腦系統的藥物過敏紀錄，因此沒有警示畫面來提醒醫師；所以需要加強宣導醫療人員將過敏紀錄輸入電腦系統，以避免病患一再發生對同類藥品過敏的狀況。

(四)、產生藥物不良反應的藥品不符合適應症(8筆)

為7筆kaopectin及1筆loperamide；

原因為病患已出現腹瀉情形卻持續使用緩瀉劑。

三、藥物不良反應通報比例

在發現藥物不良反應的172人裡，只有3人的不良反應有通報，佔總人數的1.74%，通報人員皆為護理人員；探討藥物不良反應通報率偏低的原因可能為：

(1)醫護人員對藥物不良反應的警覺性不夠、對藥物不良反應通報認知不足以及通報管道不夠普及；另外，於本研究發現藥物不良反應的172人中，不良反應嚴重程度統計結果有80.81%是屬於『有傷害且需醫療介入』、18.02%屬於『有傷害會導致住院時間延長』，另外1.17%為『永久性的傷害』；因此藥物不良反應的嚴重度被輕忽，也是通報率低的另一個原因；改善的方法為加強宣導通報重要性和通報流程，定期舉辦藥物不良反應教育訓練或講座，並製做通報流程文宣，張貼於各病房和診間。(2)通報方式不方便；由於目前通報的方式為電聯藥劑科告知或填寫藥物不良反應通報表(向藥劑科索取)再回傳至藥劑科，線上不良反應通報系統已架構中；所以應盡速完成線上通報系統，並在架設完成前，先將藥物不良反應通報表格放置在可下載的院內網路系統中，方便各醫療人員使用。(3)缺乏鼓勵與回饋制度；可建議院方以獎勵的方式鼓勵醫療人員主動通報，並且建立回饋機制，將已討論結案之藥物不良反應案例結果(包括懷疑藥品與藥物不良反應之相關性、可預防性、嚴重性、通報與否等相關資訊)彙整

後回饋給通報人員以及開方醫師。

四、藥物過敏紀錄

本研究發現的307筆藥品不良反應中，只有8筆有在電腦系統的藥物過敏紀錄中輸入過敏史(2.6%)。電腦系統的藥物過敏紀錄可在醫師開立處方時跳出警示畫面，避免發生相同的藥物不良反應，也可讓藥師在審核處方同時為病患用藥安全把關；所以藥師應主動了解沒有輸入藥物過敏紀錄的原因，加強宣導建立藥物過敏史的重要性；並透過衛教增加病患對藥物不良反應的認知，鼓勵病患就醫時主動提供藥物過敏史；以降低藥物不良反應的發生率。

五、藥物不良反應監測流程

根據指標藥的不良反應發現率(表四)以及造成不良反應的藥品排名(表二)，可以訂出高指標性及高風險藥品，並針對藥品的特性，規劃出包括藥品使用合理評估、監測項目、藥物不良反應處理、注意事項以及病患衛教的藥物不良反應追蹤紀錄表，提供藥師在追蹤訪視病患時使用；並將全院藥物不良反應及高風險藥品造成的藥物不良反應結果，定期舉辦院內訓練教育並公告；如此則可以提升藥師與醫療人員對特定藥品所可能產生之不良反應的警覺與認知。

六、研究的限制與未來的發展

(1)由於研究進行時間過短(共2個月)，探查住院病患藥物不良反應發生率

的結果，可能無法代表實際的發生率。(2)此研究是由三位藥師分別進行病歷的記錄與評估，所以在人力以及時間有限的情況下，未進行交叉評估，故無法排除不同評估者之間的差異性。(3)回溯性的病歷回顧方式，常因病歷記載不完全而導致評估藥物不良反應的困難性。(4)藥物不良反應發生的時間與使用指標藥的時間紀錄不確實，會讓多重藥品併用時發生的藥物不良反應難以評估。(5)指標藥只能對有發現且有作處理的不良反應有監測作用，日後可以增加其他的警示工具，如：特定檢驗值、藥物血中濃度等；藉由追蹤這些警示工具來判斷住院病患藥物不良反應的發生並及時介入。

伍、結論

本研究自96年4月1日至5月31日，透過指標藥探查藥物不良反應結果，共有5,941筆指標藥的處方開立，發現307筆藥物不良反應，發現率為5.17%，可預防性佔26.71%，其中僅有3人的藥物不良反應有被通報。使用指標藥來探查住院病患的用藥情形，確實可以提升藥物不良反應的發現率。本研究結果可以用於全院性教育訓練，針對高指標性與高風險藥品、症狀及病人危險因子進行分析；如此可避免可能發生的藥物不良反應，並提高警覺及早處理。除了加強宣導藥物不良反應嚴重性及通報流程外；藥師也可在接獲通報的同時，立即評估藥物不良反應，找出可能造成的藥品，判斷發生原因(如給藥劑量、頻次、施打流速、賦型劑等)，提

供降低不良反應的給藥方式或替代治療藥品的選擇；以提升藥師在臨床治療上的功能。透過藥物不良反應通報可提供醫療人員以及病患一個用藥安全的監視系統，以降低或預防藥物不良反應的發生、減少醫療資源的使用、提升醫療品質並確保病患用藥安全。

參考資料：

1. 高純琇、回德仁、陳本源 等：全國藥物不良反應通報系統。台灣醫誌 2005; 9(1): 54-62.
2. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM et al. Method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-45.
3. Jason L, Bruce HP, Paul NC: Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients : A Meta-analysis of Prospective Studies. JAMA. 1988; 279: 1200-5.
4. Ashish KJ, Gilad JK, Jonathan MT, et al: Identifying adverse drug events: Development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. JAMA 1998; 5: 305-14.
5. Rozich JD, Haraden CR, Resar RK: Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. Qual Saf Health Care 2003; 12: 194-200.
6. Institute for Healthcare Improvement IHI Global Trigger Tool Guide (Dec 2006)
7. Kane-Gill SL, Devlin J: Adverse drug event reporting in intensive care units: a survey of current practices. Ann Pharmacother. DOI. 1345/aph. 1H088; 2006 Jul 18.
8. Schumock GT, Thornton JP: Focusing on the preventability of adverse drug reactions. Hosp Pharm 1992; 27: 538.
9. Mahyar E, Bruce C, Paula AR: Quantifying adverse drug events: are systematic reviews the answer. Drug safety 2004; 27(11): 757-61
10. American Society to Health-system Pharmacists: ASHP guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting. AJHP. 1995; 52: 417-9
11. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, et al: The costs of adverse drug events in hospitalized patients. JAMA. 1987; 277: 307-11
12. Lee J, Mcpherson ML: Outcomes of recommendations by hospice pharmacists. AJHP 2006; 63: 2235-9

