

临床药师通过不同切入点参与会诊的4个典型案例分析[△]

李 纳*, 张爱玲, 刘 楠, 汤 姝, 时程程[#](郑州大学第一附属医院药学部, 郑州 450052)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)03-0358-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.03.21

摘 要 目的:积累临床药师会诊工作经验,促进临床安全、合理用药。方法:通过不同切入点,临床药师分别对1例肝移植术后肺部感染患者使用伏立康唑抗真菌治疗后,出现伏立康唑血药浓度过高;1例咯血伴发肺部感染患者使用抗感染和止血药物治疗后,出现纤维蛋白原下降;1例肺移植术后伴发肺部感染患者使用抗感染治疗后,出现尿素和肌酐升高;1例肾移植术后突发癫痫患者给予苯巴比妥、地西洋抗癫痫治疗后,他克莫司血药浓度出现明显下降等4个会诊案例的用药进行分析和评价,提出药学会诊意见,优化治疗方案。结果:临床药师对4个会诊案例分别提出的建议均被医师采纳。病例1停用伏立康唑、奥美拉唑,换用泮托拉唑后,患者伏立康唑稳态谷浓度由12.38 μg/mL降至6.86 μg/mL,转氨酶、总胆红素等肝功能指标均好转。病例2停用头孢哌酮舒巴坦、白眉蛇毒血凝酶,给予维生素K₁、纤维蛋白原并输注冷沉淀和血浆进行对症治疗后,患者纤维蛋白原由0.74 g/L逐步升至2.88 g/L,并维持在正常范围内。病例3调整肾毒性相关药物(美罗培南调整为1 g, q12 h;左氧氟沙星调整为250 mg, qd;更昔洛韦调整为94 mg, qd;复方磺胺甲噁唑调整为2片, qd)的给药剂量后,患者肾功能指标尿素由37.6 mmol/L降至7.8 mmol/L,肌酐由173 μmol/L降至68 μmol/L,肾功能恢复正常,同时感染性指标也得到改善。病例4调整他克莫司口服剂量为2 mg, q12 h+五酯软胶囊口服剂量为1 g, bid后,患者他克莫司血药浓度由0.8 ng/mL升至5.9 ng/mL,达到预期值,住院期间未再出现波动。结论:临床药师会诊可在个体化治疗方案调整、药品不良反应的识别与救治、特殊人群用药方案调整、药物相互作用的治疗方案优化等方面起到关键作用,可为患者临床用药安全提供保障。

关键词 临床药师;会诊;案例分析;肺部感染;癫痫;药品不良反应;药物相互作用

Analysis of 4 Typical Cases of Clinical Pharmacists Participating in Consultation from Different Approaches

LI Na, ZHANG Ailing, LIU Nan, TANG Shu, SHI Chengcheng (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To accumulate relevant experience of clinical pharmacists consultation, and to promote clinical safe and rational drug use. METHODS: From different approaches, the clinical pharmacists analyzed and evaluated of drug use in 4 consultation cases, i.e. a patient of pulmonary infection after liver transplantation was treated with antifungal therapy by voriconazole, which resulted in excessive blood concentration of voriconazole; a hemoptysis patient with pulmonary infection was found fibrinogen decreased, after treatment with anti-infective and hemostatic drugs; a patient with pulmonary infection after lung transplantation, followed by the increase of urea and creatinine after anti-infective therapy; a patient with grand mal epilepsy after kidney transplantation was treated with phenobarbital and diazepam, the blood concentration of tacrolimus decreased significantly. The pharmaceutical consultation opinion was put forward and the treatment plan was optimized by clinical pharmacists. RESULTS: Clinical pharmacists put forward pharmaceutical consultation suggestions for four consultation cases, which were adopted by doctors. Case 1 was stopped voriconazole and omeprazole, and changed to pantoprazole for gastric protection. The steady-state valley concentration of voriconazole decreased from 12.38 μg/mL to 6.86 μg/mL, and the liver function of transaminase and total bilirubin were improved. Case 2 was stopped cefoperazone-sulbactam and hemocoagulase, given vitamin K₁, fibrinogen, cryoprecipitation, plasma for symptomatic treatment. The fibrinogen was gradually increased from 0.74 g/L to 2.88 g/L, and then remained within the normal range. Case 3 was adjusted the dosages of nephrotoxicity-related drugs (meropenem, levofloxacin, ganciclovir and Compound sulfamethoxazole were adjusted to 1 g q12 h, 250 mg qd, 94 mg qd and 2 tablets qd respectively). The renal function indicators of urea decreased from 37.6 mmol/L to 7.8 mmol/L; creatinine decreased from 173 μmol/L to 68 μmol/L; the renal function returned to normal, and the infectious indicators also improved. Case 4 adjusted the oral dose of tacrolimus increasing to 2 mg q12 h, and oral dose of Pentaester soft capsule was increasing to 1 g bid. The blood concentration of tacrolimus increased from 0.8 ng/mL to 5.9 ng/mL, which reached the expected value, and there was no further

fluctuation during hospitalization. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists consultation mainly focuses on the following aspects, such as individual treatment plan adjustment, judgment and treatment of ADR, adjustment of medication plan for special population, optimization of treatment plan for

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81703759)

* 主管药师, 硕士。研究方向:临床药学与药动学。电话:0371-66295644。E-mail:lina03154312@126.com

[#] 通信作者:主管药师, 博士。研究方向:临床药学与药动学。电话:0371-66295644。E-mail:scc086@126.com

drug interactions, so as to guarantee the safe use of drugs in clinic.

KEYWORDS Clinical pharmacist; Consultation; Case analysis; Pulmonary infection; Epilepsy; ADR; Drug interaction

随着药学服务的转型,临床药师充分发挥作用、逐渐深入临床、参与临床合理用药,已成为医院药学发展的趋势。现阶段医院药师的工作应“以患者为中心,促进合理用药为前提”,特别是临床药师,要与医师共同参与患者的诊疗工作,包括参与查房、会诊、病例讨论、对用药提出建议、对患者进行用药教育等^[1]。如今越来越多的临床药师参与到了临床会诊工作中,这既是临床医疗工作的需要,也是临床药学实践的重要途径,同时也体现了临床药师的价值所在。但是临床会诊工作难度较大,除需要具备丰富的医、药学知识和临床用药经验外,还要有较强的临床思维、逻辑分析能力以及良好的沟通能力。临床药师参与临床治疗的工作切入点主要包括以治疗药物监测(TDM)为基础的药物个体化治疗方案的制订、药品不良反应监测与救治、肝肾功能不全患者的药物剂量调整、基于药物相互作用的治疗方案优化等。笔者分别从这四个方向选取所参与的4个典型会诊案例进行总结和分析,重点介绍会诊案例的病例分析方法和思路,针对各个病例会诊问题提出用药建议,并跟踪会诊后的患者随访情况。通过探讨临床药师在会诊中的常见临床用药问题、药学切入点以及相关注意事项等,以期为其他临床药师参与会诊工作积累相关经验,为促进临床安全、合理用药提供参考。

1 经典案例

1.1 基于TDM的药物个体化治疗方案制订

1.1.1 病例1概况

患者,男,44岁,体质量55 kg,以“体检发现酒精性肝病5年余,加重2个月”为主诉于2018年11月24日入院。入院诊断:肝硬化失代偿期。入院后完善相关检查,排除手术禁忌证后,于12月2日行同种异体原位肝移植术。12月3日术后患者体温最高38℃↑(↑表示高出正常值范围,下同),肺部听诊啰音,伴有咳嗽咳痰,指标检查显示:白细胞计数(WBC) $2.18 \times 10^9 L^{-1}$,中性粒细胞百分数92.9%↑,降钙素原(PCT)0.854 ng/mL↑,1,3-β-D葡聚糖检测(简称G试验)结果225.2 pg/mL↑,半乳糖甘露醇聚糖抗原检测(简称GM试验)结果0.25 μg/L。医师常规给予免疫抑制剂,预防患者排斥反应;针对患者伴发肺部感染,经验性给予注射用亚胺培南西司他丁钠(杭州默沙东制药有限公司,注册证号:国药准字J20180060,规格:亚胺培南500 mg/西司他丁500 mg)500 mg(以亚胺培南计),静脉滴注(ivgtt),q6 h,利奈唑胺片(美国Pharmacia & Upjohn Company公司,注册证号:H20181089,规格:600 mg)600 mg,口服(po),q12 h,联合抗细菌治疗,注射用伏立康唑(英国Pharma-

cia & Upjohn Company公司,注册证号:H20181102,规格:0.2 g)首次负荷剂量0.4 g、维持剂量0.2 g,ivgtt,q12 h抗真菌治疗。12月7日查患者伏立康唑稳态血药谷浓度为12.38 μg/mL↑,超过正常范围高限值;肝功能指标:丙氨酸转氨酶(ALT)138 U/L↑,天冬氨酸转氨酶(AST)114 U/L↑,总胆红素95.5 μmol/L↑;肾功能指标:尿素15.8 mmol/L↑,肌酐71 μmol/L;无其他特殊临床表现。医师请临床药师会诊,希望确定伏立康唑的剂量调整方案。

1.1.2 临床药师会诊分析与建议

伏立康唑具有非线性药动学特征,其血药浓度在个体间及个体内变异度较大,且易受基因多态性、药物相互作用、病理生理状态等多种因素影响^[2]。伏立康唑主要在肝通过细胞色素P₄₅₀(CYP)2C19代谢,其次通过CYP2C9、CYP3A4代谢,其中CYP2C19的基因多态性对伏立康唑的血药浓度影响最大,携带有CYP2C19*2和CYP2C19*3基因型的患者,其酶活性降低,伏立康唑代谢减慢,血药浓度会升高^[3]。CYP2C19*2和CYP2C19*3基因型在我国汉族人群中的分布频率分别为25.5%和2%^[4],故临床药师建议医师首先检测患者的CYP2C19基因型。

伏立康唑与CYP2C19、CYP2C9、CYP3A4酶的底物、诱导剂、抑制剂等合用时,可能会影响伏立康唑的血药浓度。该患者伏立康唑血药浓度较高,临床药师通过审核患者的用药医嘱排查其合用药物情况,发现患者同时使用了注射用奥美拉唑钠(常州四药制药有限公司,注册证号:国药准字H20010496,规格:40 mg)40 mg,静脉注射(iv),q8 h行护胃治疗。奥美拉唑大部分通过CYP2C19代谢,同时也是CYP2C19抑制剂,可间接抑制伏立康唑的体内代谢,引起伏立康唑血药浓度升高;此外,也有研究报道奥美拉唑、兰索拉唑、埃索美拉唑与伏立康唑合用,可升高伏立康唑的稳态血药谷浓度,而泮托拉唑、艾普拉唑、雷贝拉唑则对伏立康唑的稳态血药谷浓度影响较小^[5-6]。临床药师建议医师将奥美拉唑换成泮托拉唑或雷贝拉唑进行护胃治疗。

该患者目前伏立康唑稳态血药谷浓度为12.38 μg/mL↑,远远高于伏立康唑的目标血药谷浓度范围0.5~5 μg/mL的上限值,且患者伴有肝转氨酶和总胆红素水平升高,其中转氨酶水平升高虽未超过正常值的5倍(正常值为0~40 U/L),但总胆红素水平超过正常值的3倍上限(正常值为0~25 μmol/L),符合停药指征^[7]。临床药师建议停用伏立康唑,并严密监测其血药浓度和肝功能指标变化,根据血药浓度监测结果决定下一步治

疗方案。

1.1.3 会诊后病例随访情况

医师接纳临床药师建议,于12月8日停用伏立康唑,同时改用注射用泮托拉唑钠(德国Takeda GmbH公司,注册证号:H20150524,规格:40 mg)40 mg, ivgtt, q12 h行护胃治疗。12月11日患者基因型监测结果显示该患者CYP2C19基因型为快代谢型,肝代谢伏立康唑能力正常,可使用常规剂量。患者停用伏立康唑3 d后复查伏立康唑血药谷浓度为6.86 μg/mL ↑,较前显著下降,但仍高出正常值范围;复查肝功能指标:ALT 31 U/L, AST 55 U/L ↑,总胆红素70 μmol/L ↑,肝功能好转。虽然患者还没有恢复正常,但是从上述指标结果可以看出临床药师的干预是有效的。12月18日患者复查伏立康唑血药谷浓度显示“未检出”,医师改用泊沙康唑口服混悬液(英国Merck Sharp & Dohme Ltd公司,注册证号:H20150065,规格:40 mg/mL)10 mL, po, q12 h继续抗真菌治疗。病例1会诊前后主要治疗药物明细见表1。

表1 病例1会诊前后主要治疗药物明细

Tab 1 Main treatment drugs of typical case 1 before and after consultation

时间	药品名称	给药剂量	给药方法	用药目的
会诊前	注射用亚胺培南西司他丁钠	0.5 g(以亚胺培南含量计算)	ivgtt, q6 h	抗细菌治疗
	利奈唑胺片	0.6 g	po, q12 h	抗细菌治疗
	注射用伏立康唑	负荷剂量0.4 g,维持剂量0.2 g	ivgtt, q12 h	抗真菌治疗
	注射用奥美拉唑钠	40 mg	iv, q8 h	护胃治疗
	会诊后	注射用亚胺培南西司他丁钠	0.5 g(以亚胺培南含量计算)	ivgtt, q6 h
	利奈唑胺片	0.6 g	po, q12 h	抗细菌治疗
	注射用泮托拉唑钠	40 mg	ivgtt, q12 h	护胃治疗
	泊沙康唑口服混悬液	10 mL	po, q12 h	抗真菌治疗

1.2 基于药品不良反应救治方案的制订

1.2.1 病例2概况

患者,男,72岁,体质量55 kg,以“咯血5 d”为主诉于2018年10月5日入院。入院诊断:①咯血待查;②肺部感染;③食管癌放疗后;④左右支气管动脉栓塞术后;⑤骶骨骨髓瘤放疗后;⑥左髂骨浆细胞瘤。患者5 d前无明显诱因出现咯血,色鲜红,量约50 mL,伴胸闷,无发热、恶心、呕吐。给予止血药物对症治疗后效果欠佳,2 d前再次出现咯血,色鲜红,量约120 mL,CT显示:心包积液;左下肺感染。确诊食管癌2年,曾行放疗36次、化疗1次,确诊骶骨骨髓瘤和左髂骨浆细胞瘤2年,无高血压、糖尿病史。入院后体温最高为37.6 °C ↑,血压119/51 mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa),心率108次/min ↑,D-二聚体0.36 mg/L ↑,纤维蛋白(原)降解产物5.83 mg/L ↑,其他凝血指标无异常。医师给予注射用头孢哌酮舒巴坦钠(辉瑞制药有限公司,注册证号:国药准字H20020597,规格:1.5 g)3 g, ivgtt, q8 h行抗感染治疗;注射用多索茶碱(开封康诺药业有限公司,注册证号:国药准字H20051275,规格:0.1 g)0.2 g, ivgtt, qd扩张支气管;

注射用盐酸氨溴索(沈阳新马药业有限公司,注册证号:国药准字H20050242,规格:30 mg)30 mg, ivgtt, qd祛痰;联合注射用卡络磺钠(海南伊顺药业有限公司,注册证号:国药准字H20064084,规格:80 mg)80 mg, ivgtt, qd+酚磺乙胺注射液(国药集团荣生制药有限公司,注册证号:国药准字H20057257,规格:2 mL:0.5 g)2 g, ivgtt, qd+垂体后叶注射液(安徽宏业药业有限公司,注册证号:国药准字H34022977,规格:1 mL:6 U)12 U,微量泵泵入, qd行止血对症治疗。10月7日,患者再次出现咯血,出血量约100 mL,加用注射用白眉蛇毒血凝酶(锦州奥鸿药业有限责任公司,注册证号:国药准字H20041730,规格:1 kU)1 kU, iv, q8 h止血治疗。10月9日患者凝血试验结果:凝血酶原时间(PT)19.5 s ↑,活化部分凝血活酶时间(APTT)28.9 s,纤维蛋白原0.15 g/L ↓,凝血酶时间未测出,D-二聚体1.75 mg/L ↑,纤维蛋白(原)降解产物80.06 mg/L ↑。医师考虑到该患者纤维蛋白原低下、凝血功能差,紧急给予人纤维蛋白原(上海莱士血液制品股份有限公司,注册证号:国药准字S10950031,规格:0.5 g)0.5 g, ivgtt,立即给药(st)对症治疗。10月10日患者凝血试验结果:纤维蛋白原0.74 g/L ↓,PT 20 s ↑,D-二聚体0.753 mg/L ↑,纤维蛋白(原)降解产物66.93 mg/L ↑,其他凝血指标无异常。治疗期间患者血小板计数均无异常。医师请临床药师会诊,分析患者出现纤维蛋白原降低、凝血功能差的原因,排除药物性影响因素。

1.2.2 临床药师会诊分析与建议

临床药师对该患者的用药情况进行分析后发现,该患者同时使用了头孢哌酮舒巴坦和白眉蛇毒血凝酶。

头孢哌酮舒巴坦可致凝血功能障碍,其主要机制一方面是其结构中含有N-甲基硫四氮唑(MTT)基团,该基团在体内的代谢会消耗维生素K,导致体内维生素K水平降低;另一方面是头孢哌酮舒巴坦为广谱抗生素,在抗致病菌的同时也会抑制肠道内合成维生素K的正常菌群,间接导致凝血酶原复合物生成减少^[8]。临床药师进一步查阅文献,未见头孢哌酮舒巴坦引起纤维蛋白原下降的报道。基于该患者多次咯血,如果继续使用头孢哌酮舒巴坦,可能会增加其出血风险,加重病情,因此临床药师建议停用头孢哌酮舒巴坦,同时加用维生素K₁注射液(遂成药业股份有限公司,注册证号:国药准字H41021051,规格:1 mL:10 mg)10 mg,肌内注射(im), qd对症治疗。

白眉蛇毒血凝酶是从长白山白眉蝮蛇的毒液中分离、纯化并精制而成的含有类凝血酶和类凝血激酶的复合制剂,仅作用于出血部位而对血管内的凝血状态无影响,广泛用于临床上需要减少出血或止血的各种医疗情况。该药说明书中“不良反应”项下明确标注其偶见过

敏反应,大剂量(50~100 kU/次)使用时能明显降低血液中的纤维蛋白原水平,而使血液黏度及凝血性下降。但常规剂量使用情况下,该药引起的纤维蛋白原下降也有个案报道^[9-10],提示该药引起低纤维蛋白原血症的不良反应可能与给药剂量无关。白眉蛇毒血凝酶的作用特点是促进纤维蛋白原水解,形成不稳定的纤维蛋白而止血^[11]。纤维蛋白原持续地消耗,加上患者的特异性体质,可能导致纤维蛋白原降低。该患者使用白眉蛇毒血凝酶2 d后,纤维蛋白原降至0.15 g/L,紧急给予人纤维蛋白原对症治疗,纤维蛋白原仍然没有恢复至正常水平。临床药师建议停用白眉蛇毒血凝酶,给予人纤维蛋白原、输注冷沉淀(由新鲜冰冻血浆制成的不易融解的沉淀物,每1个单位含纤维蛋白原300 mg)和血浆对症治疗,同时注意监测凝血功能指标变化。

1.2.3 会诊后病例随访情况

医师接纳临床药师建议,10月11日将抗菌药物更换为注射用比阿培南(南京先声东元制药有限公司,批准文号:国药准字H20080225,规格:0.3 g)0.3 g, ivgtt, q12 h继续抗感染治疗;加用维生素K₁注射液(遂成药业股份有限公司,批准文号:国药准字H41021051,规格:1 mL:10 mg)10 mg, im, qd 对症治疗;停用白眉蛇毒血凝酶,给予人纤维蛋白原、输注冷沉淀和血浆对症治疗。患者10月12日纤维蛋白原上升至1.56 g/L,14日上升至2.88 g/L,后未再降低,维持在正常范围内。病例2会诊前后主要治疗药物明细见表2。

表2 病例2会诊前后主要治疗药物明细

Tab 2 Main treatment drugs of typical case 2 before and after consultation

时间	药品名称	给药剂量	给药方法	用药目的	
会诊前	注射用头孢哌酮舒巴坦钠	3 g	ivgtt, q8 h	抗细菌治疗	
	注射用多索茶碱	0.2 g	ivgtt, qd	扩张支气管	
	注射用盐酸氨溴索	30 mg	ivgtt, qd	祛痰	
	注射用卡络磺钠	80 mg	ivgtt, qd	止血	
	酚磺乙胺注射液	2 g	ivgtt, qd	止血	
	垂体后叶注射液	12 U	微量泵泵入, qd	止血	
	注射用白眉蛇毒血凝酶	1 kU	iv, q8 h	止血	
	人纤维蛋白原	0.5 g	ivgtt, st	补充纤维蛋白原	
	会诊后	注射用比阿培南	0.3 g	ivgtt, q12 h	抗细菌治疗
		维生素K ₁ 注射液	10 mg	im, qd	补充维生素K
冷沉淀		10 U	ivgtt, qd	补充纤维蛋白原	
血浆		400 mL	ivgtt, qd	补充纤维蛋白原	
人纤维蛋白原		0.5 g	ivgtt, st	补充纤维蛋白原	

1.3 基于肾功能不全患者的药物剂量调整

1.3.1 病例3概况

患者,男,67岁,体质量75.5 kg,以“活动后胸闷、气短4年余,加重2 d”为主诉入院。入院诊断:①间质性肺病;②心力衰竭;③肺动脉高压;④心功能IV级;⑤左侧大隐静脉血栓形成。入院后完善相关检查,排除手术禁忌证后,于2019年3月26日行同种异体原位右肺移植

术。术后患者恢复良好,3月27日联合免疫抑制剂环孢素软胶囊(杭州中美华东制药有限公司,注册证号:国药准字H10960122,规格:25 mg)100 mg, po, q12 h+麦考酚钠肠溶片(德国Novartis Pharma Stein AG公司,注册证号:H20080648,规格:360 mg)360 mg, po, q12 h+注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(比利时Pfizer Manufacturing Belgium NV公司,注册证号:H20170197,规格:40 mg)35 mg, ivgtt, qd 预防排斥反应;预防感染分别给予注射用亚胺培南西司他丁钠(杭州默沙东制药有限公司,注册证号:国药准字J20180060,规格:亚胺培南0.5 g和西司他丁0.5 g)0.5 g(以亚胺培南计), ivgtt, q6 h 抗细菌治疗,注射用醋酸卡泊芬净(英国Merck Sharp & Dohme Ltd公司,注册证号:H20171218或H20171219,规格:50 mg或70 mg)首次负荷剂量70 mg、维持剂量50 mg 抗真菌治疗,注射用更昔洛韦钠(南京海辰药业股份有限公司,注册证号:国药准字H20050156,规格:0.25 g)0.35 g, ivgtt, qd 抗病毒治疗,复方磺胺甲噁唑片(山西旺龙药业集团有限公司,注册证号:国药准字H14023810,规格:每片含磺胺甲噁唑0.4 g、甲氧苄啶80 mg)2片, po, bid 抗耶式肺孢子菌治疗。3月31日患者检查结果:体温37.8℃↑, WBC 9.97×10⁹ L⁻¹↑, C反应蛋白(CRP)11.6 mg/L↑, PCT 0.19 ng/mL↑, 尿素15.5 mmol/L↑, 血肌酐71 μmol/L。4月3日患者检查结果:体温37.8℃↑, WBC 10.5×10⁹ L⁻¹↑, CRP 7.53 mg/L↑, PCT 0.3 ng/mL↑, 尿素14.7 mmol/L↑, 血肌酐65 μmol/L;肺泡灌洗液培养出洋葱伯克霍尔德菌,药敏试验结果显示对头孢他啶、美罗培南、左氧氟沙星、环丙沙星、复方磺胺甲噁唑、米诺环素敏感。医师根据患者药敏试验结果,将抗生素调整为注射用美罗培南[住友制药(苏州)有限公司,注册证号:J20140169,规格:0.5 g)1 g, ivgtt, q6 h+左氧氟沙星氯化钠注射液[第一三共制药(北京)有限公司,注册证号:国药准字H20020636,规格:100 mL:0.5 g)0.5 g, ivgtt, qd 抗细菌治疗。4月7日患者检查结果:体温37.1℃, WBC 9.88×10⁹ L⁻¹↑, CRP 6.4 mg/L↑, PCT 0.69 ng/mL↑, G试验结果121.72 pg/mL↑, GM试验结果0.77 μg/mL, 尿素24 mmol/L↑, 血肌酐125 μmol/L↑。4月9日患者检查结果:体温36.7℃, CRP 4.48 mg/L, PCT 0.46 ng/mL↑;肾功能进一步恶化,尿素37.6 mmol/L↑, 血肌酐173 μmol/L↑。医师请临床药师会诊,对该肾功能不全患者的药物剂量进行调整。

1.3.2 临床药师会诊分析与建议

临床药师对患者的用药进行了分析,发现可导致肾损害的药物有环孢素A、美罗培南、左氧氟沙星、复方磺胺甲噁唑、更昔洛韦。各药物引起的肾损害机制有所不同,环孢素A肾毒性主要表现为肾小球血流动力学改变、慢性间质性肾病、血栓性微血管病变;美罗培南肾毒

性主要表现为急性间质性肾炎和肾小球肾炎;更昔洛韦和复方磺胺甲噁唑肾毒性主要表现为结晶性肾病;左氧氟沙星肾毒性主要表现为急性间质性肾炎和结晶性肾病^[12]。导致肾损伤的相关危险因素包括年龄>60岁;存在肾功能不全、血容量不足;多种肾毒性药物联用;伴发糖尿病、心力衰竭以及败血症等^[13]。该患者有导致肾损伤的多重危险因素,同时根据患者的年龄、体质量和肌酐水平,采用 Cockcroft-Gault 公式计算出该患者的肌酐清除率为 39 mL/min,属于中度肾功能不全。药物主要由尿液排泄出体内,而肾功能不全患者体内药物消除半衰期延长、药物容易蓄积,因此应对其所用药物进行剂量调整。临床药师查阅药品说明书后,建议将注射用美罗培南调整为 1 g,q12 h;左氧氟沙星氯化钠注射液调整为 250 mg,qd;将注射用更昔洛韦钠调整为 94 mg,qd;将复方磺胺甲噁唑片调整为 2 片,qd;同时注意监测环孢素血药浓度,防止其血药浓度过高,加重肾损伤。临床药师原拟在该患者服用复方磺胺甲噁唑期间建议同时使用碳酸氢钠片碱化尿液,以增加药物的排泄,防止结晶形成。但是考虑到该患者同时使用了左氧氟沙星,其在碱性尿中不易溶解,当尿液 pH>7.3 时更易形成结晶,阻塞肾小管,造成肾损伤^[14]。因此,患者暂不加用碳酸氢钠片,但需注意监测肾功能、尿常规指标变化。

1.3.3 会诊后病例随访情况

医师采纳临床药师建议后,4月13日患者检查结果:体温 36.6℃,WBC 4.32×10⁹ L⁻¹,CRP 0.1 mg/L,PCT 0.11 ng/mL↑,感染性指标有所改善,提示经过临床药师会诊后,该患者抗感染治疗有效。4月26日检查显示尿素 7.8 mmol/L,血肌酐 68 μmol/L,提示肾功能也恢复正常。病例3会诊前后主要治疗药物明细见表3。

表3 病例3会诊前后主要治疗药物明细

Tab 3 Main treatment drugs of typical case 3 before and after consultation

时间	药品名称	给药剂量	给药方法	用药目的	
会诊前	环孢素软胶囊	100 mg	po,q12 h	预防排斥反应	
	麦考酚肠溶片	360 mg	po,q12 h	预防排斥反应	
	注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	35 mg	ivgtt,qd	预防排斥反应	
	注射用醋酸卡泊芬净	负荷剂量 70 mg,维持剂量 50 mg	ivgtt,qd	预防真菌感染	
	注射用更昔洛韦钠	0.35 g	ivgtt,qd	预防病毒感染	
	复方磺胺甲噁唑片	2片	po,bid	预防耶氏肺孢子菌感染	
	注射用美罗培南	1 g	ivgtt,q6 h	抗肺部感染治疗	
	左氧氟沙星氯化钠注射液	0.5 g	ivgtt,qd	抗肺部感染治疗	
	会诊后	环孢素软胶囊	100 mg	po,q12 h	预防排斥反应
		麦考酚肠溶片	360 mg	po,q12 h	预防排斥反应
注射用甲泼尼龙琥珀酸钠		35 mg	ivgtt,qd	预防排斥反应	
注射用醋酸卡泊芬净		50 mg	ivgtt,qd	预防真菌感染	
注射用美罗培南		1 g	ivgtt,q12 h	抗肺部感染治疗	
左氧氟沙星氯化钠注射液		250 mg	ivgtt,qd	抗肺部感染治疗	
注射用更昔洛韦钠		94 mg	ivgtt,qd	预防病毒感染	
复方磺胺甲噁唑片		2片	po,qd	预防耶氏肺孢子菌感染	

1.4 基于药物相互作用的治疗方案优化

1.4.1 病例4概况

患者,男,29岁,体质量 74 kg,以“发现血肌酐升高,规律血液透析 1 月余”为主诉于 2019 年 1 月 6 日入院。入院诊断:①慢性肾脏病 5 期;②原发性高血压;③血液透析状态。1 月 9 日患者行亲属活体肾移植术,手术过程顺利,术后给予他克莫司胶囊(杭州中美华东制药有限公司,注册证号:国药准字 H20084514 或国药准字 H20094027,规格:1 mg 或 0.5 mg)3.5 mg,po,q12 h+五酯软胶囊(四川光大制药有限公司,注册证号:国药准字 Z20050225,规格:0.5 g)1 g,po,bid+吗替麦考酚酯胶囊(上海罗氏制药有限公司,注册证号:国药准字 H20031240,规格:0.25 g)0.75 g,po,q12 h+注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(比利时 Pfizer Manufacturing Belgium NV 公司,注册证号:H20170199,规格:500 mg)500 mg,ivgtt,qd 并剂量逐渐递减,序贯甲泼尼龙片(意大利 Pfizer Italia Srl 公司,注册证号:H20150245,规格:4 mg)8 mg,po,qd 三联免疫抑制方案维持治疗,预防排斥反应。2 月 18 日患者并发甲型流感病毒性肺炎并侵袭性肺真菌病,停用他克莫司胶囊和吗替麦考酚酯胶囊,使用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(比利时 Pfizer Manufacturing Belgium NV 公司,注册证号:H20170197,规格:40 mg)60 mg,ivgtt,qd 抗排斥治疗,同时积极给予抗病毒、抗真菌治疗后,3 月 12 日患者肺部感染得到有效控制(此次用药对会诊影响不大,故没有列出具体的药物)。3 月 29 日加用他克莫司胶囊(爱尔兰 Astellas Pharma Co.Limited 公司,注册证号:J20150101,规格:0.5 mg)0.5 mg,po,q12 h,并联合五酯软胶囊 0.5 g,po,bid+吗替麦考酚酯胶囊 0.5 g,po,q12 h+甲泼尼龙片 8 mg,po,qd 免疫抑制维持治疗,预防排斥反应。3 月 31 日晨,患者突发癫痫,伴意识丧失、双眼上翻、四肢抽搐,给予苯巴比妥钠注射液(天津金耀药业有限公司,注册证号:国药准字 H12020381,规格:1 mL:0.1 g)0.1 g,im+地西洋注射液(天津金耀药业有限公司,注册证号:国药准字 H12020957,规格:2 mL:10 mg)10 mg,im 迅速控制症状;后给予苯巴比妥钠注射液 0.1 g,im,qd+丙戊酸钠缓释片[赛诺菲(杭州)制药有限公司,注册证号:国药准字 H20010595,规格:0.5 g)0.5 g,po,bid 预防癫痫发作。4 月 2 日,查他克莫司血药浓度低于检测下限,约为 0.8 ng/mL↓。医师请临床药师会诊,分析他克莫司血药浓度降低的原因,并制订用药剂量调整方案。

1.4.2 临床药师会诊分析与建议

他克莫司主要经过肝 CYP3A 酶代谢,可与酶诱导剂或酶抑制剂发生药物相互作用,从而导致血药浓度升高或下降。五酯软胶囊的主要成分是五味子甲素,对 CYP3A 酶有明显的抑制作用,可升高他克莫司的血药浓度。肾移植术后常联用五酯软胶囊,可减少他克莫司用

量,减弱其肾毒性,保护移植肾功能,还有利于改善肝功能^[15]。临床药师分析该患者在联用五酯软胶囊的情况下,他克莫司血药浓度仍有显著下降,可能与抗癫痫药物的使用有关。苯巴比妥是CYP450酶的强效诱导剂,与他克莫司合用,会加速其代谢,导致其血药浓度降低,有研究报道苯巴比妥可使他克莫司血药浓度降低73%^[16]。丙戊酸钠与他克莫司无显著药物相互作用。建议他克莫司剂量增加至2 mg,q12 h,同时五酯软胶囊剂量增加至1 g,bid,继续监测他克莫司血药浓度。

1.4.3 会诊后病例随访情况

4月2日医师采纳临床药师建议,增加他克莫司胶囊和五酯软胶囊剂量。4月5日患者复查他克莫司血药浓度为5.9 ng/mL,达到预期值,住院期间血药浓度未再出现波动。病例4会诊前后主要治疗药物明细见表4。

表4 病例4会诊前后主要治疗药物明细

Tab 4 Main treatment drugs of typical case 4 before and after consultation

时间	药品名称	给药剂量	给药方法	用药目的
会诊前	他克莫司胶囊	0.5 mg	po,q12 h	预防排斥反应
	五酯软胶囊	0.5 g	po,bid	提高他克莫司血药浓度
	吗替麦考酚酯胶囊	0.5 g	po,q12 h	预防排斥反应
	甲泼尼龙片	8 mg	po,qd	预防排斥反应
	苯巴比妥钠注射液	0.1 g	im,qd	治疗癫痫
	地西洋注射液	10 mg	im,st	治疗癫痫
	丙戊酸钠缓释片	0.5 g	po,bid	治疗癫痫
会诊后	他克莫司胶囊	2 mg	po,q12 h	预防排斥反应
	五酯软胶囊	1 g	po,bid	提高他克莫司血药浓度
	吗替麦考酚酯胶囊	0.5 g	po,q12 h	预防排斥反应
	甲泼尼龙片	8 mg	po,qd	预防排斥反应
	苯巴比妥钠注射液	0.1 g	im,qd	治疗癫痫
	丙戊酸钠缓释片	0.5 g	po,bid	治疗癫痫

2 总结与体会

2.1 药学会诊工作方法

临床药师积极参与临床会诊,是药师进入临床的切入点,也是逐渐融入医疗团队的重要途径。临床药师会诊方向重点集中在:(1)抗感染药物治疗的调整;(2)结合TDM和基因检测的个体化治疗方案调整;(3)药品不良反应的识别、判断与救治;(4)特殊人群如肝肾功能不全者、老年人、妊娠哺乳期妇女、儿童等用药方案的调整;(5)多药联用时的用药方案调整。临床药师平时在临床实践工作中要注意关注上述重点内容,不断积累相关用药经验,才能在会诊中有的放矢、从容自信。

临床药师要注重会诊思维的培养,接到会诊邀请时,首先明确本次会诊目的,仔细查阅病历,查看既往诊疗经过、既往病史、既往用药史、过敏史、药品不良反应史等;对病历上获取不到的信息,要深入临床,对患者进行药学问诊,采集有用信息。然后,根据患者当前病情、实验室检查和影像学检查结果,对患者当前的治疗药物进行分析和评价。最后,针对会诊所提问题,查阅相关

文献资料后,给医师提供药专业性建议。会诊后还要注意对患者进行随访,了解医师采纳会诊建议情况以及患者病情变化情况,并及时对会诊病例进行总结和分析,做好会诊记录,积累会诊经验。同时,在会诊中也要善于发现自身知识的不足,及时完善知识结构和储备,通过临床实践和临床思维训练,促进专业技能的提升。

2.2 药学会诊注意事项

在会诊工作中,由于疾病本身的复杂性、患者的个体差异以及临床上其他的不确定因素,决定了临床药师比传统的药师具有多样化、高频率、难控制、危机程度更高的职业风险^[17]。药学会诊过程中,由于患者病情的不断变化,临床药师无法全面掌握患者病情进展过程,只能根据会诊要求提出具体的、有针对性的会诊意见。如果会诊意见未采用,由此产生的结果,药师无需担责,应由医师负责。如果会诊意见被采纳后,患者治疗无效甚至病情加重,则有可能医师和临床药师都要分别承担责任,甚至临床药师很可能承担主要责任。我国临床药师的法律地位和权利义务不明确,临床药师在会诊工作中更应提高自身法律和风险防范意识,注意规避职业风险,遵守职业道德和行为准则,加强自身业务能力以及与医、护、患的沟通技巧,更好地服务临床。

参考文献

- [1] 刘洪玲,王辉明,何惠娜,等.深化医改背景下医院药学发展与药师工作模式探讨[J].中国药学杂志,2015,50(20):1836-1840.
- [2] 刁丽,卜一珊,王淑梅,等.伏立康唑血药浓度影响因素分析[J].中国现代应用药学,2019,36(6):763-765.
- [3] LEE S,KIM BH,NAM WS,et al. Effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics of voriconazole after single and multiple doses in healthy volunteers [J]. *J Clin Pharmacol*,2012,52(2):195-203.
- [4] ZHOU Q,YU XM,LIN HB,et al. Genetic polymorphism, linkage disequilibrium, haplotype structure and novel allele analysis of CYP2C19 and CYP2D6 in Han Chinese[J]. *Pharmacogenomics J*,2009,9(6):380-394.
- [5] YAN M,WU ZF,TANG D,et al. The impact of proton pump inhibitors on the pharmacokinetics of voriconazole in vitro and in vivo[J]. *Biomed Pharmacother*,2018,108(12):60-64.
- [6] 元芳.伏立康唑与临床常用药物间相互作用研究[D].天津:天津医科大学,2018.
- [7] 中国药理学学会治疗药物监测研究专业委员会.中国伏立康唑个体化用药指南推荐意见初稿[EB/OL].(2016-07-14)[2019-05-21].<http://www.tdmchina.org/portal.php?mod=view&aid=464>.
- [8] 徐琦.探讨注射用头孢哌酮舒巴坦钠的不良反应用[J].中国现代药物应用,2017,11(20):102-103.

静脉输液自动加药混合调配系统在我院静脉用药调配中心的开发与应用^Δ

沈国荣*,王 永,金唐慧,洪 晓,包健安,缪丽燕[#](苏州大学附属第一医院药学部,江苏 苏州 215006)

中图分类号 R942;R952 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)03-0364-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.03.22

摘要 目的:介绍静脉输液自动加药混合调配系统在我院静脉用药调配中心(PIVAS)的开发与应用情况。方法:基于现有的PIVAS条码管理系统,结合自动混合调配设备,我院开发并设计了可实现药品实时扫描计费、混合调配参数设置以及静脉输液自动加药混合调配的静脉输液自动加药混合调配系统。通过与人工调配模式比较,考察5名工作人员共调配注射用复合辅酶、注射用卡络磺钠各300袋静脉输液的加药效率和空瓶内药液残留量,评价该系统的应用效果。结果:该系统实现了静脉输液的自动化混合调配,且在人工调配与系统自动调配模式下,注射用复合辅酶的加药效率分别为(96.6±10.0)、(193.5±20.0)袋/h($P<0.001$),空瓶内药液残留量分别为(0.09±0.02)、(0.11±0.01) mL;注射用卡络磺钠的加药效率分别为(83.8±12.9)、(118.8±6.7)袋/h($P<0.001$),空瓶内药液残留量分别为(0.08±0.02)、(0.12±0.01) mL;残留量均低于注入溶剂体积不超过5%(≤ 0.15 mL)的内控标准。结论:我院静脉输液自动加药混合调配系统可提高静脉输液调配工作效率,减少工作人员的强度。

关键词 静脉输液自动加药混合调配系统;静脉用药调配中心;混合调配;自动化;加药效率;残留量

Development and Application of Automatic Dosing and Mixing System of Intravenous Infusion in PIVAS of Our Hospital

SHEN Guorong, WANG Yong, JIN Tanghui, HONG Xiao, BAO Jian'an, MIAO Liyan (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To introduce the development and application of automatic dosing and mixing system of intravenous infusion in PIVAS of our hospital. METHODS: Based on the bar code management system in PIVAS, combined with automatic mixing equipment, our hospital developed and designed automatic dosing and mixing system of intravenous infusion which could realize real-time scanning and charging of drugs, setting parameters of mixed dispensing and automatic dosing and mixed dispensing of intravenous infusion. Compared with manual dispensing model, work efficiency of 5 staff who dispensed Coenzyme complex for injection and Carbazochrome sodium sulfonate for injection 300 bags each as well as the amount of drug residues in

- [9] 张彩霞,刘阳云,刘庚勋,等.鼻内镜术后白眉蛇毒血凝酶致低纤维蛋白原血症1例[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,30(1):70-71.
- [10] 郭茵,李泳桃.注射用白眉蛇毒血凝酶致低纤维蛋白原血症2例[J].药品不良反应杂志,2016,18(3):218-220.
- [11] CASTRO HC, RODRIGUES CR. Current status of snake venom thrombin-like enzymes[J]. *Toxin Rev*, 2006, 25(3):291-318.
- [12] 曾诚.药源性肾损害[J].中国医院药学杂志,2013,33(4):319-321.
- [13] LEBLANC M, KELLUM JA, GIBNEY RTN, et al. Risk factors for acute renal failure: inherent and modifiable risks[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2005, 11(6):533-536.
- [14] 刘可欣,管玫,严郁,等.抗菌药物的药源性肾损害[J].中国药师,2015,18(3):476-479.
- [15] 袁梅,张弋.中药、中药成分与常见食物对他克莫司血药浓度的影响[J].药品评价,2013,10(16):20-24.
- [16] MCLAUGHLIN GE, ROSSIQUÉ-GONZÁLEZ M, GELMAN B, et al. Use of phenobarbital in the management of acute tacrolimus toxicity: a case report[J]. *Transplant Proc*, 2000, 32(3):665-668.
- [17] 李正翔.临床药师的职业风险与合理用药[J].中国药房,2013,24(1):1-4.

^Δ 基金项目:“重大新药创制”科技重大专项课题(No.2017ZX-09304021)

* 主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:sgrong@126.com

[#] 通信作者:主任药师,教授,博士。研究方向:临床药学。E-mail:miaoliyansuzhou@163.com

(收稿日期:2019-07-04 修回日期:2019-12-16)

(编辑:邹丽娟)