

· 临床药师交流园地 ·

基于重症监护病房患者的 用药特点探讨临床药师的工作切入点

曾芳, 师少军, 黄怡菲

(华中科技大学同济医学院附属协和医院药学部, 武汉 430022)

摘要 **目的** 探讨重症监护病房(ICU)药师开展临床工作的切入点。**方法** 结合日常工作,参考国内外文献,对ICU患者的用药特点展开分析,并以此为线索剖析临床药师的工作切入点。**结果** ICU患者的病理生理和用药十分复杂,需要个体化的药学服务。**结论** ICU药师应运用药理学/药效学知识,针对治疗过程中的药物剂量调整、药物相互作用和不良事件防范等环节开展药学监护工作。

关键词 重症监护病房;用药特点;药理学/药效学;药学监护

中图分类号 R969.3

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)08-0933-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.08.022

Investigation on Intervention of Clinical Pharmacists to Develop Pharmaceutical Care in Intensive Care Unit Based on Medication Characteristics

ZENG Fang, SHI Shaojun, HUANG Yifei (Department of Pharmacy, Union Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

ABSTRACT Objective To investigate the entry points for clinical work of intensive care unit (ICU) pharmacists.

Methods Through combination with daily work and referring the domestic and foreign literature, the characteristics of ICU medications were discussed to find out the entry point for clinical work of ICU pharmacists. **Results** ICU patients particularly need individualized pharmaceutical care because of the special pathophysiological characteristics and medicine use. **Conclusion**

ICU pharmacists should provide pharmaceutical care based on Pharmacokinetics/pharmacodynamics knowledge and focus on the drug dosage adjustment, drug interactions and adverse event prevention.

KEY WORDS Intensive care unit; Medication characteristics; Pharmacokinetics/pharmacodynamics; Pharmaceutical care

早在1970年,美国重症医学会在成立之际便提出药师是重症监护病房(intensive care unit, ICU)治疗团队中的一员^[1]。随着我国临床药学事业的发展,国内临床药师的作用也逐步得到行业认可。2014年,中华医学会重症医学分会在年鉴中提出,临床药师是ICU治疗团队的新成员^[2]。ICU是一个特殊的临床科室,强调多学科交叉,这也要求ICU药师需掌握比普通专科药师更广泛的临床治疗知识,以及针对危重患者采取的特殊治疗手段。笔者从ICU患者用药复杂性出发,剖析ICU临床药师的工作切入点。

1 ICU患者的用药复杂性

ICU收治的对象往往是严重创伤、大手术及器官

移植术后需要监测器官功能,或循环功能失代偿,需要以药物或特殊设备来支持其功能的患者,共同特点是生命体征不稳定,存在多脏器功能障碍,治疗药物也复杂多样^[3]。ICU药师在开展临床药物治疗工作时,应兼顾患者和药物两方面因素,综合分析重症患者体内的药理学和药效学特点。

1.1 患者因素 与普通患者相比,药物在ICU患者体内的药理学特征显著改变,主要体现在药物与血浆蛋白结合率以及药物在机体内的分布、代谢、排泄发生变化,继而影响药物在体内的疗效,增加药品不良反应(ADR)的发生。

1.1.1 药物-蛋白结合的改变 对于血浆蛋白结合率高的药物,血清清蛋白水平是药物分布容积(Vd)和清除率(CL)的决定因素。而在ICU中,低清蛋白血症(血清白蛋白<25 g·L⁻¹)的发生率高达40%~50%,在该类患者体内,部分药物的游离浓度会发生显著变化^[4]。BURKHARDT等^[5]曾研究发现,对严重感染伴低蛋白血症患者常规给予某些β-内酰胺类药物后,实测游离浓度与预测值偏差很大,如蛋白结合率高的头

收稿日期 2016-06-23 修回日期 2016-10-13

作者简介 曾芳(1988-),女,江西抚州人,主管药师,硕士,研究方向:临床药学。电话:027-85351703, E-mail: fancyzeng@126.com。

通信作者 黄怡菲(1985-),女,湖北武汉人,主管药师,博士,研究方向:临床药学。电话:027-85351703, E-mail: 1127071558@qq.com。

孢曲松与氟氯西林,其偏差可分别达到 83.3% 与 56.8%。这提示,低蛋白血症重症患者使用蛋白结合率较高的药物,其血药浓度可能会增加。

1.1.2 药物分布改变 危重患者发生全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)时,体液从损伤内皮细胞和毛细血管渗漏到组织间隙,产生第三间隙效应^[4]。这时,亲水性药物的 Vd 增加,峰浓度下降。研究表明,与普通患者相比,氨基苷类、 β -内酰胺类、糖肽类和利奈唑胺在危重患者体内 Vd 可增加 2 倍以上^[6-7]。这说明,发生 SIRS 的患者,在使用浓度依赖型的亲水药物(如氨基苷类抗生素)时,可能无法获得预期的达峰浓度,从而影响药物疗效。

1.1.3 药物代谢改变 肝脏是药物代谢的主要器官。严重脓毒症、脓毒性休克患者,容易出现肝功能障碍,导致药物代谢和清除率降低^[4]。在动物休克模型中, CYP3A4 酶活性显著降低^[8]。因此,对于肝功能障碍患者,只要是主经肝脏代谢的药物,无论是否有肝毒性,都有可能发生药物蓄积中毒。

1.1.4 药物排泄改变 许多创伤、烧伤、胰腺炎等重症患者,在治疗初期,都会接受大量补液或血管加压素治疗,此时,患者的肾清除率也会显著增加($\geq 130 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$)^[4]。UDY 等^[9]对 52 例 ICU 患者进行临床研究发现,在药物 $C_{\min} < MIC$ 的病例中,有 82% 患者肌酐清除率 $\geq 130 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,并提出肾清除率增加是给药剂量不足的潜在原因之一。

脓毒症、药物中毒、横纹肌溶解等多种急危重症也可引起急性肾损伤,使得药物肾脏清除率降低,从而导致药物蓄积,产生毒副作用^[6]。然而对不同的药物,其影响程度也不同。此外,当患者的急性肾损伤发展到急性肾衰竭时常需要肾脏替代治疗,而不同的透析模式对不同药物的清除程度也不同。临床药师便需要结合各种药物的排泄特点和治疗指数范围,对不同药物进行个体化调整。

1.2 药物因素

1.2.1 多药联用 重症患者往往合并有多种疾病或多脏器功能损伤,需要同时使用多种药物,潜在相互作用和配伍禁忌增多,致使药物不良事件(adverse drug event, ADE)发生率增加。据统计,ICU 中发生 ADE 的患者平均用药种类多达 15 种^[4]。同时有研究表明,服用 5 种以下药物, ADE 的发生率为 6%~8%,服用 6~10 种药物时, ADE 发生率则上升至 40%^[10]。

1.2.2 药物调整频繁、给药途径特殊 不同于普通患者, ICU 患者病情严重,进展迅速,治疗药物需随时调整。此外, ICU 患者的给药途径也特殊,如中心静脉置

管、微泵或鼻饲等给药方式对药物的种类、剂型都有较高要求。特别是对于多巴胺、胺碘酮等高危药品的给药速率均有严格规定。因此,药物品种调整快、用法用量要求精准度高,是 ICU 患者药物治疗复杂的另一个原因。

2 ICU 药师的工作切入点

ICU 患者的安全有效治疗,一方面需要根据药动学特点动态调整药物治疗方案,提高药物治疗效果,另一方面需要尽可能减少不良事件的发生。

2.1 ICU 患者用药方案的动态调整 目前,大多数用药指南与说明书中用法用量主要针对一般患者, ICU 患者因严重的病理改变,使药物的分布、代谢、排泄过程发生显著改变,某些治疗药物在该类患者体内血药浓度与预期值存在较大偏差。因此,开展治疗药物浓度监测(therapeutic drug monitoring, TDM),通过体内药物浓度调整给药剂量,优化药物治疗效果,是 ICU 临床药师开展工作的一个切入点。一项针对医院获得性肺炎患者的临床对照研究表明,与未进行 TDM 和病原菌 MIC 监测的患者相比,测定的氨基苷类、氟喹诺酮类和 β -内酰胺类药物浓度和病原菌 MIC 值调整用药方案组患者临床预后和病菌清除率显著增加^[11]。对于部分 ICU 患者,仅一次监测结果并不能代表整个治疗期间的浓度值。如前所述,第三间隙效应强的患者,药物的 Vd 增加,峰谷浓度均受影响,随着患者病情好转,第三间隙效应逐渐消失,真实的峰谷浓度会发生改变,因此,对于发生 SIRS 等导致毛细血管渗漏严重的 ICU 患者,血药浓度的连续监测十分必要。

此外,对于 ICU 中常见的特殊人群患者(高龄、新生儿、移植患者等)以及行特殊治疗(持续肾脏替代、体外膜肺氧合治疗等)的患者,药物的药动学参数及用法用量往往缺少数据支持,需要 ICU 药师通过开展文献调研或临床研究来获取相关数据。DONADELLO 等^[12]通过研究 β -内酰胺类抗生素在不同肾功能水平患者体内的药动学/药效学(pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD)特点,为 ICU 肾损伤患者的用药提供了参考依据。DE ROSA 等^[13]研究了在体外膜肺氧合治疗下,患者体内利奈唑胺的 PK/PD,为呼吸衰竭患者行体外膜肺氧合时用药剂量的确定提供了数据支持。国内也有药师对新生儿 ICU 患者使用地高辛的群体药动学进行研究,为新生儿使用地高辛提供了较好的借鉴^[14]。与测定单个时间下药物浓度相比,基于 ICU 患者的群体药动学研究成为新的热点,然而由于现阶段研究样本量均较小(10~20 例),提高患者剂量预测准确度,仍有赖于进一步大样本临

床研究^[15]。

2.2 减少药物不良事件的发生

2.2.1 重视初始环节的药物重整 ICU 收治的患者大多是转科甚至转院来的,部分患者本身就合并有某些基础疾病。在患者医疗交接的过程中,由于治疗方式的改变,容易出现用药差错,导致 ADE 发生^[16]。临床药师通过药物重整,可有效避免药疗偏差,如重复用药、剂量错误和药物相互作用,以保证患者用药的安全性。

针对 ICU 患者的药物重整,重点关注:①重复用药,由于 ICU 医生用药相对其他科室会更为积极,容易出现同时使用两种作用机制相同的药物,如护肝时同时开具还原型谷胱甘肽和乙酰半胱氨酸(后者在体内转化为前者);②剂量错误,ICU 患者的脏器功能往往是受损并进行性恶化的,部分临床医生对脏器功能损伤程度与剂量之间的调整关系把握不准,容易导致疗效欠佳或诱发不良反应;③药物相互作用,ICU 患者用药繁多,药物间相互作用多样,需要具有专业敏感度的临床药师进行分析辨别,将不良反应的发生率降至最低。特别需注意 ICU 阶段的某些用药可能与患者前期的其他治疗药物存在冲突,如某重症感染患者在入 ICU 之前使用了头孢哌酮钠注射液,转入 ICU 后,为治疗感染性休克,医生给予氢化可的松注射液(含 50%乙醇),药师在医嘱重整中发现后及时建议改用氢化可的松琥珀酸钠,因使用头孢哌酮期间及用药后 5 d 内应避免使用含醇制剂,否则会出现双硫仑样反应,医生采纳更换,避免了不良反应的发生。

2.2.2 关注治疗环节的药物不良事件监测 ICU 患者因病情严重、脏器功能障碍、合并用药复杂多样,整个治疗过程中 ADE 发生风险高。ADE 的预防一方面可以通过 TDM 实现,另一方面可以借助于信息技术,如全面触发工具(global trigger tool, GTT)。GTT 由美国健康促进研究所(institute for healthcare improvement, IHI)于 2003 年推出, GTT 在审查病历的基础上引入了触发器(检测 ADE 线索)的概念,其中用药模块能够定位病历中 ADE 相关内容,提高病历审查效率和准确性^[17]。基于 GTT 的 ADE 预警系统,针对 ICU 患者常见 ADE 设定触发器的触发条件,使用过程中连续跟踪患者相关检验指标及体征描述的变化,提前暴露患者的 ADE,帮助药师及时对将要发生的 ADE 进行评估和干预。国外医疗机构已将 GTT 作为日常监测患者用药安全的实用工具^[18]。国内也有多家医院开始将 GTT 技术应用于 ADE 的分析监测,取得良好的效果,大幅降低药师的工作负荷,提高 ADE 的报告率^[19]。

3 讨论

ICU 患者病情危急,治疗复杂,ICU 药师需要关注患者治疗的重点环节,在有限的时间内最大的体现药师的价值。ICU 药师应以患者的用药复杂性为切入点,充分利用 TDM 技术,结合临床研究为患者提供更为优化的用药方案。在临床监护工作中,ICU 药师应更多地从 PK/PD 角度分析患者用药的疗效及 ADE,关注初始环节的药物重整与治疗环节的 ADE 监测,善于利用信息化技术提高工作效率。同时,ICU 药师应与临床医护紧密沟通,发挥团队作用,为重症患者的药物治疗保驾护航。

参考文献

- [1] CANDICE R, ISHAQ L, ROBERT M, et al. Pharmacist contributions as members of the multidisciplinary ICU team [J]. Chest, 2013, 144(5): 1688-1695.
- [2] 中华医学会.重症医学(2014) [M]. 北京:人民卫生出版社, 2014: 20-22.
- [3] MARILYN T, CAROLYN E, RICHARD J, et al. Guidelines on critical care services and personnel: recommendations based on a system of categorization of three levels of care [J]. Crit Care Med, 2003, 31(11): 2677-2683.
- [4] CAMIRÉ E, MOYEN E, STELFO X H, et al. Medication errors in critical care: risk factors, prevention and disclosure [J]. Can Med Assoc J, 2009, 180(9): 936-941.
- [5] BURKHARDT O, KUMAR V, KATTERWE D, et al. Ertapenem in critically ill patients with early-onset ventilator-associated pneumonia: pharmacokinetics with special consideration of free-drug concentration [J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 59(2): 277-284.
- [6] ROBERTS J, ABDUL-AZIZ M, LIPMAN J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions [J]. Lancet Infect Dis, 2014, 50(2): 99-110.
- [7] GONÇALVES-PEREIRA J, PÓVOA P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams [J]. Crit Care, 2011, 15(5): R206.
- [8] VARGHESE J, ROBERTS J, LIPMAN J. Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock [J]. Crit Care Clin, 2011, 27(1): 19-34.
- [9] UDY A, VARGHESE J, ALTUKRONI M, et al. Subtherapeutic initial β -lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations [J]. Chest, 2012, 142(1): 30-39.
- [10] FASOLINO T, SNYDER R. Linking nurse characteristics, team member effectiveness, practice environment, and

- medication error incidence[J]. J Nurs Care Qual, 2012, 27(2): E9-E16.
- [11] SCAGLINOE F, ESPOSITO S, LEONE S, et al. Feedback dose alteration significantly affects probability of pathogen eradication in nosocomial pneumonia [J]. Eur Respir J, 2009, 34(2): 394-400.
- [12] DONADELLO K, ANTONUCCI E, CRISTALLINI S, et al. β -Lactam pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: a case-control study [J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 45(3): 278-282.
- [13] DE ROSA F, CORCIONE S, BAIETTO L, et al. Pharmacokinetics of linezolid during extracorporeal membrane oxygenation [J]. Int J Antimicrob Agents, 2013, 41(6): 590-591.
- [14] GONG Y, CHEN Y, LI Q, et al. Population pharmacokinetic analysis of digoxin in Chinese neonates and infants [J]. J Pharmacol Sci, 2014, 125(2): 142-149.
- [15] JASON A, MOHD H, JEFFREY L, et al. Challenges and potential solutions-individualized antibiotic dosing at the bed-side for critically ill patients: a structured review [J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(6): 498-509.
- [16] 徐姗姗, 赵环宇, 李荔, 等. 临床药师开展药物重整服务在防范用药差错中的作用与实践 [J]. 实用药物与临床, 2015, 18(6): 709-711.
- [17] RESAR R K, ROZICH J D, CLASSEN D. Methodology and rationale for the measurement of harm with trigger tools [J]. Qual Saf Health care, 2003, 12(Suppl 2): ii39-ii45.
- [18] KENNERLY D A, KUDYAKOV R, GRACA B, et al. Characterization of adverse events detected in a large health care delivery system using an enhanced global trigger tool over a five-year interval [J]. Health Serv Res, 2014, 49(5): 1407-1425.
- [19] 边原, 闫峻峰, 杜姗, 等. 全面触发工具在药品不良事件分析中的应用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(9): 726-731.

提高药物临床试验质量 推进仿制药一致性评价

为提高湖北省药物生物等效性试验质量水平,加快推进仿制药质量和疗效一致性评价,近日,湖北省食品药品监督管理局会同湖北省卫生和计划生育委员会召开湖北省仿制药一致性评价生物等效性试验工作推进会。湖北省 20 家医疗机构分管院长、药物临床试验基地负责人,湖北省卫生和计划生育委员会药政处负责人以及湖北省食品药品监督管理局相关处室负责人等 40 余人参加会议。会议指出,国务院部署推动仿制药质量和疗效一致性评价工作后,已上市仿制药品种开展药物临床试验尤其是生物等效性试验的需求显著增大。给现有的药物临床试验机构带来不小挑战,临床试验资源不足的矛盾逐步凸显。加强药物临床试验机构建设,提高运行和管理水平,更好地适应仿制药一致性评价工作极为迫切和重要。会议认为,医疗机构越来越重视药物临床试验工作,很多已将其作为单位整体建设、学科发展的规划中,加强人、财、物等各种资源投入,大力鼓励和支持。目前,各药物临床试验机构进一步强化责任意识,加强内部管理,完善相关措施,有力提升了临床试验质量和水平。会议强调,在国家政策的积极引导下,湖北省食品药品监督管理局将强化措施,加大力度,坚持两手抓,一手抓现有机构的能力提升,一手抓新机构的资格认定。目前,在同济医院开展工作基础上,已有 6 家医疗机构启动建设试验场地、采购设施设备以及人员调整培训等工作,计划下半年可开展仿制药一致性评价生物等效性试验。另外,多家医院也已列入重要议事议程,正开展前期调研论证。同时,湖北省食品药品监督管理局以中国食品药品监督管理局总局下放资格认定检查职责为契机,加强对机构的服务指导。2017 年新机构集中认定中,湖北省申报的 7 家医疗机构全部通过。至此,湖北省共有 29 家医疗机构取得药物临床试验资格认定,数量进入全国第一方阵。会议要求,一是医疗机构应加强内部管理,严格按照药物临床试验管理规范开展工作,确保试验行为和数据结论的真实性、完整性和规范性。二是有能力开展生物等效性试验的医疗机构应加大投入,加快进度,尽早承接仿制药一致性评价试验。三是药物临床试验基地应积极适应国家药品审评审批制度改革,加强政策学习,主动提前谋划,在改革中实现更好发展。四是湖北省食品药品监督管理局和湖北省卫生和计划生育委员会应该加强工作协作,信息互通,根据职责分工,共同推进药物临床试验基地建设和仿制药一致性评价工作。