

· 药物与临床 ·

临床药师参与重症医学科药物治疗实践的体会

曹伟¹, 方洁² (1. 厦门大学附属第一医院药学部, 福建 厦门 361003; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科, 上海 200025)

[摘要] 目的 探讨重症医学科临床药师开展工作所需技能。方法 结合工作中典型案例进行分析和阐述。结果 重症医学科临床药师深入临床培养临床思维、与医护人员积极沟通,并结合药学专业知识及循证医学证据,协助临床解决实际问题。结论 重症医学科临床药师开展工作时需兼具临床与药学两种思维,并注重用药细节,充分运用循证医学证据。

[关键词] 临床药师;重症医学;实践

[中图分类号] R459.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2017)04-0371-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.04.021

The pharmacotherapy practices of clinical pharmacist in Department of Critical Care Medicine

CAO Wei¹, FANG Jie² (1. Department of Pharmacy, First Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen 361003, China; 2. Department of Pharmacy, Rui Jin Hospital Affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

[Abstract] **Objective** To discuss the knowledge and skills that clinical pharmacist should master to successfully perform the work in Department of Critical Care Medicine. **Methods** To illustrate the problem solving process with case studies in critical care setting. **Results** Clinical pharmacists communicate with the healthcare workers actively to provide professional pharmaceutical knowledge with evidence-based pharmacy in taking care of critical patients. **Conclusion** Clinical pharmacists in Department of Critical Care Medicine should possess extensive clinical and pharmaceutical knowledge, actively apply evidence-based pharmacy, and pay attention to every details in drug administration and therapy.

[Key words] clinical pharmacist; critical care medicine; practice

重症医学(critical care medicine, CCM)涉及多学科急危重病的救治,治疗药物种类繁多,且患者多存在脏器功能障碍,在药物品种、剂量选择等方面有一定难度,而临床医护人员工作繁忙,对相关治疗方案的安全、有效和经济性顾及有限,这为临床药师做好药学服务提供了契机。为此,笔者将 CCM 临床药师提供药学服务时需要具备的技能总结如下。

1 培养临床思维,理解用药方案

CCM 患者常见肝、肾功能不全,临床药师一般建议根据肝、肾功能状况选择适宜药物或调整剂量,但并非所有肝、肾功能异常者均需按说明书进行调整,如伴肝、肾功能异常的严重感染患者在制订抗感染方案时,需结合其既往肝肾功能状态分析是急性

损伤还是慢性损伤,若急性损伤则应考虑是否为感染所致^[1,2]。严重感染可致全身平均动脉压下降、组织器官灌注不足而致肝、肾功能损伤,其表现为血压降低、少尿、尿素氮及肌酐水平增高、胆汁淤积,但器官实质并未受到损伤,经积极液体复苏、灌注恢复后,其功能可很快恢复^[4],此时若仍按初始肝肾功能状况大幅降低给药剂量,可致感染控制不佳。Roberts 等^[5]认为严重感染时, β -内酰胺类等水溶性抗菌药物分布容积大幅增加,使用标准剂量可致最初几天接受最低水平的抗菌药物暴露,因而延误药物快速起效;对于治疗指数范围较宽的、多途径清除的、非肾脏清除比例中至高度的药物,即使急性肾损伤时也不必大幅降低给药剂量。另外,即使是肾功能受损,行连续性肾替代治疗(CRRT)时也需结合患者残余尿量情况进行分析。Ulldemolins 等^[6]发现,行 CRRT 患者其残余尿量可明显影响美罗培南的药理学,如当病原菌 MIC 为 2~4 mg/L、 $f_u T > MIC$ 需达 100% 时,少尿者需 0.5 g q6 h 给药、每次输注

[作者简介] 曹伟,主管药师。研究方向:临床药学。Tel: 13959225281; Email: caowei2007@163.com

[通讯作者] 方洁,主管药师。Email: 13916730218@139.com

0.5 h,残余尿者(尿量>500 ml/24 h)需0.5 g q6 h 给药、每次输注3 h,若需发挥最大疗效($C_{min}/MIC=5$ 、 $MIC \leq 1 \text{ mg/L}$),则应考虑1 g q8 h、每次输注3 h 甚至使用更高剂量的给药方案,剂量大于《热病——桑福德抗微生物治疗指南》(简称《热病》)推荐的CRRT时,采用1 g q12 h^[3]。上述观点在以下两个案例中得到证实。

案例1 男性,67岁,体重75 kg,十二指肠溃疡穿孔伴急性弥漫性腹膜炎,术后静脉给予美罗培南(1 g q8 h)与替考拉宁(0.4 g q24 h)抗感染治疗6 d,效果不佳,且肝功能出现恶化(表1),医师向笔者咨询是否可选用替加环素及如何确定其剂量。

当时该患者凝血酶原时间(PT)15.7 s、白蛋白(ALB)30.9 g/L,Child-Pugh评分10分(C级,重度肝功能不全),胆汁淤积型为主。根据替加环素说明书,肝功能Child-Pugh C级时维持剂量为25 mg q12 h,且其可致胆汁淤积型肝损,该患者需25 mg q12 h 给药或选用其他药物。但笔者根据患者既往肝功能情况及此次病情演变过程,认为其肝功能不全为感染所致,感染控制后将逐渐好转;而替加环素用于腹腔感染疗效佳,减量可致疗效降低、感染难以控制而加重肝功能不全,故可在密切监测肝功能的基础上足量应用。临床医师采纳意见,术后7 d 加用替加环素0.1 g q12 h,第8至14天,0.05 g q12 h,此后患者感染症状改善、肝功能逐渐好转,遂停用抗菌药物。

表1 患者肝功能变化情况

术后天数 (t/d)	ALT (z _B /U · L ⁻¹)	AST (z _B /U · L ⁻¹)	TBIL (c _B /μmol · L ⁻¹)	DBIL (c _B /μmol · L ⁻¹)
1	27	107	61	33.7
2	131	350	72	35.1
5	498	398	110.0	78.3
7	192	104	358.0	237.5
9	112	78	328.7	238.2
12	100	77	238.1	173.5
14	91	84	129	48.9
17	45	45	56	2.7

案例2 男性,78岁,体重60 kg,糖尿病2年,因急性胃肠炎、急性肝肾功能异常入院,肌酐清除率(CL_{Cr})<10 ml/min,临床拟用美罗培南联合替考拉宁抗感染,医师咨询如何选择给药剂量。

$CL_{Cr} < 10 \text{ ml/min}$ 时,《热病》推荐美罗培南0.5 g q24 h、替考拉宁0.4 g q72 h^[3],但笔者认为患者既往无肾功能不全,目前急性肾功能异常与腹

泻、脱水及感染有关,待补充血容量及感染控制后将逐渐恢复,美罗培南可使用1 g q8 h的常规剂量,而替考拉宁存在一定肾毒性,可适当减量为0.2 g q24 h。临床采纳上述建议,7 d后,患者 CL_{Cr} 45.67 ml/min,感染指标明显下降但仍未正常。笔者结合其液体复苏后尿量2 000~2 500 ml/d,将替考拉宁增至0.4 g q24 h,3 d后感染指标降至正常,且 CL_{Cr} 65.25 ml/min,详见表2。

表2 患者肾功能、感染指标变化情况

住院天数 (t/d)	CRE (c _B /μmol · L ⁻¹)	BUN (c _B /μmol · L ⁻¹)	PCT (c _B /ng · ml ⁻¹)	IL-6 (c _B /pg · ml ⁻¹)
1	465	35.84	65.20	>5 000
3	264	23.47	26.33	1 039
6	128	20.52	26.66	198.3
7	100	17.66	28.48	69.03
10	70	12.40	3.11	12.7

笔者认为,对于疑严重感染致急性肝、肾功能不全者选用肝肾毒性较小的抗菌药物时,初始可足剂量使用,并密切监测血清转氨酶、胆红素、肌酐、尿素氮及尿量变化情况。若相关指标改善较快可继续足量使用,若改善缓慢可考虑按实际肝、肾功能状态调整剂量,以保证药物治疗的有效性与安全性。

2 结合临床实际,发挥药学专长

临床医师因缺乏药物制剂、药理学等方面的药学知识,对于如何更安全、有效、经济地实施治疗方案所知不多,此时临床药师可利用专业优势给予相应建议。

案例3 男性,53岁,急性胰腺炎患者,体重75 kg,经鼻空肠管给予肠内营养,临床计划换用口服质子泵抑制剂,询问是否可选用国产奥美拉唑肠溶片?

虽然鼻饲给药一般不选用无法碾碎或掰开给药的缓控释及肠溶制剂,但肠溶制剂可根据鼻饲管放置的位置进行选用。鼻饲管分为鼻胃管、鼻十二指肠管、鼻空肠管。将药物制成肠溶制剂有两个目的,一为减少药物对胃的刺激,如阿司匹林肠溶片,二为避免在胃液中失活,如奥美拉唑肠溶片。肠溶片碾碎后通过鼻饲管直接进入十二指肠或空肠可同时避免药物的刺激与失活。另外,小肠pH值从十二指肠、空肠的6.6逐渐升至回肠末端的7.5,与《药典》^[7]要求肠溶片在pH 6.8的液体中1 h内完全崩解的pH值相近;物质通过小肠一般需3~4 h,而作

为主要吸收部位的空肠约占整个小肠的 2/5,故空肠给药可保证药物的充分吸收^[8]。早在 1992 年,国外即报道了主要经小肠吸收的雷尼替丁经胃与经空肠给药时药动学参数无显著性差异^[9]。故该患者可使用国产奥美拉唑肠溶片,临床采纳该意见。

案例 4 女性,54 岁,自服硝苯地平缓释片约 200 片、二甲双胍约 60 片 6 h 后入院,临床咨询应选用何种血液净化模式。

血液净化根据工作原理分为血液透析(弥散)、血液滤过(对流)、血液灌流(吸附)、血浆置换、连续性血液净化、腹膜透析等模式,需结合被清除物的分子大小、血浆蛋白结合率、分布容积等选择适宜的模式。如分子量小、水溶性大、分布容积较小、血浆蛋白结合率低的可选血液透析,中/大分子量、分布容积小、血浆蛋白结合率高的可选血浆置换,而血液灌流对水溶性或脂溶性、中等大小分子、血浆蛋白结合率高或低的物质均可清除,但因吸附具有饱和性,进入体内物质量大时疗效受影响,需要多次血液灌流。连续性血液净化可联合透析、滤过、吸附 3 种原理,持久缓慢地清除体内物质,尤其适用于分布容积中等的药物,但清除速度慢^[10,11]。该患者服药量大,硝苯地平 and 二甲双胍均为水溶性小分子,体内分布广泛,硝苯地平血浆蛋白结合率高(95%),二甲双胍几乎不与血浆蛋白结合,若需同时及时、有效地清除上述两种药物,可选血液灌流 1~2 次或先血浆置换清除硝苯地平后继以连续性血液净化清除二甲双胍。临床最终采取血液灌流联合连续性血液净化的治疗方案,患者病情恢复迅速。

3 关注给药细节,确保治疗方案正确实施

CCM 医护人员工作繁忙,医师很少与护士沟通给药细节,如滴速、是否冲管、药片鼻饲注意事项、药物使用时限等,而护士在无特别叮嘱时一般按习惯给药,此时临床药师可根据治疗方案对给药护士给予相关指导。如鼻胃管给予奥美拉唑肠溶片(洛赛克)、埃索美拉唑肠溶片(耐信)时,应分散于水溶液后 30 min 内鼻胃管注射;亚胺培南西司他丁钠若用含 $\geq 5\%$ 葡萄糖溶液稀释,需于配置后 4 h 内用完,如用 0.9% 氯化钠注射剂稀释,需于配置后 10 h 内用完;质子泵抑制剂输液前后,宜用 0.9% 氯化钠注射液冲管,以防药液变色等。

另外,近年来 CCM 在 PK/PD 指导下使用抗菌药物已成为常态, β -内酰胺类药物多延长滴注时间,如美罗培南 1~2 g 输注 ≥ 3 h、哌拉西林钠/他唑巴坦钠 4.5 g 输注 ≥ 4 h,但护士操作时一般匀速给药。

Rhodes 等^[12]的研究表明,哌拉西林钠/他唑巴坦钠分别以 112.5、14.1、7 mg/min 速度给药时达 MIC(敏感上限浓度 16 mg/L)分别需 6 min、96 min、8 h 以下,而美罗培南分别以 33.3、5.6、2.1 mg/min 速度给药时达 MIC(2 mg/L)分别需 6、12、36 min,因此延长输注时间给药时,若临床不考虑首次给予负荷剂量,需指导护士在初次给药开始 15 min 内快速给予 1/3~1/2 单次剂量,以尽快达到目标浓度,降低耐药突变风险。

4 利用循证医学证据,解决实际用药问题

现代医药研究发展迅猛,而作为用药重要依据的药品说明书更新滞后,且提供的信息与医务人员实际需求存在差距,此时临床药师应根据临床所需提供循证医学证据,解决用药问题。

案例 5 女性,65 岁,患糖尿病 10 年,行腹腔脓肿术后、感染性休克、急性肾衰竭(持续少尿),临床拟用米卡芬净联合注射用伏立康唑(威凡)抗真菌治疗,但对后者安全性存有顾虑。

根据说明书,中-重度肾功能不全者应用伏立康唑注射剂可发生赋形剂环丁 β -环糊精钠(SBECD)蓄积(200 mg 伏立康唑含 3.2 g SBECD),故 $CL_{Cr} < 50$ ml/min 不宜使用注射剂而应口服给药,除非利大于弊。虽然伏立康唑口服生物利用度高,但腹腔感染、感染性休克可致肠道黏膜水肿而致药物吸收不佳,此时静脉给药更为适宜。另外,近年来,相关研究表明高通量血液滤过可清除 SBECD,如行血液滤过 4 h 约可清除 46%^[13]、6 h 约可清除 67%^[14],行持续静脉血液滤过(CVVH),前稀释液流速中位数 36 ml/(kg·h),四分位范围 32~37 ml/(kg·h);总超滤速率中位数为 38 ml/(kg·h),四分位范围 34~39 ml/(kg·h),可清除 86% 以上而不导致蓄积^[15]。Tuner 等^[16]的综述认为目前尚无强有力的证据表明肾功能不全患者静脉使用伏立康唑与肾功能恶化有关,且即使恶化通过停药及血液滤过也可使肾功能恢复,因此无需顾虑肾功能恶化而避免使用。综上所述,笔者建议可静脉使用常规剂量的伏立康唑,但宜每天行 CVVH 8~12 h。临床采纳建议,使用 14 d 后患者进入多尿期,停 CVVH,病情好转转地方医院后续治疗时, CL_{Cr} 73.9 ml/min。

案例 6 女性,65 岁,体重 50 kg,高血压及糖尿病多年,慢性肾功能衰竭(尿毒症早期)、脑梗死后偏瘫致长期卧床,因重症肺炎入院,出院时临床建议其继续抗凝以预防深静脉血栓,咨询临床药师宜选用何种抗凝药物。

目前常用抗凝剂多经肾脏清除(肝素、华法林除外),肾功能不全者,尤其是重度肾功能不全推荐使用肝素抗凝,但肝素抗凝需监测部分凝血酶原时间,不适用于该患者。作为肝素很好替代物的低分子肝素可减量用于肾功能不全者,但其又包括达肝素钠、低分子肝素钠(依诺肝素)、低分子肝素钙(那屈肝素钙)等。Atia 等^[17]的系统综述认为,达肝素钠 2 500~5 000 IU/d 不会导致蓄积,即使 $CL_{Cr} < 30 \text{ ml/min}$;且 Park 等^[18]的回顾性研究表明,达肝素钠致出血风险在肾小球滤过率(GFR)30~60 ml/min的慢性肾病患者中较肝素的出血风险显著下降,当 $GFR < 30 \text{ ml/min}$ 时也较肝素下降但不显著。另外,患者如需行 CRRT 也可使用达肝素钠抗凝,故建议选用达肝素钠 2 500 IU ih qd 的给药方案。临床采纳,患者出院使用 1 月余,未发生出血及血栓事件。

临床药师利用循证医学证据指导临床用药时,一定要跟踪、观察药物治疗方案的安全性及有效性,若疗效果佳则作为进一步应用的基础,否则应查找原因、总结教训,查找新证据。

5 总结

CCM 临床药师在开展工作中,在具备扎实的药学专业知识的同时,需深入临床、积极与医务人员交流沟通,培养临床思维,并将药学思维与临床思维相结合,在充分掌握患者相关疾病的病理生理学特点的基础上,积极运用药学知识及循证医学证据,协助医师制订个体化药物治疗方案,并关注给药细节,确保治疗方案正确实施,保证药物治疗安全、有效、经济。

【参考文献】

- [1] 刘青,王泰龄. 慢加急性肝衰竭(ACLF)共识纪要;亚太肝病学会推荐(APASL)[J]. 临床肝胆病杂志[J],2010,26(1):13-18.
- [2] 刘海华,王锦权. 脓毒症致急性肾损伤发病机制和临床防治的研究进展[J]. 感染、炎症、修复,2009,10(2):126-128.
- [3] Jay P Sanford. 热病——桑福德抗微生物治疗指南[M]. 范洪伟等译. 44 版. 北京:中国协和医科大学出版社,2015:211-213.
- [4] 陈灏珠,林果为. 实用内科学[M]. 13 版. 北京:人民卫生出版社,2012:2173-2174.
- [5] Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions[J]. Lancet Infect Dis, 2014,14(6):498-509.
- [6] Uildemolins M, Soy D, Llauro-Serra M, et al. Meropenem population pharmacokinetics in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy: influence of residual diuresis on dose requirements[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015,59(9):5520-5528.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2015 年版四部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2015:118.
- [8] Rowland M, Tozer TN. 临床药代动力学与药效动力学[M]. 陈东生等译. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2012:112.
- [9] Williams MF, Dukes GE, Heizer W, et al. Influence of gastrointestinal site of drug delivery on the absorption characteristics of ranitidine[J]. Pharm Res,1992,9(9):1190-1194.
- [10] 杨文琳,王美霞. 血液净化救治急性药物或毒物中毒[J]. 中国危重病急救医学,2005,17(11):704-704.
- [11] 尧国胜,李军,黄高,等. 急性重症中毒血液净化治疗的进展[J]. 右江民族医学院学报,2015,37(1):131-134.
- [12] Rhodes NJ, MacVane SH, Kuti JL, et al. Impact of loading doses on the time to adequate predicted beta-lactam concentrations in prolonged and continuous infusion dosing schemes[J]. Clin Infect Dis, 2014,59(6):905-907.
- [13] Luke DR, Wood ND, Tomaszewski KE, et al. Pharmacokinetics of sulfobutylether- β -cyclodextrin (SBECD) in subjects on hemodialysis[J]. Nephrol Dial Transplant,2012,27(3):1207-1212.
- [14] Hafner V, Czock D, Burhenne J, et al. Pharmacokinetics of sulfobutylether- β -cyclodextrin and voriconazole in patients with end-stage renal failure during treatment with two hemodialysis systems and hemodiafiltration[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010,54(6):2596-2602.
- [15] Kiser TH, Fish DN, Aquilante CL, et al. Evaluation of sulfobutylether- β -cyclodextrin (SBECD) accumulation and voriconazole pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy[J]. Crit Care, 2015,18(3):32-40.
- [16] Turner RB, Martello JL, Malhotra A. Worsening renal function in patients with baseline renal impairment treated with intravenous voriconazole: A systematic review[J]. Int J Antimicrob Agents, 2015,46(4):362-366.
- [17] Atiq F, van den Bemt PM, Leebeek FW, et al. A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2015,71(8):921-929.
- [18] Park D, Southern W, Calvo M, et al. Treatment with Dalteparin is associated with a lower risk of bleeding compared to treatment with unfractionated heparin in patients with renal insufficiency[J]. J Gen Intern Med, 2016,31(2):182-187.

【收稿日期】 2016-11-24 【修回日期】 2017-03-06

【本文编辑】 李睿旻