

• 药物监护 •

医药护一体化药物监管模式在伏立康唑治疗中的应用

李欢, 罗云婷, 邓蓉, 段程, 郑倩, 胡思靓

Application of the integrated drug monitoring model by physicians, nurses and pharmacists in the voriconazole treatment Li Huan,

Luo Yunting, Deng Rong, Duan Cheng, Zheng Qian, Hu Siliang

摘要:目的 探讨医药护一体化药物监管模式的应用对伏立康唑药物浓度达标率和用药相关不良反应的影响。方法 根据入院时间,将2018年1~6月收治的30例真菌感染患者作为对照组,实施传统药物监管模式;2018年6~12月收治的30例患者作为观察组,实施医药护一体化药物监管模式。比较两组伏立康唑药物浓度达标率和不良反应发生率。结果 观察组药物浓度达标率为65.33%,对照组达标率48.61%,两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组不良反应发生率为36.67%,高于观察组的26.67%,但两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 对伏立康唑治疗患者实施医药护一体化治疗药物监管模式,可以有效提高伏立康唑药物浓度的达标率,实现对高危患者不良反应动态监督反馈,以及个体化的用药调整,有利于保障临床用药安全。

关键词:伏立康唑; 医药护一体化模式; 治疗药物监测; 药物不良反应; 药物浓度达标; 用药安全

中图分类号:R47;R453.2 **文献标识码:**B **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2019.17.098

目前全球深部真菌感染的形势日益严峻,深部真菌感染病死率已成为医院感染的重要死因,抗真菌药物的应用是控制深部真菌感染的主要手段。伏立康唑是新型三唑类抗真菌药物,因其广谱高效且不良反应低而在临床上广泛应用^[1]。目前已用于曲霉菌、新型隐球菌、克柔念珠菌、耐氟康唑光滑念珠菌等真菌感染的治疗^[2-5]。美国感染病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)将伏立康唑推荐为侵袭性曲霉菌治疗的首选药物^[6]。然而,由于伏立康唑非线性的药动学代谢特点、药物间的相互作用及代谢酶基因多态性等因素影响,导致个体间药物浓度差异较大。国外文献报道,伏立康唑可能的安全浓度范围为1~6 mg/L^[7-9],浓度较高可能导致肝功能异常、视觉改变等一系列的不良反应,浓度较低则可能导致疗效降低甚至治疗失败^[9]。通过加强对患者体内血药浓度监测(Therapeutic Drug Monitoring, TDM),调整给药剂量,使患者处于最佳暴露范围内,可降低药物不良反应发生率,提高治疗有效率。为提高伏立康

唑药物治疗安全性,2018年6~12月我科对伏立康唑治疗患者实施医药护一体化药物监管模式,取得较好效果,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将我科收治的接受伏立康唑抗真菌静脉治疗的患者列为研究对象。纳入标准:临床诊断为真菌感染;初治;单纯接受伏立康唑抗真菌静脉治疗疗程需达到1周及以上;年龄18~75岁。排除标准:合用其他抗真菌药物治疗;联合应用指南、专家共识及药物说明书中明确提出与伏立康唑存在相互作用的药物;患有严重心、肝、肾和造血系统等原发疾病及精神疾病;合并严重心、肝、肾和造血系统等并发症;严重视力减退、失明或失聪,妊娠。剔除中途因为个人原因或疾病原因更改治疗方案者。将2018年1~6月收治的30例真菌感染患者作为对照组,伏立康唑静脉治疗时间7~32 d;2018年6~12月收治的30例患者作为观察组,伏立康唑静脉治疗时间7~42 d。两组一般资料比较,见表1。

表1 两组一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	ALT(例)		Ccr(例)		合用抗菌药物 [种, $M(P_{25}, P_{75})$]	伏立康唑总疗程 [d, $M(P_{25}, P_{75})$]
		男	女		≤ 50 U/L	> 50 U/L	≥ 50 mL/min	< 50 mL/min		
对照组	30	18	12	54.30 ± 18.45	26	4	28	2	1(1, 2, 25)	11(6, 26, 5)
观察组	30	17	13	51.33 ± 12.68	25	5	26	4	1(1, 2)	14(8, 18)
统计量		$\chi^2 = 0.069$		$t = 0.725$	$\chi^2 = 0.000$		$\chi^2 = 0.185$		$Z = 0.361$	$Z = 0.314$
P		0.793		0.471	1.000		0.667		0.718	0.761

注:ALT为丙氨酸转氨酶,Ccr为内生肌酐清除率。

1.2 方法

1.2.1 药物监管模式

两组入院后均静脉滴注伏立康唑,第1天使用负

荷剂量,每12小时静脉滴注1次,每次6 mg。而后每12小时给药1次,每次4 mg。采用药品专用溶媒充分溶解30 min后加入注射液稀释。静脉滴注速度最快不超过每小时3 mg。对照组实施传统药物监测管理模式,即药师根据患者使用抗真菌药物的时间阶段提醒医生开具医嘱监测伏立康唑治疗药物浓度,首次给药或调整用药剂量后,于用药后3~7 d监测,且监测时机不早于第5剂,并于给药前30 min抽血检

作者单位:四川大学华西医院感染性疾病中心(四川 成都,610041)
李欢:女,硕士,主管护师,护士长,18891948@qq.com
科研项目:四川省科技厅2019年度第一批省级科技计划项目(2019JDR0156)
收稿:2019-04-11;修回:2019-06-05

测。护士根据医嘱采集血标本,并保证伏立康唑输注间隔时间为 12 h,输注速度不超过每小时 3 mg/kg,用药过程中由药师监测药物不良反应,出现不良反应或未达标者由医生和药师共同决策调整用药方案。观察组实施医药护一体化治疗药物监测模式。具体方法如下。

1.2.1.1 组建药物监管团队并明确职责 组建由医生、药师、护士组成的伏立康唑医药护一体化治疗药物监管团队,明确医生、护士、药师角色职责与工作衔接。①医生:用药前全面收集患者病史等资料,根据感染类型正确纳入患者;针对伏立康唑治疗效果、不良反应、CYP2C19 基因检测及治疗药物监测的必要性,与患者、家属进行充分解释和沟通,所有检测及操作均征得患者及家属的知情同意。综合评价是否测定 CYP2C19 基因,如 CYP2C19 基因突变患者适当调整给药剂量;根据治疗方案准确计算给药剂量,医嘱备注给药时间;用药中充分考虑药物相互作用,明确影响伏立康唑药代动力学药物,以及联用后被伏立康唑影响的药物,制定伏立康唑个体化给药剂量;密切监测肝肾功能等,参照伏立康唑治疗药物适应证纳入患者,严格按照统一的首次监测时机、目标药物谷浓度进行监测,根据监测结果调整伏立康唑给药剂量并继续重复监测,防止伏立康唑过量导致的药物不良反应,严格保证用药安全;严格把握超适应证用药。②药师:计算并与医生复核患者个体化给药剂量,规定给药时机与间隔时间,制定药物标本采集时间计划推荐方案;与医生探讨 CYP2C19 基因突变、肝功能不全、超适应证等特殊患者用药;复核可能发生相互作用的其他用药方案;与医生共同探讨伏立康唑个体化剂量调整方案,并追踪其效用;必要时制定治疗药物重复监测方案,并追踪其结果;对患者、家属进行伏立康唑用药时间和规律、注意事项的健康指导。③护士:根据决策(治疗)方案制定伏立康唑用药执行及药物监测计划单,严格遵守给药原则,保证给药时间准确,输注速度达标;提前告知患者采血时间,并严格按照计划正确规范采集血标本监测药物浓度,保证标本质量;观察用药不良反应,记录并及时反馈给医生、药师;及时关注肾功能等检查报告;对患者及家属提供伏立康唑用药、监测、不良反应相关知识的健康教育,包括再次强调固定的用药时间和规律,输液过程禁止自行调快滴速,以及常见不良反应的观察等;作为患者与医师、药师沟通的桥梁,定期与患者、家属沟通,解答患者及家属用药相关的疑惑。

1.2.1.2 医药护一体化团队成员分工协作并共同决策 团队成员基于循证证据和临床经验,制订药物监管方案,医药护一体化团队成员分工协作,建立伏立康唑治疗药物登记管理办法,使用专门的登记本由护士记录伏立康唑使用者的姓名、住院号、伏立康唑剂量、输注开始时间、结束时间、不良反应、药物浓度监测计划和结果等,每班交班,有效确保输注间隔时间

和持续滴注时间的合理性,若医生遗忘监测时点由护士主动提醒。开展医药护一体化查房,基于药物标本采集时间计划推荐方案,综合考虑检查安排或其他治疗安排。团队通过微信群、定期组会和晨交班的方式保证医药护交流畅通,及时反馈治疗药物监测结果,复杂疑难案例组织讨论会进行决策等。

1.2.2 评价指标 ①药物浓度达标率。参照最新证据^[7-9],结合专家意见及药师的临床经验,规定用药 3 d 后稳态时的药物浓度为 1.5~5.5 mg/L 为达标。达标率等于药物浓度为 1.5~5.5 mg/L 的达标血样量除以总合格采血样本量。对照组及观察组分别采集血标本 72 例次、75 例次。②不良反应发生率。统计用药期间伏立康唑相关的不良反应发生情况,包括视觉障碍、皮疹、恶心呕吐、头痛、腹痛、肝脏功能损害等,不良反应发生率等于出现与伏立康唑用药相关的不良反应患者例数除以总例数。

1.2.3 统计学方法 采用 SPSS22.0 软件处理数据,正态分布计量资料采用均数±标准差表示,组间比较采用 *t* 检验;非正态分布计量资料使用中位数(*M*)、四分位数(*P*₂₅,*P*₇₅)表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料采用频数表示,组间比较采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组药物浓度总体达标情况比较 见表 2。

组别	采血例次	<1.5 mg/L	1.5~5.5 mg/L	>5.5 mg/L
对照组	72	8(11.11)	35(48.61)	29(40.28)
观察组	75	6(8.00)	49(65.33)	20(26.67)
χ^2		0.413	4.194	3.063
<i>P</i>		0.521	0.041	0.080

2.2 两组用药期间药物不良反应发生率比较 对照组用药期间 11 例(36.67%)发生药物不良反应,主要不良反应有精神异常(精神亢奋、情绪改变、失眠、幻觉)5 例,视觉异常(幻视、视物模糊)4 例,听觉异常(幻听、耳鸣)2 例。观察组为 8 例(26.67%),主要不良反应有精神异常 5 例,视觉异常 2 例,听觉异常 1 例。两组药物不良反应发生率比较, $\chi^2=0.693$,*P*=0.406,差异无统计学意义。

3 讨论

伏立康唑是侵袭性真菌感染治疗的首选药物,伏立康唑的合理使用已经逐渐成为目前临床研究的热点问题。研究认为,影响伏立康唑个体间代谢差异的主要因素包括食物降低口服生物利用度、年龄、药物相互作用、CYP2C19 的基因多态性等方面^[10]。多项指南推荐对使用伏立康唑的患者进行治疗药物监测,同时在监测对象范围、目标监测浓度、剂量调整方案等方面提供了循证建议^[11-13]。医生、药剂师、护士的临床工作能力、作用范畴不同,却又有相互的交叉,协作模式能够达到知识互补。药剂师参与临床用药发挥自身药专业知识技能的专长,通过主动与医生讨

论、分析患者病情及诊疗方案,达到合理用药,提高治疗效果的目的^[14]。本研究医药护一体化治疗药物监管团队成员根据相关指南和证据,将伏立康唑治疗药物监测临床实践中涉及的多种角色职能进行合理分工与安排,对落实伏立康唑血药浓度的监测,保证伏立康唑药物浓度达标率,从而确保伏立康唑的有效用药和安全用药具有重要意义。本研究显示,观察组药物浓度达标率显著高于对照组($P < 0.05$)。表明医药护一体化治疗药物监测模式可显著提高患者药物浓度达标率。医药护一体化药物监测模式搭建了医药护有效沟通平台,有利于共同讨论决策药物标本采集时间计划推荐方案,通过药物浓度的动态监测,制定和调整个体化的精准给药方案,从而提高患者在伏立康唑用药期间药物浓度的达标率。Dolton 等^[15]的研究表明,伏立康唑药物浓度与临床疗效具有相关性。医药护一体化药物监测模式的构建,将有利于患者合理用药,保证最佳的治疗效果和用药的成本效益。

神经系统毒性和肝脏毒性是伏立康唑临床治疗过程中最常见的不良反应^[16],研究表明伏立康唑的药物浓度与肝功能损害、视觉异常等不良反应的发生率相关性显著^[17-18]。本研究结果显示,两组不良反应均以精神异常为主,观察组不良反应发生率低于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。Park 等^[19]对 110 例亚洲人群进行的随机对照试验结果显示,治疗药物监测未能降低不良反应的发生率,但却能显著降低由于药物不良反应而终止治疗的患者比例,进而提高治疗有效率。未来的研究应在严格监测患者临床不良反应的基础上,合理控制安全的药物浓度范围,以降低药物毒性,从而降低药物不良反应发生率。

综上所述,对伏立康唑治疗实施医药护一体化药物监管,通过多学科紧密合作,药师、护士在患者用药过程中对用药相关不良反应动态监督反馈,为医生个体化调整伏立康唑的给药方案提供依据,减少不必要的停药,可以有效提高伏立康唑药物浓度达标率,保证患者治疗效果,保障了临床用药安全。

参考文献:

[1] Herbrecht R. Voriconazole: therapeutic review of a new azole antifungal[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2004, 2(4): 485-497.

[2] Denning D W, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management[J]. Europ Respirat J, 2016, 47(1): 45-68.

[3] Pappas P G, Kauffman C A, Andes D R, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(4): e1-e50.

[4] 王晓梅,张林. 84 例伏立康唑不良反应分析[J]. 医药导报, 2017, 36(12): 1432-1436.

[5] 杨昭毅,胡晓文,姜玲. 1 例伏立康唑致视觉障碍伴肝功能损伤的药学监护[J]. 医药导报, 2017, 36(7): 826-828.

[6] Patterson T F, Thompson G R 3rd, Denning D W, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(4): e1-e60.

[7] Dolton M J, Ray J E, Chen S C A, et al. Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(9): 4793-4799.

[8] Luong M L, Al-Dabbagh M, Groll A H, et al. Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a meta-analysis[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(7): 1786-1799.

[9] Hamada Y, Seto Y, Yago K, et al. Investigation and threshold of optimum blood concentration of voriconazole: a descriptive statistical meta-analysis[J]. J Infect Chemother, 2012, 18(4): 501-507.

[10] 肖桂荣,徐珽,吕晓菊. 遵循指南推广伏立康唑血浓度监测[J]. 中国合理用药探索, 2017, 14(2): 71-77.

[11] Hamada Y, Tokimatsu I, Mikamo H, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of voriconazole: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring[J]. J Infect Chemother, 2013, 19(3): 381-392.

[12] Ashbee H R, Barnes R A, Johnson E M, et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology [J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 69(5): 1162-1176.

[13] Chen K, Zhang X, Ke X, et al. Individualized medication of voriconazole: a practice guideline of the division of therapeutic drug monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. Ther Drug Monit, 2018, 40(6): 663-674.

[14] 金枝,滕智敏,豆娟,等. 药护协同管理在急性心肌梗死患者溶栓治疗中的实践[J]. 护理学杂志, 2015, 30(7): 26-28.

[15] Dolton M J, McLachlan A J. Voriconazole pharmacokinetics and exposure-response relationships: Assessing the links between exposure, efficacy and toxicity[J]. Int J Antimicrob Agents, 2014, 44(3): 183-193.

[16] 梅和坤,王瑾,柴栋,等. 伏立康唑治疗药物监测的分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(17): 91-94.

[17] Jager N G, van Hest R M, Lipman J, et al. Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2016, 9(7): 961-979.

[18] Kang H M, Lee H J, Cho E Y, et al. The clinical significance of voriconazole therapeutic drug monitoring in children with invasive fungal infections[J]. Pediatr Hemat Oncol, 2015, 32(8): 557-567.

[19] Park W B, Kim N H, Kim K H, et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial[J]. Clin Infect Dis, 2012, 55(8): 1080-1087.