

我院开展治疗药物监测的实践与思考

朱金平, 费燕, 林秀丽, 张燕青, 陈锦珊 (解放军第一七五医院 - 厦门大学附属东南医院药学科, 漳州 363000)

【摘要】 目的 讨论开展治疗药物监测(TDM)的临床意义,查找存在不足,并思考解决问题的对策。方法 全面总结回顾该院TDM工作开展的基础、主要内容、药学服务举措及教学与科研创新成果,并结合临床实际,探讨今后开展工作的新思路。结果 TDM工作中遇到的问题主要是医务人员利用TDM手段实施个体化给药的意识还不够强,医药团队协作能力有待提高。结论 应通过加大TDM宣传力度,以TDM为切入口,加强与临床的密切配合与协作,配备更多高素质的临床药师,并通过与药物基因组学的结合,进一步提高治疗药物监测的工作质量。

【关键词】 治疗药物监测; 实践; 临床药师; 合理用药

【文献标志码】 B

【文章编号】 1007-4406(2014)03-0183-05

医院药学已由传统的药品供应保障型向临床药学技术服务型转变,临床药学服务理念也由以“药品”为中心向以“患者”为中心转变。治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)作为临床药学的重要组成部分,是药师对患者进行药学监护的重要手段之一,对提高临床用药的有效性与安全性具有十分重要的意义^[1]。

我院是一所综合性的三甲医院,重点开展了以合理用药为核心的TDM、药品不良反应监测、合理用药咨询、临床药师药学查房、全院会诊、疑难病历讨论等临床药学工作。其中,TDM工作开展已有16年,现可开展包括免疫抑制药、抗癫痫药、抗菌药、抗肿瘤药、平喘药、强心药等十余种药物的血药浓度监测,ALDH2基因型与CYP2C19基因型等2种药物代谢基因型检测,2012年度监测样本已突破4 000例次。为进一步推动TDM工作的深入开展,为临床个体化治疗提供更多的支持与帮助,我们结合我院TDM工作的临床实践,探讨今后开展TDM工作的新思路。

1 TDM工作的临床意义

如何保障药物治疗的有效性与安全性,是临床医师和药师的共同责任,而TDM是医师和药师实现这一目标的有力工具。在国外,TDM已成为临床实验室常规检测项目和临床医师用药的依据。1983

年以来,我国卫生部临床检验中心开展了TDM并将其列为常规工作,对于监护患者用药、制定和调整个体化用药方案、药物中毒急救和提高治疗水平都具有积极的意义。经过近30年的发展,监测的技术、方法、药物品种等已有很大突破^[2-3],其为临床治疗提供的价值也逐渐被实践所证明。

有些药物的治疗效果可通过临床观察的生物化学指标来判断,如通过监测血压、血糖判断降压药或降糖药的治疗效果,但大部分药物仍缺乏衡量药物效应的直接指标。医师通常按照自身经验给予常规剂量用药,由于患者个体差异和其他因素,即使是同一药物、同一剂量以及相同的给药途径,最终反映在治疗效果上仍然存在明显差别。特别是对于剂量不足或剂量太大可引起相似不良反应的药物,根据传统经验一般较难判断药物效应不显著的原因。大量研究表明,许多药物的疗效和不良反应与血药浓度相关的程度明显大于与药物剂量相关的程度^[4]。正是由于TDM工作的开展,彻底改变了医师按常规剂量用药的传统做法,提高了药物的治疗效果,降低了不良反应的发生。

TDM为临床用药从传统经验模式提高到科学的个体化模式提供了有力工具,使药物治疗更趋科学合理,减少了临床调整剂量、换药、停药及合并用药的盲目性。同时还促进了医药人员的紧密结合,

【作者简介】 朱金平(1986-),女,药师。研究方向:临床药学。Tel: 0596-2975694; E-mail: zjp1010xiaoke@sina.com

【通讯作者】 陈锦珊(1978-),男,主管药师。研究方向:医院药事管理、临床药学。Tel: 0596-2925193; E-mail: cjs1223@sohu.com

缩短了医疗时间,降低了患者医疗费用,保证了医疗质量,并取得良好的经济效益和社会效应。

2 TDM 工作的临床实践

2.1 TDM 工作开展的基础

2.1.1 硬件方面 医院先后购置了美国 Waters 高效液相色谱仪和美国 BIO-RAD 酶标仪等相关设备,采用先进的分析技术对抗癫痫药、免疫抑制药、抗菌药等进行血药浓度测定。2011 年开始又陆续引进了德国西门子 Viva-E 全自动药物浓度分析仪和上海百傲基因检测系统,增加了监测药物的品种,并且实现了多种药物同时监测,大大缩短了患者等候检测报告的时间。设置独立的 TDM 实验室,并配备专业监测人员,创立良好的实验环境和条件。健全的硬件设施是保证 TDM 测定结果准确可靠的前提,也为药师开展临床药学用药监护的实践提供了平台。

2.1.2 软件方面 监测室制定了工作制度与职责、精密仪器设备使用管理规定及各种标准操作规程,明确了实验人员日常工作职责,整理包括仪器分析操作、血样预处理、质控分析等各种项目的操作步骤、注意事项,在测定工作中严格执行操作规程,并定期进行室内、室间质量控制,以确保将测定误差控制在临床允许范围内。同时,科室重视人才的培养,积极利用各种资源为 TDM 药师提供外出学习交流的机会,选派技术骨干参加实验技术应用、上岗培训及国家级 TDM 学术年会等,结合临床药学实践,开阔眼界,拓宽知识层面,提高服务临床及患者的技能。

2.2 TDM 工作的主要内容 TDM 是通过采用灵敏的现代分析测试手段来定量分析患者体液样本中的药物及其代谢产物的浓度,临床上主要采用血液标本。通过探讨血药浓度与药物疗效、毒性之间的关系,以确定药物有效浓度及毒性浓度之间的范围,并根据药动学公式来计算最佳的治疗剂量,做到用药个体化,指导临床合理用药。基本程序大体分为 5 步,即申请、取样、监测、数据处理和结果解释^[5-6]。医师负责开具准确适时的专用 TDM 申请单,根据监测室制定的全院统一格式申请单详细填写患者一般情况、监测药物、监测目的及用药情况等,并确认患者采血前的生理因素和服药状态,是否遵医嘱按时按剂量服药且已经达到稳态血药浓度。护士根据规定的采血标准进行规范采血,记录末次服药时间及采血时间及时送至监测室。TDM 药师接到申请单及血样标本时,通过核实采血时间与患

者用药情况后,仅接收合格标本,并对不合格标本进行沟通指导。对合格标本进行分析测定后,及时向患者及临床下发测定结果。根据每种药物的药动学群体参数对结果进行合理的解释,结合患者病情、药物相互作用及其他实验室检查结果向临床提供合理的用药意见和建议。遇某些结果异常、疗效差或有中毒表现的患者,进行重点跟踪随访,对新用药方案实施过程密切观察。

2.3 TDM 工作的服务举措 历经 16 年的临床实践,我院 TDM 工作监测技术水平已显著提高,在省内同级医院处于领先水平,并已初步形成一项特色的药学服务。为了给就诊患者提供便捷、优质的服务,监测室推行 TDM 监测结果电话或短信告知制度,实现了第一时间通知、第一时间反馈。制订特殊患者随访资料卡,针对某些监测结果异常的患者组织定期随访,同时完善特殊患者的药历书写。针对经常需要监测的药物,总结其治疗窗,并对出现波动或异常的结果作出分析和判断,找出可能存在的原因,及时为临床医师调整给药方案提供建议;同时这也是科研分析的宝贵资源。通过下发 TDM 监测室专有名片、患者用药宣传手册及设立院内药讯 TDM 专栏等措施,大力宣传 TDM 的重要性及临床意义,定期下临床一线沟通,提高患者、医务人员对 TDM 的重视,促进临床合理用药。另外,监测药师根据开展药物的性质不同,整理各项监测注意事项,包括具体采血时间、采血量、匹配试管等,并将材料下发临床进行面对面宣教,保证测定结果的可靠性与准确性。

2.4 TDM 工作的教学功能 科室重视业务骨干的培养,依靠传帮带、岗位锻炼、学习培训抓培养,推行规范化培训模式和制度,制定了一套与实际工作相适应的 TDM 教学培训体系。积极利用各种资源为 TDM 药师提供外出学习交流的机会,选派技术骨干参加实验技术应用、上岗培训及国家级 TDM 学术年会等。同时,监测室根据实际情况,规范了带教资质与具体带教内容,定期校正精密仪器、定量器具,并将仪器设备、操作处理、结果分析等标准操作规程更加细化、标准化,严格按照带教流程执行。近 5 年来,共接收及带教本省市及周边省市高等院校实习、进修生 10 余名,培养了一批理论与实践能力兼具的药学人员。同时,通过定期效果验收与带教反馈,及时发现问题,监测药师的带教能力也得到了进一步的提高。

2.5 TDM工作与科研创新 经统计,我院2003年以来共开展TDM新技术新业务11项,如通过高效液相色谱法分别建立快速测定万古霉素、拉莫三嗪、伏立康唑等血药浓度;利用全自动药物浓度分析仪同时测定他克莫司、环孢霉素、霉酚酸等3种药物浓度;引进基因检测系统对乙醛脱氢酶ALDH2、CYP2C19等基因型进行检测。新业务的开展不仅增加监测药物的品种,使监测例数逐年上升,同时也实现基因检测零的突破。申报科研课题立项获得资助2项,主要涉及基因多态性对患者服用药物的药动学、疗效与不良反应的相关性研究及影响,获得军队医疗成果三等奖1项;并撰写发表及参加学术会议的TDM科研论文14篇,内容主要涵盖抗癫痫药、免疫抑制剂、平喘药以及抗菌药等血药浓度监测的方法学考察,TDM与药物基因组学结合指导个体化用药研究,TDM临床应用及回顾性分析等方面。通过科研论文的撰写发表与会议交流,进一步扩大了监测室相关监测技术的影响力。TDM工作在科研创新方面延伸,监测药师的科研攻关和创新能力也得到进一步锻炼与提升。

2.6 典型实例

2.6.1 提高用药依从性 患者,男,68岁,被诊断为慢性支气管炎、支气管扩张,因症状加重就诊。口服茶碱缓释片0.1g, bid平喘治疗,予监测茶碱血药浓度 $0.09\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。经询问得知患者近期末规律服用药物,依从性差。故对患者进行用药教育,嘱其规律服药达稳态后再次监测,1周后复查茶碱血药浓度为 $8.7\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,症状控制良好。

2.6.2 及时发现中毒反应 患者,女,29岁。2岁时被诊断为癫痫,长期不规律服用卡马西平 0.1 g , tid + 苯巴比妥 30 mg , tid + 苯妥英钠 100 mg , tid,未定期监测抗癫痫药物的血药浓度。10d前患者因癫痫再次发作,自行将苯妥英钠加量至 200 mg , tid后出现头晕、行走不稳、言语含糊不清等症状,急查血药浓度示:苯妥英钠血药浓度 $62.877\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,提示苯妥英钠中毒^[7]。按苯妥英钠药物中毒救治,患者病情好转,继续按苯妥英钠 100 mg , tid。规律服药1周后复查苯妥英钠血药浓度 $13.8\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,未再出现癫痫发作及中毒反应,出院后继续定期监测抗癫痫药血药浓度。

2.6.3 明确合并用药的影响 患者,男,20岁,3年前被诊断为慢性肾功能不全尿毒症期,并行肾移植术治疗。术后给予吗考酚酯 500 mg , bid + 他克莫司 0.5

mg , bid + 泼尼松 10 mg , qd抗排斥治疗。3d前患者出现肺部感染症状入院治疗,监测他克莫司血药浓度 $5.10\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。给予伏立康唑、加替沙星氯化钠抗感染治疗,4d后复查他克莫司血药浓度 $12.1\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。给予调整抗排斥方案为吗考酚酯 250 mg , bid + 他克莫司 0.5 mg , qd,停用泼尼松。3d后再次复查他克莫司血药浓度 $6.2\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。患者治愈出院后,再次调整他克莫司用量为 0.5 mg , bid。规律服药2周后复查他克莫司血药浓度 $5.8\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

2.7 TDM工作开展中遇到的问题

2.7.1 医务人员利用TDM手段实施个体化给药的意识不够强 由于受传统经验用药的影响,部分临床医师并未完全认识到TDM在用药指导中的重要性,积极性有待提高。临床上,抗癫痫药的监测比较常见,另外对于特殊人群如器官移植患者免疫抑制剂的监测意识比较高,我院2个品种的药物监测例数占监测总例数的90%以上。而地高辛和茶碱作为常规监测药物,临床的送检率却很低。由于药物本身便宜而检测费用偏高,医师凭经验给药,再根据临床表现的诊断来进行用药调整,但对于这种治疗浓度与中毒浓度接近的药物,经验用药常存在偏差。另外,对于药物代谢基因型检测的指导意义,由于宣传力度不够,大部分临床医师知之甚少,在一定程度上对药物基因组学的新理念与新技术有所抵触,这对后续TDM的深入开展造成一定的影响。

2.7.2 医药团队协作能力不足 目前,医院临床药学服务理念已从以“药品”为中心向以“患者”为中心开始转变,围绕患者开展专业的技术服务,因此药学服务开展的深入程度及临床药学人员提供技术服务的能力已显得尤为重要。药学人员与医师、护师等在TDM全过程中分别饰演了不同的角色,并且都是十分重要的角色。这些成员还需协同配合,才能做好TDM,共同实施以患者为中心的医疗服务全过程^[8]。尽管我院也开展了以合理用药为核心的TDM、药品不良反应监测、合理用药监测等一些具体的临床药学工作,但由于受到临床药师数量的限制,深入的程度还远不够,仅针对部分患者制定和调整个体化给药方案。后续还有待通过加强团队合作与密切配合来提高医药团队协作能力,结合每个患者自身特点分析解释测定结果,以提供更全面的药学技术服务。

3 对下一步开展TDM工作的思考

3.1 加大TDM宣传力度 开展TDM工作,除了依

靠药学专业技术人员的自身努力,还需要广大医护人员和患者及其家属的密切协作配合,只有在这个基础上,才能把这项工作全面开展起来。

3.1.1 以患者为中心 TDM 药师应直接面对患者开展工作,将患者的需要与实际工作结合起来,扩大 TDM 工作的影响力,增强患者对 TDM 的了解,促进临床药学工作的深入。器官移植患者是 TDM 的服务主体也是特殊群体,可针对该部分患者开展患者联谊会,通过搭建药师与广大患者及其家属沟通的平台,及时准确掌握患者服务需求,增强患者及其家属对 TDM 重要性的认识。

3.1.2 以医护人员为中心 针对部分临床医师对 TDM 在用药指导重要性的认识上存在不足,通过定期举办 TDM 宣传班、理论技术培训等方式,结合日常实际检测典型,为临床医护人员提供具体实践内容,提高对 TDM 重要性的认识,重点加强 TDM 宣传教育。另外,医院对应当进行血药浓度监测的药物而未进行监测和实施个体化给药治疗的,已作出相关处罚规定措施(如每例扣相应科室考评分);后续还将加强制度落实,对使用列入监测的品种,临床科室必须配合监测室做好标本采集,按规定执行的科室给予表扬,违者给予全院通报批评,形成制度化。

3.2 以 TDM 为切入点,加强与临床的密切配合与协作 TDM 工作合理有效的开展,需要医、护、药人员多方面的密切配合与相互协作。我院现有临床药师 3 名,涉及消化、抗肿瘤、肠外肠内营养支持等专业,分管不同科室,通过深入临床一线开展以患者为中心的临床药学工作,并参与全院会诊、疑难病例讨论及危重患者抢救、五师联合查房等,真正参与和监督临床合理用药。而 TDM 作为临床药学工作的一个重要内容,加强临床药师在 TDM 中的作用将是今后工作的重点发展方向之一。基于医护人员对患者的病情和用药情况、药物疗效等是最直接的观察者,一方面临床药师应把 TDM 作为切入点,对监测中出现波动或异常的结果、疑难和危重患者的监测结果等重点进行分析研究,提出合理解释与建议,并及时反馈给临床医师,参与治疗方案的讨论;另一方面临床药师更要善于倾听临床对 TDM 测定结果的准确性、个体给药方案设计的合理性等方面的综合评价意见,达到定期反馈并及时解决问题的效果,在发挥好用药参谋作用的同时也提高 TDM 工作质量。

3.3 与药物基因组学结合,真正实现个体化给药 药物基因组学是基于药物反应的基因多态性提出来的,

基因多态性是药物基因组学的基础和重要研究内容,主要包括药物代谢酶、药物转运体、药物作用靶点等基因的多态性。这些多态性的存在可能导致药物的疗效和不良反应的个体差异^[9]。前期科室已申报科研课题立项获得资助 2 项,开展药物代谢酶基因多态性对药物的药动学、疗效与不良反应的相关性研究及影响等相关项目,后续在进一步加快课题进度的同时,还将继续拓展研究范围,探讨研究其他基因多态性对药物代谢的影响。与传统 TDM 相比,基因导向的个体化药物治疗,在监测时机、监测样本与监测结果等方面具有更多优势^[2]。除了像传统的 TDM 那样监测患者药物浓度是否在治疗范围之内以外,还有可能前瞻性地用患者特异性遗传信息来监测药物治疗。通过对患者的基因检测,临床医师能够为患者选择最佳的药物和最适剂量,开出“基因处方”,从而使临床用药更具针对性、高效性和安全性,达到真正用药个体化的目的。新型的临床药物治疗模式已慢慢转变为遗传药理学、药物基因组学为导向,结合 TDM 监测结果指导特定药物在特定患者上的合理使用,最大程度上增加药物的有效性,减少药物不良反应,实现临床的合理用药^[10]。

总之,建立规范的药物分析实验室和可靠的 TDM 技术是开展 TDM 临床药学服务工作的基础。要确保 TDM 结果的准确可靠,创立良好实验环境和条件、配备先进仪器设备和高素质实验技术人员是必要的。此外,还需完善质量控制体系并严格执行,以保证将测定误差控制在临床允许范围内。目前,TDM 工作开展得较为普遍,国内已经形成了初具规模、形式多样的 TDM 实验室,然而高素质的 TDM 药师及临床药师还比较紧缺。因此,医院应加大临床药师培养力度,增加各专业临床药师数量,提高临床药师的素质,适应 TDM 工作需要。同时,在 TDM 工作中应注意结合药物基因组学的有关研究成果和个体的基因测定信息对监测结果加以解释,通过弥补以往只根据血药浓度测定结果进行给药的不足优化临床用药,真正实现个体化给药。

【参考文献】

- [1] 胡婷婷, 雍小兰, 史惠卿. 治疗药物监测下的药学服务[J]. 药学服务与研究, 2007, 7(6): 478.
- [2] 连秋燕, 史道华, 宋洪涛. 治疗药物监测的现状与应用进展[J]. 医药导报, 2009, 28(2): 222.
- [3] 兰静. 治疗药物监测概况及研究进展[J]. 天津药学, 2010, 22(3): 53.

- [4] 芮耀诚, 胡晋红, 姜远英. 临床药物治疗学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2001: 223-226.
- [5] 贾运涛, 王丽. 对治疗药物监测工作的思考和建议[J]. 儿科药理学杂志, 2011, 17(1): 17.
- [6] 张弋, 郑嫦云. 治疗药物监测的全程化质量控制[J]. 天津药学, 2005, 17(1): 51.
- [7] 郭文勇, 王爱民, 张鸣青, 等. 临床药师在消化系统疾病治疗中实施药学服务的体会[J]. 药学服务与研究, 2013, 13(1): 62.
- [8] 王丽. 治疗药物监测与临床安全用药[J]. 药物不良反应, 2004, 6(5): 294.
- [9] 孙忠实. 药物基因组学的机遇与挑战[J]. 中国医院用药评价与分析, 2012, 12(5): 385.
- [10] 鲍红荣, 赵志刚. 治疗药物监测与药物基因组学[J]. 中国药业, 2011, 20(4): 17.

(2013-05-24 收稿)

临床药师参与1例抗菌药物相关性腹泻患者救治的体会

司继刚 (山东省淄博市中心医院药学部, 淄博 255036)

【摘要】 通过对临床药师参与1例抗菌药物相关性腹泻救治和提供药学服务过程的回顾, 复习了抗菌药物相关性腹泻的发病机制和治疗原则, 探讨了在多学科为患者服务的医疗工作中, 如何发挥临床药师的专业特长。

【关键词】 抗菌药物相关性腹泻; 临床药师; 药学监护; 用药宣教

【文献标志码】 B

【文章编号】 1007-4406(2014)03-0187-03

临床药学是医院药学工作的重要组成部分。近年来, 临床药学工作为各医院所重视。临床药师的工作意义在于药师成为临床医疗团队中的一员, 直接参与药物治疗方案的设计, 指导患者安全合理用药, 提高医疗服务质量。笔者参与了1例患者抗菌药物相关性腹泻(antibiotic associated diarrhea, AAD)的救治过程, 并为其开展了药学监护。

1 病例简介

患者, 女, 73岁, 肝硬化病史47年, 间断腹泻1个月, 加重伴发热4 d入院。患者37年前因脾肿大诊断为特发性门脉高压症行脾切除术; 3个月前因呕血、黑便症状加重入我院消化内科, 行经皮胃冠状静脉栓塞术, 其后因胸腔积液、呼吸衰竭转入重症医学科治疗23 d后转回消化内科; 因腹水行腹腔穿刺放液术, 腹水消退, 出现腹泻, 应用左氧氟沙星、奥硝唑治疗8 d后症状好转出院。出院后腹泻症状再次加重, 为水样便, 每日5~6次, 并发热, 体温最高38.9℃, 来我院急诊科就诊, 予奥硝唑、头孢吡肟及补液等治疗3 d, 腹泻进行性加重, 转入感染性疾病科继续治疗, 查血常规示白细胞及中性粒细胞百分

比均明显升高。

血常规: WBC $76.53 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 93.84%, RBC $3.08 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, HGB $112 g \cdot L^{-1}$, PLT $252 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。粪便常规: 黄色稀便, 白细胞2~4个, 红细胞0~2个, 隐血阳性。血生化: 谷丙转氨酶 $12 U \cdot L^{-1}$, 谷草转氨酶 $21 U \cdot L^{-1}$, 肌酐 $98.3 \mu mol \cdot L^{-1}$, 尿素氮 $6.82 mmol \cdot L^{-1}$ 。

2 诊疗经过

患者入感染性疾病科当日间断腹泻, 为黄色稀便; 无明显腹痛。因其高龄、一般情况差, 血常规示白细胞总数明显升高, 故请血液内科医师会诊, 考虑为: 类白血病反应, 建议停用奥硝唑、头孢吡肟等抗菌药物, 改用亚胺培南西司他丁抗感染(1 g, q8h, iv, gtt), 加强对症支持治疗, 并复查血常规、查异常白细胞分类等以进一步明确诊断。嘱其适量进食, 多饮水。针对患者腹泻, 医嘱给予蒙脱石散固肠止泻, 复合乳酸菌胶囊和枯草杆菌二联活菌胶囊调节肠道菌群。

入院第2天, 患者频繁腹泻, 为水样便, 每日共约十余次, 无明显腹痛, 间断有恶心、未吐。嘱继续

【作者简介】 司继刚(1968-)男, 副主任药师。主要从事医院药事管理和临床药学工作。Tel: 0533-2360358; E-mail: sjg1019@163.com