

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)08-0116-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.08.028



某院重症监护室药物相互作用风险评估

黄柳绿, 姜波, 许聪聪, 唐皎, 刘盈[△], 韩永龙

(上海市第六人民医院, 上海 201306)

摘要:目的 为重症监护室(ICU)合理用药提供参考。方法 收集某院医院信息系统中2021年1月至12月ICU用药(不含溶剂、外用、中成药)医嘱(剔除单药医嘱)71份,统计患者的临床资料及用药信息,利用Lexicomp数据库筛选和分析药物相互作用(DDI)并评价其风险等级。结果 DDI发生率为80.28%(57/71);共计用药352种,平均每份医嘱(12.89±8.04)种。共检索到383个DDI,其中X级(需避免组合)17个(4.44%),较多见的为头孢唑肟+奥美拉唑(9例次,2.35%);D级(需考虑疗法调整)50个(13.05%),较多见的为美罗培南+丙戊酸(6例次,1.57%);C级(需监测治疗)265个(69.19%),较多见的为纳美芬+奥美拉唑(31例次,8.09%);B级(无须操作)49个(12.79%);A级(无已知DDI)2个(0.52%)。结论 该院ICU医嘱合并用药存在一定风险,临床药师应对其药物治疗方案进行分析及优化,避免因潜在的DDI影响疗效。

关键词:重症监护室;药物相互作用;Lexicomp数据库;合理用药

Risk Assessment of Drug-Drug Interactions in Intensive Care Unit of a Hospital

HUANG Liulyu, JIANG Bo, XU Congcong, TANG Jiao, LIU Ying, HAN Yonglong

(Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai, China 201306)

Abstract: Objective To provide a reference for rational drug use in intensive care unit (ICU). **Methods** A total of 71 medical orders (excluding medical orders containing only a single drug) for drugs (excluding solvents, external drugs and traditional Chinese patent medicines) in ICU from January to December 2021 were collected from the hospital information system (HIS) of a hospital, and the clinical data and medication information of patients were statistically analyzed. Lexicomp database was adopted to screen and analyze the drug-drug interactions (DDI), so as to evaluate the risk level of DDI. **Results** The incidence of DDI was 80.28% (57/71). A total of 352 kinds of drugs were used for the patients, with an average of (12.89±8.04) kinds per medical order. A total of 383 DDIs were retrieved, of which 17 DDIs (4.44%) were of level X (combination should be avoided), and the most common one was cefuroxime + omeprazole (nine cases, 2.35%); 50 DDIs (13.05%) were of level D (treatment adjustment should be considered), and the most common one was meropenem + valproic acid (six cases, 1.57%); 265 DDIs (69.19%) of level C (requiring monitoring and treatment), and the most common one was namefene + omeprazole (thirty-one cases, 8.09%); 49 DDIs (12.79%) were of level B (no operation), 2 DDIs (0.52%) were of level A (unknown DDI). **Conclusion** There are certain risks in the ICU orders with combination medication in this hospital. Clinical pharmacists should analyze and optimize the patients' drug treatment plans to avoid the effect of potential DDI.

Key words: intensive care unit; drug-drug interactions; Lexicomp database; rational drug use

药物相互作用(DDI)是患者由于疾病需要,同时使用至少2种药物时发生的药物疗效的变化^[1]。DDI可引起诸多不良反应,严重影响临床疗效。目前,DDI已成为医药公共卫生面临的挑战。研究表明,0.6%的患者因DDI发生住院,0.1%的患者再住院与DDI发生亦有关^[2]。重症监护室(ICU)收治重症或昏迷患者(多为老年人)因用药复杂更易发生DDI^[3]。KOECK等^[4]报道ICU患者住院期间DDI发生率为58%~67%。DDI通常可预测、可预防,临床应及时发现并阻断其发生。Lexicomp是目前较有影响力的药物综合信息数据库,为医药工作者提供DDI分析与查询,使用满意度较高^[5]。本研究旨在应用Lexicomp检索某医院ICU病房存在的

DDI,以促进临床合理用药。

1 资料与方法

通过医院信息系统(HIS)选取2021年全年我院某分院ICU病房患者同一时间窗的用药医嘱,剔除药品种<2种的医嘱,筛选的药物品种不包括溶剂、外用、中成药。通过HIS药房管理子系统查询该院在此期间纳入的ICU住院患者的病例号,并从系统中获取其一般资料(年龄、性别、诊断等)及用药信息等。采用Lexicomp药学信息数据库筛选和分析DDI,将其分为5个风险等级。X级为需避免组合,D级为需考虑疗法调整,C级为需监测治疗,B级为无须操作,A级为无已知DDI。其中前3个等级有临床意义。采用Excel软件录入数据,并进

第一作者:黄柳绿,女,硕士,中药师,研究方向为临床中药学与药理学,(电子信箱)479015644@qq.com。

[△]通信作者:刘盈,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学与药事管理学,(电子信箱)lydaishu@163.com。

行描述性统计与分析。

2 结果

2.1 患者基本情况

共纳入医嘱71份,涉及患者71例,其中男46例,平均年龄(61.43 ± 16.20)岁;女25例,平均年龄(67.00 ± 16.70)岁;共计用药352种,每份医嘱平均用药(12.89 ± 8.04)种;用药频次较高的药物为奥美拉唑、丙戊酸、氟康唑。

2.2 Lexicomp 数据库分析结果

共筛选出383个DDI,其中X级17个,D级50个,C级265个,B级49个,A级2个。详见图1。

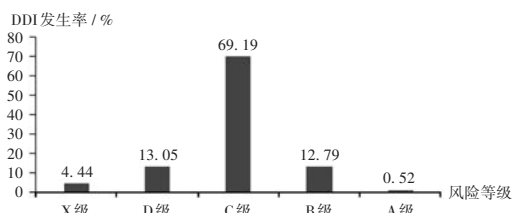


图1 ICU患者不同风险等级DDI发生率

Fig. 1 Incidence of DDI with different risk levels in ICU patients

纳入的71份医嘱中,57份(80.28%)发生DDI。其中X级22份(38.60%),D级28份(49.12%),C级55份(96.49%),B级38份(66.67%),A级4份(7.02%)。选取具有临床意义的DDI等级(X级、D级、C级)且DDI发生频次较高(≥2次)的药物组合进行汇总。详见表1。

3 讨论

3.1 ICU X级DDI发生情况

该院ICU的DDI发生率为80.28%。最常见的风险等级为C级,与文献[6]的报道一致。最严重的风险等级为X级,属配伍禁忌,临床应避免联用。检索发现,X级DDI发生频次较高的药物组合为头孢呋辛联用奥美拉唑,如某患者,因“右侧基底节出血,脑干出血,肺部感染”入院,入院后予注射用奥美拉唑钠、注射用丙戊酸钠、注射用头孢呋辛钠等药物治疗。奥美拉唑为质子泵抑制剂(PPI),与头孢呋辛酯片联用会降低其生物利用度,但不会延长QT间期[7]。该DDI仅发生于头孢呋辛(口服给药)与PPI联用。而本研究中发现,头孢呋辛给药途径均为静脉注射或肌肉注射,因此,临床使用时无须调整该药物组合,但应注意选择头孢呋辛的剂型,以免DDI发生。

纳入医嘱中,氯吡格雷联用奥美拉唑也存在X级DDI风险,且发生频率仅次于头孢呋辛联用奥美拉唑。如某患者,男,86岁,因“冠状动脉粥样硬化性心脏病、心源性休克、高血压2级”入院,入院后予拜阿司匹林肠溶片、硫酸氢氯吡格雷片、注射用奥美拉唑钠等药物治疗。氯吡格雷是抑制血小板聚集药物,部分由CYP2C19代谢为活性代谢物,奥美拉唑为中度CYP2C19抑制剂,与氯吡格雷同时使用可能会降低其活性代谢物水平,从而降低抗血小板聚集作用[8]。

表1 具体药物和DDI风险等级分布(n=383)

Tab. 1 Distribution of specific drugs and DDI risk levels (n=383)

风险等级	药物联用	频次	频率(%)	
X级	头孢呋辛+奥美拉唑	9	2.35	
	氯吡格雷+奥美拉唑	5	1.31	
	布洛芬+帕瑞昔布	2	0.52	
	胺碘酮+左氧氟沙星	2	0.52	
	头孢呋辛+埃索美拉唑	2	0.52	
	氯吡格雷+埃索美拉唑	2	0.52	
	D级	美罗培南+丙戊酸	6	1.57
阿司匹林+依诺肝素		3	0.78	
氯吡格雷+氟康唑		3	0.78	
利奈唑胺+特布他林		3	0.78	
头孢曲松+乳酸钠林格		2	0.52	
布托啡诺+纳美芬		2	0.52	
利奈唑胺+去甲肾上腺素		2	0.52	
布托啡诺+咪达唑仑		2	0.52	
氯吡格雷+依诺肝素		2	0.52	
甲泼尼龙+碳酸氢钠		2	0.52	
C级		纳美芬+奥美拉唑	31	8.09
		奥美拉唑+氟康唑	13	3.39
		纳美芬+氟康唑	9	2.35
		哌拉西林钠+他唑巴坦+万古霉素	7	1.83
	氟康唑+左氧氟沙星	5	1.31	
	氟康唑+氨氯地平	5	1.31	
	氟康唑+甲泼尼龙	5	1.31	
	奥卡西平+丙戊酸	4	1.04	
	氨氯地平+硝酸异山梨酯	4	1.04	
	丙戊酸+左乙拉西坦	2	0.52	
	胺碘酮+阿托伐他汀	2	0.52	
	胺碘酮+氯吡格雷	2	0.52	
	胺碘酮+硝酸异山梨酯	2	0.52	
	胺碘酮+安体舒通	2	0.52	

FRELINGER等[9]发现,临床同时使用奥美拉唑和氯吡格雷,可使氯吡格雷的活性代谢物血浆峰浓度(C_{max})和血浆浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-1})分别减少15.70%和11.50%。MUTHIAH等[10]的研究表明,氯吡格雷联用奥美拉唑可能使心肌梗死发生率升高12.20%。因此,美国食品和药物管理局(FDA)和欧洲药品管理局(EMA)均警告临床应避免两药联用。本研究中有5例用药为氯吡格雷联用奥美拉唑,2例为氯吡格雷联用埃索美拉唑,虽此两药的DDI尚存争议[11],临床药师仍建议,氯吡格雷与PPI(奥美拉唑、埃索美拉唑)配伍的医嘱中,PPI药物应调整为兰索拉唑或泮托拉唑[9,12]。

胺碘酮联用左氧氟沙星也被视为存在X级DDI,本研究中共有2例患者使用该配伍,其中1例患者为男性,76岁,因“多发性脑梗死、心房颤动、慢性支气管炎”

入院,入院后予盐酸胺碘酮片、左氧氟沙星片、盐酸氨溴索胶囊等药物治疗。左氧氟沙星和胺碘酮均能延长QT间期,同时使用可使心源性死亡率升高10.80%^[13]。FDA发布的药物信息纲要和警告中均列出该配伍禁忌,但此两药仍在住院医嘱中共同开具。基于临床合理用药要求,治疗感染时应选用其他氟喹诺酮类药物替代左氧氟沙星,或使用普罗帕酮替换胺碘酮。

3.2 ICU D级和C级DDI发生情况

本研究纳入医嘱中,具有临床意义的DDI等级中C级DDI发生率较高,其次为D级DDI,提示临床药师在参与会诊过程中应对ICU用药情况进行合理建议。对于可能发生D级DDI的联合用药,应建议医师及时调整药物剂量或选择替代药;对于可能发生C级DDI的联合用药,应提醒医师采取监测措施或调整用药。本研究中发现,多数医嘱中同时存在D级和C级DDI,如某59岁患者,因“创伤性脑积水、社区获得性肺炎、症状性癫痫(继发性癫痫)”入院,治疗期间予注射用美罗培南、注射用丙戊酸钠、奥卡西平片等药物治疗。检索发现,丙戊酸联用美罗培南存在D级DDI。美罗培南为碳青霉烯类抗生素,不建议与丙戊酸盐联用。LI等^[14]的研究表明,丙戊酸与碳青霉烯类药物联合给药,前者半衰期从15 h缩短至4 h,浓度降低67.29%,肝脏损伤率增加33.90%。故应考虑替代抗菌药物或其他抗癫痫药物,如苯二氮䓬类药物或经肾脏清除的抗癫痫药物。检索发现丙戊酸联用奥卡西平存在C级DDI。两药均为抗癫痫药物。研究表明,使用丙戊酸治疗后再予奥卡西平,可能会导致肝损伤,故临床两药合用时,应在丙戊酸给药后第11天再予奥卡西平(每次300 mg,每日2次),并监测肝功能指标^[15]。

此外,本研究中还发现其他同时存在D级和C级DDI的医嘱,如某72岁患者因“多发性脑梗死、冠状动脉粥样硬化性心脏病、肺部感染”入院,住院期间予氟康唑氯化钠注射液、注射用奥美拉唑钠、硫酸氢氯吡格雷片等药物治疗。检索发现,氯吡格雷联用奥美拉唑存在X级DDI,氟康唑联用氯吡格雷存在D级DDI,氟康唑联用奥美拉唑存在C级DDI。氟康唑为CYP2C19强效抑制剂,接受氯吡格雷治疗的患者应避免同时使用该类药物(如氟康唑、氟西汀、氟伏沙明)。同时使用氯吡格雷和抑制CYP2C19的药物,出血事件会明显增加。与健康受试者相比,CYP2C19强效抑制剂减弱了氯吡格雷的抗血小板聚集作用^[16]。氟康唑与奥美拉唑联用,后者 AUC_{0-1} 明显增大,半衰期延长, C_{max} 高2倍,可能会增加奥美拉唑血清浓度^[17]。分别予微量奥美拉唑(100 μg)、常规剂量奥美拉唑(20 mg)与氟康唑联用,在DDI级别上无显著差异^[18]。因此,奥美拉唑联用氟康唑时,仅需监测奥美拉唑血清浓度和毒副作用,无须调整奥美拉唑用量。

3.3 建议

本院ICU收治患者多为老年人,合并疾病多,如失血性休克、脑梗死、癫痫、各种出血症合并高血压或糖尿病,病情复杂,常需多种药物联合治疗。患者发生DDI的风险随着给药数量、药物剂量的增加及治疗时间的延长而增加。ICU患者常出现器官功能受损,从而改变药物的药物代谢动力学,改变药物和蛋白质的结合,因此更易导致药物治疗失效或DDI发生。临床药师进行干预并提供具有参考意义的DDI解决方案,是当前临床有效减少DDI发生的主要措施。通常临床药师借助Lexicomp等药学信息数据库可高效快速地筛选到药物潜在DDI,经过分析整合进行药学服务。临床药师在查房期间应与医师直接讨论,提供药物治疗管理信息。参与会诊过程中应掌握患者用药信息,以DDI为切入点,对于临床禁止配伍使用(X级DDI)的药物,应提醒医师选择替代药品;对于易发生D级或C级DDI的配伍,应提醒医师调整疗法或密切监测血药浓度,降低DDI发生率,促进临床合理用药。

参考文献

- [1] NUSAIR MB, AL - AZZAM SI, ARABYAT RM, et al. The prevalence and severity of potential drug - drug interactions among adult polypharmacy patients at outpatient clinics in Jordan[J]. Saudi Pharmaceutical Journal,2020,28(2):155 - 160.
- [2] MASJEDI M, MIRJALILI M, MIRZAEI E, et al. The effect of different intensivist staffing patterns on the rate of potential drug - drug interactions in adult trauma intensive care units[J]. Therapeutic Advances in Drug Safety,2020,11:585522592.
- [3] FITZMAURICE MG, WONG A, AKERBERG H, et al. Evaluation of Potential Drug - Drug Interactions in Adults in the Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta - Analysis[J]. Drug Safety,2019,42(9):1035 - 1044.
- [4] KOECK JA, HILGARTH H, VON AMELN - MAYERHOFER A, et al. Clinically Relevant Interactions with Anti - Infectives on Intensive Care Units - A Multicenter Delphi Study [J]. Antibiotics (Basel),2021,10(11):1330.
- [5] MOUNTFORD CM, LEE T, DE LEMOS J, et al. Quality and usability of common drug information databases [J]. Canadian Journal of Hospital Pharmacy,2010,63(2):130 - 137.
- [6] AGHILI M, KASTURIRANGAN MN. Management of Drug - Drug Interactions among Critically Ill Patients with Chronic Kidney Disease:Impact of Clinical Pharmacist's Interventions[J]. Indian Journal of Critical Care Medicine,2021,25(11):1226 - 1231.
- [7] LORBERBAUM T, SAMPSON KJ, CHANG JB, et al. Coupling Data Mining and Laboratory Experiments to Discover Drug Interactions Causing QT Prolongation [J]. Journal of the American College of Cardiology,2016,68(16):1756 - 1764.
- [8] CHETTY M, RAVENSTIJN P, MANCHANDANI P. Clopidogrel Dosing: Current Successes and Emerging Factors for Further Consideration [J]. Clinical Pharmacology and Therapeutics,