

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)08-0009-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.08.003



临床药师干预伏立康唑不良潜在药物相互作用实践效果*

丁海华¹, 陈道俊², 王 华³, 张云玲^{1△}

(1. 安徽省胸科医院药剂科, 安徽 合肥 230022; 2. 安徽医学高等专科学校医学技术学院, 安徽 合肥 230601; 3. 安徽省胸科医院结核科, 安徽 合肥 230022)

摘要:目的 促进临床合理使用伏立康唑。方法 制订医院伏立康唑不良潜在药物相互作用(pDDI)药品合用分级目录, 临床药师按药理作用归纳伏立康唑 pDDI 的风险和用药建议, 并对临床科室开展伏立康唑 pDDI 合理用药专项培训; 通过前置审方系统对医嘱(处方)实时干预, 提供个体化、精细化的用药提示信息。利用美康智慧药学服务平台的 PASS 处方点评系统选取安徽省胸科医院 2021 年 1 月 1 日至 3 月 31 日(干预前)、2023 年 1 月 1 日至 3 月 31 日(干预后)使用伏立康唑的出院患者, 分别作为对照组(186 例)与干预组(140 例), 收集患者相关资料, 分析伏立康唑不良 pDDI 和药品不良反应(ADR)发生情况。结果 干预组发生伏立康唑不良 pDDI 80 例(57.14%)、101 例次, 显著少于对照组的 123 例(66.13%)、181 例次($P < 0.05$)。与对照组比较, 干预组患者伏立康唑合用奥美拉唑、地塞米松、利福平、辛伐他汀不良 pDDI 发生频次占比均下降。ADR 发生方面, 干预组为 6.43%, 低于对照组的 10.22%($P > 0.05$); 其中, 伏立康唑不良 pDDI 发生率为 88.89%, 略低于对照组的 89.47%($P > 0.05$); 严重 ADR 发生率为 11.11%, 显著低于对照组的 52.63%($P < 0.05$); 出现 ADR 患者 2 次及以上伏立康唑不良 pDDI 发生率为 44.44%, 高于对照组的 36.84%($P > 0.05$)。结论 伏立康唑与多种药物存在多种不良 pDDI, 临床药师开展合理用药培训、处方干预能降低用药风险, 保障患者的用药安全。

关键词: 伏立康唑; 不良潜在药物相互作用; 临床药师; 处方审核; 合理用药

Effect Analysis of Clinical Pharmacists' Intervention on Adverse Potential Drug - Drug Interactions of Voriconazole

DING Haihua¹, CHEN Daojun², WANG Hua³, ZHANG Yunling¹

(1. Department of Pharmacy, Anhui Chest Hospital, Hefei, Anhui, China 230022; 2. School of Medical Technology, Anhui Medical College, Hefei, Anhui, China 230601; 3. Department of Tuberculosis, Anhui Chest Hospital, Hefei, Anhui, China 230022)

Abstract: Objective To promote the rational use of voriconazole in clinical practice. **Methods** A catalogue for drug combination classification related to adverse potential drug - drug interactions (pDDIs) of voriconazole in the hospital was formulated. Clinical pharmacists summarized the risks and medication recommendations for voriconazole - related pDDIs based on pharmacological effects, carried out special training on rational use of voriconazole in clinical departments and real - time intervention on medical orders (prescriptions) through the pre - review prescription system, and provided individualized and refined medication reminder information. The patients treated with voriconazole discharged from the Anhui Chest Hospital from January 1 to March 31, 2021 (before intervention) and from January 1 to March 31, 2023 (after intervention) were selected as the control group (186 cases) and the intervention group (140 cases) respectively by the PASS prescription review system of the PIP Platform. The related information of patients were collected, the incidence of voriconazole - related adverse pDDIs and adverse drug reactions (ADRs) was analyzed. **Results** There were 80 cases (57.14%) and 101 case times of voriconazole - related pDDIs in the intervention group, which were significantly less than 123 cases (66.13%) and 181 case times in the control group ($P < 0.05$). Compared with that in the control group, the frequency proportion of adverse pDDIs induced by the combination of voriconazole with omeprazole, dexamethasone, rifampicin and simvastatin in the intervention group decreased. The incidence of ADRs was 6.43% in the intervention group, which was lower than 10.22% in the control group ($P > 0.05$); the incidence of voriconazole - related pDDIs was 88.89%, which was slightly lower than 89.47% in the control group ($P > 0.05$); the incidence of severe ADRs was 11.11%, which was significantly lower than 52.63% in the control group ($P < 0.05$); the proportion of patients having voriconazole - related adverse pDDIs (twice or more) and ADRs was 44.44%, which was lower than 36.84% in the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** There are multiple adverse pDDIs between voriconazole and various drugs. Clinical pharmacists' practice in the rational medication training and prescription intervention can decrease the medication risk and ensure the patients' medication safety.

Key words: voriconazole; adverse potential drug - drug interaction; clinical pharmacist; prescription review; rational drug use

* 基金项目: 安徽省卫生健康科研项目[AHWJ2022b040]。

第一作者: 丁海华, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)1287742461@qq.com。

△通信作者: 张云玲, 女, 硕士, 主任药师, 研究方向为药事管理与临床药学, (电子信箱)yl1525@126.com。

多数慢性病患者一般需同时使用多种药物治疗,临床医师疾病诊疗过程中易忽视由此产生的药物相互作用。研究显示,部分具有临床意义的不良潜在药物相互作用(pDDI)与住院时间延长、医疗成本增加及不良的生活质量和治疗结局有关^[1]。伏立康唑属第2代三唑类抗真菌药,是治疗侵袭性肺曲霉菌病的首选药物^[2]。其在体内通过肝脏细胞色素P450(CYP450)以非线性动力学方式代谢,是CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4的底物及抑制剂。研究表明,伏立康唑与其他药物联用时可能会产生不良pDDI,影响临床疗效^[3],甚至会产生严重的药品不良反应(ADR)^[4]。安徽省胸科医院(下文以我院代指)为呼吸专科医院,伏立康唑不良pDDI数据丰富。基于此,本研究中探讨了临床药师干预伏立康唑不良pDDI的工作模式与实践效果,以促进临床合理用药。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 分级目录制订

结合我院已有药品品种,利用美康合理用药信息支持系统的药物相互作用模块,将伏立康唑不良pDDI严重程度分为4级:可能产生非常严重的相互作用,为禁忌合用;可能产生较严重的相互作用,为不推荐合用;可能对患者造成一定的损害,为谨慎合用;可能有相互影响但无明显的临床危害,为关注合用。最终制定了我院伏立康唑pDDI药品合用分级目录(未纳入“关注合用”等级)。详见表1。

表1 我院伏立康唑不良pDDI药品合用分级目录

Tab.1 Catalogue for drug combination classification related to adverse pDDIs of voriconazole in our hospital	
严重程度(个数)	具体药物
禁忌合用(7个)	胺碘酮、利福平、辛伐他汀、乙胺吡嗪利福异烟片(Ⅱ)、异福片、决奈达隆、伊伐布雷定
不推荐合用(8个)	利福布汀、利福喷丁、利伐沙班、他克莫司、苯巴比妥、替格瑞洛、卡马西平、贝达喹啉
谨慎合用(25个)	阿托伐他汀、布地奈德、地塞米松、艾司奥美拉唑、奥美拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑、泮托拉唑、布洛芬、萘普生、氟比洛芬、塞来昔布、丁丙诺啡、芬太尼、舒芬太尼、地西泮、厄洛替尼、索拉非尼、长春新碱、氟康唑、格列齐特、华法林、来曲唑、咪达唑仑、尼莫地平

1.2 资料来源与收集

纳入标准:使用伏立康唑(口服或注射)预防或治疗真菌感染;伏立康唑与其他可能发生pDDI药物合用时间不短于1 d;药物使用服从标准给药方案;合用药物在表1范围内。

排除标准:同时应用其他抗真菌药物;用药信息记录不明确,且实验室检查结果不完整;伏立康唑使用时间短于1 d或仅临时使用1次;与伏立康唑合用pDDI级别为“关注合用”。

病例选择与分组:利用美康智慧药学服务平台的

PASS处方点评系统,选取我院2021年1月1日至3月31日(干预前)、2023年1月1日至3月31日(干预后)使用伏立康唑的出院患者,分别纳入对照组(186例)与干预组(140例)。对照组中,男129例、女57例,平均年龄(62.41 ± 13.27)岁;干预组中,男96例、女44例,平均年龄(64.87 ± 15.75)岁。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

资料收集:患者基本信息(住院号、姓名、科室、年龄等),伏立康唑用药信息(剂量、频次、用药天数等),伏立康唑不良pDDI的合并用药情况(种类、pDDI严重程度级别等),ADR发生情况等。

1.3 干预措施

开展伏立康唑合理用药专项培训:临床药师收集并分析对照组患者发生不良pDDI药物的使用情况,汇总存在的问题,并按药理作用归纳伏立康唑pDDI的潜在风险并提出用药建议(见表2)。对于伏立康唑不良pDDI问题较突出的临床科室开展有针对性的合理用药培训;并对临床典型不合理病例及ADR实例进行分析,以减少合用例数,避免再次出现同类问题。

实时干预处方前置审核工作:利用美康智慧药学服务平台的PASS药师审方干预系统,结合表1、表2,设置对应的审方规则,实现精准、科学、智能的实时处方(医嘱)自动审查功能,系统自动审查出的问题处方(医嘱)交由临床药师进行人工审查和干预,及时纠正不合理用药,规范临床用药行为。

处理措施:对于不良pDDI级别为“禁忌合用”的药物,利用处方前置审核系统进行人工拦截,并实时与临床医师沟通;对于“不推荐合用”或“谨慎合用”的药物,以弹框方式实时提醒临床医师伏立康唑pDDI风险点,且均提供个体化、精细化的用药提示信息,辅助临床医师进行用药决策,避免不合理用药。

1.4 统计学处理

采用WPS 2022软件录入数据,采用SPSS 26.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不良pDDI发生情况

干预组患者发生伏立康唑不良pDDI 80例(57.14%)、101例次,显著少于对照组的123例(66.13%)、181例次($P < 0.05$);且干预组未发生禁忌合用pDDI。详见表3。

2.2 药理作用分布情况

伏立康唑不良pDDI发生频次排名靠前的主要有质子泵抑制剂(PPI)、糖皮质激素、抗结核药和调血脂药。与对照组比较,干预组奥美拉唑不良pDDI发生频次占

表 2 我院伏立康唑不良 pDDI 的风险和用药建议

Tab. 2 Risks and medication recommendations for adverse voriconazole – related pDDIs in our hospital					
严重程度	药品类别	药品名称	涉及 CYP450	风险	建议
禁忌合用	抗心律失常药	胺碘酮	CYP3A4	QT 间期延长,增加心血管不良反应	禁忌合用
		决奈达隆	CYP3A4	QT 间期延长,增加心血管不良反应	禁忌合用
		伊伐布雷定	CYP3A4	增加合用药物的暴露量及不良反应(如心房颤动、心动过缓、室性停搏、心脏传导阻滞、QT 间期延长)	禁忌合用
	利福霉素类抗结核药	利福平、乙胺吡嗪利福异烟片(Ⅱ)、异福片	CYP3A4、CYP2C9	抗真菌作用减弱	禁忌合用
不推荐合用	他汀类调血脂药	辛伐他汀	CYP3A4	合用药物血药浓度可能升高,导致肌病和横纹肌溶解	禁忌合用,或使用普伐他汀、瑞舒伐他汀等替代药物
	利福霉素类抗结核药	利福布汀、利福喷丁	CYP3A4	抗真菌作用减弱	不推荐合用,如需合用,增加伏立康唑剂量和(或)降低利福喷丁、利福布汀剂量
	免疫抑制剂	他克莫司	CYP3A4	合用药物血药浓度升高,药理作用增强,可能导致相关毒副作用增强	不推荐合用,必须合用时应密切监测他克莫司的血药浓度,并及时调整剂量
	抗癫痫药	卡马西平	CYP3A4	合用药物血药浓度可能升高,药理作用增强,可能出现毒性反应(头晕、复视、眼球震颤),降低伏立康唑血药浓度	不推荐合用
	抗血小板药	替格瑞洛	CYP3A4	合用药物血药浓度升高,药理作用增强	不推荐合用,合用时应注意调整剂量,监测 ADR
	新型口服抗凝药	利伐沙班	CYP3A4	合用药物血药浓度升高,出血风险增加	不推荐合用,必要时监测出血风险
	二芳基喹啉类抗结核药	贝达喹啉	CYP3A4	合用药物血药浓度升高,QT 间期延长风险增加	避免合用 14 d 以上,监测 ADR
谨慎合用	镇静催眠药	苯巴比妥	CYP450	伏立康唑血药浓度可能降低,抗真菌作用可能减弱	不推荐合用
	他汀类调血脂药	阿托伐他汀	CYP3A4	合用药物血药浓度可能升高,导致肌病和横纹肌溶解	减少阿托伐他汀的最大剂量或选择普伐他汀、瑞舒伐他汀等替代药物
	质子泵抑制剂	奥美拉唑、艾司奥美拉唑、雷贝拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑	CYP2C19、CYP3A4	合用药物和伏立康唑的血药浓度均可能升高,药物使用可能增强	密切监测,建议优先选用雷贝拉唑
	糖皮质激素	布地奈德、地塞米松	CYP3A4	合用药物血药浓度升高	合用时密切监测有无 ADR
	非甾体抗炎药	萘普生、布洛芬、氟比洛芬、塞来昔布	CYP2C9	胃肠道毒性和出血风险增加	合用时密切监测有无 ADR
	降血糖药	格列齐特	CYP2C9	降血糖作用可能增强	谨慎合用,并密切监测血糖水平,必要时减少格列齐特的剂量
	阿片类镇痛药	丁丙诺啡、芬太尼、舒芬太尼	CYP3A4	合用药物血药浓度升高,毒性增加	合用时密切监测,注意调整剂量
	镇静催眠药	地西洋、咪达唑仑	CYP3A4	合用药物的血药浓度升高,药理作用增强(如镇静时间延长)	合用需减少苯二氮革类药物剂量
	香豆素类抗凝药	华法林	CYP2C9	合用药物抗凝作用增强,可能导致出血	合用时根据国际标准化比值或血浆凝血酶原时间调整华法林剂量
	抗肿瘤药	厄洛替尼、长春新碱、索拉非尼	CYP3A4	合用药物血药浓度升高,相关毒性的发生风险增加	应避免合用,如必须合用时,应加强临床监测和调整抗肿瘤药剂量
	抗真菌药	氟康唑	CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4	伏立康唑血药浓度升高,药-时曲线下面积增大,毒性反应增强	合用时监测有无 ADR
	抗高血压药	尼莫地平	CYP3A4	合用药物血药浓度可能升高,低血压发生风险增加	密切监测,必要时可减少尼莫地平剂量或停止使用
	非甾体类芳香酶抑制剂	来曲唑	CYP3A4	合用药物血药浓度升高,引起高胆固醇血症	谨慎合用,合用时监测 ADR

表 3 干预前后伏立康唑不良 pDDI 发生情况[例次(%)]
Tab. 3 Incidence of adverse voriconazole – related pDDIs before and after intervention [case time (%)]

严重程度	对照组(n = 181)	干预组(n = 101)	χ ² 值	P 值
禁忌	13(7. 18)	0(0)	7. 605	0. 022
不推荐	10(5. 52)	6(5. 94)		
谨慎	158(87. 29)	95(94. 06)		

比降低,雷贝拉唑上升;且干预组未出现地塞米松、利福平、辛伐他汀合用的不良 pDDI。详见表 4。

2. 3 不良 pDDI 及 ADR 发生情况

ADR 主要体现在精神症状、药物性肝损伤、胃肠道反应等。ADR 发生方面,干预组为 0. 43%,低于对照组的 10. 22%($P > 0. 05$);其中,干预组伏立康唑不良 pDDI 的发生率为 88. 89%,略低于对照组的 89. 47%($P > 0. 05$);严重 ADR 发生率为 11. 11%,显著低于对照组的 52. 63%($P < 0. 05$);出现 ADR 患者发生 2 次及以上伏立康唑不良 pDDI 发生率为 44. 44%,高于对照组的 36. 84%($P > 0. 05$)。详见表 5 和表 6。

表 4 干预前后合用药物伏立康唑不良 pDDI 发生情况

Tab. 4 Incidence of adverse voriconazole – related pDDIs before and after intervention (by drug variety)

药物类别	对照组(n = 181)		干预组(n = 101)	
	具体药物发生频次(次)	合计 [次(%)]	具体药物及频次(次)	合计 [次(%)]
质子泵抑制剂	奥美拉唑(54)、雷贝拉唑(26)、泮托拉唑(14)、兰索拉唑(1)	95(52.49)	雷贝拉唑(40)、艾司奥美拉唑(9)、泮托拉唑(8)、奥美拉唑(1)	58(57.43)
糖皮质激素	布地奈德(41)、地塞米松(4)	45(24.86)	布地奈德(31)	31(30.69)
利福霉素类抗结核药	利福平(8)、乙胺吡嗪利福异烟片(Ⅱ)(1)	9(4.97)		0(0)
	利福布汀(2)、利福喷丁(4)	6(3.31)	利福布汀(3)、利福喷丁(3)	6(5.94)
他汀类调血脂药	阿托伐他汀(10)	10(5.52)	阿托伐他汀(6)	6(5.94)
	辛伐他汀(3)	3(1.66)		0(0)
非甾体抗炎药	萘普生(5)	5(2.76)		0(0)
新型口服抗凝药	利伐沙班(4)	4(2.21)		0(0)
降血糖药	格列齐特(2)	2(1.10)		0(0)
抗心律失常药	胺碘酮(1)	1(0.55)		0(0)
非甾体类芳香酶抑制剂	来曲唑(1)	1(0.55)		0(0)

3 讨论

3.1 干预必要性

慢性病患者常需联用多种药物,且药物间的相互作用易被临床医师忽视,药学干预可帮助鉴别不良 pDDI, 优化药物治疗方案。当伏立康唑与其他经 CYP450 代谢的药物合用时,可能影响伏立康唑的血药浓度或合用药物的代谢过程,导致抗真菌治疗效果降低或药物毒副作用增加^[5]。研究显示,合用 5 种药物可使药物相互作用风险增加 50%,合用 8 种时达 100%^[6]。我院为呼吸专科医院,肺真菌感染病例数量较多,伏立康唑与合用药物存在较多不良 pDDI,用药风险较大。故需干预。

3.2 合用药物合理性分析

合用抗结核药:利福霉素类为一线口服抗结核药物^[7-8],主要通过诱导 CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 的活性,促进伏立康唑的代谢,从而导致其抗真菌作用减弱。利福平对 CYP450 的诱导作用强于利福布汀和利福喷丁。伏立康唑(每 12 h 1 次,每次 200 mg,连续 7 d)合用利福平(每天 1 次,每次 600 mg,连续 7 d),导致前者最大血药浓度(C_{max})和药-时曲线下面积(AUC)分别降低了 93% 和 96%;与利福布汀(每日 1 次,每次 300 mg,连续 7 d)合用时,分别降低了 67% 和 78%。故伏立康唑与利福平属禁忌合用,与其他利福霉素类抗结核药不推荐合用,如需合用,建议增加伏立康唑的剂量和(或)降低利福霉素类抗结核药剂量。当利福布汀与伏立康唑合用时,伏立康唑维持剂量建议增至 5 mg/kg,每日 2 次,同时密切监测血药浓度和相关 ADR^[9-10]。本研究中干

表 5 患者伏立康唑不良 pDDI 及 ADR 发生情况

Tab. 5 Incidence of adverse voriconazole – related pDDIs and ADRs in patients

组别	药品名称	pDDI 频次(次)	ADR	严重 ADR
对照组		0	轻度幻觉	否
		0	药物性肝损伤	否
	奥美拉唑	1	恶心呕吐伴头晕不适	否
	雷贝拉唑	1	药物性肝损伤	否
	雷贝拉唑	1	轻度幻觉	否
	奥美拉唑	1	轻度肝损伤	否
	奥美拉唑	1	白细胞减少	否
	奥美拉唑	1	药物性肝损伤	否
	布地奈德	1	药物性肝损伤	是
	布地奈德	1	口腔溃疡	是
	泮托拉唑	1	食欲明显减退	是
	泮托拉唑	1	严重药物性肝损伤	是
	奥美拉唑、布地奈德	2	胃肠道反应	否
	胺碘酮、奥美拉唑	2	幻觉明显	是
	雷贝拉唑、布地奈德	2	呕吐明显	是
	雷贝拉唑、布地奈德、格列齐特	3	纳差、食欲明显减退	是
	辛伐他汀、利伐沙班、雷贝拉唑	3	严重药物性肝损伤	是
	利伐沙班、利福喷丁、布地奈德	3	严重胃肠道反应	是
	利伐沙班、奥美拉唑、萘普生、地塞米松	4	谵妄、幻觉、痰血增加	是
干预组		0	幻觉、胡言乱语	否
	雷贝拉唑	1	药物性肝损伤	否
	泮托拉唑	1	谵妄、视觉异常和呓语	否
	艾司奥美拉唑	1	胡言乱语	否
	布地奈德	1	思维混乱、精神萎靡	否
	布地奈德、雷贝拉唑	2	幻视、精神症状	否
	雷贝拉唑、阿托伐他汀	2	严重食欲减退	是
	雷贝拉唑、阿托伐他汀	2	药物性肝损伤	否
	雷贝拉唑、布地奈德	2	药物性肝损伤	否

表 6 患者伏立康唑不良 pDDI 及 ADR 数据统计

Tab. 6 Data of adverse voriconazole – related pDDIs and ADRs in patients

pDDI 发生 频次(次)	对照组			干预组		
	严重 ADR[例(%)]	ADR[例(%)]	总例数(例)	严重 ADR[例(%)]	ADR[例(%)]	总例数(例)
0	0(0)	2(3.17)	63	0(0)	1(1.67)	60
1	4(40.00)	10(13.33)	75	0(0)	4(6.67)	60
2	2(66.67)	3(7.69)	39	1(25.00)	4(21.05)	19
3	3(100.00)	3(37.50)	8	0(0)	0(0)	1
4	1(100.00)	1(100.00)	1	0(0)	0(0)	0
合计	10(52.63)	19(10.22)	186	1(11.11)*	9(6.43)	140

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

Note: Compared with those in the control group,* $P < 0.05$.

预组伏立康唑合用利福平的不良 pDDI 未再出现,药物遴选合理率明显上升,有效降低了抗真菌的疗效和减

少了资源浪费。对于发生伏立康唑不良pDDI的危重病例,伏立康唑的药物代谢动力学(简称药动学)难以预测,可通过血药浓度监测确保疗效和减少ADR^[11-13],故对于发生伏立康唑不良pDDI的病例,建议临床医师加强伏立康唑血药浓度监测。

合用PPI:PPI是治疗和预防酸相关性疾病首选药物,大部分通过CYP2C19和CYP3A4代谢。伏立康唑合用不同的PPI对其药动学的影响不同,影响程度大小分别为奥美拉唑>埃索美拉唑>兰索拉唑>雷贝拉唑^[14]。奥美拉唑是PPI中最强的CYP2C19抑制剂,与伏立康唑合用时,会导致后者的 C_{max} 和AUC分别增加15%和41%^[15],可能增加ADR发生率;雷贝拉唑除经CYP2C19和CYP3A4代谢,部分还经磺基转移酶代谢,合用时对伏立康唑影响较小^[14],故建议优先选择雷贝拉唑。干预后,奥美拉唑使用频次占比降低,雷贝拉唑则升高,提示临床医师对PPI的遴选水平有一定提升。

合用调血脂药:他汀类调血脂药是治疗高胆固醇血症的首选药物,在调血脂、稳定斑块方面作用显著。辛伐他汀和阿托伐他汀主要通过CYP3A4代谢,易发生药物相互作用;瑞舒伐他汀不依赖于CYP3A4代谢^[16]。研究显示,伏立康唑可致辛伐他汀、阿托伐他汀的AUC分别增加约20倍和3倍^[17]。干预后,我院临床医师未再将辛伐他汀与伏立康唑联用,改换影响较小的阿托伐他汀(研究期间厂家无法正常供应瑞舒伐他汀),遴选药物水平有一定改善。

3.3 干预效果分析

本研究结果显示,临床药师干预能有效避免伏立康唑与利福平联用,减少了2次及以上伏立康唑不良pDDI的发生病例数,显著降低了严重ADR的发生率,ADR总发生率降低但无显著差异,可能与伏立康唑自身的ADR发生率较高有关^[18]。本研究中两组患者发生的ADR主要有精神症状、药物性肝损伤、胃肠道反应等,是其单用时常见的ADR。

3.4 实践效果

伏立康唑是常见的抗真菌药物,易与多种药物产生不良pDDI,识别伏立康唑不良pDDI对于保障药物治疗至关重要。临床药师通过开展培训和审方干预,加强了伏立康唑不良pDDI的风险监测,提高了医师对其重视程度,降低了ADR发生率,保障了患者的用药安全。后期拟将处方点评与行政干预有机结合,进一步细化审方系统规则,利用信息化平台进行不良pDDI警示,以进一步提升合理用药水平。

参考文献

[1] RODRIGUEZ CL, KAAS - HANSEN BS, ERIKSSON R, et al. Drug interactions in hospital prescriptions in Denmark: Prevalence and associations with adverse outcomes [J]. *Pharmacoepidem Dr S*, 2022, 31(6): 632 - 642.

[2] PATTERSON TF, THOMPSON GR, DENNING DW, 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.

[3] 芦晓庆,赵明峰,元芳,等. 伏立康唑与血液病患者常用药的药物相互作用研究[J]. *中国新药与临床杂志*, 2020, 39(2): 108 - 112.

[4] 刘治军. 关于药物相互作用几个问题的思考[J]. *药物不良反应杂志*, 2019, 21(6): 401 - 402.

[5] 孟现民,张莉. 伏立康唑药物相互作用与处理对策[J]. *中国新药与临床杂志*, 2009, 28(6): 415 - 420.

[6] JOHNNELL K, KLARIN I. The relationship between number of drugs and potential drug - drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register [J]. *Drug Safety*, 2007, 30(10): 911 - 918.

[7] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2019年简版) [J]. *中国防痨杂志*, 2019, 41(10): 1025 - 1073.

[8] 姚嵩,方雪晖. 《中国结核病预防控制工作技术规范(2020年版)》解读与思考[J]. *热带病与寄生虫学*, 2020, 18(3): 138 - 141.

[9] BACIEWICZ AM, CHRISMAN CR, FINCH CK, et al. Update on rifampin, rifabutin, and rifapentine drug interactions [J]. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29(1): 1 - 12.

[10] LI TY, LIU W, CHEN K, et al. The influence of combination use of CYP450 inducers on the pharmacokinetics of voriconazole: a systematic review [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2017, 42(2): 135 - 146.

[11] FARROKH S, AVDIC E. Voriconazole Autoinduction and Saturable Metabolism After Cessation of Rifampin in a Patient With Invasive Central Nervous System Aspergillus: Importance of Therapeutic Drug Monitoring [J]. *J Pharm Pract*, 2019, 32(5): 589 - 594.

[12] DOLTON MJ, RAY JE, CHEN SC, et al. Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(9): 4793 - 4799.

[13] 汪静,苏涌,冯丽娟,等. 呼吸科伏立康唑药物浓度的影响因素及监测意义[J]. *中国药业*, 2022, 31(10): 55 - 59.

[14] 元芳. 伏立康唑与临床常用药物间相互作用研究[D]. 天津:天津医科大学, 2018.

[15] LI XQ, ANDERSSON TB, AHLSTROM M, et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump - inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities [J]. *Drug Metab Dispos*, 2004, 32(8): 821 - 827.

[16] 陈洁. 瑞舒伐他汀相关的不良反应和药物相互作用[J]. *中国医药指南*, 2014, 12(8): 35 - 37.

[17] 张伟杰,唐伟方. 他汀类药物的药动学及与其他药物的相互作用[J]. *药理学进展*, 2009, 33(3): 119 - 124.

[18] 张春燕,钟蕾,黄琳,等. 北京地区近10年伏立康唑致严重不良反应分析[J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(16): 1645 - 1649.

(收稿日期:2023-07-12;修回日期:2023-11-28)