

系统。

4.5 实施 GLP 是一个动态的过程 GLP 认证只是一个检查过程而非日常的安全性评价质量保证的执行过程, GLP 有效实施中极为重要的一个环节, 是执行力的问题。应当加强人员的管理, 明确各部门的职责, 要求自觉执行 SOP, 实现自我约束。确保每一步工作的可追溯性。各部门人员在负责各自职责的同时, 增强交流和沟通, 及业务衔接的流畅, 保证各个环节的畅通。

参考文献:

[1] 黎慧贞, 计周正. 美国药品研究机构质量管理部门的经验对

我国 GLP 有借鉴之处[J]. 上海医药, 2003, 24(7): 321.

[2] 万红平, 焦岫卿. OECD“GLP 原则”与中国“GLP 规范”的比较[J]. 中国药事, 2006, 20(5): 259.

[3] Food and Drug Administration. Good Laboratory Practice For Non-clinical Laboratory Studies[S]. 1976; 6.

[4] OECD Chemical Group and Management Committee. OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring[S]. 1998; 12.

[5] 国家食品药品监督管理局. 药物非临床研究质量管理规范[S]. 2003.

[6] 国家食品药品监督管理局. 关于推进实施《药物非临床研究质量管理规范》的通知[S]. 2007: 1.

收稿日期: 2007-09-12

从参与 1 例血液科住院病人全程治疗看药师上临床的意义

张毅, 郭澄(上海交通大学附属第六人民医院药剂科, 上海 200233)

摘要 目的: 探讨药师在临床治疗中作用。方法: 参与 1 例血液科病人 1 次全程住院治疗, 在阶段治疗小结后总结论述药师所起的作用。结果: 在医、药师共同努力下, 用药基本合理, 治疗结果较满意。结论: 药师参与临床治疗对合理用药有积极意义。

关键词 临床药师; 住院病例; 合理用药

中图分类号: R95

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2008)05-0375-03

我国卫生部 2002 年发布《医疗机构药事管理办法》中, 明确规定医疗机构药学部门要建立以病人为中心的药学管理工作模式, 开展以合理用药为核心的临床药学工作, 参与临床疾病诊断、治疗, 提供药学技术服务, 提高医疗质量。为此我院组织药师参加临床药师培训班, 并安排深入临床参与药物治疗。本文通过描述药师参与 1 例住院病人的主要治疗经过, 探讨药师在其中的作用。

1 患者基本情况

男性, 42 岁, 病程 2 个月, 以无诱因双侧膝关节疼痛起病, 解热镇痛药治疗无效, 血液学检查以血小板(Plt)降低为主, 激素对症治疗效果不佳, 骨穿提示难治性贫血伴原始细胞增多型骨髓增生异常综合征(MDS-RAEB)。入院前血系指标偏低: 白细胞(WBC) $2.4 \times 10^9/L$; 红细胞(RBC) $2.39 \times 10^{12}/L$; 血红蛋白(Hb) 81 g/L; Plt $77 \times 10^9/L$ 。正常参考值: WBC ($4 \sim 10$) $\times 10^9/L$; RBC ($3.5 \sim$

5.5) $\times 10^{12}/L$; Hb ($120 \sim 160$) g/L; Plt ($130 \sim 350$) $\times 10^9/L$ 。

2 药师参与阶段主要治疗小结

2.1 化疗前准备 根据治疗计划先调整机体基础状况, 证实原诊断后化疗。用骨化三醇促小肠吸收钙, 调节骨质无机盐转运, 减轻骨与肌肉疼痛, 同时抑制恶性细胞增生和促分化^[1]; 用维生素 B₆ 纠正骨髓造血功能低下所致营养不良; 用琥珀酸亚铁、叶酸、腺苷钴胺补充造血原料, 纠正贫血。经药师审核用药目的明确、用法用量合理。治疗 7 d 后 WBC $4.1 \times 10^9/L$; RBC $2.62 \times 10^{12}/L$; Hb 87 g/L; Plt $123 \times 10^9/L$, 血象有所好转。

2.2 入院后第 1 次化疗及肝功能异常的治疗 再次骨穿维持原诊断, 速以高三尖杉(H) + 阿糖胞苷(A) + 人粒细胞集落刺激因子(G)方案^[1]小剂量联合化疗 14 d。因可能损害肝脏, 化疗同时以谷胱甘肽解毒并监测肝肾功能。化疗第 8、第 12 天分别查出肝酶偏高(单位 U/L): 血清丙氨酸氨基转移酶(ALT) 121、160; 天冬氨酸氨基转移酶(AST) 21、55; 碱性磷酸酶(AKP) 135、185; γ -谷氨

酰酶(γ -GT)151、103,正常参考值:ALT(0~65);AST(8~37);AKP(15~112); γ -GT(0~50),提示肝损且趋于加重。药师分析可能与化疗及疾病本身对肝的损害^[1]有关,故化疗第9天起,加多烯磷脂酰胆碱希望使受损的肝功能和酶活力恢复正常,调节能量平衡,促进肝组织再生及稳定胆汁功能。但如上所述,肝损仍在加重,药师提议增加保肝途径:故化疗第13天起再加甘草酸二铵^[2]抗炎,保护肝细胞膜,加强改善功能,协同保护肝脏。

2.3 第1次化疗后感染的治疗及疾病进展 1疗程化疗结束,虽根据血象适时补充Plt和血浆、用G上调WBC,患者情况仍较差:化疗结束后第6天WBC $1.7 \times 10^9/L$;RBC $1.92 \times 10^{12}/L$;Hb 59 g/L;Plt $20 \times 10^9/L$,第7天开始发热(体温39℃),查胸片(-),也无其他明显感染征象。因病人有WBC低及输血史,有时发热可为感染唯一症状^[3],经验性给予主抗免疫缺陷者常见革兰阴性菌感染的头孢哌酮,但抗菌治疗2d后体温仍达38.8℃。在抗菌治疗第3d评估疗效^[4],有指征下联合用药^[5]的指导思想下,药师建议换用对难治革兰阴性菌及常见混合感染有效、肝损病人影响小的“ β -内酰胺+氨基糖苷类”^[6,7]组合,最后医师选用哌拉西林他唑巴坦+异帕米星,治疗2d后体温正常。抗菌药共用10d。因为化疗结束后第7天起,1周内外周血原始细胞比例急速上升(最高85%)未见体温升高,故排除本次发热由恶性细胞释放细胞因子引起^[1],实为感染所致。因原始细胞比例持续升高,再次骨穿、酶标免疫测定、查融合基因、送测肿瘤药敏^[8],3d后结果出来为急性淋巴细胞白血病(ALL),B细胞型,伴CD34(+),CD10(+),t(9:22)染色体异常,骨髓原始细胞达98%。疾病进展极快速,急需再次化疗。

2.4 入院后第2次化疗及血糖异常的调整、护胃、防感染、继续保肝治疗 药敏结果提示米托蒽醌(MIT)、长春地辛(VDS)敏感,抑制率为56.67%和52.13%(抑制率>50%为高度敏感),立即使用MIT和VDS为主的改良VDP+LASP方案(MIT,第1~3天+VDS,第1,8天+强的松,第1~14天+L-门冬酰胺酶,第7~11天)^[9]。可能因激素影响体内糖的合成和利用^[2],第2次化疗第7天空腹及餐后2h血糖一度偏高(分别为7.56和13.34,正常参考值分别为3.9~5.8和<8,单位mmol/L),用 α -糖苷酶抑制剂阿卡波糖2d后逆转;化疗同步给予法莫替丁、铝碳酸镁制酸、保护胃黏膜以防因激素和化疗药刺激,使胃酸及胃蛋白酶等异常分泌导致损伤^[2]。医嘱中法莫替丁40mg静滴,qd,药师提出

根据药动学特点该药应20mg,bid,被临床采纳;第2次化疗的第4~9天WBC由 $0.7 \rightarrow 0.4 \times 10^9/L$,用无菌层流罩(第2次化疗第4天起)防感染;第2次化疗的第5天起给予G,希望WBC上升;但WBC还是 $<0.5 \times 10^9/L$ (粒缺),第2次化疗第10天体温37.7℃,故体温及相关指征变化密切关注中;药师提醒此时间段还需密切关注L-门冬酰胺酶与强的松继续合用可能出现更高血糖^[2]、与VDS合用可能引起神经毒性^[10];虽第2次化疗的第2天AST已降至34,但肝酶的其他指标仍高:ALT120;AKP243; γ -GT180(单位U/L),故此次化疗谷胱甘肽的3d用量较第1次化疗稍大并继续保肝治疗。药师审核用药量在合理范围,未查见与合用有关的其他药物间相互作用。

2.5 第2次化疗感染的治疗及血糖、电解质、肝功能等调整治疗情况 ①粒缺时极易感染^[1,3,11] 第2次化疗第12天体温38.5℃,再次抗菌治疗:医师选耐青霉素酶的苯唑西林,治疗1d后体温39.8℃。药师分析,抗菌方案欠合理,免疫缺陷者感染常为革兰阴性菌,况已有广谱抗菌用药史,故耐药革兰阴性菌^[5]可能性大。如考虑阳性菌,也可能为耐甲氧西林菌株(MRS)。床旁胸片提示左下肺感染,立即行细菌、霉菌高热血、痰培养,同时经验性给予抗MRS的万古霉素及耐超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的亚胺培南西司他丁(IMP)^[5,6]。因有粒缺和广谱抗菌用药史,有时发热亦是此类病人真菌感染的主要表现,且真菌培养阳性率低^[12],故口服伊曲康唑^[6](在革兰阴性菌引起的继发感染中,较常见念珠菌,如非白色念珠菌则对一般抗真菌药如氟康唑耐药^[13],已有报道此类病人以氟康唑预防最后全部诊断出真菌感染。而伊曲康唑在这类病人中的敏感性64.7%,预防用药也较合适^[12]),药师认为选药有依据。医嘱中万古霉素0.5g,q12h,IMP2g,q8h,静滴,药师告知肾功能正常病人前者用量偏小,而后者不得大于4g/d,改正后使用。如此用药3d后体温即恢复正常。细菌培养结果为产ESBLs铜绿假单胞菌,故可能起主要作用的IMP从大剂量开始,随WBC的逐渐升高(第2次化疗第13~25d,WBC $0.2 \rightarrow 1.8 \times 10^9/L$)、感染程度减轻、免疫力在恢复中逐渐减量(单剂都为1g:q6h \times 6d \rightarrow q8h \times 6d \rightarrow q12h \times 2d),共用14d;万古霉素用7d;伊曲康唑用14d。考虑肺部感染用药时间应稍长、粒缺下IMP用药时间较长又可能导致对其耐药的嗜麦芽窄食单胞菌及其他可能耐药菌感染^[2],也为治疗的延续性,药师建议再用左氧氟沙星^[14]静脉

治疗 3 d 后再口服 3 d(口服时已出院,在家完成);因抗菌药未停,为防继发真菌感染,建议伊曲康唑由原来的 200 mg/d 维持量减少到最小维持量 100 mg/d,有效抗菌治疗后第 17 d 胸片证实感染明显好转;G 共用 3 周,停用后 WBC 仍在上升中(停药第 1 天 $1.8 \times 10^9/L$;第 4 天 $2.4 \times 10^9/L$),提示基础情况好转中。此次感染有效抗菌治疗 20 d。②正如所料,此阶段可能因强的松和门冬酰胺酶的合用导致化疗后阶段血糖极度升高,从第 2 次化疗的第 12 天空腹血糖达 14.96 mmol/L 起,高峰时间隔 2~3 h 采即刻血糖,根据结果在临时医嘱中以胰岛素降糖,至第 2 次化疗第 24 天后血糖正常,临时医嘱中不再用胰岛素。③治疗中根据血象及时补充 Plt 和少浆血;因疾病引起纳差等原因,在血浆蛋白 $<30 \text{ g/L}$ (最低 23)时补充人血白蛋白;以氨基酸、脂肪乳剂适当补充营养;因纳差引起低钾(最低 2.8 mmol/L)等根据电解质情况适当补充钾/镁。④随病情控制及药物作用,肝功能正常后停用保肝药(第 2 次化疗第 12 天停用:ALT 26,AST 13,AKP 117, γ -GT 50,单位 U/L;以后每周复查均正常);此次治疗门冬酰胺酶与 VDS 合用未见明显神经毒性,可能因前者后毒性减轻^[2];第 2 次化疗的第 4 天起,监测外周血象已未见或偶见原始细胞,初步结论治疗有效。

3 总结与讨论

由 MDS 转变为急性白血病大多为髓系细胞性,仅极少数为 ALL。该患者以关节肿痛伴 Plt 下降为主的血系指标降低起病,快速进展为 MDS,再急剧发展至 ALL,疾病来势极凶险,结合其免疫表型、细胞遗传学检查结果,此类病人预后差^[1]。住院过程中病人经历了两次化疗,从治疗后外周血象看有一定效果,实际疗效等再入院骨穿后全面评估。两次化疗后都经历了血系指标进一步下降和感染,第 2 次感染程度较重,抗菌治疗时间较长;针对病程中同时出现的 WBC、Plt、Hb 等下降、血糖升高、肝功能受损、低钾、低血浆蛋白等进行了相应的对症处理,药师参与下用药基本合理。事后反思,第 1 次感染虽拍了胸片但未做病原体检测;第 2 次感染起始用药一度选偏。

药师在此例病人住院过程中起的作用是参与了部分药物的选择;利用药剂科开展的临床服务项目及时为病人测定肿瘤药敏,提供用药依据;提出了一些用法用量的建议和药物合用可能出现的

临床状况,得到了医师的认可、采纳和关注。这些提议虽不多,但在避免用药失误,防患于未然,增加治疗的安全性和有效性上有一定意义。试想如果没有药师的参与,病程是否会长些?是否会因用法用量等原因影响疗效甚至损害肝肾等重要脏器?同时,药师上临床也是学习和提高、在困难中成长的过程,向医师们学习临床药师一般比较欠缺的医学知识和处理实际问题的思路和方法,有利于更好地医药配合。其次,上临床参与合理用药,动态地结合病人的实际情况、区分主次矛盾,明确医生的用药意图,客观地看待用药的合理性,不是一刀切,盲目地使用手头“死的”资料干预临床用药,受到医生的欢迎并得益于病人。总之,药师参与临床治疗既学习提高又共同参与,对合理用药有积极意义。

参考文献:

- [1] 张之南,单渊东,李蓉生,等.协和血液病学[M].北京:中国协和医科大学出版社,2004:371.
- [2] 卫生部药典委员会.中国药典(2005版).临床用药须知[S].2005:309.
- [3] 薛长江,于丙举.白血病患者医院感染目标性监测方法与措施研究[J].医学检验与临床,2006,17(1):61.
- [4] 茗轩.第三届重症感染高峰论坛[N].中国医学论坛报,2006-8-3(8).
- [5] 张永信.抗菌药合理应用的原则及常用品种定位[J].药品评价,2006,3(1):12.
- [6] 张永信.代谢综合征与感染及其抗菌治疗[J].上海医药,2006,27(4):153.
- [7] 张永信.抗菌药物新品种临床评价[J].世界临床药物,2006,27(9):532.
- [8] 翟晓波,李炳生,张毅,等.MTT法和双琼脂MTT法定肿瘤药敏及其临床应用[J].中国临床药学杂志,1996,5(3):102.
- [9] 沈志祥,王振义.成人急性白血病的化疗[J].中国交通医学杂志,2006,20(2):119.
- [10] 张安年,周玉梅.临床常见非合理用药[M].第3版.北京:人民卫生出版社,2003:571.
- [11] 邵剑峰,林茂芳,钟永根,等.急性白血病患者医院真菌感染的临床分析[J].中华医院感染学杂志,2007,17(1):29.
- [12] 赵殿凤,刘子玲,马宁,等.伊曲康唑治疗白血病合并侵袭性真菌感染 17 例疗效分析[J].中国实用内科杂志,2007,27(9):720.
- [13] 曹照龙.肺部感染基础与临床[N].中国医学论坛报,2006-7-27(10).
- [14] 汪复.抗感染药物临床应用手册[M].北京:人民卫生出版社,2001:161.

收稿日期:2007-12-05