

## 临床药师以利福平药物相互作用为切入点开展医嘱审核的研究

王丽君, 王硕, 刘慧, 孙娜, 冯宇, 战寒秋\*

(首都医科大学附属北京地坛医院 药学部, 北京 100015)

**【摘要】目的:** 临床药师以利福平药物相互作用为切入点, 审核布氏菌病患者的用药医嘱, 为建立医嘱审核实践模式提供参考。**方法:** 以北京地坛医院收治的布氏菌病患者为研究对象, 以2018年7—12月的住院患者为观察组, 2018年1—6月住院患者为对照组, 依据提前设计的利福平药物相互作用模板, 开展医嘱审核和干预, 并对干预的效果进行评价。**结果:** 观察组59例患者, 医嘱749条, 男性49例(83.1%), 女10例(16.9%), 年龄17月~71岁, 平均年龄(50.0±15.6)岁, 平均住院(16.5±9.4)d。对照组患者50例, 医嘱653条, 男性43例(86.0%), 女7例(14.0%), 年龄31月~71岁, 平均年龄(51.4±12.9)岁; 平均住院(16.7±11.0)d, 2组患者年龄、性别、住院天数、医嘱条数等差异无统计学意义( $P>0.05$ )。建立联合用药模板, 主要包括奥美拉唑、硝苯地平、苯磺酸氨氯地平、咪达唑仑、酒石酸美托洛尔、地西泮和氟康唑7种药物。临床药师干预观察组相互作用医嘱32条, 干预率4.30%(32/749), 医师接受了23条临床药师建议, 接受率71.88%; 对照组存在相互作用却没有干预的医嘱35条, 漏审率5.40%(35/653)。**结论:** 以利福平药物相互作用为切入点进行审核医嘱, 可显著提高医嘱审核的准确性, 减少漏审率, 保障患者用药安全。

**【关键词】** 临床药师; 医嘱审核; 利福平; 相互作用

**【中图分类号】** R969.3; R978.3

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2019)08-0074-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.08.018

## The study of auditing prescription on interaction of rifampicin in patients with brucellosis conducted by clinical pharmacists

WANG Li-jun, WANG Shuo, LIU Hui, SUN Na, FENG Yu, ZHAN Han-qi\*

(Department of Pharmacy, Beijing Ditan Hospital Capital Medical University, Beijing 100015, China)

**【Abstract】 Objective:** This study was designed to provide reference for the establishment of the mode of auditing prescription with rifampicin relevant interaction in patients with brucellosis. **Methods:** Patients with brucellosis admitted and treated in Beijing Ditan Hospital were selected as the study subjects. Inpatients from July 2018 to December 2018 were selected as the study group and inpatients from January 2018 to June 2018 as the control group. Auditing and interventions were conducted on doctors' medical orders according to the interaction template of rifampicin designed in advance, and the intervention effect was evaluated. **Results:** There were 59 patients with 749 medical orders in the study group including 49 males (83.1%) and 10 females (16.9%) aged from 17 months to 71 years old with an average age of (50.0±15.6) years old. Their average hospitalization duration was (16.5±9.4) days. There were 50 patients with 653 medical orders in the control group, including 43 males (86.0%) and 7 females (14.0%) aged from 31 months to 71 years old with an average age of (51.4±12.9) years old. Their average hospitalization duration was (16.7±11.0) days. There was no statistical difference between the two groups in age and gender ratio, the length of stay and number of medical orders ( $P>0.05$ ). The combined drug template was established for 7 drugs including omeprazole, nifedipine, amlodipine besylate, midazolam, metoprolol tartrate, diazepam and fluconazole. Clinical pharmacists advised on 32 medical orders of the study group with an intervention rate of 4.3% (32/

[收稿日期] 2019-02-20

[基金项目] 2018年北京药学会临床药学研究项目

[作者简介] 王丽君, 女, 副主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: 18801179298; E-mail: keer166@163.com

[通信作者] \*战寒秋, 女, 主任药师; 研究方向: 医院药学; Tel: 13511973687; E-mail: zhanhanqiu@126.com

749). The doctors accepted 23 clinical pharmacists' recommendations with a rate of 71.88%. There were 35 unreasonable medical orders which were not be intervened, and the rate is 5.40% (35/653). **Conclusion:** Clinical pharmacist reviewed patients' medical orders placing the emphasis on rifampicin interaction, which can remarkably improve the accuracy of the examination, decrease the rate of missing and ensure patients administration security.

**【Key words】** clinical pharmacist; prescription audit; rifampicin; interaction

随着医疗改革的深化,临床药师在合理用药中的作用日渐突出,审核医嘱是基本工作内容之一,但有些药物可影响药物代谢酶,改变其他药物疗效,利福平是代表药物之一,它不仅是 CYP3A4 和 CYP2C19 的强诱导剂,还能诱导 p-糖蛋白<sup>[1]</sup>,与数百种药物存在相互作用,增加了审核医嘱的难度。目前的医嘱审核属于被动性审核,针对性差,药师在医嘱高峰期时很难迅速、准确地对医嘱进行干预,尽管有些医疗机构配置了前置审核软件或合理用药软件<sup>[2-3]</sup>,但绝大多数医疗机构仍是人工审核医嘱。临床药师针对合理有效的医嘱审核模式,纷纷进行了各种探索<sup>[4-5]</sup>,目前没有形成规范的操作模式。因此我们以利福平药物相互作用为切入点,进行医嘱审核模式的研究,以期建立医嘱审核实践模式提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

2018 年 1—12 月北京地坛医院(以下简称我院)收治的使用利福平的布氏菌病患者。纳入标准:①布氏菌病的诊断符合《2012 年布鲁氏菌病诊疗指南(试行)》,出院诊断为布鲁菌病、布氏杆菌病或布氏菌性脊柱炎,并且使用利福平、利福喷丁和(或)注射用利福平治疗的住院患者;②病历记载完整,药物剂型和用法用量无缺项者。排除标准:①不符合布氏菌病诊断标准者;②中药材和(或)中成药医嘱不在医嘱审核范围。

### 1.2 方法

**1.2.1 研究方法** 采用病例对照研究方法,以 2018 年 7—12 月的住院患者为观察组,以 2018 年 1—6 月的住院布鲁菌病患者为对照组。根据对照组的医嘱,总结布鲁菌病患者常用药物(抗高血压药、质子泵抑制剂、苯二氮草类、抗艾滋病药物、抗凝药和抗真菌药),查阅万方、CNKI、Mecromedex、PubMed 数据库,检索利福平与这些药物的相互作用,建立模板。

**1.2.2 干预方法** 利用医院数字化医疗信息系统,回顾性审核对照组患者的医嘱,但不予干预;对观察组患者的医嘱进行实时审核并进行干预,干预的方式为电话、微信或纸质建议书。

**1.2.3 数据提取** 利用医院信息系统,按照自行设计的 Excel 表格,录入患者相关信息,进行统计分析。

### 1.3 统计分析

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据处理和分析。计量资料符合正态分布者用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;不符合正态分布者以中位数(四分位数间距)  $[M(Q_1, Q_3)]$  表示,组间比较采用秩和检验。率的比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般情况

使用利福平治疗的布鲁菌病住院患者观察组 59 例,对照组 50 例,2 组患者的年龄、性别比例、住院天数和医嘱条数和相互作用数如下,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。详见表 1。

表 1 2 组患者一般情况比较

组别	观察组 ( $n = 59$ )	对照组 ( $n = 50$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
男(例)	49	43	0.179	0.672
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	50.0 $\pm$ 15.6	51.4 $\pm$ 12.9	0.511	0.610
住院天数( $d, \bar{x} \pm s$ )	16.5 $\pm$ 9.4	16.7 $\pm$ 11.0	0.145	0.885
医嘱条数(条)	749	653	0.323	0.748
相互作用数	32	35	0.907	0.341

### 2.2 利福平与其他药物相互作用模板的建立

查阅了利福平与 47 种我院常用药物相互作用的文献资料,发现利福平与其中 23 种药物存在相互作用,其中有禁忌使用的药物 2 种,相互作用中度以上的药物 21 种,建立相应模板。布鲁菌病患者常用 7 种药物,详见表 2。

表2 利福平对其他药物的影响及给药建议

药物种类	药物	作用环节	对合用药物的影响	给药建议
质子泵抑制剂	奥美拉唑 <sup>[6-7]</sup>	CYP3A4	血浆浓度降低	避免合用
抗高血压药	硝苯地平 <sup>[8-9]</sup>	CYP3A4	生物利用度降低和最大血药浓度降低 70%	避免合用
	氨氯地平 <sup>[10-12]</sup>	CYP3A4	血药浓度降低 52% ~ 100%	监测临床疗效,必要时增加剂量
	美托洛尔 <sup>[13]</sup>	CYP2D6	生物利用度降低 33%	监测临床疗效,必要时增加剂量
抗真菌药物	氟康唑 <sup>[14-16]</sup>	CYP3A4	最大血药浓度降低 17%,生物利用度降低 22%,半衰期缩短 28%	监测临床疗效,必要时增加剂量
苯二氮草类	咪达唑仑(口服) <sup>[17]</sup>	CYP3A4	生物利用度降低 87% ~ 97.7%	监测临床疗效,必要时增加剂量
	地西洋 <sup>[18-19]</sup>	CYP3A4	半衰期缩短,由 58 h 减至 14 h	监测临床疗效,必要时增加剂量

### 2.3 临床药师对医嘱的干预情况

临床药师审核对照组 50 例患者医嘱 653 条,存在相互作用却没有干预的医嘱 35 条,漏审率 5.40%。观察组 59 例患者的医嘱 749 条,存在相互作用医嘱 32 条,全部进行了干预,干预率 4.30%,医师接受了 23 条临床药师建议,接受率 71.88%。奥美拉唑 15 例,结果 7 例停用奥美拉唑,8 例未停药;硝苯地平控释片 1 例换药;苯磺酸氨氯地平 1 例,未停药,逐渐增加苯磺酸氨氯地平 50% 剂量,后联合氯沙坦钾片。干预可能需要剂量调整者 15 例,医师全部接受药师建议:咪达唑仑注射液 8 例,常规剂量未发现疗效异常;酒石酸美托洛尔 2 例,其中 1 例加用培哚普利叔丁胺片控制血压;地西洋注射液 4 例,未再使用;氟康唑合用 1 例,监测临床疗效良好,未调整剂量。

### 3 讨论

审核医嘱是临床药师参与临床工作的关键环节,多以药品说明书内容为依据,然而说明书内容更新的滞后导致特殊药物的相互作用容易被漏审。研究结果显示,对照组漏审率为 5.40%,说明传统医嘱审核模式需要完善,有必要充分利用科研数据,及时补充相互作用的相关内容。研究结果中利福平与奥美拉唑合用是最多的,奥美拉唑适应证是预防应激性溃疡,医师拒绝接受建议,可能与临床不易观察到奥美拉唑疗效减低的后果有关。研究中使用常规剂量咪达唑仑注射液,没有发现临床疗效明显降低,可能本研究中的咪达唑仑均为注射剂有关,也不排除并用丙泊酚、舒芬太尼和瑞芬太尼等药物的作用。文献中利福平对苯磺酸氨氯地平疗效的影响,大约在合用后 1 周出现<sup>[13]</sup>,与我们观察的结果类似。本研究中 71.88% 的临床药师建议被临床

医师采纳,与既往的调查结果一致<sup>[20]</sup>。调查显示约 67.78% 的医师认为临床药剂师是可靠的药物信息来源,大部分医师希望临床药师能就合理用药提供建议<sup>[21]</sup>。其次,通讯技术的发展为药师与医师之间的沟通提供了良好的手段,微信使药师与医师,尤其是外科医师的沟通更加及时有效,发挥了重要作用。

本研究存在的不足之处在于我院没有血药浓度监测设施,不能精确指导临床用药,已经和相关部门沟通,希望能逐步解决;同时仅由临床药师审核医嘱,不能保证 24 h 在线审核,会有滞后性,建议调剂药师和临床药师联合执行;而且对于存在药物相互作用的用药信息,由于种种原因没有及时通知到每位医师,以致同样的问题重复出现,我们将联合医院相关部门,采取相关措施,避免类似问题出现。

综上所述,与传统模式相比,建立相互作用模板使医嘱审核更准确、更全面,适应临床快速审核医嘱的需求,提高了药物相互作用的审核率;临床药师的及时干预,减少了药物治疗的潜在风险,提高用药安全,体现了临床药师在审核医嘱中的重要作用。

### 【参考文献】

- [1] Rae J M, Johnson M D, Lippman M E, et al. Rifampin is a selective, pleiotropic inducer of drug metabolism genes in human hepatocytes: studies with cDNA and oligonucleotide expression arrays[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2001, 299(3): 849-857.
- [2] 罗艳, 裴丽, 刘皈阳, 等. 门诊用药安全监测与智能化用药审核模型的应用评价[J]. 中国药业, 2014, 23(10): 53-55.
- [3] 陈蓉, 顾宝晨, 龚银华, 等. 合理用药软件系统在我院门诊处方调配中的应用[J]. 中国药房, 2016, 27(22): 3091-3094.
- [4] 舒扬, 杨怡, 高天行, 等. 探索基于临床药师信息管理系统的病区用药医嘱审核模式[J]. 药学服务与研究, 2017, 17(1): 65-67.
- [5] 吕晓峰, 张迪, 边有鑫. 住院药房推行医嘱审核药学服务制度

- 的效果与价值探讨[J]. 中国药业, 2016, 25(20): 84-86.
- [6] U. S. Food and Drug Administration. PRILOSEC® (omeprazole) label [EB/OL]. (2012-10-01) [2019-01-18]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/019810s096lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/019810s096lbl.pdf).
- [7] U. S. Food and Drug Administration. PRILOSEC® label [EB/OL]. (2014-02-27) [2019-01-18]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/019810s099,022056s015lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/019810s099,022056s015lbl.pdf).
- [8] U. S. Food and Drug Administration. PROCARDIA® (nifedipine) capsules for oral use [EB/OL]. (2013-07-30) [2019-01-18]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/018482s051lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/018482s051lbl.pdf).
- [9] Pfizer Laboratories Div Pfizer Inc. PROCARDIA XL® (nifedipine) extended release tablets for oral use [EB/OL]. [2019-01-18]. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=8ebcb33c-f43b-4b36-9f94-9774b2a59e06>.
- [10] Agrawal A, Agarwal S K, Kaleekal T, et al. Rifampicin and anti-hypertensive drugs in chronic kidney disease: pharmacokinetic interactions and their clinical impact [J]. Indian J Nephrol, 2016, 26(5): 322-328.
- [11] Brinkmann U, Roots I, Eichelbaum M. Pharmacogenetics of the human drug-transporter gene MDR1: impact of polymorphisms on pharmacotherapy [J]. Drug Discov Today, 2001, 6(16): 835-839.
- [12] Niemi M, Backman J T, Fromm M F, et al. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance [J]. Clin Pharmacokinetics, 2003, 42(9): 819-850.
- [13] Bennett P N, John V A, Whitmarsh V B. Effect of rifampicin on metoprolol and antipyrine kinetics [J]. Br J Clin Pharmacol, 1982, 13(3): 387-391.
- [14] Panomvana Na Ayudhya D, Thanompuangseeree N, Tansuphaswadikul S. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of fluconazole in patients with AIDS [J]. Clin Pharmacokinetics, 2004, 43(11): 725-732.
- [15] Apseloff G, Hilligoss D M, Gardner M J, et al. Induction of fluconazole metabolism by rifampin: in vivo study in humans [J]. J Clin Pharmacol, 1991, 31(4): 358-361.
- [16] Tucker R M, Denning D W, Hanson L H, et al. Interaction of azoles with rifampin, phenytoin, and carbamazepine: in vitro and clinical observations [J]. Clin Infect Dis, 1992, 14(1): 165-174.
- [17] Backman J, Kivisto K, Olkkola K, et al. The area under the plasma concentration-time curve for oral midazolam is 400-fold larger during treatment with itraconazole than with rifampicin [J]. Eur J Clin Pharmacol, 1998, 54(1): 53-58.
- [18] Ochs H R, Greenblatt D J, Roberts G M, et al. Diazepam interaction with antituberculosis drugs [J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 29(5): 671-678.
- [19] Ohnhaus E E, Brockmeyer N, Dylewicz P, et al. The effect of antipyrine and rifampin on the metabolism of diazepam [J]. Clin Pharmacol Ther, 1987, 42(2): 148-156.
- [20] Abdel-Latif M M M. Hospital doctors' views of, collaborations with and expectations of clinical pharmacists [J]. Eur J Hosp Pharm, 2017, 24(6): 343-348.

(本文编辑:杨昕)

## (上接第52页)

- [10] De Lorenzo B H, Oliveira M L, Greco C R, et al. Sleep-deprivation reduces NK cell number and function mediated by  $\beta$ -adrenergic signaling [J]. Psychoneuroendocrinology, 2015, 57(7): 134-143.
- [11] 叶伟标, 郑建宇, 邓燕婷, 等. 右美托咪定镇静人工睡眠术对慢性原发性失眠症近期治疗效果的评价 [J]. 广东医学, 2016, 37(12): 1778-1781.
- [12] Alexopoulou C, Kondili E, Diamantaki E, et al. Effects of dexmedetomidine on sleep quality in critically ill patients: a pilot study [J]. Anesthesiology, 2014, 121(4): 801-807.
- [13] 郝科技, 王茜, 刘献增, 等. 视频脑电结合半定量分析的脑血流灌注显像定位致痫灶 [J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30(6): 604-607.
- [14] 王红柏, 王卫娜, 李平, 等. 异丙酚对术前睡眠剥夺诱发大鼠术后认知功能障碍的影响 [J]. 中华麻醉学杂志, 2016, 36(6): 732-735.
- [15] 崔晓凤, 韩树海, 崔常雷, 等. 亚麻醉剂量氯胺酮预处理对大面积烧伤患者术后镇痛舒芬太尼用量的影响 [J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(1): 89-90.
- [16] 许欣, 蓝薇. 阿片类药物在呼吸疾病中的应用现状 [J]. 医学综述, 2018, 24(1): 132-137.
- [17] Zhang Z, Ferretti V, Guntan I, et al. Neuronal ensembles sufficient for recovery sleep and the sedative actions of  $\alpha_2$  adrenergic agonists [J]. Nat Neurosci, 2015, 18(4): 553-561.
- [18] Ren C, Chi M, Zhang Y, et al. Dexmedetomidine in postoperative analgesia in patients undergoing hysterectomy: a CONSORT-prospective, randomized, controlled trial [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(32): e1348.

(本文编辑:许媛媛)