临床药师参与颅脑损伤患者鼻饲给予丙戊酸钠的药学监护

徐世希, 谢朋飞, 崔宏娣(郴州市第一人民医院, 湖南 郴州 423000)

摘要: 目的 通过血药浓度监测, 探讨临床药师对颅脑损伤患者鼻饲给予丙戊酸钠的药学监护模式。方法 利用 HPLC 检测颅脑损伤患者鼻饲给予及静脉给予丙戊酸钠后丙戊酸的血药浓度, 研究不同给药方式对丙戊酸血药浓度的影响, 探讨临床药师药学监护的作用。结果 丙戊酸钠鼻饲给药严重影响血浆药物浓度, 其血药浓度均达不到有效参考范围。经临床药师建议后, 丙戊酸钠改为静脉给药, 血药浓度较鼻饲给药升高, 达窗率提高, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 临床药师在临床治疗团队中充分运用血药浓度监测方法及扎实的药学知识, 在临床药物治疗过程中起到重要作用。

关键词: 临床药师; 丙戊酸; 鼻饲给药; 血药浓度监测

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2018)11-1722-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.11.028

引用本文: 徐世希, 谢朋飞, 崔宏娣. 临床药师参与颅脑损伤患者鼻饲给予丙戊酸钠的药学监护[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(11): 1722-1724.

Pharmaceutical Care of Clinical Pharmacist Involved in the Nasogastric Feeding of Sodium Valproate to Patients with Craniocerebral Injury

XU Shixi, XIE Pengfei, CUI Hongdi(*Chenzhou No.1 People's Hospital, Chenzhou 423000, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the mode of clinical pharmacist participating in the nasogastric feeding sodium valproate of patients with craniocerebral injury by therapeutic drug monitoring. **METHODS** An HPLC method was used to monitor the plasma concentration of valproic acid by nasogastric feeding and intravenous dripping sodium valproate in patients with craniocerebral injury. The effects of different dosage forms on the concentration of valproic acid and the role of clinical pharmacist in pharmaceutical care was studied. **RESULTS** The nasogastric feeding of sodium valproate significantly affected the plasma drug concentration. The plasma drug concentration couldn't reach the effective reference range. After the clinical pharmacist suggested, the nasogastric feeding of sodium valproate was changed to intravenous administration, the concentration of plasma drug increased, and the success rate increased. The difference was statistically significant($P < 0.01$). **CONCLUSION** In the medical team, clinical pharmacists shall make full use of their advantages in drug characteristics to carry out clinical pharmaceutical care.

KEYWORDS: clinical pharmacist; valproic acid; nasogastric feeding; therapeutic drug monitoring

丙戊酸钠常作为重型颅脑损伤诱发癫痫的首选治疗药物, 但因其用药剂量和血药浓度存在很大的个体差异, 实际应用中需要进行血药浓度监测^[1-2]。临床上患者存在昏迷、吞咽困难等情况时, 需通过鼻饲等管饲方式将水分及流质食物、肠内营养液、药物等直接输入胃肠道, 从而达到营养输送、药物治疗的目的。鼻饲给药对昏迷、吞咽困难等胃肠给药受限的患者是一种有效的治疗方式, 为其提供了较好的营养输送及给药通路, 在临床应用上有着重要作用^[3]。

通过监测丙戊酸(valproic acid, VPA)血药浓度, 发现鼻饲给予丙戊酸钠的患者往往血药浓度不达标, 临床药师建议临床医师改为静脉给药后, 监测其血药浓度, 发现血药浓度较鼻饲给药升高, 达窗

率提高。本研究通过比较药师监护前(鼻饲给药)与药师监护后(静脉给药)丙戊酸的血药浓度的比较, 证实它们之间的差异, 为临床医师选择不同的给药方式和用法用量提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2016 年 6 月—2017 年 5 月郴州市第一人民医院颅脑损伤患者接受丙戊酸钠鼻饲给药治疗并监测其血药浓度后更改为静脉给药的病例纳入调查范围。共收集病例 28 例, 鼻饲剂量均为: 丙戊酸钠片 0.4 g, tid(江苏恒瑞医药公司, 国药准字 H32020847, 规格: 每瓶 100 片, 每片 0.2 g)。静脉给药剂量均为: 注射用丙戊酸钠(四川科瑞德制药有限公司, 国药准字 H20084540, 规格: 每支 0.4 g),

作者简介: 徐世希, 女, 硕士, 主管药师 Tel: 18773593063 E-mail: shirley2850851@163.com

首次 10~15 mg·kg⁻¹, 3~5 min 内快速静脉推注, 30 min 后, 1 mg·kg⁻¹·h⁻¹, 静脉泵入。收集患者的下列信息: 入院日期、患者姓名、病历号、性别、年龄、临床诊断、丙戊酸钠用法用量、服药开始和停止时间、合用碳青霉烯类或酶诱导类抗癫痫药情况(药名、用药时间和剂量)、采血时间、检验结果、癫痫发作情况等。

1.2 方法

鼻饲给药方法:将 2 片丙戊酸钠片置于研钵内, 碾压粉碎, 再将药粉倒入另一容器中加入冷开水溶解, 抽入针筒后经鼻饲管注入胃内。

鼻饲给药采血时间:所有患者均在鼻饲给予丙戊酸钠达稳态(3~4 d)后, 于清晨给药前采血测定其 VPA 谷浓度。**静脉给药采血时间:**所有患者均在静脉给予丙戊酸钠达稳态(1 d)后, 于清晨采血测定 VPA 浓度。VPA 的血药浓度测定均采用 HPLC。血药浓度参考值为 50~100 mg·L⁻¹。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 10.0 统计软件进行数据处理, 组间样本均数比较采用单因素方差分析, 组间率比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

共计 28 例患者纳入分析, 其中男性 18 例, 女性 10 例。年龄范围 53~87 岁, 平均年龄(70.24±9.76)岁, 平均体质量(55.14±5.12)kg, 均诊断为继发性癫痫或症状性癫痫。丙戊酸钠片 0.4 g tid, 鼻饲给药, 必要时根据临床疗效与血药浓度测定结果调整剂量。其中有 20 例单用丙戊酸钠治疗, 5 例联用碳青霉烯类药物, 有美罗培南和亚胺培南西司他丁。3 例联用酶诱导类抗癫痫药, 有苯巴比妥、卡马西平、苯妥英钠。

2.2 丙戊酸钠鼻饲给药对血药浓度的影响

28 例鼻饲给药患者的 VPA 血药浓度平均值为 31.23 mg·L⁻¹, 临床药师建议医师改为静脉给药后,

表 2 2 种给药方式中丙戊酸血药浓度的达标率及疗效比较

Tab. 2 The comparison of rate of reaching the concentration combined standard of valproic acid and effects between the two drug delivery methods

给药方式	>100 mg·L ⁻¹ /例	50~100 mg·L ⁻¹ /例	<50 mg·L ⁻¹ /例	达标率/%	中止发作/例	中止发作率/%
鼻饲给药	0	0	28	0	2	7.14
静脉给药	2	21	5	75.00 ¹⁾	21	75.00 ¹⁾

注: 与鼻饲给药组相比, ¹⁾ $P < 0.01$ 。

Note: Compared with nasogastric feeding group, ¹⁾ $P < 0.01$.

血药浓度平均值为 59.40 mg·L⁻¹, 平均上升幅度为 0.92 倍, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

2.3 临床药师干预对丙戊酸达标率的影响

28 例患者经丙戊酸钠鼻饲给药均未达到有效血药浓度。更改为静脉给药后, 除 5 例联用碳青霉烯类药物的血药浓度未达标外, 其余的病例均达到有效血药浓度范围, 达标率为 75.00%, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

2.4 联用碳青霉烯类药物与联用酶诱导类抗癫痫药物对丙戊酸血药浓度的影响

5 例联用碳青霉烯类药物的病例丙戊酸的平均血药浓度(10.23 mg·L⁻¹)均比单用丙戊酸钠(36.79 mg·L⁻¹)和联用酶诱导类抗癫痫药物的平均血药浓度(28.02 mg·L⁻¹)低, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。联用酶诱导类抗癫痫药物的平均血药浓度与单用丙戊酸钠相比, 虽然差异无统计学意义, 但平均值比单用丙戊酸钠组低, 见表 1。

2.5 临床药师干预对丙戊酸钠的疗效及不良反应的影响

临床药师干预后, 静脉给药组癫痫发作中止率(75.00%)明显高于鼻饲给药组癫痫发作中止率(7.14%), 差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2 种给药方式均未见有血液、肝、肾功能等方面的不良反应。

表 1 鼻饲给予与静脉给予丙戊酸钠的血药浓度监测结果
Tab. 1 The results of the blood drug concentration monitoring in the nasogastric feeding and intravenous administration of sodium valproate

组别	n	鼻饲给药血药浓度/mg·L ⁻¹	静脉给药血药浓度/mg·L ⁻¹	平均上升幅度/倍
所有病例	28	31.23±6.77	59.40±12.88 ¹⁾	0.92±0.15
单用丙戊酸钠	20	36.79±5.15 ²⁾	65.81±13.19 ¹⁾²⁾	0.79±0.44
联用碳青霉烯类	5	10.23±3.76	38.11±7.52 ¹⁾	2.90±0.33
联用酶诱导类抗癫痫药	3	28.02±4.55 ²⁾	52.79±6.43 ¹⁾²⁾	0.89±0.09

注: 与鼻饲给药相比, ¹⁾ $P < 0.01$; 与联用碳青霉烯类相比, ²⁾ $P < 0.01$ 。
Note: Compared with nasogastric feeding group, ¹⁾ $P < 0.01$; compared with carbapenems group, ²⁾ $P < 0.01$.

3 讨论

3.1 鼻饲给药对药物吸收的影响

目前,口服药物的说明书普遍没有提及鼻饲给药的剂量,临床采用鼻饲给予患者口服药物时的用法用量都参照口服给药。然而,鼻饲给药与口服给药是否等效还没有数据证实^[4]。有研究显示在相同的用法用量下,鼻饲给予丙戊酸钠的血药浓度显著低于口服给予丙戊酸钠^[5]。

鼻饲给药是将药片置于研钵内碾压粉碎,再将药粉倒入另一容器中加入冷开水溶解,抽入针筒后经鼻饲管注入胃内^[6]。采用此种给药方法,可能会破坏药物原有的剂型,特别是缓释剂型,将改变药物的崩解和溶出过程而改变药物在体内的过程。也可能造成药物吸附在管路中,出现药物释放的延迟。由于停留时间过长,与肠内营养物质间发生相互作用的可能性增大。此外,喂食管放置部位也会对药物的吸收产生影响^[7-8]。上述因素使得经喂食管给药后药物的体内过程发生变化从而产生潜在的用药安全隐患。另外,研磨药物时的损失,鼻饲引起的胃食管反流导致吸收减少等问题也有可能影响 VPA 的吸收^[9]。加大药量和改进鼻饲给药方式可能是解决问题的关键,如改良置胃管的方式,用鼻肠管取代鼻胃管,应用肠内营养泵恒温持续泵入鼻饲液取代注射器推注鼻饲液,检测胃内残留液体量、适时选用胃肠动力药等^[10-11]。

3.2 患者机体病理状态对药物吸收的影响

颅脑外伤时常并发消化道并发症,消化道黏膜病变、胃动力不足、肠黏膜萎缩等都可能影响药物的吸收,导致 VPA 的血药浓度降低^[12]。

3.3 碳青霉烯类药物与丙戊酸的相互作用

碳青霉烯类药物能显著和迅速地降低 VPA 的血药浓度。最新修改版的亚胺培南西司他丁和美罗培南说明书也写明其可引起 VPA 血药浓度降低,增加癫痫发作的风险。这可能与碳青霉烯类药物会抑制丙戊酸葡萄糖苷酸代谢成 VPA 有关系,因此临床上应避免两药合用^[13-14]。

3.4 临床药师在重症患者临床治疗过程中的作用

临床药师进行药学监护后,接受丙戊酸钠治疗的颅脑损伤患者的血药浓度及疗效均有很明显的提高。从本研究临床药师对颅脑损伤患者的药学监

护过程发现,临床药师在药理作用、药动学以及药物相互作用等方面的知识具有明显优势,借助血药浓度监测方法,可以为临床诊治提供药学监护。

在重症患者经喂食管给药的治疗过程中,药物和肠内营养物质之间发生着多种相互作用。经喂食管给药会改变药物原有的药动学特点。对于治疗窗窄,药效与血药浓度密切相关的药物,更应常规开展血药浓度监测。临床药师应在这类药物治疗中充分发挥作用,协助医护人员制定安全合理的给药方案,提高药物应用的安全性。

REFERENCES

- [1] SUN Y P, TAN L, SONG J H. Effect of *CYP2A6* genetic polymorphisms on serum concentration of sodium valproate [J]. *Chin J Neurol*(中华神经科杂志), 2006, 39(11): 745-747.
- [2] JIN J, XUE J, CHAI S W. Curative effect of sodium valproate and phenytoin on status epilepticus: a systematic review [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2015, 32(1): 90-94.
- [3] PINTO T F, ROCHA R, PAULA C A, et al. Tolerance to enteral nutrition therapy in traumatic brain injury patients [J]. *Brain Inj*, 2012, 26(9): 1113-1117.
- [4] 王飞, 李金刚, 杨博文. 丙戊酸钠在颅脑损伤的应用[J]. *中外医疗*, 2011, 30(28): 133.
- [5] 郭丹莲, 陈志高, 龚文琴, 等. 鼻饲给药对血清丙戊酸浓度的影响[J]. *医药导报*, 2013, 32(2): 258-260.
- [6] 林莉. 鼻饲药物粉碎机的研制与应用[J]. *护理学杂志*, 2011, 26(13): 73.
- [7] PU Y S, HUANG Y, MA J, et al. The effect of enteral nutrition through a feeding tube on the blood drug concentration and pharmacokinetic parameters of digoxin [J]. *Chin J Hosp Pharm*(中国医院药理学杂志), 2013, 33(15): 1253-1256.
- [8] XU Y G, PU Y S, ZHANG W Y. Study on drug-nutrition interactions between oral-drugs and enteral nutrients in ICU patients [J]. *Chin J Clin Pharm*(中国临床药理学杂志), 2011, 20(1): 35-38.
- [9] Joseph Boullata, Vincent Armenti. 杜冠华 译. 药物与营养物质的相互作用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 393.
- [10] 何艳玲, 钟汝海. 气管切开患者 3 种鼻饲方法食物反流发生情况比较[J]. *护理学报*, 2011, 18(3A): 51-52.
- [11] 施云兰. 脑卒中鼻饲患者的护理进展[J]. *全科护理*, 2011, 9(1): 78-79.
- [12] 李莹. 实用临床药动力学[M]. 成都: 四川大学出版社, 1996: 184.
- [13] LIU X D, LIU M, SUN H, et al. Interaction of valproic acid-carbapenem antibiotics: a clinical survey [J]. *Chin J New Drugs*(中国新药杂志), 2015, 24(5): 595-600.
- [14] 唐莲, 周黎, 虞燕霞, 等. 126 例丙戊酸血药浓度未达标病例的临床分析[J]. *中国药理学杂志*, 2012, 47(24): 2040-2042.

收稿日期: 2018-02-04

(本文责编: 李艳芳)