

急性冠脉综合征患者的药学监护

白颖*,王家伟*(首都医科大学附属北京同仁医院药剂科,北京 100730)

中图分类号 R969.4;R971*.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)26-3723-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.26.40

摘要 目的:探讨临床药师对急性冠脉综合征(ACS)患者进行药学监护的内容和模式。方法:以4例ACS患者的药学监护为例,总结临床药师在ACS治疗过程中抗血小板药物、抗凝药物、抗心肌缺血药物、他汀类药物治疗的监护内容。结果:通过实施药学监护,临床药师及时发现并解决了患者在ACS治疗过程中的药品不良反应,患者症状均好转。结论:临床药师为ACS的治疗提供合理化的建议,从一定程度上保障了药物在临床使用过程中安全、合理和有效。

关键词 急性冠脉综合征;临床药师;药学监护

Pharmaceutical Care for Patients with Acute Coronary Syndrome

BAI Ying, WANG Jia-wei (Dept. of Pharmacy, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the content and mode of pharmaceutical care for patients with acute coronary syndrome (ACS). METHODS: Taking pharmaceutical care for 4 ACS patients as example, the contents of pharmaceutical care provided by clinical pharmacists during ACS treatment were summarized involving antiplatelet drugs, anticoagulant, anti-myocardial ischemia drug, statins. RESULTS: Through pharmaceutical care, clinical pharmacists found and resolved ADR during ACS treatment timely. The symptoms of patients were improved. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists provide reasonable suggestion for ACS treatment to guarantee safe, reasonable and effective use of drugs in the clinic.

KEYWORDS Acute coronary syndrome; Clinical pharmacist; Pharmaceutical care

随着人民生活水平的提高,我国冠心病发病率逐年升高,已成为主要的致死性心血管疾病。急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)是冠心病急性发病的临床类型,包括不稳定型心绞痛(Unstable angina pectoris, UA)、非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)和ST段抬高型心肌梗死(STEMI),并发症多,病死率高。目前,ACS的治疗主要根据患者病情选择冠脉重建及药物治疗,改善心肌耗氧与供氧的失衡,缓解缺血症状,稳定斑块,防止冠脉血栓形成、发展,降低并发症和死亡率^[1-3]。常用的药物治疗为抗心肌缺血治疗[β 受体阻滞药、硝酸酯类、血管紧张素转化酶抑制剂(Angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)、钙通道阻滞药]、抗血小板治疗(阿司匹林、氯吡格雷等)、抗凝治疗、他汀类药物。本文以4例ACS患者药学监护为例,分析整理其药学监护切入点,探讨药学监护的内容和模式。

1 抗血小板治疗的药学监护

1.1 药学监护要点

阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗能够显著降低ACS患者心血管不良事件的发生率。阿司匹林通过对环氧合酶(Cyclooxygenase, COX)-1作用抑制血栓素 A_2 (Thromboxane, TXA_2)合成,抑制血小板黏附聚集活性。氯吡格雷经肝脏细胞色素P₄₅₀酶(CYP)代谢形成活性代谢物,与血小板P2Y₁₂受体不可逆结合发挥抗血小板作用。Bhatt DL等^[4]建议,在ACS患

者入院后尽快给予双联抗血小板治疗,对有胃肠道出血史、溃疡或存在多个消化道出血危险因素的患者可加用质子泵抑制剂,降低胃肠道出血风险,尽量不用奥美拉唑。部分患者不能达到预期的抗血小板水平,甚至发生心血管不良事件,5%~40%的患者出现氯吡格雷抵抗^[5],5%~65%的患者出现阿司匹林抵抗^[6]。血小板对阿司匹林、氯吡格雷的低反应性可能与缺血事件有相关性,抗血小板药物治疗最常见的并发症即出血。因此,临床药师在ACS患者抗血小板治疗监护中的重点为抗血小板疗效及其主要不良反应的监测。

1.2 监护实例

患者1,男性,81岁。因“劳累后胸痛10年,胸痛持续5h”入院,以“急性冠脉综合征,高血压”收入院。查体:血压170/80 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa),心率56次/min,律齐,各瓣膜未闻及杂音,双下肢无水肿。辅助检查:肌钙蛋白T 0.016 ng/ml、肌酸激酶126 U/L、脑利钠肽前体801.8 pg/ml,心电图(ECG)示窦性心动过缓,V1~V4 T波倒置。入院后行急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI),于前降支置入1枚支架,予阿司匹林0.1 g, po, qd+氯吡格雷75 mg, po, qd抗血小板;低分子肝素0.6 ml, sc, q12 h抗凝;阿托伐他汀20 mg, po, qn调脂稳定斑块;培哚普利2 mg, po, qd控制血压;单硝酸异山梨酯60 mg, po, qd改善心肌缺血治疗。临床药师对初始治疗方案进行评价,患者心率慢,暂时未加 β 受体阻滞药,方案合理。药物治疗5 d后血栓弹力图示二磷酸腺苷(ADP)抑制率22%,考虑患者存在氯吡格雷低反应,建议医师对患者CYP2C19基因进行检测,3 d后结果示CYP2C19(*2) *2/*2、CYP2C19(*3) *1/*1,考虑患者为慢代谢型。临床药师建议将氯吡格雷双倍剂量应

*药师,硕士。研究方向:心血管专业临床药学。电话:010-58268186。E-mail: felisha_bai@hotmail.com

#通信作者:主任药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:010-58268174。E-mail: jwwang1298@sina.com

用于患者,并监测有无出血,应用7 d后,血栓弹力图示ADP抑制率46.8%,基本达到抗血小板治疗要求,且未出现出血等不良反应。

2 抗凝治疗的药学监护

2.1 药学监护要点

指南建议对于STEMI及NSTEMI-ACS(保守治疗/拟行PCI)无禁忌证患者,推荐接受抗凝治疗,以减少心血管不良事件^[1-3]。目前,临床应用最广泛的抗凝药物是肝素和依诺肝素。肝素主要通过与其抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)结合,增强其对活化的凝血因子Ⅱ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅻ的抑制作用。依诺肝素是肝素经酶解或化学降解纯化的产物,也通过结合ATⅢ发挥作用,但其灭活Xa因子的作用强,对Ⅱa因子的作用弱,引起活化部分凝血活酶时间(Activated partial thromboplastin time, APTT)延长程度较肝素轻。肾功能决定了抗Xa因子的清除能力,随着肾功能的下降,依诺肝素清除减少,需根据患者肾功能情况调整药物剂量。临床药师需明确肝素类抗凝药物的特点,在应用的过程中关注如出血、肝素诱导的血小板减少症(Heparin-induced thrombocytopenia, HIT)等不良反应。Greinacher A等^[7]的研究表明,普通肝素引起的HIT发生率为1%~5%,低分子肝素为0~0.8%,一般发生在应用后5~14 d,血小板降至正常值下或较基础值降低50%。临床药师对于应用肝素类抗凝药物的药学监护,应重点关注医师对于药物应用是否合理,并监测出血及血小板计数。

2.2 监护实例

患者2,女性,87岁。因“间断喘息10余年,上腹痛2 d”入院,以“急性心肌梗死,慢阻肺合并肺部感染”收入院。查体:血压90/50 mm Hg,心率65次/min,双肺呼吸音粗,双肺散在湿啰音,各瓣膜区未闻及杂音,双下肢无水肿。辅助检查:ECG示V3~V5 ST段抬高0.1 mV, T波倒置, R波递进不良。肌钙蛋白I >50 ng/ml,肌酸激酶同工酶247 U/L,乳酸脱氢酶954 U/L,白细胞 $23.77 \times 10^9 L^{-1}$,中性粒细胞百分比83.51%,血小板 $229 \times 10^9 L^{-1}$,肌酐215 μmol/L。入院后予抗血小板、稳定斑块、抗凝治疗,根据患者血压及肺部情况暂未予ACEI及β受体阻滞药,予头孢哌酮舒巴坦治疗肺部感染。临床药师计算患者肌酐清除率<30 ml/min,建议医师减量依诺肝素0.6 ml, sc, qd;根据肾功能,予头孢哌酮舒巴坦1.5 g, ivgtt, q12 h。头孢哌酮可能会抑制肠道合成维生素K的肠道菌群,对于老年、肾功能差的患者,联用依诺肝素,可能会对凝血功能影响较大,故临床药师建议医师严密监测患者凝血功能。第2天,凝血4项示APTT 37.4 s,较正常值稍延长,予暂停1次依诺肝素,并严密监测。第3天,凝血正常,继续抗凝治疗。

3 抗心肌缺血治疗的药学监护

3.1 β受体阻滞药

β受体阻滞药可通过降低交感神经张力、减慢心率、降低血压和减弱心肌收缩力,减少心肌耗氧,缩小心肌梗死面积,减少复发性心肌缺血及恶性心律失常等。Miller CD等^[8]对美国509家医院入选的NSTEMI和UA患者进行比较,发现立即接受β受体阻滞药的患者住院死亡率降低了34%,与未接受β

受体阻滞药的患者相比,差异有统计学意义(3.9% vs. 6.9%, $P < 0.001$)。临床药师在药学监护中需要关注药物应用适应证、禁忌证,尽量选择高选择性的β受体阻滞药,减少对糖脂代谢的影响。此外,β受体阻滞药个体差异较大,需要根据患者的血压、心率调整药物剂量。

3.2 硝酸酯类

3.2.1 药学监护要点 硝酸酯类药物通过扩张动静脉减轻心脏的前后负荷,降低心肌耗氧,还具有扩张冠脉血管、抗血小板等作用,在ACS患者中应用广泛。临床药师需关注其耐药性及常见的不良反应。耐药性是指连续使用硝酸酯后血液动力学和抗缺血效应的迅速减弱乃至消失的现象,其预防方式为偏心给药法,保证每日8~12 h的无药期,在无硝酸酯覆盖的时段可加用β受体阻滞药、钙通道拮抗药等预防心绞痛发作^[9]。硝酸酯常见不良反应为头痛,由药物扩张脑血管引起,通过停药或延长药物使用时间而缓解。药学监护重点为提醒医师根据患者的血压情况调整用药并关注不良反应。

3.2.2 监护实例 患者3,女性,56岁。因“间断胸痛3年,加重2 d”入院,以“ACS高血压”收入院。查体:血压130/86 mm Hg,心率58次/min,律齐,各瓣膜听诊区未闻及杂音,双下肢无水肿。入院后予抗血小板、调脂稳定斑块、抗凝、抗心肌缺血、控制血压治疗。第3天,患者诉头痛,医师考虑予缓解头痛药物,临床药师考虑可能与药物因素相关,建议暂停单硝酸异山梨酯,医师采纳。第4天,患者诉头痛缓解。

3.3 ACEI/血管紧张素受体拮抗药(ARB)

ACEI主要通过拮抗肾素-血管紧张素系统(RAS)改善心肌重塑,减轻心室过度扩张,从而发挥心血管的保护作用。指南建议对无禁忌证的患者尽早加用ACEI,对有指征不耐受ACEI的患者可选用ARB替代^[1-3]。ACEI及其代谢物主要经肾排泄,当肾功能异常时,临床药师需注意药物的剂量,建议医师优先选择经肝肾双通道代谢的ACEI,如福辛普利。由于其扩张肾小球出球小动脉的作用超过扩张入球小动脉,初始应用可能会增加肌酐水平,若升高幅度<30%可继续治疗;升高30%~50%,提示肾缺血,应停药寻找原因^[10]。ACEI抑制醛固酮分泌,可引起高血钾,如联合服用利尿药等,更易出现电解质紊乱。干咳是应用ACEI类药物最常见的不良反应,发生率约为3%~22%,可能与缓激肽或P物质增高有关,停药可缓解。另外,血管神经性水肿是罕见但致命的不良反应,一旦发现,立即停用药物,且终生不得再使用^[11]。

4 他汀类药物治疗的药学监护

4.1 药学监护要点

他汀类药物通过抑制羟甲基戊二酸单酰辅酶(HMG-Co)A还原酶,减少胆固醇合成,增加肝细胞表面低密度脂蛋白(Low density lipoprotein, LDL)-C受体表达,增加LDL的摄取和分解代谢,降低LDL-C发挥降脂作用,还具有改善内皮功能、降低炎症反应及稳定斑块等作用。ACS早期使用他汀可减少心血管复发,降低死亡率,且ACS早期使用他汀的临床获益依赖于其降脂作用。指南建议对无禁忌证的ACS患者应早期给予他汀治疗,在达标后长期维持治疗^[1-3]。临床药师需在

制订治疗方案时根据患者具体情况为医师提供合理的药物选择,开始治疗后严密监测肝酶、肌酶,若发现肝酶升高 ≤ 3 倍正常上限,可继续当前治疗,4~6周后复查;若肝酶升高 > 3 倍,则停药或减量,4~6周后复查,恢复正常后选择适当方案再次启动治疗。肌酶升高 ≤ 5 倍正常上限,无肌肉症状可继续使用;如存在肌肉症状应及时检测肌酶水平;如升高 > 5 倍,立即停药,检测肾功,每2周复查肌酶^[12]。

4.2 监护实例

患者4,男性,75岁。因“胸闷憋气2 d”入院,以“急性冠脉综合征,心律失常”收入院。辅助检查:查血生化示肌钙蛋白T1.05 ng/ml、肌红蛋白定量115.0 ng/ml、尿素10.68 mmol/L、肌酐183.2 μ mol/L,ECG示左室肥厚,ST-T改变,房性早搏。予急诊行PCI,予抗血小板、抗凝、他汀等治疗。入院第23天转入心血管科,生化示肌酐285.4 μ mol/L、肌酸激酶2 177.6 U/L,肌酸激酶同工酶1.59 ng/ml,予患者瑞舒伐他汀钙片10 mg, po, qn+环孢素软胶囊100 mg, po, qd。临床药师计算患者肌酐清除率为22.71 ml/min。肌酐清除率 < 30 ml/min的患者禁用瑞舒伐他汀,瑞舒伐他汀是OATP1B1的底物,环孢素可通过抑制OATP1B1而减慢肝脏对瑞舒伐他汀的主动摄取浓集作用,使瑞舒伐他汀血药浓度增高7倍,导致不良反应的发生。临床药师推断患者肌酸激酶的升高可能是瑞舒伐他汀联用环孢素导致,建议停药,医师采纳。停药后13 d,患者肌酸激酶恢复正常。

5 结语

本文结合4例ACS患者的药学监护实例,总结分析了对于ACS规范治疗药物的监护要点。临床药师需根据患者的基本情况(血压、心率、肝肾功能等)为医师提供恰当的用药建议,对治疗方案合理性进行综合评价,并随着病情变化审核用药的合理性,为患者提供个体化的用药指导。临床药师在药物治疗的同时需严密监测药物疗效、药物相互作用及不良反应等,保证药物的安全、合理和有效应用。

参考文献

[1] Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC guidelines for management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(20):2 569.

[2] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in

patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(23):2 999.

[3] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.非ST段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2012,40(5):353.

[4] Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2010, 11(20):1 909.

[5] Karaźniewicz-Lada M, Danielak D, Burchardt P, et al. Clinical pharmacokinetics of clopidogrel and its metabolites in patients with cardiovascular diseases[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2014, 53(2):155.

[6] Maree AO, Fitzgerald DJ. Variable platelet response to aspirin and clopidogrel atherothrombotic disease[J]. *Circulation*, 2007, 115(16):2 196.

[7] Greinacher A, Farnier B, Kroll H, et al. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients[J]. *Thromb Haemost*, 2005, 94(1):132.

[8] Miller CD, Roe MT, Mulgund J, et al. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Am J Med*, 2007, 120(8):685.

[9] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.硝酸酯在心血管疾病中规范化应用的专家共识[J].中华心血管病杂志,2010,38(9):770.

[10] 《血管紧张素转换酶抑制剂在肾脏病中正确应用》专家协会组.血管紧张素转换酶抑制剂在肾脏病中正确应用的专家共识[J].中华肾脏病杂志,2006,22(1):57.

[11] 刘瑞婵,刘瑞丽.血管紧张素转换酶抑制剂的不良反应及防治对策[J].中国药物与临床,2012,10(12):1 311.

[12] European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemia[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(14):1 769.

(收稿日期:2014-11-23 修回日期:2015-07-23)

(编辑:陶婷婷)

日本厚生省警示盐酸美金刚的肝功能异常和黄疸风险

本刊讯 日本厚生省(MHLW)近日宣布要对盐酸美金刚(商品名:Memary)的药品说明书进行修订。盐酸美金刚用于预防中重度阿尔茨海默型痴呆患者的痴呆症状的进展。MHLW声明在接受盐酸美金刚治疗的日本患者中报告了肝功能异常和黄疸病例。基于专家的建议和现有的证据,MHLW

建议在说明书的“不良反应”项添加以下内容:

“肝功能紊乱和黄疸:可发生肝功能异常和/或黄疸伴天冬氨酸转氨酶(谷草转氨酶)、丙氨酸转氨酶(谷丙转氨酶)、碱性磷酸酶、胆红素等升高。应对患者密切监测。如果观察到任何异常,应中止用药并采取适当的措施。”