

抗凝专业临床药师的临床药学服务切入点

刘俊*(皖南医学院弋矶山医院药剂科,安徽芜湖 241001)

中图分类号 R973⁺.2;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)10-0946-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.10.30

摘要 目的:通过具体案例分析总结我院抗凝专业临床药师的临床实践,把握其工作切入点。方法:临床药师为特殊人群、特殊病理状态、抗凝过量的患者提供抗凝治疗建议,分析药物相互作用对抗凝治疗的影响,基于患者基因型提供个体化给药方案,对患者进行用药健康教育。结果:抗凝专业临床药师参与临床药物治疗可提高抗凝治疗成功率,降低患者抗凝风险,提高患者抗凝治疗依从性。结论:抗凝专业临床药师逐步融入临床抗凝治疗团队,对患者抗凝治疗的安全性、合理性起着积极推动作用。

关键词 临床药师;临床实践;抗凝;华法林

Clinical Practice and the Entry Points to Pharmaceutical Care of Anticoagulation Professional Clinical Pharmacists

LIU Jun(Dept. of Pharmacy, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Anhui Wuhu 241001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To sum up the clinical practice and to master the entry points to pharmaceutical care of anticoagulation professional clinical pharmacists through the specific cases. METHODS: Clinical pharmacists provided the anticoagulation advice for the special patients as well as special pathological state and the patients with excessive anticoagulant treatment, analyzed the influence of drug interaction on anticoagulation treatment, implement the individualized medication based on pharmacogenomics and provided the health education for the patients. RESULTS: Anticoagulation professional clinical pharmacists participating in clinical drug treatment can improve the success rate of anticoagulation, reduce the patient's risk of anticoagulation and increase the patients' compliance. CONCLUSIONS: Anticoagulation professional clinical pharmacists will gradually integrate into the team and participate in the administration management and play a positive role on the safe and rational drug use.

KEYWORDS Clinical pharmacists; Clinical practice; Anticoagulation; Warfarin

随着医疗卫生体制改革的深入和临床药学科的发展,国内许多大型医院逐步推行医药分开以改变现阶段医疗机构“以药养医”的格局,医院药学服务模式已由传统的“以药物为中心”的保障供应型转变为“以患者为中心”的技术服务型;加之医学学科分类越来越细,临床医师需要投入更多精力用于疾病的诊断和医学新技术的应用,而无暇顾及疾病的药物治疗。在这个形势下,“临床药学”这一新兴学科应运而生,而临床药师便是临床药学的执行者和实践者,是实现临床药师制的主体力量,也是现代医院药学实现转型的关键人才。但是我国临床药师发展不平衡,各家医疗机构均在不断尝试和探索临床药师培养和工作模式^[1-4]。原卫生部自2005年开始在全国范围内开展临床药师培训试点工作,采取理论学习和临床实践相结合的方式,对临床药师进行系统正规化培训。我院自2012年开始设置内分泌、消化、抗肿瘤、抗感染、抗凝治疗等专业临床药师,取得一定成效。笔者作为一名抗凝治疗专业临床药师,通过临床实践简述抗凝治疗专业临床药师如何把握工作切入点,更好地为临床和患者服务。

1 特殊人群的抗凝治疗

案例:患者,男性,43岁。既往有甲型肝炎20余年(已治愈),因风湿性心脏瓣膜病合并心房颤动行二尖瓣机械瓣膜置换术+主动脉瓣机械瓣膜置换术+三尖瓣成形术+房颤射频消

融术,术后给予强心、利尿、营养心肌、抗心力衰竭、抗感染治疗,并于术后第2天给予华法林钠3.0 mg、qd行抗凝治疗。连续抗凝治疗3 d,国际标准化比值(INR)由1.43迅速上升至2.24,且患者皮肤、巩膜出现明显黄染。肝功能检查:白蛋白(ALB)36.3 g/L,丙氨酸氨基转移酶(ALT)43.6 U/L,天冬氨酸氨基转移酶(AST)51.5 U/L,总胆红素(TBIL)136.5 μmol/L,直接胆红素(DBIL)84.2 μmol/L,医嘱给予腺苷蛋氨酸利胆退黄处理。临床药师考虑患者存在肝功能异常且INR上升幅度较大,遂建议停用华法林钠,密切监测凝血酶原时间(PT)和INR。次日查INR3.15,临床药师建议继续停用华法林钠并观察患者有无出血发生。第3天INR降至2.67,复查肝功能:ALB 37.9 g/L,ALT 17.5 U/L,AST 37.7 U/L,TBIL 89.6 μmol/L,DBIL 36.0 μmol/L,临床药师考虑患者肝功能较前有所改善,且INR明显下降,遂建议恢复华法林钠抗凝治疗,并采用0.75 mg、qd较小剂量,医嘱采纳。依据PT和INR逐渐调整华法林钠至2.25 mg,INR维持在2.11~2.55,达到目标抗凝治疗范围。

华法林钠主要通过肝脏细胞色素P₄₅₀酶(CYP)代谢,其代谢同工酶包括CYP2C9、CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19等,肝功能异常可使华法林钠代谢减缓,药物消除半衰期延长,对华法林钠抗凝作用起到延长和增效作用。肝功能受损患者服用同等剂量华法林后INR较肝功能正常者偏高,且易导致出血并发症的发生^[5]。此外,华法林钠通过抑制体内凝血因子合成发挥抗凝作用,而体内凝血因子主要在肝脏生物合成,肝功能不全

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0553-5739177。E-mail:xiaoyu234561@sina.com

可使凝血因子合成下降,增强华法林钠抗凝作用。临床药师从华法林钠药动学和药效学角度出发,针对肝功能不全的特殊人群进行华法林钠的相应调整,保证抗凝治疗安全有效。

2 特殊病理状态的抗凝治疗

案例:患者,女性,50岁。既往有心房颤动病史2个月,一直服用胺碘酮。因风湿性心脏瓣膜病合并心房颤动入院行二尖瓣机械瓣膜置换+三尖瓣成形+房颤射频消融术+左房血栓清除术,术后给予强心、利尿,并继续给予胺碘酮和琥珀酸美托洛尔控制心室率,维持窦性心律。患者术后第1天给予华法林钠3.75 mg、qd行抗凝治疗,连续治疗9 d,华法林钠由3.75 mg/d逐渐增量至9.0 mg/d,INR维持在1.03~1.25。临床药师考虑患者长期服用胺碘酮,遂建议复查甲状腺功能,医嘱采纳。甲状腺功能检查示促甲状腺素(TSH)6.01 mIU/L(参考值0.27~4.2 mIU/L),游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)2.71 pmol/L(参考值3.1~6.8 pmol/L),游离甲状腺素(FT4)13.34 pmol/L(参考值12~22 pmol/L)。考虑亚临床甲状腺功能减退症,停用胺碘酮,并给予左甲状腺素钠替代治疗。临床药师建议华法林钠维持9.0 mg/d。2 d后复查甲状腺功能:TSH 0.25 mIU/L, FT3 3.54 pmol/L, FT4 15.27 pmol/L;凝血功能:PT16.8 s, INR 1.46。临床药师依据PT和INR结果调整华法林钠至4.5 mg/d,复查PT 26.5 s, INR 2.20。

甲状腺功能异常可影响华法林钠抗凝作用^[6]。甲状腺功能减退患者,机体处于低代谢状态,维生素K依赖性凝血因子分解代谢降低,使患者对华法林钠敏感性下降,需要增加华法林钠给药剂量;反之,甲状腺功能亢进患者对华法林钠敏感性增加,容易导致华法林钠抗凝过量。此外,胺碘酮和甲状腺激素均可增强华法林钠抗凝作用。胺碘酮可抑制肝脏细胞色素P₄₅₀酶,导致华法林钠体内消除缓慢,华法林钠游离血药浓度增加而增强其抗凝作用;甲状腺激素可竞争性拮抗华法林钠与血浆蛋白结合位点,使游离华法林钠血药浓度升高,并且甲状腺激素可增加华法林钠与维生素K环氧化物还原酶复合体亚单位1(VKORC1)结合力,导致凝血因子合成减少,进而使得华法林钠抗凝作用增强。本案例中,患者有长期服用胺碘酮的用药史,临床药师考虑到长期使用胺碘酮可能导致甲状腺功能异常,进而影响华法林钠抗凝作用,遂建议临床复查甲状腺功能。虽然该患者联合使用胺碘酮,但INR仍一直偏低;而停用胺碘酮、给予左甲状腺素替代治疗后,INR快速上升并达到目标强度,临床药师分析可能甲状腺功能减退对该患者华法林钠抗凝疗效影响更明显。因此,临床药师从药品不良反应角度出发,分析影响华法林钠抗凝疗效的原因,可为临床有效调整华法林钠给药剂量提供参考。

3 抗凝过量的分析和处理

案例:患者,女性,42岁。诊断为:(1)三尖瓣重度关闭不全;(2)二尖瓣中度关闭不全;(3)三尖瓣下移畸形矫治术后;(4)心房颤动。于入院后第9天行三尖瓣生物瓣膜置换+二尖瓣成形+房颤射频消融术,术后给予强心、利尿、抗心力衰竭治疗。于术后第3天给予华法林钠3.0 mg、qd抗凝治疗,依据PT和INR调整华法林钠剂量。术后第8天,患者因房颤复发给予胺碘酮0.2 g、qd控制心室率,华法林钠给予3.75 mg、qd。术后第14天和第15天分别查PT/INR为26.0 s/2.22和27.8 s/2.38,

临床药师考虑到胺碘酮对华法林钠的增强效应,且INR呈不断上升趋势,建议华法林钠减量至2.25 mg、qd。术后第16天,患者出现肉眼血尿,尿红细胞计数300 μ l,临床药师建议立即给予复查PT和INR,结果显示:PT 60.0 s, INR 5.05。临床药师建议立即停用华法林钠,给予维生素K₁ 10 mg肌肉注射,4 h后复查PT 48.2 s, INR 4.07;遂建议再次给予维生素K₁ 10 mg肌肉注射,4 h后再次查PT 18.7 s, INR 1.61,尿液颜色逐渐恢复正常。次日复查尿红细胞计数阴性,PT 16.6 s, INR 1.41,遂恢复华法林钠1.5 mg/d,并建议停用胺碘酮,改用琥珀酸美托洛尔缓释片控制心室率。

华法林钠主要不良反应为抗凝过量导致出血,其出血与INR呈高度相关性,INR>4时出血危险性增加,INR>5时危险性急剧增加。INR3.0~4.5时出血发生率比INR 2.0~3.0时高3倍^[7]。华法林钠抗凝过量的处理除了停药,可根据患者INR值及有无出血发生给予维生素K₁拮抗处理,必要时可给予新鲜冰冻血浆或凝血酶原复合物。此案例患者出现血尿时INR为5.05,可明确为华法林钠抗凝过量所致。临床药师遂建议立即停用华法林钠,给予维生素K₁并密切监测PT和INR,直至INR降至正常范围、血尿消失才恢复抗凝治疗。此外,临床药师分析该患者抗凝过量的原因可能与胺碘酮使用有关。胺碘酮可影响华法林钠体内分布和代谢,导致华法林钠消除减缓,使得作用增强。研究显示,INR处于稳定状态后加用胺碘酮,在最初2周内可使PT延长44%,减少华法林钠剂量25%~50%才能使INR处于治疗窗内。魏荫等^[8]研究认为胺碘酮可使心房颤动患者出血风险增加3.2倍($P<0.01$),是华法林出血的极高危因素。因此,临床药师对于华法林钠抗凝过量的准确判断及正确处理亦相当关键,应结合案例分析华法林钠抗凝过量的原因,汲取经验教训,从而避免或减少出血的再次发生。

4 基于药物基因组学的个体化给药

案例:患者,女性,55岁。因反复胸闷气喘9月余入院,诊断为风湿性心脏病:(1)二尖瓣狭窄伴关闭不全;(2)主动脉瓣狭窄伴关闭不全;(3)三尖瓣关闭不全。入院第4天行二尖瓣机械瓣膜置换术+主动脉瓣机械瓣膜置换术+三尖瓣成形术+左房血栓清除术,术后给予强心、利尿、抗心力衰竭治疗。于术后第2天给予华法林钠3.0 mg、qd行抗凝治疗,并依据PT和INR调整华法林钠给药剂量。华法林钠连续抗凝治疗5 d,给药剂量由3.0 mg/d逐渐增量至4.5 mg/d, INR维持在1.15~1.33,临床药师遂建议对患者进行华法林钠基因型检测,医嘱采纳。检测结果显示:CYP2C9 AA, VKORC1-1639GG;并计算该患者华法林钠预测剂量为6.80 mg/d,临床药师遂建议将华法林钠增量至6.75 mg、qd。继续抗凝治疗3 d,查PT 24.3 s, INR 2.02;5 d后再次复查PT 25.3 s, INR 2.08,遂维持华法林钠6.75 mg、qd。

基因多态性是导致华法林剂量差异的主要影响因素,已知与华法林药动学和药效学相关基因达30余种,其中VKORC1和CYP2C9基因多态性是华法林个体剂量差异的两个主要影响因素,可分别解释约37%和6%的剂量差异。研究表明结合临床特征及VKORC1和CYP2C9基因型可明显提高华法林钠初始抗凝疗效,其模型预测准确率可达73.7%^[9]。此案例患者进行了5 d抗凝治疗,华法林钠从3.0 mg/d增至4.5

mg/d, INR 始终处于较低水平。临床药师排除了药物和疾病等影响因素, 建议行基因型检测, 依据检测结果为调整华法林钠给药剂量指明了方向, 优化了华法林钠抗凝治疗方案, 从而避免了盲目增加药量而增加患者出血风险, 并为患者进行个体化给药提供了新的导向。

5 药物相互作用对抗凝治疗的影响

案例1: 患者, 女性, 61岁。既往有高血压病史10年, 因左下肺动脉栓塞给予低分子肝素钙和华法林钠抗凝治疗。华法林钠初始剂量为3.0 mg、qd, 连续使用6 d, 查INR1.30, 遂将华法林钠调整至4.5 mg、qd; 华法林钠继续使用3 d, 复查INR1.20, 继续调整至6.0 mg、qd; 3 d后复查INR1.40。临床药师审核医嘱发现, 该患者除了抗凝治疗外, 还联合使用了莫西沙星、氨溴索和复方维生素, 遂建议停用复方维生素, 其余治疗药物不变。2 d后复查INR2.51, 临床药师建议华法林钠调整至4.5 mg、qd。5 d后查INR2.45, 华法林钠维持4.5 mg、qd。

案例2: 患者, 男性, 55岁。患风湿性心脏病26年, 心房颤动11年。3年前行二尖瓣机械瓣膜置换+三尖瓣成形术, 术后恢复良好, 服用华法林钠3 mg/d持续抗凝, 定期检测INR, INR控制在1.6~2.5。1周前, 因肩周炎就诊骨科门诊, 加服塞来昔布200 mg/d, 服药1周检测INR值为4.0, 临床药师询问病史后建议患者立即停用华法林钠和塞来昔布。次日查INR3.20, 遂继续停用华法林钠。第3天复查INR2.20, 临床药师建议其继续服用华法林钠3 mg/d。1周复查INR为2.18, 华法林维持在3 mg/d。

华法林钠抗凝作用受到许多药物的影响, 所有影响华法林钠药动学和药效学的药物均可导致华法林抗凝作用增强或减弱, 包括抗菌药物、非甾体抗炎药、大剂量维生素K₁、肝药酶诱导剂或抑制剂等。案例1患者在给予华法林钠抗凝治疗的同时联合使用复方维生素, 复方维生素为脂溶性维生素, 含有维生素K₁。维生素K₁可启动维生素K环氧化物还原酶旁路生成氢醌型维生素K, 抵消华法林钠抗凝作用, 从而导致患者抗凝始终不达标。案例2患者在行华法林钠抗凝治疗期间加用塞来昔布, 塞来昔布为非甾体抗炎药, 可抑制环氧酶的作用, 减少血小板的聚集, 与华法林钠联用产生协同抗血栓作用。此外, 塞来昔布与华法林钠可竞争结合血浆蛋白, 并可抑制华法林钠在肝脏中的代谢, 从而提高华法林钠血药浓度, 增强华法林钠的抗凝作用。因此, 临床药师发挥自身药学专业优势, 从药物相互作用分析导致华法林钠抗凝作用减弱或增强的原因, 避免了临床盲目增减药量而给患者用药带来安全隐患。

6 用药健康教育

心脏瓣膜术后患者, 尤其是机械瓣膜置换术后患者需要长期给予华法林钠抗凝治疗, 患者术后的抗凝管理尤为重要, 其中包括对患者的用药健康教育。众所周知, 华法林抗凝作用的影响因素较多, 患者对抗凝治疗的重视程度、认知度及依从性好坏直接关系到术后抗凝治疗的成败。临床药师可以从药学专业角度为患者提供详细的用药指导和系统的用药健康教育, 包括患者用药期间凝血功能监测、药品不良反应监测、饮食和药物对抗凝治疗的影响等, 对患者进行全程化药学监护。临床药师对抗凝患者进行用药健康教育可显著提高患者

对抗凝治疗的重视和抗凝知识的掌握程度, 增加患者的信任度, 提高患者治疗依从性^[10]。临床药师曾接受一名二尖瓣机械瓣膜置换术后患者的咨询, 该患者华法林钠服用3.75 mg、qd, INR维持在2.0~2.5, 最近1周两次检测INR分别1.43和1.52。临床药师排除药物等临床因素的影响, 询问患者近期的饮食情况, 患者答近期食用了菠菜、动物肝脏等。临床药师考虑患者INR降低可能与饮食有关, 因菠菜、动物肝脏中含有大量维生素K, 可减弱华法林钠的抗凝作用, 遂建议患者不要食用此类食物, 并对患者详细交代了饮食注意, 华法林钠维持3.75 mg、qd。1周后复查INR2.02, 华法林钠继续给予3.75 mg、qd。因此, 临床药师从食物因素分析华法林钠抗凝作用降低的原因, 可避免盲目依据INR增加剂量而导致患者潜在风险。

7 结语

临床药师充分发挥自身药学专业优势, 把握药学服务工作切入点, 从药动学、药效学、药物相互作用、药品不良反应、特殊病理状态对抗凝药物的影响等角度为患者提供专业的药学监护计划, 参与患者抗凝管理, 对患者进行用药健康教育; 在临床实践中关注药物治疗问题, 发现并预防潜在的药物安全问题, 依据患者生理及病理特点为其制订个体化给药, 提供药物治疗临床决策, 解决临床存在的药物治疗问题, 保证药物治疗安全、有效、经济、合理。

参考文献

- [1] 郭仙萍, 方崇波. 临床药师培养模式浅见[J]. 海峡药学, 2009, 21(9): 201.
- [2] 汪燕燕, 许杜娟, 夏泉, 等. 临床药师培养模式的探索[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(22): 1946.
- [3] 谢菡, 葛卫红. 疼痛科临床药师工作模式初探[J]. 中国临床药学杂志, 2013, 22(2): 113.
- [4] 谢明华, 葛敏, 姜赛平. 我院重症监护病房临床药师的实践与体会[J]. 中国临床药学杂志, 2013, 22(2): 115.
- [5] 谢浩, 刘俊. 临床药师参与1例肝功能不全并心房颤动患者华法林抗凝治疗的临床实践[J]. 药学与临床研究, 2012, 20(6): 528.
- [6] 刘俊, 徐文科. 心脏瓣膜置换术后伴甲状腺功能减退患者华法林抗凝治疗1例分析[J]. 药学与临床研究, 2013, 21(3): 284.
- [7] 王兆钺. 抗凝治疗及出血危险的研究现状[J]. 血栓与止血学, 2011, 17(5): 231.
- [8] 魏荫, 陶宜富, 叶飞, 等. 房颤患者华法林初始剂量及出血危险因素的调查分析[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(1): 83.
- [9] 谢爽. VKORC1与CYP2C9基因多态性对中国人口服华法林起始抗凝效果影响的研究[D]. 北京: 中国协和医科大学, 2009.
- [10] 柳亚敏, 葛卫红, 阳雨梅. 临床药师对患者实施抗凝治疗教育的效果评价[J]. 药学与临床研究, 2009, 17(6): 516.

(收稿日期: 2013-06-07 修回日期: 2013-09-11)