

房颤合并冠心病 PCI 术后抗凝治疗的药学监护

黄琳 于芝颖 顾群 冯婉玉*

北京大学人民医院药剂科 (北京 100044)

【摘要】 目的: 临床药师通过参与房颤合并冠心病经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术后患者抗凝治疗的药学实践, 优化选择有利于患者药物治疗的方案。**方法:** 临床药师根据患者病情变化, 从疾病及药物相互作用等多方面因素进行分析, 提供咨询意见, 与临床医师协商, 制定个体化的治疗方案并随时调整。**结果:** 经过反复调整华法林剂量以及其他治疗药物, 并进行详细的患者教育, 最终达到满意的抗凝治疗效果。**结论:** 临床药师参与临床治疗实践, 有利于制定个体化给药方案, 有利于提高患者用药依从性, 更好地保障用药的有效性和安全性。

【关键词】 华法林; 抗凝; 房颤; 冠心病; 临床药师

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 B

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.07.013

Pharmaceutical Care on the Anticoagulation Therapy of A Patient with Atrial Fibrillation After PCI for Coronary Heart Disease

HUANG Lin, YU Zhi-ying, GU Qun, FENG Wan-yu*. Department of Pharmacy, People's Hospital, Peking University, Beijing, 100044

【Abstract】 Objective: To optimize the therapeutic regimen by clinical pharmacist participating in the anticoagulation regimen design for a patient with atrial fibrillation after PCI for coronary heart disease. **Methods:** Based on the disease progress, clinical pharmacist analyzed drug-drug interactions and other influence factors, provided advice, and consulted with clinicians to develop personalized treatment programs. **Results:** The patient ultimately achieved satisfactory anticoagulation effect by adjusting the warfarin dose and other medications, and accepting detailed patient education. **Conclusion:** Pharmaceutical care provided by clinical pharmacist is conducive to developing individualized dosage regimen, improving patients medication compliance, and guaranteeing the efficacy and safety of the medication.

【Keywords】 warfarin; anticoagulation; atrial fibrillation; clinical pharmacist

心房纤颤 (atrial fibrillation, AF) 是临床上最常见的心律失常之一, 房颤时心房丧失收缩功能, 血液容易在心房内淤滞从而形成血栓, 房颤发生 48 ~ 72h 后, 心房内即可能有血栓形成, 由其引起的栓塞并发症 (尤其是脑卒中) 是房颤致死、致残的最主要原因^[1]。近年来, 经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 已经成为冠心病治疗的重要手段, PCI 作为一种微创手术具有多种优势,

但仍存在一系列的问题, 其中之一就是血栓形成。一方面, 对于非瓣膜病房颤栓塞风险为中高危患者的抗凝治疗目前均一致推荐使用华法林, 而 PCI 术后也必须进行抗栓治疗; 另一方面, 应用抗凝抗栓药物所带来的出血风险也不容忽视, 因此, 房颤合并冠心病 PCI 术后的患者尤其需要平衡血栓形成或栓塞与出血的风险。笔者通过对 1 例老年房颤合并冠心病 PCI 术后患者抗凝治疗的药学监护, 探讨临床药师参与

* 通讯作者: 冯婉玉 E-mail: renminyaojike@sina.com

临床药学服务工作的切入点。

1 案例

患者，男，77 岁，因“反复胸闷半年，加重 7d”入院。患者半年前因突发胸痛 2h 余入我院急诊，诊断为急性前壁心梗，行急诊冠状动脉造影联合左冠状动脉前降支 PCI 术。术后规律服用阿司匹林、氯吡格雷抗栓治疗。术后半年，患者反复发生胸闷不适，无胸痛，心电图示快速心房纤颤，给予胺碘酮等治疗后症状缓解。近 1 周来患者稍活动即感胸闷、气急、心慌，症状较前加重，为进一步诊治入院。既往高血压病史 15 年，最高血压 185/110mmHg，规律服用美托洛尔、缬沙坦等药物，血压控制在 130/70mmHg。入院查体：血压（Bp）140/80mmHg。心率 108 次·分⁻¹，心律不齐，余基本正常。心电图示：①房颤，平均心室率 104bpm；②陈旧性前壁心梗；③ST-T 改变；④左前分支传导阻滞。入院诊断为“持续性房颤、冠心病 PCI 术后、心功能Ⅲ级”。

入院后给予华法林抗凝、阿司匹林肠溶片及硫酸氢氯吡格雷联合抗血小板、胺碘酮控制心室率、美托洛尔缓释片及缬沙坦控制血压、单硝酸异山梨酯缓释片改善心肌缺血、氟伐他汀降低血脂等治疗。患者住院期间主要是根据凝血酶原国际标准化比值（international normalized ratio, INR）调整华法林剂量，同时对其进行用药监护。入院当天给予胺碘酮以及美托洛尔控制心室率，华法林口服抗凝治疗，初始剂量为 3.0mg·d⁻¹，维持 INR 在 1.8~2.5。第 2 天甲功全套提示“甲状腺功能减低，考虑是长期服用胺碘酮所引起，故停用胺碘酮。于华法林用药第 3, 5, 8 天测得 INR 为 1.03, 1.51, 2.56，第 8 天进入目标值范围，但当天查房患者诉尿色发红，查体可见左上臂 1.5×1cm² 大小淤斑，其他部位未见，无便血，尿常规示潜血 +++，红细胞计数（RBC）150·uL⁻¹。停华法林用药 1d，次日减量为 3.0mg、1.5mg 隔日交替服用，并将氟伐他汀改为阿托伐他汀。患者未再次出现血尿、皮下出血，第 11 天复查

INR 值为 1.94。第 12 天，患者活动后胸闷气急明显，加用螺内酯改善心功能。第 14 天，INR 值为 1.35，较前进一步降低，华法林加量至 3.0mg·d⁻¹。第 17 天，INR 值为 1.26，华法林继续加量至 3.75mg·d⁻¹，同时停用螺内酯。第 20 天 INR 值攀升至 2.97，超出目标范围，但未见出血表现，华法林减量至 3.0mg，1.5mg 隔日交替服用。第 23 天 INR 值为 2.63，仍偏高，华法林继续减量至 1.5mg·d⁻¹。第 26 天 INR 值为 2.28，已在目标范围。第 29 天 INR 值为 2.33，已达稳态。

2 药物治疗分析及药学监护

2.1 抗凝治疗的必要性

房颤是卒中强烈的独立危险因素。2006 年美国心脏病学会和欧洲心脏学会联合公布的心房颤动治疗指南首次提出应根据危险分层来选择抗凝策略，2012 年欧洲心脏病学会再次更新此指南，对于有任何一项高危因素或一项以上中度危险因素的房颤患者除有禁忌证，要求必须使用华法林或新型口服抗凝药物（达比加群、利伐沙班、阿哌沙班）抗凝治疗^[2]。该患者已确诊心房颤动，77 岁，合并高血压，曾因急性前壁心梗行左冠状动脉前降支 PCI 术，具备指南中提到的高危因素，因此应给予口服华法林抗凝治疗，防止血栓蔓延和心脏新的栓子形成。冠心病患者常常合并有糖尿病、高血脂症、吸烟等易导致血栓形成的高危因素，PCI 操作过程中的器械扩张、旋磨等可使冠状动脉斑块破裂，内皮完整性破坏，组织因子释放，从而启动凝血过程，导致局部血栓形成，最终导致严重的后果。因此，冠心病 PCI 术后抗栓治疗也非常重要，除长期服用阿司匹林外，需同时联用氯吡格雷 75mg·d⁻¹ 至少 12 个月。该患者半年前冠状动脉造影联合左冠状动脉前降支 PCI 术，术后一直规律服用阿司匹林、氯吡格雷抗栓治疗。

2.2 抗凝治疗强度的确定

抗凝药物治疗前应对患者血栓栓塞的危险因

素和出血危险进行评估, 寻求抗凝防栓塞与出血风险的平衡点, 确定个体化的抗凝强度。该患者持续性心房纤颤, 治疗策略为控制心室率和抗凝治疗。房颤危险分层采用卒中风险评分 CHA₂DS₂-VASc 评分^[2]对患者进行危险分层, 该患者目前评分为 4 分, 需选择华法林进行抗凝治疗以减少卒中危险, INR 要求控制在 2.0~3.0 之间。患者半年前行急诊冠状动脉造影联合左冠状动脉前降支 PCI 术。术后一直规律服用抗血小板药物阿司匹林、氯吡格雷联合抗栓治疗。因此, 目前患者采用华法林、阿司匹林与噻吩吡啶类药物合用的三联抗栓治疗方案。

已有充分的循证医学的证据表明, 华法林可以减少房颤患者发生栓塞的事件, 双重抗血小板治疗可以减少冠状动脉事件。该方案疗效较为确定, 但值得关注的是可能增加的出血风险, 对此类患者尤其需要注意血栓形成或栓塞与出血风险之间的平衡。根据出血风险评分 HAS-BLED 评分^[2]对患者进行出血风险评估, 目前评分为 2 分, 属非高危人群。然而, 患者为高龄, 77 岁(>75 岁), 老年患者出血风险较年轻患者高 1 倍, 经过充分权衡, 最终确定患者 INR 控制目标值为 1.8~2.5。

2.3 患者 INR 值异常变化的原因

2.3.1 甲状腺功能与华法林 甲状腺功能异常可影响华法林的抗凝作用。甲状腺功能亢进患者对华法林敏感性增加, 容易导致华法林抗凝过强。该患者入院后甲功全套提示“甲状腺功能减低”, 考虑为长期服用胺碘酮所致。

2.3.2 胺碘酮与华法林 华法林是 S- 和 R- 对映体的消旋混合物, 其 S- 华法林的抗凝作用是 R- 华法林的 5 倍, 分别被细胞色素 P450 同工酶 CYP2C9 和 CYP1A2 所代谢^[3]。胺碘酮与华法林合用时, 胺碘酮及其代谢产物主要通过抑制 CYP2C9 和 CYP1A2 活性, 使 R- 华法林转化为 R-1-S- 华法林醇, R, S- 华法林氧化成酚类代谢产物的过程受影响, 尤其是 S- 华法林转化成其主要代谢产物 S-7- 羟基华法林被抑制, 导致血中 S- 华法林浓度增高。此外, 胺碘

酮可非选择性降低 S- 和 R- 华法林清除率, 使两种华法林的血浆浓度均显著增加, 导致 PT 时间明显延长^[4]。该患者长期服用胺碘酮, 入院第 2 天就因甲减停用了胺碘酮。而华法林与胺碘酮合用时, 其抗凝强度是与两药的剂量、浓度呈显著相关性, 由于胺碘酮停药后其清除需持续数月^[4-5], 故可基本排除停用胺碘酮对此次 INR 波动的影响。

2.3.3 氟伐他汀与华法林 降脂药氟伐他汀主要经细胞色素 CYP2C9 代谢, S- 华法林也是主要由 CYP2C9 代谢, 两者合用可使华法林代谢减慢, 抗凝作用增强, 需减少华法林剂量。此外, CYP2C9 具有基因多态性, CYP2C9 的基因多态性对华法林的代谢和抗凝作用的影响最重要^[6], 建议尽量避免联合使用经 CYP2C9 代谢的药物, 可换用其他降脂药。针对该患者, 可选用疗效较好、不通过细胞色素 CYP2C9 途径代谢的阿托伐他汀。

2.3.4 螺内酯与华法林 该患者住院期间出现轻度心功能不全, 给予保钾利尿药螺内酯减轻心脏前负荷, 且螺内酯有拮抗醛固酮效应, 可改善心功能不全患者长期预后。由于螺内酯为肝药酶诱导剂, 与华法林联合使用可加速华法林体内代谢, 导致华法林抗凝疗效减弱。该患者入院第 12 天开始使用螺内酯, 虽然第 14 天和第 17 天华法林两次加量, 但 INR 值仍持续下降, 考虑可能为螺内酯诱导了华法林的代谢而导致其抗凝作用减弱。临床药师的建议下, 患者于入院第 17 天停用螺内酯, 但华法林未减量, 第 20 天 INR 出现明显升高, 考虑一方面与第 17 天华法林的加量有关, 另一方面也与当天停用螺内酯而使华法林的抗凝作用相对增强有关。

2.4 患者用药教育

患者需要长期服用上述药物治疗, 临床药师应对患者进行用药教育。需告知患者: ①按时服药, 不得擅自停药。②清晨起床前自测心率, 如果低于每分钟 55 次, 要及时就医。③经常测血压, 出院 1 个月要复查肝功能、肌酸激

酶。④对于华法林的使用需要特别强调：出院后 1 周测定 INR 1 次，INR 稳定后每月复查 1 次，使 INR 维持在 2.0 左右，及时将测定结果告知医生，方便临床医生根据测定结果调整华法林用量。⑤告知患者很多药物和食物会影响华法林的作用，如在服用解热镇痛药、甲硝唑、喹诺酮类抗菌药时需要监测 INR 值；在腹泻时需减少华法林的用量；如有饮用绿茶习惯，要每日定量饮茶，因绿茶可使华法林作用降低^[7]。另外，最好保持每日食用富含维生素 K 的绿色蔬菜的量相对恒定。⑥如有牙龈出血、肌痛等不适症状，请及时就医。

3 小结

华法林是目前最有效的抗凝药物，尚无其他药物能替代。但该药的治疗时间窗窄，个体之间敏感性差异较大，量效关系易受遗传、病种、药物和食物等因素的影响。因此必须在有抗凝监测的条件下，依靠 INR 值个体化用药。在本例患者的治疗中，临床药师从疾病、药物相互作用并结合药物代谢动力学和药效学特点，对抗凝治疗的必要性、抗凝强度以及 INR 值进

行监测和分析，制定个体化的治疗方案，给予相应的用药教育，提高患者用药依从性，更好地保障患者的用药安全。

【参考文献】

- [1] 胡大一, 马长生. 心脏病学实践 2010[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 416-423.
- [2] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation-developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association [J]. Europace, 2012, 14(10): 1385-1413.
- [3] Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. American heart association/ American college of cardiology foundation guide to warfarin therapy [J]. Circulation, 2003, 107(12): 1692-1711.
- [4] 杨扬, 姚均迪, 林晓耘. 胺碘酮与华法林的相互作用 [J]. 海军医学杂志, 2006, 27(3), 269-270.
- [5] 卫生部合理用药专家委员会. 中国医师药师临床用药指南 [M]. 重庆: 重庆出版社, 2009:4.
- [6] Miners JO, Birkett DJ. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism[J]. Br J Clin Pharmacol, 1998, 45(6): 525-538.
- [7] 葛卫红. 华法林抗凝治疗临床药师指导手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009:5-8.

某二级医院抗菌药物使用调查分析与思考

张燕娥* 陈金萍

北京市石景山医院药剂科 (北京 100043)

【摘要】 目的：分析我院住院患者抗菌药物使用过程中存在的问题，为规范临床合理使用抗菌药物以及制定下一步的管理措施提供依据。**方法：**从医院信息系统（HIS）中随机调取 2013 年使用抗菌药物的病历 1 920 份进行分析。**结果：**1 920 份病历中治疗性使用抗菌药物病例 1 380 例，围术期预防性使用抗菌药物 540 例。不合理使用抗菌药物病例 334 例，占抽查病例 17.40%。**结论：**经过 3 年整治工作我院抗菌药物管理指标有了明显提升，但住院患者抗菌药物使用依然存在较多不合理现象。应根据医院的具体情况采取必要的干预措施。

【关键词】 临床药师；抗菌药物；不合理用药；病历分析

【中图分类号】 R978.1; R969.3

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.07.014

* 通讯作者：张燕娥 E-mail: yanezhang@163.com