

临床药师对帕金森病药物治疗管理的服务实践与探讨

易湛苗^{1a,2,3}, 倪晓凤^{1a,4}, 李婷婷^{1a,5}, 刘娜^{1b}, 王晓^{1a,6}, 翟所迪^{1a,3*}

(1. 北京大学第三医院 a. 药剂科; b. 神经内科, 北京 100191; 2. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100191; 3. 北京大学医学部 药物评价中心, 北京 100191; 4. 吉林大学药学院, 长春 130012; 5. 保定市第一中心医院 药剂科, 河北保定 071028; 6. 胜利油田中心医院, 山东 东营 257034)

【摘要】 2016—2018年, 北京大学第三医院临床药师通过帕金森病医师-药师联合门诊和专科会诊, 为门诊和住院患者提供药物治疗管理 (medication therapy management, MTM) 服务, 服务内容包括识别并处理药物不良事件、识别并处理药物相互作用、协助诊断药源性帕金森综合征、协助进行合并症的治疗药物遴选、进行患者用药教育等。共计为252例门诊和3例住院帕金森病患者分别提供397次和7次MTM服务。本研究显示, 针对帕金森病患者开展MTM服务, 可体现临床药师的专业价值。

【关键词】 医院药学; 帕金森病; 药物治疗管理; 药学服务

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)12-0061-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.12.015

Practice and experience of pharmaceutical service in medication therapy management for Parkinson's disease

YI Zhan-miao^{1a,2,3}, NI Xiao-feng^{1a,4}, LI Ting-ting^{1a,5}, LIU Na^{1b}, WANG Xiao^{1a,6}, ZHAI Suo-di^{1a,3*}

(1. a. Department of Pharmacy; b. Department of Neurology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing 100191, China; 3. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; 4. Jilin University School of Pharmaceutical Sciences, Changchun 130012, China; 5. Department of Pharmacy, Baoding No. 1 Central Hospital, Hebei Baoding 071028, China; 6. Shengli Oilfield Central Hospital, Shandong Dongying 257034, China)

【Abstract】 During 2016 to 2018, clinical pharmacists in Peking University Third Hospital provide medication therapy management (MTM) services for outpatients and inpatients through the doctor-pharmacist joint Parkinson's disease clinic and specialist consultations. The content of services include identifying and dealing with adverse drug events, identifying and dealing with drug interactions, assisting in the diagnosis of drug-induced parkinsonism, assisting in selecting drugs for complications, providing medication education for patients, etc. A total of 252 outpatients and 3 inpatients with Parkinson's disease were provided with 397 and 7 MTM services, respectively. This study shows that MTM services for patients with Parkinson's disease can realize clinical pharmacists' professional value.

【Key words】 hospital pharmacy; Parkinson's disease; medication therapy management; pharmaceutical services

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种常见的神经退行性疾病^[1], 据估计, 全球范围内PD的发病率为每年10/10万~18/10万人口^[2], 给患者及其家庭乃至整个社会造成巨大的经济负担。PD治疗药物种类繁多, 中、晚期的PD患者常常需要联合用药控制症状; 且患者往往合并多

种其他疾病, 需要联合用药, 潜在的药物相互作用较多^[3]。多项研究表明, 通过药师干预可以提高神经系统疾病患者的用药安全性。如临床药师进行医嘱审核, 并及时反馈给医师, 使得研究期间每月的医嘱错误从19个减少到10个^[4]。而以质量提高工具PDCA循环法为基础, 可降低药物

【收稿日期】 2018-07-17

【基金项目】 北京药学会2018年临床药学研究项目

【作者简介】 易湛苗, 女, 博士, 副主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)82265740; E-mail: yzm@bjmu.edu.cn

【通讯作者】 *翟所迪, 主任药师, 教授; 研究方向: 循证药物评价、卫生技术评估等; Tel: (010)82266686; E-mail: zhaisuodi@163.com

不良事件发生率^[5]。在PD治疗方面,加拿大帕金森病药师指南认为,药师可以在药物治疗的多个方面发挥其作用^[6]。针对PD患者,德国社区药师通过药物治疗管理(medication therapy management, MTM),在4个月的干预期使PD患者的生活质量得到了显著的改善^[7]。目前,国内在开展PD药学服务方面的探索仍然有限,未能在长期的药物治疗过程中使更多的PD患者从规范的药学服务中获益。因此,PD患者药学服务尤为重要。

本研究通过对在北京大学第三医院住院和门诊PD患者开展的MTM服务进行分析,探索临床药师面向PD患者开展MTM服务的范畴和模式。

1 MTM 服务流程

神经内科临床药师参照北京药师协会的中国药物治疗管理5个核心要素(信息收集、分析评估、计划制定、计划执行、跟踪随访),对2016年7月至2018年9月在北京大学第三医院接受药学会诊服务以及2017年3月至2018年9月在该院帕金森病医师-药师联合门诊就诊的PD患者,提供MTM服务。具体服务流程为:对于住院和门诊患者,临床药师分别通过药学会诊和医师-药师联合门诊,识别并处理药物治疗相关问题(如不必要的药物治疗、需要加用的药物治疗、无效的药物、剂量过低、药物不良事件、剂量过高等),提出药物治疗计划,并提供帕金森病用药记录表格,通过多次住院会诊或者门诊再次就诊进行随访。

2 住院及门诊PD患者MTM服务实践

对于住院及门诊的PD患者,临床药师可以借鉴国际指南,在识别并处理药物不良事件、药物相互作用、协助诊断药源性帕金森综合征、协助合并症的治疗药物遴选、进行患者教育等方面发挥了用药安全管理的作用。

2.1 识别并处理药物不良事件

临床药师在PD患者长期用药过程中,尤其是多重用药时应警惕药物不良事件的发生,对药物不良事件进行鉴别和处理,可以协助医师调整给药方案。同时,在日常医嘱审核中,注意识别药物的最大剂量,尤其是使用多巴丝肼治疗的高龄PD患者。例如一名85岁有帕金森病史20年的老年患者,入院前服用多巴丝肼片0.5片,每日4次,震颤控制

可,高血压病20年,近5年未服用降压药。患者入院时血压131/72 mmHg,入院后给予多巴丝肼片0.5 g qid(相当于多巴丝肼片2片,每日4次),出现持续性低血压(血压在60/40 mmHg左右),需通过静脉泵入去甲肾上腺素维持血压。临床药师会诊,在排除其他疾病原因的情况下,根据《药品不良反应报告和监测管理办法》评价标准判断为多巴丝肼过量引起持续性低血压,关联性评价为很可能;建议将多巴丝肼片由0.5 g 每日4次减至0.5片,每日4次,患者调整药物剂量1 d后停用去甲肾上腺素,血压恢复正常。

2.2 识别并处理药物相互作用

PD患者在收治于非神经科病房时,由于合并使用多种非神经系统疾病治疗药物,临床药师可以在会诊当中,识别并处理潜在的药物相互作用。例如一名85岁的患者因帕金森病长期服用多巴丝肼片0.25 g,每日3次,血压和心率入院后出现波动,医师邀请药师会诊。药师会诊调整多巴丝肼剂量为0.125 g,每日3次,且发现患者同时使用利奈唑胺注射液抗感染治疗。根据Clinical Key Database & Rxlist的循证医学资料,由于利奈唑胺属于单胺氧化酶抑制剂类药物,与多巴丝肼有潜在的严重相互作用风险,导致体内血清素水平升高,影响患者血压和心率^[8]。因此,药师同时建议医师调整抗感染治疗方案。患者调整用药方案后,心率血压未见明显波动,肢体僵硬情况也未见加剧。

2.3 协助诊断药源性帕金森综合征

药物是引起震颤麻痹的第二大常见病因(占有病例的20%~56%),有近7%的药源性帕金森综合征(drug-induced parkinsonism, DIP)患者被误诊为PD^[9-10]。震颤为氟哌啶酮/美利曲辛片的常见不良反应(发生率为2.1%)。临床药师参考加拿大帕金森病药师指南,总结DIP相关药物的风险列表^[6],有助于DIP的判定(表1)。例如一名59岁的患者,既往由于情绪不佳服用氟哌啶酮/美利曲辛片1片,每日4次治疗,一段时间后,出现言语障碍、下肢震颤、运动迟缓等症状而前来就诊。临床药师经过仔细询问患者当前使用的药物以及用药与症状出现的时间关系,怀疑该患者为氟哌啶酮/美利曲辛引起的DIP,建议停用该药、调整为其他改善情绪药物。

表1 药源性帕金森综合征相关药物及风险性

高危	中危	低危
第一代抗精神病药物 (氯丙嗪、氟哌啶醇等)	第二代和第三代 抗精神病药(喹硫平、氯氮平)	抗心律失常药物(胺碘酮、普鲁卡因)
第二代抗精神病药物 (利培酮、奥氮平、齐拉西酮、阿立哌唑)	钙通道阻滞剂(地尔硫草、维拉帕米)	抗抑郁药(氟西汀、舍曲林等)
钙通道阻滞剂(氟桂利嗪)	抗癫痫药(苯妥英、丙戊酸、左乙拉西坦)	免疫抑制剂(环孢霉素、他克莫司)
心血管药物(利血平)	情绪稳定剂(锂盐)	抗病毒药物和抗真菌药(阿昔洛韦、阿糖腺苷、两性霉素B)
止吐药(甲氧氯普胺)		他汀类药物(洛伐他汀)
		激素(左甲状腺素、甲羟孕酮、肾上腺素)

2.4 协助进行合并症的治疗药物遴选

PD 患者药物治疗方案的选择相对复杂,对于 PD 的合并症,临床药师可以提供专业的循证证据,结合患者病情严重程度等情况综合分析,协助医师进行更科学合理的药物遴选。例如一名 71 岁合并抑郁症 PD 患者,因近期每日下午震颤加重、腿部出现浮肿就诊。临床药师仔细询问并整理患者用药记录后发现,患者于 1 个月前考虑体重增加问题,将抗抑郁药文拉法辛调整为盐酸舍曲林。抗抑郁药均有导致体重增加的风险^[11],在引起震颤的发生率方面存在差异。经循证医学数据库 Micromedex 检索并分析后得出,选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂引起震颤的发生率由大到小依次为:西酞普兰>氟西汀≈舍曲林≈帕罗西汀>氟伏沙明>文拉法辛>艾司西酞普兰。在排除了其他的问题后,临床药师判断患者近期震颤加重可能与抗抑郁药调整有关,可以再次调换为震颤风险较低的文拉法辛。

2.5 进行患者用药教育

临床药师在门诊中为 PD 患者制作用药清单,标注每种药物的用法用量及注意事项,尤其注意提醒多巴丝肼片特殊的用药时间。由于患者关注的信息与医务人员关注的用药信息存在差异^[12],临床药师及时解决患者的用药疑问,有助于改善患者用药效果。例如一名 51 岁的患者,诉单用多巴丝肼片疗效不佳,后联用卡左双多巴控释片 0.5 片,睡前服用,同时加用恩他卡朋片 0.1 g,每日 3 次,疗效仍不满意。临床药师仔细询问患者用药

时间后发现,患者饭后即服用多巴丝肼片,同时有喝酸奶的习惯,认为如果喝奶后很短时间内吃药则药效时间较前缩短。由于高蛋白食物影响多巴丝肼片的吸收,一般建议多巴丝肼片于餐前 1 h 或餐后 1.5 h 服用,此药物-食物相互作用常常被患者忽略。

3 结果与成效

3.1 接受 MTM 服务患者的基本情况

在研究期间,共计为 252 例门诊和 3 例住院 PD 患者提供 MTM 服务,患者的基本情况见表 2,门诊和住院患者在年龄构成和服药种类方面均存在差异。

表2 门诊和住院帕金森病患者基本情况[n(%)]

基本情况	门诊患者	基本情况	住院患者
性别		性别	
女	113(44.8)	女	1(33.3)
男	139(55.2)	男	2(66.7)
年龄(岁)		年龄(岁)	
<65	65(25.8)	<80	0(0.0)
≥65	187(74.2)	≥80	3(100.0)
服药种类(种)		服药种类(种)	
0~2	144(57.1)	5~10	1(33.3)
3~4	103(40.9)	11~15	1(33.3)
≥5	5(2.0)	≥1	1(33.3)

3.2 药物治疗管理服务内容

对于门诊 PD 患者,总共提供 397 次的 MTM 服务,对于住院的 PD 患者,总共提供 7 次 MTM 服务。其中,针对门诊患者主要提供用法用量调整、药物不良事件、药物遴选等服务,面向住院患者的服务内容主要集中在用法用量调整(表 3)。

表3 门诊和住院帕金森病患者药物治疗管理服务内容及分布[n(%)]

服务内容	门诊患者	住院患者
用法用量调整	165(41.6)	4(57.1)
药物不良事件	98(24.7)	1(14.3)
药物遴选	77(19.4)	0(0.00)
患者教育	38(9.6)	0(0.00)
药物相互作用	13(3.3)	1(14.4)
特殊人群用药方案	4(1.0)	1(14.3)
提供药品信息	2(0.5)	0(0.00)
合计	397(100.0)	7(100.0)

4 体会与建议

在本研究中,接受门诊 MTM 服务的人数多达 252 例,而接受住院 MTM 服务的人数仅有 3 例,这与 PD 患者通常选择在门诊就诊有关;提示药师在专科药学服务中,对于住院患者较少的病种,需考虑同时对门诊患者提供相应的药学服务。此外,临床药师向门诊和住院患者提供的 MTM 服务内容存在差异,针对门诊患者主要提供用法用量调整(41.6%)、药物不良事件(24.7%)、药物遴选(19.4%)等服务,面向住院患者的服务内容主要集中在用法用量调整(57.1%),提示针对不同的患者人群,MTM 服务的重点存在差异。研究发现,对于住院和门诊的 PD 患者,药师均可以在用药安全管理方面发挥作用,通过开展 MTM 服务,在慢病患者中扩展药学服务的范畴和模式。

由于帕金森病的治疗药物众多、相互作用复杂,患者对临床药学服务的需求迫切。MTM 于 20 世纪 90 年代在美国兴起,经实践证实,MTM 在临床、经济及人文等方面均有显著的积极作用,目前已获得美国政府批准纳入到医保范围^[14]。近几年,我国关于 MTM 的文献研究呈上升趋势,主要介绍美国 MTM 的概念、实施背景以及应用现状等,并强调了 MTM 对我国药学服务具有借鉴意义^[15]。此外,国内部分医院目前已开设药师综合门诊、联合门诊以及专科门诊等新型药学服务,以便药师直接面对患者,提高药师临床价值与竞争力。例如,广东省药学会推荐在抗栓治疗中,通过与医师制定治疗协议来解决药师无处方权的局限,以便药师直接进行处方调整^[16]。本研究的 MTM 实践工作为在 PD 等多种慢性疾病患者中进一步开展 MTM 服务及药师门诊提供了经验。

【参考文献】

- [1] Canadian Neurological Sciences Federation. Canadian guidelines on Parkinson's disease[J]. Can J Neurol Sci, 2012, 39(Suppl.4): S1-S30.
- [2] Kalia L V, Lang A E. Parkinson's disease[J]. Lancet, 2015, 386(9996): 896-912.
- [3] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第3版)[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(6): 428-432.
- [4] Yi Z M, Sun S S, Li X X, et al. An evaluation of clinical pharmacist service on a neurology care unit[J]. Int J Clin Pharm, 2016, 38(1): 30-33.
- [5] 李潇潇, 易湛苗, 赵荣生, 等. PDCA 循环法在规范住院患者静脉输液速度中的应用[J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17(3): 209-213.
- [6] Patel T, Chang F, Parkinson Society Canada. Parkinson's disease guidelines for pharmacists[J]. Can Pharm J (Ott), 2014, 147(3): 161-170.
- [7] Henrichsmann M, Hempel G. Impact of medication therapy management in patients with Parkinson's disease[J]. Int J Clin Pharm, 2016, 38(1): 54-60.
- [8] IBM. Micromedex [EB/OL]. (2017-09-21) [2018-01-22]. <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefault-ActionId/evidenceexpert.ShowDrugInteractionsResults>.
- [9] Shin H W, Chung S J. Drug-induced parkinsonism[J]. J Clin Neurol, 2012, 8(1): 15-21.
- [10] López-Sendón J, Mena M A, de Yébenes J G. Drug-induced parkinsonism[J]. Expert Opin Drug Saf, 2013, 12(4): 487-496.
- [11] Gafoor R, Booth H P, Gulliford M C. Antidepressant utilisation and incidence of weight gain during 10 years follow-up: population based cohort study[J]. BMJ, 2018, 361: k1951.
- [12] Yi Z M, Zhi X J, Yang L, et al. Identify practice gaps in medication education through surveys to patients and physicians[J]. Patient Prefer Adherence, 2015, 9: 1423-1430.
- [13] Yip W, Hsiao W C, Chen W, et al. Early appraisal of China's huge and complex health-care reforms[J]. Lancet, 2012, 379: 833-842.
- [14] Ai A L, Carretta H, Beitsch L M, et al. Medication therapy management programs: promises and pitfalls[J]. J Manag Care Spec Pharm, 2014, 20(12): 1162-1182.
- [15] 马一平. 美国药物治疗管理服务项目的开展情况与药师服务模式[J]. 中国药房, 2012, 23(9): 854-856.
- [16] 广东省药学会. 药师与医师抗栓治疗协议推荐文本[J]. 今日药学, 2017, 27(4): 217-224.