

临床药师在冠心病患者抗血小板药物治疗中的作用

潘姝¹, 席宇飞², 吴飞华¹

(1. 上海交通大学医学院附属第九人民医院药剂科, 上海 200011;

2. 上海交通大学附属第一人民医院临床药学科, 上海 200080)

摘要:目的 探讨临床药师在冠心病患者进行抗血小板药物治疗中的作用。方法 临床药师参与1例急性冠脉综合征及1例心肌梗死患者的抗血小板药物治疗, 查阅相关文献, 探讨了如何在不能耐受阿司匹林的情况下进行替代治疗及替格瑞洛与氯吡格雷如何正确的桥接使用, 为患者制定更有效的抗血小板药物治疗方案提供了建议。结果 医师采纳了临床药师的建议, 患者通过治疗, 情况好转出院。结论 临床药师参与临床药物治疗, 促进了临床用药的合理、有效, 也为如何制定个体化的抗血小板治疗方案提供了参考。

关键词:冠心病; 阿司匹林; 替格瑞洛; 氯吡格雷; 临床药师

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.03.038

Role of clinical pharmacists in antiplatelet therapy for patients with coronary heart disease

PAN Shu¹, XI Yufei², WU Feihua¹

(1. Department of Pharmacy, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200011, China; 2. Department of Pharmacy, Shanghai First People's Hospital, Shanghai

Jiaotong University, Shanghai 200080, China)

Abstract: **Objective** To explore the role of clinical pharmacists in anti-platelet therapy for patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** Clinical pharmacists participated in the antiplatelet therapy for two patients with acute coronary syndrome and myocardial infarction, respectively. They analyzed patients' cases according to medical literature, explored the substitution treatment of aspirin and the bridging solution from clopidogrel to ticagrelor. **Results** Physicians adopted the suggestions of clinical pharmacists, and the patients recovered and were discharged. **Conclusions** Clinical pharmacists participated in drug therapy, which improves the rational and effective use of clinical medicine and provides reference for the development of individualized anti-platelet therapy.

Keywords: coronary heart disease; aspirin; clopidogrel; ticagrelor; clinical pharmacist

冠状动脉性心脏病简称冠心病, 指冠状动脉粥样硬化使血管腔狭窄或阻塞, 或(和)因冠状动脉功能性改变(痉挛)导致心肌缺血缺氧或坏死而引起的心脏病, 亦称缺血性心脏病。急性冠状动脉综合征(ACS)是冠心病中一类急性起病、致残率及死亡

风险较高的综合征, 而其中又以心肌梗死最为凶险。目前, 阿司匹林联合氯吡格雷的抗血小板治疗方案是ACS患者治疗的基石, 尤其是对采取了经皮冠状动脉介入(PCI)治疗的患者, 更是其治疗方案不可或缺的组成部分。因而在各国关于ACS的诊

参考文献

- [1] PAMELA A, TERRI T. Medication errors; don't let them happen to you[J]. Am Nurse Today, 2010, 5(3): 23-27.
- [2] 徐银屏, 陈娜, 李建绪. 病区小药柜检查中存在问题及相应对策[J]. 中国医药指南, 2010, 8(16): 172-173.
- [3] 张倩, 赵凤荣, 王松芝, 等. 病区小药柜管理存在的主要问题及对策[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(19): 239-240.
- [4] 谢学渊, 潘理平, 衣淑珍, 等. 病区小药柜管理中存在的问题及对策[J]. 中国护理管理, 2007, 7(2): 63-65.
- [5] 李妍, 李楠, 马京华, 等. 新加坡护士在医院安全用药管理中的作用[J]. 中华护理杂志, 2010, 45(9): 834-835.
- [6] 鲁桂鸣, 朱江. 病区药品管理中存在的问题及改进措施[J]. 护理学杂志, 2008, 23(19): 46-47.
- [7] 杨柳. 一药多名现象所致的护理安全隐患及其对策[J]. 护理学杂志, 2008, 23(23): 47-48.
- [8] KHENIENE F, BEDOUCH P, DURAND M, et al. Economic impact of an automated dispensing system in an intensive care unit[J]. Ann Fr Anesth Reanim, 2008, 27(3): 208-215.
- [9] 沈洋, 黄立峰, 宋洪涛. 医院药房药品管理智能化与调剂自动化实施方案[J]. 中国药房, 2009, 20(19): 1477-1479.

(收稿日期: 2017-01-17, 修回日期: 2017-03-07)

断及治疗指南中,双联抗血小板治疗被推荐作为 ACS 患者的一线标准治疗方案^[14]。对于存在阿司匹林应用禁忌、阿司匹林抵抗或不能耐受阿司匹林的患者,抗血小板治疗方案的调整不可避免。此外,氯吡格雷存在起效慢、易受基因变异影响等缺点,这也会导致抗血小板治疗策略的调整。本文通过临床药师参与 1 例急性冠脉综合征及 1 例心肌梗死患者的抗血小板药物治疗,探讨了如何在患者不能耐受阿司匹林的情况下进行替代治疗,以及替格瑞洛与氯吡格雷如何正确的桥接使用,为制定更合理、有效的个体化抗血小板治疗方案提供了建议和方法。

1 阿司匹林的替代治疗方案

1.1 临床资料 患者男性,64 岁,身高 172 cm,体质量 69 kg,体质量指数 $18.5 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$,因“反复胸闷、胸痛 5 年余”入院。患者 5 年前无明显诱因下胸痛不适,伴胸闷,偶伴肩背放射痛,持续时间不超过 1 h,自行好转,此后多次类似发作,发作无明显规律。2012 年曾就诊于外院,查冠脉 CTA 示冠状动脉轻至中度狭窄(未见报告),予抗血小板、调脂阿司匹林肠溶片 100 mg 每天 1 次抗血小板,阿托伐他汀钙片 20 mg 睡前服用调脂等治疗,现为进一步就诊收入院。既往高血压病史 10 年,近期服用单硝酸异山梨酯缓释片 40 mg 每天 1 次治疗,血压控制在 120/80 mmHg 附近。发现糖耐量异常 2 年,未服用降糖药。自诉慢性阻塞性肺病、肺大疱病史、慢性肾功能不全病史,服用苏打水,目前暂无服用其它肾脏保护药物。自诉服用阿司匹林期间出现皮疹。患者抽烟 30 年,平均每天 1 包。否认家族性遗传病史。

入院查体:体温 36.4 ℃,脉搏 70 次/分钟,呼吸 18 次/分钟,血压 120/80 mmHg。辅助检查:心肌损伤标志物、血常规、生化常规未见异常。入院诊断:(1)胸闷待查;(2)原发性高血压;(3)慢性阻塞性肺病、肺大疱;(4)慢性肾功能不全。

1.2 治疗过程 入院第 1 天,予患者西洛他唑片 50 mg 每天 2 次 + 硫酸氢氯吡格雷片 75 mg 每天 1 次抗血小板治疗;辛伐他汀片 20 mg 睡前服用调脂;单硝酸异山梨酯缓释片 40 mg 每天 1 次扩冠、降血压;雷贝拉唑钠缓释片 10 mg 每天 1 次护胃。临床药师建议将西洛他唑片剂量增加为 100 mg 每天 2 次。第 3 天,临时给予患者 225 mg 硫酸氢氯吡格雷片准备冠脉造影检查。第 4 天行冠脉造影术。手术顺利,示三支病变,瘤样扩张。告知家属病情后,家属同意介入治疗,于左前降支(LAD)植入支架。

术后给予阿卡波糖片 50 mg 三餐中口服控制血糖,苯磺酸氨氯地平片 5 mg 每天 1 次控制血压。第 6 天,予出院,门诊随访血糖、血压。建议 9 个月后复查冠脉造影。

1.3 药学监护 本例患者因反复胸闷、胸痛入院,冠心病待排,计划进行冠脉造影检查,医师根据指南予双联抗血小板药物治疗。但患者因阿司匹林过敏史拒绝使用阿司匹林,医师遂予西洛他唑 50 mg 每天 2 次替代阿司匹林。西洛他唑是磷酸二酯酶-3(PDE-3)抑制剂,该药通过选择性抑制磷酸二酯酶Ⅲ的活性,减少腺苷酸环化酶的降解、转化,增加血小板和血液内环磷酸腺苷的含量,进而发挥抗血小板聚集和扩张血管的作用。该药上市后,美国食药监局(FDA)批准适应证为:改善慢性动脉闭塞症缺血性症状。近年来,也普遍运用于预防脑中风复发、抗血小板聚集和支架再狭窄。此处西洛他唑的使用,并无指南和说明书的支持,属于超说明书用药。

药师查阅文献发现,西洛他唑联合阿司匹林 + 氯吡格雷三联用于个体化抗血小板治疗,防止支架内再狭窄有比较充分的证据^[5-6]。但单用西洛他唑 + 阿司匹林的双联抗血小板治疗证据并不充分。有研究^[7]指出,对于合并阿司匹林不耐受的接受联合药物洗脱支架(DES)置入术的患者,单独使用氯吡格雷,即使剂量增加到每天 150 mg,也无法达到理想的抗血小板效果。张海洋等^[8]采取西洛他唑 100 mg 每天 2 次 + 氯吡格雷 75 mg 每天 1 次的替代方案用于阿司匹林不耐受的患者。试验显示对不能耐受阿司匹林的 ACS 患者,此替代方案的治疗是安全有效的。30 d 短期随访显示,西洛他唑联合氯吡格雷的疗效与阿司匹林联合氯吡格雷相当,并且减少了出血风险。王四坤等^[9]的研究也支持了上述结论,在 6 个月的随访中,西洛他唑 100 mg 每天 2 次组显示了更好的抗血小板疗效,且出血事件更少。因而,西洛他唑可以作为阿司匹林的良好替代药物用于支架置入术后 ACS 患者的治疗。考虑到患者对阿司匹林的拒绝,药师认为可用西洛他唑替代阿司匹林给药,但建议将西洛他唑剂量增加到 100 mg 每天 2 次,保证实际的血小板抑制效果,同时密切关注患者的出血风险并进行调整,医师接受建议。

2 替格瑞洛与氯吡格雷的桥接治疗方案

2.1 临床资料 患者女性,61 岁,身高 160 cm,体重 50 kg,体质量指数 $19.5 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$,因“突发胸闷、胸痛 2 h 有余”入院。患者 20:30 左右无明显诱因下出现胸闷、胸痛,以胸骨后胀痛为主,伴大汗,无

其他伴随症状,持续约 30 min 后胸痛症状缓解,但仍感胸闷不适。遂来院急诊,急查心电图:窦性心律,心率 68 次/分钟,急性下壁后壁心肌梗图形。查心肌酶不高。诊断:急性心梗,请心内科会诊,给予“拜阿司匹林肠溶片 300 mg”顿服,急诊收住入院。既往高血压病史 3 年,最高血压 150/95 mmHg,平素服用苯磺酸氨氯地平片 5 mg,每天 1 次降压治疗,自诉血压控制于 125/70 mmHg 左右。

入院查体:体温 37℃,脉搏 62 次/分钟,呼吸 20 次/分钟,血压 145/79 mmHg。辅助检查:心电图:窦性心律,心率 68 次/分钟,急性下壁后壁心肌梗图形。心肌损伤标志物:肌钙蛋白 I $0.03 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,肌红蛋白 $62 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,肌酸激酶同工酶(CK-MB) $2.4 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。入院诊断:(1)冠心病:急性下壁后壁心肌梗死 Killip I 级;(2)原发性高血压。

2.2 治疗过程 入院第 1 天,临时予患者 180 mg 替格瑞洛片准备行急诊冠脉造影检查。手术顺利,示左旋支(LCX)分支病变,告知家属病情后,家属同意介入治疗,于 LCX 分支钝缘支(OM)植入支架。术后予患者阿司匹林肠溶片 100 mg 每天 1 次 + 硫酸氢氯吡格雷片 75 mg 每天 1 次抗血小板治疗,低分子肝素钠注射液 40 mg 每天 2 次皮下注射抗凝;福辛普利钠片 10 mg 每天 1 次降压、改善心肌重构;琥珀酸美托洛尔片 47.5 mg 每天 1 次降低心肌氧耗;瑞舒伐他汀钙片 10 mg 每天 1 次调脂、稳定斑块;泮托拉唑针 40 mg 每天 1 次静注护胃。心电监护示患者血压 94/53 mmHg、心率 50 次/分钟,临床药师建议将福辛普利及美托洛尔的用量减半或停用。医师接受建议,将琥珀酸美托洛尔缓释片剂量减半,福辛普利剂量不变。第 2 天,临床药师查阅文献后,建议加用 300 mg 氯吡格雷保证实际抗血小板效果。医师听取临床药师的解释,接受了建议。第 4 天,患者恢复情况良好,停泮托拉唑针,予雷贝拉唑肠溶片口服。第 8 天,患者无不适,予出院,出院后随访血压,建议服用阿司匹林肠溶片 100 mg 每天 1 次 + 硫酸氢氯吡格雷片 75 mg 每天 1 次至少 12 个月,9 个月后复查冠脉造影。

2.3 药学监护 本例患者因急性心肌梗死入院行急诊冠脉造影和 LCX 分支 OM 的支架植入术,根据指南推荐,为直接 PCI 患者,未服用过氯吡格雷者可给予 600 mg 负荷剂量,其后每天 75 mg 继续维持;或替格瑞洛口服负荷剂量 180 mg,维持剂量 90 mg 每天 2 次。医师术前予患者顿服替格瑞洛 180 mg 负荷,而术后又采取了每天 75 mg 的氯吡格雷维持剂量。氯吡格雷为前体药物,需在肝脏经细胞色

素氧化酶 P450 酶系两次代谢才能成活性形式发挥抗血小板作用,故该药起效相对缓慢。相对于氯吡格雷,替格瑞洛的药理学优势为其本身是活性形态,无需经过肝脏生物转化作用,直接可逆性的结合于血小板上不同于 P2Y₁₂ 的其他二磷酸腺苷(ADP)受体上,抑制 ADP 信号传递和受体结构变化从而抗血小板聚集,并且不受 P2Y₁₂ 基因变异的影响^[10],药物抵抗现象较氯吡格雷发生率^[11]低,起效迅速。医师为了更快速、有效的达到抗血小板的疗效,遂用 180 mg 替格瑞洛替代了 600 mg 的氯吡格雷。

药师查阅文献后发现此用法不妥,这个看似合理的方案实际上产生了药物浓度空窗期,增加了血栓风险。ONSET/OFFSET 研究^[12]比较了替格瑞洛和氯吡格雷的血小板抑制作用(IPA),以 $20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ADP 作为血小板聚集激动剂的急性和慢性血小板抑制效应进行了研究,结果显示停药替格瑞洛 24 h 后 IPA 仍可维持在 58%,顿服氯吡格雷 5 h 后 IPA 可达到 52% 的稳定水平,表明停用替格瑞洛后 24 h 抑制血小板效应相当于氯吡格雷稳定期血药浓度,所以在停用替格瑞洛后需用负荷量氯吡格雷 300 mg 迅速达到有效血药浓度,随后 75 mg 每天 1 次维持,而不存在药物浓度降低的空窗期。

在本病例中,如果采用替格瑞洛 180 mg 顿服与每天 75 mg 氯吡格雷桥接的抗血小板方案,需要在换用氯吡格雷之前加用 300 mg 的氯吡格雷顿服负荷,以保证有效的抗血小板效果而不存在药物浓度降低而产生的空窗期。因此,临床药师在次日建议医师加用 300 mg 氯吡格雷。医师接受建议。

3 结语

冠心病是危害人类健康的重大疾病之一,冠状动脉内的粥样斑块形成及其继发的斑块破裂、血栓形成等会导致冠脉狭窄或闭塞而出现临床上 ACS 及(或)心肌梗死,甚至死亡。冠状动脉内介入措施和搭桥手术治疗挽救了不少冠心病患者。但不管何种手术治疗,抗血小板治疗都是冠心病治疗的基石。临床药师作为医疗团队的成员,查阅相关文献,对临床抗血小板治疗中出现的各种问题提出专业的分析以及合理的建议,为患者提供了更合理、有效的个体化抗血小板治疗方案,在医疗团队中发挥了不可或缺的作用。

参考文献

- [1] O' GARA PT, KUSHNER FG, CASEY DE, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(4): e78-e140.