

房颤患者PCI术后华法林的合理使用与药学监护

张惠丽¹, 仲宁¹, 杨庆蕊², 马琳¹ (1. 新乡市第二人民医院, 新乡 453002; 2. 新乡市中心医院, 新乡 453000)

摘要 目的: 探索房颤患者PCI术后华法林的合理使用与药学监护。方法: 结合房颤PCI术后最新临床数据特征和华法林防治指南、合理用药专家共识、文献资料以及临床药师工作经验, 制定药学监护工作模式。从患者因素、药物因素、药物检测、相互作用、不良反应监测等方面进行分析。结果与结论: 房颤PCI术后患者药物治疗较为棘手, 因此, 及时进行房颤患者风险评估和防治, 实施个体化给药治疗, 提供实时的药学监护是十分必要的。

关键词: 房颤PCI术后; 华法林; 药学监护

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)10-1225-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.10.016

Rational Use and Pharmaceutical Care of Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation After PCI

Zhang Huili¹, Zhong Ning¹, Yang Qingrui², Ma Lin¹ (1. The Second People's Hospital of Xinxiang City, Xinxiang 453002, China; 2. Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453000, China)

Abstract Objective: To explore the rational use and pharmaceutical care of warfarin in patients with Atrial Fibrillation after PCI. **Methods:** Based on the latest clinical data of Atrial Fibrillation after PCI, the guidelines to warfarin prevention and treatment, consensus of rational drug use experts, the literature and clinical pharmacists' work experience, the working mode of pharmaceutical care was developed. Analysis was carried out from the aspects of patients, drugs, drug detection, interaction and adverse reaction monitoring, etc. **Results and Conclusion:** The drug treatment of Atrial Fibrillation after PCI is relatively difficult, so it is very necessary to timely carry out risk assessment and prevention for patients with Atrial Fibrillation, implement individualized drug administration and provide real-time pharmaceutical care to them.

Keywords: Atrial Fibrillation after PCI; warfarin; pharmacological care

心房颤动 (Atrial Fibrillation) 简称房颤, 是一种十分常见的心律失常。尤其是永久性房颤的患者, 临床上抗凝治疗是非常重要的一个措施。而在房颤患者中约1/3患者合并冠心病, 在我国有32.4%的房颤患者合并冠心病^[1], 稳定性冠心病患者伴发房颤的比例约为19%, 其中老年、病史长、伴有心

衰和既往心肌梗死的稳定性冠心病患者的房颤发病率更高, 而急性冠脉综合征 (ACS) 患者由于心房缺血、心房牵拉、炎症、自主神经激活和激素激活等机制合并新发房颤的风险也较高。经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 是目前重要的冠心病治疗手段之一, 冠心病合并房颤患者在PCI术后需用三联疗法

(Triple Therapy, TT)即华法林+双联抗血小板疗法(Dual Antiplatelet Therapy, DAPT)治疗或新型口服抗凝剂(NOAC)+双联抗血小板疗法。双联抗血小板药物是阿司匹林和氯吡格雷联用。由于NOAC价格昂贵,医保报销受限,我国大多数房颤患者不能坚持长期服用,目前,多数患者多选用华法林+双联抗血小板疗法。华法林是临床上常见的双香豆素类口服抗凝药物,优点是抗凝效果好,价格便宜。但是治疗窗窄,用药剂量个体差异大,抗凝不足易致血栓形成,过度抗凝易致出血风险增加,使得房颤PCI术后患者华法林的治疗更为棘手,出血风险较双联抗血小板治疗明显升高。故加强华法林及抗血小板药物的药学监测尤为重要,可对临床上房颤合并冠心病患者的抗栓抗凝治疗提供指导和建议。本文结合房颤PCI术后最新临床数据特征和华法林防治指南、合理用药专家共识、文献资料以及临床药师工作经验,制定药学监护工作模式。从华法林适宜的用法用量、不良反应预防、基因检测、药物相互作用等方面进行阐述,提出其在房颤PCI术后临床治疗中的合理应用和药学监护策略,以提高临床治愈率。

1 房颤PCI术后患者临床特点和危重因素分析

1.1 临床表现

房颤患者症状轻重,受心室率快慢的影响,心室率超过150次/min,患者发生心绞痛与充血性心力衰竭,并发体循环栓塞的可能性较大。房颤发病率随年龄增大而增加,65岁以上人群发病率达5.9%^[2]。

1.2 检查指标

根据病情监测血常规、尿常规、C反应蛋白(CRP)、降钙素原、D-二聚体、血气分析、肝酶、肾功、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、心肌酶、凝血功能、心电图、心脏彩超等。

2 房颤PCI术后患者的华法林药学监护工作模式

2.1 评估患者的治疗需要及其有效性

2.1.1 记录房颤PCI术后患者的相关信息,建立药历

药师通过各种方式收集房颤PCI术后患者当前的全面信息,从该类患者临床特征、流行病学大数据中,有效地发现、解决药物治疗相关的问题。信息包括:姓名、性别、民族、出生日期、科室、病历号、床号等;记录患者的一般情况、现病史、既往史(尤其是房颤病史)、家族史、过敏史、检查检验、既往用药史(包括华法林及其他药物用药剂量、疗程、疗效、不良反应等)、患者用药依从性、耐药性特点、饮食习惯等资料;结合房颤PCI术后的体格检查、实验室检查结果等,评估房颤PCI术后用药和药物相关问题,为制定和调整药物治疗方案打下详实的基础。

2.1.2 甄别分析与华法林相关问题

将收集到的信息进行综合、甄别、分析,找出并重点关注所有与华法林相关的药物。监护相关药物的适应症、用法用量;有临床意义的潜在的或现有的不良反应;药物间的相互作用;患者的依从性等问题。华法林治疗窗窄、药动学个体差异大,易发生出血等严重不良反应,利用华法林基因多态性检测结果和监测国际标准化比值(INR)等方法,进行剂量的选择与调整,优化治疗方案,达到个体化治疗目的,可有效提高药学监护的质量。

2.1.3 明确华法林治疗目标

华法林最佳的抗凝强度为INR2.0~3.0^[3],此时出血和血栓栓塞的危险均最低。由于房颤PCI术后华法林+双联抗血小板治疗出血风险大大增加,故将INR目标值确定为2.0~2.5,有效抗栓抗凝,减少出血并发症。

2.2 制定华法林监护计划

正确掌握房颤PCI术后相关治疗药物适应症,动态评估华法林的疗效和应用风险、药物相互作用、不良反应等,尤其是华法林栓塞及出血风险,在治疗前和治疗中对脑卒中风险和出血风险进行评估,目前推荐采用CHA₂DS₂-VASC评分系统(见表1)^[4]、出血危险因素评估(见表2)^[4]以及HAS-BLED出血风险评分系统(表3)^[5]。增加监测INR值,并及时调整华法林和其他相关药物治疗方案。

表 1 CHA₂DS₂-VASC 评分系统

危险因素	评分
慢性心力衰竭 / 左心室收缩功能障碍 (C)	1
高血压 (H)	1
年龄 ≥ 75 岁 (A)	2
糖尿病 (D)	1
脑卒中 / 短暂性脑缺血发作 / 血栓栓塞史 (S)	2
血管疾病 (V)	1
年龄 65~74 岁 (A)	1
女性 (SC)	1
最高累计分	9

表 2 出血危险因素

可纠正的危险因素	潜在可纠正的危险因素	不可纠正的危险因素
高血压 (尤其是收缩压 > 160 mmHg)	贫血	年龄 (> 65 岁)
服用维生素 K 拮抗剂时不稳定的 INR 或 INR 达到治疗目标范围值时间 < 60%	肾功能受损	需要透析治疗的肾脏病或肾移植
合并应用增加出血倾向药物如抗血小板药物及非甾体抗炎药	肝功能受损	出现危险因素的生物标志物
嗜酒	血小板数量或功能降低	大出血史
		既往脑卒中
		肝硬化
		恶性疾病
		遗传因素
		高敏肌钙蛋白
		生长分化因子 -15
		血肌酐 / 估测的肌酐清除率

表 3 出血风险评估 HAS-BLED 评分

临床特征	评分
高血压 (H)	1
肝肾功能异常 (各 1 分)	1 或 2
脑卒中 (S)	1
出血 (B)	1
INR 值易波动 (L)	1
老年 (年龄 > 65 岁)	1
药物或嗜酒 (各 1 分, D)	1 或 2
总分	9

患者明确诊断后立即进行栓塞及出血评估,及早进行抗凝抗栓治疗。建议法华林的初始剂量为1~3 mg/d, qd, po, 服药2~3天后每日或隔日监测INR, 直到INR达标并维持至少2天, 继之每周监测1次INR, 个体化调整药量, 在2~4周内达到抗凝目标值。此后根据每次监测的INR值及稳定性延长监测时间, 最长监测时间不超过1个月1次。根据监测

的INR值进行剂量调整, 对于INR轻度升高或降低者, 不急于调整剂量, 但要缩短监测时间或提高监测频率。对于超出目标范围者, 则需升高或降低原剂量的10%~15%, 详见表4^[5]。调整剂量后应重复上述的监测频率直到INR值平稳为止。对于高龄老年人合并多种疾病、合并多种用药以及对华法林的清除减慢, 则需要提高监测频率。

表4 华法林剂量调整方案

INR 值	每周剂量调整方案
≤ 1.5	升高原剂量 15%
1.6~1.9	升高原剂量 10%
2.0~2.9	原剂量不变
3.0~3.9	降低原剂量 10%
4.0~4.9	暂停一次用药, 次日重启降低原剂量 10%
≥ 5.0	暂停用药至 INR2.0~3.0, 然后重启治疗降低原剂量 15%

2.3 对治疗结果进行记录和评价

收集每天患者病情情况、各种实验室检测数据, 包括血常规、凝血功能、基因检测结果、INR值等, 判断疗效, 记录是否出现不良反应, INR值是否达标, 评价是否须调整治疗方案。

3 药学监护要点

3.1 华法林的药动学特点和剂量

华法林是维生素K抑制剂, 间接抑制凝血因子的合成, 对已经生成的凝血因子无效, 所以起效慢。口服后12~18小时起效, 36~48小时达抗凝作用的峰值, 主要在肺、肝、脾和肾中储积。半衰期($t_{1/2}$)约为37小时, 给药5~7日后疗效方可稳定。根据华法林的药动学特点, 华法林的剂量监护分为初始剂量调整和维持剂量调整。初始剂量调整一般指开始应用华法林至INR达到稳态之间的抗凝治疗; 维持剂量调整指INR达到稳态之后的抗凝治疗。因华法林半衰期长, 一般在用药2~3天后每日或隔日监测INR值。此后, 根据结果的稳定性, 数天至1周监测1次。建议中国人的初始剂量为1~3 mg, 可在2~4周达到目标范围。如果需要快速抗凝^[4], 给予普通肝素或低分子肝素与华法林重叠应用5天以上, 在给予肝素的第1天或第2天即给予华法林, 当INR值达到目标范围后, 停用普通肝素或低分子肝素。使用华法林的患者在接受择期或紧急PCI时

应继续使用^[4]。

华法林抵抗指少数患者需服用显著高于常规剂量华法林才能达到目标INR治疗范围, 甚至无法达到目标INR的现象, 华法林抵抗分为遗传性抵抗和获得性抵抗两类^[6]。患者依从性差、遗传变异、服用导致华法林吸收减少或清除加快的药物, 摄入富含维生素K的饮食是导致华法林抵抗最常见的原因。药学监护时应全面评估患者的用药情况和饮食习惯, 加强药学监护管理非常重要。

3.2 华法林的遗传因素监测

华法林稳定剂量受多种因素影响, 其中华法林因为经过肝脏P450酶代谢, 受基因多态性影响个体差异大, 华法林的代谢主要和CYP2C9*2、CYP2C9*3、CYP4F2*3、VKORC1这4个基因位点相关。前三个位点的突变型编码的代谢酶活性较低, 使相应患者口服华法林的抗凝剂量减少, 可减少药物用量。维生素K环氧化物还原酶(VKORC1)启动子的基因多态性(-1639G>A)是影响华法林需求剂量种族差异和个体差异的主要因素^[2]。中国人群以VKORC1-1639AA基因型为主, 大部分人对华法林治疗敏感。代谢酶活性降低的患者过量服用华法林, 反而容易引起出血等严重不良反应。大样本对照研究证实, VKORC1和CYP2C9的基因突变均是影响华法林抗凝效应的重

要遗传因素^[7]。

目前,通过监测华法林的相关基因多态性,用统计学方法得出剂量预测模型,如根据国际华法林药物基因组联合会推荐的华法林周剂量计算公式和www.WarfarinDosing.org网站推荐公式等,综合考虑患者性别、年龄、身高、种族、体重、吸烟史、肝病史、基础INR值、目标INR值、合并用药等,可预测华法林50%~60%的剂量个体差异。与其他活血药合用时,更应结合华法林基因检测结果个体化给药。

国内多家医院开展了CYP2C9和VKORC1基因检测,因此通过检测患者基因多态性信息,可判断患者代谢类型,指导个体化用药,缩短达到目标INR的时间,减少毒副作用,若医院有个体化给药实验室,基因型测定有助于初始剂量制定和维持剂量调整,个体化治疗是临床药师进行药学监护重要和必要的切入点。

3.3 华法林的不良反应或不良事件监测

华法林可引起严重甚至致命的出血,故应密切观察并增加检测INR次数。在非瓣膜病房颤患者的前瞻性临床研究中,华法林目标为INR2~3时严重出血的发生率每年1.4%~3.4%,颅内出血的发生率为0.4%~0.8%^[8]。对于房颤合并冠心病支架置入术后患者的抗栓方案,近年来有研究和指南提到了三联抗栓治疗,包括华法林和双联抗血小板药,但这一治疗方案大大增加了主要出血风险^[9]。在服用华法林INR值于目标范围内出现轻微出血时,应查找原因,加强监测,若能找到可逆性的原因,不必减量或立即停药,若存在与华法林相关的严重不良反应应立即停药,或者在医嘱下更换非维生素K拮抗剂口服抗凝药(NOAC)。此外,监测华法林其他不良反应,如干扰骨蛋白合成,可导致骨质疏松和血管钙化。

3.4 药物相互作用监护

3.4.1 华法林与双联抗血小板药物相互作用

房颤患者合并PCI术后,在抗凝治疗基础上加用双联抗血小板药物(阿司匹林+氯吡格雷)可减少房颤脑卒中及冠状动脉事件的发生,但增加出血风险。三联抗栓治疗时不但应检测华法林的基因多态性,同时还应检测阿司匹林和氯吡格雷的基因多态性,以综合分析调整三联抗栓治疗方案。目前,与阿司匹林药效和不良反应相关的基因有

CYP2C19、HLA-DPB1、PTGS1、GP1BA、LTC4S等。氯吡格雷相关基因多态性主要为CYP2C19、PON1、ABCB1、CYP1A2等。常规剂量的氯吡格雷慢代谢型患者中产生的活性代谢物减少,抑制血小板聚集作用下降,形成血栓风险增加;在超快代谢型患者中产生活性代谢产物增加,抑制血小板聚集作用增强,出血风险增加。在三联抗栓治疗时,应依照检测结果和INR值综合考虑调整用药剂量。

3.4.2 华法林与质子泵抑制剂相互作用

华法林用药期间必要时联用质子泵抑制剂或H₂受体拮抗剂,减少消化道出血风险^[4]。房颤患者PCI术后三联抗栓时与质子泵抑制剂(PPI)奥美拉唑同服或间隔12小时服用,可使氯吡格雷活性代谢物的血药浓度下降45%(负荷剂量)和40%(维持剂量),泮托拉唑、兰索拉唑与氯吡格雷联用后,未观察到氯吡格雷代谢物的血药浓度大幅下降。

3.4.3 增强华法林抗凝作用的药物

某些抗菌药物(如红霉素、氯霉素、头孢菌素类、氨基糖苷类等)、溶栓药物、阿司匹林、依他尼酸、别嘌醇、西咪替丁、对乙酰氨基酚等能增强华法林抗凝作用,增加其疗效,同时增加出血风险。

3.4.4 减弱华法林抗凝作用的药物

巴比妥类、雌激素、利福平、螺内酯、口服避孕药、维生素K类等能减弱华法林的抗凝作用。

3.5 华法林检验指标监测

房颤PCI术后用药时根据病情权衡利弊,谨慎使用。尤其老年患者对华法林的清除减少,若合并其他疾病或合并用药较多,应更频繁监测凝血酶原时间、血细胞比容、INR值等指标,增加检测次数。

3.6 特殊人群应用华法林的药学监护

华法林易通过胎盘屏障并导致畸胎,妊娠期使用本品可致“胎儿华法林综合征”,妊娠后期可导致死胎或出血,故妊娠早期3个月及妊娠后期3个月禁用本品;儿童应按个体所需调整剂量;老年人应慎用,且用量应适当减少并进行个体化用药。

3.7 房颤PCI术后患者用药教育及院外随访

华法林和阿司匹林、氯吡格雷联用,可能使出血加重,在治疗过程中一旦出现出血的临床症状,患者应向医生报告异常出血情况(部位和出血时间),立即考虑进行血细胞计数和/或其他适当

的检查。

告知患者固定在每天同一时间服用华法林，服药时间浮动最好不要超过2小时。最好在晚上服用华法林，晚上用药易养成习惯且晚上血流速度相对缓慢，用药更安全。因华法林半衰期长，药效可维持24小时以上，若漏服可在4小时内尽快补服。超过4小时则不必再补服药物，第2天服用正常剂量即可。告知患者应戒烟、酒，饮酒可加速华法林的代谢，降低其抗凝效果。

维生素K可影响华法林的疗效。增加华法林抗凝作用的食物有芒果、大蒜、鱼油、葡萄柚等，中草药有丹参、当归、银杏、黄连、黄柏等；减弱华法林作用的食物有绿叶蔬菜（如菠菜、油菜、韭菜等）、花菜、甘蓝、胡萝卜、卷心菜、莴笋、西芹、蛋黄、动物肝脏、绿茶、豆奶、海藻、大量饮酒、人参等。对患者做好用药教育^[10]，使其对华法林抗凝治疗的影响因素及对定期监测INR值的必要性有充分的认识，提高患者自我管理意识。

3.8 情绪因素

加强心理疏导，缓解患者恐惧焦虑情绪。

4 结语

对房颤PCI术后患者须结合最新临床数据特征，从患者因素、药物因素、药物检测、相互作用、不良反应监测等方面进行分析，实施个体化给药治疗，通过合理、有效的药学监护，更好地保障患者的用药安全。

参考文献：

[1] 杨璐, 吴永全. 心房颤动合并冠心病患者支架置入术后的抗栓治疗[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(2): 183.

- [2] 阚全程. 内科常见疾病的药学监护[M]. 第1版. 郑州: 河南科学技术出版社, 2016: 70, 73.
- [3] 姜远英, 文爱东. 临床药物治疗学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 239.
- [4] 张澍, 杨艳敏, 黄从新, 等. 中国心房颤动患者卒中预防规范(2017)[J]. 中华心律失常学杂志, 2018, 2(22): 18-20.
- [5] 中华医学会. 心房颤动基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(6): 468.
- [6] 谭胜蓝, 周新民, 李智, 等. 华法林抵抗的诊断及处理[J]. 中南大学学报(医学版), 2018, 38(3): 313-317.
- [7] Schwarz U I, Ritchie M D, Bradford Y, et al. Genetic Determinants of Response to Warfarin during Initial Anticoagulation[J]. N Engl J Med, 2008, 358(10): 999-1008.
- [8] Arwal S, Haehamovitch R, Menon V. Current Trial-associated Outcomes with Warfarin in Prevention of Stroke in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Meta-analysis[J]. Arch Intern Med, 2012, 172(8): 623-631. DOI: 10.1001/archintemmed.2012.121.
- [9] Andrade JG, Deyell MW, Khoo C, et al. Risk of Bleeding on Triple Antithrombotic Therapy after Percutaneous Coronary Intervention /Stenting: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. Can J Cardiol, 2013, 29(2): 204-212. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.06.012.
- [10] 惠红岩, 周祥, 王学惠, 等. 临床药师基于基因多态性和药物相互作用参与华法林个体化抗凝的临床实践[J]. 中国药事, 2018, 32(4): 549.

(收稿日期 2020年5月16日 编辑 邹宇玲)