

# 临床药师在血友病患儿药学服务中的实践与体会<sup>△</sup>

成晓玲<sup>1\*</sup>, 王晓玲<sup>1</sup>, 吴润晖<sup>2#</sup>(1.首都医科大学附属北京儿童医院药学部,北京 100045;2.儿童血液病与肿瘤分子分型北京市重点实验室/儿科学国家重点学科/首都医科大学附属北京儿童医院血液肿瘤中心,北京 100045)

中图分类号 R973<sup>+</sup>.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)23-3288-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.23.41

**摘要** 目的:探讨适宜血友病患儿的药学服务方法,提高合理用药水平。方法:收集我院2014年11月—2015年7月进行用药咨询的血友病案例,对其人员构成、形式及内容进行整理、归纳,并对重点案例进行分析。结果:2014年11月—2015年7月,我院临床药师共接受与血友病相关的用药咨询130例次;咨询人员以患儿家属为主(70.0%),形式以信息化平台咨询为主(58.5%),内容以联合用药及辅助用药为主(77.7%)。临床药师通过及时发现用药错误、警惕复方药物成分、指导正确用药方向及优化患儿治疗方案等,减少了患儿出血风险,提高了其生活质量,减轻了患儿家庭的经济负担,增强了医护人员及家属的安全用药意识。结论:临床药师在血友病的治疗过程中可从用药咨询、合理用药指导等方面入手,积极开展药学服务,促进临床合理用药。

**关键词** 儿童;血友病;临床药师;用药咨询;药学服务;合理用药

## Practice and Experience of Pharmaceutical Care for Hemophilia Children by Clinical Pharmacists

CHENG Xiaoling<sup>1</sup>, WANG Xiaoling<sup>1</sup>, WU Runhui<sup>2</sup>(1. Dept. of Pharmacy, Beijing Children' Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China; 2. Beijing Key Laboratory of Pediatric Hematonosis and Tumor Molecular Typing/National Key Discipline of Pediatrics/Hematology Oncology Center, Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To explore appropriate pharmaceutical care methods for hemophilia children, and to improve rational drug use. **METHODS:** Drug consultation hemophilia records collected from our hospital during Nov. 2014 to Jul. 2015 were summarized in respects of personal structure, form and content; key cases were analyzed specially. **RESULTS:** During Nov. 2014-Jul. 2015, clinical pharmacists received 130 times/cases of medication consultation that related to hemophilia in our hospital; patient's family members occupied the main part (70.0%); most of drug consultation form was information platform for consultation (58.5%); consultation content mainly covered drug combination and auxiliary medication (77.7%). Clinical pharmacists have reduced the risk of bleeding, improved the quality of life, reduced the economic burden of families and strengthened the awareness of medical staff and patient's family member on safe drug use through finding out medication error timely, paying attention to the component of compound drug, guiding medication direction and optimizing therapy plan. **CONCLUSIONS:** Clinical pharmacists actively provide pharmaceutical care and promote rational drug use during hemophilia treatment from medication consultation, rational drug use, etc.

**KEYWORDS** Children; Hemophilia; Clinical pharmacist; Medication consultation; Pharmaceutical care; Rational drug use

血友病是由于血液中凝血因子Ⅷ或Ⅸ缺乏所致的严重凝血障碍的遗传性出血性疾病,绝大部分患者为男性<sup>[1]</sup>。其疾病类型包括血友病A(缺乏凝血因子Ⅷ)和血友病B(缺乏凝血因子Ⅸ),在男性人群中,两者的发病率分别约为0.020%、0.004%,无地理及种族的差异<sup>[2]</sup>。血友病属于先天、终生性疾病,儿童期是关键时期,针对其急性出血,应确保尽早、及时、足量、足疗程的止血治疗及后续医疗团队(药学服务、康复理疗等)全方位的综合干预。目前,凝血因子替代治疗是血友病最有效的治疗方案,其基本原则是尽早使用凝血因子<sup>[3]</sup>。治疗、辅助及联合用药的不合理均有可能加重病情或增加出血风险。因此,临床药师应做好以患者为中心、以临床药学为基

础、以促进合理用药为目的的药学服务,在普及疾病及治疗药物相关知识的同时,满足患者的治疗需求。为配合血友病门诊更好地开展工作,我院药学部于2014年11月开始派驻临床药师到血友病门诊及血液病房开展以用药咨询为主的药学服务。本文对我院临床药师开展药学服务的情况进行介绍,并对重点案例进行分析,以期对血友病患儿的合理用药及药学服务提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

2014年11月—2015年7月于我院血友病门诊就诊的血友病患儿共1 924例,年龄1月~16岁,其中男性1 922例、女性2例。

### 1.2 方法

整理、归纳在药学服务过程中进行用药咨询的案例,统计分析用药咨询的人员构成、形式及内容,并对重点案例进行分析。

## 2 结果

### 2.1 用药咨询的人员构成

2014年11月—2015年7月我院临床药师共接受与血友病

<sup>△</sup> 基金项目:首都卫生发展科研专项项目(No.首发2014-2-2092);北京市医院管理局重点医学专业发展计划项目(No.ZYLX201404)

\* 药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:010-59616369。E-mail:chengxiaoling1224@163.com

# 通信作者:教授,博士生导师。研究方向:儿科出血性疾病。电话:010-59617613。E-mail:runhuiwu@hotmail.com

相关的用药咨询130例次。由于患儿为特殊群体,年龄较小,理解能力差,故咨询人员以患儿家属为主,占70.0%(91例次);医护人员占30.0%(39例次)。

## 2.2 用药咨询的形式

随着网络技术的发展,对慢性疾病的药学服务逐渐由原来的“面对面交流”为主转为借助互联网络平台进行沟通与交流。我院130例次用药咨询以信息化平台咨询为主,占58.5%(76例次),面对面交流占41.5%(54例次)。

## 2.3 用药咨询的内容

血友病作为一种诊断明确的遗传性疾病,由于其特殊的发病机制,在合并其他症状时需联合用药,患儿家属或医护人员会向临床药师咨询用药的合理性,以确保不会增加患儿的出血风险。咨询内容主要以联合用药及辅助用药为主,占77.7%(101例次),药物用法用量(包括用药调整)占22.3%(29例次)。

## 2.4 药学服务重点及典型案例

### 2.4.1 及时发现用药错误,降低患儿出血风险

患儿处于生长发育期,会出现感冒发热、腹泻等儿童常见疾病,由于病情的发展,可能需要联合使用其他药物。但因血友病的特殊性,有些药物虽具有解热镇痛的疗效,但对血友病患者并不一定适用,尤其应当注意联合用药对患儿出血的影响。

案例1,男性患儿,2岁8个月。重型血友病B(凝血因子IX水平为1 IU/dl),体温39℃。予布洛芬退热,服药约3 min后开始流鼻血(家属描述呈喷射状)。临床药师建议停用布洛芬,改用对乙酰氨基酚。调整用药方案后,该患儿未再发生出血事件。药师分析:布洛芬等解热镇痛药虽在儿科广泛应用,但并不适用于血友病患者,凡是影响其血小板功能或增加出血风险的药物均应慎用或禁用<sup>[4]</sup>。布洛芬为非甾体类抗炎镇痛药,具有解热、镇痛、抗炎的作用,可抑制细胞膜上的环氧合酶1,抑制花生四烯酸代谢为前列腺素(PG),从而减轻局部组织充血及肿胀,降低局部周围神经对缓激肽等的痛觉敏感性<sup>[6]</sup>;此外,布洛芬还可通过作用于下丘脑体温调节中心,发挥解热的作用,同时可通过抑制血小板聚集而增加临床出血倾向<sup>[6]</sup>。因此,凝血功能障碍的血友病患者在发热时应慎用布洛芬。对乙酰氨基酚具有较强的止痛和退热功能,但其抑制外周PG合成的作用较弱,对血小板凝血功能亦无影响,对血友病患者而言相对安全。故对于发热的血友病患者,临床药师建议首选物理降温法(如泡温水浴、湿毛巾绑腿法等),同时多喝水、卧床休息;高热(>38.5℃)时可予对乙酰氨基酚对症治疗。

### 2.4.2 警惕复方药物成分,提高合理用药意识

对于某些复方制剂,当医师或患儿家属无法辨别其中的药物成分是否会对凝血机制产生影响时,临床药师有义务给出合理建议,从而避免出血风险的增加。

案例2,男性患儿,1岁2个月。重型血友病A(凝血因子VIII水平为0.5 IU/dl),伴有感冒,体温37.5℃,医嘱予小儿氨酚黄那敏颗粒缓解感冒症状,但临床药师建议:患儿卧床休息,必要时服用小儿柴桂颗粒。药师分析:小儿氨酚黄那敏颗粒为复方制剂,每袋含对乙酰氨基酚125 mg、马来酸氯苯那敏0.5 mg及人工牛黄5 mg。其中,氯苯那敏为抗组胺药,可抑制血小板凝聚<sup>[4]</sup>,增加出血风险,故血友病患者应慎用。而小儿柴桂颗粒含有柴胡、桂枝及葛根等成分,具有发汗解表、清里退热的功效,其药物成分对人体凝血功能无影响。因此,伴有低热的血友病患者可选择使用。

案例3,男性患儿,3岁6个月。中间型血友病A(凝血因子VIII水平为1.5 IU/dl),合并鼻炎,医嘱予鼻渊通窍颗粒。临床药

师建议:选用糠酸莫米松鼻喷雾剂替代本品。药师分析:鼻渊通窍颗粒为中药制剂,含有辛夷、麻黄、白芷、丹参及茯苓等成分,可促进免疫功能低下患者血清溶血素的生成,且丹参具有活血化痰的功效<sup>[4]</sup>,血友病患者应慎用;而糠酸莫米松鼻喷雾剂是一种局部应用的糖皮质激素,并不会引起全身作用,对人体凝血机制不会产生影响<sup>[5]</sup>。

### 2.4.3 指导正确用药方向,提高患儿健康水平

67%的血友病患者存在骨密度减低的状况,且关节出血是其最常见的特征性出血表现,占有出血的70%~80%,常发生于外伤、行走过久或运动之后,也可能无任何诱因<sup>[7]</sup>。学龄及青春期血友病患者处于生长发育期和骨骼重建期,而关节内反复、长期出血可导致关节肿胀、结构损害甚至关节畸形,骨内长期出血也可导致骨质疏松、骨生长加速、骨生长早闭,从而增加骨折风险<sup>[8]</sup>。因此,为血友病患者指导正确的用药方向,给出合理的建议也是临床药师的重要工作之一。

案例4,男性患儿,10岁4个月,重型血友病A(凝血因子VIII水平为0.78 IU/dl),血清钙水平2.70 mmol/L;男性患儿,3岁10个月,重型血友病A(凝血因子VIII水平为0.3 IU/dl),血清钙水平2.46 mmol/L。患儿家属咨询是否需要额外补充钙剂?临床药师建议:适当加强户外运动,无需盲目补充钙剂。药师分析:我院血友病专业组对28例血友病患者进行了骨密度和骨代谢检测,并记录相关临床资料。统计结果显示,28例血友病患者平均血清钙水平为(2.38±0.04)mol/L,均在正常范围(2.00~2.75 mmol/L)内;平均骨密度为(151.86±25.93)mg/cm<sup>3</sup>,明显低于正常儿童骨密度水平[(191.48±20.36)mg/cm<sup>3</sup>],差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且骨密度与其户外活动频次及就学情况显著相关( $P<0.05$ )。经过3个月的评估,经常参加户外活动的16例患儿的骨密度已升至正常水平,适当活动的其余12例患儿的骨密度较3个月前也有所提升,表明血友病患者的骨密度虽有所降低,但并不伴有骨代谢异常,可能与其活动减少、关节出血次数增多有关。在现实生活中,几乎所有的血友病患者会因恐惧出血、合并关节病变及活动不便等原因,减少室外活动和接触阳光的机会,体内维生素D合成不足,钙吸收受到影响,从而导致骨量流失,对健康发育和成长极为不利<sup>[9-11]</sup>。因此,均衡饮食的中重型血友病患者无需盲目地补充钙剂,而应适当增加锻炼、加强户外活动、减少出血次数,从而改善自身骨密度状况、减少并发症发生,提高生活质量。

### 2.4.4 优化患儿治疗方案,达到最佳经济效益比

传统的治疗方案忽略了个体间的出血表型及凝血因子的代谢差异,而药动学可动态地反映整个治疗过程。因此,药动学指导的个体化预防与治疗有望减少患儿的用药频次和治疗费用,最终减轻患儿家庭的经济负担,达到最佳经济效益比。临床药师应立足于“药”,以药动学、药效学、药物信息学、药物经济学等为切入点,协助医师将“药物、经济效益、个体化、合理化”4个方面紧密结合,为患儿提供最优的个体化治疗方案。

案例5,男性患儿,6岁7个月,重型血友病A(凝血因子VIII水平为0.4 IU/dl)。靶关节:左膝、左肘;体质量22 kg;药物半衰期为7.39 h,初始治疗方案为凝血因子VIII 18 IU/kg, iv, 一周2次。近3个月内共出血5次(左膝2次、右踝1次、左肘1次及左腿肌肉1次)。医师咨询该如何调整用药方案?临床药师建议增加凝血因子VIII的剂量至27 IU/kg, iv, qod。药师分析:血友病预防治疗的理念源于Ahlberg A<sup>[12]</sup>在临床观察中的发现,即中间型血友病患者出血次数明显少于重型血友病患者。因此,维持重型血友病患者凝血因子水平>1 IU/dl,使其临床出血表现型由重型转变为中间型,以达到减少关节出血、改善生

活质量的目的<sup>[13]</sup>。药动学特征提示,药物在该患儿体内的半衰期较短,该患儿1周内处于出血风险期的时间>3 d<sup>[14]</sup>,提示现阶段的治疗方案需要调整。因此,临床药师结合患儿近3个月的出血情况及临床资料,建议增加用药频次及给药剂量。3个月随访结果显示,该患儿并无出血事件发生。

案例6,男性患儿,12岁4个月。重型血友病A(凝血因子Ⅷ水平为0.7 IU/dl),体质量35 kg,初始治疗方案为凝血因子Ⅷ 12.36 IU/kg, iv, 一周2次,近3个月无出血情况。医师咨询该如何调整用药方案?临床药师建议将剂量下调至5.2 IU/kg, 一周2次,并定期随访。药师分析:药动学特征提示药物在该患儿体内的半衰期相对较长,其1周内凝血因子水平均>1 IU/dl,提示现阶段用药过度。因此,临床药师建议可维持用药频次,但需下调给药剂量。3个月的随访发现,该患儿并无出血事件发生,且新的治疗方案为其每月节约8 000元。

### 3 讨论

#### 3.1 借助互联网平台,加强医护患沟通

血友病作为一种诊断明确、且需终生药物治疗的遗传性出血性疾病,药学服务在整个治疗团队中起着举足轻重的作用。如果将其他部门比作独立终端的话,那么药学服务则起着多中心协调的作用。随着临床药师的加入及用药咨询工作的广泛开展,患儿及其家属的安全用药意识有所提高,并开始信赖临床药师。在用药期间出现不适时,患儿或其家属会经常咨询药物对出血的影响及注意事项。因此,临床药师在血友病诊疗过程中起着越来越重要的作用。

随着互联网的发展,我院建立了以药师为主、“医-护-患”为目标人群的微信群,通过药物咨询,搭建了全新的合作交流平台,提高了医护人员及患儿家属对临床药师的认可度。临床药师可借助互联网,加强合理用药知识的宣传,帮助患儿家属正确掌握血友病用药方法、药物储存条件及联合用药的注意事项等,以保证患儿用药安全、合理、有效、经济,同时减轻家属的紧张感及经济负担。当然,网络是一把“双刃剑”,在为患儿提供便捷服务的同时,临床药师也应当提高警惕,防止不良信息的传播,警惕网络犯罪。

#### 3.2 虚心向医师学习,提高药师专业水平

临床药师在血友病的诊治过程中,应不断加强自身药学专业知识学习,查阅国内外先进文献及专业参考书籍,同时结合药学服务实践,给患儿提供更好的药学服务。只有掌握了充足的药学知识,才能保证药学服务的科学性和有效性。医学基础课程和临床实践的匮乏,使得临床药师在走向临床为患儿提供药学服务时略显力不从心。因此,临床药师应虚心向医师学习,总结临床经验,提升思维能力,将临床和药学紧密地结合在一起,寻找正确的切入点,全面考虑血友病患儿的生长发育及疾病治疗需求,真正做到“医师的助手,患者的朋友”。

#### 3.3 积极做好宣教工作,促进临床合理用药

由于许多患儿家属缺乏对血友病及其药物治疗与药品不良反应的正确认识,有必要对其开展宣教工作。虽然健康宣教是护理人员的工作,但作为临床药师,同样需加强对患儿尤其是新确诊患儿家属的宣教工作。我院采用口头宣教、电子网络宣教等手段,坚持“以老带新”的原则,积极开展宣传教育及药物知识解答,并将相关知识制订成宣传资料和书面教材

发放给患儿家属,还通过定期的血友病用药专题讲座及血友病知识问答等服务活动,加强患者之间、医患之间的交流,从而促进血友病患儿的合理用药。

### 4 结语

血友病为遗传性出血性疾病,无法根治,需终生应用凝血因子替代治疗。临床药师可从用药咨询、合理用药指导等方面入手,积极开展药学服务,协助医护人员提高临床治疗效果,对降低血友病患者出血风险、提高其生活质量具有积极意义。

### 参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组,中国血友病协作组.血友病诊断与治疗中国专家共识:2013年版[J].中华血液学杂志,2013,34(5):980.
- [2] 吴润晖.儿童血友病诊断与治疗[J].中国实用儿科杂志,2013,28(9):655.
- [3] 胡群.儿童血友病的凝血因子替代治疗[J].中华实用儿科临床杂志,2013,28(15):1 126.
- [4] Scharf RE. Drugs that affect platelet function[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2012, 38(8):865.
- [5] Sweetman SC. 马丁代尔药物大典[M]. 李大魁,金有豫,汤光,等,译.2版.北京:化学工业出版社,2014:62-63、1 425-1 426.
- [6] Jain S. Ibuprofen-induced thrombocytopenia[J]. *Br J Clin Pract*, 1994, 48(1):51.
- [7] Ranta S, Viljakainen H, Mäkipernaa A, et al. Hypercalcaemia in children with haemophilia suggests primary skeletal pathology[J]. *Br J Haematol*, 2011, 153(3):364.
- [8] 杨松,吴德红,牛贤奎,等.血友病性关节炎病的X线和MRI分析[J]. 罕见疾病杂志,2008,15(3):41.
- [9] Alioglu B, Selver B, Ozsoy H, et al. Evaluation of bone mineral density in Turkish children with severe haemophilia A: Ankara hospital experience[J]. *Haemophilia*, 2012, 18(1):69.
- [10] Boot AM, de Ridder MA, van der Sluis IM, et al. Peak bone mineral density, lean body mass and fractures[J]. *Bone*, 2010, 46(2):336.
- [11] Khanna P, Lee A, Poon MC. Fracture risk in patients with haemophilia[J]. *Haemophilia*, 2016, doi: 10.1111/hae.12892.
- [12] Ahlberg A. Haemophilia in Sweden. VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculo-skeletal manifestations of haemophilia A and B[J]. *Acta Orthop Scand Suppl*, 1965, 77: S3.
- [13] Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, et al. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B[J]. *J Intern Med*, 1992, 232(1):25.
- [14] Collins PW, Björkman S, Fischer K, et al. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(8):269.

(收稿日期:2015-10-28 修回日期:2016-06-01)

(编辑:张元媛)