

# 药物治疗管理结合药物基因检测在1例服用华法林致急性上消化道出血的老年患者个体化药学服务中的应用<sup>Δ</sup>

王 兰<sup>1\*</sup>,毛乾泰<sup>1</sup>,张小宁<sup>2</sup>,冀召帅<sup>1</sup>,艾 超<sup>1#</sup>(1.清华大学附属北京清华长庚医院/清华大学临床医学院,北京 102218;2.清华大学医学院,北京 100084)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)17-2388-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.17.17

**摘 要** 目的:探讨药师如何通过药物治疗管理(Medication therapy management, MTM)结合药物基因检测为患者提供个体化药学服务,以促进临床合理用药。方法:以1例服用华法林钠片导致急性上消化道出血的老年共病患者(该患者有2型糖尿病、高血压史,入院2个月前行冠状动脉旁路移植术,半个月前患泌尿系统感染)为例,回顾性分析患者住院前后药物治疗过程,结合CYP2C9\*3、VKORC1-1639基因分型检测,评估华法林钠片个体化给药剂量,针对急性上消化道出血及患者所有用药进行MTM,制订个体化药物治疗方案。结果:华法林CYP2C9\*3、VKORC1-1639的基因分型测定提示患者为超慢代谢型,推荐华法林给药剂量应为0.86~1.86 mg/d,结合急性上消化道出血情况进行MTM分析,患者使用华法林钠片3.0 mg/d、用药依从性差、疾病状态及共病多药联合可能是导致急性上消化道出血的主要原因,患者停用华法林及对症治疗后临床消化道出血好转,抗凝药物更换为利伐沙班片10 mg/d。通过对患者所有用药进行MTM,药物重整结果显示,停用盐酸地尔硫革片、阿莫西林克拉维酸钾分散片、复合维生素片,将降糖药物格列美脲片更换格列喹酮片,冠状动脉旁路移植术后用药酒石酸美托洛尔片更换为比索洛尔片,质子泵抑制剂艾司奥美拉唑肠溶片更换为泮托拉唑钠肠溶胶囊。结论:MTM结合药物基因检测的药学服务模式可指导临床安全合理用药,实现个体化药学服务,提高患者依从性,预防药品不良反应相关问题。

**关键词** 华法林;药物治疗管理;药物基因检测;个体化药学服务

## Application of Medication Therapy Management Combined with Medicine Gene Detection in Individualized Pharmaceutical Care of An Elderly Patient with Warfarin-induced Acute Upper Gastrointestinal Hemorrhage

WANG Lan<sup>1</sup>, MAO Qiantai<sup>1</sup>, ZHANG Xiaoning<sup>2</sup>, JI Zhaoshuai<sup>1</sup>, AI Chao<sup>1</sup> (1.Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China; 2.School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To investigate how pharmacists provide through individualized pharmaceutical care for patients medication therapy management (MTM) combined with medicine gene detection, and to promote rational drug use in clinic. **METHODS:** A case of elderly comorbidity with acute upper gastrointestinal hemorrhage caused by Warfarin sodium tablets was taken as an example. The patient had a history of type 2 diabetes mellitus and hypertension. Coronary artery bypass grafting was performed two months before admission, and urinary tract infection occurred half a month ago. Medication therapy course was analyzed retrospectively before and after hospitalization; based on gene typing detection of CYP2C9\*3 and VKORC1-1639, the individualized dose of Warfarin sodium tablets was evaluated. MTM was performed for acute upper gastrointestinal hemorrhage and all medication of patient to formulate individualized medication scheme. **RESULTS:** The genotyping of warfarin CYP2C9\*3 and VKORC1-1639 indicated that the patients were of super slow metabolic type. The recommended dosage of warfarin should be 0.86-1.86 mg/d. Based on MTM analysis of acute upper gastrointestinal hemorrhage, the main causes of acute upper gastrointestinal hemorrhage were Warfarin sodium tablets 3.0 mg/d, poor drug compliance, disease status and co-morbidity and multi-drug combination. Clinical gastrointestinal hemorrhage of the patients were improved after drug withdrawal, anticoagulant drugs was changed into Rivaroxaban tablet, 10 mg/d. Through MTM for all drug use in the patient, results of medication reorganization showed that Diltiazem hydrochloride tablet, Amoxicillin/clavulanate potassium dispersible tablet, Compound vitamin tablet were stopped; hypoglycemic drug Glimepiride tablet was changed into Gliquidone tablet; Metoprolol tartrate tablet was changed into Bisoprolol tablet after coronary artery bypass graft; proton pump inhibitor Esomeprazole enteric-coated

<sup>Δ</sup> 基金项目:国家科技重大专项(No.2018ZX09733001-006-007)

\* 主管药师,硕士。研究方向:医院药学、个体化药物治疗。电话:010-56119564。E-mail:wla00316@btch.edu.cn

# 通信作者:主管药师,硕士。研究方向:医院药事管理、精准药学、智能药房管理。电话:010-56118630。E-mail:aca00183@btch.edu.cn

tablet was changed into Pantoprazole sodium enteric-coated capsule. CONCLUSIONS: The pharmaceutical care mode of MTM combined with medicine gene detection can guide rational drug use in clinic, realize individualized pharmaceutical care, improve patient compliance and prevent problems related to adverse drug reactions.

**KEYWORDS** Warfarin; Medication therapy management; Medicine gene detection; Individualized pharmaceutical care

药物治疗管理(Medication therapy management, MTM)是指具有药学专业技术优势的药师应用各类工具对患者提供的系列专业化服务,从而提高用药依从性、预防患者用药错误,最终实现患者自我用药管理,以改善临床结局。我国目前MTM服务的发展正处于起步阶段。2015年10月,美国MTM服务模式被引入中国大陆地区;2016年8月,广东药学会MTM联合培训项目启动;2017年,北京药师协会与北京市医院管理局探索开展中国药物治疗管理(CMTM)培训,培训首批中国本土化MTM药师共计73人<sup>[1]</sup>。近几年我国MTM相关文献研究呈上升趋势,主要强调MTM的意义及实施展望等,总体处于探索实践阶段。药物基因组学从基因水平研究基因多态性与药物效应多样性之间的关系,从基因水平揭示差异遗传特征,指导个体化医疗方案制定,提高用药安全性和有效性,避免严重不良反应,减少药物治疗风险和费用。2015年1月,美国宣布启动精准医疗计划,最终实现为特定患者选用有效药物和精准治疗方案。2015年7月,我国卫生和计划生育委员会个体化医学检测技术专家委员会制定了《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》和《肿瘤个体化治疗监测技术指南(试行)》,并计划于2030年前投入600亿元,全面开展精准医疗计划<sup>[2-3]</sup>。众多医疗机构在检测技术指南指导下逐步开展药物基因组学个体化用药工作<sup>[4-5]</sup>。本文以1例服用华法林钠片导致急性上消化道出血的老年共病患者为例,探讨首期中国MTM药师在我院开展MTM结合药物基因检测进行个体化药学服务的模式,为医院药学部门开展MTM服务提供参考。

## 1 病例资料

### 1.1 患者基本情况与入院诊断

患者,女,77岁,身高152 cm,体质量49 kg,于2019年2月13日因无明显诱因出现恶心呕吐,呕吐物为咖啡色液体,共3次,量约300 mL,伴头晕、心悸,无意识丧失,后出现柏油便,量约300 mL,急诊入北京清华长庚医院行血常规及凝血功能相关检查,血常规:红细胞计数 $2.43 \times 10^{12} \text{ L}^{-1} \downarrow$ ( $\downarrow$ 表示低于正常范围),血红蛋白浓度 $71 \text{ g/L} \downarrow$ ,中性粒细胞百分比 $87.60\% \uparrow$ ( $\uparrow$ 表示高于正常范围),其余指标正常;凝血功能:凝血酶时间(TT)17.7 s,凝血酶原时间(PT)47.8 s $\uparrow$ ,活化部分凝血酶活酶时间(APTT)52.7 s $\uparrow$ ,国际标准化比值(INR)4.83 $\uparrow$ ,D-二聚体 $0.36 \text{ mg/L}$ ,纤维蛋白原(Fib) $<2.5 \text{ g/L}$ ;胃内容物、粪便、尿潜血阳性,尿蛋白阳性。诊断为急性上消化道出血,转住院部进一步治疗。

### 1.2 既往病史和用药史

患者既往患有高血压19年,最高血压180/100 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),服用盐酸地尔硫草片(30 mg, tid),约5年,血压控制良好。陈旧性脑梗死17年,无脑梗死后遗症。2型糖尿病6年,服用格列美脲片(2 mg, qd)、阿卡波糖片(100 mg, tid),但服用不规律,血糖控制不佳。陈旧性心肌梗死、冠状动脉旁路移植术后2月余,现服用单硝酸异山梨酯缓释片(30 mg, qd)、酒石酸美托洛尔片(12.5 mg, bid)、硫酸氢氯吡格雷片(50 mg, qd)。肺栓塞及下肢静脉血栓1月余,现服用华法林钠片(3 mg, qd)。半月前泌尿系统感染,服用阿莫西林克拉维酸钾分散片(7:1)2片, q12 h。

### 1.3 住院治疗情况

患者住院首日柏油便4次,总量约1 000 mL,行双下肢血管超声提示:右下肢深静脉血栓形成、左侧胫后静脉及肌间静脉血栓形成。考虑华法林致消化道出血可能性较大,临床予以立即停用华法林,禁食水,静脉营养,质子泵抑制剂(艾司奥美拉唑肠溶片)抑酸及0.9%氯化钠注射液(500 mL, qd)补液对症治疗,同时予凝血酶原复合物400 U+新鲜血浆200 mL+红细胞4 u纠正凝血功能,考虑维生素K<sub>1</sub>拮抗会增加患者血栓风险,暂不予维生素K<sub>1</sub>。患者住院前及住院期间便潜血及凝血指标见表1,停用华法林及对症治疗消化道出血病情逐渐平稳未再发生活动性出血,停用华法林9 d且连续监测INR $<1.5$ ,于2月22日行腔静脉滤器植入术,2月25日恢复抗凝治疗,更换抗凝药物为利伐沙班(10 mg, qd),3月1日患者出院,门诊随访。患者住院前后凝血指标与便潜血检测结果见表1。

表1 患者住院前后凝血指标与便潜血检测结果

Tab 1 Coagulation index and stool occult blood test of the patient before and after hospitalization

检测项目	参考范围	检测日期										
		1月10日*	1月30日*	2月9日*	2月13日	2月14日	2月15日	2月16日	2月17日	2月18日	2月25日	2月27日
TT	14~21 s	21.3	-	-	17.7	19.3	18.4	17.9	17.3	16.9	17.7	18.1
PT	10~18 s	28.5	14.2	54.4	47.8	21.8	12.4	14.3	14.1	12.3	16.7	14.6
APTT	21.1~36.5 s	40.0	-	-	52.7	38.0	20.6	23.2	25.7	23.6	28.9	27.4
INR	0.80~1.20	2.71	1.29	5.39	4.83	1.06	1.12	1.31	1.28	1.11	1.89	1.78
D-二聚体	0~0.55 mg/L	3.82	1.23	-	0.36	0.47	1.59	1.3	2.26	2.29	1.39	1.14
Fib	1.8~3.5 g/L	3.24	-	-	3.29	1.83	1.99	2.09	2.43	1.94	1.81	1.82
粪便潜血	阴性	-	-	-	阳性	-	-	-	-	阴性	阴性	阴性

注:\*表示入院前患者自行来我院检测的数据;-表示未检测

Note: \* mean data of patient coming to our hospital for selfexamination before admission; - means undetected

## 2 MTM的开展

### 2.1 针对性的MTM

住院首日,MTM药师依MTM作业流程确定以协助临床解决患者急性上消化道出血为最高级别,应用药物基因检测明确个体差异,通过与患者充分沟通明确药物治疗相关问题(Medication related problem, MRP),进行针对急性上消化道出血的药物治疗回顾(Medication therapy review, MTR)。华法林药物基因检测结果显示,该患者细胞色素P<sub>450</sub> 2C9(CYP2C9)\*3的基因型为\*1/\*3突变杂合型,维生素环氧化物还原酶复合体1(VKORC1-1639)为纯合突变型,酶活性极低,属于超慢代谢型。根据药物基因检测结果,应用IWPC Dose Calculator模型计算软件估算该患者华法林给药剂量应为0.86~1.86 mg/d<sup>[6]</sup>。应用MTM信息收集技巧,获悉患者因肺栓塞及下肢静脉血栓服用华法林期间,未充分理解抗凝用药意义与注意事项,因医保卡遗失而未按期行INR检验且自行停药,血栓加重后拒绝住院而发生消化道出血等严重不良事件。药师通过查阅病历,药物基因检测及与患者充分沟通,评估患者发生急性上消化道出血的抗凝治疗药物存在适应证、安全性、依从性等MRP,权重级别均为高度。急性上消化道出血MTM的MTR

见表2。

### 2.2 全面的MTM

临床控制患者急性上消化道出血后,MTM药师于患者住院期间针对其所有用药进行了全面的MTM,包括患者为其疾病和健康状况正在服用的所有处方药、非处方药、中成药以及营养补充剂,对于其中涉及个体差异较大的氯吡格雷,进行药物基因检测。患者氯吡格雷基因检测CYP2C19酶活性正常,出血风险不增加,可按常规剂量使用。患者原有诊断6项、在用药品9项,经整理分析,患者存在疾病医疗问题11项,其中在适应证(7项)、有效性(2项)、安全性(1项)、依从性(1项)等4个维度上存在MRP,通过对上述MRP进行实际、潜在分类,按权重进行MTR。所有用药MTM的MTR见表3。

### 2.3 药物重整

患者老年、用药依从性差且存在遗传因素用药差异,依据MRP进行药物重整同时考量用药频率及老年患者可能依从性。本环节药师主要以患者出院带药进行用药重整、用药教育、监测指导、家属交代、方案执行、预约回诊等服务,随访表明,用药重整后患者用药依从性显著提高,未发生用药不良事件。用药重整前后服药信息见表4,全天服药明细见表5。

表2 急性上消化道出血MTM的MTR

Tab 2 MTR of MTM for acute upper gastrointestinal hemorrhage

疾病/医疗问题	药物信息	MRP	方向	实际/潜在在MRP	权重	具体原因	调整方案与原因
急性上消化道出血	华法林钠片(芬兰奥立安大药厂)3 mg,qd	适应证	药物治疗不足	潜在	中	需要进行预防用药来降低新发疾病的风险	启用质子泵抑制剂,预防消化道溃疡性出血,艾司奥美拉唑为强效CYP2C19抑制剂,影响硫酸氢氯吡格雷片药物效果,建议临床将原选用的艾司奥美拉唑肠溶片更换为不经CYP2C19代谢的泮托拉唑肠溶胶囊;由于患者上消化道出血,普通片剂或胶囊剂型经胃部吸收受限,故更换为肠溶胶囊
		安全性	药物不良事件	实际	高	由于风险因素需要使用更安全药物	年龄>65岁,女性患者,华法林基因型敏感,住院时间较长,合并服用硫酸氢氯吡格雷片等药物及高血压等情况为华法林相关出血预测因素。消化道活动出血,停用抗凝药物,需警惕血栓,后期控制消化道活动性出血后,适时启用适宜抗凝药物利伐沙班片
		依从性	用药依从性差	实际	高	患者未充分理解用药指导;患者忘记服药;患者不能自己正确吞咽或使用药物	患者阅读理解药品说明能力不足,无法准确确认华法林用药的安全性,用药依从性风险评估显示风险较高。患者不能遵医嘱服药,建议加强患者的教育和心理疏导,推荐患者通过药盒等辅助手段增强用药依从性,增强患者对自身治疗过程的参与度,必要时引入家属参与提高患者用药依从性

表3 所有用药MTM的MTR

Tab 3 MTR of MTM for all medication

疾病/医疗问题	药物信息(品名规格 用法用量 厂家)	MRP				实际/潜在在MRP	权重	干预/调整方案
		适应证	有效性	安全性	依从性			
依从性					√	实际	高	患者教育
陈旧性心肌梗死、冠状动脉搭桥术后	单硝酸异山梨酯缓释片(阿斯利康制药有限公司)30 mg,qd 酒石酸美托洛尔片(阿斯利康制药有限公司)12.5 mg,bid 硫酸氢氯吡格雷片(深圳信立泰药业股份有限公司)50 mg,qd		√	√		实际	高	更换药品; 剂量调整
陈旧性脑梗死	无	√				实际	高	患者教育
2型糖尿病	格列美脲片(赛诺菲安万特(北京)制药有限公司)2 mg,qd 阿卡波糖片(杭州中美华东制药有限公司)100 mg,tid	√				实际	高	更换药品
高血压	盐酸地尔硫草片(天津田边制药有限公司)30 mg,tid		√			实际	高	停用药品
代谢综合征	无	√				实际	中	患者教育
膳食补充剂	复合维生素片(自购保健品),1片,qd	√				实际	中	停用药品
消化道出血	艾司奥美拉唑肠溶片(阿斯利康制药有限公司)20 mg,bid		√			潜在	中	更换药品
泌尿系统感染	阿莫西林克拉维酸钾分散片(7:1)(鲁南贝特制药有限公司)2片,q12 h	√				实际	低	停用药品
抑郁	无					潜在	低	评估干预
疫苗	无					潜在	低	患者教育

表4 用药重整前后服药信息

Tab 4 Information of drug administration before and after drug reorganization

疾病	患病时长	调整前药物及用法用量	调整后药物用法用量
高血压	19年	盐酸地尔硫草片 30 mg,tid	停用
2型糖尿病	6年	格列美脲片 2.5 mg,qd 阿卡波糖片 100 mg,tid	格列喹酮片 30 mg,tid 阿卡波糖片 100 mg,tid
泌尿系统感染	半个月	阿莫西林克拉维酸钾分散片(1:7)	停用
肺栓塞及下肢静脉血栓	1个月	华法林钠片 3 mg,qd	利伐沙班片 10 mg,bid~qd
陈旧性心肌梗死冠状动脉搭桥术后	2个月	单硝酸异山梨酯缓释片 30 mg,qd 酒石酸美托洛尔片 12.5 mg,bid 硫酸氢氯吡格雷片 50 mg,qd	单硝酸异山梨酯缓释片 30 mg,qd 比索洛尔片 2.5 mg,qd 硫酸氢氯吡格雷片 75 mg,qd
预防消化道出血	住院至出院	艾司奥美拉唑肠溶片 20 mg,bid	泮托拉唑肠溶胶囊 20 mg,qd
营养补充剂	长期	复合维生素	停用

表5 用药重整前后全天服药明细

Tab 5 Detailed list of taking drugs all day before and after drug reorganization

服药时间	重整前,种	重整后,种	重整前服药明细	重整后服药明细
早上	4	5	降糖药(格列美脲片) 抗凝药(华法林钠片) 冠状动脉搭桥术后用药(单硝酸异山梨酯缓释片、硫酸氢氯吡格雷片)	抗凝药(利伐沙班片) 冠状动脉搭桥术后用药(单硝酸异山梨酯缓释片、硫酸氢氯吡格雷片、比索洛尔片) 质子泵抑制剂(泮托拉唑肠溶胶囊)
中午	1	0	营养补充剂(复合维生素)	无
早中晚	2	2	降压药(盐酸地尔硫草片) 降糖药(阿卡波糖片)	降糖药(格列喹酮片、阿卡波糖片)
早晚	2	0	冠状动脉搭桥术后用药(酒石酸美托洛尔片) 质子泵抑制剂(艾司奥美拉唑肠溶片)	无

### 3 讨论

#### 3.1 药物基因检测的临床应用

药物基因检测技术在华法林临床应用的最大的潜在益处在于抗凝治疗早期可以通过基因多态性评估药物剂量,缩短INR达标时间,改善INR在治疗范围内的时间并减少INR>4.0的发生次数,从而降低出血和血栓栓塞事件风险<sup>[7]</sup>。影响华法林体内代谢过程的主要基因多态性为CYP2C9和VKORC1<sup>[8]</sup>。CYP2C9的基因多态性与华法林药动学有关,对华法林血药浓度影响较大;VKORC1的基因多态性与华法林药效学有关,对华法林抗凝效果影响较大<sup>[9]</sup>。携带CYP2C9\*2和CYP2C9\*3突变型与野生型基因的患者相比,华法林清除率分别降低约5倍和25倍,维持剂量降低约20%~78%<sup>[10]</sup>。携带VKORC1-1639 G基因的患者使用华法林后的抗凝作用明显降低,其中携带VKORC1-1639 GA、VKORC1-1639 GG基因的患者分别需高出携带VKORC1-1639 AA基因的患者52%、102%剂量的华法林才能达到相同效果<sup>[11]</sup>,而携带VKORC1-1639 A等位基因的患者所需剂量相对较低<sup>[12]</sup>。该患者CYP2C9\*3为杂合突变型,VKORC1-1639为纯合突变型,患者携带CYP2C9突变基因型,较

野生型可导致华法林在肝中半衰期延长使药物积蓄,增加血药浓度与抗凝作用,从而增加INR,延长凝血时间,发生华法林抗凝过度,即INR>3.5,提示该患者急性上消化道出血、凝血功能障碍都可能与华法林药物基因敏感相关。应用药物基因检测指导华法林剂量可有效避免由于个体差异导致的药物不良事件。

#### 3.2 MTM的临床应用

MTR是融合信息搜集、药物治疗效果评估、识别并解决患者存在或潜在MRP的系统工作,通过MTR评估患者目前药物治疗的安全性、有效性、经济性,提高患者对个体药物治疗方案理解,改善患者对自身健康的了解。根据本例患者MTR所涉及疾病和药物范围大小不同,药师首先以急性消化道出血为最高优先级进行针对性MTM,控制病情后进行全面MTM。

在MTR评估过程中,识别与分析MRP是MTM的核心内容。MRP为“患者所经历的任何与药物治疗相关,或可疑相关的、干扰预期治疗目的的非预期不良事件”,可引起或可被解决的MRP分为4个维度、7个方向、32项具体内容,标准的分析评估过程是通过适应证、有效性、安全性、依从性4个维度展开,具体可细分为7个方向:药物治疗不足、药物治疗过度、无效药物、剂量不足、药物不良反应、剂量过高、用药依从性较差<sup>[13]</sup>。

3.2.1 针对性的MTM 患者此次华法林抗凝过度致消化道出血的可能原因为:①依从性:该患者INR达标后出院未能按医嘱如期返院检测INR,血栓情况加重后拒绝入院诊疗并再次未能按医嘱检测INR,提示患者依从性较差,是本次发生药物不良事件的主要原因;②个体化差异:华法林存在药物基因组学差异,该患者华法林代谢相关基因型提示为超慢代谢型,发病前给药剂量超过建议维持剂量,可能此次消化道出血与药物基因敏感性相关;③药物相互作用:由于本次住院前,患者合并使用了抗菌药物,降低了维生素K的合成,使华法林钠作用增强;④其他:该患者77岁,使用华法林时需特别注意代谢综合征对于治疗药物的选择及剂量影响,华法林钠肝代谢率及凝血因子合成均下降,易导致华法林钠效果的增强。

依据MTM的MRP分析原则,结合分析导致药物不良事件可能原因,该患者抗凝药物MRP存在适应证、安全性、依从性等问题,制定的MTM策略为:提高用药安全性与依从性。华法林不能依据剂量预测抗凝强度,容易受饮食和其他药物影响,需依据患者依从性及临床状况定期监测INR,出血风险高。利伐沙班为临床应用较多的凝血因子X抑制剂,具有高度选择性,用于治疗深静脉血栓形成和肺栓塞,主要经肾脏代谢,大部分患者可以口服固定剂量而不需常规监测抗凝强度,口服吸收

快,血药浓度较快达峰发挥抗凝作用,半衰期短,停药12~24 h后,体内凝血系统即可恢复正常,不受食物影响<sup>[14]</sup>。采用Padua评分量表对患者进行静脉血栓(VTE)的风险评估为12分,即高危,同时患者出血风险为高危,考虑患者近期活动性出血,停用抗凝药物,2月25日更换抗凝药物为服用利伐沙班(10 mg, qd),并密切关注可能出血风险事件。

3.2.2 全面的MTM 患者为共病状态,存在多重用药,用药实际与潜在风险增加。原在院期间及出院前带药共6个适应证、9个药品。陈旧性心肌梗死、冠状动脉旁路移植术用药为单硝酸异山梨酯、酒石酸美托洛尔、硫酸氢氯吡格雷,患者为心脑血管疾病二级预防高危人群,氯吡格雷基因检测CYP2C19酶活性正常,出血风险不增加,调整为常规剂量75 mg 氯吡格雷<sup>[15]</sup>。美托洛尔基因多态性影响药动学,易发生药物累积作用,可致血药浓度增加,心动过缓。患者未行药物基因检测,根据其临床心动过缓表现,更换药物为比索洛尔片(2.5 mg, qd),后者不经CYP2D6代谢且用药次数降低;患者糖尿病药物治疗目标为人糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)<7%,空腹血糖4.4~7.0 mmol/L,餐后2 h血糖<10 mmol/L。住院期间短期胰岛素强化治疗,尽快控制血糖,保留胰岛B细胞功能,出院带药调整为格列喹酮片和阿卡波糖片。格列喹酮可降低尿蛋白排泄、减缓糖尿病肾病发生发展、抗血小板聚集、抗动脉粥样硬化、改善血脂指标等,且对体质量无影响<sup>[16]</sup>;65~79岁老年人药物治疗血压控制目标为150/90 mmHg,如可耐受,进一步降至140/90 mmHg,患者77岁,目前血压155/95 mmHg,为一级高血压,血压升高、心动过缓,患者心血管风险水平高危,用药依从性差。盐酸地尔硫草在体内经CYP氧化酶生物转化,氯吡格雷等可导致竞争性抑制,同时增加β受体阻滞剂生物利用度,可能是心率降低的原因。停用盐酸地尔硫草片后,患者血压稳定及心率正常,继续观察,如控制不佳,增加降血压药物,首选血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)/血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI),可考虑服用赖诺普利,服药频率为qd。若血压仍不达标,可更换更强效的ARB或ACEI,或加用钙拮抗药(CCB)<sup>[17]</sup>。应用质子泵抑制剂药物预防消化道出血,艾司奥美拉唑为强效CYP2C19抑制剂,影响氯吡格雷药物效果,药物重整后更换为不经CYP2C19代谢的泮托拉唑肠溶胶囊。结合临床及患者需求,按权重优先级分别解决各疾病/医疗问题同时,将全天服药情况由患者感受混杂、难以记忆调整为合理选择药品品种与用法用量,提升患者用药依从性,同时加强患者的教育和心理疏导,增强其对自身治疗过程的参与度,必要时引入家属参与提高患者用药依从性。患者无明显维生素缺乏相关疾病,且每天蔬

菜水果摄入充足,建议停止补充膳食补充剂。所有冠状动脉旁路移植术后,患者均应每年接受流感疫苗接种<sup>[18]</sup>。

### 3.3 药物基因检测结合MTM的个体化治疗方案

多重用药是老年慢病患者的严峻问题,文献报道全球老年人普遍存在多病共存联合用药比例高的情况,我国老年人平均患有6种疾病,治疗联合用药平均9.1种,多者达36种,50%的老年人同时服用3种药物,服用4~6种药物占比25%<sup>[19]</sup>。老年人生理功能减退,导致药动学和药效学改变,药物毒副作用风险增加,同时多种药物的联合使用影响药物的药动学和药效学,均有可能发生药动学相互作用,最终影响血药浓度,改变药物的药理作用和毒性强度。调查统计显示,合用5种药物时药物相互作用发生率为4.2%,6~7种药物为7.4%,11~15种药物为24.2%,多药联合治疗增加不良药物相互作用风险增加<sup>[19]</sup>。本文患者未行MTM与药物基因检测前,因共病联合用药共使用9种药品,根据用法用量不同,每日需服用药品15次,属于典型老年复杂共病联合用药,对此,医师、药师、患者等均应提高安全用药认识,药师在充分知晓患者病情前提下,运用MTM管理工具及药物基因检测技术手段,识别实际或潜在用药风险及错误,减少老年患者药源性损害。

药物基因检测与MTM作为提升患者医疗临床结局的应用工具,可于患者申请药物基因检测同时开展MTM服务反馈临床。提供MTM服务时准确识别MRP是保证患者用药方案合理、有效、安全的核心要素,药师需要明确患者的治疗需求,通过全面审查患者用药史、对用药过程中前瞻性药物的评价(前置处方审核)、与临床医师和患者良好有效沟通,并结合自身药物治疗知识的储备、批判性思维能力、解决问题能力等,帮助患者达成目标。目前较高的时间成本与层次不齐的MTM服务水平需通过流程优化、信息化、规范化培训实现高效优质服务,这是我院开展MTM服务的下一步工作方向与重点。

### 3.4 结语

华法林作为血栓栓塞性疾病长期抗凝治疗最常用的药物,目前全球有数百万患者在使用华法林,但因其治疗窗窄、剂量个体差异大、与其他药物及食物相互作用、需要实验室监测等原因,临床使用受限<sup>[20]</sup>,同时,对于既往住院再出院患者,不在院期间为临床监测空窗期,缺少医护持续性医疗照顾,依从性及不良事件是影响老年患者医疗结局的主要因素<sup>[21-22]</sup>。基因多态性可解释30%~60%的华法林个体差异,对于肝肾功能减退、共病状态的老年人进行CYP2C9和VKORC1的基因分型测定将有助于华法林剂量调整。MTM作为一种服务策略,通过识别MRP,提供并选择适当的药物治疗方案,可

有效地管理患者临床监测空窗期的药物治疗。本文通过MTM结合药物基因检测解释患者急性上消化道出血可能原因,提供华法林个体化剂量,应用MTM方法学重整药物治疗方案,最终实现优化个体患者治疗结局、促进药师与其他医务工作者合作及加强医疗服务连续性,初步建立起抗凝MTM服务工作模式的目的,可进行临床应用推广。

### 参考文献

- [1] 王可,侯凯旋,闫素英.国内外药物治疗管理开展现状[J].中国药房,2018,29(5):580-586.
- [2] 徐鹏辉.美国启动精准医疗计划[J].世界复合医学,2015,1(1):44-46.
- [3] 陆宇,杨冰柯.中国酝酿“精准医学”或入国家“十三五”科技规划[J].医院领导决策参考,2015,13(10):19-22.
- [4] 刘治军,胡欣,傅得兴.药物基因组学在个体化医疗中的应用进展和实例[J].中国医院药学杂志,2010,30(24):2107-2110.
- [5] 王一珂,马旭,焦园园,等.药物基因组学个体化用药证据基础分析与评价[J].中国药房,2016,27(8):1009-1012.
- [6] KLEIN TE, AI KM, ALKINDI S, et al. Warfarin pharmacogenetics: development of a dosing algorithm for Omani patients[J]. *J Hum Genet*, 2012, 57(10):665-669.
- [7] 华潞. 2017 CPIC 遗传药理学指导华法林剂量指南解读[J].中国循环杂志,2017,32(z2):184-188.
- [8] REDMAN AR. Implications of cytochrome P<sub>450</sub> 2C9 polymorphisms on warfarin metabolism and dosing[J]. *Pharmacotherapy*, 2001, 21(2):235-242.
- [9] 刘晓华,许轶洲.华法林基因多态性临床应用的研究进展[J].心脑血管病防治,2016,16(5):383-385.
- [10] GAIKWAD T, GHOSH K, SHETTY S. VKORC1 and CYP2C9 genotype distribution in Asian countries[J]. *Thromb Res*, 2014, 134(3):537-544.
- [11] YANG L, GE W, YU F, et al. Impact of VKORC1 gene polymorphism on interindividual and interethnic warfarin dosage requirement: a systematic review and meta analysis[J]. *Thromb Res*, 2010, 125(4):159-166.
- [12] MONTES R, RUIZ DE GAONA E, MARTINEZ-GONZALEZ MA, et al. The c.-1639G>A polymorphism of the VKORC1 gene is a major determinant of the response

to acenocoumarol in anticoagulated patients[J]. *Br J Haematol*, 2006, 133(2):183-187.

- [13] 李达,闫素英.药物治疗管理教学与实践手册[M].北京:人民卫生出版社,2018:26-27.
- [14] 静脉血栓栓塞症抗凝治疗微循环血栓防治共识专家组.静脉血栓栓塞症抗凝治疗微循环血栓防治专家共识[J].中国老年多器官疾病杂志,2017,16(4):241-244.
- [15] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华心血管病杂志编辑委员会.急性冠状动脉综合征特殊人群抗血小板治疗中国专家建议[J].中华心血管病杂志,2018,46(4):255-266.
- [16] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会.格列喹酮临床应用中国专家共识:2017年版[J].中华内分泌代谢杂志,2017,33(5):363-366.
- [17] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国)中华医学会心血管病学分会,中国医师协会高血压专业委员会,等.中国高血压防治指南:2018年修订版[J].中国心血管杂志,2019,24(1):24-56.
- [18] KULIK A, RUEL M, JNEID H, et al. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: a scientific statement from the American heart association[J]. *Circulation*, 2015, 131(10):927-964.
- [19] 中国老年医学研究会内分泌代谢分会,中国毒理学会临床毒理专业委员会.老年人多重用药安全管理专家共识[J].中国药物警戒,2018,15(10):627-640.
- [20] 中华医学会心血管病学分会,中国老年学学会心脑血管病专业委员会.华法林抗凝治疗的中国专家共识[J].中华内科杂志,2013,52(1):76-82.
- [21] FRIED TR, O'LEARY J, TOWLE V, et al. Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: a systematic review[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2014, 62(12):2261-2272.
- [22] MAHER RL, HANLON J, HAJJAR ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2014, 13(1):57-65.

(收稿日期:2019-06-14 修回日期:2019-08-15)

(编辑:邹丽娟)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅