

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.11.049

◇ 医院药学 ◇

# 经皮冠状动脉介入治疗术围手术期氯吡格雷药物利用评价

杜德才<sup>1</sup>, 张蕾<sup>1,2</sup>, 冯晓俊<sup>1</sup>, 沈爱宗<sup>1,2</sup>作者单位:<sup>1</sup>中国科学技术大学附属第一医院、安徽省立医院药剂科, 安徽 合肥 230001;<sup>2</sup>安徽省心血管病研究所, 安徽 合肥 230001

通信作者: 沈爱宗, 男, 主任药师, 硕士生导师, 研究方向为临床药学、药事管理学与药物经济学, E-mail: 1649441800@qq.com

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81603339); 安徽省自然科学基金项目(1708085QH175);

安徽省心血管病研究所开放课题项目(KF2018015)

**摘要:**目的 建立药物利用评价(DUE)标准,为经皮冠状动脉介入治疗术(PCI)病人围手术期氯吡格雷的合理应用提供参考。方法 根据临床治疗指南、药典和药品说明书等,建立PCI术病人围手术期氯吡格雷应用的DUE标准,标准包括适应证、药物选择、用法用量、疗程、联合用药和药品更换等。设计病例资料调查表,填写符合纳入标准的病例资料,根据标准进行合理性评判。结果 共118例病例,其中80例评判为不合理,占67.8%。不合理主要原因是:用法用量、药物选择和药品更换。最为突出的问题是60例病人PCI术前未给予氯吡格雷负荷量,占50.8%。另外,仅43例服用氯吡格雷的PCI术病人进行了基因检测,占36.4%。结论 通过DUE标准建立和运用,发现了PCI术病人围手术期氯吡格雷临床应用存在的问题和不足。该DUE标准可为进一步提高临床合理用药水平提供重要参考。

**关键词:**氯吡格雷; 药物利用评审; 经皮冠状动脉介入治疗术; 围手术期

## Drug utilization evaluation of clopidogrel in perioperative period of PCI

DU Decai<sup>1</sup>, ZHANG Lei<sup>1,2</sup>, FENG Xiaojun<sup>1</sup>, SHEN Aizong<sup>1,2</sup>

Author Affiliations: <sup>1</sup>Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui 230001, China;

<sup>2</sup>Anhui Provincial Cardiovascular Institute, Hefei, Anhui 230001, China

**Abstract: Objective** To establish a drug utilization evaluation (DUE) standard, and provide a reference for the rational application of perioperative clopidogrel in patients with PCI. **Methods** DUE criteria for perioperative clopidogrel application in patients undergoing PCI were established based on clinical guidelines, pharmacopoeia, and drug instructions. Design a case data questionnaire, fill in the case data that meet the inclusion criteria, and make a reasonable evaluation according to the criteria. **Results** Among 118 cases, 80 were unreasonable, accounted for 67.8%. The main reasons for unreasonable are: usage and dosage, drug selection and drug replacement. The most prominent problem was that 60 patients did not receive clopidogrel load before PCI, accounting for 50.8%. In addition, only 43 patients with PCI who received clopidogrel underwent genetic testing, accounting for 36.4%. **Conclusion** Through the establishment and application of DUE criteria, we have found problems and deficiencies in the clinical application of perioperative clopidogrel in patients undergoing PCI. The DUE standard can provide an important reference for further improving the clinical rational drug use level.

**Key words:** Clopidogrel; Drug utilization evaluation; Percutaneous coronary intervention; Perioperative period

经皮冠状动脉介入治疗术(percutaneous coronary intervention, PCI)目前已成为治疗冠心病最行之有效的手段之一<sup>[1]</sup>。为预防PCI操作所形成支架内血栓,围手术期抗栓治疗在临床实践中已经得到广泛应用,其是减少PCI后血栓事件、抑制局部血栓形成的有效手段。

氯吡格雷为噁吩并吡啶类血小板聚集抑制药,抑

制二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集,通过直接抑制ADP与其受体结合并继之抑制ADP介导的血小板II b/III a受体的激活而起作用。本品还可通过阻断活化血小板释放的ADP引起的血小板激活而进一步抑制血小板聚集,但不抑制磷酸二酯酶活性。与阿司匹林联合可用于PCI术后预防支架内血栓形成<sup>[2]</sup>。

了解医院心内科PCI围手术期氯吡格雷临床使

用情况, 本文根据临床治疗指南、药典和药品说明书等制定相应的合理性评价标准, 对氯吡格雷临床应用的合理性进行评价, 为合理用药提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 资料收集** 查阅国内外有关氯吡格雷文献资料, 参考《中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)》<sup>[3]</sup>和《冠心病合理用药指南(第2版)》<sup>[4]</sup>、《中华人民共和国药典临床用药须知》(2015年版)<sup>[2]</sup>、氯吡格雷药品说明书、《新编药理学》(第17版)<sup>[5]</sup>等。

收集中国科学技术大学附属第一医院心内科2017年3月符合纳入标准的出院病人病历118例。纳入标准:(1)行PCI术住院病人;(2)围手术期应用氯吡格雷;(3)病人基本信息记录齐全;(4)用药时间和疗程、用法与用量标准清楚;(5)病人病程记录较完整。如遇有病人基本信息、用药信息不完整或无法评价的病例予以剔除。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

## 1.2 方法

**1.2.1 制定物利用评价(DUE)标准** 以《中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)》为基础, 参考《中华人民共和国药典临床用药须知》(2015年版)、氯吡格雷药品说明书、《新编药理学》(第17版)等资料, 结合医院实际情况, 制定氯吡格雷DUE标准, 标准包括: 适应证、药物选择、用法用量、疗程、联合用药和药品更换等。适应证参照氯吡格雷药品说明书【适应证】项判断合理性。依据相关指南推荐判断药物选择合理性; 糖尿病和慢性肾功能不全病人等优先推荐替格瑞洛, 未说明使用氯吡格雷的原因判定不合理。用法用量规定术前给予负荷量300~600 mg, 术后75 mg, 每天1次, 口服, 判定合理。围手术期用药疗程判定为合理, 无故停药判定为不合理。联合用药规定联合使用阿司匹林0.1 g, 每天1次, 口服判定为合理。无故更换药品、应更换未更换药品和更换不及时均判定为不合理。相关标准征询临床药学和临床医学等领域专家意见后调整修改, 最终确定其科学性、合理性和可操作性。

**1.2.2 设计调查表** 结合氯吡格雷DUE标准设计调查表, 主要内容包括: 病人基本信息、临床诊断、手术时间、氯吡格雷药物基因检测结果、药物用法用量、联合用药、药品更换、治疗期间肝肾功能等指标、不良反应情况、治疗结果等项目。

**1.3 数据采集和统计分析** 采用回顾性调查方法, 利用医院嘉和电子病历系统设置相关条件进行检索, 再使用东华数字化医院信息管理系统阅读病历信息, 如病程记录、电子医嘱, 检验报告等, 填写调

查表并利用DUE标准进行合理性评判, 相关数据录入SPSS 22.0软件进行统计分析。

## 2 结果

**2.1 病人基本情况** 男性病人82例, 女性病人36例。不同性别病人的体质量、年龄和住院天数见表1。男女年龄差异有统计学意义( $P=0.008$ ); 男女住院天数差异无统计学意义( $P=0.903$ )。

表1 经皮冠状动脉介入治疗术围手术期使用氯吡格雷病人118例不同性别病人一般资料比较

性别	例数	体质量/ (kg, $\bar{x} \pm s$ )	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$ )	住院天数/ [d, M(Q)]
男	82	72.83 ± 9.44	63.64 ± 11.12	7.00(2.00)
女	36	61.79 ± 11.38	68.00 ± 8.14	8.00(3.00)
<i>t</i> ( <i>Z</i> )值			-2.180	(-0.122)
<i>P</i> 值			0.008	0.903

**2.2 疾病诊断情况** 117例病人诊断为冠心病; 病人合并疾病较多, 具体疾病诊断见表2和表3。

表2 经皮冠状动脉介入治疗术围手术期使用氯吡格雷病人118例疾病诊断

疾病诊断	例数	百分比/%
冠心病	117	99.2
高血压	77	65.3
心肌梗死	35	29.7
急性冠脉综合征	33	28.0
糖尿病	28	23.7
心绞痛	27	22.9
支架植入术后	23	19.5
脑血管病变	14	11.9
心律失常	6	5.1
高脂血症	5	4.2

表3 经皮冠状动脉介入治疗术围手术期使用氯吡格雷病人118例合并疾病诊断情况

疾病诊断个数	例数	百分比/%
2	36	30.5
3	46	39.0
4	29	24.6
5	6	5.1
7	1	0.8
合计	118	100.0

**2.3 氯吡格雷基因检测情况** 118例病人中有43例进行了CYP2C19基因型检测, 占36.4%。22例为用药前检测, 占51.2%; 21例为用药后检测, 占48.8%。具体基因型和代谢型见表4。其中有5例病人基因型检测为慢代谢型。

## 2.4 DUE标准评价结果

**2.4.1 药品不良反应监测和治疗结果** 118例病人

治疗期间均为未观察到出血、血栓形成和其他药物不良反应。治疗后均症状好转出院。

表4 氯吡格雷基因检测情况

代谢型	基因型	例数	百分比
快	*1/*1	20	46.5
中间	*1/*2	15	34.9
中间	*1/*3	3	7.0
慢	*2/*2	4	9.3
慢	*2/*3	1	2.3
总计		43	100.0

**2.4.2 合理性评价结果** PCI术前给予氯吡格雷负荷量均为300 mg即刻口服。术后维持量均为75 mg口服,每天1次,均与阿司匹林肠溶片0.1 g口服,每天1次,联合使用。其中38例评判为合理,占32.2%;80例评判为不合理,占67.8%,不合理主要原因是:用法用量、药物选择和药品更换,其中最为突出的原因是60例病人术前未给予氯吡格雷负荷量,占50.8%。具体情况分析见5。

表5 经皮冠状动脉介入治疗术围手术期使用氯吡格雷病人118例用药不合理情况分析

不合理分类	例数	具体原因	例数
用法用量不合理	60	术前未给予负荷量	60
药物选择不合理	27	糖尿病	26
		慢性肾功能不全	1
换药不合理	16	换药无依据	12
		基因检测为慢代谢,未及时更换药物	3
		基因检测为慢代谢,未更换药物	1

### 3 讨论

**3.1 术前未给予负荷量** 统计结果显示,有60例(50.8%)病人术前未给予氯吡格雷负荷量。《中华人民共和国药典临床用药须知(2015版)》氯吡格雷【用法用量】(4):冠状动脉介入治疗病人先口服负荷量300~600 mg。《冠心病合理用药指南(第2版)》:在首次或再次PCI之前或当时应尽快服用氯吡格雷初始负荷量300 mg(拟直接PCI者最好服用600 mg)。《中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)》推荐已知冠状动脉病变且决定择期PCI的病人,术前6 h以上PCI,给予氯吡格雷300~600 mg,术前2~6 h给予氯吡格雷600 mg(I, A)。药品说明书规定:非ST段抬高急性冠脉综合征病人(包括PCI术后置入支架的病人),应以单次负荷量氯吡格雷300 mg开始。术前给予氯吡格雷负荷量的重要性和必要性,已经是国内外达成的广泛共识,国外的多项随机临床试验也给予充分证实<sup>[6-7]</sup>。因此,应及时纠正存在的不合理用药行为,保障病人安全有效

用药。

**3.2 药物选择不合理** 26例糖尿病病人PCI围手术期使用氯吡格雷且未给出不使用替格瑞洛原因的病例判定药物选择不合理。糖尿病是冠心病发病的高危因素。糖尿病不仅增加介入操作的难度和复杂性,而且也增加冠状动脉夹层、穿孔、无复流或慢血流、出血、造影剂肾损伤、支架内血栓和再狭窄的发生率,是预测冠心病介入并发症的独立危险因素<sup>[4]</sup>。国外研究报道,糖尿病病人替格瑞洛抗血小板临床疗效明显优于氯吡格雷<sup>[8]</sup>。国内相关Meta分析结果显示,替格瑞洛组的主要心血管不良事件(major adverse cardiac events, MACE)、心肌梗死、支架内血栓形成发生率显著低于氯吡格雷组<sup>[9]</sup>。《中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)》推荐:对糖尿病病人,抗血小板治疗首选替格瑞洛。

**3.3 基因检测不普及和结果未予重视** CYP2C19多态性是响应氯吡格雷的血小板反应性的主要决定因素。相关研究证实CYP2C19\*2和CYP2C19\*17基因多态性与冠状动脉介入治疗后病人氯吡格雷反应性存在关联<sup>[10]</sup>。临床药物基因组学应用联盟(CPIC)建议:CYP2C19代谢型为慢代谢型,考虑换用其他药物,如替格瑞洛等代替氯吡格雷,推荐级别为强级<sup>[11]</sup>。美国FDA黑框警示:在急性冠状动脉综合征或PCI术后,接受本品(氯吡格雷)推荐剂量的代谢不佳病人与CYP2C19功能正常者相比表现出较高的心血管事件发生率;现已有测试,CYP2C19基因型的试剂可用于帮助确定治疗策略;对于确定为CYP2C19代谢不佳病人可考虑替代治疗或其他治疗策略。美国心血管病学院基金会/美国心脏协会(ACCF/AHA)随后发表声明,推荐处方本品时须常规检测基因型或血小板功能<sup>[5]</sup>。《中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)》推荐:对于CYP2C19慢代谢型的病人,或血小板功能检测提示有残余高反应者,如无出血高危因素,首选替格瑞洛<sup>[12]</sup>。

综上所述,本研究通过建立药物利用评价(DUE)标准对PCI术病人围手术期氯吡格雷使用情况进行合理性评价,发现存在的主要问题是术前未给予负荷量、药物选择不尽合理和基因检测不普及、结果未予重视,为临床有针对性进行改进、提升合理用药水平提供参考依据,保障病人用药安全。

### 参考文献

- [1] BATES ER, TAMIS-HOLLAND JE, BITTL JA, et al. PCI strategies in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel coronary artery disease [J]. J Am Coll Cardiol,

- 2016, 68(10):1066-1081.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知-化学药和生物制品卷[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 512-514.
- [3] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(5): 382-400.
- [4] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 冠心病合理用药指南(第2版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(6): 1-130. DOI: 10.12037/YXQY.2018.06-01.
- [5] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药物学(第17版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 561.
- [6] DI SG, PATT G, PASCERI V, et al. Effectiveness of in-laboratory high-dose clopidogrel loading versus routine pre-load in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-5 PRELOAD (antiplatelet therapy for reduction of myocardial damage during angioplasty) randomized trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(7): 550-557.
- [7] WIDIMSKY P, MOTOVSKA Z, SIMEK S, et al. Clopidogrel pretreatment in stable angina: for all patients > 6 h before elective coronary angiography or only for angiographically selected patients a few minutes before PCI? A randomized multicentre trial PRAGUE-8[J]. Eur Heart J, 2008, 29(12): 1495-1503.
- [8] JAMES S, ANGIOLILLO DJ, CORNEL JH, et al. Ticagrelor vs clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial[J]. Eur Heart J, 2010, 31(24): 3006-3016.
- [9] 赵倩, 凌宏威, 应长江, 等. 替格瑞洛应用于急性冠状动脉综合征合并糖尿病患者经皮冠脉介入术后疗效与安全性的Meta分析[J]. 解放军医学院学报, 2018, 39(12): 1072-1078.
- [10] 吴晓峰. CYP2C19\* 2 和 CYP2C19\* 17 基因多态性与冠状动脉介入治疗后病人氯吡格雷反应性的关联性分析[J]. 安徽医药, 2019, 23(4): 679-682.
- [11] 王辰, 姚树坤. 精准药理学: 药物治疗纲要[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 21-24.
- [12] LI P, YANG Y, CHEN T, et al. Ticagrelor overcomes high platelet reactivity in patients with acute myocardial infarction or coronary artery in-stent restenosis: a randomized controlled trial[J]. Sci Rep, 2015, 5: 13789.

(收稿日期: 2019-06-26, 修回日期: 2019-08-18)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.11.050

◇ 医院药学 ◇

## 临床药师参与眼科日间手术病人围手术期用药宣教的探索与实践

和心依, 王少科, 寿晓媛, 薛小荣, 胡斌

作者单位: 西安市第四医院药剂科, 陕西 西安 710004

通信作者: 胡斌, 男, 主任药师, 研究方向为临床药学、药事管理, E-mail: hubin@126.com

**摘要:** **目的** 探讨临床药师参与眼科日间手术病人围手术期用药宣教的有效性和必要性。**方法** 分析2018年10月至2019年3月西安市第四医院眼科日间手术病人用药现状, 阐述药师开展眼科日间手术病人围手术期用药宣教的工作模式, 评估宣教工作开展成效。**结果** 日间手术诊疗模式下病人的药物治疗主要在家中自行完成, 整个用药过程缺乏专业医护人员的监护, 存在一定的用药安全隐患。我院药师采用讲解、演示配合发放宣教手册的模式为病人示范正确的滴眼液使用方式及注意事项, 告知病人正确的用药剂量及用药频率, 滴眼液使用过程中可能出现的不良反应等问题。对病人用药咨询内容分类统计, 结果表明咨询最多的为药物用法用量相关问题(36.92%)。临床药师的宣教工作得到了医生、护士、病人及家属的肯定, 期间为病人纠正了多个用药误区。日间手术病人围手术期宣教工作的顺利开展及获得的成果为我院进一步优化药师工作模式指明了方向。**结论** 用药宣教是药师参与药物治疗管理的重要方式, 尤其对于日间手术病人, 用药宣教是促进其安全合理用药的有效方法。

**关键词:** 药学服务; 药物疗法管理; 指示性咨询; 眼外科手术; 围手术期医护; 日间手术; 用药宣教

## Exploration and practice of pharmacists participating in medication education for ophthalmological ambulatory surgery patients

HE Xinyi, WANG Shaoke, SHOU Xiaoi, XUE Xiaorong, HU Bin

Author Affiliation: Department of Pharmacy, Xi'an No.4 Hospital, Xi'an, Shaanxi 710004, China

**Abstract: Objective** To explore the effectiveness and necessity of pharmacists providing medication education for ophthalmological ambulatory surgery patients. **Methods** The situation of medication for ambulatory surgery patients in Xi'an No.4 Hospital was