

我院516例急性心肌梗死患者二级预防药物应用调查与分析

李 静^{1*}, 蒋林轩², 赵 敏¹(1.南京医科大学附属无锡市人民医院药剂科, 江苏 无锡 214023; 2.南京医科大学康达学院药学系, 南京 210000)

中图分类号 R972;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)14-1902-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.14.09

摘要 目的:为急性心肌梗死患者合理使用二级预防药物提供参考。方法:收集我院心血管内科2013年1月—2015年6月出院的急性心肌梗死患者的病例资料,对抗栓药[阿司匹林、二磷酸腺苷(ADP)受体拮抗药]、调脂药(他汀类药物)、神经内分泌抑制剂[血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体拮抗药(ARB)、β受体阻滞药]的使用情况进行分析。结果:共纳入516例患者,排除禁忌证后,药物使用率分别为阿司匹林100%、ADP受体拮抗药100%、他汀类调脂药100%、ACEI/ARB 66.4%、β受体阻滞药85.3%。剂量达标率分别为阿司匹林100%、ADP受体拮抗药98.8%、他汀类调脂药99.4%、ACEI/ARB 82.0%、β受体阻滞药64.8%。共有33例患者出现药品不良反应。结论:我院急性心肌梗死患者抗栓药、调脂药使用较合理,神经内分泌抑制剂的使用仍与指南存在一定差距。

关键词 急性心肌梗死;二级预防;抗栓药;调脂药;神经内分泌抑制剂

Survey and Analysis on the Use of Secondary Prevention Drugs in 516 Patients with Acute Myocardial Infarction in Our Hospital

LI Jing¹, JIANG Linxuan², ZHAO Min¹(1.Dept. of Pharmacy, the Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Wuxi 214023, China; 2.Dept. of Pharmacy, Kangda College of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for rational use of secondary prevention drugs in patients with acute myocardial infarction. METHODS: The use of the drugs, including antithrombotic drugs (aspirin and ADP receptor antagonist), lipid-lowering drugs (statins), neuroendocrine inhibitors (ACEI or ARB and β-blocker) were analyzed with the data taken from the discharged cases with acute myocardial infarction from Jan. 2013 to Jun. 2015. RESULTS: 516 cases were enrolled. The utilization rates of aspirin, ADP receptor antagonist, statins, ACEI/ARB and β-blocker were 100%, 100%, 100%, 66.4% and 85.3%. The rates of reaching standard dose were 100%, 98.8%, 99.4%, 82.0% and 64.8%. A total of 33 cases suffered from ADR. CONCLUSIONS: The use of antithrombotic drugs and lipid-lowering drugs are rational relatively in our hospital, but there is still a certain gap between clinical practice and guideline in the use of neuroendocrine inhibitors.

KEYWORDS Acute myocardial infarction; Secondary prevention; Antithrombotic drugs; Lipid-lowering drugs; Neuroendocrine inhibitors

急性心肌梗死是指冠状动脉粥样硬化斑块在某些诱因下发生破裂,继而血小板在破裂的斑块表面聚集,形成血栓阻塞冠状动脉管腔,导致心肌缺血坏死^[1]。急性期恢复后的患者应采取积极的二级预防措施,即长期使用抗栓药[包括阿司匹林及二磷酸腺苷(ADP)受体拮抗药]、他汀类调脂药和神经内分泌抑制剂[包括血管紧张素转换酶抑制剂(Angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素Ⅱ受体拮抗药(Angiotensin Ⅱ receptor blocker, ARB)和β受体阻滞药]以达到预防血栓形成、调脂稳定斑块及抑制心肌重构等目的^[2]。本研究旨在了解我院急性心肌梗死患者上述二级预防药物的使用现状,为急性心梗的规范化治疗提供临床资料。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取我院心血管内科2013年1月—2015年6月出院的急性心肌梗死患者。入选标准:以急性心肌梗死为第一诊断(包括ST段抬高和非ST段抬高心肌梗死),经治疗后好转出院

* 主管药师,硕士。研究方向:心血管临床药学。电话:0510-85351288。E-mail:wx_xm@sina.com

的。排除标准:死亡病例、合并严重肝/肾功能不全或其他严重急性疾病者。

1.2 研究方法

按照统一制定的表格逐项填写患者的信息,包括(1)患者的基本情况:住院号、性别、年龄、诊断、心功能Killip分级、合并疾病、是否介入治疗等;(2)药物使用情况:药品名称、用药禁忌证、维持剂量等;(3)体征及实验室检查情况:心率、血压、肝肾功能、血脂等。

1.3 评价标准

参照2013年英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)《心肌梗死的二级预防指南》^[3]、《冠心病康复与二级预防中国专家共识》^[4]、《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[5]及《2014急性冠状动脉综合征患者强化他汀治疗专家共识》^[6]确定上述药物的适应证及禁忌证、达标剂量或最大耐受量。

1.3.1 适应证 抗栓药(阿司匹林、ADP受体拮抗药)、调脂药(他汀类药物)及神经内分泌抑制剂(ACEI、β受体阻滞药)的适应证均为所有的急性心肌梗死患者,除非有此类药物的禁忌证或不能耐受此类药物治疗者;ARB的适应证为ACEI不耐受者。

1.3.2 禁忌证 ①抗栓药:对活性物质或药品成分过敏;严重的肝功能损害;活动性溃疡;出血倾向(出血体质)。②他汀类药物:活动性肝脏疾病;对药品中任何成分过敏。③β受体阻滞药:支气管痉挛性疾病;心动过缓(心率<60次/min);Ⅱ度及以上房室传导阻滞(已安装起搏器者除外);血压<100/70 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。④ACEI/ARB:双侧肾动脉狭窄;血钾>5.5 mmol/L;肌酐(Cr)>221.0 μmol/L;血压<100/70 mm Hg;有严重不良反应者(如血管神经性水肿、肾功能损害)。

1.3.3 目标剂量 ①抗栓药:阿司匹林100 mg/d、氯吡格雷75 mg/d、替格瑞洛180 mg/d。②调脂药:瑞舒伐他汀10~20 mg/d、阿托伐他汀20~40 mg/d。③β受体阻滞药:指南推荐剂量,如琥珀酸美托洛尔190 mg/d,酒石酸美托洛尔100 mg/d,或清晨静息心率达到55~60次/min时的剂量。④ACEI/ARB:指南推荐剂量,如培哚普利4~8 mg/d,厄贝沙坦300 mg/d。

1.3.4 最大耐受量 ACEI/ARB、β受体阻滞药均未达到目标剂量,血压最低达100/70 mm Hg者。

1.4 统计学方法

应用SPSS 16.0统计软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料用%表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 基本情况

共调查患者516例,其中男性436例,女性80例,年龄31~96岁,平均年龄(62.2±12.8)岁。其中,心功能Killip I级423例(82.0%)、II级50例(9.7%)、III级25例(4.8%)、IV级18例(3.5%);合并高血压患者329例(63.8%),合并糖尿病或糖耐量异常患者136例(26.4%);行经皮冠脉介入治疗(Percutaneous coronary intervention, PCI)患者398例(77.1%),植入支架者359例(69.6%)。

2.2 药物使用率

516例患者除3例因合并出血性疾病(1例左颈硬膜下出血、1例急性蛛网膜下腔出血、1例脑梗死继发出血)未使用抗栓药外,其余患者均接受阿司匹林+ADP受体拮抗药的联合抗血小板治疗。516例患者全部接受他汀类药物治疗。排除禁忌证后,ACEI/ARB、β受体阻滞药的使用率分别为66.4%、85.3%,与阿司匹林比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。药物使用率见表1。

表1 药物使用率

Tab 1 The utilization rates of drugs

药品类型	存在禁忌证例数	应当用药例数	实际用药例数(%)
阿司匹林	3	513	513(100)
ADP受体拮抗药	3	513	513(100)
他汀类药物	0	516	516(100)
ACEI/ARB	156	360	239(66.4**)
β受体阻滞药	107	409	349(85.3**)

注:与阿司匹林比较,** $P < 0.01$

Note: vs. aspirin, ** $P < 0.01$

2.3 用法用量

所有使用阿司匹林的患者给药剂量均为指南推荐的100 mg/d。

使用ADP受体拮抗药患者中,氯吡格雷383例(74.7%),替格瑞洛130例(25.3%)。氯吡格雷给药剂量为75 mg/d(377例)或50 mg/d(6例);替格瑞洛给药剂量均为180 mg/d。

516例患者中154例(29.8%)使用阿托伐他汀,362例(70.2%)使用瑞舒伐他汀。阿托伐他汀给药剂量为40 mg/d(23例)、20 mg/d(128例)或10 mg/d(3例);瑞舒伐他汀给药剂

量为40 mg/d(1例)、20 mg/d(95例)或10 mg/d(266例)。

239例使用ACEI/ARB患者中215例使用培哚普利,给药剂量1~8 mg/d,平均给药剂量(3.21±1.15)mg/d。其他给药品种涉及贝那普利、福辛普利、厄贝沙坦等,详见表2。

表2 ACEI/ARB使用情况($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 The use of ACEI/ARB($\bar{x} \pm s$)

药品名称	用药例数(比例,%)	平均日剂量,mg/d
培哚普利	215(90.0)	3.21±1.15
贝那普利	4(1.7)	7.50±2.89
福辛普利	1(0.4)	5.00±0.00
厄贝沙坦	9(3.8)	141.67±25.00
缬沙坦	5(2.1)	96.00±35.78
奥美沙坦酯	2(0.8)	20.00±0.00
氯沙坦	3(1.2)	66.67±23.57
合计	239(100)	

349例患者使用β受体阻滞药,包括酒石酸美托洛尔61例(6.25~50.00 mg/d)、琥珀酸美托洛尔250例(11.875~95.00 mg/d)和比索洛尔38例(1.25~7.50 mg/d)。

2.4 剂量达标率

阿司匹林、ADP受体拮抗药、他汀类药物剂量达标率均超过90%,ACEI/ARB和β受体阻滞药分别为82.0%和64.8%。剂量达标情况见表3。

表3 剂量达标情况

Tab 3 The rates of reaching standard doses

药品类型	用药例数	目标剂量达标例数	最大耐受量达标例数	总达标率, %
阿司匹林	513	513		100
ADP受体拮抗药	513	507		98.8*
他汀类药物	516	513		99.4
ACEI/ARB	239	139	57	82.0**
β受体阻滞药	349	37	189	64.8**

注:与阿司匹林比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

Note: vs. aspirin, * $P < 0.05$,** $P < 0.01$

2.5 不良反应

13例患者发生消化道出血(2例上消化道出血,11例黑便),其中6例患者氯吡格雷减量使用。20例患者使用他汀类药物出现肝功能异常,其中18例患者他汀类药物减量使用,2例患者停药。

3 讨论

3.1 药物使用率差异显著

阿司匹林可抑制血小板中血栓素 A_2 (Thromboxane A_2 , TXA_2)的合成而抑制血栓形成,对心、脑血管疾病的一级和二级预防作用在多个大型临床试验中得到证实^[6]。ADP受体拮抗药可选择性、不可逆地与血小板ADP受体结合,阻滞ADP依赖性的血小板GP II b/III a活化,从而有效减少血小板激活和聚集^[7]。指南推荐急性心肌梗死患者行支架植入后应采用阿司匹林联合ADP受体拮抗药治疗至少1年;未行介入治疗的患者联合用药疗程也应尽可能达到1年^[8-9]。本调查发现,除3例患者因合并活动性出血未使用抗栓药外,其余患者均采用阿司匹林联合ADP受体拮抗药的双重抗血小板治疗,与指南推荐相符。

他汀类药物除降低血脂外,还具有改善血管内皮功能、稳定斑块、抑制炎症细胞浸润等作用。研究表明,高剂量的他汀类药物治疗与常规剂量的治疗相比,心肌梗死患者死亡率显著降低^[10-11]。《2014急性冠状动脉综合征患者强化他汀治疗专家共识》推荐所有急性冠脉综合征患者急性期需予大剂量他汀类药物的强化治疗以保护心肌、降低围术期心肌梗死和主要不良心脏事件的发生率。本调查中516例患者全部接受他

汀类药物治疗,且均选择强效的阿托伐他汀或瑞舒伐他汀。近來有研究表明,10 mg/d瑞舒伐他汀比20 mg/d阿托伐他汀更能降低血脂、改善血管炎性反应、提高内皮功能^[12-13],本调查也发现我院大多数心肌梗死患者(70.2%)选用瑞舒伐他汀。

ACEI/ARB能通过抑制全身肾素-血管紧张素-醛固酮系统(Renin-angiotensin-aldosterone system, RASS),扩张动、静脉,降低心脏前后负荷,并可抑制心脏组织RASS改善心室重构及心脏功能,从而降低心梗患者总死亡率、心功不全死亡率及再梗死率; β 受体阻滞药可以通过减慢心率、降低体循环动脉压,降低心肌收缩力来减少心肌耗氧;可延长心室舒张期,增加受损心肌尤其是心内膜下心肌的灌注;通过抑制交感系统改善心室重构及心脏功能^[14]。两类药物从不同途径抑制心肌梗死后的室室重构,有效改善患者长期预后,因此各国指南均推荐常规用于心肌梗死的二级预防。本调查发现ACEI/ARB、 β 受体阻滞药的使用率仅66.4%和85.3%,远低于抗栓药及调脂药,分析原因可能为:这两类药物需依据患者的血压、心率耐受情况酌情加用,而心肌梗死急性期患者易出现血流动力学不稳定,血压、心率波动大,给两类药物的及时应用增加难度。

3.2 用法用量基本合理

513例接受阿司匹林治疗的患者给药剂量均为指南推荐的标准剂量。ADP受体拮抗药除6例患者因发生消化道出血减量外,其余均达目标剂量,提示我院两种抗栓药物用量合理。

《2014急性冠状动脉综合征患者强化他汀治疗专家共识》推荐心肌梗死患者急性期使用他汀类药物说明书推荐的最大耐受剂量,即阿托伐他汀80 mg/d,瑞舒伐他汀20 mg/d;但越来越多的研究证实,由于不同种族之间的药动学差异,达到相同的低密度脂蛋白目标值,亚洲人(中国人)需要的他汀类药物剂量比西方人偏低^[15-17]。如Liao JK等^[16]发现达到相同疗效时亚洲人群仅需10 mg阿托伐他汀,而高加索人群则需要较大剂量(20~40 mg)阿托伐他汀。Chiang CE等^[17]发现,瑞舒伐他汀仅需10 mg/d就可以在中国台湾人群中达到有效降脂的目标。故本调查也将目标剂量定为阿托伐他汀20~40 mg/d、瑞舒伐他汀10~20 mg/d。结果显示,我院他汀类药物的剂量达标率为99.4%,用量较合理。

本调查中,ACEI/ARB剂量达标率为82.0%, β 受体阻滞药剂量达标率为64.8%,明显低于前三类药物, β 受体阻滞药尤其突出。分析原因可能为:(1)急性心肌梗死患者因心肌缺血坏死、泵血功能下降,基础血压水平常偏低,而临床治疗为保证冠脉灌注,血压不宜低于100/70 mm Hg^[4],甚至维持在更高的水平,导致两类药物的剂量调整难度增加。(2)指南推荐的目标剂量较大,尤其是 β 受体阻滞药,如琥珀酸美托洛尔190 mg/d(起始剂量11.875~23.75mg/d),患者加量过程中易发生血压不耐受。(3) β 受体阻滞药除降压作用外,也具有降低心率作用,因此 β 受体阻滞药的剂量调整比ACEI/ARB更难,剂量达标率更低;调查中也发现多例患者 β 受体阻滞药加量后由于不耐受再次减量的情况。因此,仅在住院期间就将上述两类药物全部加用到位并剂量达标并不现实,更重要的是在患者的长期随访中根据病情特点进行个体化调整。

综上所述,我院急性心肌梗死患者抗栓、调脂治疗实施到位、用法用量基本合理。神经内分泌抑制剂的使用率及剂量达标率均偏低,与患者病情特点相关,需要临床在长期随访过程中逐步调整,以实现两类药物的充分、合理应用,从而改善心肌梗死患者的长期预后。

参考文献

[1] 胡秋玲,李晟琰,周殷,等.瑞替普酶联合择期PCI治疗急

性ST段抬高型心肌梗死的疗效观察[J].中国药房,2014,25(26):2446.

- [2] National Institute for Health and Care Excellence(NICE). MI-secondary prevention: Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction NICE clinical guideline[EB/OL]. [2013-11-01]. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg172/chapter/introduction>.
- [3] 中华医学会心血管病学分会,中国康复医学会心血管病专业委员会,中国老年学学会心脑血管病专业委员会.冠心病康复与二级预防中国专家共识[J].中华心血管病杂志,2013,41(4):267.
- [4] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2010,38(8):675.
- [5] 霍勇,葛均波,韩雅玲,等.急性冠状动脉综合征患者强化他汀治疗专家共识[J].中国介入心脏病学杂志,2014,22(1):4.
- [6] Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, et al. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease[J]. *Am J Med*, 2011,124(7):621.
- [7] Geiger J, Brich J, Honing-liedl P, et al. Specific impairment of human platelet P2Y(AC) ADP receptor mediated signaling by the antiplatelet drug clopidogrel[J]. *Arterioscler Thromb Vase Biol*, 1999,19(8):2007.
- [8] O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction[J]. *JACC*, 2013,61(4):78.
- [9] 宋莉,颜红兵.2012年ESC急性ST段抬高性心肌梗死治疗指南[J].心血管病学进展,2012,33(6):688.
- [10] Mihos CG, Santana O. Pleiotropic effects of the HMG-CoA reductase inhibitors[J]. *Int J Gen Med*, 2011,4:261.
- [11] Nair PK, Mulukutla SR, Marroquin OC. Stents and statins: history, clinical outcomes and mechanisms[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2010,8(9):1283.
- [12] 陈翀昊,王广燕,苏衡.瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对早发冠心病急性心肌梗死患者的近期疗效[J].中国临床药理学杂志,2013,29(2):126.
- [13] 吴丁焯,冯健,尤华彦,等.瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对冠心病患者Rho激酶活性和内皮功能影响的比较[J].中国动脉硬化杂志,2013,21(1):52.
- [14] 王文丰,杨庭树.心肌梗死后拮抗神经内分泌治疗以逆转心室重构[J].中华老年心脑血管病杂志,2004,6(6):419.
- [15] Sakamoto T, Ogawa H. "Just make it lower" is an alternative strategy of lipid-lowering therapy with statins in Japanese patients: LDL-cholesterol: the lower, the better; is it true for Asians?(Con)[J]. *Circ J*, 2010,74(8):1731.
- [16] Liao JK. Safety and efficacy of statins in Asians[J]. *Am J Cardiol FEB*, 2007,99(3):410.
- [17] Chiang CE, Huang SS, Sung SH. Efficacy and safety of rosuvastatin in Taiwanese patients[J]. *J Chin Med Assoc*, 2008,71(3):113.

(收稿日期:2015-06-16 修回日期:2016-01-04)

(编辑:晏妮)