

阿加曲班注射液用药合理性分析

朱珠, 施爱明, 沈珠, 胡展红, 潘杰^{*}(苏州大学附属第二医院, 江苏 苏州 215004)

摘要: 目的 探讨阿加曲班注射液的临床应用是否合理。方法 统计分析 2018 年 10 月—2019 年 3 月苏州大学附属第二医院住院患者中阿加曲班注射液的使用情况。结果 阿加曲班注射液的临床应用涉及多个科室、多种疾病。本次点评发现 75.3% 的患者存在适应证不合理, 39.3% 用法用量不合理, 8.7% 联合用药不合理。结论 阿加曲班注射液的应用总体欠合理, 存在超适应证及不合理用药现象, 临床医师应注意规避风险, 合理使用阿加曲班注射液, 选择安全、有效、经济的药物。**关键词:** 抗凝药物; 阿加曲班注射液; 超说明书; 合理用药; 处方点评

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)08-0995-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.08.020

引用本文: 朱珠, 施爱明, 沈珠, 等. 阿加曲班注射液用药合理性分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(8): 995-998.

Evaluation of Rational Drug Use of Argatroban Injection

ZHU Zhu, SHI Aiming, SHEN Zhu, HU Zhanhong, PAN Jie^{*}(Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate whether the clinical application of argatroban injection is reasonable. **METHODS** Statistical analysis of the use of argatroban injection in hospitalized cases from Second Affiliated Hospital of Soochow University from October 2018 to March 2019. **RESULTS** The clinical application of argatroban injection involved multiple departments and various diseases. This review found that 75.3% of the cases had unreasonable indications, 39.3% for unreasonable usage and dosage, and 8.7% for unreasonable combined medications. **CONCLUSION** The application of argatroban injection is generally unreasonable. There are hyper-indication and irrational use of argatroban injection. Clinicians should pay attention to avoiding risks, using argatroban injection rationally, and selecting safe, effective and economical drugs. **KEYWORDS:** anticoagulant; argatroban injection; off label; rational drug use; prescription review

《国务院办公厅关于加强三级公立医院绩效考核工作的意见》(国办发[2019]4 号)提出了合理用药的考核指标, 医院合理用药指标考核事关患者权益、医院资源利用效益、国家药品管理法规与政策执行等多个方面, 从医院精细化管理来说, 合理用药是一个非常重要的、反映医院管理水平与运营效率的综合性指标。医院药学部应积极监控药品使用情况, 开展监测评价, 促进合理用药。

阿加曲班是一种新型短效的凝血酶抑制剂, 其直接作用于凝血酶发挥抗凝作用, 根据说明书, 阿加曲班国内批准适应证为用于发病 48 h 内的缺血性脑梗死急性期患者的神经症状(运动麻痹)、日常活动(步行、起立、坐位保持、饮食)的改善和用于慢性动脉闭塞症, 以改善四肢溃疡、静息痛及冷感等。根据药品异动监测显示, 苏州大学附属第二医院阿加曲班注射液消耗金额和消耗数量在

2018 年 10 月—2019 年 3 月连续 6 个月排名均靠前, 经统计发现阿加曲班使用涉及多个科室、多种疾病。超适应证现象普遍存在, 其临床应用是否合理值得进一步探讨。

笔者随机抽取苏州大学附属第二医院阿加曲班注射液用量排名前 5 的科室 2018 年 10 月—2019 年 3 月的出院病历各 30 份, 并进行专项点评分析, 旨在了解阿加曲班注射液合理使用情况, 降低药物不良反应发生率, 推动临床合理用药。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择苏州大学附属第二医院(现有开放床位 2 058 张)2018 年 10 月—2019 年 3 月使用阿加曲班注射液的住院患者, 评价其使用的合理情况。

1.2 研究方法

采用回顾性调研方法, 利用医院 PASS 合理用

基金项目: 苏州市科技发展计划项目(SYS2019060); 江苏省药学会-天晴医院药学基金(Q2018146); 江苏省药学会-奥赛康医院药学基金(A201814); 苏州市药学会-江苏恒瑞临床药学科研基金(syhy201803)

作者简介: 朱珠, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0512)67783646 E-mail: wwdz_@126.com ***通信作者:** 潘杰, 男, 硕士, 主任药师 Tel: (0512)67783422 E-mail: pankypan@163.com

药审查系统处方点评模块对阿加曲班用量进行科室排名, 再对排名前 5 的科室进行随机抽样, 每个科室随机抽取 30 份病历, 共 150 份病历。通过医院 HIS 和电子病历系统, 统计患者的住院科室、入院诊断、阿加曲班注射液用药指征、给药剂量、给药频次、疗程和联合用药。根据《处方管理办法》、药品说明书、阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的应用建议、肝素诱导的血小板减少症中国专家共识(2017)等, 结合临床诊断和患者实际应用情况, 对患者使用阿加曲班合理性进行专项点评。

2 结果

2.1 阿加曲班注射液使用情况

2018 年 10 月—2019 年 3 月住院患者共使用阿加曲班注射液 15 921 支, 为该院所有药物销售金额排名第 9 位, 非抗生素类药物销售金额排名第 4 位。阿加曲班注射液在该院应用广泛, 主要在神经内科、血管外科、骨外科、胸心外科和急诊科。由表 1 可以看出, 这 5 个科室的用量占全院总用量的 97.31%。

2.2 阿加曲班注射液在用量排名前 5 科室的使用情况

在统计时间范围内, 共有 1 192 例住院患者接受阿加曲班注射液治疗。该药在神经内科使用中, 主要用于脑梗死急性期治疗, 抽查的 30 份病历都使用规范合理。在血管外科主要用于静脉血栓栓

表 1 使用阿加曲班注射液排名前 10 位的科室

Tab. 1 Top 10 departments of using argatroban injection

科室排名	科室名称	用量/支	构成比/%
1	神经内科	7 695	48.33
2	血管外科	3 576	22.46
3	骨外科	1 945	12.22
4	胸心外科	1 227	7.70
5	急诊科	1 050	6.60
6	普外科	201	1.26
7	肾内科	84	0.53
8	肿瘤科	68	0.43
9	高级病房	43	0.27
10	其他	32	0.20
	合计	15 921	100.00

塞症的预防、治疗以及下肢慢性动脉闭塞症。在骨科和胸心外科, 基本用于骨折或者癌症静脉血栓栓塞症的预防。在急诊科该药涉及诊断较多, 主要是用于急重症患者静脉血栓栓塞的预防、治疗及透析时的抗凝等。具体用法用量以及使用疗程见表 2。

2.3 阿加曲班注射液用药合理率及不合理情况统计

在统计时间范围内, 对随机抽取的 150 份病历按表 3 的评价标准进行阿加曲班注射液专项点评分析, 其中合理病历为 33 份, 占 22%, 不合理病历 117 份, 占 78%。不合理情况主要为适应证不合理 113 份, 占 75.3%; 用法用量不合理 59 份, 占 39.3%; 联合用药不合理 13 份, 占 8.7%; 适应

表 2 阿加曲班注射液在不同科室使用情况

Tab. 2 Use of argatroban injection in different departments

科室	不合理例数	诊断	例数	用法用量(例数)	平均疗程/d
神经内科	0	脑梗死	30	初始 2 d, 10 mg 泵入, q4h; 后 5 d, 10 mg ivgtt bid, 每次滴注 3 h	7
血管外科	26	下肢静脉曲张合并静脉炎、静脉曲张静脉血栓形成、肺栓塞	11	20 ivgtt qd	5.8±2.8
		下肢慢性动脉闭塞症	8	20 ivgtt qd	7.5±4.7
		II 型糖尿病足病	4	20 ivgtt qd	4.2±1.3
		下肢假性动脉瘤、主动脉夹层动脉瘤	3	20 mg 泵入 qd	5.5±2.5
		下肢软组织感染	2	20 mg 泵入 bid	5±0
		下肢溃疡	1	20 mg 泵入 bid	13
骨外科	30	髌骨骨折、尺骨上端骨折、股骨粗隆间骨折、股骨干骨折、股骨颈骨折、股骨头骨折、掌骨骨折、踝关节骨折、胫腓骨骨折、股骨干骨折、胫骨平台骨折、胸椎骨折、腰椎骨折、膝关节损伤	1	10 mg ivgtt qd	28
		皮肤感染	28	10 mg ivgtt qd(27 例) 10 mg ivgtt bid(1 例)	5.4±3.4
胸心外科	30	肺恶性肿瘤、左侧胸壁皮肤腺癌、食道交界恶性肿瘤、食管中段癌、食管恶性肿瘤	2	10 mg ivgtt qd	9.5±2.1
		肺部感染、剥脱性皮炎、急性胃肠炎、呼吸衰竭、心功能不全、感染性休克、恶性肿瘤对症支持治疗、多发性骨折、骨折	30	20 mg ivgtt qd	7.0±2.8
急诊科	27	脑梗死	21	10 mg 泵入 qd	4.0±2.5
		慢性肾脏病 5 期	3	10 mg 泵入 q12h	4.3±2.5
		肺栓塞、心肌梗死	3	透析用	4.0±3.0
			3	10 mg 静泵 qd	3.6±3.1

表 3 阿加曲班注射液用药合理性评价标准

Tab. 3 Evaluation criteria for rationality of argatroban injection use

评价指标	说明书/指南推荐	不合理
适应证	用于缺血性脑梗死急性期(发病 48 h 内), 以改善神经症状(运动麻痹)和日常活动; 用于慢性动脉闭塞症, 以改善四肢溃疡、静息痛及冷感等; 用于防治肝素诱导性血小板减少(HIT)患者的血栓形成; 用于 HIT 或有其风险患者的经皮冠状动脉介入术(PCI)	适应证超说明书、指南或无适应证用药
用法用量	用于缺血性脑梗死急性期时, 静脉滴注, 初始 2 d, 60 mg·d ⁻¹ , 稀释后持续滴注 24 d, 其后 5 d, 1 次 10 mg, 早晚各 1 次, 每次滴注 3 h; 用于慢性动脉闭塞症时, 静脉滴注, 1 次 10 mg, 每日 2 次, 稀释后滴注 2~3 h	用法不正确; 用量不足、超量或频次不正确
给药疗程	用于缺血性脑梗死急性期时, 总治疗时间为 7 d; 用于慢性动脉闭塞症时, 用药疗程≤4 周	用药疗程偏长或者不足
联合用药	一般不主张与重组组织型纤溶酶原激活剂、尿激酶、间接凝血酶抑制剂肝素、低分子肝素、华法林等溶栓抗凝剂联合应用, 需联合应用时应严密监测凝血功能	无联合用药指征或联合用药弊大于利

证合理病历中给药疗程不合理 0 份。各科室使用不合理数也存在差异, 骨外科和胸心外科使用不合理数最高, 神经内科使用不合理数最低, 具体见表 2。由于 1 份病历医嘱可能同时存在适应证、用法用量和联合用药不合理, 故不合理例数合计数会大于实际总病例数。

3 讨论

3.1 阿加曲班注射液不合理情况分析

3.1.1 适应证不合理 本研究中阿加曲班注射液的适应证不合理比例高达 75.3%, 是其最主要的不合理项目。阿加曲班是新一代的静脉抗凝血制剂, 其抗凝机制主要通过抑制凝血酶催化位点可逆性结合, 达到直接抑制凝血酶, 发挥抗凝作用, 同时能抑制凝血酶介导的血管收缩, 增强溶栓药物的疗效, 并可缓解血管神经损伤^[1]。该药在神经内科使用中, 主要用于脑梗死急性期治疗, 可加强抗凝, 抗血小板并能保护神经, 抽查的 30 份病历都使用规范合理。阿加曲班还可用于慢性动脉闭塞症, 以改善四肢溃疡、静息痛及冷感等, 血管外科有部分病历中有此类治疗, 适应证合理。另外根据 FDA 推荐, 阿加曲班可用于防治肝素诱导性血小板减少(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)患者的血栓形成以及用于 HIT 的防治。本研究结果显示, 在胸心外科、骨科、血管外科和急诊科, 阿加曲班被临床广泛应用于肿瘤、骨科手术和危重症患者静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)的预防和治疗。这些患者并没有发生 HIT 或相关风险, 均属超适应证用药。根据国内外发表的关于 VTE 的预防和治疗指南^[2-4], 在急性期一般选用肝素或低分子肝素抗凝, 稳定期可选用口服抗凝药物。HIT 及存在 HIT 风险的患者可选用阿加曲班。在急诊科, 阿加曲班还应用于透析和连续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy,

CRRT)期间的抗凝。血液净化标准操作规程推荐: 对于临床上存在明确的活动性出血性疾病或明显的出血倾向, 或凝血指标明显延长, 或存在肝素抵抗(抗凝血酶Ⅲ活性<50%)和 HIT 的患者, 推荐选择阿加曲班或枸橼酸钠作为抗凝药物^[5-6]。点评病历中, 慢性肾脏病 5 期透析患者, 均有凝血指标明显延长或肝素抵抗, 选用阿加曲班抗凝为其最优方案, 适应证合理。

3.1.2 用法用量不合理 说明书中阿加曲班的用法用量为“阿加曲班用于慢性动脉闭塞症时, 静脉滴注, 一次 10 mg, 一日 2 次, 稀释后滴注 2~3 h。”点评中发现有部分患者采用“1 次 20 mg, 每日 1 次”的给药方案, 与说明书推荐用法用量不符合。阿加曲班半衰期短, 停止用药 2~4 h 后活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)可恢复正常, 若单次使用, 存在无药期, 增加血栓风险; 且阿加曲班为直接凝血酶抑制剂, 对依附血凝块的凝血酶也有强大抑制作用, 因此其抗凝效果显著。如果单次剂量过大, 可能会引起出血等不良反应发生。

3.1.3 给药疗程不合理 说明书中阿加曲班用于缺血性脑梗死急性期时, 总治疗时间为 7 d; 用于慢性动脉闭塞症时, 用药疗程≤4 周。点评病历中符合这 2 类适应证用药的患者, 用药疗程均合理。

3.1.4 联合用药不合理 说明书中建议应用阿加曲班治疗期间, 一般不主张与溶栓剂重组组织型纤溶酶原激活剂、尿激酶联合应用, 如联合应用时应十分谨慎, 需监测凝血指标 APTT; 不主张与间接凝血酶抑制剂肝素或低分子肝素联合应用; 也不主张与华法林等抗凝剂联合应用。点评中有部分患者阿加曲班联合降纤药、肝素等使用, 大大增加了出血风险, 应引起注意, 如必须联合应用应注意监测 APTT。

3.2 国内外使用及研究现状

阿加曲班在研发初期首先用于动脉闭塞症的治疗,后用于急性脑卒中患者的治疗,综合分析目前国内外关于阿加曲班在急性缺血性卒中患者中的应用研究,发现该药能有效改善患者的神经症状和日常活动能力,且不增加患者出血风险,具有较高的有效性和安全性^[7-10]。另外根据阿加曲班的药理作用和作用机制,理论上阿加曲班可以用于静脉血栓栓塞的治疗和预防。一项回顾性研究发现,对于急性肠系膜静脉血栓,阿加曲班治疗是有效且安全的,可以迅速改善症状,出血并发症和死亡率低^[11]。但关于阿加曲班用于治疗静脉血栓栓塞症,目前的研究较少,还需要更多的随机对照、临床实验及更多的证据去验证其有效性和安全性。在血液透析和 CRRT 抗凝时,当患者出现高出血风险、肝素抵抗和 HIT 时可以选用阿加曲班。但是目前关于其首剂量和维持剂量报道各不相同,存在较大差异,还需要进一步研究探讨^[12]。在危重患者中,因重症感染、多脏器功能不全、创伤、围手术期等多种因素均可出现凝血功能异常,具有高出血风险,特别是有些危重患者存在肝功能受损,阿加曲班的消除半衰期明显延长,这可能引起出血并发症。这类患者选用阿加曲班抗凝治疗时,需要密切监测。

阿加曲班注射液半衰期很短,但是目前对于这样一个静脉注射剂没有特定的逆转剂,并且阿加曲班不能通过肾脏替代疗法进行体外消除,大大限制了其临床应用。阿加曲班需要的最佳剂量和疗程也需要进一步研究探讨。因此其广泛临床应用尚需大量临床试验证实其有效性和安全性。

4 小结

综上所述,目前,临床上阿加曲班注射液的使用存在一定程度的用药不适宜情况,主要为适应证不合理,存在超适应证及抗凝治疗不规范的情况。在大部分情况下(已发生或有发生 HIT 风险除外),该药品相比于其他静脉抗凝药物(肝素、低分子肝素)并无明显优势,且价格较高。临床在使用时应注意其临床批准适应证,不可仅凭借其药理作用随意用于多种未批准适应证。在当前我们国家进行医疗卫生体制改革的大背景下,我们需

要优先选择价格便宜、效果良好且临床循证依据充分的药品。各种抗凝药物的选择,抗凝治疗的投入、收益比如何,抗凝治疗的时限长短如何决定,目前还是一个相对主观的模糊概念,“精准医学”时代的到来,将为每一位患者找到获益-风险比最高的个体化治疗方案,在使用更高效医疗资源的同时,得到更佳的临床治疗效果。同时医院应加强异动药品监测、合理用药点评,使临床真正需要抗凝治疗的患者获得更佳的临床治疗效果,同时降低不良反应发生率,减少医疗费用。

REFERENCES

- [1] FENG Y. Progress in clinical application of the new generation anticoagulant agatrine [J]. Med Inf(医学信息), 2018, 31(2): 43-45.
- [2] KEARON C, AKL E A, ORNELAS J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report [J]. Chest, 2016, 149(2): 315-352.
- [3] 中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤与血栓专家共识委员会. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症的预防与治疗中国专家指南(2015版)[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(20): 979-991.
- [4] 中华医学会骨科学分会. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南[J]. 中华骨科杂志, 2016, 36(2): 65-71.
- [5] 陈香美. 血液净化标准操作流程[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 43.
- [6] LYU X, LIU Q X. Application progress of anticoagulant agent in continuous renal replacement therapy [J]. Chin J Clin: Electr Ed(中华临床医师杂志: 电子版), 2015, 9(13): 2583-2588.
- [7] ANDREW D, GARY A, LOREN S, et al. Randomized, multicenter trial of ARTSS-2(argatroban with recombinant tissue plasminogen activator for acute stroke) [J]. Stroke, 2017, 48(6): 1608-1616.
- [8] 范佳, 叶宏伟, 温仲民, 等. 阿加曲班联合阿司匹林治疗急性脑梗死疗效的研究[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 15(8): 97-98.
- [9] ZHAO X X, ZHANG W W, WEI Y Z. The clinical research on argatroban in treating acute ischemic stroke [J]. Chin J Geriatric Heart Brain Vessel Dis(中华老年心脑血管病杂志), 2010, 12(9): 820-822.
- [10] TOMOKI W, HIDEO Y, HIROMASA H, et al. Outcomes of argatroban treatment in patients with atherothrombotic stroke observational nationwide study in Japan [J]. Stroke, 2016, 47(2): 471-476.
- [11] ZENG Q, FU Q N, LI F H, et al. Early initiation of argatroban therapy in the management of acute superior mesenteric venous thrombosis [J]. Exper Therap Med, 2017, 13(4): 1526-1534.
- [12] TANG L, LI X Y, ZHAO F L, et al. Analysis of argatroban for anticoagulation in continuous renal replacement therapy [J]. Herald Med(医药导报), 2019, 38(4): 517-521.

收稿日期: 2019-05-21

(本文责编: 蔡珊珊)