

# 重组人尿激酶原药物利用评价标准的建立与应用



庄志鹤<sup>1#</sup>, 秦芹<sup>2#</sup>, 蔡慧雅<sup>3</sup>, 马天宇<sup>1</sup>, 王润秋<sup>4</sup>, 向倩<sup>5</sup>, 张进华<sup>6</sup>

1. 锡林郭勒盟中心医院药学部 (内蒙古锡林郭勒 026000)
2. 泸县人民医院药剂科 (四川泸州 646000)
3. 漳州市第二医院药剂科 (福建漳州 363199)
4. 锡林郭勒盟中心医院临床营养科 (内蒙古锡林郭勒 026000)
5. 北京大学第一医院药学部 (北京 100034)
6. 福建省妇幼保健院药剂科 (福州 350001)

**【摘要】目的** 建立重组人尿激酶原 (rhPro-UK) 药物利用评价 (DUE) 标准, 为临床合理应用 rhPro-UK 提供参考。**方法** 以 rhPro-UK 说明书为基础, 参考相关指南、专家共识、权威文献, 采用专家咨询法建立 rhPro-UK 的 DUE 标准细则。采用回顾性方法, 对锡林郭勒盟中心医院 2019 年 1 月—2022 年 5 月使用 rhPro-UK 的住院患者病历进行合理性评价, 基于临床结局评价其有效性, 基于不良反应发生率和严重程度评价其安全性。**结果** 共纳入 230 份病历, 4 例完全符合评价标准 (用药指征、用药过程、用药结果), 占比 1.74%; 226 例 (98.26%) 患者用药不合理, 主要表现在用药指征、用药过程 (给药方式、给药剂量) 两方面。221 例患者治疗有效, 总有效率 96.09%; 139 例患者发生不良反应, 发生率 60.43%。**结论** 我院临床使用 rhPro-UK 在用药指征和用药过程存在不合理现象, 建立 rhPro-UK 的 DUE 标准细则可为规范 rhPro-UK 临床应用提供参考, 促进其合理使用。

**【关键词】** 重组人尿激酶原; 药物利用评价; 标准细则; 合理用药; 药品不良反应

## Establishment and application of drug use evaluation criteria of recombinant human prourokinase

ZHUANG Zhihe<sup>1#</sup>, QIN Qin<sup>2#</sup>, CAI Huiya<sup>3</sup>, MA Tianyu<sup>1</sup>, WANG Runqiu<sup>4</sup>, XIANG Qian<sup>5</sup>, ZHANG Jinhua<sup>6</sup>

1. Department of Pharmacy, Xilin Gol League Central Hospital, Xilin Gol 026000, Inner Mongolia Autonomous Region, China
2. Department of Pharmacy, Luxian People's Hospital, Luzhou 646000, Sichuan Province, China
3. Department of Pharmacy, Zhangzhou Second Hospital, Zhangzhou 363199, Fujian Province, China
4. Department of Clinical Nutrition, Xilin Gol League Central Hospital, Xilin Gol 026000, Inner Mongolia Autonomous Region, China

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202312031

基金项目: 内蒙古公立医院科研联合基金科技项目 (2023GLLH0441)

# 共同第一作者

通信作者: 张进华, 博士, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: pollyzhang2006@126.com

5. Department of Pharmacy, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

6. Department of Pharmacy, Fujian Maternity and Child Health Care Hospital, Fuzhou 350001, China

<sup>‡</sup>Co-first authors: ZHUANG Zhihe and QIN Qin

Corresponding author: ZHANG Jinhua, Email: pollyzhang2006@126.com

**【Abstract】Objective** To establish the drug use evaluation (DUE) criteria of recombinant human prourokinase (rhPro-UK), and to provide reference for the rational clinical application of rhPro-UK. **Methods** Based on the drug instructions of rhPro-UK, DUE standard rules were established by referring to relevant guidelines, expert consensus, authoritative literature and expert consultation. The medical records of hospitalized patients treated with rhPro-UK from January 2019 to May 2022 in Xilin Gol League Central Hospital were evaluated by retrospective investigation. The effectiveness of rhPro-UK was evaluated based on clinical outcome, and its safety was evaluated based on the incidence and severity of adverse reactions. **Results** A total of 230 cases were included, and 4 cases fully met the evaluation criteria (medication indication, medication process, medication results), accounting for 1.74%. There were 226 patients (98.26%) with irrational drug use, mainly manifested in two aspects of drug indication and drug process (administration mode and dosage). Treatment was effective in 221 patients, with an overall effective rate of 96.09%; 139 patients experienced adverse reactions, with an incidence rate of 60.43%. **Conclusion** The clinical use of rhPro-UK in our hospital is irrational in the indication of medication and the process of medication, and the establishment of the DUE standard rules of rhPro-UK can provide a reference to standardize the clinical application of rhPro-UK and promote its rational use.

**【Keywords】** Recombinant human prourokinase; Drug use evaluation; Standard rules; Rational drug use; Adverse drug reaction

重组人尿激酶原 (recombinant human prourokinase, rhPro-UK) 是我国具有独立知识产权的第三代溶栓药物。近年来研究显示, 新型溶栓药物 rhPro-UK 可进一步改善急性 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 患者心肌灌注水平<sup>[1-5]</sup>。rhPro-UK 与组织纤溶酶原激活剂 (t-PA)、凝血酶、凝血因子对体内的凝血和出血起平衡作用。rhPro-UK 无抗原性, 具有较强的血浆稳定性、更快的纤溶酶原激活作用及更强的纤维蛋白特异性血栓溶解作用<sup>[2,6]</sup>, 但该药价格昂贵, 临床应用时还可能会发生出血、心律失常等不良反应。

药物利用评价 (drug use evaluation, DUE) 是临床药学的重要内容之一, 它根据预设标准来评价医院的用药模式, 进而发现药物相关问题, 对于使用量大、治疗窗窄或价格昂贵的药物均有必要开展 DUE, 以达到确保临床合理用药的目

的<sup>[7-8]</sup>。为了解锡林郭勒盟中心医院 (以下简称“我院”) rhPro-UK 的使用情况进而发现存在的问题, 本研究参考 rhPro-UK 说明书及相关文献建立其 DUE 标准细则, 并用于评价我院 rhPro-UK 使用情况, 为优化用药方案, 促进临床合理用药提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 DUE标准细则的建立

#### 1.1.1 文献研究

目前尚无关于 rhPro-UK 的权威 DUE 标准, 根据美国医院药师协会 (ASHP) 制定的 DUE 标准相关指南<sup>[7]</sup>, 以 rhPro-UK 说明书<sup>[2]</sup>为基础, 明确具体目标, 参考《急性 ST 段抬高型心肌梗死溶栓治疗的合理用药指南 (第 2 版)》<sup>[1]</sup>、《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 (2019 版)》<sup>[9]</sup>、《冠心病合理用药指南 (第 2 版)》<sup>[10]</sup>

及其他相关文献<sup>[11-17]</sup>, 结合临床实际情况, 从用药指征、用药过程、用药结果 3 个方面拟定 rhPro-UK 的 DUE 标准细则初稿。

### 1.1.2 专家咨询法

采用专家咨询法, 选择我院心内科高级职称医师 3 名、高级职称护士 1 名, 以及院外临床药学高级职称药师 2 名, 对 rhPro-UK 的 DUE 标准细则初稿进行问卷调查。采用 Likert 5 级评分法分两轮展开。第 1 轮专家们对标准的具体条目从科学性、实用性、可行性等方面进行评价, 以平均评分 > 3.5 分作为该条目符合要求的标准; 同时提出具体增删、补充等修改意见。根据专家意见修订 DUE 标准细则后, 选择部分病例进行试点评, 将修订后的标准细则与点评结果再次反馈给专家进行第 2 轮咨询, 方法与第 1 轮一致。

采用问卷有效回收率反映专家的积极程度, 有效回收率 > 70% 表示专家的积极性高; 用专家权威系数 (Cr) 表示专家权威程度,  $Cr = (Cs + Ca) / 2$  (Cs: 熟悉程度系数, Ca: 判断依据系数), 以  $Cr \geq 0.70$  表示权威程度高; 采用肯德尔和谐系数 (Kendall's W) 和变异系数 (Cv) 表示专家协调程度和一致性, Cv 变异系数越小说明专家间的协调程度越高, Kendall's W 取值介于 0~1 之间, Kendall's W 越接近 1 则说明专家意见的一致性越强<sup>[18-19]</sup>。

## 1.2 依据 DUE 标准细则评价 rhPro-UK 的用药合理性

### 1.2.1 资料来源与纳排标准

本研究已取得锡林郭勒盟中心医院医学研究伦理委员会批准 (伦理批件编号: XMZXYYLLWYH2023-0030), 并豁免患者知情同意。采用回顾性方法, 利用合理用药管理系统调取我院 2019 年 1 月—2022 年 5 月使用 rhPro-UK (天士力生物医药股份有限公司, 规格 5 mg: 50 万 IU/支) 溶栓治疗的全部出院病历。

纳入标准: ①有明确的临床诊断 (诊断心肌梗死); ②有详细使用 rhPro-UK 的医嘱; ③有完整的用药过程, 包括给药时间、给药途径、用法用量等。排除标准: ①用药记录不完整, 无法判断合理性; ② rhPro-UK 溶栓治疗后即转往外院治疗; ③因与 rhPro-UK 用药无关的病情恶化、死亡等所致治疗停止或中断。

### 1.2.2 病历资料的提取

根据 rhPro-UK 的 DUE 标准细则设计调查表, 收集下列信息: ①患者基本信息, 如科室、病案号、姓名、性别、年龄; ②使用 rhPro-UK 适应证; ③使用 rhPro-UK 禁忌证; ④用药过程; ⑤检验或检查指标; ⑥药品不良反应; ⑦临床结局。依据《药物不良反应报告和监测工作手册》<sup>[20]</sup> 中的关联性评价标准, 对不良反应进行关联性分析评价, 将评价结果为肯定、很可能有关、可能有关的定义为药品不良反应。

### 1.2.3 病历资料合理性分析

收集纳入的病历资料, 由两位参与标准细则制定的临床药师根据标准细则, 通过适应证、禁忌证、给药方式、给药剂量、给药/停药时机、疗程、药物相互作用、疗效监护、不良反应监护等 9 项指标逐份进行合理性分析点评, 不符合标准细则的病历即判定为不合理。点评完毕交叉核对结果, 结果不一致或存疑的病历经讨论协商解决, 意见仍存在分歧则咨询专家组成员, 直至得出统一结果。

## 1.3 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析, 计数资料以  $n(\%)$  表示, 两样本比较, 理论频数  $\geq 5$ , 采用 Pearson  $\chi^2$  检验,  $1 \leq$  理论频数  $< 5$ , 采用 Yates 校正  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 专家咨询结果与 rhPro-UK 的 DUE 标准细则

两轮专家咨询共计发出咨询问卷 12 份, 回收 12 份, 回收率 100%, 表明专家积极性高。两轮咨询结果显示, 各评价条目的科学性、实用性和可行性平均评分分别为 4.83, 4.73 和 4.82, 表明制定的评价标准符合要求。Cr 分别为 0.94 和 0.92 (Cs 分别为 0.92 和 0.93, Ca 分别为 0.95 和 0.92), 表明专家权威性高。两轮 Cv 分别为 0~0.17、0~0.16, 表明专家对各指标的评价波动程度小; 两轮专家咨询的 Kendall's W 分别为 0.246 ( $\chi^2=14.756, P=0.011$ ), 0.284 ( $\chi^2=17.057, P=0.004$ ), 均在 0~1 之间, 说明专家咨询结果协调、可靠。

第 1 轮咨询专家在适应证、禁忌证、给药

方式等方面提出修订建议,具体体现为:适应证、给药方式、给药剂量3个二级指标建议删除超说明书用药内容;禁忌证、给药/停药时机2个指标建议参考相关指南中的溶栓禁忌证及给药时机;不良反应监护建议细化具体监护内容;不良反应建议按类型归纳整理;不良反应处置建议更改为按发生药品不良反应处理流程处理;临床结局建议增加“梗死相关血管持续闭塞”可能结局。

第2轮咨询专家仅对相关指标内容具体表述提出了修改建议,无其他内容增减。rhPro-UK的DUE标准细则包括临床应用全过程,即用药指征、用药过程及用药结果3个一级指标,适应证、禁忌证、给药方式等12个二级指标,具体内容见表1。

## 2.2 患者一般情况

共纳入符合标准的病历230份。其中男性177例,女性53例;患者年龄28~94岁,平均年龄( $57.9 \pm 12.4$ )岁;老年患者( $\geq 65$ 岁)66例(28.70%)。使用rhPro-UK患者主要分布在胸痛中心158例、心内科58例、ICU11例、内分泌科3例。见表2。

## 2.3 合理性评价

230份病历中,完全符合评价标准的有4例,占比1.74%。不合理病例226例,占比98.26%,主要表现在用药指征、用药过程两方面,其中10例用药指征和用药过程均不合理,占比4.35%。

用药指征不合理情况为诊断非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)9例次(包括合并存在脑出血禁忌证1例次)、单纯存在脑出血禁忌证1例次。226例次用药过程不合理,其中用于冠状动脉造影血栓高负荷患者靶向溶栓治疗224例次,属于给药方式不合理;给药剂量不适宜2例次,分别为静脉推注/滴注给药剂量偏低1例次、冠脉推注给药剂量大1例次。冠状动脉内rhPro-UK联合用药112例,均合理,其中联合使用替罗非班100例,联合使用比伐芦定9例,联合使用替罗非班、比伐芦定3例。结果见表3。

## 2.4 有效性和安全性评价

230份病历中,221例患者血管再通溶栓成功,无效9例(因其他原因临床结局恶化或死亡3例),总有效率96.09%。230例患者中139例发生不良反应,发生率为60.43%,其中单纯发生肝酶指标异常109例次(78.42%),心律失常14例次(10.07%,10例次合并肝酶指标异常),心功能不全9例次(6.47%,6例次合并肝酶指标异常),心力衰竭3例次(2.16%,1例次合并肝酶指标异常),右侧桡动脉穿刺处出血1例次(0.72%,合并肝酶指标异常),鼻衄1例次(0.72%),血尿1例次(0.72%),黑便1例次(0.72%)。发生肝酶指标异常病例未予特殊治疗,后复查肝酶指标较前好转或恢复正常;发生鼻衄病例经填塞压迫对症治疗后好转;血尿、黑便的病例未予特殊治疗自行好转;3例次心力衰竭给

表1 rhPro-UK的DUE标准细则

Table 1. DUE standard rules of rhPro-UK

评价项目	指标名称	标准内容	评价结果
用药指征	适应证	急性STEMI的溶栓治疗 <sup>[2]</sup>	1.符合用药指征且无禁忌情况; 2.不符合用药指征或符合用药指征但有禁用情况
	禁忌证	绝对禁忌证:①既往任何时间脑出血病史;②已知的脑血管结构异常(如动静脉畸形);③已知的颅内恶性肿瘤(原发或转移);④3个月内缺血性卒或短暂性脑缺血发作病史(不包括4.5h内急性缺血性卒中);⑤可疑或确诊主动脉夹层;⑥活动性出血或出血素质(不包括月经来潮);⑦3个月内的严重头部闭合性创伤或面部创伤 <sup>[1]</sup> 相对禁忌证:①慢性、严重、未得到良好控制的高血压(收缩压 $\geq 180$ mmHg或舒张压 $\geq 110$ mmHg),需在控制血压的基础上(收缩压 $< 160$ mmHg)开始溶栓治疗;②心肺复苏胸外按压持续时间 $> 10$ min或有创性心肺复苏操作(肋骨骨折、心包积血);③痴呆或已知其他颅内病变;④3周内创伤或进行过大手术或4周内发生过内脏出血;⑤2周内不能压迫止血部位的大血管穿刺;⑥感染性心内膜炎;⑦妊娠;⑧活动性消化性溃疡;⑨终末期肿瘤或严重肝肾疾病;⑩正在使用抗凝药物 <sup>[1]</sup>	

续表1

评价项目	指标名称	标准内容	评价结果
用药过程	给药方式	静脉推注 <sup>[2]</sup> 静脉滴注 <sup>[2]</sup>	1.符合；2.不符合
	给药剂量	用于急性ST段抬高型心肌梗死治疗，一次用量50 mg，先将20 mg以0.9%氯化钠注射液10 mL溶解后，3 min内静脉推注完毕，其余30 mg溶于0.9%氯化钠注射液90 mL，30 min内静脉滴注完毕 <sup>[2]</sup>	1.符合；2.不符合
给药/停药时机	起病时间<12 h，年龄<75岁者，确立STEMI诊断后，应立即予以溶栓治疗 <sup>[1]</sup> 患者年龄≥75岁，经慎重权衡缺血及出血利弊后考虑减量或半量溶栓治疗 <sup>[1]</sup> 发病时间已达12~24 h，如仍有进行性缺血性胸痛或血流动力学不稳定，ST段持续抬高者也可考虑溶栓治疗 <sup>[1]</sup>	1.符合；2.不符合	
疗程	使用1次，重复用药经验有限 <sup>[2]</sup>	1.符合；2.不符合	
药物相互作用	不能与其他药物混合，既不能用于同一输液瓶，也不能用于同一输液管道（包括肝素） <sup>[2]</sup>	1.符合；2.不符合	
疗效监护	溶栓后2 h内胸痛症状缓解或消失 <sup>[1]</sup> 冠状动脉造影显示梗死相关动脉开通情况 <sup>[1]</sup> 溶栓后60~90 min内抬高的ST段回落≥50% <sup>[1]</sup> 溶栓后2~3 h内出现再灌注心律失常，例如加速性室性自主心律、房室传导阻滞或束支传导阻滞突然改善或消失，或下壁心肌梗死患者出现一过性窦性心动过缓、窦房传导阻滞或不伴低血压 <sup>[1]</sup> 心肌坏死标志物峰值提前：心肌钙蛋白峰值提前至发病后12 h内，肌酸激酶同工酶峰值提前至14 h内 <sup>[1]</sup>	1.符合；2.不符合	
不良反应监护	根据患者CRUSADE评分，密切监测患者可能发生的出血，如是否出现牙龈出血、便血、咯血、皮肤瘀斑、穿刺部位出血、血尿等情况 <sup>[2]</sup> 动态监测患者心电图，监测是否发生心律失常 <sup>[2]</sup> 定期监测患者NT-proBNP水平[根据年龄和肾功能进行分层：≤50岁患者，异常值为>450 ng·L <sup>-1</sup> ；>50岁~75岁，异常值为>900 ng·L <sup>-1</sup> ；>75岁，异常值为>1 800 ng·L <sup>-1</sup> ；肾功能不全（肾小球滤过率<60 mL·min <sup>-1</sup> ）时应>1 200 ng·L <sup>-1</sup> ]以判断是否发生急性心力衰竭 <sup>[2,12]</sup> 定期监测患者总胆红素、丙氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、国际标准化比值等指标变化，以判断是否发生肝功能异常 <sup>[2,13]</sup>	1.符合；2.不符合	
用药结果	临床结局 心肌梗死的血管再通，胸痛缓解 <sup>[1,9-10]</sup> 梗死相关血管持续闭塞 <sup>[9,14]</sup>		
	不良反应 不良反应主要包括：出血[常见：牙龈出血；不常见：胃肠道出血、呼吸道出血（如咯血、鼻衄、痰中带血等）、皮肤或黏膜出血（如皮肤瘀斑、原有伤口部位出血等）、穿刺部位出血（如穿刺部位血肿、瘀斑等）、泌尿系统出血（如血尿）、颅内出血]、心脏系统异常[不常见：心律失常（如室性早搏、室性心动过速等）；罕见：急性心力衰竭、心脏骤停]、肝功能异常[不常见：肝功能指标异常（如转氨酶、胆红素等相关指标升高）]及其他（罕见：原因不明的呕吐、排尿困难和腰腹部酸痛症状；在极少数情况下，可能会导致过敏反应，症状包括皮肤瘙痒、皮肤红斑、皮疹和颈部肿胀。一般停药后症状可自行缓解），其中最常见的不良反应是出血 <sup>[2,17]</sup>		
	不良反应处置 发生药品不良反应，及时采取有效手段进行处理，收集药品不良反应，整理分析并及时上报药品不良反应监测系统		

注：STEMI：ST段抬高型心肌梗死；NT-proBNP：N末端脑钠肽前体；评价结果：1为合理；2为不合理；用药结果项下3个二级指标仅供临床用药参考，不进行合理性评价。

予对症治疗后好转。139例不良反应的关联性评价结果均为“可能”。未联合用药患者发生心血管不良事件占比9.32%，联合用药患者发生心血管不良事件占比13.39%，两组比较差异无统计学

意义 ( $P > 0.05$ )，见表4。未联合用药患者发生出血不良事件占比2.54%，联合用药患者发生出血不良事件占比0.89%，两组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，见表5。

表2 患者一般资料

Table 2. Basic information of patients

项目	男性		女性		合计		
	例数	比例 (%)	例数	比例 (%)	例数	比例 (%)	
年龄 (岁)	<65	145	63.04	19	8.26	164	71.30
	≥65	32	13.91	34	14.78	66	28.70
科室	胸痛中心	127	55.22	31	13.48	158	68.70
	心内科	39	16.96	17	7.39	56	24.35
	重症医学科	7	3.04	4	1.74	11	4.78
	内分泌科	4	1.74	1	0.43	5	2.17

表3 rhPro-UK的DUE评价结果

Table 3. DUE evaluation results of rhPro-UK

评价项目	评价标准	符合标准		不符合标准	
		例次	比例 (%)	例次	比例 (%)
用药指征	适应证及禁忌证	220	95.65	10	4.35
用药过程	给药方式	6	2.61	224	97.39
	给药剂量	228	99.13	2	0.87
	给药/停药时机	230	100.00	0	0.00
	疗程	230	100.00	0	0.00
	药物相互作用	230	100.00	0	0.00
	疗效监护	230	100.00	0	0.00
	不良反应监护	230	100.00	0	0.00

注：其中10例患者同时存在两种不合理用药情况。

表4 患者住院期间心血管不良事件发生率对比 [n(%)]

Table 4. Comparison of the incidence of adverse cardiovascular events during hospitalization [n(%)]

组别	例数	心律失常	心功能不全	心力衰竭	发生率
未联合用药	118	6	4	1	11 (9.32)
联合用药	112	8	5	2	15 (13.39)
$\chi^2$					0.950
$P$					0.330

表5 患者住院期间出血不良事件发生率对比 (n, %)

Table 5. Comparison of the incidence of adverse bleeding events during hospitalization [n(%)]

组别	例数	鼻衄	血尿	黑便	穿刺部位	发生率
未联合用药	118	1	1	1	0	3 (2.54)
联合用药	112	0	0	0	1	1 (0.89)
$\chi^2$						0.915
$P$						0.339

### 3 讨论

#### 3.1 DUE标准建立的适当性

DUE 标准的建立方法有 2 种：一种是根据已有的、成文的标准加以修订，一般以专家或公认的权威机构编纂的书籍为基础，结合医疗机构的实际情况及新专业知识或信息修订而成；另一种是没有既往标准或相关标准过于陈旧，由研究机构自行提出、确定<sup>[8]</sup>。

目前国内外建立与应用关于抗凝药物或溶栓药物的 DUE 较多，但尚缺乏关于 rhPro-UK 的 DUE 标准细则的研究发表。根据 DUE 标准的建立路径与方法，结合研究药物的临床使用方法、相关疾病的诊疗指南，初步拟定 rhPro-UK 的 DUE 标准细则。为保证所制定的 DUE 标准细则具有相当的科学性和权威性：①本研究主要依据国内外相关权威机构，如 ASHP、中国药师协会、中华医学会、国家药品监督管理局等发布的指南或业内权威参考网站制定 rhPro-UK 的 DUE 标准细则初稿；②本研究选择了 rhPro-UK 使用频率较高的临床科室高年资医师、护师和临床药师作为咨询对象，在一定程度上保障了权威性和应用 DUE 标准细则时具有更高的接受度与认可度。标准细则通过文献研究法与专家咨询法建立，各指标的量化评分发挥了一定的参考作用，咨询结果显示，专家对研究者所制定的大部分条款持认同意见。制定的标准细则采纳了专家意见，在一定程度上对依据权威资料所建立初稿进行了综合调整和修订，增加了标准细则的实用性与可行性。随着 rhPro-UK 的 DUE 标准研究和实践工作的开展，经过循证医学、药学和临床试验的论证，该标准细则的科学性与权威性可得到进一步提升。

#### 3.2 DUE标准细则评价结果

##### 3.2.1 用药指征合理性分析

评价结果显示有 9 例诊断为 NSTEMI 的患者使用了 rhPro-UK，属于超适应证用药；2 例存在禁忌证的情况。目前经皮冠状动脉介入术（PCI）仍是治疗 STEMI 的最佳再灌注治疗方法，可成功提高患者的生存率，减少患者的综合临床终点<sup>[1,3,9]</sup>，但 PCI 并不能保证心肌再灌注完全恢复。研究<sup>[1-5]</sup>显示，rhPro-UK 可进一步改善 STEMI 患者心肌灌注水平且被批准用于 STEMI 的溶栓治疗，但并不可用于有高危出血倾向者。rhPro-UK

在 NSTEMI 或存在禁忌证患者治疗中的应用数据非常有限。故建议临床在应用 rhPro-UK 时，应严格把握用药指征，综合考虑其临床有效性、安全性、经济性，保障患者用药安全，保证医疗质量和安全。

##### 3.2.2 用药过程合理性评价

研究发现用药过程存在的问题表现在给药方式超说明书用药、给药剂量不适宜等方面。从合理性上来看，超说明书的给药方案可能是重要的治疗选项，有些甚至是医学权威专家公认的治疗标准<sup>[21]</sup>。《急性 ST 段抬高型心肌梗死溶栓治疗的合理用药指南（第 2 版）》<sup>[1]</sup>明确指出对于冠状动脉造影发现的血栓高负荷患者，可给予尿激酶原 10~20 mg 冠状动脉内靶向溶栓，达到降低冠状动脉内整体血栓负荷剂量预防无复流发生的效果。多项研究<sup>[3-4,22]</sup>结果证实在 PCI 治疗期间冠脉内注射 rhPro-UK 可改善心肌灌注，且不会增加出血风险和终点事件。但超说明书用药存在一定风险，需经医院药事管理与药物治疗委员会和伦理委员会批准，做到患者及家属充分知情同意的情况下才可以用药，在有替代药物的情况下，不建议超说明书使用药物<sup>[23-24]</sup>。

rhPro-UK 为特异性纤溶酶原激活剂，对局部已形成的血栓有溶解作用。虽临床试验中最大给药剂量 85 mg/人未见严重不良反应，但冠脉给药属于超说明书用药，推荐剂量为 10~20 mg/次，给予更高剂量无临床数据支持。也有多项研究<sup>[5,25-28]</sup>结果证实 rhPro-UK 联合替罗非班或替罗非班联合比伐芦定有助于提高 PCI 成功率，且不增加出血风险，但目前尚无急诊 PCI 术中使用 rhPro-UK 同时联合替罗非班及比伐芦定的相关报道，本研究中 3 例三药联合应用均为个案，溶栓药物同时联合抗凝药、抗血小板药可能增加出血不良事件的风险。故给药剂量偏低或过大及联合用药的安全性和有效性需要大规模的前瞻性随机对照试验予以证实。

##### 3.2.3 用药结果评价

临床合理用药的最终目的是在确保治疗疾病有效性的同时保障患者安全，降低药品不良反应风险。评价中，发生药品不良反应病例共计 139 例 157 例次，肝酶指标异常占比最高（127 例次），在用药前已存在肝酶指标异常的有 46 例病例，其中 9 例仅为天冬氨酸氨基转移酶（AST）异常；

用药前肝酶指标正常,用药后仅AST异常的39例。AST主要分布在心肌,其次是肝脏、骨骼肌和肾脏等组织中。AST通常在心肌梗死发生后6~12 h升高,48 h达高峰,3~5 d恢复正常。临床一般作为心肌梗死和心肌炎的辅助检查,但不具有独特性<sup>[29]</sup>。故溶栓后AST的升高可能与rhPro-UK的使用有关,也可能与患者疾病或自身因素有关。目前研究显示rhPro-UK合理使用溶栓治疗安全性高,无禁忌证患者均可能在溶栓治疗中获益。临床药师可通过用药教育告知患者溶栓治疗的潜在不良反应,提高患者用药知识水平的同时减轻其心理负担,提高用药依从性。运用本研究建立的rhPro-UK的DUE标准细则开展用药评价,能够有针对性地整改rhPro-UK溶栓治疗过程中存在的用药问题并持续改进,这对促进临床合理用药意义重大。但研究仍存在以下局限性:①将不符合用药指征的患者纳入有效性和安全性统计,降低了有效率,也未对患者做出院随访评估,长期预后仍需高质量的研究进一步证实;②评价标准制定过程中,邀请的专家较少且临床专家均来自本院,专家权威性、覆盖面和广泛性不足,容易忽略用药中存在的问题,可能在一定程度上影响标准的科学性和权威性,后期课题组将在本次评价结果的基础上实施必要的干预,邀请更多的专家参与标准修订并进行再评价,不断促进rhPro-UK的临床合理应用。

综上,建议临床在使用rhPro-UK进行静脉溶栓或冠脉内注射给药治疗高血栓负荷时应规范用药,提高治疗有效性和安全性,降低药物不良反应发生率。

## 参考文献

- 1 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会. 急性ST段抬高型心肌梗死溶栓治疗的合理用药指南(第2版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(1): 40-65. DOI: [10.12037/YXQY.2019.01-07](https://doi.org/10.12037/YXQY.2019.01-07).
- 2 国家药品监督管理局. 注射用重组人尿激酶原(普佑克<sup>®</sup>)说明书[DB/OL]. (2021-04-28) [2023-03-15]. <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20220223/37.pdf>.
- 3 Jiang WL, Xiong XS, Du XH, et al. Safety and efficacy study of prourokinase injection during primary percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Coron Artery Dis*, 2021, 32(1): 25-30. DOI: [10.1097/MCA.0000000000000898](https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000898).
- 4 Huang D, Qian JY, Liu ZJ, et al. Effects of intracoronary pro-urokinase or tirofiban on coronary flow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a multi-center, placebo-controlled, single-blind, randomized clinical trial[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 710994. DOI: [10.3389/fcvm.2021.710994](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.710994).
- 5 林东升,傅广,何仲春,等. 冠状动脉内联合应用重组人尿激酶原和替罗非班对行急诊PCI的STEMI患者心肌血流灌注的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(3): 215-219. [Lin DS, Fu G, He ZC, et al. Effects of intracoronary low-dose recombinant human prourokinase and tirofiban on myocardial perfusion in STEMI patients with primary PCI[J]. *Journal of Clinical Cardiology*, 2021, 37(3): 215-219.] DOI: [10.13201/j/issn.1001-1439.2021.03.006](https://doi.org/10.13201/j/issn.1001-1439.2021.03.006).
- 6 张正光,肖成祖,胡显文,等. 国产重组人尿激酶原的药效学、药理学和毒理学研究[J]. *中国科学:生命科学*, 2011, 41(10): 1024-1029. [Zhang ZG, Xiao CZ, Hu XW, et al. Overview of investigation of pharmacodynamics, pharmacology, and toxicology of domestic human prourokinase[J]. *Scientia Sinica (Vitae)*, 2011, 41: 1024-1029.] DOI: [10.1360/052011-593](https://doi.org/10.1360/052011-593).
- 7 Afanasjeva J, Burk M, Cunningham FF, et al. ASHP Guidelines on medication-use evaluation[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2021, 78(2): 168-175. DOI: [10.1093/ajhp/zxaa393](https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa393).
- 8 袁浩宇,林勇,胡明,等. 药物利用评价标准建立的方法探讨及实践[J]. *中国药房*, 2010, 21(22): 2101-2104. [Yuan HY, Lin Y, Hu M, et al. Exploration on the method for establishment of DUE standard and practical study[J]. *China Pharmacy*, 2010, 21(22): 2101-2104.] DOI: [CNKI:SUN:ZGYA.0.2010-22-036](https://doi.org/CNKI:SUN:ZGYA.0.2010-22-036).
- 9 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(2019)[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(10): 766-783. DOI: [10.3760/cma.j.iss-n.0253-3758.2019.10.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.iss-n.0253-3758.2019.10.003).
- 10 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](https://doi.org/10.12037/YXQY.2018.06-01).
- 11 姚朱华,陈湾湾,曹明英,等. 注射用重组人尿激酶原治疗急性ST段抬高型心肌梗死的疗效和安全性

- 及影响因素分析[J]. 中国全科医学, 2016, 9: 1061–1066. [Yao ZH, Chen WW, Cao MY, et al. Efficacy and safety of injection of recombinant human prourokinase in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction and influencing factors[J]. Chinese General Practice, 2016, 19(9): 1061–1066.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-9572.2016.09.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-9572.2016.09.016).
- 12 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760–789. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004)
- 13 中华医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业专业委员会, 中华医学会肝病学会分会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南 [J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(4): 355–384. DOI: [10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176).
- 14 颜红兵, 向定成, 刘红梅, 等. ST 段抬高型急性心肌梗死院前溶栓治疗中国专家共识 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2018, 26(4): 181–190. [Yan HB, Xiang DC, Liu HM, et al. Chinese expert consensus on pre-hospital thrombolytic therapy for ST segment elevation acute myocardial infarction[J]. Chinese Journal of Interventional Cardiology, 2018, 26(4): 181–190.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-8812.2018.04.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-8812.2018.04.001).
- 15 林小娟, 黄小红, 黄涓涓, 等. 利伐沙班药物利用评价标准的建立与应用 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(20): 2543–2548. [Lin XJ, Huang XH, Huang JJ, et al. Establishment and application of drug use evaluation standard of rivaroxaban[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2020, 37(20): 2543–2548.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.20.020](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.20.020).
- 16 李小东, 居靖, 李令培, 等. 阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中药物利用评价标准的建立与应用 [J]. 中国药师, 2021, 24(7): 323–326. [Li XD, Ju J, Li LP, et al. Establishment and application of evaluation criteria for the utilization of alteplase in the treatment of acute ischemic stroke[J]. China Pharmacist, 2021, 24(7): 323–326.] DOI: [10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2021.07.023](https://doi.org/10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2021.07.023).
- 17 Fan G, Wu XG, Jiao WP, et al. Safety and efficacy of intracoronary recombinant human prourokinase administration in patients with acute myocardial infarction and ST-segment elevation: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Exp Ther Med, 2023, 25(1): 40. DOI: [10.3892/etm.2022.11739](https://doi.org/10.3892/etm.2022.11739).
- 18 Geng YX, Zhao LY, Wang Y, et al. Competency model for dentists in China: Results of a Delphi study[J]. PLoS One, 2018, 13(3): e0194411. DOI: [10.1371/journal.pone.0194411](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194411).
- 19 彭贵琴, 刘文华, 唐宗伟, 等. 基于德尔菲法构建我国癌痛规范化药学服务的指标体系 [J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(8): 562–566. [Peng GQ, Liu WH, Tang ZW, et al. Construction of an index system of standardized pharmaceutical care for cancer pain in China: A delphi study[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2021, 30(8): 562–566.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.08.013](https://doi.org/10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.08.013).
- 20 原国家食品药品监督管理局药品安全监管司, 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册 [S]. 2012.
- 21 薛逸非, 李光耀, 张昭. 临床超说明书用药的分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(17): 2360–2363. [Xue YF, Li GY, Zhang C, et al. Analysis of clinical off-label drug use[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2021, 27(17): 2360–2363.] DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.17.028](https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.17.028).
- 22 Zhang YR, Huang ZQ. Efficacy analysis of recombinant human pro-urokinase combined with percutaneous coronary intervention in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. WRSJ, 2021, 7(11): 310–314. DOI: [10.6911/WSRJ.202111\\_7\(11\).0045](https://doi.org/10.6911/WSRJ.202111_7(11).0045).
- 23 张镭, 谭玲, 陆进. 超说明书用药专家共识 [J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17(2): 101–103. [Zhang L, Tan L, Lu J. Expert consensus on off-label drug use[J]. Adverse Drug Reactions Journal, 2015, 17(2): 101–103.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2015.02.011](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2015.02.011).
- 24 广东省药学会. 医疗机构超药品说明书用药管理专家共识 [J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(3): 436–438. DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.03.031](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.03.031).
- 25 田彩霞, 田云霞, 薛伟珍, 等. 重组人尿激酶原联合替罗非班治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死急诊 PCI 的疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(8): 1406–1408. [Tian CX, Tian YX, Xue WZ, et al. Curative effect of recombinant human urokinase combined with Tirofiban in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction by emergency PCI[J]. Chinese

- Journal of Integrative Medicine on Cardio-Cerebrovascular Disease, 2021, 19(8): 1406-1408.] DOI: [10.12101/j.issn.1672-1349.2021.08.042](https://doi.org/10.12101/j.issn.1672-1349.2021.08.042).
- 26 张帅, 王要鑫, 刘洁云. 重组人尿激酶原联合比伐芦定治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死 PCI 术中无复流 / 慢血流的临床疗效 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(4): 763-765. [Zhang S, Wang YX, Liu JY. Clinical efficacy of recombinant human urokinase combined with bivarudine in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction without reflow/slow flow after PCI[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-Cerebrovascular Disease, 2022, 20(4): 763-765.] DOI: [10.12102/j.issn.1672-1349.2022.04.041](https://doi.org/10.12102/j.issn.1672-1349.2022.04.041).
- 27 白文楼, 陈涛, 孟存良, 等. 比伐芦定联合重组人尿激酶原对老年急性心肌梗死患者直接 PCI 术后慢血流 / 无复流的影响及安全性 [J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(7): 595-599. [Bai WL, Chen T, Meng LC, et al. Effect and safety of bivalrudine combined with recombinant human prourokinase on slow/no-reflow after emergency PCI in elderly patients with acute myocardial infarction[J]. Journal of Clinical Cardiology, 2019, 35(7): 595-599.] DOI: [10.13201/j.issn.1001-1439.2019.07.004](https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1439.2019.07.004).
- 28 曾敬, 张小群, 温春兰, 等. 比伐芦定联合替罗非班用于急性心肌梗死急诊 PCI 术的疗效及出血风险评估 [J]. 中国药业, 2018, 27(17): 40-42. [Zeng J, Zhang XQ, Wen CL, et al. Effect and bleeding risk assessment of bivalirudin combined with tirofiban used in emergency percutaneous coronary intervention for patients with acute myocardial infarction[J]. China Pharmaceuticals, 2018, 27(17): 40-42.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-4931.2018.17.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-4931.2018.17.011).
- 29 On of myocardial markers in patients with acute myocardial infarction and their relationship with prognosis[J]. Chinese Journal of Clinical Pathologist, 2020, 12(2): 95-99.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-7151.2020.02.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7151.2020.02.009).

收稿日期: 2023 年 03 月 20 日 修回日期: 2023 年 11 月 16 日  
本文编辑: 洗静怡 杨 燕