

阿司匹林肠溶片药物利用评价标准的建立与应用



林妹妹¹, 章 靓², 郑彩云¹, 陈 焰¹, 高燕灵¹, 陈世财³, 张进华⁴

1. 福建医科大学附属福清市医院药剂科 (福建福清 350300)
2. 福建中医药大学附属人民医院药学部 (福州 350004)
3. 首都医科大学附属北京潞河医院药学部 (北京 101149)
4. 福建省妇幼保健院药剂科 (福州 350001)

【摘要】目的 建立阿司匹林肠溶片药物利用评价 (DUE) 标准, 为临床合理应用阿司匹林肠溶片提供参考。**方法** 参考阿司匹林肠溶片药品说明书、相关指南、专家共识和文献, 并通过德尔菲法, 在用药指征、用药过程和用药结果 3 个方面建立阿司匹林肠溶片 DUE 标准。采用回顾性研究方法, 对福建医科大学附属福清市医院 2021 年 1 月—2022 年 6 月使用阿司匹林肠溶片的住院患者病历进行用药合理性评价。**结果** 共纳入 1 071 份病历, 完全符合评价标准的有 683 例, 用药合理率为 63.77%。不合理用药情况主要为适应证不适宜 (6.26%)、超说明书用药未备案 (28.48%)、用药禁忌 (1.03%)、用法用量不适宜 (1.68%)、有潜在临床意义的药物相互作用 (0.65%) 和其他不适宜 (2.71%)。**结论** 本研究建立的阿司匹林肠溶片 DUE 标准有较强的科学性、实用性和可行性。该院阿司匹林肠溶片用药不合理率较高, 应制订相应的干预措施, 保证临床用药安全。

【关键词】 阿司匹林肠溶片; 药物利用评价; 专家咨询法; 合理用药

Establishment and application of drug use evaluation criteria for aspirin enteric-coated tablets

LIN Meimei¹, ZHANG Jing², ZHENG Caiyun¹, CHEN Yan¹, GAO Yanling¹, CHEN Shicai³, ZHANG Jinhua⁴

1. Department of Pharmacy, Fuqing Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuqing 350300, Fujian Province, China
 2. Department of Pharmacy, The People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350004, China
 3. Department of Pharmacy, Beijing Luhe Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China
 4. Department of Pharmacy, Fujian Maternity and Child Health Care Hospital, Fuzhou 350001, China
- Corresponding author: ZHANG Jinhua, Email: pollyzhang2006@126.com

【Abstract】Objective To establish the drug use evaluation (DUE) criteria for aspirin enteric-coated tablets and provide a reference for the rationally clinical application of aspirin enteric-coated tablets. **Methods** DUE criteria for aspirin enteric-coated tablets were established from three aspects of indications, medications and medication results with reference to drug

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202312012

基金项目: 福建医科大学启航基金一般项目 (2020QH1345、2020QH1346)

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

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

instructions of aspirin enteric-coated tablets, related guidelines, expert consensus and literature, and through Delphi method. A retrospective analysis was conducted to evaluate the medical records of patients who took aspirin enteric-coated tablets from January 2021 to June 2022 in Fuqing Hospital affiliated to Fujian Medical University. **Results** A total of 1 071 medical records were included. 683 cases fully met the DUE criteria, with a rational rate of 63.77%. Irrational drug use mainly included inappropriate indications (6.26%), off-label drug use without approval (28.48%), contraindications (1.03%), inappropriate usage and dosage (1.68%), drug interactions with potential clinical significance (0.65%) and other inappropriate drug use (2.71%). **Conclusion** The established DUE standard for aspirin enteric-coated tablets has strong scientific practicability and feasibility. The irrational rate of aspirin enteric-coated tablets in this hospital is high. Corresponding intervention measures should be formulated to ensure the safety of clinical medication.

【Keywords】 Aspirin enteric-coated tablets; Drug use evaluation; Expert consultation; Rational drug use

阿司匹林已在临床应用百年，曾是应用最早最广泛的非甾体抗炎药（NSAIDs），后经研究发现其具有抗血小板聚集作用。小剂量阿司匹林可通过与环氧化酶（cyclooxygenase, COX）中的COX-1活性部位多肽链530位丝氨酸残基的羟基发生不可逆的乙酰化，导致COX失活，继而阻断血栓烷 A_2 生成而抑制血小板聚集，阻止血栓形成^[1]，是临床重要的预防和治疗血栓药物。阿司匹林肠溶片临床应用非常广泛，但也存在不合理用药的现象，其中无循证医学证据和未备案的超说明书用药现象日益增多。药物利用评价（drug use evaluation, DUE）是由美国医院药师协会于20世纪60年代提出，通过DUE标准对临床实际用药全过程进行分析、审查以发现不合理用药情况，是临床药师进行用药合理性干预的重要手段之一^[2]。目前国内尚无关于阿司匹林肠溶片合理应用评价标准的研究。本研究拟建立阿司匹林肠溶片DUE标准细则，并对福建医科大学附属福清市医院（以下简称“我院”）住院患者阿司匹林肠溶片使用情况进行回顾性分析，旨在为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 阿司匹林肠溶片DUE标准细则的建立

1.1.1 文献研究法

以我院目前使用的阿司匹林肠溶片说明书（Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l公司，批准文号：国药准字HJ20160685，规格：100 mg，修

订日期：2021年08月03日）为基础，结合国内外临床诊疗指南、专家共识及相关文献^[3-17]，拟定阿司匹林肠溶片DUE标准细则初稿。

1.1.2 德尔菲法

采用德尔菲法对标准细则的初稿进行修订。邀请10名临床医学和药学专业的专家，基于德尔菲法进行两轮问卷咨询。第1轮选择我院心血管内科、神经内科、儿科、产科的4名高级职称医师和1名心血管科方向的中级职称临床药师、1名神经科方向的中级职称临床药师以及1名高级职称药师，根据Likert 5级评分法^[18]，从科学性、实用性和可行性3个方面对标准细则的每个条目进行评分，平均评分 > 3.5 分的标准条目为可用指标，并提出修改意见。收集并整理第1轮咨询结果形成第2轮问卷。第2轮咨询选择院外3名抗凝治疗方向的高级职称临床药师作为咨询专家，按相同方法进行评价，提出修改意见。最后整理、统计回收的问卷并综合专家意见对初稿进行修订，建立阿司匹林肠溶片DUE标准细则。

采用专家权威系数（ C_r ）表示专家权威程度， C_r 为专家熟悉程度（ C_s ）和判断依据（ C_a ）的算术平均值，即 $C_r = (C_s + C_a) / 2$ ， $C_r > 0.7$ 则说明专家权威程度高^[19-20]。

1.2 阿司匹林肠溶片临床用药合理性评价

1.2.1 资料来源

采用回顾性研究方法，利用医院海泰电子病历系统收集我院2021年1月—2022年6月使用阿司匹林肠溶片的住院患者电子病历。纳入标准：

①患者基本资料齐全；②使用阿司匹林用药时间、疗程、用法用量记录齐全；③病程记录完整。排除标准：①阿司匹林用药时间 ≤ 1 d；②住院时间 ≤ 2 d。本研究经福建医科大学附属福清市医院医学伦理委员会审核批准 [伦理审批号：伦审 K (2023) 09 号]，并豁免患者知情同意。

1.2.2 评价方法

我院 2 名临床药师根据建立的阿司匹林肠溶片 DUE 标准细则，对适应证、超说明书用药、禁忌证、给药方式、给药剂量、给药时机、疗程、药物相互作用、疗效监护、不良反应监护、不良反应与处置和临床结局等 12 个指标进行评估。采用 Naranjo's 评估量表^[21]评价不良反应与可疑药物阿司匹林的关联性，评价结果为“肯定”“很可能有关”“可能有关”的判定为发生药品不良反应。如对用药合理性存疑，点评药师复核临床相关具体记录后，通过讨论确定。不符合标准细则二级指标中任意一条即可判定为不合理^[22-23]。

1.3 统计学分析

采用 Microsoft Excel 软件录入病历资料，采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析，计数资料以 $n (%)$ 表示；符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 专家咨询结果与阿司匹林肠溶片 DUE 标准细则

第 1 轮咨询中，专家对标准初稿的大多数项目表示认同，但由于阿司匹林肠溶片说明书 (2021 年 08 月 03 日修订) 在适应证和用法用量方面进行了更新，而临床用药更多的是遵循诊疗指南，故专家在适应证、用法用量以及超说明书用药方面提出修改意见。第 2 轮咨询中，专家基本认可评价标准，但对有指南依据的超说明书用药 (适应证) 纳入不合理用药范畴意见不一，最后经讨论达成一致，将有指南依据但未进行备案的超说明书用药定义为不合理用药。两轮咨询问卷回收率为 100%，Ca 为 0.72，Cs 为 0.82，专家的 Cr 为 0.77 > 0.7，表明专家权威度高，咨询结果具有权威性和可靠性。两轮咨询中，专家对各条目科学性、实用性和可行性的平均评分为 3.9、3.9、4.1 和 4.0、4.2、4.2，表明专家对评价条目的科学性、实用性和可行性较为认可。综合专家提出的修改意见进一步修订后形成最终标准，见表 1。

表 1 阿司匹林肠溶片 DUE 标准细则

Table 1. Drug use evaluation criteria for aspirin enteric-coated tablets

一级指标	二级指标	标准内容	评价结果
用药指征	适应证	①不稳定性心绞痛	合理：符合
		②急性心肌梗死	①~⑤任一项
		③预防心肌梗死复发	不合理：不符合
		④动脉血管手术或介入手术后，如主动脉冠状动脉静脉旁路移植术 (ACVB)、经皮冠状动脉腔内血管成形术 (PTCA)	①~⑤任一项
		⑤预防短暂性脑缺血发作 (TIA) 和已出现早期症状后预防脑梗死	
	超说明书用药 (有证据支持的适应证)	①预防子痫前期 ^[3]	合理：已备案且符合①~⑪任一项
		②川崎病 ^[4]	
		③冠状动脉粥样硬化性心脏病 ^[5]	不合理：无备案或不符合①~⑪任一项
		④疑似冠状动脉粥样硬化性心脏病拟行冠脉介入治疗 ^[6]	
		⑤下肢动脉粥样硬化闭塞症	
		⑥下肢动脉栓塞 ^[7]	
	⑦2型糖尿病性周围血管病变 ^[8]		
	⑧创伤性脾破裂 ^[9]		
	⑨静脉疾病如髂静脉扩张		
	⑩支架植入术后 ^[10]		
	⑪血小板增多症 ^[11]		

续表1

一级指标	二级指标	标准内容	评价结果
用药过程	禁忌证	①对活性成分阿司匹林、其他水杨酸盐或处方中任何其他成分过敏	合理：不符合
		②水杨酸盐或含水杨酸物质（特别是NSAIDs）导致哮喘的病史	①~⑨任一项
		③急性胃肠道溃疡	不合理：符合
		④出血体质	①~⑨任一项
		⑤肝功能或肾功能衰竭	
		⑥未接受适当治疗的重度心力衰竭	
		⑦与甲氨蝶呤合用（ ≥ 15 mg/周）	
		⑧妊娠最后3个月，阿司匹林用量 ≥ 150 mg \cdot d ⁻¹ ^[3]	
		⑨流感A、B或水痘感染的儿童（16岁以下），以防发生Reye综合征 ^[4]	
给药方式	①饭前至少30 min送服，不应压碎、掰开或咀嚼肠溶片	合理：符合	
		②在治疗急性心肌梗死时，第1片阿司匹林应咬碎或嚼碎服用	①~③任一项
		③鼻饲 ^[12]	不合理：不符合 ①~③任一项
	给药剂量	①不稳定性心绞痛：100 mg \cdot d ⁻¹	合理：符合
		②急性心肌梗死：100 mg \cdot d ⁻¹	①~⑦任一项
		③预防心肌梗死复发：300 mg \cdot d ⁻¹	不合理：不符合
给药时机	④ACVB或PTCA术后：100 mg \cdot d ⁻¹	①~⑦任一项	
	⑤预防TIA和已出现早期症状后预防脑梗死：100 mg \cdot d ⁻¹		
	⑥预防子痫前期：妊娠12~16周开始服用阿司匹林50~100 mg，可维持至分娩前 ^[3]		
	⑦川崎病急性期初始治疗：抗炎剂量为30~50 mg \cdot kg ⁻¹ \cdot d ⁻¹ ，po，tid ^[4]		
疗程	①不稳定性心绞痛或心肌梗死：所有无阿司匹林禁忌的患者应立即服用阿司匹林负荷剂量300 mg，继以100 mg \cdot d ⁻¹ 服用 ^[13]	合理：符合 ①~③任一项	
	②缺血性脑卒中：a.对于不符合静脉溶栓或血管内取栓适应证且无禁忌证的患者应在发病后尽早给予口服阿司匹林150~300 mg \cdot d ⁻¹ ，急性期后改为预防剂量50~300 mg \cdot d ⁻¹ ；b.溶栓治疗者阿司匹林应在溶栓24 h后开始使用；c.轻型卒中（NIHSS评分 ≤ 3 分），发病24 h内应尽早启动双联抗血小板治疗（DAPT）并维持21 d ^[12]	不合理：不符合 ①~③任一项	
	③ACVB后，开始使用阿司匹林肠溶片最佳时间为术后24 h		
药物相互作用	①阿司匹林肠溶片应长期使用	合理：符合	
	②子痫前期：妊娠12~16周开始服用小剂量阿司匹林50~100 mg，可维持至36周 ^[3]	①~③任一项 不合理：不符合	
	③川崎病维持阶段：退热48~72 h后复查炎性指标[白细胞计数及C反应蛋白（CRP）]恢复正常，减量至3~5 mg \cdot kg ⁻¹ 一次顿服；无冠状动脉病变或急性冠状动脉轻度扩张但30 d内恢复正常的患儿，可持续用药2~3个月；有冠状动脉瘤者，可持续到病变消退 ^[4]	①~③任一项	
药物相互作用	①增强以下药物的作用，可能增加不良反应风险，不建议合用：抗凝血药/溶栓剂、抗血小板药（噻氯匹定、氯吡格雷）、其他NSAIDs以及一般抗	合理：符合	
		①~②任一项	

续表1

一级指标	二级指标	标准内容	评价结果
		风湿药、全身糖皮质激素治疗（用于原发性慢性肾上腺皮质功能减退症替代治疗的氢化可的松除外）、乙醇、地高辛、降血糖药（胰岛素、磺酰脲类）、甲氨蝶呤、丙戊酸、选择性血清素再吸收抑制剂	不合理：不符合①~②任一项
		②减弱以下药物的作用，谨慎合用：醛固酮拮抗剂（螺内酯和坎利酸）、髓祥利尿剂（呋塞米）、血管紧张素转化酶抑制剂类降压药、利尿酸药（丙磺舒、苯溴马隆、苯磺唑酮）、NSAIDs（布洛芬或萘普生）、安乃近	
	疗效监护	①不稳定性心绞痛和心肌梗死用药期间：监护患者症状（胸闷、胸痛等）、体征（血压和心率）和实验室检查如心电图、心肌肌钙蛋白、肌酐、血红蛋白和心肌缺血标志物等 ^[13-14]	合理：符合①~⑤任一项 不合理：不符合①~⑤任一项
		②预防TIA和已出现早期症状后预防脑梗死：常规检测计算机断层扫描血管造影或磁共振血管造影或数字减影血管造影，监护患者症状（眩晕、运动性失语、感觉障碍、偏瘫、意识障碍等）和实验室检查如心电图、全血计数包括血小板计数、凝血酶原时间、国际标准化比值、活化部分凝血活酶时间以及氧饱和度 ^[12]	
		③动脉血管手术或介入手术后充分使用DAPT：权衡出血和再发缺血事件风险，监护患者症状和实验室检查如血小板功能，肝肾功能、全血细胞计数、凝血指标、纤维蛋白原 ^[15]	
		④预防子痫前期：监护患者症状（抽搐）、监测血压，检测定量蛋白尿、白蛋白/肌酐比、血小板计数和血红蛋白等 ^[3]	
		⑤儿童川崎病用药期间：监护患儿症状（结膜充血、口唇潮红等）、体征（发热、皮疹等），超声心动图（冠状动脉病变）和实验室检查如炎症指标（白细胞计数及CRP）、肝功能和血红蛋白 ^[4]	
	不良反应监护	①警惕消化系统不适或溃疡、出血等不良反应，注意有无黑便、鼻出血、牙龈出血、皮肤出血、泌尿生殖系统出血或不明原因的缺铁性贫血	合理：符合①~②任一项
		②川崎病患儿使用阿司匹林期间还应警惕发生流行性感冒或水痘感染 ^[4]	不合理：不符合①~②任一项
用药结果	不良反应与处置	①发生不良反应，停用本品应权衡利弊，必要时对症处理	合理：符合①且符合②~⑤任一项
		②胃肠道系统不适：使用胃黏膜保护剂或质子泵抑制剂（PPI） ^[16]	
		③急性消化道出血：大剂量静脉应用PPI，必要时输血或内镜下止血。严重出血需停药 ^[14]	不合理：不符合①或不符合②~⑤任一项
		④严重过敏：急诊血运重建治疗外，静脉滴注正性肌力药物。严重低血压时静脉滴注多巴胺的剂量为 $5\sim 15\ \mu\text{g}\cdot(\text{kg}\cdot\text{min})^{-1}$ ，必要时可同时静脉滴注多巴酚丁胺 $3\sim 10\ \mu\text{g}\cdot(\text{kg}\cdot\text{min})^{-1}$ ，大剂量多巴胺无效时也可静滴去甲肾上腺素 $2\sim 8\ \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ ^[14]	
		⑤动脉血管手术或介入手术后出血：是否停用或调整该药需进行个体化评价，权衡出血和再发缺血事件风险。通常采用非药物一般止血措施，如机械压迫止血；对血液动力学不稳定者静脉补液和输注红细胞；必要时使用内镜、介入或外科方法局部止血；若出血风险大于缺血风险，尽快停药 ^[5, 14-15]	

续表1

一级指标	二级指标	标准内容	评价结果
	临床结局	①治疗不稳定性心绞痛、急性心肌梗死、动脉血管手术或介入手术后，预防心肌梗死复发、预防TIA和已出现早期症状后预防脑梗死：胸闷、胸痛、呼吸困难、眩晕、运动性失语、感觉障碍、偏瘫、意识障碍等症状改善或消退，无出血事件 ^[7] ②治疗川崎病：发热、皮疹消退，炎性指标下降（白细胞计数和CRP） ^[4] ③预防子痫前期：改善患者的血压状态，减少不良妊娠结局，无出血事件 ^[9]	合理：符合①~③任一项 不合理：不符合①~③任一项

2.2 患者基本信息

共纳入 1 071 份病历，其中男性 677 例（63.22%），女性 394 例（36.78%）；平均年龄（66.40 ± 16.00）岁；平均住院天数（8.15 ± 5.45）d；主要涉及 12 个科室，心血管内科 528 例（49.16%）、神经内科 281 例（26.26%）、普内 1~3 区 153 例（14.29%）、普外 1~3 区 49 例（4.58%）、呼吸内科 21 例（1.96%）、儿科 22 例（2.05%）、产科 11 例（1.02%）、ICU 6 例（0.56%）。

2.3 合理性评价结果

1 071 份病历中，完全符合评价标准的有 683 例，用药合理率为 63.77%，存在不合理用药的有 388 例。不合理用药情况主要为适应证不适宜（6.26%）、超说明书用药未备案（28.48%）、用药禁忌（1.03%）、用法用量不适宜（1.68%）、有潜在临床意义的药物相互作用（0.65%）和其

他不适宜（2.71%）。其中用法用量不适宜包括同时存在给药方式及给药剂量均不适宜 6 例，给药方式不适宜 2 例，给药剂量不适宜 10 例。具体见表 2。

2.3.1 用药指征

699 例（65.27%）参照药品说明书的适应证用药。305 例为有证据支持的超说明书用药，但均未进行备案，其中川崎病、冠状动脉粥样硬化性心脏病已在日本获批作为用药指征，其他超说明书用药指征尚未获批。67 例适应证不适宜患者中，以高血压为用药指征例数最多。用药禁忌 11 例，其中心血管内科占 7 例。见表 3。

2.3.2 用药过程

阿司匹林肠溶片用药过程的不合理病历主要来自儿科和神经内科，以用法用量不适宜居多。结果见表 4。

表2 阿司匹林肠溶片临床用药合理性评价结果

Table 2. Rationality evaluation results of aspirin enteric-coated tablets

评价项目	指标	符合标准		不符合标准	
		例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)
用药指征	适应证	699	65.27	67	6.26
	超说明书用药	0	0.00	305	28.48
	禁忌证	1 060	98.97	11	1.03
用药过程	给药方式	1 063	99.25	8	0.75
	给药剂量	1 055	98.50	16	1.50
	给药时机	1 070	99.91	1	0.09
	疗程	1 069	99.81	2	0.19
	药物相互作用	1 064	99.35	7	0.65
	疗效监护	1 071	100.00	0	0.00
	不良反应监护	1 071	100.00	0	0.00
用药结果	不良反应与处置	32	100.00	0	0.00
	临床结局	1 045	97.57	26	2.43

表3 纳入病历中阿司匹林肠溶片的用药指征 (n=1 071)

Table 3. Medication indications of aspirin enteric-coated tablets in medical records (n=1 071)

用药指征	例数	百分比 (%)
适应证		
不稳定性心绞痛	36	3.36
急性心肌梗死	217	20.26
预防心肌梗死复发	38	3.54
ACVB或PTCA术后	64	5.98
预防TIA和已出现早期症状后预防脑梗死	344	32.12
超说明书用药		
川崎病	22	2.05
预防子痫前期	11	1.03
冠状动脉粥样硬化性心脏病	130	12.14
疑似冠状动脉粥样硬化性心脏病患者拟行冠脉介入治疗	61	5.70
2型糖尿病性周围血管病变	41	3.83
下肢动脉粥样硬化闭塞症	24	2.24
下肢动脉栓塞	6	0.56
原发性血小板增多证	6	0.56
创伤性脾破裂	4	0.37
适应证不适宜		
高血压	18	1.68
心肌损害	15	1.40
大脑动脉硬化	6	0.56
糖尿病	3	0.28
房颤	3	0.28
冠状动脉肌桥	2	0.19
心脏神经官能症	2	0.19
其他	18	1.68
禁忌证		
川崎病伴甲型流感	1	0.09
肾功能衰竭V期	10	0.93

表4 阿司匹林肠溶片的用药过程不合理病历分布与表现

Table 4. Distribution and presentation of medical records of irrational use of aspirin enteric-coated tablets

点评结果	用药科室	例数	不合理表现
用法用量不适宜	儿科	16	8例川崎病患儿饭前碾碎溶解后服用阿司匹林肠溶片；14例川崎病患儿急性期后，减量使用阿司匹林肠溶片维持治疗，用药频次为qd
	心血管内科	1	疑似冠状动脉粥样硬化性心脏病患者拟行冠脉介入治疗术前仅使用100 mg阿司匹林肠溶片，应使用300 mg负荷剂量
	普通内科3区	1	冠状动脉粥样硬化性心脏病患者使用阿司匹林肠溶片（规格：100 mg）50 mg，肠溶片不应压碎、掰开或咀嚼
给药时机不适宜	神经内科	1	急性脑梗患者溶栓不到24 h即启用阿司匹林肠溶片
用药疗程不适宜	神经内科	2	1例阿司匹林肠溶片使用1 d后停药，3 d后新发脑梗死又重新启用；另外1例使用阿司匹林肠溶片1 d后换用盐酸氯吡格雷片，后因基因检测出氯吡格雷慢代谢型又重新启用阿司匹林肠溶片

续表4

点评结果	用药科室	例数	不合理表现
药物相互作用	儿科	5	川崎病患者大剂量阿司匹林肠溶片联用布洛芬
	神经内科	1	联用苯溴马隆后出现痛风急性发作
	心血管内科	1	联用苯溴马隆后出现痛风急性发作

2.3.3 用药结果

药品不良反应处置：32例患者发生药品不良反应，关联性评价结果为“可能有关”20例，“很可能有关”12例。32例不良反应中出血事件22例（68.75%），包括脑出血（16例）、消化道出血（5例）和隐性出血（1例），根据相关指南^[24]对大出血的定义，所有患者未发生大出血事件。其他不良反应包括胃肠道不适4例，再发缺血事件3例，急性痛风发作2例，血小板计数进行性下降1例，所有不良反应经停药和（或）对症处理后均好转，无死亡病例。

临床结局：1 051例（98.13%）患者使用阿司匹林肠溶片后，症状、体征均有一定程度的改善。20例（1.87%）患者用药后发生出血或者栓塞事件，对症处理后均好转。

3 讨论

3.1 适应证合理性评价

适应证不适宜处方主要由心血管内科开具，虽然大部分患者具备应用阿司匹林肠溶片的指征，但病历中诊断不明确。为规范临床用药行为，临床药师应有针对性地制定处方点评反馈表，将点评结果反馈给医师，同时审方药师也应与医师进行及时、有效地沟通，对于诊断不全或者不明确的处方建议医师补充、修改诊断。

3.2 超说明书用药

本研究发现我院阿司匹林肠溶片具有指南依据，但未备案的超说明书用药情况比较严重。超说明书用药问题既是临床常见问题又是亟待规范解决的问题。临床超说明书用药存在一定的风险，必须经医院药事委员会和伦理委员会批准备案，且与患者签订知情同意书。用药后须密切观察患者的治疗效果与不良反应。

与旧版说明书相比，阿司匹林肠溶片新版说明书的适应证无心血管事件高危因素，即阿司匹林用于心血管疾病（cardiovascular diseases, CVD）的一级预防未列入新版说明书，国内外

CVD 预防指南和共识^[25-27]也更新了对阿司匹林的一级预防推荐，总体上，CVD 高风险且出血低风险患者更能从阿司匹林的一级预防中获益。另有研究^[28]表明对于需要长期服用小剂量阿司匹林预防 CVD 的 ≥ 60 岁老年患者，50 mg · d⁻¹ 更兼顾有效性与安全性。故临床小剂量阿司匹林一级预防必须谨慎启动，权衡利弊，医患共策和个体化给药。

3.3 用药禁忌

Reye 综合征是一种极其罕见但严重甚至致命的疾病，国家卫生健康委发布的《流行性感 冒诊疗方案（2020 年版）》^[29]明确指出，儿童流感忌用阿司匹林，以免发生严重的 Reye 综合征。本研究中 1 例川崎病甲流患儿虽然没有发生 Reye 综合征，但仍须注意避免使用大剂量阿司匹林。

肾功能不全 V 期患者使用阿司匹林主要是心内科用药。张秋霞等^[30]发现小剂量长期服用阿司匹林肠溶片可导致肾损伤；且有文献^[31]报道慢性肾功能衰竭患者易发生阿司匹林抵抗，可能会进一步增加心血管发病率和死亡率的风险。后续将重点与心内科医师沟通，提高临床医生对该药肾毒性的认识，减少临床用药风险。

3.4 药物相互作用

本研究结果显示，5 例川崎病患儿予以大剂量阿司匹林联合布洛芬治疗。研究^[32]发现联合使用阿司匹林和布洛芬会提升心血管事件的发生率，可能影响阿司匹林的心血管保护作用，建议选用其他 NSAIDs 如对乙酰氨基酚。另外 2 例予以阿司匹林联合苯溴马隆后，诱发急性痛风发作。服用低剂量阿司匹林导致痛风发作或者复发的报道逐渐增多^[33-34]，可能的原因是，阿司匹林口服吸收后在体内降解为水杨酸，水杨酸为酸性，可竞争肾小管对其他酸性物质如尿酸的排泄，引起血尿酸升高导致痛风发作^[35]。此类患者建议使用氢氯吡格雷替换阿司匹林，并监测尿酸。

3.5 给药途径、用法用量

川崎病患者使用阿司匹林肠溶片需碾碎溶解后服用,该用法使药物失去肠溶衣的保护,在胃中很快溶解。阿司匹林对胃黏膜刺激性强,容易引起胃肠道反应,建议婴幼儿在口服治疗期间,加用胃黏膜保护剂^[36]。此外,《川崎病诊断和急性期治疗专家共识》^[4]指出儿童用药的剂型选择与成人相比,还需考虑儿童服药的方便性,以及不同年龄段儿童用药剂量的方便性。通常,婴幼儿首选滴剂和糖浆剂,2~5 岁的学龄前儿童可使用溶液剂、糖浆剂、悬浮液、泡腾剂等,而大颗粒的胶囊剂、丸剂或片剂给儿童使用可能造成吞咽困难及损伤。考虑幼儿无法吞服药片且肠溶片不适宜碾碎服用,建议更换为阿司匹林泡腾片或将阿司匹林普通片碾碎溶解后服用。14 例川崎病患者急性期后转维持治疗的阿司匹林用药剂量与《川崎病诊断和急性期治疗专家共识》^[4]的用法用量不符,建议与儿科医生进行沟通,加强药学干预,确保川崎病患者阿司匹林的安全用药。

3.6 小结

本研究依据文献研究法和德尔菲法建立的阿司匹林肠溶片 DUE 标准细则具有较强的科学性、实用性和可行性,能用于分析评价阿司匹林肠溶片临床应用的合理性,发现临床潜在的用药风险。通过评价和干预,持续改进和规范临床用药,不断提升阿司匹林肠溶片的临床用药合理率。但本研究也存在一定的局限性:①将未备案的超说明书用药(适应证)定义为不合理用药,还有待考究,临床超说明书用药不规范管理易引发诸多问题,应制定相应的管理制度和应对流程加强管理;② DUE 标准制定过程中德尔菲法咨询专家人数较少,且大部分来自我院,在一定程度上影响标准的权威性与科学性,后期拟根据国内外指南定期更新与优化 DUE 标准细则,邀请更多专家参与标准修订;③本研究是一项单中心回顾性研究,存在一定程度的混杂和偏倚,且无长期随访数据,可能未全面客观反映阿司匹林肠溶片预防和治疗血栓的情况,结论有待大样本、多中心的临床研究进一步验证。

参考文献

1 刘杰.阿司匹林药理作用的研究新进展[J].中国中医药现代远程教育,2009,7(1):86-87.[Liu J. New research

progress of aspirin pharmacological effects[J]. Modern Distance Education of Chinese Medicine, 2009, 7(1): 86-87.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2009.01.059.

- 2 王聪,史琛,张玉.甲磺酸阿美替尼药物利用评价标准的建立及应用[J].中国药师,2022,25(8):1402-1405.[Wang C, Shi C, Zhang Y. Establishment and application of medication use evaluation criteria for almonertinib mesilate[J]. China Pharmacist, 2022, 25(8): 1402-1405.] DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.08.018.
- 3 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组.妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J].中华妇产科杂志,2020,55(4):227-238. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20200114-00039.
- 4 中华医学会儿科学分会心血管学组,中华医学会儿科学分会风湿学组,中华医学会儿科学分会免疫学组,等.川崎病诊断和急性期治疗专家共识[J].中华儿科杂志,2022,60(1):6-13. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20211018-00879.
- 5 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.
- 6 Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines[J]. Circulation, 2022, 145(3): e4-e17. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001039.
- 7 中华医学会外科学分会血管外科学组.下肢动脉硬化闭塞症诊治指南[J].中华普通外科学文献(电子版),2016,10(1):1-18. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2016.01.001.
- 8 中华医学会糖尿病学分会,国家基层糖尿病防治管理办公室.国家基层糖尿病防治管理手册(2022)[J].中华内科杂志,2022,61(7):717-748. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20220509-00350.
- 9 王树洪,田银,王瑞烈.无原发疾病创伤性脾破裂行脾切除术后血小板计数的变化情况[J].当代医学,2020,26(36):129-131.[Wang SH, Tian Y, Wang RL.Changes of platelet count after splenectomy with traumatic rupture of the spleen without primary disease[J]. Contemporary Medicine, 2020, 26(36): 129-131.] DOI: 10.

- 3969/j.issn.1009-4393.2020.36.050.
- 10 中国医师协会血管外科医师分会静脉学组. 常见静脉疾病诊治规范(2022年版)[J]. 中华血管外科杂志, 2022, 7(1): 12-29. DOI: 10.3760/cma.j.cn101411-20211218-00102.
 - 11 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 原发性血小板增多症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(10): 833-836. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.001.
 - 12 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
 - 13 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.issn.0253-3758.2019.10.003.
 - 14 中国医师协会急诊医师分会, 国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会, 中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(4): 421-428. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.04.003.
 - 15 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.05.006.
 - 16 张宾, 郝呈泉. 长期服用阿司匹林的不良反应及防治措施[J]. 中外医学研究, 2011, 9(12): 40. [Zhang B, Hao CC. The adverse reactions and prevention measures of long-term use of aspirin[J]. Chinese and Foreign Medical Research, 2011, 9(12): 40.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-6805.2011.12.032.
 - 17 《中国血栓性疾病防治指南》专家委员会. 中国血栓性疾病防治指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(36): 2861-2888. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.36.002.
 - 18 李素琼. 利拉鲁肽药物利用评价标准的构建和应用[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2022.
 - 19 甘念, 罗敏, 吴丽芬. 基于德尔菲法与层次分析法构建儿科门诊护理质量评价体系[J]. 护理实践与研究, 2021, 18(10): 1573-1576. [Gan N, Luo M, Wu LF. Constructing an evaluation system of pediatric outpatient nursing quality based on Delphi method and analytic hierarchy process method[J]. Nursing Practice and Research, 2021, 18(10): 1573-1576.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2021.10.045.
 - 20 陈翠, 郝建玲, 陶红, 等. 德尔菲专家咨询法在构建个人防护技巧核心指标核查表中的应用[J]. 解放军医院管理杂志, 2020, 27(6): 507-510, 515. [Chen C, Hao JL, Tao H, et al. Application of Delphi method in core indicators checklist construction of personal protective skills[J]. Hospital Administration Journal of Chinese People's Liberation Army, 2020, 27(6): 507-510, 515.] DOI: 10.16770/J.cnki.1008-9985.2020.06.003.
 - 21 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239-245. DOI: 10.1038/clpt.1981.154.
 - 22 刘凌云. 《医院处方点评管理规范(试行)》执行中的难点及对判定标准的探讨[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(1): 107-110. [Liu LY. Difficulties in implementation of Management Standards for Hospital Prescription Evaluation (Trial) and exploration of evaluation criteria[J]. Evaluation and Analysis of Drug Use in Chinese Hospitals, 2016, 16(1): 107-110.] DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2016.01.038.
 - 23 刘艳杰, 李琳, 吴焯青. 《医院处方点评管理规范(试行)》执行中存在问题的思考[J]. 中国药业, 2013, 22(8): 70-71. [Liu YJ, Li L, Wu YQ. Thinking on the problems in implementation of Management Standards for Hospital Prescription Evaluation (Trial)[J]. China Pharm, 2013, 22(8): 70-71.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2013.08.042.
 - 24 Stanworth SJ, Dowling K, Curry N, et al. Haematological management of major haemorrhage: a British Society for Haematology guideline[J]. Br J Haematol, 2022, 198(4): 654-667. DOI: 10.1111/bjh.18275.
 - 25 2019阿司匹林在心血管疾病一级预防中的应用中国专家共识写作组. 2019阿司匹林在心血管疾病一级预防中的应用中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志(网络版), 2019, 2(1): 1-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-1588.2019.1000020.
 - 26 Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines[J]. Circulation, 2019, 140(11):

- e596-e646. DOI: [10.1161/CIR.0000000000000678](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678).
- 27 中华医学会心血管病学分会, 中国康复医学会心脏预防与康复专业委员会, 中国老年学和老年医学会心脏专业委员会, 等. 中国心血管病一级预防指南基层版 [J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51(4): 343-363. DOI: [10.3760/cma.j.cn112148-20230106-00014](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112148-20230106-00014).
- 28 Wang X, Wang H, Zheng Q, et al. Outcomes associated with 50 mg/d and 100 mg/d aspirin for the prevention and management of cardiovascular disease in chinese elderly: single-center interim analysis of a multicenter, prospective, observational study[J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15: 7089-7100. DOI: [10.2147/IJGM.S384375](https://doi.org/10.2147/IJGM.S384375).
- 29 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 流行性感胃诊疗方案(2020年版) [J]. 全科医学临床与教育, 2020, 18(12): 1059-1063. DOI: [10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.012.002](https://doi.org/10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.012.002).
- 30 张秋霞, 王玉玲. 小剂量肠溶阿司匹林致肾损害 16 例分析 [J]. 药物不良反应杂志, 2004, 6(2): 82-84. [Zhang QX, Wang YL. 16 cases of renal damage caused by low-dose enteric-coated aspirin[J]. *Journal of Adverse Drug Reaction*, 2004, 6(2): 82-84.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-5734.2004.02.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-5734.2004.02.003).
- 31 Tanrikulu AM, Ozben B, Koc M, et al. Aspirin resistance in patients with chronic renal failure[J]. *J Nephrol*, 2011, 24(5): 636-46. DOI: [10.5301/JN.2011.6259](https://doi.org/10.5301/JN.2011.6259).
- 32 孙云. 阿司匹林与布洛芬相互作用对阿司匹林心血管保护作用的影响 [J]. 中国保健营养, 2016, 26(30): 41-41, 42. [Sun Y. The effect of aspirin and ibuprofen on the cardiovascular protective effect of aspirin[J]. *China Health Care & Nutrition*, 2016, 26(30): 41-41, 42.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-7484.2016.30.051](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-7484.2016.30.051).
- 33 孙海燕. 基于 FDA 不良事件数据库阿司匹林相关痛风和高尿酸血症不良事件分析 [J]. 药学研究, 2022, 41(12): 838-840. [Sun HY. Analysis of aspirin related gout and hyperuricaemia adverse events based on FDA adverse event database[J]. *Journal of pharmaceutical Research*, 2022, 41(12): 838-840.] DOI: [10.13506/j.cnki.jpr.2022.12.014](https://doi.org/10.13506/j.cnki.jpr.2022.12.014).
- 34 谢成钧. 1 例服用阿司匹林致痛风发作的案例分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(68): 184. [Xie CJ. A case study of gout attack induced by aspirin[J]. *World Latest Medicine Information*, 2017, 17(68): 184.] DOI: [10.19613/j.cnki.1671-3141.2017.68.096](https://doi.org/10.19613/j.cnki.1671-3141.2017.68.096).
- 35 周琳, 石磊, 石焱. 小剂量阿司匹林对老年糖尿病患者血尿酸水平影响 [J]. 临床军医杂志, 2019, 47(10): 1132-1133. [Zhou L, Shi L, Shi Y. Effect of low-dose aspirin on blood uric acid in elderly diabetic patients[J]. *Clinical Journal of Medical Officers*, 2019, 47(10): 1132-1133.] DOI: [10.16680/j.1671-3826.2019.10.42](https://doi.org/10.16680/j.1671-3826.2019.10.42).
- 36 杜忠东, 谢利剑, 刘世平, 等. 阿司匹林在川崎病治疗中的儿科专家共识 [J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(6): 597-603. [Du ZD, Xie LJ, Liu SP, et al. Pediatric consensus on aspirin in the treatment of Kawasaki disease[J]. *Chineses Journal of Contemporary Pediatrics*, 2022, 24(6): 597-603.] DOI: [10.7499/j.issn.1008-8830.2203190](https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2203190).

收稿日期: 2023 年 04 月 21 日 修回日期: 2024 年 04 月 19 日
本文编辑: 杨燕 周璐敏