

某社区卫生服务中心阿司匹林一级预防现况调查及药物治疗相关问题分析

周蕾¹,刘治军²,刘阳¹,付京¹,朱国杰¹,郑颖^{1*}

1. 北京市西城区广外社区卫生服务中心 科教科,北京 100055;2. 首都医科大学附属北京安贞医院 药事部,北京 100029

【摘要】目的 调查某社区卫生服务中心阿司匹林用于动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)一级预防的使用现况,同期分析患者处方中其他药物治疗相关问题(MRP)。**方法** 选取某社区已经使用阿司匹林作为一级预防的1744例患者作为调查对象,根据《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》评估其阿司匹林一级预防的合理性。再从中随机抽取150份,由药师根据患者和处方信息(包括但不限于性别、年龄、心血管病家族史、体质指数、高血压、血脂异常、糖尿病史以及血脂、血糖、血压等信息),分析和汇总处方中MRP。**结果** 抽取的1744例接受阿司匹林ASCVD一级预防的患者中,有405例(23.22%)患者具有阿司匹林一级预防的适应证。从中随机抽取的150例患者的治疗方案中发现MRP 328例次,其中适应证相关问题234例次、有效性相关问题47例次、安全性相关问题41例次、依从性相关问题6例次;MRP涉及药品187种,出现频率前4位药品依次是阿托伐他汀钙、二甲双胍、双氯芬酸钠和布洛芬。**结论** 该社区卫生服务机构患者接受阿司匹林所谓一级预防治疗的适应证掌握过于宽泛,应该根据专家共识认真评估和筛选,严格把握阿司匹林ASCVD一级预防的适应证。此外,回顾性分析发现此群体患者治疗中存在较多的治疗药物相关问题,应强化药师在患者个体化治疗中的作用,多学科并举提高患者用药的有效性和安全性。

【关键词】 阿司匹林;动脉粥样硬化性心血管疾病;一级预防;药物治疗相关问题;社区药学服务

【中图分类号】 R973.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)03-0036-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.03.008

Analysis on the current situation of Aspirin use in primary prevention of ASCVD and related problems of drug treatment in a Community Health Service Institution

ZHOU Lei¹, LIU Zhi-jun², LIU Yang¹, FU Jing¹, ZHU Guo-jie¹, ZHENG Ying^{1*}

1. Science and Education Section, Xicheng District Guangwai Community Health Service Center, Beijing 100055, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100029, China

【Abstract】 Objective To investigate and analyze the current use of Aspirin in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) in a community health service center, analyze other drug treatment related problems (MRP) in the prescriptions of the patients at the same time. **Methods** A total of 1744 patients in a community who have used Aspirin as primary prevention were selected as the survey objects. The rationality of primary prevention of Aspirin was evaluated according to the *expert consensus on the clinical application of Aspirin in atherosclerotic cardiovascular disease* (2019 Edition). Totally 150 randomly selected samples were collected and analyzed by pharmacists based on the information of patients and prescriptions (including but not limited to gender, age, family history of cardiovascular disease, BMI, hypertension, dyslipidemia, diabetes history, blood lipids, blood sugar, blood pressure, etc.), analyzed and summarized the related problems of drug treatment in prescriptions. **Results** The 1744 patients who received aspirin ASCVD primary prevention, 405 (23.22%) patients had indications for Aspirin primary prevention. 328 cases of MRP were in the treatment plan of 150 patients randomly

基金项目:全称及编号:北京市西城区优秀人才培养资助骨干个人项目(07)

*通信作者:郑颖,女,大学本科,主任医师,研究方向:基层卫生管理。E-mail:gwsqjkk@bjxch.gov.cn

selected, including 234 cases of indications, 47 cases of effectiveness, 41 cases of safety and 6 cases of compliance; MRP involves 187 kinds of drugs, and the top 4 drugs in were atorvastatin calcium, metformin, diclofenac sodium and ibuprofen. **Conclusion** The indications of patients receiving Aspirin in the community health service institution for the so-called primary prevention treatment are too broad. They should be carefully evaluated and screened according to the expert consensus, and strictly grasp the indications of Aspirin ASCVD primary prevention. In addition, the retrospective analysis found that there were many drug-related problems in the treatment of this group of patients. We should strengthen the role of pharmacists in the individualized treatment of patients and carry out multi-disciplinary measures to improve the effectiveness and safety of patients medication.

【Key words】 Aspirin; atherosclerotic cardiovascular disease; primary preventive drug treatment related problems; community pharmaceutical care

《中国心血管健康与疾病报告2020》指出,中国心血管病现患人数约3.3亿,病死率高于肿瘤及其他疾病,位居首位^[1]。心血管病已成为重大的公共卫生问题,防治并举刻不容缓。自1974年第一项临床试验证实常规预防性应用阿司匹林降低非致死性心肌梗死的发生^[2],到2012年美国疾控中心(Centers for Disease Control, CDC)启动“百万心脏”计划“ABCS”策略获益^[3],阿司匹林成为动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)防治最为常用的药物之一^[4]。但是,随着2018年ARRIVE、ASCEND、ASPREE 3项临床试验结果公布:对于心血管危险水平较低的人群,应用阿司匹林一级预防的获益有限,但是增加出血风险^[5-7]。阿司匹林在心血管病一级预防中的地位受到了冲击。国内外纷纷出台了新的指南或共识,重新规范阿司匹林的一级预防适应证^[8-9]。本研究依托北京市西城区卫生服务系统数据平台,通过获取研究人群基本信息、症状体征和实验室检查结果,根据最新的专家共识标准,评估正在接受阿司匹林的患者一级预防是否合理,同时分析部分患者药物治疗中存在的问题,供临床参考。

1 资料与方法

1.1 资料

2021年6—9月于北京市西城区广外社区卫生服务中心所签约服务的正在服用小剂量阿司匹林的患者作为调查对象。纳入标准:①正在服用小剂量(75~150 mg/d)阿司匹林的辖区就诊居民(本社区居住时间>9个月);②既往无急性冠状动脉综合征、稳定性动脉粥样硬化、血运重建术后、缺血性心肌病、缺血性

卒中、短暂性脑缺血发作、外周动脉粥样硬化病等确诊的ASCVD;③已签约家庭医生服务,在本中心就诊次数≥4次/年,有近3个月完整的诊疗记录;④愿意并能够给出知情同意,接受药师随访。排除标准:意识障碍或病情危重;交流障碍者;诊疗记录等数据资料不完整者。

1.2 方法

1.2.1 抽样方法 选取研究期间内所有符合条件的患者作为研究对象。对入组的患者根据《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》^[10](以下简称专家共识)评估阿司匹林一级预防的合理性。对符合专家共识推荐标准的阿司匹林一级预防患者进行编号,采用系统抽样法,分段间隔抽取150例患者,分析患者药物治疗相关问题(medication related problems, MRP)。

1.2.2 观察指标 患者一般信息和诊疗记录包括:①基本信息,如性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、早发心血管病家族史、食物/药物过敏史、吸烟饮酒史;②疾病和药物治疗信息,如现病史、既往病史、在用药物及治疗方案、药物过敏/不良反应史等;③症状体征和检查化验结果,如心率;血压;血脂包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL)和甘油三酯(triglyceride, TG);血糖包括空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)、餐后血糖(postchallenge plasma glucose, PPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1C);肝、肾功能;尿酸;心电图/彩超;冠状动脉钙化评分(如果有即记录)等。

1.2.3 阿司匹林一级预防合理性判定标准 依据专家共识,全部满足下列4项条件的ASCVD高危人群接受小剂量阿司匹林(75~100 mg/d)进行一级预防是合理的:①40~70岁成人;②初始风险评估时ASCVD的10年预期风险 $\geq 10\%$ (即高危),且经积极治疗干预后仍然有 ≥ 3 个主要危险因素[包括高血压、糖尿病、血脂异常(TC ≥ 6.2 mmol/L或LDL-C ≥ 4.1 mmol/L或HDL-L < 1.0 mmol/L)、吸烟、早发心脑血管疾病家族史(男 < 55 岁、女 < 65 岁发病)、肥胖(BMI ≥ 28 kg/m²)]控制不佳或难于改变(如早发心脑血管病家族史)^[10];③除外高出血风险(正在使用其他抗血小板药物、抗凝药物、糖皮质激素、非甾体抗炎药物;胃肠道出血、消化道溃疡;其他部位出血病史;年龄 > 70 岁;血小板减少;凝血功能障碍;严重肝病;慢性肾病4~5期;未控制的高血压等),或经评估出血风险大于血栓风险的患者;④患者知情同意。只要①~④中任意1条不满足,则判定为一级预防不合理。

ASCVD的10年预期风险评估参见《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》^[11]。只有高危($\geq 10\%$)患者才能初步符合阿司匹林一级预防,对于(ASCVD高危的评估标准,①糖尿病患者:1.0 mmol/L \leq LDL-C < 4.9 mmol/L或3.1 mmol/L \leq TC < 7.2 mmol/L且年龄 ≥ 40 岁;②高脂血症患者:LDL-C ≥ 4.9 mmol/L或TC ≥ 7.2 mmol/L;③高血压且有3个危险因素(吸烟、HDL-C < 1.0 mmol/L、男性 ≥ 45 岁或女性 ≥ 55 岁);④高血压且有2个危险因素(吸烟或HDL-C < 1.0 mmol/L或男性 ≥ 45 岁或女性 ≥ 55 岁)且4.1 mmol/L \leq TC或2.6 mmol/L \leq LDL-C,满足①~④中任意1项即可。

1.2.3 药物治疗相关问题的判定 由3名具有药物治疗管理(medication therapy management, MTM)资质的药师根据患者的一般信息和就诊记录,依次从适应证、有效性、安全性和依从性4个维度,逐一评估药物治疗不足、药物治疗过度、无效药物、剂量不足、药物不良事件、剂量过高、用药依从性等MRP,并提出药物治疗改进方案。

2 结果

2.1 一般情况

2021年6—9月在北京市西城区广外社区卫生服

务中心下属的20个家庭医生团队签约服务的患者共35 004例,共有1744例正在服用小剂量阿司匹林(即未经评估合理性的一级预防)的患者,平均年龄(65.59 \pm 7.80)岁,其中男882例(50.57%),女862例(49.43%)。

2.2 阿司匹林在ASCVD一级预防的使用情况

本社区签约服务的患者中接受小剂量阿司匹林治疗的比率为5.00%(1744/35 004)。对其中的1744例应用阿司匹林的患者进行一级预防合理性评价,发现符合专家共识推荐标准的有405例,其中男234例(57.78%),女171例(42.22%)。阿司匹林用于ASCVD一级预防的合理率为23.22%(405/1744)。导致患者未来发生ASCVD的主要危险因素是吸烟(39.20%)、糖尿病(36.83%)、血脂异常(34.22%)和早发心脑血管病家族史(33.44%),见表1。

表1 1744例ASCVD一级预防中阿司匹林的使用现状

基本信息	使用阿司匹林(例)	符合一级预防指征(例,%)
年龄(岁)		
<50	57	20(35.09)
50~70	1385	385(27.80)
≥ 70	302	0(0.00)
性别		
男	882	234(26.53)
女	862	171(19.83)
主要危险因素		
吸烟	398	156(39.20)
糖尿病	847	312(36.83)
血脂异常	374	128(34.22)
早发心脑血管疾病家族史	311	104(33.44)
肥胖	1248	378(30.29)
高血压	1615	389(24.08)

注:ASCVD表示动脉粥样硬化性心血管疾病

2.2 合理使用阿司匹林一级预防患者的药物治疗相关问题

2.2.1 150例合理使用阿司匹林一级预防患者的合并慢性病情况 从405例判定为阿司匹林ASCVD一级预防合理的患者中,随机抽取150例作为研究对象,由3名具有MTM资质的药师对其MRP进行分析。150例患者中同时合并2种慢性病的有52例(34.6%),合并3种慢性病的58例(38.6%),合并4种慢性病的有

23例(15.3%),合并5种慢性病的4例(2.67%),即150例调查的患者中有56.66%(85/150)的患者同时合并3种及以上的慢性病。最常见的慢性病为高血压[138例(占92.0%)],高脂血症[93例(占62.0%)],糖尿病[84例(占56.0%)],慢性上呼吸道感染[48例(占32.0%)],骨关节病[44例(占29.3%)].

2.2.2 150例合理使用阿司匹林一级预防患者的药物治疗相关问题 多病共存导致患者合并使用多种治疗药物,使用频率较高的前3位药物有阿托伐他汀[58例次(38.7%)],二甲双胍[43例次(28.7%)],苯磺酸氨氯地平[44例次(29.3%)].分析发现MRP问题328例次,其中适应证相关问题234例次(71.34%),有效性相关问题47例次(14.33%),安全性相关问题41例次(12.50%),依从性相关问题6例次(1.83%).已经实际存在危害的MRP有258例次(78.7%),潜在危害的MRP占21.3%.全部150例患者的MRPs涉及药品合计187种,其中与阿司匹林相关MRP 29例次(8.8%),多数患者长期合用布洛芬等非甾体抗炎药.MRP出现频率较高的药品依次是阿托伐他汀钙、二甲双胍双氯芬酸钠和布洛芬,详见表2。

2.2.3 150例合理使用阿司匹林一级预防患者的2个明显的不合理用药现象 本次研究发现两个明显的不合理用药现象:一是中成药与西药联合治疗很普遍,个别情况下一个西医诊断对应1~2个中成药,导

致患者同时服用多种中成药,最多合用15种药物(含外用止痛膏药)。二是抗菌药物存在无指征用药现象,如没有相应的症状体征和血像、炎症指标(C反应蛋白、降钙素原等),对常见的慢性咽炎、慢性支气管炎也处方了口服抗菌药物(如头孢克肟)。

3 讨论

3.1 阿司匹林一级预防依然重要,但是应该严格掌握适应证

过去和现在心血管病都是一个重大的公共卫生问题,防治并举刻不容缓^[1,12]。之前普遍认可的阿司匹林在心血管事件中一级预防价值被ARRIVE、ASCEND、ASPREE等新的临床试验结果所质疑^[5-7],尤其是随着他汀类药物广泛应用,LDL-C普遍降低,降低了未来10年ASCVD的风险,也因此大大削弱了阿司匹林一级预防的获益,相对突出了出血风险^[13-14]。目前国内外新调整的指南/共识均提出了严格规范阿司匹林一级预防指征^[10,15]。本研究发现大约有76.7%的患者无指征应用阿司匹林一级预防,包括未来10年ASCVD风险<10%的中低危人群,提示该社区阿司匹林一级预防适应证过于宽泛;一级预防合理的150例患者中,仅阿托伐他汀应用比例就高达38.7%,反映了他汀类药物的使用广泛性。高出血人群,如年龄>70岁,体质量偏低,或同期存在消化溃疡,或同期合用非甾体抗炎药物或抗凝药物华法林,

表2 150例患者高频药物相关问题的合用药品及调整建议

合用药物	药物相关问题(原因)	调整建议	例次(%)
阿托伐他汀钙	适应性/有效性(药物治疗不足/剂量太低,如LDL-C没有根据ASCVD风险达标)	增加剂量或加用依折麦布、依洛尤单抗/阿利西尤单抗	23(7.01)
二甲双胍	有效性(剂量太低,如0.5 g每日1或2次)	调整用法用量,FDA建议的最佳方案是每日2次,每次1 g	19(5.79)
双氯芬酸钠	安全性(长期和阿司匹林合用,增加缺血性心血管事件风险)	换用外用制剂或服用乙酰氨基酚、氨酚待因等止痛药	15(4.57)
布洛芬	安全性(长期和阿司匹林合用,增加缺血性心血管事件风险)	换用外用制剂或服用对乙酰氨基酚、氨酚待因等止痛药	12(3.66)
碳酸钙	适应性(无骨质疏松症而长期服用)	补充临床检查,无指征即停药	6(1.83)
头孢克肟	适应性(无感染指征而使用)	区分是否感染:症状/体征+体温+白细胞计数+CRP等,不宜常规抗菌治疗	6(1.83)
仙灵骨葆	适应性(无骨质疏松症而长期使用)	建议停药	5(1.52)
感冒清热颗粒	适应性/有效性(无适应证/剂量过高)	停药/调整给药剂量	5(1.52)

注:FDA表示美国食品药品监督管理局;CRP表示C反应蛋白;ASCVD表示动脉粥样硬化性心血管疾病;LDL-C表示低密度脂蛋白胆固醇

这些都增加了出血风险,抵消其预防心血管缺血的获益。本研究的150例阿司匹林一级预防合理的患者中,骨关节病就高达29.3%,提示阿司匹林一级预防中要关注与非甾体抗炎药合用的问题。

3.2 发挥药师在社区居民签约服务团队中作用,保障患者用药安全

多病共存、多药治疗是社区老年患者最主要的特征,也因此增加了药物治疗中的安全性的风险^[16-17]。本研究对150例阿司匹林一级预防合理的患者用药分析发现MRP高达328例次。目前北京乃至全国很多城市都在推行社区居民签约服务的模式,执行主体为医生和护士。居家药物治疗是绝大多数患者非常重要的也是最后的手段,如果在社区居民签约服务团队中增加药师,鼓励其有针对性地分析、查找和规避MRP,将有助于在提高疗效的同时,减少用药安全隐患^[18]。

本研究对象都是正在服用阿司匹林一级预防的患者,最突出的安全性问题就是阿司匹林相关的相互作用。如骨关节病患者,通常长期服用双氯芬酸钠、塞来昔布或布洛芬,前2个药物能增加缺血性心血管疾病的风险,而布洛芬和小剂量阿司匹林合用,会减弱阿司匹林的心血管事件预防作用^[19-20]。建议此类患者首选外用乳膏、贴剂局部应用,也可以选择对乙酰氨基酚或氨酚待因等药物止痛,避免合用非甾体抗炎药。

值得指出的是,本研究是由基层社区卫生服务中心药师发起的一个回顾性调查研究,旨在评估了该社区居民接受阿司匹林一级预防的合理性,故没有涉及应该但是没有接受阿司匹林一级预防患者的调查分析,有待于后续研究的补充。

【参考文献】

[1] 《中国心血管健康与疾病报告2020》概述[J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(7):9.
[2] Ganjehei L, Becker RC. Aspirin dosing in cardiovascular disease prevention and management: an update [J]. J Thromb Thrombolysis, 2015, 40(4):499-511.
[3] Wright JS, Wall HK, Ritchey MD. Small Steps Are Needed for

Cardiovascular Disease Prevention [J]. JAMA, 2018, 320(18): 1857-1858.
[4] Montalescot G. A farewell to aspirin in primary prevention? [J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(2):76-77.
[5] Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2018, 392(10152):1036-1046.
[6] ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus [J]. N Engl J Med, 2018, 379(16): 1529-1539.
[7] McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly [J]. N Engl J Med, 2018, 18, 379(16):1519-1528.
[8] 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 [J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(12):1000-1038.
[9] Liu S, Li Y, Zeng X, et al. Findings From the 2016 Global Burden of Disease Study [J]. JAMA Cardiol, 2019, 2:80-95.
[10] 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: 1-5.
[11] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版) [J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10):937-953.
[12] Gaziano JM. Aspirin for Primary Prevention: Clinical Considerations in 2019 [J]. JAMA, 2019, 321(3):253-255.
[13] Fick D M, Semla T P, et al. American Geriatrics Society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults [J]. J Am Geriatr Soc, 2015, 63(11):2227-2246.
[14] Montalescot G. A farewell to aspirin in primary prevention? [J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(2):76-77.
[15] Zhao D, Liu J, Wang M, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications [J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(4):203-212.
[16] 张雪艳, 万和平, 何江江, 等. 药学门诊的现状及其国际经验 [J]. 卫生经济研究, 2021, 38(11):4.
[17] 王茹, 郭代红, 李渊源, 等. 门诊处方中老年人潜在不适当用药评价及不同标准应用研究 [J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(1):6.
[18] 潘裕华, 曾英彤, 林璐, 等. 提以药物治疗管理为核心的药学门诊的构建与应用 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(1):6.
[19] 李晨, 陈孟莉. Beers 标准和 STOPP/START 标准对老年住院患者潜在不适当用药的评价 [J]. 解放军医学院学报, 2019, 40(3): 201-206.
[20] 周卫, 叶鹏. 冠状动脉钙化用于指导个性化阿司匹林治疗以预防心血管病: 基于多民族动脉粥样硬化研究 [J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(4): 329.

收稿日期:2021-11-25 本文编辑:杨昕