

吲哚布芬在 ACS 患者中使用情况及分析

敬怀志¹, 丁洁

(绵阳市中心医院, 四川 621000)

摘要: **目的** 分析吲哚布芬在急性冠状动脉综合征 (Acute coronary syndrome, ACS) 治疗患者中的临床应用情况及特点。**方法** 收集2019下半年某院心血管内科的ACS患者住院期间双联抗血小板治疗 (double antiplatelet therapy, DAPT) 方案中使用吲哚布芬的病历资料79份, 同时相应随机抽取79份使用阿司匹林的病例资料, 对其用药情况、相关药物不良反应及联合用药等进行回顾性分析。采用全球急性冠状动脉事件注册评分 (Global Registry of Acute Coronary Events, GRACE)、出血危险评估 (CRUSADE评分), 对所选患者进行住院期间及出院短期死亡风险、出血风险评估。**结果** 吲哚布芬组与阿司匹林组病例中年龄 > 75岁的患者占比分别为 32.9%、27.8%, 平均GRACE评分分别为 114.4 ± 29.2 、 126.3 ± 34.6 , CRUSADE评分分别为 36.5 ± 17.4 、 33.2 ± 20.6 , 出血不良反应发生率分别为 5.1%、3.8%, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 临床医生在选择吲哚布芬或阿司匹林作为DAPT时, 吲哚布芬更倾向用于高龄、出血风险患者, 阿司匹林则在缺血风险高患者应用较多, 但缺乏标准化的选药流程。

关键词: 吲哚布芬; DAPT; 出血危险; 遴选药物

Application and analysis of indobufen in patients with acute coronary syndrome

JING HUAIZHI, DING JIE (Mianyang Central Hospital, Sichuan 621000)

Abstract: Objective To analyze the clinical application and characteristics of indobufen in patients with acute coronary syndrome (Acute coronary syndrome, ACS). **Methods** Collected 79 medical records of indobufen used in the double antiplatelet therapy (DAPT) regimen of ACS patients in the cardiovascular department of a hospital in the second half of 2019, and randomly select 79 aspirin cases accordingly data, and their medication situation, related drug adverse reactions and combined medication were retrospectively analyzed. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) and bleeding risk assessment (CRUSADE score) were used to assess

基金项目: 四川省医学青年创新科研课题计划 (Q19006)

作者简介: 敬怀志 (1986-), 男, 临床药师, 主要从事临床药学 (心血管方向) 相关研究, E-mail: jhz5999@163.com

通讯作者: 丁洁, 女, 主管药师药师, 主要从事临床药学相关研究

the short-term mortality risk and bleeding risk of selected patients during hospitalization and discharge. **Results** In the indobufen group and the aspirin group, the proportions of patients over 75 years old were 32.9% and 27.8%, the average GRACE scores were 114.4 ± 29.2 , 126.3 ± 34.6 , the CRUSADE scores were 36.5 ± 17.4 and 33.2 ± 20.6 , the incidence of bleeding adverse reactions was 5.1% and 3.8%, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** When clinicians choosed indobufen or aspirin as the DAPT regimen, indobufen was more likely to be used in elderly patients with bleeding risk, while aspirin was more commonly used in patients with high ischemia risk, but there was no standardized drug selection process.

Keywords: Indobufen; DAPT; bleeding risk; drug selection

吲哚布芬已被证实具有显著的抗血栓形成作用，其是一种通过多环节多途径高效地抑制血小板聚集的药物，并且作用效果不弱于阿司匹林^[1]。多种证据显示吲哚布芬可治疗多种血栓性疾病，在心血管疾病方面亦可改善冠状动脉旁路移植术和经皮冠状动脉介入治疗后再狭窄，而关于吲哚布芬作为DAPT的循证医学证据资料还不够充分。但是针对一些无法耐受其他抗血小板药物治疗的特殊人群，吲哚布芬也许可以作为一种替代药物发挥作用。本文通过回顾性调查在DAPT中使用吲哚布芬或阿司匹林的ACS患者病历资料，进行对比性研究，了解用药过程中存在的问题及临床用药特点，促进心血管内科制定DAPT时规范地遴选药物。

资料与方法

1 研究对象

通过病例系统选取2019年下半年（7月1日至12月31日）在我院心血管内科住院使用吲哚布芬或阿司匹林作为DAPT的ACS患者，纳入标准：①符合《中国经皮冠状动脉介入治疗指南（2016）》中ACS的诊断标准^[2]，包括不稳定型心绞痛（Unstable angina pectoris, UA）、非ST段抬高型心肌梗死（Non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI）、ST段抬高型心肌梗死（ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI）患者；②规律使用DAPT（吲哚布芬或阿司匹林+氯吡格雷或替格瑞洛），由阿司匹林替换为吲哚布芬则归入吲哚布芬组；③患者服药依从性良好。排除标准：①合并严重脏器功能障碍、其他严重器质性疾病、自身免疫性疾病、出血性疾病、精神疾病或恶性肿瘤；②孕期、哺乳的妇女。

2 收集患者资料

从病历系统中提取2019-7-1至2019-12-31纳入研究的ACS住院患者为158例，统计基线特

征和临床信息，如性别、年龄、体重指数、ACS具体类型等，了解ACS患者的DAPT品种、合并用药、出血事件和相关基线资料。

3 评估指标与判定

3.1 GRACE评分^[3]：包括Killip分级、收缩压、心率、年龄、血肌酐、入院前心脏停搏、心电图上ST段改变及心肌酶升高8项指标，划分为低危（≤88分）、中危（88~118分）及高危（> 118分）。

3.2 CRUSADE评分^[4]：包括红细胞容积比、肌酐清除率、心率、性别、充血性心力衰竭体征、既往心血管系统疾病史、糖尿病和收缩压，划为极低危（≤20分）、低危（21~30分）、中危（31~40分）、高危（41~50分）和极高危（>50分）5个等级，分别对应的出血风险为3.1%、5.5%、8.6%、11.9%、19.5%。

4 DAPT评价

根据《急性冠状动脉综合征急诊快速诊治指南（2019）》^[5]，对患者的DAPT合理性进行评价，统计选用吲哚布芬的原因。

5 统计学分析

采用SPSS 23.0建立数据库，对数据进行统计分析。计量资料符合正态分布以均数±标准差（ $\bar{X} \pm S$ ）表示，非正态分布参数使用分类变量以频数或百分率表示。

结果

1 患者的基本情况及特征

入选患者中吲哚布芬组和阿司匹林组的年龄平均值分别为 66.5± 11.8 岁，66.6 ±11.3 岁，而年龄> 75 岁的患者在吲哚布芬组比例明显高于阿司匹林组（P<0.05）；两组患者中男性（占总数的 61.4%）略多于女性，两组在吸烟史、高脂血症、高血压、糖尿病、肌酐方面无明显差异，患者特征见表 1。

表 1 入选 ACS 住院患者的一般资料[例(%)]

Tab 1 General information of selected ACS inpatients [N(%)]

项目	吲哚布芬	阿司匹林	合计
年龄(年)			
均数±标准差	66.5± 11.8	66.6 ±11.3	66.6 ± 11.4
范围	45—84	30—93	30—93
18—49	6 (7.6)	5 (6.3)	11 (7.0)
50—64	22 (27.8)	25 (31.6)	47 (29.7)
65—74	25 (31.6)	27 (34.2)	52 (32.9)
75—79	7 (8.9)	12 (15.2)	19 (12.0)

≥80	19 (24.1)	10 (12.7)	29 (18.4)
性别			
男性	61 (77.2)	47 (59.5)	108 (68.4)
女性	18 (22.8)	32 (40.5)	50 (31.6)
吸烟史	47 (59.5)	42 (53.2)	89 (56.3)
高脂血症	57 (72.2)	62 (78.5)	119 (75.3)
高血压	52 (65.8)	61 (77.2)	113 (71.5)
糖尿病	12 (15.2)	15 (19.0)	27 (17.1)
血肌酐 (mmol·L ⁻¹)	86.8 ± 24.9	91.1 ± 28.3	88.3 ± 29.5

2 ACS 患者 DAPT 中使用口服药物品种分布情况

在此次分析中 UA、NSTEMI、STEMI 分别占总人数的 67.1%、17.7%、15.2%，吲哚布芬组和阿司匹林组的患者中 ACS 类型分布无统计学差异。吲哚布芬组中 ACS 患者选择氯吡格雷或替格瑞洛作为联合治疗方案无明显差异，但只有很少患者因为阿司匹林不耐受才选用吲哚布芬治疗；阿司匹林组中 UA 患者倾向于选择氯吡格雷，而 STEMI、NSTEMI 患者倾向于选择联合替格瑞洛作为 DAPT，可能跟患者缺血风险较高有关系。具体见表 2。

表 2 GRACE 评分统计情况[例(%)]

Tab 2 Statistics of GRACE score[N(%)]

急性冠脉综合征类型	吲哚布芬 (2 次·d ⁻¹)		阿司匹林 (1 次·d ⁻¹)		合计
	氯吡格雷	替格瑞洛	氯吡格雷	替格瑞洛	
UA	29 (55.8)	14 (51.9)	51 (85.0)	12 (63.2)	106 (67.1)
NSTEMI	13 (25.0)	8 (29.6)	4 (6.7)	3 (15.8)	28 (17.7)
STEMI	10 (19.2)	5 (18.5)	5 (13.3)	4 (21.1)	24 (15.2)
合计	52 (32.9)	27 (17.1)	60 (38.0)	19 (12.0)	158 (100)

3 两组患者的 GRACE 评分情况

对于两组入选患者进行 GRACE 评分统计，评分 > 118 有 20 人，评分为 89 — 118 有 57 人，评分 ≤ 88 有 81 人；吲哚布芬组和阿司匹林组的平均 GRACE 评分分别为 114.4 ± 29.2 和 126.3 ± 34.6；阿司匹林组中缺血风险患者比例明显多于吲哚布芬组，差异有统计学意义 (P<0.05)。导致 GRACE 评分升高的最常见因素是年龄、心电图上 ST 段改变、心肌酶升高、心率和 Killip 分级。具体见表 3。

表 3 GRACE 评分统计情况[例(%)]

Table 3 Statistics of GRACE score[N(%)]

GRACE 评分	吲哚布芬	阿司匹林	合计
均数 ± 标准差	114.4 ± 29.2	126.3 ± 34.6	125.8 ± 33.7
> 118	10 (12.7)	10 (12.8)	20 (12.7)
89 — 118	25 (31.6)	32 (40.5)	57 (36.1)
≤ 88	44 (55.7)	37 (46.8)	81 (51.3)

4 CRUSADE 评分与住院期间出血情况

对入选患者 CRUSADE 评分进行统计, 评分在 ≤ 20 有 26 例, 占 16.5%; 评分 21 — 30 有 39 例, 占 24.7%, 评分 31 — 40 有 45 例, 占 28.5%; 评分 41 — 50 有 27 例, 占 17.1%; 评分 > 50 有 21 例, 占 13.3%。对于吲哚布芬组和阿司匹林组, 平均 CRUSADE 评分分别为 36.5 ± 17.4 和 33.2 ± 20.6 , 中高危出血风险患者比率吲哚布芬组明显多于阿司匹林组 ($P < 0.05$)。导致评分升高最常见因素是性别、充血性心力衰竭体征、既往心血管系统疾病史等。据数据统计, 出血不良反应的共有 7 例, 其中轻微出血 3 例, 发生率 1.9%; 大出血 1 例, 发生率 0.2%; 胃肠道出血 2 例, 发生率 1.3%; 颅内出血 1 例, 发生率 0.2%。吲哚布芬组的出血事件有 4 例, 发生率高于阿司匹林组, 可能与阿司匹林不耐受纳入吲哚布芬组有关。具体见表 4、5。

表 4 CRUSADE 评分情况 [例(%)]

Tab 4 CRUSADE score [N(%)]

CRUSADE 评分	吲哚布芬	阿司匹林	合计
均数 \pm 标准差	36.5 ± 17.4	33.2 ± 20.6	34.2 ± 18.3
> 50	12 (15.2)	9 (11.4)	21 (13.3)
41 — 50	16 (20.3)	11 (13.9)	27 (17.1)
31 — 40	25 (31.6)	20 (25.3)	45 (28.5)
21 — 30	17 (21.5)	22 (27.8)	39 (24.7)
≤ 20	9 (11.4)	17 (21.5)	26 (16.5)

表 5 药物引起出血情况 [例]

Tab 5 Drug-induced bleeding [N]

出血事件	吲哚布芬		阿司匹林		合计
	氯吡格雷	替格瑞洛	氯吡格雷	替格瑞洛	
大出血	0	0	0	1	1
其他出血	1	1	0	1	3
颅内出血	0	1	0	0	1
胃肠道出血	1	0	1	0	2

讨论

血小板和凝血酶的激活是形成动脉血栓的两个关键环节, 随着血小板活化的增高, 发生心血管疾病的风险也相应增高, 因而在 ACS 患者的治疗过程中, 有效地进行抗血小板治疗发挥重要作用。除了可以通过血栓素、二磷酸腺苷两种途径, 还存在不依赖这两种途径的第三条途径激活血小板。人体内血小板激活剂有近百种, 而作为抗血小板经典药物的阿司匹林唯一靶点仅是血栓素 A^[6], 因此其抗血小板作用相对较弱。同时临床有相当多的患者在使用低剂量阿司匹林出现了不耐受的情况, 主要包括严重的胃肠道症状、支气管痉挛或皮

肤过敏等^[7]，尤其是老年人更容易发生，其中出现胃肠道症状占18%，胃肠道出血占3%^[8]。对于出现上述情况但又必须应用DAPT的ACS患者，即使有阿司匹林的快速脱敏方法也不能满足尽快治疗的需要，还存在迟发过敏反应或脱敏失败的风险^[9]。

吲哚布芬属非类固醇类的新型抗栓药物^[10]，不仅能可逆性地抑制血小板环氧化酶、降低血小板的黏附，而且能使内皮细胞产生扩张血管作用，从细胞、生化、血液等多种途径产生抗血小板集聚作用。吲哚布芬在生化、机能及临床的效应方面都与标准剂量的阿司匹林相当，尤其在UA患者中比小剂量阿司匹林更有效^[11]，在冠状动脉支架置入术后可降低临床心源性死亡率、支架内血栓形成及心肌梗塞^[12]。吲哚布芬在停药后24小时之内血小板功能恢复即可恢复，能够缩短因抗血小板引起出血的时间，但其不应作为DAPT的首选方案，因为目前缺乏足够的临床证据支持其完全替代阿司匹林的地位^[13]。

这项回顾性研究提供我院在2019年下半年度DAPT在ACS患者中使用的数据，结果显示，年龄、缺血风险、出血风险、阿司匹林不耐受等因素均影响DAPT的制定，而在这些患者中普遍存在选药指征不严谨的问题，表现在仍有一部分患者需要优先选择阿司匹林的情况下，而选择吲哚布芬，这会导致预防心脑血管并发症效果不佳及患者经济负担增加。

比较吲哚布芬组和阿司匹林组的GRACE评分，阿司匹林组的中危缺血风险患者略高，可能跟该组心血管缺血因素、Killip分级、心电图上ST段改变、心肌酶升高较多有关。在此次入选的患者中有少数患者初始选用阿司匹林，由于药物耐受、不良反应、出血风险因素等换用吲哚布芬继续治疗，因此医生制定抗栓方案可能不仅考虑GRACE评分，同时还考虑了其他因素。然而在本研究存在着相当多的高龄患者首选吲哚布芬治疗，虽然他们有绝对使用DAPT的适应证，同时出血风险也较高，但根据目前的循证临床证据应首选阿司匹林。

CRUSADE评分是评价出血风险的重要指标，加之抗血小板药物的联合应用，临床更应该密切关注出血并发症的事件^[14]。吲哚布芬组中高危出血风险多于阿司匹林组，这说明选用吲哚布芬更倾向于出血风险较高的患者。本研究只观察了住院期间的出血事件，吲哚布芬组表现出更高的出血风险，可能与纳入出血风险因素较多的患者有关，但阿司匹林抑制胃肠道前列环素合成及药物本身出血风险是高于吲哚布芬的。

总体来说，本研究发现临床在选择吲哚布芬还是阿司匹林作为DAPT存在年龄、缺血风险、出血风险差异，同时存在某些患者选择药物无上诉相关相关性。因此在临床使用DAPT时，应加强临床医师对抗血小板的学习了解，亟需制定相关个体化及标准化的选药流程，提高药物选择的规范性，保障患者用药的安全、有效、经济性。

参考文献：

- [1] 杨霞,刘维,陈恳,等. 吲哚布芬预防和治疗缺血性心脑血管病变有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, (4): 359-362.
- [2] 韩雅玲. 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(05): 382-400.
- [3] 姚翔,邢波,刘婷. 冠状动脉钙化与 SYNTAX 评分和 GRACE 评分的相关性[J]. 中南大学学报(医学版), 2020, 45(11): 1326-1335.
- [4] Yan S, Liu X, Peng Y, et al. Admission serum calcium levels improve the GRACE risk score prediction of hospital mortality in patients with acute coronary syndrome[J]. *Clinical cardiology*, 2016, 39(9): 516-523.
- [5] 张新超, 于学忠, 陈凤英, 等. 急性冠状动脉综合征急诊快速诊治指南 (2019)[J]. 临床急诊杂志, 2019, 39 (4): 301-308.
- [6] 陈维,王子莲. 阿司匹林预防子痫前期及其作用机制的研究进展[J]. 中华围产医学杂志, 2020, 23(07): 492-495.
- [7] 杨昆,张渝,黄江菊. 阿司匹林不耐受三联征的临床特点及其治疗进展[J]. 重庆医学, 2020, 49(12): 2034-2037+2042.
- [8] Yu L, Sun L, Zhang X, et al. A Review of the Novel Application and Potential Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors[J]. *Advances in Therapy*, 2017, 34(5): 1070-1086.
- [9] 何善财,许元腾. 阿司匹林加重呼吸道疾病诊治进展[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 55(11): 1091-1094.
- [10] Lee J Y, Sung K C, Choi H I. Comparison of aspirin and indobufen in healthy volunteers[J]. *Platelets*, 2016, 27(2): 105-109.
- [11] 徐荣彬,杨俊,韩晟,孙凤,马军. 吲哚布芬预防心脑血管事件效果和安全性 Meta 分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(05): 532-538.
- [12] Latib A, Ielasi A, Ferri L, et al. Aspirin intolerance and the need for dual antiplatelet therapy after stent implantation: A proposed alternative regimen[J]. *International journal of cardiology*, 2013, 165(3): 444-447.
- [13] Liu J, Xu D, Xia N, et al. Anticoagulant Activities of Indobufen, an Antiplatelet Drug[J]. *Molecules*, 2018, 23(6): 1452.
- [14] McCartney P J, Eteiba H, Maznyczka A M, et al. Effect of low-dose intracoronary alteplase during primary percutaneous coronary intervention on microvascular obstruction in patients with acute myocardial infarction: a randomized clinical trial[J]. *Jama*, 2019, 321(1): 56-68.