doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2022.19.025

335 例住院患者吲哚布芬临床应用回顾性分析*

粟　林[1]，赖翔宇[1]，李拓颖[1]，敬怀志[2△]

（1. 重庆大学附属肿瘤医院，重庆　400030；2. 电子科技大学医学院附属绵阳医院·四川省绵阳市中心医院，四川 绵阳　621000）

摘要：目的　促进吲哚布芬在住院患者中的合理应用。**方法**　回顾性分析医院 2019 年 1 月至 12 月使用吲哚布芬的 335 例住院患者的病历，并对吲哚布芬适应证、用法用量、联合用药等的合理性，以及引发出血事件的原因进行分析。**结果**　吲哚布芬主要用于预防心脑血管、血液透析的栓塞事件。患者平均年龄（63.40 ± 17.33）岁；男 212 例（63.28%），女 123 例（36.72%）；用药剂量为 100～400 mg / d 291 例（86.87%）。引发出血事件 48 例（14.33%）；联合使用其他抗栓药物 219 例（65.37%），其中联合使用活血化瘀中成药物 106 例（31.64%）。**结论**　该院吲哚布芬使用存在适应证不合理、剂量不准确、联合用药不规范等问题，需进一步加强管理。

关键词：吲哚布芬；住院患者；合理用药

中图分类号：R969.3；R973⁺.2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1006 - 4931（2022）19 - 0111 - 04

Clinical Application of Indobufen in 335 Inpatients: A Retrospective Analysis

SU Lin[1], LAI Xiangyu[1], LI Tuoying[1], JING Huaizhi[2]

（1. Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing, China　400030;　2. Mianyang Hospital Affiliated to School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China · Mianyang Central Hospital, Mianyang, Sichuan, China　621000）

Abstract: Objective　To promote the rational application of indobufen in inpatients. **Methods**　The medical records of 335 inpatients using indobufen in the hospital from January to December 2019 were collected and retrospectively analyzed. The rationality of indications, usage, dosage, combination of drugs of indobufen and the causes of bleeding events were analyzed. **Results**　Indobufen was mainly used to prevent embolism events in cardiac and cerebral vessels, hemodialysis. The average age of the patients was（63.40 ± 17.33）years old, and there were 212 males（63.28%）and 123 females（36.72%）. A total of 291 cases（86.87%）used indobufen with the dosage of 100 - 400 mg / d, 48 cases（14.33%）had bleeding events, and 219 cases（65.37%）used indobufen and other antithrombotic drugs, of whom 106 cases（31.64%）used indobufen and Chinese patent drugs for promoting blood circulation and removing blood stasis. **Conclusion**　The use of indobufen in this hospital has problems such as unreasonable indications, inaccurate dosage and nonstandard combination of drugs, which need to be further strengthened.

Key words: indobufen; inpatient; rational drug use

吲哚布芬为新型抗栓药物，可逆性地抑制血小板环氧合酶 1（COX - 1）的活性，从而抑制血小板活化，具有抗凝、舒张血管、抑制单核细胞组织因子、抗纤维化等作用[1-2]。其临床适应证包括缺血性脑卒中、心肌梗死、非瓣膜性心房颤动，尤其是在预防、治疗周围血管疾病及静脉血栓形成方面优势明显[3]。LEE 等[4]的研究发现，吲哚布芬（200 mg，每日 2 次）与阿司匹林（200 mg，每日 1 次）的生化、功能及临床效果相似。但 BARILLA 等[5]的研究显示，其抗血小板聚集作用明显优于阿司匹林。目前，吲哚布芬仅作为无法耐受其他抗血小板药物治疗的替代药物，其循证医学证据资料还不够充分，其有效性、安全性尚需更多的前瞻性研究证实。为此，回顾性分析了我院 2019 年住院患者吲哚布芬的使用情况，分析吲哚布芬的临床使用特点、存在的问题及原因，为临床合理使用提供借鉴。现报道如下。

1　资料与方法

1.1　资料收集

通过四川省绵阳市中心医院医院信息系统（HIS）选取 2019 年 1 月至 12 月使用吲哚布芬（杭州中美华东制药有限公司，规格为每片 200 mg）住院患者的全部病历资料 335 份。收集患者一般资料，包括性别、年龄、科室、临床诊断、用法用量等，以及用药期间合用其他抗栓药物、出血事件等。

1.3　统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计学软件分析。计量资料符合正态分布，以 $\overline{X} \pm s$ 表示；非正态分布参数使用分类变量，以频数或百分率（%）表示。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　患者基本情况及特征

335 例患者中，男 212 例（63.28%），女 123 例

*基金项目：重庆市科卫联合医学科研项目［2021MSXM171］；四川省医学（青年创新）科研课题［Q19006］。

第一作者：粟林，女，硕士研究生，研究方向为循证药学，（电话）023 - 65075700（电子信箱）275669331@qq.com。

△通信作者：敬怀志，男，硕士研究生，研究方向为临床药学、心血管疾病，（电子信箱）jhz5999@163.com。

(36.72%);年龄22~98岁,平均(63.40±17.33岁),≥65岁240例(71.64%);平均住院天数(10.79±6.41)d。

2.2 科室分布

患者主要集中于肾脏病内科和心血管内科,占83.58%(280/335),其中肾脏病内科与心血管内科使用例数接近,且男性约为女性的2倍。详见表1。

表1 吲哚布芬使用量排名前5科室分布(n=335)

Tab. 1 Distribution of the top five departments with a more use amount of indobufen (n=335)

科室	例数(占比,%)	性别(男/女,例)	年龄(岁)
肾脏病内科	146(43.58)	98/48	22~98
心血管内科	134(40.00)	89/45	22~82
呼吸内科	28(8.36)	9/19	27~71
神经内科	12(3.58)	8/4	61~88
消化内科	8(2.39)	5/3	50~74

2.3 用药适应证分布

根据药品说明书及相关指南推荐,符合用药指征的有308例(91.94%),其中142例(46.10%)患者在未经阿司匹林治疗或未进行高危因素评估时选择吲哚布芬为首选方案。超药品说明书用药3例(0.90%),无指征用药24例(7.16%)。详见表2。

表2 用药适应证分布(n=335)

Tab. 2 Distribution of indications of medication (n=335)

适应证	例数(占比,%)	剂量(mg/d)	疗程(d)
预防急性冠状动脉综合征血栓栓塞并发症	148(44.18)	200~400	4~23
血液透析置管血栓	143(42.69)	100~400	2~27
脑动脉粥样硬化相关性血栓	17(5.07)	200~400	3~19
肺栓塞	13(3.88)	200~400	7~30
血液系统疾病血栓	6(1.79)	100~400	1~15
人工瓣膜置换术后引起的血栓栓塞并发症	5(1.49)	200~400	3~21
其他(外周动脉狭窄、血液高凝状态)	3(0.90)	100~400	6~18

2.4 用法用量及疗程

335例患者中,吲哚布芬使用维持剂量100 mg/d 16例,200 mg/d 183例,400 mg/d 136例;用药疗程为1~30 d(表2),以药品不良反应、疾病情况变化、换用其他抗栓药物为停药指征。

2.5 出血事件发生情况

吲哚布芬最常见的不良反应为出血,335例患者中有48例(14.33%)发生出血事件,其中主要出血事件3例(6.25%),小出血病例10例(20.83%),轻微出血病例35例(72.91%)。按出血部位,消化道出血27例,牙龈出血8例,鼻出血5例,球结膜出血2例,多部位皮下出血3例,其他3例。

2.6 合用其他抗栓药物及出血情况

吲哚布芬合用其他抗栓药物包括具有活血化瘀作用的中成药物(如注射用血栓通、注射用血塞通、丹红注射液等),其他抗血小板药物(如氯吡格雷、替格瑞洛、替罗非班),其他非甾体抗炎药(如美洛昔康、氯诺昔康、布洛芬等),抗凝药物(如华法林、达比加群、低分子肝素等)。335例患者中,116例(34.63%)未合用上述药物,219例(65.37%)合用至少1种上述药物,人均合用种类为(1.18±1.25)种,合用1~3种196例(58.51%)。结果见表3和表4。

表3 合用药品种类及出血情况

Tab. 3 Types of combined drugs and the incidence of bleeding events

合用药品种类	例数	出血[例(%)]	合用药品种类	例数	出血[例(%)]
0种	116	8(6.90)	3种	29	7(24.13)
1种	124	17(13.71)	4种	16	4(25.00)
2种	43	10(23.26)	5种	7	2(28.57)

表4 合并用药及相关出血发生情况

Tab. 4 Combination of drugs and the incidence of related bleeding events

合并用药	例数	出血[例(%)]	合并用药	例数	出血[例(%)]
活血化瘀中成药物	106	31(29.24)	比伐芦定	12	4(33.33)
氯吡格雷	75	24(32.00)	其他非甾体药物	9	1(11.11)
低分子肝素	67	19(28.36)	利伐沙班	8	2(25.00)
肝素	43	13(30.23)	达比加群酯	5	1(20.00)
替格瑞洛	28	5(17.86)	华法林	4	0(0)
替罗非班	20	7(35.00)			

3 讨论

3.1 适应证分析

吲哚布芬为非类固醇类血小板抑制剂,通过细胞、生化、血液等多方面实现抗血小板效应,可逆性地抑制血小板COX,减少血栓素A_2(TXA_2)合成;抑制多种内源物质诱导的血小板凝集,降低血小板黏附;产生扩张血管作用[1,6]。

本研究中吲哚布芬主要用于肾内科、心血管内科的血液透析置管,以及急性冠状动脉综合征患者的血栓预防及治疗,与该药品说明书及中国医师协会心血管内科医师分会发布的专家共识[7]一致。肾透析患者需长期留置中心静脉导管,血栓和纤维鞘形成是影响导管通畅的主要并发症,故预防导管血栓栓塞极为重要。临床研究表明,常规使用华法林、阿司匹林能有效预防肾透析患者血栓和纤维鞘形成[8-9]。吲哚布芬较阿司匹林能更有效地预防维持性血液透析患者动静脉内瘘术后的血栓形成[10],且较华法林有较少的药物相互作用,可避免定期监测凝血功能,降低出血风险。目前,尚无研究报道吲哚布芬致肾功能损伤或肾功能恶化。

阿司匹林抗血小板作用相对较弱[11],但部分患者不耐受低剂量的阿司匹林,如老年人易出现严重的胃肠道反应、支气管痉挛或皮肤过敏等[12-13]。对于必须进行双联抗血小板的急性冠状动脉综合征患者发生上述情况,快速脱敏方法也不能满足尽快治疗的需要,且

还存在迟发过敏反应或脱敏失败的风险[14]。吲哚布芬抗血小板作用短暂，停药后 24 h 内血小板功能可恢复，能缩短因抗血小板而引起出血的时间。对于不稳定型心绞痛患者，规范化吲哚布芬治疗较小剂量阿司匹林能更好地抑制 TXA_2 合成[15]。LATIB 等[16]在冠状动脉支架置入术时使用含吲哚布芬的双联抗血小板方案，可降低临床心源性死亡率、支架内血栓形成及心肌梗死发生率。吲哚布芬所致胃肠道紊乱发生率显著低于阿司匹林[17]。一项 Meta 分析结果[18]显示，吲哚布芬对缺血性心脑血管疾病患者的心血管死亡、脑卒中发生率、心肌梗死等的作用与阿司匹林相当，但总体出血、胃肠道反应等的发生率低于阿司匹林。目前，关于吲哚布芬的高质量临床数据并不充足，相关指南[7,19]仅将其作为阿司匹林不耐受或低反应时的替代药物。本研究中，308 例患者适应证符合吲哚布芬的用药指征，其中 142 例患者在未经阿司匹林治疗或未进行高危因素评估的情况下将吲哚布芬作为首选方案，存在遴选药品不严谨问题；24 例患者为无指征用药，分别用于肺栓塞、血液系统疾病血栓、人工瓣膜置换术后引起的血栓栓塞并发症，且该临床诊断无药品说明书及相关指南推荐。

3.2 用法用量分析

吲哚布芬药品说明书推荐 200 ~ 400 mg / d，分 2 次服用；65 岁以上老年患者和肾功能不全者应酌情减量，维持剂量为 100 ~ 200 mg / d。指南推荐用法为 200 mg（负荷量），继以 100 mg，每日 2 次[20]。本研究中吲哚布芬的用药剂量范围为 100 ~ 400 mg / d，与药品说明书推荐剂量一致。本研究中，39 例合并有肾功能不全、高龄（≥ 65 岁）患者维持剂量为 400 mg / d，并未进行对应的减量治疗，增加了出血风险。

3.3 安全性分析

吲哚布芬常见不良反应为出血，尤其是消化道出血。其高风险人群包括高龄（≥ 65 岁）、消化道损伤或出血、消化道肿瘤、颅内出血等病史、高尿酸血症及痛风、贫血、幽门螺杆菌感染等[6]，故采集病史尤为重要。本研究中使用吲哚布芬的患者中，65 岁及以上 240 例（71.64%），出血风险有所增加。45 例发生出血的患者中，36 例合并有高龄、高血压、肾功能不全、胃肠道损伤等高危因素；27 例患者为胃肠道出血，表现为大便潜血、尿隐血阳性、黑便。因此，使用吲哚布芬治疗前应充分筛查患者高危因素，以防范出血风险。

3.4 联合用药分析

本研究中吲哚布芬联合用药的现象普遍（65.37%），合用不少于 3 种药物的 52 例（15.52%），合用 5 种 7 例（2.09%）。随着联合其他抗栓药物品种的增多，出血、重大出血事件发生情况随之增加。联合用药最常见于心血管内科，以活血化瘀的中药注射剂为首选。2017 年，国家医保目录对含丹红注射液在内的 26 种中药注射剂进行严格控制[21]；2019 年，血栓通、血塞通也被纳入受限制目录[22]；2020 年，丹红注射液从医保目录中剔除[23]。国家就中药注射剂普遍存在的安全性、不规范使用等问题，严格限制了中药注射剂在医疗机构的使用。中成药已不作为相关指南推荐使用，同时不必要的联合用药既增加患者的出血风险，又加剧患者的经济负担。临床药师应充分发挥作用，避免不合理联合用药。

3.5 合理用药建议

该院吲哚布芬使用情况存在较大的科室差异性、适应证遴选药品不严谨、用法用量不准确、联合用药不合理等问题。建议临床使用吲哚布芬时，临床医师及临床药师都应具备循证医学、循证药学思维，加强对药品适应证的管控、高危因素筛查、用药监护，避免不必要的重复用药，降低药品不良反应发生率，保障患者用药的合理性。本研究中仅观察了住院期间的出血事件，观察时间相对较短，但预防栓塞是长期治疗过程，并未能完全监测患者所有的吲哚布芬相关性出血不良事件。

参考文献

[1] 刘 芳，王建文. 吲哚布芬作用机制及临床应用的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志，2021，37(13)：1724 - 1727.
[2] 马 捷，姜文清，曹国颖. 辛贝[J]. 中国新药杂志，2006，15(16)：1406 - 1408.
[3] LIU J，XU D，XIA N，et al. Anticoagulant Activities of Indobufen，an Antiplatelet Drug[J]. Molecules，2018，23(6)：1452.
[4] LEE JY，SUNG KC，CHOI HI. Comparison of aspirin and indobufen in healthy volunteers[J]. Platelets，2016，27(2)：105 - 109.
[5] BARILLA F，PULCINELLI FM，MANGIERI E，et al. Clopidogrel plus indobufen in acute coronary syndrome patients with hypersensitivity to aspirin undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Platelets，2013，24(3)：183 - 188.
[6] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组，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，等. 冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志，2021，49(5)：432 - 454.
[7] 霍 勇，王拥军，谷涌泉. 常用口服抗血小板药物不耐受及低反应性人群诊疗专家共识[J]. 中国介入心脏病学杂志，2021，29(5)：240 - 249.
[8] DAIMON S. Adverse Effect of Antithrombotic Medications on Bleeding Events and Comparison of Antithrombotic Agents in Hemodialysis Patients[J]. Therapeutic Apheresis and Dialysis，2019，23(1)：32 - 37.
[9] WANG AY，IVANY JN，PERKOVIC V，et al. Anticoagulant therapies for the prevention of intravascular catheters malfunction in patients undergoing haemodialysis：systematic review and meta - analysis of randomized，controlled trials[J]. Nephrology Dialysis Transplantation，2013，28(11)：2875 - 2888.