

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.12.030

注射用尼可地尔药物利用评价标准的建立与成效*

吕漫¹,何冬黎²,魏安华^{3△}

(1. 武汉科技大学附属武汉市普仁医院,湖北 武汉 430030; 2. 湖北医药学院附属随州医院,湖北 随州 441300; 3. 华中科技大学同济医学院附属同济医院,湖北 武汉 430030)

摘要:目的 为临床合理使用注射用尼可地尔提供参考。方法 以注射用尼可地尔药品说明书为基础,参考相关指南、专家共识和文献,建立其药物利用评价(DUE)标准,并设计患者使用调查表。回顾性评价武汉某三级甲等医疗机构2020年10月至2021年3月所有使用该药住院患者用药的指征、过程、结果等的合理性。结果 共纳入500份病历,用药合理率为68.20%,不合理类型主要包括超适应证用药(21.40%)、给药剂量不适宜(23.40%)和溶剂选择不当(11.60%)。发现该药“很可能”“可能”的药品不良反应12例,其中8例为血小板减少,无需治疗和停药;4例为头痛、血压降低和咳嗽,予停药并对症处理后均好转。结论 该标准可促进药物评价工作的标准化和规范化,有助于发现临床用药问题,提高合理用药水平。

关键词:注射用尼可地尔;药物利用评价标准;合理用药;药学监护

中图分类号:R963;R972 文献标志码:A 文章编号:1006-4931(2022)12-0119-04

Establishment and Effectiveness of Drug Use Evaluation Criteria of Nicorandil for Injection

LYU Man¹, HE Dongli², WEI Anhua³

(1. Puren Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China 430030; 2. Suizhou Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Suizhou, Hubei, China 441300; 3. Tongji Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China 430030)

Abstract: **Objective** To provide a reference for clinical rational use of Nicorandil for Injection. **Methods** Based on the instructions of Nicorandil for Injection, the drug use evaluation (DUE) criteria of Nicorandil for Injection was established by referring to relevant guidelines, expert consensus and literature, and a questionnaire for the use of Nicorandil for Injection in patients was designed. A retrospective study was conducted to evaluate the rationality of indications, courses and results of medication in all inpatients using the drug in a grade III medical institution in Wuhan from October 2020 to March 2021. **Results** A total of 500 medical records were included, and the rate of rational drug use was 68.20%. The main types of irrational drug use included over-indication medication (21.40%), inappropriate dosage (23.40%) and improper solvent selection (11.60%). Twelve cases of "probable" and "probable" adverse drug reactions were found, of which eight cases were thrombocytopenia and did not need treatment or drug withdrawal. Headache, hypotension and cough were found in four cases, which were all improved after drug withdrawal and symptomatic treatment. **Conclusion** The criteria can promote the standardization of DUE, help to find out the problems of clinical drug use, and improve the level of rational drug use.

Key words: Nicorandil for Injection; drug use evaluation criteria; rational drug use; pharmaceutical care

药物利用评价(DUE)是美国医院药师学会在1981年提出的概念,可用于判断药物使用的适应证、禁忌证、给药剂量、给药途径、药物配伍、联合用药等是否合理,已广泛用于医疗机构内药物评价体系^[1-2]。尼可地尔通过扩张双重冠状动脉缓解冠状动脉痉挛,增加冠状动脉血流量,从而减轻心肌缺血,改善胸痛症状,常被用于经皮冠状动脉介入术(PCI)后的心肌保护,改善心绞痛、心力衰竭、急性心肌梗死预后,以及造影剂肾病的预防^[3-4]。因尼可地尔独特的扩血管药理特性,其超药品说明书用药现象也日益增多,且存在滥用趋势。本研究中参考药品说明书及相关指南、文献,初步建立了注射用尼可地尔DUE标准,并对我院住院患者使用注射

用尼可地尔的合理性和规范性进行评价,旨在为临床合理使用该药提供参考。现报道如下。

1 DUE标准的建立及应用

1.1 标准建立

以注射用尼可地尔(商品名为瑞科喜,北京四环科宝制药有限公司,国药准字H20120070,规格为每支12 mg)的药品说明书为基础,参考《非ST段抬高型急性冠脉综合征诊断和治疗指南(2016年)》《高龄老年(≥75岁)急性冠脉综合征患者规范化诊疗专家共识》《稳定性冠心病诊断与治疗指南》^[5-7]及《2018冠心病合理用药指南第2版》等相关指南,建立该药DUE标准草案,再组织院内专家(其中心内科主任医师2名、临床药学主任药

*基金项目:国家自然科学基金[81803841]。

第一作者:吕漫,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)lvman0315@163.com。

△通信作者:魏安华,女,博士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学与临床药理学,(电子信箱)ahwei0716@163.com。

师3名及主任护师1名)对标准的每个条目进行论证,专家对标准中的大部分内容给予肯定,对超药品说明书用药、药物相互作用、药品不良反应(ADR)处理与监测及特殊人群的监测提出了修改意见,最后经过讨论,结合专家意见,从科学性、实用性及可行性方面进行修改和完善,形成最终标准。详见表1^[3-5,8]。

1.2 标准应用

根据表1设计注射用尼可地尔使用调查表,主要内容包括患者的性别、年龄、住院天数、科室、临床诊断、用法用量、溶剂选择、联合用药、ADR等信息,以及注射用尼可地尔DUE标准涉及的全部条款。以“注射用尼可地尔”为关键词,检索医院信息系统2020年10月至2021年3月的出院患者电子病历,纳入有详细使用注射用尼可地尔的用药医嘱;患者基本资料齐全;用药时间、疗程、用法与用量记录齐全;病程记录完整。将电子病历信息逐项录入Excel软件并进行统计分析。

2 结果

2.1 患者基本情况

共纳入500例患者,其中男346例(69.20%),女154例(30.80%);平均年龄(60.89 ± 14.96)岁;平均住院天数(10.50 ± 4.58)d;主要涉及24个科室,其中心血管内科145例(29.00%)、心脏大血管外科98例(19.60%)、小儿外科61例(12.20%)、外科58例(11.60%)、其他科室138例(27.60%)。

2.2 合理用药评价

分析用药的指征、过程、结果可知,该院注射用尼可地尔用药合理率为68.20%,不合理用药主要表现在超药品说明书用药、给药剂量不适宜和溶剂选择不当等,详见表2。其中超药品说明书用药131例(26.20%),主要表现在超适应证用药和冠脉内推注给药方式,而超适应证用药主要表现在外科手术中用药,其中小儿外科61例(12.20%),其他外科46例(9.20%)。给药剂量不合理主要表现在药物给药浓度不适宜,超过或未

表1 注射用尼可地尔DUE标准

Tab.1 DUE criteria for Nicorandil for Injection

评价项目	指标名称	标准内容	预期值/目标值(%)
用药指征	说明书适应证	不稳定型心绞痛	90
	超适应证用药	急性心力衰竭;改善急性心肌梗死PCI术后预后;预防造影剂肾病;PCI围术期及术后二级预防	
	禁忌证	对药物及成分过敏;对硝酸盐或亚硝酸酯类药物过敏;闭角型青光眼;严重肝、肾功能障碍;严重脑功能障碍;严重低血压或心源性休克;艾森曼格综合征或原发性肺动脉高压;右室心肌梗死;脱水;神经性循环衰弱;正在使用含有可抑制5型磷酸二酯酶的;低血容量和急性肺水肿,或与可溶性鸟苷酸环化酶激动剂联用	0
用药过程	给药途径	静脉滴注 冠状动脉内注射	100
	给药剂量	静脉滴注:0.1~0.3 mg/mL的配制液(24 h内使用),以起始剂量2 mg/h,根据症状和血流动力学逐渐调整,最大剂量为6 mg/h 冠脉内推注:配制1 mg/mL,术前2 mg起始剂量,最大不超过6 mg	95
溶剂	氯化钠注射液		90
	5%葡萄糖注射液		
药物相互作用	增加低血压风险:西地那非(X级)、伐地那非(X级)、他达拉非(X级)、利奥西呱(X级) 增加胃肠道溃疡风险:联用非甾体抗炎药或糖皮质激素		0
特殊人群监测	老年人:用药需监测血压及血流动力学		100
	儿童:用药的安全性尚未确定		
	孕妇及哺乳期妇女:用药安全性尚不确定,不推荐使用		
用药监护	肝肾功能异常:需监测丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、γ-谷氨酰转氨酶、血肌酐和尿蛋白水平 监测血压及血流动力学		90
药品不良反应	常见的包括头痛、面部潮红,肝功能障碍、低血压、心悸、反射性心率加快、血小板减少、高钾血症、皮肤和黏膜溃疡等		
	发生后采取有效手段处理		100
	收集、整理分析并及时上报药品不良反应监测系统		100
用药结果	症状、体征、实验室检查	心绞痛、呼吸困难缓解;血管复流;低血压、反射性心率加快、头痛、面部潮红、口腔及胃肠道黏膜溃疡等不良反应;血常规、肝肾功能、血钾、心房利钠肽、肌钙蛋白、肌酸激酶同工酶等	90

达到药品说明书规定的药物浓度要求。溶剂选择不合理主要表现在选择了更高浓度葡萄糖溶液。用药禁忌主要为急性肺水肿。特殊人群包括儿童 61 例 (12.20%), 年龄 ≥ 75 岁的老年患者 48 例 (9.60%), 肝肾功能异常患者 21 例 (4.20%)。用药过程, 未发生与药物有关的 ADR 及肝肾功能进一步恶化, 无孕妇及哺乳期妇女使用该药物情况。

表2 注射用尼可地尔 DUE 结果 ($n = 500$)

Tab. 2 DUE result of Nicorandil for Injection ($n = 500$)

评价项目	指标	符合标准(例)	符合率(%)
用药指征	说明书适应证	391	78.20
	超适应证用药	107	21.40
	存在用药禁忌	2	0.40
用药过程	给药途径	476	95.20
	给药剂量	383	76.60
	溶剂	442	88.40
	存在药物相互作用	9	1.80
	特殊人群	130	26.00
	用药监护	490	98.00
	发生 ADR	12	2.40
	ADR 上报	12	2.40
用药结果	症状、体征、实验室检查	498	99.60

患者使用注射用尼可地尔后, 症状、体征均有一定程度的改善, 临床常规监测血常规、肝肾功能等指标, 观察患者头痛头晕、溃疡等 ADR, 根据 Karch - Lasagna ADR 评价方法, 评价结果为“很可能”“可能”的 ADR 有 12 例 (2.40%), 均上报国家药品不良反应监测中心, 其中 8 例为血小板减少, 参照常见不良反应分级标准 (CTCAE 5.0 版), 为 1 级不良反应, 无需治疗和停药, 4 例为头痛、血压降低和咳嗽, 予停药并对症处理后均有所好转。

3 讨论

尼可地尔属血管扩张药, 作为三磷酸腺苷 (ATP) 敏感钾通道开放剂, 可通过打开 ATP 敏感的 K^+ 通道, 关闭细胞膜中的 T 型电压门控 Ca^{2+} 通道, 诱导细胞膜电位的超极化^[9]; 还可通过产生一氧化氮 (NO) 扩张血管, 通过激活鸟苷酸环化酶 (GC) 和下游蛋白激酶 G (PKG) 产生环磷酸鸟苷 (cGMP), 激活磷酸化底物, 发挥类硝酸酯特性^[8]。但根据注射用尼可地尔药品说明书, 其仅被批准用于不稳定型心绞痛患者, 故临床存在大量超药品说明书用药情况, 包括各类冠状动脉粥样硬化性心脏病 (简称冠心病) 患者, 急性心肌梗死 PCI 术后长期应用、预防造影剂肾病、PCI 围术期及术后二级预防及急性心力衰竭等。

根据《冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的中国专家共识》, 尼可地尔被推荐用于治疗冠脉微血管心绞痛^[10]。根据 2018 年发布的《冠心病合理用药指南 (第 2 版)》, 尼可地尔被推荐作为改善冠心病患者心肌缺血、减轻症状的药物^[11] (I 类推荐, 证据水平 C)。根据 2017 年发布的《中国非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征指南》, 尼可地尔被推荐用于不能耐受硝酸酯类药物的 NSTEMI - ACS 患者 (I 类推荐, 证据水平 C)。因此, 注射用尼可地尔治疗各类型心绞痛均属具有循证证据支持的超药品说明书用药, 且静脉注射尼可地尔用于改善择期 PCI 术后患者冠状动脉无复流和慢复流的情况, 可显著降低心肌损伤发生率, 而不升高择期 PCI 中主要心脑血管不良事件的发生率^[12-13], 还可改善急性心力衰竭急症期呼吸困难和左室舒张功能^[14]。JI 等^[9]的研究表明, 静脉注射尼可地尔可改善急性心肌梗死 (AMI) 患者 PCI 术后的冠状动脉微循环。XU 等^[15]的研究也表明, ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者 PCI 术前使用尼可地尔可显著降低心力衰竭加重或再住院的风险, 改善 STEMI 患者的冠状动脉血流、心脏收缩功能和预后。另 2 项荟萃分析结果还表明, 尼可地尔用于 PCI 围术期可显著降低造影剂肾病的发生风险^[16-17]。尼可地尔冠脉内给药可明显诱导充血、减少胸痛发展、控制充血期间血压下降趋势^[18], 同时抑制冠状动脉血液内的炎性反应和氧化作用^[19]。注射用尼可地尔的超适应证用药及冠脉内推注给药方式为具有充分循证医学证据的超药品说明书用药, 故本次评价为合理病例, 下一步通过院内超药品说明书用药标准流程, 进行超药品说明书用药备案, 完善患者知情同意过程, 加强用药监护。

同时, 本次评价中涉及部分患儿, 主要是注射用尼可地尔被用于儿童外科手术中, 通过查阅大量指南和文献, 未发现尼可地尔用于患儿中的证据及无心血管疾病史的患者在非心脏外科手术中获益的证据, 故评价为不合理病例。给药浓度不适宜可能与在使用中未依据使用剂量选择合适的输液规格有关。配伍溶剂选择 10% 葡萄糖溶液不当的原因可能与尼可地尔使用氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液配伍时, 低 pH 环境更易激活尼可地尔打开 ATP 敏感的 K^+ 通道有关^[20]。此次病历回顾, 未发现同时使用增加低血压风险的禁忌药物, 但有部分患者在住院期间联用注射用尼可地尔和阿司匹林、非甾体抗炎药, 或糖皮质激素治疗。通过查阅 Medex 网站及国家药品不良反应监测中心数据, 使用尼可地尔与胃肠道溃疡和穿孔风险增加相关, 使用阿司匹林、非甾体抗炎药或皮质类固醇会增加发生溃疡

的风险^[21],但病历中未发现溃疡、穿孔或出血情况的相关记录,之后是否发生溃疡,还需进一步随访证实。

本研究中建立的注射用尼可地尔 DUE 标准有较强的可行性及可操作性,可规范注射用尼可地尔临床使用,有利于提高临床用药的安全性和合理性。DUE 评价结果显示,我院注射用尼可地尔使用情况符合标准要求,但仍有改进空间,临床药师需进一步加强超药品说明书、超适应证用药教育,完善超药品说明书用药流程管理;加强注射用尼可地尔使用规范和监管;在开展药学服务时,临床药师应以相关药物 DUE 标准为标尺,充分评估用药情况,提高合理用药水平。但本研究仍存在一定的局限性,本研究为回顾性分析,虽纳入了 500 例患者,但还是存在一定偏倚;注射用尼可地尔未在国外上市,现有的循证医学证据尚不充分;未对患者做出院随访,其长期预后和 ADR 发生率仍需进一步证实。

参考文献

- [1] 蒋学华. 药物现代评价方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008:419-426.
- [2] 林小娟, 黄小红, 张进华, 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.
- [3] SHI L, CHEN L, QI G, et al. Effects of Intracoronary Nicorandil on Myocardial Microcirculation and Clinical Outcomes in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2020, 20(2): 191-198.
- [4] ZHANG P, LI WY, YANG SC, et al. Preventive Effects of Nicorandil Against Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Moderate Renal Insufficiency Undergoing Percutaneous Coronary Intervention[J]. Angiology, 2020, 71(2): 183-188.
- [5] 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. 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(5): 359-376.
- [6] 中国老年医学学会心血管病分会. 高龄老年(≥ 75 岁)急性冠状动脉综合征患者规范化诊疗中国专家共识[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(8): 732-750.
- [7] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9): 680-694.
- [8] KITAKAZE M, ASAKURA M, KIM J, et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): Two randomised trials[J]. Lancet, 2007, 370(9597): 1483-1493.
- [9] JI Z, ZHANG R, LU W, et al. The effect of nicorandil in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis[J]. Ir J Med Sci, 2020, 189(1): 119-131.
- [10] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化和冠心病学组. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的专家共识[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(5): 421-430.
- [11] 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.
- [12] ZHU H, XU X, FANG X, et al. Effects of mitochondrial ATP-sensitive potassium channel activation (nicorandil) in patients with angina pectoris undergoing elective percutaneous coronary interventions: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(3): e14165.
- [13] YI B, LUO J, JIANG Y, et al. Nicorandil for Periprocedural Myocardial Injury in Elective Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis of 10 Randomized Controlled Trials[J]. Angiology, 2020, 71(7): 609-615.
- [14] HARADA K, YAMAMOTO T, OKUMURA T, et al. Intravenous nicorandil for treatment of the urgent phase acute heart failure syndromes: A randomized, controlled trial[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2017, 6(4): 329-338.
- [15] XU L, WANG L, LI K, et al. Nicorandil prior to primary percutaneous coronary intervention improves clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13: 1389-1400.
- [16] ZHAN B, HUANG X, JIANG L, et al. Effect of Nicorandil Administration on Preventing Contrast-Induced Nephropathy: A Meta-Analysis[J]. Angiology, 2018, 69(7): 568-573.
- [17] MA X, LI X, JIAO Z, et al. Nicorandil for the prevention of contrast-induced nephropathy: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Cardiovasc Ther, 2018, 36(2): 101-111.
- [18] LEE JM, KATO D, OI M, et al. Safety and efficacy of intracoronary nicorandil as hyperaemic agent for invasive physiological assessment: a patient-level pooled analysis[J]. Euro-Intervention, 2016, 12(2): e208-e215.
- [19] XU X, LIU X, YU L, et al. Impact of intracoronary nicorandil before stent deployment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(1): 137-146.
- [20] MONCADA GA, KISHI Y, NUMANO F, et al. Effects of acidosis and NO on nicorandil-activated K(ATP) channels in guinea-pig ventricular myocytes[J]. Br J Pharmacol, 2000, 131(6): 1097-1104.
- [21] BABIC V, PETITPAIN N, GUY C, et al. Nicorandil-induced ulcerations: a 10-year observational study of all cases spontaneously reported to the French pharmacovigilance network[J]. Int Wound J, 2018, 15(4): 508-518.

(收稿日期: 2021-07-09; 修回日期: 2022-01-13)