

心脑血管疾病患者围手术期抗栓药物治疗临床路径管理评价

汤博睿^{1#}, 王华光^{1#}, 王鑫¹, 王子惠¹, 刘莹¹, 刘丽宏², 安卓玲¹

1. 首都医科大学附属北京朝阳医院药事部 (北京 100020)

2. 中日友好医院药学部 (北京 100029)

【摘要】目的 评价心脑血管疾病患者围手术期抗栓药物治疗临床路径管理的干预效果。**方法** 将2019年10月—2020年9月、2020年10月—2021年9月在北京朝阳医院外科治疗的心脑血管疾病住院患者分为常规治疗组和药师干预组。药师依据临床路径对患者用药方案进行干预,并持续跟踪随访至患者出院。以围手术期抗栓药物使用适宜占比、药品不良事件发生率、住院天数、住院总费用、出院后3个月再入院发生率等为指标评价围手术期抗栓药物临床路径管理效果。**结果** 常规治疗组121例,药师干预组202例,两组心脑血管事件(5.0% vs. 5.0%)、静脉血栓栓塞症(2.5% vs. 3.0%)、出血事件(3.3% vs. 2.0%)的发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$);药师干预组围手术期抗栓药物使用的各类适宜占比(术前抗血小板药物治疗61.9% vs. 24.0%,术前抗凝药物治疗66.3% vs. 39.7%,术后抗血小板药物治疗80.7% vs. 10.0%,术后抗凝药物治疗89.6% vs. 65.3%, $P < 0.001$)、住院天数(13.00 d vs. 10.00 d, $P=0.004$)、住院期西药费用(2 692.97元 vs. 2 110.76元, $P=0.008$)、住院期抗凝药物费用(406.20元 vs. 200.28元, $P < 0.001$)均显著低于常规治疗组。**结论** 心脑血管疾病患者围手术期抗栓药物治疗临床路径的建立及应用可能会改善心脑血管疾病患者围手术期抗栓药物使用不适宜情况,不增加药品不良事件发生率,且减轻了患者的经济负担。

【关键词】 抗栓药物; 心血管疾病; 脑血管疾病; 临床路径; 循证药学; 围手术期

Evaluation of clinical pathway management of antithrombotic drug therapy in perioperative period for patient with cardiovascular and cerebrovascular diseases

Bo-Rui TANG^{1#}, Hua-Guang WANG^{1#}, Xin WANG¹, Zi-Hui WANG¹, Ying LIU¹,
Li-Hong LIU², Zhuo-Ling AN¹

1. Department of Pharmacy, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

2. Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

[#]Co-first author: Bo-Rui TANG and Hua-Guang WANG

Corresponding author: Zhuo-Ling AN, Email: anzhuoling@163.com; Li-Hong LIU, Email:

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202302003

[#] 共同第一作者

基金项目: 北京市属医院科研培育计划项目(PG202008)

通信作者: 安卓玲, 博士, 副主任药师, Email: anzhuoling@163.com

刘丽宏, 博士, 主任药师, 教授, 博士研究生导师, Email: liulihong@bjcyh.com

liulihong@bjcyh.com

【Abstract】Objective To investigate the intervention effect of clinical pharmacists using clinical pathway of antithrombotic drug therapy in the perioperative period for patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases. **Methods** The surgical inpatients with cardiovascular and cerebrovascular diseases from October 2019 to September 2020 were the conventional therapy group, and the inpatients from October 2020 to September 2021 were the pharmacist intervention group. The clinical pharmacists intervened the patients' medication regimen according to the clinical pathway, and continued to follow up until the patients were discharged from the hospital. The incidence of appropriate use of antithrombotic drugs during perioperative period, incidence of adverse drug events, length of hospital stays, readmission rate within 3 months after discharge, and total expenditure during hospitalization were compared and analyzed between the two groups of patients. **Results** 121 patients were included in the conventional therapy group, and 202 patients were included in the pharmacist intervention group. There were no significant differences in the incidence of cardiovascular and cerebrovascular events (5.0% vs. 5.0%), venous thromboembolism (2.5% vs. 3.0%) and bleeding events (3.3% vs. 2.0%) between the two groups ($P>0.05$). The proportion of all kinds of appropriate use of antithrombotic drugs during perioperative period (preoperative antiplatelet therapy 61.9% vs. 24.0% , preoperative anticoagulant therapy 66.3% vs. 39.7%, postoperative antiplatelet therapy 80.7% vs. 10.0%, postoperative anticoagulant therapy 89.6% vs. 65.3%, $P<0.001$), duration of hospitalization (13.00 days vs. 10.00 days, $P=0.004$), cost of western medicine during hospitalization (2 692.97 yuan vs. 2 110.76 yuan, $P=0.008$), cost of anticoagulant drugs during hospitalization (406.20 yuan vs. 200.28 yuan, $P<0.001$) in pharmacist intervention group were significantly lower than those in conventional therapy group. **Conclusion** The establishment and application of clinical pathway of antithrombotic therapy in the perioperative period for patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases may significantly improve the inappropriate use of antithrombotic drugs during the perioperative period, and effectively alleviate the economic burden of patients without increasing the incidence of adverse events.

【Keywords】 Antithrombotic drugs; Cardiovascular disease; Cerebrovascular diseases; Clinical pathway; Evidence-based pharmacy; Perioperative period

我国人口老龄化日渐加剧, 冠状动脉疾病 (cardiac artery disease, CAD)、缺血性脑卒中 (cerebral ischemic stroke, CIS) 的发病率呈逐年上升趋势^[1]。随着我国慢性非传染性疾病 (以下简称“慢病”) 治疗水平发展和药物治疗覆盖率增加, 更多患者长期规律服用抗血小板药物以预防心脑血管事件发生。目前国内外指南均推荐抗血小板治疗用于 CAD、CIS 发病高风险人群的一级预防和已确诊患者的二级预防^[2-4]。接受经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 后的患者通常需接受双联抗血小板治疗 (dual anti-platelet therapy, DAPT) 至

少 6~12 个月, 以预防支架内血栓形成和缺血性事件的复发^[4-7]。

主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 是非心脏手术患者围手术期并发症和死亡的主要原因。据估计, 每 33 例接受非心脏手术的患者中就会发生 1 例 MACE^[8], 约占全部并发症的 47%^[8-9]。在全球范围内, 每年约进行 3 亿次以上的外科手术, 围手术期 MACE 将带来巨大的医疗负担。已确诊 CAD 或 CIS 的患者, 尤其是 PCI 术后的患者, 围手术期 MACE 发生风险可能更高^[10-11]。对于此类慢病患者, 围手术期继续使用抗血小板药物可能增加

出血的风险，而过早停用抗血小板药物可能引起心脑血管并发症，PCI术后的患者还可能增加支架内血栓形成的风险。所以，如何准确评估患者围手术期的出血风险和血栓栓塞风险，以及如何平衡两者以确定抗栓药物使用方案是临床中的重点和难题。

目前，国际上许多关于围手术期抗栓药物管理的临床实践指南已出版。然而，这些指南的方法学质量参差不齐，给出的推荐意见也存在差异，且某些推荐意见缺乏循证证据支持^[12]。临床医生在面临用药方案的抉择时，多凭借临床经验进行选择而缺乏可以参考的权威工具^[13]。本研究旨在通过汇总循证证据，由临床药师联合多学科专家建立院内心脑血管疾病患者围手术期抗栓药物治疗临床路径，并探究临床药师应用此临床路径的干预效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为2019年10月—2021年10月在北京朝阳医院有临床药师分布的外科（骨科、胸外科、综合外科及肝胆胰脾外科）治疗的长期应用抗血小板药物的心脑血管疾病住院患者。本研究已被北京朝阳医院伦理委员会批准（批件编号：2019-科-360）。纳入标准：①年龄为18~80岁；②含冠状动脉粥样硬化性心脏病（含PCI后）、缺血性脑梗死等病史；③入院前1个月内曾规律服用以下一种或多种抗血小板药物，如阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛；④住院期间曾行或拟行外科手术。排除标准：①电子病历缺失或不完整；②严重肝、肾功能不全者（如丙氨酸氨基转移酶 $\geq 150 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，肌酐清除率 $< 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ）；③严重凝血功能障碍者（如国际标准化比值 > 2 ，凝血酶原活动度 $\leq 60\%$ ）；④严重过敏体质者。

1.2 研究分组

本研究为不同病例前-后对照研究，2019年10月—2020年9月的患者为回顾性病例，即常规治疗组，通过检索电子病历系统提取数据；2020年10月—2021年9月的患者为前瞻性病例，即药师干预组，通过药师问诊及检索电子病历系统获取数据。

1.3 围手术期抗栓药物治疗管理方案

1.3.1 抗血小板药物治疗

患者住院前的抗血小板药物治疗方案对围手术期治疗方案有较大影响，因此，本研究的临床路径中将患者分为服用抗血小板单药患者和服用双联抗血小板药物患者。

①服用抗血小板单药患者管理方案详见图1。其中手术出血风险评估详见表1，冠心病患者的血栓风险评估见表2，脑血管疾病患者见图2、表3。根据手术类型评估心血管事件风险的方法见表4，用药方案见表5。

②服用双联抗血小板药物管理方案详见图3。其中手术出血风险评估详见表1，评估是否有增加缺血风险因素的方法见表6，评估血栓风险的方法见表7，用药方案见表8。

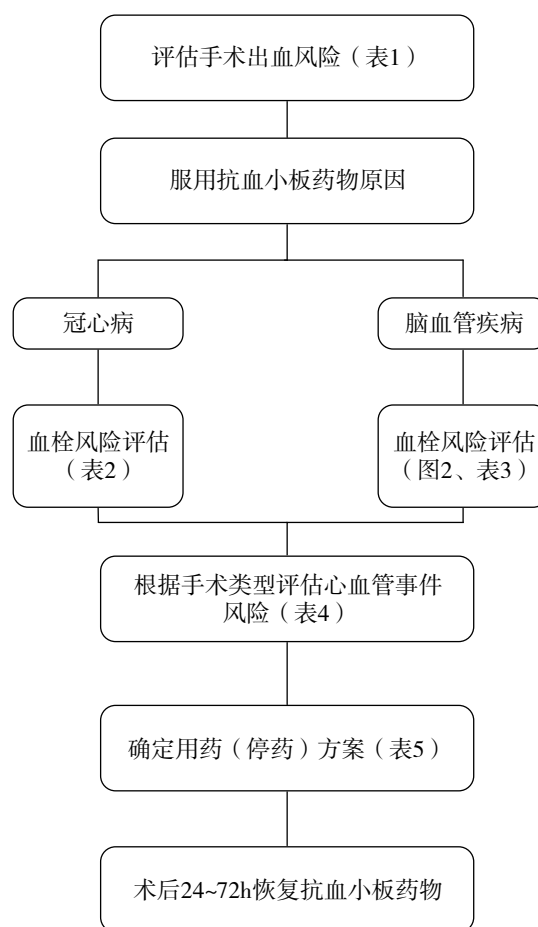


图1 服用抗血小板单药患者围手术期抗血小板药物管理方案

Figure 1. Antiplatelet drug management program for patients taking antiplatelet monotherapy during perioperative period

表1 不同类型手术出血风险分级

Table 1. Bleeding risk grading of different types of surgery

手术类型	低风险	中风险	高风险
普外科	疝成形术, 胆囊切除术, 阑尾切除术, 结肠切除术, 胃/肠切除术	痔切除术, 脾切除术, 胃切除术, 减肥手术, 直肠切除术, 甲状腺切除术	肝切除术, 胰十二指肠切除术
血管外科	颈动脉内膜剥脱术, 下肢血管重建术, 血管内动脉修补术, 截肢术	开腹主动脉手术	开胸胸腹主动脉手术
泌尿外科	柔性膀胱镜, 输尿管导尿, 输尿管镜	前列腺活检, 睾丸切除, 包皮环切	肾切除术, 肾造口术, 碎石术, 膀胱切除术, 前列腺切除术, 阴茎切除术
骨科	手手术, 肩膝关节镜检查	肩关节置换术, 膝关节手术, 足部手术	髋关节或膝关节置换, 重大创伤手术 (包括老年人股骨近端骨折)
胸外科	楔形切除, 胸腔镜, 胸壁切除	肺叶切除, 肺切除术, 纵隔镜, 胸骨切开术, 纵隔肿块切除术	食管切除术, 胸膜肺切除术, 肺去皮术
胃肠内镜镜检查	胃镜或结肠镜检查 ± 活检 (<1 cm), ERCP	胃肠道支架置入术或扩张术, 息肉切除术 (>1 cm)	贲门失弛缓症扩张术, 黏膜切除术, 壶腹切除术
颌面部	闭合复位颧骨或下颌骨折, 颧下颌关节镜检查	闭合复位鼻骨骨折, 开放性复位颌骨骨折, 腮腺切除术	开放复位眶-颧骨骨折, 唾液腺切除术
整形外科	切除小皮损, 眼睑成形术, 隆鼻, 隆耳, 隆胸	大型乳房重建术, 小型吸脂术, 治疗创伤伴中度组织丢失, 治疗轻度腿部溃疡, 治疗烧伤 (10%~15%), 腹部成形术	治疗创伤伴大组织丢失, 大型吸脂术, 手术治疗烧伤 (>15%), 治疗严重腿部溃疡
妇科	宫腔镜 ± 活检, 息肉切除术, 子宫成形术, 宫颈锥切术, 输卵管结扎, 轻度子宫内膜异位症的治疗	肌瘤剔除术, 中度子宫内膜异位症的治疗, 良性疾病的子宫切除术, 盆底手术, 外阴切除术	卵巢/子宫内膜/子宫颈癌的根治性手术, 严重子宫内膜异位症的治疗, 盆腔渗出
神经外科	小脊柱手术	主要脊柱手术, 脑室内导管置入, 脑室腹腔分流术, 清除硬膜外病变	治疗硬膜内病变 (肿瘤, 出血), 治疗血管畸形, 颅内血肿
呼吸科	支气管镜检查, 胸腔穿刺	支气管活检, 经支气管针吸, 胸腔引流	经支气管肺活检
眼科	玻璃体内注射, 白内障手术	玻璃体切除术, 眼肌手术, 球后麻醉, 巩膜固定人工晶状体	巩膜扣带术, 眼附件手术, 眼外异物摘除术, 眼癌切除术, 小梁切除术
耳鼻喉科	腔镜喉部手术, 外耳道及中耳手术	气管切开, 唾液腺手术, 颈部清扫术, 喉切除术, 喉激光手术, 内镜鼻窦手术, 颅底手术	头颈部肿瘤手术, 扁桃体切除术, 胶质瘤切除术

注: ERCP: 内镜逆行胰胆管造影

1.3.2 抗凝药物治疗

由于骨科某些适应证 (如髋、膝关节置换术, 髋关节骨折手术) 的患者存在制动情况, 其抗凝药物治疗方案有别于其他科室的住院患者, 因此, 本研究的临床路径中将患者分为骨科手术患者和其余外科手术患者。管理方案见图 4。

1.4 数据记录

数据由两名录入人员共同录入至专用的数据记录表格中, 包括: ①基本信息, 如性别、年龄、吸烟史、抗血小板药物适应证、合并疾病、血栓形成风险及手术出血风险; ②抗栓药物治疗情况, 如术前及术后抗血小板药物使用适宜性、术前及

表2 冠心病患者血栓风险评估

Table 2. Risk assessment of thrombosis in patients with coronary heart disease

血栓风险的决定因素	血栓风险因素的特征
患者相关因素	
患者因素	近期的急性冠脉综合征 (<1年) 多发性心肌梗死病史 支架血栓形成史 (正确使用抗血小板药物治疗的情况下) 高龄 (>75岁) 合并症糖尿病 合并慢性肾脏疾病 (eGFR < 60 mL · min ⁻¹) 左心室射血分数 < 40%
血管造影因素	
PCI相关因素	多支冠状动脉疾病
支架类型	第一代药物洗脱支架 生物可吸收支架
PCI复杂程度	至少植入三个支架 至少三处病变被治疗 分叉处植入两个支架 支架总长度 > 60 mm 小支架直径 < 3 mm 支架内再狭窄的治疗 慢性完全闭塞的治疗 最后剩余开放的冠状动脉的治疗

注: 如存在其中至少一种情况, 则血栓风险为中或高危, 中风险和高风险之间的分层需单独评估; 如不存在其中情况, 则血栓风险为低危; eGFR: 肾小球滤过率

术后抗凝药物使用适宜性; ③药品不良事件, 如住院期间心脑血管事件、静脉血栓栓塞 (VTE)、出血事件发生情况; ④预后相关, 如住院天数、出院后再入院情况; ⑤费用相关, 如住院期间药品总费用、住院期间抗栓药物费用。

1.5 评价指标

①干预效果及安全性结局: 用药适宜占比、心脑血管事件发生率、VTE 发生率、出血事件发生率; ②医疗质量结局: 住院天数、出院后 3 个月再入院发生率; ③卫生经济学结局: 住院期间总费用、西药费用 (包括出院带药)、西药费用占比、抗凝药物费用 (包括出院带药)。

心脑血管事件及 VTE 的诊断均由专业的外科、心内科以及神经内科医生完成。心脑血管事

表3 Essen卒中风险评分表

Table 3. Stroke risk assessment by Essen

危险因素	评分 (分)
年龄 < 65岁	0
年龄 65~75岁	1
年龄 > 75岁	2
高血压	1
糖尿病	1
既往心肌梗死	1
其他心脏病 (除外心肌梗死和房颤)	1
周围血管病	1
吸烟	1
既往TIA或缺血性卒中病史	1
总分	9

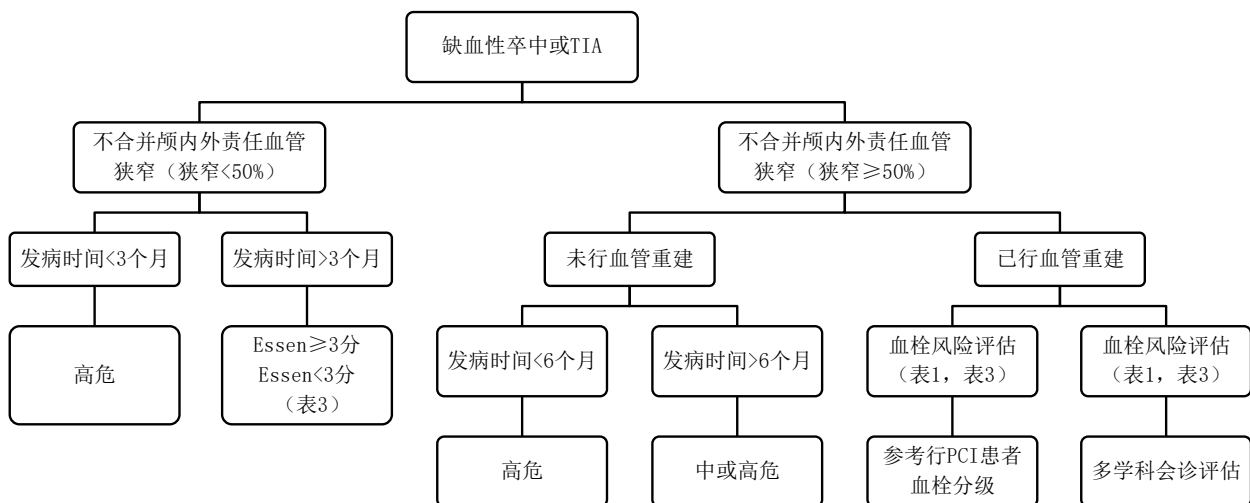


图2 脑血管疾病患者血栓风险评估

Figure 2. Risk assessment of thrombosis in patients with cerebrovascular diseases

表4 不同类型手术后30 d内发生不良心血管事件的风险

Table 4. Risk of adverse cardiovascular events within 30 days after different types of surgery

风险分级	发生风险	手术类型
低危	<1%	体表手术、甲状腺/乳腺手术、无症状颈动脉狭窄手术、眼科手术、重建手术、妇科的小手术、骨科的小手术（半月板切除术）、泌尿科的小手术（经尿道前列腺切除术）
中危	1%~5%	腹腔手术（脾切除术、裂孔疝修补术、胆囊切除术）、症状性颈动脉狭窄手术、外周动脉成形术、腔内血管瘤修补术、头颈部手术、神经外科或骨科的大手术（髌、脊柱手术）、泌尿外科或妇科的大手术、肾移植、胸腔非大手术
高危	>5%	主动脉及大血管手术、开放式下肢血运重建术或截肢术或取栓术、十二指肠/胰腺手术、肝切除术、胆道手术、食管切除术、消化道穿孔修补术、肾上腺切除术、胆囊全切除术、肺切除术、肺或肝移植

注：患者术后30 d内不良心脑血管事件风险仅作为血栓风险评估的参考，如手术的心脑血管事件风险为中、高危，可考虑提升血栓风险等级（如将低风险提升为中风险）

表5 服用抗血小板单药患者围手术期用药（停药）方案

Table 5. Medication plan (withdrawal) for patients taking antiplatelet monotherapy during perioperative period

出血风险	血栓风险		
	低	中	高
低	阿司匹林：继续使用 P2Y ₁₂ 抑制药：停用（内镜继续）	阿司匹林：继续使用 P2Y ₁₂ 抑制药：继续使用（胸科停用）	阿司匹林：继续使用 P2Y ₁₂ 抑制药：继续使用（胸科停用）
中	阿司匹林：继续使用 P2Y ₁₂ 抑制药：停用	阿司匹林：继续使用 P2Y ₁₂ 抑制药：停用	阿司匹林：继续使用 P2Y ₁₂ 抑制药：停用
高	阿司匹林：继续使用（泌尿停用） P2Y ₁₂ 抑制药：停用	阿司匹林：继续使用（泌尿停用） P2Y ₁₂ 抑制药：停用	阿司匹林：继续使用 P2Y ₁₂ 抑制药：停用

注：术前停抗血小板药物时间：阿司匹林术前停药5 d以上；氯吡格雷、替格瑞洛术前停药5 d以上，普拉格雷停药7 d以上

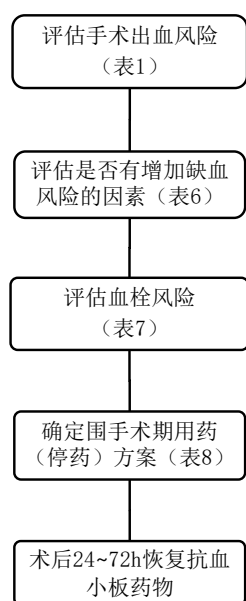


图3 服用双联抗血小板药物患者围手术期抗血小板药物管理方案

Figure 3. Antiplatelet drug administration in patients receiving dual antiplatelet drugs during perioperative period

表6 PCI术后患者围手术期增加缺血风险的因素
Table 6. Factors that increase the risk of ischemia during perioperative period after PCI

缺血风险的決定因素	缺血风险因素的特征
临床因素	因急性冠脉综合征行PCI术 多发既往急性心肌梗死 既往在正确的抗血小板治疗情况下发生支架内血栓 左室射血分数<35% 慢性肾脏疾病 糖尿病
造影证据	长或多个支架(至少植入3个支架或治疗3处病变或总支架长度>60 mm) 重叠的支架植入 分叉处植入两个支架 广泛的冠状动脉疾病 不完全的血运重建 慢性完全闭塞的治疗

表7 PCI术后患者围手术期血栓风险

Table 7. Thrombosis risk during perioperative after PCI

PCI术后时间 (月)	PCI术后患者伴增加缺血的风险因素					PCI术后患者不伴增加缺血的风险因素				
	POBA	BMS	一代DES	二代DES	BVS	POBA	BMS	一代DES	二代DES	BVS
<1	高	高	高	高	高	高 (<2周)	高	高	高	高
						中 (≥2周)				
1~3	中	高	高	高	高	低	中	高	中	高
4~5	中	高	高	中/高	高	低	低/中	中	低/中	高
6~12	中	中	中	中	高	低	低	中	低	高
>12	低	低	低	低	不确定	低	低	低	低	不确定

注: POBA: 传统球囊扩张术; BMS: 裸金属支架; DES: 药物洗脱支架; BVS: 可吸收生物支架

表8 PCI术后患者围手术期抗血小板药物治疗方案

Table 8. Antiplatelet drug therapy for perioperative after PCI

出血风险	心血管事件风险		
	低	中	高
低	手术无需延期 阿司匹林继续使用 P2Y ₁₂ 抑制药停用 ^a	择期手术: 延期 急诊手术: 阿司匹林继续使用 P2Y ₁₂ 抑制药继续使用	择期手术: 延期 ^d 急诊手术: 阿司匹林继续使用 P2Y ₁₂ 抑制药继续使用
中	手术无需延期 阿司匹林继续使 P2Y ₁₂ 抑制药停用 ^a	择期手术: 延期 ^d 急诊手术: 阿司匹林继续使用 P2Y ₁₂ 抑制药停用 ^a	择期手术: 延期 急诊手术: 阿司匹林继续使用 P2Y ₁₂ 抑制药停用 ^a (考虑桥接 ^e)
高	手术无需延期 阿司匹林停用 ^b P2Y ₁₂ 抑制药停用 ^a	择期手术: 延期 ^d 急诊手术: 阿司匹林继续使用 P2Y ₁₂ 抑制药停用	择期手术: 延期 ^d 急诊手术: 阿司匹林继续使用 P2Y ₁₂ 抑制药停用 ^a (考虑桥接 ^e)

注: ^a氯吡格雷、替格瑞洛术前停药5~7 d以上; ^b阿司匹林术前停药5 d以上; ^c桥接方法: 氯吡格雷、替格瑞洛停用2~3 d, 普拉格雷停药3~4 d后开始使用坎格瑞洛或替罗非班进行桥接治疗, 坎格瑞洛术前1~6 h停药, 替罗非班术前4~6 h停药; ^d延至心血管事件为低风险时 (再开始手术)

件是一个复合结局, 包括心血管死亡、心肌梗死、卒中、支架内血栓形成、心绞痛。出血事件根据心肌梗死溶栓 (thrombolysis in myocardial infarction, TIMI) 标准分为大出血和小出血^[14]。

1.6 统计学分析

使用 SPSS 23.0 (IBM Inc.) 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组比较采用独立样本 *t* 检验; 非正态分布的计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以 $n (%)$ 表示, 两组比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共纳入患者 323 例, 其中常规治疗组 121 例, 药师干预组 202 例, 一般情况见表 9。

2.2 围手术期抗栓治疗适宜性评价

药师干预组抗栓药物应用适宜性均明显高于常规治疗组, 见表 10。在术前治疗方面, 用药不适宜情况包括: 错误暂停抗血小板药物治疗、暂停治疗时间不适宜, 错误桥接抗凝治疗、低分子肝素用法用量不适宜。结果显示, 药师干预组适宜的抗血小板药物治疗占比明显高于常规治疗组 (61.9% vs. 24.0%, $P < 0.001$); 适宜的抗凝药物治疗占比亦明显高于常规治疗组 (66.3% vs. 39.7%, $P < 0.001$)。在术后治疗方面, 用药不适宜情况包括: 未恢复抗血小板药物治疗、恢复时间不适宜, 未给予抗凝药物预防 VTE、低分子肝素用法用量不适宜。结果显示, 药师干预组适宜的抗血小板药物治疗占比明显高于常规治疗组 (80.7% vs. 10.0%, $P < 0.001$); 适宜的抗凝药物治疗占比亦明显高于常规治疗组 (89.6% vs. 65.3%, $P < 0.001$)。

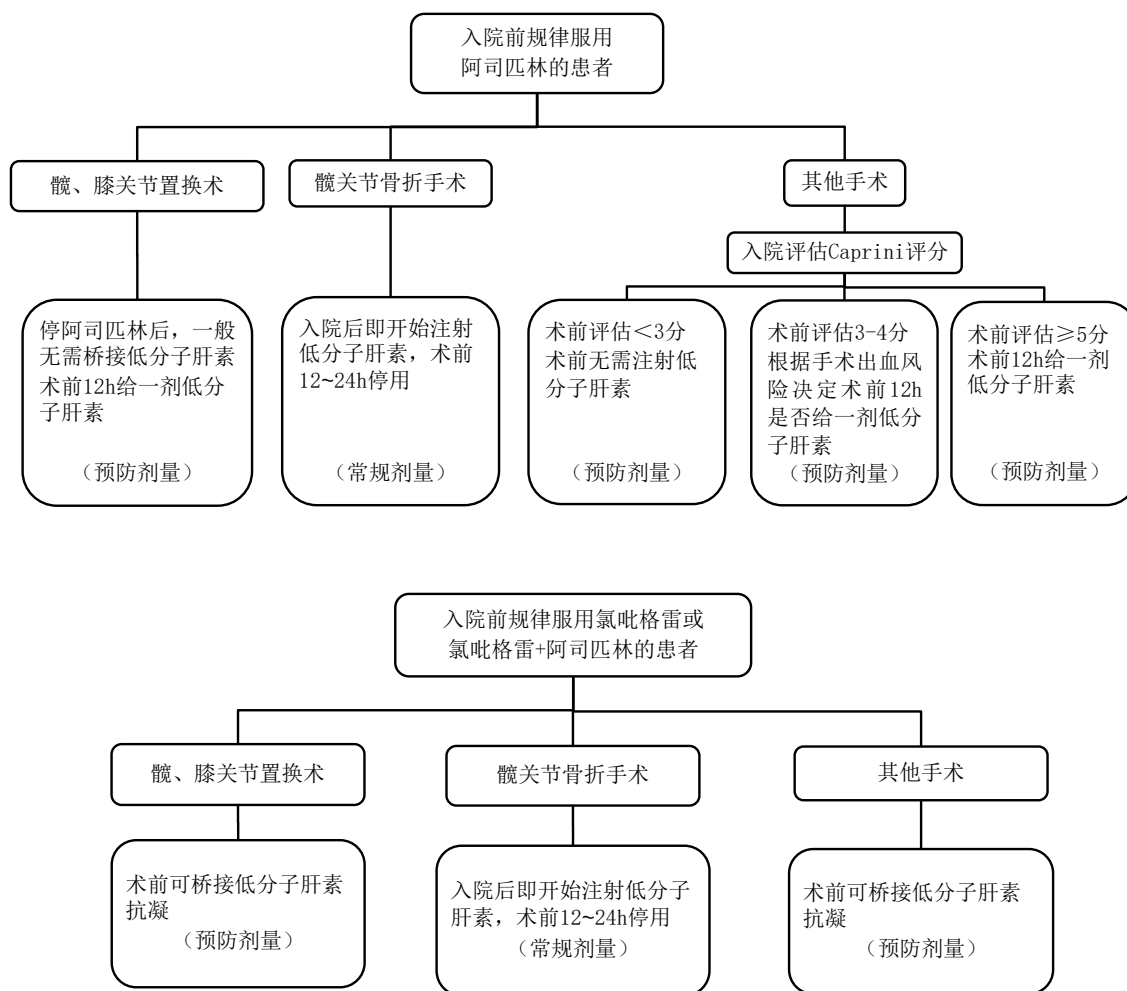


图4 骨科及其他外科患者围手术期抗凝药物管理方案

Figure 4. Anticoagulant drug management program for orthopedic and other surgical patients during perioperative period

注：预防剂量：那屈肝素钙0.3 mL，qd，依诺肝素0.3 mL，q12h 或0.4 mL，qd，达肝素钠5 000 IU qd；常规剂量：那屈肝素钙0.4 mL，qd，依诺肝素钠0.4 mL，q12h

表9 患者的一般情况 [M (P₂₅, P₇₅), n (%)]
Table 9. General characteristics [M (P₂₅, P₇₅), n(%)]

项目	常规治疗组 (n=121)	药师干预组 (n=202)	χ^2/U	P
年龄 (岁)	68 (62, 73)	66 (60, 73)	11084	0.161
男性	69 (57.0)	111 (55.0)	0.132	0.716
抗血小板药物适应证				
冠心病	110 (90.9)	183 (90.6)	0.009	0.925
PCI术后	56 (46.3)	121 (59.9)	5.667	0.017
CABG术后	10 (8.3)	10 (5.0)	1.431	0.232
缺血性脑梗死	23 (19.0)	46 (22.8)	0.638	0.424
合并疾病				
高血压	61 (50.4)	109 (54.0)	0.382	0.537
糖尿病	41 (33.9)	80 (39.6)	1.057	0.304
吸烟	7 (5.8)	18 (9.4)	0.719	0.397

续表9

项目	常规治疗组 (n=121)	药师干预组 (n=202)	χ^2/U	P
入院前抗血小板治疗方案			8.112	0.017
阿司匹林	72 (59.5)	122 (60.4)		
氯吡格雷	17 (14.0)	12 (5.9)		
阿司匹林+氯吡格雷	29 (24.0)	63 (31.2)		
阿司匹林+替格瑞洛	2 (1.7)	5 (2.5)		
DAPT	31 (25.6)	68 (33.7)		
手术类型			0.680	0.712
骨科手术	49 (40.5)	89 (44.1)		
胸外科手术	56 (46.3)	84 (41.6)		
肝胆胰脾外科手术	16 (13.2)	29 (14.4)		
手术出血风险			0.888	0.641
低	58 (47.9)	99 (49.0)		
中	29 (24.0)	55 (27.2)		
高	34 (28.1)	48 (23.8)		
围手术期血栓风险			3.071	0.080
低	60 (49.6)	80 (39.6)		
中或高	61 (50.4)	122 (60.4)		

表10 围手术期抗栓治疗适宜性评价结果

Table 10. Suitability evaluation results of antithrombotic therapy during perioperative period

项目	常规治疗组 (n=121)		药师干预组 (n=202)		χ^2	P
	适宜例数 ^a	占比 (%)	适宜例数 ^a	占比 (%)		
术前						
抗血小板药物治疗	29	24.0	125	61.9	43.605	<0.001
抗凝药物治疗	48	39.7	134	66.3	21.878	<0.001
术后						
抗血小板药物治疗	12	10.0	163	80.7	152.689	<0.001
抗凝药物治疗	79	65.3	181	89.6	28.495	<0.001

注：^a适宜的药物治疗例数

2.3 药品不良事件发生情况

药师干预组中患者的药品不良事件发生率与常规治疗组相比差异均无统计学意义, 见表 11。其中常规治疗组与药师干预组心脑血管事件发生率分别为 5.0%、5.0% ($P=0.997$), VTE 发生率为 2.5%、3.0% ($P=1.000$)。相比于常规治疗组, 药师干预组中患者的出血事件发生率有所降低, 但差异无统计学意义 ($P=0.710$), 其中常规治疗组与药师干预组小出血事件发生率分别为 3.3%、1.5% ($P=0.432$), 大出血事件发生率为 0.0%、0.5% ($P=1.000$)。

2.4 医疗质量及卫生经济学评价

相较于常规治疗组, 药师干预组中位住院天数 (10.00 d vs. 13.00 d, $P=0.004$)、住院期西药费用 (2 110.76 元 vs. 2 692.97 元, $P=0.008$)、住院期西药费用占比 (4.2% vs. 5.6%, $P < 0.001$) 以及住院期抗凝药物费用 (200.28 元 vs. 406.20 元, $P < 0.001$) 均显著减少。然而, 两组间住院期间总花费 (53 153.09 元 vs. 50 367.92 元) 和出院后 3 个月内再入院率 (12.4% vs. 10.9%) 的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 12。

表11 住院期间药品不良事件发生情况[n(%)]

Table 11. Incidence of adverse drug events during hospitalization [n(%)]

项目	常规治疗组 (n=121)	药师干预组 (n=202)	χ^2	P
心脑血管事件	6 (5.0)	10 (5.0)	<0.001	0.997
VTE	3 (2.5)	6 (3.0)	<0.001	1.000
出血事件	4 (3.3)	4 (2.0)	0.138	0.710
小出血事件	4 (3.3)	3 (1.5)	-	0.432 ^a
大出血事件	0 (0.0)	1 (0.5)	-	1.000 ^a

注：^aFisher确切概率

表12 医疗质量及卫生经济学评价结果[M (P₂₅, P₇₅) , n(%)]

Table 12. Evaluation results of medical quality and health economics [M(P₂₅, P₇₅), n(%)]

项目	常规治疗组 (n=121)	药师干预组 (n=202)	χ^2/U	P
住院时间 (d)	13.00 (9.00, 17.25)	10.00 (8.00, 14.00)	9 890.5	0.004
出院后3个月内再入院	15 (12.4)	22 (10.9)	0.169	0.681
住院期间总花费 (元)	53 153.09 (33 686.83, 68 855.84)	50 367.92 (33 853.81, 69 023.68)	10 088	0.389
住院期间西药费用 (元)	2 692.97 (1 693.96, 4 254.10)	2 110.76 (1 366.82, 3 193.76)	8 750	0.008
住院期间西药费用占比 (%)	5.6 (3.9, 9.0)	4.2 (3.0, 6.0)	8 097.5	<0.001
住院期间抗凝药物费用 (元)	406.20 (187.40, 707.60)	200.28 (0.00, 463.32)	8 946	<0.001

3 讨论

本研究结果显示，针对心脑血管疾病患者外科围手术期抗栓药物使用这一临床难题，临床药师基于循证化临床路径的干预模式是可行且有效的，能较好地改善慢病患者的抗栓药物使用不适宜问题，且在不增加心脑血管事件、VTE 以及出血事件发生率的同时，明显减少了患者的住院时间及西药费用和抗凝药物费用。

临床药师服务可以改善外科住院患者的临床结局，且可能会带来可观的成本效益^[15-16]。在本研究中，临床药师的主要职责是为外科中长期接受抗血小板药物的慢病患者提供最佳的抗栓药物治疗选择：①对患者进行详细的药学问诊；②协同医生对患者进行血栓和出血风险评估；③与医生讨论制定围手术期抗血栓治疗方案，及时发现不适宜医嘱并进行干预；④在住院期间为医护人员提供药物咨询、为患者提供用药教育；⑤对医务人员进行抗栓治疗相关培训；⑥随访患者术后3个月不良事件发生情况。

临床路径是一种新型医疗模式，临床路径的建立旨在保障患者获得最优的医疗服务，同时有助于规范医疗行为以及控制医疗费用^[17]。近年来，临床药师通过参与到临床路径中提供规范化的药

学服务，在提高临床合理用药水平以及减少医疗成本等方面作用显著^[18-20]。然而，国家卫生健康委员会发布的临床路径对药物选择仅局限于药理分类，并未对具体药品品种、给药剂量、用药疗程进行详细规定，以至于药物在临床实际使用时仍多基于经验，存在无适应证用药、用药剂量不规范、疗程过长等问题。目前，我国临床药师大多是参与临床路径的实践环节，而较少参与到临床路径的制订与管理环节^[18-21]，而关于临床药师联合多学科专家共同建立院内临床路径，并基于此进行临床干预的研究较少。

本研究基于前期对慢病患者围手术期抗栓药物治疗的适宜性评价及临床实践指南的系统性综述^[12-13]，临床药师对临床中可能出现的用药不适宜问题进行分析、汇总。针对临床用药问题，综合临床实践指南中的循证证据^[22-31]，同时结合我国相关专家共识^[32]，起草了“接受抗血小板药物治疗的患者围手术期抗栓药物管理临床路径”，交由院内相关专家审核讨论修订，最终形成我院以药师主导的合理用药临床路径，在医院合理用药工作中做出了新的尝试，并且取得了较好的结果。

然而，应用临床路径进行干预的实际工作难免会出现问题。虽然药师干预后患者的用药适宜

比例已显著改善,但用药适宜比例仍不高(分别为61.9%、66.3%、80.7%、89.6%),主要由于部分医生对临床药师提出的建议不完全接受,该现象在干预初期较明显,在干预后期则有所改善。可能由于医生的用药经验形成已久,对新观念接受较慢。根据工作中的经验,干预时应用循证证据效果更佳,对于细节且繁琐的临床用药问题,采用定期小讲课的形式可使医生更容易接受并且加深印象。此外,临床中患者情况各不相同,临床路径很难涵盖所有情况以给出适宜用药方案。对于复杂或特殊的患者,如无法依据临床路径给出用药方案,应开展多学科会诊,充分权衡不同治疗方案之间的利弊,最终选择相对适宜的用药方案。同时,这也提示在临床工作中随着新问题的出现,应不断地更新完善临床路径,使其应用范围更广。

本研究也存在一定的局限性:①回顾性研究设计导致部分临床资料可能收集不完全,并且非同期的前-后对照研究存在不可避免的潜在混杂因素,如外科围手术期抗栓药物管理的文献或临床实践指南更新和手术技术改进,这些因素可能会影响临床医生的认知和血栓形成及出血的风险;②出院后再入院发生情况受到地域限制,本研究仅统计再次收入本院的病例;③电子病历存在药品不良事件未录入的情况,可能导致患者的药品不良事件发生率低于真实情况;④电子病历存在患者既往用药史记录不完整情况,无法确保常规治疗组纳入所有符合纳入标准的患者,因此常规治疗组中同期纳入患者数量低于药师干预组。未来需要设计良好的多中心前瞻性研究进一步评价基于临床路径的药师干预效果。

临床药师基于循证化临床路径的干预模式是可行且有效的,能较好地改善慢病患者的抗栓药物使用不适宜问题,在不增加药品不良事件发生率的同时,能减少患者的住院时间及花费,提高患者的医疗质量且有效减轻患者的经济负担。此外,临床药师应用临床路径使医嘱干预工作化繁为简,在实施个体化药学服务方面发挥重要作用。对于复杂且共性存在的合理用药问题,多学科协作开发临床路径可能是有效的解决方法。

参考文献

1 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报

2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.[Hu SS, Gao RL, Liu LS, et al. Summary of the 2018 report on cardiovascular diseases in China[J]. Chinese Circulation Journal, 2019, 34(3): 209-220.] DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.03.001.

- 2 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,等.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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.09.004.
- 3 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.阿司匹林在动脉硬化性心血管疾病中的临床应用:中国专家共识(2005)[J].中国临床医生,2006,34(7):29-31. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3758.2006.03.029.
- 4 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.抗血小板治疗中国专家共识[J].中华心血管病杂志,2013,41(3):183-194. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2013.03.004.
- 5 Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) [J]. Eur Heart J, 2014, 35(37): 2541-2619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278.
- 6 Barillà F, Pelliccia F, Borzi M, et al. Optimal duration of dual anti-platelet therapy after percutaneous coronary intervention: 2016 consensus position of the Italian Society of Cardiology[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2017, 18(1): 1-9. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000434.
- 7 中国老年学学会心脑血管病专业委员会,中国康复医学会心脑血管病专业委员会.稳定性冠心病口服抗血小板药物治疗中国专家共识[J].中华心血管病杂志,2016,44(2):104-111. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.02.006.
- 8 Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, et al. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and

- communicate risk[J]. CMAJ, 2005, 173(6): 627–634. DOI: 10.1503/cmaj.050011.
- 9 Devereaux PJ, Biccari BM, Sigamani A, et al. Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery[J]. JAMA, 2017, 317(16): 1642–1651. DOI: 10.1001/jama.2017.4360.
 - 10 Sabaté S, Mases A, Guileria N, et al. Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in non-cardiac surgery[J]. Br J Anaesth, 2011, 107(6): 879–890. DOI: 10.1093/bja/aer268.
 - 11 Holcomb CN, Graham LA, Richman JS, et al. The incremental risk of coronary stents on postoperative adverse events: a matched cohort study [J]. Ann Surg, 2016, 263(5): 924–930. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001246.
 - 12 Wang X, Tang B, Liu Y, et al. Clinical practice guidelines for management of dual antiplatelet therapy in patients with noncardiac surgery: a critical appraisal using the AGREE II instrument[J]. J Clin Pharm Ther, 2022, 47(5): 652–661, DOI: 10.1111/jcpt.13593.
 - 13 汤博睿, 王子惠, 王华光, 等. 长期应用抗血小板药物骨科患者围手术期抗栓药物的使用合理性评价 [J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(7): 477–481. [Tang BR, Wang ZH, Wang HG, et al. Rationality evaluation of perioperative antithrombotic therapy in orthopedic patients with long-term use of antiplatelet drugs[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2021, 30(7): 477–481.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.07.010.
 - 14 Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium[J]. Circulation, 2011, 123(23): 2736–2747. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.
 - 15 Hyland SJ, Kramer BJ, Fada RA, et al. Clinical pharmacist service associated with improved outcomes and cost savings in total joint arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2020, 35(9): 2307–2317 e2301. DOI: 10.1016/j.arth.2020.04.022.
 - 16 Lin G, Huang R, Zhang J, et al. Clinical and economic outcomes of hospital pharmaceutical care: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Health Serv Res, 2020, 20(1): 487. DOI: 10.1186/s12913-020-05346-8.
 - 17 戴红霞, 成翼娟. 临床路径——科学、高效的医疗护理管理新模式 [J]. 中华护理杂志, 2003, 38(3): 48–51. [Dai HX, Cheng YJ. Clinical pathway -- A new model of scientific and efficient medical nursing management[J]. Chinese Journal of Nursing, 2003, 38(3): 48–51.] https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CJFD&dbname=CJFD2003&filename=ZHHL200303021&uniplatform=NZKPT&v=xzmmoFKFCzzGfsUUZE6n31xfCZCWGOm0YaYK-iPfrIyT27zmS_5i_kmbmgIwKxVI.
 - 18 杜洋洋, 余娜. 临床药师参与骨科临床路径抗感染的药学服务实施效果 [J]. 中国处方药, 2021, 19(10): 83–85. [Du YY, Yu N. Effects of clinical pharmacists participating in the implementation of pharmaceutical care for anti-infective treatment in orthopedic clinical pathways[J]. Journal of China Prescription Drug, 2021, 19(10): 83–85.] DOI: 10.3969/j.issn.1671-945X.2021.10.034.
 - 19 韩凤昭, 李振知, 杨文华. 临床药师参与骨科临床路径中抗凝治疗的探索与思考 [J]. 中南药学, 2017, 15(8): 1164–1167. [Han FZ, Li ZZ, Yang WH. Role of clinical pharmacists in anticoagulant treatment in orthopedic clinical pathways[J]. Central South Pharmacy, 2017, 15(8): 1164–1167.] DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2017.08.034.
 - 20 廖世雄, 李楚云, 陈美玲, 等. 临床药师参与慢性阻塞性肺疾病临床路径管理的效果评价 [J]. 中国药物经济学, 2018, 13(7): 98–101. [Liao SX, Li CY, Chen ML, et al. Clinical pharmacists' evaluation of clinical pathway in chronic obstructive pulmonary disease[J]. China Journal of Pharmaceutical Economics, 2018, 13(7): 98–101.] DOI: 10.12010/j.issn.1673-5846.2018.07.033.
 - 21 张群芳, 李杨华, 廖秋霞, 等. 临床路径对乳腺良性肿瘤手术围手术期预防用抗菌药合理性的影响 [J]. 药物流行病学杂志, 2013, 22(8): 448–450. [Zhang QF, Li YH, Liao QX, et al. Effect of clinical pathway on rationality of perioperative prophylactic antimicrobials for breast benign tumors[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2013, 22(8): 448–450.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2013.08.017.
 - 22 Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and

- of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(3): 213–260. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419.
- 23 Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e326S–e350S. DOI: 10.1378/chest.11–2298.
- 24 Kristensen SD, Knutti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(35): 2383–2431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu282.
- 25 Mehta SR, Bainey KR, Cantor WJ, et al. 2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology focused update of the Guidelines for the Use of Antiplatelet Therapy[J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(3): 214–233. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.012.
- 26 Kyo S, Imanaka K, Masuda M, et al. Guidelines for Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management for Noncardiac Surgery (JCS 2014) – digest version[J]. *Circ J*, 2017, 81(2): 245–267. DOI: 10.1253/circj.CJ–66–0135.
- 27 Nakamura M, Kimura K, Kimura T, et al. JCS 2020 Guideline focused update on antithrombotic therapy in patients with coronary artery disease[J]. *Circ J*, 2020, 84(5): 831–865. DOI: 10.1253/circj.CJ–19–1109.
- 28 Keeling D, Tait RC, Watson H. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy[J]. *Br J Haematol*, 2016, 175(4): 602–613. DOI: 10.1111/bjh.14344.
- 29 Cardiac Society of Australia and New Zealand. Guidelines for the management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing non-cardiac surgery[J]. *Heart Lung Circ*, 2010, 19(1): 2–10. DOI: 10.1016/j.hlc.2009.10.008.
- 30 Gualandro DM, Yu PC, Caramelli B, et al. 3rd Guideline for Perioperative Cardiovascular Evaluation of the Brazilian Society of Cardiology [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2017, 109(3 Supl 1): 1–104. DOI: 10.5935/abc.20170140.
- 31 Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(22): e77–137. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.944.
- 32 中国心胸血管麻醉学会非心脏麻醉分会, 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国心血管健康联盟. 抗血栓药物围手术期管理多学科专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(39): 3058–3074. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137–20200408–01123.

收稿日期: 2022年05月12日 修回日期: 2022年11月02日
本文编辑: 杨燕 钟巧妮