

基于 AGREE II 的急性冠脉综合征患者抗血小板药物治疗的指南评价^Δ

宋鹏飞^{1*}, 王 婷², 董亚琳¹, 张 璐^{1#} (1. 西安交通大学医学院第一附属医院药学部, 西安 710061; 2. 西安交通大学医学院第一附属医院风湿免疫科, 西安 710061)

中图分类号 R973

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)01-0005-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.01.002



摘要 目的:采用临床指南研究与评估系统 II (AGREE II) 工具,对 2010—2019 年国内外公开发表的急性冠脉综合征 (ACS) 患者抗血小板药物治疗相关临床实践指南进行方法学评价。方法:选取 2010—2019 年国内外公开发表的 ACS 患者抗血小板药物治疗指南及相关文献为研究对象,使用 AGREE II 对其进行系统评价,并分析各指南推荐内容的差异。结果:共纳入相关文献 10 篇,其中 7 篇治疗指南,3 篇专家建议与共识。AGREE II 各领域的平均得分,范围和目的为 (82.5±8.7)%,参与人员为 (67.5±15.3)%,制定的严谨性为 (68.7±18.2)%,表达的清晰性为 (89.3±4.0)%,应用性为 (68.1±13.8)%,编辑的独立性为 (54.8±12.3)%,总体评价为 (65.7±12.3)%。组内相关系数及 95%CI 为 0.89 (0.72~0.92),说明研究员评分一致性较高。指南均推荐术后使用阿司匹林+P2Y12 受体拮抗剂双联抗血小板治疗。结论:临床实践指南用药推荐术后使用阿司匹林+P2Y12 受体拮抗剂双联抗血小板治疗,用药疗程为 12 个月。ACS 患者非必要无需进行基因检测。

关键词 急性冠脉综合征; 抗血小板药物治疗; 指南评价

Evaluation of Guidelines for Antiplatelet Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome Based on AGREE II^Δ

SONG Pengfei¹, WANG Ting², DONG Yalin¹, ZHANG Lu¹ (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710061, China; 2. Dept. of Rheumatology and Immunology, the First affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710061, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the clinical practice guidelines for antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome (ACS) published domestically and internationally from 2010 to 2019 according to appraisal of guidelines for research and evaluation II (AGREE II) tool. **METHODS:** Guidelines and related literature for the treatment of antiplatelet drugs in patients with ACS published domestically and internationally from 2010 to 2019 were selected as the research object, and AGREE II was used to perform systematic review, and the differences between recommended contents of the guidelines were analyzed. **RESULTS:** A total of 10 relevant guidelines were included, including 7 treatment guidelines and 3 expert recommendations and consensus. Mean scores for each domain of AGREE II were (82.5±8.7)% for scope and purpose, (67.5±15.3)% for participants, (68.7±18.2)% for rigor of formulation, (89.3±4.0)% for clarity of presentation, (68.1±13.8)% for applicability, (54.8±12.3)% for editorial independence, and (65.7±12.3)% for overall evaluation. The intra-group correlation coefficient and 95%CI was 0.89 (0.72-0.92), indicating a high degree of consistency in researcher scores. All guidelines recommend aspirin + P2Y12 receptor antagonist combined with antiplatelet therapy after surgery. **CONCLUSIONS:** Clinical guidelines recommend aspirin + P2Y12 receptor antagonist combined with antiplatelet therapy for 12 months. Genetic testing is not necessary in patients with ACS.

KEYWORDS Acute coronary syndrome; Antiplatelet drug therapy; Guideline evaluation

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 包括 ST

段抬高心肌梗死 (ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)、非 ST 段抬高心肌梗死 (non-ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) 和不稳定型心绞痛。抗血小板药物可预防经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术中、术后血栓栓塞事件的发生,对于 ACS 和 PCI 术后患者,相关指南均推荐使用 2 种不同类型抗血小板药物治疗^[1]。《急性 ST 段抬高型心肌

^Δ 基金项目:陕西省科学技术厅重点研发计划项目 (No. 2021SF-328)

* 药师。研究方向:药物临床。E-mail:songpengf1991@163.com

通信作者:主管药师,在职博士研究生。研究方向:急性冠脉综合征患者抗血小板药物合理使用的决策模型构建及临床决策研究。E-mail:lucyzhangxian@sohu.com

梗死诊断和治疗指南(2019)》^[2]中指出,应用阿司匹林+替格瑞洛或阿司匹林+氯吡格雷双联抗血小板药物治疗的反应性不同,患者的阿司匹林抵抗发生情况也存在较大差异,可能导致患者服药5年内血栓栓塞事件复发率显著升高。研究结果表明,部分患者在联合应用阿司匹林与氯吡格雷后仍发生血栓栓塞事件,而替格瑞洛也能通过影响腺苷代谢导致患者发生血小板抑制、呼吸困难、心动过缓等不良反应^[3]。在双联抗血小板药物治疗过程中,患者个体差异使抗血小板药物的疗效及安全性发生较大波动,血小板功能基因检测能够帮助医师了解不同个体对抗血小板药物治疗的反应,提高疗效及用药稳定性^[4]。影响阿司匹林抗血小板治疗的因素较多,遗传是重要的影响因素之一^[5]。虽然大部分指南推荐替格瑞洛联合阿司匹林作为一线用药,但由于存在阿司匹林抵抗和替格瑞洛不良反应,在临床实践中医师不一定采用该用药方法。氯吡格雷为二线药物,受基因因素影响较大。氯吡格雷降阶梯治疗时,患者基因检测的必要性及用药疗程尚不明确。因此,本研究采用临床指南研究与评估系统Ⅱ(AGREE Ⅱ)工具,对2010—2019年国内外公开发表的ACS患者抗血小板药物治疗相关临床实践指南进行方法学评价,为临床合理用药提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2010—2019年国内外公开发表的ACS患者抗血小板药物治疗指南及相关文献为研究对象。纳入标准:(1)2010—2019年出版的专家建议与共识或指南(统称为指南),如果有更新则纳入最后更新的版本;(2)题目、摘要或正文明确提及抗血小板药物治疗;(3)制定方法符合世界卫生组织要求。排除标准:(1)与本研究内容或方向无关的指南;(2)外文文献;(3)整体篇幅过短或以摘要形式发布的指南。

1.2 方法

1.2.1 检索策略:计算机检索的数据库包括万方数据库(Wanfang Data)、中国知网(CNKI)、PubMed、美国国立指南数据库(NGC)、维普数据库(VIP)等。检索年限为2010—2019年。中文检索词包括“冠状动脉”“抗血小板”和“指南”等,英文检索词包括“Coronary”“Anti-platelet”和“Guide”等。手工检索内容包括学会或者机构正式发布的临床实践指南或者相关书籍。

1.2.2 指南筛选与资料提取:根据纳入标准与排除标准,由3名研究人员独立筛选所阅读文献的标题、摘要和全文,指南的最后纳入需3名研究人员共同协商并取得一致同意。指南及相关文献提取信息包括标题、国家、出版年份、发起者、评价工具、推荐强度。

1.2.3 指南评价:使用AGREE Ⅱ对纳入的指南进行系统评价,AGREE Ⅱ包括范围和目的、制定的严谨性、应用性、参与人员、表达的清晰性以及编辑的独立性等6个领域,包括23个条目。每个条目得分1~7分,1分代表评分人员很不同意,7分代表很同意。各领域得分等于该领域中各条目分数的总和,并将评分标准化,以百分比表示,即各领域得分=(实际得

分-最小可能得分)/(最大可能得分-最小可能得分)×100%。

1.3 统计学方法

采用SPSS 24.0软件进行统计学分析,采用组内相关系数(ICC)对评价结果进行一致性检验。ICC≥0.75时,表示一致性较高;0.40≤ICC<0.75时,表示一致性一般;ICC<0.40时,表示一致性较差。AGREE Ⅱ平均得分以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验进行比较。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索出相关文献2764篇,初步筛查得到38篇,进一步筛选整合得到10篇。其中,7篇为治疗指南,3篇为专家建议与共识;10篇指南为PCI术后患者进行双联抗血小板药物治疗提供了推荐性意见;10篇指南提供了P2Y12受体抑制剂相关维持剂量、负荷剂量及注意事项等。文献检索流程见图1;纳入指南基本特征见表1。

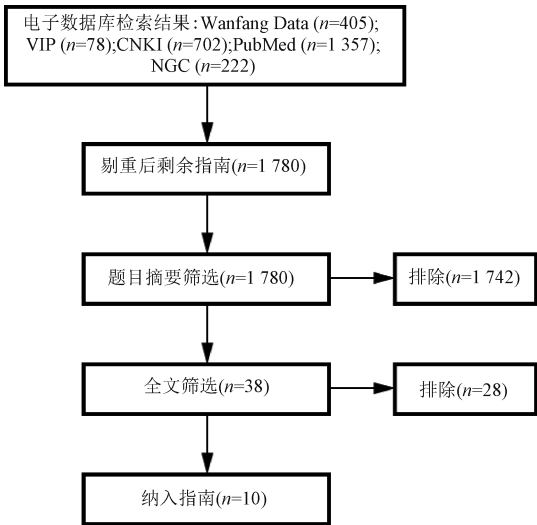


图1 文献检索流程

2.2 指南的质量评价情况

2.2.1 评价者一致性分析:3名研究员运用AGREE Ⅱ软件随机抽取2篇指南,并对其进行预实验评分,预实验组的ICC及95%CI为0.89(0.72~0.92),说明研究员评分一致性较高;AGREE Ⅱ各领域和整体评价得分的ICC均>0.75;根据指南发表时间的不同,将10篇指南划分为近期指南(2017—2019年发布的指南,n=5)与非近期指南(2010—2016年发布的指南,n=5),近期指南与非近期指南各领域和总体评价得分比较,差异均无统计学意义(P>0.05),见表2。

2.2.2 指南质量评价结果:所有临床实践指南的总体评价得分为(65.7±12.3)%;获得最高分的领域是表达的清晰性,得分为(89.3±4.0)%,其次是范围和目的,得分为(82.5±8.7)%;其他领域的得分均<80%,编辑的独立性领域得分最低,为(54.8±12.3)%;得分低的还包括参与人员领域,得分为(67.5±15.3)%,见表3。

2.3 指南推荐意见评价

2.3.1 抗血小板药物治疗中阿司匹林的推荐剂量:纳入的

表 1 纳入指南的基本特征					
指南编号	指南名称	制定年份	国家	制定机构	指南内容/主题
1	《非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南》 ^[6]	2012 年	中国	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	NSTEMI
2	《抗血小板治疗中国专家共识》 ^[7]	2013 年	中国	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	冠状动脉疾病 (CAD)、ACS
3	《2014 年美国心脏协会/美国心脏病学院关于非 ST 抬高急性冠脉综合征患者治疗指南》 ^[8-9]	2014 年	美国	美国心脏病学会 (ACC)/美国心脏协会 (AHA)	NSTEMI
4	《替格瑞洛临床应用中国专家共识》 ^[10]	2016 年	中国	中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华医学会心血管病学分会介入学组, 中华心血管病杂志编辑委员会	ACS
5	《中国经皮冠状动脉介入治疗指南 (2016)》 ^[11]	2016 年	中国	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, 中华心血管病杂志编辑委员会	ACS
6	《急性冠状动脉综合征非血运重建患者抗血小板治疗中国专家共识 (2018)》 ^[12]	2018 年	中国	中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华医学会心血管病学分会冠心病与动脉粥样硬化学组, 中华心血管病杂志编辑委员会	ACS
7	《冠心病合理用药指南 (第 2 版)》 ^[13]	2018 年	中国	国家卫生健康委员会合理用药专家委员会, 中国药师协会	CAD
8	《急性 ST 段抬高型心肌梗死溶栓治疗的合理用药指南 (第 2 版)》 ^[14]	2019 年	中国	国家卫生健康委员会合理用药专家委员会, 中国药师协会	STEMI
9	《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 (2019)》 ^[2]	2019 年	中国	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	STEMI
10	《急性冠脉综合征急诊快速诊治指南 (2019)》 ^[15]	2019 年	中国	中国医师协会急诊医师分会, 国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会, 中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会	ACS

表 2 AGREE II 各领域评分的 ICC 及近期指南、非近期指南得分比较

领域	ICC (95% CI)	非近期指南 (n=5) / ($\bar{x} \pm s, \%$)	近期指南 (n=5) / ($\bar{x} \pm s, \%$)	P
范围和目的	0.879 (0.425~0.930)	85.2±11.1	79.8±5.2	0.181
参与人员	0.916 (0.860~0.973)	71.4±17.1	63.6±13.9	0.278
制定的严谨性	0.940 (0.861~0.977)	67.4±22.3	70.0±15.7	0.767
表达的清晰性	0.950 (0.850~0.980)	89.4±1.7	89.2±5.8	0.918
应用性	0.872 (0.571~0.960)	72.8±16.1	63.4±10.6	0.141
编辑的独立性	0.889 (0.529~0.970)	55.6±15.1	54.0±10.6	0.787
总体评价	0.790 (0.479~0.908)	75.2±9.4	56.2±5.5	0.089

表 3 各篇指南的 AGREE II 评价结果 (%)

指南编号	范围和目的	制定的严谨性	应用性	参与人员	表达的清晰性	编辑的独立性	总体评价
1	92	76	56	68	88	76	63
2	75	87	76	56	88	64	82
3	87	45	56	55	92	55	71
4	99	87	87	93	89	45	73
5	73	42	89	85	90	38	87
6	78	53	57	73	84	51	61
7	81	76	63	67	92	63	49
8	82	94	79	45	83	62	52
9	72	63	51	54	97	37	58
10	86	64	67	79	90	57	61
平均得分 ($\bar{x} \pm s$)	82.5±8.7	68.7±18.2	68.1±13.8	67.5±15.3	89.3±4.0	54.8±12.3	65.7±12.3

持剂量为 75~100 mg, 1 日 1 次; 1 篇 ACC/AHA 制定的关于 NSTEMI 的指南中规定阿司匹林的负荷剂量为 162~325 mg, 维持剂量为 81~325 mg, 1 日 1 次; 1 篇指南规定 ACS 患者的阿司匹林负荷剂量为 100~300 mg。对于 STEMI 患者, 指南普遍推荐给予患者负荷量较高的阿司匹林, 剂量为 300 mg。各篇指南规定的抗血小板治疗中阿司匹林推荐剂量见表 4。

2.3.2 P2Y12 受体抑制剂的选择与推荐: 10 篇指南均提到了 P2Y12 受体抑制剂的选择与推荐, 包括维持剂量、负荷剂量、用药搭配、换药原则、禁忌证等。10 篇指南指出术后常用氯吡格雷推荐维持剂量为 75 mg, 1 日 1 次, 8 篇指南推荐氯吡格雷负荷剂量为 300~600 mg; 10 篇指南建议 PCI 术后的 ACS 患者双联抗血小板治疗时, 首选 P2Y12 受体抑制剂替格瑞洛。10 篇指南推荐在首次给药时应给予替格瑞洛的负荷剂量 180 mg, 维持剂量 90 mg, 1 日 2 次; 替格瑞洛与阿司匹林双联抗血小板

10 篇指南均提及, 在术前负荷治疗及术后 12 个月维持治疗中, 常规推荐阿司匹林与 P2Y12 受体抑制剂双联抗血小板治疗; 目标人群主要为 ACS 患者; 无明显阿司匹林禁忌证的 ACS 患者均可立即口服阿司匹林进行抗血小板治疗。10 篇指南均推荐入院尽快口服阿司匹林, 常规推荐给予阿司匹林+氯吡格雷或阿司匹林+替格瑞洛双联抗血小板治疗。区域、风俗习惯、饮食、记录人员、实验环境等因素均可导致推荐剂量不同; 9 篇指南规定阿司匹林负荷剂量不超过 300 mg, 3 篇指南规定阿司匹林负荷剂量为 150~300 mg; 8 篇指南规定阿司匹林维

表 4 各篇指南规定的抗血小板治疗中阿司匹林推荐剂量

指南编号	治疗范围	负荷剂量/mg	维持剂量/mg
1	NSTEMI	150~300	75~100
2	CAD、ACS	300	75~100
3	NSTEMI	162~325	81~325
4	ACS	300	75~100
5	ACS	100~300	100
6	ACS	150~300	75~100
7	CAD	300	75~100
8	STEMI	300	75~100
9	STEMI	150~300	75~100
10	ACS	300	75~100

治疗至少持续 12 个月。对于中危、高危缺血的 NSTEMI 患者, 无论初始治疗是否给予氯吡格雷预处理, 均推荐替格瑞洛。10 篇指南对双联抗血小板的疗程给予推荐, 10 篇指南推荐 P2Y12 受体抑制剂疗程均为 12 个月。10 篇指南均未推荐对

表 5 各篇指南中双联抗血小板药物维持、负荷剂量及基因检测情况

指南编号	治疗范围	氯吡格雷		替格瑞洛		普拉格雷		疗程/月	基因检测 推荐
		负荷剂量	维持剂量	负荷剂量	维持剂量	负荷剂量	维持剂量		
1	NSTEMI	300~600 mg	75 mg	180 mg	90 mg, 1 日 2 次	60 mg	10 mg	12	否
2	CAD、ACS	300~600 mg	75 mg	180 mg	90 mg, 1 日 2 次	60 mg	10 mg	12	否
3	NSTEMI	300~600 mg	75 mg	180 mg	90 mg, 1 日 2 次	60 mg	10 mg	12	否
4	ACS	600 mg	75 mg	180 mg	90 mg, 1 日 2 次	—	—	12	否
5	ACS	300~600 mg	75 mg	180 mg	90 mg, 1 日 2 次	—	—	12	否
6	ACS	300~600 mg	75 mg	180 mg	90 mg, 1 日 2 次	—	—	12	否
7	CAD	600 mg	75 mg	180 mg	90 mg, 1 日 2 次	—	—	12	否
8	STEMI	300~600 mg	75 mg	180 mg	90 mg, 1 日 2 次	60 mg	10 mg	12	否
9	STEMI	300~600 mg	75 mg	180 mg	90 mg, 1 日 2 次	—	—	12	否
10	ACS	300~600 mg	75 mg	180 mg	90 mg, 1 日 2 次	—	—	12	否

注：“—”表示指南中未规定。

3 讨论

ACS 是一种危害严重、猝死率高的多发疾病,规范 ACS 患者的用药管理是降低死亡率、改善预后的关键,无论采取介入治疗或药物治疗,抗血小板治疗都是 ACS 疾病管理的基础。双联抗血小板,即阿司匹林联合 P2Y12 受体拮抗剂是 ACS 患者的标准治疗方法。临床实践指南是降低临床实践与当前最佳证据之间差距的临床决策工具,低质量的指南会误导临床工作者,而高质量的指南则能为临床医学工作者提供合理的临床决策,可见指南的潜在价值由指南本身的质量决定。因此,本研究采用 AGREE II 工具对 2010—2019 年国内外公开发表的 ACS 患者抗血小板药物治疗相关临床实践指南进行方法学评价,以期对指南进行规范,为临床合理用药提供理论依据。

本研究共纳入 10 篇指南,预实验组的 ICC 及 95%CI 为 0.89(0.72~0.92),且 AGREE II 各领域和整体评价得分的 ICC 均>0.75,提示 3 名研究员的评价有较高的一致性。纳入的 10 篇指南总体质量较高,在范围和目的、制定的严谨性、应用性、参与人员、表达的清晰性等 5 个领域的平均得分≥60%。只有编辑的独立性领域得分较差,得分为(54.8±12.3)%,说明制定指南的方法学还需要逐步完善。在编辑的独立性领域,制定指南的小组没有足够重视声明赞助单位的观点和披露小组成员的利益关系。如果未声明有关的利益冲突,则推荐的治疗建议可能受到多方利益影响,导致建议发生偏倚。因此,指南的制定还需要进一步规范。

10 篇指南推荐患者术后进行抗凝治疗联合抗血小板治疗,联合应用 P2Y12 受体拮抗剂与阿司匹林。推荐 PCI 术后持续应用阿司匹林,3 篇指南推荐行冠状动脉旁路移植术患者在术前服用一定剂量的阿司匹林,若术前未服用则需术后服用;10 篇指南指出在出院后仍需继续服用阿司匹林,并提供较为全面的心血管康复计划以及有证据的生活管理计划。3 篇指南提出三联抗血小板治疗的可能,但基于现有医疗机制和病例数据,短时间无法将其写入指南。5 篇指南提出基因与抗血小板药物治疗的联系,4 篇指南推荐口服普拉格雷负荷剂量为 60 mg,维持剂量为 10 mg,1 日 1 次。

1 篇指南推荐心源性脑卒中患者可单用抗血小板治疗,非心源性脑卒中患者可选用氯吡格雷或阿司匹林治疗,抗血小板药物优于抗凝血药,而高危患者用氯吡格雷更优。在应用氯吡格雷治疗时,氯吡格雷低反应性的缺血性脑卒中患者具有较高

的缺血性事件发生率,提示氯吡格雷低反应性与缺血性脑血管事件发病密切相关^[16]。

氯吡格雷在临床上的应用十分广泛,但其疗效存在明显的个体差异。研究结果表明,5%~30%的患者因对氯吡格雷无反应而耽误治疗,遗传是其中重要的影响因素。CYP2C19 是药物活化过程中的关键酶,而氯吡格雷是一种前体药物,经肠道吸收后,仅 10%~15%通过 CYP2C19 酶代谢成为活性药物^[17]。可见,包括 CYP2C19 的 CYP 系统,对氯吡格雷活化具有重要作用。CYP2C19 功能缺陷(Lof)基因型虽然对心血管疾病有一定的影响作用,但单独根据该基因型预测缺血事件的价值较有限,并且基因多态性导致的血小板反应性差异对临床结果的影响还不确定,不推荐进行常规 CYP2C19 基因型检测^[18-19]。

本研究纳入的指南均常规推荐 ACS 患者进行阿司匹林+氯吡格雷或阿司匹林+替格瑞洛双联抗血小板药物治疗,并推荐联合用药时间至少持续 12 个月。8 篇指南指出阿司匹林药效最佳维持剂量为 75~100 mg,无特殊情况终身用药。氯吡格雷具有抗血栓能力强、起效迅速的优点,10 篇指南推荐预后常用氯吡格雷的维持剂量为 75 mg,1 日 1 次;8 篇指南推荐负荷剂量为 300~600 mg。替格瑞洛是一种新型、与血小板可逆性结合的口服活性药,负荷剂量为 180 mg,维持剂量为 90 mg,1 日 2 次。应用替格瑞洛患者的长期预后优于应用氯吡格雷的患者,《替格瑞洛临床应用中国专家共识》^[10]中指出,血栓事件发生率相对较高的 ACS 患者,如糖尿病、慢性肾脏病及复杂冠状动脉病变患者,抗血小板药物治疗首选替格瑞洛,维持剂量为 90 mg,1 日 2 次,负荷剂量为 180 mg,且与阿司匹林联合应用至少 12 个月。

ACS 患者的抗血小板药物治疗是一把“双刃剑”,在减少血栓形成的同时也能使出血发生率升高。ACS 患者使用抗血小板药物可降低心脑血管不良事件发生率,但药品不良反应的发生率较高,当 2 种不同类型抗血小板药物联合应用时,患者出血事件发生率显著升高。在临床实践过程中,医师迫切需要基因检测技术协助诊疗,但现实技术及认知层面还有待精进。例如,需要根据不同患者对抗血小板药物的“抵抗性”“反应性”的基因测序,来调整抗血小板药物治疗方案。

参考文献

[1] BERGMARK B A, MATHENG N, MERLINI P A, et al. Acute coronary syndromes[J]. Lancet, 2022, 399(10332): 1347-1358.
(下转第 12 页)