

冠心病药物治疗的处方审核-临床思维引导处方审核工作模式

北京协和医院 药剂科

胡扬 李建涛 赵静

2020年6月6日



》)审核要点



・药物用法用量

・药物联合使用

・药物适应证



>> 不合理处方类型



- 1. 皮试问题
- 2. 处方用药与临床诊断的相符性
- 3. 用量用法的正确性
- 4. 剂型与给药途径的合理性
- 5. 重复给药问题
- 6. 药品不良相互作用和配伍禁忌
- 7. 其他用药不适宜
- 8. 高危药品及重点审核药品



》冠心病用药分类



类型	品种	具体药物	备注
预防事件-改善预后药物	抗血小板 药物	阿司匹林 氯吡格雷 替格瑞诺	
	他汀类药物	他汀	
	ACEI/ARB	合并心衰/高血压/ 糖尿病	
缓解症状-抗	一线药物	B受体阻滞剂	减少心肌耗氧量
心绞痛治疗 药物		ССВ	负性肌力作用 减少心肌耗氧量
	二线药物	硝酸酯类	扩张大血管
		伊伐布雷定	降低心率不影响血压
		曲美他嗪	改善心肌缺血代谢
		尼可地尔	扩张小血管
北牙约字会			

2018年中国冠心病合理用药指南



》》冠心病患者的抗血小板治疗



疾病	支架	用法
急性冠脉综合征	DES药物洗脱 支架	双抗至少12个月 阿司匹林+氯吡格雷/替格瑞诺
(心梗+不稳 定性心绞痛) 择期PCI	BMS裸支架	双抗至少1个月 阿司匹林+氯吡格雷/替格瑞诺
稳定型 冠心病		阿司匹林



>> 常用的抗血小板治疗药物



BPA

	阿司匹林	氯吡格雷	替格瑞诺
分类		噻吩并吡啶类	环戊基三唑嘧啶 类
与P2Y12受体结 合的可逆性	COX抑制剂	不可逆	可逆
活性形式		前体药物 受肝脏代 谢限制	不受肝脏代谢限 制
起效时间		2-8h	30min-2h
急诊PCI 剂量	300mg	300-600mg	180mg
常用维持剂量	75-150mg/d	75mg/d	90mg bid
作用持续时间	7d	7-10d	3-5d
ADR-呼吸困难	发生率低	发生率低	发生率高 哮喘/COPD应慎用



替格瑞洛



〉禁忌

- > 对本品及任一辅料成分过敏者
- > 活动性病理性出血(消化性溃疡/颅内出血)
- > 有颅内出血病史者
- > 中-重度肝脏损害患者
- > 强效CYP3A4抑制剂

(伊曲康唑、克拉霉素、利托那韦)



替格瑞洛



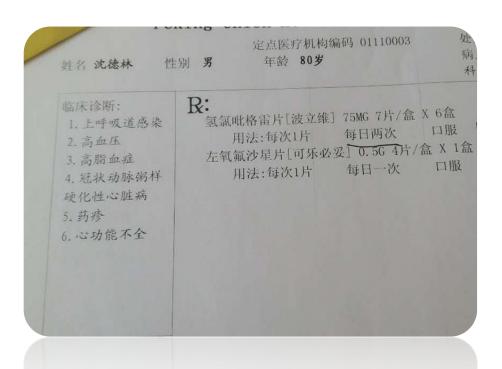
◇ 警告

- > 1 出血风险
- > 2 阿司匹林的剂量和疗效
 - > 避免中断药物治疗
 - 因降低 替格瑞诺减少复合终点事件的临床疗效; 不推荐与维持剂量>100mg的阿司匹林联合用药
 - → 阿司匹林: 75-100mg/d



用法用量





- > 冠脉病变严重
- > 氯吡格雷抵抗
- ➢ 阿司匹林过敏。。。

氯吡格雷150mg/d非绝对不合理 北京药学会

> 用法用量

氯吡格雷

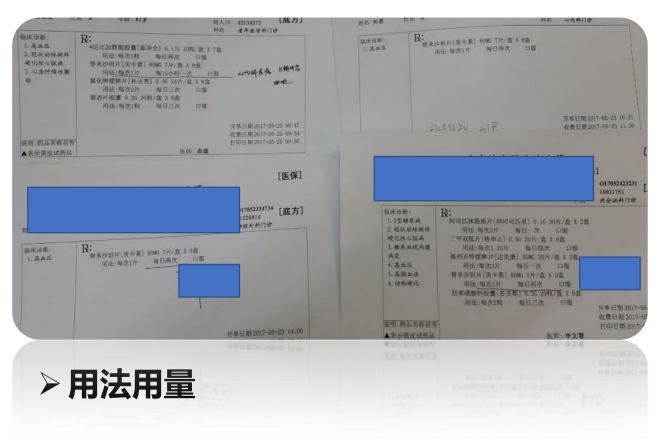
维持剂量75 mg/d 负荷剂量300-600 mg once

阿司匹林: 负荷剂量300 mg once

维持剂量100 mg/d







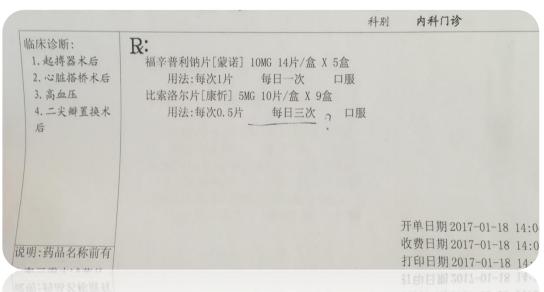
高血压:

替米沙坦按照药品说明书最大剂量是80mg



》用法用量





> 用法用量

比索洛尔

每日三次?

- > 半衰期=10-12h,在血浆中可维持24h
- Qd 每日一次用法



>> 药物联合使用



> 药物联合使用

- · 氯吡格雷+PPI
- 他汀+。。。
- 硝苯地平+利福平
- 胺碘酮+。。。

氯吡格雷+PPI

药品	价格	数量	单位
弥可保(甲钴胺片)[0.5MG 20片/盒]	35.2000	2	盘
波立维(氢氯吡格雷片)[75MG 7片/盒]	132,6700	4	盒
络活喜(氨氯地平片)[5MG 7片/盒]	37.5300	4	盘
复方丹参滴丸[27MG 180丸/瓶]	28.7500	5	瓶
血脂康胶囊[0.3G 24粒/盒]	27.5800	5	盒

药品	价格	数量	单位
洛赛克MUPS(奥美拉唑镁肠溶片)[20MG 7片/盒]	86.0200	4	盘
维固力(氨基葡萄糖胶囊)[0.25G 20粒/盒]	60.0000	4	<u>#</u>
参松养心胶囊[0.4G 36粒/盒]	30.1400	3	☆





European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehr236



ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation

contraindications such as excessive risk of bleeding.	,	A	132
A proton pump inhibitor (preferably not omeprazole) in combination with DAPT is recommended in patients with a history of gastrointestinal haemorrhage or peptic ulcer, and appropriate for patients with multiple other risk factors (H. elicobacter pylori infection, age ≥65 years, concurrent use of anticoagulants or steroids).	- 1	A	125–127
Prolonged or permanent withdrawal of P2Y, inhibitors within 12 months after the index event is discouraged unless			

指南首次明确有关质子泵抑制剂(PPI)与抗血小板药物共用的问题,对于既往有消化道出血或溃疡的患者推荐一种PPI(除外奥美拉唑)与双联抗血小板治疗(DAPT)合用,在其他存在多种危险因素的患者(如幽门螺杆菌感染、年龄在65岁以上、同时使用抗凝或糖皮质激素)也适用(IA)

Proton pump inhibitors that inhibit CYP2C19, particularly ome-prazole, decrease clopidogrel-induced platelet inhibition ex vivo, but there is currently no conclusive clinical evidence that co-administration of clopidogrel and proton pump inhibitors increases the risk of ischaemic events. One randomized trial (prematurely interrupted for lack of funding) tested routine omeprazole combined with clopidogrel vs. clopidogrel alone in patients with an indication for dual antiplatelet therapy (DAPT) for 12 months, including post-PCI patients, ACS, or other indications. No increase in ischaemic event rates but a reduced rate of upper gastrointestinal bleeding was observed with omeprazole. However, the ischaemic event rate in this study was low and it is uncertain whether omeprazole may reduce the efficacy of clopidogrel in higher risk settings. Strong inhibitors (e.g. ketoco-

氯吡格雷 +PPI

肝脏主要代谢酶:

细胞色素P450 (CYP3A4, CYP2C19)

ADP receptor (P2RY12)

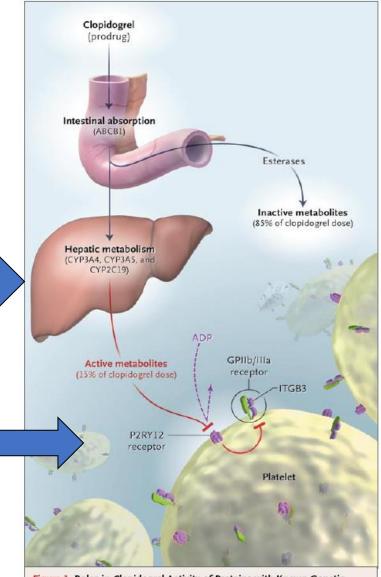


Figure 1. Roles in Clopidogrel Activity of Proteins with Known Genetic Polymorphisms.

Intestinal absorption of the prodrug clopidogrel is limited by an intestinal efflux pump P-glycoprotein coded by the ABCB1 gene. The majority of the prodrug is metabolized into inactive metabolites by ubiquitous esterases. The minority is bioactivated by various cytochrome P450 (CYP) isoforms into active metabolites. These metabolites irreversibly antagonize the adenosine diphosphate (ADP) receptor (coded by the P2RY12 gene), which in turn inactivates the fibrinogen receptor (the glycoprotein [GP] IIb/IIIa receptor coded by the ITGB3 gene) involved in platelet aggregation.

细胞色素P450 (CYP2C19): 氯吡格雷 与PPI的共同代谢途径, PPI可竞争性抑制 CYP2C19活性

降低活性氯吡格雷血药 浓度

降低血小板聚集抑制率

缺血性事件率可能上升

氯吡格雷+PPI

	Α	D	M	E	T1/2	CYP2C19抑 制作用
Omeprazole 奥美拉唑	30-40%		Liver,extensive,3条代谢途径 CYP2C19具有遗传多态性		0.5-1h	抑制
Esomeprazole 埃索美拉唑	89- 90%↑		Liver,extensive,主要代谢酶是 CYP2C19 其余经CYP3A4代谢		1.2- 1.5h	抑制(程度不确 定)
Rabeprazole 雷贝拉唑	52%		Liver,extensive,3条代谢途径 (还原成硫醚代谢物;CYP3A4 生成砜代谢物; 经CYP2C19生成去甲基代谢物)		2h	?抑制 CYP2C19的可 能性很小
Lansoprazole 兰索拉唑	81-91%		Liver,extensive 主要代谢酶是CYP2C19		0.9- 1.5h	? 不明确
Pantoprazole 泮托拉唑	77%	3	Liver,extensive, 主要代谢酶CYP2C19(亲和力低) 其次是CYP3A4		1h	专家共识:无任 何程度的 CYP2C19抑制 作用

美国FDA警告



U.S. Food and Drug Administration



CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH

Early Communication about an Ongoing Safety Review of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix)

Until further information is available FDA recommends the following:

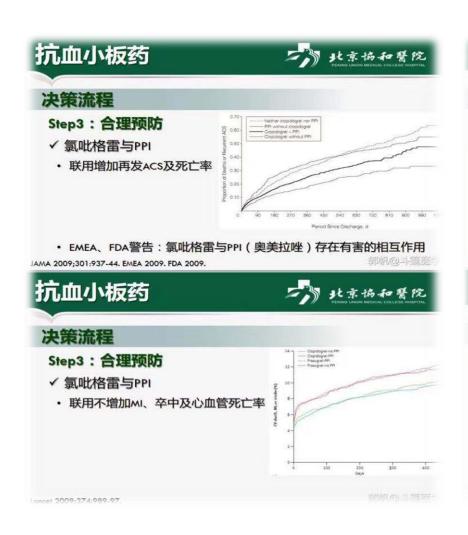
- Healthcare providers should continue to prescribe and patients should continue to take clopidogrel as directed, because clopidogrel has
 demonstrated benefits in preventing blood clots that could lead to a heart attack or stroke.
- Healthcare providers should re-evaluate the need for starting or continuing treatment with a PPI, including Prilosec OTC, in patients taking clopidogrel.
- Patients taking clopidogrel should consult with their healthcare provider if they are currently taking or considering taking a PPI, including Prilosec OTC.

This early communication is in keeping with FDA's commitment to inform the public about its ongoing safety reviews of drugs.

FDA wishes to emphasize additional facts that may be a source of confusion among healthcare professionals:

- With regard to the proton pump inhibitor (PPI) drug class, this recommendation applies only to omeprazole
 and not to all PPIs. Not all PPIs have the same inhibitory effect on the enzyme (CYP 2C19) that is crucial for
 conversion of Plavix into its active form.
- Pantoprazole (Protonix) may be an alternative PPI for consideration. It is a weak inhibitor of CYP2C19 and has less effect on the pharmacological activity of Plavix than omeprazole.

临床预后&药物代谢



✓ 氯吡格雷与PPI

• 间隔12h

• 如出血风险高,仍该联用

• 联用优先级? 泮托拉唑、雷贝拉唑>兰索拉唑> 埃索美拉唑>奥美拉

· 2010 ACCF/ACG/AHA指南更新: 不应有联用优先级!

Circulation 2009;120:2310-2. Digestion 2010;81:10-5. J Am Coll Cardiol 2010;56:2051-66.

Can J Gastroenterol 2009;23:251-2. Ann Pharmacother 2009;43:1266-74.



>> 药品中文说明书



氯吡格雷说明书与PPI相互作用

不推荐氯吡格雷与奥美拉唑或埃索美拉唑联合使用; **泮托拉唑、兰索拉唑与氯吡格雷联用后,未观察到氯吡格** 雷代谢物的血药浓度大幅下降,可以联用。

PPIs说明书	与氯吡格雷相互作用
奥美拉唑肠溶片(洛赛克)	未提及
埃索美拉唑镁肠溶片(耐信)	未提及
兰索拉唑胶囊(达克普隆)	未提及
泮托拉唑肠溶片(潘妥洛克)	未提及
奥美拉唑肠溶片(洛赛克)	未提及



三唑类 大环内酯类



药物	代谢	相互作用	排泄
普伐他汀	不经CYP3A4代谢	不建议与贝特类 合用	肝肾双通道清除, 20%肾排泄
氟伐他汀	CYP2C9 (2/3) CYP3A4 (1/3)	不建议与贝特类	胆汁排泄
辛伐他汀	CYP3A4	及CYP3A4强抑制剂合用	胆汁排泄
阿托伐他汀	CYP3A4		胆汁排泄
瑞舒伐他汀	有限的代谢(10%) P450的弱底物	不建议与贝特类 合用	胆汁排泄
血脂康胶囊	洛伐他汀(0.6g bid)	不建议与贝特类 合用	





▶肝功能异常

剂量依赖性

1-2%,开始用药3m

转氨酶水平超过正常上限3倍以上时,需停药

转氨酶水平恢复正常范围内可再次使用





≻肌病(最严重ADR)

剂量依赖性 机制不明 肌痛 肌炎 横纹肌溶解

高危因素:

大剂量他汀 高龄 低体重 肝肾疾病药物的相互作用

亲水性他汀

- ✓瑞舒伐他汀
- ✓普伐他汀

亲脂性他汀

- ✓洛伐他汀
- ✓辛伐他汀
- ✓阿托伐他汀

DM未控制的甲减



禁与辛伐他汀合用



伊曲康唑 泊沙康唑

克拉霉素

HIV蛋白酶抑制剂

环孢素

2011年6月美国FDA发布大剂量辛伐他汀安全推荐就其安全性在说明书中进行了修改辛伐他汀获准的最高剂量(80 mg)与肌肉损伤或肌病的危险增加相关

硝苯地平+利福平

件别 男 年龄 44岁 病人ID 42423648 科别 呼吸内科门诊 R 硝苯地平控释片[拜新同] 30MG 7片/盒 X 26盒(7) 用法:每次1片 每日一次 口服 格列齐特缓释片[达美康] 30MG 30片/盒 X 6盒(30) 每日一次 用法:每次1片 口服 阿卡波糖片[拜唐苹] 50MG 30片/盒 X 18盒(30) 用法:每次1片 每日三次 口服 布地奈德福莫特罗粉吸入剂[信必可都保]160UG 160UG 4.5UG/支 X 2支 每日两次 吸入 用法:每次1吸 布地奈德鼻喷雾剂[雷诺考特] 64UG/喷 120SP/支 X 2支 用法:每次1UG 每日两次 喷鼻 开单日期 2016-09-22 收费日期 2016-09-22 件别 男 年龄 44岁 病人ID 42423648 呼吸内科门诊 科别 R: 泼尼松片(力生) 5MG 100片/瓶 X 4瓶(100) 用法:每次2片 每日一次 口服 碳酸钙D3片 600MG 30片/瓶 X 6瓶(30) 用法:每次1片 每日一次 口服 异烟肼片(力生) 0.1G 100片/瓶 X 6瓶(100) 用法:每次3片 每日一次 口服 利福平胶囊(科瑞) 0.15G 100粒/瓶 X 6瓶(100) 每日一次 用法:每次3粒 口服 葡醛内酯片 50MG 100片/瓶 X 11瓶(100) 用法:每次2片 每日三次 口服 开单日期 2016-09-22 收费日期 2016-09-22



》 经CYP代谢的降压药



β受体阻滞剂	CCB	ACEI	ARB
	CYP450酶底物	J	
普萘洛尔	硝苯地平	依那普利	氯沙坦
美托洛尔	多数CCB需增加 剂量	卡托普利	厄贝沙坦
比索洛尔			
卡维地洛			

不经CYP代谢:替米沙坦、缬沙坦、奥美沙坦酯、a受体阻滞剂



>> 利福平禁合用的药物



药品说明书(核准日期:2007年3月15日;修改日期:2010年10月1日)

硝苯地平

利福平诱导硝苯地平的代谢,显著降低后者药效,禁合用

2 伏立康唑

利福平减低伏立康唑血药浓度,禁合用

3 蛋白酶抑制剂 阿扎那韦、地瑞那韦、沙奎那韦





>> 胺碘酮+莫西沙星



▶禁忌 (contraindicated)

- · 索他洛尔 伊布利特(诱导尖端扭转性室性心动过速)
- · 莫西沙星(静脉或口服) 红霉素(静脉内给药)

(致Q-T间期延长的药物)

▶重度(Major)

- ・ 地高辛 (考虑停用地高辛 , 或减少1/2用量地高辛 ; 每2周一次监测)
- ・ 华法林(减少华法林1/3-1/2量;每周一次监测INR)
- ・ 辛伐他汀(辛伐他汀:≤20mg/d)
- · 致低血钾药物(利尿剂、AmphoB、糖皮质激素)

药物相互作用分级

ABCDEFGHIJKL MNOPQRSTUVWXYZ 中文 外文 全部



Contraindicated

The drugs are contraindicated for concurrent use.



Major

The interaction may be life-threatening and/or require medical intervention to minimize or prevent serious adverse effects.



Moderate

The interaction may result in exacerbation of the patient's condition and/or require an alteration in therapy.



Minor

The interaction would have limited clinical effects. Manifestations may include an increase in the frequency or severity of the side effects but generally would not require a Major alteration in therapy.

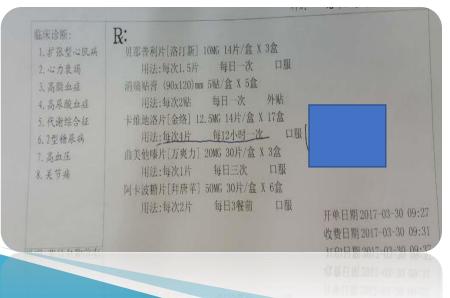


>> 药物适应证



・卡维地洛 12.5mg/片

• Max Dose: 4片?8片/d



- > 心力衰竭
- 体重<85kg Max Dose 25mg bid po
- 体重>85kg Max Dose 50mg bid po
- > 高血压 Max Dose50mg/d 分成1次或2次服用



>> 药物适应证



临床诊断: 1. 扩张型心肌病 卡维地洛片[金络] 12.5MG 14片/盒 X 12盒 用法:每次3片 螺内酯片(民生) 20MG 100片/瓶 X 1瓶 用法:每次1片 厄贝沙坦片[安博维] 0.15G 7片/盒 X 4盒 用法:每次1片 每日一次

扩张性心肌病因为是引起心 力衰竭的重要原因,可比对 心力衰竭的量

Carvedilol

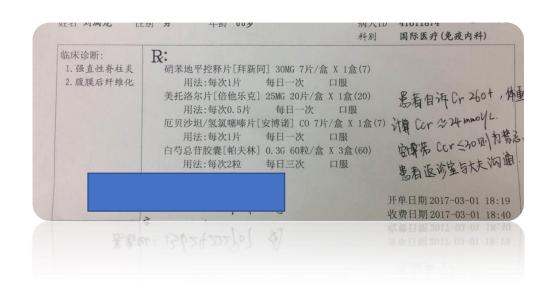
扩张性心肌病为FDA未批准用法,但属于治疗用法 Recommendation: Adult, Class IIb; Pediatric, Class IIb Strength of Evidence: Adult, Category B; Pediatric,

Category B

经一年的临床研究发现,卡维地洛在由扩张性心肌病引发的心衰患者 在改善左心房和左心室功能有极大的受益







> 药物禁忌证

肌酐>3mg/dl (265umo/L)

ACE抑制剂可增高血尿素氮或肌酐水平,但继续用药时大多数患者的肌酐水平保持不变或降低。急性肾衰竭较常见于大剂量利尿剂导致血容量不足、低钠血症的病人,双侧肾动脉狭窄、单肾、和肾移植的患者容易发生



》学习途径



•中文药品说明书

•医脉通 中文指南 http://guide.medlive.cn/

• ESC

• AHA



临床实践中 注意指南和个体化治疗 相结合



健康素养与用药行为



- ▶用药行为包括
 - ▶用药依从性(按规定治疗,与医嘱一致的行为)
 - >药物续配依从性
 - ▶用药管理能力(患者鉴别药品、开启包装、描述剂量和频率)
- ▶药师不能轻易假设患者很容易理解看似简单的用药信息,更不能轻易假设患者能理解用药信息就一定能实现正确服药
- ▶对于较低健康素养者,药师有必要检查患者正确服药的行为能力
- ▶用药安全问题,焦点已从住院患者逐渐延伸到门诊患者
 - ▶用药比例更大、更频繁,且用药是由患者自己或监护人管理





团队模式 医院药师各部门间合作







