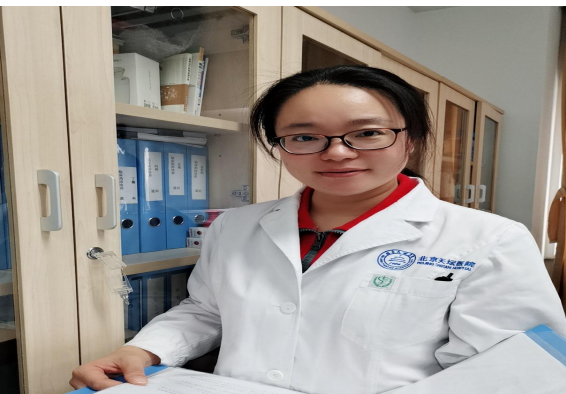


» 个人简介



杨莉
药学部副主任

神经内科临床药师，国家卫计委临床药师培训基地、北京市住院医师规范化培训基地、北京药师协会CMTM药师资格培训的师资

- 研究方向:临床药学与临床药理
- 学术成就:

获专利一项（第二人），发表论文40余篇，参编20余部著作，包括主编1部、主译1部、副主编4部

学术兼职:

中国药师协会罕见病用药工作委员会委员
中国研究型医院学会药物评价专业委员会委员
中国临床决策辅助系统人卫助手系列专家委员会委员
北京药师协会药学服务与技术国际交流专业委员会副主任委员
北京药师协会药品使用专业委员会委员兼秘书



脑血管疾病药物处方审核要点

杨莉

首都医科大学附属北京天坛医院

2020.6.13

- 一. 脑血管疾病常用药物
- 二. 脑血管疾病药物处方审核依据
- 三. 脑血管疾病药物处方审核要点
- 四. 脑血管疾病药物问题处方举例

脑血管疾病药物治疗的复杂性



» 脑血管疾病常用药物分类



1. 尽量减少脑损伤（急性期）

2. 控制危险因素

高血压

高脂血症

糖尿病

心房颤动

高同型半胱氨酸血症

.....

3. 治疗并发症

缺血性脑血管病治疗药物：抗栓药物



药品	用法用量	禁忌
阿替普酶	0.9mg (90mg) 推入，持续静脉滴注。注射用水先溶于生理盐水后稀释。	目前或过去6个月中有显著的出血疾病；已知出血体质；有颅内出血史或疑有颅内出血；中枢神经系统病变史或创伤史(如肿瘤、动脉瘤以及颅内或心外按或颈静脉胰腺炎；门静脉高压(食管静脉曲张)及活动性肝炎；最近3个月内有严重的创伤或大手术；NIHSS > 25和/或影像学检查评定为严重脑卒中；脑卒中发作时伴随癫痫发作；有脑卒中史并伴有糖尿病；近3个月内有脑卒中病史；血小板计数低于 $100 \times 10^9/L$ ；血糖低于50mg/dl或高于400mg/dl；血压SBP>185或DBP>110
尿激酶	100万 ~ 150万 IU，溶于生理盐水100 ~ 200ml，持续静脉滴注30min	陈旧性脑梗死、近两月内进行过颅内或脊髓内外科手术、颅内肿瘤、动静脉畸形或动脉瘤、血凝固异常、严重难控制的高血压患者

阿替普酶：脑梗死发病3小时内的溶栓治疗

酶



药品	用法用量	禁忌
降纤酶	急性期：10IU，qd（3-4d）。 滴注时间>1h	正在使用具有抗凝作用及抑制血小板功能药物（如：阿司匹林）者禁用；正在使用具有抗纤溶作用制剂者禁用；重度肝或肾功能障碍及其他如乳头肌断裂、心室中隔穿孔、心源性休克，多脏器功能衰竭症者禁用
纤溶酶	首次：100IU，q 可每日或隔日20	活动性肺结核空洞 孕妇及哺乳期妇女
蚓激酶	60万IU，tid，饭前口服	
巴曲酶	首次剂量为10BU，另二次各为5BU，隔日一次，共三次。使用前用250ml生理盐水稀释，静注时间>1h。	用药前血纤维蛋白原浓度低于100mg/dl；重度肝或肾功能障碍及其它如乳头肌断裂、心室中隔穿孔、心源性休克、多脏器功能衰竭症者

纤溶酶：需皮试

抗血小板药物



药品名称	服药时间	禁忌	注意
阿司匹林	肠溶片饭前；急性心肌梗死嚼碎后服用	哮喘（NSAIDs诱发）；活动性消化性溃疡；妊娠后三月；氨甲蝶呤(剂量为15mg/周或更多)	
双嘧达莫	25 ~ 50mg, tid, 饭前服		
氯吡格雷	75mg	严重的肝脏损害；活动性病理性出血，如消化性溃疡或颅内出血	CYP2C19：奥美拉唑、埃索美拉唑；CYP2C8：瑞格列奈（4/16）
西洛他唑	100mg,bid	出血；充血性心衰；妊娠或有可能妊娠	冠状动脉狭窄（诱发心梗）；恶性高血压；肾功能剂量调整；药物相互作用（CYP3A4、CYP2D6、CYP2C19）
阿魏酸 哌嗪	100 ~ 200mg, tid	与阿苯达唑类和双羟萘酸噻嘧啶类药物合用	
奥扎格雷	80mg,bid,ivgtt	脑出血或脑梗塞并出血者；严重心、肺、肝、肾功能不全者；收缩压超过200mmHg以上者	与含钙输液(林格氏溶液等)混合可出现白色混浊

西洛他唑

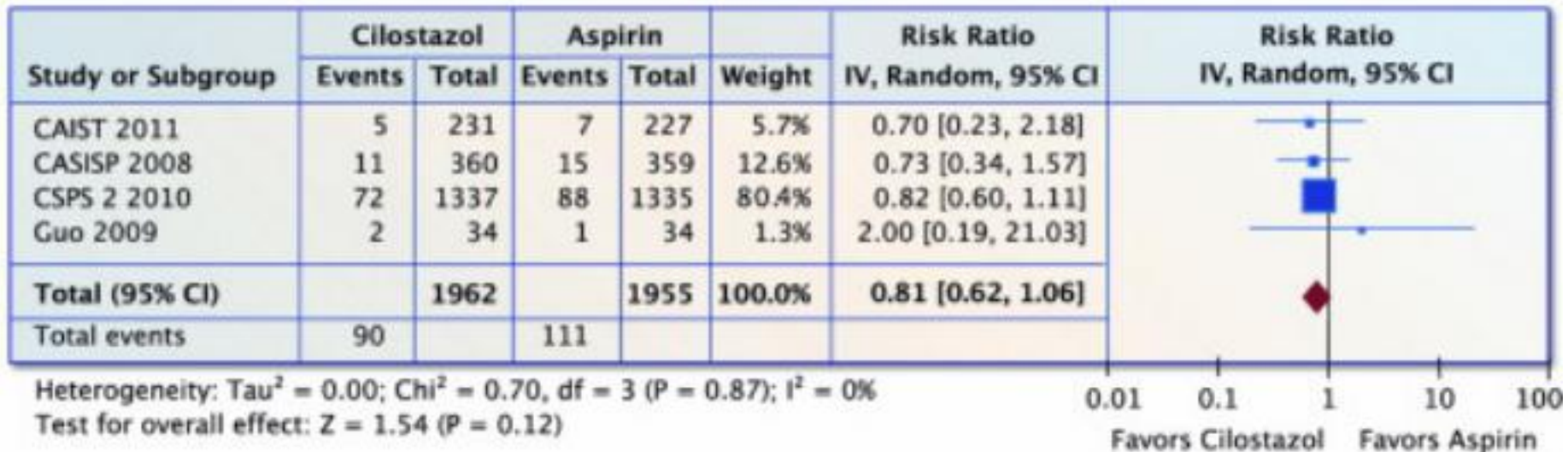


- 环磷酸腺苷磷酸二酯酶 III 抑制剂
- 蛋白结合率 >95%
- 重度肾功能不全需剂量调整
- 卒中二级预防，西洛他唑(n=1379)不劣于阿司匹林(n=1378，且严重出血事件少[(0.77%, n=23)/(1.78%, n=57), p=0.0004]

Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): An aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial[J]. The Lancet Neurology, 2010, 9(10):959-968.



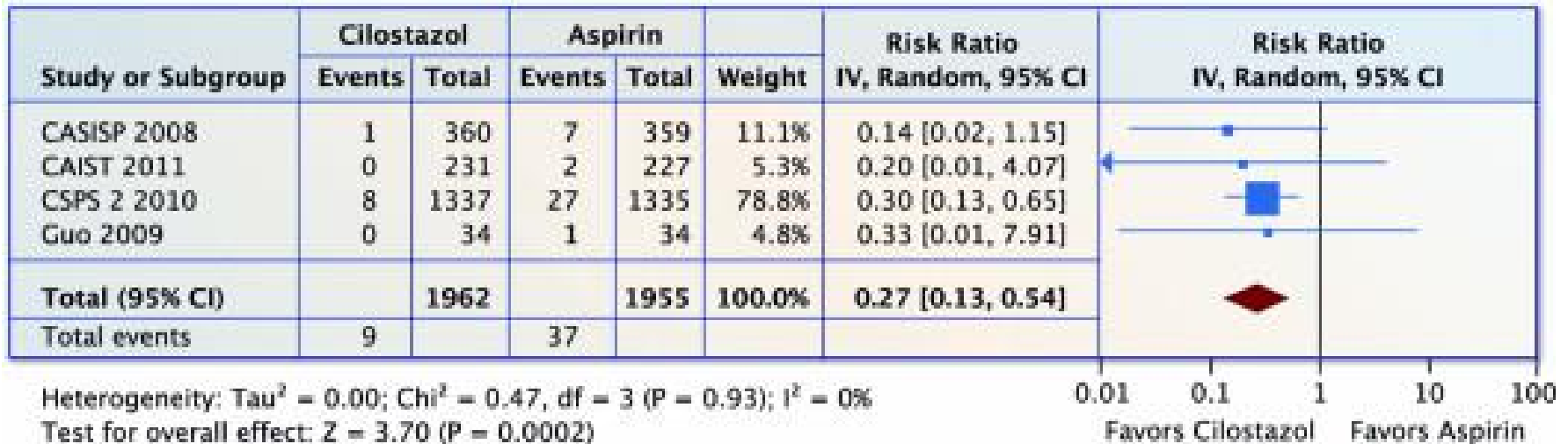
There was **a nonsignificant 19% reduction** in ischemic stroke with cilostazol compared with aspirin (RR 0.81, 95% CI 0.62 to 1.06, $p = 0.12$ and $I^2 = 0\%$)



Meta-Analysis of Cilostazol Versus Aspirin for the Secondary Prevention of Stroke[J].
American Journal of Cardiology, 2013, 112(8):1230-1234.

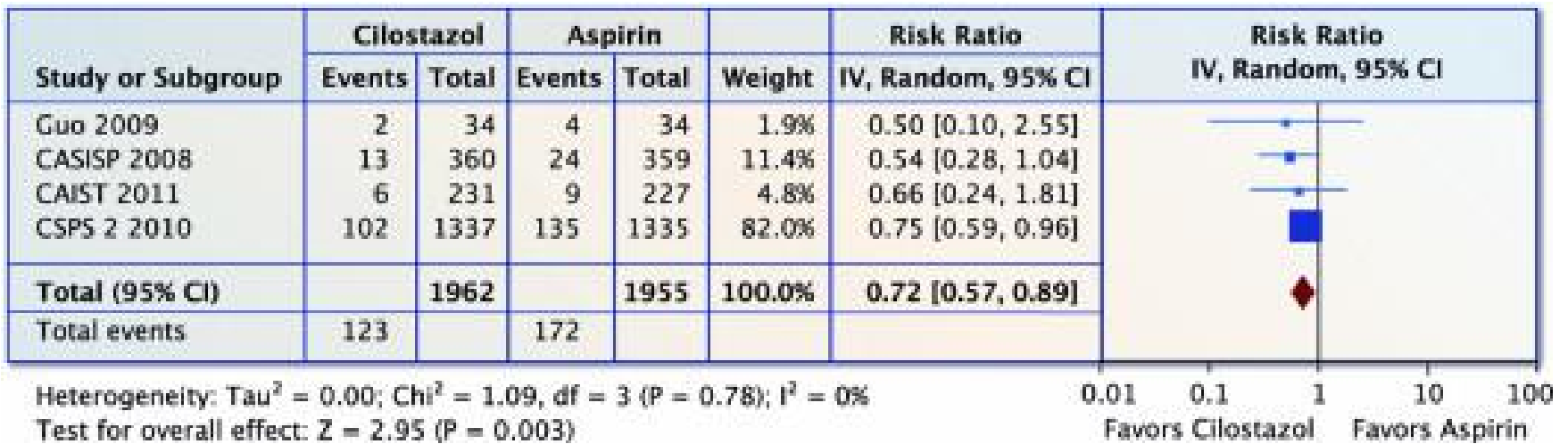


Compared with aspirin, cilostazol was associated with a **73% reduction in hemorrhagic stroke** (RR 0.27, 95% CI 0.13 to 0.54, $p = 0.0002$ and $I^2 = 0\%$). The NNT was 70 (95% CI 46 to 129).



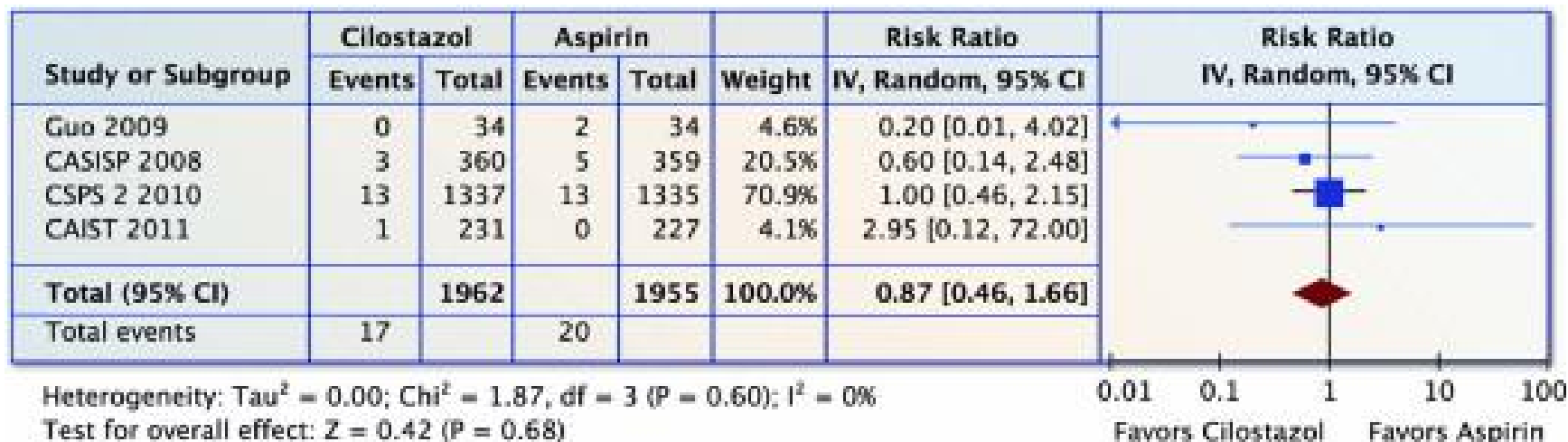


Compared with aspirin, cilostazol was associated with **a 28% reduction in stroke, MI, or vascular death** (RR 0.72, 95% CI 0.57 to 0.89, $p = 0.003$ and $I^2 = 0\%$). The NNT was 40 (95% CI 24 to 114).



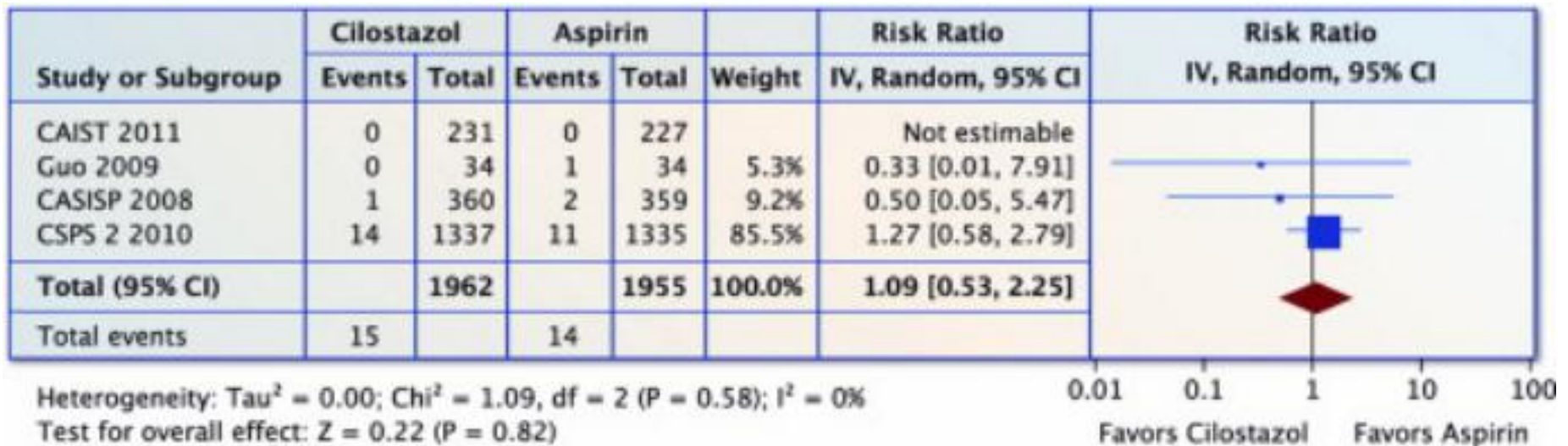


There was **no difference in all-cause mortality** with cilostazol versus aspirin (RR 0.87, 95% CI 0.46 to 1.66, $p = 0.68$ and $I^2 = 0\%$)



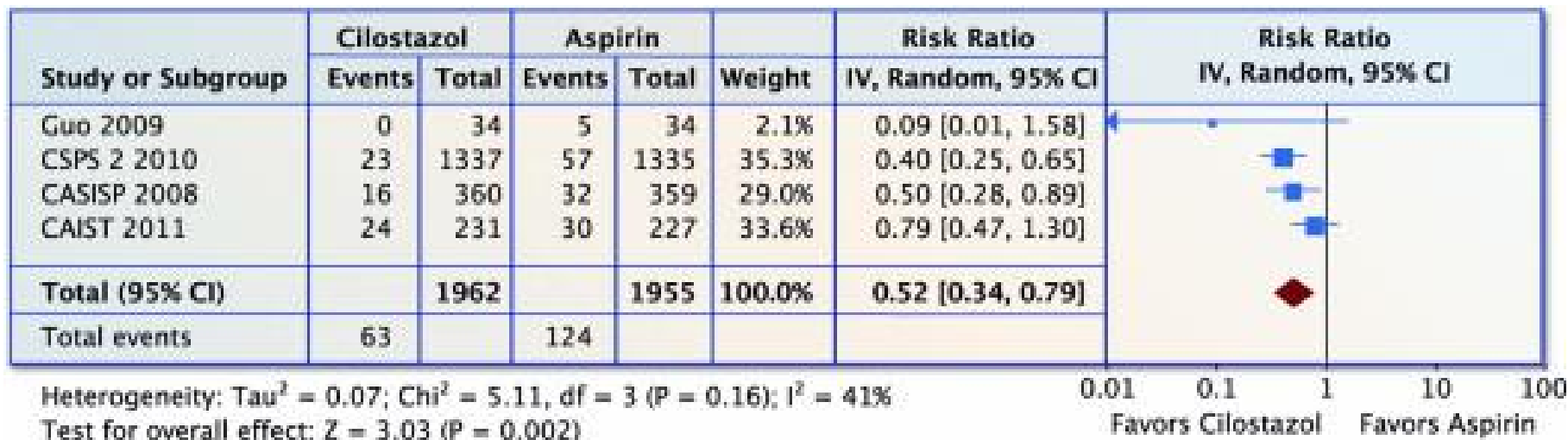


There was **no difference in MI** with cilostazol versus aspirin (RR 1.09, 95% CI 0.53 to 2.25, $p = 0.82$ and $I^2 = 0\%$)



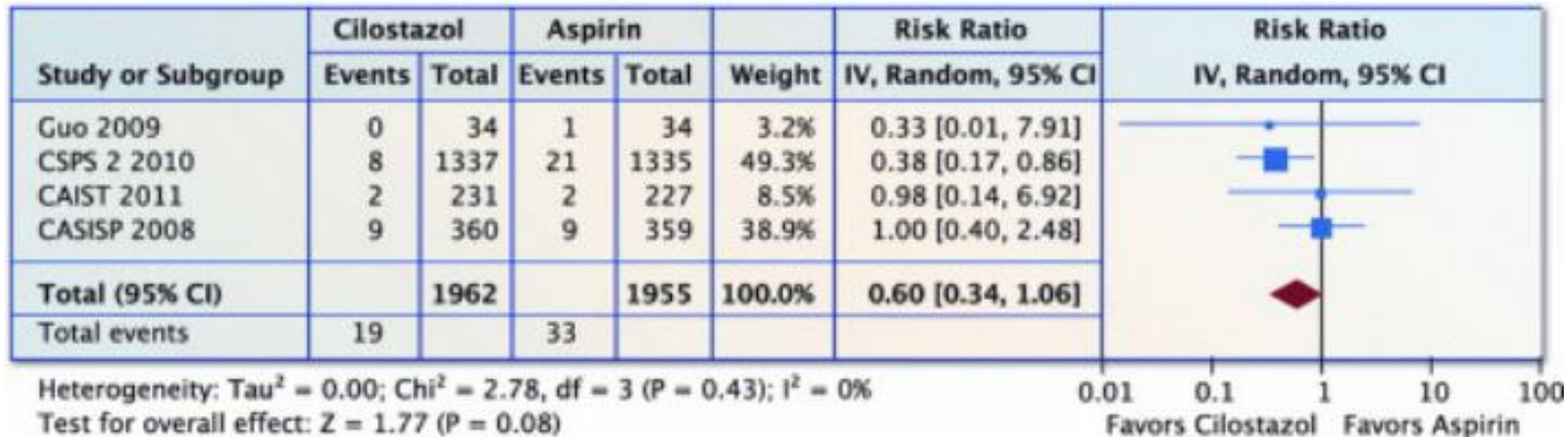


Compared with aspirin, cilostazol was associated with **a 48% fewer total hemorrhagic events** (RR 0.52, 95% CI 0.34 to 0.79, $p = 0.002$ and $I^2 = 0\%$). The NNT was 32 (95% CI 22 to 55).





Compared with aspirin, cilostazol was associated with **a nonsignificant 40% reduction in GI bleeds** (RR 0.60, 95% CI 0.34 to 1.06, $p = 0.08$ and $I^2 = 0\%$).



西洛他唑



- 脑出血高风险的缺血性脑卒中患者
 - 三个亚洲国家/地区：韩国、香港、菲律宾
 - 67个临床试验中心
 - n=1534, 2×2析因设计试验
- 西洛他唑用于有脑出血高风险的缺血性脑卒中患者预防心血管事件效果不劣于阿司匹林，但未降低出血性脑卒中风险[0.61例/（100患者·年）和1.20例/（100患者·年）]。

Prevention of cardiovascular events in Asian patients with ischaemic stroke at high risk of cerebral haemorrhage (PICASSO): a multicentre, randomised controlled trial[J]. Lancet Neurology, 2018, 17(6):509-518.

口服抗凝药物



药品	北京医保	用法用量	禁忌	注意事项
华法林			传染性心内膜炎(详见注意事项)、心包炎或心包积液	蛋白结合率>97%; CYP2C9(S-华法林); 甲状腺功能亢进, 发烧及非代偿性心力衰竭会增加华法林钠效果;
达比加群酯		出血风险、肾功能损害、高龄 (>80岁): 110mg, bid	重度肾功能损害(CrCl < 30ml/min); 联合使用环孢菌素、全身性酮康唑、伊曲康唑和决奈达隆; 需要抗凝治疗的人工心脏瓣膜	整粒吞服(HPMC胶囊的完整性, 否则F可能提升75%); 前药, P-gp底物
利伐沙班	华法林治疗控制不良或出血高危的非瓣膜性房颤患者	15mg或20mg片剂应与食物同服; 压碎与苹果酱混合后立即口服, 给予压碎的利伐沙班15mg或20mg片剂后, 应当立即进食	伴有凝血异常和临床相关出血风险的肝病 患者, 包括达到Child Pugh B和C级的肝硬化患者; 孕妇及哺乳期妇女; CrCl < 15mL/min	CYP3A4、P-gp

» 非瓣膜病房颤患者



- CHA2DS2-VASc评分方法评估脑卒中风险
- HAS-BLED评分系统评估房颤患者的出血风险
- SAMe-TT2R2 积分选择NOACs 或华法林

1. 中华心律失常学杂志, 2018, 22(1): 17-30.
2. Chest, 2018, 154(5): 1121-1201.
3. Plos One, 2016, 11(3):e0150674.

SAMe-TT₂R₂评分

危险因素	得分
S 女性	1
A 年龄<60岁	1
M 病史 (>2种: 高血压、糖尿病、冠心病/心肌梗死、外周 e 动脉疾病、充血性心力衰竭、既往卒中、肺部疾病、肝脏 或肾脏疾病)	1
T 治疗: 相互作用的药物, 如控制房颤的胺碘酮	1
T 近两年吸烟	2
R 种族: 非白人	2
最大得分	8

0~2 分的患者可应用华法林治疗, >2 分时更换为 NOACs



- 伴或不伴AF患者使用达比加群酯、利伐沙班与华法林胃肠道出血风险相似
- 使用达比加群酯的AF患者及使用利伐沙班的伴或不伴AF患者65岁后胃肠道出血风险增加，76岁后风险超过使用华法林患者

Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study[J]. Bmj, 2015, 350(apr24 2):h1857-h1857.

达比加群酯



药效学和动力学因素

年龄 \geq 75岁

增加达比加群 血药浓度

主要:

- 中度肾功能损害(30 ~ 50ml/minCrCL)
- 联合使用P-gp抑制剂(强效P-gp抑制剂如胺碘酮、奎尼丁或维拉帕米为禁忌)

次要:

- 低体重(< 50kg)

药效学相互作用

- ASA
- NSAID
- 氯吡格雷
- SSRIs或SNRIs
- 其他可能减弱止血功能的药物

有特殊出血风险 疾病/操作

- 先天性或获得性凝血功能异常
- 血小板减少或功能性血小板缺陷
- 近期活检或大创伤
- 细菌性心内膜炎
- 食管炎、胃炎或胃食管反流



- 依达赛珠单抗

- 达比加群特异性逆转剂
- 5g
- 遗传性果糖不耐受患者（4g山梨醇，低血糖、代谢性酸中毒、肝衰竭等风险增加）
- 一过性蛋白尿
- 病情稳定，24h后可重启抗凝

» 出血性脑血管病治疗药物



- 降颅压

- 甘露醇、甘油果糖、七叶皂苷钠、高渗盐水、人血白蛋白

- 迟发性脑缺血治疗

- aSAH患者均应启动尼莫地平治疗，口服/鼻饲60mg，q4h，持续21天

» 脑血管舒张药



- 尼莫地平
- 氟桂利嗪
- 丁苯酞
- 长春西汀
- 川芎嗪
- 银杏叶提取物

中华人民共和国药典 临床用药须知（2015版）

» 脑功能改善药



- 吡硫醇
- 胞磷胆碱
- 吡拉西坦
- 茴拉西坦
- 二氢麦角碱
- 尼麦角林



医政医管局

[主站首页](#) | [首页](#) | [最新信息](#) | [政策文件](#) | [工作动态](#) | [关于我们](#) | [图片集锦](#) | [专题专栏](#)

通知公告

您现在所在位置: [首页](#) > [最新信息](#) > [医疗与护理](#) > [通知公告](#)

关于印发第一批国家重点监控合理用药药品目录（化药及生物制品）的通知

发布时间：2019-07-01 来源：医政医管局



国卫办医函〔2019〕558号



序号	药品通用名
1	神经节苷脂
2	脑苷肌肽
3	奥拉西坦
4	磷酸肌酸钠
5	小牛血清去蛋白
6	前列地尔
7	曲克芦丁脑蛋白水解物
8	复合辅酶
9	丹参川芎嗪
10	转化糖电解质
11	鼠神经生长因子
12	胸腺五肽
13	核糖核酸 II
14	依达拉奉
15	骨肽
16	脑蛋白水解物
17	核糖核酸
18	长春西汀
19	小牛血去蛋白提取物
20	马来酸桂哌齐特



- 动物实验：有前景
- 临床试验：未能证实一致获益

1. Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol*, 2016, 15:869.
2. Neuhaus AA, Couch Y, Hadley G, Buchan AM. Neuroprotection in stroke: the importance of collaboration and reproducibility. *Brain*, 2017, 140:2079.



- 依达拉奉、丁苯酞：转氨酶的升高
- 吡拉西坦、茴拉西坦、奥拉西坦
 - CNS ADR：兴奋、易激动、头晕、头痛和失眠等
- 氟桂利嗪
 - 常见嗜睡、疲惫、某些患者可出现体重增加(一般为一过性)，长期服用偶见抑郁和锥体外系反应，如运动徐缓、强直、静坐不能、口干、肌肉疼痛及皮疹。
- 尼麦角林
 - 高尿酸血症患者
 - 禁忌症：近期的心肌梗塞、急性出血、严重的心动过缓、直立性低血压、出血倾向
- 长春西汀
 - QT间期延长



药品名称	用法用量	禁忌症	注意事项
依达拉奉	30mg, bid, 14d一疗程; 尽可能在发病后24h内开始给药	重度肾功能衰竭; 孕妇或有妊娠可能的妇女; 哺乳期的妇女	生理盐水稀释; 蛋白结合率>90%
丁苯酞	空腹口服, 0.2g, tid, 20d为一疗程	严重出血倾向者	软胶囊在阴凉处保存
丁苯酞氯化钠	25mg, bid, 滴注时间>50min。两次用药时间间隔 \geq 50min 疗程14d。	严重出血倾向者	限轻、中度急性缺血性脑卒中患者在发作48小时内开始使用并持续不超过14天; PE输液器或聚丙烯弹性体输液器; 辅料含羟丙基倍他环糊精(肌酐清除率<30ml/min的患者慎用)



药品名称	用法用量	禁忌症	注意事项
氟桂利嗪	每日5 ~ 10mg	合并抑郁症病；急性脑出血；	90%与血浆蛋白结合
尼麦角林	每日20-60mg，分2-3次服用。连续给药足够的时间，至少六个月	近期的心肌梗塞、急性出血、严重的心动过缓、直立性低血压、出血倾向	服药期间禁止饮酒；血压下降；CYP2D6

PK: 吡咯烷酮



药品

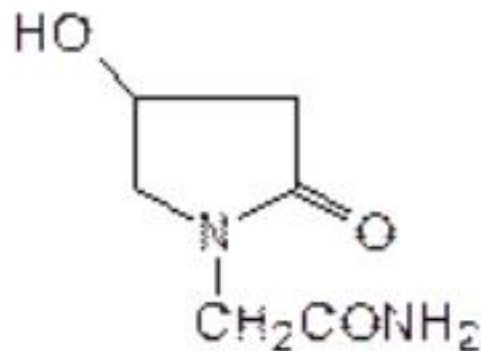
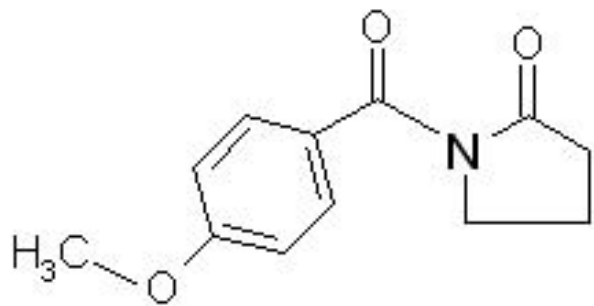
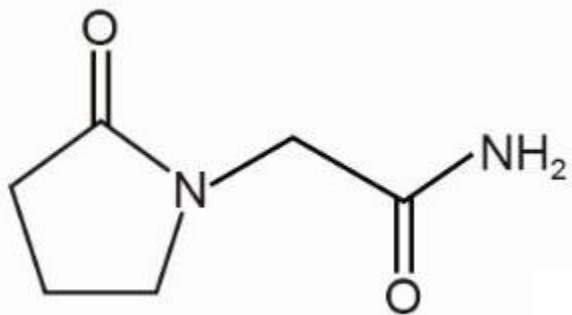
用法用量

BPA
T_{1/2}

吡拉西坦 0.8 ~ 1.6g, tid, 4 ~ 8周为一疗程。儿童用量减半。 5-6h

茴拉西坦 70岁以上老人: 0.1g, tid; 70岁以下老人: 0.2g, tid。22min

奥拉西坦 0.8g, bid-tid 3-6h



点评依据与时俱进

- 法律法规与规范性文件
- 临床诊疗规范、指南
- 临床路径
- 药品说明书
- 国家处方集
- 权威工具书
- 多中心设计规范的RCT
- 系统评价
-

甲钴胺注射液



- 周围神经病
- 维生素B₁₂缺乏所致的巨幼细胞贫血
- 高同型半胱氨酸血症

中国推荐

安徽省颈椎病分级诊疗指南（2017版）

多发性骨髓瘤周围神经病变诊疗中国专家共识（2015年）

基层糖尿病微血管病变筛查与防治专家共识

慢性酒精中毒性脑病诊治中国专家共识

糖尿病周围神经病变诊疗规范（征求意见稿）

突发性聋诊断和治疗指南（2015）

中国吉兰-巴雷综合征诊治指南

中国特发性面神经麻痹诊治指南

中枢神经系统瘤样脱髓鞘病变诊治指南

……

甲钴胺注射液超量使用



- 肌肉注射
 - 500 μ g, qd \rightarrow 一次500 μ g, 一日1次, 一周三次

处方审核要点：《医院处方点评管理规范》

判断为不适宜处方情况

1. 适应证不适宜的；
2. 遴选的药品不适宜的；
3. 药品剂型或给药途径不适宜的；
4. 无正当理由不首选国家基本药物的；
5. 用法、用量不适宜的；
6. 联合用药不适宜的；
7. 重复给药的；
8. 有配伍禁忌或者不良相互作用的；
9. 其它用药不适宜情况的。

超常处方

1. 无适应证用药
2. 无正当理由开具高价药
3. 无正当理由超说明书用药
4. 无正当理由为同一患者同时开具2种以上药理作用相同药物

»»适应症的泛化



R.:	
脑血管病	甲 硫酸氢氯吡格雷片 75mg [*25mg*20 薄膜衣] 每晚一次 27 口服 3.608 80片 288.60
高血压	乙1 阿托伐他汀钙片 20mg [\$20mg*7 适限] 每晚一次 28 口服 9.286 28片 260.00
高血脂症	甲 盐酸舍曲林片[\$ 50 50mg mg *14] 每日一次 28 口服 5.839 28片 163.48
	乙1 普罗布考片 0.5g [*0.125g*32] 每日二次 16 口服 1.517 128片 194.12

- 脑血管病、脑血管病并发症、脑血管病后遗症
- 盐酸舍曲林片
 - 适应症：抑郁症、强迫症

» AEDs的神经保护作用



- 诊断：克氏病（脑叶萎缩）、痴呆、失语
- 处方：加巴喷丁胶囊 0.9g,bid

国内批准适应症

- 1.伴或不伴继发全身性发作的癫痫部分性发作的辅助治疗
- 2.带状疱疹后遗神经痛

其他临床应用参考

- 1.纤维肌痛
- 2.与血液透析相关的皮肤瘙痒
- 3.降低潮热的发生率和严重程度
- 4.急性术后疼痛的抢先治疗
- 5.糖尿病性神经病
- 6.神经病理性疼痛
- 7.不安腿综合征



» 个体化治疗应有规



- 诊断：脑梗死、症状性癫痫、糖尿病、冠状动脉粥样硬化（狭窄）、高脂血症
- 处方：甘精胰岛素注射液 3ml,sc,qd
- 美国说明书日剂量范围是1-80U，因种族差异、体重等因素，中国人安全使用范围应小，3ml为300U





- 患者：女，65岁
- 既往病史：脑血管病、癫痫、糖尿病、高血压、冠心病
- 现病史：心源性脑梗死、房颤（1月）

现用药物



1. 达比加群酯 110mg,bid
2. 法莫替丁 20mg,bid
3. 螺内酯 20mg,bid
4. 胺碘酮 100mg,qd
5. 厄贝沙坦 150mg,qd
6. 瑞舒伐他汀 10mg,qn
7. 美托洛尔 25mg,bid
8. 单硝酸异山梨酯 20mg,bid
9. 阿卡波糖 50mg,tid
10. 赖脯胰岛素 14u, 14u, 10u
11. 奥卡西平 0.3g,bid

» 无适应症用药?



- 法莫替丁
 - 既往病史
 - 脑血管病急性期

» 出血风险增大



- 胺碘酮与达比加群酯
 - P-gP底物与抑制剂

- 诊断：脑血管病、高脂血症、房颤
- 处方：阿托伐他汀钙片 20mg,po,qn
- 胺碘酮片 200mg,po,tid

1. 通过CYP 3A4代谢的他汀类药物如辛伐他汀、阿伐他汀和洛伐他汀与胺碘酮联合用药时肌肉毒性风险增加。
2. 当使用胺碘酮治疗时，推荐联合使用不通过CYP 3A4代谢的他汀类药物。

» 氯吡格雷与瑞格列奈 (CYP2C8)



- 中国 (2019) : 瑞格列奈起始剂量0.5mg, 日总剂量 \leq 16mg
- FDA (2017) : 瑞格列奈起始剂量0.5mg, 日总剂量 \leq 4mg

尼莫地平适应症与用法用量



- ① 急性脑血管病恢复期，一次30~40mg，一日4次。
- ② 缺血性脑血管病，普通制剂一日30~120mg，分3次服用，连续1个月。缓释制剂一次60~120mg，一日2次，连续1个月。
- ③ 偏头痛，一次40mg，一日3次，12周为1个疗程。
- ④ 蛛网膜下腔出血所致脑血管痉挛，一次40~60mg，一日3~4次，3~4周为1个疗程。
- ⑤ 突发性耳聋，一日40~60mg，分3次服用，5日为1个疗程，一般用药3~4个疗程。
- ⑥ 轻中度高血压，一次40mg，一日3次，一日最大剂量为240mg。

» 遴选药物不适宜



- 患者：女，68岁
- 诊断
 - 脑血管病、高血压、高脂血症、阿尔茨海默病、帕金森病（待查）
- 处方
 - 多奈哌齐胶囊 10mg,po,qn
 - 苯海索片 2mg,po,tid

- AD (50% ~ 70%)
- 胆碱酯酶抑制剂 (轻中度AD的一线药物)
 - 增加乙酰胆碱的含量
 - 多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏、石杉碱甲

2018中国痴呆与认知障碍诊治指南

帕金森病的病理生理学



多巴胺

乙酰胆碱

» 忽略禁忌症



- 诊断：脑血管病、焦虑状态、睡眠呼吸暂停综合征、睡眠障碍
- 处方：扎来普隆分散片（5mg,po,qn）
- 禁忌症
 - 睡眠呼吸暂停综合症患者禁用。
 - 重症肌无力患者禁用。

抗血小板药：氯吡格雷、阿司匹林



消化道出血

消化性溃疡待查

消化性溃疡

急性上消化道出血

应激性溃疡出血

应激性消化道出血

上消化道出血

» 处方前置审核系统不能解决的



- 男, 25岁
 - 神内门诊
 - 高脂血症、动脉粥样硬化、椎底动脉狭窄
 - 阿托伐他汀钙片 20mg, qn; 氯吡格雷片 75mg, qd
 - 神经介入
 - 偏头痛
 - 利扎曲普坦片 5mg, prn; 氟桂利嗪片 10mg, po



谢 谢!