



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

2022年6月11日

不合理处方类型



迈向协和新百年

2021.4.15北京协和医院门诊全处方、互联网处方初评不合理情况

不合理类型	数量排名
1-7 药品的剂量、规格、数量、单位等书写不规范或不清楚的；	2
1-8 用法、用量使用“遵医嘱”、“自用”等含糊不清字句的；	
1-10 开具处方未写临床诊断或临床诊断书写不全的；	1
1-13 开具麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品等特殊管理药品处方未执行国家有关规定的；	
1-14 医师未按照抗菌药物临床应用管理规定开具抗菌药物处方的；	
1-16 其他	
2-1 适应证不适宜的；	4
2-2 遴选的药品不适宜的；	
2-3 药品剂型或给药途径不适宜的；	
2-5 用法、用量不适宜的；	3
2-6 联合用药不适宜的；	
2-7 重复给药的；	
2-8 有配伍禁忌或者不良相互作用的；	
2-9 其它用药不适宜情况的。	
3-1 无适应证用药；	
3-3 无正当理由超说明书用药的；	
3-4 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的。	



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



冠心病药物治疗审核要点



- 药物用法用量
- 药物联合使用
- 药物适应证

» 冠心病用药分类



类型	品种	具体药物	备注
预防事件- 预防心肌梗死 改善预后药物	抗血小板药物	阿司匹林 氯吡格雷 替格瑞诺	无用药禁忌需使用
	他汀类药物	他汀	减少心血管事件，延缓斑块进展、稳定斑块及抗炎
	ACEI/ARB	合并心衰/高血压/糖尿病	扩张血管降压 心肾保护作用
	β 受体阻滞剂	美托洛尔 比索洛尔	减少心肌耗氧量
缓解症状- 抗心绞痛治疗 药物	一线药物	β 受体阻滞剂	减少心肌耗氧量
		CCB	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 辅助治疗或其他药物不耐受替代治疗
		尼可地尔	扩张小血管

» 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 (心梗+不稳定性心绞痛) 择期PCI	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
	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 氯吡格雷 (阿司匹林不耐受时)

常用的抗血小板治疗药物



	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P2Y ₁₂ 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

➤ 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
- 重度肝脏损害患者
- 强效CYP3A4抑制剂
(伊曲康唑、克拉霉素、伏立康唑、利托那韦)

警告

1 出血风险

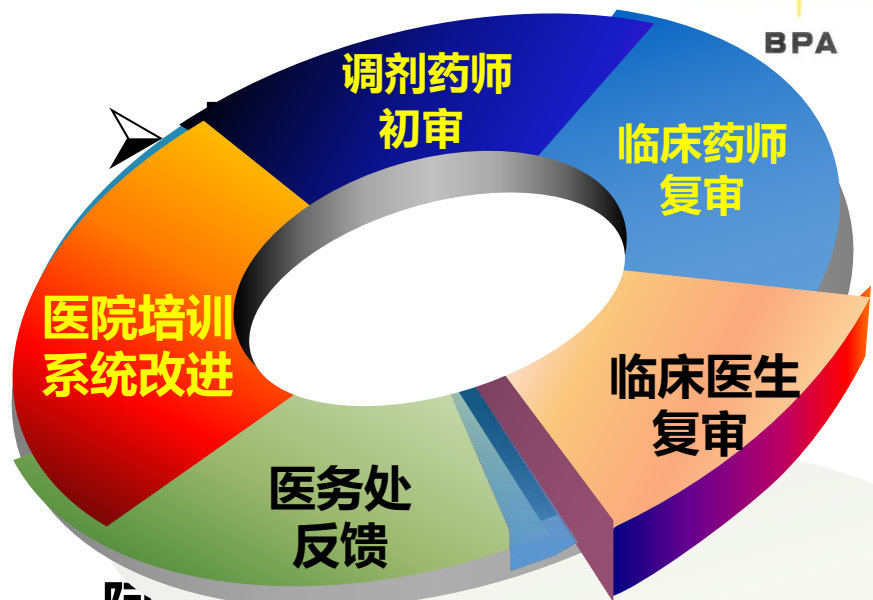
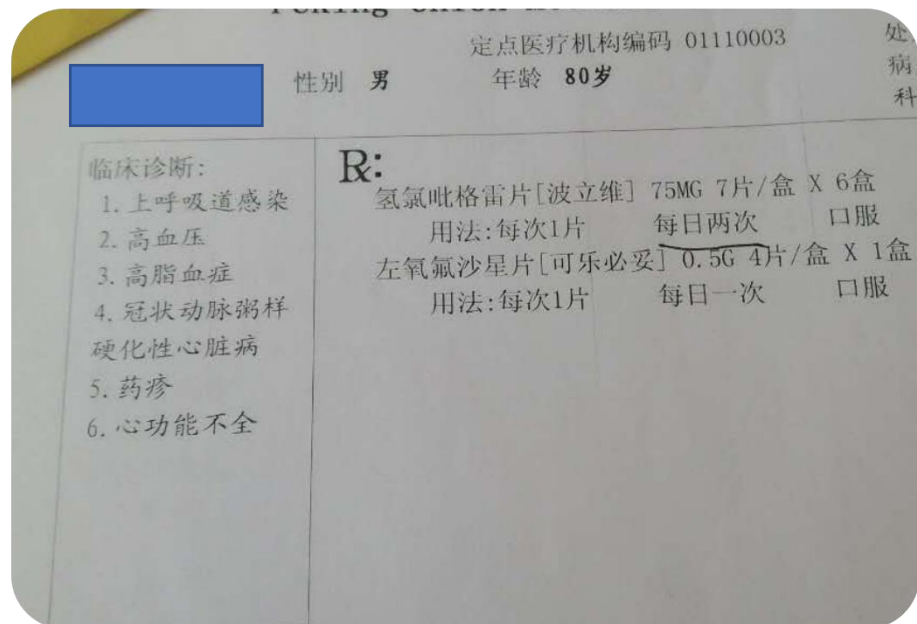
2 阿司匹林的剂量和疗效

避免中断药物治疗

因降低 替格瑞洛减少复合终点事件的临床疗效；
2015年FDA黑框警告不推荐与维持剂量>100mg的阿司匹林联合用药

阿司匹林：75-100mg/d

用法用量



阿司匹林
负荷剂量300 mg once

维持剂量100 mg/d

- 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

用法用量



临床诊断: 1. 高血压 2. 冠状动脉粥样硬化性心脏病 3. 心房纤维性颤动

R: *达比加群酯胶囊(嘉申全) 0.11G 10粒/盒 X 7盒
用法: 每次1粒 每日两次 口服
替米沙坦片(美卡素) 80MG 7片/盒 X 8盒
用法: 每次1片 每日两次 口服
氯化钾缓释片(补达秀) 0.5G 24片/盒 X 8盒
用法: 每次2片 每日三次 口服
银杏叶胶囊 0.2G 20粒/盒 X 5盒
用法: 每次1粒 每日三次 口服

开单日期: 2017-05-25 09:47
收费日期: 2017-05-25 09:54
打印日期: 2017-05-25 09:56

说明: 药品名称前有 ▲ 表示需皮试药品

临床诊断: 1. 高血压

R: 替米沙坦片(美卡素) 80MG 7片/盒 X 9盒
用法: 每次1片 每日两次 口服

临床诊断: 1. 2型糖尿病 2. 冠状动脉粥样硬化性心脏病 3. 糖尿病视网膜病变 4. 高血压 5. 高脂血症 6. 动脉硬化

R: 阿司匹林肠溶片(拜阿司匹灵) 0.1G 30片/盒 X 2盒
用法: 每次2片 每日一次 口服
二甲双胍片(格华止) 0.5G 20片/盒 X 8盒
用法: 每次1.25片 每日四次 口服
格列齐特缓释片(达美康) 30MG 30片/盒 X 4盒
用法: 每次3片 每日一次 口服
替米沙坦片(美卡素) 80MG 7片/盒 X 9盒
用法: 每次1片 每日两次 口服
除苯磺酸钙胶囊(多贝斯) 0.5G 20粒/盒 X 9盒
用法: 每次2粒 每日三次 口服

开单日期: 2017-05-23 10:31
收费日期: 2017-05-23 11:30

开单日期: 2017-05-23 10:31
收费日期: 2017-05-23 11:30

开单日期: 2017-05-23 10:31
收费日期: 2017-05-23 11:30

➤ 用法用量

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？

科别 内科门诊	
临床诊断: 1. 起搏器术后 2. 心脏搭桥术后 3. 高血压 4. 二尖瓣置换术后	R: 福辛普利钠片[蒙诺] 10MG 14片/盒 X 5盒 用法:每次1片 每日一次 口服 比索洛尔片[康忻] 5MG 10片/盒 X 9盒 用法:每次0.5片 每日三次 口服
说明:药品名称前有	开单日期 2017-01-18 14:0 收费日期 2017-01-18 14:0 打印日期 2017-01-18 14:0

➤ 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	盒
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	盒
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	盒
维固力(氨基葡萄糖胶囊)[0.25G 20粒/盒]	60.0000	4	盒
参松养心胶囊[0.4G 36粒/盒]	30.1400	3	盒



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

contraindications such as excessive risk of bleeding.			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 (<i>H. elicobacter pylori</i> infection, age ≥ 65 years, concurrent use of anticoagulants or steroids).	I	A	125–127
Prolonged or permanent withdrawal of P2Y ₁₂ 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 omeprazole, 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.^{125,126} 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.¹²⁷ 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. keto-

氯吡格雷

+ PPI

肝脏主要代谢酶：
细胞色素P450
(CYP3A4, CYP2C19)

ADP receptor
(P2RY12)

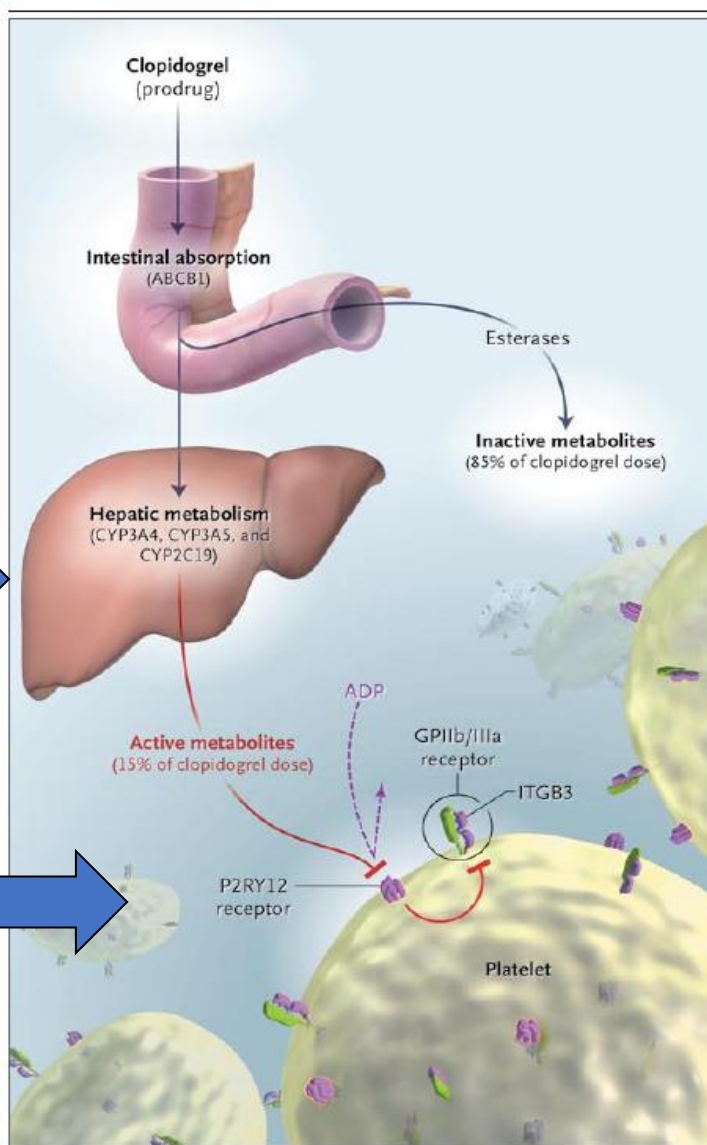


Figure 1. Roles in Clopidogrel Activity of Proteins with Known Genetic Polymorphisms.

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

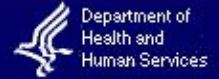
氯吡格雷 + PPI

	A	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 生成砒代谢物； 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%	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

抗血小板药

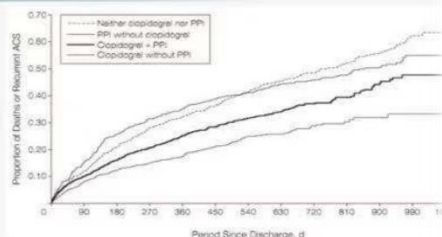


决策流程

Step3：合理预防

✓ 氯吡格雷与PPI

- 联用增加再发ACS及死亡率



- EMEA、FDA警告：氯吡格雷与PPI（奥美拉唑）存在有害的相互作用

JAMA 2009;301:937-44. EMEA 2009. FDA 2009.

郭帆@斗篷医学

抗血小板药

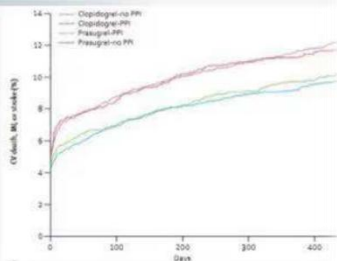


决策流程

Step3：合理预防

✓ 氯吡格雷与PPI

- 联用不增加MI、卒中及心血管死亡率



Lancet 2009;374:989-97.

郭帆@斗篷医学

抗血小板药



决策流程

Step3：合理预防

✓ 氯吡格雷与PPI

- 联用对预后不良（>11000例）：4个回顾性研究
- 联用对预后无影响（>18000例）：6个回顾性研究+1个前瞻性研究

• 结论

- 联用对药物代谢：影响明确
- 联用对临床预后：影响不明确

Alliment Pharmacol Ther 2011;33:758-67.

郭帆@斗篷医学

抗血小板药



决策流程

Step3：合理预防

✓ 氯吡格雷与PPI

- 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>奥美拉唑
- 间隔12h
- 2010 ACCF/ACG/AHA指南更新：**不应有联用优先级！**

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

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

郭帆@斗篷医学

» 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

» 他汀

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 及CYP3A4强抑 制剂合用	胆汁排泄
辛伐他汀	CYP3A4		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

**Pumch : 用药1m监测肝酶和肌酶谱 , 每3m复查一次
1y以后每半年复查一次**

➤ 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 DM未控制的甲减
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

» 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

性别	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)
用法:每次1片 每日一次 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
用法:每次1吸 每日两次 吸入

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

性别	男	年龄	44岁	病人ID	42423648
				科别	呼吸内科门诊

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)
用法:每次3粒 每日一次 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

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、α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：2018年2月13日)

1 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

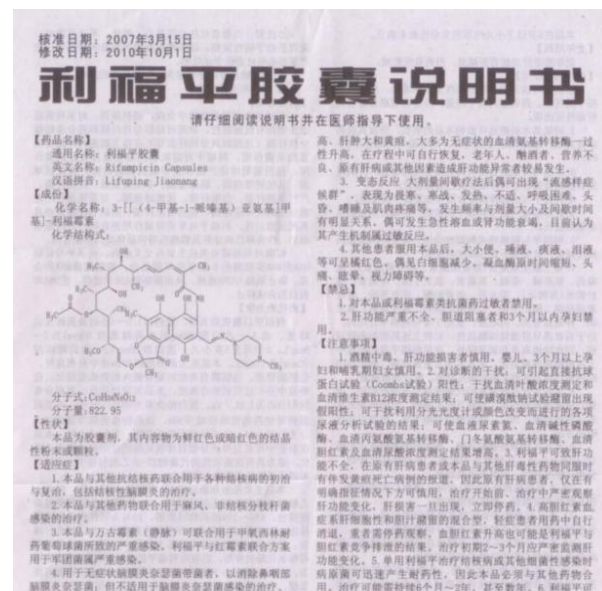
2 伏立康唑

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

北京药学会



» 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

检索资源：

药品说明书

Micromedex

Drug Facts and

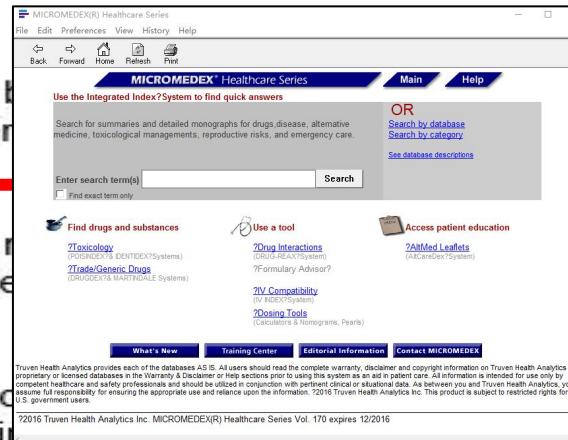
Comparisons

FDA website

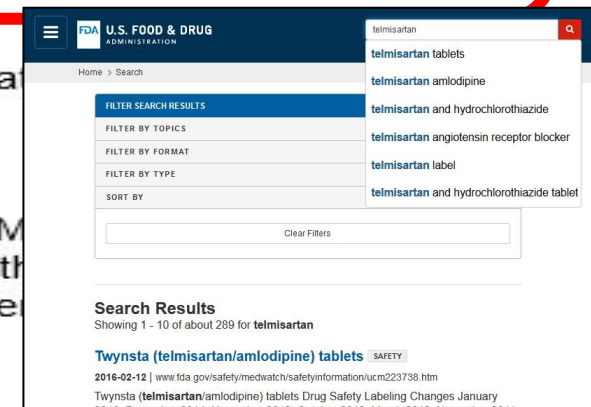
...



indicated for concurrent use.



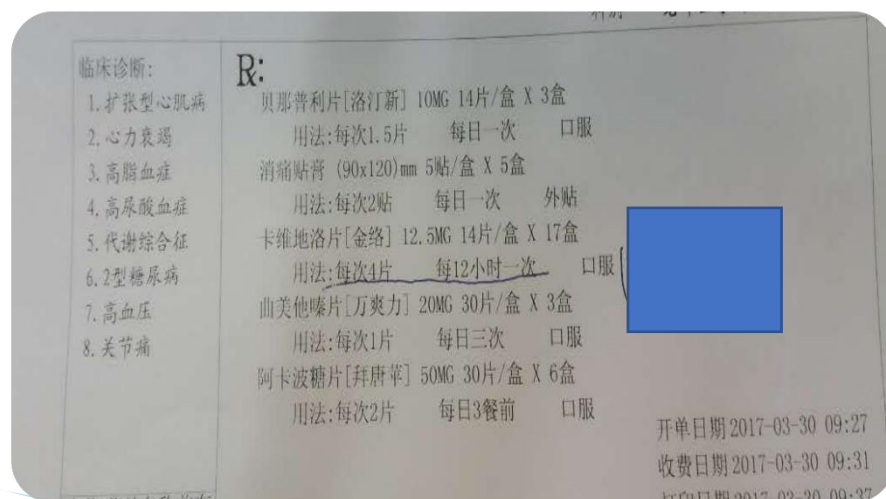
require a Major alteration in the



» 药物适应证

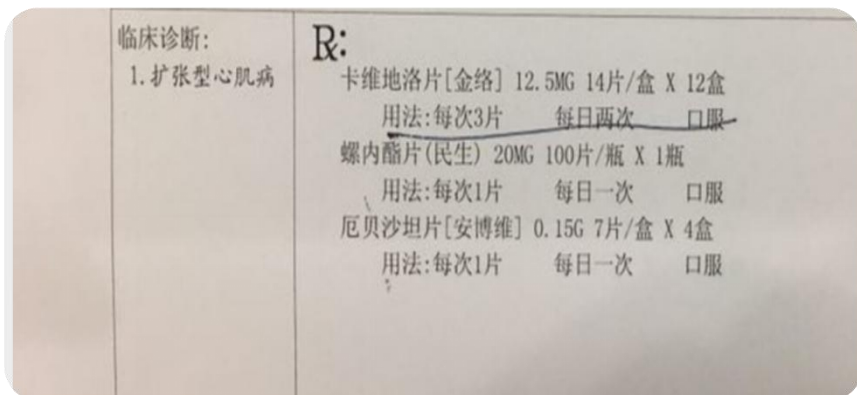


- 卡维地洛 12.5mg/片
- Max Dose: 4片 ? 8片/d



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

» 药物适应证



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



姓名: 内西元 性别: 男 年龄: 60岁 病人ID: 41011874
科别: 国际医疗(免疫内科)

临床诊断:
1. 强直性脊柱炎
2. 腹膜后纤维化

R:
硝苯地平控释片[拜新同] 30MG 7片/盒 X 1盒(7)
用法: 每次1片 每日一次 口服
美托洛尔片[倍他乐克] 25MG 20片/盒 X 1盒(20)
用法: 每次0.5片 每日一次 口服
厄贝沙坦/氢氯噻嗪片[安博诺] CO 7片/盒 X 1盒(7)
用法: 每次1片 每日一次 口服
白芍总苷胶囊[帕夫林] 0.3G 60粒/盒 X 3盒(60)
用法: 每次2粒 每日三次 口服

患者自诉Cr 260 μ mol/L, 体重
计算Cor $\approx$ 24 mmol/L.
安博诺 Cor $\leq$ 30 则为禁忌.
患者返诊室与大夫沟通.

开单日期 2017-03-01 18:19
收费日期 2017-03-01 18:40

➤ 药物禁忌证

肌酐 > 3mg/dl (265 μ mol/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” MDT”



團隊不是一群一起工作的人。

A team is not a group of people who work together.

團隊是一群相互信任的人。

A team is a group of people who trust each other.



药剂科各部门合作



医药护团队

北京協和醫院

感謝聆听!