

“国家组织药品集中采购” 中选药品临床用药指南

“国家组织药品集中采购和试点工作”天津市三中心医院专家组

为贯彻、落实党中央、国务院、国家卫生健康委关于《国家组织药品集中采购和试点方案》的决策部署和工作要求,保障试点工作的顺利启动实施,根据《市卫生健康委关于全市公立医疗机构做好国家药品集中采购和使用试点前期工作的通知》中的要求,由院内专家组制定完善中选药品的临床用药指南。

说明:本指南依据相关药品说明书、临床指南、指导原则等制定并更新。指南共涉及 16 种药品,18 个品规,按《新编药理学(第 17 版)》药物类别对药品进行分类,每种药品分别从①药品名称、②规格、③适应症、④用法用量、⑤指南推荐与疗效指标、⑥安全性指标、⑦禁忌症、⑧药动学特征、⑨特殊人群用药、⑩药物相互作用等十个方面进行总结,指导药品的合理应用与治疗监测。

一、抗微生物药物

(一) 抗生素

1.1 头孢呋辛(口服)(250mg)

【药品名称】

通用名称:头孢呋辛酯片

英文名称:CefuroximeAxetilTablets

【规格】

0.25g

【适应症】

本品适用于治疗由敏感细菌引起的下列感染性疾病。

1.急性扁桃体炎、咽炎和急性细菌性鼻

窦炎:由化脓性链球菌敏感菌株的轻至中度急性扁桃体炎、咽炎,以及由肺炎链球菌敏感菌株或流感嗜血杆菌(仅包括非产 β -内酰胺酶菌株)引起轻至中度急性细菌性上颌窦炎。

2.急性细菌性中耳炎:由肺炎链球菌、流感嗜血杆菌(包括产 β -内酰胺酶菌株)、卡他莫拉菌(包括产 β -内酰胺酶菌株)或化脓性链球菌引起的急性细菌性中耳炎;

3.慢性支气管炎的急性发作:由肺炎链球菌、流感嗜血杆菌(β -内酰胺酶阴性菌株)、副流感嗜血杆菌(β -内酰胺酶阴性菌株)引起的细菌性慢性支气管炎急性发作;

4.非复杂性皮肤及软组织感染:由敏感金黄色葡萄球菌(包括产 β -内酰胺酶菌株)和化脓性链球菌引起的非复杂性皮肤及软组织感染,例如:疖病、脓皮病和脓疱病;

5.非复杂性尿路感染:由大肠埃希菌或肺炎克雷伯菌引起的非复杂性尿路感染,例如:肾盂肾炎、膀胱炎和尿道炎;

6.用于早期的治疗(成人和 3 月龄以上儿童):由伯氏疏螺旋体敏感菌株引起的早期莱姆病(游走性红斑)。

7.淋病、无并发症的急性淋球菌性尿道炎和子宫颈炎:由淋病奈瑟菌敏感菌株(产青霉素酶和不产青霉素酶菌株)引起的淋病、无并发症的急性淋球菌性尿道炎和子宫颈炎。

【用法用量】

头孢呋辛酯片不可掰碎服用。

治疗多数感染的常规疗程为 7 天(范围为 5-10 天)。

用餐后服用头孢呋辛酯片可获得最佳的吸收效果。

成人

大多数感染(如急性扁桃体炎、咽炎和急性细菌性鼻窦炎、急性细菌性中耳炎、非复杂性皮肤及软组织感染):每日 2 次,每次 250mg。

轻度至中度的慢性支气管炎急性发作:每日 2 次,每次 250mg 或 500mg。

非复杂性尿路感染,通常:每日 2 次,每次 250mg。

肾盂肾炎, 推荐: 每日 2 次, 每次 250mg。

无并发症的淋病、急性淋球菌性尿道炎和子宫颈炎,推荐:单剂口服 1g。

莱姆病(12 岁以上),推荐:每日 2 次,每次 500mg,服用 14 天(范围为 10-21 天)。

儿童

12 岁以下儿童服用需注意确保具备整片吞服的能力,因此幼龄儿童患者可服用头孢呋辛酯其他适宜剂型。

尚无 3 月龄以下儿童使用头孢呋辛的相关经验。

通常:每日 2 次,每次 125mg 或每日 2 次,每次 10mg/公斤体重,每日最大剂量为 250mg。

急性扁桃体炎和咽炎、急性细菌性鼻窦炎:每日 2 次,每次 125mg,最大日剂量为 250 mg。

非复杂性皮肤及软组织感染, 推荐:每日 2 次, 每次 250mg 或每日 2 次, 每次 15mg/公斤体重,每日最大剂量为 500mg。

急性细菌性中耳炎:2 岁以上,通常:每日 2 次, 每次 250mg 或每日 2 次, 每次 15mg/公斤体重,每日最大剂量为 500mg。

非复杂性尿路感染,通常:每日 2 次,每次 250mg。

肾盂肾炎, 推荐: 每日 2 次, 每次 250mg,推荐疗程为 10-14 天。

莱姆病(3 个月至 12 岁),推荐:每日 2 次,每次 250mg(或 15mg/公斤体重),服用 14 天(范围为 10-21 天)。

【指南推荐与疗效指标】

《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)》推荐二代头孢用于门诊患者,住院的无基础疾病的青壮年的经验性抗感染治疗。

《抗菌药物临床应用指导原则(2015 版)》指出第二代头孢菌素中,注射剂代表品种为头孢呋辛。主要用于治疗甲氧西林敏感葡萄球菌、链球菌属、肺炎链球菌等革兰阳性球菌,以及流感嗜血杆菌、大肠埃希菌、奇异变形杆菌等中的敏感株所致的呼吸道感染、尿路感染、皮肤及软组织感染、血流感染、骨关节感染和腹腔、盆腔感染。用于腹腔感染和盆腔感染时需与抗厌氧菌药合用。头孢呋辛也是常用围手术期预防用药物。头孢克洛、头孢呋辛酯、头孢丙烯等口服制剂,主要适用于上述感染中的轻症病例。

疗效指标:感染的控制情况,如体温、症状、白细胞、中性粒细胞、降钙素原、C 反应蛋白等。

【安全性指标】

发生率大于 1%的不良反应:念珠菌过度生长,嗜酸粒细胞增多,头痛、头晕,胃肠道紊乱,包括腹泻、恶心和腹部疼痛,一过性肝酶(ALT、AST 和 LDH)水平增高。

由于本品可能会引起头晕,当患者驾驶或操作机器时应谨慎使用。

【禁忌症】

对头孢菌素类抗生素过敏的患者禁用。

【药动学特征】

吸收

口服给药后,头孢呋辛酯在胃肠道被吸收并迅速在肠粘膜和血液中水解,释放头孢呋辛至循环系统。进餐后服用本品可以得到最佳吸收效果。口服本品后 2 至 3 小时可达头孢呋辛血药浓度峰值(4.1mg/l)。

分布

蛋白结合力因测定的方法不同而变异较大,约为 33-50%。

代谢

头孢呋辛不被代谢。

消除

血清半衰期为 1 至 1.5 小时。

头孢呋辛钠经肾小球过滤及肾小管分泌形式被排泄。

【特殊人群用药】

1.孕妇及哺乳期妇女用药:尚无临床证据显示头孢呋辛酯有胚胎致病或致畸作用。但与所有药物一样,妊娠早期患者慎用本品。头孢呋辛酯泌入乳汁,因此哺乳期妇女服用头孢呋辛酯时应谨慎。

2.儿童:参见【用法用量】。

3.老年:当每日最大服用剂量不超过 1g 时,无须采取特殊的预防措施。

4.肾功能不全:

CrCl \geq 30 mL/min 不需调整;CrCl 10 到<30 mL/min 使用推荐剂量,每 24 小时 1 次;CrCl<10 mL/min 使用推荐剂量,每 48 小时 1 次。(Lexicomp)

在接受血液透析的患者中,在透析开始时,体内存在至少占总量 60%的头孢呋辛在 4 小时透析期间被清除。因此,在完成血液透析后,应另外补充单剂量的头孢呋辛。

5.肝功能不全:不需调整剂量。

【药物相互作用】

降低胃酸的药品可能导致头孢呋辛酯生物利用率降低。

可能影响肠道菌群,导致雌激素重吸收减少并降低合并使用口服避孕药的疗效。

可能出现铁氰化物测试假阴性结果,故推荐采用葡萄糖氧化酶或己糖激酶法测定血糖水平。

与丙磺舒合用,会使平均血清浓度药-时曲线下面积增加 50%。

(二)抗病毒药

1.2 恩替卡韦(0.5mg)

【药品名称】

通用名称:恩替卡韦分散片

英文名称:Entecavir Dispersible Tablets

【规格】

0.5mg

【适应症】

适用于病毒复制活跃,血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)持续升高或肝脏组织学显示有活动性病变的慢性成人乙型肝炎的治疗。

也适用于治疗 2 岁至<18 岁慢性 HBV 感染代偿性肝病的核苷初治儿童患者,有病毒复制活跃和血清 ALT 水平持续升高的证据或中度至重度炎症和/或纤维化的组织学证据。

【用法用量】

空腹服用(餐前或餐后至少 2 小时)。

成人

口服本品,每天一次,每次 0.5mg。拉米夫定治疗时发生病毒血症或出现拉米夫定耐药突变的患者为每天一次,每次 1mg (0.5mg 两片)。

儿童

HBeAg 阳性慢性乙型肝炎代偿性肝病儿童患者,治疗前血清 ALT 升高应该至少持续 6 个月;HBeAg 阴性儿童患者至少为 12 个月。

体重 32.6 kg 或以上患者每日剂量应该为本品 0.5 mg,伴或不伴食物给药。体重小于 32.6 kg 患者应该使用口服溶液。

【指南推荐与疗效指标】

《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)》

HBeAg 阳性 CHB 患者:

推荐意见 5:对初治患者优先推荐选用 ETV、TDF 或 PegIFN(A1)。

推荐意见 6:NA 的总疗程建议至少 4 年,在达到 HBV DNA 低于检测下限、ALT 复常、HBeAg 血清学转换后,再巩固治疗至少 3 年(每隔 6 个月复查 1 次)仍保持不变者,可考虑停药,但延长疗程可减少复发(B1)。

HbeAg 阴性 CHB 患者:

推荐意见 8:对初治患者优先推荐选用 ETV、TDF 或 PegIFN(A1)。

推荐意见 9:NA 治疗建议达到 HBsAg 消失且 HBV DNA 低于检测下限,再巩固治疗 1 年半(经过至少 3 次复查,每次间隔 6 个月)仍保持不变时,可考虑停药(B1)。

代偿期和失代偿期乙型肝炎肝硬化患者:

推荐意见 11:对初治患者优先推荐选用 ETV 或 TDF(A1)。

特殊人群抗病毒治疗:

推荐意见 12:经过规范的普通 IFN- α 或 PegIFN- α 治疗无应答的患者,可以选用 NA 再治疗。在依从性良好的情况下,对于使用耐药基因屏障低的 NA 治疗后原发无应答或应答不佳的患者,应及时调整治疗方案继续治疗(A1)。

推荐意见 13:对于所有因其他疾病而接受化疗、免疫抑制剂治疗的患者,在起始治疗前都应常规筛查 HBsAg、抗-HBc 和 HBV DNA,在开始免疫抑制剂及化疗药物前一周开始应用抗病毒治疗,优先选择 ETV 或 TDF。对 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性者,若使用 B 细胞单克隆抗体等,可以考虑预防使用抗病毒药物(A1)。

推荐意见 15:对 HBsAg 阳性或 HBV DNA 阳性的急性、亚急性和慢加急性肝功能衰竭患者应尽早应用 NA 抗病毒治疗,

建议选择 ETV 或 TDF(A1)。

推荐意见 16:对 HBV DNA 阳性的 HCC 患者建议应用 NA 抗病毒治疗,并优先选择 ETV 或 TDF 治疗(A1)。

推荐意见 17:对于移植前患者 HBV DNA 低于检测下限的 HBV 再感染低风险患者,可在移植前予 ETV 或 TDF 治疗,术后无需使用 HBIG (B1)。对于移植肝 HBV 再感染高风险患者,肝移植后主要抗病毒方案为 NA 联合低剂量 HBIG,其中选择 ETV 或 TDF 联合低剂量 HBIG 能更好地抑制肝移植术后乙型肝炎复发(A1)。

推荐意见 19:对于抗病毒治疗期间意外妊娠的患者,若应用的是 ETV 和 ADV,需换用 TDF 或 LdT 继续治疗,可以继续妊娠(A1)。

推荐意见 21:对于儿童进展期肝病或肝硬化患儿,应及时抗病毒治疗,但需考虑长期治疗安全性及耐药性问题。1 岁以上儿童可考虑 IFN- α 治疗。2 岁以上可选用 ETV 治疗,12 岁以上可选用 TDF 治疗(A1)。

推荐意见 22:对于已经存在肾脏疾患及其高危风险的 CHB 患者,应尽可能避免应用 ADV 或 TDF。对于存在肾损害风险的 CHB 患者,推荐使用 ETV 或 LdT 治疗(B1)。

《慢性乙型肝炎核苷(酸)类似物经治患者抗病毒治疗专家共识:2016 年更新》推荐:

1. 多项研究表明,高病毒载量的 CHB 患者应用阿德福韦酯(ADV)、拉米夫定(LAM)或替比夫定(LdT)等单药治疗时 HBVDNA 低于检测下限的比率较低且耐药变异发生率较高,其中 ADV 治疗产生原发无应答的概率较大(10%~20%),而恩替卡韦(ETV)和替诺福韦酯(TDF)治疗发生原发无应答的概率较小。

2. 拉米夫定经治但未发生耐药的患者的,

改用恩替卡韦治疗后的远期耐药明显增高,因此对此类患者,建议换用替诺福韦酯治疗。

疗效指标:HBsAg 转阴、HBeAg 血清学转换、HBV DNA 低于检测下限、病毒学复发、临床复发、耐药性、ALT 复常、肝功能变化、肝脏病变程度等。

【安全性指标】

在国外进行的研究中,恩替卡韦片剂最常见的不良事件有:头痛、疲劳、眩晕、恶心。

在中国进行的临床试验中,恩替卡韦片剂最常见的不良事件有:ALT 升高、疲劳、眩晕、恶心、腹痛、腹部不适、上腹痛、肝区不适、肌痛、失眠和风疹。

用药期间,需定期检测肝功能。

【禁忌症】

对恩替卡韦或制剂中任何成份过敏者禁用。

【药动学特征】

吸收

健康受试者口服用药后,本品被迅速吸收,0.5 到 1.5 小时达到峰浓度(C_{max})。每天给药一次,6~10 天后可达稳态,累积量约为两倍。

食物对口服吸收的影响

进食标准高脂餐或低脂餐的同时口服 0.5mg 本品会导致药物吸收的轻微延迟(从原来的 0.75 小时变为 1.0~1.5 小时),C_{max} 降低 44~46%,药时曲线下面积(AUC)降低 18~20%。因此,本品应空腹服用(餐前或餐后至少 2 小时)。

分布

药代动力学资料表明,其表观分布容积超过全身液体量,这说明本品广泛分布于各组织。

体外实验表明本品与人血浆蛋白结合率为 13%。

代谢和清除

在给人和大鼠服用 14C 标记的恩替卡韦后,未观察到本品的氧化或乙酰化代谢物,但观察到少量 II 期代谢产物葡萄糖醛酸结合物和硫酸结合物。恩替卡韦不是细胞色素 P450(CYP450)酶系统的底物、抑制剂或诱导剂。

在达到血浆峰浓度后,血药浓度以双指数方式下降,达到终末清除半衰期约需 128~149 小时。药物累积指数约为每天一次给药剂量的 2 倍,这表明其有效累积半衰期约为 24 小时。

本品主要以原形通过肾脏清除,清除率为给药量的 62~73%。肾清除率为 360~471mL/min,且不依赖于给药剂量,这表明恩替卡韦同时通过肾小球滤过和网状小管分泌。

【特殊人群用药】

1. 孕妇及哺乳期妇女用药

恩替卡韦对妊娠妇女影响的研究尚不充分。只有当对胎儿潜在的风险利益作出充分的权衡后,方可使用本品。

不推荐服用本品的母亲哺乳。

2. 儿童:2 岁至<18 岁儿童患者的临床数据来源于恩替卡韦国外的临床试验。

3. 老年:老年患者多数肾功能有所下降,因此应注意药物剂量的选择,并且监测肾功能。

4. 肾功能不全:恩替卡韦应在血液透析后给药。

5. 肝功能不全:肝功能不全患者无需调整用药剂量。

【药物相互作用】

由于恩替卡韦主要通过肾脏清除,服用降低肾功能或竞争性通过主动肾小球分泌的药物的同时,服用恩替卡韦可能增加这两个药物的血药浓度。

二、中枢神经系统药物

(一)解热镇痛抗炎药

2.1 氟比洛芬酯注射液(50mg/5ml)

【药品名称】

通用名称:氟比洛芬酯注射液

英文名称:FlurbiprofenAxetil Injection

【规格】

5ml:50mg

【适应症】

术后及癌症的镇痛。

【用法用量】

通常成人每次静脉给予氟比洛芬酯50mg,尽可能缓慢给药(1分钟以上),根据需要可使用镇痛泵,必要时可重复应用。并根据年龄、症状适当增减用量。一般情况下,本品应在不能口服药物或口服药物效果不理想时应用。

【指南推荐与疗效指标】

《成人手术后疼痛管理专家共识(2017)》

1. 氟比洛芬酯注射液可用于静脉患者自控镇痛,采用的主要镇痛药有阿片类药物(吗啡、羟考酮、舒芬太尼、氢可酮、芬太尼、布托啡诺、地佐辛等)、曲马多或氟比洛芬酯、酮咯酸等。氟比洛芬酯注射液的负荷(滴定)剂量为25~75mg/次,单次注射剂量为50mg,持续输注剂量为200mg/24h~250mg/24h。

2. 氟比洛芬酯注射液可用于多模式镇痛,阿片类或曲马多与NSAIDs联合,在大手术后使用常规剂量的NSAIDs可节俭阿片类药物20%~50%,尤其是可能达到患者清醒状态下的良好镇痛。有研究称术前、术中、术后持续输注氟比洛芬酯也可透过血脑屏障,发挥抗炎、抑制中枢敏化作用,其他非选择性NSAIDs药物术前用药的作用尚未确定。

3. 非选择性NSAIDs和选择性COX-2抑制剂具有解热、镇痛、抗炎、抗风湿作用,主要作用机制是抑制环氧合酶(COX)和前

列腺素(PGs)的合成。氟比洛芬酯注射的剂量范围为50~200mg,静注起效时间为15min,维持时间8h。

4.NSAIDs类药物均有“封顶”效应,故不应超量给药;缓慢静脉滴注不易达到有效血药浓度,应给予负荷量再给维持量;氟比洛芬酯可与阿片类药物联合泵注给药,维持有效药物浓度。

《癌症疼痛诊疗规范(2018年版)》

2018年9月18日,国家卫健委医政医管局,发出《关于印发癌症疼痛诊疗规范(2018年版)的通知》,进一步提高我国癌痛治疗规范化水平,提高肿瘤患者诊疗效果和生存质量,保障医疗质量安全。

1.按阶梯用药。指应当根据患者疼痛程度,有针对性地选用不同性质、作用强度的镇痛药物。

①轻度疼痛:可选用非甾体类抗炎药物(NSAID)。

②中度疼痛:可选用弱阿片类药物或低剂量的强阿片类药物,并可联合应用非甾体类抗炎药物以及辅助镇痛药物(镇静剂、抗惊厥类药物和抗抑郁类药物等)。

③重度疼痛:首选强阿片类药,并可合用非甾体类抗炎药物以及辅助镇痛药物(镇静剂、抗惊厥类药物和抗抑郁类药物等)。

在使用阿片类药物治疗的同时,适当地联合应用非甾体类抗炎药物,可以增强阿片类药物的止痛效果,并可减少阿片类药物用量。如果能达到良好的镇痛效果,且无严重的不良反应,轻度和中度疼痛时也可考虑使用强阿片类药物。如果患者诊断为神经病理性疼痛,应首选三环类抗抑郁药物或抗惊厥类药物等。如果是癌症骨转移引起的疼痛,应该联合使用双膦酸盐类药物,抑制溶骨活动。

2. 应当根据癌症患者疼痛的性质、程度、正在接受的治疗和伴随疾病等情况,合

理地选择止痛药物和辅助镇痛药物,个体化调整用药剂量、给药频率,积极防治不良反应,以期获得最佳止痛效果,且减少不良反应。非甾体类抗炎药物和对乙酰氨基酚。是癌痛治疗的常用药物。不同非甾体类抗炎药有相似的作用机制,具有止痛和抗炎作用,常用于缓解轻度疼痛,或与阿片类药物联合用于缓解中、重度疼痛。非甾体类抗炎药常见有不良反应,包括消化性溃疡、消化道出血、血小板功能障碍、肾功能损伤、肝功能损伤以及心脏毒性等。这些不良反应的发生,与用药剂量和持续时间使用相关。使用非甾体类抗炎药,用药剂量达到一定水平以上时,再增加用药剂量并不能增强其止痛效果,可是药物毒性反应将明显增加。因此,如果需要长期使用非甾体类抗炎药或对乙酰氨基酚,或日用剂量已达到限制性用量时,应考虑更换为单用阿片类止痛药;如为联合用药,则只增加阿片类止痛药用药剂量,不得增加非甾体类抗炎药物和对乙酰氨基酚剂量。

疗效指标:疼痛的缓解

【安全性指标】

严重不良反应:罕见休克、急性肾衰、肾病综合征、胃肠道出血、伴意识障碍的抽搐、中毒性表皮坏死症(Lyell 综合症)、皮肤粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、剥脱性皮炎,应注意观察,发生异常情况应停止给药,采取适当措施。

【禁忌症】

1. 已知对本品过敏的患者。
2. 服用阿司匹林或其他非甾体类抗炎药后诱发哮喘、荨麻疹或过敏反应的患者。
3. 禁用于冠状动脉搭桥手术(CABG)围手术期疼痛的治疗。
4. 有应用非甾体抗炎药后发生胃肠道出血或穿孔病史的患者。
5. 有活动性消化道溃疡/出血,或者既往

曾复发溃疡/出血的患者。

6. 重度心力衰竭患者。
7. 重度高血压患者。
8. 严重的肝、肾及血液系统功能障碍患者。
9. 正在使用依诺沙星、洛美沙星、诺氟沙星、普卢利沙星的患者。
10. 妊娠后期的妇女,参考“妊娠、产妇、哺乳期妇女等的用药”的注意事项。

【药动学特征】

健康男子静脉内单次给予本品 5ml (50mg), 氟比洛芬酯在 5 分钟内全部水解为氟比洛芬,6-7 分钟后氟比洛芬血中浓度达到最高(8.9 μ g/ml),半衰期为 5.8 小时。用药 24 小时后,本品约 50%从尿中排出,主要代谢产物为 2-(4'-羟基-2-氟-4-联苯基)丙酸及其聚合物。

【特殊人群用药】

1. 孕妇及哺乳期妇女用药
 - (1) 妊娠妇女应用的安全性尚未确立,妊娠或可能妊娠的妇女必须在治疗的有益性大于危险性时才能应用;
 - (2) 尽量不在妊娠末期应用(动物试验中发现在妊娠末期的大鼠用药后可导致分娩延迟及胎儿的动脉导管收缩);
 - (3) 应用本品过程中避免哺乳(可能会转移到母乳中)。
2. 儿童:儿童使用的安全性尚未确定,因此儿童不宜使用。
3. 老年:要特别当心老年患者出现不良反应,要从小剂量开始慎重给药。
4. 肾功能不全:肾功能不全或有既往史的患者慎用。
5. 肝功能不全:肝功能不全或有既往史的患者慎用。

【药物相互作用】

1. 禁止与洛美沙星、诺氟沙星、依诺沙星合用,合用有导致抽搐发生的可能。

2.慎与双香豆素类抗凝剂(华法林等)、甲氨喋呤、锂剂、噻嗪类利尿剂(氢氯噻嗪)、髓祥利尿剂(速尿)、新喹诺酮类抗菌素(氧氟沙星等)、肾上腺皮质激素类(甲基强的松龙等)药物合用。

(二)镇静药

2.2 右美托咪定注射液(0.2mg/2ml)

【药品名称】

通用名称:盐酸右美托咪定注射液

英文名称:Dexmedetomidine Hydrochloride Injection

【规格】

2ml:0.2mg

【适应症】

用于行全身麻醉的手术患者气管插管和机械通气时的镇静

用于重病监护治疗期间开始插管和使用呼吸机病人的镇静,本品连续输注不可超过 24 h。

【用法用量】

成人:配成 4 $\mu\text{g/ml}$ 浓度以 1 $\mu\text{g/kg}$ 剂量缓慢滴注 10 min,随后以 0.2~0.7 $\mu\text{g/kg/h}$ 维持输注。维持剂量的输注速率应调整至获得期望的镇静效果。

配制方法:本品在给药前必须用 0.9% 的氯化钠溶液稀释达浓度 4 $\mu\text{g/ml}$ 。可取出 2 ml 本品加入 48 ml 0.9% 的氯化钠注射液中,形成总量 50 ml 溶液,轻轻摇动使均匀混合。操作过程中必须始终维持严格的无菌操作。

【指南推荐与疗效指标】

《2018 年中国成人 ICU 镇痛和镇静治疗指南》指出,右美托咪定通过拮抗中枢及外周儿茶酚胺的作用,兼具轻度镇静和镇痛效果,与其他镇痛镇静药物具有协同作用,可以减少机械通气时间和 ICU 住院时间。右美托咪定是通过抑制蓝斑核去甲肾上腺素释放和竞争性结合 α_2 受体,起到减轻交

感兴奋风暴、冷静、抗焦虑和轻度的镇痛镇静作用,没有抗惊厥作用。由于不作用于中脑网状上行系统和 GABA 受体,使用右美托咪定镇静的患者更容易唤醒,呼吸抑制较少。右美托咪定一般在给药 15min 内起效,镇静高峰出现在静脉给药后 1 h 内,能快速分布于周围组织并被肝脏代谢。对于肝功能正常的患者来说,清除半衰期大约为 3 h。重度肝功能障碍的患者,会延长右美托咪定的清除,应适当降低剂量。另外,右美托咪定兼具镇痛作用,可减少阿片类药物的需求。

《右美托咪定临床应用专家共识(2018)》指出,右美托咪定具有多种药理特性,在麻醉学领域得到较为广泛的应用。全身麻醉期间应用右美托咪定有如下给药方式:麻醉诱导前给予负荷剂量或从麻醉诱导前至麻醉结束以一定剂量静脉持续泵注;麻醉诱导后开始静脉持续泵注至麻醉结束前或结束后;麻醉结束前开始静脉泵注至麻醉结束后。可用于全麻诱导、全麻维持、全麻苏醒、区域阻滞、有创检查、术后辅助镇痛(PI-CA)、重症机械通气、纤维支气管镜引导气管插管或镜检、功能神经外科手术、心血管手术、小儿手术、治疗戒断综合征、治疗及预防术后谵妄、以及用于气管保护等。

给药方法:

1. 无论是否给予负荷剂量,给药前必须用生理盐水或 5% 葡萄糖溶液稀释至 50ml,即 4 $\mu\text{g/ml}$ 。

2. 应该使用微量输液泵给予右美托咪定,根据临床疗效个体化地调整输注剂量。

3. 不应与浓缩红细胞或血浆通过同一管路同时给予。与两性霉素 B 和地西泮不相容。

4. 麻醉苏醒后单独给予右美托咪定或替换其他镇静催眠药和/或麻醉性镇痛药转换成右美托咪定时,无需给予负荷剂量,逐渐增加右美托咪定的输注剂量,逐渐减少原

来给予的镇静催眠药和/或麻醉性镇痛药剂量。

疗效指标:镇静和镇痛效果、机械通气时间、ICU 住院时间等。

【安全性指标】

严重不良反应:低血压、心动过缓和窦性停搏,一过性高血压。常见口干。

【禁忌症】

对本品及其成份过敏者禁用。

【药动学特征】

静脉输注后,右美托咪定的药代动力学参数如下:快速分布相的分布半衰期($t_{1/2}$)约为 6 min;终末消除半衰期($t_{1/2}$)约为 2 h;稳态分布容积(V_{ss})大约为 118 L。清除率大约为 39 L/h。评价清除率的平均体重为 72 kg。

静脉输注本品 0.2~0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 直到 24 h,右美托咪定呈现线性药代动力学。

分布

稳态分布容积(V_{SS})大约为 118L。平均蛋白结合率为 94%,男性和女性的蛋白结合率相似,肝损伤受试者右美托咪定与血浆蛋白结合的功能明显下降。

代谢

右美托咪定几乎完全被生物转化,极少以原形从尿和粪便中排出。生物转化包括直接葡萄糖苷酸化和细胞色素 P450 酶介导的代谢。右美托咪定的主要代谢途径为:直接 N-葡萄糖苷酸化成为非活性代谢产物;脂肪羟基化作用(主要是由 CYP2A6 介导)产生 3-羟基右美托咪定、3-羟基右美托咪定葡萄糖苷酸及 3-羧基右美托咪定;右美托咪定 N-甲基化产生 3-羟基-N-甲基右美托咪定、3-羧基-N-甲基右美托咪定和 N-甲基-O-葡萄糖苷酸右美托咪定

清除:

右美托咪定的终末消除半衰期($t_{1/2}$)大约为 2 h,清除率大约为 39 L/h。质量平衡研

究证实静脉输注放射性标记的右美托咪定 9 天后平均 95%放射性活性物质从尿中回收,4%在粪便中。尿中可以检测到右美托咪定原形。输注本品后 24 h 内大约 85%的放射性物质从尿中排出。尿液排出的放射物质分段分离证实为 N-葡萄糖苷酸化物占 34%。另外,脂肪羟基化作用产物 3-羟基右美托咪定、3-羟基右美托咪定葡萄糖苷酸和 3-羧基右美托咪定大约占 14%。右美托咪定 N-甲基化产生的 3-羟基 N-甲基右美托咪定、3-羧基 N-甲基右美托咪定和 N-甲基-O-葡萄糖苷酸右美托咪定大约占 18%。N-甲基代谢物本身是次要循环成分,在尿中未检测到。大约 28%的尿代谢物未被识别。

【特殊人群用药】

1.孕妇及哺乳期妇女用药:在孕妇中未进行充分良好的临床研究。右美托咪定只有在潜

在的好处大于对胎儿潜在的危险时才可以孕妇使用。本品对待产和生产孕妇的安全性尚未研究,因此,在待产和生产期间包括剖宫产术时不推荐本品。尚不知道本品是否分泌到人乳中。放射性同位素示踪的右美托咪定皮下给予哺乳的雌鼠后可在乳汁中分泌。因为许多药物在人乳中分泌,哺乳期妇女应当慎用本品。

2.儿童:本品在 18 岁以下的儿童患者的安全性和有效性尚不明确。因此,本品不推荐用于这些人群。

3.老年:已知右美托咪定主要通过肾脏排泄,该药在肾功能损伤的病人中发生不良反应的危险性更大。年老的病人肾功能降低,因此对年老的病人应当谨慎选择剂量,并且监测肾功能可能是有用的。国外临床研究中,在 65 岁以上患者中,给予本品后心动过缓和低血压的发生率较高。因此 65 岁以上患者使用本品时需考虑降低剂量。65 岁以上患者使用本品时应当减少负荷剂量,建

议以 0.5μg/kg, 输注 10 分钟以上。

4. 肾功能不全: 严重肾功能损伤受试者(肌酐清除率: <30 ml/min) 右美托咪定的药代动力学 (C_{max}、T_{max}、AUC、t_{1/2}、CL 和 V_{ss}) 与健康受试者相比无明显差异。但是, 肾功能损伤患者右美托咪定代谢物的药代动力学未被评价。因为大多数代谢物从尿中排出, 肾功能损伤患者长期输注很可能造成代谢物蓄积, 肾功能损伤的患者可能需要考虑减少给药剂量。

5. 肝功能不全: 在不同程度肝功能损伤受试者(Child-Pugh 分类 A、B 或 C), 右美托咪定的清除速率值要比健康受试者低。轻、中和重度肝功能损伤受试者的平均清除率值分别为正常健康受试者的 74%、64% 和 53%, 游离药物的平均清除率分别为正常健康受试者的 59%、51% 和 32%。尽管本品给药需达到效果, 但是肝功能损伤患者或许需要考虑减少给药剂量。

【药物相互作用】

1. 麻醉剂/镇静剂/催眠药/阿片类

同时给予本品和麻醉剂、镇静剂、催眠药和阿片类可能导致各自药理作用的增强。国外研究报道已经确定了盐酸右美托咪定与七氟烷、异氟烷、丙泊酚、阿芬太尼和咪达唑仑的影响。右美托咪定和七氟烷、异氟烷、丙泊酚、阿芬太尼和咪达唑仑之间没有药理学相互作用。然而, 由于可能的药理学相互作用, 当同时给予本品时, 可能要求降低本品或伴随的麻醉剂、镇静剂、催眠药和阿片类药物的剂量。

2. 神经肌肉的阻滞

在一项对 10 个健康志愿者的国外研究中, 盐酸右美托咪定给药 45 分钟, 血浆浓度为 1ng/ml 时没有导致与罗库溴铵给药相关的神经肌肉阻断作用的明显增加。

(三) 抗精神病药

2.3.1 利培酮片(1mg)

【药品名称】

通用名称: 利培酮片

英文名称: Risperidone Tablets

【规格】

1mg

【适应症】

用于治疗急性和慢性精神分裂症以及其它各种精神病性状态的明显的阳性症状(如幻觉、妄想、思维紊乱、敌视、怀疑)和明显的阴性症状(如反应迟钝、情绪淡漠及社交淡漠、少语)。也可减轻与精神分裂症有关的情感症状(如抑郁、负罪感、焦虑)。对于急性期治疗有效的患者, 在维持期治疗中, 本品可继续发挥其临床疗效。

【用法用量】

成人: 每日 1 次或每日 2 次。起始剂量 1mg, 在 1 周左右的时间内逐渐将剂量加大到每日 2-4mg, 第 2 周内可逐渐加量到每日 4-6mg。此后, 可维持此剂量不变, 或根据个人情况进一步调整。一般情况下, 最适剂量为每日 2-6mg。每日剂量一般不超过 10mg。

【指南推荐与疗效指标】

《精神分裂症防治指南第二版》(2015)

利培酮利培酮是第一个继氯氮平之后获得美国 FDA 批准的第二代 SDA 抗精神病药, 目前有口崩片、口服液等多种口服剂型和长效针剂(见长效非典型抗精神病药部分)。1994 年在美国、欧洲上市, 1997 年进口我国。口服用药生物利用度为 70%-82%, 在肝脏内主要经 CYP 2D6 代谢为 9-羟利培酮, 9-羟利培酮与母药物有同样的药理作用。母药物的血浆峰浓度出现在 1h 以内, 而 9-羟利培酮出现在 3h 以内, 食物不影响药物在肠道内的吸收比例和程度。血浆蛋白结合率为 88%, 母药物的消除半衰期为 3h, 9-羟利培酮为 24h, 主要由尿及粪便排出。利培酮有很强的中枢 5-HT, 尤其是 5-HT_{2A} 和 D₂ 受体的拮抗作用, 对 D₂ 受体的拮抗

作用与典型药物氟哌啶醇相似,此外还表现出对 α_1 和 α_2 受体的高亲和性,但是对 β 受体和毒蕈碱样胆碱能受体的亲和性较低。因此对阳性症状的疗效与典型药物相似,且低剂量时锥体外系不良反应较少,对阴性症状有较好的疗效,镇静作用小,没有明显的抗胆碱能不良反应。目前还没有确切证据可证实利培酮的临床疗效与其血浆水平的关系。利培酮常用治疗剂量:2~6mg/d。临床用于:①急慢性精神分裂症:利培酮对首发和多次发作的精神分裂症、分裂情感性精神障碍的精神症状均有效;②精神分裂症和分裂情感障碍的维持治疗,预防复发;③器质性精神病;④难治性精神分裂症;⑤其他精神疾病:治疗双相障碍躁狂发作以及与心境稳定剂合并治疗双相情感障碍。

疗效指标:精神症状的改善、波动与疾病的治愈、复发情况,可从以下几方面进行评估:意识状态、日常生活、语言、认知(感知、思维、注意力、记忆力、智能、自知力)、情感、意志、行为等。评估工具有症状特征和疾病严重度评估标准化工具,包括简明精神病性评定量表(BPRS)、阳性与阴性症状量表(PANSS)、评估精神分裂症患者抑郁症状特征的卡尔加里精神分裂症抑郁量表(CDSS)以及评估激越水平的激越-镇静评定量表(ACES)。认知评估标准化工具、功能评估标准化工具、社会功能损害程度(评估)等。

【安全性指标】

不良反应有激越、失眠、静坐不能、运动障碍、肌张力障碍、帕金森综合征、高血压、肌肉骨骼痛、运动失调、水肿、血催乳素水平增高等。

【禁忌症】

已知对本品过敏的患者禁用。
未被批准用于治疗痴呆相关的精神病。

【药动学特征】

利培酮经口服后可被完全吸收,并在

1~2小时内达到血药浓度峰值,其吸收不受食物影响,因此可以单独服用或与食物同服。在体内,利培酮经 CYP2D6 代谢成 9-羟基利培酮,后者与利培酮有相似的药理作用。利培酮与 9-羟基利培酮共同构成本品抗精神病有效成份,利培酮在体内的另外一个代谢途径为 N-脱羟作用。利培酮的消除半衰期为 3 小时左右,9-羟基利培酮及其它活性代谢物消除半衰期均为 24 小时。大多数病人在 1 天内达到利培酮的稳态,经过 4~5 天达到 9-羟基利培酮的稳态,在治疗剂量范围内,利培酮的血药浓度与给药剂量成正比。本品在体内可迅速分布,分布体积为 1~2L/kg,在血浆中,利培酮与白蛋白及 β_1 酸糖蛋白相结合,利培酮的血浆蛋白结合率为 88%,9-羟基利培酮的血浆蛋白结合率为 77%。用药 1 周后,70%的药物经尿液排泄,14%的药物经粪便排泄,经尿排泄的部分中,35~45%为利培酮和 9-羟基利培酮,其余为非活性代谢物。一项单剂量研究显示,老年患者和肾功能不全患者的本品活性成份的血浆浓度较高,活性成份的清除率在老年患者体内降低 30%,在肾功能不全患者体内降低 60%。利培酮血浆浓度在肝功能不全患者中正常,但是血浆中利培酮未结合部分平均增加约 35%。利培酮、9-羟基利培酮及其它抗精神病活性代谢物在儿童体内的药代动力学与成人相似。

【特殊人群用药】

1. 孕妇及哺乳期妇女用药:怀孕妇女服用本品是否安全尚不明确。在妊娠末三个月内,暴露于抗精神病药物(包括利培酮)的胎儿,在出生后出现锥体外系症状或戒断症状的风险,严重程度可能不同。这些症状包括激越、张力亢进、张力减退、震颤、嗜睡、呼吸性窘迫和进食障碍。对于孕妇,应权衡利弊决定是否服用本品。动物试验表明,利培酮和 9-羟基利培酮会经动物乳汁排出。同

时,人体试验也已证明本品会经母乳排出,因此,服用本品的妇女不应哺乳。

2.儿童:对于精神分裂症,目前尚缺乏15岁以下儿童足够的临床经验。

3.老年:治疗精神分裂症:建议起始剂量为每次0.5mg,每日2次,剂量可根据个体需要进行调整。剂量增加的幅度可为每次0.5mg,每日2次,直至一次1~2mg,每日2次。

4.肾功能不全:肾功能损害患者清除抗精神病药物的能力低于健康成人;肾功能损害患者起始及维持剂量应减半,剂量调整应减缓。此类患者在使用本品时应慎重。

5.肝功能不全:肝功能损害患者血浆中游离利培酮的浓度有所增加,起始及维持剂量应减半,剂量调整应减缓。此类患者在使用本品时应慎重。

【药物相互作用】

药效学相互作用

1.作用于中枢神经系统的药物和酒精

鉴于本品对CNS的主要影响,与其它中枢神经系统药物或酒精合用时应谨慎。

2.左旋多巴和多巴胺激动剂

本品可能拮抗左旋多巴和其它多巴胺激动剂的作用。

3.引起低血压的药物

上市后合并使用利培酮和降压药时,观察到有临床意义的低血压。

4.延长QT间期的药物

同时开具本品和延长QT间期的药物时应谨慎。

药代动力学相关性相互作用

5.食物不影响本品的吸收

6.强效CYP2D6抑制剂

利培酮主要经CYP2D6代谢,少部分经CYP3A4代谢。利培酮及其活性代谢物9-羟基利培酮都是P-糖蛋白(P-gp)的底物。改变CYP2D6活性的底物或强烈抑制/诱导

CYP3A4和/或P-gp活性的底物,可影响利培酮抗精神病活性成份的药代动力学。

本品与强效CYP2D6抑制剂合并用药可能升高利培酮单品的血浆浓度,但是较少升高利培酮抗精神病活性成份的血浆浓度。更高剂量的强效CYP2D6抑制剂可能升高利培酮抗精神病活性成份的浓度(如,帕罗西汀,下同)。当开始或中止合并使用帕罗西汀或其它强效CYP2D6抑制剂,尤其是剂量较高时,医生应重新评估本品剂量。

7.CYP3A4和/或P-gp抑制剂

本品与强效CYP3A4和/或P-gp抑制剂合并用药可大幅度升高利培酮抗精神病活性成份的血浆浓度。当开始或中止合并使用伊曲康唑或其它强效CYP3A4和/或P-gp抑制剂时,医生应重新评估本品的剂量。

8.CYP3A4和/或P-gp诱导剂

本品与强效CYP3A4和/或P-gp诱导剂合并用药可降低利培酮抗精神病活性成份的血浆浓度。当开始或中止合并使用卡马西平或其它强效CYP3A4和/或P-gp诱导剂时,医生应重新评估本品的剂量。

9.与蛋白高度结合的药物

当本品与蛋白结合度高的药物合并用药时,二者均未发生临床相关性血浆蛋白置换。

当使用合并药物时,应阅读相应说明书,以获取代谢途径和可能需要调整剂量的信息。

10.抗菌药:

红霉素,一种中度CYP3A4抑制剂,利培酮单品和利培酮抗精神病活性成份的药代动力学未发生改变。

利福平,一种强效CYP3A4诱导剂和P-gp诱导剂,降低了利培酮抗精神病活性成份的血浆浓度。

11.抗胆碱酯酶药:

多奈哌齐和加兰他敏,均是CYP2D6和

CYP3A4 底物,对利培酮单品和利培酮抗精神病活性成份的药代动力学无临床相关影响。

12.抗癫痫药:

卡马西平,一种强效 CYP3A4 诱导剂和 P-gp 诱导剂,降低了利培酮抗精神病活性成份的血浆水平。

托吡酯轻微降低了利培酮单品的生物利用度,但未降低利培酮抗精神病活性成份的生物利用度。因此,该相互作用不可能具有临床意义。

利培酮对丙戊酸或托吡酯的药代动力学无临床相关影响。

13.抗真菌药:

伊曲康唑,一种强效 CYP3A4 和 P-gp 抑制剂,当利培酮剂量为 2-8mg/日时,200 mg/日剂量的伊曲康唑使利培酮抗精神病活性成份的血浆浓度升高了约 70%。

酮康唑,一种强效 CYP3A4 和 P-gp 抑制剂,200mg/日剂量的酮康唑升高了利培酮单品的血浆浓度并降低了 9-羟基利培酮的血浆浓度。

14.抗精神病药:

吩噻嗪类,可能升高利培酮单品的血浆浓度,但不会升高利培酮抗精神病活性成份的血浆浓度。

阿立哌唑,一种 CYP2D6 和 CYP3A4 底物:利培酮片剂或注射剂不影响阿立哌唑及其活性代谢物去氢阿立哌唑的总体药代动力学。

15.抗病毒药:

蛋白酶抑制剂:没有正式的研究数据;然而,因为利托那韦是强效 CYP3A4 抑制剂和弱效 CYP2D6 抑制剂,利托那韦和利托那韦增效性蛋白酶抑制剂可能使利培酮抗精神病活性成份的浓度升高。

16.β-阻滞剂:

一些 β-阻滞剂可能升高利培酮单品血

浆浓度,但不升高利培酮抗精神病活性成份血浆浓度。

17.钙通道阻滞剂:

维拉帕米,一种中度 CYP3A4 抑制剂和 P-gp 抑制剂,升高了利培酮单品及利培酮抗精神病活性成份的血浆浓度。

18.洋地黄糖苷类:

利培酮对地高辛的药代动力学无临床相关影响。

19.利尿剂:

呋喃苯胺酸:关于合并使用呋喃苯胺酸的老年痴呆患者死亡率升高,参见【注意事项】。

20.胃肠药物:

H₂-受体拮抗剂:西咪替丁和雷尼替丁,均是 CYP2D6 和 CYP3A4 的弱效抑制剂,增加了利培酮单品的生物利用度,但利培酮抗精神病活性成份的生物利用度仅轻微增加。

21.锂:

利培酮对锂的药代动力学无临床相关影响。

22.SSRI 和三环抗抑郁药:

氟西汀,一种强效 CYP2D6 抑制剂,升高了利培酮单品的血浆浓度,但是较少升高利培酮抗精神病活性成份的血浆浓度。

帕罗西汀,一种强效 CYP2D6 抑制剂,升高了利培酮单品的血浆浓度,然而当剂量高达 20mg/日时,较少升高利培酮抗精神病活性成份的血浆浓度。但是,更高剂量的帕罗西汀可能升高利培酮抗精神病活性成份的浓度。

三环抗抑郁药可能升高利培酮单品的血浆浓度,但不升高利培酮抗精神病活性成份的血浆浓度。阿米替林不影响利培酮或抗精神病活性成份的药代动力学。

舍曲林(一种弱效 CYP2D6 抑制剂)和氟伏沙明(一种弱效 CYP3A4 抑制剂)剂量高达 100mg/日时,未导致利培酮抗精神病

活性成份的浓度发生有临床意义的变化。但是,当舍曲林或氟伏沙明剂量高于 100mg/日时,可使利培酮抗精神病活性成份的浓度升高。

2.3.2 奥氮平(5mg)

【药品名称】

通用名称:奥氮平片

英文名称:Olanzapine Tablets

【规格】

5mg

【适应症】

奥氮平用于治疗精神分裂症。

初始治疗有效的患者,奥氮平在维持治疗期间能够保持其临床效果。

奥氮平用于治疗中、重度躁狂发作。

对奥氮平治疗有效的躁狂发作患者,奥氮平可用于预防双相情感障碍的复发。

【用法用量】

成人

精神分裂症

奥氮平的建议起始剂量为 10mg/天。每日一次。

躁狂发作

单独用药时起始剂量为每日 15mg,合并治疗时每日 10mg。

预防双相情感障碍复发

推荐起始剂量为 10mg/日。对于使用奥氮平治疗躁狂发作的患者,预防复发的持续治疗剂量同前。对于新发躁狂、混合发作或抑郁发作,应继续奥氮平治疗(需要时剂量适当调整),同时根据临床情况合并辅助药物治疗情感症状。

在精神分裂症、躁狂发作和双相情感障碍的预防治疗过程中,可根据个体临床状况不同,在 5-20mg/日的范围内相应调整每日剂量。建议仅在适当的临床再评估后方可使用超过推荐起始剂量的药物,且加药间隔不少于 24 小时。奥氮平给药不用考虑进食因

素,食物不影响吸收。停用奥氮平时应逐渐减少剂量。

【指南推荐与疗效指标】

《精神分裂症防治指南第二版》(2015)

奥氮平作为氯氮平的衍生物,1996 年在美国和欧洲上市,1999 年进口中国,目前有普通片剂、口崩片和长效针剂(国内未上市,见长效非典型抗精神病药)等多种剂型。该药是噻吩苯二氮卓类衍生物,口服后 5h 达血浆峰浓度,半衰期为 31h(21~54h),可以每日 1 次用药。食物不影响奥氮平的吸收。93%的药物呈蛋白结合形式,年龄、性别或者人种对奥氮平血浆浓度的影响很小,血药浓度与临床疗效的关系研究还不多。在肝脏经 CYP1A2、CYP2D6 代谢,尚未发现有药理活性的代谢产物。老年人半衰期延长,主要由尿及粪便排出。奥氮平为多受体作用药物,特异地阻断 5-HT_{2A}、D₂ 以及 D₁ 和 D₄ 受体,另外还阻断毒蕈碱样胆碱受体(M₁)?H₁、5-HT_{2A}、5-HT₃、α₁ 受体。它的 5-HT_{2A} 的阻断大约是其阻断多巴胺作用的 8 倍。奥氮平的药理特性与氯氮平相似,但基本上没有氯氮平所致粒细胞缺乏症的不良反应。研究显示奥氮平对中脑边缘与纹状体 D₂ 受体均有阻断作用,只是某些非常敏感的患者可能会发生轻微 EPS。此外,动物研究中发现奥氮平阻断苯环己啶(PCP)效应,PCP 是一种 N-甲基-D 天门冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,诱发的症状在许多方面非常类似于人类精神分裂症的阳性、阴性和认知损害症状,提示奥氮平治疗精神分裂症的作用涉及谷氨酸系统。目前精神分裂症的谷氨酸功能低下病因学假说已经引起了精神病学界的高度重视。奥氮平常用治疗剂量:5~20mg/d,高剂量可达 30mg/d。主要用于①急慢性精神病:奥氮平对首发和多次发作的精神分裂症、分裂情感性精神障碍的精神症状均有效;②精神分裂症和分裂情感障碍的维持治

疗,预防复发;③难治性精神分裂症;④器质性精神病;⑤单独治疗或与心境稳定剂合并治疗双相情感障碍。

疗效指标:同利培酮片。

【安全性指标】

不良反应

十分常见:有嗜酸粒细胞增多、白细胞减少症、中性粒细胞减少症、体重增加、嗜睡、体位性低血压。

常见:嗜酸性粒细胞增多、白细胞减少症、中性粒细胞减少症、胆固醇、血糖、甘油三酯升高、食欲增加、眩晕、运动障碍、便秘、口干、皮疹、关节痛、无力、疲劳等。

锥体外系反应的危险较低,有恶性综合征、暂时性催乳素升高的个案报告。

【禁忌症】

禁用于已知对该产品的任何成份过敏的患者。

禁用于已知有窄角性青光眼危险的患者。

未被批准用于治疗痴呆相关的精神病。

【药动学特征】

吸收

奥氮平口服吸收良好,在 5~8 小时内达到血浆药物浓度峰值。药物吸收不受食物影响。与静脉给药相比的口服绝对生物利用度尚未确定。

分布

在大约 7~1000ng/mL 的浓度范围之内,奥氮平的血浆蛋白结合率大约为 93%,主要与白蛋白和 α -酸性糖蛋白结合。

生物转化

奥氮平在肝脏主要通过葡萄糖醛酸结合和氧化通路代谢。循环系统中的主要代谢产物为 10-N-葡萄糖醛酸结合物,不通过血脑屏障。细胞色素酶 P450-CYP1A2 和 P450-CYP2D6 与 N-去甲基和 2-羟甲基代谢物的形成有关,而动物实验显示这两个代

谢物的药理学活性均明显低于奥氮平。主要的药理学活性来源于母药奥氮平。

消除

健康志愿者口服给药,年龄和性别均为奥氮平的平均终末消除半衰期的影响因素。

健康老年人(65 岁以上)受试者与健康年轻受试者相比,药物平均消除半衰期延长(分别为 51.8hr 和 33.8hr),药物清除减缓(清除率分别为 17.5L/hr 和 18.2L/hr)。所观察到的老年人的药代动力学变异处于其他人群的变异范围之内。44 名 65 岁以上的老年精神分裂症患者给予 5~20mg/日奥氮平,未发现任何特殊的不良事件。

女性受试者的药物平均消除半衰期较男性受试者长(分别为 36.7hr 和 32.3hr),药物清除减缓(清除率分别为 18.9L/hr 和 27.3L/hr)。但安全性结果显示,奥氮平(5-20mg)在女性患者(n=467)中的安全性与男性患者(n=869)相当。

【特殊人群用药】

1. 孕妇及哺乳期妇女用药

2. 儿童 因为缺乏安全性和有效性的数据,奥氮平不推荐用于儿童和未满 18 岁的青少年患者。一项青少年患者的短期研究曾经报道奥氮平能引起相对于成人更大数量的体重增加、脂质和催乳素改变。

3. 老年:通常不必考虑使用较低的起始剂量(5mg/天),但对 65 岁以上老年人,若有临床指征,仍应考虑使用较低的起始剂量。

4. 肾功能不全:对这类患者应考虑使用较低的起始剂量(5mg)。

5. 肝功能不全:中度肝功能不全(肝硬化、Child Pugh 分级为 A 或 B 级)的患者初始剂量应为 5mg,并应慎重加量。

【药物相互作用】

1. CYP1A2 的诱导作用

奥氮平的代谢可被吸烟和卡马西平诱导,可以导致奥氮平浓度降低。仅观察到奥

氮平清除率轻微到中度的增加。临床的结果可能有限,但仍推荐进行临床监测,必要时可以考虑增加奥氮平的剂量。

2.CYP1A2 的抑制作用

氟伏沙明是一种 CYP1A2 抑制剂,可以显著地抑制奥氮平的代谢。给予氟伏沙明后,不吸烟女性奥氮平的 C_{max} 平均增加 54%,而吸烟男性则平均增加 77%。两者奥氮平的 AUC 值分别平均增加 52% 和 108%。因此对于正在使用氟伏沙明或其它 CYP1A2 抑制剂(例如:环丙沙星)的患者,应考虑降低奥氮平的初始剂量。而对开始使用 CYP1A2 抑制剂的患者,奥氮平的用量也应适当减少。

3.丙戊酸盐血浆水平的治疗监测显示,当采用奥氮平联合治疗后,丙戊酸盐的剂量无需进行调整。

4.一般中枢神经系统活动

当患者饮用酒精或接受能引起中枢神经系统抑制的药物时,应当谨慎。

对帕金森和痴呆患者,不推荐奥氮平与抗金森药物的合用。

5.QTc 间期:奥氮平与已知能增加 QTc 间期的药物合用时,应当谨慎。

三、心血管系统药物

(一)钙通道阻滞药

3.1 氨氯地平片(5mg)

【药品名称】

通用名称:苯磺酸氨氯地平片

英文名称:Amlodipine Besylate Tablets

【规格】

5mg

【适应症】

治疗高血压,单独应用或与其他抗高血压药物联合应用。

慢性稳定性心绞痛的对症治疗,单独应用或与其他抗心绞痛药物联合应用。

确诊或可疑的血管痉挛性心绞痛的治

疗,单独应用或与其他抗心绞痛药物联合应用。

经血管造影证实为冠心病,但射血分数 $\geq 40\%$ 且无心力衰竭的患者,可减少因心绞痛住院的风险以及降低冠状动脉重建术的风险。

【用法用量】

口服,整片吞服、掰开或压碎均可。不受食物影响(餐前、餐中、餐后均可)。

成人

高血压:通常 5~10 mg,每日一次。身材小、虚弱、老年、或伴肝功能不全患者,起始剂量为 2.5 mg,每日一次。剂量调整应根据患者个体反应及目标血压进行。一般应在调整步骤之前等待 7~14 天

慢性稳定性或血管痉挛性心绞痛:推荐 5~10 mg,每日一次,老年及肝功能不全的患者建议使用较低剂量治疗。大多数患者:10 mg/日。

冠心病:推荐 5~10 mg,每日一次。大多数患者:10 mg/日。

【指南推荐与疗效指标】

《中国高血压防治指南 2018 年修订版》

氨氯地平属于二氢吡啶类钙通道阻滞剂(CCB),证实以二氢吡啶类 CCB 为基础的降压治疗方案可显著降低高血压患者脑卒中风险。二氢吡啶类 CCB 可与其他 4 类药物联合应用,尤其适用于老年高血压、单纯收缩期高血压、伴稳定性心绞痛、冠状动脉或颈动脉粥样硬化及周围血管病患者。

《中国肾性高血压管理指南 2016 (简版)》

二氢吡啶类 CCB 降压疗效强,主要由肝脏排泄,不为血液透析所清除,治疗肾性高血压没有绝对禁忌证。二氢吡啶类 CCB 尤其适用于有明显肾功能异常、单纯收缩期高血压、低肾素活性或低交感活性的高血压以及合并动脉粥样硬化的高血压患者。此

外,二氢吡啶类 CCB 降压作用不受高盐饮食影响,特别适用于盐敏感性高血压患者。

《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》

比较了 β 受体阻滞剂与钙拮抗剂在疗效的荟萃分析显示,在缓解心绞痛症状方面, β 受体阻滞剂比钙拮抗剂更有效;而在改善运动耐量和改善心肌缺血方面, β 受体阻滞剂和钙拮抗剂相当。钙拮抗剂通过改善冠状动脉血流和减少心肌耗氧起缓解心绞痛作用,对变异性心绞痛或以冠状动脉痉挛为主的心绞痛,钙拮抗剂是一线药物。长效钙拮抗剂能减少心绞痛的发作。CAMELOT 试验结果显示,氨氯地平组主要终点事件(心血管性死亡、非致死性心肌梗死、冠状血管重建、由于心绞痛而入院治疗、慢性心力衰竭入院、致死或非致死性卒中及新诊断的周围血管疾病)与安慰剂组比较相对危险降低达 31%,差异有统计学意义。长期应用长效钙拮抗剂的安全性在 ACTION 以及大规模降压试验 ALLHAT 及 ASCOT 中都得到了证实。

《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》

糖尿病患者的血压 $\geq 140/90$ mmHg 者可考虑开始药物降压治疗。血压 $\geq 160/100$ mmHg 或高于目标值 20/10 mmHg 时应立即开始降压药物治疗,并可以采取联合治疗方案(A)。五类降压药物(ACEI、ARB、利尿剂、钙拮抗剂、 β 受体阻滞剂)均可用于糖尿病患者,以前两类为糖尿病降压治疗药物中的核心用药(A)。

疗效指标:血压控制情况、心绞痛症状改善情况、因心绞痛住院以及冠状动脉重建术的次数。

【安全性指标】

可能出现低血压、水肿、头晕、颜面潮红、心悸、胃肠道症状、牙龈增生等。

极少数患者,特别是伴有严重冠状动脉

阻塞性疾病的患者,在开始使用苯磺酸氨氯地平治疗或增加剂量时,可出现心绞痛恶化或发生急性心肌梗死。

【禁忌症】

对氨氯地平及本品任何成分过敏者禁用。

【药动学特征】

口服后,6~12 小时血药浓度达至高峰,绝对生物利用度约为 64~90%,且不受摄入食物的影响。

血浆蛋白结合率约为 93%。

约 90%被肝脏(主要通过 CYP3A)代谢为无活性的代谢产物,其他 10%以原药形式排出。60%的代谢物经尿液排出。终末消除半衰期约为 30~50 小时。连续每日给药 7~8 天后,氨氯地平的药浓度达至稳态。

【特殊人群用药】

1. 孕妇及哺乳期妇女用药:孕妇数据有限,不足以确定主要出生缺陷和流产的药物相关风险。基于临床哺乳研究的有限数据,人乳中存在氨氯地平,估计婴儿相对剂量的中位数为 4.2%,尚未观察到氨氯地平对母乳喂养婴儿产生不良反应。

2. 儿童:6 至 17 岁儿童高血压患者推荐 2.5 mg 至 5 mg,每日一次。尚无儿童患者每日应用本品 5mg 以上剂量的研究。

3. 老年:药物清除率减慢,从而导致曲线下面积(AUC)增加约 40~60%,因此可能需要选用较低的起始剂量。在中重度心衰患者中也观察到了相似的 AUC 增加。

4. 肾功能不全:无需调整。

5. 肝功能不全:本品通过肝脏大量代谢,并且肝功能不全患者的血浆清除半衰期($t_{1/2}$)为 56 小时,因此本品用于重度肝功能不全患者时应缓慢增量。

【药物相互作用】

氨氯地平不影响地高辛、华法林、阿托伐他汀、乙醇(酒精)的暴露量。

氨氯地平可使辛伐他汀、环孢素的暴露量轻度增加。可能使他克莫司的暴露量增加 2.5~4 倍。

西咪替丁、西地那非、红霉素、葡萄柚汁,对氨氯地平的暴露量无影响。

在老年高血压患者中日剂量 180 mg 地尔硫卓与 5 mg 氨氯地平同服,导致氨氯地平全身暴露量增加 60%。CYP3A4 强抑制剂(如酮康唑、克拉霉素)可能会大幅增加氨氯地平血药浓度。

(二)降血压药

3.2.1 依那普利片(10mg)

【药品名称】

通用名称:马来酸依那普利片

英文名称:Enalapril Maleate Tablets

【规格】

10mg

【适应症】

各期原发性高血压

肾血管性高血压

各级心力衰竭

预防症状性心衰

预防左心室功能不全病人冠状动脉缺血事件

【用法用量】

吸收不受食物的影响,因此餐前、餐中或餐后服用均可。

原发性高血压:起始剂量 10mg 至 20mg,每日 1 次。最大每日 40mg。

肾血管性高血压:起始 5mg,多数病人 20mg/日可达预期疗效。

心力衰竭/无症状性左心室功能不全:起始剂量为 2.5mg,根据病人的耐受情况将剂量逐渐增加到常用的 20mg 的维持剂量,一次或分两次服用。这一剂量调整,可经过 2-4 周的时间完成,若仍存在部分的心衰体征和症状,剂量递增过程还可以加快。

使用利尿剂的病人,应警惕发生症状性

低血压,可在加用依那普利前 2~3 天停用利尿剂或减少利尿剂的剂量或依那普利从小剂量(5mg 或以下)开始。

【指南推荐与疗效指标】

《中国高血压防治指南 2018 年修订版》

依那普利属于血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI),作用机制是抑制血管紧张素转换酶,阻断肾素血管紧张素 II 的生成,抑制激肽酶的降解而发挥降压作用。在欧美国家人群中进行了大量的大规模临床试验,结果显示此类药物对于高血压患者具有良好的靶器官保护和心血管终点事件预防作用。ACEI 降压作用明确,对糖脂代谢无不良影响。限盐或加用利尿剂可增加 ACEI 的降压效应。尤其适用于伴慢性心力衰竭、心肌梗死后心功能不全、心房颤动预防、糖尿病肾病、非糖尿病肾病、代谢综合征、蛋白尿或微量白蛋白尿患者。

《中国肾性高血压管理指南 2016 (简版)》

CKD 患者无论是否合并糖尿病,推荐 ACEI 和 ARB 作为优选降压药物,尤其出现蛋白尿后更加推荐。CKD 3~4 期患者可以谨慎使用 ACEI 或 ARB,建议初始剂量减半,严密监测血钾、血肌酐及 GFR 的变化,及时调整药物剂量和类型。单侧肾动脉狭窄可使用 ACEI 或 ARB 治疗;双侧肾动脉狭窄禁用 ACEI 或 ARB 类药物。

《血管紧张素转换酶抑制剂在冠心病患者中应用中国专家共识》(2016)

STEMI 发病 24 h 内,在无禁忌证的情况下,建议早期应用 ACEI。

除非不能耐受,所有 NSTEMI-ACS 患者均应接受 ACEI 治疗。

对于有心肌梗死病史或冠状动脉血运重建病史等高危因素的稳定型冠心病患者,应该长期应用 ACEI 进行二级预防。

对于低危的稳定型冠心病患者,ACEI

长期治疗也能获益。

对合并心力衰竭的冠心病患者,应给予ACEI治疗,以控制心力衰竭、预防心肌梗死复发和降低心力衰竭再住院率。

对合并高血压、糖尿病和慢性肾病的冠心病患者,无禁忌证时应立即启动并长期给予ACEI治疗。

ACEI可降低老年冠心病患者的主要不良心血管事件,安全性和耐受性良好。

近年来的循证医学证据表明:与ARB相比,ACEI更能为冠心病及合并心力衰竭、高血压、糖尿病、慢性肾病的患者带来短期和长期获益,显著降低心血管事件的发生,改善临床预后。故建议冠心病及合并心力衰竭、高血压、糖尿病、慢性肾病的患者应首选ACEI治疗,如确实不能耐受ACEI,再考虑更换为ARB治疗。不推荐ACEI与ARB联合应用。

《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》(2007)

在稳定性心绞痛患者中,合并糖尿病、心力衰竭或左心室收缩功能不全的高危患者应该使用ACEI。所有冠心病患者均能从ACEI治疗中获益,但低危患者获益可能较小。

《非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)》

所有LVEF<40%的患者,以及高血压病、糖尿病或稳定的慢性肾脏病患者,如无禁忌证,应开始并长期使用ACEI(I,A)。

ACEI不具有直接抗心肌缺血作用,但通过阻断肾素-血管紧张素系统发挥心血管保护作用。近期心肌梗死患者应用ACEI可降低患者的病死率,尤其是左心室功能不全或不伴有肺瘀血的患者。由于可导致低血压或肾功能不全,因此急性心肌梗死前24h内应谨慎使用ACEI。对有可能出现这些不

良事件高风险患者,可使用托普利或依那普利这类短效ACEI。

联合使用ACEI和ARB,可能增加不良事件的发生。

《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》(2015)

ACEI主要通过影响心肌重构、减轻心室过度扩张而减少慢性心力衰竭的发生,降低死亡率。所有无禁忌症的STEMI患者均应给予ACEI长期治疗(I,A)。早期使用ACEI能降低死亡率,高危患者临床获益明显,前壁心肌梗死伴有左心室功能不全的患者获益最大。在无禁忌症的情况下,即可早期开始使用ACEI,但剂量和时限应视兵器而定。应从低剂量开始,逐渐加量。不推荐常规联合应用ACEI和ARB。

《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》

ACEI能降低HFrEF患者的住院风险和死亡率,改善症状和运动能力。随机对照试验证实,在HFrEF患者中,无论轻、中、重度心衰,无论有无冠心病,都能获益。所有HFrEF患者均应使用ACEI,除非有禁忌证或不能耐受(I,A)。尽早使用,从小剂量开始,逐渐递增,每隔2周剂量倍增1次,直至达到最大耐受剂量或目标剂量。滴定剂量及过程需个体化,开始服药和调整剂量后应监测血压、血钾及肾功能。调整到最佳剂量后长期维持,避免突然停药。

《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》

五类降压药物(ACEI、ARB、利尿剂、钙拮抗剂、 β 受体阻滞剂)均可用于糖尿病患者,以前两类为糖尿病降压治疗药物中的核心用药(A)

对糖尿病伴高血压且UACR>300 mg/g或eGFR<60 ml/min⁻¹·(1.73m²)⁻¹的患者,强烈推荐ACEI或ARB类药物治疗(A)。对于这类患者,ACEI/ARB类药物不仅减少心血

管事件,而且延缓肾病进展,包括终末期肾病的发生。

对伴高血压且 UACR 30~300 mg/g 的糖尿病患者,推荐首选 ACEI 或 ARB 类药物治疗(B)。对于这些患者,ACEI/ARB 类药物可延缓蛋白尿进展和减少心血管事件,但减少终末期肾病发生的证据不足。

对不伴高血压但 UACR \geq 30 mg/g 的糖尿病患者,使用 ACEI 或 ARB 类药物可延缓蛋白尿进展,但尚无证据显示 ACEI/ARB 可带来肾脏终点事件(如终末期肾病)获益。

有研究显示双倍剂量 ACEI/ARB 类药物,可能获益更多。治疗期间应定期随访 UACR、血清肌酐、血钾水平,调整治疗方案。用药两个月内血清肌酐升高幅度 $>30\%$ 常常提示肾缺血,应停用 ACEI/ARB 类药物。临床研究显示在血清肌酐 $\leq 265\mu\text{mol/L}$ (3.0 mg/dl) 的患者应用 ACEI/ARB 类药物是安全的。血清肌酐 $>265\mu\text{mol/L}$ 时应用 ACEI/ARB 类药物是否有肾脏获益尚存争议。

对不伴高血压、尿 UACR 和 eGFR 正常的糖尿病患者,ACEI/ARB 不能延缓肾病进展,且可能增加心血管风险,不推荐使用 ACEI 或 ARB 类药物进行糖尿病肾病预防。ACEI 和 ARB 对糖尿病肾病的作用类似,考虑到高钾血症和 eGFR 迅速下降风险,不推荐联合使用 ACEI 和 ARB 类药物。

糖尿病性 LEAD 的二级预防:对于有症状的 LEAD 患者,在一级预防的基础上,指导患者运动康复锻炼,时间至少持续 3~6 个月以及给予相应的抗血小板药物、他汀类调脂药、ACEI 及血管扩张药物治疗,可以改善患者的下肢运动功能。

疗效指标:血压控制情况、心衰再住院率、心衰进展速度、冠心病再住院率、心梗发生率、死亡率。

【安全性指标】

可能出现眩晕、头痛、疲乏、虚弱、低血压、直立性低血压、晕厥、咳嗽、恶心、腹泻、皮疹、肌肉痉挛等。干咳多见于用药初期,症状较轻者可坚持服药,不能耐受者可改用 ARB。注意定期监测血钾、肾功能。

【禁忌症】

对本品任何成份过敏的病人禁用。

【药动学特征】

口服后迅速吸收,1 小时内达到血清峰浓度,吸收程度大约为 60%。

依那普利为前体药物,吸收后快速而完全地水解为活性成分依那普利拉,后者的达峰时间大约为 4h,口服 4 天后打稳态浓度。主要从肾脏排泄,多剂量口服后依那普利拉的半衰期为 11h。

在狗中进行的研究显示依那普利极少或不能通过血脑屏障;依那普利拉不能进入脑中。

【特殊人群用药】

1. 孕妇及哺乳期妇女用药:

妊娠期内不主张使用马来酸依那普利。如果查明已怀孕,除非它是挽救母亲生命所必需的,否则应立即停止使用马来酸依那普利。

在妊娠的中三个月和末三个月期间使用血管紧张素转换酶抑制剂可引起胎儿和新生儿的各种损伤(如低血压、肾功能衰竭、高钾血症和/或新生儿的头颅发育不全)和死亡。

依那普利可通过胎盘,腹膜透析可将其从胎儿的血液循环中清除

依那普利和依那普利拉在人乳中有少量分泌。哺乳母亲使用马来酸依那普利时应谨慎。

2. 儿童:在 1 月至 16 岁的儿童使用有文献支持。在新生儿和肾小球滤过率 $<30\text{ mL/min/1.73 m}^2$ 的儿童病人中,因为没有可提供的资料,不推荐应用马来酸依那普利。

3.老年:未进行该项试验。

4.肾功能不全:

肾脏情况	肌酐清除率(mL/min)	起始剂量(mg/day)
轻度肾功能不全	<80 >30 mL/min	5-10 mg
中度肾功能不全	≤30>10 mL/min	2.5-5 mg
重度肾功能不全通常这类病人将进行透析	≤10 mL/min	2.5 mg
		在透析期中*

* 依那普利是可透析的,非透析期中的剂量应根据血压反应的情况来调整。

5.肝功能不全:不需调整剂量。严重肝功能不全时,依那普利的转化可能延迟或减少,但对药效无明显影响。(Lexicomp)

【药物相互作用】

禁止与脑啡肽酶抑制剂(例如,沙库巴曲)联合使用。无论是从马来酸依那普利转换为脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲/缬沙坦,或是沙库巴曲/缬沙坦转换为马来酸依那普利,在服用沙库巴曲/缬沙坦的36小时内,请勿服用马来酸依那普利。

与补钾剂或保钾利尿剂合用可增加高钾血症的危险。

3.2.2 福辛普利(10mg)

【药品名称】

通用名称:福辛普利钠片

英文名称:Sodium Fosinopril Tablets

【规格】

10mg

【适应症】

高血压,可单独使用或与其它抗高血压药物联合使用。

心力衰竭,可与利尿剂合用。

【用法用量】

单次服药,与进餐无关

成人和大于12岁的儿童

不用利尿剂治疗的高血压:起始10mg,每日一次。约四周后,根据血压的反应适当调整剂量,最大每日40mg。

同时服用利尿剂治疗的高血压:可在加

用福辛普利前几天停用利尿剂,如果经约4周的观察期后,血压不能被充分控制,可以恢复用利尿剂治疗。如果不能停用利尿剂,则在给予本品初始剂量10mg时,应严密观察几个小时,直至血压稳定为止。

心力衰竭:起始10mg,每日一次,可逐渐增量至40mg,每日1次。

心力衰竭的高危病人(严重心功能不全的病人(NYHAIV级);对首剂低血压有特殊危险的病人,如接受多种或高剂量利尿剂的病人(如>80mg速尿),血容量减少、血钠过少(血钠<130meq/L),已有低血压(收缩压<90mmHg)的病人,以及患不稳定性心功能不全和接受高剂量血管扩张剂治疗的病人):应在医院内开始治疗。

【指南推荐与疗效指标】

同依那普利。

【安全性指标】

可能出现头痛、头晕、疲劳、低血压、直立性低血压、咳嗽、上呼吸道症状、恶心或呕吐、腹泻和腹痛、心悸、胸痛、皮疹、骨骼肌疼痛等。干咳多见于用药初期,症状较轻者可坚持服药,不能耐受者可改用ARB。注意定期监测血钾、肾功能。

【禁忌症】

对福辛普利或其它ACEI或制剂中任何成分过敏者禁用。

【药动学特征】

用药后1h内发挥降压作用,2-6h降压

作用达峰时间,可持续 24h。

口服吸收约 36%,不受食物影响,为前体药物,迅速并完全水解为活性成分福辛普利拉。达峰时间约 3h,蛋白结合率>95%,半衰期约为 11.5h,心衰病人为 14h。

通过肝肾二种途径消除,肾或肝功能不全的病人可通过替代途径代偿性排泄。

【特殊人群用药】

1.孕妇及哺乳期妇女用药:妊娠中期和晚期禁用。哺乳期妇女禁用。

2.儿童:用于儿童的安全性和疗效尚未建立。

3.老年:不需调整剂量。

4.肾功能不全:不需调整剂量。

5.肝功能不全:不需调整剂量。

【药物相互作用】

与补钾剂或保钾利尿剂合用可增加高钾血症的危险。

抗酸药可能影响本品的吸收,本品和抗酸药必须分开服用,至少相隔 2 小时。

3.2.3 氯沙坦钾片(50mg、100mg)

【药品名称】

通用名称:氯沙坦钾片

英文名称:Losartan Potassium Tablets

【规格】

50mg, 100mg

【适应症】

适用于治疗原发性高血压。

用于对 ACEI 治疗不适用(尤其是有咳嗽或有禁忌症时)的成人慢性心力衰竭。适用患者的左心室射血分数应 $\leq 40\%$,处于临床稳定状态(HEAAL 研究主要包括 NYHA 分级 II 级-III 级),并且已接受了慢性心力衰竭的既定治疗方案。对于 ACE 抑制剂疗效稳定的心力衰竭患者,不建议换用氯沙坦。

【用法用量】

可与或不与食物同时服用。

高血压

通常起始和维持剂量为每天一次 50mg。治疗 3 至 6 周可达到最大降压效果。在部分患者中,剂量增加到每天一次 100mg(早晨服用)可产生进一步的降压作用。

对血管容量不足的患者(例如应用大剂量利尿剂治疗的患者),可考虑采用每天一次 25mg 的起始剂量。

心力衰竭

起始剂量为每天一次 12.5mg,最大目标剂量为 150mg/天。

【指南推荐与疗效指标】

《中国高血压防治指南 2018 年修订版》
氯沙坦属于血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB),作用机制是阻断血管紧张素 II 1 型受体而发挥降压作用。在欧美国家进行了大量较大规模的临床试验研究,结果显示,ARB 可降低有心血管病史(冠心病、脑卒中、外周动脉病)的患者心血管并发症的发生率和高血压患者心血管事件风险,降低糖尿病或肾病患者的蛋白尿及微量白蛋白尿。ARB 尤其适用于伴左心室肥厚、心力衰竭、糖尿病肾病、冠心病、代谢综合征、微量白蛋白尿或蛋白尿患者以及不能耐受 ACEI 的患者,并可预防心房颤动。

《中国肾性高血压管理指南 2016(简版)》

同依那普利。

《非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)》

对 ACEI 不耐受的 LVEF $<40\%$ 的心力衰竭或心肌梗死患者,推荐使用血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)(I,A)。

ARB 可替代 ACEI,生存率获益相似。

《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》(2015)

不能耐受 ACEI 者用 ARB 替代(I,B)。不推荐常规用 ARB 替代 ACEI。

《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》

ARB 耐受性好,长期使用可改善血流动力学,降低心衰的死亡率和因心衰再住院率,特别是对不能耐受 ACEI 的患者。推荐用于不能耐受 ACEI 的 HFrEF 患者 (I , A);对因其他适应证已服用 ARB 的患者,如随后发生 HFrEF,可继续服用 ARB(II a, A)。从小剂量开始,逐渐增至推荐的目标剂量或可耐受的最大剂量。

《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)》

见依那普利。

《血管紧张素 II 受体拮抗剂在冠心病患者中的临床应用建议(2018)》

根据循证医学证据,ACEI 和 ARB 在冠心病患者中具有等效性。

尽管稳定性冠心病和 ACS 的病理生理机制不尽相同,就 ARB 而言都需要足剂量治疗。

所有无禁忌证的 ACS 患者在血流动力学稳定后,均应及早起始 ARB 治疗并调整至最大耐受剂量或足剂量。血压正常的 ACS 患者也应接受 ARB 治疗,预防或治疗心血管重构。

合并 LVEF \leq 40%、心力衰竭、高血压病、糖尿病和慢性肾病的稳定性冠心病患者,属于高危稳定性冠心病患者,需要尽早接受 ARB 治疗,并坚持长期、甚至终身治疗,保护内皮和稳定斑块,预防心血管病事件的发生。

疗效指标:同依那普利

【安全性指标】

可能出现头晕、头痛、乏力、直立性低血压、咳嗽、上呼吸道症状、恶心、腹泻。注意定期监测血钾、肾功能。

【禁忌症】

对本品任何成份过敏者禁用。

在糖尿病或肾功能损害 (GFR $<$ 60 mL/min/1.73m²)患者中,禁止与含阿利吉仑的药

物联合使用。

重度肝功能损害患者禁用。

在双侧肾动脉狭窄或孤肾动脉狭窄的患者中使用氯沙坦应谨慎。

在原发性醛固酮增多症患者中,通过抑制肾素-血管紧张素系统而起作用的抗高血压药通常无效。因此,不建议这些患者使用氯沙坦。

如同其它血管扩张剂,在患有主动脉狭窄或二尖瓣狭窄或梗阻性肥厚性心脏病患者中,应特别注意。

该药中含有乳糖。罕见的遗传性半乳糖不耐受患者、Lapp 乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良患者不应服用该药。

【药动学特征】

吸收

本品口服吸收良好,经首过代谢后形成羧酸型活性代谢物(约 14%)及其它无活性代谢物;生物利用度约为 33%。氯沙坦及其活性代谢产物的 T_{max} 分别为 1h 和 3~4h。

分布

氯沙坦及其活性代谢产物的血浆蛋白结合率 \geq 99%,主要是与白蛋白结合。V_d 为 34L,几乎不能通过血脑屏障。

消除

氯沙坦及其活性代谢产物的血浆清除率分别为 600mL/min 和 50mL/min。肾清除率分别为 74mL/min 和 26mL/min。氯沙坦及其代谢产物经胆汁和尿液排泄,口服约 35% 经尿排泄,58% 经粪便排泄。终末半衰期分别为 2 小时和 6~9 小时。

在肌酐清除率超过 10mL/分钟的患者中,氯沙坦的血浆浓度没有变化。与肾功能正常的患者相比,透析患者的氯沙坦 AUC 大约升高 2 倍。氯沙坦及其活性代谢产物都不能通过血液透析而清除。

在酒精导致的轻、中度肝硬化患者中,口服给药后,氯沙坦及其活性代谢物的血浆

浓度分别比年轻男性志愿者高 5 和 1.7 倍。

【特殊人群用药】

1. 孕妇及哺乳期妇女用药: 不建议在妊娠前 3 个月中使用氯沙坦。在妊娠第 4~9 个月中禁忌使用氯沙坦。尚不知道氯沙坦是否经人乳分泌, 应该从对母体重要性的考虑来决定是停止哺乳还是停用药物。

2. 儿童: 国外的试验显示在年龄>6 岁至 16 岁的高血压儿童中本品具有抗高血压作用, 疗效呈剂量相关性。没有在小于 6 岁或者肾小球滤过率<30mL/min/1.73m² 的儿童患者中应用的有效性数据。年龄在>1 个月至<16 岁的儿童, 药代动力学在各年龄组之间相似, 与已有的成人药代动力学数据一致。对于能吞咽片剂, 体重在≥20kg 至<50kg 的患者, 推荐 25mg~50mg 每天一次。对于体重>50kg 的患者, 推荐 50mg~100mg 每天一次。

3. 老年: 有效性和安全性没有年龄差异。

4. 肾功能不全: 除非血容量降低, 否则不需调整剂量, 应密切监测。氯沙坦及活性代谢产物均不被透析清除。(Lexicomp)

5. 肝功能不全: 肝硬化患者氯沙坦的血浆浓度明显增加, 故对有肝功能损害病史的患者应该考虑使用较低剂量。在重度肝功能损害患者中, 没有使用氯沙坦的治疗经验。

【药物相互作用】

利福平和氟康唑可降低活性代谢产物水平, 尚不清楚是否具有临床意义。

与保钾利尿药(如: 螺内酯、氨苯蝶啶、阿米洛利)、补钾剂、或含钾的盐代用品合用时, 可导致血钾升高。

抗高血压作用可能会被 NSAIDs 包括 COX-2 抑制剂削弱。

有肾功能损害的患者(如: 老年或血容量不足的患者, 包括正在接受利尿剂治疗的患者), 同时服用血管紧张素 II 受体拮抗剂

或血管紧张素转化酶抑制剂可能导致进一步的肾功能损害, 包括可能发生急性肾功能衰竭。这些作用通常是可逆的。

联合两种 ACEI、ARB 或阿利吉仑与较高的不良事件频率有关, 比如低血压、高钾血症, 和肾功能降低(包括急性肾功能衰竭)。

3.2.4 厄贝沙坦氢氯噻嗪片 (150mg+12.5mg)

【药品名称】

通用名称: 厄贝沙坦氢氯噻嗪片

英文名称: Irbesartan and Hydrochlorothiazide Tablets

【规格】

厄贝沙坦 150mg/氢氯噻嗪 12.5mg

【适应症】

治疗原发性高血压。该固定剂量复方用于治疗单用厄贝沙坦或氢氯噻嗪不能有效控制血压的患者。

【用法用量】

空腹或进餐时使用。常用起始和维持剂量为每日一次, 每次 1 片; 最大剂量每日一次, 每次 2 片。

【指南推荐与疗效指标】

《中国高血压防治指南 2018 年修订版》

厄贝沙坦氢氯噻嗪片属于单片复方制剂(SPC), 是常用的一组高血压联合治疗药物。通常由不同作用机制的两种或两种以上的降压药组成。与随机组方的降压联合治疗相比, 其优点是使用方便, 可改善治疗的依从性及疗效, 是联合治疗的新趋势。应用时注意其相应组成成分的禁忌证或可能的不良反应。

《难治性高血压诊断治疗中国专家共识》(2013)

需要联合≥3 种不同降压机制的药物, 应选择长效或固定复方制剂以减少给药次数和片数。酌情将全天用药 1 次或分成早、

晚服用,以控制全天血压。

疗效指标:血压控制情况。

【安全性指标】

可能出现头晕、疲劳、直立性低血压、咳嗽、恶心/呕吐、排尿异常、BUN(尿素氮)、肌酐和肌酸激酶增加。注意定期监测血钾、血钠、血糖、尿酸、胆固醇、甘油三酯、肾功能等。

【禁忌症】

对本品活性成分或其中的任何赋形剂成分过敏或对其它磺胺衍生物过敏者禁用。总体而言,有过敏病史或支气管哮喘病史的患者更可能发生过敏反应。

无尿,严重的肾功能损害(肌酐清除率<30ml/min),顽固性低钾血症、高钙血症,严重肝功能损害、胆汁性肝硬化和胆汁郁积患者禁用。

在糖尿病或肾功能损害(GFR<60 mL/min/1.73m²)患者中,禁止与含阿利吉仑的药物联合使用。

禁止与 ACEI 联合用于糖尿病肾病患者,其他患者亦不推荐。

【药动学特征】

厄贝沙坦和氢氯噻嗪是活性成分,口服后,其绝对生物利用度在厄贝沙坦和氢氯噻嗪分别为 60~80%和 50~80%。进食不影响生物利用度。T_{max} 分别为 1.5~2h 和 1~2.5h。

厄贝沙坦血浆蛋白的结合率大约为 96%,V_d 为 53~93L。氢氯噻嗪血浆蛋白结合率为 68%,V_d 为 0.83~1.14L/kg。

厄贝沙坦总清除率和肾清除率分别为 157~176ml/min 和 3.0~3.5ml/min,终末消除半衰期为 11~15 小时,每日一次的服药方法,三天内达到稳态血浆浓度。氢氯噻嗪的平均血浆半衰期为 5~15 小时。

厄贝沙坦在肝脏经与葡萄糖醛酸结合和氧化而被代谢,主要由细胞色素 P450 酶

CYP2C9 氧化代谢。厄贝沙坦及其代谢产物由胆道(约 80%)和肾脏排泄(约 20%,原型不足 2%)。氢氯噻嗪不被代谢,经肾脏排泄,至少口服剂量的 61%在 24 小时内以原型排泄。氢氯噻嗪可通过胎盘,可被分泌入乳汁,但不能通过血脑屏障。

【特殊人群用药】

1.孕妇及哺乳期妇女用药:怀孕的第 4 个月之后禁用,哺乳期禁用。

2.儿童:在年龄小于 18 岁的患者中使用的安全性和有效性尚未研究。

3.老年:不需要调整剂量。

4.肾功能不全:肾功能损害的患者或那些进行血液透析的患者,厄贝沙坦的药代动力学参数没有明显改变。厄贝沙坦不能经血液透析清除。肌酐清除率<20ml/min 的患者,氢氯噻嗪的消除半衰期据报道可增加到 21 小时。

5.肝功能不全:对轻度至中度肝硬化的患者,厄贝沙坦的药代动力学参数没有明显改变。对严重肝功能损害的患者没有进行研究。

【药物相互作用】

其它抗高血压药物:增强降压效应。

影响血钾的药品:血清钾增高或降低。

受血清钾紊乱影响药品(例如洋地黄苷类,抗心律失常药物)合用时,推荐对血清钾进行定期监测。

影响 CYP2C9 活性的药物:影响厄贝沙坦代谢

非甾体抗炎药物包括环氧化酶 2 抑制剂(COX-2 抑制剂):血管紧张素 II 拮抗剂与 NSAIDs 合用时,可能削弱其抗高血压作用。老年、血容量减少(包括使用利尿剂治疗的患者)或原有肾功能损害患者合用血管紧张素 II(包括厄贝沙坦)与 NSAIDs 药物包括环氧化酶 2 抑制剂(COX-2 抑制剂)治疗可能导致肾功能恶化风险增加,包括可能的

急性肾功能衰竭,通常是可逆的。联合用药应当谨慎,并应当定期监测肾功能。

血管活性胺类(如去甲肾上腺素):血管活性胺类效应可能降低,但不足以停止使用。有关氢氯噻嗪的相互作用:

酒精,巴比妥类或尼古丁:可能加重直立性低血压的发生。

抗糖尿病药物(口服药和胰岛素):合用时可能需要调整抗糖尿病药物的剂量。

皮质激素,ACTH:电解质丢失可能增加,尤其是低钾血症。

洋地黄糖苷:噻嗪类诱发的低钾血症和低镁血症有利于洋地黄诱发的心律失常的发生。

抗痛风药物:由于氢氯噻嗪能增加血清尿酸的水平,合用时可能需要调整其药物剂量,可能需要增加丙磺舒和苯磺唑酮的用量。合用噻嗪类利尿剂可能增加别嘌呤醇发生过敏反应。

钙盐:噻嗪类利尿剂能降低钙的分泌而可能增加血清钙水平。如果必须使用钙补充剂或保钙药(如维生素D治疗),应监测血清钙水平并调整相应的钙剂量。

卡马西平:伴随使用卡马西平和氢氯噻嗪与症状性低钠血症风险有关。伴随用药期间应监测电解质。如果可能应使用另一类利尿药。

噻嗪类利尿剂可能增加?受体阻断剂和二唑嗪的致高血糖效应。

抗胆碱药物(如阿托品,Beperiden)可能通过降低胃肠动力和胃排空率而增加噻嗪类利尿剂的生物利用度。噻嗪类利尿剂可增加金刚胺引起不良反应的风险。

噻嗪类利尿剂可减少肾脏对细胞毒药物的排泄(如环磷酰胺,氨甲喋呤),并增强它们的骨髓抑制作用。

(三)调节血脂药

3.3.1 阿托伐他汀钙(20mg)

【药品名称】

通用名称:阿托伐他汀钙片

英文名称:Atorvastatin Calcium Tablets

【规格】

20mg

【适应症】

高胆固醇血症

原发性高胆固醇血症患者,包括家族性高胆固醇血症(杂合子型)或混合性高脂血症(相当于Fredrickson分类法的II a和II b型)患者,降低升高的TC、LDL-C、ApoB和TG水平。

纯合子家族性高胆固醇血症患者,与其他降脂疗法合用或单独使用,以降低TC和LDL-C。

冠心病

冠心病或冠心病等危症(如:糖尿病,症状性动脉粥样硬化性疾病等)合并高胆固醇血症或混合型血脂异常的患者。

【用法用量】

可在一日内的任何时间一次服用,并且不受进餐影响。

起始剂量为10mg每日一次。剂量调整时间间隔应为4周或更长。本品最大剂量为80mg每日一次。

原发性高胆固醇血症和混合性高脂血症,治疗2周内可见明显疗效,治疗4周内可见最大疗效。长期治疗可维持疗效。

【指南推荐与疗效指标】

《2016中国成人血脂异常防治指南》

他汀类药物适用于高胆固醇血症、混合性高脂血症和ASCVD患者。目前国内临床上有洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀。不同种类与剂量的他汀降胆固醇幅度有较大差别,但任何一种他汀剂量倍增时,LDL-C进一步降低幅度仅约6%,即所谓“他汀疗效6%效应”。他汀类可使TG水平降低7%~

30%, HDL-C 水平升高 5%~15%。

他汀可在任何时间段每天服用 1 次,但在晚上服用时 LDL-C 降低幅度可稍有增多。他汀应用取得预期疗效后应继续长期应用,如能耐受应避免停用。有研究提示,停用他汀有可能增加心血管事件的发生。如果应用他汀类后发生不良反应,可采用换用另一种他汀、减少剂量、隔日服用或换用非他汀类调脂药等方法处理。

《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》(2007)

他汀类药物能有效降低 TC 和 LDL-C,并因此降低心血管事件。他汀类药物治疗还有延缓斑块进展,使斑块稳定和抗炎等有益作用。

推荐所有冠心病稳定性心绞痛患者接受他汀类药物长期治疗。LDL-C 的目标值 $<2.60\text{ mmol/L}$ (100 mg/dl)(I ,A)。

有明确冠状动脉疾病的极高危患者(年心血管死亡率 $>2\%$)接受强化他汀类药物长期治疗,LDL-C 的目标值 $<2.07\text{ mmol/L}$ (80 mg/dl)(II a,A)。

《非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)》

如无禁忌证,应尽早启动强化他汀治疗,并长期维持(I,A)。对已接受中等剂量他汀治疗但低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)仍 $\geq 1.8\text{ mmol/L}$ 的患者,可增加他汀剂量或联合依折麦布进一步降低 LDL-C(II a,B)。

目前缺少硬终点高质量随机对照试验证据支持在 PCI 术前早期使用负荷高剂量他汀,亚洲与我国的研究结果均显示,PCI 术前使用负荷剂量他汀不优于常规剂量,不建议 PCI 术前使用负荷剂量他汀。

《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》(2015)

所有无禁忌症的 STEMI 患者入院后应尽早开始他汀类药物长期治疗,且无需考虑胆固

醇水平(I ,A)。

《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》

推荐:(1)急性缺血性脑卒中发病前服用他汀类药物的患者,可继续使用他汀治疗(II 级推荐,B 级证据)。(2)在急性期根据患者年龄、性别、卒中亚型、伴随疾病及耐受性等临床特征,确定他汀治疗的种类及强度(II 级推荐,C 级证据)。

《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014》推荐

(1)对于非心源性缺血性脑卒中或 TIA 患者,无论是否伴有其他动脉粥样硬化证据,推荐予高强度他汀类药物长期治疗以减少脑卒中和心血管事件的风险(I ,A)。有证据表明,当 LDL-C 下降 $\geq 50\%$ 或 LDL $\leq 1.8\text{ mmol/L}$ (70 mg/dl)时,二级预防更为有效(II ,B)。

(2)对于 LDL-C $\geq 2.6\text{ mmol/L}$ (100 mg/dl)的非心源性缺血性脑卒中或 TIA 患者,推荐强化他汀类药物长期治疗以降低脑卒中和心血管事件风险(I ,A);对于 LDL-C $<2.6\text{ mmol/L}$ (100 mg/dl)的缺血性脑卒中/TIA 患者,目前尚缺乏证据,推荐强化他汀类药物长期治疗(II ,C)。

(3)由颅内大动脉粥样硬化性狭窄(狭窄率 70%~99%)导致的缺血性脑卒中或 TIA 患者,推荐高强度他汀类药物长期治疗以减少脑卒中和心血管事件风险,推荐目标值为 LDL-C $\leq 1.8\text{ mmol/L}$ (70 mg/dl)(I ,B)。颅外大动脉狭窄导致的缺血性脑卒中或 TIA 患者,推荐高强度他汀类药物长期治疗以减少脑卒中和心血管事件(I ,B)。

(4)长期使用他汀类药物长期治疗总体上是安全的。有脑出血病史的非心源性缺血性脑卒中或 TIA 患者应权衡风险和获益合理使用(II ,B)。

(5)他汀类药物长期治疗期间,如果监测指

标持续异常并排除其他影响因素,或出现指标异常相应的临床表现,应及时减药或停药观察(参考:肝酶超过 3 倍正常值上限,肌酶超过 5 倍正常值上限,应停药观察);老年人或合并严重脏器功能不全的患者,初始剂量不宜过大(II, B)。

《下肢动脉硬化闭塞症诊治指南》(2015)

建议下肢 ASO 患者使用他汀类药物降脂治疗。

《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》

循证医学研究表明,降低总胆固醇(TC)和 LDL-C 水平进而显著降低糖尿病患者发生大血管病变和死亡风险。临床上可根据 ASCVD 发病风险进行分层:极高危:有明确 ASCVD 病史。高危:无 ASCVD 病史的糖尿病患者。

推荐降低 LDL-C 作为首要目标。依据患者 ASCVD 危险高低,推荐将 LDL-C 降至目标值(极高危 <1.8 mmol/L,高危 <2.6 mmol/L),临床首选他汀类调脂药物(A)。

起始宜应用中等强度他汀,根据个体调脂疗效和耐受情况,适当调整剂量,若胆固醇水平不能达标,与其他调脂药物联合使用,如果 LDL-C 基线值较高,现有调脂药物标准治疗 3 个月后,难以使 LDL-C 降至所需目标值,则可考虑将 LDL-C 至少降低 50%作为替代目标(B)。

如果空腹 TG ≥ 5.7 mmol/L,为了预防急性胰腺炎,首先使用降低 TG 的药物(C)。

疗效指标:TC、LDL-C、ApoB 和 TG 水平。降低以下心脑血管事件的发生:心绞痛、心肌梗死、非致死性卒中、血管重建术、因充血性心力衰竭而住院。

【安全性指标】

最常见的副作用是便秘、胃肠胀气、消化不良和腹痛,偶有血清转氨酶、磷酸肌酸

激酶轻度升高,一般不需停药。

少于 2%的病人有如下不良反应:胃炎、胃肠炎、口干、厌食、腿痉挛、肌炎、肌无力、发热、不适、光过敏反应、嗜睡、健忘、多梦、性欲下降、体位性低血压、心悸等。

注意监测:肌酸激酶、肝功能、糖化血红蛋白和空腹血清葡萄糖水平。

【禁忌症】

1、活动性肝脏疾病,可包括原因不明的肝脏 AST 和/或 ALT 持续升高。

2、已知对本品中任何成分过敏。

3.孕妇及围产期妇女。

【药动学特征】

吸收:口服后吸收迅速,Tmax 为 1-2h,吸收程度随成正比例增加。存在首过效应,生物利用度约为 14%。

分布:Vd 约为 381 升。血浆蛋白结合率 $\geq 98\%$ 。血液/血浆比约 0.25 提示仅有少量药物渗透入红细胞内。在大鼠中的观察,可能分泌入人乳中。

代谢:主要经过阿托伐他汀钙细胞色素 P450 3A4 代谢,部分代谢产物有活性。

排泄:阿托伐他汀钙及其代谢产物主要经肝脏和/或肝外代谢后经胆汁清除。平均血浆消除半衰期约为 14 小时,对 HMG-CoA 还原酶抑制活性的半衰期约 20-30 小时。

【特殊人群用药】

1.孕妇及哺乳期妇女用药:禁止孕妇或可能受孕的育龄女性服用阿托伐他汀钙。育龄妇女只有在怀孕可能性极小和已被告知药物对孕妇的潜在危险时方可服用本品。是否经人乳分泌尚不清楚,他汀类药物可能对接受哺乳的新生儿造成严重不良反应,因此服用本品的母亲不应哺乳。

2.儿童:在儿童/青少年的治疗经验仅限于少数(10 到 17 岁)杂合子型家族性高脂血症。推荐起始剂量为 10mg/日,剂量在

20mg/日以上的安全性和有效性尚未在儿童对照研究中进行,尚无本品对该人群生长发育的安全性资料。

3.老年:在健康老年人群(年龄 ≥ 65 岁)中,阿托伐他汀钙的血药浓度较青年人的高(C_{max} 约为40%, AUC 约为30%)。临床数据显示,给予任意剂量的阿托伐他汀钙,在老年人群中其降低LDL-C的程度要明显高于青年人。某些老年患者对药物敏感性可能更高,高龄(≥ 65 岁)是肌病的一个易感因素,因此阿托伐他汀钙应用于老年人群应谨慎。

4.肾功能不全:无需调整剂量。血液透析不能显著提高阿托伐他汀钙的清除率。

5.肝功能不全:在慢性酒精性肝病的患者中,阿托伐他汀钙的血药浓度显著增加;在Childs-Pugh A患者中, C_{max} 和 AUC 均增加了4倍,而在Childs-Pugh B患者 C_{max} 和 AUC 分别增加了16倍和11倍。[见【禁忌】]

【药物相互作用】

1.CYP 3A4 强抑制剂可引起阿托伐他汀血浆浓度升高。

①应用克拉霉素的患者,建议阿托伐他汀每日剂量不超过20mg,阿托伐他汀钙用量 $>20mg$ 时应谨慎使用。

②使用HIV蛋白酶抑制剂替拉那韦+利托那韦、或丙型肝炎蛋白酶抑制剂特拉匹韦的患者,应避免联合应用阿托伐他汀钙。对于使用HIV蛋白酶抑制剂洛匹那韦+利托那韦治疗的患者,应谨慎使用阿托伐他汀钙,并应使用最低必要剂量。对于使用HIV蛋白酶抑制剂沙奎那韦+利托那韦、地瑞那韦+利托那韦、福沙那韦、或福沙那韦+利托那韦治疗的患者,阿托伐他汀钙的使用剂量不应超过20mg,并在使用时应谨慎。对于服用HIV蛋白酶抑制剂奈非那韦或丙肝蛋白酶抑制剂波西普韦的患者,阿托伐他汀钙的

使用剂量不应超过40mg,并建议进行密切的临床监测。

③应用伊曲康唑的患者,建议阿托伐他汀每日剂量不超过20mg,阿托伐他汀钙用量 $>20mg$ 时应谨慎使用。

④葡萄柚汁能增加阿托伐他汀的血浆浓度,尤其当摄入大量柚子汁时(每天饮用超过1.2升)。

⑤其他CYP 3A4抑制剂:胺碘酮、地尔硫卓可轻微增加阿托伐他汀血药浓度。

2.细胞色素P450 3A4诱导剂(如利福平):可降低阿托伐他汀血浆浓度。由于利福平的双重相互作用机制,在利福平给药后延迟给予阿托伐他汀钙与阿托伐他汀血浆浓度的显著降低有关,因此建议阿托伐他汀钙与利福平同时给药。

3.环孢素能增加阿托伐他汀的生物利用度,使阿托伐他汀的 AUC 显著增加,二者应避免联合应用。

4.HMG-CoA还原酶抑制剂与贝特类药物联合应用会造成肌病的发生风险增高,当与贝特类药物进行联合应用时,阿托伐他汀钙的服用应谨慎。

5.烟酸:当阿托伐他汀钙与烟酸进行联合应用时,对骨骼肌造成影响的风险可能增高;在这一情况下,应考虑减低阿托伐他汀钙的服用剂量。

6.地高辛:当多剂量阿托伐他汀钙与地高辛合用时,地高辛的稳态血浆浓度增加约20%,患者服用地高辛时应适当地监测。

7.口服避孕药:阿托伐他汀钙与口服避孕药合用时,分别增加炔诺酮和乙炔雌二醇的药时曲线下面积 AUC 约30%和20%。当服用本品的妇女选择口服避孕药时应考虑到 AUC 的增加。

8.秋水仙碱:已有关于阿托伐他汀与秋水仙碱联合应用时肌病(包括横纹肌溶解)发生的报道,当对阿托伐他汀与秋水仙碱进

行联合处方时应谨慎。

3.3.2 瑞舒伐他汀(10mg)

【药品名称】

通用名称:瑞舒伐他汀钙片

英文名称:Rosuvastatin Calcium Tablets

【规格】

10mg

【适应症】

原发性高胆固醇血症(Ⅱa型,包括杂合子家族性高胆固醇血症)或混合型血脂异常症(Ⅱb型)。也适用于纯合子家族性高胆固醇血症的患者。

【用法用量】

可在一天中任何时候给药,可在进食或空腹时服用。

常用起始剂量为5~10mg,一日一次。可在治疗4周后调整剂量至高一级的剂量水平,每日最大剂量为20mg。

【指南推荐与疗效指标】

同阿托伐他汀。

疗效指标:总胆固醇、LDL-C、ApoB、非HDL-C、TG、HDL-C水平。降低以下心脑血管事件的发生:心绞痛、心肌梗死、非致死性卒中、血管重建术、因充血性心力衰竭而住院。

【安全性指标】

常见的不良反应包括:头痛、头晕,便秘、恶心、腹痛,血糖升高,肌痛、乏力。偶有瘙痒、皮疹、荨麻疹。

可能出现转氨酶升高,大多数病例是轻度的、无症状的和短暂的。

可能导致蛋白尿,在大多数病例,继续治疗后蛋白尿自动减少或消失,尚不能确定蛋白尿和急性或进展性肾脏疾病之间的因果关系。

【禁忌症】

1. 对瑞舒伐他汀或本品中任何成份过敏者。

2. 活动性肝病患者,包括原因不明的血清转氨酶持续升高和任何血清转氨酶升高超过3倍的正常值上限(ULN)的患者。

3. 严重的肾功能损害的患者(肌酐清除率<30ml/min)。

4. 肌病患者。

5. 同时使用环孢素的患者。

6. 妊娠期间、哺乳期间、以及有可能怀孕而未采用适当避孕措施的妇女。

【药动学特征】

吸收:口服T_{max}为5h(中国健康志愿者2.5~5h),绝对生物利用度为20%。

分布:被肝脏大量摄取,V_d约为134L。血浆蛋白结合率(主要为白蛋白)约为90%。

代谢:约10%被代谢,参与代谢的主要的同工酶是CYP 2C9,2C19,3A4和2D6参与代谢的程度较低。已知的代谢产物为N位去甲基(活性比瑞舒伐他汀低50%)和内酯代谢物(无活性)。

排泄:约90%的瑞舒伐他汀以原形随粪便排出(包括吸收的和未吸收的活性物质),其余部分通过尿液排出。尿中约5%为原形。半衰期约为19小时(中国健康志愿者11~12h)。肝脏对瑞舒伐他汀的摄取涉及膜转运子OATP-C。该转运子在肝脏对瑞舒伐他汀的清除中很重要。

【特殊人群用药】

1. 孕妇及哺乳期妇女用药:本品禁用于孕妇及哺乳期妇女。有可能怀孕的妇女应该采取适当的避孕措施。若患者在使用本品过程中怀孕,应立即中止治疗。瑞舒伐他汀能分泌入大鼠乳汁。尚无有关瑞舒伐他汀分泌入人乳的资料。

2. 儿童:儿童的安全性和有效性尚未建立。儿科使用的经验局限于少数(年龄≥8岁)纯合子家族性高胆固醇血症的患儿。因此,目前不建议儿科使用本品。

3. 老年:无需调整剂量。但不能除外某

些老年患者对药物敏感性更高,高龄是肌病的一个易感因素,因此应用于老年人群应谨慎。

4.肾功能不全:轻度和中度肾功能损害的患者无需调整剂量。重度肾功能损害的患者禁用本品的所有剂量。

5.肝功能不全:在 Child-Pugh 评分不高于 7 的受试者,瑞舒伐他汀的全身暴露量不升高。在 Child-Pugh 评分 8 和 9 的受试者,观察到全身暴露量的升高。在这些患者中,应考虑对肾功能的评估。没有在 Child-Pugh 评分超过 9 的患者中使用本品的经验。本品禁用于患有活动性肝病的患者。

【药物相互作用】

1.与肝摄取转运蛋白 OATP1B1 和外排转运蛋白 BCRP 抑制剂联合使用时,可能导致瑞舒伐他汀血浆浓度升高和肌病(包括横纹肌溶解)风险增加。

①环孢素:使瑞舒伐他汀的 AUC 升高 7 倍,二者禁止合用。

②蛋白酶抑制剂:可能大大增加瑞舒伐他汀的暴露量,应调整剂量,并慎用。

2.贝特类和降脂剂量($\geq 1g$ /天)的烟酸与 HMG-CoA 还原酶抑制剂合用使肌病发生的危险增加。

3.依折麦布:瑞舒伐他汀 10mg 和依折麦布 10mg 的合并用药导致瑞舒伐他汀 AUC 增加 1.2 倍。

4.抗酸药:同时给予本品和一种含氢氧化铝镁的抗酸药混悬液,可使瑞舒伐他汀的血浆浓度降低约 50%,如果在服用本品 2 小时后再给予抗酸药,这种影响可减轻。这种药物相互作用的临床意义尚未研究。

5.秋水仙碱:有报告包括瑞舒伐他汀在内的 HMG-CoA 还原酶抑制剂与秋水仙碱合用时发生包括横纹肌溶解在内的肌病。

四、呼吸系统药物

(一)平喘药

4.1 孟鲁司特片(10mg)

【药品名称】

通用名称:孟鲁司特钠片

英文名称:Montelukast Sodium Tablets

【规格】

10mg(以孟鲁司特计)。

【适应症】

适用于 15 岁及 15 岁以上成人哮喘的预防和长期治疗,包括预防白天和夜间的哮喘症状,治疗对阿司匹林敏感的哮喘患者以及预防运动诱发的支气管收缩。

适用于减轻过敏性鼻炎引起的症状(15 岁及 15 岁以上成人的季节性过敏性鼻炎和常年性过敏性鼻炎)。

【用法用量】

本品可与食物同服或另服。

每日一次,每次一片(10mg)。哮喘病人应在睡前服用。过敏性鼻炎病人可根据自身的情况在需要时服药。

同时患有哮喘和过敏性鼻炎的病人应每晚用药一次。

15 岁及 15 岁以上患有哮喘和/或过敏性鼻炎的成人患者每日一次,每次 10mg。

【指南推荐与疗效指标】

《变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015 年,天津)》

在 2008 年发布的 ARIA 诊疗指南中,对白三烯调节剂(LTRA)治疗 AR 给予了较高级别的推荐(A 类)。通过循证医学证据对比鼻用激素、LTRA 和抗组胺药物对 AR 的疗效,2008 年 ARIA 指南证实在改善总体鼻部症状方面,LTRA 弱于鼻用激素而和抗组胺药物基本等效,但对鼻塞的改善作用 LTRA 优于抗组胺药物。据此,2008 年 ARIA 指南提出 LTRA 尤其适用于治疗伴支气管哮喘的 AR 患者。

在日本学者制定的 AR 诊疗指南(2014)中,对 LTRA 治疗 AR 的地位也给予了明确

的定位,提出 LTAR 可抑制鼻黏膜血管扩张和通透性,能够有效改善鼻塞,而且 LTAR 改善鼻塞的效果优于第二代抗组胺药。因此推荐 LTRA 和(或)鼻用激素作为鼻塞型或以鼻塞为最主要症状的 AR 患者的治疗首选。

《支气管哮喘防治指南(2016年版)》

LTRA 是吸入性糖皮质激素(ICS)之外唯一可单独应用的长期控制性药物,可作为轻度哮喘的替代治疗药物和中重度哮喘的联合用药。LTRA 可减轻哮喘症状、改善肺功能、减少哮喘的恶化,但其抗炎作用不如 ICS。LTRA 服用方便,尤其适用于伴有过敏性鼻炎、阿司匹林哮喘、运动性哮喘患者的治疗。

疗效指标:鼻塞、气道阻力的改善,日间鼻部症状评分、夜间症状、综合症状评分、日间眼部症状评分、生活质量评分。

【安全性指标】

本品一般耐受性良好,不良反应轻微,通常不需要终止治疗。本品总的不良反应发生率与安慰剂相似。

感染和传染:上呼吸道感染。

血液和淋巴系统紊乱:出血倾向增加、血小板减少症。

免疫系统紊乱:包括过敏反应的超敏反应、十分罕见的肝脏嗜酸性粒细胞浸润。

精神系统紊乱:包括攻击性行为或敌对性的兴奋、焦虑、抑郁、方向知觉丧失、注意力不集中、夜梦异常、幻觉、失眠、记忆损伤、精神运动过激(包括易激惹、烦躁不安和震颤)、梦游、自杀的想法和行为(自杀)、抽搐。

神经系统紊乱:眩晕、嗜睡、感觉异常/触觉减退及十分罕见的癫痫发作。

心脏紊乱:心悸。

呼吸,胸腔和纵隔系统紊乱:鼻衄;嗜嗜酸性粒细胞增多症。

胃肠道紊乱:腹泻、消化不良、恶心、胰

腺炎、呕吐。

肝胆紊乱:ALT 和 AST 升高、十分罕见的肝炎(包括胆汁淤积性,肝细胞和混合型肝损害)。

皮肤和皮下组织紊乱:血管性水肿、挫伤、多形性红斑、结节性红斑、瘙痒、皮疹、史蒂文斯—约翰逊综合征/中毒性表皮坏死松解症、荨麻疹。

肌肉骨骼和结缔组织紊乱:关节痛、包括肌肉痉挛的肌痛。

肾和泌尿系统紊乱:儿童遗尿症(偶见)。

其他紊乱和给药部位情况:衰弱/疲劳,水肿,发热。

【禁忌症】

对本品中任何成份过敏者禁用。

【药动学特征】

吸收:孟鲁司特口服吸收迅速而完全。成人空腹服用 10mg 薄膜衣片后,血浆药物浓度于 3 小时 (T_{max}) 达到峰值浓度 (C_{max})。平均口服生物利用度为 64%。普通饮食对口服生物利用度和 C_{max} 无影响。临床研究显示进食后任何时间服用 10mg 薄膜衣片的孟鲁司特钠均是安全且有效的。

分布:99%以上的孟鲁司特钠与血浆蛋白结合。孟鲁司特的稳态分布容积平均为 8~11 升。同位素标记的孟鲁司特在大鼠中的研究显示,只有极少量的孟鲁司特通过血脑屏障。而且,在用药后 24 小时,所有其它组织中的放射标记物量也极少。

代谢:孟鲁司特几乎被完全代谢。在使用治疗剂量的研究中,成人和儿童稳态情况下,血浆中未测出孟鲁司特的代谢物。

在体外使用人肝微粒体进行的研究显示,细胞色素 P450 3A4 和 2C9 与孟鲁司特的代谢有关。根据体外人肝微粒体的进一步研究结果,孟鲁司特治疗剂量的血浆浓度不抑制细胞色素 P450 3A4、2C9、1A2、2A6、

2C19 或 2D6。

排泄:在健康成人中孟鲁司特的平均血浆清除率为 45mL/分。口服同位素标记的孟鲁司特后,在随后 5 天采集的大便中检测出 86%的放射活性,尿中测出的量<0.2%。结合孟鲁司特口服生物利用度考虑,孟鲁司特及其代谢物几乎全部经由胆汁排泄。

在健康青年中进行的许多研究显示孟鲁司特平均血浆半衰期为 2.7~5.5 小时。在口服剂量高至 50mg 的范围内,孟鲁司特的药代动力学近似线性关系。未发现清晨和夜间服用孟鲁司特的药代动力学有差异。每天一次服用 10mg 孟鲁司特,血浆中只有极少量的原药积聚(~14%)。

【特殊人群用药】

1.孕妇及哺乳期妇女用药:除非明确需要服药,应避免服用本品

2.儿童:适用于 15 岁及 15 岁以上。

3.老年:无需调整剂量。

4.肾功能不全:无需调整剂量。

5.肝功能不全:无需调整剂量。

【药物相互作用】

苯巴比妥:应谨慎与 CYP、3A4、2C8 和 2C9 诱导剂(如苯妥英钠、苯巴比妥、利福平)同时服用,特别是儿童。但是不推荐调整本品的使用剂量。

五、消化系统药物

(一)止泻药

5.1 蒙脱石散剂(3g)

【药品名称】

通用名称:蒙脱石散

英文名称:Montmorillonite Powder

【规格】

每袋含蒙脱石 3 克

【适应症】

用于成人及儿童急、慢性腹泻。

【用法用量】

口服,成人每次 1 袋(3 克),一日 3 次。

儿童 1 岁以下每日 1 袋,分 3 次服;1~2 岁每日 1~2 袋,分 3 次服;2 岁以上每日 2~3 袋,分 3 次服,服用时将本品倒入半杯温开水(约 50 毫升)中混匀快速服完。治疗急性腹泻时首次剂量应加倍。

【指南推荐与疗效指标】

《成人急性感染性腹泻诊疗专家共识》(2013)在止泻治疗中推荐:肠黏膜保护剂和吸附剂蒙脱石有吸附肠道毒素和保护肠黏膜的作用。蒙脱石制剂被证实在急性腹泻中能够缩短腹泻病程,降低腹泻频度。蒙脱石对消化道内的病毒、细菌及其毒素有固定和抑制作用;对消化道黏膜有覆盖能力,并通过与黏液糖蛋白相互结合,提高肠黏膜屏障对致损伤因子的防御能力,促进肠黏膜修复,可以减轻急性感染性腹泻病的症状,并缩短病程。蒙脱石制剂在儿童腹泻病治疗中,有多中心临床试验证实其可以减少腹泻次数和腹泻时间,耐受性良好。近年来有多中心随机双盲临床试验也证实了蒙脱石可以降低成人水样泻患者的腹泻次数和腹泻时间。成人用量和用法为 3.0g/次,3 次/d 口服。

《中国儿童急性感染性腹泻病临床实践指南》(2016)评定蒙脱石治疗儿童急性水样腹泻可以缩短腹泻病程,减少腹泻排便次数和量,提高治愈率(A 级)。推荐蒙脱石治疗急性感染性腹泻病,用法和用量:<1 岁患儿:3g/d,分 2 次,>1 岁患儿:3g/次,3 次/d。

疗效指标:腹泻次数、大便性状。

【安全性指标】

少数人可能产生轻度便秘。

【禁忌症】

尚不明确。

【药动学特征】

不进入血液循环系统,并连同所固定的攻击因子随消化道自身蠕动排出体外。

【特殊人群用药】

1. 孕妇及哺乳期妇女用药: 孕妇及哺乳期妇女可安全服用。

2. 儿童: 儿童可安全服用, 但需注意过量服用易引起便秘。

3. 老年: 老年人可安全服用。

【药物相互作用】

如需服用其它药物, 建议与本品间隔一段时间。

六、血液系统药物

(一) 抗血小板药

6.1 氯吡格雷 (25mg、75mg)

【药品名称】

通用名称: 硫酸氢氯吡格雷片

英文名称: Clopidogrel Bisulfate Tablets

【规格】

25mg, 75mg

【适应症】

用于预防动脉粥样硬化血栓形成事件: 近期心肌梗死患者 (从几天到小于 35 天), 近期缺血性卒中患者 (从 7 天到小于 6 个月) 或确诊外周动脉性疾病的患者。

急性冠脉综合征 (ACS) 的患者, 与阿司匹林合用, 可合并用于溶栓治疗中使用。

【用法用量】

成人和老年人

与或不与食物同服。

急性冠脉综合征的患者:

非 ST 段抬高 ACS: 以单次负荷量氯吡格雷 300mg 开始 (合用阿司匹林 75mg~325mg/日), 然后以 75mg 每日 1 次连续服药 (合用阿司匹林不超过 100mg/日), 临床试验资料支持用药 12 个月, 用药 3 个月后表现出最大效果。

STEMI: 负荷量氯吡格雷 300mg 开始, 然后以 75mg 每日 1 次, 合用阿司匹林, 可合用或不合用溶栓剂。对于年龄超过 75 岁的患者, 不使用氯吡格雷负荷剂量。在症状出现后应尽早开始联合治疗, 并至少用药 4

周。

近期缺血性卒中患者 (从 7 天到小于 6 个月): 50~75mg, 每日 1 次。

确诊外周动脉性疾病的患者: 推荐 75mg, 每日 1 次。

漏服: 在常规服药时间的 12 小时内漏服, 患者应立即补服一次标准剂量, 并按照常规服药时间服用下一次剂量; 超过常规服药时间 12 小时后漏服, 患者应在下次常规服药时间服用标准剂量, 无需剂量加倍。

【指南推荐与疗效指标】

《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》(2007)

氯吡格雷通过选择性的不可逆的抑制血小板 ADP 受体而阻断 ADP 依赖激活的 GPIIb/IIa 复合物, 有效地减少 ADP 介导的血小板激活和聚集。主要用于支架植入以后及阿司匹林有禁忌证的患者。该药起效快, 顿服 300mg 后 2 小时即能达到有效血药浓度。常用维持剂量为 75mg/d, 1 次口服。

《非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南 (2016)》

除非有极高出血风险等禁忌证, 在阿司匹林基础上应联合应用 1 种 P2Y12 受体抑制剂, 并维持至少 12 个月 (I, A)。选择包括替格瑞洛 (180mg 负荷剂量, 90mg、2 次/d 维持) 或氯吡格雷 (负荷剂量 300~600mg, 75mg/d 维持) (I, B)。

氯吡格雷是一种前体药物, 需通过肝细胞色素酶 P450 (CYP) 氧化生成活性代谢产物才能发挥抗血小板作用, 与 P2Y12 受体不可逆结合。

无论采取何种治疗策略, 一旦诊断 NSTEMI/ACS, 均应尽快给予 P2Y12 受体抑制剂。尚缺乏对计划给予介入治疗的 NSTEMI/ACS 患者应用替格瑞洛或氯吡格雷的最佳术前给药时间的相关研究。对计划接受保守治疗的 NSTEMI/ACS 患者, 如无禁忌证, 确诊

后应尽早给予 P2Y12 受体抑制剂。

接受药物保守治疗、置入裸金属支架 (BMS) 或药物涂层支架 (DES) 的患者, P2Y12 受体抑制剂治疗 (替格瑞洛、氯吡格雷) 应至少持续 12 个月 (I, B); 能耐受双联抗血小板治疗 (DAPT)、未发生出血并发症且无出血高风险 (如曾因 DAPT 治疗、凝血功能障碍、使用 OAC 出血) 的患者, DAPT 可维持 12 个月以上 (II b, A)。

DES 置入后接受 DAPT 且伴有出血高风险 (如接受 OAC 治疗)、严重出血并发症高风险 (如重大颅内手术) 或伴有明显出血的患者, P2Y12 受体抑制剂治疗 6 个月后停用是合理的 (II b, C)。

提前终止口服抗血小板治疗: (1) 服用 P2Y12 受体抑制剂且需进行择期非心脏手术的患者, 手术前至少停用替格瑞洛或氯吡格雷 5 d, 除非患者有高危缺血事件风险 (II a, C)。 (2) 择期非心脏手术应延迟到 BMS 置入 30 d 后进行, 最好在 DES 置入 6 个月后进行 (I, B), 若必须接受手术治疗而停用 P2Y12 受体抑制剂, 推荐在可能的情况下继续服用阿司匹林并在术后尽早恢复 P2Y12 受体抑制剂治疗 (I, C)。 (3) 不能推迟的非心脏手术或存在出血并发症的情况下, 置入 BMS 最短 1 个月后停用 P2Y12 受体抑制剂, 或 DES 最短 3 个月后停用 (II b, C)。 (4) 对围术期需要停止 DAPT 治疗的患者, BMS 置入后 30 d 内、DES 置入后 3 个月内不应进行择期非心脏手术 (III, B)。

当需要进行紧急的高风险外科手术或者发生未能控制的严重出血时, 应终止 DAPT 治疗。此种情况下可以尝试使用低分子量肝素桥接, 但是尚缺乏证据。只要情况允许, 应当尽可能保留阿司匹林。

对 NSTEMI-ACS 患者, 应权衡手术出血风险和停药的再次缺血风险。近期置入支架的患者, 非心脏手术前停用 P2Y12 受体抑

制剂后, 使用 GPIIb/IIIa 受体抑制剂 (如替罗非班) 作为桥接治疗可能获益。对于出血风险低中危的手术, 建议外科医生不要终止 DAPT。

《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》(2015)

STEMI 直接 PCI (特别是置入 DES) 患者, 应给予负荷量替格瑞洛 180mg, 以后 90mg/次, 每日 2 次, 至少 12 个月 (I, B); 或氯吡格雷 600mg 负荷量, 以后 75mg/次, 每日 1 次至少 12 个月 (I, A)。肾功能不全 (肾小球滤过率 < 60ml/min) 患者无需调整 P2Y12 受体抑制剂用量。

STEMI 静脉溶栓患者, 如年龄 ≤ 75 岁, 应给予氯吡格雷 300mg 负荷量, 以后 75mg/d, 维持 12 个月 (I, A)。如年龄 > 75 岁, 则用氯吡格雷 75mg, 以后 75mg/d, 维持 12 个月 (I, A)。

挽救性 PCI 或延迟 PCI 时, P2Y12 受体抑制剂的应用与直接 PCI 相同。

未接受再灌注治疗的 STEMI 患者可给予任何一种 P2Y12 受体抑制剂, 例如氯吡格雷 75mg、1 次/d, 或替格瑞洛 90mg、2 次/d, 至少 12 个月 (I, B)。

正在服用 P2Y12 受体抑制剂而拟行 CABG 的患者应在术前停用 P2Y12 受体抑制剂, 择期 CABG 需停用氯吡格雷至少 5d, 急诊时至少 24h (I, B); 替格瑞洛需停用 5d, 急诊时至少停用 24h (I, B)。

STEMI 合并房颤需持续抗凝治疗的直接 PCI 患者, 建议应用氯吡格雷 600mg 负荷量, 以后每天 75mg (II a, B)。

《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》

对于不符合静脉溶栓或血管内取栓适应证且无禁忌证的缺血性脑卒中患者应在发病后尽早给予口服阿司匹林 150~300 mg/d 治疗 (I 级推荐, A 级证据)。急性期后可改为预防剂量 (50~300mg/d)。

溶栓治疗者,阿司匹林等抗血小板药物应在溶栓 24h 后开始使用(I级推荐,B级证据),如果患者存在其他特殊情况(如合并疾病),在评估获益大于风险后可以考虑在阿替普酶静脉溶栓 24h 内使用抗血小板药物(Ⅲ级推荐,C级证据)。

对不能耐受阿司匹林者,可考虑选用氯吡格雷等抗血小板治疗(Ⅱ级推荐,C级证据)。

对于未接受静脉溶栓治疗的轻型卒中患者(NIHSS 评分 ≤ 3 分),在发病 24 h 内应尽早启动双重抗血小板治疗(阿司匹林和氯吡格雷)并维持 21d,有益于降低发病 90 d 内的卒中复发风险,但应密切观察出血风险(I级推荐,A级证据)。

《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014》

对非心源性栓塞性缺血性脑卒中或 TIA 患者,建议给予 E1 服抗血小板药物而非抗凝药物预防脑卒中复发及其他心血管事件的发生(I级推荐,A级证据)。

阿司匹林(50-325mg/d)或氯吡格雷(75 mg/d)单药治疗均可以作为首选抗血小板药物(I级推荐,A级证据)。阿司匹林单药抗血小板治疗的最佳剂量为 75~150mg/d。阿司匹林(25 mg)+缓释型双嘧达莫(200mg)2次/d 或西洛他唑(100 mg)2次/d,均可作为阿司匹林和氯吡格雷的替代治疗药物(Ⅱ级推荐,B级证据)。抗血小板药应在患者危险因素、费用、耐受性和其他临床特性基础上进行个体化选择(I级推荐,C级证据)。

发病在 24 h 内,具有脑卒中高复发风险(ABCD2 评分 ≥ 4 分)的急性非心源性 TIA 或轻型缺血性脑卒中患者(NIHSS 评分 ≤ 3 分),应尽早给予阿司匹林联合氯吡格雷治疗 21 d(I级推荐,A级证据),但应严密观察出血风险。此后可单用阿司匹林或氯吡格雷作为缺血性脑卒中长期二级预防一

线用药(I级推荐,A级证据)。

发病 30 d 内伴有症状性颅内动脉严重狭窄(狭窄率 70%~99%)的缺血性脑卒中或 TIA 患者,应尽早给予阿司匹林联合氯吡格雷治疗 90 d(Ⅱ级推荐,B级证据)。此后阿司匹林或氯吡格雷单用均可作为长期二级预防一线用药(I级推荐,A级证据)。

伴有主动脉弓动脉粥样硬化斑块证据的缺血性脑卒中或 TIA 患者,推荐抗血小板及他汀类药物治疗(Ⅱ级推荐,B级证据)。口服抗凝药物与阿司匹林联合氯吡格雷治疗效果的比较尚无肯定结论(Ⅱ级推荐,B级证据)。

非心源性栓塞性缺血性脑卒中或 TIA 患者,不推荐常规长期应用阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗(I级推荐,A级证据)。

《下肢动脉硬化闭塞症诊治指南》(2015)

推荐使用的抗血小板药物包括阿司匹林、氯吡格雷等。低剂量阿司匹林(75~150 mg/d)可以获得与高剂量相同的疗效。阿司匹林联合氯吡格雷可降低有症状的下肢 A-SO 患者(无出血风险和存在心血管高危因素)心血管事件的发生率,应警惕出血风险。使用传统抗凝药(如华法林)并不能减少心血管事件的发生,而且可能增加大出血风险。

严重下肢缺血(CLI)药物治疗的目的是缓解静息痛、促进溃疡愈合,以及辅助救肢。抗血小板药物(阿司匹林、氯吡格雷和西洛他唑等)可以预防心血管及其他部位动脉硬化闭塞症的进展。

《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》

糖尿病合并 ASCVD 者需要应用阿司匹林(75~150mg/d)作为二级预防(A)。

ASCVD 并阿司匹林过敏患者,需要应用氯吡格雷(75mg/d)作为二级预防(B)。

急性冠脉综合征(ACS)患者需要应用1种P2Y₁₂受体拮抗剂与阿司匹林联用至少1年,延长可能获益更多。

糖尿病性下肢动脉粥样硬化性病变(LEAD)的一级预防:年龄50岁以上的糖尿病患者,尤其是合并多种心血管危险因素者,都应该口服阿司匹林以预防心血管事件。对于阿司匹林过敏者或合并有溃疡者,可服用氯吡格雷。

糖尿病性LEAD的二级预防:对于有症状的LEAD患者,在一级预防的基础上,指导患者运动康复锻炼,时间至少持续3~6个月以及给予相应的抗血小板药物、他汀类调脂药、ACEI及血管扩张药物治疗,可以改善患者的下肢运动功能。

疗效指标:血栓性疾病复发。

【安全性指标】

出血为最常见的不良反应,并且最多的是发生在治疗后开始的第一个月内。如皮下出血、注射部位出血、鼻出血、胃肠出血、血尿等,联用阿司匹林时发生率增加。还可能发生胃肠道症状、皮疹、头痛、头晕、出血时间延长、中性粒细胞减少,血小板减少、贫血、肝功能异常等。

【禁忌症】

1. 对本品活性物质或本品任一成份过敏。
2. 严重的肝脏损害。
3. 出血患者(血友病、颅内出血、消化道出血、尿路出血、咯血、玻璃体出血等)[有可能加重出血]。

【药动学特征】

吸收

吸收迅速,原型T_{max}约45分钟,单次口服75mg C_{max}大约为2.2~2.5ng/mL,生物利用度大于50%。单次300mg氯吡格雷负荷剂量给药后活性代谢产物的C_{max}是75mg维持剂量给药4天后的2倍。

分布

氯吡格雷及其主要循环代谢物(无活性)与人血浆蛋白呈可逆性结合(分别为98%和94%),在很广的浓度范围内为非饱和状态。

代谢

氯吡格雷主要由肝脏代谢。有两条主要代谢途径:一条由酯酶介导,水解为无活性的酸衍生物(85%的循环代谢物)。另一条由多种细胞色素P450介导,经两步代谢为活性代谢物,迅速且不可逆地与血小板受体相结合,从而抑制血小板聚集,该途径由CYP3A4、CYP2C19(两步反应都参与)、CYP1A2和CYP2B6介导。

消除

氯吡格雷及其代谢产物,在120小时内约50%由尿液排出,约46%由粪便排出。单剂量口服氯吡格雷75mg后,氯吡格雷半衰期为6小时,活性代谢产物的半衰期约为30分钟。单次和重复给药后,循环中非活性代谢产物(无活性)的消除半衰期为8小时。

【特殊人群用药】

1. 孕妇及哺乳期妇女用药:尚无临床资料,谨慎起见,应避免给怀孕期妇女使用氯吡格雷。动物实验结果表明氯吡格雷和/或其代谢物可从乳汁中排出,谨慎起见,服用硫酸氢氯吡格雷片治疗时期应停止哺乳。

2. 儿童:18岁以下患者的安全有效性尚未建立。

3. 老年:同成人。

4. 肾功能不全:对于肾损伤患者的治疗经验有限。

5. 肝功能不全:对于有出血倾向的中度肝损伤患者的治疗经验有限。

【药物相互作用】

抗血小板药、抗凝药:增加出血风险

非甾体抗炎药:可能增加胃肠道隐性出血风险,合用时应谨慎。

选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SS-RIs)和 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs):合用可能增加出血风险。

不推荐联合使用强效或中度 CYP2C19

抑制剂(如奥美拉唑、艾司奥美拉唑)。

氯吡格雷可增加瑞格列奈体内药物浓度。

临床药学通讯

The Information of clinical Pharmacy

2019年8月

(Vol.24* No.1)

天津市第三中心医院

临床药学通讯

The Information of Clinical Pharmacy

1987 年创刊

2019 年 8 月第 24 卷第 1 期

2019.8 Vol.24 No.1

主办部门 药剂科
主 编 李 彤
副 主 编 王凤梅 李 强
 韩 涛 阚志超
常委主编 毛静怡
编 委 秦英智 王毅军
 孙惠军 张哲成
 张纳新
责任编辑 毛静怡 刘文生
 朱爱江 刘艳萍
打 字 天津市恒远印刷
 有限公司
校 对 温晓娜
发行范围 限院内
院内电话 2139

目 录

“国家组织药品集中采购”中选药品临床用药指南

…………… “国家组织药品集中采购和试点工作”天津市三中心医院专家组

一、抗微生物药物	1
(一) 抗生素	1
1.1 头孢呋辛	1
(二) 抗病毒药	3
1.2 恩替卡韦	3
二、中枢神经系统药物	5
(一) 解热镇痛抗炎药	5
2.1 氟比洛芬酚酯注射液	6
(二) 镇静药	8
2.2 右美托咪定注射液	8
(三) 抗精神病药	10
2.3.1 利培酮片	10
2.3.2 奥氮平	14
三、心血管系统药物	16
(一) 钙通道阻滞药	16
3.1 氨氯地平	16

(二)降血压药	18
3.2.1 依那普利片	18
3.2.2 福辛普利	21
3.2.3 氯沙坦钾片	22
3.2.4 厄贝沙坦氢氯噻嗪片	24
(三)调节血脂药	26
3.3.1 阿托伐他汀钙	26
3.3.2 瑞舒伐他汀钙	30
四、呼吸系统药物	31
(一)平喘药	31
4.1 孟鲁司特	31
五、消化系统药物	33
(一)止泻药	33
5.1 蒙脱石散剂	33
六、血液系统药物	34
(一)抗血小板药	34
6.1 氢氯吡格雷(2.5mg、7.5mg)	34