

## 稳定性冠心病心脏康复药物处方管理专家共识

中国康复医学会心脏康复专业委员会

根据 2013 年欧洲稳定性冠心病诊断和治疗指南定义，稳定性冠心病包括慢性稳定劳力型心绞痛、急性冠状动脉综合征后稳定期、无症状型心肌缺血、无症状冠状动脉粥样硬化、冠状动脉痉挛、冠状动脉微血管病性心绞痛。冠心病具有慢性迁延性和高复发性特点，急性期通过血运重建和药物治疗，死亡率得到有效控制，但出院后稳定期 6 个月内死亡、卒中和再住院率高达 25%，4 年累积病死率 22.6%，死亡病因中 50% 为再发心肌梗死。冠心病是一种生活方式病，其治疗策略应药物治疗和生活方式改善并重，以期有效预防再发心血管事件和猝死，提高生命质量，减少反复住院和不必要的血运重建，合理控制医疗费用，使患者恢复最佳体力、精神状态及社会功能。近 50 年的临床实践证明，心脏康复是冠心病稳定期治疗的最佳管理模式。

心脏康复是全面、全程的医学管理、服务和关爱，包括药物处方、运动处方、营养处方、心理处方（含睡眠指导）和戒烟处方。有效的药物治疗是冠心病治疗的基石。实现药物最大疗效的前提是使用有效药物、有效剂量、控制危险因素达标、主动管理药物的相互作用和不良反应，提升治疗依从性，探索临床药师参与到心脏康复团队参与药事服务的机制和模式，通过药物处方管理不仅可实现药物最大疗效，同时体现医疗服务内涵。因此，中国康复医学会心脏康复专业委员会组织心血管预防和康复专家，撰写本共识，介绍药物处方管理需考虑的问题。

### 一、药物处方管理是心脏康复中的重要内容

冠状动脉粥样硬化的病理机制主要包括内皮功能损伤、炎症激活、血小板聚集、交感肾上腺素系统激活等，近 30 年来大量临床研究证实，改善血管内皮功能、抗血小板、抑制肾素管紧张素系统激活、调脂、降压和降糖药物可降低心血管事件和死亡率。通过药物管理实现药物最大疗效是心脏康复中的重要内容之一

心脏康复药物处方管理应遵循如下原则：(1) 遵循指南建议给予规范化药物处方；(2) 个体化选择用药方案；(3) 关注药物的相互作用和不良反应；(4) 关注药物对运动耐量的影响；(5) 提高患者的服药依从性；(6) 发挥临床药师的作用。

## 二、冠心病心脏康复药物处方管理中需要注意的问题

### (一) 遵循指南使用冠心病治疗药物

国内外指南一致建议将冠心病治疗药物分为改善预后和改善心绞痛两类。改善预后的药物包括阿司匹林 (如不能耐受选择氯吡格雷)、他汀类药物、血管紧张素转换酶抑制剂 (如不能耐受, 可选择血管紧张素 II 受体拮抗剂替代)、 $\beta$ 受体阻滞剂; 改善心绞痛的药物包括 $\beta$ 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂 (calcium channel blocker, CCB)、硝酸酯类、伊伐布雷定和心肌代谢药物曲美他嗪, 药物的具体使用方法见我国和欧美国家的稳定性冠心病诊断治疗指南, 本共识不再详述。

### (二) 个体化用药方案

个体化用药方案应考虑以下因素: 患者需要使用的药物类别、剂量大小、应达到的靶目标和是否能够达到靶目标。冠心病治疗药物 $\beta$ 受体阻滞剂、他汀类药物、降压药物和降糖药物需考虑剂量大小、应达到的靶目标和是否能够达到靶目标。建议根据指南结合患者的病情、合并症和生命体征等选择药物; 根据治疗靶目标结合年龄、性别、体重和既往用药史等调整药物剂量。

1.  $\beta$ 受体阻滞剂控制心率达标: 美国心脏协会 (AHA) 冠心病二级预防指南推荐, 左心室射血分数正常的心肌梗死或急性冠状动脉综合征患者持续使用 $\beta$ 受体阻滞剂 3 年, 根据病情可以停用; 左心室射血分数 < 40% 的冠心病患者应长期使用 $\beta$ 受体阻滞剂。指南推荐选择的 $\beta$ 受体阻滞剂为美托洛尔、比索洛尔和卡维地洛。强调使用 $\beta$ 受体阻滞剂要个体化调整剂量, 将患者清醒时静息心率控制在 55 ~ 60 次/min 之间。如未达到靶目标或不能耐受 $\beta$ 受体阻滞剂, 伊伐布雷定适用于窦性心律 > 70 次/min 的慢性稳定性心绞痛患者, 单独或与 $\beta$ 受体阻滞剂联合应用。

患者如为老老年 (> 75 岁)、身材矮小、低体重、血压或心率偏低, 应从小剂量开始, 如年轻、肥胖、血压或心率偏快, 可从常规剂量开始, 还应结合既往用药时患者对药物的反应。

2. 他汀类药物控制低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterin LDL-C) 达标: 若无禁忌, 无论入院时患者总胆固醇和 LDL-C 是否升高, 都应启动并长期使用他汀类药物。如使用他汀类药物后 LDL-C 没有达到目标值, 或不能耐受他汀类药物, 可联合使用依折麦布 5~10 mg/d 他汀类药物剂量倍增, 降低 LDL-C 的效果仅增加 6%, 随着剂量增加他汀类药物的不良反应增加。他汀类药物联合依折麦布后, 降低 LDL-C 的效果增加 20%, 安全性良好。LDL-C 的控制目标: 根据 2014 年中国胆固醇教育计划血脂异常防治专家建议, 动脉粥样硬化性心血管病、糖尿病合并高血压或其他 1 项心血管危险因素时, LDL-C < 1.8 mmol/L (70 mg/dl)。

3. 控制血压和血糖达标: 血压控制目标为  $\leq 130/80$  mmHg (1 mmHg: 0.133 kPa); 血糖控制目标为糖化血红蛋白  $\leq 7\%$ 。

### (三) 关注药物安全性和药物相互作用

心脏康复医护人员应关注药物不良反应的主动管理, 及早发现不良反应, 应避免药源性不良后果; 充分了解患者的合并用药情况, 不同种类的药物间容易存在相互作用, 导致药效降低和不良反应增加。

冠心病治疗药物的常见不良反应、禁忌证和处理方案见表 1。

**表 1 冠心病治疗药物的常见不良反应、禁忌证和处理方案**

药物名称	不良反应	禁忌证	处理方案
他汀类药物	乏力, 肌痛, 肝酶升高, 肌酶升高等	肝酶升高 > 3 倍, 肌酶升高 > 5 倍	开始药物治疗前及治疗后 4~8 周复查血脂和肝功能、肌酸激酶; 如血脂达标且肝功能、肌酸激酶正常, 以后每 6~12 个月复查 1 次上述指标; 如肝脏转氨酶 $\geq$ 正常值 3 倍或肌酸激酶 $\geq$ 正常值 5 倍, 停用调脂药物, 并监测相关指标至正常
$\beta$ 受体阻滞剂	乏力, 心动过缓, 诱发哮喘和心力衰竭, 掩盖低血糖反应等	心率 < 50 次/min; 二度以上房室传导阻滞; 收缩压 < 90 mmHg; 哮喘急性发作期; 中或重度左心衰竭	选择高选择性 $\beta_1$ 受体阻滞剂; 从低剂量开始逐渐增加剂量; 加强利尿, 避免液体滞留; 糖尿病患者定期监测血糖
ACEI	低血压, 咳嗽, 血清肌酐升高, 高血钾等	收缩压 < 90 mmHg; 血清肌酐 > 265 $\mu$ mol/L (3.0 mg/dl); 双侧肾动脉狭窄; 已知对 ACEI 过敏	血压偏低时从低剂量开始滴定, 监测血压、血清肌酐和血钾, 有严重咳嗽症状则换用血管紧张素 II 受体拮抗剂
阿司匹林	出血, 尤其胃肠道出血等	脑出血后 3 个月内; 胃肠道大出血 30 d 内	血压 $\geq 160/100$ mmHg 避免使用; 评估患者的出血风险, 评估患者胃肠症状和病史, 老老年 (> 75 岁)、有胃病史或胃肠道症状或幽门螺旋杆菌检测阳性加用抑酸药物; 同时使用华法林需注意监测抗凝强度, 降低出血风险
硝酸酯类	心率增快、头痛、低血压等	收缩压 $\leq 90$ mmHg	从低剂量开始逐渐增加

注: ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂; 1 mmHg = 0.133 kPa

冠心病患者常合并多种代谢性疾病以及其他合并症, 制定药物处方时应全面了解患者服用的各种药物, 避免重复用药, 从而降低药物相互作用。从肝脏细胞色素 P450 酶系统代谢的药物很有可能发生药

物相互作用，冠心病治疗药物中主要为他汀类药物。他汀联合应用奥美拉唑、利福平、地塞米松、卡马西平等药物，可减弱他汀类药物的作用；联合应用抗生素（红霉素、克拉霉素）、抗病毒药物、抗真菌药物、CCB（拉西地平、地尔硫、硝苯地平、维拉帕米、尼莫地平）、抗心律失常药物（胺碘酮、普罗帕酮）、抗抑郁药（三环类、5色胺再摄取抑制剂、文拉法辛）、免疫抑制剂、抗肿瘤药物等可能增加他汀类药物的作用和不良反应，需注意调整剂量。

#### （四）关注药物对运动耐量的影响

目前越来越多的心血管专业学者认识到，冠心病治疗不仅要关注解剖学狭窄的改善，更要关注功能状态的改善。运动耐量是功能状态的评价指标，是目前已知的心血管疾病患者预后的最强预测因素，独立于传统危险因素（左心室射血分数、B型利钠肽、心力衰竭病史、高血压、血脂异常、糖尿病等）。运动耐量每提高1代谢当量（MET）可以降低全因死亡风险12%，同时显著提高患者的生活质量和心理状态，最大限度恢复社会功能。COURAGE研究发现，即使经过经皮冠状动脉介入治疗和指南推荐的最佳药物治疗，1年后仍有34%的患者发作心绞痛，10年死亡风险仍高达30%。同时，研究表明，使用冠心病治疗药物后患者的生活质量下降，30%的患者活动受限，30%的患者无法工作，45%的患者伴有抑郁或焦虑，25%的患者停止性生活。因此，药物处方中除强调坚持使用改善预后的药物外，同时应关注提高运动耐量的药物，进一步改善患者的预后和生命质量。

评价运动耐量的金标准为最大摄氧量，最大摄氧量主要由三方面因素决定：心脏泵血和运输氧的能力、肺脏气体交换能力和骨骼肌代谢能力。凡能改善心脏泵血、提高气体交换和骨骼肌代谢能力的方法都可以提高运动耐量。药物如 $\beta$ 受体阻滞剂、硝酸酯类药物、CCB、伊伐布雷定和曲美他嗪等，通过增加心肌收缩力、减少心肌耗氧、减轻外周阻力、改善心肌氧的利用和扩张冠状动脉提高运动耐量。不同药物对运动耐量的作用机制和影响不尽相同，在使用处方药物时需考虑到药物对患者运动耐量的影响。

$\beta$ 受体阻滞剂通过减慢心率、减弱心肌收缩力降低心肌耗氧量以及延长心脏舒张期，增加缺血心肌的血液灌注，通过血流重新分布增加缺血区心肌的血液灌注，提高运动耐量。应关注 $\beta$ 受体阻滞剂对运动耐量的“不良影响”，主要不良反应为运动耐量相关的问题，包括乏力和运动不耐受。评估患者运动耐量或指导患者运动时，应考虑上述因素。

CCB 可分为二氢吡啶类与非二氢吡啶类。两种类型的 CCB 药理学作用有所不同，其抗心绞痛机制也有所不同。此类药物对运动耐量的影响主要体现在对心脏的影响，通过降低心脏负荷、降低心肌耗氧量缓解心绞痛症状，提高运动耐量。

硝酸酯类药物通过扩张冠状动脉和静脉系统降低心脏前负荷，改善心肌供血和降低心肌耗氧，发挥抗心绞痛作用，提高运动耐量。头痛与低血压是此类药物的常见不良反应。长期使用可增加其耐药性，需 24 h 偏心给药，导致存在“空白期”研究显示，长期口服长效硝酸酯类药物可能加重内皮功能损害，因此如长期口服需要评估其临床价值。硝酸酯类药物与选择性 5 型磷酸二酯酶抑制剂（如治疗勃起功能障碍或肺动脉高压的西地那非等）同时服用时，可能会导致严重低血压，故应避免。

伊伐布雷定选择性抑制窦房结的起搏功能，减慢心率，在不影响心肌收缩力的情况下减少心肌耗氧量。在慢性稳定型心绞痛患者中，与阿替洛尔相比，伊伐布雷定改善患者的运动耐量，减少心绞痛发作次数。该药已被欧洲批准用于不能耐受 $\beta$ 受体阻滞剂或经 $\beta$ 受体阻滞剂充分治疗后窦性心率仍超过 70 次/min 的心绞痛患者。其最常见的不良反应是“眼内闪光”，一般表现为短暂的局部视野亮度增加，常在治疗开始的 2 个月内发生。这种不良反应常可在不停药的情况下自行消失。

改善心肌细胞代谢的药物有曲美他嗪和雷诺嗪。曲美他嗪通过抑制“耗氧”的脂肪酸代谢途径，促进葡萄糖有氧代谢途径，让身体细胞在“相对缺氧”的情况下，产生更多的三磷酸腺苷用于机体做功，具有改善心肌细胞代谢和抗缺血的作用。其预防心绞痛的作用与普萘洛尔相似。曲美他嗪对细胞代谢的影响不单是作用于心肌细胞，还可作用于骨骼肌，增加骨骼肌对葡萄糖的摄取和利用。研究显示曲美他嗪与其他抗心绞痛药物联合，可进一步增强患者的运动耐量 1.1 ~ 1.5 MET，改善患者生活质量，与运动疗法联合使用具有协同作用，进一步提高患者运动耐量。雷诺嗪为选择性晚钠电流抑制剂，具有抗缺血和改善心肌细胞代谢的作用，可作为抗心绞痛治疗的二线治疗药物。

#### （五）药物管理在运动康复中应考虑的问题

1. 了解患者是否服用抗心绞痛药物：对服用抗心绞痛药物的患者，运动康复时药物的服用时间和服用剂量应与运动评估前的服用方法保持一致，尤其是 $\beta$ 受体阻滞剂、非二氢吡啶类 CCB 和硝酸酯类药物，

以免不同时间和剂量导致的药效不同，影响运动评估或运动训练效果。如更改上述药物剂量，需重新评估和制定新的运动处方。

治疗师在开展运动治疗时需备有硝酸甘油，并提醒患者运动时携带硝酸甘油，以防止严重心血管事件的发生。对于发作稳定劳力型心绞痛的患者，可在运动前 5~10 min 使用二硝酸异山梨酯 10 mg 或硝酸酯类喷雾剂，降低运动中出现的心肌缺血，保证运动疗法的有效实施。

2. 了解诱发患者发生心肌缺血的运动阈值：在运动处方和运动指导中，避免使用高于缺血阈值的运动强度。急性心肌梗死患者容易发生急性左心衰竭，心脏康复医师和治疗师在进行康复治疗时需警惕急性左心衰竭的症状，如频繁咳嗽、呼吸困难、肺部啰音和泡沫痰。

3. 将心率作为运动靶目标时应考虑药物对心率的影响：一些药物可能会钝化心脏对急性运动负荷的反应能力，如 $\beta$ 受体阻滞剂和非二氢吡啶类 CCB，服用后患者的心肌变时性（心率反应）和变力反应（泵血功能）都相应下降。更改上述药物剂量或服药时间，需重新评估和制定新的运动处方，避免仍然继续使用原心率靶目标，或使用自我感觉用力程度分级（BORG 评分）来判断患者的运动强度。

4. 关注药物不良反应对运动康复的影响：硝酸酯类和 CCB 都具有外周血管扩张作用，运动时骨骼肌血管床扩张，在服用降压药物的基础上，可能会进一步增加外周血管的扩张。使用扩张外周血管的药物后，在运动康复时需注意低血压和体位性低血压的发生，避免让患者突然改变体位或从事其他活动。同时，导致外周血管扩张的其他因素，如环境温度过高或高强度运动，可能导致患者发生低血压相关的头晕或晕厥。心脏康复医师在给患者开运动处方以及治疗师在指导患者运动时，应注意调整运动强度和运动方式。

他汀类药物是冠心病二级预防的基石药物。他汀类药物引起的肌痛或乏力等症状，可能导致患者的运动耐量下降或对运动训练的依从性差。其原因不明，有研究认为可能与该类物质致骨骼肌细胞内线粒体受损和能量供应不足有关，由此引发的骨骼肌纤维损害常常早于患者的肌痛症状或肌酶水平升高。他汀类药物诱导的肌病多集中于下列几种情况：高剂量他汀类药物、老年、合并多种疾病、身体衰弱和合并用药，如服用免疫抑制剂，合用贝特类药物也能增加肌病风险。当出现肌痛时，应尽早识别，减量或

换用其他药物。同时，运动可导致肌酸肌酶增加，当检测到肌酶增加时应询问患者的运动情况，避免误认为他汀类药物的不良反应。

利尿剂是高血压和心力衰竭的重要治疗药物。服用利尿剂的患者容易出现过度疲劳和虚弱，这可能是酸碱失衡或电解质失衡的早期症状。心脏康复医师和治疗师由于与患者紧密接触，应注意观察利尿剂导致的严重代谢或电解质失衡。

地高辛是改善心力衰竭症状的药物。服用地高辛的患者出现头晕、恶心、心律失常和意识障碍，可能是地高辛中毒症状，心脏康复医师和治疗师与患者接触时间较多，应注意早期识别，阻止严重或致命后果的发生。

许多冠心病患者因合并疾病长时间卧床，血栓形成风险增加，需预防性服用抗凝药物。心脏康复医师和治疗师需了解抗凝药物的使用方法和出血风险。康复治疗中手法治疗如深部组织按摩或排痰须小心使用，避免运动中损伤出血。

#### (六) 提高患者的服药依从性

PURE 研究提示，我国冠心病患者服药依从性差。利用心脏康复中与患者频繁接触的优势，不断向患者介绍坚持药物治疗的必要性及停用药物治疗的后果，通过规律随访观察药物的不良反应，了解患者对药物的认识误区，了解患者的经济状态。根据患者存在的问题调整药物，可以显著提高治疗依从性。

#### (七) 临床药师加入到心脏康复药物管理中

目前临床药师与临床治疗脱节，心脏康复中的药物管理能充分发挥临床药师的作用。临床药师通过审核药物的适应证、分析药物的不良反应和药物之间的相互作用，对患者进行随访管理，协助临床医师管理药物处方，提高治疗的有效性和依从性。

(执笔者：丁荣晶)

**专家组成员** (按姓氏拼音首字母排序)：常翠青 (北京大学第三医院运动医学科)，曹鹏宇 (吉林大学白求恩第一医院心内科)，车琳 (同济大学附属同济医院心内科)，陈国俊 (黑龙江省医院心内科)，戴若

竹 (泉州市第一医院心内科), 丁荣晶 (北京大学人民医院心内科), 董少红 (深圳人民医院心内科), 范志清 (大庆油田总医院心内科), 高海清 (山东齐鲁医院心内科), 高炜 (北京大学第三医院心内科), 耿庆山 (广东省人民医院心内科), 郭航远 (浙江大学绍兴医院心内科), 郭兰 (广东省人民医院心内科), 胡大一 (北京大学人民医院心内科), 荆志成 (中国医学科学院北京协和医学院阜外医院血栓性疾病诊治中心), 雷寒 (重庆医科大学附属一院心内科), 李虹伟 (首都医科大学附属北京友谊医院心内科), 李莉 (北京市垂杨柳医院心内科), 李瑞杰 (北京市第一中西医结合医院心内科), 李寿霖 (中国康复研究中心北京博爱医院心内科), 励建安 (江苏省人民医院康复科), 刘遂心 (中南大学湘雅医院康复科), 马长生 (首都医科大学附属北京安贞医院心内科), 孟晓萍 (吉林大学附属二院心内科), 任爱华 (浙江医院心脏康复科), 孙兴国 (中国医学科学院北京协和医学院阜外医院功能检测中心), 陶贵周 (锦州医学院附属医院心内科), 王乐民 (同济大学附属同济医院心内科), 王磊 (南京中医药大学康复科), 伍贵富 (深圳市福田区人民医院), 张抒扬 (中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院心内科), 张啸飞 (北京清华长庚医院心内科), 赵文华 (中国疾病预防控制中心慢病管理中心)

利益冲突: 无

参考文献 (略)