



Acute Coronary Syndrome(ACS)

## 急性冠心症長期用藥監測 與藥物使用趨勢分析

陳西蕙<sup>\*1,2</sup>、楊怡靜<sup>1,2</sup>、陳意卿<sup>1,2</sup>、朱育瑩<sup>1,2</sup>、謝永宏<sup>1,2</sup>

1.光田醫療社團法人光田綜合醫院藥劑部

2.台中市新藥師公會

1

## 大綱

- 研究動機與目的
- 研究方法
- 結果
- 討論
- 結論

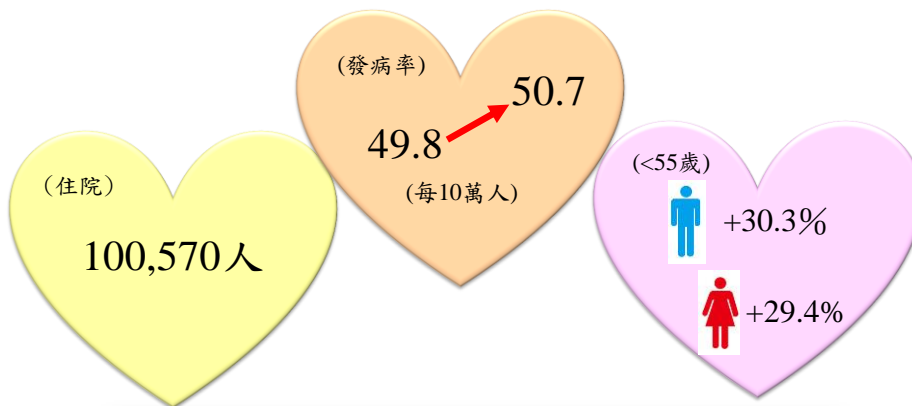


2

## 研究動機與目的

3

## ACS在台灣是一項重要的公共衛生議題



*Am J Cardiol.* 2018 Sep 13. pii: S0002-9149(18)31749-1. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.08.047. [Epub ahead of print]  
**Patterns of Acute Myocardial Infarction in Taiwan from 2009 to 2015.**  
 Lee CH<sup>1</sup>, Fong CC<sup>2</sup>, Tsai LM<sup>3</sup>, Gan ST<sup>4</sup>, Lin SH<sup>5</sup>, Li YH<sup>6</sup>.

4

## ACS治療準則

- 歐洲心臟學會

(European Society of Cardiology, **ESC**)

- **2015** ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting **without** persistent **ST-segment elevation (NSTEMI)**
- **2017** ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting **with ST-segment elevation (STEMI)**

## 2015、2017 ESC Guidelines

### 長期治療用藥

| 藥品類型                          | 用藥建議(無禁忌症者)   | 建議等級 | 證據等級 |
|-------------------------------|---|------|------|
| <b>DAPT</b>                   | Aspirin 75–100 mg/day與P2Y <sub>12</sub> inhibitors併用 <b>12個月</b>      | I    | A    |
| <b>Beta-blockers</b>          | 建議用於LVEF ≤40%   | I    | A    |
| <b>ACEIs(ARBs)</b>            | <b>首選ACEIs</b> 建議用於LVEF ≤40%、心衰竭、高血壓或糖尿病                              | I    | A    |
|                               | ARBs(首選valsartan)用於對ACE inhibitors不耐受的替代療法                            | I    | A    |
| <b>Lipid-lowering therapy</b> | 盡早使用 <b>高強度的statin</b> (如atorvastatin 40–80mg 與rosuvastatin 20–40 mg) | I    | A    |
|                               | statin已使用最大劑量但LDL仍未達目標值，應考慮非statin類(如Ezetimibe)                       | IIa  | A    |

DAPT : Dual Antiplatelet Therapy

ACEIs : Angiotensin-converting enzyme inhibitors

ARBs : Angiotensin II receptor blockers

## ACS長期用藥監測

- 參考治療準則與仿單
  - ACS後4-6週再評估**LDL-C** 是否達標(<70 mg/dL 或降低50%)
  - Statin不建議用於**GPT**  $\geq 120$  IU/L
  - ACEI(或ARB)不建議用於**血鉀**  $\geq 5.0$  mEq/L

療效

安全

7

## 研究目的

- 藥師參與ACS藥事照護的價值
  - 評估處方的合理性
  - 比較藥品使用趨勢與治療準則的差異
  - 長期用藥相關檢查值監測的追蹤



8

## 研究方法

9

## 研究方法

- 研究對象
  - 106年1到8月某區域醫院ACS照護小組收案病人
- 研究區間
  - 106.01.01 ~ 107.05.31
- 資料來源
  - 院內藥歷檔
  - 住院期間雲端藥歷
  - 院內報告查詢系統

10

## 研究方法(續)

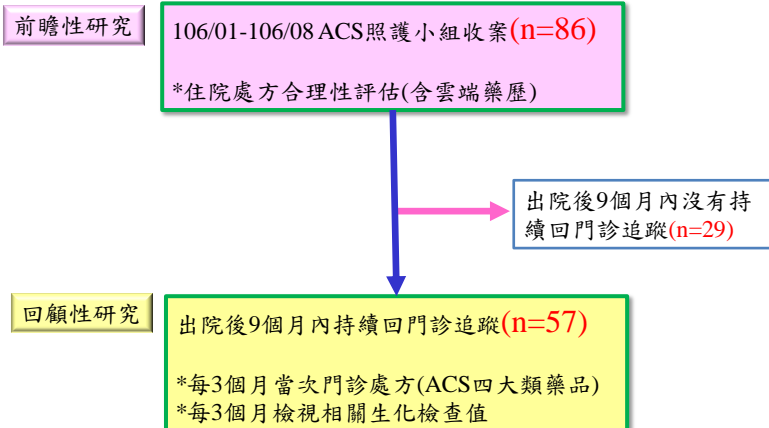
### • 描述性統計

- 問題處方件數與建議接受度
- ACS的四大類藥品處方次數
- 相關生化檢查值未檢測率



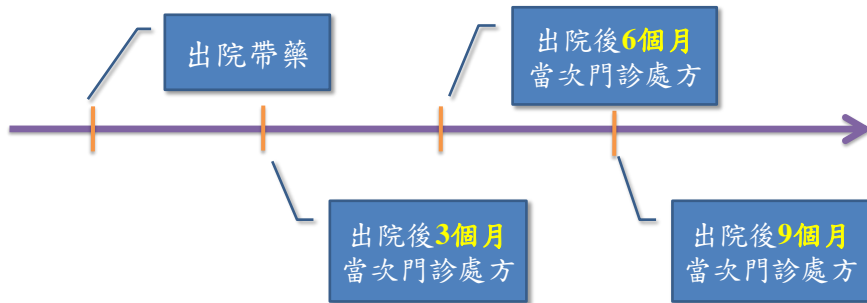
11

## 研究流程



12

## ACS四大類藥品趨勢分析



共228次(57人x4次/人)處方納入分析

13

## 結果

14

## 病人基本資料(n=86)

| 項目                         | 病人數 | %     |
|----------------------------|-----|-------|
| <b>性別</b>                  |     |       |
| 男                          | 67  | 77.9% |
| 女                          | 19  | 22.1% |
| <b>年齡(歲)(平均64.8±13.8歲)</b> |     |       |
| <55                        | 19  | 22.1% |
| 55-64                      | 19  | 22.1% |
| ≥65                        | 48  | 55.8% |
| <b>抽菸</b>                  |     |       |
| 有                          | 37  | 43.0% |
| 無                          | 49  | 57.0% |
| <b>BMI(平均25.0±3.9)</b>     |     |       |
| BMI<18.5                   | 2   | 2.3%  |
| 18.5≤BMI<24                | 37  | 43.0% |
| 24≤BMI<27                  | 22  | 25.6% |
| 27≤BMI<30                  | 19  | 22.1% |
| 30≤BMI<35                  | 4   | 4.7%  |
| BMI>35                     | 2   | 2.3%  |



15

## 病人基本資料(n=86) (續)

| 項目                           | 病人數 | %     |
|------------------------------|-----|-------|
| <b>ACS類型</b>                 |     |       |
| STEMI                        | 48  | 55.8% |
| NSTEMI                       | 38  | 44.2% |
| <b>住院LVEF(平均49.1%±13.6%)</b> |     |       |
| ≤40%                         | 20  | 23.3% |
| >40%                         | 65  | 75.6% |
| 無數據                          | 1   | 1.2%  |
| <b>共病(三高)</b>                |     |       |
| 無                            | 24  | 27.9% |
| 糖尿病+高血壓+高脂血症                 | 3   | 3.5%  |
| 2項                           | 25  | 29.1% |
| 糖尿病+高血壓                      | 17  | 19.8% |
| 糖尿病+高脂血症                     | 5   | 5.8%  |
| 高血壓+高脂血症                     | 3   | 3.5%  |
| 1項                           | 34  | 39.5% |
| 高血壓                          | 16  | 18.6% |
| 糖尿病                          | 15  | 17.4% |
| 高脂血症                         | 3   | 3.5%  |

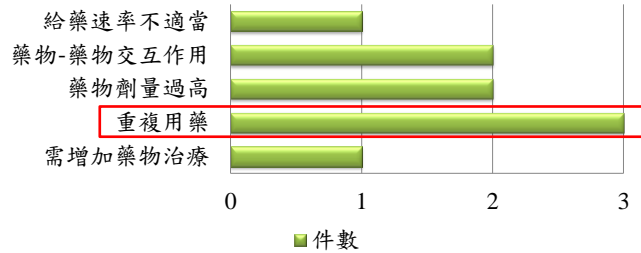


16



## 處方合理性評估

藥物治療問題分類



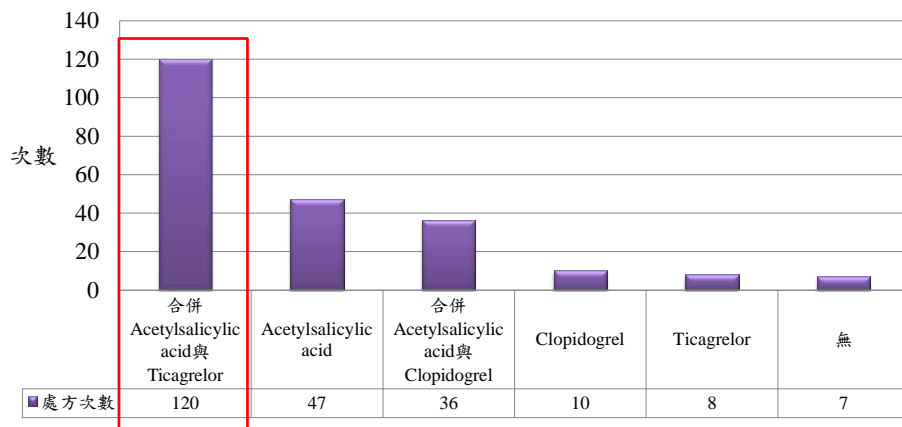
【註】共發現9件問題處方

➢其中2件是比對雲端藥歷而得知

➢建議醫師接受度100%

17

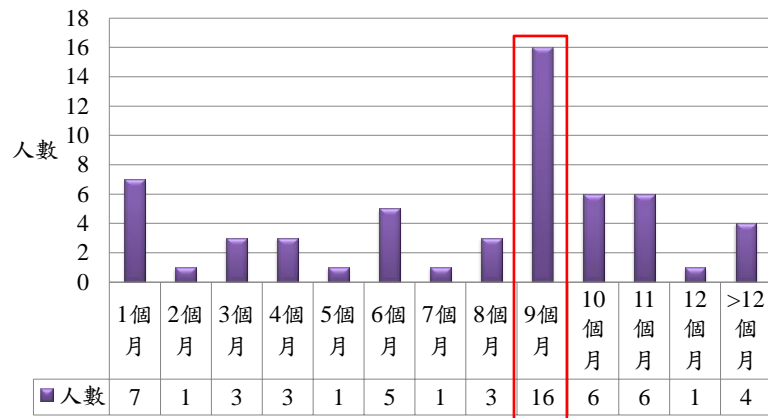
## 藥品趨勢分析-血小板凝集抑制劑



註：總計228次處方納入分析

18

## DAPT療程(n=57)



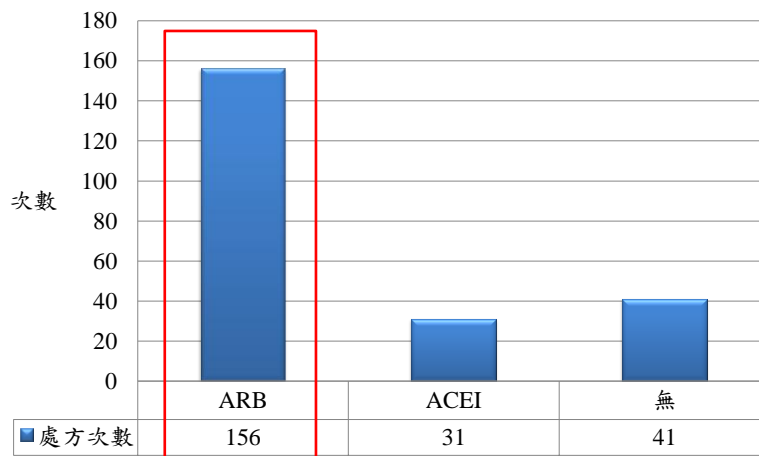
\*DAPT：Dual Antiplatelet Therapy

\*持續用9個月(含)以上共33人(57.9%)

\*有48.5%(16/33)病況需持續用12個月以上，卻只用了9個月

19

## 藥品趨勢分析- ACEI或ARB



註：總計228次處方納入分析

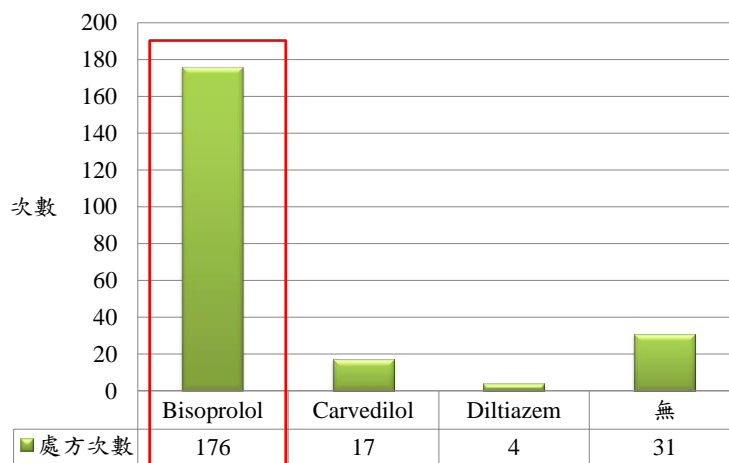
20

## 藥品趨勢分析- ACEI或ARB(續)

| 分類/藥品       | 處方次數       | %             |
|-------------|------------|---------------|
| <b>ARB</b>  | <b>156</b> | <b>68.4%</b>  |
| Irbesartan  | 3          | 1.3%          |
| Losartan    | 95         | 41.7%         |
| Olmesartan  | 4          | 1.8%          |
| Valsartan   | 54         | 23.7%         |
| <b>ACEI</b> | <b>31</b>  | <b>13.6%</b>  |
| Fosinopril  | 1          | 0.4%          |
| Imidapril   | 8          | 3.5%          |
| Perindopril | 4          | 1.8%          |
| Ramipril    | 18         | 7.9%          |
| <b>無</b>    | <b>41</b>  | <b>18.0%</b>  |
| <b>總計</b>   | <b>228</b> | <b>100.0%</b> |

21

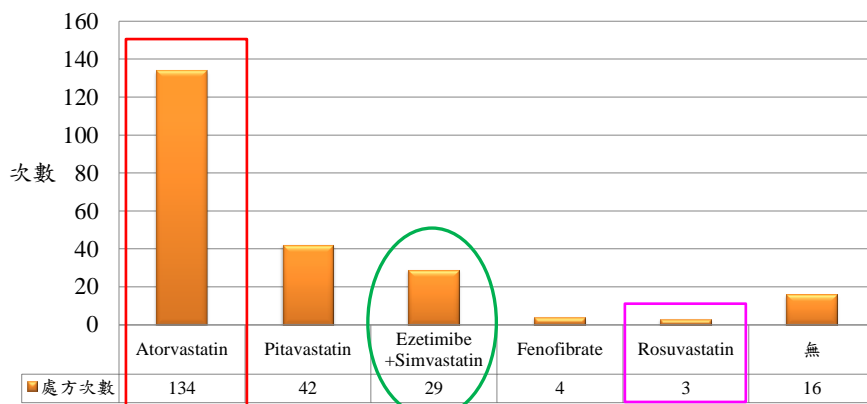
## 藥品趨勢分析- Beta-blockers或CCBs



註：總計228 次處方納入分析

22

## 藥品趨勢分析-降血脂藥



\*Atorvastatin只有1次是高強度的40mg/day，其餘均為 $\leq 10\text{mg/day}$

\*Rosuvastatin 1次是10mg/day、2次5mg/day，均未達高強度

\*未使用statin至最大劑量而直接併用中強度statin與Ezetimibe

註：總計228次處方納入分析

23

## 持續用藥9個月 但未追蹤相關生化檢查值

| 項目    | 病人數 | %     |
|-------|-----|-------|
| K     | 31  | 54.4% |
| GPT   | 6   | 10.5% |
| LDL-C | 8   | 14.0% |

24

## 討論

25

### 1. 藥師的介入

- 及時攔截不合理處方
- 雲端藥歷
  - 重複用藥：Famotidine + 自備藥Pantoprazole
  - 交互作用：Ciprofloxacin + 自備藥Sulpiride

UpToDate®



Sulpiride (QTc-Prolonging Agents (Highest Risk))

Ciprofloxacin (Systemic) (QTc-Prolonging Agents (Moderate Risk))

26

## 2.DAPT療程<12月？



- 除了禁忌症之外
- 健保給付規範

- 2.1.1.6. **Clopidogrel** (如 Plavix) : 4.用於已發作之急性冠心症(不穩定性心絞痛和心肌梗塞)而住院的病人時，得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin) 合併治療，**最長9個月**。
- 2.1.1.9. **Ticagrelor** (如 Brilinta) : 限用於已發作之急性冠心症(包括不穩定型心絞痛、非 ST 段上升型心肌梗塞或 ST 段上升型心肌梗塞)而住院的病人時，得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin) 合併治療，**最長9個月**。

27

## 3.處方次數：ARB>ACEI

- AMI病人隨機雙盲試驗
  - 隨機投與valsartan (4909人)、valsartan+ captopril (4885人)或 captopril(4909人)
  - 追蹤24.7 個月
  - **療效**：避免AMI後心血管事件valsartan (**ARB**)與captopril (**ACEI**)一樣有效
  - **不良反應**：咳嗽、皮疹和味覺障礙較常見於captopril組(**ACEI**)。

N Engl J Med. 2003 Nov 13;349(20):1893-906. Epub 2003 Nov 10.

**Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both.**

Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Keber L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM: Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators.

28

### 3.處方次數：ARB>ACEI(續)

- 檢視使用 lisinopril (ACEI) 的醫療記錄
  - 華裔295人、其他族群4263人
  - 比較使用 lisinopril 一年因咳嗽停藥率
  - 控制性別、年齡和抽菸的影響，中國人停藥的可能性是其他族群的2倍。

*Am J Med.* 2010 Feb;123(2):183.e11-5. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.06.032.

#### Angiotensin-converting enzyme-related cough among Chinese-Americans.

Tseng DS<sup>1</sup>, Kwong J, Rezvani F, Coates AO.

29

### 4.處方次數：中強度statin >高強度statin

- 日本的隨機研究
  - 125位ACS病人投與Atorvastatin 20 mg (中強度statin)
  - 投藥6個月後，與安慰劑組比較，冠狀動脈斑塊量減少
  - 追蹤4年，導致長期心血管風險也降低。

*Circulation.* 2004 Aug 31;110(9):1061-8. Epub 2004 Aug 23.

#### Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study.

Okazaki S<sup>1</sup>, Yokoyama T, Miyauchi K, Shimada K, Kurata T, Sato H, Daiba H.

*Atherosclerosis.* 2010 Jun;210(2):497-502. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.001. Epub 2009 Dec 4.

#### Early intensive statin treatment for six months improves long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome (Extended-ESTABLISH trial): a follow-up study.

Dohi T<sup>1</sup>, Miyauchi K, Okazaki S, Yokoyama T, Yanagisawa N, Tamura H, Kojima T, Yokoyama K, Kurata T, Daiba H.

30

#### 4.處方次數：中強度statin > 高強度statin(續)

- 日本的前瞻性、隨機、開放標記盲性研究
  - 飲食控制組(n=3966) vs. 飲食控制加pravastatin 10-20 mg 組(中強度statin) (n=3866)
  - 低劑量pravastatin降低罹患冠心病的風險，與歐美國家高劑量的治療程度相當。

Lancet. 2006 Sep 30;368(9542):1155-63.

**Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial.**

Nakamura H<sup>1</sup>, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, Nakaya N, Nishimoto S, Muranaka M, Yamamoto A, Mizuno K, Ohashi Y; MEGA Study Group.

31

#### 5.未使用statin 至最大劑量，而直接併用中強度statin與Ezetimibe

- 台灣健保資料庫
  - 2006-2010年期間212,110 位ACS出院病人
  - 使用statin併用Ezetimibe比單獨使用statin，有較低的再入院率及血管重建率

Int J Cardiol. 2017 Apr 15;233:43-51. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.006. Epub 2017 Feb 3.

**Effectiveness of a combination of ezetimibe and statins in patients with acute coronary syndrome and multiple comorbidities: A 6-year population-based cohort study.**

Lin WJ, EL<sup>1</sup>, Wang J<sup>2</sup>, Ho W<sup>3</sup>, Chou CH<sup>4</sup>, Wu YJ<sup>5</sup>, Chou DW<sup>3</sup>, Wang YW<sup>3</sup>, Chen PY<sup>6</sup>, Chien KL<sup>7</sup>, Lin ZF<sup>8</sup>.

32



## 6.處方次數：Ticagrelor>Clopidogrel

| 項目/藥物                         | Ticagrelor | Clopidogrel   |
|-------------------------------|------------|---|
| 活性                            | 本身即有活性     | prodrug需經CYP2C19代謝為活性代謝物<br><br>(交互作用：Omeprazole 與Esomeprazole 是CYP2C19抑制劑) |
| 與P2Y <sub>12</sub> receptor結合 | 可逆性        | 不可逆性  |
| onset                         | 30鐘        | 2-6小時   |

33

## 6.處方次數Ticagrelor>Clopidogrel(續)

- 多中心、雙盲、隨機研究
  - 18,624 位ACS，追蹤12個月
  - ticagrelor 比clopidogrel明顯降低血管原因的死亡率、心肌梗死或中風，不會增加總體大出血事件發生率。

N.Engl.J.Med. 2009 Sep 10;361(11):1045-57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327. Epub 2009 Aug 30.

### Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes.

Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freijl A, Thorsén M.

34

## 6.處方次數Ticagrelor>Clopidogrel<sub>(續)</sub>

- 台灣健保資料庫
  - 2012-2014年，27,339位 AMI
  - ticagrelor 有更好的抗缺血保護作用，不會增加大事件出血的發生率

*Circ J.* 2018 Feb 23;82(3):747-756. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0632. Epub 2017 Oct 27.

**Cardiovascular and Bleeding Risks in Acute Myocardial Infarction Newly Treated With Ticagrelor vs. Clopidogrel in Taiwan.**

Lee CH<sup>1</sup>, Cheng CL<sup>2</sup>, Kao Yang YH<sup>2</sup>, Chao TH<sup>1</sup>, Chen JY<sup>1</sup>, Li YH<sup>1</sup>.

35

## 7.長期用藥 vs. 生化檢查值追蹤

- 追蹤血鉀
  - 31人(54.4%)持續投與ACEI(或ARB)達9個月，完全未監測血鉀者
  - 雖然均無腎功能不全病史，但是13人(41.9%)有糖尿病
  - 9人(29.0%)至少6個月亦未監測血清肌酸酐
- 潛在高血鉀的風險

36

## 7.長期用藥 vs. 生化檢查值追蹤(續)

- 追蹤LDL-C
  - 8人(14.0%)持續投與statin達9個月，完全未監測LDL-C
  - 開始治療時的LDL-C  $110.7 \pm 26.9$ ，而且其中4人合併有糖尿病，LDL-C更是超標
- 無法確認療效

37

## 研究限制

- 樣本數少
- 某一位醫師收案病人較多(49.1%)
- 用藥趨勢分析
  - 沒有考量藥費
  - 未納入院外用藥紀錄
  - 未考慮其他疾病因素



38

## 結論

- 經查詢雲端藥歷發現2件(22.2%)問題處方，顯示其重要性。
- 不同於ESC Guidelines建議，未優先選用ACEI、高強度statin，主要來自亞洲相關的研究結果。
- 長期使用ACS四大類治療藥品，應定期追蹤相關生化檢查值，以便及時評估用藥的安全與療效。

39



敬請指導

謝謝

40