



医药学院 610 2 12012949

冠心病

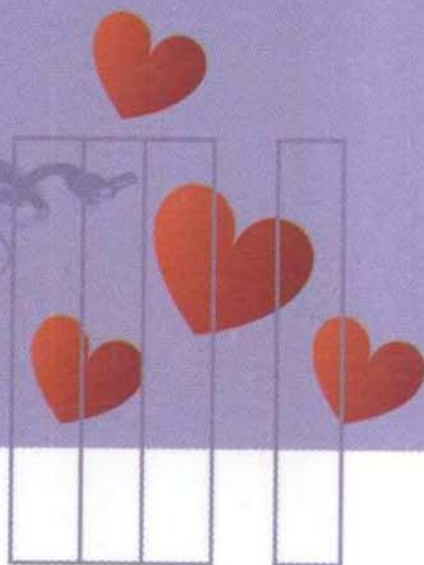
主 编

李少波

姚 震

震

用药策略



人民军医出版社



医药学院 610 2 12012949

冠心病用药策略

GUANXINBING YONGYAO CELUE

主 编 李少波 姚 震
 副主编 陈 武 王福军 王 忠
 王天松 潘伟民 干学东

编 委 (以姓氏笔画为序)

干学东	王天松	王 忠
王福军	冯旭霞	朱云云
任宏强	李少波	吴晓燕
张云波	张 冬	张望强
陈 武	罗江宾	罗亚雄
赵广宇	段军仓	姚 震
郭照军	龚 斐	章朝霞
彭林林	潘伟民	



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

内 容 提 要

编者以指导冠心病用药为出发点,结合临床用药经验和冠心病防治最新进展,分 23 章详细介绍了冠心病药物治疗策略,药物合理应用,心绞痛、急性心肌梗死等临床表现、合并症、并发症的药物治疗特点,冠状动脉介入治疗、冠状动脉旁路移植术相关的防治用药。本书选题新颖,内容丰富,注重实用,可供各级医师和基层医务工作者阅读参考。

编著者名单

(以章节编写先后为序)

- | | | |
|-----|----------------|-------|
| 李少波 | 海南医学院附属新华医院 | 教授 |
| 姚震 | 海南省三亚市人民医院 | 教授 |
| 陈武 | 海南医学院附属新华医院 | 教授 |
| 朱云云 | 浙江省宁波市第一医院 | 医学硕士 |
| 潘伟民 | 浙江省宁波市第一医院 | 主任医师 |
| 章朝霞 | 浙江省宁波市第一医院 | 副主任医师 |
| 王忠 | 石河子大学医学院第一附属医院 | 教授 |
| 段军仓 | 石河子大学医学院第一附属医院 | 主治医师 |
| 张望强 | 石河子大学医学院第一附属医院 | 主治医师 |
| 罗亚雄 | 吉首大学第一附属医院 | 副主任医师 |
| 王福军 | 吉首大学第一附属医院 | 主任医师 |
| 彭林林 | 吉首大学第一附属医院 | 主治医师 |
| 郭照军 | 海南医学院附属新华医院 | 教授 |
| 任宏强 | 石河子大学医学院第一附属医院 | 主治医师 |
| 张云波 | 海南省三亚市人民医院 | 医学硕士 |
| 冯旭霞 | 海南省三亚市人民医院 | 主治医师 |
| 赵广宇 | 海南省三亚市人民医院 | 主治医师 |
| 龚斐 | 武汉大学医学院附属中南医院 | 主治医师 |
| 吴晓燕 | 武汉大学医学院附属中南医院 | 主治医师 |
| 张冬 | 武汉大学医学院附属中南医院 | 医学博士 |
| 干学东 | 武汉大学医学院附属中南医院 | 副主任医师 |
| 王天松 | 海南省三亚市人民医院 | 副主任医师 |
| 罗江宾 | 海南省三亚市人民医院 | 主治医师 |

前 言

近 20 年来,随着我国经济水平的发展,人民生活水平的提高,饮食结构、生活方式的改变和人口老龄化,冠心病的发病率和死亡率呈明显的上升趋势,已成为严重威胁中老年人健康和生命的常见病。因此,对冠心病的防治已经引起全社会的高度关注。药物治疗、介入治疗和冠状动脉旁路移植术是现代冠心病治疗的 3 种主要方法。尽管冠心病介入治疗手术发展很快,但药物治疗仍然是最基本的方法。它既可以作为冠心病的主要治疗方法,也是配合介入治疗和冠状动脉旁路移植术的必需辅助手段。目前,治疗冠心病的药物种类繁多,新药不断涌现,治疗方案不断更新。因此,正确掌握诸多治疗冠心病的药物及其用法,有助于提高治疗效果,对改善冠心病患者的预后是非常有意义的。

为了使冠心病患者合理、安全地用药,我们组织在临床工作多年、有丰富经验的医师编写《冠心病用药策略》一书。编写中主要参考冠心病防治最新指南的有关内容,较详细介绍了冠心病治疗的用药策略,药物治疗原则及用药方案,为冠心病防治

研究提供一部新的药物治疗参考书,可供心血管科和相关各科临床医师,特别是社区、基层医师及各专业医务工作者参考。期望此书能够成为各级医师正确选择用药方案、合理治疗冠心病的一本实用参考书。

在编撰过程中,我们参阅了近些年来国内外医学书刊中的许多文献报道,这些作者在辛勤耕耘中所总结的有关冠心病药物合理应用的临床经验,为本书提供了大量丰富的参考资料。在此,特向他们表示衷心的感谢!由于学识水平有限,且冠心病药物治疗的策略尚有诸多问题有待进一步探讨解决,可能还有不少疏漏和缺点,恳望同道和读者赐教指正!

李少波 姚 震

2011年12月于海口

目 录

第 1 章 总论	(1)
第一节 概述	(1)
第二节 冠心病的药物治疗	(26)
第三节 冠状动脉重建治疗后的防治用药	(35)
第四节 冠心病治疗策略的比较	(42)
第 2 章 冠心病治疗常用药物	(53)
第一节 硝酸酯类药物	(53)
第二节 钙通道阻滞药	(67)
第三节 β 受体拮抗药	(77)
第四节 血管紧张素转化酶抑制药	(91)
第五节 血管紧张素 II 受体拮抗药	(104)
第六节 溶栓药	(112)
第七节 抗血小板药物	(126)
第八节 抗凝血药	(146)
第 3 章 稳定型心绞痛的药物治疗	(160)
第 4 章 不稳定型心绞痛的药物治疗	(179)
第 5 章 急性心肌梗死的药物治疗	(201)
第 6 章 无症状性心肌缺血的药物治疗	(234)
第 7 章 微血管性心绞痛的药物治疗	(244)
第 8 章 心肌缺血-再灌注损伤的防治用药 ...	(256)
第 9 章 缺血性心肌病的药物治疗	(273)
第 10 章 冠状动脉心肌桥的药物治疗	(283)
第 11 章 老年与女性冠心病的用药策略 ...	(294)
第一节 老年冠心病的药物治疗	(294)

第二节	女性冠心病的药物治疗	(298)
第 12 章	冠心病合并高血压的用药策略 ...	(309)
第 13 章	冠心病合并糖尿病的用药策略 ...	(325)
第 14 章	冠心病合并血脂异常的用药策略 ...	(343)
第 15 章	冠心病合并其他疾病的用药策略 ...	(361)
第一节	冠心病合并心脏瓣膜病的药物 治疗	(361)
第二节	冠心病合并肥厚型心肌病的药物 治疗	(370)
第三节	冠心病合并扩张型心肌病的药物 治疗	(378)
第四节	冠心病合并肺源性心脏病的药物 治疗	(381)
第五节	冠心病合并焦虑、抑郁的药物 治疗	(385)
第 16 章	冠心病并发心力衰竭的治疗策略 ...	(398)
第 17 章	冠心病并发心源性休克的治疗 策略	(417)
第 18 章	冠心病并发心律失常的治疗策略	(432)
第 19 章	冠心病猝死的治疗策略	(453)
第 20 章	冠状动脉介入手术相关的药物 应用	(467)
第 21 章	冠状动脉介入手术后再狭窄的 防治用药	(506)
第 22 章	冠状动脉旁路移植术相关的药物 应用	(519)
第 23 章	冠心病的预防用药	(541)

第1章 总论

冠状动脉性心脏病(coronary heart disease, CHD)是最常见的心血管疾病之一,是一种严重危害人类健康的疾病,是导致中老年人死亡的主要原因之一。广义的冠状动脉性心脏病指所有引起冠状动脉病变的疾病,一般指冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease),简称为冠心病,有时又被称为缺血性心脏病(ischemic heart disease)。冠心病指由于冠状动脉粥样硬化使管腔狭窄、痉挛或阻塞导致心肌缺血、缺氧或坏死而引起的心脏病,它是动脉粥样硬化导致器官病变的最常见类型,由于冠状动脉的完全阻塞常为血栓形成所致,近年又被称为冠状动脉粥样硬化血栓性心脏病(coronary atherothrombotic heart disease)。冠状动脉性心脏病或冠心病这一统称或简称,目前虽被普遍应用,但它未表达出动脉粥样硬化这一病因,而可有更广泛的含义。因为可以导致心肌缺血、缺氧的冠状动脉病,除粥样硬化外,还有炎症(风湿性、梅毒性和血管闭塞性脉管炎等)、痉挛(功能性)、栓塞、结缔组织病、创伤和先天性畸形等多种,所有这些情况引起的心脏病变,应都可称为冠状动脉性心脏病,但由于绝大多数(95%~99%)患者所患是冠状动脉的粥样硬化,因此,用冠状动脉性心脏病或冠心病这两词来代替冠状动脉粥样硬化性心脏病,虽然不甚确切,在临床上还是可行的。

第一节 概述

冠心病是一种常见病,老年人发病率较高,65岁以上

年龄组发病率男性约为 330/10 万人,女性约为 200/10 万人。随着生活水平的提高和社会环境的变化,我国冠心病发病率有逐年上升的趋势,已成为主要死亡原因之一。本病多发生于 40 岁以上的中老年人,男性多于女性,且以脑力劳动者居多,是工业发达国家的流行病,已成为欧美国家最多见的心脏病病种。冠心病发病率一般以心肌梗死发病率为代表,有明显的地区和性别的差异。

1990 年,全球人口为 53 亿,死亡 5000 万,其中 630 万死于冠心病,占 12.6%。于 20 世纪 90 年代结束的世界卫生组织 MONICA 方案检测 47 国 35—64 岁年龄段冠心病事件发病率的资料显示,我国(北京地区)处于倒数第二(男性)和第三(女性)位,但却高于末位的日本。作为亚洲国家,我国目前冠心病发病率和死亡率仍处于较低发国家的行列,然而也和一些发展中国家一样,近年有增高的趋势。1988 年我国城市(部分)冠心病死亡率为 41.88/10 万,但到 1996 年增至 64.25/10 万,8 年内增高 53.4%;农村则从 19.17/10 万增至 26.92/10 万,8 年内增高 40.4%。此外,在住院心脏病患者中本病所占比例也随年代不断增加,以上海两所大型综合性医院的资料为例,20 世纪 50 年代占 6.78%,60 年代占 15.71%,70 年代占 26.03%,80 年代占 26.80%,90 年代占 39.18%,80 和 90 年代均已成为第一位常见的心脏病病种。

美国的统计显示,美国每年因心血管病死亡者达 100 万人,冠心病占 50%,每年均有 150 万美国人患急性心肌梗死,急性心肌梗死中约 2/3 存活,可存活者中 2/3 不能完全康复。我国居民冠心病病死率与发病率逐年增加,据卫生部公布的 1988—1996 年我国城市冠心病病死率的资料表明,9 年间冠心病新发患者数增加 53.4%,平均以每年 5.9% 的速度递增;中国 MONICA 项目部分人群 1984—1997 年冠心病事件年龄标化发病率平均每年增长 1.7%。

冠心病已成为 21 世纪重要的公共卫生问题。

一、冠心病危险因素

对冠状动脉粥样硬化性心脏病进行的大量流行病学研究表明,以下因素与冠心病发病密切相关,这些因素被称之为冠心病易患因素(也称之为危险因素)。

1. 高脂血症 血清胆固醇水平的升高对冠心病的发病有着肯定的影响。Framingham 研究证实了血压、血脂、血糖和纤维蛋白原的升高可导致动脉粥样硬化,并证明了低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的升高与冠心病的未来发病呈正相关,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)则与冠心病发病呈负相关,并肯定胆固醇(TC)/HDL-C 比值的升高为动脉粥样硬化危险的有效指标。Framingham 研究、美国协作研究和以色列的一项研究均提示,胆固醇水平在 $5.2 \sim 5.72\text{mmol/L}$ ($2 \sim 2.2\text{g/L}$) 时,冠心病发病相对稳定,但当胆固醇超过此值时,发病危险则随胆固醇浓度升高而增加。同时认为当胆固醇浓度在 5.2mmol/L (2g/L) 以下时,所有保护措施并无预防冠心病的作用,但多因素干预试验(MRFIT)对 356 222 名年龄 35—57 岁男性随访 6 年的结果指出,血浆胆固醇浓度与冠心病发病率呈正性曲线关系,如胆固醇水平为 5.2mmol/L (2g/L) 时的相对危险比约为 1.0;胆固醇水平为 3.9mmol/L (1.5g/L) 时的相对危险比约为 0.7;而胆固醇水平为 6.2mmol/L (2.5g/L) 时,则危险加倍;胆固醇水平在 7.8mmol/L (3g/L) 时,冠心病的发病危险再加倍。

2. 高血压 研究已表明血压水平作为冠心病的危险因素是独立的,不依赖于其他已知的危险因素。美国联合方案(pooling project)由 5 个前瞻性研究人群所组成,对 7065 例平均年龄为 48.5 岁的人群进行 8.6 年的随访,表明入组时舒张压(DBP)的水平与日后发生冠心病的危险呈正

相关。DBP 在 90~140mmHg 者,其冠心病的发病危险和死亡危险较 DBP 80mmHg 者均有显著增加。Framingham 研究表明冠心病发病与血压水平呈曲线相关,无论是收缩压(SBP)或舒张压都能很好地预报冠心病的发病。SBP \geq 160mmHg 和(或)DBP \geq 95mmHg 者,冠心病的发病率 2~3 倍于正常血压者。北京首都钢铁公司 5298 例年龄在 18 岁以上的男性中前瞻性研究资料表明,无论是 Cox 回归还是单因素分层分析,均得出随着 SBP 或 DBP 水平的升高,心绞痛、心肌梗死或冠心病猝死的发病率呈明显增高;在校正和控制了年龄因素和血清胆固醇后,Cox 回归分析结果表明,SBP \geq 160mmHg 和 SBP 为 140~159mmHg 者,心绞痛的相对风险比,分别是 SBP \geq 120mmHg 者的 2.9 倍和 1.9 倍,其差异具有统计学意义。

3. 糖尿病 20 世纪 40 年代流行病学研究表明,糖耐量减低是导致动脉粥样硬化,尤其是冠心病的一个很强的独立易患因子。Barrett-Connor 等所做的前瞻性流行病学研究,包括糖尿病男性 207 例,女性 127 例,以及 2137 例空腹血糖正常且无糖尿病家族史者。在校正了年龄因素之后,糖尿病者和非糖尿病者相比,缺血性心脏病死亡的相对危险男性为 1.8,女性为 3.3。在校正了其他危险因素如收缩压、TC、体重指数和吸烟之后,这种危险的比率无明显变化,分别为 1.9 和 3.3。显然,糖尿病对女性的影响更甚于男性。糖尿病常伴其他危险因素,最常见为高血压和肥胖。为了降低心血管病危险,有必要控制这些危险因素,如通过运动、饮食调整或应用药物。

4. 吸烟 近年来吸烟已确定为重要的危险因素之一,可使心肌梗死危险增加约 3 倍,冠心病相关的死亡危险增加约 2 倍。吸烟可使纤维蛋白原浓度增加,从而增加了血小板反应性、增加血黏度;吸烟还降低 HDL-C,促进 LDL-C 氧化,长期吸烟可损伤内皮有依赖性血管扩张作用。前瞻

性流行病学研究结果肯定了吸烟是对心血管系统健康的一个主要威胁。冠心病的危险性与日吸烟数有关,而与吸烟时间长短无关。

5. 肥胖和运动量过少 标准体重(kg) = 身高(cm) - 105(或 110)。体重指数 = 体重(kg) / 身高(m)²。超过标准体重 20% 或体重指数 > 24 者称肥胖症。肥胖虽不如高血压、高脂血症、糖尿病那么重要,但肥胖可通过促进这 3 项因素的发生发展而间接影响冠心病。运动能调节和改善血管内皮功能,促使已患冠心病患者其冠脉侧支循环的建立,运动量少易致肥胖,因此,应充分认识到治疗肥胖症的紧迫性和增加运动量的重要性。

6. 其他

(1) 个体类型: A 型性格者(争强好胜、竞争性强)有较高的冠心病患病率,精神过度紧张者也易患病。可能与体内儿茶酚胺类物质浓度长期过高有关。

(2) 饮酒: 长期大量饮高度数的白酒对心脏、血管、肝脏等脏器的功能有损伤作用,可招致酒精性心肌病、肝硬化、高血压的发生;而适量饮低度数的有色酒(例如葡萄酒)可降低冠心病的危险性,因为饮酒可使高密度脂蛋白浓度增高。

(3) 口服避孕药: 长期口服避孕药可使血压升高、血脂增高、糖耐量异常,同时改变凝血机制,增加血栓形成机会。

(4) 饮食习惯: 进食高热量、高动物脂肪、高胆固醇、高糖饮食易患冠心病,其他还有微量元素的摄入量的改变等。

二、冠状动脉粥样硬化发病特点与机制

冠状动脉发生粥样硬化是否即发生冠心病,一定程度上取决于冠状动脉粥样硬化造成血管腔狭窄的程度。病理学上常按狭窄最严重部位的横断面,采用四级分类法: I 级,管腔狭窄面积 ≤ 25%; II 级,管腔狭窄面积为 26% ~

50%；Ⅲ级，为 51%~75%；Ⅳ级，为 76%~100%。一般 I~II 级粥样硬化并不引起明显的冠状动脉血流量的减少，除冠状动脉痉挛外，对冠心病发病并无直接影响。因此，虽然有冠状动脉粥样硬化，但临床可无冠心病的表现，或虽有“冠心病表现”却并非冠心病所致。Ⅲ级以上狭窄者则与冠心病的发生有直接关系。

近年研究表明，有无冠心病表现，除与冠脉狭窄程度有关外，更重要的取决于粥样斑块的稳定性。动脉发生粥样硬化时，特别在老年人和严重斑块处，容易有大量钙盐沉着，而正常的动脉不会发生钙化；虽然钙化程度与动脉粥样硬化严重程度、特别是狭窄程度不成比例，但从血管超声中可观察到钙化斑块通常都相对稳定的。问题是，部分无钙化的斑块，或者当斑块发展为厚的钙化帽，与邻近区内膜间的应力增加时，这些情形易造成冠状动脉粥样硬化斑块的破裂、出血和随后血管腔内的血栓形成，导致“急性冠状动脉综合征”的发生，出现不稳定型心绞痛、心肌梗死甚至猝死。病理可见斑块破裂常发生在钙化与非钙化动脉粥样硬化病变的交界处。

在部分患者，冠心病的发生是冠状动脉痉挛所致，不过，此种情况下大多同时伴有冠状动脉粥样硬化。冠状动脉痉挛的发生机制是多方面的，目前认为内皮损伤是冠状动脉痉挛的最重要的诱发因素。粥样硬化的血管对各种缩血管物质的收缩反应性明显亢进，此为胆固醇促进细胞外钙离子流向细胞内所致。此外，内皮损伤时除前列环素(PGI₂)合成减少、血栓素 A₂(TXA₂)增多外，正常内皮细胞合成的内皮源性松弛因子下降，从而对抗 ADP、5-羟色胺、凝血酶等缩血管物质的收缩血管作用降低。最近的研究还观察到，乙酰胆碱使有正常内皮功能的冠状动脉松弛，而使有粥样硬化的血管发生收缩。

三、病理生理基础

在冠状动脉粥样硬化病变的基础上,心肌供氧和需氧量的失衡,是引起心肌缺血、缺氧,导致冠心病发生的病理生理基础。

1. 心肌耗氧量的决定因素 心肌自冠状循环中摄取可利用的氧占所需氧分的 75%,用于产生高磷酸化合物。心肌氧耗量的多少主要由心肌张力、心肌收缩力和心率 3 个要素决定,其他 3 个次要因素是基础代谢、电激动和心肌纤维缩短。动脉收缩压、心率与射血时间的“三乘积”与左室压力曲线收缩面积与心率,即张力-时间指数密切相关;但临床上常采用更为简单的方法,即收缩压与心率的“二乘积”作为心肌氧耗量指标,例如观察稳定型心绞痛的阈值时常用该项指标。

2. 心肌供氧量的决定因素 心脏的肌肉即心肌,从其所构成的房室腔所包容的血液中直接摄取氧的分量仅 25%左右,心肌所需的氧分主要靠冠状动脉的血流供给,因此,冠状动脉血流量是影响心肌供氧最主要的因素。人在休息状态下,心肌从冠脉血液中摄取的氧分已接近最大值,当需氧量增加时已难从冠状动脉血液中更多地摄取氧,只能依靠增加冠状动脉的血液量来提供。正常情况下冠状动脉循环储备力大,剧烈运动、缺氧时冠状动脉扩张,其血流量可增至休息时的 4~7 倍;而冠状动脉粥样硬化狭窄和阻塞则成为限制氧化血液传送至心肌的最主要原因。此外,心脏收缩与舒张的机械活动、心肌细胞的代谢、神经体液及多种血管活性物质均参与冠状动脉血流量的调节。

3. 心肌供氧和需氧量的失衡 任何原因导致心肌供氧和需氧量超过机体代偿范围时,都将导致心肌氧的供需失衡,从而导致心肌缺血的发生。其中以冠状动脉粥样硬化所致的冠心病心肌缺血最为常见。因此应注意,临床上

所谓的“心肌缺血”虽以冠心病最常见,但并不等于冠心病;冠心病与缺血性心脏病则为同义词。

4. 心肌缺血对心脏的影响 心肌缺血时,糖酵解成为ATP的主要来源。故此时心肌除乳酸量增加外,因能量不足而使得心脏的收缩和舒张功能受到影响。当心肌缺血较重(包括急性心肌梗死病灶周围急性严重缺血或冠状动脉再灌注后尚未发生坏死的心肌)且持续时间较长时,心肌发生可逆性损伤,随着血供恢复,心肌结构、代谢和功能缓慢恢复,需时数小时、数天甚至数周,处于该种状态的心肌称为顿抑心肌(stunned myocardium)。在冠心病患者,为适应血流量低于正常的状况,某些心肌可“自动”调低耗氧量,以保证心肌氧的供需在新的水平达到平衡,心肌功能随血供恢复而恢复,像这种既不发生心肌梗死、又无缺血症状的存活心肌,被称为冬眠心肌(hibernating myocardium)。一般认为,这是心肌的一种保护性机制,一旦供血改善则心肌功能可完全恢复。

冠状动脉粥样硬化狭窄产生心肌缺血时,代谢产物等可刺激冠状动脉扩张,以增加血流量,这种“反应性充血反应”现象随狭窄程度增加而逐渐减弱,直至冠状动脉狭窄程度 $>90\%$ 时完全消失。同时,慢性缺血可促使侧支循环的建立。这些代偿机制均有利于保持心肌氧的供需平衡,患者在较长时间内可无心肌缺血的表现。只有当心肌耗氧量明显增加,冠状动脉血流量和侧支血流不足以维持这种平衡时,才出现心肌缺血的表现。在粥样硬化基础上,迅速发生的斑块破裂和(或)出血、痉挛及完全性或不完全性血栓性阻塞等急性病变,引起急性冠状动脉综合征,临床表现为不稳定型心绞痛、急性心肌梗死或猝死。

四、病理改变

1. 心绞痛(angina pectoris) 是冠状动脉供血不足,心