

陈 湛 主编

实用 心脏病治疗学

(第二版)



科学出版社

www.sciencep.com

实用心脏病治疗学

第二版

陈 湛 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书共分30章,在《现代心脏病治疗指南》的基础上,除第一章“心脏病的药物治疗原则”外,其余各章均做了修改、补充或重新编写。作为一本心脏病治疗领域的著作,更突出其内容的新颖、实用。本书另外一个特点是,根据当今循证医学的发展,为拓宽心脏病医师的诊疗思路,每章后附有重点、多发、常见的心脏疾病拟“树枝状”诊治程序图,使心脏病诊治的基础及临床依据一目了然,在疾病的各个关键阶段提出必要的具体的治疗措施,并尽可能兼顾了患者个体差异,为心脏病的诊治提出了依据而诊、循证而治的思路,本书为一本不可多得的供心脏病医师查阅的高级参考书。

图书在版编目(CIP)数据

实用心脏病治疗学/陈湛主编. —2版. —北京:科学出版社,
2003.4

ISBN 7-03-008968-5

I. 实… II. 陈… III. 心脏病-治疗学 N.R541.05

中国版本图书馆CIP数据核字(2000)第81840号

责任编辑:李 君/责任校对:潘瑞琳

责任印制:刘士平/封面设计:卢秋红

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新蕾印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

1993年10月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2003年4月第 二 版 印张:47

2003年4月第二次印刷 字数:1088 000

印数:6 001—8 000

定价:148.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈杨中〉)

《实用心脏病治疗学》编写人员名单

(按书中出现的先后次序排序)

- 万家谦** 北京安贞医院 北京心肺血管医疗研究中心药理研究室
副研究员
- 孟娟如** 北京安贞医院 北京心肺血管医疗研究中心药理研究室
副研究员
- 陈 湛** 首都医科大学内科教授 北京安贞医院心内科主任医师
- 马临安** 首都医科大学内科讲师 北京安贞医院副主任医师
- 杨艳斐** 首都医科大学内科讲师 北京安贞医院副主任医师
- 林训生** 北京安贞医院 北京心肺血管医疗研究中心心脏起搏研
究室研究员
- 胡丽霞** 上海第二医科大学内科教授 上海胸科医院心内科主任
医师
- 刘晓惠** 首都医科大学内科副教授 北京安贞医院心内科主任医
师
- 陈慧敏** 北京安贞医院副主任医师
- 袁 方** 上海胸科医院心内科主治医师
- 荣坪之** 上海第二医科大学内科教授 上海新华医院心内科主任
医师
- 杨 玲** 上海第二医科大学附属新华医院内科医师
- 蒋锦琪** 上海第二医科大学附属新华医院内科副教授
- 马 宏** 北京安贞医院心内科副主任医师
- 赵 冬** 北京安贞医院 北京心肺血管医疗研究中心流行病学研
究室副主任医师
- 姚崇华** 北京安贞医院 北京心肺血管医疗研究中心流行病学研
究室研究员
- 马长生** 北京安贞医院心内科主任医师

- 周其文** 北京安贞医院心外科主任医师
- 陈宝田** 北京安贞医院心外科研究员
- 黄方炯** 北京安贞医院心外科主任医师
- 纪宝华** 中国协和医科大学内科教授 北京协和医院内科主任医师
- 林松柏** 中国协和医院内科主治医师
- 陈曙霞** 上海第二医科大学内科教授 上海仁济医院心内科主任医师
- 黄定九** 上海第二医科大学内科教授 上海仁济医院心内科主任医师
- 罗 杰** 上海第二医科大学附属仁济医院内科博士研究生
- 王一尘** 上海第二医科大学附属新华医院内科副教授
- 廖大成** 北京安贞医院麻醉科主任医师

第二版序

由北京市心肺血管医疗研究中心——北京安贞医院心内科陈湛教授主编的《现代心脏病治疗指南》于1993年出版以来深受广大读者的欢迎。为了增加近年心脏病学新进展的内容,本书又增补了编写人员,增修了绝大多数章节的内容,成为第二版,更名为《实用心脏病治疗学》,使该书的内容更加丰富,更加现代化,这是又一新的贡献。

我国心血管病,在人口老龄化和多方面社会环境影响下,仍在不断增长,全国有高血压患者1亿左右,心血管病(包括脑血管病)已成为中老年人的常见病、多发病,每年死亡约200万人,居病人死亡原因的首位,说明我国心血管病的预防治疗保健任务仍是任重道远。我国心血管病专业人员必须加倍努力,既要重视诊断治疗工作,更要推广普及预防保健工作。本书推出以心血管病的现代心脏病治疗的新概念和实用技术为主,但也包括了病因、病理、流行病学各方面的内容,这是值得重视的。我们必须坚持防治结合、预防为主方针,又要教育指导广大群众,加强自我保健。

由于心血管病的发病率和死亡率如此之高,我们必须加强心血管病的基层防治工作,城市大医院的专科医生要安排部分时间下社区医疗中心和农村医疗保健中心进行坐诊指导,提高广大基层心血管病防治保健水平,减轻发病、减少死亡、减轻人民群众的医疗负担。

心血管病学这个学科日新月异,新技术、新理论层出不穷,要想做好心血管病的治疗保健工作,各级医生必须努力学习,认真实践,边实践、边阅读,不断充实提高自己的专业知识和工作能力,《实用心脏病治疗学》将是大家的良师益友。

吴黄佳

2002年8月于北京

第一版序

由北京市心肺血管医疗研究中心——北京安贞医院心内科陈澹主任主编,有20位各科专业人员参加编写的《现代心脏病治疗指南》即将问世,这是值得欢迎和祝贺的。本书内容丰富、立论精湛、方法具体,是一本以广泛医疗科研实践为基础,对医疗防治起指导作用的专业参考书。我相信它不但对心血管病专业人员有用,而且对广大青年医生及基层医疗预防人员也有帮助。

心血管病的发病率及死亡率在我国仍在不断上升,据近年统计,全国有高血压患者5 000万~6 000万人,每年死于各种心血管病的患者在200万人以上,占人口死亡原因的首位,因此,加强对心血管病的防治是保障人民健康的非常迫切的任务。许多心血管病的发生是与日常生活习惯、饮食和活动密切相关的;不论是慢性病情还是急性发作,在一定程度上都是可以预防或延缓的,因此,预防工作有其重要意义。本书在有关章节详细地论述了常见心血管病的发病因素及其预防途径。这些内容应该引起读者的重视,并在日常工作中结合诊断治疗过程向广大群众介绍,以提高人们对心血管病的认识。不仅要对病人宣传心血管疾病的防治知识,而且也要对青少年进行血管疾病的预防教育,因为许多有害习惯是从青少年时期开始形成的。预防知识的普及和良好习惯的养成可以大大减少常见心血管病,如高血压、脑卒中、冠心病的发生,对已有症状的患者及时解除各项发病因素更是理所当然和行之有效的。

医学科学日新月异,尤其是在心血管病领域内新理论、新疗法层出不穷,我希望本书能对广大医务工作者起到一定的引导作用,结合医疗实践,加强临床研究,促进心血管病诊断防治工作不断发展。经过各方面的努力,我们可以在不久的将来看到常见心血管病的危害得到应有的控制,有效地提高人民群众的健康水平。

吴黄佳

1993年6月1日

第二版前言

安贞医院心内科医师参与编写的《现代心脏病治疗指南》一书于1993年由科学出版社出版、发行后,得到广大从事心脏病临床工作的专家和同道们的鼓励与支持。当前医学知识更新迅速、心脏病治疗领域的进展更是日新月异。在发病机制和病理生理方面的认识均大大提高。各种药物和疗法的经验积累,特别是循证医学的发展,使近几年来心脏病治疗的更新有了坚实的科学依据。为此,我们对《现代心脏病治疗指南》进行再版,并按科学出版社建议更名为《实用心脏病治疗学》。新版扩大了编写阵容,邀请了京沪两地专家参与编写。全书30章中除第一章外均做了修改补充或重新编写。

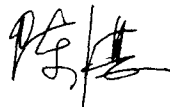
各章中所提供的心脏病诊断要点,目的是让读者首先具备正确的诊断概念,这样才能实施有目的的治疗。阅读本书应对发病机制或病理生理有详细的理解,因为各种疗法的实施主要是针对发病机制和不同的病理生理。否则,很难灵活与正确地运用药物和新疗法。

设置第二章“常见心脏血管病主要病征治疗提要”,目的是帮助不熟悉心脏病治疗的医师了解本书的梗概,以便随后更好地阅读和利用此书。本书编写者均有丰富的临床经验,有能力使最新医学进展与当前临床实践紧密结合,这是本书的最大特点。心脏病治疗的主要领域、心律失常、心脏起搏和瓣膜病治疗章节做了大量的重要补充,心脏衰竭、冠状动脉粥样硬化性心脏病及其流行病学、高血压、心肌病、肺循环疾病、妊娠和心脏病、昏厥、老年心脏病、心肺复苏、介入治疗和部分心脏外科治疗等全部重新改写,使本书的内容反映了20世纪90年代后期国内外心脏病治疗的最新进展和实践经验。

本书虽是以治疗学作为出发点,但实际上始终贯彻预防的观点。预防不是狭义的人群间的防病,更重要的是有病之后在治疗的同时,要考虑到如何治疗和防止病情向恶性化转变,如何防止并发症,如何防止各种心脏事件的发生,如何防止治疗造成的不应有的后果,防止死亡率上升。这就是我们称谓的一级预防和二级预防。一个好的医师在实践中治病的同时亦是防病的开始。我在校阅修正全书的所有章节时,尽可能贯彻治中有防的概念,使本书能提供给大家在医疗实践中树立治疗和广义的防病观念。

我希望本书能为关心心脏病治疗的医师提供有用的知识和帮助开拓思路。中国科学院科学出版社对本书的再版和顺利出版有重要的促进作用,最后需要提及的是中日友好医院赵霞女士在协助组织、联系、打印过程等具体事务性工作中所起的积极作用,没有她的努力,本书的编写就不会如此顺利。在此对所有参与本书编写、出版的人员致以深深的感谢。

北京市心肺血管医疗研究中心
首都医科大学附属北京安贞医院心内科



2002年8月于北京

第一版前言

在我国,心血管疾病已上升为严重威胁人们健康和生命的常见疾病,所以其治疗已成为临床医师最常遇到的问题。近十多年来,心血管疾病临床和基础科学研究取得了迅速和巨大的进步,治疗学的进展已开始改变病人的预后。这些进展包括:第一,结合大规模药物临床试验的研究,评价了治疗心血管疾病的常用药物及方案,所以经过实践检验的更合理、更有效的治疗方法不断确立;第二,心血管疾病的介入性治疗使心内科领域出现突破性进展;第三,技术的进步使心脏外科手术治疗领域扩大和适应证放宽,很多重症或复杂心脏病患者恢复了健康;第四,提出了各种疾病预后的评价及长期随诊计划的概念,使广大心血管疾病患者生活质量提高,寿命大大延长或享有正常人的生命期限。

从以上进展看出,心血管疾病的整个治疗过程已经出现变化,例如,冠心病、不稳定型心绞痛的治疗方法有口服改善心肌供血的药物及血小板拮抗剂、抗凝和溶栓治疗、冠状动脉造影并进行经皮冠状动脉腔内成形术、冠状动脉搭桥手术等。这些方法从简单到复杂供临床按不同病情选用,已明显改善了患者的生活质量,增加存活率、降低致残率。总之,对于广泛的、几乎涉及每一种心脏病治疗的新知识及一些刚刚提出的概念与方法如何选择应用是对临床医师的挑战。

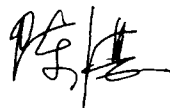
以上不少新的方法虽然正在国内部分省级以上医院逐步开展,但目前还存在大量治疗上的不合理现象,以及对某些治疗上的新进展不了解而没有及时将这些行之有效的治疗应用于临床。这是促使我们编写本书的初衷。

北京安贞医院自建立以来,在吸收国内外治疗学的新内容方面积累了一定的经验。鉴于上述理由,我们组织我院临床和研究室的专家,根据国内外心脏病治疗现状与新进展,结合我们自己的实践体会,编著本书,供临床工作参考,希望能有助于临床医师结合病人复杂多变的病情,灵活运用这些先进的治疗方法,给每一位患者选择最佳的治疗方案。

国内外著名的心脏病学专家、北京安贞医院前任院长及创建人吴英恺教授热情为本书作序,这是对我们的鼓励。

由于我们的水平和经验有限,对于发展如此迅速的心血管疾病治疗进展的评价和判断难免存在错误与不足,请同仁及广大读者不吝指出。

北京市心肺血管医疗研究中心
首都医学院附属北京安贞医院心内科



1993年6月6日

目 录

第一章 心脏病的药物治疗原则	万家濂 孟娟如(1)
第一节 药物作用机制.....	(1)
第二节 剂量-效应关系	(3)
第三节 药代动力学.....	(3)
第四节 年龄与心血管药物反应	(11)
第五节 肾脏损害对药物动力学的影响	(13)
第六节 心脏病和药物反应	(14)
第七节 药物的不良反应	(14)
第八节 药物的相互作用	(15)
第二章 常见心脏血管病主要病征治疗提要	陈 湛(18)
第一节 心脏衰竭	(18)
第二节 心律失常	(21)
第三节 瓣膜疾病	(24)
第四节 心 绞 痛	(26)
第五节 心肌梗死	(31)
第三章 心脏功能	马临安(36)
第一节 心脏功能	(36)
第二节 缺血和再灌注对收缩和舒张的影响	(44)
第三节 心脏功能的评价	(46)
第四章 心脏衰竭	马临安(62)
第一节 心脏衰竭概论	(62)
第二节 心脏衰竭的临床表现	(83)
第五章 心脏衰竭的防治	马临安(104)
第一节 心脏衰竭治疗总则.....	(104)
第二节 急性左心衰竭的治疗.....	(108)
第三节 血管扩张剂.....	(110)
第四节 利尿剂.....	(121)
第五节 洋地黄类强心苷.....	(131)
第六节 非洋地黄类强心剂.....	(141)
第七节 β 受体阻滞剂	(144)
第八节 舒张性心脏衰竭的治疗.....	(148)
第九节 心脏衰竭、猝死与心律失常	(149)
第十节 难治性心脏衰竭的治疗.....	(153)

第十一节 心脏移植.....	(156)
第六章 心律失常、传导障碍和猝死的病理	杨艳斐(161)
第一节 窦房结病变和房性心动过速.....	(161)
第二节 房室交界区心动过速.....	(163)
第三节 房室传导障碍.....	(165)
第四节 束支传导阻滞.....	(168)
第五节 室性心动过速.....	(169)
第六节 猝死.....	(170)
第七章 快速性心律失常的识别与治疗	陈 湛 杨艳斐(172)
第一节 期前收缩.....	(172)
第二节 心房扑动.....	(174)
第三节 心房纤颤.....	(176)
第四节 房性心动过速.....	(182)
第五节 折返性室上性心动过速.....	(184)
第六节 室性心律失常.....	(193)
第七节 电复律.....	(211)
第八节 抗心律失常药.....	(214)
第九节 心律失常的非药物治疗.....	(229)
第八章 人工心脏起搏器	林训生(237)
第一节 永久性人工心脏起搏的适应证.....	(237)
第二节 人工心脏起搏系统的类型.....	(243)
第三节 生理性心脏起搏.....	(248)
第四节 永久性起搏器的埋置方法.....	(250)
第五节 起搏器埋置术的并发症、故障及处理.....	(257)
第六节 起搏器综合征.....	(262)
第七节 人工起搏系统的程控.....	(263)
第八节 永久性多部位心脏起搏技术.....	(265)
第九节 起搏器应用的注意事项.....	(267)
第十节 临时性心脏起搏.....	(268)
第九章 心肺复苏	胡丽霞(271)
第十章 二尖瓣疾病及其治疗	刘晓惠(282)
第一节 风湿性二尖瓣病变的病理.....	(282)
第二节 风湿性二尖瓣狭窄血流动力学的改变.....	(283)
第三节 风湿性二尖瓣狭窄运动时血流动力学的改变.....	(284)
第四节 风湿性二尖瓣狭窄的心功能变化.....	(285)
第五节 肺循环高压与治疗时机和预后的关系.....	(286)
第六节 风湿性二尖瓣关闭不全的病理生理.....	(286)
第七节 风湿性二尖瓣关闭不全的心功能.....	(288)
第八节 风湿性二尖瓣病变的自然病程和临床特点.....	(288)

第九节	风湿性二尖瓣病变的并发症	(291)
第十节	非风湿性二尖瓣关闭不全	(292)
第十一节	二尖瓣脱垂	(294)
第十二节	二尖瓣病变的药物治疗	(296)
第十三节	二尖瓣病变的外科治疗	(302)
第十一章	主动脉瓣疾病及其治疗	刘晓惠 (307)
第一节	主动脉瓣狭窄	(307)
第二节	主动脉瓣气量扩张	(316)
第三节	主动脉瓣关闭不全	(318)
第十二章	其他瓣膜疾病和联合瓣膜病的治疗	刘晓惠 (336)
第一节	三尖瓣狭窄	(336)
第二节	三尖瓣关闭不全	(337)
第三节	肺动脉瓣疾病	(338)
第四节	联合瓣膜病变	(340)
第十三章	感染性心内膜炎及其治疗	陈慧敏 袁 方 (343)
第一节	病因	(343)
第二节	发病机制及病理	(347)
第三节	临床特点、诊断和自然病程	(348)
第四节	治疗和预防	(355)
第十四章	心肌炎	荣烨之 杨 玲 蒋锦琪 (362)
第一节	心肌炎的分类	(363)
第二节	心肌炎的治疗	(366)
第三节	心内膜心肌活检	(368)
第十五章	扩张型心肌病	马 宏 杨 玲 (371)
第一节	心肌病的概念和分类	(371)
第二节	扩张型心肌病	(371)
第十六章	肥厚型心肌病	荣烨之 蒋锦琪 杨 玲 (382)
第一节	病理生理	(382)
第二节	临床特点及诊断	(383)
第三节	治疗	(384)
第十七章	心包疾病	马 宏 (389)
第一节	心包的解剖与功能	(389)
第二节	心脏压塞	(390)
第三节	急性心包炎及其诊断	(391)
第四节	缩窄性心包炎及其诊断、治疗	(392)
第五节	病毒性心包炎及其治疗	(393)
第六节	结核性心包炎及其治疗	(394)
第七节	细菌性心包炎及其治疗	(395)
第八节	心肌梗死后心包炎及其治疗	(396)

第九节	心脏切开后心包疾病	(397)
第十节	放射性心包炎	(398)
第十八章	缺血性心脏病的预防	赵冬 姚崇华(400)
第一节	冠心病的原始预防	(400)
第二节	冠心病的一级预防	(402)
第三节	冠心病的二级预防	(407)
第四节	膳食与防病	(408)
第十九章	冠状动脉血流贮备和心肌缺血	陈湛(414)
第一节	参与形成动脉粥样病变的细胞	(414)
第二节	动脉粥样硬化的病变	(416)
第三节	动脉粥样硬化形成假说——损伤反应假说	(417)
第四节	冠状动脉血流贮备	(418)
第五节	冠状动脉的侧支循环和心肌缺血的继发改变	(420)
第二十章	慢性稳定型心绞痛及其治疗	陈湛(424)
第一节	稳定型心绞痛的病理生理	(424)
第二节	慢性稳定型心绞痛临床特征及诊断	(425)
第三节	妇女冠心病	(429)
第四节	慢性稳定型心绞痛的药物治疗	(431)
第五节	冠心病的介入治疗和外科治疗	(439)
第六节	慢性冠心病的代谢和细胞代谢的治疗	(443)
第二十一章	不稳定型心绞痛及其治疗	陈湛(451)
第一节	不稳定型心绞痛的病理和病理生理	(451)
第二节	不稳定型心绞痛的临床特征和诊断	(454)
第三节	不稳定型心绞痛的治疗	(455)
第四节	急性心内膜下心肌梗死	(460)
第五节	变异型心绞痛	(460)
第二十二章	急性心肌梗死及其治疗	陈湛(464)
第一节	急性心肌梗死的病理生理	(464)
第二节	急性心肌梗死临床特征	(467)
第三节	急性心肌梗死的治疗	(470)
第四节	右心室梗死	(481)
第五节	急性心肌梗死的并发症及其治疗	(482)
第六节	急性心肌梗死住院时间及康复	(490)
第七节	影响心肌梗死预后的因素及危险度分级	(491)
第八节	心肌梗死出院后的二级预防	(493)
第二十三章	心脏病的介入治疗	马长生(498)
第一节	冠心病的介入治疗	(499)
第二节	心脏瓣膜病介入治疗	(545)
第三节	心律失常的射频消融治疗	(555)

第四节	先天性心脏病介入治疗·····	(574)
第二十四章	成人心脏病的外科治疗·····	(580)
第一节	人工心脏瓣膜的临床应用·····	周其文(580)
第二节	冠状动脉搭桥术·····	陈 湛(588)
第三节	冠心病外科和导管介入治疗的新进展·····	陈 湛(598)
第四节	心脏移植治疗终末期心脏病·····	陈宝田(600)
第五节	晚期扩张型心肌病外科治疗——左心室减容术·····	黄方炯(611)
第二十五章	高血压及其治疗·····	纪宝华 林松柏(617)
第一节	概 述·····	(617)
第二节	高血压发病机制及临床评估·····	(617)
第三节	高血压的治疗·····	(621)
第四节	高血压急症·····	(629)
第五节	特殊人群高血压的治疗·····	(636)
第二十六章	肺循环异常及其治疗·····	胡丽霞(651)
第一节	正常肺循环·····	(651)
第二节	原发性肺动脉高压·····	(654)
第三节	继发性肺动脉高压(SPH)·····	(662)
第四节	肺血栓栓塞症·····	(664)
第二十七章	心脏病与妊娠·····	陈曙霞(670)
第一节	妊娠、分娩、产褥期妇女的血循环与心脏的变化·····	(670)
第二节	正常妊娠的临床与检查·····	(672)
第三节	心脏病患者妊娠后的处理·····	(673)
第四节	妊娠时心律失常的处理·····	(675)
第五节	妊娠与心脏人工瓣膜置换术后抗凝治疗·····	(676)
第六节	各种心脏病与妊娠·····	(676)
第七节	有关妊娠期所用心血管药物的讨论·····	(680)
第八节	有关妊娠妇女所用抗凝药物的讨论·····	(686)
第二十八章	晕厥的诊断和治疗·····	黄定九 罗 杰(688)
第二十九章	老年心血管疾病的临床特点·····	王一尘 荣烨之(706)
第三十章	心脏病病人施行非心脏手术的麻醉问题·····	廖大成 陈 湛(721)
第一节	麻醉前准备·····	(721)
第二节	麻醉方法的选择与监测·····	(726)
第三节	各种常见心脏病的麻醉处理·····	(728)

第一章

心脏病的药物治疗原则

万家濂 孟娟如

心血管疾病为常见疾病,其病理过程是极其复杂的,因而治疗心血管疾病的药物也种类繁多。由于各类药物药理作用不尽相同,病人机体也有差异,因此,如何合理地使用药物以达到治疗目的,是临床医生经常面临的复杂课题。心血管药物的应用主要目的是治疗、缓解症状和预防疾病发生。如应用青霉素和庆大霉素治疗因链球菌感染所致的心内膜炎;用硫脲类药物卡比马唑(carbimazole)、甲巯咪唑(thiamazole)抑制碘离子氧化,从而影响甲状腺素的合成,来控制因甲状腺功能亢进而引起的心功能障碍;又如用 β 受体阻滞剂、钙拮抗剂及硝酸酯类药物缓解心绞痛。当心脏衰竭时,常使用利尿剂排出体液以维持恒定的细胞外液量,减轻心脏负担,特别是减轻阵发性夜间呼吸困难症状。烟酸是广谱血脂调节剂,能降低血浆中三酰甘油、极低密度脂蛋白,升高高密度脂蛋白含量,具有抗动脉粥样硬化能力。用抗凝剂肝素,保持和加强血管内皮表面负电位,防止血细胞和血小板的黏附,调整血中高凝状态,防止血栓形成。又如,普萘洛尔阻滞心血管 β 受体,降低心肌氧耗,使心肌缺血区供血供氧状况得到改善,预防心绞痛和心肌梗死发生。

随着人民生活水平的提高,我国心血管病发病率近年明显上升,所以,心血管药物的应用比较广泛。长期以来,临床药物治疗主要依靠医生经验。但在某些复杂、危重病例面前,单纯经验化、公式化的治疗方法,往往满足不了治疗上的需要。如果想获得最好的治疗效果、将药物不良反应所致的危害降到最小程度,则必须进行药物治疗学的革命,即将单纯经验化、公式化的治疗改为个体化治疗。即根据病人具体情况,做具体分析;根据病情需要,选择药物、制定治疗方案。对某些安全范围狭窄或需长期使用的药物则应实行药物浓度监测(TDM),如强心苷类药物由于治疗指数窄,毒性反应强则必须进行TDM。

第一节 药物作用机制

心血管药物作用机制是复杂的、多方面的和相互影响的,其主要作用机制有下列几个方面。

一、心血管受体的影响

受体学说,无疑对了解机体心血管生理功能、病理变化、阐明药物作用机制具有重要意义。20世纪30年代,Clark根据受体占领学说(receptor occupation theory)提出药物只有占领全部受体才能产生最强的药物效应的设想。近20年来这一理论在心血管药理研究中取得了巨大成就,出现了 β 受体阻滞剂和钙拮抗剂等治疗药物。 β 受体阻滞剂对细胞膜受体有特殊作用,能阻断内源性物质如去甲肾上腺素和肾上腺素的生理作用;这些阻滞剂能产生很强的生物活性,并具有生物特异性和立体结构选择性。例如,普萘洛尔左旋异构体比右旋异构体的药效强120倍。实际上,少数的细胞膜受体被外源性物质“占领”以后,即可产生生物效应,其余受体并不参与反应,而是作为受体贮备(receptor reserve)。然而,Nickerson证明,1%组胺受体被“占领”即可产生强大反应。目前认为,细胞膜上的 β 受体并非以静止状态存在,而是受激素、药物、生理状态等许多因素的影响,从而使组织中的 β 受体数目有动态改变,以保持内环境的稳定。因为,老年人 β 受体数目减少,所以,老年高血压患者对 β 受体阻滞剂的反应比青年高血压患者弱。

二、酶抑制的作用

酶抑制剂主要有血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂和血小板环氧化酶抑制剂。据报道,广泛存在于血管内皮细胞的嵴末端和血管中层膜的血管紧张素转化酶能将10肽的血管紧张素I去掉两个氨基酸,成为活力强大的8肽血管紧张素II,使得血管紧张度增加。血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)——卡托普利(captopril)或依那普利(enalapril MK-421)及其脱去二氢生成的二羧基代谢产物依那普利拉(enalaprilat MK-422),均能与血管紧张素I或缓激肽竞争性地结合,从而抑制了ACE正常功能,使无活性的血管紧张素I不能转化为有活性的血管紧张素II(Ang II)。消除了Ang II缩血管及释放醛固酮的作用,使血中醛固酮含量减少。另外,减少了缓激肽水解,使血中缓激肽含量增加,继之前列腺素 PGE_2 、 PGI_2 形成增加,使得血管舒张,外周阻力降低,血压下降。

血小板膜上磷脂被激活,释放花生四烯酸(AA),在环氧化酶催化下生成前列腺素内过氧化物(PGE_2 和 PGH_2),再经血栓素合成酶作用生成血栓素(TXA_2)。当血管壁受损或血小板激活因子存在时,激活了血小板环氧化酶活性,使血中 TXA_2 含量增高,增强了血小板的凝集,加重血管粥样硬化过程,促使血栓形成。抗血栓药阿司匹林将血小板内的环氧化酶的活性部位乙酰化,使环氧化酶失去活性,因而减少 TXA_2 生成,有效地防止血栓和动脉粥样硬化的形成。这种抑制是不可逆的。又如磺吡酮(sulfinpyrazone)对血小板环氧化酶亦有竞争性抑制作用,但为可逆性的作用,从而增强了香豆素类的抗凝作用,亦可与阿司匹林合用。

三、干扰特殊离子的跨膜运动

有些药物能干扰 Na^+ 的跨膜运动,降低心肌细胞对 Na^+ 的通透性,使0相除极上升速度及幅度减少,从而减慢兴奋传导,延长快反应细胞的有效不应期,降低自律性。以I类抗

心律失常药利多卡因为典型代表。钙拮抗剂是另一类能选择性阻滞 Ca^{2+} 内流(经细胞膜上的慢通道进入细胞内,减少 Ca^{2+})的药物,又称慢通道阻滞剂或钙通道阻滞剂。钙拮抗剂对心脏有负性肌力、负性频率和负性传导作用,并降低心肌氧耗、松弛血管平滑肌。如维拉帕米、地尔硫草能使窦房结和房室结中的起搏细胞麻痹,阻滞细胞膜钙通道,使钙内流受阻而产生调整心律的作用。

上述机制系药物对心血管系统的直接作用,但药物也可产生间接作用。例如,George等人报道,抗休克药纳洛酮(naloxone)是通过阻滞阿片受体而对抗血中内啡肽,消除对心血管的抑制作用,防止血压下降。

第二节 剂量-效应关系

无论药物作用的确切机制如何,通常量效之间存在着相关性。药物作用强度随药物对数剂量和血浆中的游离药物浓度的不同而发生变化。在心绞痛和心律失常的治疗中即可见到这种情况。

普萘洛尔能抑制心脏病人做最大限量运动试验后所产生的心动过速,抑制能力与血浆中药物浓度密切相关。有些 β 受体拮抗剂一次给药后,亦可延长心脏病人运动试验所引起的心绞痛发作时间,并与剂量有关。George用钙拮抗剂硝苯地平治疗18例稳定型心绞痛病人,发现病人负荷实验后,心绞痛发作时间和心电图ST段下降恢复率与药物血浆对数浓度有关。药物浓度增加,临床症状改善。在心脏病的药物治疗过程中,首先发现地高辛对心房纤颤的治疗存在着药物浓度-效应的相关性,只有在血药浓度达到一定高度时,才明显减慢心动速率。

由于心律失常时的心律具有多变性,故难以确定药物疗效的指标。静脉注射利多卡因时,血药浓度 $>2\text{mg/L}$ 血浆才能有效地抑制急性心肌梗死后的心房异位搏动;但血药浓度超过 6mg/L 血浆却引起中枢神经系统的不良反应。其他药物可以用其他终点(an alternation endpoint)观测药物量效关系。如维拉帕米最重要的电生理效应是房室传导变慢,在心电图上反映出P-R间期延长;此效应与口服或静脉给药后的血浆浓度有密切关系。又如,用普鲁卡因胺治疗心律失常时,临床医生根据不同病人采取不同给药方案,并在治疗中进行剂量的调整。美国麻省总医院通过300例应用普鲁卡因胺预防心律失常病例,结果表明,当血药浓度在 $4\sim 8\text{mg/L}$ 血浆时,大多数病人有效,无不良反应;超过 12mg/L 血浆时,出现低血压或心律失常及心跳骤停等严重不良反应。由此,得出结论,普鲁卡因胺有效浓度为 $4\sim 8\text{mg/L}$ 血浆。

如上所述,药物血浆浓度在确定药物药效强度上有如此重要性,故临床医师在使用心血管药物时应对下述药代动力学原理了解清楚。

第三节 药代动力学

药代动力学是研究药物在机体的吸收、分布、代谢和排泄的规律。常用一些数学运算