

现代心血管药物与临床

齐学颢



XIANDAI
XINXUEGUAN YAOWU
YU LINCHUANG

主审 陈灏珠
主编 杨新春 李延辉

 人民军医出版社
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

现代心血管药物与临床

XIANDAI XINXUEGUAN YAOWU YU LINCHUANG

主 审 陈灏珠

主 编 杨新春 李延辉

编 委 (以姓氏笔画为序)

王立中 王树岩 王福旭 朱建国 刘佳梅

刘惠良 池洪杰 李延辉 李树仁 李景荣

杨新春 芦建华 佟子川 张 媛 张 靖

张敬宇 陈牧雷 钟光珍 夏 昆 倪祝华

徐 立 焦震宇

学术秘书 杨舒玲



人民军医出版社

People's Military Medical Press

北 京

图书在版编目(CIP)数据

现代心血管药物与临床/杨新春,李延辉主编. —北京:人民军医出版社,2004.7
ISBN 7-80194-189-6

I. 现… II. ①杨…②李… III. 心脏血管疾病—药物 IV. R972

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 064933 号

策划编辑:王 敏 加工编辑:周晓洲、纳 琨等 责任审读:周晓洲

版式设计:赫英华 封面设计:吴朝洪 责任监印:李润云

出 版 人:齐学进

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市复兴路 22 号甲 3 号 邮编:100842

电话:(010)66882586(发行部)、51927290(总编室)

传真:(010)68222916(发行部)、66882583(办公室)

网址:www.pmmp.com.cn

印刷:三河市印务有限公司 装订:春园装订厂

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:33·彩页 1 面 字数:807 千字

版次:2004 年 7 月第 1 版 印次:2004 年 7 月第 1 次印刷

印数:0001~4000

定价:82.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

电话:(010)66882585、51927252

主 编 简 介



杨新春，男，1957年11月出生于新疆石河子市。医学博士，教授，博士生导师。现任首都医科大学附属北京朝阳医院心脏中心主任、首都医科大学心血管疾病研究所所长。长期从事医学临床工作，有丰富的临床经验。在介入心脏病学领域颇有造诣，在心律失常的非药物治疗方面贡献较为突出。承担国家人类基因组北方研究中心子课题，北京市自然科学基金、北京市卫生重点学科等科研项目多项。荣获北京市科技进步二等奖1项、三等奖2项，中国人民解放军总后勤部医疗成果奖二等奖1项。荣获1999年塞克勒中国医师年度奖。现兼任中华医学会心电生理和起搏分会委员会常务委员、心血管介入培训中心学术委员会委员，北京市高血压防治学会副会长，中国电子学会生命电子分会委员，《中华心血管病杂志》、《中华心律失常学杂志》、《中国介入心脏病学杂志》、《中国心脏起搏与电生理杂志》、《中华老年多器官疾病杂志》、《中华老年心血管病杂志》、《首都医科大学学报》编委，《中国医刊》特邀编委。发表论文100余篇。主编专著《急性冠脉综合征从基础到临床》一部。



李延辉，男，河北省故城县人，1969年5月出生。1993年毕业于河北医学院临床医学系，获医学学士学位。1999年河北医科大学研究生毕业，获医学硕士学位。毕业后一直从事临床工作，临床经验较丰富。研究方向侧重于心脏电生理和慢性心力衰竭。在国内外发学术论文20余篇，参编专著4部。

内 容 提 要

本书是一部权威、实用的临床心血管药物参考书,其编写体例不同于传统的药理学和心血管病学的专著。该书由首都医科大学附属北京朝阳医院杨新春教授牵头的全国数十位心血管病和药理学专家集体编写,共分两篇 20 章。药物篇系统介绍了心血管药理学,特别是临床药理学的基本理论,分类介绍了目前国内外治疗心血管病的常用药物;应用篇在介绍了如何选择心血管病临床用药的基础上,重点阐述了治疗缺血性心脏病、充血性心力衰竭、高血压病、心律失常和感染性心内膜炎这 5 种威胁我国人民群众生命健康的疾病的用药品种、给药方法、使用剂量、疗效和不良反应等,体现了药理学和心血管病学的良好结合。全书内容新颖,资料翔实,实用性强,客观、适时地反映了国内外该领域的最新研究进展,填补了该领域专著出版的空白。可供心血管医师、药剂师以及医学、药学研究工作者和医药院校师生参阅。

责任编辑 王 敏 周晓洲 纳 琨

序

使用药物治疗疾病是最常用的手段。从我们的祖先神农氏通过尝百草寻找能治疗疾病的草药来看,用药来治病是一种非常古老的手段。随着人类文明的发展,科学的进步,研究与治疗疾病的专门学科——医学逐渐形成,而对治疗疾病的用药研究则发展成为另一专门学科——药理学。医学和药理学都是历史悠久的学科,它们之间的关系非常密切。

药理学在我国古代称为“本草”。成书于公元 1—2 世纪间的《神农本草经》是我国最早的药物学专著。明代李时珍编写的《本草纲目》则是具有国际影响的我国经典药物学著作,曾被翻译成多国文字出版。

时至今日,药理学已发展成为内涵博大的综合性学科,包涵了药物化学、药理学、药剂学、药物治疗等。药物的来源也从采集于自然界的植物、动物和矿物,发展到用化学、物理、生物学等手段的人工制备。于是新的药物不断出现,老的药物渐被淘汰,其结果是药物在不断地增多。临床医师只有了解众多药物的化学结构、与人体的相互作用、治病的效果、使用的剂量和方法,才能在诊治疾病时正确地使用,使药物发挥预期的效果,且不致发生不良反应。

药理学中的药理学是医学生的必修课,它主要以实验动物为对象,研究药物对机体的作用(药效学),包括细胞上的药物受体、细胞内信号转导系统等细胞水平研究;研究机体对药物的作用(药代动力学),包括机体对药物的吸收、分布、代谢和排泄的过程。20 世纪 40—50 年代兴起的临床药理学,主要以人体为对象,研究药物与人体相互作用的过程和规律。这样的临床药效学研究药物对人体产生的生理、生化等效应;而临床药动学则研究药物在人体内运转的动态规律、浓度随时间的变化、分布模式、生物利用度、引起的不良反应等。临床药理学使基础医学与临床医学相结合,进而推行大规模的随机、双盲、前瞻性的药物临床试验,建立起循证医学的概念,成为临床医师必修的课程。

首都医科大学附属北京朝阳医院杨新春、李延辉两位教授主编的《现代心血管药物与临床》一书,是在心血管病学领域内将属于基础医学的药物学与临床医学相结合的尝试。本书分为药物篇和应用篇两部分。药物篇将常用于治疗心血管病的药物予以分类介绍,阐述了有关药理学特别是药理学的内容,其中也涵盖了临床药理学的内容;应用篇则重点选择了缺血性心脏病、充血性心力衰竭、高血压病、心律失常和感染性心内膜炎这 5 种威胁我国人民生命和健康的疾病和综合征,主要阐述其药物治疗时的用药品种、给药方法、使用剂量的选择、疗效及不良反应的观察等临床药理学的内容,其中不少是作者们自己的经验。编写体例不同于传统的药物学和心血管病学的教科书或专著,而体现出适于临床医师熟悉的基础医学(药理学)和临床医学(心血

管病学)的良好结合。本书编写既属尝试,难免有体例还不太顺,前后内容还有重复等一些缺点,但将不会掩盖其便于临床医师应用的优点。预计本书的出版将会受到心血管病医师、内科医师和心胸外科医师的欢迎,故乐为作序。

陈灏珠

于复旦大学附属中山医院

上海市心血管疾病研究所

2004 年 7 月

前 言

本书并非心血管药理学著作,也非心脏病学教科书。之所以这样讲,是因为,心血管药理学著作应该将全部心血管药物的所有药理学知识面面俱到,心脏病学教科书应该系统讲解各种心脏病的临床和基础知识。而本书则侧重于常用心血管药物的临床应用。所谓常用心血管药物,则重点讲述在临床中经常用到的经典心血管药物(如洋地黄、硝酸酯类等)、近年有重要进展的心血管药物(如血管紧张素转化酶抑制剂、螺内酯、胺碘酮、 β 受体阻滞药、他汀类降脂药和阿司匹林等)和有重要临床价值或有重要临床应用前景的新研发心血管药物(如血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体拮抗药、氯吡格雷、醛固酮受体拮抗药依普利酮、Xa 因子抑制药和口服的凝血酶直接抑制药等);所谓临床,就是从临床应用的角度来介绍这些心血管药物相关的药理学知识,将其作为临床实践中心血管药物应用的理论基础,同时讲述具体某种心血管药物在个体患者中应用的技巧和经验。换句话说,就是在循证心血管病学的指导下,用相关药理学知识阐述如何科学地、个体化地临床用药。

基于上述想法,本书分为药物篇和应用篇两部分。在药物篇,首先介绍心血管药理学的基本原理,之后依次介绍 β 受体阻滞药、血管紧张素转化酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、利尿药、抗血小板药、抗凝血药、溶血栓药、钙通道阻滞药、硝酸酯类药物、胺碘酮及其他抗心律失常药、洋地黄及其他正性肌力药等, α 受体阻滞药在 β 受体阻滞药一章中介绍,血管紧张素 II 受体拮抗药在血管紧张素转化酶抑制剂一章中介绍,其他降脂药物在 HMG-CoA 还原酶抑制剂一章中介绍,醛固酮受体拮抗药在利尿药一章中介绍,在本篇的最后介绍了心血管药物的相互作用。在应用篇,首先介绍了心血管疾病的临床用药选择,之后分别介绍了冠心病、充血性心力衰竭、高血压、心律失常和感染性心内膜炎的药物治疗。

在本书的编写过程中,许多作者介绍了自己宝贵的经验,同时也付出了辛勤的劳动;本书承蒙陈灏珠教授审阅全稿,提出宝贵意见,并欣为之序;杨舒玲医师和刘颖女士在书稿的编辑和图片的绘制等方面做了不少工作;人民军医出版社的大力支持使本书顺利与读者见面。在

此一并致以最诚挚的谢忱！

本书所列的药物剂量、用法，仅供参考，选用何种剂量、用法应根据患者具体情况而定。对于书中疏漏及谬误之处，诚请读者指正。

杨新春 李延辉

于首都医科大学附属北京朝阳医院

2004 年 7 月 4 日

目 录

药 物 篇

第 1 章 心血管药理学原理.....	(3)
第一节 受体药理学原理.....	(3)
第二节 药物动力学.....	(7)
第三节 药物的代谢(生物转化)	(12)
第四节 药物的排泄	(14)
第五节 心血管药物的临床评价	(16)
第 2 章 β 受体阻滞药(附 α 受体阻滞药)	(20)
第一节 肾上腺素受体	(20)
第二节 β 受体阻滞药	(24)
第三节 α 受体阻滞药	(44)
第 3 章 血管紧张素转化酶抑制药和血管紧张素 II 受体拮抗药	(50)
第一节 肾素-血管紧张素系统的病理生理学	(51)
第二节 ACE 抑制药的临床应用	(53)
第三节 ACE 抑制药的不良反应	(67)
第四节 ACE 抑制药与其他药物的联合应用	(70)
第五节 临床常用 ACE 抑制药及其比较	(71)
第六节 血管紧张素 II 受体拮抗药	(76)
第 4 章 HMG-CoA 还原酶抑制药及其他降脂药物	(88)
第一节 血脂与动脉粥样硬化的关系	(88)
第二节 降脂药物的作用机制及分类	(91)
第三节 HMG-CoA 还原酶抑制药	(92)
第四节 其他降脂药物.....	(104)
第五节 血脂紊乱的药物治疗.....	(116)
第 5 章 利尿药及醛固酮受体拮抗药.....	(133)
第一节 利尿药的基础药理学.....	(133)
第二节 利尿药的不良反应.....	(139)
第三节 利尿药的临床应用.....	(142)
第四节 使用利尿药时应注意的问题.....	(153)

第五节 醛固酮受体拮抗药及临床应用	(155)
第6章 抗血小板药	(161)
第一节 血小板的生理	(161)
第二节 抗血小板药及其分类	(163)
第三节 阿司匹林	(169)
第四节 噻氯匹定和氯吡格雷	(174)
第7章 抗凝血药	(181)
第一节 普通肝素	(181)
第二节 低分子量肝素	(185)
第三节 Xa 因子抑制药	(191)
第四节 维生素 K 拮抗药	(195)
第五节 凝血酶直接抑制药	(199)
第8章 溶血栓药	(212)
第一节 血栓形成和血栓溶解	(212)
第二节 溶血栓药及其临床应用	(214)
第9章 钙通道阻滞药	(222)
第一节 钙通道阻滞药的分类	(222)
第二节 钙通道阻滞药的药理学作用	(224)
第三节 钙通道阻滞药的药动学	(228)
第四节 钙通道阻滞药的临床应用	(229)
第五节 钙通道阻滞药的不良反应	(242)
第六节 药物相互作用	(244)
第10章 硝酸酯	(245)
第一节 硝酸酯的基础药理学	(246)
第二节 硝酸酯的临床应用	(250)
第三节 硝酸酯的耐药性	(253)
第11章 胺碘酮及其他抗心律失常药	(256)
第一节 抗心律失常药物简介	(256)
第二节 I 类抗心律失常药物	(266)
第三节 II 类抗心律失常药物(β 受体阻滞药)	(278)
第四节 III 类抗心律失常药物	(283)
第五节 IV 类抗心律失常药物(钙通道阻滞药)	(292)
第六节 未分类的抗心律失常药物	(295)
第七节 抗心律失常药物的常见不良反应	(297)
第12章 洋地黄及其他正性肌力药	(303)
第一节 强心苷	(303)
第二节 非洋地黄类正性肌力药	(311)
第13章 其他药物	(319)
第一节 多巴胺受体激动药	(319)

第二节	副交感药物·····	(322)
第三节	交感神经抑制药·····	(326)
第四节	非特异性血管扩张药·····	(330)
第 14 章	心血管药物的相互作用 ·····	(334)
第一节	心脏作为药物相互作用的位点·····	(334)
第二节	血管平滑肌作为药物作用的位点·····	(336)
第三节	药物在肝脏内的相互作用·····	(336)
第四节	药物在肾脏内的相互作用·····	(337)
第五节	血清蛋白结合作为药物相互作用的位点·····	(337)
第六节	年龄的影响·····	(338)
第七节	与 β 受体阻滞药间的相互作用·····	(338)
第八节	与抗心绞痛血管扩张药间的相互作用·····	(339)
第九节	与利尿药间的相互作用·····	(340)
第十节	与血管紧张素转化酶抑制药的相互作用·····	(342)
第十一节	与其他血管扩张药的相互作用·····	(343)
第十二节	与地高辛和正性肌力药物间的相互作用·····	(343)
第十三节	与抗心律失常药物的相互作用·····	(344)
第十四节	与抗高血压药物的相互作用·····	(347)
第十五节	与抗栓药物的相互作用·····	(347)
第十六节	与调脂药物的相互作用·····	(348)

应 用 篇

第 15 章	心血管疾病的临床用药选择 ·····	(353)
第一节	心绞痛·····	(353)
第二节	急性冠状动脉综合征·····	(355)
第三节	无症状性心肌缺血·····	(358)
第四节	围手术期心肌缺血·····	(358)
第五节	急性心肌梗死的早期阶段·····	(358)
第六节	心肌梗死后的长期治疗·····	(365)
第七节	心房颤动·····	(368)
第八节	其他类型的室上性心律失常·····	(371)
第九节	过缓性心律失常·····	(372)
第十节	室性心律失常和致心律失常问题·····	(372)
第十一节	慢性心力衰竭·····	(373)
第十二节	急性肺水肿·····	(376)
第十三节	心肌病·····	(377)
第十四节	心脏瓣膜病·····	(379)
第十五节	肺源性心脏病·····	(381)

第十六节	肺动脉高压	(381)
第十七节	外周血管病	(381)
第十八节	雷诺现象	(383)
第十九节	合并糖尿病的心脏病	(383)
第二十节	妊娠期的心血管用药	(383)
第二十一节	心肺复苏	(384)
第二十二节	总结	(386)
第 16 章	冠状动脉粥样硬化性心脏病的药物治疗	(391)
第一节	慢性稳定型冠心病的药物治疗	(391)
第二节	不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死的药物治疗	(396)
第三节	ST 段抬高急性心肌梗死的药物治疗	(403)
第 17 章	充血性心力衰竭的药物治疗	(414)
第一节	心力衰竭易患期的处理原则	(414)
第二节	无症状心力衰竭期的治疗原则	(415)
第三节	临床心力衰竭期的药物治疗	(416)
第四节	终末期顽固性心力衰竭的药物治疗	(430)
第五节	急性失代偿期心力衰竭的药物治疗	(431)
第六节	心力衰竭并心律失常的药物治疗	(432)
第七节	心力衰竭抗凝、抗血小板治疗	(433)
第 18 章	高血压的药物治疗	(435)
第一节	高血压的个体化治疗	(441)
第二节	高血压的联合药物治疗	(448)
第三节	高血压危象的药物治疗	(457)
第四节	新的挑战与新型降压药物	(463)
第 19 章	心律失常的药物治疗	(465)
第一节	应用抗心律失常药物的基本原则	(465)
第二节	室上性快速心律失常的药物治疗	(467)
第三节	室性心律失常的药物治疗	(472)
第四节	恶性心律失常及其药物治疗	(482)
第 20 章	感染性心内膜炎的药物治疗	(490)
第一节	自体瓣膜心内膜炎的药物治疗	(490)
第二节	人工瓣膜心内膜炎的药物治疗	(494)
第三节	静脉药瘾者心内膜炎的药物治疗	(495)
第四节	感染性心内膜炎的预防	(495)
第五节	感染性心内膜炎的抗凝治疗	(497)
附录 A	常用心血管药物的药动学参数	(498)
附录 B	肾功能衰竭时药物剂量的调整	(504)
附录 C	妊娠时心血管药物的应用	(509)

药 物 篇

第 1 章 心血管药理学原理



任何一种应用于临床的心血管药物均经过了基础药理学和临床药理学的研究,每一个临床医师均应熟悉这些知识。“用药如用兵”,每一个患者,既有所患疾病的共性,又有其个性;而每一种药物,既有该类药物的共性,又有该种药物的特性。在具体临床实践中,就要充分考虑这种共性与个性,然后选择具体的药物用于个体的患者。此外,每位患者又有可能不只患一种疾病,每种疾病又可能用不只一种药物,这样就涉及多种药物的相互作用,同时又涉及一种药物对另一种疾病的影响。医师面对如此复杂的临床问题,既有可能“大获全胜”,又有可能“全军覆灭”,此时则愈发觉得药理学及相关知识的重要。笔者作为一名临床医师,常常感到相关知识的匮乏与不足。基于此,本章在以后具体介绍各种药物之前,先介绍一下与心血管药理学关系密切的基本理论和方法。这包括受体药理学的基本理论、药效学、药动学和心血管药物的临床评价方法。由于药物的相互作用还有专门的章节介绍,本章不再赘述。近些年来,心血管药物的临床评价方法发展很快,进展很大,循证医学模式使得心血管药物的临床应用进入了一个新纪元,使得多种心血管疾病的治疗出现了划时代的进步。

第一节 受体药理学原理

近一个世纪,人们已经发现药物要发挥作用,必须与其相应的受体相互作用,而受体决定着药物的选择性。受体识别药物,并与之结合,随后改变构象和分布,将药物固有的信息(细胞外信息)转导入细胞内,最终改变细胞的功能。受体可以是任何功能性大分子,它能够调节内源性调节物质如激素、神经介质等。通常受体是蛋白、脂蛋白、糖蛋白,主要包括以下几种。①调节蛋白:来调节激素、神经介质等内源性物质的活动;②酶:通常能够被药物所抑制;③转运蛋白:如 Na^+/K^+ -ATP 酶;④结构蛋白:如微管蛋白等。

突触递质相关的门控通道(如乙酰胆碱、去甲肾上腺素等)与有关药物的相互作用。这些作为受体的门控通道调节着离子的跨膜转运,从而改变膜电位。目前较明确的尼古丁乙酰胆碱受体是由 5 个亚单位构成的蛋白,其中两个亚单位结合乙酰胆碱,构象改变后,开放 Na^+ 通道。在没有激动药时,通道是关闭的。抗焦虑药物等其他药物,也是通过此种机制作用于 γ -氨基丁酸调节的 Cl^- 通道的。

散布于细胞膜的 G 蛋白(其与鸟嘌呤相互作用)与多个受体相互作用。它们调节酶的活性,如腺苷酸环化酶、离子通道等。在某些情况下,它们的数量之大及变化之多是药物选择性的主要原因。一个典型的例子是 G 蛋白在心肌中毒蕈碱受体调节中的作用:活化毒蕈碱受

体,增加细胞膜对钾离子的通透性,引起膜电位超极化,从而抑制了电活动。

酪氨酸激酶等跨膜酶蛋白,作为受体能够识别胰岛素、多种生长因子等配体。这些配体结合于受体的细胞外域,发生构象改变从而激活酶蛋白的细胞内域,最终使受体的酪氨酸磷酸化。信号转导继续进行,将细胞内包括丝氨酸、苏氨酸等等其他的蛋白磷酸化,从而最终发挥作用。

通过细胞内受体,亲脂性药物(拮抗药)穿过细胞膜,选择性地结合于细胞内的大分子上面。这种药物-受体复合物很快结合于 DNA,改变了基因的表达。基因的反应较慢,需几个小时以上;而被改变的基因可以在药物排出后数小时甚至数天都可以表达。图 1-1 进一步描述了以上四大类受体。

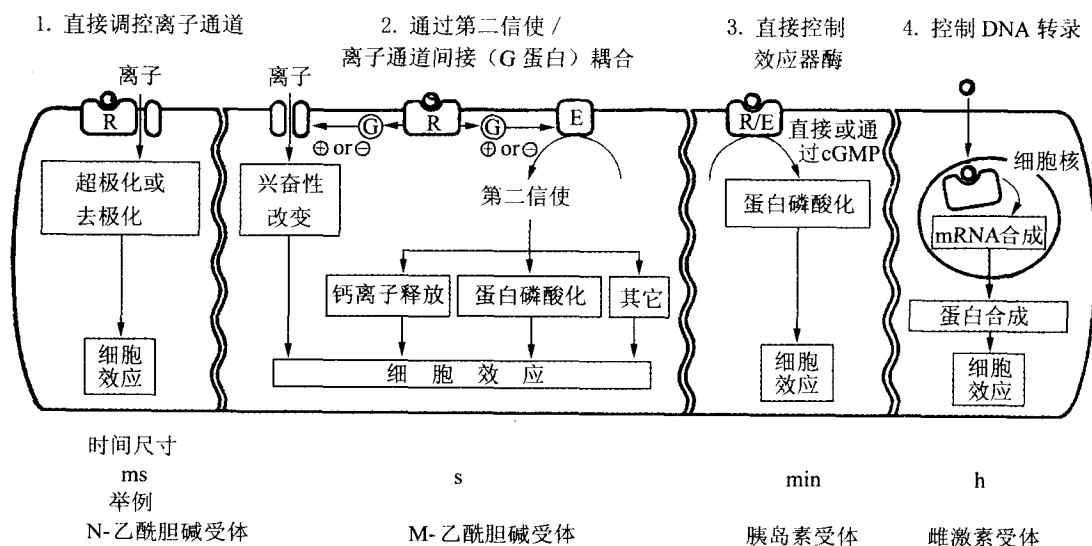


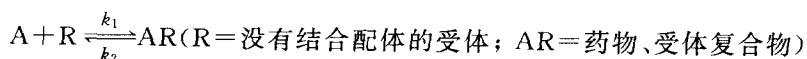
图 1-1 四种主要的药物受体的框架和它们参与的细胞内反应

注：R. 受体分子；G. G 蛋白；E. 酶

跨膜信号转导同时,有一些对受体激活做出反应的第二信使系统,它们包括:①环化的一磷酸腺苷。由腺苷酸环化酶被配体激活后作用于 ATP 而生成。通过选择性地作用于有关蛋白激酶,环化磷酸腺苷介导了大量的激素和药物的作用。②细胞膜内磷脂酶 C 水解磷脂酰肌醇为水溶性的三磷酸肌醇和脂溶性的二酰甘油。其中,三磷酸肌醇进入细胞,释放结合的钙离子;而二酰甘油留在细胞膜内,激活蛋白激酶 C 而发挥作用。

一、药物-受体相互作用的动力学

药物或拮抗药与受体作用模式如下:



遵照物质反应规律,前向反应的速率为 $k_1[A][R]$;而逆向反应的速率为 $k_2[AR]$ 。分离反应的常数(k_d)= $[A][R]/[AR]$,与 k_2/k_1 有关。而结合反应的常数(k_a)= $1/k_d$,与 k_1/k_2 有