

中国环境科学出版社

胡大一 著

心血管疾病现代治疗丛书

钙拮抗剂的临床





中国医药出版社

第二版

中国医药出版社

钙拮抗剂的临床

心血管疾病现代治疗丛书

钙拮抗剂的临床应用

胡大一 著

中国环境科学出版社

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

钙拮抗剂的临床应用/胡大一著. —北京:中国环境科学出版社,1997.10

(心血管疾病现代治疗丛书)

ISBN 7-80135-345-5

I. 钙… II. 胡… III. 降压药, 钙拮抗剂-临床应用 IV. R972

中国版本图书馆(CIP 数据核字(97)第 18957 号

中国环境科学出版社发行

(100036 北京海淀区普惠南里 14 号)

化学工业出版社印刷厂印刷

新华书店总店科技发行所发行 各地新华书店经售

*

1997 年 9 月 第 一 版 开本 787×1092 1/32

1997 年 9 月 第一次印刷 印张 1¼

印数 1—32000 字数 29 千字

ISBN 7-80135-345-5/R · 042

定价:2.20 元

序 言

心血管疾病日益增多，是人类病死的主要原因，在某些国家已跃居首位，故受到医学界及全社会的格外关注。对心血管病的各种治疗随之迅速发展，心血管药理学的进展更是日新月异。近 30 年来有 β -肾上腺素受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、血管紧张素 1 转化酶抑制剂等，它们应用广泛，疗效确实，已取得了显著的效果。

钙通道阻滞剂，近 20 多年来不断有新的制剂问世，在世界各国已批准上市或进入临床试验的钙通道阻滞剂达 40 多个，还有更多的新药尚在临床前试验中，对钙通道阻滞剂的深入研究，已确立了该类药物在心血管疾病中的重要地位。同时，由于膜片钳技术（Patch Clamp）的发展和分子生物学技术的介入，不但对钙通道阻滞剂作用机理的研究取得了重大的突破，并将促进临床更广泛的应用而受益于患者。

临床医生如何正确掌握应用这类药物的适应症，给药的剂量及方法，药物可能出现的不良反应及对病人预后的影响。针对这些问题，胡大一教授结合自己的丰富临床实践经验，全面、扼要地介绍了钙通道阻滞剂的最新动态及如何合理使用的一些精辟看法。本书内容新颖、充实，简明易懂、文字流畅，确是一本高质量的参考书，可供广大临床工作者与医学院校学生阅读。

许玉韵

1997 年 8 月 7 日

前 言

1995 年出现了一场有关钙拮抗剂作为抗高血压药物是否可能增加冠心病,甚至肿瘤和上消化道出血危险的争论。如何正确认识这场争论具有直接重要的临床意义。我们写这本小书目的是尽可能明确这场争论中的一些主要问题,提出在目前临床上应如何正确应用钙拮抗剂的一些建议。

提出钙拮抗剂使用存在危险的是两个病例对照试验以及荟萃分析,因而无法作出令人信服的结论。从 80 年代以来,我们已进入了一个以证据为基础(evidance-based)的医疗实践新时代。在今天,只有以重要预后(死亡率和重要心血管事件)指标为终点的前瞻随机双盲安慰剂对照的多中心试验,才可能最后对这场争论作出答案。

但应当承认第一代钙拮抗剂,尤其短效硝苯地平的确存在一些不良反应,特别值得关注的是它具有反射性心率加快和激活交感神经系统,因而对缺血和衰竭的心脏不利。第一代钙拮抗剂对心力衰竭有不利预后影响,在急性心肌梗死及其二级预防中无肯定的有益作用。而在我国的一段医疗实践中,曾有不少人用短效硝苯地平作为治疗心力衰竭的减轻心脏后负荷的药物,作为急性心肌梗死的常规治疗药物,这在理论上是错误的,在实践中是危险的。单一首选短效硝苯地平治疗劳力型心绞痛可能“矛盾”性恶化心绞痛与心肌缺血,治疗不稳定性心绞痛可能导致病情恶化,增加心肌梗死和心脏性死亡的危险,只有在 β 阻断剂的基础上才能减少这

些危险。

长效或控释缓释这些更新一代的钙拮抗剂的反射性心率加快或激活交感神经的不良反应和副作用较轻，可能对心脏有更好的保护作用。我们以第三代钙拮抗剂氨氯地平为例，说明新的钙拮抗剂与第一代钙拮抗剂的不同。

在本书中重点介绍了钙拮抗剂的明确适应症——高血压和心绞痛。同时也涉及钙拮抗剂临床研究的几个热门话题，如钙拮抗剂与心力衰竭、钙拮抗剂与 PT CA、钙拮抗剂与 AMI，和钙拮抗剂的抗动脉粥样硬化作用，特别介绍了有关钙拮抗剂与心力衰竭的 PRAISE 试验。

由于我的水平有限，书中出现的不妥和错误之处，欢迎大家指正。

写这本小册子时正值北京罕见的酷暑，又是心脏中心成立发展 4 年之后重新面临新的严峻挑战的时候。我不愿屈服于命运，不认命的性格加上有充分理解我的奋斗，为我们共同的事业与目标无私奉献，毫不索取回报的忠实朋友们的支持，我将坚持走我自己的路，圆我想圆的梦，无怨无悔。

胡大一

1997 年 8 月 5 日

目 录

如何看待围绕钙拮抗剂的争论	(1)
一、病例对照试验和荟萃分析的局限性	(1)
二、钙拮抗剂的分类	(2)
三、钙拮抗剂的临床适应症	(7)
四、有关钙拮抗剂临床研究的热门话题	(18)

如何看待围绕钙拮抗剂的争论

1995年发表的 Psaty 等和 Pahor 等的两个病例对照研究提出用于抗高血压治疗，与欧美国家至今仍作为一线药物的利尿剂和 β 阻断剂相比较，钙拮抗剂（指第一代钙拮抗剂）可能增加病人心肌梗死的危险，并且所用剂量越大，危险增高越明显。此后，Furberg 等发表的荟萃分析提出大剂量短效硝苯地平增加心肌梗死复发的危险，并有文章提到钙拮抗剂可能增加癌症和消化道出血的风险。继欧美国家一些重要学术刊物登载这些有关临床使用钙拮抗剂安全性问题的文章之后，新闻媒体作了较大规模的报道与渲染。这不但让临床医生产生了疑问，也在广大病人中引起了恐慌和困惑。此后在重大国际会议上和重要学术刊物上围绕此问题展开了广泛激烈的争论，发表了众多的述评、评论和来信。

感到遗憾的是，今天我在写此本小册子时，我们对此问题仍无最后的结论，只有在目前已开始，但尚未结束的国际多中心随机双盲前瞻性研究最后揭晓钙拮抗剂对病人的并发症和死亡率影响的结果之后，我们才可能获得问题的答案。

但同时我们应根据现有的基础和临床研究资料说明一些重要问题，指导目前的医疗实践。

一、病例对照试验和荟萃分析的局限性

病例对照试验最容易出现的偏差是根据病人需要治疗的临床适应症的存在与否及其严重程度选择用药。既然钙拮抗

剂在临床应用晚于利尿剂和 β 阻断剂，临床医生可能在使用利尿剂或 β 阻断剂无效的病人中使用钙拮抗剂，因此使用钙拮抗剂治疗的病人可能病情更重，发生心肌梗死的危险因素更多。病例对照研究只可提出假说，不能使之得到证实，因而不能对问题作出结论。

荟萃分析与作者入选那些临床试验的标准与主观意愿关系很大，被入选的临床试验之间在设计、入选排除标准、用药剂量、随访时间等各方面都不一致。在荟萃分析中 <0.01 的 P 值并无意义。因此荟萃分析只可能对问题的趋势提供线索，而不能对问题给予明确肯定的答案。

目前作出钙拮抗剂抗高血压治疗可导致心肌梗死危险增加的结论缺乏令人信服的证据。

二、钙拮抗剂的分类

钙拮抗剂是一个成员众多的大家族，很像在同一把大伞下避雨的人，性别、年龄、种族、性格各不相同。

根据结构可分为双氢吡啶与非双氢吡啶两大类。双氢吡啶类的品种最多，如硝苯地平、尼群地平、尼卡地平、非洛地平、氨氯地平等。目前临床广泛应用的非双氢吡啶类药物有两个：人工合成的罂粟碱衍生物，苯烷类化合物维拉帕米和 1,5-苯噻嗪衍生物地尔硫草。

有人主张把钙拮抗剂划分为三代（表 1）。这种分类方案是根据药物的受体结合特性、组织选择性和药代动力学特征等决定的临床效应作出的。关键的要点是：① 作用的时间和用药的次数，这由受体结合速率、血浆半衰期和分布容积决定。② 副作用的发作频度和严重程度。这些副作用与血管扩张相关，它们依赖于血药浓度达峰时间、血药浓度的峰谷波

动和受体结合特性等。③ 负性变时，负性传导和负性变力性作用。这些作用可促发或加重充血性心力衰竭，导致心动过缓或房室阻滞。④ 量效关系和疗效的预测性。它受生物利用度、分布容积和峰骨血药浓度波动的影响。

表 1 钙拮抗剂的分类

化学结构分类	第一代	第二代		第三代
		II a	II b	
双氢吡啶 (动脉>心脏)	硝苯地平	硝苯地平缓释/控释 非洛地平缓释 尼卡地平缓释	贝尼地平 非洛地平 尼卡地平 依拉地平 马尼地平 尼凡地平 尼莫地平 尼索地平 尼群地平	氨氯地平
苯烷类 (动脉<心脏)	维拉帕米	维拉帕米缓释		
苯噻嗪 (动脉=心脏)	地尔硫草	地尔硫草缓释		

第一代钙拮抗剂包括维拉帕米、地尔硫草和硝苯地平。这些药物的主要特点是：① 量效关系难以预测。这是由于生物利用度低、波动大，造成个体内和个体间的药物血浆浓度波动大。这些药物的首过代谢明显，减少进入体循环的药量。明显的首过代谢还会影响药物的相互作用。② 由于快速的血管扩张和交感神经系统激活引起反射性心动过速、心悸和头痛，尤其以硝苯地平最为明显；它达峰时间短，口服后 1 小时血药浓度达峰值。③ 作用持续时间短。它们的半衰期短，清除

率高。这使高血压病人的血压和心绞痛病人的心肌缺血的控制很难实现 24 小时的有效覆盖,在清晨的血压和缺血高峰期病人不能得到保护。④ 血管选择性差,如维拉帕米和地尔硫草具有明显心脏副作用,包括负性变时、负性传导和负性变力性作用。第一代钙拮抗剂对充血性心力衰竭都有不利影响,使预后恶化。维拉帕米和地尔硫草减慢心率,减弱心肌收缩力使它们可用于治疗缺血性心脏病和肥厚性心肌病,它们对房室结的作用使之可用于终止和预防房室结作为折返环组成部分的室上性心动过速——房室结折返性心动过速和房室折返性心动过速,和控制减慢心房颤动时的心室率。而双氢吡啶类药物无抗心律失常作用。但如使用不当,维拉帕米和地尔硫草可能导致严重缓慢性窦性心律失常或房室阻滞。

第二代钙拮抗剂的药代动力学特性有所改善或血管选择性有所提高。它们又可被分为 II a 和 II b 两个亚类。II a 类为缓释剂,II b 类有新的化学结构。

II a 类与第一代钙拮抗剂相比,血管扩张所致的副作用减少减轻,因为它们的血浓度达峰时间延长,起效较慢。它们的半衰期延长,作用持续的时间延长。

II b 类的血管选择性提高,对心脏的负性变力性,负性变时性和负性传导作用减弱,药代动力学也有所改善。但他们的生物利用度仍较低,谷峰血浆浓度波动较大。

氟氯地平为第三代钙拮抗剂,它是目前唯一的长效钙拮抗剂,生物利用度高,稳态后谷峰血浆浓度波动小,血浆半衰期 35~50 小时,无需缓释剂型。它在钙通道复合结构上,在结合部位有高度特异性的亲和力。这种受体结合的特性使氟氯地平的作用起始缓慢,消失也慢。

在对比与选择钙拮抗剂时,应注意以下几点:

1. **药代动力学** (表 2)。消除半衰期最长的是氨氯地平, 最短的是普通剂型的硝苯地平, 血浓度达峰时间: 氨氯地平为 6~12 小时, 硝苯地平为 0.5~1。氨氯地平的生物利用度也最好。缓释或控释剂型有益于改善短效药物的药代动力学, 如控释的硝苯地平(拜心通)和缓释的非洛地平(波依定)等。控释与缓释片不可分割开服用, 氨氯地平可以分开服用。

表 2 钙拮抗剂的药代动力学

	血浆浓度达峰 时间 (小时)	血浆半衰期 (小时)	生物利用度 (%)
氨氯地平	6~12	35~50	60~65
硝苯地平			
普通片	0.5~1		
缓释片	2	2~3	50
控释片	6		
拉西地平	1~3	1~3	2~9
地尔硫草			
普通片	1~3	4~6	40
缓释片	6~11		
维拉帕米			
普通片	1~2	4~10	20~35
缓释片	7~12		

2. **对心率的影响**。短效的钙拮抗剂, 尤其是硝苯地平因其快而强的周围动脉扩张作用可反射性引起心率加快, 可能不利于心绞痛和心肌缺血的控制。单独使用硝苯地平治疗劳力型心绞痛, 可能在部分病人出现“矛盾性”心绞痛和心肌缺血恶化加重。治疗不稳定性心绞痛时, 如不预先或同时联合使用 β 阻断剂, 单独使用硝苯地平, 可使缺血加重, 心绞痛控制不满意, 恶化为心肌梗死或心脏性死亡的风险增高,

而在使用 β 阻断剂的基础上联合使用硝苯地平不但不增加上述风险，并且可能提高控制心绞痛和缺血的疗效。

维拉帕米和地尔硫草可减慢心率，有利于心肌缺血与心绞痛的控制，但也应注意它们这一方面可能引起的副作用，不宜用于病窦综合征或房室阻滞的病人，并且应禁止或慎重与 β 阻断剂的联合使用。静脉地尔硫草既可降血压，又可减慢心率，使率压积（收缩压 $\times$ 心率）降低，有利于不稳定心绞痛的控制，在一些病人疗效可能优于静脉硝酸甘油，因为静脉硝酸甘油在降压同时可能引起心率反射性加快，而不利于率压积的满意控制。并且硝酸甘油容易产生耐药，地尔硫草静脉用药时无耐药的问题。需紧急控制减慢心室率的心房颤动病人，当西地兰无效时，可静脉推注地尔硫草 $10\sim 15\text{mg}/3\sim 5\text{min}$ ，维持量 $10\sim 15\text{mg}/\text{h}$ 。静脉推注后 5 分钟开始减慢心率，最大效果发生在给药后 15 分钟。它的负性变力性作用轻于维拉帕米与 β 阻断剂。

氨氯地平和其它双氢吡啶类的控释缓释剂型对心率和房室传导的影响不大。

3. 是否激活交感神经系统。硝苯地平等短效药物可反射性激活交感神经系统。这一作用不利于心肌缺血和心力衰竭的控制。去甲肾上腺素的血浆水平升高是心力衰竭病人远期预后不良的重要预测指标。缓释维拉帕米抑制交感神经活性。氨氯地平对交感神经无明显激活作用。

4. 降压作用的谷峰比。美国 FDA 已把降压谷峰比 $> 50\%$ 作为评价降压药物的重要标准。短效的钙拮抗剂的谷峰比较差，不到 50% ，而长效钙拮抗剂氨氯地平的降压谷峰比为 67% ，这是由它所具的长半衰期有关。一项对比研究表明，12 例服用氨氯地平的高血压病人，降压的谷峰比均在 50% 以

上，而使用维拉帕米（120mg Bid），缓释硝苯地平（20mg Bid）和依那普利的病人分别有 36%、57%和 38%的病病人的降压谷峰比，不能达到 50%。

三、钙拮抗剂的临床适应症

钙拮抗剂的临床适应症只有两个，一是抗高血压，二是抗心绞痛和心肌缺血。

国内曾有人广泛应用硝苯地平治疗心力衰竭，作为减轻后负荷的药物使用，也有主张使用硝苯地平作为急性心肌梗死及梗死后二级预防的常规用药，这在理论上是错误的，实践上是危险的。硝苯地平使心力衰竭病人的预后恶化，不利于急性心肌梗死期间心肌梗死面积的限制和缩小，在心肌梗死的二级预防中无有益作用。

在我们进入以证据为基础（evidence-based）的新的医疗实践模式的今天，一个十分重要的问题是不可混淆医疗实践与科学研究的界限。高血压与心绞痛和心肌缺血是钙拮抗剂用药的明确适应症，应是一种广泛推广应用的医疗实践，而钙拮抗剂（第二代与第三代）在充血性心力衰竭中应用的安全性及对心力衰竭本身的治疗价值至今仍处于临床的研究阶段。又如钙拮抗剂的抗动脉粥样硬化和对 PTCA 后再狭窄的作用都是正在研究的问题。

（一）钙拮抗剂的抗高血压作用

在此我们以第三代钙拮抗剂氨氯地平为例来介绍钙拮抗剂在高血压治疗中的应用。

氨氯地平与短效钙拮抗剂不同，它的开始起效作用较晚，应从每天 5mg 的剂量起始，用药两周内有显著降压作用，6~8 周降压效应达到最大，此时如疗效仍不满意，加量至每日

10mg，继续增加剂量并不相应增加疗效，剂量调整应用 6～8 周进行，不宜过早增加。一旦达到满意疗效，氨氯地平可达到 24 小时的稳定降压覆盖。鉴于其长的半衰期，病人偶尔漏服一次药物，不会影响降压的效果。如病人发觉自己漏服了药物，漏服的那次药物的服药时间离发现漏服时间较近，可补上一次药物，如发现漏服时已靠近下一次给药时间，可不再补服。氨氯地平可根据病人的方便，在每日的某一固定时间服药，空腹或饭后服用均可。医生与病人都应了解氨氯地平的上述用药特点，否则可能在药物尚未出现明显降压作用时，即停药换药了，或在药物尚未发挥最大作用时，过早增加剂量。

氨氯地平对老年高血压病人，包括单纯收缩期高血压病人有平稳的降压作用，老年病人对此药有良好的耐受性（表 3）。

表 3 老年高血压病人对氨氯地平有良好耐受性

副作用	<65 岁 (3626 例)	>65 岁 (1507 例)	>75 岁 (349 例)
水肿	4.9%	6.2%	6.6%
头痛	4.3%	4.2%	4.9%
潮红	2.0%	3.4%	2.6%
头晕	2.1%	2.7%	1.4%

氨氯地平对糖尿病合并的高血压疗效满意，并且对糖代谢无不良影响。

氨氯地平从肝代谢，在肾功能不全的病人用药安全，即使在肾透析的病人，无需改变氨氯地平的剂量。血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）对肾脏有保护作用，但对严重肾

功能不全的病人，ACEI 可使肾脏功能恶化，血肌酐升高，蛋白尿加重，升高血钾。因此，在使用 ACEI 前应检测肾功能，需根据肾功能的情况决定或调整剂量，对有明显肾功能损害的病人应慎用 ACEI。氨氯地平在肾功能不全时不会导致高血钾和肾功能恶化，无需根据用药前与用药过程中频繁监测的肾脏功能与血钾决定是否用药或用药剂量。

氨氯地平降压的同时对血脂无不良影响。

氨氯地平不但可有效平稳控制血压，并可有效逆转左心室肥厚。

在心力衰竭时使用氨氯地平治疗病人合并存在的高血压，不恶化加重心力衰竭。

短效钙拮抗剂硝苯地平反射性引起心率加快，激活交感神经系统，不利于心肌缺血和心力衰竭的控制，长效钙拮抗剂对缺血与衰竭的心肌没有这些不良作用，使用更为安全。

氨氯地平对高血压病人的靶器官有良好的保护作用。

高血压病人，尤其老年高血压病人合并存在其它全身慢性疾病的情况多见，在选择抗高血压药物时，应注意药物之间的相互作用。氨氯地平与目前临床常用的药物之间尚未发现有明显的相互作用（表 4），因而使之应用起来安全而方便。

表 4 钙拮抗剂与其它药物之间的相互作用

		氨氯地平	硝苯地平	拉西地平	地尔硫草	维拉帕米
药物相互使用	无		地高辛 西咪替丁 奎尼丁	西咪替丁	地高辛 西咪替丁 卡马西平 苯巴比妥	地高辛 西咪替丁