

心血管药物 临床应用指南

董长城 等译

黄 宛 等校

人民军医出版社

Adam Schneeweiss

Gotthard Schettler

Cardiovascular drug therapy
in the elderly

Martinus Nijhoff Publishing, Boston

USA, 1988

心血管药物临床应用指南

董长城等 译

*

人民军医出版社出版

(北京复兴路22号甲3号)

(邮政编码: 100842)

北京孙中印刷厂印刷

新华书店北京科技发行所发行

*

开本: 787×1092毫米1/32·印张: 11.875·字数: 258千字

1990年10月第1版 1990年10月第1次印刷

印数: 1—11,000 定价: 5.80 元

ISBN 7—80020—183—X/R·161

〔科技新书目: 228—212③〕

内 容 提 要

本书为Adam Schneeweiss和Gotthard Schettler所著的有关心血管药物应用的专著。本书系统地介绍了强心药、血管扩张剂、抗心律失常药、 β -阻滞剂和中枢作用的抗高血压药物等五大类42种心血管药物的作用、作用机制、血液动力学、药代动力学、适应证和禁忌证、副作用、剂量和用法。重点阐述和评价了这些药物在治疗老年心血管疾病中的价值和应注意的问题，特别是综述大量的临床经验和研究成果，运用老年与年轻人群的对比资料，深入地探讨心血管药物在老年患者中应用的可行性。该书选材广泛、丰富，内容新颖、实用。可供老年医疗保健工作者、临床医师、药剂师、医学院校师生以及广大医护人员参考。

前 言

心血管疾病是老年人的常见病和多发病，随着老年人口的增加，其发病率和死亡率也不断增高。心血管疾病严重地影响老年人的生活质量和身心健康。如何防治老年人心血管疾病，已成为老年医学的重要课题。

药物是治疗心血管疾病的重要手段之一。近十年来，心血管疾病的药物治疗有了飞跃的进展。目前心血管疾病患者中，老年人约占30%，因此，研究和应用心血管药物治疗老年心血管疾病，提高老年患者的生活质量和生存率，降低发病率和死亡率，将是一个非常重要的社会问题。为了介绍心血管药物治疗领域里的最新资料和近十年来药物和临床方面的最新进展，特别是用于老年患者并积累了临床经验的心血管药物，以使心血管药物治疗达到最佳效果，我们翻译了Adam Schneeweiss和Gotthard Schettler所著有关心血管药物临床应用一书。本书是论述和评价心血管药物在老年患者中应用的专著，内容较丰富、新颖而实用，对老年医疗保健工作者、临床医师、药剂师，从事临床和药物研究的科研人员、医学院校师生以及广大的医护人员将是一本实用而带有指导性的参考书。

我们在翻译过程中，力求忠于原著。译文中可能有不当或错误之处，希望读者批评、指正。

译 者

1990·2于北京

序 言

心血管疾病的药物治疗在近数十年里有了明显的进展。不仅有新的药物应用于临床，而且药物的种类也有了发展。1960年时，可供心血管病医师选用的药物约有10种；到1987年，约有150种药物可常规用于治疗心血管疾病。然而，老年患者却不能从这些进展中充分受益。其原因可能是由于缺乏知识、思想保守或是由于一种世界性趋势——不愿给老年人试用新药。

现在已经可以清楚地看到，在不久的将来，到心血管临床求治的大多数患者将是老年人。即使是现在，老年患者已占心血管患者总数的大约1/3。对这些患者的处理往往采用与年轻患者相同的方法。这就忽视了老年人与年轻人在许多方面是不同的这一事实，包括病理学、流行病学、病理生理学、诊断方法、处理方法、药理学、药代动力学、康复及支持治疗学等方面。

这本书的目的就是将全部已应用于老年患者并积累了临床经验的药物或那些对老年心血管病患者可能有效的药物介绍给临床医师。本书仅引用数据资料而没有介绍作者们的意见。这样做可以使临床医师以丰富的资料为基础，从而作出自己对药物的选择并进行个体化的治疗。作比较用的资料，只有在作了特殊的比较研究时才列入。

我们希望这本书能够帮助老年医学工作者应用心血管病药物方面的最新进展，使他们的患者获得最大益处。

导 言

老年人口正在急剧增长。由于心血管疾病是发病和死亡的最常见原因，因此，有心血管病的老人就成为卫生工作中的一个主要问题。在许多心脏病医疗机构中，65岁以上的患者已占了患者总数的1/3。老年患者常常得不到最新心血管药物治疗的最佳效果，其原因有以下几种：老年人的实际问题，如老年患者手术死亡率较高；医师对老年人药物治疗的效果和安全性缺少特殊的经验；一些医师不愿广泛、详尽地研究高龄老人的治疗问题以及药物供给方面的问题。然而，一旦决定对患心血管疾病的老人进行治疗（已除外药物供给问题），缺少最新资料仍是主要的限制因素。这一因素也是医生不愿治疗老年患者的原因。本书的目的就是提供心血管药物治疗领域里的最新资料，向临床医师介绍近10年来药物和临床研究方面的最新近展。

能否把研究成年患者所得到的知识直接用于老年患者？或是应在老年患者中对心血管药物进行特殊的研究？为了回答这些问题，我们复习了医学文献。发现在心血管病药物的研究项目中有1.6%是为老年人或65岁以上的患者。鉴于老年心血管病患者如此之多，而这一数字又惊人地小，更重要的是有37%的研究结果表明老年患者和年轻患者在药物疗效、安全性和（或）药代动力学方面是不同的。因此，对老年患者心血管病药物的使用需要特殊的研究。本书讨论了这一领域里的有关资料和需进一步评价的问题。

目 录

序言

导言

第一章 直接增强心肌收缩力的药物	(1)
一、引言.....	(1)
二、洋地黄甙.....	(3)
三、双吡啶类衍化物.....	(28)
(一) 氨利酮.....	(28)
(二) 咪利酮.....	(34)
四、多巴酚丁胺.....	(38)
五、多巴胺.....	(44)
六、匹罗昔酮 (MDL-17,045)	(45)
七、异波帕明.....	(49)
第二章 血管扩张剂	(50)
一、引言.....	(50)
二、卡托普利 (甲巯丙脯酸)	(50)
三、依那普利 (苯丁酯脯酸)	(62)
四、依那普利拉.....	(70)
五、硝苯啶 (硝苯吡啶)	(72)
六、尼群地平.....	(99)
七、维拉帕米 (异搏定)	(110)
八、地尔硫革 (硫氮革酮)	(133)
九、哌唑嗪.....	(142)
十、乌拉地尔.....	(154)
十一、硝酸盐类药物.....	(158)
十二、硝普钠.....	(173)
十三、肼酞嗪 (肼苯达嗪)	(179)

十四、双肼酞嗪(血压达静)	(188)
十五、恩拉嗪	(189)
十六、米诺地尔(长压定)	(192)
第三章 抗心律失常药物	(198)
一、引言	(198)
二、奎尼丁	(199)
三、吡二丙胺(双异丙吡胺)	(203)
四、利多卡因	(209)
五、妥卡胺	(223)
六、劳卡胺	(230)
七、普罗帕酮(心律平)	(234)
八、美西律(慢心律)	(241)
九、乙吗噻嗪	(244)
十、恩卡胺	(248)
十一、胺碘达隆(乙胺碘呋酮)	(253)
十二、腺苷	(276)
第四章 β-肾上腺素能受体阻滞剂	(279)
一、引言	(279)
二、普萘洛尔(心得安)	(294)
三、阿替洛尔(氨酰心安)	(318)
四、美托洛尔(美多心安)	(329)
五、氧烯洛尔(心得平)	(340)
六、烯丙洛尔(心得舒)	(346)
七、索他洛尔	(350)
八、艾司洛尔	(356)
第五章 中枢作用的抗高血压药	(361)
一、引言	(361)
二、甲基多巴	(361)

第一章 直接增强心肌收缩力的药物

一、引言

(一) 一般资料

正性肌力药物通过直接增强心肌收缩力来改善心血管功能。可以在离体心肌观察到这种直接的收缩作用而不是依靠自主神经系统和其他心脏循环机制。这种作用的决定性机制是增加心肌细胞内可利用钙的浓度。它是不同种类的正性肌力药物通过不同的方法而完成的。正性肌力药物通常可影响周围动脉循环（血管舒张、收缩或二者皆有），偶尔影响周围静脉血管床。正性肌力药物的周围血管作用是非常重要的，对于不同的血流动力学状态和不同临床情况下正确选用正性肌力药物具有重要意义。已经被证实对老年患者有效的正性肌力药物可分类如下：

(1) 洋地黄甙

(2) 拟交感神经胺（自然的及合成的）

(3) 双吡啶衍化物〔氨利酮（Amrinone）和咪利酮（Milrinone）〕

(4) 其他新合成药物〔如匹罗昔酮（Piroximone）〕

在心输出量低的情况下，正性肌力药物（洋地黄除外）通过增加心搏出量和心率以增加心输出量。

(二) 老年人使用正性肌力药物的几个问题

1. 肌肉的收缩反应与年龄有关，随年龄的增长而减弱（新生儿、幼儿和儿童的肌肉收缩反应也有所不同）。不同

年龄对正种各的力反物性药肌应不同，其机制是多方面的。

老年人总的肌肉收缩反应肯定是减弱的，尤其是心肌对儿茶酚胺的收缩反应则更是明显减弱。有些学者报告，随年龄而出现的对正性肌力药物收缩反应的减弱仅发生于儿茶酚胺。例如Cokkinos等报告，用洋地黄治疗充血性心力衰竭患者时，老年人和年轻人有相似的反应，而异丙肾上腺素则对老年患者的正性肌力作用效力差。

然而，另外的学者证实，洋地黄的正性肌力作用也随年龄的增长而减弱。例如Gerstenblith等报告，开始衰老老鼠的离体心肌对洋地黄甙正性肌力作用的反应比年幼老鼠的反应为弱。几位学者报告，大多数老年人用洋地黄治疗后无血流动力学方面的效力。这可能与老年人肌肉收缩反应减低有关。

克服这一现象的可能性之一就是使用新型的正性肌力药物如米利酮或 MDL-17,043，它们的作用机制与洋地黄甙和拟交感神经胺不同。这些新型药物对老年患者的治疗效果还有待于进一步确定。

2. 老年人使用正性肌力药物更容易出现毒性反应。洋地黄甙中毒的发生率在老年患者比较年轻患者高。由多巴酚丁胺 (Dobutamine) 引起心绞痛的机率在老年患者也高于年轻患者。

3. 正性肌力药物的中毒症状在不同的年龄组有所不同。例如，老年患者洋地黄中毒主要表现为心脏外症状，而年轻患者则主要表现为心脏症状。

4. 老年人使用拟交感神经胺药物可能使 α -肾上腺素能受体的反应性增高。

5. 老年人心脏储备减少，正性肌力药物可使心肌耗氧量

增加而加重心肌的缺血性损伤。

6.几乎所有的正性肌力药物均有致心律失常的潜在可能。对于用利尿剂治疗而有低血压倾向的老年患者，这种致心律失常的潜在可能特别危险。

7.随年龄而有不同的周围循环状态会影响到正性肌力药物对周围血管的作用，并因而会影响到全面的血流动力学的效果。

8.有些正性肌力药物在持续使用时对血流动力学的效用会减弱。

老年人使用正性肌力药物时可伴随出现以上所有的问题。然而在某些国家，甚至在没有明确的指征时也经常对老年人使用洋地黄甙以“增强心脏”（洋地黄甙至今仍为仅有的可口服的正性肌力药物）。这种做法是洋地黄中毒成为公共卫生的严重问题的一个原因。

尽管如此，正性肌力药物仍是在所有的年龄组中治疗心力衰竭的一个里程碑。在以下章节中，将要讨论的是具有在老年患者中使用经验的几种主要正性肌力药物。

二、洋地黄甙 (*Digitalis glycosides*)

洋地黄甙具有治疗充血性心力衰竭的正性肌力作用以及治疗室上性心律失常的电生理作用。

洋地黄治疗充血性心力衰竭是有效的，因为它增强心肌收缩力，增加心输出量。有些学者报告，洋地黄的血液动力学作用在长期使用时有耐受性。这个问题在使用此药治疗多年的老年患者中尤其重要。洋地黄在抗心律失常方面的主要作用是在心房颤动时控制心室率、转复以及预防室上性心动过速。这都是它通过对房室结的抑制作用而达到的。对这一

作用还没有耐受性的报告。

在患者配合的情况下，洋地黄甙具有很好的疗效，老年患者配合治疗是很重要的。地高辛每天服1次，这种方法是简单的，当然对于老人院中的患者也是最理想的。如能更好地配合治疗，已有人建议可用洋地黄毒甙，每周给药1次。

因为老年患者使用某些药物如血管扩张剂受到限制，所以对老年充血性心力衰竭患者使用洋地黄甙治疗比年轻患者有更重要的意义。

老年人使用洋地黄甙有几个特殊方面应予强调如下：

1. 几项研究都表明，心肌对于不同药物，包括洋地黄和儿茶酚胺的收缩反应随年龄的增长而减低。如果情况确实如此，则老年患者需要使用更大剂量的洋地黄甙，否则就完全不起作用。然而，必须强调指出心肌对洋地黄的收缩反应随年龄增长的减弱的观点仍有争议，有些研究者还不能证实其存在。

2. 许多老年患者不必要地接受了洋地黄治疗。最近的一项研究显示，多达85%的老年患者没有得到持续使用洋地黄治疗的益处。特别是正常窦性节律的患者更为如此。这可能是由于洋地黄对老年人心肌收缩力的作用减弱，或是因为许多老年患者没有任何特殊指征就使用洋地黄治疗。

3. 地高辛在老年人和年轻人体内的代谢不同。接受同样剂量的药物时，地高辛在老年人体内具有更长的半衰期、更高的血浓度以及较小的分布容积。造成这种药物代谢不同的重要原因就是老年人的肾功能损害。但在高龄老人中，其他因素也起作用。

4. 老年患者更易发生洋地黄中毒。这主要是由于药物代谢的改变，但也可能由于与心肌结合的变化。高达20%的住院或老人院中的老年患者发生中毒，发生率明显高于年轻患

者。

5. 洋地黄中毒的症状在不同年龄组的表现不同。胃肠道症状和中枢神经系统症状在老年患者比较突出。而且在老年人中评价象恶心和厌食这样的症状比较困难，但在此年龄组这些症状是洋地黄中毒最常见的表现。

6. 洋地黄甙常常与其他药物同时使用，在老年患者尤为如此。在某些老年患者的研究中，同时使用其他药物几乎是普遍的。有些药物包括奎尼丁、维拉帕米 (Verapamil)、胺碘达隆 (Amiodarone) 以及可能还有硝苯啶 (Nifedipine) 均可与地高辛相互作用而增加其血清浓度。在老年患者，地高辛的血清浓度已经提高，这种相互作用可能是特别危险的。

7. 洋地黄对老年人的电生理作用与年轻人相似。但是，房室传导受损的老年患者可能对洋地黄所产生的传导系统的副作用更敏感。

大多数学者相信，如能掌握好以上各点就可能有效和安全地在老年患者中使用洋地黄甙。按照目前对洋地黄的认识水平，建议应该给已使用洋地黄的老年患者温习一下其用药指征，可能发现有相当比例的患者不必继续用药。

必须注意到，老年患者使用洋地黄后可能出现不易解决的进退两难的问题。一方面正性肌力作用随年龄的增长而减弱。因此，老年人要达到治疗效果就需要加大药物剂量。另一方面，老年人对洋地黄药物中毒的敏感性增加，需要减少剂量。因此对许多患者很难找到最适当的药物剂量，特别是窦性节律的患者。如此，在按现代观点建议的低剂量洋地黄治疗的老年患者中，洋地黄的价值是很可疑的。

洋地黄毒甙 (Digitoxin) 在老年人和年轻人具有同样

的药物代谢模式，但由于它有很长的半衰期，使它不宜在门诊应用。

一种新型的强心甙 β -甲基地高辛(beta-methyl digoxin)，其代谢过程曾被认为对老年人更有利。

(一) 洋地黄对心肌和周围血管的作用

洋地黄最重要的作用就是它的正性肌力作用，在充血性心力衰竭时发挥治疗作用。在离体的心房肌和心室肌可以观察到洋地黄直接增强心肌收缩力。这一作用与药物浓度相关。在动物实验中，由洋地黄所引起的心肌收缩力增强不能被预先使用的 β -肾上腺素能受体阻滞剂所阻断。

在没有充血性心力衰竭的患者，洋地黄通常不增加心输出量。然而，它可以增加心肌收缩力。例如，O'Rourke等报告14例有心肌梗塞病史但无充血性心力衰竭征象的患者，口服地高辛后可减少左心容量和增强正常心肌的收缩力。在充血性心力衰竭患者，洋地黄肯定可增加心输出量。

洋地黄对周围动脉床具有轻度的直接收缩作用。尽管如此，充血性心力衰竭患者使用洋地黄可使已升高的体循环血管阻力减少。这是因为洋地黄增加心肌收缩力，使全身血流动力学改善，因而降低了代偿性血管收缩作用。洋地黄可使充血性心力衰竭患者的静脉舒张。

洋地黄药物的长期疗效主要通过停药研究来评定，它可出现矛盾的结果。一些结果显示，停药洋地黄后血流动力学情况恶化，因此就间接说明了洋地黄在充血性心力衰竭患者中的血流动力学的影响作用包括增加心输出量、射血分数、每搏容积指数、每搏做功指数(Stroke work index)和降低肺毛细血管楔压。

有关停药研究引用最多的是Arnold等的资料，他们研

究 9 例慢性充血性心力衰竭患者在长期服用地高辛治疗期间以及停药以后的变化。停用地高辛以后可以看到明确的血流动力学情况恶化，如心脏指数下降〔从 2.4 ± 0.7 到 2.1 ± 0.6 L/(min/m²)〕，射血分数、每搏容积指数和每搏做功指数下降，肺毛细血管楔压升高〔从 2.80 ± 1.07 kPa (21 ± 8 mmHg) 到 3.87 ± 1.33 kPa (29 ± 10 mmHg)〕和心率增快。如重新开始地高辛治疗，则上述血流动力学各种参数可恢复至停药前水平。

洋地黄的长期疗效也可不停药而通过反复的血流动力学研究予以证实。例如 Taylor 等报告患冠心病的患者服用地高辛后血流动力学的改善可持续至少 3 个月。

几项其他研究包括停药研究发现，在长期治疗中洋地黄对血流动力学的作用可出现耐药性。这种耐药性的发生率及程度尚未十分明确。

洋地黄的耐药问题在服用洋地黄多年的老年患者特别突出，对老年患者洋地黄停药研究的结果将在以下几节中讨论。

(二) 洋地黄正性肌力药物的作用机制

洋地黄正性肌力作用是由于其抑制了细胞膜上的 Na⁺ K⁺ A T P 酶的激活，从而提高了细胞内钠离子的浓度。细胞内的钠离子可与钙交换，因此，细胞内的钙浓度也升高，结果增强了心肌的收缩力。这种机制也有人提出疑问，但其他的机制尚未被证实。

(三) 洋地黄正性肌力药物作用与年龄的关系

一般认为老年人和老年动物的心肌与年轻者相比对洋地黄的敏感性降低。例如 Lakatta 等报告老年动物的心肌对儿茶酚胺的敏感性较年幼者低。这些发现促使人们研究年龄对洋

地黄肌力作用的影响。几项实验性研究发现,与儿茶酚胺的反应相似,洋地黄的正性肌力作用随增龄而减弱。例如Guarnieri等报告老年鼠心肌对洋地黄的敏感性较年轻鼠低。Gerstenblith等(用同一组研究对象)研究了老龄对心脏起搏的影响,并从年轻和老年鼠心肌的洋地黄正性肌力作用和 $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ 酶受体的抑制作用之间的关系中研究老龄的影响。离体心肌收缩性的一些指标(心肌张力和张力产生的速率)与年龄无关。洋地黄引起早搏的潜在可能性也与年龄无关。然而,年轻成年鼠的心肌对洋地黄的心肌收缩反应比老年鼠更强烈。洋地黄对酶受体的作用不随年龄而发生变化。

在最近的研究中,Guarnieri等研究了洋地黄对成年和老年狗的心肌的作用。将快速洋地黄制剂醋毒毛花甙元(乙酰毒毛旋花子甙元, Acetylstrophanthidin)快速静脉注入6条健康的成年狗(2~3岁)和7条老年狗(12~14岁)体内。在出现中毒表现时(定为室性心动过速)给年轻和年老狗所使用的药物剂量及其血清浓度没有差别。然而 dp/dt 测定则显示年轻成年狗心肌收缩力的增加是老年狗的二倍。这种差别在 β -肾上腺素能受体被普拉洛尔(Practolol)阻断后仍存在。因此得出结论,老年狗对洋地黄中毒的敏感性没有改变,但对洋地黄甙的心肌收缩力的反应明显降低。

临床研究得到相反的结果。Cokkinos等研究了洋地黄和异丙肾上腺素的正性肌力作用与年龄的关系。用二组无心脏病者进行了对照研究。年轻组的年龄为15到52岁(平均34.3岁),老年组的年龄从60到76岁(平均65.3岁)。根据收缩时间间期的长短来判断心肌的收缩性能,洋地黄对年轻人和老年人心肌收缩力的作用是类似的。因此,这些学者指出洋地黄对老年人心力衰竭的治疗有肯定的价值。异丙肾上腺

素则与洋地黄不同，它不改变老年人心肌的收缩性，但可增强年轻人心肌的收缩性。这与动物研究的结果是相一致的。

Firth等评价了长期口服地高辛治疗的各种年龄的缺血性心脏病患者在休息时和极量运动时地高辛对心室功能的影响。他们发现地高辛的作用与年龄无关。例如服用地高辛后，全组患者（37~68岁）在休息时的射血分数增加极少和不明显，从 0.48 ± 0.2 到 0.49 ± 0.2 。有2例均为68岁，其射血分数分别从0.70增加至0.73和从0.38增至0.41。运动时的射血分数在全组患者中由 0.45 ± 0.2 增至 0.48 ± 0.2 ，在上述2位老人则分别由0.67增至0.71和由0.28增至0.36。

以上描述的一些研究所发现的洋地黄甙的心肌收缩作用在年轻和老年患者的差别，可归结有以下原因：

1. 血清药物浓度不同。如在临床药理学章节里讨论的那样，当接受同样剂量的洋地黄甙治疗时，老人的血清药物浓度比年轻人高。然而，Guarnieri等的研究是尽管发现肌肉的收缩反应有明显的不同，但没有发现血清药物浓度在各年龄组有所差别。

2. 交感神经张力不同。老年人交感神经张力低，因此引起肌肉收缩反应降低。然而即使阻断交感神经后，肌肉收缩反应的差别仍然存在。

3. Guarnieri等研究了年龄因素对洋地黄甙抑制细胞 $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATP}$ 酶作用的影响。未发现这种抑制作用与年龄有关。因此认为，与年龄相关的收缩反应降低的机制与酶受体受到抑制无关。其机制可能与一种钙离子的活动过程有关。

（四）老年人不必使用洋地黄的问题