

李小鹰 叶 平 编写

黄 宛 审校

最新心血管用药

人民军医出版社

最新心血管用药

ZUIXIN XINXUEGUAN YONGYAO

李小鹰 叶平 编写
黄宛 审校



人民军医出版社

京



A0046631



内 容 提 要

本书介绍了国内外心血管疾病治疗中各种新药、新的用药方法以及对传统药物新的认识和评价。同时阐述了心血管药物间的相互作用及如何根据病情选用药物。可为广大心血管疾病工作者,在临床与科研工作中提供有益的帮助,也是心血管疾病病人自我保健的重要参考书。

责任编辑 高振华

最新心血管用药

李小鹰等 编写

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

新华书店总店科技发行所发行

开本: 787×1092mm 1/32 · 印张: 15 字数: 331千字

1993年1月第1版 1993年1月(北京)第1次印刷

印数: 1~8,000 定价: 9.50元

ISBN 7-80020-352-2/R · 295

〔科技新书目, 279-247⑦〕

序

由于多种原因（包括近十多年生活营养的改善，平均寿命的延长以及一些对心血管不利的因素一时难以根除）心血管疾病已在我国成为影响广大人民健康与寿命极为重要的一个病种。因而心血管疾病的内、外科治疗也在国内蓬勃的发展中。在现有的各种治疗方案中，包括手术治疗前后，电转复以及人工起搏前后，药物治疗依然是极为必须而经常性的疗法。为此近年来国内出版了不少有关的书籍。

由李小鹰及叶平两位医师编写的这本“最新心血管用药”一书确有几项值得特别提出的优点。

在第一篇中编写者详尽而有秩序地列出最新的心血管药物，并简明地说明各药的药代动力学，药效学，对生活质量的影响及我国常用的剂量及给药法。（凡对我国尚未采用的药物也都注明，并建议从小剂量开始试用）。第二篇编写出心血管药物之间以及与其他常用药物之间的相互作用。这一篇虽然篇幅不长，并且与第一篇中有某些重复之处，但在目前较繁复的治疗中却是个极为重要的问题。心血管病医生们在欲加用一种新药前，若能阅读此篇，会对药物的相互作用一目了然。第三篇则以当前最新的观点，简明扼要地说明在什么病情下，应如何缓急轻重的采用哪些药物进行恰当的医疗。尤为突出的是在本书最后附有中英文索引，包括药名、关键词、缩写字，相关药物及所引用的多中心研究的代号等，使用起来极为便利。

由于本书的上述特点，既新且明，故此值得每一位心血管病工作者一读，对于每一位有心学习的内科工作者，本书也不失是一个良师益友。

黄 宛

1992年4月

前 言

在过去的十几年中，新的心血管药物格外多地涌现出来，以致于使许多临床医生们感到难于正确地选择和使用它们。同样，在过去的十几年中，出现了新的更严格的临床药效评价方法，即人们不再仅仅满足于知道某种药物有哪些药理学特性及对哪些病人有益，更重要的是还要去评价这种药物及其用法能否降低病人的病死率，能否减少疾病的发病率以及能否提高病人的生活质量。因此相继出现了许多经安慰剂严格对照的，大系列、多中心、国际性协作进行的临床药效学研究，其中影响较大的如急性心肌梗塞治疗中和抗心律失常治疗中的多中心研究。这些结果无疑会给我们带来新的视野、新的方法和新的思路。

我们编写此书的目的在于：

1. 尽量详细地介绍新出现的药物以及传统药物的新理论，新作用；
2. 介绍在基础及临床药效研究（特别是大系列多中心研究）结果中这些药物所获得的评价；
3. 说明某些药物应用时国内与国外的区别以及我们的依据。

由于医学科学的飞速发展，所谓“最新心血管用药”也只能是相对而言。我们将继续关注此领域的新成果，并在

需要的时候补充进这本书里去。我们恳切地希望本书的不足之处能得到读者的指教。

愿此书能给心血管病工作者们带来一点帮助。

李小鹰 叶 平

1992年4月于北京

目 录

第一篇 心血管药物各论	(1)
第一章 洋地黄及其他正性肌力作用剂	(1)
第二章 利尿剂	(39)
第三章 血管紧张素转换酶抑制剂	(75)
第四章 硝酸盐	(98)
第五章 影响血管阻力及容量的药物	(121)
第六章 β -阻滞剂	(145)
第七章 钙通道拮抗剂	(181)
第八章 抗血栓药物血小板抑制剂、抗凝剂和溶栓剂	(225)
第九章 降脂药与抗动脉粥样硬化药	(272)
第十章 抗心律失常药物	(294)
第二篇 心血管药物间的相互作用	(358)
第三篇 根据病情选择用药	(389)
英文索引	(452)
中文索引	(464)

第一篇 心血管药物各论

第一章 洋地黄及其他 正性肌力作用剂

本章常用缩写

CHF	congestive heart failure	充血性心衰
ACE	angiotensin converting enzyme	血管紧张素转换酶
AMI	acute myocardial infarction	急性心肌梗塞
GFR	glomerular filtration rate	肾小球滤过率
EF	ejection fraction	射血分数
NE	norepinephrine	去甲肾上腺素
cAMP	cyclic adenosine monophosphate	环磷酸腺苷
ISA	intrinsic sympathomimetic activity	内源性拟交感活性
PDE	phosphodiesterase	磷酸二脂酶

本章目录

洋地黄类药物.....	2
-------------	---

拟交感正性肌力药物及血管扩张剂.....	21
β -受体选择性刺激剂(β_1 , $\beta_1 + \beta_2$)	23
具有ISA的 β -阻滞剂.....	25
强心扩张剂.....	26
多巴胺能制剂.....	29
新多巴胺能制剂.....	31
拟交感剂及血管扩张剂的急性或持久性作用.....	25
急性或慢性心力衰竭.....	35
参考文献.....	36

洋地黄 (Digitalis) 类药物

洋地黄在充血性心力衰竭（简称心衰）中所起的作用

治疗充血性心衰 (CHF) 的目的是减轻目前出现的和可能出现的症状，并预防引起这些症状的原发性疾病，从而降低病死率。迄今为止，虽不能证实洋地黄能完全达到上述目的，但是洋地黄与利尿剂合用仍然是治疗CHF的基础。与此同时，在某些欧洲国家，血管紧张素转换酶 (ACE) 抑制剂已用来代替洋地黄，并作为仅次于利尿剂的二线治疗药物。

洋地黄主要具有三个方面的作用：(1) 减慢心率，特别是在心房颤动时，改善舒张期心室的充盈；(2) 正性肌力作用；(3) 抗交感神经作用。除非在洋地黄中毒时，它导致心率减慢的作用已得到全世界的公认，至于它的正性肌力作用既有不利的一面（增加心脏的工作量，从而增加氧的需要量），也有有利的一面（减少心脏体积及心率，减少心脏的耗氧量）。此外心脏体积的减小可以预防进行性心脏的扩

大。洋地黄所具有的正性肌力——减慢心率作用与拟交感神经的正性肌力作用剂都引起心率加快的作用是不同而独特的。此外，可以口服，使用方便。洋地黄的问题是有效剂量接近中毒剂量，以及与很多药物可起不利的相互作用^[1]。

CHF治疗中洋地黄与ACE抑制剂的对比

在已应用了利尿剂的CHF病人中曾对比单用洋地黄或巯甲丙脯酸 (captopril) 及两者联合应用的效果。为了改善心脏在休息及运动时的血液动力学状态不论是用洋地黄或巯甲丙脯酸都必须加用利尿剂。当与乙丙脯胺酸 (enalapril) 和利尿剂合用比较时，地高辛至少与此ACE抑制剂有同样效果，而且有较小的副作用^[2]。

洋地黄的药效性能

结构 一切强心甙 (cardiac glycosides) 都共有一甙配基环，这是其药效作用所在之处，一般此甙配基环与1~4个糖分子结合，而糖的多少与其药效有密切关系。地高辛是一极化 (polar) 化合物，在立体结构上带有与—OH结合的固醇核，而洋地黄毒甙 (digitoxin) 是非极化体，其侵入中枢神经作用更少。

作用机理 洋地黄的心肌细胞作用发生于当它与肌膜受体，也就是钠泵 (Na/k—ATP酶) 相结合时，因为洋地黄抑制这个泵^[3]，其结果是在临近肌膜处的细胞内钠离子暂时增多，这又通过钠—钙离子交换机理使钙更多的进入心肌细胞，结果是细胞内钙离子浓度增多，心肌收缩力加强。

植物神经系统与洋地黄的治疗作用及它的毒作用均有关。副交感神经兴奋起着两项治疗作用，即窦性心率减慢及房室结抑制，因此洋地黄对房室结的抑制部分是由于迷走神经张力的影响，而迷走神经张力又是因人而异的。此外在阻

滞了迷走神经之后，洋地黄仍可抑制结性组织，说明洋地黄对结性组织有直接抑制作用，机理不清。

交感神经抑制是洋地黄用以治疗CHF的一个重要作用。洋地黄可抑制交感神经在肌肉中的活性。此作用发生在血液动力学改变之前。静脉滴注多巴酚丁胺却无类似的作用^[4]。

与此相反的是地高辛的部分毒性作用却是由于它的拟交感神经作用（作用位点在接近第四脑室底部），此作用与细胞内钙离子过度增加联合起来导致中毒时的心律失常。

静注地高辛的血液动力学作用，是在1944年由McMichael与Sharpey-Schafer首先发表经典性文章论述的。他们在该论文中证明急性洋地黄化改进心脏排出量及心衰^[5]。他们发现静脉压的降低是由于心衰改善后，交感神经张力降低所致，而洋地黄对于周围动静脉的直接作用却是使之轻度收缩（因细胞内钙增多）。洋地黄使房室传导延迟及使房室结不应期延长主要是通过迷走神经张力加强，而洋地黄本身仅有较轻微的直接抑制作用。洋地黄对房室结的作用也发生于其正性肌力作用之后；而这两种作用各具有不同的机理。

地高辛 (Digoxin) 的药物代谢动力学 见表 I-1-1。

当病人的肾功能正常时，其半衰期为1.5天，主要部分是不经变化地自肾脏排出。约18至28%是由非肾脏途径排出（粪便、肝代谢）。在大约10%的病人中，肠内细菌将地高辛转变为无活性的还原产物——双氢地高辛。在这些病人中地高辛的血浓度持续较低，除非肠内细菌因用抗生素（例如红霉素等）而受到抑制，这时便使血中地高辛水平升高。同一剂量的地高辛血药浓度却受很多药代动力学因素的影响（见表 I-1-2，I-1-3）。如肾功能低于正常，其排出受阻，

表 I-1-1 地高辛的药代学

-
- 1.口服后75%迅速吸收,其余部分在下肠道内由细菌转化为地高辛还原产物而失去活性
 - 2.有效的地高辛在血液循环内,不与血浆蛋白结合,“治疗水平”为1~2 ng/ml,血内半衰期为36小时
 - 3.地高辛在体内与心肌及骨骼肌受体相结合
 - 4.为脂溶性,因而浸入脑内
 - 5.大部分吸收的地高辛以其原样由尿排出(经肾小管排泄及肾小球滤过)。其余25%经过非肾途径排出
 - 6.在肾功衰竭时,其分布体积缩小
 - 7.在瘦小体格内,与体内骨骼肌的总结合量减少
-

表 I-1-2 地高辛水平低的原因

-
- 1.剂量太低或未服用
 - 2.吸收差:
 - 吸收力差,高糖膳食
 - 药物影响:消胆胺、sulfalazine、新霉素、PAS、kaolin-pectin、利福平以及甲状腺机能亢进(以及其他可能机理)
 - 肠道内转化为无活性的代谢产物增多
 - 3.肾排出加强,当血管扩张剂增加肾血流量及提高肾小球过滤率(GFR)时
-

**表 I-1-3 药物相互作用及其他原因导致血内
地高辛水平过高**

未顾及体小而开始剂量过大(瘦小体质者)

肾排出降低

严重的低血钾($<3\text{mmol/L}$)

同时用的心脏药(奎尼丁、维拉帕米、胺碘酮)

肾血流量低(充血性心衰, β 阻滞剂)

GFR降低(维拉帕米及其他药)

非肾排出降低

抗心律失常药(奎尼丁、维拉帕米、胺碘酮、心律平)

钙拮抗剂(维拉帕米及其他)

在肠道转化为地高辛还原代谢物减少

由抗生素引起肠道细菌破坏, 致使地高辛不能转化为无活性

代谢产物(红霉素、四环素等)

维持量必须较低, 此外负荷剂量也受体重的影响, 这是由于较小的骨骼肌意味着较小量的骨骼肌受体, 因此, 例如在一年老体瘦的病人中, 给予相同的负荷剂量将使他的血内地高辛水平较高。

地高辛的剂量 不少人曾根据净体重, 肾功能列出不同计算剂量的方程式, 但没有一个公式比得上一位有经验医生对正确地高辛剂量的直觉估计^[6]。

在紧急情况下可能需要一负荷剂量, 这是由于需要一定

量的地高辛使全身骨骼肌的受体饱和，因而负荷剂量决定于身体净重量（在老年及严重肾功能损伤者负荷量较低）。一般的静注地高辛负荷剂量是0.75~1mg，该剂量可使暂时的血内高峰值达到95ng/ml而无中毒影响，（中毒作用一般仅出现在稳定期水平超过2ng/ml时），口服1mg的负荷剂量在1~5小时内产生超过1ng/ml的血内高峰值，而最大正性肌力作用发生于口服后4~6小时内。洋地黄化目前往往是用在一段时间内给予多个剂量（如0.5mg，1日2次，共2天，或0.5mg，1日3次，1天内达到洋地黄化以后以每天0.25mg维持量）来达到。上述方法目的是允许不同的胃肠道吸收量及不同的心脏反应，以及可能存在的药物相互作用。当不用负荷剂量时，稳定的血浆及组织内水平可在5~7天内达到。快速洋地黄化可联合应用静注法（静注0.5mg地高辛，继以口服一或二次0.25mg地高辛）直至总剂量为0.75~1.0mg。

通常的维持量保留在每天服0.25mg，即使肝肾功能情况不一。最恰当的剂量主要决定于肾功能，因而可变动于每天0.1至0.75mg之间^[7]，我们建议每晚服1次晚间剂量，使次日早晨达到平衡稳定水平，以便查明血内浓度。至于查血内水平与抽血时间早晚或是否就餐无关。一般说来，目前认为无须达到最高而可耐受的水平，剂量应根据血内地高辛水平而决定。在心房颤动中所需剂量，目标是使休息时心搏次数低于90次/分，而允许运动后略有升高。当CHF好转时可能需要加用维拉帕米或 β -阻滞剂（见本书第三篇）。

洋地黄的适应证及禁忌证

适应证 洋地黄的最切实的适应证依然是慢性CHF合并心房颤动。它也适用于其他原因所引起的心房颤动和急性阵发性室上性心动过速。在这类心律失常的治疗中可单独用地

高辛，也可与维拉帕米，硫氮萆酮或 β -阻滞剂合用。如当时还有心力衰竭则最好与上述药合用，但若准备电转复，首先应除外洋地黄中毒。

在治疗低排出量的心衰，心律为窦性时是否应用洋地黄，这曾经经过一些反复，起初认为此时仍应用洋地黄及利尿剂作为第一线治疗，但后来的一些报告，认为这种治疗无效，并认为病人对洋地黄已产生耐药性，因而应用洋地黄的便减少了，这在英国特别明显，然而近年来通过3个极好对照的单盲性研究，洋地黄的疗效得以重新肯定^[8]。在轻、中度CHF中，虽然射血分数(ejection fraction, EF)仅为25%~30%，洋地黄仍然能改善并维持病人的活动量。在另一项研究中查明洋地黄确使EF增加，在与杂莫洛尔(xamoterol)比较时，洋地黄确能导致微小但明确的症状改善。由于长期应用洋地黄制剂仅使有些而不是全部慢性心衰病人获得好处，因而确定哪些病人该长期用此药获得最大利益，对医生是个考验。

在没有明显心衰而近期发生心房颤动者（在1周之内），洋地黄并不比安慰剂更有利于转复为窦性心律^[9]。在心房扑动中对一般剂量的洋地黄无反应，但应用大剂量洋地黄可直接抑制药室结，从而引起不同程度的房室阻滞使心室率减慢，或使扑动转为颤动。心房颤动与扑动不同，仅需用一般剂量洋地黄，因为此时迷走神经起了更大的作用，而且洋地黄本身对房室结也轻度抑制。

当二尖瓣狭窄而有窦性心律时，有人曾“预防”性地应用洋地黄，目的是为了预防突然发生心房颤动和减慢窦性心率以改善心室的充盈。然而（1）突然急性发作的房颤，即使曾用了预防性洋地黄，其心室率依然很快；（2）在窦性

心律中用洋地黄其抑制窦房结功能不太有效，而不如用 β -阻滞剂效果明显。

急性左心衰竭，一般在考虑洋地黄前应该用更强些的正性肌力作用的药物如多巴胺，多巴酚丁胺、氨吡酮 (amrinone) 或利尿剂，在瓣膜性心脏病发生心衰时，一般洋地黄化认为是一线治疗，但瓣膜病变若以关闭不全为主则以采用血管扩张剂更为适宜。

在儿童中治疗心衰以洋地黄而不是利尿剂做为一线药物更为适宜，即使是在高排出量有左向或右向分流时，也应首先用洋地黄。但它的效力究竟如何，尚存在着争议^[10]。

禁忌证 (1) 肥厚性阻塞性心肌病 (肥厚性主动脉下狭窄，室间隔不对称性肥厚) 是一严格禁忌证 (除非当时有心房颤动合并心肌衰竭)。因为洋地黄的正性肌力作用可使流出道狭窄更为加重。(2) 洋地黄中毒的可能性往往是禁忌证，必须对过去用洋地黄的剂量充分了解，测验肾功能及测定血清地高辛水平。(3) 在某些预激症候群中洋地黄可以加速房室旁道的前向性传导，从而诱发室速 (VT) 或室颤 (VF)^[11]，因而对这些病人用洋地黄前必须先请专家鉴定。(4) 严重的房室传导阻滞，洋地黄可使间歇性完全性房室阻滞或二度房室传导阻滞恶化，特别是病人曾有阿-斯综合征阵发病史或其房室传导处于不稳定状态时，就如在急性心肌梗塞 (AMI) 或急性心肌炎时。(5) 舒张功能损伤，这种情况最常见于心室严重肥厚，EF正常或较高，虽然有较高的充盈压但充盈率减低，以上这些特征说明是舒张功能损伤，用洋地黄大概不会有助于改善。

相对的禁忌证：(1) 在由于瓣膜狭窄引起的低排出量状态，慢性心包炎，慢性肺源性心脏病，高排出量状态和由