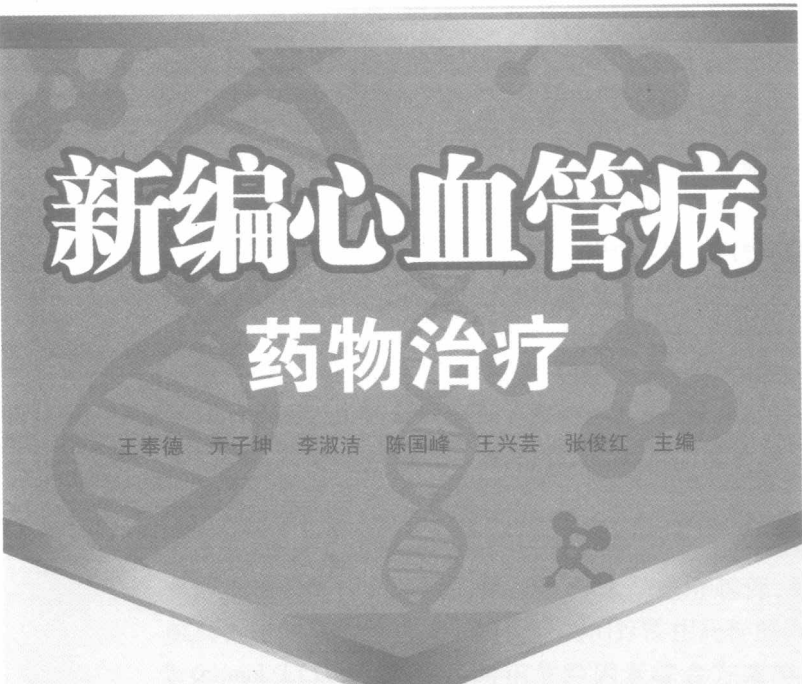


新编心血管病 药物治疗

王奉德 亓子坤 李淑洁 陈国峰 王兴芸 张俊红 主编

New drug treatment of cardiovascular disease

云南出版集团公司
云南科技出版社



新编心血管病

药物治疗

王奉德 元子坤 李淑洁 陈国峰 王兴芸 张俊红 主编

云南出版集团公司

云南科技出版社

· 昆明 ·

图书在版编目(CIP)数据

新编心血管病药物治疗/王奉德,李淑洁,陈国峰编
著. —昆明:云南科技出版社,2009.8
(新编临床医学丛书)
ISBN 978-7-5416-3375-1

I. 新… II. ①王…②李…③陈… III. 心脏血管疾病—
药物治疗法 IV. R540.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 142749 号

云南出版集团公司
云南科技出版社出版发行
(昆明市环城西路 609 号云南新闻出版大楼 邮政编码:650034)
昆明锦润印刷有限公司印刷 全国新华书店经销
开本:889mm×1194mm 1/32 印张:8.5 字数:210 千字
2009 年 8 月第 1 版 2009 年 8 月第 1 次印刷
定价:160.00 元 (共五册)

编委会名单

主 编 王奉德 亓子坤 李淑洁
陈国峰 王兴芸 张俊红

副主编 魏 榕 贺玉莲 韩猛祥
魏凤群 裴 鹏 马 龙

前 言

心血管病是严重危害人民身体健康的疾病,现已成为人群中主要的死亡原因之一。不断提高对本病的药物治疗水平,越来越显示其重要性。本书内容主要以编著者的临床药学经验为主,参考国内外主要相关文献,对药物治疗心血管病方面作了重点叙述,其中既有治疗心血管病药物的最新介绍,又有其详尽的临床试验研究,力求做到提高心血管病药物治疗水平的目的。

本书共分九章,以翔实的资料介绍了国内外心血管病治疗中的各种新药物、新用法及疗效评价。分别介绍了洋地黄及其他正性肌力药物、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、硝酸盐、 β 受体阻滞剂、钙离子通道拮抗剂、抗血栓药物:血小板抑制剂、抗凝剂和溶栓剂、降脂药与抗动脉粥样硬化药,重点论述了心血管病的药物治疗、药理研究及常用药物的用法;对心血管病的诊治起指导作用。

由于知识水平有限,加之时间仓促,书中难免有差错之处,望同道谅解并指正,同时对书中引用的中外文献及作者一并表示感谢。

编者



目 录

第一章 洋地黄及其他正性肌力药物	(1)
第一节 概论——慢性与急性心力衰竭的治疗	(1)
第二节 洋地黄制剂	(2)
第三节 急性拟交感正性肌力药物及血管扩张剂	(17)
第四节 混合性可静脉用的肾上腺能正性肌力药物 ...	(20)
第五节 正性肌力——血管扩张混合作用剂	(25)
第六节 拟交感神经药及血管扩张剂的急性或长期 作用	(29)
第七节 充血性心力衰竭的最大限度疗法	(29)
第二章 利尿剂	(33)
第一节 概 论	(33)
第二节 襻利尿剂	(35)
第三节 噻嗪类利尿剂	(41)
第四节 保钾或潴钾利尿剂	(49)



第五节 复合性利尿剂	(51)
第六节 利尿治疗的特殊问题	(52)
第三章 血管紧张素转换酶抑制剂	(59)
第一节 ACEI 的作用机制	(59)
第二节 ACEI 的分类	(62)
第三节 ACEI 的治疗作用	(64)
第四节 ACEI 副作用	(75)
第五节 ACEI 药物联合作用及相互作用	(77)
第六节 ACEI 药物介绍	(79)
第七节 ACEI 总结	(87)
第四章 硝酸盐	(90)
第一节 硝酸盐的作用机制	(90)
第二节 硝酸盐的药代动力学	(92)
第三节 硝酸盐的治疗作用	(94)
第四节 副作用与硝酸盐耐药性	(102)
第五节 其他抗心绞痛药物	(105)
第六节 总 结	(107)



第五章 影响血管阻力及容量的药物	(109)
第一节 血管扩张剂	(109)
第二节 血管收缩剂	(127)
第六章 β 受体阻滞剂	(130)
第一节 β 肾上腺能受体及其信息传递	(130)
第二节 药理学特性	(132)
第三节 药代动力学特性	(135)
第四节 β 阻滞剂的副作用和药物相互作用	(136)
第五节 β 阻滞剂的治疗作用	(140)
第七章 钙离子通道拮抗剂	(158)
第一节 钙拮抗剂的药理学特点	(159)
第二节 钙拮抗剂分类	(163)
第三节 钙拮抗剂的主要适应证	(165)
第四节 钙拮抗剂的副作用	(167)
第五节 钙拮抗剂药物介绍	(169)
第八章 抗血栓药物:血小板抑制剂、抗凝剂和溶栓剂	(201)
第一节 血栓的形成机制	(201)
第二节 血小板抑制剂	(203)



第三节	抗凝剂	(214)
第四节	溶栓剂	(225)
第五节	溶栓治疗的特殊问题	(237)
第六节	溶栓治疗的方案选择	(239)
第九章	降脂药与抗动脉粥样硬化药	(242)
第一节	高脂血症	(242)
第二节	高脂血症的治疗原则	(247)
第三节	降脂药物	(250)
第四节	抗动脉粥样硬化的药物	(259)



第一章 洋地黄及其他正性肌力药物

第一节 概论——慢性与急性心力衰竭的治疗

治疗慢性充血性心力衰竭(congestive heart failure, 简称心衰或 CHF)的目的不同于急性 CHF。治疗慢性 CHF 有多种目的,包括缓解症状,改善血流动力学状态,防止恶化及反复住院,更重要的是降低病死率。在一系列的临床试验中,首先使用血管扩张剂,然后用血管紧张素转换酶(angiotension converting enzyme, ACE)抑制剂的结果显示,如果对 CHF 顺其自然过程发展,以常规方法治疗,CHF 的临床过程最终表现为丧失劳动能力。然而,CHF 的临床情况不一,轻者可表现为劳力型呼吸困难,重症 CHF 即使卧床休息仍有症状(NYHA 心功能 I ~ IV 级),地高辛不是常规疗法。但是,ACE 抑制剂在早期轻度心衰时常与利尿剂合用,这主要是由于 ACE 抑制剂可延缓早期心衰进展为严重的 CHF,而地高辛无此作用。治疗严重的心衰时,利尿剂、ACE 抑制剂和地高辛联合应用已成为标准的三联疗法。虽然地高辛的正性肌力作用较弱,但却有其特征。地高辛虽仅有轻度正性肌力作用,但它还可减慢心室率,心房颤动时尤其明显,从而改善舒张期的心室充盈。此外,地高辛还能降低由循环衰竭产生的交感神经张力增加。合理使用地高辛是本章的重点,需要透彻地了解影响地高辛效力和毒性的多种因素以及与多种药物间的相互作用。



在急性心力衰竭,快速降低肺毛细血管压和左房充盈压与增加心排量同样重要。多种静脉用正性肌力药物,包括多巴胺、多巴酚丁胺、氨力农(或米力农)及其他均可达到这些目的。有些药物,如较大剂量的多巴胺以及去甲肾上腺素可引起周围血管收缩,用于休克状态使血压上升。另一组药物,如氨力农、米力农和小剂量多巴胺具有明显的血管扩张作用,对于血压维持在正常范围的病人,这种作用是有益的。这种正性肌力和扩血管疗法应与利尿剂合用。另外,硝酸盐类药物减轻前负荷常很有用。在急性心力衰竭伴低氧血症和电解质紊乱的病人中很难预料地高辛的作用,因此经常将地高辛推迟至急性心力衰竭得到满意控制后使用。

第二节 洋地黄制剂

洋地黄具有正性肌力和减慢心率双重作用,与许多可能引起心动过速的拟交感胺的正性肌力药物相比,洋地黄的这种作用是独特的。另外,在美国尚无其他正性肌力药物获准口服使用。因此,尽管洋地黄的治疗量和中毒量十分接近,并与许多药物有相互作用,但此药目前仍为基本的正性肌力药。

一、地高辛(digoxin)

1. 药理学特性

一切强心甙(cardiac glycosides)都具有一个甙配基环,这是其药理学活性所在之处。此甙配基环常与1~4个糖分子结合,而糖分子的多少与其药效有密切关系。地高辛是一个极化物,在结构上常有一个OH基团,与类固醇环结合;而洋地黄毒甙(digitoxin)为非极化体,对中枢神经系统的作用较小。

对钠泵的抑制可解释洋地黄对心肌细胞的作用。由于钠泵



受到抑制,邻近肌膜处的细胞内钠暂时增多,这样,通过钠钙交换机制促进钙内流,结果是细胞内钙离子浓度增加,心肌收缩力增强。

副交感神经兴奋可减慢窦性心率和抑制房室结传导。洋地黄对房室结的抑制程度部分地取决于迷走神经的张力,而迷走神经张力又是因人而异。此外,阻滞了迷走神经后,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,但机制不清。副交感神经的作用可部分地解释洋地黄中毒时的一些症状,如恶心、呕吐和厌食。

抑制交感神经对洋地黄治疗 CHF 具有重要意义。洋地黄抑制交感神经活性,并发生于血流动力学改善之前,静脉滴注多巴酚丁胺却无类似作用。

地高辛的利钠作用是由于它抑制并降低肾钠泵活性,因而抑制肾脏释放肾素。肾素释放减少,导致血管扩张,有助于抵消地高辛的直接收缩血管作用。

静脉注射地高辛产生的血流动力学改变,最早于 1944 年由 McMichael 和 Sharpey. Schafer 在一篇经典性文章中描述。他们发现急性洋地黄化后增加心排血量和改善心衰。交感神经张力降低使静脉压下降。地高辛对周围静脉的直接作用是使之轻度收缩(因细胞内钙增多);地高辛延缓房室传导,延长房室结不应期。这种作用主要依赖于迷走神经张力加强。而对房室结的直接抑制作用较轻。地高辛对房室结的抑制发生于正性肌力作用之后,而这两种作用各具不同的机制。

地高辛的药代动力学:地高辛的血清半衰期是 1.5d,主要部分以原形自肾脏排泄,肾功能正常时,约 30% 是由非肾脏途径排泄(粪便、肝代谢)(表 1-1)。在洋地黄化的病人,约 50% 的地高辛与骨骼肌受体结合,这种方式占分布容积的大部分。骨骼肌中洋地黄与受体间的“相配性”明显低于心肌,心肌是洋地黄作



用的主要部位。在约 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。使用抗生素(如红霉素或四环素)可抑制肠内细菌,否则这些病人的地高辛血浓度持续较低。很多药代动力学因素影响同一剂量地高辛的血药浓度。如肾功能低于正常,排泄受损,维持量必须较低,此时负荷量也应较低(表 1-2,1-3)。

表 1-1 地高辛的药代动力学

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 1~2ng/ml, 血内半衰期为 36h
3. 地高辛在体内与心肌及骨骼受体结合
4. 为脂溶性,因而浸入脑内
5. 大部分吸收的地高辛以其原形由尿排出(经肾小管排泄及肾小球滤过),其余 20% 经过非肾途径排出,肾功能衰退时,这部分量更多
6. 在慢性肾功能衰竭时,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 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:考来烯胺、sulfalazine、新霉素、PAS、kaolinpectin、利福平
甲状腺功能亢进(以及其他可能的机制)
肠道内转化为无活性的代谢产物
3. 肾排出加强:当血管扩张剂增加肾血流量及提高肾小球滤过率(GFR)时



表 1-3 药物相互作用及其他原因导致的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

严重低血钾($<3\text{mmol/L}$)

同时用心脏药(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(老年人、肾脏疾病)

非肾排出降低

抗心律失常药物(奎尼丁、维拉帕米、胺碘酮、普罗帕酮)

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(红霉素、四环素等)引起肠道细菌破坏,致使地高辛不能转化为无活性还原代谢产物

2. 适应证

(1)CHF 伴心房颤动:洋地黄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引起的心房颤动和阵发性室上性心动过速。在治疗这类心律失常时,洋地黄可单独使用,或与维拉帕米、地尔硫卓或 β 阻滞剂合用。如有心衰,洋地黄首选。但若电转复,首先应除外洋地黄中毒。

(2)窦性心律的 CHF:治疗低心排血量的心衰,心律为窦性时,洋地黄的应用经历了三个时期。最初认为与利尿剂合用是基本的一线药物。尔后一些报告认为洋地黄无效,并产生耐药性,随之其使用减少,特别是在英国更是如此。最近来自于几项双盲对照研究和两次大规模撤药的研究结果,又重新肯定了洋地黄的作用。在 NYHA 心功能 II、III 级的病人中应用地高辛可增加运动耐力,降低患病率。心力衰竭越严重,地高辛越有效。

(3)其他可能的适应证

①地高辛用于治疗阵发性心房颤动,虽然可能有微小的作用,但此药既不能控制心室率,也不能终止发作。选择控制阵发性心房颤动的药物,已从地高辛转移至特异性的抗心律失常药物,如氟卡胺、索他洛尔和胺碘酮。



②在没有心衰的慢性心房颤动,洋地黄对控制运动时心率远不如普洛萘尔或维拉帕米有效。因此,实际上经常在地高辛基础上加用小剂量的 β 阻滞剂或维拉帕米,其目的在于更好地控制运动时心率,但应注意地高辛与维拉帕米的相互作用。

③当二尖瓣狭窄而有窦性心律时,不需要预防性使用地高辛。此时使用抗凝剂和抗心律失常药物是重要的,特别是在有阵发性心房颤动时。

④急性左心衰竭,一般应首先考虑用些更强力的正性肌力药物,如多巴酚丁胺、氨力农、米力农或静脉用利尿剂,以后再考虑是否用洋地黄制剂。

⑤在瓣膜性心脏病发生心衰时,应早期常规洋地黄化。但若有瓣膜关闭不全,最好与ACE抑制剂合用。在任何可能情况下,一般原则应当置换受损的瓣膜。

⑥治疗儿童的心衰,以洋地黄而不是利尿剂作为一线药物,甚至在有右或左向分流的高排量情况下,洋地黄仍可首选。但它的效力究竟如何,尚存在争议。

3. 剂量及用法

不少人曾根据净体重、肾功能列出不同计算剂量的方程式,但没有一个公式能比得上一位有经验的医师对地高辛剂量的经验性估计。

在紧急的情况下可能需要一定负荷剂量,这是由于需要一定量的地高辛使全身骨骼肌受体饱和,渗透到组织中以达到平衡。这样,负荷剂量取决于身体净体重(在老年和严重肾功能损伤者负荷量较低)。口服0.75mg负荷剂量,然后每6h口服0.25mg。地高辛的正性肌力作用在6h达高峰,并不明显低于地高辛剂量加倍所起到的作用。

洋地黄化目前往往采用在一段时间内给予多个剂量的方法(0.5mg, 2/d, 共2d, 或0.5mg, 3/d, 共1d, 达到洋地黄化后每0.25mg维持)。上述方法目的是允许胃肠道对洋地黄的吸收量和



心脏反应的差异,以及可能存在的药物间的相互作用。如有用负荷剂量,5~7d内才能达到稳定的血浆和组织浓度。快速洋地黄化可联合应用静脉注射(0.5mg 地高辛)和口服法(口服1或2次0.25mg 地高辛),直至总量达到0.75~1.0mg。

地高辛的维持量通常为每日0.25mg,可变动0.125~0.75mg之间,主要取决于肾功能。在RADIANCE研究中,平均剂量0.3mg,以达到血浓度0.9~2.0mg/ml。每一病人的地高辛剂量必须个体化。一般来说,目前认为无须达到最高且可耐受的剂量,而是根据血内地高辛水平决定剂量。

4. 禁忌证

绝对禁忌证:①肥厚性梗阻型心肌病(肥厚性主动脉瓣下狭窄,室间隔非对称性肥厚)是一禁忌证(除非当时有心房颤动合并重症心力衰竭),因为洋地黄的正性肌力作用可加重流出道狭窄。②在充分了解过去使用洋地黄的剂量,检测肾功能及血中地高辛浓度前,疑有洋地黄中毒的可能性时往往是禁忌证。③预激综合征的某些情况下,洋地黄可加速房室旁道的前向性传导,从而诱发室速或室颤。④严重的房室结传导阻滞,特别是病人曾有阿-斯综合征发作史,或其房室传导处于不稳定状态时,如急性心肌梗死或急性心肌炎。⑤舒张功能不全,这种情况最常见于向心性心室肥厚,如高血压病和主动脉瓣狭窄,射血分数正常或较高,用洋地黄大概无助于改善。

相对禁忌证:①瓣膜狭窄或慢性心包炎引起的低心排血量状态,预期对洋地黄反应不良。②高心排血量状态,如慢性肺源性心脏病和甲状腺功能亢进。③未合并心衰的心房颤动,或甲状腺功能亢进引起的心房颤动。④低钾血症、慢性肺源性心脏病、黏液性水肿或急性氧血症等,均可增加对一般治疗剂量洋地黄的敏感性。⑤急性心肌梗死早期和梗死后期,可能增加心律失常的危险性。⑥肾功能衰竭时应使用小剂量洋地黄,监测血清钾浓度,注意洋地黄中毒的表现。⑦窦性心动过缓或病窦综合征的病人偶尔会呈现



窦性心率明显降低或窦性停搏,特别是与其他抑制窦房结的药物合用时,如 β 阻滞剂、地尔硫卓、利血平、甲基多巴和可乐宁。⑧与抑制房室传导的药物(维拉帕米、地尔硫卓、 β 阻滞剂、胺碘酮)合用时,静脉注射地高辛是危险的。⑨与改变地高辛浓度的药物合用时,尤其是奎尼丁,更易于诱发心律失常。⑩急性肾小球肾炎合并心衰时不宜用洋地黄,此时洋地黄排泄受阻。⑪重症心肌炎时洋地黄既易引起心律失常又无明显效果。⑫电转复时洋地黄浓度应保持在治疗范围内,以避免转复后的室性心律失常。对已疑有洋地黄中毒者,应推迟电转复;如必须进行电转复,电量应最低量开始,必要时也须谨慎地逐渐增加极电量。

5. 洋地黄毒性

老年人患者有晚期心脏病合并心房颤动、肾功能异常时,典型易于发生洋地黄中毒(表1-4)。低钾血症常见。然而,任何服用洋地黄的病人或其他洋地黄类药物的病人如新出现胃肠道、眼科或中枢神经系统症状,或新出现心律失常或房室传导阻滞,都要考虑到是洋地黄中毒。有些症状并非必然先有心律失常。洋地黄毒性作用的细胞学机制部分在于:①细胞储钙过多,易诱发以钙离子为依据的迟发性后除极,从而引起室性搏动。②过高的迷走神经刺激,诱发窦性心动过缓和房室阻滞。③附加的洋地黄对结性组织的“直接”抑制。洋地黄可诱发缺血性心律失常,有些是以钙过度负荷为其病理基础的。

表1-4 洋地黄毒性作用的特征

系 统	症状及体征
胃 肠 道	食欲不振、恶心、呕吐、腹泻
神 经 系 统	无力、疲乏、错乱、面部疼痛、失眠、抑郁、眩晕、色彩视(光周围呈绿或黄色)
心 脏	心悸、心律失常、晕厥
血 液	地高辛水平高,特别易合并低血钾,查镁、尿素氮、肌酐浓度