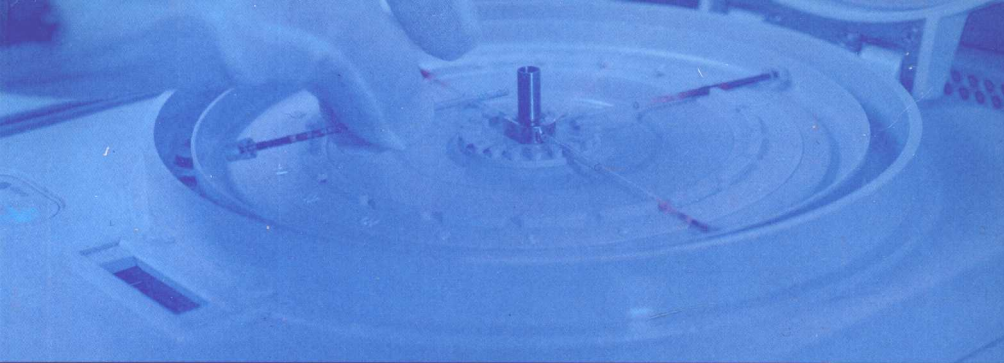


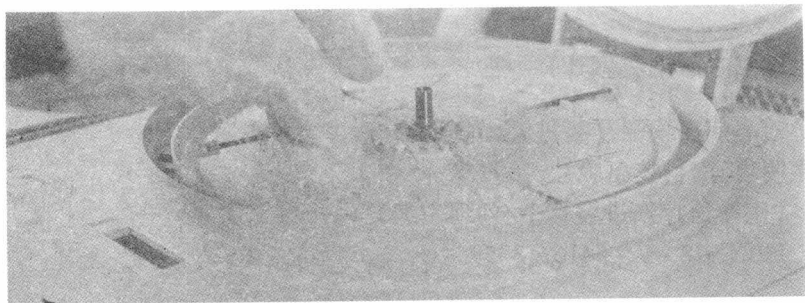


冠心病药物 治疗新进展

刘珂 韩梅 窦会芹 高蕾 主编

*Advances in medical treatment of
coronary heart disease*

云南出版集团公司
云南科技出版社



冠心病药物

江苏工业学院图书馆
藏书章

刘 玟 梅 编著

*Advances in medical treatment of
coronary heart disease*

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

冠心病药物治疗新进展/刘珂,韩梅,窦会芹编著.
昆明:云南科技出版社,2009.8
(医学诊疗新进展丛书/刘珂主编)
ISBN 978-7-5416-3359-1

I. 冠… II. ①刘…②韩…③窦… III. ①冠心病—药物治疗
法 IV. R541.405

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 135080 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:10.125 字数:250 千字
2009 年 8 月第 1 版 2009 年 8 月第 1 次印刷
定价:125.00 元(共五册)

编委会名单

主 编 刘 珂 韩 梅 窦会芹
高 蕾

前 言

冠心病是严重危害人民身体健康的重大疾病,现已成为人群中主要的死亡原因之一。不断提高对本病的早期诊断及药物治疗水平,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,对药物治疗冠心病方面作了重点叙述,其中既有治疗冠心病药物的最新介绍,又有其详尽的临床试验研究,力求做到提高冠心病药物治疗水平的目的。

本书共分十章,第一章为基础理论篇,对引起冠心病的易患因素及流行病学特点作了简要概述;第二章为诊断篇,对冠心病的心电图诊断进行叙述;第三章至第九章重点论述了冠心病的药物治疗、药理研究及常用药物的用法;第十章为预防篇,简要介绍了血脂异常防治措施,对冠心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 冠心病的易患因素及流行病学特点	(1)
第一节 概 述	(1)
第二节 冠心病的危险因素和一级预防	(4)
第二章 冠心病的心电图诊断	(25)
第一节 心肌梗死的心电图特点及鉴别诊断	(25)
第二节 冠状动脉供血不足的心电图表现	(39)
第三章 急性心肌梗死的药物治疗进展	(43)
第一节 溶栓治疗	(43)
第二节 β 受体阻滞剂在急性心肌梗死中的应用	(70)
第三节 心肌梗死的抗血小板药物治疗进展	(85)
第四节 硝酸酯类治疗急性心肌梗死的临床试验	(89)
第五节 转换酶抑制剂治疗心肌梗死的临床试验	(93)
第六节 钙拮抗剂治疗心肌梗死的临床试验	(100)
第七节 急性心肌梗死后长期抗凝治疗试验	(108)
第四章 心绞痛的药物治疗进展	(112)
第一节 抗血小板制剂与心绞痛	(112)
第二节 溶栓方法治疗心绞痛	(113)
第三节 钙拮抗剂与心绞痛	(116)



第五章 溶栓治疗方法进展	(119)
第一节 血栓溶解机制	(120)
第二节 溶栓剂的种类及其作用机理	(121)
第三节 溶栓治疗的适应证及禁忌症	(124)
第四节 溶栓治疗的实施方法	(125)
第五节 溶栓治疗中影响冠脉再通率的因素	(131)
第六节 闭塞冠状动脉再通的指征	(132)
第七节 溶栓疗法的血液学监测	(133)
第八节 溶栓治疗的并发症	(133)
第九节 溶栓治疗的疗效及存在的问题	(134)
第六章 室上性心动过速的药物治疗进展	(136)
第一节 终止急性发作的药物治疗原则	(136)
第二节 病因、诱因之消除与慢性维持治疗	(147)
第三节 直流同步电击复律及抗心动过速起搏治疗	(148)
第四节 手术与电消融治疗	(149)
第七章 充血性心力衰竭的药物治疗进展	(150)
第一节 充血性心力衰竭的病因治疗原则	(150)
第二节 增强心肌收缩力的药物治疗措施	(151)
第三节 单纯舒张功能不全所致 CHF 之处理	(157)
第四节 减轻心脏前后负荷的扩血管疗法	(157)
第五节 控制钠、水潴留,消除水肿的治疗原则	(162)
第六节 调整心律及心率的治疗法则	(162)
第七节 难治性心力衰竭的特殊疗法	(163)



第八节 充血性心力衰竭的一般治疗原则	(164)
第九节 充血性心力衰竭的药物治疗进展	(165)
第十节 急性肺水肿的药物治疗进展	(168)
第八章 抗心律失常药物治疗进展	(170)
第一节 抗心律失常的 I _A 类药物治疗	(170)
第二节 抗心律失常的 I _B 类药物治疗	(183)
第三节 抗心律失常的 I _C 类药物治疗	(189)
第四节 抗心律失常的 II 类药物治疗	(193)
第五节 混合的 III 类药物治疗	(195)
第六节 抗心律失常的 IV 类药物治疗	(206)
第七节 抗心律失常药物的促心律失常作用	(209)
第八节 充血性心力衰竭(CHF)中的心律失常	(211)
第九节 室性心动过速(VT)的治疗原则	(212)
第十节 心房纤颤的处理原则	(215)
第十一节 其他室上性心律失常的处理原则	(218)
第十二节 缓慢性心律失常的处理原则	(222)
第十三节 室性心律失常的处理原则	(222)
第九章 冠心病急症常用药物及用法	(225)
第一节 强心药	(225)
第二节 利尿药	(233)
第三节 硝酸盐	(237)
第四节 抗血栓药	(240)
第五节 β 受体阻滞剂	(247)
第六节 钙拮抗剂	(251)



第七节	抗心律失常药	(254)
第八节	血管紧张素转换酶抑制剂	(259)
第十章	血脂异常防治措施	(261)
第一节	高脂血症的危险因素	(261)
第二节	高脂血症的分类	(263)
第三节	高脂血症的预防对策	(263)
第四节	高脂血症的治疗步骤	(264)
第五节	高脂血症的防治措施	(266)
第十一章	血管紧张素转换酶抑制剂	(270)
第一节	ACEI 的作用机制	(270)
第二节	ACEI 的分类	(273)
第三节	ACEI 的治疗作用	(274)
第四节	ACEI 副作用	(284)
第五节	ACEI 药物联合作用及相互作用	(285)
第六节	ACEI 药物介绍	(287)
第七节	ACEI 总结	(295)
第十二章	硝酸盐类药物的治疗进展	(298)
第一节	硝酸盐的作用机制	(298)
第二节	硝酸盐的药代动力学	(300)
第三节	硝酸盐的治疗作用	(302)
第四节	副作用与硝酸盐耐药性	(308)
第五节	其他抗心绞痛药物	(312)
第六节	总 结	(314)



第一章 冠心病的易患因素 及流行病学特点

第一节 概 述

一、中国冠心病的发病率和死亡率

中国对收集有关冠心病和死亡资料的统计工作起步较晚,目前有关这方面的数据亦很不完善。现有资料表明,目前中国仍属冠心病低发国家。据 1984 年报告,冠心病死亡粗率:城市为 36.9/10 万,农村为 15.6/10 万。北京市心肺血管中心 1985 ~ 1989 年 Monica 方案监测结果表明,在由 WHO 组织的 48 个监测中心中,中国 35 ~ 64 岁的冠心病标化死亡率仅高于日本,排序倒数第二。男性冠心病死亡率为 49/10 万,女性为 27/10 万,与死亡率最高的芬兰(男性 493/10 万,女性 63/10 万)相差甚远。1989 年我国卫生部公布的在自然人群中,城市冠心病死亡粗率为 36.9/10 万,农村为 15.6/10 万,估算全国每年死于冠心病的人数为 20 ~ 30/10 万,仅为北美和澳大利亚等国家死亡率的 1/10。1974 年开始的对北京首都钢铁公司年龄在 40 ~ 59 岁的 5298 名男工随访 8 年的前瞻性研究表明,心肌梗死和冠心病卒死的发病率为 63/10 万和 33/10 万,死亡率则分为 16/10 万和 33/10 万。根据 1986 ~ 1990 年我国对 10 组人群高血压、冠心病、脑卒中发病及其危险因素的前瞻性研究结果表明,在监测 3819659 人年内,急性心肌梗死男性共发生 409 例,女性为 200 例,年发病率分别为 16 ~ 26/10 万,8 ~ 13/10 万;死亡



率分别为4~11/10万和2~5/10万。冠心病死亡人数占总死因的4.47%(男)和3.72%(女)。从冠心病类型来看,心肌梗死占24.94%,冠心病猝死占44.12%,其他冠心病则为30.92%。

二、我国冠心病的患病率

由于诊断上的困难,我国尚无较大人群众冠心病患病率的资料。据北京阜外医院对首都钢铁公司一组工人冠心病患病率的调查,40~59岁的男性工人心肌梗死加心绞痛的年龄调整患病率:1974年为2.3%,1980年为3.9%,1982年为4.3%。升高的幅度在三组间均有显著差别。

三、冠心病的流行趋势

1. 冠心病死亡率的下降情况

40年前,美国冠心病的死亡率一度曾上升很快。自60年代开始,冠心病的死亡率则有大幅度的下降,直到现在。目前美国男女冠心病的死亡率仍在持续下降,每年平均下降幅度为3%。在其他一些工业化国家如澳大利亚、新西兰和加拿大,也见到类似的降低情况。欧洲各国由于地理条件和发病危险因素的不同,冠心病的死亡曲线,各国间亦互有差异。根据过去几年的死亡登记,欧洲有的国家在25~64岁的男性中,冠心病死亡率由占总死亡率的38%降至32%,如芬兰、比利时、挪威、以色列等。表明冠心病死亡率都有所下降,其中以芬兰下降最为明显,在过去10年下降20%,而瑞典、西班牙则有所上升。在意大利南、北之间却存在着差异。东欧一些国家1970~1985年冠心病死亡率是上升的。这种上升在较年轻的人群中更为明显。罗马尼亚男子冠心病的死亡率上升85%,而波兰、南斯拉夫上升较少。

2. 冠心病死亡率下降的原因分析

人们认为欧美等国近年来心血管病死亡率的降低,是由于医疗条件的改善和预防措施包括改善生活方式的结果。但是究属何者为主,至今还有争论。认为主要是由于医疗条件改善,是基于急



性心肌梗死的早期住院和冠心病监护病房的广泛建立,以及冠状动脉旁路移植手术的大大增加。但另一些学者则认为医疗条件的改善不能全部解释欧美等国冠心病死亡率下降的原因。事实上,心肌梗死患者大部分死于到达医院之前,急症抢救手术可能使死亡率减少 4% ~ 5%,而冠状动脉旁路移植手术只是近 10 ~ 20 年才开展的,对死亡率的影响不大。因此人们认为欧美等国冠心病死亡率的下降主要应归功于生活方式的改善、降低了发病的危险因素的结果。有证据表明,冠心病死亡率的下降,是由于动脉硬化粥样程度的降低,从而导致心肌梗死发病率的减少,如曾报道越南战争时,美军士兵动脉粥样硬化的程度比朝鲜战争时轻,由于广泛宣传,致使美国人认识到改变生活方式如控制吸烟,减少胆固醇的摄入,能够预防冠心病。据 1984 年报告,美国牛奶和奶油消耗量较过去减少 24%,黄油、鸡蛋和动物脂肪分别减少 33%、12% 和 40%,不饱和脂肪增加 60%,胆固醇摄入量已从每日 800mg 减少到 500mg 以下。另外,加强对高血压患者的治疗,也是人群心血管病死亡率减少的另一重要原因。目前有关危险因素的研究结果,有些也不一致。其中由于观察样本小,或时间短,费用太高等原因,较难获得准确的有关急性心肌梗死发病率的资料,致使某些危险因素的降低是否就会导致冠心病死亡率降低的结论,尚存在一些疑问。因此认为流行病学的研究应更深入,所得论据应更准确、更可靠。

3. 我国冠心病的发病率、死亡率的流行趋势

我国冠心病发病和死亡与工业发达国家相比仍很低,但流行病学的统计资料表明,近数年来有升高的趋势。据卫生部公布的生命统计资料,1957 年城市居民心血管病死亡占总死亡的 12.07%,至 1989 年上升到 16.16%,死因顺位由第 5、6 位上升到第 2、3 位。北京居民冠心病死亡率 1973 年为 21.7/10 万,1986 年增至 62.0/10 万;上海居民 1974 年为 15.7/10 万,1984 年上升至



37.4/10 万;发病率最低的广州,冠心病死亡率也从 1976 年的 4.1/10 万增至 1984 年的 19.81/10 万。1989 年全国卫生统计资料表明,在循环系统疾病死亡中,心肌梗死为 18.68/10 万,其他类型冠心病为 24.73/10 万,与北京 1973 年冠心病死亡率 21.7/10 万相比,有明显升高。上海资料表明冠心病住院患者由 1949 ~ 1959 年的 10 年中仅占内科住院心脏病患者的 6% 增至 1969 ~ 1979 年 10 年中的 26%。在我国由于诊断条件,人员素质和经费等各方面的限制,对冠心病的发病资料收集比较难,即便是关于急性心肌梗死的发病率收集亦属不易。而其他类型的冠心病发病率在人群中目前更不易得到。

第二节 冠心病的危险因素和一级预防

流行病学研究表明,冠心病是一种受多种因素影响的疾病,据文献报告这种影响因素共有 246 种。许多流行病学家将影响冠心病的主要危险因素分为:①致动脉粥样硬化的因素,包括高血压、高血糖症、脂肪代谢紊乱,以及纤维蛋白原升高;②一些易患冠心病的生活习惯也包括过量进食、缺乏体育活动,吸烟以及尚有争论的 A 型性格;③冠脉循环受累的临床指征,包括休息或运动或监测时心电图不正常、超声不正常以及心肌灌注不良等。这些指征并非致冠脉病变的危险因素,但可预示冠脉已有相当程度的病变;④其他先天易患因素如早期患冠心病的家族史。

50 年代初期,美国 Framingham 研究用流行病学的手段揭示了冠心病的病因,并研究为何有人发生而有些人则不发生冠心病,并评价有关因素在冠心病中所占地位,解释发病机理以及有关因素与环境的关系。由于对冠心病危险因素的前瞻性研究,从而促进了心血管病防治的发展。



一、影响冠心病的主要危险因素

1. 血清胆固醇升高

(1) 血清胆固醇对冠心病发病的影响

Framingham 研究肯定了致动脉粥样硬化的因素有血压、血脂、血糖和纤维蛋白原的升高,并证明低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)的升高与冠心病日后发病呈正相关。高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)升高则与冠心病呈负相关。并肯定TC/HDL-C比值的升高为动脉粥样硬化危险的有效指标。Framingham 研究、美国协作研究和以色列的一项研究均提示,胆固醇水平在 $5.2 \sim 5.72\text{mmol/L}$ ($200 \sim 220\text{mg/dl}$)时,冠心病发病相对稳定。但当胆固醇超过此值时,冠心病的发现危险则随胆固醇浓度升高而增加。同时认为当胆固醇浓度在 5.2mmol/L (200mg/dl)以下时所有保护措施并无预防冠心病作用。但多因素干预试验(MRFIT)对356222名年龄35~57岁男性随访6年的结果指出,血浆胆固醇浓度与冠心病死亡率呈正性曲线关系,如胆固醇水平为 5.2mmol/L (200mg/dl)时的相比危险比例为1.0;则胆固醇值在 3.9mmol/L (150mg/dl)时的相比危险约为0.7;而胆固醇水平在 6.5mmol/L (250mg/dl)时,则危险加倍;胆固醇水平在 7.8mmol/L (300mg/dl)时冠心病的发病危险再加倍。上海2组前瞻性研究资料对9021名不同性别居民比较了解血清胆固醇水平与致死性冠心病与非冠心病死亡率的关系,表明在低胆固醇水平的人群中,血清胆固醇水平与冠心病仍呈正相关。该项研究对象的基线年龄为35~65岁,血清胆固醇水平分别为 4.2mmol/L (161mg/dl)和 5.0mmol/L (192mg/dl)。随访8~13年,结果指出,在该人群中基本胆固醇水平在 3.5mmol/L (135mg/dl)以上时,胆固醇水平与冠心病死亡危险之间的关系则无明显阈值,表明即使在低胆固醇水平的人群中,血清胆固醇水平与冠心病仍呈正相关。

有人对北京首都钢铁公司一组年龄18岁及以上(平均45.2



岁)者共 5298 名男工平均随访 8.38 年。累计观察 42909 人年的结果表明。冠心病的发病率随胆固醇的升高而增长。如将胆固醇水平按 $\leq 5.2 \text{ mmol/L}$ 、 $5.23 \sim 6.24 \text{ mmol/L}$ 、 $> 6.24 \text{ mmol/L}$ ($\leq 200 \text{ mg/dl}$ 、 $201 \sim 240 \text{ mg/dl}$ 和 240 mg/dl) 分为 3 组,其发病率分别为 2.43%、4.93% 和 9.46%,3 组间差别显著。用 Cox 回归分析影响冠心病和死亡的因素表明,控制病人的年龄和收缩压后,其血清胆固醇 $\geq 6.24 \text{ mmol/L}$ (240 mg/dl)、 $5.2 \sim 6.2 \text{ mmol/L}$ ($200 \sim 239 \text{ mg/dl}$) 组的冠心病发病率分别为 $< 5.2 \text{ mmol/L}$ ($< 200 \text{ mg/dl}$) 组的 3.2 倍和 1.9 倍。表 1-1 表明血清胆固醇水平对冠心病发病和死亡的影响。

表 1-1 血清胆固醇水平对冠心病死亡的影响

血清胆固醇 含量(mg/dl)	对发病的影响								对死亡的影响	
	心绞痛		心肌梗死		冠心病猝死		冠心病 [△]		心肌梗死和冠心病猝死	
	RR	HR	RR	HR	RR	HR	RR	HR	RR	HR
<200	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
200	1.6	1.4	1.9	1.8	5.2*	5.9*	2.1*	1.9*	5.5*	1.8
>240	2.8*	2.4*	4.9*	4.3*	5.7*	5.7*	3.6*	3.2*	5.2*	4.3*

RR:单因素分析计算的相对危险度。

HR:控制年龄和收缩压后 Cox 回归所求得风险比。

* $P < 0.05$

△心绞痛、心肌梗死、冠心病猝死合并。

(2) 血浆 LDL-C、HDL-C 在致动脉粥样硬化中的作用

脂质与冠心病之间的关系已充分肯定。Nestel 观察造影所见冠状动脉粥样硬化的严重程度与血清中 HDL-C、LDL-C 和极低密度脂蛋白-胆固醇(VLDL-C)浓度之间的关系,发现冠状动脉粥样硬化评分最高者是在 VLDL-C、LDL-C 水平高而 HDL-C 水平低的那些人中。这种改变也见于用冠状动脉旁路移植术的大隐静脉。长期随访结果也表明,移植血管的粥样硬化病变甚至达到



完全阻塞,也与手术前的脂质水平有关。严重的粥样硬化病变也是多见于术前 LDL - C 和 apoB 水平较高, HDL - C 较低的患者。

为阐明血脂对已有心血管病症状和体征者的预后意义,以及降低血脂对心血管病死亡率的影响,美国脂质研究中心报告了年龄 40 ~ 69 岁共 2541 名男性白人随访 10.1 年的结果,表明在入组时已有心血管病的男性,用多因素分析得出胆固醇水平大于 6.19mmol/L(238mg/dl) 时其冠心病的死亡危险是小于 5.2 mmol/L(< 200mg/dl) 者的 3.45 倍, LDL - C 大于 4.13 mmol/L(159mg/dl) 者比小于 3.38 mmol/L(< 130mg/dl) 者的死亡危险高达近 6 倍。其结论是血清总胆固醇、LDL - C 和 HDL - C 为 0.78 mmol/L(30mg/dl) 者,冠心病的患病率 2 倍于 HDL - C 为 1.56 mmol/L(60mg/dl) 者。HDL - C 可促进胆固醇的排泄,加速 VLDL - C 的代谢,防止动脉壁脂质的沉积,有利于冠心病的预防。影响 HDL - C 水平的因素,也是近年来研究的课题。比较肯定的因素是,少量饮酒和运动可使 HDL - C 水平上升;而肥胖、吸烟、患糖尿病和应用避孕药可使其下降。营养与冠心病的有关研究指出,血清 HDL - C 水平低于食用高脂肪低碳水化合物者,但高脂肪时往往伴有高热量。后者又使 HDL - C 水平有所降低。

I 组中国和美国心血管病流行病学方面的协作研究表明,对北京、广州 35 ~ 54 岁城乡居民男性 4280 人和女性 4695 人,用多元回归方法对所测血清中 TC、HDL - C、LDL - C 的水平进行了影响因素的分析,结论是超重、吸烟与 HDL - C 的水平进行了影响因素的分析,结论是超重、吸烟与 HDL - C 的水平呈负相关,而饮酒、重体力劳动与男性 HDL - C 水平呈正相关。但对女性,这种相关不明显。

(3) 甘油三酯(TG)在致冠心病的因素中的位置

尽管不少流行病学研究发现甘油三酯是冠心病的一种危险因素,但是由于一些相反的结果使 TG 是否成为冠心病的独立危险因素,一直存在异议。美国 NIH 过去一直认为冠心病的主要危险因



素是 LDL - C 水平的升高。美国全国胆固醇宣教教程 (NCEP) 也是根据 LDL - C 水平判断发病的危险, 而未考虑 TG 的水平。Framingham 研究, 1977 年强调了该项研究所评估的许多危险因素中, HDL - C 与冠心病的关系最为密切。1986 年 Framingham 研究再次强调, 即使在低水平胆固醇的人群中, HDL - C 与冠心病发病亦呈强的负性关系, 一直未肯定 TG 的意义。但 1987 年赫尔辛基心脏研究, 通过对服用诺衡病人的观察发现, 当 HDL - C 水平升高 10%, 同时又具甘油三酯, 总胆固醇和 LDL - C 水平降低时, 致死性和非致死性心肌梗死下降 34%。同时 Stockalm 的前瞻性研究表明, 空腹时用甘油三酯的水平升高, 是男女两性心肌梗死发病的独立危险。该项研究观察了 6224 人, 发现冠心病死亡危险随甘油三酯水平升高呈线性升高。1992 年 1 月报告诺衡对血清 TG、HDL - C 和 LDL - C 的影响和对冠心病发作的作用时指出: 甘油三酯、HDL - C 和 LDL - C 对冠心病的发病危险有强的协同作用。不同水平的 LDL - C 和 HDL - C 所表现的危险, 取决于甘油三酯水平的高低。如 $LDL - C / HDL - C < 5$, $TG < 2.3 \text{ mmol/L}$ 冠状动脉事件发病率为 1 时, $LDL - C / HDL - C > 5$, $TG > 2.3 \text{ mmol/L}$ 时, 是发病危险为 3。尽管 $LDL - C / HDL - C > 5$, 若 $TG < 2.3 \text{ mmol/L}$ 时, 则发病危险也只增加 20%。如果 $TG > 2.3 \text{ mmol/L}$ 时, $LDL - C / HDL - C < 5$ 时, 冠状动脉事件的相关危险只为 1.1。所以得出: $TG > 5.2 \text{ mmol}(200 \text{ mg/dl})$, $LDL - C / HDL - C > 5$ 时危险最大, 发生急性心肌梗死的可能性比低于此指数者高 3.8 倍。

2. 血压升高

(1) 血压升高是冠心病发病的独立危险因素

高血压是许多人群中的一个普遍疾病。研究表明血压水平作为冠心病的危险因素是独立的, 不依赖于其他已知危险因素。血压升高所致动脉粥样硬化所引起的危害, 最常见者为冠状动脉硬化、脑动脉粥样硬化和间歇跛行。美国联合方案 (Pooling Project)