

药物比较 与临床合理选择

心血管疾病分册

主编 童荣生 李 刚



人民卫生出版社

药物比较与临床合理选择

心血管疾病分册

主 编 童荣生 李 刚

副主编 叶 云 饶友义 闫峻峰 杨 勇

编 者 (按姓氏笔画排列)

王晓丽 龙恩武 叶 云 刘 一

闫峻峰 李 刚 杨 勇 肖 华

肖洪涛 何 霞 余江平 张 乾

罗宏丽 周咏梅 饶友义 黄毅岚

舒永全 童荣生 曾 杰

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

药物比较与临床合理选择. 心血管疾病分册/童荣生等主编. —北京:人民卫生出版社,2013. 4

ISBN 978-7-117-16761-1

I. ①药… II. ①童… III. ①心脏血管疾病-临床药
学 IV. ①R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 027309 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育资 源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

药物比较与临床合理选择

心血管疾病分册

主 编: 童荣生 李 刚

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 中国农业出版社印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 25

字 数: 640 千字

版 次: 2013 年 4 月第 1 版 2013 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-16761-1/R · 16762

定 价: 65.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

序

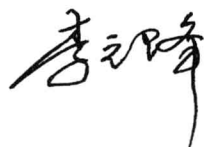
合理用药是提高药物治疗水平、降低医疗费用、使患者获得优质医疗服务的必要条件,也是反映医疗水平的重要环节。提高药物治疗水平,降低医疗费用,使广大患者获得安全、有效、经济的药物治疗具有十分重要的社会意义和经济意义。

党中央、国务院历来十分重视药物合理应用的工作。全国人大、国务院、卫生部先后颁布《中华人民共和国药品管理法》、《中华人民共和国药品管理法实施条例》、《处方管理办法》、《医疗机构药事管理规定》等一系列法律、法规和规范性文件,且采取了一系列措施,加强药物临床应用管理,规范医务人员用药行为,推动临床合理用药。为提高医疗质量和用药水平,更好地为人民群众健康服务,卫生部自2005年开展“医院管理年”活动、2009年开展“医疗质量万里行”活动以及2011年开展“全国抗菌药物临床应用专项整治活动”以来,促进临床合理用药、保障用药安全就被放在更加突出的重要位置。

最近的心血管相关指南显示:近20年来,冠心病和高血压病发病率分别从36.8%和8.0%增至45.6%和12.9%,心衰患者约占心血管病住院患者的16.3%~17.9%。目前我国约有1.3亿高血压患者不知道自己患有高血压。在已知自己患有高血压的人群中,也有约3千万没有治疗;在接受降压治疗的患者中,有75%的患者的血压没有达到目标水平。心血管疾病的防治任务仍十分艰巨。随着我国人口老龄化趋势的到来,心血管疾病的合理用药问题尤显重要。

《药物比较与临床合理选择——心血管疾病分册》这本著作查阅了国内外大量的指南、专家共识、文献,对目前临床上各类心血管疾病常用的治疗药物和新上市的心血管药物进行了概括性的比较、归纳和总结,为临床医、药、护等医务工作人员提供了丰富的心血管药物治疗信息。治疗药物之间采用表格对比和文字阐述相结合,具有直观明了、信息量大、易学易用等特点,对广大医务工作者具有较高的指导作用和参考价值,因此推荐给大家。

四川省医学科学院 四川省人民医院院长



2013-3-12

前言

心血管系统疾病的药物治疗大多是长期的,有些甚至需要终身进行药物维持治疗。加之当前心血管疾病已经成为我国乃至全球重大的公共卫生问题,因此,防治心血管疾病已经成为我们医务工作者面临的重大任务。近年来在全世界范围内开展的循证医学所得出的结论,为我们心血管专科的临床医生和临床药师合理用药提供了充分依据。本书正是根据循证医学的结论,紧扣最新的各心血管疾病治疗指南,主要从具体的心血管疾病药物治疗角度入手,采用大量表格对比形式,分别在药动学、药剂学以及药效学方面对不同类药物和同类药物不同品种之间在治疗同一疾病时的差异作比较,为临床合理选用治疗药物提供全面、系统的参考资料。本书区别于其他药物治疗书籍的最大特点在于采用了大量表格进行药物性质的对比,使得读者在查阅时能清晰地辨别每种治疗药物的优缺点。

本书主要由长期从事心血管药物治疗的临床药师通力合作编写,在编写过程中查阅了大量国内外最新文献,参考了国际和国内的有关各类心血管病防治指南和建议,以期紧跟医学发展的步伐,反映出心血管疾病药物治疗的最新进展。同时,本书的所有内容都得到了心血管临床专家的审批,特别是在每类药物和每章最后的归纳总结方面,临床专家都逐一指点,真正让归纳总结起到了画龙点睛的作用。他们宝贵的经验和深刻的见解使得本书独具特色。本书适合从事心血管病专业的临床医生、临床药师、广大基层医务工作者、全科医生以及医药院校大中专学生阅读和参考。

由于本书涉及药物众多,加之时间仓促,书中难免有疏漏或不当之处,敬请各位专家、同道予以批评和指正。

编者

2013年2月

目 录

第一章 总论	1
第一节 药物比较与合理选择应用	1
第二节 适应证、禁忌证对药物选择的影响	4
一、对证选药	4
二、避免禁忌证	5
第三节 药物相互作用对药物选择的影响	5
一、药物相互作用的分类	5
二、药物相互作用在药物选择中的重要性	7
第四节 药物不良反应对药物选择的影响	8
第五节 循证医学和循证药学对药物选择的影响	10
第六节 药物经济学和安全性评价对药物选择的影响	13
第二章 高血压	18
第一节 概述	18
一、病因和发病机制	18
二、高血压分类与分层	20
三、诊断	21
第二节 治疗原则和策略	21
一、高血压治疗的基本原则	21
二、高血压的治疗策略	21
三、治疗目标	22
第三节 抗高血压药物比较与临床选择	22
一、降压药物应用的基本原则	22
二、常用降压药物的种类、作用特点与鉴别应用	23
第三章 冠状动脉粥样硬化性心脏病	75
第一节 概述	75
一、发病机制及病因	75
二、临床类型	76
三、临床诊断	77
第二节 治疗原则和策略	78

一、动脉粥样硬化治疗原则	78
二、慢性心肌缺血综合征	78
三、急性冠状动脉综合征	80
第三节 抗缺血治疗药物比较与临床选择	85
一、硝酸酯类及亚硝酸酯类药物	85
二、 β 受体阻断剂	98
三、钙通道阻滞剂	104
四、血管紧张素转换酶抑制剂	107
五、其他抗心绞痛药	109
第四章 心力衰竭	140
第一节 概述	140
一、心力衰竭的发病病因及代偿机制	140
二、心力衰竭的分类	144
三、心力衰竭的诊断依据	144
第二节 心力衰竭治疗原则和策略	145
一、慢性心力衰竭	146
二、急性心力衰竭	148
第三节 心力衰竭治疗药物比较与临床选择	150
一、强心苷类药物	151
二、非强心苷类正性肌力药	162
三、利尿药	170
四、 β 受体阻断剂	173
五、血管紧张素转换酶抑制剂	177
六、血管紧张素II受体拮抗剂	181
七、醛固酮受体拮抗剂	182
八、扩血管药物	183
第五章 心律失常	191
第一节 概述	191
一、心律失常的病因	191
二、心律失常的发生机制	192
三、心律失常的分类	192
四、心律失常的诊断	193
第二节 抗心律失常的治疗原则与策略	193
一、室上性心律失常的治疗原则和方法	193
二、室性心律失常的治疗原则和方法	195
三、缓慢型心律失常的治疗原则和方法	196
四、心力衰竭合并心律失常的治疗	196
第三节 抗心律失常治疗药物的比较与临床选择	198

一、抗心律失常药物的分类	198
二、常用抗心律失常药物的特点及临床选择	200
第四节 其他抗心律失常药物	221
一、抗心律失常药物	221
二、常见的抗心律失常中药	223
第五节 妊娠期间抗心律失常药物的选择	224
第六节 抗心律失常药物的致心律失常作用	225
第六章 心肌疾病	230
第一节 概述	230
第二节 心肌疾病的治疗原则和策略	231
一、扩张型心肌病	231
二、肥厚型心肌病	233
三、致心律失常性右室心肌病	235
四、限制型心肌病	235
五、未分类心肌病	236
六、特异性心肌病	236
七、心肌炎	236
第三节 心肌疾病治疗药物比较与临床选择	236
一、腺苷三磷酸	236
二、辅酶 A	238
三、维生素 B ₆	239
四、细胞色素 C	241
五、葡萄糖液	242
六、普通胰岛素	243
七、氯化钾注射液	244
第七章 心脏瓣膜病	247
第一节 概述	247
一、心脏瓣膜病发病病因及病理改变	247
二、心脏瓣膜病分类及诊断	247
第二节 心脏瓣膜疾病治疗原则和策略	251
一、一般原则	251
二、特殊心瓣膜损害治疗策略	251
三、感染性心内膜炎	253
四、妊娠期间瓣膜疾病的处理	253
第三节 心脏瓣膜病治疗药物比较与临床选择	253
一、急性风湿热	253
二、主动脉瓣疾病	273
三、二尖瓣狭窄	273

四、二尖瓣反流	274
五、二尖瓣脱垂综合征	274
六、三尖瓣及肺动脉瓣疾病	275
七、心脏瓣膜病的抗血栓治疗	275
第八章 心源性休克	280
第一节 概述	280
一、病因	280
二、发病机制	280
三、分型	281
四、临床表现	282
五、诊断与检查	282
六、诊治流程	283
第二节 心源性休克的治疗原则和策略	284
一、治疗原则	284
二、用药原则	284
三、治疗策略	285
第三节 抗心源性休克的血管活性药物比较与临床选择	288
一、升压胺类	288
二、血管扩张药	293
第九章 感染性心内膜炎	298
第一节 概述	298
一、感染性心内膜炎分类	298
二、诊断要点	299
三、辅助检查	299
第二节 感染性心内膜炎治疗原则和策略	300
一、感染性心内膜炎的手术治疗	300
二、抗凝和抗血小板治疗	300
三、抗生素治疗	301
四、初级预防	302
第三节 感染性心内膜炎治疗药物比较与临床选择	302
一、经验性治疗	302
二、根据致病菌选用抗生素治疗	302
三、感染性心内膜炎的预防性抗生素治疗	303
第十章 静脉血栓栓塞症和心房颤动	307
第一节 概述	307
一、发病机制	307
二、病因和易感因素	309

三、临床类型	310
四、危险因素	310
第二节 治疗原则和策略	312
一、DVE 治疗的基本原则	312
二、PTE 治疗的基本原则	314
三、心房颤动治疗的基本原则	316
第三节 抗静脉血栓栓塞症和心房颤动药物比较和临床选择	317
一、抗静脉血栓栓塞症药物应用的基本原则	317
二、心房颤动药物应用的基本原则	319
三、常用抗凝药物的种类、作用特点与鉴别应用	320
四、溶栓药物的种类、作用特点与鉴别应用	340
第十一章 血脂异常	348
第一节 概述	348
一、病因和发病机制	348
二、血脂异常分类	348
三、诊断	349
第二节 血脂异常治疗原则和策略	349
一、血脂异常的检出	349
二、血脂异常治疗的基本原则	350
三、血脂异常的治疗目标	351
第三节 调脂药物比较与临床选择	351
一、调脂药物应用的基本原则	351
二、常用降脂药物的种类、作用特点与鉴别应用	352
第四节 调脂药物的联合应用	365
第五节 不同类别调脂药物的比较与临床选择	367
第六节 特殊人群的血脂异常治疗	369
第七节 治疗过程的监测	371
第十二章 其他心血管系统常见疾病	373
第一节 主动脉夹层	373
一、主动脉夹层的病因、分型和临床症状	373
二、主动脉夹层的治疗	374
第二节 心包炎	378
一、急性心包炎	379
二、慢性心包炎	382
索引	383

第一章

总 论

随着科学的发展,社会的进步,人民生活水平日益提高,但随之而来的心血管疾病也与日俱增,并逐步向低龄化发展。根据目前已有的流行病学资料推测,到2020年,人类疾病死因排列顺序将有重大变化,但冠心病和脑卒中仍将是人类死因的第1位和第2位。到那时,估算全球冠心病死亡人数将自1990年的630万增至1100万;脑卒中自440万增至770万。心血管疾病的治疗是一个漫长的过程,很多患者甚至要与药物终身为伴。心血管病药物按照药理作用和作用部位来分类,可大致分为作用于心脏的药物、周围血管扩张药、抗血凝药/溶栓药、抗高血压药、血脂调节药与抗动脉粥样硬化药、抗休克药等。但因不同心血管疾病之间病理生理的密切联系和各类药物药理机制的部分相似性,使得很多医务人员和患者在药物的选择上往往难以做到最佳选择,有的甚至延误病情,发生严重的药物不良反应。因此,正确比较心血管疾病治疗药物之间的差异,恰当选择适宜药物,是保证患者心血管疾病得到很好治疗的重要保障。本书各论部分就是针对不同类药物在治疗同一种疾病时及同类药物不同品种之间药动学、药效学及药理作用的差异比较来给出最佳选择建议,以便临床医生和临床药师在选择药物时可以做到最优化。

第一节 药物比较与合理选择应用

药物是指用于预防、治疗、诊断人的疾病,有目的地调节人的生理功能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质,包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清、疫苗、血液制品和诊断药品等。在人类与疾病的抗争中,绝大部分是通过药物治疗进行的,可见药物在防治疾病中占有重要地位,如果不合理选用药物,不仅不能解除患者痛苦,达不到防治疾病的目的,反而会给患者带来危害。因而,掌握各类药物的基本特点,比较不同药物之间或同种药物不同剂型之间的差别,合理地选用药物,是非常重要的。

药物是把双刃剑,用好对机体有益,使用不当则可能会带来严重后果,甚至危及生命。怎样做到安全、有效、合理用药?为了让患者以最小的风险、用最经济的药物以达到减轻痛苦、治愈疾病、提高生活质量、增强生命价值的目的,医务人员应当对所选药物的制剂特点、药动学、药效学、临床作用特点及不良反应等有清楚的认识,能够在众多的药物中选出最佳的治疗药物。在具体选择药物时还应做到以下几点。

1. 掌握不同类药物在治疗同一种疾病时其重要性的差别 心血管药物中有很多类药物可以同时用于治疗同一种疾病,虽然在治疗角度上都很重要,但在使用上还是有主次之分。如慢性心力衰竭患者可以选择 ACEI、 β 肾上腺素受体阻断剂、螺内酯、硝酸酯类等。但在重要性上 ACEI 是基石,不选择时也要说明理由; β 肾上腺素受体阻断剂虽然长期使用可以降低心力衰竭的病死率,但在心力衰竭不稳定期需要暂缓使用;螺内酯在心力衰竭患者中使用时虽有利尿作用,但更多依赖其醛固酮受体拮抗剂作用;硝酸酯类药物相比前三种,在心力衰竭患者治疗中的重要性就略显次之。因此,掌握每一类药物在心血管疾病治疗中的地位,对于我们优化治疗方案,贯彻临床路径的指导意义十分重要。

2. 掌握同类药物不同品种之间的异同点,做到区别选药 同类药物在治疗同一种疾病时所产生的药理作用大多是相同的,但在有些疾病治疗中同类药物却有明显不同的选择性,甚至有些药物还是禁忌,这主要与药物的具体药理作用和代谢过程有明显关系。如在降压治疗时各种 β 肾上腺素受体阻断剂在降压效果之间没有明显差异,但在心力衰竭治疗中只有美托洛尔、比索洛尔和卡维地洛才有明确的循证医学的有力证据。同样在冠心病合并脑梗死患者的治疗中,华法林和他汀类调脂药物都是基本治疗药物,如果患者同时使用华法林和辛伐他汀,很可能会出现华法林血药浓度明显升高的现象,主要原因在于两者都通过 CYP3A4 代谢,从而导致了竞争性代谢,加之华法林吸收后与血浆蛋白结合率达 98%~99%,轻微地增加血浆中华法林浓度都可能使其血药浓度成倍增加,因此在选择他汀类药物时应该选择主要通过 P450 酶系中其他亚型代谢的药物,如普伐他汀、瑞舒伐他汀等。

3. 安全、有效、合理选用药物剂型 注意药物剂型的生物利用度。各种药物剂型有其使用范围,如糖浆剂味甜,可供小儿应用。一般而言,如片剂在胃内需崩解后才吸收,有些药物在酸性条件下不稳定,常被做成耐胃酸的肠溶剂;肠溶片不宜切开,也不宜咬碎服用。有些 $t_{1/2}$ 短的药物被制成缓释或控释制剂,使血药浓度稳定。因其能在体内缓慢释放而起作用,每天给药 1 次即可。如硝苯地平普通片用于降压治疗时需每天 3~4 次给药,但血压波动仍可能很大,但其缓释片或控释片每天 1~2 次用药不仅使患者依从性更好,也能平稳降压。但如果破坏了缓释片或控释片药物制剂的完整性(咬碎或掰开片剂),1 日的药量就会被很快释放出来,有可能引起危险。

4. 掌握所选药物的各种特点,避免选对药物后的不合理使用 临床医务人员根据患者病情和检查指标正确选择了治疗药物,但由于对药物的特点不是很熟悉,往往在使用过程中出现错误,如药物使用的剂量过高、疗程过长、突然停药、未按照要求选择静脉给药时间、药物在长期使用过程中未能按要求及时监测重要脏器功能等,都可以使所选药物的治疗作用大打折扣,甚至引起药物不良反应。心血管疾病中容易出现选对药物后不合理使用的情况还有:降压药物选择正确而使用时间错误、抗感染药物选择正确而使用剂量或时间错误、抗心律失常药物选择正确但忽视了其本身的致心律失常作用、调脂药物选择正确但没有监测相关指标等。根据 WHO 的统计资料,全球死亡患者中有 1/3 并不是死于疾病自然发展过程,而是死于不合理用药。由于临床医生将主要精力放在诊断上,加之对具体药物的特点缺乏足够的了解,往往是在诊断清楚后只强调选择哪几类药物,对于具体在这几类中选择哪几种并不过多关注。这样常常会导致治疗效果的不满意,甚至引起药物乱用、误用或者重复使用,导致了大量药源性疾病的发生,轻则使用药者增加痛苦,重则使人致残,甚至死亡,同时也增加了医疗费用,造成个人和社会的经济损失。因此,安全合理用药直至最后一个环节是全社会普遍关注的热点问题。在临床药物治疗过程中,一定要在药物的选用上把好每道关,直至药物安全进入患者体内,这

样才能使药物对患者的损害降至最低程度。

5. 药物选择正确后还要根据患者生理指标做到个体化给药 药物的疗效不仅因患者的生理功能和病理状态改变而受影响,而且还受药物在具体患者体内代谢过程的影响。如控制高血压的药物种类很多,各有所长,具体到某一位高血压患者时,可能只对 β 肾上腺素受体阻断剂疗效好,而利尿药在某些老年人及黑种人中更有效。心力衰竭患者长期使用血管紧张素转换酶抑制剂和 β 肾上腺素受体阻断剂能够降低远期病死率,但如果该患者体重不稳定或肺部有明显干/湿啰音以及有Ⅱ度及以上房室传导阻滞时,则要暂缓使用 β 肾上腺素受体阻断剂。因此,应根据患者的病情和症状选择最适合的药物。同时,也要考虑患者消除药物器官的功能,如肾功能差的患者应该选用主要通过肝消除的药物,或根据患者的肌酐清除率调整药物的剂量。

很多心血管疾病都是常见病、多发病,不少患者患有两种以上的心血管疾病或危险因素,例如高血压、糖尿病、冠心病常同时存在,在老年人中尤为多见,在疾病晚期常常并发心律失常、慢性心力衰竭、肾功能不全等并发症,常需要联合使用多种药物。因此,在临床选择治疗药物的过程中,应该考虑优先选用兼顾并发症治疗的药物,起到联合用药的治疗作用。但在某些方面也要注意某些制剂虽然对一种疾病具有很好的疗效,然而对另一种合并存在的疾病却有不利作用,例如噻嗪类利尿药是一类有效的降压药物,但可能使已经合并存在的糖、脂代谢的紊乱加重。为了减少或避免噻嗪类利尿药对代谢的不良影响,目前建议采用较小的给药剂量,如氢氯噻嗪 6.25~25mg/d。

心血管病的科研自20世纪初以来有了飞速的发展,基础研究已进入了分子生物基因学水平,选择性作用于受体水平的有效药物相继问世,极大改善了心血管疾病患者的预后,非药物治疗的新技术如激光、射频、介入性治疗以及冠状血管外科等已成功应用于临床并取得了明显疗效。但是对于大多数的心血管疾病患者来讲,药物治疗始终是最基本、最常用的有效治疗方法,及时接受介入治疗和外科手术的患者,围手术期和术后均需要相应的药物治疗,才能确保治疗成功和远期的疗效。因此,深刻理解心血管药物治疗的基本理论、基本知识,熟练掌握各类心血管疾病治疗药物的临床应用特点与治疗效果,选择正确治疗方案和安全、有效、合理用药,对提高医疗质量和降低病死率及增加患者生活质量、延长寿命都至关重要。

治疗心血管疾病的药物种类繁多,而且患者常合并存在多种疾病,在增加用药种类的同时,药物不良反应的发生概率以及每日药费也随之提高。因此在选药时应尽量采用在大规模临床试验中得到证实的有效药物,尽量选用已经得到循证医学证实有效、安全的药物,且尽量减少用药数量,尽可能降低治疗费用,尽可能用有限的药费让患者得到安全、有效的治疗。

很多心血管疾病是慢性病,需要接受终身的药物治疗。因此,在选用药物治疗时,一方面应向患者强调治疗的终身性,另一方面应注意其长期使用的疗效、安全性以及患者在经济上的可接受性。这在高血压、脂质代谢异常、心力衰竭、冠心病二级预防的治疗中尤为重要。

很多心血管药物的治疗指数低,有效剂量和中毒剂量之间界限不明确。例如地高辛在用药过程中如果患者存在肾功能不全、低钾血症、高钙血症时,容易发生中毒反应;硝普钠是治疗高血压危象和急性左侧心力衰竭的有效药物,但如果使用不当,很容易引起严重的低血压;很多抗心律失常药物如奎尼丁、普罗帕酮、索他洛尔等本身也具有致心律失常作用,如引起尖端扭转型室速; β 受体阻断剂是心力衰竭的标准治疗药物,但如果给药不当,药物的负性肌力作用可能使心力衰竭进一步恶化。因此,临床医师、临床药师在用药时应充分了解患者的疾病状况、药物的药理学、药动学和药效学特点,严格掌握给药的适应证和合理的给药方法,并在给药

后密切观察,及时发现可能的不良反应,真正做到心血管疾病药物的安全、有效应用。

第二节 适应证、禁忌证对药物选择的影响

药物的适应证指该药物适用于某种疾病症状(或证候)的范围。如原发性高血压和充血性心力衰竭是培哚普利的适应证,而原发性高血压和慢性稳定型心绞痛及变异型心绞痛则是氨氯地平的适应证。药物的适应证必须由国家食品药品监督管理部门批准,记载于药品说明书者为法定适应证。说明书规定的适应证是判断药品选用是否正确的根据之一。反之,某些疾病或体征在使用特定药物后引起严重不良后果,是为该药的禁忌证。如培哚普利的禁忌证为:对培哚普利过敏;与使用 ACE 抑制剂有关的血管神经性水肿(奎根水肿)病史;妊娠的 4~9 个月;哺乳。禁忌证在临床上通常还分为绝对禁忌证和相对禁忌证。绝对禁忌证是指在具体给药上应绝对禁止使用,如前面提到的培哚普利的禁忌证就是绝对禁忌证;相对禁忌证则是指对顾忌的指征应适当顾忌,尽量不用或改换药物替代,如培哚普利的相对禁忌证为:与保钾利尿药、钾盐、锂盐、雌莫司汀合用;双侧肾动脉狭窄或单侧肾动脉狭窄;高血钾;在妊娠的最初 3 个月和哺乳期。

一、对证选药

药物治疗过程中要取得好的疗效及避免不良反应,首先要选择“最佳药物”。所谓“最佳”是指:①药物的药理作用能针对疾病的病因及病理生理改变;②不良反应较少或可以矫正,如过敏性休克及中毒性休克都表现为低血压,而前者是由于周围血管扩张,因而应采用收缩血管的肾上腺素类药物;而中毒性休克是由于微循环小动脉及小静脉的收缩引起回心血量减少,因而常采用酚妥拉明扩血管法。所以,要做到最佳的药物选择,必须具备 3 个条件:一是要辨证地推断疾病的病因及病理生理变化;二是要掌握药物的药理作用;三是要熟悉药物的药动学及药效学。但如果用药不当,不仅不能解除患者的痛苦,达不到防治的目的,反而给患者带来严重危害,因此应对证选药,安全用药。

很多治疗心血管疾病的药物在临床选择时有着相同的适应证,如钙通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂和 β 肾上腺素受体阻断剂都有一个相同的适应证:高血压。但是具体到个体患者的选择上,它们却有着不同的侧重点:钙通道阻滞剂,其降压时起效迅速、作用强,肾功能不全的患者一般不需要调整剂量,多用于血压 2 级以上、合并有肾功能不全的中老年高血压患者;血管紧张素转换酶抑制剂,其降压时起效慢、降压作用缓和平稳,对体内的肾素-血管紧张素-醛固酮系统有抑制作用,临床上尤其适用于高血压伴高肾素水平,左心室肥厚和胰岛素抵抗的患者,对于心肌梗死后的高血压患者及轻度肾功能损害的高血压患者也是理想选择; β 肾上腺素受体阻断剂因其对交感神经的影响、负性肌力和负性频率作用,主要适用于心输出量偏高或血浆肾素增高的高血压患者,对伴有心动过速、心绞痛、左心室肥厚、快速型心律失常、夹层动脉瘤及脑血管病患者尤其适宜。另外,一般同类药物都有相同的适应证,但有些同类药物适应证有很大差别,如钙通道阻滞剂中的二氢吡啶类药物一般都适用于高血压治疗,但尼莫地平却主要用于脑部的缺血治疗;同样,钙通道阻滞剂中的非二氢吡啶类药物主要用于抗心律失常。因此,对于有相同适应证的药物,在应用时必须根据患者具体的生化指标、药物的基本特性以及本身疾病的治疗原则等来综合考虑,作出最佳选择。

二、避免禁忌证

禁忌证相比适应证对患者的影响还要重要,因为适应证选择错误了,患者可能吃了对本身疾病没有疗效的药物,使疾病治疗延误,经济浪费;或者出现一些不良反应甚至是严重的药害事件,但发生率相比禁忌证选择错误所导致的药害事件要低很多。禁忌证选择错误时,患者用药后一般都易出现或多或少的不良反应,如果患者在治疗时选择了有绝对禁忌的药物,则极可能造成严重的影响,如有明确脑出血病史的患者急性心肌梗死时给予尿激酶溶栓治疗,这时患者极有可能冠状动脉血栓溶解,血管再通,但患者并发脑出血,其危害性比心肌梗死更大,对患者来讲完全是得不偿失。再如,妊娠期妇女在怀孕3个月后出现了妊娠期高血压,如果选择血管紧张素转换酶抑制剂降压治疗,很有可能出现胎儿的畸形。因此,药物的禁忌证是决定药物选择的重要因素,不同药物在治疗同一种疾病时可能有相同的禁忌证,如 β 肾上腺素受体阻断剂和非二氢吡啶类药物在治疗心力衰竭时,在不稳定期均应避免使用。同类药物在治疗同一种疾病时也可能有不同的禁忌证,如肝功能不全的患者必须使用他汀类药物时,瑞舒伐他汀和普伐他汀相对阿托伐他汀和辛伐他汀来讲,对肝功能的影响就要小得多。禁忌证是药物选择中需要考虑的重点因素,是安全合理用药中安全的前提,稍有不慎就可能给患者带来无法挽回的损失,在制订治疗方案选择药物时必须高度重视禁忌证,特别是药物的绝对禁忌证,这是安全治疗,提高医疗质量的重要保障。

第三节 药物相互作用对药物选择的影响

药物相互作用,即药物与药物之间的相互作用,通常指同时或在一定时间内先后应用两种或两种以上药物后,药物在机体内因彼此之间的交互作用而产生复合效应,可表现为药效加强或副作用减轻,也可表现为药效减弱或毒副作用增强,甚至出现一些新的不良表现。

一、药物相互作用的分类

药物相互作用,按照发生的原理,可分为药剂学相互作用、药动学相互作用和药效学相互作用三大类。药剂学相互作用一般在体外配伍时发生,其结果是不利的,是被禁忌的。因此又称为配伍禁忌,不是本章讨论的重点。后两类相互作用都可引起药物作用性质或强度的变化,因此重点讨论后两类相互作用。

1. 药动学的相互作用 一种药物的吸收、分布、代谢、排泄、清除速率等,常可受联合应用的其他药物的影响而有所改变,因而使体内药量或血药浓度增减,导致药效增强或减弱,这就是药动学的相互作用。这种相互作用可以是单向的,也可以是双向的。药物A与药物B联合应用,A使B的吸收、分布、代谢或消除起变化,而B则对A无作用,这是单向的。而当A作用于B的同时,B也对A有作用,这就是双向的。如冠心病合并心律失常患者服用辛伐他汀调脂和稳定斑块,同时服用胺碘酮抗心律失常,胺碘酮会抑制CYP3A4酶的代谢,使辛伐他汀代谢减慢,血药浓度升高,如果不减量使用,很容易出现辛伐他汀导致的肝功能损害或其他不良反应。这就是胺碘酮对辛伐他汀代谢的一个单向作用。

药动学相互作用,根据发生机制的不同,可进一步分为以下几种。

(1)影响药物吸收的相互作用:本类相互作用发生于消化道中。经口给予的药物,其吸收可受到种种因素的影响。①加速或延缓胃排空:如西沙必利等可使胃中的其他药物迅速入肠,

使其在肠道的吸收提前。反之,抗胆碱药则抑制胃肠蠕动,使同服药物在胃内滞留而延迟肠中的吸收。对于主要通过胃吸收的药物如果与西沙必利合用则会减少其吸收量,反之,主要通过肠道吸收的药物则会使药物最大效应提前。所以药物合用前必须考虑两者之间吸收的影响。

②影响药物与吸收部位的接触:某些药物在消化道内有固定的吸收部位。如核黄素和地高辛只能在十二指肠和小肠的某一部位吸收,甲氧氯普胺等能增强胃肠蠕动,使肠内容物加速移行,由于药物迅速离开吸收部位而降低疗效。相反,抗胆碱药减弱胃肠蠕动,使这些药物在吸收部位滞留的时间延长,由于增加吸收而增效,而左旋多巴则可因合用抗胆碱药使得延迟入肠而减缓吸收,因此降效。

③消化液分泌及其 pH 改变:消化液是某些药物吸收的重要条件。如硝酸甘油片(舌下含服)需要充分的唾液帮助其崩解和吸收。若使用抗胆碱药,由于唾液分泌减少而使之降效。

(2)影响药物血浆蛋白结合的相互作用:许多药物在血浆内可与血浆白蛋白结合。通常,药物(D)是有活性的,与蛋白(P)形成的结合物(D-P)为大分子,不能透膜进入作用部位,就转变为无活性的。但这种结合是可逆的,D-P 可逐渐分解,重新释出有活性的药物。如果由于某些原因(如白蛋白低下,药物不能充分与之结合或由于药物相互作用)使结合率降低,则体内未结合型药物的比率相应增多,而药物的组织分布也随之增多,因此药物效应增强,药物的消除也往往加快。不同的药物分子与血浆蛋白的结合能力有差别。两种药物联合应用时,结合力强的药物分子(以 D_1 表示)占据了血浆蛋白分子,使结合力较弱的药物分子(以 D_2 表示)失去(或减少)了与血浆蛋白结合的机会。或者,结合力强者使弱者自结合物中置换出来,致使结合力较弱药物的未结合型在体内浓度升高而显示较强的效应。竞争血浆蛋白发生在那些蛋白结合率较高的药物分子间意义重大。如华法林的正常结合率为 95%,未结合型者为 5%。如若结合率降为 90%,未结合型者即为 10%,即血中未结合型者浓度增加 1 倍,药效可明显增强。部分患者可能会出现出血现象。

(3)酶诱导作用:某些药物具有诱导药物代谢酶、促使酶活性加强,可使其他药物代谢加速,而失效亦加快。对于前体药物,则酶促药物可使其加速转化为活性物而加强作用。如苯巴比妥可使一些口服抗凝药在体内加速失效而抗凝效果降低。具有酶诱导作用的常见药物有:巴比妥类(苯巴比妥为最)、卡马西平、乙醇(嗜酒慢性中毒者)、氨鲁米特、灰黄霉素、氨甲丙酯、苯妥英、格鲁米特、利福平、磺吡酮(某些情况下起酶抑制作用)等。

(4)酶抑制作用:有些药物具有抑制药物代谢酶活性的作用,可使其他药物的代谢受阻,消除减慢,血药浓度高于正常,药效增强,同时也有引起中毒的危险。如环丙沙星可使茶碱代谢受阻,血药浓度升高,出现不良反应,甚至可致死。具有较强酶抑制作用的常见药物:别嘌醇、胺碘酮、氯霉素、氯丙嗪、西咪替丁、环丙沙星、右丙氧芬、地尔硫草、乙醇(急性中毒时)、红霉素、丙米嗪、异烟肼、酮康唑、美托洛尔、甲硝唑、咪康唑、去甲替林、口服避孕药、羟布宗、奋乃静、保泰松、伯氨喹、普萘洛尔、奎尼丁、丙戊酸钠、磺吡酮、磺胺药、硫利达嗪、甲氧苄啶、维拉帕米等。遇有这些药物时应警惕酶抑制相互作用的发生。

(5)竞争排泌:许多药物(或其代谢产物)通过肾脏随尿排泄。其中有些是通过肾小球滤过而进入原尿的,也有的则通过肾小管分泌而排入原尿(排泌)。在某些情况下也可兼而有之。进入原尿的药物,有一部分可由肾小管重新吸收进入血液,有相当多的部分则随尿液排出体外。两种或两种以上通过相同机制排泌的药物联合应用,就可以在排泌部位上发生竞争。易于排泌的药物占据了孔道,使那些相对较不易排泌药物的排出量减少而滞留,使之效应加强。例如丙磺舒可减少青霉素、头孢菌素类的排泄而使之增效;丙磺舒减少甲氨蝶呤(MTX)的排

泄而加剧其毒性反应,保泰松使氯磺丙脲潴留而作用加强等。

(6)影响药物的重吸收等:药物进入原尿后,随尿液的浓缩,相当多的水分、溶质(包括部分药物)能透膜重新进入血液。多数药物是以被动转运方式透膜重吸收的。被动透膜与药物分子的电离状态有关。离子态的药物因其脂溶性差且易为细胞膜所吸附而不能以被动转运方式透膜,只有分子态的药物才能透膜重吸收。人体血浆的 pH 为 7.4,比值相对稳定。当有外来的酸或碱进入血液,血浆缓冲系统即加以调节。多余的酸或碱可排泌进入尿液而影响其 pH (5~8)。当尿液 pH>血液 pH 时:弱酸加速排出,弱碱重吸收增多而潴留。当尿液 pH<血液 pH 时:弱碱加速排出,而弱酸潴留。

2. 药效学的相互作用 药物作用的发挥,可视为它和机体的效应器官、特定的组织、细胞受体或某种生理活性物质(如酶等)相互作用的结果。如不同性质的药物对“受体”可起激动(兴奋)或阻滞(拮抗、抑制)作用。两种药物作用于同一“受体”或同一生化过程中,就可发生相互作用,产生效应的变化。一般来说,作用性质相同药物的联合应用,可产生效应增强(相加、协同),作用性质相反药物的联合,其结果是药效减弱(拮抗),如冠心病合并支气管哮喘患者口服酒石酸美托洛尔治疗冠心病,使用喘乐宁喷雾剂治疗哮喘,前者属于 β_2 受体阻断剂,后者属于 β_2 受体激动剂,虽然酒石酸美托洛尔心脏选择性很强,但两者对于 β_2 受体仍然有相互拮抗的作用,合用后会两者药效减弱。因此,可将药效学相互作用分成“相加”、“协同”和“拮抗”等三种情况。

(1)相加:相加是指两种性质相同的药物联合应用所产生的效应相等或接近两药分别应用所产生的效应之和。如丙吡胺和 β 受体阻断剂合用时,两药均有负性肌力作用,均可减慢心率和传导,合用时效应过强,可致窦性心动过缓和传导阻滞,及致心脏停搏。只有严密监护下方可联合应用,以保安全。

(2)协同:又称增效,即两药联合应用所显示的效应明显超过两者之和。如红霉素与阿司匹林合用时,两者均有一定的耳毒性,各自单独应用毒性不显著(阿司匹林可偶致耳鸣)。联合应用则毒性增强,易致耳鸣、听觉减弱等。

(3)拮抗:即降效,即两药联合应用所产生的效应小于单独应用一种药物的效应。如氯丙嗪与肾上腺素合用时,氯丙嗪具有 α 受体阻断作用,可改变肾上腺素的升压作用为降压作用。使用氯丙嗪过量而致血压过低的患者,若误用肾上腺素以升压,则反而导致血压剧降。

二、药物相互作用在药物选择中的重要性

在患者的药物治疗过程中,两种或两种以上药物联合使用十分常见,这时,不论通过什么途径给予(相同或不同途径、同时或先后),都可能会发生药物之间的相互作用。但从目前水平来看,多数情况下只能探讨两种药物间的相互作用。超过两种以上的药物所发生的相互作用比较复杂,目前研究工作尚不多。药物相互作用根据其在临床上对治疗的影响,可分为有益的、有害的和无关的三种。

1. 有益的药物相互作用 联合用药时若得到治疗作用适度增强或副作用减轻的效果,则此种相互作用是有益的。如心力衰竭患者联合使用血管紧张素转化酶抑制剂和 β 受体阻断剂,两者均对肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAS)和交感神经系统有抑制作用,合用后可抑制全身以及心脏局部组织的 RAS,消除激活神经体液系统的因素,延缓、阻止甚至逆转心室重构。降压药氯沙坦和利尿药氢氯噻嗪合用时,氯沙坦抑制了肾素-血管紧张素-醛固酮系统,将导致轻度的水钠潴留,利尿药氢氯噻嗪可以通过利尿进一步降低血压,同时氢氯噻嗪属于排钾