第一章　心血管新药的临床试验设计与评价

第一节　　新药的概念与分类

（一）新药的概念

新药是指化学结构、组成或作用与已知的药物有某些不同点，而且有一定的临床使用或理论研究价值的药物。根据我国《新药审批办法》新药系指我国未生产过的药品。已生产的药品改变剂型、改变给药途径、增加新的适应证或制成新的复方制剂，亦按新药管理。我国新药的名称要求明确、简单、科学，不准使用代号及容易混同或夸大疗效的名称。

（二）新药的分类（化学药品）

第一类：首创的原料药及其制剂。

1. 通过合成或半合成的方法制成的原料药及其制剂。

2. 天然物质中提取的或通过发酵提取的有效单体及其制剂。

3. 国外已有药用研究报道，尚未获某国药品管理当局批准上市的化合物。

第二类：

1. 已在国外获准生产上市，但未载入药典，我国也未进口的药品。

2. 用拆分、合成的方法首次制得的某一已知药物中的光

需要全本请访问 www.ertongbook.com

学异构体及其制剂。

3. 国外尚未上市的由口服、外用或其他途径改变为注射途径给药者，或由局部用药改为全身给药者（如口服、吸入等制剂）。

第三类：

1. 由化学药品新组成的复方制剂。

2. 由化学药品与中药新组成的复方制剂并以化学药品发挥主要作用者。

3. 由已上市的多组份药物制备为较少组份的原料药及其制剂。

4. 由动物或其组织、器官提取的新的多组份生化药品。

第四类：

1. 国外药典收载的原料药及制剂。

2. 我国已进口的原料药和（或）制剂（已有进口原料药制成的制剂，如国内研制其原料药及制剂，亦在此列）。

3. 用拆分或合成方法制得的某一已知药物中国外已获准上市的光学异构体及制剂。

4. 改变已知盐类药物的酸根、碱基（或金属元素）制成的原料药及其制剂。此种改变应不改变其药理作用，仅改变其理化性质（如溶解度、稳定性等），以适应贮存、制剂制造或临床用药的需要。

5. 国外已上市的复方制剂及改变剂型的药品。

6. 用进口原料药制成的制剂。

7. 改变剂型的药品。

8. 改变给药途径的药品（不包括第二类新药之 3）。

第五类：已上市药品增加新的适应证者。

1. 需延长用药周期和（或）增加剂量者。

2. 未改变或减少用药周期和（或）降低剂量者。

3. 国外已获准此适应证者。

第二节　心血管药物临床试验设计原则

（一）对照试验（contral trial）

目的：使试验药物的疗效具有可比性，对照试验是临床试验设计的基础。疾病过程中，病情的改善、加重或不良反应，既可由药物引起亦可能与病情波动有关。药物临床试验应遵循“齐同对比”的原则。试验组与对照组应有可比性。

常用对照方法：①标准有效药物的平行对照；②安慰剂对照；③自身交叉对照。

（二）随机化（randomization）

目的：避免临床研究者的主观性，使研究能够客观的反映总体的情况。将影响试验的因素均匀分配至各试验组中。

方法：①随机数目表分配法（按顺序查表）；②临床随机分配法（按住院号＋日期分组）；③分层随机分配法（按临床亚型先分区组，然后每区组内再随机分配）。

（三）盲法试验（blind trial）

目的：排除临床研究者与受试者的主观性及心理因素对临床试验结果带来的影响，尤其适用于缺乏明确客观指标评价的疾病。

方法：①单盲法：受试者不知道接受的是试验药物还是对照药，而临床研究者知道，由于仍受研究者的主观意向影响，目前应用较少。②双盲法：受试者与临床研究者均不知道接受的是何种治疗药物；试验强度高，目前应用最广。

（四）样本量估计

标本量应由临床试验者与生物统计学者共同确定、计算样本量的大小，但也需满足国家药品注册审评法规定的最小样本

量的要求。以下因素常可影响样本量的大小：

1. 药物效果　药效明显，所需样本小。

2. 试验误差　试验误差越小，所需样本亦小。

3. 抽样误差　样本抽样误差（个体差异）小，容易达到统计学显著性水平。所需样本小，反之则大。

4. 根据提出的Ⅰ类错误（假阳性错误）出现的概率α及Ⅱ类错误（假阴性错误）出现的概率β及把握度（1－β），确定样本大小。

（五）临床试验背景

应检索、了解试验药物的背景资料，如临床前药理、毒理学资料、近期相关的临床试验文献。

（六）制定病例的入选标准、排除标准

根据药物临床试验的目的制定相应的标准。在进行各类新药的临床试验之前，应按照国家食品药品监督管理局制定的“心血管系统药物临床研究指导原则（总论）”，对各期临床试验的目的要求、受试者的选择、试验者及研究场所的条件等必须有明确的了解，并参照各论中的具体要求进行设计。

（七）有效性评价

根据各类药物的特性，按照国家食品药品监督管理局制定的心血管系统药物临床研究指导原则（见后）。

（八）安全性评价

在整个临床试验期间，监测不良事件的发生、持续和转归。将其严重程度、与研究药物的关系和所采取的措施详细记录在病例报告表（CRF）中。并制定中止临床试验的标准。

（1）不良事件：系指在研究过程中（包括用安慰剂期间）出现的无论与用药是否有关的任何症状、体征及实验室检查异常。

（2）不良事件程度的判定：

轻度：能感觉或察觉到，易于耐受。

中度：对正常活动有影响。

重度：不能从事正常活动。

（3）中止试验的标准：①对研究药物过敏者；②研究药物治疗过程中出现肝、肾功能严重损害者；（肾功能损害指血清肌酐≥2.0mg/ml，肝功能损害指血清天冬氨酸转氨酶（AST）、血清丙氨酸转氨酶（ALT）≥正常值3倍者）；③原有疾病或并发症明显加重；④引起新的疾病；⑤医生认为如果继续参加试验不利于受试者的情况；⑥受试者要求退出试验。

（九）服药依从性（compliance）的评价

依从性是指受试者遵医嘱，按给药方案用药并坚持完成整个疗程（依从性＝发药量一实际用药量／发药量一预期用药量×100%）。临床试验中，当患者遵照医嘱服药，实际服药量为预期给药量的80%～120%时，属依从性好。

（十）统计学处理

由临床试验者与生物统计学者共同参与，临床试验结束后，原始资料（试验数据）应在试验药物揭盲前输入计算机，数据固定后揭盲。根据在临床试验中获得的计数、计量资料决定采用统计学的具体方法。

第三节　新药临床试验分期与目的

新药临床试验一般分为四期，即Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期临床试验。Ⅱ期临床试验起每一种新药的临床研究医院原则上不得少于3家，每家医院完成的数量原则上不得少于20对。

新药临床研究的病例数：

临床试验：Ⅰ期临床试验为10～30例；Ⅱ期临床试验例数不少于100对。Ⅲ期临床试验一般应不少于300例（其主要

需要全本请访问 www.ertongbook.com

病种不少于 100 例），同时必须另设对照组，其病例数根据专业和统计学要求而定，通常不少于 100 例，少见病种所需病例数可视情况而定。

（一） Ⅰ期临床试验

1. 目的　研究人体对新药的耐受程度，并通过药动学研究，提出新药安全有效的用药方案。

2. 受试者入选标准及例数　18～50 岁正常成年人或少数轻症患者，例数 10～30 例。

3. 内容　包括耐受性试验和药动学试验

耐受性试验（tolerance）：

（1）人体试验初试剂量的确定：参考改良的 Blackwell 法推算。

①从药效学研究结果计算：由两种动物的最小有效试验剂量（ED_{min}）的 1/60 估算初试剂量；②从急性毒性试验结果计算：由两种动物的半数致死量（LD_{50}）的 1/600 计算人体初试剂量；③从长期毒性试验结果计算：由两种动物（常用狗或大鼠）出现毒性剂量组的剂量的 1/60 计算人体试验初试剂量。求出以上各种计算结果之后，用其中最小的剂量作为人体初试量。亦可取上述 6 个剂量的平均值为初试剂量，或人体试验中出现明显不良反应的剂量。

（2）最大剂量的确定：根据临床前药理学资料估算，或人体试验中出现明显不良反应的剂量。

（3）分组：一般在起始量至最大量间可设 3～5 组，每剂量组 3～5 人。当用最大剂量仍未出现任何反应时可结束耐受试验。

（4）观察指标：应根据具体药物的特性决定。

药动学试验

①根据药物的药理、药剂及用药目的作不同给药途径的药

动学研究；②受试人数 8～12 人，缓释制剂要求 12～20 人；③用特异敏感的检验技术测定药物浓度。获得 C_{max}、T_{max}、AUC、$T_{1/2}\alpha$、$T_{1/2}\beta$、V_d、K_e 、生物利用度（F）等参数；④写出总结报告，据此对Ⅱ期临床试验给药方案提出建议。

（二）Ⅱ期临床试验

（1）目的：确定受试药物的疗效及适应证，寻找最佳治疗方案，观察不良反应及其防治对策。

（2）Ⅱ期临床试验方案设计的原则要求

①赫尔辛基宣言伦理原则；② GCP 指导原则；③国家食品药品监督管理局药品注册要求。

（3）临床试验方案设计前应认真评估试验的利益与风险。

（4）试验设计中充分考虑受试者的权利、利益、安全与隐私。

（5）临床试验方案（protocol）、病例报告表（CRFs）与受试者知情同意书（informed consent form）均应在试验前经伦理委员会审议批准，并获得批准件。上述文件的修改，需再次获得伦理委员会的批准。

（6）治疗起始前需获得每例受试者自愿签署的知情同意书。

（7）参加试验的医生应时刻负有医疗职责。

（8）每个参加试验的研究人员应具有合格的执业医师、执业护士资格，并具有药物临床试验专业培训的结业证书。

（9）临床试验应建立试验质量控制系统，制定具体的标准操作程序（SOP）.

（10）应规定明确的适应证及其诊断标准。

（11）Ⅱ期临床试验必须设对照组进行盲法随机对照试验，常采用双盲随机平行对照试验。双盲法试验申办者需提供外观完全一致的试验药与对照药，并随机编号。如制备 A、B 两药

外观不一致时，可采用双盲双模拟法，即同时制备与试验药及对照药一致的安慰剂，两组病例随机分组后分别服用试验药及仿对照组的安慰剂，对照药及仿试验药的安慰剂。

（12）病例选择入选标准、病例排除标准与病例退出标准。根据不同类别的药物特点和试验要求在试验方案中规定明确的标准。

（13）剂量与给药方法。试验药的给药剂量与给药间隔根据Ⅰ期临床试验的结果确定。一般采用一种固定剂量。为了研究量-效关系，也可在最大耐受量允许范围内设立 2～3 个剂量组 。

（14）观察指标。这是评价试验药物的主要依据，应力求特异客观，精确统一。应避免选用那些监测条件不易控制，变异度大的指标。对于由多家单位参与的临床试验，应在试验开始之前对所观察指标的采集方法，度量标准做出统一规定，并且进行必要的培训。

（15）Ⅱ期临床试验的药动学研究，以病人为对象观察血药浓度与疗效及不良反应的关系，确定最低有效剂量及最低毒性剂量的血药浓度水平，并观察在病理条件下，试验药物药动学过程是否发生了变化。最后应根据试验结果，对新药的疗效、适应证、给药方案、安全性、不良反应及其防治作出全面客观的评价。

（16）疗效评价（assessment of efficacy）。我国规定疗效采用 4 级评定标准：痊愈、显效、进步、无效。（痊愈例数＋显效例数）或可供评价疗效总例数×100％＝总有效率（％）。

（17）不良反应评价（evaluation of adverse drug reactions）.

（18）患者依从性。门诊病例很难满足依从性要求，试验设计时应尽量减少门诊病例入选比例。对入选门诊病例应采取

必要措施以提高其依从性。

（19）病例报告表。记录应真实，准确。修改时画两行横线，以保证原错误处可辨认，并鉴字及标明日期。

（20）数据处理与统计分析。

（21）总结报告。试验设计时应考虑到总结要求。试验结果包括；各种记分、评分的标准；两组病例基础资料比较；各种适应证两组疗效比较；具有重要意义的有效性指标两组结果比较；两组不良反应比较；两组实验室监测指标的比较。

（三）Ⅲ期临床试验

Ⅲ期临床试验病例数：试验组≥300 例，未具体规定对照组的例数。可根据试验药适应证多少、患者来源多寡来考虑。单一适应证，一般可考虑试验组 100 例、设对照组 100 例（1∶1），试验组另 200 例不设对照，进行无对照开放试验。观察 2 个适应证时，一般可考虑试验组与对照组各 200 例（1∶1），试验组另 100 例不设对照，进行无对照开放试验。

Ⅲ期临床试验中对照试验的设计要点。原则上与Ⅱ期盲法随机对照试验相同，但Ⅲ期临床试验的对照试验可以设盲也可以不设盲进行随机对照开放试验。

心血管药物的临床试验有其特殊性，在试验过程中不但评价药物的近期疗效，如对血压、心率、心律失常、血脂等近期指标的影响，还应对药物长期疗效，如比较长期治疗后对疾病病死率及严重并发症的影响进行评估。因此，此时的Ⅲ期临床试验并非是扩大Ⅱ期临床试验病例数，应根据心血管药物长期试验的目的和要求制定出详细、周密的试验设计，以达到心血管药长期试验的目的。

（四）Ⅳ期临床试验

Ⅳ期临床试验为上市后开放试验，不要求设对照组，但也不排除根据需要对某些适应证或某些试验对象进行小样本随机

对照试验。Ⅳ期临床试验病例数按国家食品药品监督管理局规定，要求＞2 000 例。Ⅳ期临床试验虽为开放试验，但有关病例入选标准、排除标准、退出标准、疗效评价标准、不良反应评价标准、判定疗效与不良反应的各项观察指标等都可参考Ⅱ期临床试验的设计要求。

第四节　药物临床试验质量管理规范简介

临床试验质量管理规范（good clinical practice，GCP）也译为临床试验规范（以下简称“规范”），是被国际公认的药品临床试验标准，以人体为对象的临床试验均以此标准进行设计、实施和评价，以确保临床试验在科学上的可靠性以及受试者和患者的权力和利益不受侵害。

自 20 世纪 80 年代中期以后西欧、北美、日本、韩国、澳大利亚等一些国家先后制定和颁布了各自的 GCP。1991 年世界卫生组织（WHO）也开始着手制定 GCP。GCP 是新药开发研究中所推行的标准化规范之一，各国制定的 GCP 是政府有关部门对新药临床试验提出的标准化要求，新药临床试验必须按此标准进行，因此， GCP 起着新药临床试验法规的作用。我国药品的 GCP 已由卫生部在 1998 年 3 月 2 日颁布试行，2000年由国家食品药品监督管理局正式颁布执行。

（一）GCP 的目的

1. 确保新药临床试验研究结果数据准确，结果可信，对新药安全性、有效性作出科学评价，确保公众用药安全有效。

2. 指导医生和研究人员在进行新药人体临床试验时，确保受试者（包括患者）的权益不受损害。

（二）GCP 的主要内容

（1）新药临床试验的审批与试验前要求。

（2）保护受试者权益的有关规定：执行赫尔辛基宣言；规定临床试验方案需经伦理委员会批准；事先需获得受试者知情同意书。

（3）对研究者的资格要求与职责规定。

（4）对试验场所、设备条件的要求。

（5）对试验药品的质量、供应、包装、标记、储藏、使用管理的要求。

（6）对申办者（sponsor）及监查员（monitor）的职责规定。

（7）对药物管理当局作用的有关规定。

（8）对试验设计与试验方案（protocol）的要求。

（9）对临床试验质量和安全性监控要求。

（10）对试验记录、数据处理、统计分析与总结报告的标准化要求等。

第五节　心血管药物临床试验的评价方法

心血管药物临床试验疗效的评价判定标准依照卫生部制定的心血管系统药物临床研究指导原则评定。

1. 抗心力衰竭药物的疗效判定标准

（1）显效：心功能改善二级者或心指数（CI）较治疗前增加 1.0L/（min·m^2）。

（2）有效：心功能改善一级者或 CI 较治疗前增加 0.5L/（min·m^2）。

（3）无效：未达到有效标准者。

2. 抗心律失常药物的疗效判定标准

需要全本请访问 www.ertongbook.com

（1）显效：心律失常消失或减少 90%以上。

（2）有效：心律失常减少 50%以上。

（3）无效：未达到有效水平。

抗心律失常药物不但要评价其上述的近期疗效，还应对其远期效果进行评估，如预期减少猝死的发生率、长期治疗后对疾病病死率及严重并发症的影响。

3. 抗高血压药物的疗效判定标准

（1）显效：舒张压下降≥1.33kPa（10mmHg）并降至正常或下降 2.67kPa（20mmHg）以上。

（2）有效：舒张压下降虽未达 1.33kPa（10mmHg），但降到正常或下降 10～19mmHg。

（3）无效：未达到上述标准。

1988 年美国食品药物管理局（FDA）首先将动态血压监测（ABPM）下的降压谷／峰(T：P) 比值作为评价新型抗高血压药的指标，要求新型抗高血压药物的 T/P 比值须大于 50%。在评价新型抗高血压药的疗效时，靶器官（心、脑、肾及大血管）严重损害的并发症（心肌梗死、脑卒中、肾功能不全等）及心血管并发症的发病率与病死率亦应是观察的内容。这些结果应在长期大规模、随机、双盲的临床试验中获得评价 。

4. 调血脂药物的疗效判定标准

（1）显效：达以下任一项者，血清总胆固醇（TC）下降≥20%；三酰甘油（甘油三酯）简称 TG 下降≥40%；高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）上升≥0.26mmol/L（10mg/dl）；TC-HDL-C 或 HDL-C 下降≥20%。

（2）有效：TC 下降 10%；TG 下降 20%～40%；HDL-C 升高＜0.26mmol/L（10mg/dl）；TC-HDL-C 或 HDL-C 下降 10%～20% 。

（3）无效：未达到有效标准者。

（4）恶化：达以下任一项者： TC 上升 ≥10%；TG 上升 ≥10%；HDL-C 下降 ≥4mg/dl；TC-HDL-C 或 HDL-C 升高 ≥10%.

在评价调血脂药物的疗效时，心血管并发症的发病率与病死率亦应是长期疗效评价的重要内容。

5. 抗心肌缺血药的疗效判定标准

（1）显效：同等劳累程度不引起心绞痛或心绞痛发作次数减少 80%以上，硝酸甘油消耗量减少 80%以上。

（2）有效：心绞痛发作次数及硝酸甘油消耗量均减少 50%～80%.

（3）无效：心绞痛发作次数及硝酸甘油消耗量均减少不到 50%.

（4）加重：心绞痛发作次数、程度及持续时间加重，硝酸甘油消耗量增加。

6. 心电图疗效判定标准

（1）显效：静息心电图恢复正常，次极量运动试验由阳性转为阴性或运动耐量上升二级。

（2）改善：静息心电图或次极量运动试验心电图缺血性 ST 段下降，治疗后回升 1.5mm 以上，但未正常；或主要导联倒置 T 波变浅达 50%以上或 T 波由平坦转为直立或运动耐量上升一级。

（3）无改变：静息或次极量运动试验心电图与治疗前基本相同。

（4）加重：静息或次极量运动试验 ST 段较治疗前下降 ≥0.5mm，主要导联倒置 T 波加深 ≥50%或直立 T 波变为平坦；由平坦 T 波变为倒置；以及次极量运动试验较前运动耐量下降一级。

第二章　心血管药物的合理应用

为了对心血管病患者进行正确的用药，充分发挥心血管药物的治疗效果、避免不良反应，临床医师有必要了解和掌握心血管药物的药动学基础知识（药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄规律），从而达到合理用药的目的。

1. 时辰药理学与合理用药　　已知多种心血管药物的药理效应具有时间节律，即相同剂量的药物效应可因给药时间不同而有较大的差异，临床用药时应注意到这一点。人体的许多功能，如心排血量（心输出量）、肝肾血流量、各种体液分泌的速度及 pH 值、胃肠运动等均有昼夜节律变化，因而许多药物亦受此节律的影响。业已发现人体血压、心率及血小板聚集性均有昼夜节律变化。凌晨 6∶00～9∶00 时血小板聚集性和儿茶酚胺水平最高，受此影响，许多心血管疾病，如高血压病、心绞痛、急性心肌梗死及猝死等亦呈昼夜节律性变化。有人对 4 795 例急性心肌梗死患者的调查结果表明，急性心肌梗死多发生在早晨 9∶00～10∶00　时，而阿司匹林（阿斯匹林）、β 受体阻滞剂、钙拮抗药（拮抗剂）均可抑制上述事件的时相性变化。已知心脏病患者对强心苷的敏感性以凌晨 4∶00 时为最高，比其他时间给药敏感性高 40 倍，此时用药如不减量，极易引起毒性反应。糖尿病患者对胰岛素的敏感时间亦是凌晨 4∶00时左右，若此时给予最低剂量，即可获得满意疗效。每种药物毒性的强弱并不恒定，而是随昼夜时辰呈现周期性波

动，作用于心血管系统的药物对机体的毒性作用大小都有昼夜节律性，午夜给患者注射普萘洛尔（心得安）的毒性最大，而中午时毒性则较小。

2. 妊娠与合理用药　　妊娠时由于心输出量（心搏出量）增加，肾血流量增加 25%～50%，肾小球滤过率增加，肌酐清除率约增加 50%，肾小球分泌和重吸收无变化，这将导致某些主要由肾排泄的药物排泄率增加，血药浓度降低。

3. 儿童合理用药　　儿童药动学与成人有明显的差异，出生 10～15d 的新生儿口服氨苄西林（氨苄青霉素）的吸收率是成人的 2 倍，而血药浓度比成人高数倍。新生儿与婴儿的骨骼肌和皮下脂肪均较成人少，外周血管活动极不稳定，稍受刺激即能引起血管收缩，减少药物的吸收。新生儿、婴儿的血浆总蛋白相应低于成人，因而药物与血浆蛋白的结合减少，游离型药物增多，而使药物在体内的分布容积与成人有明显的不同。

4. 小儿用药剂量的计算　　对毒性较大的药物，为了确保安全有效，小儿用药剂量应按体重或体表面积计算。按体重计算用药剂量：每次给药剂量＝成人剂量 ×小儿体重/50～60。按体表面积（m^2）计算用药剂量，计算公式为：

$$\text{小儿剂量}=\frac{\text{成人剂量}}{1.73\ (m^2)}\times\text{小儿体表面积}\ (m^2)；$$

$$\text{小儿体表面积}=\frac{4\times\text{体重}\ (kg)+7}{\text{体重}\ (kg)+90}$$

5. 老年人的合理用药　　老年人肾功能随着年龄增长而降低，肾单位减少，有功能的肾小球数量减少，使血药浓度增高，半衰期延长。老年人药物半衰期延长与肌酐清除率下降相平行，但与血清肌酐浓度无相关性。一般负荷剂量不需改变，但要相应减少维持剂量或延长给药间隙。当老年人有低血压、心力衰竭或其他病变时，可能进一步损害肾功能，用药更应谨

慎。胃肠血液随老年化而减少，使药物吸收率降低，如阿司匹林（阿斯匹林）吸收慢且吸收量也减少。老年人血浆蛋白降低，药物与血浆蛋白结合也随之减少，可达到较高的血药浓度。由于老年人血浆蛋白趋于降低，药物与蛋白结合率比青年人低，有药理活性的游离型药量相对增加，药效增强。与血浆蛋白结合率高的药物如苯妥英钠及华法林（华法令），如不减少剂量，则易产生中毒反应。肝脏是药物代谢的主要器官，随年龄增加肝脏功能日渐降低，肝微粒体酶中氧化与结合代谢均显著低下，“首关效应”（首过效应）减弱，口服药物吸收增加；生物利用度亦增加，药效增强且延长。故老年人用药剂量应减少至成人的 1/2 或 2/3，同时亦可相应地延长给药间隔时间。

6. 药物相互作用与合理用药　药物相互作用是指两种或两种以上药物同时并用，或者一定时间内先后序贯应用时，一种药物的作用为它种药物所干扰，引起药物的作用和药效发生变化，称为药物的相互作用。单胺氧化酶抑制剂，如三环抗抑郁药、呋喃唑酮、苯乙肼等，与拟交感胺类药物酪胺、苯丙胺、麻黄碱、间羟胺等合用时，由于后者能促使内源性去甲肾上腺素（NA）释放，释放出的 NA 被单胺氧化酶抑制剂延缓灭活，使血浆中 NA 水平升高，可出现高血压危象。利尿剂与强心苷合用、糖皮质激素与呋塞米（速尿）合用、两性霉素 B 与强心苷合用都可引起甚至加重低钾血症。 β 受体阻滞剂一般不宜与非二氢吡啶类的钙通道阻滞剂或 Ia 类抗心律失常药合用，因两者合用均有减慢心率、减慢传导、抑制心肌收缩力的作用，可导致上述作用的累加； β 受体阻滞剂与地高辛合用时，使地高辛血药浓度增加，两药合用时，地高辛应减少 1/3～1/2。Ⅲ 类抗心律失常药与排钾利尿剂合用时，可引起低钾血症或低镁血症，增加尖端扭转型室速发生的可能，临床用

药时应注意。

7. 药物代谢酶的活性与合理用药　　药物代谢酶可分为：①微粒体酶（简称药酶）：存在于肝细胞滑面内质网小泡中的酶系统，包括还原型辅酶Ⅱ、黄蛋白、非血红素铁蛋白、细胞色素 P450 等。这些酶可催化 200 多种药物的氧化、还原、水解和结合。其中最重要的是细胞色素 P450。②非微粒体酶：包括存在于线粒体内的单胺氧化酶和血浆及组织液中的胆碱酯酶等。

有的药物能促进肝细胞胞浆中滑面内质网的增生，使药酶的合成增加，并增强其生物活性，因而称之为药酶诱导剂（酶促剂），这一作用称之为酶促作用。它能加快药物本身及合用药物的代谢，使血药浓度下降，半衰期缩短，从而使药物作用减弱或缩短。苯巴比妥、苯妥英钠、利福平、螺内酯（安体舒通）、水杨酸盐类等 200 多种药物有酶促作用。有些药物具有酶抑作用，故称之为药酶抑制剂，如氯霉素、别嘌醇（别嘌呤醇）、西米替丁（甲氰咪胍）、双香豆素类及单胺氧化酶抑制剂，它们能抑制肝药酶（P450）与肝外代谢酶（单胺氧化酶），使由这些药酶代谢的药物的代谢延缓，半衰期延长，药物作用加强或不良反应增加。如西咪替丁可使普罗帕酮血药浓度升高。在联合用药过程中应充分考虑到某些具有酶促或酶抑作用的药物对心血管药物的影响，从而达到安全、合理用药。

需要全本请访问 www.ertongbook.com