

非二氢吡啶类钙拮抗剂在心血管疾病中应用的专家建议

孙宁玲 霍勇 葛均波 陈鲁原 冯颖青 杨艳敏 严晓伟 廖玉华 顾晔 荆珊
代表中华医学会心血管病学分会 中国医师协会高血压专业委员会

一、前言

非二氢吡啶类 (NDHP) 钙拮抗剂 (CCBs) (NDHP-CCBs) 和二氢吡啶类 CCBs 作用有很多共性,但同时也有许多差别。目前,NDHP-CCBs(主要为地尔硫草和维拉帕米)的临床研究涵盖面比临床实际应用范围要宽泛很多,临床医生对 NDHP-CCBs 的认识不足,选择率较低。为推动和提高广大临床医生对 NDHP-CCBs 的临床合理应用,中华医学会心血管病学分会及中国医师协会高血压专业委员会共同制定此建议。

二、NDHP-CCBs 的药理学机制及心血管特性

NDHP-CCBs 在高血压、冠心病、心律失常中均可以广泛应用,究其原因与其独特的心血管药理学、药效学特性直接相关,以下予以简述。

(一) 主要心血管药理学作用

1. 对血管作用^[1]: NDHP-CCBs 抑制钙离子内流与二氢吡啶 CCBs 一致,但对外周血管的选择性不如二氢吡啶类,不会引起反射性交感神经激活;能扩张冠状动脉(冠脉)增加其血流量,预防和解除冠脉痉挛;还能够保护血管内皮细胞功能、抗动脉硬化、抑制血管平滑肌细胞增生。

2. 对心脏作用^[1]: NDHP-CCBs 具有负性肌力、负性频率作用;能够减弱心肌收缩力,改善心室充盈,缓解心肌缺血及减轻左室肥厚。维拉帕米抑制窦房结自律性,地尔硫草对窦房结恢复时间稍有延长。因两药抑制房室结双径路慢径前传和房室结前传,因而可以消除房室结折返。

3. 其他作用^[2]: 地尔硫草同等程度扩张肾脏入球小动脉和出球小动脉,降低肾小球毛细血管内压。可改善肾小球对白蛋白的选择通透性,因此在有效降压同时不会造成肾小球的高滤过、高灌注,对肾脏具有较好的保护作用。

(二) 药代动力学

口服地尔硫草和维拉帕米的普通片和缓释制剂的首过

效应强,生物利用度低。两药都有活性代谢物;在肝功能不全和老年患者的代谢和清除半衰期延长。仅 2%~4% 地尔硫草原药由尿液排出,肾功能受损者可安全使用。大约 70% 的维拉帕米以代谢物由尿中排泄,血液透析不能清除该药。老年人或体形瘦小者对维拉帕米反应增强,起始剂量宜低。NDHP-CCBs 口服制剂的药代动力学主要参数见表 1^[3]。

表 1 非二氢吡啶类钙拮抗剂口服制剂的药代动力学特性

药品	生物利用度 (%)	血药浓度达峰时间 (h)	血浆蛋白结合率 (%)	清除半衰期 (h)
地尔硫草普通片	40	2.0~3.0	70~80	3.5
地尔硫草缓释胶囊	40	6.0~11.0	70~80	5.0~7.0
维拉帕米普通片	10~20	1.2	90	2.8~7.4
维拉帕米缓释片剂	20~35	5.2	90	4.4~12.0

(三) 药物相互作用与安全性

地尔硫草与维拉帕米通过抑制细胞色素 P₄₅₀ (CYP) 影响肝脏药物代谢。维拉帕米和地尔硫草是 CYP3A4 的抑制剂,可使经 CYP3A4 代谢的药如环孢素、卡马西平等血药浓度增加,毒性增强。氨氯地平与地尔硫草两药合用时从小剂量开始逐步调整剂量,地尔硫草还可明显减少甲泼尼龙的体内清除,延长其半衰期,影响 CYP 酶系的钙通道阻滞剂见表 2^[4]。

表 2 影响细胞色素 P₄₅₀ (CYP) 酶系的钙通道阻滞剂

钙通道阻滞剂	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
硝苯地平	D	D			D/Y
非洛地平					D
氨氯地平					D
尼群地平					D
尼莫地平				D	D
维拉帕米	D	D			D/Y
地尔硫草					D/Y

注: D 为该酶代谢的药物(底物), Y 为该酶抑制剂

三、NDHP-CCBs 的主要循证医学证据

(一) 治疗高血压的循证医学证据

1. 短期降压疗效研究: NDHP-CCBs 降压疗效在与众多安慰剂及活性药物对照的临床试验中得到证实。139 965 例高血压患者服用地尔硫草缓释制剂 30 d 后平均血压下降 15.5/9.2 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)^[5]。3 082 例 II 级及以上高血压患者,地尔硫草缓释制剂逐渐滴定至 360 mg 每

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.03.022

作者单位:100044 北京大学人民医院心内科(孙宁玲、荆珊); 100034 北京大学第一医院心内科(霍勇); 复旦大学医学院附属中山医院心内科(葛均波); 广东省人民医院心内科(陈鲁原、冯颖青); 中国医学科学院北京协和医学院阜外心血管病医院急重症中心(杨艳敏); 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院心内科(严晓伟); 华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科(廖玉华); 武汉市普爱医院心内科(顾晔)

通信作者: 霍勇, Email: huoyong@263.net.cn; 孙宁玲, Email: nlsun@263.net

天 1 次,6 个月后平均舒张压下降 22 ~ 33 mmHg,无患者出现房室传导阻滞及心动过缓,证实了既往临床试验已证明的地尔硫草的有效性和安全性^[6]。

2. NDHP-CCBs 降压同时可使心率下降: 鉴于 NDHP-CCBs 因负性频率作用在降压的同时可降低心率,在降压效果相当的情况下,具有更好控制心率的优勢^[7-8]。Nazzaro 等^[9] 研究显示,分别接受了维拉帕米缓释片和氨氯地平的患者受刺激后两组血压上升幅度相同,但维拉帕米组的心率较用药前明显降低,而氨氯地平组心率则上升。提示 NDHP-CCBs 具备了钙离子拮抗剂中非特异性抗交感作用。

3. 对肾脏等靶器官的保护作用: 血压升高导致了慢性肾脏疾病 (CKD) 发生与发展,降压治疗减少甚至延缓肾脏终点。研究显示高血压合并 2 型糖尿病伴持续微量蛋白尿的患者中,血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 的基础上加用地尔硫草较单用 ACEI 组蛋白尿排泄率显著减少 (分别为 74 mg/24 h 和 164 mg/24 h, $P < 0.05$), 可延缓 CKD 进展^[10]。

对肾移植患者的研究显示,术前、术后用环孢素加维拉帕米,可扩张肾脏入球和出球小动脉,增加肾血流,防止环孢素的缩血管反应。此外,维拉帕米还可明显提高环孢素的血浓度,使移植肾存活率提高,具有肾保护作用^[11-12]。

4. 长期高血压治疗预后研究: 北欧地尔硫草研究 (NORDIL)^[13]、维拉帕米控制心血管终点发作研究 (CONVINCE)^[14]、国际维拉帕米 SR-群多普利研究 (INVEST)^[15] 等研究显示,NDHP-CCBs 改善高血压患者的长期预后,包括降低病死率、卒中和心肌梗死的发生率,但心力衰竭的发生率可能较利尿剂或 β 受体阻滞剂高 (表 3)。

(二) 治疗冠心病的循证医学证据

1. 稳定性冠心病: NDHP-CCBs 用于稳定性冠心病缺乏大规模临床试验。一项包括了 41 例患者的研究显示,地尔硫草治疗显著提高其运动耐量,减少心绞痛发作次数和硝酸甘油耗量^[16]。

2. 急性冠脉综合征 (ACS): NDHP-CCBs 用于不稳定性心绞痛 (UA)/非 ST 段抬高心肌梗死 (NSTEMI) 的证据主要来自维拉帕米和地尔硫草,显示预防和缓解心肌缺血的作用与 β 受体阻滞剂相似。丹麦维拉帕米治疗心肌梗死研究组系列研究 (DAVIT I 和 II) 的汇总分析显示,维拉帕米治疗

显著降低总死亡、心肌再次梗死 (再梗死) 和猝死,在左心室收缩功能正常的患者疗效更显著^[17]; 地尔硫草再梗死研究 (DRS) 观察了 576 例 UA/NSTEMI 患者,显示地尔硫草降低发病 14 d 的再梗死和难治性心绞痛发生率^[18]; 欧洲研究协作组心肌梗死溶栓后评估预后试验 (INTERCEPT) 显示,地尔硫草与安慰剂比较未能降低主要心血管复合终点 ($P = 0.07$), 但分别降低非致死再梗死 + 冠脉旁路移植术 (CABG)/经皮腔内冠脉成形术 (PTCA) ($P = 0.03$), 以及非致死再梗死 + 复发性心肌缺血 ($P = 0.05$) 的联合终点^[19]。

(三) 治疗冠脉无复流、慢血流的循证医学证据

1. 冠脉无复流: (1) 维拉帕米: Umemura 等^[20] 在 101 例直接经皮冠脉介入治疗 (PCI) 手术的患者中随机分为维拉帕米应用组及对照组,32 例患者 (31%) 发生无复流,以单光子发射型计算机断层 (SPECT) 评价心肌血流灌注,结果表明冠脉内应用维拉帕米可以改善冠脉无复流及心肌血流灌注。Fu 等^[21] 对 198 例急性 ST 段抬高心肌梗死 (STEMI) 患者在 12 h 内成功地进行了直接 PCI,25 例患者发生无复流,无复流发生后立即冠脉内注射维拉帕米,21 例患者 TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) 血流 \geq III 级,该研究再次表明 STEMI 直接 PCI 后无复流患者冠脉内应用维拉帕米可以改善冠脉无复流。(2) 地尔硫草: 一项双中心、前瞻、随机研究显示^[22],102 例 STEMI 行直接 PCI 后无复流患者,随机通过微导管冠脉内注射地尔硫草、维拉帕米或硝酸甘油,主要终点是给药后冠脉血流的改善 (CTFC),与硝酸甘油组相比,地尔硫草和维拉帕米组 CTFC 显著,但维拉帕米组心率下降及收缩压下降的幅度大于地尔硫草和硝酸甘油组,提示冠脉内应用维拉帕米、地尔硫草可以改善冠脉无复流,地尔硫草更安全。

2. 冠脉慢血流: (1) 维拉帕米: 常术福等^[23] 对 64 例冠脉慢血流患者随机分为硝酸甘油组、维拉帕米组,冠脉内注射硝酸甘油或维拉帕米,采用 CTFC 法评估冠脉血流量,给予维拉帕米、硝酸甘油后 CTFC 显著高于正常对照组,维拉帕米组改善优于硝酸甘油组,研究表明冠脉内应用维拉帕米可以改善冠脉慢血流。(2) 地尔硫草: Li 等^[24] 随机、双盲、安慰剂对照研究,将 80 例慢血流患者分为地尔硫草缓释胶囊口服治疗组 (90mg, 2 次/d) 和安慰剂对照组,随访 6 个月后地尔硫草缓释胶囊治疗组 CTFC 明显,且心率下降不良反应

表 3 非二氢吡啶类钙拮抗剂与其他降压药物对照的长期预后研究

研究	例数	时间 (年)	治疗	终点事件 [RR(95% CI)]				
				心肌梗死	心力衰竭	心血管死亡	总死亡	卒中
CONVINCE	16 602	3.0	维拉帕米利尿剂或阿替洛尔	0.82 (0.65 ~ 1.03) $P = 0.09$	1.3 (1.00 ~ 1.69) $P = 0.05$	1.09 (0.87 ~ 1.37) $P = 0.47$	1.08 (0.93 ~ 1.26) $P = 0.32$	1.15 (0.90 ~ 1.48) $P = 0.26$
INVEST	22 576	2.7	阿替洛尔/维拉帕米 SR 比群多普利/利尿剂	1.03 (0.90 ~ 1.17) $P = 0.95$		1.0 (0.88 ~ 1.14) $P = 0.94$	0.98 (0.90 ~ 1.07) $P = 0.72$	0.89 (0.70 ~ 1.12) $P = 0.33$
NORDIL	10 881	5.0	地尔硫草利尿剂和 β 受体阻滞剂	1.16 (0.904 ~ 1.44) $P = 0.04$	1.16 (0.81 ~ 1.67)	1.11 (0.87 ~ 1.43)	1.00 (0.83 ~ 1.20)	0.80 (0.65 ~ 0.99) $P = 0.04$

注: CONVINCE: 维拉帕米控制心血管终点发作研究; INVEST: 国际维拉帕米 SR-群多普利研究; NORDIL: 北欧地尔硫草研究

低,试验结果表明口服地尔硫草缓释胶囊可以改善冠脉慢血流。Ozdogru 等^[25]对 60 例冠脉慢血流患者随机分为硝酸甘油组和地尔硫草组,冠脉内分别给予地尔硫草或硝酸甘油,记录 3 支冠脉 CTFC 的变化,地尔硫草组较硝酸甘油组显著降低冠脉左前降支及回旋支的 CTFC。

(四) 治疗心律失常的循证医学证据

NDHP-CCBs 主要用于心房颤动伴快速心室率的患者。Siu 等^[26]在一项需要住院治疗控制急性症状的心房颤动患者中比较静脉注射地尔硫草、地高辛、胺碘酮对急性心室率控制的临床疗效。主要终点是 24 h 内将心室率持续控制在 < 90 次/min;次要终点包括心房颤动症状改善和缩短住院时间。结果显示,24 h 内,150 例患者中有 119 例(79%)控制了心室率;地尔硫草组控制心室率最快($P < 0.0001$),平均时间为 3 h(1~21 h),明显短于地高辛组 6 h(3~15 h, $P < 0.001$)和胺碘酮组 7 h(1~18 h, $P = 0.003$)。心室率控制的比例,地尔硫草组(90%)明显高于地高辛组(74%)和胺碘酮组(74%)。与静脉注射地高辛和胺碘酮比较,在控制心室率、改善症状和减少急性心房颤动患者的住院时间,地尔硫草是安全、有效的。国内的研究也证实静脉应用地尔硫草可降低心房颤动伴快速心室率患者的心室率^[27-28]。静脉注射地尔硫草治疗肺心病快速型心房颤动的临床观察^[29-30]证实,静脉注射地尔硫草可有效控制心房颤动合并肺心病患者的心室率,未发现有心功能恶化者。

四、国内外指南对 NDHP-CCBs 在心血管疾病中应用的推荐

(一) 高血压

2010 年中国高血压防治指南^[31]对 CCBs 在高血压治疗中的推荐与其他 4 类药物[β 受体阻滞剂、ACEI、血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、利尿剂]的推荐等级一致。并指出 NDHP-CCBs 尤其适用于伴室上性快速性心律失常、冠心病、颈动脉粥样硬化的高血压患者。2013 年欧洲心脏病学会(ESC)/欧洲高血压学会(ESH)指南^[32]特别推荐 NDHP-CCBs 适用于高血压合并心房颤动患者的心室率控制。2014 年美国高血压指南(JNC8)^[33]推荐包括 CCBs 在内的 4 类药物起始治疗,CCBs 中仅氨氯地平、地尔硫草、尼群地平获得基于循证的剂量推荐。2014 年日本高血压学会(JSH)指南^[34]指出二氢吡啶类 CCBs 和 NDHP-CCBs 均常用于高血压患者降压治疗。

(二) 冠心病

NDHP-CCBs 以其独特的抗心绞痛机制和临床试验的证据,被国内外指南推荐用于治疗稳定性冠心病和 ACS,以缓解心绞痛症状。

1. 稳定性冠心病:2012 年美国心脏病学会基金会(ACCF)/美国心脏协会(AHA)稳定性冠心病指南^[35]推荐,在稳定性冠心病患者,有理由采用长效 NDHP-CCBs(地尔硫草或维拉帕米)代替 β 受体阻滞剂作为初始治疗,缓解心绞痛症状(II a, B)。2013 ESC 稳定性冠心病治疗指南^[36]推荐,对于缓解心绞痛症状,一线治疗采用 β 受体阻滞剂和/或

NDHP-CCBs 控制心率和心绞痛症状(I, A)。对痉挛性心绞痛的长期预防,推荐维拉帕米 240~480 mg/d 或地尔硫草 180~360 mg/d;不建议使用 β 受体阻滞剂。

2. ACS:2011 年 ACCF/AHA 的 UA/NSTEMI 治疗指南^[37]指出:NDHP-CCBs(维拉帕米和地尔硫草)在 UA/NSTEMI 发病早期,可以安全地用于未合并心力衰竭的患者,并具有治疗获益的趋势。因此,在不能使用 β 受体阻滞剂且无左心室收缩功能异常的患者,推荐使用 NDHP-CCBs。在 2011 年 ESC 非 ST 段抬高型 ACS(NSTE-ACS)指南^[38]中,推荐 NDHP-CCBs 优先用于痉挛性心绞痛。在减轻症状方面,NDHP-CCBs 地尔硫草与维拉帕米作用相似,且疗效等同于 β 受体阻滞剂。2012 年中国 NSTEMI-ACS 诊断和治疗指南^[39]指出:频发心肌缺血且 β 受体阻滞剂为禁忌,在无严重左心室功能受损或其他禁忌时,可给予 NDHP-CCBs(维拉帕米或地尔硫草)治疗(I, B)。NDHP-CCBs 缓释制剂也可代替 β 受体阻滞剂用于控制心绞痛和心肌缺血(II b, B)。

(三) 心律失常

2006 年 ACC/AHA/ESC 心房颤动治疗指南^[40]推荐地尔硫草控制心室率(I, B);2010 年 ESC 心房颤动治疗指南^[41]和 2011 年 ACCF/AHA/美国心律协会(HRS)心房颤动治疗指南^[42]推荐地尔硫草控制心室率(I, A)。

2014 年 AHA/ACC/HRS 美国心房颤动管理指南^[43]对 NDHP-CCBs 在心律失常中的应用推荐如下:

1. 心率控制:推荐 NDHP-CCBs 控制阵发性、持续性或永久性心房颤动心室率(I, B);推荐 NDHP-CCBs 应用于血流动力学稳定急性心房颤动患者控制心室率(I, B)。

2. 特定心房颤动:(1)心房颤动合并肥厚型心肌病(HCM)推荐胺碘酮或达舒平与 β 受体阻滞剂或 NDHP-CCBs 联用(II a, C);(2)心房颤动合并 ACS 无明显心力衰竭或血流动力学不稳定情况下,ACS 合并心房颤动可以考虑使用 NDHP-CCBs(II b, C);(3)心房颤动合并甲状腺功能亢进(甲亢)不能使用 β 受体阻滞剂的情况下,推荐 NDHP-CCBs 控制心房颤动合并甲亢患者心室率(I, C);(4)心房颤动合并肺部疾病推荐 NDHP-CCBs 控制慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并心房颤动患者心室率;(5)心房颤动合并心力衰竭,对于射血分数保留心力衰竭合并持续性或永久性心房颤动患者,推荐 NDHP-CCBs(I, B);(6)心胸手术后心房颤动, β 受体阻滞剂不适用于术后心房颤动心率控制的情况下推荐 NDHP-CCBs(I, B)。

五、NDHP-CCBs 临床应用建议

(一) 高血压

适用于单纯高血压合并心率增快以及高血压合并冠心病心绞痛、室上性快速心律失常、CKD 等患者。可单用与其他降压药物联用(NDHP-CCBs 联合 ACEI、ARB 或利尿剂)以控制血压。顽固性高血压患者也推荐与长效二氢吡啶类 CCB 合用。维拉帕米缓释片,120~480 mg/d,1~2 次/d;地尔硫草胶囊,90~360 mg/d,1~2 次/d。对原发性醛固酮增

多症可疑患者筛查诊断药物洗脱时可考虑应用 NDHP-CCBs。

(二) 高血压急症^[44]

可用于各种高血压急症患者,尤其是主动脉夹层、卒中、伴有快速心室率或 ACS 的高血压急症患者。不适宜用于失代偿性心力衰竭及心动过缓伴高血压患者。临床上使用地尔硫草注射液治疗高血压急症时,常用 10mg 静脉注入,之后维持 $5 \sim 15 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉泵入,根据血压调整速度。

(三) 稳定性冠心病

NDHP-CCBs 可以作为抗心肌缺血的初始治疗药物。在痉挛性心绞痛患者,地尔硫草是首选的治疗药物。避免用于低血压、心动过缓和收缩性心力衰竭患者。

(四) ACS

在 ACS 中静脉制剂地尔硫草初始应用 $1 \sim 10\text{mg/h}$ 静脉泵入,10min 心绞痛症状不缓解则可增加剂量,直至心绞痛得到控制。剂量调整主要依据缺血症状和体征的改善以及是否达到血压效应^[38,45]。

(五) 心房颤动/心房扑动/阵发性室上性心动过速^[38,43-46]

1. 不伴低血压及收缩功能不全的心房颤动患者:急性期心室率控制可首选。在哮喘和 COPD 伴心房颤动患者中,血流动力学状态稳定时,可首选控制心室率。在射血分数保留的心力衰竭患者中,仍可选用 NDHP-CCBs 控制心室率。地尔硫草注射液 $15 \sim 25 \text{mg}$ (0.25mg/kg),缓慢静脉注射 2 min,随后 $5 \sim 15 \text{mg/h}$ 静脉滴注。可根据病情同时开始口服控制心室率的药物。地尔硫草口服(缓释) $120 \sim 360 \text{mg/d}$,一旦口服药物起效,可停用静脉地尔硫草。维拉帕米注射液 0.075mg/kg ,缓慢静脉注射 2 min。如果需要,间隔 30 min,再给予 10 mg,然后 $0.005 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉维持。维拉帕米口服(缓释) $180 \sim 480 \text{mg/d}$ (注意:在伴有预激综合征的心房颤动患者中,NDHP-CCBs 可缩短旁道不应期,导致心室率加快,诱发心室颤动或低血压的发生,禁用)。

2. 终止阵发性室上性心动过速^[47]:地尔硫草及维拉帕米延缓房室结传导,增加房室结不应期,用于腺苷或迷走神经刺激无法终止的血液动力学稳定的室上性心动过速,或反复发作的室上性心动过速患者。地尔硫草: $15 \sim 20 \text{mg}$ (0.25mg/kg),静脉注射 2 min,间隔 15 min,如需要再给予 $20 \sim 25 \text{mg}$ (0.35mg/kg)。维拉帕米: $2.5 \sim 5.0 \text{mg}$,静脉注射 2 min,如需要,每间隔 $15 \sim 30 \text{min}$,可再给予 $5 \sim 10 \text{mg}$,总量不超过 $20 \sim 30 \text{mg}$ 。不能用于失代偿性心力衰竭患者(注意:在伴有预激综合征的旁道下传的阵发性室上性心动过速患者中,NDHP-CCBs 可缩短旁道不应期,导致心室率加快,诱发心室颤动或低血压的发生,禁用)。

(六) 冠脉无复流和慢血流

适用于不伴有房室传导阻滞和心力衰竭直接 PCI 术后无复流、冠脉慢血流包括与冠脉慢血流相关的微血管性心绞痛。冠脉内应用维拉帕米单次剂量 $200 \mu\text{g}$,最大剂量 $1000 \mu\text{g}$;地尔硫草单次剂量 $400 \mu\text{g}$,最大剂量 $2000 \mu\text{g}$ 。与冠脉

慢血流相关的微血管性心绞痛中地尔硫草缓释胶囊每天 $90 \sim 180 \text{mg}$,分 1~2 次口服。

(七) 心肌病

肥厚型心肌病(HCM)患者 β 受体阻滞剂无效或存在禁忌证时可考虑 NDHP-CCBs,开始使用时从小剂量开始,推荐治疗剂量:维拉帕米缓释片 $80 \sim 240 \text{mg/d}$,地尔硫草缓释片 $90 \sim 180 \text{mg/d}$ 。地尔硫草适用于抗 L 型-钙通道抗体阳性的扩张型心肌病(DCM)患者,可以预防猝死和早期心肌保护,应从小剂量($60 \sim 90 \text{mg/d}$)开始^[48]。

(八) 注意事项

房室传导阻滞和收缩性心力衰竭患者不适宜首选 NDHP-CCBs。当高血压患者心率难以控制达标时,NDHP-CCBs 与 β 受体阻滞剂可考虑小剂量联合使用,但应严密观察患者心率和心律。

六、要点小结

本专家建议主要针对 NDHP-CCBs 在高血压及冠心病及心律失常的应用所制定,从 NDHP-CCBs 的药理、药效学特点阐述了其治疗高血压、冠心病及抗心律失常的应用机制。着重从高血压、冠心病(心绞痛)及心房颤动的治疗方面给予明确的推荐。同时针对近期冠脉灌注 NDHP-CCBs 治疗的新进展,在建议中增加了冠脉无复流及慢血流使用 NDHP-CCBs 应用的推荐。建议不仅针对稳定性患者,同样对高血压、冠心病和心律失常(快速心房颤动)的急症状态提出了治疗建议,而这些推荐建议大部分来源于 RCT 研究及新近的指南。要点归纳如下:

1. 维拉帕米和地尔硫草是 CYP3A4 的抑制剂,可以影响经 CYP3A4 代谢的其他药物的血药浓度,在使用时应予以注意。

2. 高血压长期采用 NDHP-CCBs 降压治疗减少心脑血管终点事件的循证医学证据为:NORDIL 研究(地尔硫草,纳入 10 881 例高血压患者)、INVEST 研究(维拉帕米,纳入 22 576 例高血压患者)和 CONVINCENCE 研究(维拉帕米,纳入 16 602 例高血压患者),NDHP-CCBs 分别与利尿剂或 β 受体阻滞剂或 ACEI 对比。在降低心脑血管事件上体现了 NDHP-CCBs 在高血压中治疗的有利作用。

3. 冠心病使用 NDHP-CCBs 治疗均有明确的适应证,并为指南所推荐。最新研究发现,对冠脉血运重建后冠脉无复流和慢血流的患者冠脉内注射地尔硫草或维拉帕米可以部分的改善冠脉血运。

4. 对心房颤动、心房扑动伴快速心室率患者使用静脉 NDHP-CCBs(地尔硫草)心室率的控制好于地高辛和胺碘酮。2014 年 AHA/ACC/HRS 美国心房颤动管理指南推荐 NDHP-CCBs 控制阵发性、持续性或永久性心房颤动心室率(I, B);应用于血流动力学稳定的急性心房颤动患者静脉控制心室率(I, B)。心房颤动合并急性 ACS 无明显心力衰竭,血流动力学稳定情况下,可考虑使用 NDHP-CCBs(IIb, C)。

5. 心房颤动合并 HCM,推荐胺碘酮或达舒平与 β 受体

阻滞剂或 NDHP-CCBs 联用(II a, C)。

6. 对血流动力学不稳定的心力衰竭和 ACS, NDHP-CCBs 使用要慎用, 不推荐 β 受体阻滞剂联合 NDHP-CCBs。

专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):陈鲁原(广东省人民医院心内科);陈韵岱(解放军总医院心内科);董吁钢(中山大学附属第一医院心内科);方唯一(上海市胸科医院心内科);冯颖青(广东省人民医院心内科);葛均波(复旦大学医学院附属中山医院心内科);顾晔(武汉市普爱医院心内科);霍勇(北京大学第一医院心内科);荆珊(北京大学人民医院心内科);廖玉华(华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科);宁田海(中华医学会心血管病学分会);钱菊英(复旦大学医学院附属中山医院心内科);孙宁玲(北京大学人民医院心内科);吴学思(首都医科大学附属北京安贞医院心内科);吴宗贵(第二军医大学附属长征医院心内科);徐亚伟(同济大学附属第十人民医院心内科);许顶立(南方医科大学南方医院心内科);严晓伟(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院心内科);杨新春(首都医科大学附属北京朝阳医院心内科);杨艳敏(中国医学科学院北京协和医学院阜外心血管病医院急重症中心);张瑞岩(上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科);朱俊(中国医学科学院北京协和医学院阜外心血管病医院急重症中心)

参 考 文 献

[1] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 17 版. 北京:人民卫生出版社, 2011;362-425.

[2] Hart P, Bakris GL. Calcium antagonists: Do they equally protect against kidney injury? [J]. *Kidney Int*, 2008, 73(7): 795-796.

[3] 苏定冯, 陈丰理, 缪朝玉. 心血管药理学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2011;243-265.

[4] 李静, 钱莉, 吕迁. 与细胞色素 P 450 酶系介导相关的常用心血管药物相互作用[J]. *中国药房*, 2006, 17(15):1179-1180.

[5] Glasser SP. Antihypertensive safety and efficacy and physician and patient satisfaction: results from a phase 4 practice-based clinical experience trial with diltiazem LA[J]. *Adv Ther*, 2006, 23(2): 284-294.

[6] Joe N, David S, William F, et al. Optimization of Antihypertensive Therapy with a Novel Extended-Release Formulation of Diltiazem: Results of a Practice-Based Clinical Study[J]. *Clinical Therapeutics*, 1997, 19(6):1379-1393.

[7] Terranova R, Luca S. Treatment of arterial hypertension in the elderly with diltiazem vs Ramipril [J]. *Minerva Cardioangiol*, 2000, 48(6):183-196.

[8] White W, Lacourciere Y, Gana T, et al. Effects of graded-release diltiazem versus ramipril, dosed at bedtime, on early morning blood pressure, heart rate, and the rate-pressure product[J]. *Am Heart J*, 2004, 148(4):628-634.

[9] Nazzaro P, Manzari M, Merlo M, et al. Antihypertensive treatment with verapamil and amlodipine. Their effect on the functional autonomic and cardiovascular stress responses [J]. *Eur Heart J*, 1995, 16(9):1277-1284.

[10] Pérez M, Carrera M, Micaló T, et al. Renoprotective effect of diltiazem in hypertensive type 2 diabetic patients with persistent microalbuminuria despite ACE inhibitor treatment [J]. *J Hyperten*, 2011, 29(2):207-216.

[11] Xue W, Song Y, Tian P, et al. The effects of diltiazem in renal transplantation patients treated with cyclosporine A[J]. *J Biomed Res*, 2010, 24(4):317-323.

[12] Gokce M, Yuzbasioglu M, Bulbuloglu E, et al. Cilostazol and

diltiazem attenuate cyclosporine-induced nephrotoxicity in rats [J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(6):1738-1742.

[13] Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial [J]. *JAMA*, 2003, 289(16):2073-2082.

[14] Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2003, 290(21): 2805-2816.

[15] Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Nordic Diltiazem (NORDIL) study [J]. *Lancet*, 2000, 356(9227): 359-365.

[16] Boman K, Saetre H, Karlsson L, et al. Antianginal effect of conventional and controlled release diltiazem in stable angina pectoris[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1995, 49(1):27-30.

[17] Jorgen Fischer Hansen for the Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Treatment with Verapamil after an Acute Myocardial Infarction Review of the Danish Studies on Verapamil in Myocardial Infarction (DAVIT I and II) [J]. *Drugs*, 1991, 42(S2):43-53.

[18] Gibson RS, Boden WE, Theroux P, et al. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial [J]. *N Engl J Med*, 1986, 315(7):423-429.

[19] Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG, et al. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT) [J]. *Lancet*, 2000, 355(9217): 1751-1756.

[20] Umemura S, Nakamura S, Sugiura T, et al. The effect of verapamil on the restoration of myocardial perfusion and functional recovery in patients with angiographic no-reflow after primary percutaneous coronary intervention [J]. *Nucl Med Commun*, 2006, 27(3): 247-254.

[21] Fu Q, Lu W, Huang YJ, et al. Verapamil reverses myocardial no-reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67(3): 911-914.

[22] Huang D, Qian J, Ge L, et al. Restoration of Coronary flow in patients with no-reflow after primary coronary intervention of acute myocardial infarction (RECOVER) [J]. *Am Heart J*, 2012, 164(3): 394-401.

[23] 常书福, 马剑英, 钱菊英, 等. 冠状动脉内应用硝酸甘油和维拉帕米治疗冠状动脉血流缓慢现象的效果[J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38(1): 27-30.

[24] Li L, Gu Y, Liu T, et al. A randomized, single-center double-blinded trial on the effects of diltiazem sustained-release capsules in patients with coronary slow flow phenomenon at 6-month follow-up [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e38851.

[25] Ozdogru I, Zencir C, Dogan A, et al. Acute effects of intracoronary nitroglycerin and diltiazem in coronary slow flow phenomenon [J]. *J Investig Med*, 2013, 61(1): 45-49.

[26] Siu CW, Lau CP, Lee WL, et al. Intravenous diltiazem is superior to intravenous amiodarone or digoxin for achieving ventricular rate control in patients with acute uncomplicated atrial fibrillation [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(7):2174-2179; quiz 2180.

[27] 李树生, 钟强, 杨光田. 静脉应用地尔硫草治疗心房纤颤伴快速心室率疗效观察 [J]. *中国急救医学*, 1999, 19(7):404-405.

- [28] 陈国忠, 傅国胜. 地尔硫草联合毛花甙 C 治疗快速心房颤动疗效观察[J]. 浙江医学, 2004, 26(11):857-859.
- [29] 瞿萍. 静注地尔硫草治疗肺心病快速型房颤 34 例临床观察[J]. 海南医学, 2006, 17(9):59.
- [30] 汪维忠. 静注地尔硫草治疗肺心病快速型房颤 54 例疗效观察[J]. 江苏医药杂志, 2004, 30(4):316-317.
- [31] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中国高血压杂志, 2011, 19(8):701-743.
- [32] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension; the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2013, 34(28):2159-2219.
- [33] James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults; report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) [J]. JAMA, 2014, 311(5):507-520.
- [34] Shimamoto K, Ando K, Fujita T, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014) [J]. Hypertens Res, 2014, 37(4):253-390.
- [35] Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease; a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(24):e44-e164.
- [36] Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease; the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology [J]. Eur Heart J, 2013, 34(38):2949-3003.
- [37] Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2007 guideline); a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(19):1920-1959.
- [38] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation; The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2011, 32(23):2999-3054.
- [39] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(5):353-367.
- [40] Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation); developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society [J]. Circulation, 2006, 114(7):e257-354.
- [41] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation; the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2010, 31(19):2369-2429.
- [42] Samuel W, Anne B, Craig T, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline) [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(2):223-242.
- [43] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(21):2246-2280.
- [44] Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009) [J]. Hypertens Res, 2009, 32(1):3-107.
- [45] Gibson RS, Boden WE, Theroux P, et al. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial [J]. N Engl J Med, 1986, 315(7):423-429.
- [46] Ellenbogen KA, Dias VC, Plumb VJ, et al. A placebo-controlled trial of continuous intravenous diltiazem infusion for 24-hour heart rate control during atrial fibrillation and atrial flutter; a multicenter study [J]. J Am Coll Cardiol, 1991, 18(4):891-897.
- [47] Neumar RW, Otto CW, Link MS, et al. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care [J]. Circulation, 2010, 122(18 Suppl 3):S729-767.
- [48] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑部, 中国心肌病诊断与治疗建议工作组. 中国心肌病诊断与治疗建议 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(1):5-16.

(收稿日期:2014-10-30)

(本文编辑:侯鉴君)