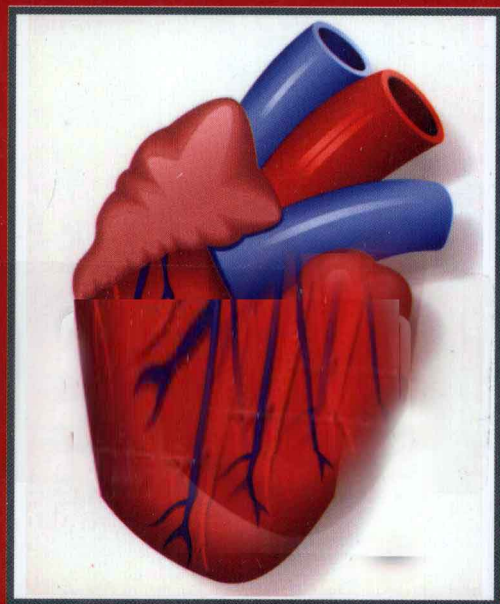


β 受体阻滞剂

在治疗心血管疾病中的现代作用

The Modern Role of β -Blockers
in Cardiovascular Medicine

原 著 John Malcolm Cruickshank
主 译 王吉云



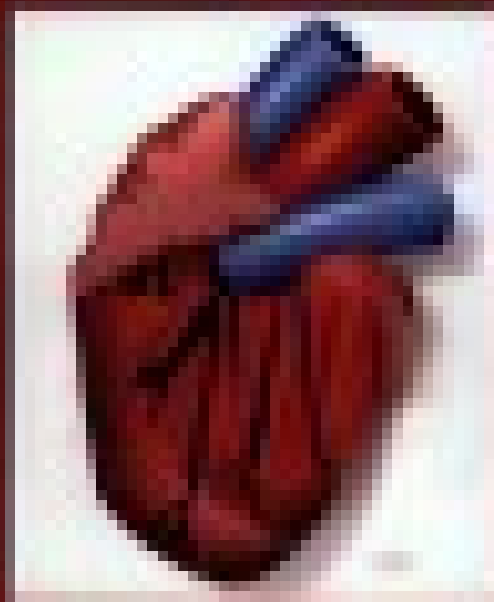
β 受体阻滞剂

在治疗心血管疾病中的现代作用

The Modern Place of β -Blockers
in Cardiovascular Medicine

第 1 版 (1990) 第 2 次印刷 (1992)

主 编 王 德 明



人民卫生出版社

β 受体阻滞剂 在治疗心血管疾病中的现代作用

The Modern Role
of β -Blockers(BBs) in
Cardiovascular Medicine

原 著

John Malcolm Cruickshank

主 译

王吉云

译 者

(首都医科大学附属北京同仁医院心血管诊疗中心)

王吉云 王淑敏 侯晓霞

李彦明 李 超 杨 毅

葛 兴

人 民 卫 生 出 版 社

The Modern Role of BETA-BLOCKERS in Cardiovascular Medicine by John Malcolm Cruickshank

© 2010 PMPH-USA, Ltd

People's Medical Publishing House-USA, Ltd.

2 Enterprise Drive, Suite 509, Shelton, CT 06484, USA

Tel: (203) 402-0646

E-mail: info@pmp-h-usa. com

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or media or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from PMPH-USA.

版权所有, 包括全部或部分资料的翻译、复印、图片再使用、引用、广播、微缩或其他途径复制、数据库储存等。违者必究。

出版者不能保证本书中关于剂量和应用的所有信息完全准确。在每一个个例中读者必须参考相关信息。

图书在版编目(CIP)数据

β 受体阻滞剂在治疗心血管疾病中的现代作用/(美)柯鲁克斯汉克(Cruickshank)著;王吉云译. —北京:人民卫生出版社, 2011. 5

ISBN 978-7-117-14150-5

I. ① β … II. ①柯…②王… III. ①心脏血管疾病-药物治疗-研究
IV. ①R540. 5

中国版本图书馆CIP数据核字(2011)第031342号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

β 受体阻滞剂在治疗心血管疾病中的现代作用

主 译: 王吉云

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: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 9 字数: 233千字

版 次: 2011年5月第1版 2011年5月第1版第1次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-14150-5/R·14151

定 价: 49.00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 言

20 世纪 50 年代末,James Black 最初提出了 β 受体阻滞剂(BB)的概念(为此他获得了诺贝尔医学奖,随后又获得了骑士奖),20 世纪 60 年代 BB 药物上市(治疗缺血性心脏病),Brian Prichard 于 1964 年发现 BB 可降低血压。

我本人及本书的作者 John Cruickshank 教授曾经出版过一本关于 BB 的书籍,即《 β 受体阻滞剂的临床应用》第 1 版及第 2 版。第 2 版于 1994 年出版,1200 页。目前其中的一些内容已经过时,尤其是关于高血压及心力衰竭部分的论述。John Cruickshank 教授希望对相关的内容在此简明手册《 β 受体阻滞剂在治疗心血管疾病中的现代作用》中进行更新(他成功地做到了)。John Cruickshank 教授对英国 NICE 指南(国家临床优化治疗学会)委员会/英国高血压学会关于将 BB 排除在高血压一线用药之外以及反对 BB/利尿剂联合使用降压的立场(2006)提出了强烈的反对意见。

John Cruickshank 教授非常有资格撰写这本手册,因为他本人关于 BB 已经发表了 100 多篇相关的文章。尤其是他关于 BB 预防儿茶酚胺引发的心肌坏死(与蛛

网膜下腔出血或急性脑损伤相关)的工作;他首次提出了,BB(阿替洛尔)可以一天一次给药,24 小时控制血压;对于高血压合并冠心病的患者,也是他最早提出了J型曲线的概念;同时他也发现并发表了“经济舱综合征”(深静脉血栓伴肺栓塞)的概念,John Cruickshank教授非常喜欢旅行,在一次旅行中,他本人也成为了此综合征的受害者(生存下来并告诉大家这个故事!)

Brian N Prichard

2010 年 2 月

前言

Brian Prichard 和我编写的 1200 页的《 β 受体阻滞剂的临床应用》第 2 版已经有 16 个年头了。那时,还有很多不太明确的事情。

最近发生的一件最重大的事情是 β 受体阻滞剂领域的两位巨人的去世。Brian Prichard(最早发现普萘洛尔可以降压), James Black 爵士(他发现了 β 受体阻滞剂), 他们在 2010 年春天的两周内先后辞世。他们的去世是医学界巨大的损失。我们非常幸运, Brian Prichard 教授在辞世前给本书作了序。

1994 年《 β 受体阻滞剂的临床应用》出版后的一件大事是发现无内源性拟交感活性 (ISA) 的 β 受体阻滞剂(卡维地洛、美托洛尔和比索洛尔)可使已经使用血管紧张素转换酶 (ACE) 抑制剂的收缩性心力衰竭患者的死亡率降低 35%。另外, 一线选择 β_1 受体阻滞剂(比索洛尔)至少与一线选择 ACE 抑制剂可同样有效降低死亡率, 首选 β_1 受体阻滞剂在降低猝死方面更有优势。

另外一个关于 β 受体阻滞剂降压治疗的事件是, 2006 年英国 NICE(国家临床优化治疗学会)委员会支

持英国高血压学会的立场,指出:① β 受体阻滞剂不应作为高血压的一线治疗用药;②联合 β 受体阻滞剂与利尿剂由于可能增加糖尿病发生的危险不推荐使用;③55岁以下的年轻人,一线治疗用药应该是ACE抑制剂或在ACE抑制剂不能耐受的情况下使用血管紧张素受体阻滞剂(ARB)。本书作者非常不同意这些推荐,因为一项研究在年轻/中年高危患者中比较一线使用 β 受体阻滞剂和ACE抑制剂(二线利尿剂)[UKPDS(英国前瞻性糖尿病研究)]发现,随访10年所有7项主要终点均在一线使用 β 受体阻滞剂(阿替洛尔)组有下降趋势,随访20年时全因死亡在一线选择阿替洛尔组明显下降23%。年轻高血压患者首先将ARB作为一线选择更是错误的,因为年轻患者最常见的死亡原因是心肌梗死(较脑卒中高2~3倍)。另外,真正应该顾及的是ARB可能不会降低心肌梗死的危险,还有增加的可能性。警告 β 受体阻滞剂与利尿剂联合同样也是有问题的,因为UKPDS研究中的年轻人使用这一联合,10年随访可见获益。而在ALLHAT(降压降脂预防心脏事件研究)(最大规模的前瞻、随机对照研究)老年患者的研究中,治疗有利于利尿剂为基础的治疗(多数二线治疗为 β 受体阻滞剂),对照组为基于钙拮抗剂及ACE抑制剂的治疗。利尿剂和(或) β 受体阻滞剂为基础的治疗对于代谢综合征患者尤其有效(NICE指南中认为是绝对不适合的人群)。

本书将就上述问题详细阐述。由于本书页数有限,不能涵盖众多方面内容。仅对心血管领域(冠心病、高血压、心律失常和心力衰竭)这些 β 受体阻滞剂的主要适应证进行了详细的论述,希望能包括心血管领域的主要问题。每章后的总结与结论是本书的一个“特点”,不可避免地反映了本书作者的个人观点。

JMC

2011 年 3 月

目 录

第 1 章 药理学	1
-----------	---

前言	1
----	---

1. 肾上腺素能受体的特点	1
---------------	---

2. 药效学	5
--------	---

3. 药代动力学	30
----------	----

总结与结论	38
-------	----

参考文献	42
------	----

第 2 章 β 受体阻滞剂在缺血性心脏病、外周 动脉疾病(包括主动脉瘤)、非心脏 手术(高危患者)以及动脉粥样硬化 治疗中的作用	51
---	----

前言	51
----	----

1. 心肌梗死后应用	51
------------	----

2. 心绞痛和慢性心肌缺血	58
---------------	----

3. 外周动脉疾病(包括动脉瘤)	
------------------	--

和高危的非心脏手术患者	64
4. β 受体阻滞剂和动脉粥样硬化斑块	70
总结与结论	75
参考文献	77
 第 3 章 β 受体阻滞剂与高血压	84
前言	84
1. 近期对 β 受体阻滞剂的反对意见	84
2. 原发性高血压的病理生理学	85
3. 向心性肥胖和高交感神经活性所致中 青年舒张压增高的可能炎症机制	90
4. 一线 β 受体阻滞剂与中青年舒张期 高血压;大规模随机对照硬终点研究	91
5. 一线 β 受体阻滞剂与老年人收缩期 高血压——主要硬终点研究	99
6. 老年高血压患者应用利尿剂或钙 离子拮抗剂一线治疗、 β 受体阻滞 剂二线治疗	111
7. 利尿剂/ β 受体阻滞剂治疗所致的代谢 异常是否有害?	115
8. 何时适于应用血管紧张素受体	

拮抗剂(ARB)?	118
9. 为何英国 NICE 协会会出现错误?	120
10. 继发性高血压	121
11. 不同的 β 受体阻滞剂在疗效 方面有差别吗?	123
总结与结论	129
参考文献	134
 第 4 章 β 受体阻滞剂与心律失常	145
前言	145
1. β 受体阻滞剂治疗心律失常	146
2. 选择 β 受体阻滞剂重要吗?	165
总结与结论	167
参考文献	169
 第 5 章 β 受体阻滞剂与心力衰竭	177
前言	177
1. HF 的两种病理生理学类型	178
2. β 受体阻滞剂和 HFREF(收缩性 HF)的 死亡率	181
3. β 受体阻滞剂在中-重度收缩期 HF	

(HFREF)患者中的作用机制	188
4. 终末期收缩性 HF 以及特异性 β_2 激活 和特异性的 β_1 阻滞的有益作用	191
5. 舒张性 HF(HFNEF)	193
6. β 受体阻滞剂治疗充血性心力衰竭的 禁忌证	194
7. HF——预防	194
8. 选择 β 受体阻滞剂治疗收缩性 HF (HFREF)	200
总结与结论	203
参考文献	204
 第 6 章 不良反应	 213
前言	213
1. 生活质量	214
2. 与心血管系统有关的不良反应	215
3. 对肾功能的不良影响	226
4. 呼吸系统的不良反应	230
5. 代谢异常	233
6. 中枢神经系统的不良反应	238
7. 性功能障碍	240

8. 体重增加	242
9. 皮肤和皮疹	243
10. 诱发心律失常	244
总结与结论	244
参考文献	248
索引	259

前言

对于 β 受体阻滞剂的药理学既往已有全面综述¹。所有 β 受体阻滞剂基本的药物效应动力学都以 β_1 受体阻滞为主,这是所有 β 受体阻滞剂的共同特点。然而, β_1 受体阻滞的作用常常由于其他特性的存在而有所变化,如 β_2 受体阻滞、内在拟交感神经活性(ISA),涉及 β_1 、 β_2 或 β_3 肾上腺素能受体、 α 受体阻滞以及Ⅲ类抗心律失常作用等。

药物代谢动力学很大程度上受药物亲脂性(脂溶性)的影响,影响药物的多种特性,诸如吸收、体内分布、代谢、排泄以及作用持续时间等。

1. 肾上腺素能受体的特点

A) 分布

α_1 、 α_2 、 β_1 、 β_2 、 β_3 肾上腺素能受体分布于全身各种组织中。表 1-1 列出了肾上腺素能受体存在的各种器官及受体激动后的效应¹。

B) 受体结构

肾上腺素能受体是膜糖蛋白,各种亚型在整体结构上是相似

2 第 1 章 药 理 学

表 1-1 肾上腺素能受体亚型的分布及受体激活的生理效应

器官	主要肾上腺素能受体	受体激活的生理效应
心肌	$\beta_1 > \beta_2$	收缩力增强, 心率加快
	β_3	心脏抑制
平滑肌——支气管	β_2	支气管扩张
平滑肌——血管	α_1	血管收缩
	α_2	血管收缩
	β_2	血管扩张
	β_3	血管扩张
	β_1	血管扩张(冠状动脉)
平滑肌——	α_1	肌肉收缩
泌尿生殖系统	β_2	肌肉松弛
	β_3	肌肉松弛
平滑肌——大肠	β_2	松弛
	β_3	松弛
脂肪组织	α_2	抑制脂肪分解
	$\beta_2 > \beta_1$	促进脂肪分解
	β_3	促进脂肪分解及产热作用
血小板	α_2	聚集
肝脏	α_1	肝糖分解
	β_2	肝糖分解及糖异生
胰腺	α_2	抑制胰岛素释放
	β_2	促进胰岛素释放
交感神经末梢	α_2	抑制去甲肾上腺素释放
	β_2	促进去甲肾上腺素释放
骨骼肌(慢肌纤维)	β_2	不易疲劳(有氧的), 肌颤增加
血脂	β_2	降低甘油三酯, 升高 HDL
肾脏	β_1	肾素释放增加
眼	β_2	眼内压升高

的。激动剂(如去甲肾上腺素及吡布特罗)与受体部位结合,通过改变细胞内效应酶,如腺苷环化酶或磷脂酶以及各种离子通道的活性而发挥效应(图 1-1 和图 1-2)。肾上腺素能受体与效应酶及离子通道的耦联是通过三磷酸鸟苷酸——一种 G 蛋白介导的过程来进行的。这些 G 蛋白在受体的激活(G_s)及抑制(G_i)中均可发挥作用¹。

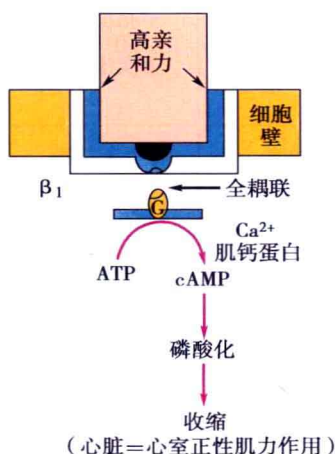


图 1-1 全激动剂(如去甲肾上腺素)活性与心脏 β_1 受体。ATP, 三磷酸腺苷; cAMP, 环一磷酸腺苷。

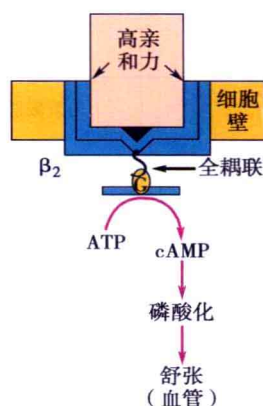


图 1-2 全激动剂(如吡布特罗)活性与血管 β_2 受体。ATP, 三磷酸腺苷; cAMP, 环一磷酸腺苷。

β 受体可发生下调(内在化)或失敏, 这涉及蛋白激酶 A (PKA)催化的受体磷酸化。脱耦联过程也要有 β 肾上腺素能受体激酶(β -ARK)的参与¹。

C) β 肾上腺素能受体抑制及激活的特点, 包括内在拟交感活性

β 受体阻滞剂是作用在 β 肾上腺素能受体部位的内源性儿茶酚胺类(即去甲肾上腺素和肾上腺素)的竞争性抑制剂。去甲肾上腺素激活 β_1 受体 and α 受体, 而肾上腺素激活 β_1 受体、 β_2 受体 and α 受