

临床药物应用分析

主编 周晓明 张桂英 何茂蕾 牟春荣

非外借



科学出版社

临床药物应用分析

主 编 周晓明 张桂英 何茂蕾 牟春荣
副主编 刘 陶 张艳萍 赵秋萍 刘丽丽
陈 超

编 委 (按姓氏笔画排序)
马项雨 刘 陶 刘兆兴 刘丽丽
牟春荣 李春晓 何茂蕾 张艳萍
张桂英 陈 超 周晓明 赵 静
赵秋萍 谢 晓

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

全书共十章,分别对神经系统疾病、精神疾病、心血管疾病、呼吸系统疾病、消化系统疾病、血液系统疾病、内分泌系统疾病、代谢性疾病、泌尿系统疾病、免疫性疾病的药物应用进行分析。对每种疾病,从临床表现、治疗原则、药物治疗三方面进行编写,在药物治疗内容项下,针对临床药物治疗的特点和问题,从药物治疗原则、药物作用和机制、药物的不良反应、药物的相互作用这四方面进行阐述。

本书层次清晰、内容实用性强,适合于广大医药工作者作为临床药物治疗的参考用书。

图书在版编目(CIP)数据

临床药物应用分析 / 周晓明等主编. —北京:科学出版社,2018. 11

ISBN 978-7-03-059383-2

I. ①临… II. ①周… III. ①药物分析-教材 IV. ①R917

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 252184 号

责任编辑:朱 华 周 国 / 责任校对:郭瑞芝

责任印制:张 伟 / 封面设计:陈 敬

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京厚诚则铭印刷科技有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2018 年 11 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2018 年 11 月第一次印刷 印张:14 1/2

字数:362 000

定价:128.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

在临床医学实践中,疾病的发生和发展是一个极其复杂而多变的过程。针对这一过程,减轻或消除患者的临床症状、去除患者生理和心理上的问题,并调节机体的内环境使之达到功能协调是治疗的目的。临床上,有多种治疗措施可供选择,但药物无疑应是最基本、最有效和最广泛的应用手段。不过,由于药物本身也会造成机体损伤,用药治病犹如以水载舟,临床上用药除可获得有益的治疗效果外,也可产生不良反应及各种附加损害。

本书针对临床药物治疗的特点和问题,以推动临床规范用药和合理用药,尽量减少药物不良反应为宗旨。本书内容实用性强,可用于指导医疗、药学等实际工作,适合广大医药工作者作为学习、参考用书。

本书写作体例与一般专著有所不同,因此难有经验借鉴,处方也难免有顾此失彼之处。还因编者学识有限,学术观点又在不断发展,书中恐有不妥之处,望专家和广大读者批评指正。

编 者

2018年7月

目 录

第一章 神经系统疾病的药物应用分析	(1)
第一节 缺血性脑血管疾病	(1)
第二节 出血性脑血管疾病	(6)
第三节 重症肌无力	(10)
第四节 癫痫	(13)
第五节 帕金森病	(18)
第六节 阿尔茨海默病	(21)
第七节 偏头痛	(23)
第二章 精神疾病的药物应用分析	(26)
第一节 精神分裂症	(26)
第二节 情感障碍	(30)
第三节 神经症	(36)
第四节 器质性精神障碍	(42)
第五节 睡眠障碍	(47)
第三章 心血管疾病的药物应用分析	(51)
第一节 原发性高血压	(51)
第二节 冠状动脉粥样硬化性心脏病	(56)
第三节 心力衰竭	(69)
第四节 心律失常	(79)
第五节 感染性心内膜炎	(92)
第六节 心肌疾病	(98)
第四章 呼吸系统疾病的药物应用分析	(106)
第一节 急性上呼吸道感染	(106)
第二节 急性气管-支气管炎	(108)
第三节 肺炎	(110)
第四节 支气管哮喘	(117)
第五节 慢性阻塞性肺疾病	(121)
第五章 消化系统疾病的药物应用分析	(125)
第一节 胃反流性食管病	(125)
第二节 消化性溃疡	(126)
第三节 炎性肠病	(128)
第四节 肠易激综合征	(130)
第五节 肝硬化	(131)
第六节 肝性脑病	(133)

第六章 血液系统疾病的药物应用分析	(136)
第一节 缺铁性贫血	(136)
第二节 巨幼细胞贫血	(138)
第三节 再生障碍性贫血	(140)
第四节 白细胞减少、中性粒细胞减少和粒细胞缺乏	(143)
第五节 特发性血小板减少性紫癜	(144)
第六节 急性白血病	(147)
第七节 慢性粒细胞白血病	(151)
第七章 内分泌系统疾病的药物应用分析	(154)
第一节 垂体瘤	(154)
第二节 巨人症和肢端肥大症	(155)
第三节 尿崩症	(156)
第四节 甲状旁腺功能亢进症	(157)
第五节 甲状旁腺功能减退症	(159)
第六节 甲状腺功能亢进症	(160)
第七节 甲状腺功能减退症	(164)
第八节 亚急性甲状腺炎	(165)
第八章 代谢性疾病的药物应用分析	(167)
第一节 糖尿病	(167)
第二节 低血糖症	(173)
第三节 肥胖	(174)
第四节 脂质异常血症	(176)
第五节 痛风	(179)
第六节 水电解质代谢和酸碱平衡失调	(181)
第七节 骨质疏松	(184)
第九章 泌尿系统疾病的药物应用分析	(187)
第一节 肾小球肾炎	(187)
第二节 肾病综合征	(193)
第三节 尿路感染	(198)
第四节 急性肾衰竭	(201)
第五节 慢性肾衰竭	(204)
第十章 免疫性疾病的药物应用分析	(212)
第一节 风湿性疾病	(212)
第二节 类风湿关节炎	(213)
第三节 系统性红斑狼疮	(216)
第四节 系统性硬化病	(221)

第一章 神经系统疾病的药物应用分析

第一节 缺血性脑血管疾病

一、短暂性脑缺血发作

短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)是缺血性脑血管病的一种类型,常见于中老年人,男性多于女性,患者多有高血压、糖尿病、高血脂等脑血管病危险因素。

TIA 是短暂的脑局部供血障碍,以相应供血区短暂性神经功能缺损为主要临床特征,多在 1 h 内恢复,不超过 24 h,不遗留神经功能缺损症状和体征。TIA 是缺血性脑卒中的高危因素,积极治疗可预防反复发作及缺血性脑卒中的发生。

(一) 临床表现

发病突然,迅速出现局灶性神经功能缺失症状或视力障碍等。颈内动脉系统 TIA 常见症状:病变对侧偏瘫、面舌瘫、单瘫、单肢或偏身感觉障碍等。椎基底动脉系统 TIA 常见症状:眩晕、复视、平衡障碍、跌倒发作和短暂性全面遗忘症等。局灶性症状符合血管分布区功能缺失,症状一般持续 10~15 min,常数日一次或每日多达数次。发作后症状可完全恢复,发作间期无神经系统阳性体征,影像检查无新发的缺血责任病灶。

(二) 治疗原则

应遵循消除病因、减少及预防复发、保护脑功能的原则,采取综合治疗,包括病因治疗、药物治疗、手术和介入治疗,以防止发展为脑梗死。

(三) 药物治疗

1. 药物治疗原则 TIA 一经确诊,应用药预防其反复发作,防治脑缺血及再灌注损伤,预防脑梗死。除少数患者需抗凝治疗外,大多数患者均应给予抗血小板治疗,酌情应用钙通道阻滞剂(钙拮抗剂)、扩容剂等。

2. 药物作用和机制

(1) 抗血小板药:①阿司匹林(aspirin),使血小板的环加氧酶(即前列腺素合成酶)乙酰化,从而减少血栓素 A₂(TXA₂)的生成,对 TXA₂诱导的血小板聚集产生不可逆的抑制作用;对二磷酸腺苷(ADP)或肾上腺素诱导的Ⅱ相聚集也有阻抑作用;并可抑制低浓度胶原、凝血酶、抗原-抗体复合物、某些病毒和细菌所致的血小板聚集和释放反应及自发性聚集,是控制 TIA 反复发作及预防新发卒中的首选药物。用法:50~300 mg,每日 1 次口服。②氯吡格雷(clopidogrel),选择性抑制 ADP 与其血小板受体结合及继发的 ADP 介导糖蛋白 GPⅡb/Ⅲa复合物的活化,从而抑制血小板聚集。用法:75 mg,每日 1 次口服。

(2) 抗凝药:用于心源性栓子引起的 TIA。①华法林(warfarin):竞争性对抗维生素 K 的作用,抑制肝细胞中凝血因子的合成,还具有减低凝血酶诱导的血小板聚集反应的作用。用法:6~12 mg,每日 1 次口服,3~5 d 后改为 2~6 mg 维持,监测凝血酶原时间(PT)为正常值的 1.5 倍或国际标准化比值(INR)为 2.0~3.0。②肝素及低分子肝素(heparin, low molecular heparin):主要通过抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)结合,而增强后者对活化的Ⅱ、Ⅸ、X、XI、

XII凝血因子的抑制作用。用法:肝素 100 mg 加入生理盐水 500 mL 静脉滴注,20~30 滴/min,每日测定部分凝血活酶时间(APTT),调整剂量至治疗前 APTT 值 1.5~2.5 倍(100 mg/d 以内)。5 天后可改为低分子量肝素 4000~5000 U,每日 2 次皮下注射,连续 7~10 天。

(3)钙通道阻滞剂:抑制细胞内钙超载及脑血管痉挛,改善脑供血。常用尼莫地平(nimodipine),用法:20~40 mg,每日 3 次口服;氟桂利嗪(flunarizine):5~10 mg,每日睡前口服 1 次。

(4)其他:右旋糖酐(dextran)等扩容剂可补充血容量,用于血流动力学改变所致的 TIA;巴曲酶(batroxobin)可降低纤维蛋白原,降低血黏度,增加血流量;尚有某些中药用于临床,但均缺乏循证医学证据。

3. 药物的不良反应

(1)阿司匹林:常见的不良反应为胃肠道反应,如腹痛和胃肠道轻微出血,偶尔出现恶心、呕吐和腹泻。胃出血和胃溃疡及主要在哮喘患者中出现的变态反应(又称过敏反应)(呼吸困难和皮肤反应)极少见。有报道个别病例出现肝肾功能障碍、低血糖及特别严重的皮肤病变(渗出性多形红斑)。小剂量阿司匹林能减少尿酸的排泄,对易感者可引起痛风发作。极少数病例在长期服用阿司匹林后由于胃肠道隐匿性出血导致贫血,出现黑便。出现眩晕和耳鸣时(特别是儿童和老人)可能为严重的中毒症状。对阿司匹林和含水杨酸的物质过敏、胃十二指肠溃疡、出血倾向的患者禁用,妊娠最后 3 个月妇女禁用。以下情况慎用:对其他镇痛药、抗炎药或抗风湿药过敏,或存在其他过敏反应;同时使用抗凝药物;支气管哮喘;慢性或复发性胃十二指肠病变;肾损害;严重的肝功能障碍者;妊娠早期及妊娠中期妇女慎用。

(2)氯吡格雷:出血是最常见的不良反应,血液和淋巴系统异常、免疫系统异常、精神异常等均非常罕见。以下情况禁用:对活性物质或本品任一成分过敏、严重的肝脏损害、活动性病理性出血、哺乳。肾功能损害患者及可能有出血倾向的中毒性肝脏疾病患者慎用。

(3)华法林:过量易导致各种出血,可发生在任何部位,特别是泌尿系统和消化道。偶见恶心、呕吐、腹泻、瘙痒性皮肤病、过敏反应和皮肤坏疽。一次性剂量过大尤其危险。肝肾功能损害、严重高血压、凝血功能障碍伴有出血倾向、活动性溃疡、外伤、各种原因的维生素 K 缺乏症和脑脊髓、眼科手术、先兆流产、近期手术者及妊娠妇女禁用。老年人或月经期应慎用。

(4)肝素:过多用药可致出血,尚可引起血小板减少、骨质疏松。过敏反应少见。对此药过敏、有出血疾病或出血倾向、肝肾功能不全、孕妇及老年人禁用或慎用。

(5)低分子肝素:出血倾向低,但仍有出血的危险,偶可发生过敏反应(如皮疹、荨麻疹),罕见中度血小板减少症和注射部位轻度水肿和坏死。对此药过敏者、急性细菌性心内膜炎患者、血小板减少症患者禁用;有过敏史者、有出血倾向及凝血机制障碍者、妊娠及产后妇女慎用。

(6)尼莫地平:血压下降、肝功能异常、皮肤刺痛、胃肠道出血、血小板减少,偶见一过性头晕、头痛、面色潮红、呕吐、胃肠不适等。脑水肿及颅内压增高患者、肝功损害患者慎用。

4. 药物的相互作用

(1)阿司匹林:能增强以下药物的作用,抗凝药、含可的松或可的松类似物的药物(同时应用或同时饮酒会引起胃肠道出血危险)、磺酰脲类降糖药、甲氨蝶呤、地高辛、巴比妥类、锂、某些镇痛药、抗炎药和抗风湿药(非甾体抗炎镇痛药),以及一般抗风湿药、某些抗生素

(磺胺和磺胺复合物)、三碘甲腺原氨酸。可减弱以下药物的作用:某些利尿剂(醛固酮拮抗剂和袢利尿剂)、降压药、促尿酸排泄的抗痛风药。

(2) 氯吡格雷:因会增加出血的风险,故与以下药物合用时要慎重:华法林、糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 拮抗剂、阿司匹林、肝素、溶栓药物,与萘普生合用使胃肠道阴性出血增加。

(3) 华法林:以下药物可增强本品抗凝作用,阿司匹林、水杨酸钠、胰高血糖素、奎尼丁、吲哚美辛、保泰松、奎宁、依他尼酸、甲苯磺丁脲、甲硝唑、别嘌醇、红霉素、氯霉素、某些氨基糖苷类抗生素、头孢菌素类、苯碘达隆、西咪替丁、氯贝丁酯、右旋甲状腺素、对乙酰氨基酚等。可降低本品抗凝作用的药物:苯妥英钠、巴比妥类、口服避孕药、雌激素、考来烯胺、利福平、维生素 K 类、氯噻酮、螺内酯、扑米酮、皮质激素等。不能与本品合用的药物:盐酸肾上腺素、阿米卡星、维生素 B₁₂、间羟胺、缩宫素、盐酸氯丙嗪、盐酸万古霉素等。

(4) 肝素:与香豆素及其衍生物、阿司匹林及非甾体抗炎镇痛药、双嘧达莫、右旋糖酐、肾上腺皮质激素、促肾上腺素皮质激素(ACTH)、依他尼酸、重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)、尿激酶、链激酶合用可加重出血危险。

(5) 低分子量肝素:与非甾体抗炎镇痛药、水杨酸类药、口服抗凝药、影响血小板功能的药物和血浆增容剂(右旋糖酐)分别同时应用时须注意,因这些药物可加重出血危险性。

(6) 尼莫地平:与其他钙通道阻滞剂合用可增加其他钙通道阻滞剂的效用。与西咪替丁合用,可增加尼莫地平血药浓度。

二、脑血栓形成

脑血栓形成(cerebral thrombosis)或血栓形成性脑梗死(thrombotic cerebral infarction)是脑梗死中最常见的类型,是在各种原因所致的脑血管病变的基础上形成,造成脑局部血流中断,使所供应的脑组织缺血、缺氧性坏死,引起相应症状体征。常见于中老年人,急性期死亡率 5%~15%,存活患者中,致残率为 50%,给家庭和社会带来沉重的负担。

(一) 临床表现

临床表现主要取决于梗死灶的大小和部位,不同部位及大小的梗死所致神经功能缺损的表现及严重程度不同,主要为偏瘫、失语等局灶性神经功能缺损的症状体征,也可表现为头痛、意识障碍等全脑症状。

(1) 颈内动脉系统脑梗死:一过性或永久性单眼失明、Horner 征、偏瘫、偏身感觉障碍、偏盲、失语,偶见体像障碍、尿失禁、强握反射、精神症状等。

(2) 椎基底动脉系统脑梗死:眩晕、复视、构音障碍、共济失调、吞咽困难、四肢瘫、偏盲、偏瘫等,脑干不同部位的梗死表现为各种相应的临床综合征。

(二) 治疗原则

应遵循超早期溶栓、个体化及整体化的治疗原则,以挽救患者的神经功能,减少此病的致残率及死亡率。

(三) 药物治疗

1. 药物治疗原则

(1) 内科支持治疗:退热、抗炎、降压、扩容、降糖、纠正低血糖、补液、营养支持等。

(2) 特异性治疗:针对缺血损伤病理生理机制中的某一特定环节进行干预,包括溶栓、抗血小板、抗凝、降纤、神经保护等。

(3) 并发症治疗: 降颅内压、抗癫痫、抗炎、预防深静脉血栓形成等。

2. 药物作用和机制

(1) 溶栓药: 在治疗时间窗内的溶栓治疗可及时恢复血流, 抢救梗死灶周围仅有功能损害的缺血半暗带组织。但超过治疗时间窗溶栓则可能造成再灌注损伤及继发脑出血。常用的溶栓药: ①rt-PA, 可通过赖氨酸残基与纤维蛋白结合, 并激活与纤维蛋白结合的纤溶酶原, 使之转变为纤溶酶, 从而溶解血栓。用法: 0.9 mg/kg (最大剂量为 90 mg) 静脉滴注, 其中 10% 在最初 1 分钟内静脉注射, 其余持续滴注 1 h。②尿激酶, 直接作用于内源性纤维蛋白溶解系统, 能催化裂解纤溶酶原成为纤溶酶, 后者不仅能降解纤维蛋白凝块, 亦能降解血循环中的纤维蛋白原、凝血因子 V 和凝血因子 VIII 等, 从而发挥溶栓作用。用法: 100 万~150 万 U, 溶于生理盐水 100~200 mL, 持续静脉滴注 30 分钟。

(2) 抗血小板药: 抑制血小板聚集, 降低病死率及致残率, 减少复发。①阿司匹林: 对于不符合溶栓适应证且无禁忌证的患者应在发病后尽早给予阿司匹林口服 150~300 mg/d, 急性期过后可改为预防剂量 (50~150 mg/d)。②氯吡格雷: 对于不能耐受阿司匹林者, 可考虑应用氯吡格雷抗血小板治疗。用法: 75 mg, 每日 1 次口服。

(3) 抗凝药: 对于大多数急性缺血性卒中患者, 不推荐无选择地早期进行抗凝治疗, 关于少数特殊患者的抗凝治疗, 可在谨慎评估风险、效益比之后慎重选择。常用: ①华法林; ②肝素及低分子量肝素。用法参见“短暂性脑缺血发作”相关内容。

(4) 降纤药: 对于不适合溶栓并经过严格筛选的脑梗死患者, 特别是高纤维蛋白血症患者可选用。常用: 降纤酶 (defibrase)、巴曲酶 (batroxobin) 等。降纤酶是从多种蛇毒中分离纯化的类凝血酶, 具有降低纤维蛋白原的作用, 也可促使血管内皮细胞释放 rt-PA, 使纤溶酶原转变为纤溶酶, 达到溶解血栓的目的, 用法为第 1 日用 5~10 U, 第 3 日和第 5 日用 5 U, 溶于生理盐水 100 mL 中静脉滴注。

(5) 神经保护剂: 理论上可保护脑细胞, 提高对缺血缺氧的耐受性。常用钙通道阻滞剂 (尼莫地平等)、依达拉奉 (edaravone)、胞磷胆碱 (citicoline) 等。依达拉奉具有抗自由基作用, 抑制脂质过氧化, 从而抑制血管内皮细胞、神经细胞的氧化损伤。用法为 30 mg 溶于 100 mL 生理盐水, 每日 2 次静脉滴注。胞磷胆碱: 为胞嘧啶核苷酸的衍生物, 可改善脑代谢, 从而促进脑功能恢复及促进苏醒, 改善机体的意识状态, 用法为静脉滴注、静脉注射或肌肉注射, 100~500 mg/次, 1~2 次/日, 可根据年龄、症状适当增减。

3. 药物的不良反应

(1) rt-PA: 最常见不良反应为出血, 与溶栓相关的出血有胃肠道、泌尿生殖道、腹膜后或颅内出血, 浅表的或表面的出血主要出现在侵入性操作的部位 (如静脉切口、注射给药部位、动脉穿刺部位、近期进行过外科手术的部位)。其他不良反应有心律失常、血管再闭塞、膝部出血性滑膜囊炎、癫痫发作、过敏反应。近 10 天内发生严重创伤或进行过大手术者、未能控制的原发性高血压、出血性疾病、近期有严重内出血、脑出血或 2 个月内曾进行过颅脑手术者、颅内肿瘤、动静脉畸形或动脉瘤患者、出血体质者 (包括正在使用华法林、脑卒中前 48 小时内使用过肝素、血小板计数小于 $100 \times 10^9/L$)、急性缺血性脑卒中可能伴有蛛网膜下腔出血或癫痫发作者禁用。口服抗凝药者、食管静脉曲张者、70 岁以上患者、产后 14 天内妇女、细菌性心内膜炎患者、急性胰腺炎患者、急性心包炎患者、脑血管疾病患者、高血压患者、活动性经期出血者、感染性血栓性静脉炎患者、严重肝功能障碍者慎用。

(2) 尿激酶: 临床最常见的不良反应是出血倾向, 以注射或穿刺局部血肿最为常见, 其

次为组织内出血,发生率5%~11%,多轻微,严重者可致脑出血。过敏反应发生率极低,偶可引发支气管痉挛、皮疹和发热。急性内脏出血、急性颅内出血、陈旧性脑梗死、近2个月内进行过颅内或脊髓内外科手术、颅内肿瘤、动静脉畸形或动脉瘤、出血素质、严重难以控制的高血压患者禁用本品;延长的心肺复苏术、严重高血压、近4周内受外伤、3周内手术或组织穿刺、妊娠、分娩后10天、活跃性溃疡病是相对禁忌证。下述情况使用本品风险较大,应权衡利弊后慎用:①近10天内分娩、进行过组织活检、静脉穿刺、大手术的患者及严重胃肠道出血患者;②极有可能出现左心血栓的患者,如二尖瓣狭窄伴心房颤动;③亚急性细菌性心内膜炎患者;④继发于肝肾疾病而有出血倾向或凝血障碍的患者;⑤妊娠及哺乳期妇女、脑血管病患者和糖尿病性出血性视网膜病患者;⑥年龄>70岁者。

4. 药物的相互作用

(1)rt-PA:与其他影响凝血功能的药(包括香豆素类、肝素)合用,可显著增加出血的危险性;与依替巴肽合用,因具有协同的抗凝作用,从而可增加出血的危险性;与硝酸甘油合用因后者可增加肝脏的血流量,从而增加本药的清除率,使本药的血浆浓度降低及冠状动脉的再灌注减少、再灌注时间延长、血管再闭塞的可能性增加。

(2)尿激酶:影响血小板功能的药物,如阿司匹林、吲哚美辛、保泰松等不宜合用。肝素和口服抗凝血药不宜与大剂量本药同时使用,以免增加出血危险。

三、脑 栓 塞

脑栓塞(cerebral embolism)是指来自身体各部位的栓子(如心脏附壁血栓、动脉粥样硬化斑块、肿瘤细胞、空气等)随血流进入脑动脉,使动脉急性闭塞,相应供血区脑组织缺血坏死,出现神经功能缺损。脑栓塞占全部脑卒中的15%~20%,发病年龄不限,多有心房颤动、动脉粥样硬化等病史。急性期病死率为5%~15%,多死于严重脑水肿引起的脑疝及肺炎等并发症。复发率为10%~20%,复发者死亡率更高。

(一) 临床表现

脑栓塞是起病速度最快的脑卒中,常在活动中骤然发病,症状在数秒至数分钟内达高峰,按栓塞的部位表现为相应局灶性神经功能缺损(详见“脑血栓形成”相关内容)。

(二) 治疗原则

与脑血栓形成大致相同,应注意原发病的治疗及积极预防再发。

(三) 药物治疗

1. 药物治疗原则

(1)内科支持治疗:退热、抗炎、降压、扩容、降糖、调控血糖、补液、营养支持等。

(2)特异性治疗:感染性栓塞不可溶栓及抗凝,宜选用有效足量抗生素;脂肪栓塞可应用肝素、低分子右旋糖酐、5%碳酸氢钠和脂溶剂;其余治疗同“脑血栓形成”,包括溶栓、抗血小板、抗凝、降纤、神经保护等。

(3)中药活血化痰。

(4)并发症的治疗:降颅内压、抗癫痫、抗炎、预防深静脉血栓形成等。

2. 药物作用和机制

(1)溶栓药:及时恢复血流,抢救梗死周围仅有功能损害的半暗带组织。常用药物:

①rt-PA;②尿激酶。用法与“脑血栓形成”相同,感染性栓塞禁用。

(2)抗凝药:可预防再发及栓塞部位继发血栓扩散,对于心源性栓塞,特别是心房颤动的患者,应积极抗凝治疗。常用药物:①华法林;②肝素及低分子量肝素。用法参见“短暂性脑缺血发作”相关内容,注意感染性栓塞禁用。

(3)抗血小板药:抑制血小板聚集,降低病死率及致残率,减少复发。对于不能接受或者可以不用抗凝治疗的患者,推荐抗血小板治疗。常用药物:①阿司匹林;②氯吡格雷。

(4)抗生素:在感染性栓塞时使用。

(5)神经保护剂保护脑细胞,提高对缺血缺氧的耐受性。常用钙通道阻滞剂、依达拉奉、胞磷胆碱等。

3. 药物的不良反应 参见“短暂性脑缺血发作”相关内容。

4. 药物的相互作用 参见“短暂性脑缺血发作”相关内容。

第二节 出血性脑血管疾病

一、高血压性脑出血

脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)指非外伤性的原发性脑实质内出血。由于原发性脑出血的60%左右为高血压所致,故将此部分脑出血称为高血压性脑出血。ICH发病率为每年(60~80)/10万人,占全部脑卒中的10%~30%,病死率为30%~40%。

(一) 临床表现

ICH分为稳定型和活动型两种,前者指出血在30 min、最长不超过2 h停止,后者指病后24 h、常在3~6 h血肿继续扩大,病情持续加重。故临床表现不仅与病因、出血部位、出血量有关,也与是否有活动性出血有关。

常发生于50岁以上中老年患者;多有高血压病史;多在过度兴奋、紧张、情绪激动、剧烈活动、劳累、重体力劳动、便秘、失眠等情况下发病。

1. 一般表现 ①颅内压增高症状:约40%有头痛,40%~50%有恶心、呕吐;②局灶性神经功能障碍:偏瘫、面瘫、舌瘫、感觉障碍、失语等;③严重者昏迷;④小脑幕裂孔疝及枕骨大孔疝表现,重症患者可出现呼吸不规则或潮式呼吸,脉搏变慢,血压升高,大小便失禁。当出现瞳孔散大,血压下降,脉搏细数、微弱,体温升高,预示有生命危险。

2. 不同出血部位的定位表现

(1)基底节出血:是最常见的出血部位,占全部ICH的50%~60%。①外侧型出血:出血在内囊外侧,主要在壳核、屏状核和外囊附近。患者多突然头痛、呕吐,意识障碍轻或无,出血灶的对侧出现不同程度的中枢性偏瘫、面瘫和舌瘫,亦可出现偏身感觉减退及偏盲,两眼凝视,多数偏向出血侧。如果优势半球出血,还可出现失语。②内侧型出血:主要在丘脑及其附近。轻症者仅有对侧偏身感觉障碍或合并偏瘫;重症者起病急,昏迷深,呼吸有鼾声,反复呕吐咖啡样物,出现瞳孔散大,部分病例出现两眼向出血侧凝视。

(2)脑叶出血:占ICH的5%~10%,出血部位集中于皮质下的白质内,可出现颅内压增高症状、脑膜刺激征、出血部位对侧偏瘫或感觉障碍、对侧同向凝视麻痹、失语、失用。易发生局灶性癫痫,很少有意识障碍。

(3)脑桥出血:约占出血的10%,多由基底动脉的脑桥支破裂导致。表现为突然头痛、呕吐、眩晕、复视、眼球不同向、侧视麻痹、交叉性瘫痪或偏瘫、四肢瘫。大量出血(>5 mL)

时,血肿波及脑桥双侧基底和被盖部,患者很快进入昏迷,双侧瞳孔针尖样、侧视麻痹、四肢瘫痪、呼吸困难、有去大脑强直发作,还可呕吐咖啡色胃内容物、出现中枢性高热等症状。常在48小时内死亡。

(4)小脑出血:约占10%,常见于一侧小脑齿状核。可出现眩晕、恶心、呕吐、头痛、共济失调、眼球震颤等。出血量大(尤其蚓部出血者),易使脑干受压,病情重笃。

(5)脑室出血:约占5%,分原发性和继发性。原发性脑室出血是指出血部位在脑室脉络丛或室管膜下区1.5 cm以内的脑室出血。继发性脑室出血多为脑实质出血破入脑室内。出血量少时,表现为突然头痛、呕吐、颈强、Kernig征阳性,一般意识清楚。若出血量大,则很快进入昏迷,瞳孔可呈针尖样,病理反射阳性。

(二) 治疗原则

脑出血后应安静卧床,适当调节血压,降低颅内压,防止继续出血,防治并发症,加强基础护理。

(三) 药物作用和机制

1. 血压的调控 对脑出血患者不要急于降血压,因为其血压升高是对颅内压升高的一种反射性自我调节;应先降颅内压,再根据血压情况决定是否进行降血压治疗。血压 $\geq 200/110$ mmHg时,在降颅压的同时可慎重平稳降血压治疗,使血压维持在略高于发病前水平或 $180/105$ mmHg左右;收缩压在 $170\sim 200$ mmHg或舒张压在 $100\sim 110$ mmHg,暂时可不必使用抗高血压药,先行脱水治疗,并严密观察血压情况,必要时再用抗高血压药。血压降低幅度不宜过大,避免使用利血平等强降压药,否则可能造成脑低灌注。收缩压 <165 mmHg或舒张压 <95 mmHg,不需降血压治疗。血压过低者应升压治疗,以保持脑灌注压。

具体调节血压药物见“高血压”部分。

2. 降低颅内压 若为小血肿,颅内压不高,不需要此治疗,但对有证据提示颅内压升高的患者要应用药物降低颅内压。

(1)甘露醇(mannitol):作用机制是通过渗透性脱水作用减少脑组织含水量。用药后使血浆渗透压升高,能把细胞间液中的水分迅速移入血管内,使组织脱水。由于形成了血-脑脊液间的渗透压差,水分从脑组织及脑脊液中移向血循环,由肾脏排出,使细胞内外液量减少,从而达到减轻脑水肿、降低颅内压目的。甘露醇也可能减少脑脊液分泌和增加其再吸收,最终使脑脊液容量减少而降低颅内压。此外,甘露醇还是一种较强的自由基清除剂,能较快清除自由基连锁反应中毒性强、作用广泛的羟自由基,减轻迟发性脑损伤,故近年已将甘露醇作为神经保护剂用于临床。用法用量:成人用量,20%甘露醇 $125\sim 250$ mL快速静脉滴注,每6~8小时1次;当患者体质衰弱时,剂量应适当下调,严密随访肾功能。小儿用量:按体重 $1\sim 2$ g/kg或按体表面积 $30\sim 60$ g/m²,以15%~20%浓度于30~60分钟内静脉滴注。

(2)呋塞米(furosemide):为强有力的利尿剂,作用于髓袢升支。本品抑制髓袢升支粗段对NaCl的重吸收,管腔内NaCl浓度增加,使肾髓质间液中NaCl减少。渗透压梯度降低,使管腔液通过集合管时,游离水重吸收减少,影响尿的浓缩过程。其利尿作用迅速、强大。用法用量:肌肉注射或静脉注射,每次20 mg,隔日1次,必要时亦可一日1~2次。一日量视需要可增至120 mg。静脉注射必须缓慢,不宜与其他药物混合注射。

(3)甘油果糖(glycerin and fructose):是高渗性脱水剂,能使脑水分含量减少,降低颅内压。本品降低颅内压作用起效较缓慢,持续时间较长。用法用量:静脉滴注,成人一般一次

250~500 mL,一日1~2次,每次500 mL需滴注2~3小时,250 mL需滴注1~1.5小时。根据年龄、症状可适当增减。

(4)人血白蛋白(albumin prepared from human plasma):主要通过提高血浆胶体渗透压起到高渗性脱水作用,用法为每日10~20 g,静脉滴注,使用3~7天。

3. 脑代谢活化剂和神经保护剂 神经保护剂可减少细胞损伤,改善脑代谢。常用药物有吡拉西坦(piracetam)等。

吡拉西坦属于 γ -氨酪酸的环化衍生物。有抗物理因素、化学因素所致的脑功能损伤的作用。能促进脑内ATP合成,促进乙酰胆碱合成并正增强神经兴奋的传导,具有促进脑内代谢的作用。对缺氧所致的逆行性遗忘有改进作用。可以增强记忆,提高学习能力。可直接作用于大脑皮质,具有激活、保护和修复神经细胞的作用。可提高大脑中ATP/ADP比值,促进氨基酸和磷脂的吸收、蛋白质合成及葡萄糖的利用。降低脑血管阻力而增加脑血流量。用法用量:口服,每次0.8~1.6 g(2~4片),每日3次,4~8周为一疗程。儿童用量减半或每次给予40 mg/kg。服完一疗程后,维持剂量减半,或遵医嘱。肌肉注射:每次1 g,每日2~3次。静脉注射:每次4 g,每日1次。静脉滴注:每次4~8 g,每日1次,用5%葡萄糖或0.9%氯化钠注射液稀释至250 mL。老年及儿童用量减半。

4. 药物不良反应

(1)甘露醇:水和电解质紊乱最为常见。快速大量静脉注射甘露醇可引起体内甘露醇积聚,血容量迅速大量增多(尤其是急、慢性肾衰竭时),导致心力衰竭(尤其有心功能损害时)、稀释性低钠血症,偶可致高钾血症;还可导致大量细胞内液转移至细胞外而致组织脱水,并可引起中枢神经系统症状;寒战、发热;排尿困难;血栓性静脉炎;甘露醇外渗可致组织水肿、皮肤坏死;过敏引起皮疹、荨麻疹、呼吸困难、过敏性休克;头晕、视物模糊;高渗引起口渴;渗透性肾病(或称甘露醇肾病),主要见于大剂量快速静脉滴注时。其机制尚未完全阐明,可能与甘露醇引起肾小管液渗透压上升过高,导致肾小管上皮细胞损伤。病理表现为肾小管上皮细胞肿胀,空泡形成。临床上出现尿量减少,甚至急性肾衰竭。渗透性肾病常见于老年肾血流量减少及低钠、脱水患者。禁忌证:已确诊为急性肾小管坏死的无尿患者,包括对试用甘露醇无反应者,因甘露醇积聚引起血容量增多,加重心脏负担;严重失水者;颅内活动性出血者,因扩容加重出血,但颅内手术时除外;急性肺水肿,或严重肺淤血。

(2)呋塞米:常见与水、电解质紊乱有关,尤其是大剂量或长期应用时,如直立性低血压、休克、低钾血症、低氯血症、低氯性碱中毒、低钠血症、低钙血症,以及与此有关的口渴、乏力、肌肉酸痛、心律失常等。禁忌证:对磺胺类药物过敏者禁用,新生儿及2个月以下婴儿禁用。肝肾功能不良者禁用。

(3)甘油果糖:头痛;高钠血症、低钾血症,大量、快速输入可引起乳酸性酸中毒;溶血;口渴、恶心;血尿或血红蛋白尿,与滴速过快有关,应严格控制滴速2~3 mL/min,一旦出现,应及时停药,2天内即可消失。禁忌证:对本药制剂成分过敏者;遗传性果糖不耐受症;无尿或肾衰竭;严重脱水;高钠血症;严重心力衰竭。

(4)人血白蛋白:人血白蛋白的不良反应发生率较低。有报道可以引起过敏反应和高敏感性状态(包括风疹、皮疹、瘙痒、水肿、红斑、低血压)。恶心、呕吐、唾液分泌增加、发冷和发热也有报道。

(5)吡拉西坦:口干、恶心、呕吐、腹部不适、食欲缺乏、腹胀、腹痛等,症状的轻重与服药

剂量直接相关。兴奋、易激动、头晕、头痛和失眠等,但症状轻微,且与服用剂量大小无关。停药后以上症状消失。可引起晕厥。偶见轻度肝功能损害,表现为轻度氨基转移酶升高,但与药物剂量无关;注射液能致谷丙转氨酶升高;致过敏反应、荨麻疹。禁忌证:肝、肾功能不全者禁用。肝、肾功能障碍者慎用并应适当减少剂量;锥体外系疾病、亨廷顿病者禁用本品,以免加重症状;本品易通过胎盘屏障,故孕妇禁用;哺乳期妇女用药指征尚不明确;新生儿禁用。

二、蛛网膜下腔出血

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH),是指各种原因造成脑底部或脑表面血管破裂,血液直接流入蛛网膜下腔所引起的临床综合征,又称为自发性或原发性SAH,以区别外伤性及其他各种脑出血流入蛛网膜下腔引起的继发性SAH。SAH约占急性脑卒中的10%,占出血性脑卒中的20%。

(一) 临床表现

各年龄均可发病,以青壮年多见。多在情绪激动中或用力情况下急性发生,部分患者可有反复发作头痛史。

(1) 头痛与呕吐:突发异常剧烈的全头痛、呕吐、颜面苍白、全身冷汗。如果头痛局限某处有定位意义,如前头痛提示小脑幕上和大脑半球(单侧痛)病变,后头痛表示颅后窝病变。如果伴有一侧动眼神经麻痹提示本侧有后交通动脉瘤破裂。

(2) 意识障碍和精神症状:多数患者无意识障碍,但可有烦躁不安。危重者可有谵妄、不同程度的意识障碍及昏迷,少数可出现癫痫发作和精神症状。

(3) 脑膜刺激征:青壮年患者多见且明显,伴有颈背部痛。老年患者、出血早期或深昏迷者可无脑膜刺激征。

(4) 其他临床症状:20%患者可见眼底玻璃体下片状出血。此外还可并发脑心综合征、上消化道出血和急性肺水肿等。

(二) 治疗原则

治疗目的是防治再出血,降低颅内压,防治脑血管痉挛及脑积水等并发症,降低死亡率及致残率。

(三) 药物治疗与机制

1. 降低颅内压 常用药物:①甘露醇;②呋塞米;③甘油果糖;④人血白蛋白。详见高血压性“脑出血”相关内容。

2. 预防再出血

(1) 调控高血压:平均动脉压 >125 mmHg 或者收缩压 >180 mmHg 时,可在血压监测下使用短效降压药物,使血压下降,保持血压稳定在正常或起病前状态。

(2) 抗纤溶药物:①6-氨基己酸(amino caproic acid),通过抑制纤溶酶,延迟血块溶解而起作用。静脉滴注,初用量为4~6 g,用5%~10%葡萄糖或生理盐水100 mL稀释,维持量为每小时1 g,维持时间依病情而定。口服,成人每次2 g,一日3~4次,小儿0.1 g/kg。②氨甲苯酸(aminomethylbenzoic acid),又称止血芳酸、抗血纤溶芳酸、对羧基苄胺、PAMBA。其能抑制纤溶酶原的激活因子,高浓度时能直接抑制纤溶酶。口服:每次0.25~0.5 g,每日3次。静脉注射:每次0.1~0.3 g,以5%~10%葡萄糖注射液或生理盐水10~20 mL稀释。一日

量不得超过0.6 g,儿童每次0.1 g。③氨甲环酸(tranexamic acid),又称止血环酸、反式对氨甲基己烷羧酸,为氨甲苯酸的衍生物,作用机制与氨甲苯酸相同,且效果较强。用法用量:每次250~500 mg,溶于葡萄糖溶液或生理盐水500 mL中静脉滴注,也可肌肉注射,1~2次/日。

(3)防治脑血管痉挛及脑缺血:蛛网膜下腔出血并发脑血管痉挛是蛛网膜下腔出血患者死亡的另一主要原因,特别是后期的迟发性脑血管痉挛,病情危重且很难控制,因此患者早期预防脑血管痉挛特别重要。常用药物:①尼莫地平(nimodipine),尼莫地平是一种钙通道阻滞剂。正常情况下,平滑肌的收缩依赖于 Ca^{2+} 进入细胞内,引起跨膜电流的去极化。尼莫地平通过有效地阻止 Ca^{2+} 进入细胞内,抑制平滑肌收缩,达到解除血管痉挛的目的。用法用量:口服,一次40~60 mg,一日3~4次,连用21天。如需手术的患者,手术当天停药,以后可以继续服用。也可以10 mg/d,缓慢静脉滴注,5~14天为一疗程,注意滴注过程中监测血压。②盐酸法舒地尔(fasudil hydrochloride),盐酸法舒地尔通过阻断血管收缩过程的最终阶段,即肌球蛋白轻链磷酸化,来扩张血管,通过与传统的钙通道阻滞剂不同的机制抑制平滑肌痉挛,它对脑血管有高度的选择性。用法用量:成人一日2~3次,每次30 mg,以适量的电解质液稀释后静脉滴注,每次需30分钟。本品给药应在蛛网膜下腔出血术后早期开始,连用2周。

3. 药物不良反应

(1)氨甲苯酸:有血栓形成倾向或过去有栓塞性血管病者禁用或慎用。血友病患者发生血尿时或肾功能不全者慎用。①应用氨甲苯酸患者要监护血栓形成并发症的可能性,对于有血栓形成倾向者(如急性心肌梗死)宜慎用。②氨甲苯酸一般不单独用于弥散性血管内凝血所致的继发性纤溶性出血,以防进一步血栓形成,影响脏器功能,特别是急性肾衰竭。如有必要,应在肝素化的基础上应用本品。③如与其他凝血因子(如因子IX)等合用,应警惕血栓形成。一般认为在凝血因子使用后8小时再用本品较为妥善。④由于氨甲苯酸可导致继发肾盂和输尿管凝血块阻塞,血友病或肾盂实质病变发生大量血尿时要慎用。⑤慢性肾功能不全时用量酌减,给药后尿液浓度常较高。

(2)尼莫地平:①血压下降(程度与药物剂量有关);②肝功能异常;③皮肤刺痛;④胃肠道出血;⑤血小板减少;⑥偶见一过性头晕、头痛、面潮红、呕吐、胃肠不适等。此外,口服尼莫地平以后,个别患者可发生碱性磷酸酶(ALP)、乳酸脱氢酶(LDH)升高,血糖升高及血小板数升高。

注意事项:①脑水肿及颅内压增高患者须慎用;②尼莫地平的代谢产物具有毒性反应,肝功能损害者应当慎用;③本品可引起血压降低,在高血压合并蛛网膜下腔出血或脑卒中患者中,应注意减少或暂时停用降血压药物,或减少本品的用药剂量;④可产生假性肠梗阻,表现为腹胀、肠鸣音减弱,当出现上述症状时应当减少用药剂量和保持观察;⑤避免与 β 受体阻滞剂或其他钙通道阻滞剂合用。

第三节 重症肌无力

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是一种神经-肌肉接头(neuro-muscular junction, NMJ)处传递障碍的获得性自身免疫性疾病,病变主要累及NMJ突触后膜上乙酰胆碱受体(acetyl choline receptor, AChR)。发病率为(8~20)/10万,患病率为50/10万。

其主要临床表现为全身或部分骨骼肌波动性肌无力,通常在持续活动后症状加重,休

息和抗胆碱酯酶药治疗后症状减轻。病程迁延数年至数十年,症状常波动,少数病例起病后2~3年自然缓解,后期死亡主要与呼吸系统并发症如肺内感染、呼吸肌功能障碍及延髓支配肌功能障碍有关。

一、临床表现

任何年龄组均可发病,但10~40岁为女性患者发病高峰,是男性患者的2~3倍;40~60岁为男性患者发病高峰。患MG的母亲可通过胎盘将AChR抗体传给胎儿,使胎儿出生后出现暂时性肌无力症状,可在出生后6周逐渐消失。家族性病例极少见。患者可在感染、疲劳、应激手术、精神创伤、妊娠分娩等情况下首次发病,或者诱发加重。

其主要临床特征是骨骼肌波动性的无力和病态疲劳,肌肉连续收缩活动后出现明显的无力症状甚至暂时性瘫痪,经休息后可好转。典型患者可出现晨轻暮重,即晨起和休息后症状减轻,傍晚和劳累后加重的波动现象。主要以眼肌、咽喉肌、咀嚼肌、面肌和发音肌等脑干运动神经核支配肌肉受累多见,表现为单眼或双眼同时出现上睑下垂,眼球运动受限甚至眼球固定,眼睑闭合无力,咀嚼及吞咽费力,长时间谈话后语音低弱,含糊不清等;也可累及躯干肌、呼吸肌等,表现为四肢近端肌群无力重于远端,上肢抬举或梳头困难,下肢以髋部屈肌无力,呼吸肌受累出现活动后气短、呼吸费力、发绀及咳嗽无力,继发肺内感染可导致死亡。MG患者突然出现呼吸困难、危及生命时,称为危象。

另一个重要临床特征是抗胆碱酯酶药物如新斯的明对MG患者治疗效果明显。临床上采用肌内注射新斯的明0.5~1mg,如20min后肌无力症状明显好转,即有助于诊断MG(新斯的明试验)。

临床分型(改良的Osserman分型)如下:

I型或眼肌型(占15%~20%):单纯眼外肌受累,表现为上睑下垂、复视、眼球运动障碍甚至眼球固定,无其他肌群受累的证据,对皮质类固醇反应好、预后佳。

IIA型或轻度全身型(约占30%):累及眼、面、肢体肌肉,通常无咀嚼、吞咽和构音障碍,四肢肌群轻度受累,进展缓慢,药物治疗反应较好。

IIB型或中度全身型(约占25%):除有眼外肌受累外,还伴有延髓肌及四肢肌群明显受累、吞咽困难、构音障碍、肢体无力、生活难以自理,呼吸肌无明显受累,药物治疗效果不佳。

III型或急性重症型(约占15%):起病急,进展快,常在数周至数月内症状达高峰,伴呼吸肌麻痹,需气管切开呼吸机辅助通气,药物反应差,死亡率高。此类患者多合并胸腺瘤。

IV型或迟发重症型(约占10%):症状类似III型,由I型逐渐发展为IIA型、IIB型及出现延髓麻痹或呼吸麻痹,预后及药物治疗反应差。

V型或伴肌萎缩型:少数患者起病后半年内出现肌肉萎缩,长期无力的肌肉失用性萎缩除外。

二、治疗原则

主要应用抗胆碱酯酶药、免疫调节剂、血浆置换、手术等方法治疗。合并胸腺瘤的全身型患者应首选手术胸腺摘除治疗。激素冲击治疗可使患者出现症状暂时加重,累及呼吸肌,故应在保证患者呼吸道通畅、辅助呼吸设备齐全的情况下使用。