

药 物 与 心 脏

天津医药工业研究所 情报研究室译

《天津制药工业》赠刊

前 言

心血管药理学是一个非常活跃的领域。由于数目众多的新品种不断提供临床使用，一些老药的新用途又陆续被发现，再加上每种药物看来都不止具有一种作用，这些作用之间又互不相关，致使这一领域中存在着很大的混乱。

在以下的七篇文章中，通过检阅 β -阻滞剂、硝酸酯类药物、钙阻滞剂、抗心律失常药、洋地黄与拟交感神经药以及血管扩张剂等六大类药物，希望能够整理出一些头绪来。这些文章将从细胞水平和临床角度来讨论这些药物的已知作用。弄懂了细胞水平的作用机理，将帮助我们在使用品种繁多的药物时，避免发生严重事故。掌握一些临床研究的资料，还能使我们不致于用了理应有效的药物而实际上得不到效果，或是不致于采用没有经过充分验证的药物。还要提一下剂量问题。在叙述药物的使用时，将经常使用“一般”、“平均”或“最大”这样一些术语来说明剂量，也许有些读者会认为毫无用处，这是想尽可能地使读者有一个剂量的概念，以便籍此来作一些经济上的比较，因为单纯知道药物价格还是不够的。

如此众多可供使用的药物意味着有可能使医生的治疗获得成功，亦有可能使之遭到失败。并不是所有的心脏病都有稳定的发病规律：某些心绞痛患者能自动缓解；心力衰竭可因间歇发作而暂时恶化；梗塞后并发的心律失常时隐时现。医生们应当经常考虑：是否治疗可以简化或停止，或是反之；是否能从以下的文章所介绍的许多强化治疗措施中挑选出一种来用于病人。

译 序

心血管系统疾病严重危害人民身体健康。随着现代医药科学迅速发展,近年来这类疾病的防治取得了较大进展。英国著名医学杂志“柳叶刀”(The Lancet)以“药物与心脏”为题,连续发表了七篇文章,全面而详尽地介绍了国外心血管药物研究的最新成就和临床应用经验,其内容丰富,紧密联系临床实际,对临床医生正确使用药物、避免严重事故,提高医疗水平,颇有实用价值;亦可供从事心血管药物研究和生产的专业人员参考。应广大医药工作者要求,我们将全部文章译编成册,以飨读者。

为了便于读者查阅和深究,我们增编了有关药品的常用中、外文名对照,并保留了原著的全部参考文献。

本书由我室集体翻译。在本书翻译中,承蒙周金台同志审阅有关章节并提出宝贵意见,特致谢忱。

由于我们水平有限,书中一定存在不少缺点和错误,敬请广大读者批评、指正。

天津医药工业研究所情报研究室于1981年春

目 录

第 I 章 β-阻滞剂	(1)
β -受体	(1)
治疗用途	(1)
β -阻滞过度的治疗	(12)
使用哪一种 β -阻滞剂最好?	(13)
结语	(16)
参考文献	(17)
第 II 章 硝酸酯类药物	(19)
作用机理	(20)
药物代谢动力学	(21)
短效硝酸酯类	(21)
长效硝酸酯类	(24)
左心室衰竭和心肌梗塞	(25)
硝酸酯类用于静息时心绞痛	(26)
硝酸酯类的其它用途	(26)
联合治疗	(27)
参考文献	(28)
第 III 章 钙阻滞剂	(30)
异搏定	(30)
硝苯吡啶	(38)
其它钙阻滞剂	(40)
钙阻滞剂用于治疗高血压	(41)

钙阻滞剂的作用部位·····	(41)
参考文献·····	(42)
第Ⅳ章 抗心律失常药物 ·····	(44)
第ⅠA类：奎尼丁及其类似药物·····	(46)
第ⅡB类：利多卡因及其类似药物·····	(54)
其它第Ⅰ类药物·····	(59)
第Ⅱ类药物： β -阻滞剂·····	(59)
第Ⅲ类药物：乙胺碘呋酮和溴苌胺·····	(60)
第Ⅳ类药物：异搏定·····	(62)
对传导和左心室功能的作用·····	(62)
预激综合征·····	(62)
参考文献·····	(64)
第Ⅴ章 洋地黄和拟交感药物 ·····	(66)
洋地黄类化合物·····	(66)
拟交感药物·····	(79)
其它药物·····	(86)
理想的心肌兴奋剂·····	(86)
参考文献·····	(87)
第Ⅵ章 血管扩张剂 ·····	(89)
原理与分类·····	(89)
直接作用的血管扩张药·····	(93)
α -阻滞剂·····	(101)
其它血管扩张剂·····	(105)
血管扩张剂在高血压和心力衰竭治疗中的不同作用·····	(107)
血管扩张剂和/或增强心肌收缩力药物治疗严重心力衰竭·····	(107)

参考文献	(108)
第Ⅶ章 对症用药	(110)
心绞痛	(110)
变异型心绞痛和冠脉痉挛	(110)
不稳定型心绞痛和静息时心绞痛	(111)
急性心肌梗塞	(111)
抗心律失常药物的选择	(116)
充血性心力衰竭	(119)
急性肺水肿	(122)
心脏手术后的心力衰竭	(122)
高血压	(124)
参考文献	(128)
中文—外文药名对照	(129)
外文—中文药名对照	(136)

第 I 章 β -阻滞剂

β -阻滞这一术语现已广泛应用。实际上，所谓 β -阻滞就是儿茶酚胺类对 β -受体的作用受到 β -阻滞剂竞争性抑制的结果。一个 β -阻滞剂的效应，不仅取决于其被吸收的方式、与血浆蛋白结合的程度及代谢的途径，而且与 β -受体受到抑制的程度亦有关。

β -受体

对肾上腺能神经的作用的理解是以Ahlquist最初将肾上腺素受体分为 α 、 β 两种类型为依据的。 β -受体进一步还可细分为心肌的 β_1 -受体和支气管和血管平滑肌的 β_2 -受体；一些代谢性 β -受体则不易分类。位于细胞膜上的 β -受体可能属于腺苷—环化酶系统的一部分（见图1）。

腺苷环化酶有若干受体部位，分别与 β -阻滞剂、胰高血糖素、甲状腺激素以及组织胺相适应。每种激动剂作用于受体部位激活腺苷环化酶，将三磷酸腺苷（ATP）转化为环磷酸腺苷（c-AMP），c-AMP乃是细胞内 β -兴奋的信使。

治 疗 用 途

心绞痛及心肌梗塞

β -阻滞可通过几种途径降低心脏的需氧量（见图2），其中主要是减少心率和血压的乘积及抑制心脏的收缩性。利用 β -阻滞作用治疗心绞痛是心绞痛的标准疗法，长期治疗可降

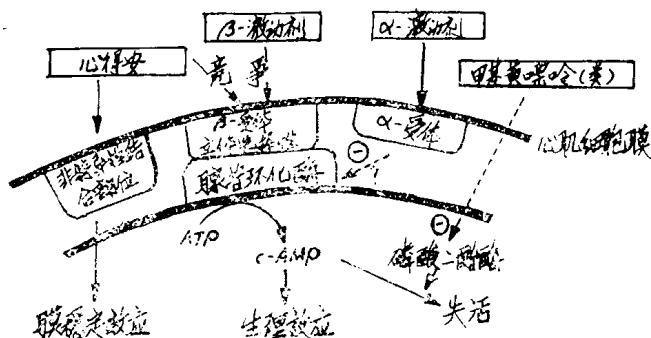


图 1. 心脏的肾上腺素能受体

β-激动剂作用于心肌细胞膜中的立体选择性β-受体。心得安所产生的β-阻滞作用，部分是特异性的竞争性拮抗，部分是非特异性结合（“膜稳定作用”）。α-激动剂通过α-受体起作用（这种受体最近已分离出来），也可能抑制腺苷环化酶。甲基黄嘌呤类的作用类似于β-激动剂，能抑制磷酸二酯酶。

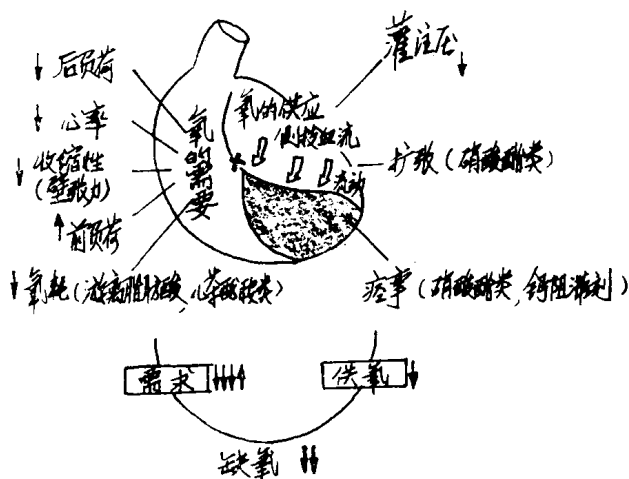


图 2. 心得安对缺血心脏的影响

心得安对缺血的心肌是有益的，除非前负荷像左心室衰竭那样上升很多。

低心肌梗塞的发生率。但这种疗法的一系列禁忌证和副作用也是令人生畏的（见表 1）。

表 1

 β -阻滞的禁忌证

心 脏

绝对禁忌：严重的心动过缓、低心排血量、左心室衰竭(某些心脏病除外)、高度心脏传导阻滞及未经监护的急性心肌梗塞。

相对禁忌：经过治疗的心力衰竭、未出现临床心力衰竭症状的心脏肥大、变异型心绞痛(非对抗性 α -痉挛)、高剂量的抑制传导的药物(如异搏定、洋地黄及其他抗心律失常药)；用于心绞痛时避免突然停药，否则对不稳定的患者是危险的。

肺

绝对禁忌：严重的哮喘或支气管痉挛。

相对禁忌：轻度的哮喘、支气管痉挛或慢性呼吸道疾病。使用心脏选择性 β -阻滞剂时，可以加用 β_2 -激动剂(吸入)。高内源性拟交感活性(ISA)虽有防护作用，但丧失了对 β_2 -兴奋的敏感性。

中 枢 神 经

绝对禁忌：严重抑郁症(忌服心得安)。

相对禁忌：梦幻；忌用高脂溶性药物(心得安、心得舒)和心得静；避免晚上用药或试用噁吗心安。幻视；换去心得安。疲劳；忌用全部 β -阻滞剂；可试换用不同药物。阳萎；在不增加 α -阻滞作用时很少见(可试换用不同药物)。偏头痛；避免用选择性药物。伴有肾上腺素能增强作用的精神病治疗药物可与 β -阻滞剂发生不良的相互作用。

周 围 血 管

绝对禁忌：坏疽、皮肤坏死、严重的或正在恶化的间歇性跛行。

相对禁忌：四肢发冷、无脉、雷诺氏现象。忌用无内源性拟交感活性的非选择性药物(心得安、甲磺胺心定、萘羟心安(Nadolol)；最好用内源性拟交感活性高的药物(心得静、心得平)或心脏选择性药物。

糖 尿 病

相对禁忌：需用胰岛素的糖尿病；非选择性 β -阻滞剂会减弱降血糖的效果；可使用具有选择性的药物—氨酰心安、甲氧乙心安(醋丁酰心安当否尚不肯定)

由于 β -阻滞剂能使血糖增加1.0-1.5毫摩尔/升，故应调节和控制使用。

肾 衰 竭

相对禁忌：除心得静外，所有 β -阻滞剂均应降低剂量，这是因为这类药物通常能降低肾血流量。

肝 病

相对禁忌：禁用肝清除率高的药物（心得安、心得舒、心得平、噻吗心安、醋丁酰心安及甲氧乙心安）。最好使用清除率低的药物（氨酰心安、蔡羟心安、甲磺胺心定或心得静）。如血浆蛋白偏低应降低蛋白结合率高的药物的用量。

妊 娠 高 血 压

除非必需，尽量不用此类药物。心得平可能比甲基多巴好。

外 科 手 术

尚若指征明确，在整个手术过程中可以继续采用 β -阻滞治疗，否则应在手术前24-48小时停用。 β -阻滞剂可以对抗麻醉引起的心律失常。可用阿托品纠正心动过缓， β -激动剂治疗严重低血压。

年 龄

除非必需，老年人勿用任何 β -阻滞剂，由于这类药物会增加副作用。

所有 β -阻滞剂通常对心绞痛均有效（见表Ⅱ）。选用那一个药都无关大局，仅应注意在使用长效药物时，每天给药一次即可〔1〕。但大约有20%的患者使用任何 β -阻滞剂都无效，其原因可能在于对抗不了 α -血管收缩作用（见图3），或者有时心率本来就已很低。减慢心率是 β -阻滞治疗有无效果的主要因素。应随时调节剂量使静息心率保持在55~60次/分钟。 β -阻滞剂可以任意与硝酸酯类血管扩张剂配伍使用，后者能提高心率。

对左室功能异常的心绞痛患者，心得安可以减少心绞痛的发作次数，但也可能降低其运动耐受性。洋地黄（与利尿药）

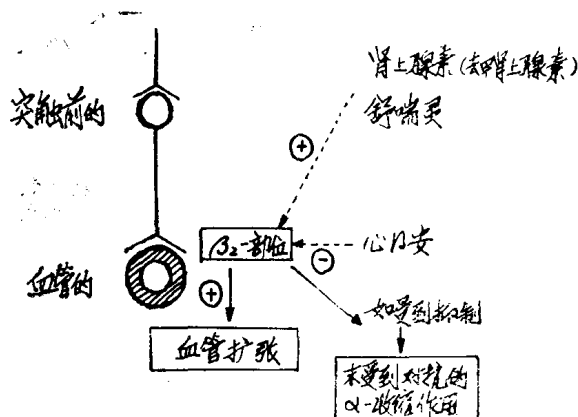


图 3, β -阻滞时(心得安)出现的未受到对抗的 α -收缩作用

可防止这种运动耐受性的降低并逆转心得安所引起的 心脏 扩大[2]。

突然停用 β -阻滞剂时, 可能会加重心绞痛, 甚至有发生心肌梗塞的报道, 因此必需告诫患者不要突然停药。只有在卧床静养时停药才比较安全[3]。

β -阻滞亦广泛应用于**不稳定型心绞痛、静息时心绞痛和有心肌梗塞险兆的病人**。(见下文)

Fischl等[4]给20名中间型冠脉综合征患者试用了 β -阻滞剂治疗(这些患者通常还伴有高血压和心动过速, 曾使用硝酸酯类药物, 但没有1例能完全缓解疼痛)。患者服用心得安, 首次剂量为20毫克, 以后每4小时增加一次剂量, 直至疼痛被控制或心率降至60次/分钟以下(平均剂量每日170毫克); 结果共有17名患者迅速解除疼痛。7名伴有左心室衰竭临床表现者, 在疼痛时应用 β -阻滞剂, 可使心力衰竭症状减轻。Norris等[5]对43名收入冠心病监护病房的患者进行了研究, 这些病

人都有梗塞的险兆——即近期已有长时间的缺血性疼痛（30分钟以上，4小时以内）。随机选择其中20名，静脉注射心得安0.1毫克/公斤，然后于27小时内又口服320毫克，根据心电图和血清肌酸激酶进行评价的结果表明，这些患者与对照组比较，很少发生完全性梗塞。这组病人中不包括任何对 β -阻滞有禁忌证的患者，如有心力衰竭或哮喘病史者、或心动过缓（少于60次/分钟），最近报道周围血管疾病也是一种禁忌证。Norris这项研究所选择的病例可能不很典型，但对心肌梗塞患者在严密监护下进行早期的治疗，无疑是有很大大价值的。

对变异型心绞痛（可能是一种通过 α -受体介导的综合征） β -阻滞是无效的，甚至还可能有害〔6〕，因为在较大冠状动脉中的 α -紧张度未受到对抗（见图3）。根据同样理由，对某些静息时的心绞痛患者可使用钙阻滞剂（见第Ⅲ章）。

采用 β -阻滞治疗**急性心肌梗塞**，仍处于试验阶段，因为药物对心肌收缩、心率和传导等的抑制无法预知。已经使用 β -阻滞剂的患者如发生心肌梗塞，不应中断治疗，除非心排量太低或心率很慢，否则会产生停药后反跳的危险。

心得宁用于心肌梗塞后，可减少猝死的危险，但因有严重的副作用而不能长期使用〔7〕。若干研究指出，使用心得舒（每次200毫克，每日2次）似乎有效〔8〕。但长期用 β -阻滞预防再梗塞的价值尚未确定。

高血压

β -阻滞可用于高血压的初期治疗，特别适用于伴有心绞痛的较年青患者。60岁以上患者的有效率仅约20%，故开始治疗时最好选用利尿剂或温和的血管扩张剂〔9〕。

剂量——约有50-70%年龄较轻的轻度至中度高血压患者，

表 II

各种非选择性性及心脏选择性 β -阻滞剂的特性

通用名	内源性拟交感活性 (JSA)	血浆半衰期 (小时)	用于心绞痛的通常剂量	单用于轻/中度高血压的通常剂量	用于心律失常的缓慢静注剂量 (慎用)
非心脏选择性 β -阻滞剂 心得安	—	1—6	120~400毫克/日, 分3~4次服用; 但一般每次80毫克, 每日2次已足够[26] 用于高血压也同此剂量	为避免副作用, 开始每次10~40毫克, 每日两次。平均160~320毫克/日, 分2~3次服用; 与利尿药同用时可减少用量[15, 35, 36]。最高剂量为640~1000毫克/日	1~10毫克
心得舒	++	2	400毫克 = 心得安160毫克[27]	600毫克 = 200毫克心得安[37] 400~800毫克/日, 分2次服用	5~20毫克
苯羟心安	—	12~17	每日1次80~240毫克; 平均100毫克[28]	40~560毫克/日, 平均110毫克/日, 一次服用[37]	—
心得平	++	2	和心得安一样平均160毫克/日	160~800毫克/日, 平均260毫克[12]或444毫克[11], 2~3次/日	1~12毫克
心得静	+++	4	每次2.5~7.5毫克, 每日8次[29]	10~30毫克/日, 平均21毫克[13], 一次服用(有些患者还合用利尿剂)	0.4~2.0毫克
噻吗心安	—	4~5	15~45毫克, 分3~4次服用	20~60毫克/日 = 160~480毫克心得安[38], 2~3次/日	0.4~1.0毫克
甲磺胺心定	—	15~17	240~480毫克/日[32]	80~320毫克/日, 平均190毫克[39], 1次服用	10~20毫克
兼有 α -阻滞作用的非选择性 β -阻滞剂 柳胺苄心定	—	3~4	同治疗高血压的剂量[21]	300~600毫克/日, 分3次服用; 最高剂量2400毫克/日[40]	(静脉注射用于严重高血压)

通用名	内源性拟交感活性 (ISA)	血浆半衰期 (小时)	用于心绞痛的通常剂量	单用于轻/中度高血压的通常剂量	用于心律失常的缓解静注剂量 (慎用)
心脏选择性 β -阻滞剂 • 醋丁酰心安	++	约 8	每次200~400毫克, 每日 8 次 最适剂量900毫克〔33〕	400~800毫克/日, 可 1 次服用〔36〕	12.5~50毫克
氨酰心安	—	6~9	每日 1 次100毫克, 每次25毫克, 每日 2 次同样有效〔30〕	每日 1 次50~200毫克, 通常剂量100毫克。具有平坦的剂量—效应曲线	—
甲氧乙心安	—	8	每次50~100毫克, 每日 3 次〔34〕, 平均总剂量200毫克〔1〕	50~400毫克/日〔34〕, 平均约250毫克〔14〕, 1 次或分 2 次服用〔41〕	—
心得宁	++	13	不再使用	不再使用	10~20毫克

*口服时, 其乙酰代谢物 (定名为 *Diacetolol*) 比其母体化合物更为重要, 其性能正在研究中。

在用一般剂量的 β -阻滞剂后，能收到效果[10—14]，(见表Ⅱ)，但对具体患者很难预定其最适宜的剂量。开始最好采用低剂量，以减少心排量下降时产生的疲劳。在治疗的早期应对患者进行严密的观察，在观察副作用的同时取得患者的信任，使病人与医生能更密切的配合。在使用心得安时，如果一般剂量的疗效不很满意，加大剂量至每日1克可使血压继续下降，但目前趋向于加服利尿剂(见第Ⅵ章)及/或血管扩张剂(见第Ⅶ章)[15]。如果药物第一关卡肝代谢效应高的话，则更需要调整剂量，因其可能形成与母体化合物性质不同的活性代谢产物(如4-羟基心得安、醋丁酰心安的乙酰代谢物)。其形成速度乃取决于肝血流量及肝功能。不经肝代谢的药物有氨酰心安、甲磺胺心安及茶碱心安。

关于 β -阻滞剂的“费用-效应”关系了解很少。一般患者的最低有效剂量是多少？每天一次的长效药是否确实有助于病人和医生的密切配合？副作用的发生率如何？这不仅关系到患者与医生的配合，也促使进行严密的医疗护理。理论上，治疗高血压的理想 β -阻滞剂最好是长效的，并具有心脏选择性(见下文)，在标准剂量下能发挥疗效，此外其药物代谢动力学应简单(不经肝代谢、蛋白结合率低及代谢物无活性)。看来氨酰心安接近符合这些要求，尽管它不具内源性拟交感活性(见下文)。此药在美国尚无供应，因之一般只能选用心得安和甲氧乙心安，后者是美国仅有的一种心脏选择性药物。但事实上在各种 β -阻滞剂之间，可供选择的极少，所以许多专家建议使用你所熟悉的一种，仅在可能出现副作用或在副作用造成麻烦时才改用其他品种。

副作用——每种药物产生的副作用不尽相同。心得安用于治疗高血压，因副作用而停药者约占10%[16]。其中支气管痉挛、

手指和脚趾发冷及间歇性跛行恶化者占 $\frac{1}{3}$ 。如选用心脏选择性药物或具有内源性拟交感活性的药物，上述危险虽然不能完全避免，但可以减少(见下文)。使用氨酰心安因副作用停药者占2%，然而双盲试验显示其与安慰剂或利尿剂无差异[16]。心得平因副作用停药者占4%（主要是中枢神经系统）[16]。服用心得安或甲磺胺心定的病人，从理论上可能发生心力衰竭，但据报道300名患者中仅出现一例，这是在服用心得安10毫克每日4次时发生的[17]。另有报道[18]，使用心得安的268名患者中，8名发生包括有急性心力衰竭的危及生命的不良反应，但8名中6名是用以治疗心律失常，没有一例是用以治疗高血压的，这些患者大多数病情都很严重。 β -阻滞剂偶可发生自相矛盾的效应，需加用 α -阻滞治疗。当运动时， β -阻滞将使可能完成的工作量减少约15%，并且增加疲劳感。

氨酰心安、甲磺胺心定和蔡羟心安治疗高血压，每日仅需服药1次；甚至一些作用较短的药物如心得安、心得平、心得舒、甲氧乙心安和醋丁酰心安，采用这种用药方案也可收到满意的效果，特别是使用高剂量或缓释剂时（心得平、心得舒和心得安皆有此种剂型）。相比之下，对心绞痛来说，使用长效的药物显然有利。

β -阻滞剂与利尿剂、血管扩张剂、甲基多巴及 α -阻滞剂合并使用都曾取得成功。 β -阻滞能抵消某些利尿药的低血钾作用及血管扩张剂所致的心动过速。使用长压定时不应停用 β -阻滞剂[19]。 β -阻滞剂不应与氯压定合用[20]。对有高血压的心绞痛患者，使用兼具 α -及 β -阻滞作用的柳胺苄心定（其特有的副作用为体位性低血压），优于单纯 β -阻滞的药物[21]。其附加的 α -阻滞活性可产生更为迅速的降压作用，并可避免早晨的血压升高（有争论）。现正推广试用 β -阻滞剂与利尿

剂的复方药片以治疗高血压，但需分别了解两者的性质和副作用后才能合用。首先应单独试用 β -阻滞剂或利尿剂。但在 β -阻滞开始产生副作用时，则应减少剂量并加用利尿剂或血管扩张剂。

心律失常

β -阻滞剂对室上性和室性心律失常有效，但也有很多其它药物可资应用。对急性心肌梗塞， β -阻滞剂的欠缺是对心脏的抑制作用。因此， β -阻滞剂主要用于慢性稳定的室性异位搏动或麻醉诱发的心律失常。对防治室上性心动过速，异搏定对心脏的抑制比 β -阻滞剂少，一般作为首选药物。但 β -阻滞剂对循环中的儿茶酚胺增加（如嗜铬细胞瘤、不安及运动引起的心律失常）或心脏对儿茶酚胺的敏感性增加（甲状腺毒症）引起的心律失常以及二尖瓣脱垂所致的心律失常特别有效。在洋地黄中毒时，可采用 β -阻滞剂对抗阵发性心动过速、室性期前收缩及室性心动过速，但由于同时产生房室传导阻滞，故通常最好选用苯妥英钠及利多卡因。 β -阻滞剂还能消除三环类抗抑郁药过量所致的心动过速。

静脉用药——在备有阿托品及心电图和血压监护的情况下，可使用 β -阻滞剂作静脉注射，一般在5~20分钟内缓慢注入（见表Ⅱ）。

心肌病和先天性心脏病

心得安是治疗肥大阻塞性心肌病的标准药物。*Frank*等^[22]采用高剂量（平均462毫克/日）心得安以对抗输注异丙肾上腺素效应（产生一个完全的 β -阻滞）；不仅能减轻室性心律失常及症状（呼吸困难、心绞痛、晕厥和心悸），并有可能延长