

心血管疾病 内科治疗学

高诚 海滨 曹玄林

编著

【以】亚当·西尼维斯



 科学技术文献出版社

108935

心血管疾病内科治疗学

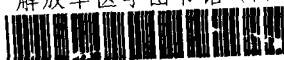
高诚 海滨 曹玄林 编著
〔以〕亚当·西尼维斯



科学技术文献出版社

Scientific and Technical Documents Publishing House

解放军医学图书馆(书)



C0202241

图书在版编目(CIP)数据

心血管疾病内科治疗学/高诚等编著.-北京:科学技术文献出版社,1999.10
ISBN 7-5023-3260-X

I. 心… II. 高… III. 心脏血管疾病-内科-治疗学 IV. R540.05

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1999)第 13440 号

出 版 者:科学技术文献出版社

图 书 发 行 部:北京市复兴路 15 号(公主坟)中国科学技术信息研究所大楼 B 段/100038

图 书 编 务 部:北京市西苑南一院 8 号楼(颐和园西苑公汽站)/100091

邮 购 部 电 话:(010)68515544-2953

图书编务部电话:(010)62878310,(010)62877791,(010)62877789

图书发行部电话:(010)68515544-2945,(010)68514035,(010)68514009

门 市 部 电 话:(010)68515544-2172

图书发行部传真:(010)68514035

图书编务部传真:(010)62878317

E-mail:stdph@istic.ac.cn;stdph@public.sti.ac.cn

策 划 编 辑:王 琦

责 任 编 辑:王庆然 木 易

责 任 校 对:李正德

责 任 出 版:周永京

封 面 设 计:张宇澜

发 行 者:科学技术文献出版社发行 新华书店总店北京发行所经销

印 刷 者:三河市富华印刷包装有限公司

版 (印) 次:1999 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

开 本:787×1092 16 开

字 数:1360 千

印 张:53.25

印 数:1~4000 册

定 价:86.00 元

© 版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换。

(京)新登字 130 号

内 容 简 介

本书系统、详细地介绍了心血管疾病内科学,从治疗学角度阐述了各重要心血管药物的临床应用,每章均有特定药物疗效比较和联合用药,各有关药物的治疗学脉络清晰,易于查找。本书尽可能多地收入了正反两方面的资料,以供读者在实用中评定、判断和取舍。

本书适合临床医生、医学大专院校师生参阅。

科学技术文献出版社 向广大读者致意

科学技术文献出版社成立于 1973 年,国家科学技术部主管,主要出版科技政策、科技管理、信息科学、农业、医学、电子技术、实用技术、培训教材、教辅读物等图书。

我们的所有努力,都是为了使您增长知识和才干。

前 言

由于众所周知的原因,国内资料本书一概不予采用,即使是国外资料,也必须经过认真挑选和严格甄别,然后把那些据信是科学性、先进性和实用性均很强的内容纳于书内,而决非有闻必录,见文必搞,搓揉捏转,拼凑成篇。书中添加了少量个人经验。毋庸讳言,任何一位医学大师、权威巨匠,就其个人经验同一个学科、一门专业相比,都不过是九牛一毛,微不足道。笔者的点滴体会尤其如此。值得庆幸的是,该书收集了世界上几千位专家和医师的研究结果和新的发现,并将其汇为巨册,真可谓取精于宏,撷萃于众。应该说,这样的作品对广大医师来说是十分有用的。本书的特点是:①从治疗学而非药理学更非药物学角度,用大量篇幅详细阐述了各重要心血管药物的临床用途,而药理学特征则仅草草数言,聊胜于无,因此对临床医师十分有用;②本书所提供的资料几乎全部来自内科病人而非实验动物,是临床医学数据而非基础研究结果,故能直接指导治疗实践;③每章都有特定药物的疗效比较和联合用药,而这方面内容历来寥寥无几,凤毛麟角,但却特别有用,可为医师在选用最佳药物时提供量化依据;④从烟海浩瀚、盘根错节、冗繁杂滥文献中梳理出来了各有关药物的治疗学脉络,组织严密,彼此衔接,相互呼应,所以能达到便于查找、举一反三的目的。一言以蔽之,这是一本真正的、详细的、系统的心血管疾病内科治疗学专著。尤其是本书的主体即前半部,恭称经典,亦当无愧。

该书的前半部是以药物为纲,以药物的使用为目,作纵向描述;后半部则是以病为纲,以疾病的治疗为目,作横向讨论。二者经纬交织,编结如网,使药物与治疗能有机结合并融为一体。在编写中,始终坚持先进、实用、简便、易行的原则,并尽可能多地收入一些正反两方面资料,以供使用者在具体实践中评定、判断和取舍。

本书前半部主要由亚当·西尼维斯著,除硝酸酯的剂型及给药途径和 β 受体阻断剂各论系曹玄林研究员译外,书中绝大部分内容均由高诚教授、海滨撰写和翻译。由于水平所限,时间紧迫,错误之处,在所难免,敬请专家和同道批评指正。

高 诚

河北医科大学第一临床医学院教授、主任医师

PREFACE

Much progress has been achieved in cardiovascular therapy over the past 20 years. Extensive research, in which the academic community and the pharmaceutical industry cooperated with and stimulated each other, has resulted in the development of numerous new drugs affecting the cardiovascular system. This progress has matched achievements in cardiovascular diagnosis, resulting in the establishment of modern cardiology as a balanced discipline in which therapeutic possibilities keep pace with diagnostic techniques.

Fewer than 15 reliable agents were available for the treatment of cardiovascular disorders 20 years ago. At present, more than 150 such agents are available for clinical use, and many more are being investigated. Thus, for example, only 3 beta-adrenoreceptor blockers were available 20 years ago for clinical use, whereas now about 20 such agents are available. Even more importantly, new classes of cardioactive drugs, such as calcium antagonists and nondigitalis nonadrenergic positive inotropic agents, have been introduced. New drugs that combine the therapeutic properties of several classes of drugs are also used clinically. Perhaps only those familiar with the supreme efforts required to develop and introduce a new drug to clinical use can fully appreciate this achievement.

This progress has resulted in an explosion of information. Many cardiologists and internists are not aware of all the recent developments in the field and are hard pressed to keep current with all the new medications. This realization stimulated the preparation of this book.

An attempt to cover cardiovascular therapy in a book can be made by three approaches:

1. A disease-oriented book, classifying the field according to the diseases and discussing the available drugs for each disease. This approach suffers from many repetitions in the text and from orientation difficulties in the material.

2. A text, emphasizing the pharmacologic aspect. This approach would be suitable for the pharmacologist but of little value for the clinician.

3. A drug-oriented book, with emphasis on clinical aspects. This third approach was chosen for this book. The drugs are classified by their pharmacologic properties and each chapter deals with one drug. This format makes orientation easier. The chapters include mainly clinical material, but pharmacokinetic aspects are also covered.

The purpose of this book is not to suggest to the clinician which drug to use (although comparative data are also presented) but to supply information about available drugs. This knowledge may be used by the clinician to make his choices and draw his own conclusions as to the drug treatment most

beneficial to his patient.

Some of the references I am using are abstracts presented at the American Heart Association and American College of Cardiology meetings in 1982 and 1983. I assign these references by their title, names of authors, and the designation AHA 1982, AHA 1983, ACC1982 or ACC 1983. The reader can find the complete listing by using the indices of the books of abstracts of these meeting, which were published as supplements to *Circulation* and *American Journal of Cardiology*.

Tel Hashomer, Israel

Adam Schneeweiss

序

过去 20 年内,心血管病的治疗已获得了长足进步。医学科学研究机构与制药工业进行了广泛的、有效的彼此合作和相互促进,从而制成了许许多多崭新的治疗心血管疾病的药物。这些进展同心血管病诊断的最新成就齐头并进,由此建立了治疗方法与诊断技术同步发展的现代心脏病学。

20 年前,能用来治疗心血管疾病的有效药物不足 15 种,而现在,可供临床使用的药物已超过 150 种之多,并且还有更多的药物正在研究与试制之中。举例来说,20 年前能供临床使用的 β 肾上腺素能受体阻断剂只有 3 种,而目前却有 20 种以上。尤其重要的是,新类别心脏活性药物如钙拮抗剂和非洋地黄、非肾上腺素能正性肌力药物已经问世。把数类不同药物的几种治疗特性组合在一起的新药也已投于临床。很可能,只有那些为了合成和引入新药以供临床使用的不辞劳苦、匠心独运、孜孜不倦和披肝沥胆的有志之士,才能真正充分了解这方面的巨大成就。

这种进展带来了知识和信息剧烈增长,亦即所谓的“信息爆炸”。许多心脏学家和内科医师也许还未能觉察到这一领域的最新发展,并且难于使自己跟上这些新药的前进潮流。正是这一人所共知的现实鼓舞并激励了本书的编著。

如欲把心血管病治疗囊括于一部书内,那么必须采用如下 3 种方法之一编写:

1. 按疾病编写。即按疾病来划分章节,并按每一疾病来讨论可供使用的药物。
2. 按教科书的格式编写。强调药理学状态。这种编写方法适用于药理学工作者,但对临床医师几无帮助。
3. 按药物编写。强调临床状况。

本书选择了第三种编写方法。各种药物均按药理学特性加以分类,每章讨论一种药物。这种形式使各章的编写较为容易。各章主要包括了有关的临床资料,但也包括了一定的药物动力学状态。

本书的目的并不是想建议临床医师该用哪种药物(虽然本书中提出了各种药物的比较性数据),而是提供各种药物的有用资料和信息。临床医师可利用这些知识以正确地选择合适的用药,并由医师本人作出这样的判断与结论:每一具体患者到底应选用哪种药物治疗才最为有利或最为恰当。

亚当·西尼维斯
国际心脏病治疗评论会主席

目 录

第一篇 血管扩张剂	(1)
I . 直接作用的血管扩张剂	(1)
引言	(1)
第 1 章 硝酸酯	(2)
II . α 肾上腺素能受体阻断剂	(83)
引言	(83)
第 2 章 哌唑嗪	(84)
第 3 章 三甲唑嗪	(107)
第 4 章 多塞唑嗪	(112)
第 5 章 吲哚拉明	(113)
第 6 章 乌拉哌地尔	(120)
第 7 章 其他 α 肾上腺素能受体阻断剂	(121)
苯苄胺	(121)
双苄胺	(121)
酚妥拉明	(121)
妥拉苏林	(123)
III . 影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统的药物	(124)
引言	(124)
血管紧张素 II 拮抗剂	(125)
第 8 章 肌丙抗增压素	(125)
第 9 章 肌-1 苏-8 血管紧张素 II	(126)
血管紧张素转换酶抑制剂	(127)
第 10 章 巯甲丙脯酸	(127)
第 11 章 乙丙脯氨酸	(144)
第二篇 钙拮抗剂	(148)
引言	(148)
第 12 章 硝苯吡啶及其衍生物	(151)
第 13 章 尼索吡啶	(180)

第 14 章 硝乙吡啶	(182)
第 15 章 尼吗吡啶	(184)
第 16 章 尼卡吡啶	(186)
第 17 章 弗罗吡啶	(188)
第 18 章 异搏停	(194)
第 19 章 硫氮革酮	(226)
附:KB-944	(236)
第 20 章 吡利啶	(237)
第三篇 β 肾上腺素能受体阻断剂	(241)
引言	(241)
第 21 章 心得安	(262)
附:氯基氧丙铵	(298)
第 22 章 氨酰心安	(301)
第 23 章 美多心安	(314)
第 24 章 噻吗心安	(327)
第 25 章 萘羟心安	(335)
第 26 章 心得平	(343)
第 27 章 醋丁酰安	(351)
第 28 章 心得静	(357)
附:Sandoz 23-784	(375)
第 29 章 普瑞地洛尔	(376)
第 30 章 索他洛尔	(379)
第 31 章 拉贝洛尔	(384)
第四篇 抗心律失常药	(395)
引言	(395)
第 32 章 奎尼丁	(398)
附:卡普瑞定	(413)
第 33 章 普鲁卡因酰胺	(414)
附:N-乙酰普鲁卡因酰胺	(424)
第 34 章 双异丙吡胺	(430)
第 35 章 利多卡因	(448)
第 36 章 慢心律	(461)
第 37 章 苯妥英钠	(477)
第 38 章 室安卡因	(484)
第 39 章 英卡因	(493)
第 40 章 氟卡因	(503)
第 41 章 氯卡因	(513)
第 42 章 心律平	(521)
第 43 章 塞苯唑啉	(523)
第 44 章 乙吗噻嗪	(525)

第45章 氯啡利	(531)
第46章 胺碘酮	(532)
附:L-9394	(546)
第47章 溴苄胺	(548)
附:苄二甲胍	(555)
第48章 缓脉灵	(558)
第五篇 正性肌力药物	(563)
引言	(563)
第49章 多巴胺	(564)
附:丙基丁基多巴胺	(568)
第50章 酚罗多哌	(569)
第51章 多巴酚丁胺	(570)
第52章 羟苯心安	(579)
第53章 舒喘宁	(584)
第54章 洋地黄糖甙	(590)
第55章 氨联吡啶酮与甲腈吡啶酮	(603)
第56章 撒吗唑	(609)
第57章 可文	(612)
第六篇 前列腺素	(615)
引言	(615)
第58章 血栓素 A_2	(617)
第59章 前列环素	(618)
第60章 前列腺素 E_1 和 E_2	(624)
第61章 前列腺素 $F_{2\alpha}$	(630)
第62章 前列腺素合成抑制剂:消炎痛	(631)
第七篇 中枢作用性降压药	(635)
引言	(635)
第63章 氯压定	(636)
第八篇 其他	(641)
第64章 静脉内输注链激酶治疗急性心肌梗死	(641)
第65章 肺动脉高压的药物治疗	(644)
第66章 抗心律失常药物的合理使用	(649)
第67章 高血压药物治疗的再评价	(656)
第68章 二十碳五烯酸防治冠心病的意义	(662)
第69章 抗血小板药阿司匹林	(666)
第70章 双氢吡啶类药物的发展趋势	(671)
第71章 普罗帕酮的疗效与联合用药	(677)
第72章 硝酸酯耐药性	(682)
第73章 无Q波型心肌梗死的特征与治疗	(685)

第 74 章	特发性室性心动过速及其治疗	(691)
第 75 章	慢性充血性心力衰竭长期药物治疗的方案	(697)
第 76 章	高脂血症的药物治疗	(701)
第 77 章	老年高血压的病理生理学特征和治疗用药	(706)
第 78 章	室上性心动过速的非手术治疗	(710)
第 79 章	长 Q-T 综合征与扭转性室性心动过速的治疗	(716)
第 80 章	直立性低血压和特发性低血压的治疗	(720)
第 81 章	心脏神经官能症的药物治疗	(727)
第 82 章	β 受体阻断剂在心力衰竭中的应用	(748)
第 83 章	心绞痛和无症状性心肌缺血的药物治疗	(752)
第 84 章	无并发症急性心肌梗死的治疗	(759)
第 85 章	急性心肌梗死的静脉用溶栓剂治疗	(767)
第 86 章	急性心肌梗死并发症的内科治疗	(778)
第 87 章	心跳呼吸停止复苏的某些用药探讨	(791)
第 88 章	冠心病一级和二级预防性治疗	(794)
第 89 章	冠心病与抗血小板剂	(804)
第 90 章	心脏性恶病质的防治	(811)
第 91 章	受体与心血管药物治疗	(814)
第 92 章	老年病人的药物使用	(819)

第一篇 血管扩张剂

I. 直接作用的血管扩张剂

引言

血管扩张剂是现代心血管病治疗学的基础。这类药物通过降低体循环血管阻力而直接改善高血压患者异常的血流动力学状态;通过减轻心脏的前、后负荷,消除使体循环血管阻力增加的异常反馈机制而改善充血性心衰患者的心脏功能。

血管扩张剂可扩张心绞痛患者的冠状动脉,增加冠脉血流量;降低心脏的前、后负荷,减少心肌对氧的需求量。但是血管扩张剂可以激活交感神经和肾素-血管紧张素系统等代偿机理并可使心率加快,这是一个重要问题,也是评价血管扩张剂的关键条件。

根据作用机理血管扩张剂分为以下几类:

(1)直接作用的血管扩张剂 包括硝酸酯类静脉扩张剂,肼苯哒嗪等动脉扩张剂和长压定类均衡型血管扩张剂。

(2) α 肾上腺素能受体阻断剂 如哌唑嗪、三甲唑嗪等药物。

(3)影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统的药物。上述三类药物将在本篇讨论,而其他广义的血管扩张剂,如钙离子拮抗剂、 β 受体兴奋剂以及中枢性降压药物则另辟篇章。

第 1 章 硝酸酯

第 1 节 引言与机理

1 引 言

硝酸甘油是第一个用作治疗药物的硝酸酯,1846 年由 Sobreto 合成。舌下含化硝酸甘油已使用了 140 余年。即使在使用硝酸甘油的初期,也注意到了本药能引起严重头痛。在本药合成后不久,就有人试图用来治疗心绞痛,但收效极微。在这方面,有人认为亚硝酸异戊酯比硝酸甘油更有效。不过,使用亚硝酸异戊酯存在许多固有的棘手问题,如剂量——反应关系难于预料,并且作用时间极短,从而导致人们寻找其他药物并增加了对硝酸甘油的认识。大约在 100 年以前,舌下含化硝酸甘油被确定为缓解心绞痛的标准用药,并认为本药也能有效地用来预防心绞痛发作。

当人们了解到舌下含化硝酸甘油的有效时间很短,以及口服硝酸甘油的作用有限且难于预料以后,另一些有机硝酸酯如消心痛、四硝基五赤藓醇、硝酸戊四醇酯和甘露醇六硝酸酯(hexanifrate)便相继问世并被引入临床实践。此后,由于深入地理解了各种硝酸酯的药效学特征以及各种心血管疾病对治疗药物的需求状况,所以一些新的药物如单消心痛便告合成。

所有这些药物都是硝酸酯或亚硝酸酯,特征是有一系列硫-氧-氮,这是血管扩张特性所必需的。因此,硝酸甘油实际上不是硝基化合物,而命名为硝酸甘油可能更恰当。有机亚硝酸酯如亚硝酸异戊酯是亚硝酸(NO)的酯化物,有机硝酸酯则是硝酸(NO_2)的酯化物。

由于一些研究者所作的结论并在 1972 年第一次和以后又反复作出的报道,使得有机硝酸酯在临床上的预防性使用大大推迟。据 Needleman 等报告,口服有机硝酸酯因全部被首次过肝代谢而无效。基于这一论述,长效有机硝酸酯的使用被显著推迟。过了差不多 10 年之后,消心痛及其代谢产物的药效学和药代学才得到充分了解。只是到了这时,Needleman 的论点才在强有力的科学根据的基础上被否定。

许多年来,硝酸酯一直是多种心血管疾病的基础治疗药物,硝酸酯不仅经受了治疗慢性稳定性心绞痛的长期考验,而且药物的适应证也已大大拓宽:目前已包括了各种类型的心绞痛和心肌缺血、充血性心力衰竭以及高血压急症。在上述疾病中,硝酸酯的有益作用系来自其扩张血管的特性,但仍不明的是,在治疗机理方面,究竟是中枢性还是周围性作用占主导地位。

最近已表明,每一种硝酸酯都能降低患者的死亡率,这乃是临床医师对各种药物的最高要求。大规模研究证明,消心痛与胍苯哒嗪并用可使充血性心力衰竭患者的远期死亡率下降 28%。该结果确实激励了人们对硝酸酯的进一步研究。可以预料的是,对这些药物的关注将会陡然增加。

临床实践中最先使用的硝酸酯是硝酸甘油和另一些有机硝酸酯,主要是消心痛。有机单硝酸酯目前已处于临床研究和广泛使用之中,而异山梨醇-5-单硝酸酯(IS-5-MN)似乎特别有

前途。

各研究者都同意,硝酸酯在缓解心绞痛和血流动力学紊乱方面有短期疗效。有些研究者宣称,长期用硝酸酯可出现耐药性问题。这一论点不仅在科学上有争论,而且也未能经受住临床实践的检验。每一位临床医师都能根据自己的经验声称,硝酸酯连用许多年依然有效。另外,某些措施可改善硝酸酯的长期疗效,如采用小剂量间断给药方法等(使患者体内在一天的某一段时间内无硝酸酯)。

硝酸酯的适应证增多和使用的人数增加,鼓励了人们极力改进和简化给药的方法。其中最有希望的新给药法是经皮给药装置,可使患者在24小时内的血浆硝酸酯含量保持恒定。有人宣称这种恒定的血浆药物水平可使患者过早地出现耐药性。一种解决办法是,在白天的16小时给药,而在夜间则取下经皮给药装置。不过,经皮给硝酸酯能否出现耐药性的问题仍有争论,因为据报告,只有少数制剂可以出现这一问题。另一种新的、重要的给药方法是喷雾吸入消心痛或硝酸甘油。门诊病人最方便而快速的给硝酸酯途径是舌下含化给药,药片溶解后开始被吸收,这一过程要耗费一定的时间,从而限制了疗效的快速性。口腔喷雾可避免这种时间上的延迟,并容许医务工作者更快、更方便地给药。另一些令人鼓舞的研究领域是有关硝酸酯分子水平的作用机理及其新的适应证如急性心肌梗死后的二次预防用药等。

一个新的重要的研究路线是区分各种硝酸酯的选择性。普遍的血管扩张作用不总是可取的,某些重要的适应证需利用选择性血管扩张作用。例如,缺血性心脏病、心绞痛和急性心肌梗死患者中,静脉和冠脉扩张作用的确有益。然而,小动脉扩张作用如果引起了冠脉灌注压过度降低则有害。因此,在这些情况下,那些选择性扩张静脉而非动脉床的硝酸酯可能更加优越。初步的资料提示,IS-5-MN可具有这样的治疗作用。同样的原则也适用于充血性心力衰竭:目前认为,静脉扩张作用是基本的治疗作用。

硝酸酯的使用至今已愈百年,但它不仅仅是最重要的心脏活性药,并且还是一组正在接受动态的、连续不断研究的药物。

2 硝酸酯细胞水平的作用机理

一般认为,硝酸酯是“直接作用性”血管扩张剂。其作用不由肾上腺素能系统、肾素-血管紧张素系统等神经体液机理或其他血管扩张机理介导。虽然有人提示,硝酸酯的某些扩血管作用是通过扩血管性前列腺素的释放而发挥的,但大多数研究者相信,这不是主要的作用机理。因此,普遍接受的看法是,硝酸酯在细胞水平上直接作用于血管平滑肌。

过去20年中,对硝酸酯作用的基础生化机理已进行了广泛的研究。几乎所有的研究使用的都是硝酸甘油。在这一领域中,最重要的成就之一是Needleman等的研究。该学者发现,主动脉条放在利尿酸(是巯基烷化物)溶液中可引起主动脉条对硝酸甘油的敏感性下降。这些研究者又提示,巯基氧化以形成二硫化物也能诱发硝酸甘油的耐药性。这些所见支持下述观点:硝酸甘油的直接扩血管作用是通过血管平滑肌膜上的巯基介导的。

根据这一学说,巯基是细胞膜硝酸酯受体的基本成分。硝酸酯同巯基相互作用使巯基发生可逆性氧化,并形成二硫化物基,后者对硝酸酯的亲合性较低。硝酸甘油同巯基相互作用可形成5-亚硝巯基,后者可活化鸟苷环化酶,引起细胞内的环磷酸鸟苷(cGMP)浓度增高,这一现象最近已由硝酸甘油、消心痛和IS-5-MN(5-单硝酸异山梨醇酯)在体内或体外主动脉标本的实验证实。

最近,Horowitz等报道了一份评价巯基是否能调节硝酸甘油反应性的研究。由于硫-亚硝

基半胱氨酸是兴奋鸟苷酸盐环化酶活性的最有效硫-亚硝基,所以,各研究者评价了这一化合物是否能影响硝酸甘油对心脏插管患者的血流动力学反应。在输入氮-乙酰半胱氨酸(半胱氨酸的来源)前、后测定血流动力学反应,氮-乙酰半胱氨酸可增强硝酸甘油的扩血管作用,这一发现支持下述学说:巯基有可能决定硝酸甘油的反应性。

Ignaro 等表明,用亚甲蓝抑制鸟苷酸盐环化酶可降低硝酸酯的扩血管作用。

有人提示,硝酸酯血流动力学反应的个体差异是由于血管平滑肌膜巯基的数量和氧化状态不同造成的。

细胞液中 cGMP 增多可引起靶蛋白在 cGMP 依赖性蛋白激酶的作用下被磷酸化。cGMP 依赖性蛋白激酶能松弛血管平滑肌细胞;后者已受化学处理而损伤了细胞膜,因此,已不再存在有功能的细胞膜。这一所见表明,收缩蛋白本身可能就是硝酸酯激活的 cGMP 依赖性蛋白激酶的靶蛋白。

细胞液 cGMP 增加可引起细胞液钙含量下降,从而导致平滑肌弛缓。细胞液钙下降是由于 cGMP 依赖性内膜钙移出性 ATP 酶被活化造成的。

另一学说也可用来解释硝酸酯的扩血管机理:硝酸酯与受体相互作用而引起前列腺素释放。业已表明,硝酸酯可使脐静脉内皮细胞中前列环素生成增加;环前列腺素是作用最强大的扩血管性前列腺素。硝酸酯也可使心脏血管中前列环素生成增加,证据是在输入硝酸甘油后,冠状窦血内前列腺素 E 含量增加。这些作用可能是通过兴奋环氧合酶环加氧酶或抑制血栓素合成酶而介导的。

不过,至少有一份研究表明,用前列腺素合成抑制剂消炎痛预先处理并不能降低硝酸甘油的抗心绞痛作用。

抑制环氧合酶也不能阻止硝酸甘油引起的肾血流量增加。几份离体动脉标本中,硝酸甘油不能增加前列腺素的含量。所有这些表明,硝酸酯的扩血管作用并不是前列腺素介导的。

在硝酸酯的作用机理方面,不支持前列腺素有潜在作用的另一证据是,硝酸酯治疗后的患者不出现尿中前列腺素代谢产物排出量增加。虽然这不排除前列腺素在血管壁内的局部作用,但大多数研究者目前都相信,硝酸酯的作用不是由前列腺素介导的。

只是最近才明了,硝酸酯也在血管壁内被代谢(脱硝酸),并且从数量上讲,在硝酸酯清除方面,这一过程比肝代谢更重要。再者,血管壁代谢最可能与硝酸酯的作用机理直接相关(见下文)。

第 2 节 适应证

1 稳定型心绞痛

硝酸酯是治疗各类心绞痛发作的根本用药,并且在大多数医院里也是预防心绞痛发作的药物。舌下含化或静脉给硝酸酯以缓解急性心绞痛发作是最普遍采用的给药方法。为了预防心绞痛发作,大多数(不是全部)心脏病医师都主张使用长效口服硝酸酯,并且按时间给大量药物。有些医师担心患者会发生耐药性。因此主张给大剂量药物,但给药间隔延长。另一些医师则使用小剂量。少数医院只用硝酸酯治疗心绞痛发作而完全不用本药预防心绞痛发作。目前有几份正在实施中的研究以图解决这些问题并制定出标准治疗方案。

业已发现,硝酸酯对各型心绞痛均有效。抗缺血作用对慢性稳定型心绞痛、不稳定型心绞

痛、血管痉挛性心绞痛、梗死后心绞痛、伴发于高血压或充血性心力衰竭的心绞痛,以及某些冠脉正常的心绞痛患者均有效,并且对各年龄组患者也都有效。所有硝酸酯都有抗心绞痛和抗缺血作用。药效学及血流动力学特征的某些差异表明,不同的疾病和不同的病人应选用不同的硝酸酯。

硝酸甘油是第一个用来治疗心绞痛的硝酸酯,目前仍用于这一指征,且往往是第一线治疗用药。大多数慢性心绞痛并有典型症状的患者和许多中间综合征患者,用硝酸甘油后胸痛迅速缓解。此外,本药还可减轻缺血性心电图改变如S-T段压低或抬高,并可提高运动耐量和延长运动时间。

由于首次经过肝代谢量太大,因此,口服硝酸甘油的疗效很差(参看临床药理学)。静脉给药用于住院病人和严重难治性心绞痛患者。大多数门诊和住院心绞痛病人中,最实用的快速给药途径是硝酸甘油舌下含化。不过,最近表明,消心痛口腔喷雾比舌下含化作用更快。这一问题将在硝酸酯口腔喷雾一章中进一步讨论。这一给药途径可避免首次过肝代谢。

舌下含化硝酸甘油在1~5分钟内生效,疗效持续15~30分钟。这些参数决定了舌下含化硝酸甘油以缓解急性胸痛和预防心绞痛发作的临床特征。由于硝酸甘油清除迅速,故不能长时间地预防心绞痛发作。另一方面,本药达不到稳态高血浆含量,因此不会诱发耐受性。长时间预防心绞痛唯一实用的硝酸甘油用法是经皮的或颊粘膜给药。

另一些有机硝酸酯也可舌下含化以缓解心绞痛,消心痛是最广泛用于这一目的一种药物,舌下含化时1~5分钟生效,作用持续时间比硝酸甘油长。因此,本药也可用来预防长时间活动(30~40分钟)诱发的心绞痛。消心痛口腔喷雾比舌下含化给药作用更快,使用的指征同上。

与硝酸甘油相似,消心痛不仅能缓解心绞痛,而且还能减轻心绞痛患者心肌缺血的心电图表现和提高运动耐量。显然消心痛也要经受首次过肝代谢,但与硝酸甘油不同的是,有相当大数量药物可到达体循环。因此,可口服给药。口服给药后,消心痛的抗心绞痛作用保持10~30分钟。由于消心痛的作用持续时间比硝酸甘油长,因此,能用来预防心绞痛,给药次数合适时,24小时均有效。不过,为了这一目的,各医院的给药方法不尽一致。这种差别主要是由于各学者对口服消心痛的作用持续时间有争议造成的。另外,各学者对长期用消心痛治疗时疗效是否会减退以及作用持续时间是否会缩短的看法也有分歧,所以,口服消心痛的间隔可有2~12小时之差。当然,给药间隔也取决于疾病的严重程度。大多数病人口服消心痛可1日3~4次。为提高运动耐量所使用的剂量应大于为缓解心绞痛时所需要的剂量。

由于用药后收缩压下降,故硝酸酯在发挥抗心绞痛作用的同时,静息时还伴有速率-压力乘积下降。用药后心率无改变或稍增快。据报告,消心痛对运动诱发性心绞痛起始时速率-压力乘积的影响颇有矛盾。据有些研究者报告,心绞痛起始时速率-压力乘积无改变,另一些研究者则发现该乘积增加。还有一些作者认为,急性用药治疗时该乘积增加,而持续治疗时不变。冠心病和心绞痛患者用硝酸酯时,左室区域性功能有所改善。

如是,硝酸甘油和其他硝酸酯的不同配方能满足各种心绞痛和各种严重程度心绞痛发作的治疗需要。新的释放剂型,新的配方和品种(如单硝酸酯,另章讨论),以及新的给药方法可进一步提高硝酸酯的治疗作用。

业已发现,静脉给消心痛对严重心绞痛而用其他药物或通过其他给药途径给硝酸酯治疗无效的心绞痛病例非常有效。最严重的病例,尤其是伴有冠脉痉挛的患者,冠脉内给药可能是唯一有效的疗法。