

心血管疾病 内科治疗学

〔美〕A. 希尼维斯 著

人民卫生出版社



心血管疾病内科治疗学

〔美〕A·希尼维斯 著

(国际心血管病药物治疗评价会议主席)

高 诚 海 滨 曹玄林 译

许玉韵 盛怀汤 高 诚 审校

人 民 卫 生 出 版 社

DRUG THERAPY IN CARDIOVASCULAR DISEASES
ADAM SCHNEEWEISS, M. D. Lea & Febiger, 1985

心血管疾病内科治疗学

〔美〕A·希尼维斯 著

人 民 卫 生 出 版 社 出 版
(北京市崇文区天坛西里10号)

中 国 科 学 院 印 刷 厂 印 刷
新华书店北京发行所发行

787×1092 毫米 16 开本 38印张 4 插页 890千字
1988年10月第1版 1995年10月第1版第5次印刷
印数: 17 061—22 060

ISBN 7-117-00951-9/R.952 定价: 47.50 元

〔科技新书目 362—154〕

前 言

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 种之巨，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 肾上腺素能受体阻滞剂只有三种，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开始投于临床。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，那么必须采用如下三种编写方法之一：

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。这种形式使各章节的编写较为容易。各章节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那种药物（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那种药物治疗才最为有利或最为恰当。

A • Schneeweis

目 录

第一篇 血管扩张剂	1
I 硝酸酯.....	1
引言.....	1
第1章 硝酸酯.....	1
II. α 肾上腺素能受体阻滞剂	60
第2章 哌唑嗪.....	60
第3章 三甲唑嗪.....	83
第4章 多塞唑嗪.....	88
第5章 呋咪拉明.....	88
第6章 乌拉哌地尔.....	95
第7章 其它 α 肾上腺素能受体阻滞剂.....	95
苯苄胺.....	95
双苄胺.....	95
酚妥拉明.....	95
妥拉苏林.....	97
III. 影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统的药物.....	97
引言.....	97
第8章 血管紧张素II拮抗剂	98
肌丙抗增压素.....	98
肌-1苏-8血管紧张素II	98
血管紧张素转换酶抑制剂.....	99
第9章 疏甲丙脯酸.....	99
第10章 乙丙脯氨酸.....	115
第11章 MK-521.....	118
第12章 RCH-3659.....	119
第二篇 钙拮抗剂	120
引言.....	120
第13章 硝苯吡啶及其衍生物.....	122
第14章 尼索吡啶.....	151
第15章 硝乙吡啶.....	153
第16章 尼吗吡啶.....	155
第17章 尼卡吡啶.....	156
第18章 弗罗吡啶.....	158
第19章 异搏停.....	163
第20章 硫氮革酮.....	195

附: KB-944	204
第21章 吡利啶	205
第三篇 β肾上腺素能受体阻滞剂	209
引言	209
第22章 心得安	216
附: 氯萘氧丙铵	253
附: 蔡心定	255
第23章 氨酰心安	256
第24章 美多心安	268
第25章 噻吗心安	280
第26章 蔡羟心安	287
第27章 心得平	295
第28章 醋丁酰安	303
第29章 心得静	308
附: Sandoz23-784	326
第30章 波平多洛尔	326
第31章 普瑞地洛尔	327
第32章 索他洛尔	329
第33章 倍他索洛尔	334
第34章 巴森多洛尔	337
第35章 依斯摩洛尔	338
α 和 β 肾上腺素能受体阻滞剂	339
第36章 拉贝洛尔	340
第37章 α_1 肾上腺素能受体阻滞剂和 β_2 肾上腺素能受体兴奋剂	349
第四篇 抗心律失常药	350
引言	350
第38章 奎尼丁	352
附: 卡普瑞定	366
第39章 普鲁卡因酰胺	367
附: N-乙酰普鲁卡因酰胺	377
第40章 双异丙吡胺	383
第41章 利多卡因	400
第42章 慢心律	412
第43章 苯妥英钠	427
第44章 室安卡因	432
第45章 英卡因	440
第46章 氟卡因	449
第47章 氯卡因	458
第48章 心律平	466

第49章	羟乙基卡因	467
第50章	塞苯唑啉	467
第51章	氯啡利	469
第52章	吗啡吩噻嗪	469
第53章	胺碘酮	471
附:	L-9394	485
第54章	溴苄胺	486
附:	苄二甲胍	494
第55章	麦帕龙	496
第56章	三磷酸腺苷和腺苷	496
第57章	类固醇抗心律失常药	497
第58章	缓脉灵	497
第五篇	正性肌力药物	502
引言		502
拟交感神经药物		502
第59章	多巴胺	503
附:	丙基丁基多巴胺	507
第60章	酚罗多哌	507
第61章	多巴酚丁胺	508
第62章	羟苯心安	516
第63章	舒喘宁	520
第64章	洋地黄糖甙	526
第65章	氨联吡啶酮与甲腈吡啶酮	538
第66章	撒吗唑	543
第67章	可文	546
第六篇	前列腺素	549
第68章	前列腺素	549
引言		549
血栓素 A_2		550
前列环素		550
前列腺素 E_1 和 E_2		556
前列腺素 $F_2\alpha$		561
前列腺素合成抑制剂——消炎痛		561
第七篇	中枢作用性降压药	565
引言		565
第69章	甲基多巴	565
第70章	氯压定	568
附:	胍类	572
第71章	氯压胍	572

第72章	胍发星·····	576
第73章	BHT 933·····	578
第74章	咯非西定·····	578
第八篇	其他·····	579
第75章	静脉内输注链激酶治疗急性心肌梗塞·····	579
第76章	肺动脉高压的药物治疗·····	582
第77章	抗心律失常药的合理使用·····	585
第78章	高血压药物治疗的再评价·····	592
第79章	二十碳五烯酸防治冠心病的意义·····	597
第80章	缓慢型心律失常的治疗·····	601
第81章	长Q-T综合征的治疗·····	604

注：根据我国情况，删去了原书第34章心得宁和第74章双吡啶衍生物并增写了第八篇以及第48章、第65章，对原书内容亦作了小部分删节。

第一篇 血管扩张剂

I 硝酸酯

引 言

硝酸甘油是第一个用作为治疗药物的硝酸酯，1846年由 Sobreto 合成。舌下含化硝酸甘油已使用了 140 余年。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，另一些有机硝酸酯便相继问世并被引入临床实践。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。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，而且药物的适应症也已大大扩展：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，但仍不明了的是，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。

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。

第1章 硝 酸 酯

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它血管扩张机理介导。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。

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、梗塞后心绞痛、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。这些给药方法将在相应章节中加以讨论。

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。消心痛也要受到明显的首次过肝代谢,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,硝酸甘油和其它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它药物或通过其它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。

最近发现，消心痛的长效活性代谢产物 IS-5-MN 可有效地用来长期预防心绞痛发作。在发挥硝酸酯的抗缺血作用方面具备如下优点：抗缺血的同时，体循环阻力和冠脉灌注压无明显下降。

硝酸酯抗心绞痛作用的机理

虽然硝酸酯用于心绞痛已逾 100 年，但抗心绞痛的确切机理仍不清楚。

冠脉扩张

有理由推测，冠脉扩张是硝酸酯的抗心绞痛作用机理，因为心肌缺血是冠脉闭塞引起的，而硝酸酯是强大的冠脉扩张剂。

不过，情形更为复杂的是，硝酸酯的扩血管作用虽已由各节段冠脉循环加以证实：壁外（病变的和正常的）冠脉，阻力性小冠脉，冠脉侧支和冠状静脉，但并不是所有这些作用都有益处。再者，在决定疗效方面，重要的是，不同节段冠脉扩张作用的相对强度和时间过程可具有更大的意义。业已表明，这些参数在不同冠脉区是不同的。

除了上述因素之外，还有冠脉和体循环机理的相互作用，以及在不同条件下引起心肌缺血的机理变化等等，因此，硝酸酯的作用机理是十分复杂的。这也是硝酸酯用来治疗心绞痛虽已 100 年，但其作用机理仍有争议的原因。

业已表明，把不能发挥体循环作用的小量硝酸甘油直接输入冠脉可扩张冠状动脉。本药对大冠脉有选择性作用。例如，据 Feldman 等报告，75~150 μ g 硝酸甘油可使左前降冠脉的管径扩大 10~20%，左回旋冠脉扩大 9~22%，侧支冠脉扩大 18~28%，而心率和血压无明显变化。450 μ g 硝酸甘油只能使冠脉管径进一步轻度增加，但心率则明显增快，血压亦明显下降。

应当记住，冠脉扩张作用强度必须恰到好处，藉以达到缓解而不是加重缺血的目的。目前均同意，扩张容量性大冠脉最为有益，因为这些血管的粥样硬化最重。再者，缺血本身不会引起容量血管扩张。与此相反，心肌缺血可使病变区域内阻力冠脉主要是小动脉达到几乎最大程度的扩张。阻力冠脉的药理学扩张能引起缺血区的血液向正常心肌区分流（窃血），而正常心肌并不需要供血量增加。因此，小冠脉强力扩张剂如潘生丁不能用来治疗心绞痛。导血大冠脉扩张不能使正常心肌静息时的冠脉血流量明显增加。不过，当缺血引起小冠脉扩张时，导血大冠脉扩张便可增加冠脉血流量。大冠脉而非小冠脉扩张能使缺血区血流量增加，并能防止冠脉窃血和深层心肌的血流量减少，后者在冠脉周围阻力下降时便可发生。根据上述考虑，硝酸酯乃是一种近乎理想的药物。硝酸甘油不仅可扩张正常壁外和心肌内冠脉和冠脉侧支，而且还能扩张有病变的狭窄的冠脉。

冠脉造影研究已肯定，硝酸甘油可扩张正常冠脉。Feldman 等的研究所见已如上所述，Brown 等的表明，舌下含化硝酸甘油后，正常冠脉节段的断面平均扩大 18%，直径为 1.6~2.3mm 大血管扩张的程度更明显，达 35%，直径为 0.4~0.5mm 的小血管扩张

得较轻,仅9%。另一些研究者也证实,硝酸甘油对大冠脉的扩张作用比小冠脉强。Brown等证明,硝酸甘油可扩张大冠脉的狭窄性损害区。严重损害区的截面积可扩大36%,而中等度损害区的截面积则只能扩大22%。不过,中等度狭窄冠脉的绝对扩大值较大。

Simon等证明,硝酸酯不仅仅扩张冠状动脉床。该作者将0.2mg硝酸甘油直接注入7例患者的左冠状动脉,其中3例有冠脉病变,4例无此病变。冠脉内注入硝酸甘油后,冠脉阻力一过性下降及冠脉血流量增加可伴有冠脉血管容量明显增大,后者在小冠脉床的作用已消退后仍然存在。这些所见的含义是,硝酸甘油对冠状循环有更广泛的扩张作用,并且在不同的时间过程和不同的血管节中作用不同。

Klein等在冠脉搭桥手术时,通过搭桥的大隐静脉测定了冠脉血流量,并同时评价了由植入血管血流量所反映的冠脉循环变化。据该作者报告,静脉给硝酸甘油可使病变冠脉和冠脉侧支扩张,并使缺血心肌灌注状态改善。

当然,硝酸酯缓解冠脉痉挛的作用也有益处。

两组研究者测定了硝酸酯对冠状动脉血液流速的影响。据Benchimol等报告,舌下含化硝酸甘油后,冠脉血液峰值流速可保持3分钟。Simon等的研究表明,冠脉内和全身给硝酸甘油可降低冠脉血液流速。将硝酸酯直接应用于搭桥的血管可加快血液流速,而舌下含化给药则减慢流速。

硝酸甘油也使依赖侧支血流供血的心肌区灌注状态改善;这一作用比其它血管扩张剂更优越。Fujita等在2分钟冠脉阻闭的狗中,评价了硝酸甘油和硫氮革酮对缺血区侧支血流量和区域性心肌功能的急性影响。在冠脉阻闭时,缺血节段缩短值比阻闭前下降 $33 \pm 9\%$ 。在松解阻闭时,血流量偿还值是 $166 \pm 53\%$ 。左前冠脉阻闭时,冠脉血流量是左回旋冠脉静息时血流量的 $20 \pm 5\%$ 。静脉给 $50\mu\text{g}/\text{kg}$ 硫氮革酮不能改变上述反应。不过,静脉给 $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 硝酸甘油可使缺血区缩短值改善至 $58 \pm 14\%$,使血流偿还值下降至 $74 \pm 26\%$,并使阻闭时的冠脉血量增加至 $30 \pm 8\%$ 。如是,当用小剂量硝酸甘油和硫氮革酮以尽量减弱对体循环的影响时,对依赖于侧支供血的区域来说,在提高冠脉血流量和改善区域性心肌功能方面,硝酸甘油的作用比硫氮革酮强。

解决这一问题的另一方法是心肌灌注研究。为了阐明消心痛能否在运动时增加心肌灌注量,Tomo-oka等对22例严重冠心病患者,在输注 $0.1\text{mg}/\text{kg}/\text{小时}$ 消心痛前、后进行了运动 ^{201}Tl 心肌显象研究和运动核素心室造影。虽然在输注消心痛前、后,最初 ^{201}Tl 摄取指数从 $77.6 \pm 4.5\%$ 明显增加至 $82.3 \pm 4.9\%$,再分布指数从 1.89 ± 1.12 降至 0.45 ± 0.3 ,但舒张末期容量无差别,因此结论是,消心痛的确可增加冠心病患者运动时心肌灌注量。

不过,某些发现不支持硝酸酯抗心绞痛的机理是直接冠脉扩张这一理论。据某些研究者报告,硝酸酯不能扩张最重的冠脉病变区(狭窄90%或更多);而这种病变最可能引起心绞痛。再者,Melchior等最近证明,稳定型心绞痛和孤立性近端冠脉狭窄的患者中,舌下含硝酸甘油可引起冠脉正常节段而非狭窄节段的扩张,这样反可加重冠脉狭窄的程度。因此,这组患者中硝酸甘油的作用只能用本药对体循环的作用加以解释。不过,这样解释对于更复杂型冠脉狭窄的病例来说不一定合适。

全身性机理

硝酸酯也可通过降低前、后负荷而降低心肌需氧量并缓解心绞痛。业已表明,硝酸甘油能使冠心病患者静息和运动时的左室舒张末期容量、压力和室壁张力下降,从而使心肌需氧量减少。这一作用也可使心内膜下心肌得到较好的灌注。心肌需氧随体循环阻力和血压下降而进一步降低,这一机理存在两个问题:①冠脉灌注压下降。②反射性心动过速,使心肌需氧量增多。

不过,总的血液动力学作用仍属有利,并可使心肌需氧量减少。

Fuchs 等把硝酸酯的作用区分为直接作用和全身性作用,并证明后者为主。该作者证明,11例患者舌下含化 0.4~0.8mg 或静脉给 0.2mg 硝酸甘油后,10例起搏诱发的绞痛得以缓解,并伴以冠脉血流量减少和平均主动脉压降低。不过,7例患者在静脉给 78 μ g 硝酸甘油后,出现了冠脉血流量稍增加,但主动脉压不下降,且心绞痛亦未缓解。这些所见表明,硝酸甘油的抗心绞痛作用是用药后心脏负荷下降引起的。

Engel 等对 29 例冠心病患者在心肌缺血的状态下,试图区分出硝酸酯对冠脉的直接作用与全身作用;心肌缺血的定义是心绞痛伴有 S~T 段压低 1mm 或更多。该作者采用²⁰¹钨心肌显象和心肌区¹³³氙清除技术。结果发现,运动诱发性心肌缺血虽被防止,但出现了冠脉血流量减少。因此,硝酸酯作用的主要机理是降低心肌的需氧量。硝酸酯可减少正常心肌区的血流量,但缺血区的血流量无改变。硝酸酯也可使心肌的血流分布更趋一致。

总之,大量的证据支持下述学说:大多数类型的心绞痛中,硝酸酯抗心绞痛作用的主要机理是全身作用。在血管痉挛性心绞痛时,直接扩冠脉作用有重要意义。

硝酸酯对冠心病患者心肌收缩力的影响

冠心病患者常有左室区域性收缩功能失常。许多研究表明,硝酸酯能逆转这种异常并偶可使缺血节段收缩功能正常。

据 McNulty 报告,冠心病患者舌下含化硝酸甘油可减轻左室壁运动异常。几位研究者证实,硝酸甘油可改善仍存活的低动力性心肌节段,但对非存活的无动力性心肌节段则无作用。患者对硝酸甘油的上述反应可用来判断心肌的功能贮备。据 Helfant 等报告,左室区域性收缩功能对舌下含化硝酸甘油的反应,能准确用来预测冠脉搭桥后,这些节段已得到血液供给时,区域性功能的改善程度。

Pepine 等研究了心电图上无心肌缺血表现且无症状的左室无动力性节段的冠心病患者。冠脉造影表明,无动力性状态同该心肌节段的冠脉病变明显相关。硝酸甘油可改善这些节段的收缩功能,提示无动力性是无症状性心肌缺血引起的。如是,硝酸甘油能逆转无症状性心肌缺血。

硝酸酯对冠心病右室血流动力学的影响

只有为数不多的研究探讨了硝酸酯对冠心病患者右室血流动力学的影响。Karsch 等用心脏插管研究了 10 例冠心病患者。这些病人均无瓣膜病、高血压或心脏病。静脉输注 3mg/小时硝酸甘油可明显地降低舒张末期容量指数和收缩期容量指数。射血分数和平均直径缩短速率不变。在开始输入 10 分钟,右室收缩压、舒张末期压、平均肺动脉压和肺毛细血管楔压均明显下降。dp/dt 和心率无明显改变。心脏指数和体循环阻力下降,但肺小动脉阻力不变。因此,肺动脉压明显下降不是由于肺血管阻力下降而是由于心排量下降造成的。

硝酸酯对冠心病患者心脏舒张特性的影响

据报告,硝酸酯可改善心脏的舒张功能,证据是左室舒张期压力-容量曲线下移。

不过,直到最近仍不明是,这种改变是否由于弛缓功能改善造成的。Amende 等 1983 年报告了一份冠脉内和舌下给硝酸甘油对冠心病患者左室舒张特性的影响。该作者发现,舌下含化硝酸甘油可提高等容弛缓期的速率并改善舒张功能,但这些作用不能用负性 dp/dt 表示,因为后一参数取决于几个血液动力学因素。冠脉内给硝酸甘油,虽可加快等容弛缓,但除了等容弛缓期之外,对舒张功能毫无影响。

据 Hirzel 等报告,口服 IS—5—MN 可加快左室弛缓速率,证据是左室压力衰减时间恒量下降。由于时间恒量与前、后负荷无关,因此,其下降可表示 IS—5—MN 通过直接或间接(缓解心肌缺血)作用而使左室弛缓功能改善。在这方面无需心肌收缩功能发生任何改变。IS—5—MN 引起的压力下降速率加快是有益的,可导致舒张期冠脉有效灌注时间延长。

对血小板功能的影响

虽然用硝酸酯治疗心绞痛已逾百年,但该药对血小板功能的影响只是最近才受到研究。目前已认识到,血小板对缺血性心脏病的各种表现有一定的影响。该研究已受到以下所见所鼓舞:其它抗心绞痛药物如 β 受体阻断剂、异搏停和心痛定(硝苯吡啶)等都有抗血小板作用。

De Caterina 等研究了 22 例健康志愿者富含血小板的血浆,并将后者放在各种浓度消心痛或溶媒内孵育 10 分钟。用腺苷 5'-二磷酸盐(ADP)、肾上腺素、花生四烯酸和凝血酶诱发血小板聚集并测定血浆血栓素 B_2 含量。结果表明,血小板聚集性和血栓素 B_2 含量呈剂量依赖性下降。结论是,这种浓度的消心痛(比临床治疗时所能达到的浓度更高)在体外试验时可发挥直接的抗血小板作用。

为了在体内评价这一作用,给 11 例心绞痛患者静脉输注了 4mg/小时消心痛和另外 8 例患者静脉输注了 30mg/小时消心痛。结果表明,较低的输注速率只引起心率和血压轻度改变,但都使 ADP 和肾上腺素诱发的血小板聚集性明显下降。较高的输注速率引起了心率和血压较明显变化,但对血小板的功能影响较轻,在输注结束时,可见到血中血小板聚集性呈反跳性增强,血栓素含量不变。

上述体内研究表明,硝酸酯的抗血小板作用即使在不引起明显的血流动力学变化的浓度下也可出现。消心痛的抗血小板作用在体内比体外更加明显,这可能与消心痛被肝脏转变成其代谢产物单硝酸酯有关,后者已表明有药理学活性。另一解释是,硝酸酯可使体内产生环前列腺素,后者是作用强大的抗血小板剂。

Rolland 最近提示,小剂量消心痛在体内试验时可抑制血小板活性,而在体外试验时则不能抑制血小板聚集(除非在超药理学浓度时有这种作用)。该作者证明,消心痛有内皮细胞依赖性活性,且与抗血栓形成性内皮细胞防卫机理(ATECD)有关。调整 ATECD 可提供另一新的抗血栓治疗的途径。Rolland 又表明,消心痛的内皮细胞依赖性抑制血小板聚集作用比 IS—5—MN 更强,然而异山梨醇—2—单硝酸酯(IS—2—MN)无此作用。重要的是应注意,已证明 n -乙酰半胱氨酸可加强硝酸酯的血流动力学效应,限制血流动力学耐药性形成,并可加强硝酸酯的抗血小板作用。硝酸酯的抗血小板作用在缺血性心肌病治疗机理方面的临床意义尚未确知。

硝酸酯与其它抗心绞痛药的比较和并用

消心痛同其它抗心绞痛药的比较

由于硝酸酯比所有其它种类抗心绞痛药更早用于临床，因此，新型药物的合成和应用，自然要进行同硝酸酯的比较性研究。不过，这种情形由于几种因素的影响而相当复杂。当 β 肾上腺素能受体阻断剂被合成和问世时，由于错误地认为，口服有机硝酸酯必须经受首次过肝降解而不能达到体循环，因此未被广泛用来预防心绞痛。硝酸甘油只是用来缓解急性胸痛，这种情形用口服 β 受体阻断剂无效。直到4年前，长效硝酸甘油剂型和经皮硝酸甘油贴膏一直未能用于临床。如是，有关 β 受体阻断剂同硝酸酯用于心绞痛的比较性资料极少。不过，有关硝酸酯同钙拮抗剂的比较性资料很多，所使用的硝酸酯主要是消心痛。

1. 钙拮抗剂：硝酸酯和钙拮抗剂均通过体循环性及中枢性机理而发挥作用。体循环性机理包括前、后负荷下降。钙拮抗剂降低后负荷的作用最明显，而硝酸酯主要是降低前负荷。中枢性机理包括冠脉扩张和冠脉痉挛缓解。钙拮抗剂还有一定的负性肌力作用，因此可进一步降低心机的耗氧量。

某些钙拮抗剂如心痛定，由于有强大的扩血管特性，故能加快心率；在这方面的强度可与硝酸酯相等或比硝酸酯更强。另一些钙拮抗剂如异搏停和硫氮革酮，由于扩血管特性较弱或对窦房结有直接抑制作用，故不加快心率。

临床研究已表明，在运动诱发性心绞痛患者中，单用消心痛或心痛定的抗心绞痛疗效相似。该二药与心得安并用的疗效亦相似。Schultz提示，消心痛和心痛定的抗心绞痛作用与冠状动脉的解剖有关。其依据是如下所见：硝酸酯可扩张大冠脉和狭窄冠脉，而钙拮抗剂则既能扩张大冠脉和狭窄冠脉，又能扩张阻力性小动脉。如是，钙拮抗剂可引起冠脉窃血，这对有冠脉窃血倾向的冠心病患者不利。事实上，这些研究者把硝酸酯叫做“良性血管扩张剂”，而钙拮抗剂则叫做“良性兼恶性血管扩张剂”。该作者发现，冠脉的解剖特征（指存在冠脉狭窄、侧支血管和濒临死亡的心肌时）有引起冠脉窃血倾向的患者中，消心痛有抗心绞痛作用而心痛定则否。

很可能，心痛定治疗无效的某些心绞痛患者（约占患者总数的15%）中，冠脉窃血作用抵消了药物的有益作用。这些患者可试用消心痛。

左室功能失常的心绞痛患者是一组很重要的病人。这些患者选用抗心绞痛药不仅要取决于药物的疗效，还要取决于药物对心室功能的影响。Packer等在16例左室功能失常患者中，比较了口服20mg单剂心痛定和40mg单剂消心痛的疗效。患者用药前的左室射血分数均低于30%。用药后在每一药物峰值作用时进行血流动力学测定。

结果表明，心痛定使体循环阻力下降50%，而消心痛则仅下降19%。然而，心痛定的更大作用则被转变为平均动脉压的更大下降而未能转变成为心脏指数增加或每搏量指数增加；心脏指数在用心痛定和消心痛时的增加程度相似。只有消心痛而非心痛定能降低左室充盈压和右房压。如是，只有消心痛而非心痛定才能改善左室功能。这些研究者把该二药的上述差异归因于心痛定的负性肌力作用：体循环阻力虽明显下降，但不能被转变为心排量增加。

2. β 受体阻断剂： β 受体阻断剂和硝酸酯发挥抗心绞痛的机理不同。硝酸酯可通过

扩张冠脉而增加心肌供氧量，并通过降低前、后负荷而降低心肌需氧量。 β 受体阻断剂无扩张冠脉的作用，通过减慢心率并抑制心肌收缩而降低心肌需氧量。因此，有些患者可能只对某一种药而非另一种药有效。遗憾的是，硝酸酯同 β 受体阻断剂的大多数比较性研究都是在 β 受体阻断剂问世初期实施的，所采用的方法在今天看来颇不合理。从那时起，新问世的 β 受体阻断剂只是同心得安而非硝酸酯作过比较。

习惯上讲，硝酸酯被认为是第一阶梯用药。硝酸酯和 β 受体阻断剂的使用应取决于每一患者的具体临床表现、心血管状态、安全性、伴随的疾病，以及并用的其它药物等。

消心痛与其它抗心绞痛药物的并用

消心痛疗效不十分满意的患者可加用钙拮抗剂和/或 β 受体阻断剂以预防心绞痛。长期用 β 受体阻断剂和/或钙拮抗剂治疗的患者，可舌下含化或口腔喷雾消心痛以缓解胸痛。

1. 钙拮抗剂：直至最近，硝酸甘油与钙拮抗剂合用仅用来治疗冠脉痉挛和变异型心绞痛患者，以及某些慢性稳定型心绞痛疑有冠脉痉挛累加的病人。不过，近年来，这种联合用药在治疗慢性稳定型心绞痛时，虽不如消心痛联合 β 受体阻滞剂那样常用，但也经常用来治疗这种疾病。

据 Hopf 等学者报告，5~10mg 小量消心痛与心痛定合用可使运动诱发性 S—T 段压低程度减轻。然而用较大量硝酸酯时，加用心痛定则只使少数病人的 S—T 段出现进一步改善，而就全组病人而言，却毫无疗效。有人提示，加用心痛定只是对那些同时有冠脉痉挛的病人有益。

据 Raizner 等报告，17 例用硝酸酯治疗无效的变异型心绞痛患者中，加用异搏停后，15 例心绞痛消失，另 2 例出现明显进步。

Lablanche 等研究了 12 例变异型心绞痛患者服用 20mg IS—5—MN 加 10mg 心痛定的疗效。全部病人在冠脉造影时均有运动诱发性冠脉痉挛。3 天内，患者服用 IS—5—MN 或心痛定，最后二药并用。

给药后 60 分钟进行增量运动试验。结果表明，6 例运动试验阳性患者对心痛定与 IS—5—MN 并用的疗效优于单用心痛定。除 1 例外，其余病例联合用药的疗效优于单用 IS—5—MN。这一结果支持下述推断：在预防冠脉痉挛方面，心痛定与硝酸酯并用的抗心绞痛作用可增强（作用累加），并且联合用药的疗效优于单用任一药物。

其它一些研究者未能证明硝酸酯与钙拮抗剂的抗心绞痛作用可以累加。

Abrams 等在 12 例慢性稳定型心绞痛病人中，用双盲、有安慰剂组对照的研究方法比较了单用硫氮革酮与口服硝酸甘油并用的疗效。患者服用 240mg 硫氮革酮、240mg 硫氮革酮加 26~78mg 硝酸甘油，以及安慰剂各 2~3 周。每次给药后 2.5 小时进行运动试验。硫氮革酮加硝酸甘油不能增加硫氮革酮的抗缺血疗效，证据是运动至心绞痛发作的时间、运动至 S—T 段低压 1mm 的时间和总运动时间不能进一步延长。结论是，单用硫氮革酮有效的患者中，并用硫氮革酮和硝酸甘油（口服）不能比单用硫氮革酮有更多的益处。

不过，应该记住，口服硝酸甘油的作用是有争议的，因为该药要经受广泛的首次过肝代谢。Abrams 等的上述研究未能测定血浆硝酸甘油浓度。因此，不明的是，使用大剂量硝酸甘油能否真正足以克服该药被首次过肝降解并使之达到体循环。

总之，大量证据证明，单用硝酸酯或钙拮抗剂疗效不满意的心绞痛患者中，该二药

并用可产生较好的抗心绞痛作用。值得提倡的是应把硝酸酯用作为第一线治疗药物，尤其是左室功能失常的患者。假若疗效不够满意，那么可加用钙拮抗剂。

2. β 受体阻断剂：由于 β 受体阻断剂和硝酸酯在心绞痛时的作用机理不同，故二者合用可加强抗心绞痛疗效。再者，二者合用可以互相抵消各自的副作用。例如，硝酸酯诱发的血管扩张作用可引起交感神经活化，从而可防止 β 受体阻断剂引起的心率过慢。硝酸酯的冠脉扩张作用能够对抗患者在使用非选择性 β 受体阻断剂时出现的冠脉 α 肾上腺素能兴奋。

硝酸酯可与选择性或非选择性 β 受体阻断剂并用。由于有内源性拟交感神经活性的 β 受体阻断剂有加快心率的潜在危险，故不提倡硝酸酯与这类药物并用。

3. 钙拮抗剂和 β 受体阻断剂：所谓的硝酸酯、钙拮抗剂和 β 受体阻断剂“三联治疗方案”，乃是作用最强的治疗方案，可用于慢性稳定型心绞痛门诊患者的治疗。这种用药方案可使三类药物的有益作用和不同的作用机理结合在一起。但目前仍不明的是，这种联合用药方案是否完全合理，并且是否会把这三类药物单独使用时的固有副作用也结合在一起。

据 Tolins 等学者报告，虽然 β 受体阻断剂加心痛定或消心痛对慢性稳定型心绞痛患者有益，但并用所有上述三类药物未必能带来最佳的疗效。同二联方案相比，三联方案可使运动时间确定缩短。据 Katz 报告，在使用最大可耐受量心得安和硝酸酯二联治疗时，加用 60mg/日心痛定不能改善运动耐力和减轻 S—T 段压低程度，也不能使心率和血压变得更加满意。

由于使用三联疗法的病人，病情常很重，因此，这种情形很可能是三联方案疗效不够理想的理由。尽管上述研究结果不十分满意，然而三联方法对二联疗效不能控制的心绞痛病人仍是一种常用的、有效有联合用药方案。

Silber 等证明，运动诱发心肌缺血的患者中，如果硝酸酯的疗效欠佳，那么加用异搏停或心得安可明显提高疗效。由于异搏停和心得安加用消心痛的疗效相同，所以对这些单用硝酸酯疗效欠佳的患者来说，普遍的看法是，异搏停和心得安抗缺血的机理似乎就在于这类药物对心肌收缩力的抑制（降低收缩力）。据 Silber 报告，这些患者往往需要三联治疗才能获得最满意的抗缺血疗效。在这种情形下，不仅抗缺血疗效满意，而且运动时的左室射血分数亦无明显下降。

4. 吲哚拉明和 β 受体阻断剂：吲哚拉明(indoramin)是一种选择性 α 受体阻断剂，主要用来治疗高血压。Collins 等研究了吲哚拉明对 15 例慢性稳定型心绞痛患者的疗效。其中 13 例患者同时用硝酸酯和 β 受体阻断剂治疗，并且在整个研究期间不调整用药。加用 25mg 吲哚拉明、3 次/日后，运动时间明显延长，运动时耗氧量明显增加，但心率和血压的最大乘积不变。运动量增加可伴有 S—T 段压低。这一结果表明，在已用硝酸酯和 β 受体阻断剂治疗的稳定型心绞痛患者中，加用吲哚拉明可获得额外的、有益的益处。

硝酸酯同其它抗心绞痛药的比较

1. 钙拮抗剂：舌下含化或口腔喷雾硝酸甘油和舌下含化或嚼化心痛定能用来迅速缓解慢性稳定型和血管痉挛性心绞痛。现代实用治疗措施是，慢性稳定型心绞痛首选舌下含化硝酸甘油，无效时改用心痛定。血管痉挛性心绞痛的选药顺序仍有争议。