



实用药理学最新进展

谢茂荣 编译
胡仁松 审校

重庆出版社

封面设计： 王庆伦

实用药理学最新进展

谢森荣 编译
胡仁裕 审校

重庆出版社出版 (重庆李子坝正街102号)
四川省新华书店重庆发行所发行
南充市印刷厂印刷

开本 787×1092 1/32 印张6.375 插页 2 字数132千
1982年7月第一版 1982年7月第一次印刷
科技新书目37-257 印数：1-13,300

书号：14114·7

定价：0.71元

前 言

疾病是机体内在环境与外在环境之间，或机体内在环境各系统、器官、组织相互之间失去平衡的一种表现。人类有史以来，为了保持生存，一直都在不断地向疾病和自然环境作斗争。尽管药物绝非向疾病作斗争的唯一手段，但不可否认的是，在人类与疾病进行斗争的长期过程中，药物确实是而且仍然还是这种斗争的主要手段之一。因此，对于防治疾病来说，药物研究仍然是一项很重要的工作。

国外近年来随着一些尖端科学的发展，也不断地把一些新的尖端技术引进医药领域，因之医药领域发展很快，收获不少。为了有助于我国的四化建设，特根据美国斯坦福大学医学中心医科主席麦尔芒 (Kenneth L. Melmon) 教授主编的《最新实用药物治疗学和治疗概念》(1981年出版) 为主，参摘了80年英美联合出版的《临床药理学当代进展》，编译成此册。

我们编译的原则，首先是要合乎我国国情，其次是要最新，第三就是切合实用。本书各章内容，都有大量的实验室数据和临床试验结果作为依据。既提出了一些切实可行而且必须遵循的原则，也提出了目前还存在的一些问题和对这些问题的一些看法，还指出了今后在这些问题上的研究重点和

努力方向。不但有临床工作当中经常会遇到的一些问题，比如高血压、室性心速、精神分裂症、动脉硬化、溃疡病、癫痫、抗凝剂和促凝剂的病理生理机制、治疗处理原则、研究工作的当前情况和趋势等；而且也有医学领域当中最新发展起来的一些项目，比如脑苷和内啡、微脂粒作为药物载体的研究情况和成果等。在脑苷和内啡的研究工作方面，已从实验上肯定了我国银针治疗的作用并提出了今后研究的方向。而微脂粒的研究，则为今后治疗癌症展现了一种可喜的前景。所选篇数不多，但内容还是较为丰富的。

最后还要提到一点，就是有关溃疡病的资料选了两篇。主要是考虑到溃疡病是一种常见多发病，而甲氰咪脒又是一种比较新的药物。这两篇文章虽有雷同之处，但在很多问题上仍各有其独到的特点。为了便于临床、教学及科研参考，我们稍作删节，一并选用。

编 译 者

1981年12月

目 录

轻度高血压的治疗.....	(1)
利多卡因和普鲁卡因酰胺治疗室性心律不齐.....	(16)
非类固醇类抗炎症药物在动脉粥样硬化症处理方面 的作用.....	(35)
抗凝剂的作用和功效.....	(55)
组胺 H ₂ 拮抗剂	(69)
甲氰咪胍.....	(82)
癫痫治疗的现行观念.....	(106)
精神分裂症药物.....	(130)
脑苷和内啡.....	(163)
微脂粒在活体内药物传送方面的作用.....	(180)

轻度高血压的治疗

通常轻度高血压的定义，指的是生物学变量（动脉压）的一些高度任意的中断点，而这种生物学变量在一般人当中的分布则是连续的，并且即使是同一个人，在不同的时刻变化也会很大。

由于这些易变性非常普遍，而且必然会由之而伴有中风、心脏病突然发作和过早死亡等额外风险，所以轻度高血压是一个应当重视的医学问题。本文的主要目的，就在于不仅对如何处理轻度高血压提出探讨性意见，而且还从概念上给轻度高血压下一个明确定义，然后再提出这种病是否应当治疗和是否应当用药治疗。

定 义

动脉血压和心血管风险都是连续变量。这些连续变量与其在一般人中的普遍分布紧密相连。动脉血压越高，心血管风险也就越大。轻度高血压是一种武断的分类，这种分类须考虑到下列几点：

1. 测定到的动脉血压水平。
2. 已知与一定的血压水平相联系的将会发生的心血管病风险。

3. 血管、心脏、脑或肾脏已有可检测得到的损害。

对于舒张压超过 104mmHg 的患者进行治疗，可以减少其风险。世界卫生组织规定舒张压低于90mmHg者为正常。为了实用，将轻度高血压患者的舒张压规定为90—104mmHg之间，而其收缩压则必须低于 160mmHg，并且还要没有终末器官受到损害的证据。所有高血压患者，百分之五十以上都适合这种分类。

额外的风险，实际上开始于舒张压略高于80mmHg而尚未达到90mmHg这个水平的时候。若是舒张压在90mmHg以上，这种病的风险就会胜过诊断和治疗的风险，在这种情况下，就必须作应急考虑（图1）。例如，设若患者具有特别异常的心电图表现、左心室肥厚或是临床上的冠状血管疾患，那就会使风险大大增加，尽管患者的舒张压只不过才稍许超过一般所认为的正常水平，也不应把这类患者划分为“轻度”。

历 史

恶性、严重、甚或只是中等度动脉压升高所伴有的一些主要心血管加杂症过早死亡的额外风险，可用降压药使其降低这一点，已是世所公认的了。但若对这样一些患者进行既不方便而又昂贵的长期药物治疗，从代价上来说就很清楚地超过了潜在风险。这个道理对于轻度、无加杂症、无症状的高血压患者来说，倒也似乎是合乎逻辑的。不过，尽管这种较低的血压每每在一定程度上伴有加杂症增加的风险，但和血压较高的患者相比，则风险成比例地较低。由于风险较

低，所以医生们更不愿让这些患者去勉强接受终身药物治疗，尽管这种药物治疗并没有危险、昂贵和不方便这样一些不利之处。然而一些对照研究，并未证明血压较低，风险就会少些，至少对于冠心病来说是如此。

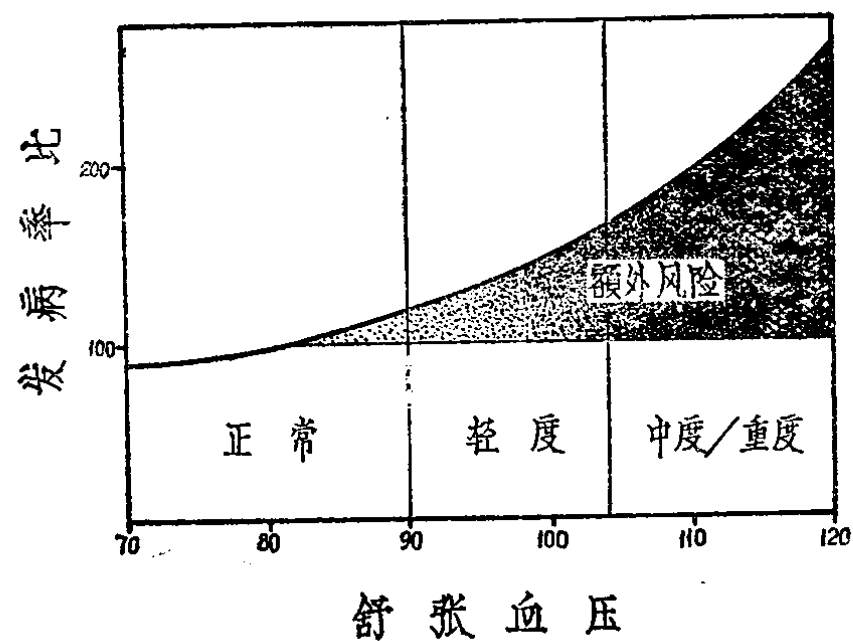


图1 动脉血压对于心血管加杂症额外风险的关系（概念化图解）。

美国退伍军人在入院时，百分之五十以上都有心脏、脑或肾脏的异常情况。五个人当中，就有一个或是先前就有过心肌梗塞或中过风，要不然先前就有过心衰。百分之二十的人都在60岁或60岁以上。因此，无论是从血压方面来看，或者是从靶器官损害标准来看，都不能说这些患者的高血压是“轻度”的。纵然如此，在治疗组和对照组当中，加杂病发生率都与舒张压为 90—104mmHg 这个组的情况相类似。两组的冠心病发生情况相等，即使包括舒张压为 105—114mmHg 这部分患者在内也是如此。治疗药物包括氢氯苯噻嗪、利血平和联胺嗪，一般都把这些药安排在一张分步骤监护表

内。

轻度高血压唯一安全的试验，应推美国公共卫生署医院所用的办法。这个办法已用了10年以上，总计接近一年2400人，观察了389例，平均年龄44岁，最高年龄则以55岁为上限的男性和女性患者，均无可辨识的器官损害。在家里和诊疗所测得的舒张压为90—114mmHg，分组时男与女之比平均为148/99。积极治疗用的是每片含氯苯噻啉500mg加上蛇根木浸膏100mg的片剂，每次一片，一日二次口服。对照组用的是外形与前者一样的安慰剂片剂。

美国公共卫生署所作的研究，尽管不能证明在治疗组中对冠心病有任何保护作用，但从统计学方面来看，也没有足够有力的证据来摒除这种可能性。另一方面，中风的机会和发展为左心室肥厚与心脏扩大的病例，确实都明显地减少。通过治疗，也完全防止了血压进行性升高到更为危险的水平。即使未能证明冠心病的一些表现有所减少，但从另外一些实际上的好处方面来看，若是能够达到没有药物毒性的严重风险或不能接受的一些副作用水平，用这种办法来控制轻度高血压患者的血压倒似乎是精明的。

治 疗

治疗高血压，就等于说是控制血压。当舒张压超过104mmHg时，控制血压就经常要使用药物。若是血压不太高，相对来说这种病的风险也就不会太大，因之在处理的方法上也就有机会进行选择。作为原发性高血压的病因来讲，钠假说在部分患者当中是有其地位的。约有30%的高血压患者在

肾脏处理钠方面，都存在着可测定得出的先天性缺陷。这种缺陷使摄入的过多的钠少量地储留，以致相应地导致细胞外液增加（包括血浆容量也相应增加），最终则表现为血压升高。其特征首先表现为心排量增加，之后则表现为外周阻力持续增高。从临床观察和普查研究这两方面来看，都能得到这种假说的证据。例如，某些原始部族，平时的钠摄入量非常低，也就没有高血压发生，而且血压通常都不会随着年龄的增长而升高。但是从这些部族招来的农业季节工人，随着摄入的盐量和热卡增加，血压也就随之而相应地升高。

从一些实验动物的模型来看，也支持这种高血压的盐假说。例如，具有纯抗盐（r）和盐敏感（s）遗传密码的老鼠，对于摄取食物中的盐而造成高血压的易感性，也就各不相同。即使是具有盐敏感遗传密码的老鼠在缺盐情况下也能维持于正常血压。下述事实也使盐假说更为令人信服，那就是在药物显效之前，若严格限制钠摄入量，也可以有效地控制血压。而促进钠排泄，则为一些利尿剂的作用机制。上述这些原则，已成为最新的抗高血压治疗的基础。

流行病学方面的研究，已证明身材魁梧和过度肥胖与血压之间的正性关系。过度肥胖的人每每更易成为高血压患者。而体重减轻，则每每伴以血压降低。Reisin 等证明这种改变与盐摄入量无关。

对于轻度高血压患者来说，有计划地减轻体重和限制盐摄入应是可取的方法。美国人的食物，平均来看都含盐过多，而美国人又一般都身体超重（14%的成年男性和24%的成年女性一般都超过标准体重 20% 或更多）。当然，这也并

不是说只要有计划地减轻体重和限制盐摄入量，就能轻而易举地获得成效。但若要在终身吞服药丸和减轻体重这两者之间来进行抉择的话，无疑后一种办法是很值得一试的。

一般的看法是：对于抗高血压治疗来说，必须相当严格地限制钠摄入。最近至少有两项对照试验都证明：适当地限制钠摄入，就可以使血压有节制地降低。在这些试验当中，都把盐摄入控制在5—7克/天（低于100mEq的钠），就能使舒张压降低5—7mmHg。如果避免摄食含盐量太高的食物（比如咸猪肉、火腿、腌制食品、快餐食品、调味品等），而且在进餐时不要老是往食物里面放盐，那就可以把摄入的钠减少到70mEq/天。

摄取限盐食物几个月之后，假如在使血压正常化方面未能取得显著进展，那就需要使用药物。但首先应按24小时尿标本的排钠量（或按一次尿标本所测定的钠/钾比）来安排食物。如果患者第一次营养治疗未能取得成效，那就在药物控制住血压以后，再接着使用营养治疗还是会获得成功的。遵守摄食方面的原则，就可能减少药量或停止用药。只要把这个道理给患者说清楚，一般来说患者就会充分注意到摄食方面的问题。

分步骤监护处理法：第一步

用药物来进行治疗的第一步，就是使用促进盐尿的药物和利尿药。每一位治疗高血压病的医生都必须熟悉这类药物。中效到长效的噻嗪类及其一些衍生物利尿剂，都可算是值得选用的药物。所有高血压患者的半数以上，都能以这类

利尿剂满意地控制住血压。对于真正的轻度高血压患者来说，有85%的患者都能通过使用这类药物达到上述效果。不过，促进钠排泄，每每可能招致潜在的生化扰乱。利尿方案倒很简单，一个标准的开始剂量就会产生实际效果。当其需要的时候，一剂足量也不过是给两片药，或是一片药的效力提高一倍也是一样。一些长效利尿剂，比如氯噻嗪（克尿塞）和一些代替性噻嗪类药物（如苄氟噻、methyclothiazide、metolazone等），都是每天只服一剂即可，所以使用起来比较方便。这些利尿剂都很容易为患者所接受。和一些非利尿性抗高血压药比较起来看，这些药都没有什么讨厌的副作用，而且几乎都没有严重的毒性。在轻度、无加杂症的高血压病例当中，偶尔才会引起一般最为关注的低血钾症、尿毒症和糖耐量降低。若是能够避免吃盐过多，通常都不需要补充钾。在减少血浆容量方面，这些利尿剂的作用就在于形成一个理想的基础，在这个基础上再加用其他药物（通常都加用肾上腺素能抑制剂或血管扩张剂，不过大多数这类药物都会引起水储留）。若是不同时使用利尿剂，加用药物所引起的这种水储留就会使抗高血压的效力丧失或减低，上述利尿药当中的任何一种，只要一剂低于副效阈的药量，其效力就可能使较为难治的病例的血压得到控制。

噻嗪类利尿药物的有效剂量列于表1。所有这些药物，都是通过影响肾小管对电解质重吸收的机制来发挥作用的。其最大治疗剂量都约等于其利尿效力。钠和氯的排泄量几乎相等。钠尿会造成钾和重碳酸盐的继发性丢失。这种丢失的程度，取决于肾小管内滤液中钠的效力。所谓中等度地限制

表 1 噻 类 利尿 剂

常用名	商 标 名	每 片 含 量 (mg)	首 次 剂 量 (mg/天)	剂 量 范 围 (mg/天)	通常维持剂量 (mg/天)
氯噻嗪(克尿噻)	Diuril	250, 500	250, 一日二次	250—3000	500, 一日二次
双氢氯噻嗪 (双氢克尿塞)	Hydrodiuril Hydro—z—50 Oretic, Esidex	25, 50, 100	25, 一日二次	25—200	50, 一日二次
氯 噻 酮	Hydroton	25, 50, 100	25—50	25—100	50, 一日一次
氢 氟 噻 嗪	Diucardin	50	50, 一日1—2次	25—100	50, 一日1—2次
苄 氟 噻 嗪	Naturetin	2.5, 5, 10	20, 一日1—2次	2.5—15	2.5—20, 一日1—2次
甲 氯 噻 嗪	Diutensen	2.5, 5	2.5—5	2.5—10	2.5—5, 一日一次
三 氯 噻 嗪	Naqua	2, 4	2—4, 一日二次	2—4	2—4, 一日一次
Polythiazide	Renese	1, 2, 4	1—4	1—4	2—4, 一日一次
苄 噻 嗪	Aquatag, Exna	25, 50	50—200	50—200	50—100, 一日一次 大剂量使用则为一日二次
环戊氯噻嗪	Anhydron	2	2	1—6	2
Quinethazone	Hydromox	50	50, 一日二次	50—200	50, 一日二次
Metolazone	Zaroxolyn	2.5, 5, 10	2.5—5	2.5—20	2.5—5, 一日一次

钠，也就是指烹调时不要加盐或进餐时不再加盐，这样就可以限制钾丢失从而避免低血钾症。

双氢氯噻嗪（双氢克尿塞）使用得最为广泛。虽然已知其利尿机制，但其抗高血压的机制尚需予以最终证明。这种药的抗高血压机制，可能为下列数点中的一种或几种：

1. 减低血浆容量和细胞外液量。
2. 减低血管收缩物质受体的敏感性。
3. 直接扩张微动脉。

无论是上述各点中的哪一种，都必须限制盐，或者是进行利尿治疗，以形成初步的盐和水的负平衡，而且还要维持这种负平衡，例如不去纠正这种已经诱发了的负平衡。

临床含义

利尿治疗和限制盐，都会通过降低细胞外液和血浆容量来降压。治疗的早期阶段，血浆容量减少和心排量减低都极为明显。尽管后来心排量恢复正常，但外周阻力则明显降低。在整个治疗过程中，都有适度的血浆容量减少。但假如停止使用利尿剂或吃盐过多，血浆容量就会增加，血压也会失去控制，并可能发生水肿，同时体重也会明显增加。这种情况不但应当估计到，而且患者也可以预感到的。当其停止使用利尿剂时，患者体重会暂时性增加，但继后就会逐渐停止。患者勿需为此忧虑。

一定不要被固有的观念进行判断，即治疗前，大多数患者的问题都是属于所谓血浆容量的，而且是高血浆容量的。事实上，在大多数基本上是高血压的患者当中，都发现其有一定

程度的低血浆容量,而舒张压则较高。这是由于血容量较低,而总外周阻力却较高的缘故。不过,有些高血压患者,其血浆容量是扩张了的,尽管血压也非常高。这些患者通常都是身材高大,而且没有低血钾症或其他的醛固酮过多症的证据。这些患者通常都对利尿剂治疗反应很好,但对肾上腺素能阻滞剂则无反应。

剂 量

噻嗪类利尿药物的维持剂量(表1)为每天1—2片,这取决于药物作用的持续时间。即使是一些中等作用持续时间的药物,其通常维持剂量都是每天两片。如果血压已经得到了控制,可能每天一片也就足够了。若用长效利尿药氯噻酮,很多患者每天25mg即可奏效,这是减到最低的剂量。因为在利尿治疗期间,这种药有造成生化扰乱的特性。维持轻度高血压患者的正常血压,一般都很少需要用到100mg这种最大剂量。

禁忌和告诫

轻度高血压患者使用噻嗪类利尿药的唯一禁忌,就是对磺胺衍生物的敏感性。假如患者有进行性肝脏疾患,而且肝脏功能已经受到了损害,由于这些利尿药所造成的水电平衡改变,相对来说,易于使这类患者突然发生肝昏迷,所以这些药在这种情况下就要慎用。噻嗪类药物使全身性红斑狼疮加剧也已有报道。

副 作 用

噻嗪类药物的反作用并不常见，同时罕有因之而需要中止治疗者。大多数这类反应，都是由于噻嗪类药物特性的一些附加部分所致的或者是主观上的。在双盲法研究当中，这后一种情况不平常地升高到对照水平以上。从10份研究报道来看，通过回顾 425 例患者的情况，发现大多数常见的主观上的副作用表现为：头痛、乏力和倦怠。上述每种情况，只占总病例数的 3 %。另外21种副作用，则占 1 %或更少。在美国波士顿区监视通报当中，噻嗪类药物反应需住院治疗者，只占所有药物反应需住院治疗人数的 2 %，而占总住院人数的比例不过才0.09%。

低血钾症

由于利尿剂会诱发血浆容量减低，机体通过内环境稳定机制，于是保存钠。在钠被选择性地重吸收之后，钾的排泄量也就随之而增加。假如低血钾的定义是血清钾浓度（这种情况已被证实）等于或低于 3.5mEq/L的话，那么在利尿治疗期低血钾的发病率就会从 0 上升到50%左右。如果没有加杂症的高血压患者使用利尿剂，而且又用的是标准维持剂量，从百分率来看，就会使其总体钾的降低少于4%。McMahon总结了 6 例对照研究，最后结论为：只有 1 例才发生了有统计学意义的血清钾降低，而这一例本身就伴有总体钾方面的有统计学意义的改变。所有这些患者都显示血清钾减少，但减少量都低于 4 %。事实上这种减少在临床上并不重要。

大部分用噻嗪类药物治疗的患者，其血清钾水平都在3—3.5mEq/L 这个范围。这种情况，既不需要补充钾，也不需要保留钾的药物。一小部分患者（通常都是吃缺钾食物的或是吃盐过多的患者）会发生一些临床上罕见的问题。

对于轻度高血压患者来说：

1. 并不需要预防性地补充钾，也不需要保留钾的药物。

2. 当血清钾等于或低于 3mEq/L时，就需要治疗性地补充钾，或是使用保留钾的药物。

尿毒血症

缓慢给予噻嗪类利尿药，可能增加血中尿酸升高（超过50%）的发病率，偶然才有几例会因之而突然引起急性痛风发作。在控制利尿剂诱发的尿毒血症方面，加服丙磺舒（又称羧苯磺胺）以及别嘌呤醇都是有效的。当血清尿酸水平超过10mg/dl时，就应考虑及时使用这些药物。

血糖过高

利尿剂诱发的低血钾的后果之一，可能就是糖耐量显著降低。对于所有的糖尿病患者、口服糖耐量试验处于临界线上者或有糖尿病家族史者，都要反复定期检查其糖耐量变化情况。

偶尔也可见到特异质反作用的病例，包括胰腺炎、昏迷和血液学扰乱。

分步骤监护处理法：第二步