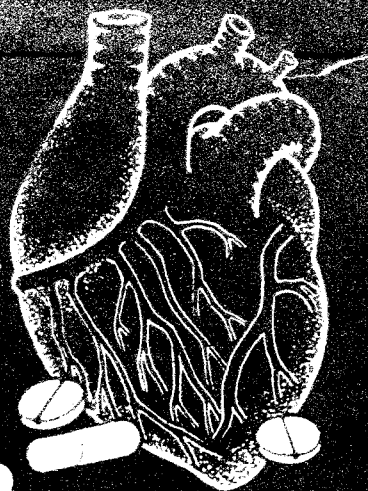


XINXUEGUAN JIBING
ZHILIAO YONGYAO

心血管疾病治疗药



心血管疾病治疗用药

郭云赓等编译

*

福建科学技术出版社出版

(福州得贵巷27号)

福建省新华书店发行

福建新华印刷厂印刷

开本787×1092毫米 1/32 4.875印张 100千字

1982年7月第1版

1982年7月第1次印刷

印数: 1—9,400

书号: 14211·45 定价: 0.54元

内 容 提 要

在治疗心血管疾病方面，近年来新药不断进入临床，对一些老药也时有新的认识与应用。而许多药物既有治疗作用，又有不良反应，临床医生必须深刻了解其作用机理和正确用法，才能获得预期疗效，避免不良反应。本册子是根据近二年来英、美有关资料编译的，内容包括 β 受体阻滞剂、硝酸盐、钙拮抗剂、抗心律失常药、毛地黄和交感神经兴奋药、血管扩张药、对症用药、暂时性脑缺血治疗药物、细菌性心内膜炎的抗菌素联合应用、高胆固醇血症的治疗药物、药源性心血管疾病、心血管病药物的相互作用等专题，从临床角度论述治疗药物的应用，反映了该方面的新观点。可供内科或心血管专业医师工作参考。

目 录

一	β 受体阻滞剂	(1)
二	硝酸盐	(15)
三	钙拮抗剂	(24)
四	抗心律失常药	(34)
五	毛地黄和交感神经兴奋药	(53)
六	血管扩张药	(71)
七	对症用药	(87)
八	暂时性脑缺血的药物治疗	(105)
九	细菌性心内膜炎的抗菌素联合应用	(112)
十	高胆固醇血症的治疗药物	(122)
十一	药源性心血管疾病	(131)
十二	心血管病药物的相互作用	(139)

一 β 受体阻滞剂

β 受体阻滞剂日益受到重视。儿茶酚胺对 β 受体的作用能被 β 受体阻滞剂的竞争性抑制所拮抗。一种 β 受体阻滞药物的作用不单取决于它的吸收途径、与血浆蛋白的结合和代谢情况，而且要看它抑制 β 受体的范围而定。

β 受 体

Ahlqvist氏原先将肾上腺素能受体分为 α 和 β 两型。 β 受体进一步分为心肌 β_1 受体和支气管、血管平滑肌的 β_2 受体，有些与代谢有关的 β 受体不易分类。位于细胞膜上的 β 受体可能是腺苷环化酶系统的一部分。腺苷环化酶上有几个受体部位，可分别与 β 受体拮抗剂、胰高血糖素 (glucagon)、甲状腺素和组织胺结合。每一兴奋剂作用于其受体部位都能激活腺苷环化酶将三磷酸腺苷转变为环磷酸腺苷 (cAMP)，后者在细胞内是 β 受体兴奋的信使。

治 疗 应 用

心绞痛和心肌梗塞

β 受体阻滞剂通过几方面降低心脏需氧量，主要是减低心率和血压的乘积和抑制心肌收缩力。 β 受体阻滞剂已成为心绞痛的标准治疗药物，长期治疗可减少心肌梗塞发生率。

各种 β 受体阻滞剂对心绞痛都有效，除要选择长效品种（每天给药一次）之外，无需挑拣。约20%的病人对各种 β 受体均无效，可能是由于 α 受体的血管收缩作用所致，故不能拮抗；有时原有心率已经很慢，可能也有关系。心率减慢是确定治疗效应的重要因素，剂量应调节至休息时心率保持55~60次/分。 β 受体阻滞剂可与硝酸酯类血管扩张药自由配合应用，后者可提高心率。

左室功能不全的心绞痛患者，心得安（propranolol）可减少心绞痛发作，但运动耐力可能下降。毛地黄和利尿剂可防止运动耐力下降，且能纠正心得安造成的心脏扩大。

突然停用 β 受体阻滞剂，心绞痛可能加剧，甚至发生心肌梗塞。如卧床休息，突然停药才可能安全。

β 受体阻滞剂也广泛用于不稳定型心绞痛、休息时心绞痛和有心肌梗塞危险的心绞痛的治疗。

Fischl等对20例中间型冠状动脉综合征患者试用 β 受体阻滞剂治疗（用硝酸酯类药物无一例完全缓解），疼痛的发作每伴有高血压和心动过速。心得安开始剂量口服20毫克，每4小时增加剂量直到疼痛被控制或者心率低于60次/分为宜（平均剂量170毫克/日）。上述20例中有17例疼痛迅速减轻，7例心绞痛时有左室衰竭的临床症状，用 β 受体阻滞剂后心衰减轻。Norris等研究43例有心肌梗塞危险而住入冠心病特护室的病人，患者新近有长时间（30分钟至4个小时）的缺血性疼痛发作。其中20例随和选用心得安0.1毫克/公斤静脉注射，随后在27小时内口服320毫克，从心电图和血清肌酸激酶看来，治疗组比对照组较少发生完全梗塞。本组无一例忌用 β 受体阻滞剂，如心衰、哮喘及心动过缓（每分钟少于60次）。

Norris经治的病人可能不太典型，但说明早期患者在小心监护下应用 β 受体阻滞剂有较大价值。

变异型心绞痛可能是一种 α 介质综合症， β 受体阻滞剂无效而且可能有害，因其不能对抗大的冠状动脉的 α 受体张力作用。变异型心绞痛和休息时心绞痛相似，可用钙拮抗剂治疗。

急性心肌梗塞时 β 受体阻滞剂的应用仍处于试验阶段，因其对心肌收缩力、心率和传导机能的抑制后果尚难预言。已用过 β 受体阻滞剂的病人如发生心肌梗塞，除非心输出量很低及心律很慢，尽可能还要继续应用。因为停药后有返跳的危险。

在梗塞后期应用心得宁会减少猝死的危险性，但该药有严重的副作用，不能长期使用。有些病例组应用心得舒(alprenolol 200毫克，日二次)似为有效。长期应用 β 受体阻滞剂对防止再梗塞的价值尚未确定。

高血压

β 受体阻滞剂可作为开始治疗高血压的方案之一。对较年轻或伴有心绞痛的患者尤其适合。而对60岁以上患者的有效率约仅20%，开始治疗时最好合用利尿剂或作用轻微的血管扩张剂。

剂量 年龄较轻的轻度和中度高血压患者，服用一般剂量的 β 受体阻滞剂，约50~70%有效，但病人个体的最适剂量较难估计。最好从小剂量开始，以减少早期因心输出量降低而出现疲劳。在治疗的早期对所有的病人都应密切观察副作用并取得病家的合作，“鼓励其服从治疗”。心得安剂量增加到每日一克可能使血压进一步下降。但普通剂量的疗效

不足时，目前倾向于加用利尿剂及/或血管扩张剂。如药物“第一轮”经过肝脏的代谢率高，就有可能形成跟原来药物性质不同的活性代谢产物(4-羟心得安、醋丁酰心安的乙酰化代谢产物)，因而需要调整剂量。代谢物形成的速率取决于肝脏的血流量及肝功能。不经肝代谢的品种有氨酰心安(at-enolol)、甲磺胺心定(sotalol)和萘肼心安(nadolol)。

从理论上讲，治疗高血压理想的 β 受体阻滞剂应长效，有心脏选择性，标准剂量既要有效而且药物动力学单纯（不经肝脏代谢、少与蛋白结合，且无活性的代谢产物）。氨酰心安虽无内在拟交感神经作用，但还远不能符合上述条件。在美国未用氨酰心安，多采用心得安，而美多心安(metoprolol)则是唯一被采用的心脏选择性药物。但实际上，很多专家劝告使用“你所熟悉的药物”，除非是预期会有副作用或者是已经发生了麻烦的副作用，才要改变品种，通常对各种 β 受体阻滞剂很少选择。

副作用 一种 β 受体阻滞剂的副作用在另一品种可能并不存在。心得安治疗高血压时因严重副作用停药者约有10%，其中支气管痉挛、指（趾）厥冷和跛行症恶化者占三分之二。选用心脏选择性或有内在拟交感神经作用的品种可减少上述副作用，但未能全部避免。用氨酰心安者有2%的病例因副作用需要停药，但用安慰剂和利尿剂进行双盲试验结果并无不同。心得平(Oxprenolol)主要对中枢神经有副作用，需要停药者约占4%。但以心得安或甲磺胺心定治疗300例高血压病人，只有1例引起心力衰竭。这一例在开始应用心得安10毫克，每日4次时，发生了心衰。另一治疗组268例中有8例在应用心得安时发生危及生命的反应，包括急性心脏

衰竭，但在8例中有6例是用于治疗心律失常而没有高血压，而这些病人原来多已十分危重。 β 受体阻滞剂偶而可产生矛盾反应（血压上升——编注），这时可加用 α 受体阻滞剂治疗。 β 受体阻滞剂会使病人在运动时心肌作功能力减少15%，因而增加疲劳感。

氨酰心安、甲磺胺心定或蔡肱心安治疗高血压，每日只要给药一次已很满意，效果和应用短效药物如心得安、心得平，心得静（pindolol）、美多心安或醋丁酰心安（acebutolol），尤其是大剂量或缓释剂型的心得平、心得静及心得安相同。经过对比，长效药物对心绞痛也有明显好处。

β 受体阻滞剂配合利尿剂、血管扩张剂、甲基多巴（methyldopa）或 α 受体阻滞剂联合治疗都很成功。 β 受体阻滞剂可对抗某些利尿剂所引起的低血钾症和血管扩张剂引起的心动过速。使用长压定（minoxidil）时，不要停用 β 受体阻滞剂，但后者勿与可乐定（Clonidine）合用。心绞痛伴有高血压者，用兼有 α 及 β 受体阻滞作用的柳氨苄心定（labetalol）疗效比单纯 β 受体阻滞剂为佳，但可产生体位性低血压的副作用。加用 α 受体阻滞剂可取得更快的降压效果，且可防止晨间血压升高，但此点尚有争论。现有 β 受体阻滞剂和利尿剂的复方片剂用于治疗高血压，但对此两类药物的性质及副作用的认识如果不充分，就不应该贸然使用。开始治疗高血压每先单独试用 β 受体阻滞剂或利尿剂。但在 β 受体阻滞剂引起副作用时，大都主张减量和加用利尿剂或血管扩张剂。

心律失常

对室上性或室性心律失常者都可给与 β 受体阻滞剂，但也有不少药物可以代替。当急性心肌梗塞时，本品对心脏的抑制作用则是一个缺点。所以 β 受体阻滞剂主要是用于治疗慢性稳定型的室性异位起搏和麻醉时的心律失常。治疗及预防室上性心律失常，异搏定（verapamil）比 β 受体阻滞剂较少引起心脏抑制，常属首选。 β 受体阻滞剂对血液循环中儿茶酚胺增加（如嗜铬细胞瘤、焦虑、运动）或心脏对儿茶酚胺的敏感性增高（如甲状腺毒症）所引起的心律失常和二尖瓣脱垂的心律失常特别有效。毛地黄中毒时， β 受体阻滞剂可用于治疗阵发性心动过速，室性期前收缩和室性心动过速，但同时存在房室传导阻滞者往往以选用苯妥因（phenytoin）或利多卡因（lignocaine, lidocaine）为佳。 β 受体阻滞剂可制止三环抗抑郁药过量所致的心动过速。

在心电图和血压监测下，手头备有阿托品时，可在5~20分钟内慢慢静注 β 受体阻滞剂。

心肌病和先天性心脏病

心得安是肥厚性阻塞性心肌病的标准治疗药物。Frank等用大剂量心得安（平均462毫克/日），（静注异丙肾上腺素（isoprenaline）表明 β 受体完全阻滞），结果室性心律失常和呼吸困难、心绞痛、晕厥、心悸等症状都减少，因而可以延长寿命。在充血性心肌病的常规治疗中，尤其是休息期间心动过速的患者，慎重地加些 β 受体阻滞剂可能也有帮助。心得安1毫克/公斤，每日3~4次对于治疗法乐氏四联症引起的发绀往往有效，这是通过抑制右心室的收缩力而引起的作用。

甲状腺毒症

现在 β 受体阻滞剂常用于治疗甲状腺毒症，在外科手术前可与抗高血压药物（指利血平——编注）或放射性碘同用，亦可单用。它可控制心动过速、心悸、震颤、神经过敏，以利手术进行。对甲状腺危象可用1毫克/分的速率静脉注射心得安，每次总量5毫克。但循环衰竭是其副作用之一，应予防范。因以控制心动过速为主，故应选用不具有内在拟交感作用的品种。在某些情况下可选用心脏选择性药物。

焦虑状态

β 受体阻滞剂能减轻焦虑状态的症状如心悸及窦性心动过速，可作为常规抗焦虑药物的一种补充。低剂量的心得安及心得平能改善由焦虑所致的神态。紧张及焦虑引起的高血压亦可用 β 受体阻滞剂治疗。

抗血小板作用

β 受体阻滞剂如心得安能抑制血小板的凝集，这就可以说明 β 受体阻滞剂对一些休息时的心绞痛病例有效。

β 受体阻滞剂的禁忌症

心脏方面 绝对禁忌症有严重心动过缓、低排出量、左心室衰竭（肥厚型心肌病例外）。高度房室传导阻滞和急性心肌梗塞时 β 受体阻滞剂应在监护下使用。相对禁忌症是已治的心力衰竭，无临床心衰症状的心脏肥大，变异型心绞痛（不能对抗 α 受体痉挛），已用大剂量其它药物抑制传导（异搏定，毛地黄（digitalis），抗心律失常药物）。治疗心绞痛应避免突然停药，剂量未能可靠掌握者，用之也有危险。

肺部方面 绝对禁忌症是严重哮喘或支气管痉挛。相对禁忌症有轻度喘息及支气管痉挛或慢性气管疾患；使用心脏选择性的药物加气雾吸入 β_2 受体兴奋剂。

中枢神经方面 绝对禁忌症有严重抑郁（忌用心得安）。相对禁忌症：多梦时应避免高脂溶性药物（心得安，心得舒）及心得静；避免晚间给药或试用噻吗心安（timolol）。幻视勿用心得安。疲劳（所有的 β 受体阻滞剂都会，可试改换品种）。阳痿罕见（加用 α 受体阻滞剂有可能克服之）。对偏头痛患者应避免使用心脏选择性药物。精神病药物（如米拉脱灵和闷可乐）会增强肾上腺素能作用，与 β 受体阻滞剂有抵触。

外周血管方面 绝对禁忌症是坏疽、皮肤坏死、严重或恶化的间歇性跛行症。相对禁忌症是肢体厥冷、无脉症、雷诺氏现象；忌用非选择性而不具有内在拟交感活性（IsA—下同）药物（心得安、甲磺胺心定、萘呋心安）；可用高度内在拟交感品种（心得静、心得平）或心脏选择性药物。

对需胰岛素的糖尿病患者，非选择性药物会减弱对低血糖的反应；可用选择性药物氨酰心安、美多心安（醋丁酰心安使用价值可疑）。 β 受体阻滞剂会使血糖增高1.0~1.5毫克分子/升，（注：葡萄糖每1毫克分子/升=18.02毫克%）剂量应予调整控制。

β 受体阻滞剂一般会降低肾脏血流量，对肾功能衰竭患者除心得静外其他品种都要减量。

肝病患者应避免使用主要经肝脏清除的药物（心得安、心得舒、心得平、噻吗心安、醋丁酰心安、美多心安），宜选择少经肝清除的药物（氨酰心安、萘呋心安、甲磺胺心定，或心得静）。如有低血浆蛋白，与血浆蛋白有高结合力的 β 阻滞剂品种应减量使用。

妊娠高血压时，除非治疗需要，应避免应用 β 受体阻滞

剂，但用心得平比甲基多巴好一些。

对外科手术，如有重要适应症， β 受体阻滞剂可以一直使用；否则术前要停药24~48小时。 β 受体阻滞剂可对抗麻醉药引起的心律失常。如心动过缓可用阿托品矫正，如引起低血压可用 β 受体兴奋剂以纠正之。

老年患者除非治疗需要，各种 β 受体阻滞剂应避免使用，因其副作用增加。

β 受体阻滞剂过量的处理

心动过缓可静脉注射阿托品1~2毫克或缓慢静注间羟异丙肾上腺素0.5毫克对抗。如需静脉滴注，可用胰高血糖素2.5~7.5毫克/小时，该药可通过被占据的 β 受体的旁路途径刺激环磷腺苷形成。另一疗法可给予足量多巴丁酚胺(dobutamine)15微克/公斤/分)以克服竞争性的 β 受体阻滞。非缺血性心脏病病例亦可采用异丙肾上腺素滴注(可用至0.10微克/公斤/分)。

β 受体阻滞剂的选择

临床上将 β 受体阻滞剂分为心脏选择性和非心脏选择性两大类(表1, 图1)。最近的研究表明与临床有关的还是内在拟交感活性，而细胞膜稳定作用并非重要。

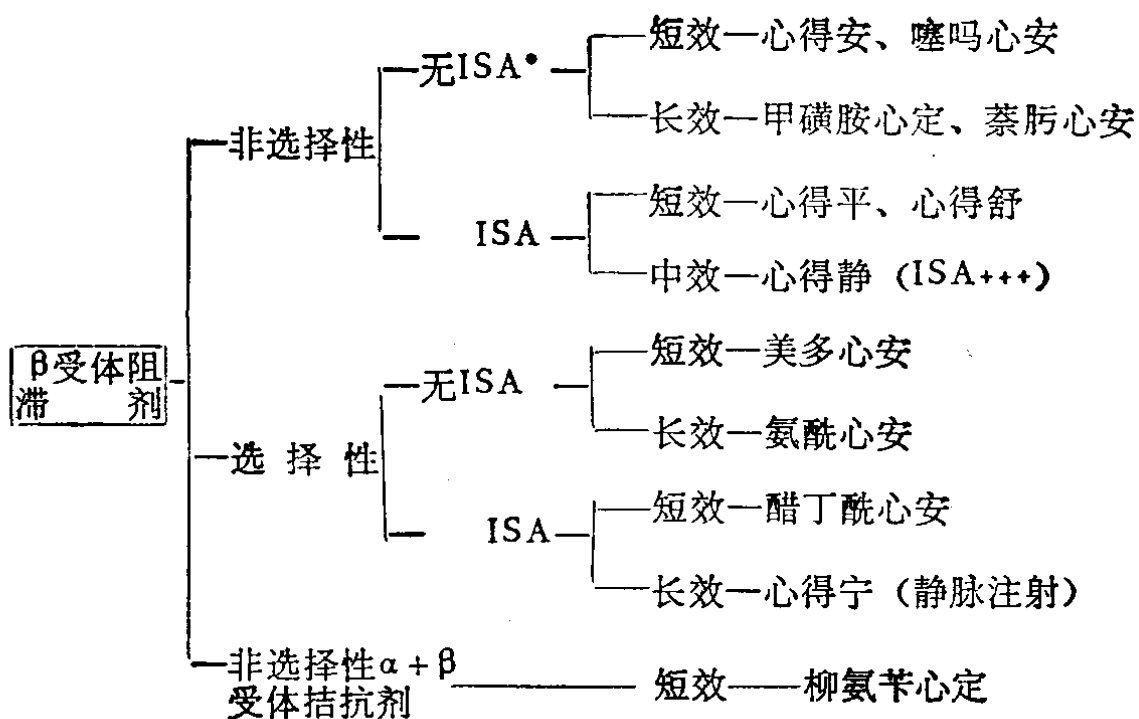
表 1

心脏选择性或非选择性 β 受体拮抗药的性质

名	称	ISA	血浆半寿期(小时)	心绞痛的常用剂量	单独治疗轻、中度高血压的常用剂量	心律失常缓慢静注剂量
非心脏选择性	心得安	-	1~6	120~400毫克/日,分3~4次,但通常80毫克每日2次就够,开始剂量同治疗高血压	开始用10~40毫克,日2次以免副作用,平均160~320毫克/日,分2~3次,不用利尿剂,最大剂量640~1000毫克/日	1~10毫克
心得舒		++	2	400毫克 = 心得安160毫克	600毫克 = 200毫克心得安 400~800毫克/日分2次给	5~20毫克
索肪心安		-	12~17	80~240毫克,1次/日,平均100毫克	40~560毫克/日,平均110毫克/日 1次/日	—
心得平		++	2	同心得安,平均160毫克/日	160~800毫克/日; 平均260或444毫克; 2~3次/日	1~12毫克
心得静		+++	4	2.5~7.5毫克,每日3次	10~30毫克/日; 平均21毫克(有些人加利利尿剂); 单一剂量	0.4~2.0毫克
噻吗心安		-	4~5	15~45毫克(分3~4次给予)	20~60毫克/日 = 心得安 160~480毫克分2~3次/日	0.4~1毫克
甲磺胺心安		-	15~17	240~480毫克/日	80~320毫克/日; 平均190毫克,单一剂量	10~20毫克
非选择性,有 α 阻滞活性柳氨苄心安		-	3~4	同高血压治疗	300~600毫克/日,分3次给,最大剂量2.4克/日	对严重高血压要静注
心脏选择性醋丁酰心安		++	大约3	200~400毫克,日3次,最适剂量900毫克	400~800毫克/日; 可一次给	12.5~50毫克
氨酰心安		-	6~9	100毫克,日一次,有效时即改25毫克,2次/日	50~200毫克/日,单一剂量,通常剂量100毫克,量效曲线平坦	—
美多心安		-	3	50~100毫克,日3次,平均总剂量200毫克	50~400毫克/日,平均大约250毫克,分1~2次	—
心得宁		++	13	不再应用	不再应用	10~20毫克

ISA: 内在拟交感活性

• 口服治疗时乙酰化的代谢产物 (diacetolol) 比原来的药物本身更重要, 其性质仍在研究中。



*ISA = 内在拟交感活性

图1 β受体阻滞剂的分类

心脏选择性 非心脏选择性β受体阻滞剂拮抗儿茶酚胺的作用对心脏β₁受体和非心脏β₂受体都有影响。故对慢性肺病或哮喘、外周血管疾病和需要胰岛素的糖尿病者以采用心脏选择性品种为宜。各种心脏选择性β受体阻滞剂性质不一，以气喘病患者来判断支气管痉挛(最大通气量下降)，氨酰心安的心脏特异性比美多心安更为明显；而上述二种又都比醋丁酰心安显著。这类药物在大剂量时，使心脏选择性降低或消失。支气管痉挛或慢性肺部疾患时没有一种β受体阻滞剂是完全安全的。治疗心绞痛和高血压时，心脏选择性阻滞剂和非心脏选择性的药物疗效相同。

内在拟交感活性 认为ISA或部分激动活性可减少其对心脏的抑制(急性心肌梗塞可小心地试用心得宁静脉注射)，但会使左室衰竭加重，这一点和所有的β受体阻滞剂一样，

是一个坏处。对有支气管痉挛或外周血管收缩倾向的病人给予 β 受体阻滞剂应选用高度ISA品种（心得静），或选用有心脏选择性的药物。支气管痉挛患者，给心脏选择性的药物可能更好；ISA则可减少 β_2 受体兴奋剂（如舒喘灵Salbutamol）扩张支气管的作用。

α 受体阻滞活性 有 α 及 β 受体阻滞两方面作用的药物柳氨苄心定比心得安较少引起支气管痉挛和血管收缩，降低血压也较快。除上述好处外，可能发生二种副作用——阳痿和大剂量时引起低血压。柳氨苄心定阻滞 β 受体的能力比 α 受体强（口服后 α 与 β 活性之比是3:1；静脉剂量注射后是7:1）。

膜稳定作用（MSA） 在实验中很重要，高浓度时某些 β 受体阻滞剂和奎尼丁（quinidine）相似，对动作电位有膜稳定作用，但这些作用在治疗心律失常中没有相应表现。并无证据表明MSA和 β 受体阻滞剂的负性血液动力学作用有关，例如：心得安（有MSA）和蔡肱心安、噻吗心安（无MSA）同样都能抑制心脏。

肾血流 β 受体阻滞剂有减少肾脏血流的倾向，系因抑制心输出量所致。 β 受体阻滞剂主要通过肾脏排泄，因此肾功能衰竭时剂量应该减少；但在肾功能衰竭时心得静的血浆半衰期不改变。

抗肾素特性 所有的 β 受体阻滞剂都有抗肾素特性，非心脏选择性品种这一作用可能更显著。高ISA（如心得静）可减弱抗肾素效果。但其抗高血压作用和抗肾素作用并无直接关系。

药物动力学 心得安的血浆半衰期虽只有3小时，但持续给予，使肝脏自循环中清除该药的能力达到饱和点，并形成

具有活性的代谢产物4-羟心得安，因而其有效的半衰期延长了。心得安和美多心安（或所有其它的 β 受体阻滞剂）的生物学半衰期较明显地超过血浆半衰期，故治疗心绞痛时每日二次就有效。显然，任何 β 受体阻滞剂的剂量愈大，其生物学作用就愈长。从理论上讲，作用时间较长的品种如甲磺胺心定、蔡肱心安、氨酰心安以及缓释剂型的心得平或心得安适合于治疗一般的心绞痛；至于不稳定型心绞痛和有梗塞危险的病例，因其血液动力学改变可能要停用 β 受体阻滞剂时，以采用短效药物为佳。

有些品种能透入脑组织，引起病人多梦，且有抗焦虑作用。心得安会引起多梦，颇为讨厌。心得舒有高度脑通透性，其抗焦虑作用未经试验。然而没有脑通透性的品种对焦虑状态的治疗也有帮助，可能主要是通过减轻全身症状之故。

蛋白结合作用很不一致，心得安、心得舒、心得静和甲磺胺心定比氨酰心安与美多心安更易和血浆蛋白结合。有低蛋白血症时使用高度结合的药物，其剂量应较低。

脂溶性品种的“第一轮”肝脏代谢显著，例如心得安、心得舒、美多心安、心得平、噻吗心安、醋丁酰心安及柳氨苄心定；但不同病人之间差异很大，剂量需要调整。肝脏疾病或低输出量状态时剂量应减少。心得安和心得舒的“第一轮”活性代谢产物，其性质和原来的药物不同，生成的乙酰化醋丁酰心安数量很大，其性质尚待研究。非脂溶性的氨酰心安、甲磺胺心定和蔡肱心安主要由肾脏排泄。肾脏及肝脏疾病的病例，因非脂溶性药物的药物动力学形式比较单纯，剂量易于掌握。甚至在中度的肝功能或肾功能衰竭时心得静的