



# 利尿剂及 醛固酮受体阻滞剂的 临床应用



# 概述



- $\beta$  肾上腺素能受体阻滞剂（ $\beta$  阻滞剂）自20世纪60年代以来已经广泛应用于临床医学的各个领域，尤其是心血管病的防治
- 在心力衰竭、高血压、冠心病、心律失常、心肌病等治疗中  $\beta$  阻滞剂均可发挥及其重要的作用
- 2009年中国  $\beta$  阻滞剂在心血管病应用的专家共识，重点论述了选择性  $\beta_1$  受体阻滞剂的临床应用问题
- 获益主要来自对  $\beta_1$  受体的阻滞；不良反应主要是阻滞  $\beta_2$  受体的结果

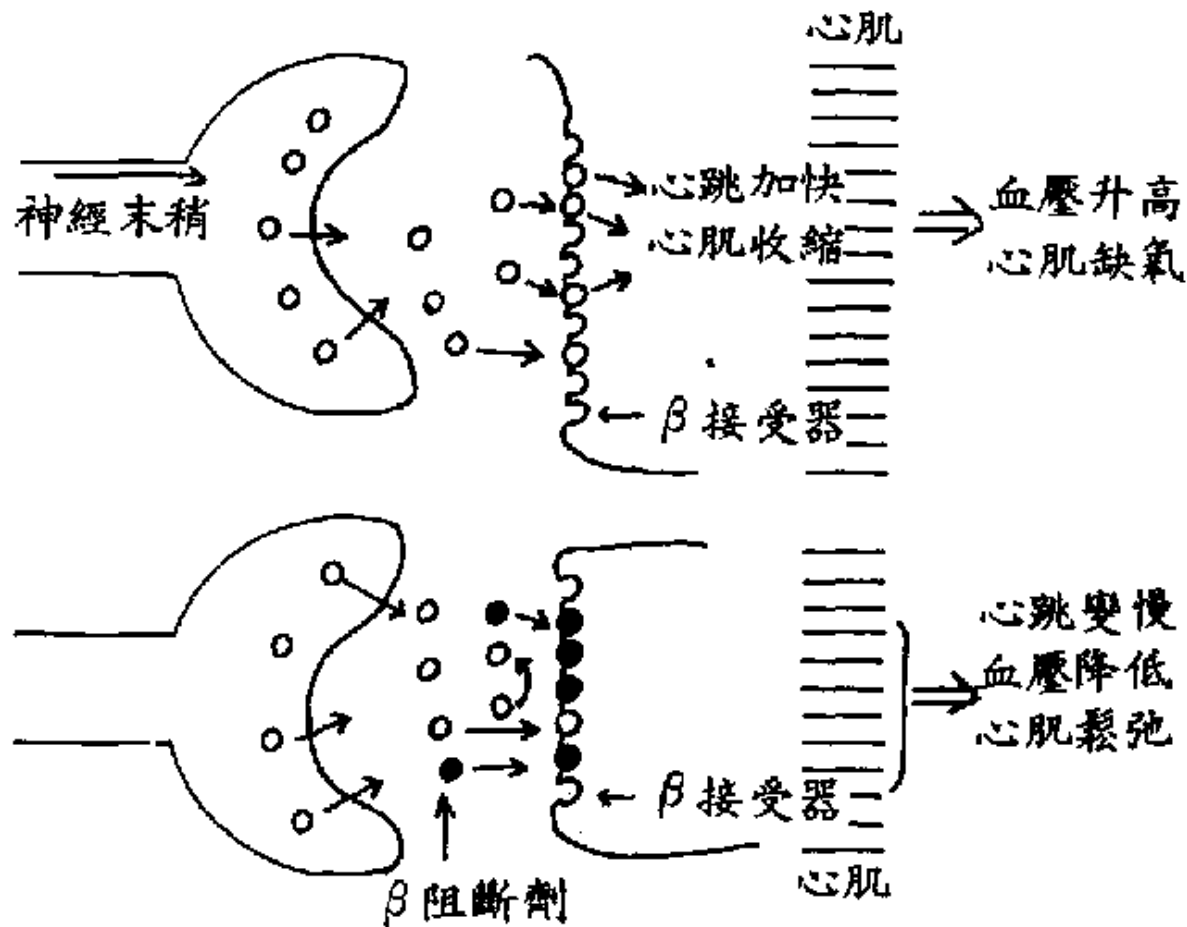
**已经成为最广泛应用的心血管病药物之一！**



- $\beta_1$ 受体大部分在突触后并主要位于心脏，也见于血小板、唾液腺以及胃肠道非括约肌部分。 $\beta_1$ 受体激动可以增加心肌收缩力并加快心率、胃肠道非括约肌舒张、血小板聚集以及唾液腺淀粉酶释放。突触前 $\beta_1$ 受体激动可引起去甲基肾上腺素释放
- $\beta_2$ 受体也主要在突触后，分布于多种组织中，包括血管、支气管、胃肠道、骨骼肌、肝脏和肥大细胞。 $\beta_2$ 受体激动可以使血管和支气管扩张、胃肠道松弛、肝糖原分解、骨骼肌震颤并抑制肥大细胞释放组胺

# 作用机制

- 阻断  $\beta_1$  受体可以降低心率、心肌收缩力和血压
- 阻断  $\beta_2$  受体可以增加血管和支气管阻力，掩盖低血糖症状



圖一： $\beta$  接受器阻斷劑的作用機制——腎上腺素( $\circ$ )自神經末梢釋放後，作用於心肌細胞上的  $\beta$  接受器；而阻斷劑( $\bullet$ )則與  $\beta$  接受器先結合，繼而阻止它與腎上腺素的作用。

# 分布



- $\beta 1$  : 主要分布在心脏
- $\beta 2$  : 主要在血管和支气管平滑肌

器官中可同时存在  $\beta 1$  和  $\beta 2$  亚型

- 心房  $\beta 1$ :  $\beta 2$  为5: 1
- 人的肺组织  $\beta 1$ :  $\beta 2$  为3: 7

# $\beta$ -阻滞剂在心血管领域的作用机制



- 降低交感神经张力      降低儿茶酚胺的心脏毒性
- 抑制神经激素活性增高和 RAAS 间的相互作用
- 降低血压、减慢心率、降低心肌收缩力
- 缓解心肌缺血
  - 减少心肌耗氧
  - 冠脉血流重分配
- 减少心律失常
  - 包括复杂室性心律失常、房颤、房扑、房速
  - 提高心室颤动阈值，降低猝死危险



# $\beta$ -受体阻滞剂在心血管病的应用



## FDA批准的适应症

- 冠心病  
(心绞痛、心肌梗死)
- 高血压
- 心力衰竭
- 快速心律失常
- 肥厚型心肌病：改善症状，预防SCD
- 二尖瓣脱垂：改善症状，预防SCD

## 其他临床适应症

- 主动脉夹层动脉瘤
- QT延长综合症：改善症状，降低SCD
- 二尖瓣狭窄
- 冠脉肌桥：改善症状
- 儿茶酚胺增多型室速：降低SCD



- $\beta$  受体阻滞剂对于静息状态的心率和心肌收缩力影响较小，而在运动或应激等交感神经激活状态下可以显著降低心率和心肌收缩力
- $\beta$  受体阻滞剂的主要作用是阻止儿茶酚胺的心脏毒性作用，但可以引起心动过缓和房室阻滞
- 非选择性  $\beta$  受体阻滞剂，竞争性阻断  $\beta_1$  和  $\beta_2$  受体。
- 选择性  $\beta_1$  受体阻滞剂，对  $\beta_1$  受体的亲和力远远高于  $\beta_2$  受体
- 脂溶性药物的清除半衰期短（1~5 h），并容易进入中枢神经系统，从而增加中枢不良反应的发生率
- 水溶性药物半衰期较长（6~24 h），肾小球滤过率下降时，清除半衰期延长，较少出现中枢作用

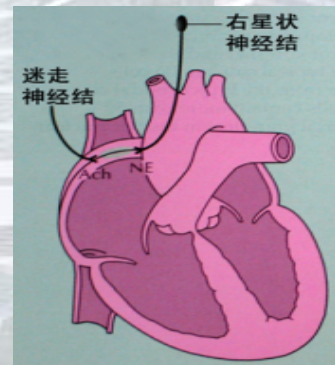


- $\beta$  受体阻滞剂禁用于哮喘或支气管痉挛性慢性阻塞性肺病，但是慢性阻塞性肺病并非禁忌证，此时应使用选择性  $\beta_1$  受体阻滞剂
- 长期治疗后突然停用  $\beta$  受体阻滞剂可以出现反跳症状
- 心力衰竭伴有病窦综合征或 II 度或 III 度房室传导阻滞导致心动过缓者，可以先安装起搏器，再使用  $\beta$  受体阻滞剂

## 对窦房结的作用

抑制4相自动除极，降低自律性，减慢心率。

不仅影响自律性而且影响变时性  
对病态窦房结作用比正常窦房结的作用更明显



# $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 受体组织分布及其介导的生理作用



心脏（窦房结、房室结、心房心室肌）	$\beta 1$ $\beta 2$	正性频率、正性传导、正性肌力、心室自律性增加
动脉、静脉	$\beta 2$	扩张血管
骨骼肌	$\beta 2$	扩张血管，增加收缩力
肝脏	$\beta 2$	分解和合成糖原
胰腺（ $\beta$ 细胞）	$\beta 2$	分泌胰岛素和高血糖素
脂肪细胞	$\beta 1$	分解脂肪
支气管	$\beta 2$	扩张支气管
肾脏	$\beta 1$	分泌肾素
神经末梢	$\beta 2$	促进去甲基肾上腺素的释放
甲状腺	$\beta 2$	T4→T3转化



- **四种主要差异**
  - 心脏选择性 ( $\beta_1$ )
  - 脂溶性
  - 内在拟交感活性 (ISA)
  - 剂型
- **差异的体现：副作用及死亡率的高低**  
亲脂性 / 心脏选择性 / 无ISA/无明显血药峰浓度  
好的效益！

# 常用 $\beta$ -阻滞剂的药理学特性差异



	$\beta_1$ 选择性	脂溶性	内在拟交感活性	$\alpha$ -阻滞
醋丁洛尔	+	+	+	-
阿替洛尔	++	-	-	-
倍他洛尔	++	-	-	-
比索洛尔	+++	+	-	-
布新洛尔	-	+	-	-
卡维地洛	-	+++	-	+
美托洛尔	++	++	-	-
纳多洛尔	-	-	-	-
普萘洛尔	-	+++	-	-
噻吗洛尔	-	++	-	-

# $\beta$ 受体阻滞剂的药理学分类



$\beta$ 受体阻滞剂	ISA	脂溶性	扩外周血管	IV	平均每日口服剂量
<b>非选择性 (<math>\beta_1+\beta_2</math>)</b>					
普萘洛尔(propranolol)	0	高		+	40~180mg, bid
索他洛尔(sotalol)	0	低		+	
噻吗洛尔(timolol)	0	高			5~40mg, bid
<b>选择性<math>\beta_1</math>受体阻滞剂</b>					
阿替洛尔(atenolol)	0	低		+	25~100mg, qd
比索洛尔(bisoprolol)	0	中			2.5~10mg, qd
艾司洛尔(esmolol)	0	低		+	仅用于静脉注射
美托洛尔(metoprolol)	0	高		+	50~100mg, bid
<b><math>\alpha_1</math>和<math>\beta</math>受体阻滞剂</b>					
布新洛尔(bucindolol)	+	中	+		25~100mg, bid
卡维地洛(carvedilol)*	0	中	+		3.125~50mg, bid
拉贝洛尔(labetalol)	+	低	+		200~800mg, bid



# 第一代 $\beta$ 受体阻滞剂



- 普萘洛尔（心得安）
- 药物特点：非选择性的  $\beta$  一受体阻滞剂

## ➤ 临床主要副反应：

**普萘洛尔：**长期口服用药可使收缩压和舒张压平稳下降，而无体位性低血压，适用于有高动力循环或心动过速的高血压病人，变异型心绞痛或自发型心绞痛病人不宜单独使用此药。而且此药由于对脂质和糖代谢均有影响，现已较少用于高血压的降压治疗

# 第二代 $\beta$ 受体阻滞剂



## ■ 常用选择性的 $\beta_1$ 受体阻滞剂

- 美托洛尔（商品名美多心安或倍他乐克）、
- 比索洛尔（商品名康可）
- 艾司洛尔

## ■ 临床应用：

用于治疗高血压、心绞痛、心肌梗塞后的维持治疗、心律失常、甲状腺机能亢进



# 第二代 $\beta$ 受体阻滞剂



## ■ 主要副反应：

- ◆ **美托洛尔**：少数患者服药后可有轻微上腹部不适、倦怠，长期服用后可消失。偶有报告非特异性皮肤反应和肢端发冷
- ◆ **比索洛尔**：用于治疗高血压、冠心病、心绞痛。
- ◆ 轻微疲倦，头晕，头痛，出汗，睡眠异常，多梦，抑郁，服药后1—2周自然减退。
- ◆ **艾司洛尔**：为超短效的选择性  $\beta_1$ -受体阻滞剂，用于室上性心动过速、房颤、房扑，也用于高血压。
- ◆ 常见低血压、心动过缓、多汗、眩晕、头痛、乏力、雷诺综合征等，尚可见恶心呕吐、皮疹以及支气管痉挛等。

# 第三代 $\beta$ 受体阻滞剂



- **药物特点：**

- 非选择性  $\beta$  受体阻滞剂，具有扩张血管的附加特性

- 卡维地洛      布新洛尔      拉贝洛尔（地来洛尔）

- 塞利洛尔      氨磺洛尔      阿尔马尔（阿罗洛尔）

- **卡维地洛：**

- 治疗轻、中度高血压，可单独或与其他抗高血压药（尤其是噻嗪类利尿剂）联合应用

- **主要副反应：**

- 常见的不良反应有头晕、头痛、乏力。可发生心动过缓。慢性梗阻性肺疾患、糖尿病患者、肝功能低下者、孕妇及授乳妇禁用

# $\beta$ 受体阻滞剂在心衰中的临床应用

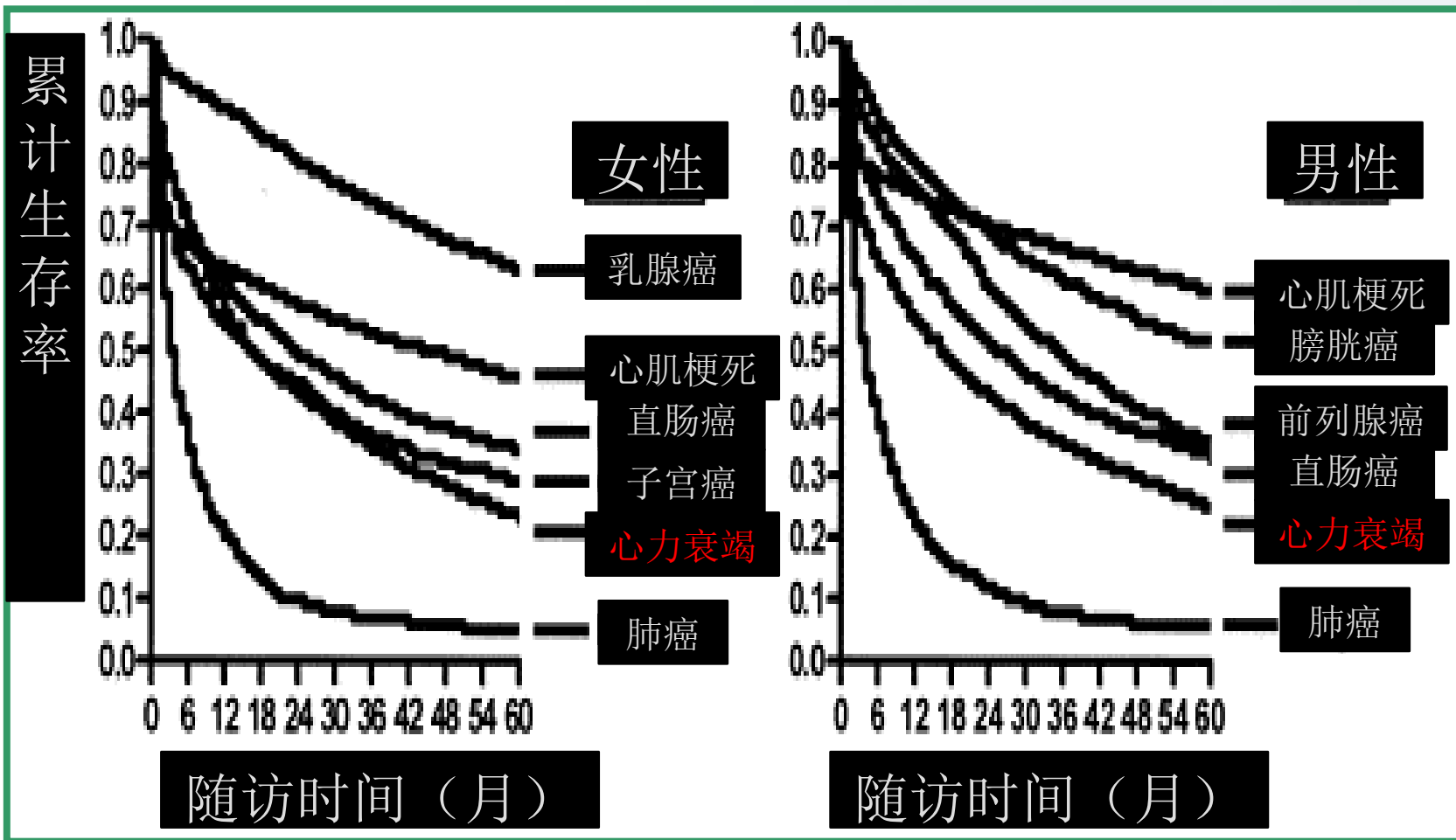


## 心衰

- 2006对基层医院内科医师的问卷调查显示，慢性HF使用仅40%，而达标剂量使用率只有1.0%，边远地区使用率几乎为零。
- 东部地区一家三甲医院1998年1月至12月住院HF患者调查表明前5位药物使用率为硝酸酯类91.2%，利尿剂77.0%，地高辛76.4%，ACEI 68.5%， $\beta$ 受体阻滞剂30.6%。ACEI和 $\beta$ 受体阻滞剂未得到充分应用，尤其是后者应用不到1/3，与HF指南要求有很大差距



# 心力衰竭5年生存率低

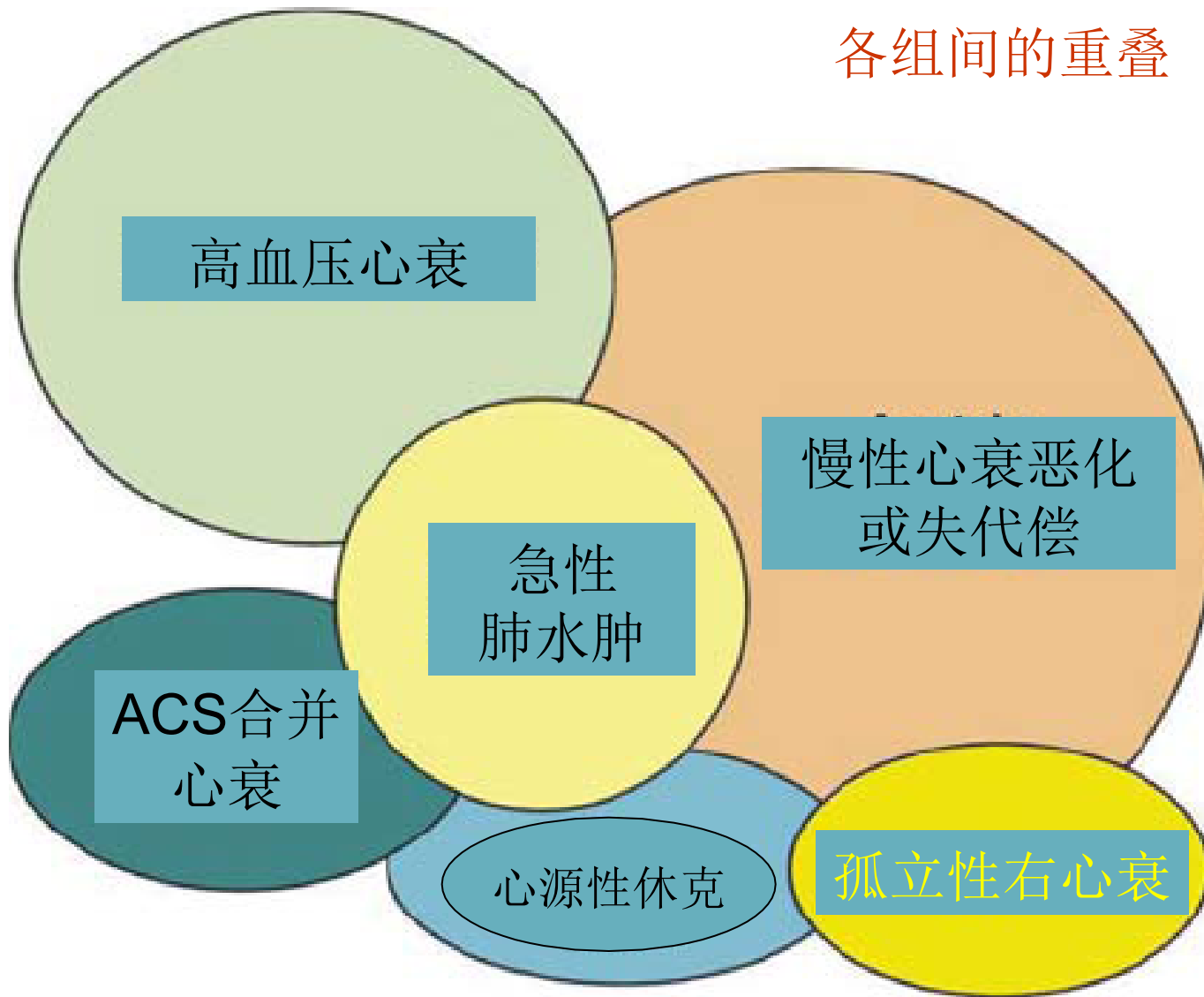


**急性心衰死亡占住院死亡率4%以上!**

# 急性心衰的六种临床情况



各组间的重叠



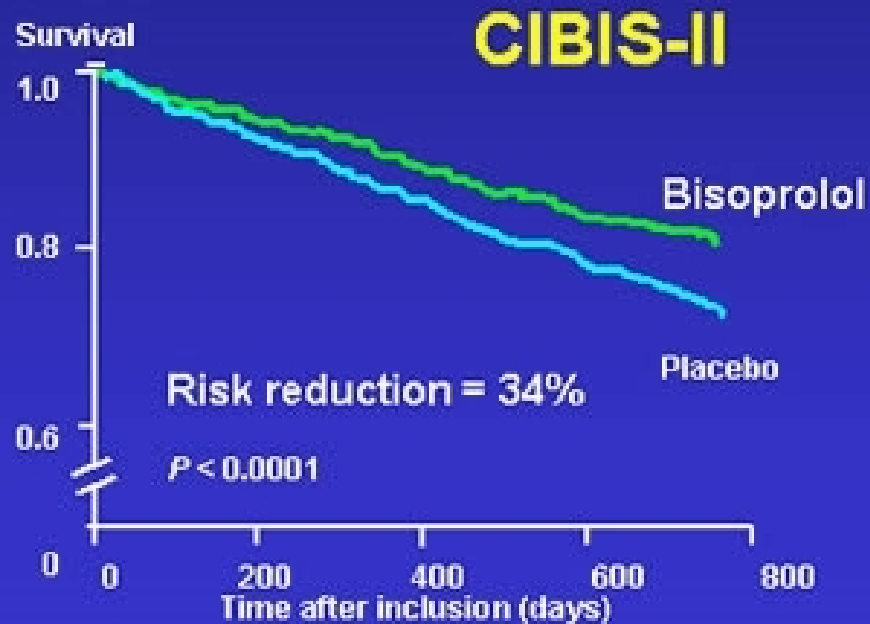
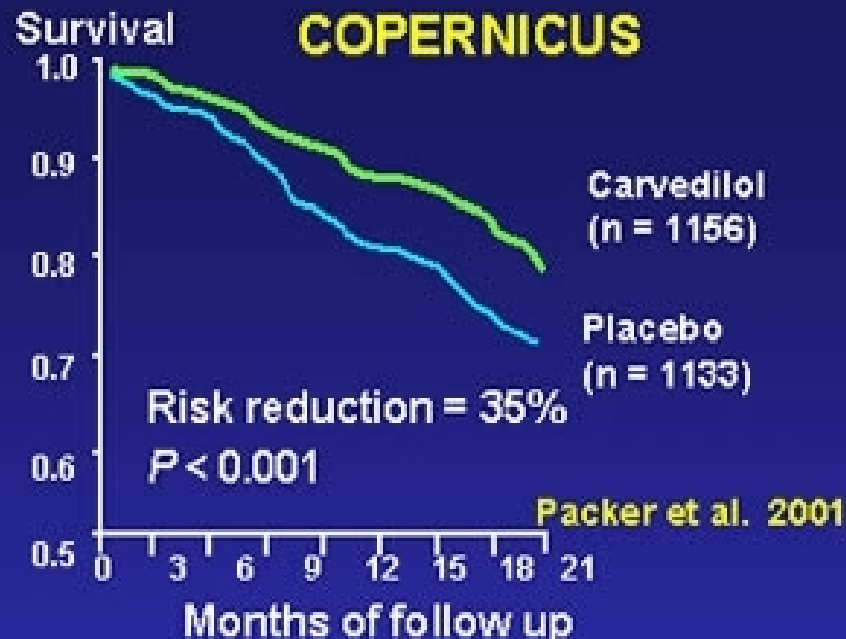
# $\beta$ 受体阻滞剂治疗心衰的里程碑试验



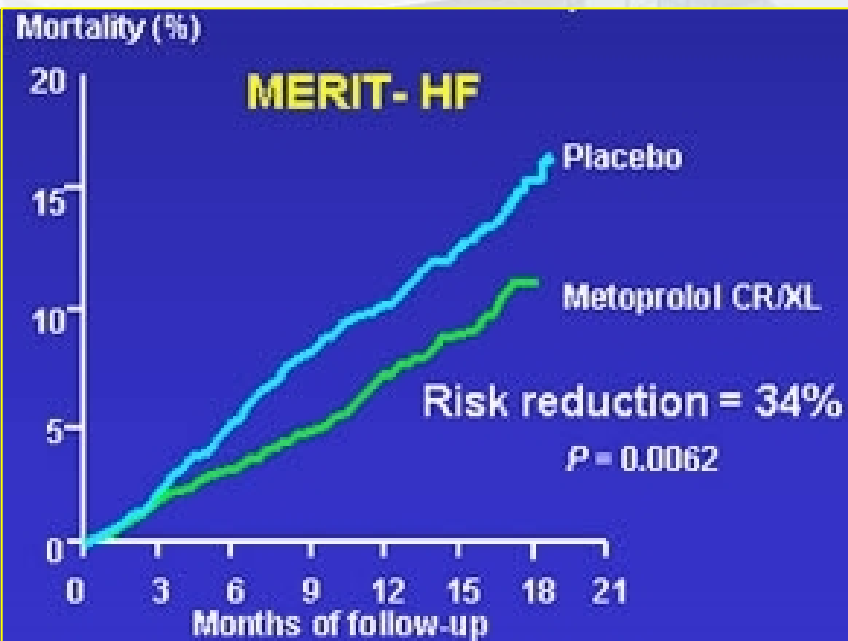
- **CIBIS-II Lancet 1999年;353:9-13**  
LVEF  $\leq$  35%， NYHA心功能III -IV级， 稳定6周
- **MERIT-HF Lancet 1999年;353:2001-07**  
LVEF  $\leq$  40%， NYHA心功能II-IV级，  
静息时心率大于68次/分， 标准治疗下 稳定2周
- **COPERNICUS N Engl J Med 2001;344:1651-8**  
LVEF  $<$  25%， NYHA III-IV级的慢性收缩性心衰

$\beta$  受体阻滞剂在  
慢性收缩性心衰患者  
提高生存率、降低总死亡率

在应用ACEI/ARB和利尿剂的基础  
上进一步降低了全因死亡率



CIBIS - II Investigators (1999)



The MERIT-HF Study Group (1999)

# $\beta$ -Blockers 降低慢性收缩性心衰患者猝死率



Drug	n	Mortality (安慰剂 $\beta$ -Blocker)	总死亡危险 下降幅度	猝死危险 下降幅度
Metoprolol (MERIT-HF)	3991	11.0% 7.2%	-34%	-41%
<b>Bisoprolol</b> <b>(CIBIS-II)</b>	2647	17.3% 11.8%	-34%	-44%
Carvedilol OPERNICUS	2289	18.5% 11.4%	-35%	-36%





# 心室重构的神经内分泌机制

神经内分泌的长期过度激活

肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS)

交感神经-肾上腺素系统

在细胞水平上引起心肌重构：

心肌细胞  $\beta$  受体密度下调和功能受损、心肌细胞凋亡、  
心肌细胞肥大、细胞间质增生、心肌代谢异常改变

在器官水平上心肌重构：

心脏增大（特别是左心室扩大）、LVEF降低

# $\beta$ 受体阻滞剂改善心衰预后的机制

## ——逆转心肌重构



- 改善左室结构和功能，缩小左室容量，增加LVEF
- 降低心率，延长舒张期和冠脉灌注时间
- 降低心肌耗氧量
- 抑制儿茶酚胺介导的脂肪组织游离脂肪酸释放，改善心肌能量代谢
- 上调  $\beta$  受体密度和亲和力
- 减少氧化应激
- 有一定的抗心律失常的作用

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/317131012024006103>