

临床药物治疗学

目录

目录.....	1
第一章绪论.....	5
药物治疗学(pharmacotherapeutics).....	5
药物治疗学的内容和任务.....	5
药物治疗学和相关学科的关系.....	5
第二章药物治疗的一般原则.....	5
药物治疗的一般原则.....	5
药物治疗的适度性原则.....	5
药物治疗有效性应考虑哪些因素?.....	5
药物治疗的安全性.....	6
药物治疗的经济性.....	6
药物治疗的规范性.....	6
药物治疗方案制定的一般原则.....	6
第三章药物治疗的基本过程.....	6
药物治疗的基本过程.....	6
治疗药物的选择.....	6
评价新药治疗风险的常见因素.....	6
制定给药方案的一般策略.....	6
给药方案的调整.....	6
治疗药物监测.....	7
给药方案设计的药动学原理.....	7
根据稳态血药浓度范围制定给药方案.....	7
根据稳态最大浓度或稳态最小浓度设计给药方案.....	7
血管外途径给药方案设计.....	7
处方.....	7
患者的依从性.....	8
第四章影响药物效应的因素.....	8
遗传药理学与个体化药物治疗.....	8
1. 药物代谢酶.....	9
2. 药物转运蛋白.....	9
3. 药物靶标和受体.....	9
第五章内脏系统药物药理.....	10
第一节心脏疾病药物.....	10
一、抗慢性心功能不全药.....	10
(一) 强心苷类.....	11
(二) 利尿药.....	15
(三) 血管扩张药.....	15
(四) 血管紧张素 I 转化酶 (ACE) 抑制药及相关受体阻断药.....	15
(五) β 受体阻断药.....	16
(六) 其他抗 CHF 药.....	16
二、抗心律失常药 antiarrhythmic.....	17
(一) 心律失常.....	17
1. 心律失常的电生理学基础.....	18
2. 心律失常的发生机制.....	18
(二) 临床常用的抗心律失常药.....	19

1. I 类钠通道阻滞药	20
奎尼丁 (quinidine)	20
利多卡因 (lidocaine)	21
普罗帕酮 (propafenone 心律平)	22
2. β 肾上腺素受体阻断药	22
普萘洛尔 (propranolol, 心得安)	23
胺碘酮 (amiodarone)	24
维拉帕米 (verapamil, 异搏定、戊脉安)	25
5. 其他类	25
用药原则:	25
窦性心律失常:	26
三、抗心绞痛药 Drugs used in the treatment of angina	26
(一) 硝酸酯类 (nitrate esters)	27
(二) β 受体阻断药	29
(三) 钙通道阻断药	30
(四) 其他抗心绞痛药	31
1. ATP 敏感性钾通道开放药	31
尼可地尔 (nicorandil)	31
2. 腺苷增效药	31
3. NO 供体诱导剂	31
第二节抗高血压药	32
一、抗高血压药物的分类	32
二、常用的抗高血压药	33
(一) 利尿药	33
(二) 肾上腺素受体阻断药	33
(三) α 、 β 受体阻断药	34
(四) 钙通道阻滞药	34
(五) 肾素-血管紧张素系统抑制药	35
三、其他抗高血压药	37
(一) 中枢性降压药	37
第三节作用于呼吸系统的药物	38
一、平喘药 antiasthmatic drugs	38
(一) 肾上腺素受体激动药	38
(二) 茶碱类药	39
(三) M 胆碱受体阻断药	40
(四) 糖皮质激素类药	40
(五) 过敏介质阻释药	41
二、镇咳药	41
(一) 中枢性镇咳药	41
(二) 外周性镇咳药	41
(三) 双重性镇咳药	41
三、祛痰药 expectorants	41
第四节作用于消化系统的药物	42
一、抗消化性溃疡药	42
(一) 抗酸药	42

(二) 胃酸分泌抑制药	42
1.H ₂ -R 阻断药	42
2.M-R 阻断药	43
3. 胃泌素-R 阻断药 gastrin-R blocking	43
4. 胃壁细胞 H ⁺ 泵抑制剂	43
(三) 粘膜保护药 (二线抗溃疡药)	43
(四) 抗幽门螺杆菌药	44
二、助消化药	44
三、止吐药 Antiemetics	45
(一) 胃肠促动药 (DA-R blocking)	45
(二) 5-HT ₃ R 阻断药(5羟色胺)	45
(三) 其它	46
四、泻药 laxative	46
1. 容积性泻药	46
2. 接触性泻药	46
3. 滑润性泻药又称大便软化剂	46
第五节利尿药与脱水药	46
一、利尿药作用的生理基础	46
1. 肾小球滤过	47
2. 肾小管重吸收及分泌作用	47
二、常用利尿药	48
1. 高效能利尿药	48
2. 中效能利尿药	49
噻嗪类 (thiazides)	49
非噻嗪类	50
螺内酯 (螺旋内酯甾酮 spironolactone, 安体舒通 antisterone)	51
三、脱水药	52
甘露醇 mannitol	52
第六章疾病对临床用药的影响	53
疾病对药动学的影响	53
疾病对药效学的影响	53
疾病引起受体数目改变	53
疾病引起受体敏感性改变	54
疾病状态下的临床用药原则 (熟悉)	54
第七章特殊人群的药物治​​疗	54
胎儿的药动学特点	54
妊娠期用药的基本原则	54
小儿用药剂量计算法	54
老年人药动学的特点	54
第九章循证医学与药物治疗	55
循证医学	55
循证医学的实施步骤	55
循证医学证据的评价方法	55
循证医学的局限性	55
第十章神经系统常见病的药物治疗	55

出血性脑血管病.....	56
癫痫.....	56
帕金森病.....	56
老年痴呆.....	57
第十二章心血管系统常见病的药物治疗.....	57
原发性高血压.....	57
常用抗高血压药.....	58
一.利尿剂.....	58
二、 β 受体阻滞剂.....	58
三、钙通道阻滞剂（CCB）简称钙拮抗剂.....	58
四、血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）.....	58
五、血管紧张素 II 受体阻滞剂（ARB）.....	59
高血压危象及其处理.....	59
心力衰竭.....	59
冠状动脉粥样硬化心脏病.....	60
心肌梗死.....	61
血脂异常和高脂蛋白血症.....	61
第十三章呼吸系统常见病的药物治疗.....	61
肺炎.....	61
支气管哮喘.....	62
COPD.....	63
肺结核.....	63
第十四章消化系统常见病的药物治疗.....	64
消化性溃疡.....	64
炎症性肠病.....	66
总结.....	67
第十五章血液系统的药物治疗.....	68
缺铁性贫血.....	68
巨幼红细胞贫血.....	68
白血病.....	68
第十六章内分泌及代谢性疾病的药物治疗.....	69
甲状腺功能亢进症.....	69
糖尿病.....	70
第十七章泌尿系统常见疾病的药物治疗.....	71
急性肾小球肾炎 AGN（P300）.....	71
慢性肾小球肾炎.....	71
肾病综合征 NS.....	72
急性肾衰竭 ARF.....	72
慢性肾衰竭 CRF.....	73
第十八章常见自身免疫性疾病的药物治疗.....	73
SLE.....	75
第十九章恶性肿瘤的药物治疗.....	76
乳腺癌.....	76
肺癌.....	77
食管癌.....	77

胃癌.....	78
大肠癌.....	78
原发性肝癌.....	78
鼻咽癌.....	78
第二十章病毒性疾病的药物治疗.....	78
病毒肝炎.....	78
艾滋病.....	79
带状疱疹.....	80
严重急性呼吸综合征（SARS）.....	81
第二十一章急性中毒的药物治疗.....	81
常见药物中毒.....	81
农药中毒.....	82
化合物中毒.....	83
动物毒中毒.....	83

第一章绪论

药物治疗学(pharmacotherapeutics)

研究药物预防、治疗疾病理论和方法的一门学科。药物治疗学的任务是针对疾病的病因和临床发展过程，依据患者的病理、生理、心理和遗传特征，制定和实施合理的个体化药物治疗方案，以获得最佳的治疗效果并承受最低的治疗风险。

药物治疗学的内容和任务

在传统的药理学和医学之间起衔接作用。

- ①其主要任务依据疾病的病因和发病机制、患者的个体差异、药物的作用特点，对患者实施合理用药。
- ②研究影响药物对机体作用的因素也是药物治疗学的重要任务。
- ③药物相互作用也是影响药物反应的重要因素。

药物治疗学和相关学科的关系

- ①不同于药理学，临床药理学，内科学。
- ②药物治疗学以疾病为纲，介绍药物，阐明如何给病人选用合适的药物、合适的剂量、合适的用药时间和疗程，以期取得良好效益与风险比。
- ③药理学，临床药理学等药物学科，以药为纲，介绍药物的特点与使用方法。
- ④内科学介绍全身性疾病的病因与发病机理，诊断与治疗方法。
- ⑤药物治疗学与循证医学(evidencebasedmedicine, EBM)关系密切，后者为合理药物治疗提供更加科学的证据，为评价疾病治疗的效果提供了可靠依据，但是其结论来自药物治疗学的研究和实践。

第二章药物治疗的一般原则

药物治疗的一般原则

必要性、有效性、安全性、经济性、规范性

药物治疗的必要性

药物治疗的适度性原则

- ①确定适当的剂量、疗程与给药方案，才能使药物的作用发挥得当，达到治疗疾病的目的。
- ②在明确疾病诊断的基础上，从病情的实际需要出发，以循证医学为基础，选择适当的药物治疗方案。
- ③药物过度治疗是指超过疾病治疗需要，使用大量的药物，而且没有得到理想效果的治疗，表现为超适应症用药、剂量过大、疗程过长、无病用药、轻症用重药等。过度治疗的常见原因：患者求医心切；虚假广告泛滥，患者受诱惑；保护性的过度用药行为，处方追求“大而全”。追求经济利益
- ④治疗不足，表现为，剂量不够，达不到有效的治疗剂量；或疗程太短，达不到预期的治疗效果。引起治疗不足的原因主要有：患者对疾病认识不足，依从性差，未能坚持治疗；患者收入低，又没有相应的医疗保障，导致无力支付；国家基本药物政策还不完善，出现安全有效的基本廉价药因利润低，企业停止生产供应而缺货，影响了疾病的治疗。

药物治疗有效性应考虑哪些因素？

①只有利大于弊，药物治疗的有效性才有实际意义。

②药物方面因素：药物的生物学特性、药物的理化性质、剂型、剂量、给药途径、药物之间的相互作用等因素均会影响药物治疗的有效性

③机体方面因素：患者年龄、体重、性别、精神因素、病理状态、遗传因素、时间因素等对药物治疗效果均可产生重要影响。

④药物治疗的依从性。（概念，不依从的主要原因）

药物治疗的安全性

药物在发挥防治疾病作用的同时，可能对机体产生不同程度的损害或改变病原体对药物的敏感性。保证患者的用药安全是药物治疗的前提。

产生药物治疗安全性问题的原因：

其一，药物本身固有的生物学特性。

其二，药品质量问题。

其三，药物的不合理使用。

药物治疗的经济性

药物治疗的经济性（economy）就是要以消耗最低的药物成本，实现最好的治疗效果。药物治疗的经济性主要是指：

①控制药物需求的不合理增长，盲目追求新药、高价药。

②控制有限药物资源的不合理配置，资源浪费与资源紧缺。

③控制被经济利益驱动的不合理过度药物治疗。

药物治疗的规范性

在药物治疗方面，指南往往根据疾病的分型、分期、疾病的动态发展及并发症，对药物选择、剂量、剂型、给药方案及疗程进行规范指导。在针对某一具体患者时，既要考虑指南的严肃性，又要注意个体化的灵活性

药物治疗方案制定的一般原则

合理的药物治疗方案可以使患者获得适度、有效、安全、经济、规范的药物治疗。应考虑以下几个方面：

①为药物治疗创造条件：改善环境，改善生活方式

②确定治疗目的，选择合适药物“消除病因，去除诱因，预防发病，控制症状，治疗并发症，为其他治疗创造条件或增加其他疗法的疗效

③选择合适的用药时机：强调早治疗

④选择合适的剂型和给药方案

⑤选择合理配伍用药

⑥确定合适的疗程

⑦药物与非药物疗法的结合

第三章 药物治疗的基本过程

药物治疗的基本过程

明确问题（诊断）→确定治疗目标→选择治疗方法→开始治疗（处方+指导）→监测治疗结果→问题是否解决：是→停止

否→重新检查各个步骤

治疗药物的选择

选择的的原则是药物的有效性、安全性、经济性，此外也要考虑给药的方便性

有效性(efficacy)是选择药物的首要标准，无效药物不值得进一步验证。

安全性(safety)用药安全是药物治疗的前提。

经济性(economy)，治疗总成本，而不是单一的药费。

方便性(convenience)可能影响病人对治疗的依从性。

评价新药治疗风险的常见因素

制定给药方案的一般策略

新患者→获取一般性个体数据（体重、烟酒嗜好、肝肾疾病史等）→按群体

参数计算初始剂量方案→用此方案进行治疗→患者评估：个体药效学（疗效、不良反应）和（或）药动学（血药浓度）→必要时，按个体数据重新计算剂量方案

给药方案的调整

当有下述情况是，对标准剂量方案进行相应调整，实行个体化给药

① 治疗窗改变位置和宽度改变。高敏性，耐受性治疗阈与治疗上限的靶点不同。

② 血药浓度-时间曲线的改变c-t 曲线整体降低或升高，或大幅波动而超出治疗窗外。

③ 治疗窗和药时曲线均改变

调整给药方案的途径

- a) 改变每日剂量
- b) 改变给药次数
- c) 同时改变两者。
- d) 每日剂量决定了药时曲线水平位置的高低，给药次数影响药时曲线上下波动的程度。

治疗药物监测

治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)是通过测定血液药物浓度和观察药物临床效果，根据药代动力学原理调整给药方案，从而使治疗达到理想水平的一种方法。一般下列情况适用TDM：

- (1) 治疗指数窄，毒副作用大且不易辨别的药物，如茶碱、地高辛。
- (2) 个体间血药浓度变化较大的药物，如三环类药物。
- (3) 具有非线性动力学特征的药物，如苯妥英钠。
- (4) 肝肾功能不良的病人使用主要经肝肾代谢、排泄的药物，如氨基糖苷类抗生素、利多卡因。
- (5) 长期使用可能积蓄的药物。
- (6) 合并用药产生相互作用而影响疗效的药物。
- (7) 常规剂量下易出现毒性反应的药物或诊断、处理药物中毒。

给药方案设计的药理学原理

(一)根据半衰期设计给药方案

- (1) 半衰期小于 30min 的药物一般要静脉滴注给药。具有高治疗指数的药物也可以分次给药，
- (2) 半衰期在 30min 至 8h 的药物主要考虑的是治疗指数和用药的方便性。
- (3) 半衰期在 8~24h 的药物最方便和最理想的给药方案是每个半衰期给药 1 次。(4) 半衰期大于 24h 的药物对于半衰期大于一天的药物，每天给药1 次很方便

(二)根据平均稳态血药浓度设计给药方案

按公式 $D = CSS \cdot Cl \cdot \tau / F$

例：某药要求平均稳态血药浓度为 $40 \mu g/ml$ ， $F=0.375$ ， $Cl=87.5ml/h$ ，设 $\tau=6$ ，问剂量为多少？

根据稳态血药浓度范围制定给药方案 $40 \times 87.5 \times 6 / 0.375 = 56mg$

例：给体重 50kg 的病人静注某药物 ($t_{1/2}=6h$ ， $V_d=0.2L/kg$)，为达治疗浓度 $20 \sim 60 \mu g/ml$ ，问应如何给药？

解： $\tau_{max} = 1.44 \cdot t_{1/2} \cdot \ln[(C_{ss})_{max} / (C_{ss})_{min}] = 1.44 \times 6 \times \ln(60/20) = 9.49 (h)$

$D_{max} = V_d \cdot [(C_{ss})_{max} - (C_{ss})_{min}] = 0.2 \times 50(60 - 20) = 400 (mg)$

$$\frac{D}{\tau_{max}} = \frac{400}{9.49} = 42.15 (mg/h)$$

令 $\tau=8h$ ，则 $D=42.15 \times 8=337.2mg$

根据稳态最大浓度或稳态最小浓度设计给药方案

$D_{max} = V_d \cdot (C_{ss})_{min} = 1.44 \cdot t_{1/2} \cdot Cl \cdot (C_{ss})_{min}$

$D_{max} = V_d \cdot 1/2 (C_{ss})_{max} = 1.44 \cdot t_{1/2} \cdot Cl \cdot 1/2 (C_{ss})_{max}$

血管外途径给药方案设计

处方

1. 定义：处方是由取得了处方权的医师在诊疗活动中为患者开具的、由药学专业技术人员审核、调配、核对，并作为发药凭证的医疗文书，具有经济上、技术上和法律上的意义。

2. 处方的结构(1)一般项目(前记)：包括医疗、预防、保健机构名称，处方编号，病人姓名、性别、年龄、处方日期、门诊号或住院号、病室床位号和科室，临床诊断，开具日期等，并可添列专科要求的内容。(2)处方正文：以R或Rp标示，含义是请取下列药物。包括药品名称、剂型、规格和用量。一般每一种药品写一行。规格和用量应写明单个剂量乘以总数，(3)配法和用法(包括剂量、服药时间及次数)。此部分有时用拉丁文缩写或者外文缩写表示。但是应避免发生理解歧义(4)后记：医师签名或加盖专用签章，和药价。

3. 处方类型(1)完整处方：包括主药、佐药、赋形药、矫味药等，还必须有配制法和剂型要求，配制后的药量是一个总量。

(2)简化处方：书写已制成各种剂型的药物，在处方正文中写出药物的名称、剂型、规格、数量即可。

(3)法定处方：以简化处方形式开写国家药典或者处方集上的药物制剂为法定处方。

(4)协定处方：书写本医院内常用的合剂或其他剂型的处方，由医生与药房协商配制的药物，而不属于法定药物制剂或成药。在处方中不须再写配制方法和含量，只以简化处方形式书写。这种处方只适用于处方者所在医院内范围。

4. 处方的一般规则和注意事项

- (1) 认真填写一般项目：
- (2) 每个药物占一行，药名在左，剂量在药名的右边。应用正规名称，避免使用缩写。
- (3) 药物用量单位应按照药典规定的法定计量单位。
- (4) 药物总量应根据病情和药物的性质确定。
- (5) 危重病情急需用药时，应在处方上注明“急”。
- (6) 处方时应认真慎重，用钢笔书写，不得涂改。处方后，须仔细核查。
- (7) 开写医疗用毒性药品、精神药品、麻醉药品处方，应使用专用处方笺。

患者的依从性

1. 定义：广义的依从性(compliance)是指病人的行为与医疗或保健建议相符合的程度。从药物治疗的角度，依从性是指病人对药物治疗方案的执行程度

2. 病人不依从的主要类型

- (1) 不按处方取药
- (2) 不按医嘱用药
- (3) 提前终止用药
- (4) 不当的自行用药
- (5) 重复就诊

3. 病人不依从的常见原因

- (1) 疾病因素：
- (2) 病人因素：
- (3) 医药人员因素：
- (4) 药物因素：
- (5) 给药方案因素：

4. 病人不依从的后果

直接后果：取决于

- ① 不依从的程度；
- ② 治疗药物的浓度-效应关系和治疗窗大小。

间接后果：是导致医生在监测治疗结果时作出错误判断。

改善病人的依从性可从三方面着手：

- ① 与病人建立良好的关系，赢得病人的信任与合作。
- ② 优化药物治疗方案。
- ③ 以通俗易懂的语言向病人提供充分的用药指导。

5. 向病人提供用药指导

- (1) 目的是帮助病人正确地认识药物，正确地服用药物，保证药物发挥应有的疗效。
- (2) 基本内容包括：药物的疗效、药物不良反应、药物使用、告诫患者、关于复诊、确认沟通效果。举例：抗高血压药物治疗的监测计划
- (1) 药物治疗方案审核
- (2) 治疗方案确定
- (3) 病人依从性评估
- (4) 症状观察
- (5) 药物治疗效果评价

第四章影响药物效应的因素

遗传药理学与个体化药物治疗

近年来，随着临床药物治疗学和实验室检测技术的创新和发展，在临床治疗中，倡导合理用药、个体化用药，减少药物不良反应，提高患者生活质量，已成为医师和患者共同追求的目标。但是，合理用药和个体化用药的依据是什么？是依据药品说明书上的适应证和标准剂量？即使如此，也只能说是在相对于适应证方面是合理的，但对于患者个体就未必合理。虽然某一病症在不同个体表现相近，可用某种药物治疗，但个体对药物的耐受和反应却千差万别。药物基因组学作为一个新兴领域，在整个人类基因组水平探索这些差异的遗传学本质，在加快药物发现和发展进程的同时，也为临床合理用药提供了强有力的科学依据。因而，近年来倍受医学界的关注。美国食品与药品管理局(FDA)也于2005年3月22日颁布了面向药厂的“药物基因组学资料呈递(PharmacogenomicDataSubmissions)”指南。该指南旨在敦促药厂在提交新药申请时依据具体情况，必需或自愿提供该药物的药物基因组学资料，其目的是推进更有效的新型“个体

化用药”进程，最终达到视“每个人的遗传学状况”而用药，使患者在获得最大药物疗效的同时，只面临最小的药物不良反应危险。

1. 药物代谢酶

关于药物代谢酶基因变异的研究已取得很大进展。药物代谢酶的基因变异引起表达的酶蛋白功能发生改变，导致表型多态性，在代谢其作用底物药物时，引起药物体内清除率改变而产生不同的药物浓度。

细胞色素 P450_{2D6} (CYP2D6) 酶仅占肝脏中总 CYP 的 1%~2%，但已知经其催化代谢的药物却多达 80 余种，包括 β 受体阻滞剂、抗心率失常药、抗精神病药等。异喹胍经 CYP2D6 氧化代谢生成 4'-羟异喹胍经尿排泄。异喹胍的氧化代谢在人群呈现二态分布，其表型表现为强代谢者(EM)和弱代谢者(PM)。迄今已发现与 CYP2D6 有关的 50 多处突变和 70 多个等位基因，其中许多可导致慢代谢表型(PM)的出现。不同 CYP2D6 等位基因的频率存在着种族差异。例如，白种人 PM 发生率为 5%~10%，而中国人仅为 1%左右。相反，中国人却存在着约 36%酶活性下降的中速代谢者(IM)，其分子机制为存在着催化活性下降的 CYP2D6*10 等位基因，频率在中国人中间高达 58%。卡维洛尔是临床常用的 α 、 β 受体阻滞剂。研究发现，R-卡维洛尔在异喹胍弱代谢者中的清除率为 $38.9 \pm 8.6 \text{ L/hr}$ ，而异喹胍强代谢者中 R-卡维洛尔的清除率为 $119.2 \pm 26.9 \text{ L/hr}$ 。S-卡维洛尔在异喹胍弱代谢者中的 AUC 为 $104.04 \pm 19.95 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ ，而异喹胍强代谢者中 S-卡维洛尔的 AUC 为 $72.7 \pm 11.4 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ 。这一结果表明，CYP2D6 的基因型显著影响着卡维洛尔的代谢。

CYP2C19 亦是多态性表达的 P450 酶，人群中常见的突变等位基因为 CYP2C19*2 与 CYP2C19*3。CYP2C19*2 等位基因在亚裔人(25%)的出现频率大于白种人(13%)。而 CYP2C19*3 频率亚裔人为 8%，白种人小于 1%。CYP2C19 基因多态性具体表现为酶活性的多态性，等位基因的突变使酶活性降低，对药物代谢的能力随着等位基因的不同组合而呈现出一定的规律性，表现出正常基因纯合子>正常基因与突变基因杂合子>突变基因纯合子或杂合子的变化趋势，即我们通常所说的基因剂量效应。我们的研究发现，地西洋、去甲地西洋以及舍曲林的代谢依赖于 CYP2C19 的基因型，EM 和 PM 对药物的处置有显著差异。有研究证实奥美拉唑的药代动力学和药效学与 CYP2C19 的基因多态性存在着相关性。具有 CYP2C19*2 和 CYP2C19*3 变异的病人，其奥美拉唑的血浆浓度较高，药理作用较强(表现为血浆胃泌素浓度下降)。具有单个变异等位基因或具有 2 个野生等位基因的病人，也较那些纯合子变异的病人需要较高剂量的奥美拉唑才能起效，符合基因剂量效应的规律。

CYP3A4 是肝微粒体中含量丰富且底物范围广的一种 CYP450 酶。有研究表明，CYP3A4 野生型比突变型的个体对于化疗药物(表鬼臼毒素等)所致的白血病有更高的发生率，认为与野生型增加导致 DNA 损伤的反应中间物的产生有关。

硫嘌呤甲基转移酶(thiopurinamethyltransferase, TPMT)是灭活抗白血病药物 6-巯基嘌呤(6-MP)的药物代谢酶，其活性表现出遗传多态性，给予 TPMT 遗传性缺乏的患者使用标准剂量的 6-MP，会出现严重、甚至致命的血液系统毒性。而比标准剂量低 10~15 倍的 6-MP 可成功治疗这些患者。由此可见，检测这些药物代谢酶的遗传多态性将有助于临床合理用药，减少药物毒副作用。

2. 药物转运蛋白

近年来药物转运蛋白的遗传多态性研究也倍受关注。尤其是多药耐药基因 MDRI 编码的 P-糖蛋白。P-糖蛋白的作用首先在肿瘤细胞中发现，它作为 ATP 依赖的流出泵用于预防细胞内肿瘤化疗药物的蓄积。现在普遍认为，肿瘤细胞内 P-糖蛋白的过量表达和骨髓组织的低水平表达是造成患者对化疗不敏感并容易产生骨髓毒性的原因。已有研究证明，MDR1C3435T 多态性与 P-糖蛋白的表达相关，3435CC 基因型表达水平较高，在 P-糖蛋白的抑制剂双嘧达漠存在的情况下，地高辛吸收的 AUC 显著低于 3435TT 基因型个体。双嘧达漠使 3435CC 基因型个体的地高辛吸收率提高了 55%，3435TT 基因型个体提高了 20%。

3. 药物靶标和受体

涉及受体、酶和其他靶蛋白的遗传多态性在许多情况下也影响了机体对特定药物的反应性。例如， β 肾上腺素受体基因突变可能影响药物反应。个体对 β 肾上腺素受体阻滞剂普萘洛尔的反应存在着很大的差异，其中体内 β 肾上腺素受体数量的变化是造成这种差异的主要原因之一，另一方面，遗传背景不同的种族对 β 肾上腺素受体阻滞剂或激动剂的敏感性也存在着差异。 β_1 受体常见遗传多态性为 Ser49Gly 与 Gly389Arg 多态性，临床试验表明，健康受试者在使用 β_1 受体选择性阻滞剂后，血压的降低均与 Ser49Gly 与 Gly389Arg 多态性关联，表现为 389Arg 纯合子血压降低的程度更为显著。同时，在高血压病人中进行的临床试验揭示， β_1 肾上腺素受体单倍型可作为美托洛尔抗高血压疗效的预测指标。 β_2 肾上腺素受体在人体内也呈多态性表达，导致哮喘病人对某些药物反应的个体差异。例如， β_2 肾上腺素受体编码区域密码子 16 呈多态性(Gly16Arg)。与 Gly16 纯合子携带者相比较，Arg16 纯合子和携带者对受体激动剂沙丁胺醇的反应分别强 5.3 和 2.3 倍。类似的结果在哮喘患儿和正常儿童中也有出现。血管紧张素转换酶(ACE)的基因多态性显著影响 ACE 的功能并导致对 ACE 抑制剂的敏感性发生改变。表现在 ACE 的 16 号内含子具有缺失基因型的病人比具有插入基因型的病人有较高的细胞质 ACE 活性；在蛋白尿性肾小球疾病病人中应用 ACE

抑制剂依那普利后，带有缺失基因型的病人蛋白尿和血压无改善，但在插入基因型的病人两者显著降低。血管紧张素 II 型受体 (AT1R) 基因 A1166C 多态性与集体对血管紧张素 II 的反应性及多数降压药物的治疗效果有关^[22]；载脂蛋白 E 突变与阿尔茨海默病患者对四氢氨基吡啶的反应性等。

上述研究进展表明，药物总的药理学作用并不是单基因性状，而是由编码参与多种药物代谢途径、药物处置和药物效应的多种蛋白的若干基因决定的。当应用某种药物时，如果代谢这种药物的酶基因或转运这种药物的转运体基因发生变异而具有多态性特征时，不同个体可能产生显著不同的药物浓度，引起浓度依赖性效应差异；相应地，如果药物相关代谢酶基因或转运体基因不具有多态性特征，但药物作用位点基因发生变异，则不同作用位点基因型个体即使面对同一种药物血浆浓度，也会发生作用位点基因型依赖性反应差异；而如果用药个体既具有药物代谢酶或转运体基因的变异，同时又有药物作用位点基因的变异，其联合影响就会引起更多、更复杂的反应差异。因此，依据病人基因组特征优化给药方案，真正做到因人而异，“量体裁衣”，实现由“对症下药”到“对人下药”，即给药方案个体化，才能取得高效、安全、经济的最佳治疗效果。

第五章内脏系统药物药理

教学目的要求：掌握常见心脏疾病治疗药物、抗高血压药、作用于呼吸系统的药物、作用于消化系统的药物、利尿药及脱水药的药理作用、作用机制、临床应用；并了解其不良反应。

第一节心脏疾病药物

一、抗慢性心功能不全药

慢性心功能不全 (cardiac insufficiency) 是由不同病因的心血管疾病发展到心脏受损，特别是心肌收缩和/或舒张功能受损，在有适量静脉回流的情况下，心脏不能输出足量血液，以满足全身组织代谢的需要，最终导致动脉系统供血不足，静脉系统血液淤积 (充血)，的一组病理生理征候群，临床上又称充血性心力衰竭 (congestive heart failure, CHF)，是一种超负荷心肌病 (cardiomyopathy of overload)。

心功能不全与心力衰竭在本质上是一致的，只是程度有所不同，心力衰竭一般指心功能不全的晚期，但在实际应用时，这两个概念常常相互通用。

许多疾病都可导致 CHF，如高血压、冠心病 (急性心肌梗死)、心脏瓣膜病、心肌炎、糖尿病、甲状腺机能亢进、严重贫血等。

该病在临床上有几个特点：

- 1) CHF 的发病率是在上升趋势：国家经济发展，人民生活提高，社会趋于老龄化；
- 2) CHF 的预后较差：在心血管疾病中 CHF 的病死率已相对上升，因为冠心病的急性心肌梗死由于溶栓药和经皮管腔冠脉成型术的应用，病死率已有下降；由于多种抗高血压药物的合理应用，病死率也有所下降。CHF 患病后 5 年内病死率达 30~50%。从这方面看，CHF 比某些恶性肿瘤更为凶险。病情严重者 (纽约心脏病协会 NYHA IV，即 WHO 分级标准 IV)，1 年内病死率高达 50% 以上，病死者一半是心律失常所致猝死，另一半死于进行性泵功能衰竭。治疗 CHF 的费用也很客观，美国 CHF 患者每年耗费达 380 亿美元。

CHF 病理生理改变：

1) 血液动力学异常：主要表现为动脉系统血液灌流不足，静脉系统淤血；多项血流动力学参数都有改变，如：心输出量 (CO)、射血分数 (ejection fraction, EF)、心脏指数 (CI)、左室内压最大上升速度 (dp/dt_{max}) 降低、左室舒张末压 (LVEDP)、右室舒张末压 (RVEDP) 和右房压 (RAP) 升高；

2) 神经内分泌激活：交感神经系统、RAS、血管加压素 (VP) ↑，导致小血管痉挛，外周阻力增加，心率增加，血液和局部组织中 AT II 水平升高也引起小动脉痉挛，醛固酮升高，不仅加重血液动力学紊乱，还直接损害心脏，加剧 CHF 恶化，形成恶性循环；

3) 心肌受损，心室重构：心肌受损，心肌负荷过重，使室壁应力增加，导致心室扩大，心肌肥厚，以代偿维持心室功能，但肥大的心肌细胞处于缺血和能量饥饿状态，致使心肌死亡和纤维化。剩下的存活心肌，负荷进一步加重并伴进行性纤维化，如此恶性循环，至不可逆心肌损害的终末阶段。

根据患者临床表现，可分为：

- 1) 左心功能不全：主要表现为肺循环淤血和心排除量降低综合征。
- 2) 右心功能不全：主要表现为体循环过度充盈，静脉压增高，各脏器淤血、水肿，产生体循环淤血综合征。右心功能不全多继发于左心功能不全。
- 3) 全心功能不全：又称双侧心功能不全，临床上最常见。《实用内科治疗学》P978

治疗方法：

心功能不全的治疗目的：纠正血流动力学异常，缓解症状；提高运动耐量，改善生活质量；防止心肌损害进一步加重，阻止、延缓或逆转心肌或血管重构；延长患者寿命，降低病死率。

心功能不全治疗原则：去除心功能不全发生发展的始动机制，预防和治疗原发病；稳定心功能不全的适应或代偿机制，避免发展到失代偿阶段；缓解心功能异常。

1) 一般治疗: 消除病因和诱发因素, 如: 控制高血压, 改善心肌缺血, 心律失常, 治疗甲亢等; 休息; 控制钠盐食入。

2) 手术和介入疗法: 矫正先天性心脏畸形、心脏瓣膜病变修补、冠脉搭桥、支架等。

3) 心理治疗:

4) 药物治疗: 药物治疗CHF 历史悠久。

公元前16世纪, 在埃及草纸文中就记载海葱利尿作用;

公元前4世纪希腊人发现海葱(地中海洋葱)的提取物能促进利尿; 此后近2000年欧洲人用洋地黄叶内服利尿;

公元1785年英国医师W. Withering 首次报道了洋地黄有利尿作用并间接提及洋地黄对心脏的作用, 但并未将消除水肿与心脏作用联系起来;

19世纪洋地黄曾被用于治疗多种疾病, 如发热、炎症等, 19世纪最重要的工作是从洋地黄中提取了混合苷及纯苷; 20世纪20年代发展为治疗CHF 的主要药物;

我国东汉末年著名医学家张仲景所著《金匱要略方论》中记载的用华东葶苈子加大枣的“泻肺汤”治疗“肺壅喘急不得卧”、“面目浮肿”这些症状都符合CHF 病情。是祖国医学最先认识并使用含强心苷的植物治疗CHF 的记载。20世纪50年代前是单独用洋地黄类强心苷治疗CHF 时代。

治疗 CHF 的药物研究进展及分类:

20世纪50年代前: 当时认为CHF 的主要原因是心肌收缩力下降, 所以单独使用增加心肌收缩力的药物(强心苷类地高辛等), 即心-心治疗模式;

20世纪50年代后: 认识到 CHF 与水肿、体液调整障碍有关, 提出了心-肾治疗模式, 即采用利尿药(利尿药噻嗪类)加强心药不仅可以消除CHF 时的水肿, 还发现由于减少了血容量, 可以减轻心脏负荷, 改善心功能, 是治疗CHF 的重大进展;

20世纪70年代: 了解到许多血液动力学参数与 CHF 的关系, 提出了心-循环、心-血流动力学治疗模式, 推动临床使用血管扩张药(硝普钠等)、正肌血管扩张药(氨力农、米力农等)、 β -受体激动药(多巴酚丁胺等)治疗CHF;

20世纪80年代: ACEI 有阻止心脏重构, 降低死亡率作用, 同时认识到心脏重构是CHF 最重要的危险因素, 它的发生与交感神经、肾素血管紧张素醛固酮系统等神经体液因素有关, 提出了心-神经体液治疗模式。采用了血管紧张素转化酶(ACEI)卡托普利等以及 Ang II 受体(AT₁)阻断药(氯沙坦等)、磷酸二酯酶III抑制剂(安力农等);

20世纪90年代: 对心-神经体液治疗模式有了进一步认识, 将原来视为禁用的 β -受体阻断药(卡维地洛等)用于治疗CHF, 取得了降低病死率的效果; 同时, 钙增敏剂(近0年)匹莫苯等、钙通道阻滞药(近10年)氨氯地平等。

未来: 基因工程与分子生物学的进展已渗入到心血管医学研究中, CHF 发病时也见基因表达异常, 因此预测基因治疗必将是新世纪治疗CHF 的新方向之一。

(一) 强心苷类

强心苷是一类具有正性肌力作用的苷类化合物, 分为两级。植物中的是天然的一级苷, 如毛花苷丙(西地兰), 我国含强心苷的植物资源丰富, 8个科30余种植物分布在全国各地, 如夹竹桃科的夹竹桃、罗布麻等。提取过程中经水解得到的是二级苷, 如地高辛、洋地黄苷、铃兰毒苷等。

[构效关系]

强心苷由糖和苷元结合而成。苷元是由一个甾核和一个不饱和内酯环结合而成, 是药物发挥正性肌力作用的基本结构。糖的种类除葡萄糖外, 都是稀有糖, 如洋地黄毒糖, 糖是正性肌力的辅助成分, 能增加苷元的水溶性, 延长苷元的作用时间。糖的数量也影响苷元作用, 一般三糖苷作用最强。各种强心苷的作用性质基本相同, 只是化学结构上某些取代基团不同, 故作用有强弱、快慢、久暂之分。作用强度与作用持续时间重要取决于经过醚桥与甾核 C3连接的1-4个分子的糖, 如果改变糖的连接位置, 则强心苷作用强度减弱, 持续时间缩短。

强心苷与肾上腺皮质激素都有甾核, 但它们的甾核结构各异。强心苷甾核上有三个重要取代基, 即强心苷发挥正性肌力作用所必须的结构:

①C3位上的 β 羟基;

②C14的 β 构型的羟基且羟基的多少与药物的极性有关,

③C17必须是不饱和的内酯环, 如为饱和内酯环或开环结构则失去正性肌力作用。

[药理作用与机制]

1. 对心脏的作用

①加强心肌收缩力(正性肌力作用positive inotropic action)

强心苷对心脏有高度选择性, 对正常人心输出量影响不大, 因为药物增强心肌收缩力的作用与收缩血

管，增强外周阻力的作用相抵消。对CHF患者，能明显加强衰竭心脏的收缩力，增加心输出量，从而解除心功能不全症状。（通过间接反射性作用，抑制了处于兴奋状态的交感神经活动，外周阻力不上升，所以心排出量增加）。

心肌收缩过程由三方面因素决定：

- ①收缩蛋白及调节蛋白；
- ②物质代谢与能量供应；
- ③兴奋-收缩耦联的关键物质Ca²⁺。

已证明强心苷对前两者无直接影响，但能增加心肌细胞内Ca²⁺量，认为这就是强心苷正性肌力的基本机制。始发因素是抑制了心肌细胞膜上的Na⁺-K⁺-ATP酶。该酶就是强心苷受体。即强心苷与心肌细胞膜上的受体结合后发挥正性肌力作用：

强心苷受体Na⁺-K⁺-ATP酶，由α和β亚基组成的二聚体。α亚基是催化单位，有8个疏水性跨膜α螺旋段（H₁-H₈），其中H₁-H₂之间胞外小祥的12个氨基酸残基是强心苷结合位点，H₃-H₄间的小祥也可能参与。强心苷与酶结合后，使α亚基构象发生变化，酶的活性下降。

在体内，治疗剂量的地高辛抑制Na⁺-K⁺-ATP酶的活性约20%。结果导致心肌细胞内K⁺减少，Na⁺增加。细胞内Na⁺增加能刺激Na⁺-Ca²⁺交换系统的双向交换机制（Na⁺外流增加，Ca²⁺内流增加，或Na⁺内流减少，Ca²⁺外流减少），最终造成细胞内Na⁺浓度下降，Ca²⁺浓度上升，肌浆网摄Ca²⁺增多，储存增加。另外研究发现，细胞内Ca²⁺少量增加时，还能通过心肌细胞膜钙离子通道，使动作电位2相内流Ca²⁺增多，此又能触发肌浆网膜的Ca²⁺释放，即“以钙释钙”。这样，在强心苷的作用下，心肌内可利用的Ca²⁺量增加，促进心肌细胞兴奋-收缩耦联的作用，故心肌收缩力增强。

正性肌力的主要特点是：

加快心肌纤维缩短速度，使心室收缩期缩短，ECG表现为Q-T间期缩短，舒张期相对延长，从而增加心肌供血和回心血量；

心肌收缩力加强，心输出血量增加，心室内残余血量减少，心室容积缩小，室壁张力降低，使患者心肌耗氧量降低。

②减慢心率（负性频率作用negative chronotropic action）

心功能不全时心率加快是因为心输出量减少，交感神经活性增高，颈动脉窦、主动脉弓压力感受器敏感性下降所致的一种代偿反应。强心苷减慢心率是继发于药物的正性肌力作用，即心肌收缩力加强所产生的强有力的脉搏波动，作用于窦弓压力感受器，反射性地兴奋迷走神经，从而抑制窦房结使心率减慢。此外药物还可以直接兴奋迷走神经与结状神经节，增加窦房结对Ach的反应性。ECG表现为P-P间期延长。

心率减慢对缓解心功能不全时的症状是有利的，因为心率减慢可减少心肌耗氧量，有利于心脏休息；同时由舒张期延长增加静脉回心血量，心排出量得以提高；另外冠脉血流量增加有利于心肌营养供应（舒张期的冠脉血流量占总冠脉血量的85%）。

③对心肌耗氧量的影响

决定心肌耗氧量的主要因素包括心肌收缩力、心率、每分钟射血时间、心室壁张力（心室容积），其中心室壁张力最重要。心功能不全时，往往因为心脏扩大，心室壁张力增加使心脏耗氧量增加，加之心率加快进一步加重了心肌耗氧量。强心苷可因使CHF的心肌收缩力加强而增加心肌耗氧量，但心肌收缩力加强使射血时间缩短，心室内残余血量减少，心室容积缩小，心室壁张力下降，以及对心脏的负性频率的综合作用，心肌总耗氧量非但不增加反而有所下降。这也是强心苷类药物的正性肌力作用区别于儿茶酚胺类药物的显著特点。这一特点对于心脏已经扩大并伴有心绞痛的CHF患者是有益的，但对于对正常人或心室容积未扩大的冠心病、心绞痛患者，可增加耗氧量，并无益处。

④对心肌电生理特性的影响

强心苷对心肌电生理的影响是复杂的，它有直接对心肌细胞的作用，也有通过迷走神经的间接作用，还有心脏的不同部位、药物的不同剂量、病情的不同，反映不尽相同，作用也有差异。

强心苷在治疗剂量下可通过增加迷走神经兴奋性这一间接作用，加速K⁺外流，增加最大舒张电位与阈电位的距离，从而降低窦房结的自律性使窦性频率减慢，也使心房有效不应期缩短。

迷走神经兴奋还可减慢Ca²⁺内流，房室结除极减慢，因而房室传导减慢。这是强心苷治疗防扑、房颤的重要依据。

另外强心苷还可以通过抑制Na⁺-K⁺-ATP酶的直接作用，减少细胞内K⁺，减小最大舒张电位（MDP绝对值减小）与阈电位的距离，提高浦氏纤维的自律性和缩短ERP。这是地高辛中毒时出现室颤或室性心动过速的机制。

⑤对ECG的影响

治疗剂量的强心苷最早引起ECGT波的变化，出现幅度减小、低平甚至倒置。S-T段下降并呈鱼钩状，与动作电位2相缩短有关；P-R间期延长反映传导速度减慢；Q-T间期缩短，说明浦氏纤维和心室肌APD时

程缩短；P-P 间期延长，反映心率减慢。ECG 检查不仅是临床判断是否应用强心苷的依据，也是检查药物是否中毒的依据。

2. 对神经内分泌的影响

①对神经系统的作用

心功能不全时交感神经兴奋性明显提高，血浆中 NA 含量显著增加，可直接产生对心脏的毒性作用，是促进病情发展的危险因素，NA 的水平变化是判断CHF 预后的重要指标。强心苷一方面可以通过正性肌力作用，直接兴奋迷走神经间接抑制交感神经，另一方面对交感神经也有直接抑制作用。长期应用地高辛，可以降低循环中的NA 浓度，抑制交感活性，改善CHF 预后。但要注意用药剂量，减少药物的毒副作用。

②对神经内分泌的影响

现已知CHF 的发生与发展与神经内分泌失调有重要关系。地高辛通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS)，降低血浆肾素活动，减少 AT II 及醛固酮的分泌，产生对心脏的保护作用。强心苷能促进心钠素 (atrialnatriureticfactor, ANF) 的分泌，恢复 ANF 受体的敏感性，对抗RAS 产生利尿作用。ANF 是心房释放到血液的激素，有利尿、排钠和降压作用，现在中枢和外周神经系统也发现有ANF 样物质。脑内注射 ANF 产生利尿，抑制垂体后叶加压素 (vasopressin, Vp) 分泌，对抗 AT II 的饮水行为。外周神经中含的 ANF，能抑制交感神经节后纤维释放NA，减少肾上腺髓质合成儿茶酚胺。ANF 受体分B、C 两种类型。

3. 对血管的作用

强心苷可收缩血管平滑肌，增强外周阻力，减少局部血流。对于CHF 患者，强心苷直接或间接抑制交感神经活性超过药物缩血管效应，使外周阻力下降，增加局部血流。

4. 对肾脏的作用

强心苷可抑制肾小管细胞 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶，减少肾小管对 Na^+ 的重吸收，产生直接利尿作用。并通过加强心肌收缩力，增加心排出量进而增加肾血流量，间接产生利尿作用。

[体内过程]

详见教材

[临床应用]

强心苷治疗CHF 历史悠久，多年的应用发现药物临床应用的优点是：作用维持较持久，无耐受现象，有神经内分泌样作用，给药方便，至今仍是治疗CHF 的基本用药，对于中度、重度CHF 的治疗是不可缺少的；但由于药物造成钙超载，缺乏正性松弛作用，不能纠正舒张功能障碍，长期使用疗效差，且不能延长患者生存时间，所以使用受限。

1. 治疗CHF

凡是心脏收缩功能发生障碍，都可使用强心苷，但对不同病因的CHF 治疗效果有差异：

①伴有房颤或心室率快的CHF 疗效最好；

②对高血压性心脏病以及慢性冠心病，尤其是心脏已扩大引起心功能不全或瓣膜病、先天性心脏病所致低排血量的CHF 疗效良好；

③贫血、甲亢、VitB₁ 缺乏症所致CHF，因能量产生障碍，疗效较差；

④肺原性心脏病、心肌炎、或风湿活动期的CHF 疗效差。因为缺氧的心肌，除能量代谢障碍外，还可因儿茶酚胺释放增加，提高浦氏纤维的兴奋性；

⑤心肌外机械因素所致CHF，疗效差，甚至无效或有害，如缩窄性心包炎、重度二尖瓣狭窄。

治疗某些心律失常

①房颤 (>350次/分钟)：主要危害在于心房过多冲动下传到心室，引起心室频率过快，心室充盈不足，不能有效地泵出血液，导致循环障碍。强心苷并不停止或取消房颤，而是抑制房室传导，使较多的冲动不能通过房室结下达到心室，隐匿在房室结中，缓解心功能不全的症状。

②房扑 (250次/分钟)：与房颤比，源于心房的冲动较房颤少，但冲动较强，容易传入心室，引起心率过快而且不易控制。强心苷可缩短心房肌的有效不应期，使房扑转为房颤，然后再通过负性传导作用，减慢心室率。部分患者可以恢复窦性心率。

③阵发性室上性心动过速：强心苷可兴奋迷走神经活性，降低心房肌的自律性，终止阵发性室上性心动过速的发作。

注意二点：

①不能用于室性心动过速，

②强心苷中毒时也会出现阵发性室上性心动过速，应先予以鉴别。

[不良反应]

强心苷治疗CHF 安全范围小。对药物的敏感性个体差异大，中毒症状与CHF 症状不易鉴别，因此毒性反应发生率高，约有20%用药者会发生不同程度的毒性反应。

强心苷的毒性反应与药物抑制 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶的程度有关，当 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶的活性抑制 >30%，即可出

现毒性反应；当达到或超过60-80%，则产生明显的毒性反应。主要是心肌细胞内钙超载和心肌细胞低钾造成。

1. 胃肠道反应：最常见早期中毒反应，是由于药物兴奋了延髓催吐化学感受区引起。剧烈呕吐应减量或停药；

2. 中枢神经系统反应：除一般的中枢神经系统反应外，如出现视觉异常：黄视、绿视、视物模糊等即为中毒先兆，需停药；

3. 心脏反应：是强心苷最危险的毒性反应，主要表现为各种类型的心律失常，均需停药。

①快速型心律失常

②房室传导阻滞

③窦性心动过缓

[禁忌症]

①预激综合征合并室上性心动过速；

②室性心动过速；

③肥厚性梗阻型心肌病；

④房室传导阻滞；

⑤单纯二尖瓣狭窄、窦性心律时发生的肺淤血症状；

⑥病态窦房结综合征；

⑦动脉瘤；

⑧严重的心肌衰竭性CHF。

强心苷中毒的处理

①停药：出现中毒先兆，及时停药，监测强心苷血药浓度有助于及早发现。一般地高辛血药浓度3ng/ml，洋地黄在45ng/ml即可诊断为中毒。

②补钾：洋地黄中毒常伴有低钾，但血清钾正常并不代表细胞内不缺钾，所以药物中毒时，低钾与血清钾正常者都应补钾但不可过量（发生传导阻滞不能补钾，因钾离子能抑制传导）。

③补镁：镁是ATP酶的激动剂，缺镁时钾不能进入细胞内，故顽固性低钾经补钾治疗仍无效时，常表明患者缺镁，补镁后中毒症状很快消失。补镁还有助于纠正心力衰竭，增进食欲。因此有人认为洋地黄中毒时，不论血钾水平如何，也不论心律失常性质如何，只要不是高血镁症，均可补镁。但肾功能不全、神志不清和呼吸中枢抑制的患者补镁应慎重，以防加重昏迷及诱发呼吸停止。

消胆胺（降脂树脂1）：在肠道内络合洋地黄，打断药物的肝肠循环，减少洋地黄吸收和血液浓度。

苯妥英钠：与强心苷竞争 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶，恢复 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性。是治疗洋地黄中毒引起的各种早搏和快速性心律失常最安全、最有效的药物，尤其对治疗室速疗效好。

利多卡因：适用于室性心律失常

特异性地高辛抗体Fab片段：用于治疗严重的地高辛中毒，它可使心肌的地高辛迅速转移到抗体上，形成没有活性的地高辛-抗体片段复合物，解毒作用迅速可靠，但可导致心力衰竭恶化。

电复律：洋地黄中毒引起的快速心律失常一般不采用电复律，因为常引起致命性室颤，只有在各种治疗措施均无效时，作为最后的手段。

阿托品：M-R阻断药治疗药物中毒时的缓慢型心律失常和房室传导阻滞，一般不选用异丙肾上腺素，以防引起或加重室性异位搏动。

起搏器：洋地黄中毒引起严重窦性心动过缓（心室率 <40 次/分），伴有明显的脑缺血症状或发生晕厥等症状、药物治疗无效时，可考虑安装人工起搏器。

[药物相互作用]《实用内科药物治疗学》P185-188

①与抗心律失常药合用

②与排钾利尿药合用

③与促进胃肠运动药合用

④与抑制胃肠运动药合用

⑤与抗心肌缺血药合用

⑥与抗高血压药合用

⑦与血管活性药物合用

⑧与洋地黄类强心苷类药物自身的相互作用

⑨与其它药物合用

[给药方法]

体存量：患者体内洋地黄的蓄积量

化量、饱和量、全效量：达到最大或最好疗效时洋地黄体存量

有效治疗量、负荷量：发挥较好疗效时最小的洋地黄量，相当于洋地黄饱和量的1/2-1/3。

1. 速给法适用于病情紧急，2周内没有用过强心苷类药物的患者，在24h内达到负荷量；
2. 缓给法适用于轻、中度和慢性患者，在2-3d达到负荷量，
3. 每日维持疗法每日服用维持量洋地黄，经过5-7个半衰期，即可达到药物的有效治疗浓度
4. 补充维持量根据病因、病情和治疗反应决定每日维持量及疗程

洋地黄毒苷地高辛毛花苷G 毒毛花苷K

负荷量mg0.71.50.80.25~0.5

维持量mg0.05~0.10.125~0.5

（二）利尿药

利尿药治疗CHF的目的是通过减少水钠潴留，减少心脏前负荷，消除或缓解静脉充血和外周水肿。降低静脉压有两个有利作用：减少水肿及其症状；减小心脏体积，提高泵血效率。故利尿药与强心苷均为治疗CHF一线药。

CHF时，血管壁内Na⁺含量增加，可通过Na⁺-Ca²⁺交换，增加血管平滑肌内Ca²⁺的水平，促进血管收缩，并增加血管壁对升压物质的反应性。利尿药促进Na⁺排出，减少血管内Ca²⁺的含量，使血管壁张力下降，外周阻力下降，因此可以降低心脏的后负荷，改善心功能，减轻CHF的症状。

对CHF有水肿或有明显充血、淤血患者效果好，无上述症状者，应用利尿药并无意义，反而会因激活神经内分泌功能，兴奋RAAS，增加血浆NA水平，产生不利影响。

- ①轻度CHF，中效能利尿药：噻嗪类；
- ②严重CHF，高效能利尿药：呋塞米；
- ③CHF伴高醛固酮血症，低效能利尿药（保钾利尿药）：螺内酯。

久用利尿药的不良反应包括：低血钾、低镁、低钠，还可以导致糖代谢紊乱，高血脂症，激活RAAS系统，后者是CHF发病中的恶化因素。

注：醛固酮是导致左室肥厚和CHF的重要病理生理机制之一。心肌细胞、成纤维细胞、血管平滑肌细胞中存在大量醛固酮受体，

- ①参与心肌重构过程，引起心肌纤维化；
- ②引起水钠潴留；
- ③减少血镁、血钾，诱发心律失常和猝死；

④减少心肌细胞摄取儿茶酚胺，加强NA致心律失常作用等。醛固酮与受体结合后的这些作用都能促进心脏功能障碍和CHF恶化。螺内酯通过阻断醛固酮受体，拮抗醛固酮的上述作用，所以些教科书将螺内酯单独归为醛固酮拮抗药，在多项临床实验研究中发现，螺内酯可以使CHF患者死亡率下降30%。

（三）血管扩张药

[药理作用及应用]

血管扩张药通过各自不同的作用机制，阻断CHF时神经内分泌反应引起的恶性循环，扩张小静脉或小动脉产生疗效：

1. 扩张小动脉，使外周血管阻力即心脏后负荷降低而增加心输出量。适用于心输出量明显减少而外周阻力升高的患者。这类药物包括：肼屈嗪（抗高血压药）和钙通道阻滞药：氨氯地平等。
2. 扩张小静脉，使回心血量减少，降低左室舒张末压而减轻心脏前负荷。适用于肺静脉压明显升高，肺部淤血症状明显的患者。这类药物包括：硝酸酯类药物（抗心绞痛药）
3. 均衡性扩张血管，可以改善上述两种症状。适用于心输出量低而肺静脉压高，有肺部淤血的患者。这类药物包括：哌唑嗪（ α_1 受体阻断药）和硝普钠（抗高血压药）。
4. 改善左室舒张期顺应性。CHF时，左室舒张末压的增高大于左室舒张末容积的增高，表明左室舒张末期顺应性降低。血管扩张药可以降低左室舒张末压，使心肌的收缩与舒张更趋于一致。

血管扩张药不仅能改善CHF的症状，还能降低病死率，提高患者生活质量，但药物尚不能替代强心苷的正性肌力作用。故药物的选择应用应根据病因、病情而定。

现在认为，血管紧张素I转化酶抑制药（ACEI）以及AT₁受体阻断药，不应归类为血管扩张药。

[注意事项]

（四）血管紧张素I转化酶（ACE）抑制药及相关受体阻断药

1. 血管紧张素转化酶（ACE）抑制药

[作用机制]

- 1) 抑制ACE，明显减少血液循环和局部组织中的Ang II量，减轻Ang II在CHF时的不利作用；
- 2) 增加缓激肽含量（现已证明ACE与激肽酶II是同一种物质），通过刺激NO、cGMP、血管活性前列腺素PGI₂的产生，发挥扩张血管、拮抗Ang II、抑制血管和心肌生长的作用；
- 3) 抑制心肌重构，Ang II作用于AT₁受体后，引起细胞增殖和心肌重构。ACEI减少Ang II生成，阻止

Ang II、NA、醛固酮的促生长作用，并增强缓激肽抑制心肌重构的作用。

2. Ang II受体(AT)阻断药

血管紧张素受体AT有四种亚型，在人类心肌中 Ang II受体有两种亚型：AT₁和AT₂，AT₁主要分布在心血管、肾、肺、神经系统，AT₂主要分布在肾上腺髓质、脑组织。Ang II的心血管作用主要由AT₁介导，AT₂的生理作用尚未完全清楚。

氯沙坦(losartan)、依白沙坦(irbesartan)是AT₁的非肽类阻断药，

[药理作用]

1) 拮抗Ang II对心血管系统的生物学作用，逆转心肌肥厚、左室重构及心肌纤维化。

2) 药物对肾脏有一定的保护作用，可拮抗Ang II所致肾小球、近端肾小管肥大；肾小球增殖及肾小球硬化、入球出球小动脉痉挛，改善肾血液动力学。

临床除用于治疗高血压，还适用于治疗由肾素活性提高，Ang II增多所致CHF。

(五) β受体阻断药

20世纪70年代前，认为β受体阻断药的负性肌力、负性频率作用，禁用于治疗CHF。直到20世纪70年代中期，大规模的临床实验证明长期应用β受体阻断药能给大多数CHF患者带来益处，降低死亡率，开创了拮抗交感神经系统活性治疗CHF的新途径。目前是临床上一类治疗CHF的常规用药。

常用药物为非选择性β受体阻断药，如卡维地洛(carvedilol)，可以阻断β₁、β₂和α₁受体。该药是FDA批准用于延长心衰进展、降低发病与死亡率综合的唯一β受体阻断药。卡维地洛小剂(6.25mg)表现出对β₁受体选择性，大剂量(25mg)兼能阻断β₁、β₂、α₁受体，表现出较全面的抗肾上腺素能作用。

[药理作用与机制]

1. 抗交感神经作用：拮抗CHF时过高的交感神经活性、减慢心率、抗心律失常；抑制外周血管收缩；抑制RAAS系统激活；抑制CHF时高浓度的NA对心肌的直接毒性作用，抑制由于NA过多导致的钙超载、细胞能量消耗、线粒体损伤，从而避免心肌坏死；

2. 上调β₁受体作用；CHF时β₁受体下调，导致β₁受体对正性肌力药物反应性减弱；

3. 由于药物是非选择性阻β受体阻断药，还可以阻断突触前膜β₂受体，抑制NA释放；

4. 阻断α₁受体(CHF时α₁受体上调)，扩张血管，抑制心肌重构；

5. 抗氧化、抗炎作用。

[临床应用]

适用于各种原因导致的CHF，但疗效最好的是扩张性心肌病或缺血性心肌病导致的CHF患者。

[不良反应]

1. 血压降低；

2. 心动过缓和心脏传导阻滞。

[注意事项]

有以下情况者应忌用或慎用β受体阻断药：

1. 急性CHF；因为在急性CHF时，交感神经兴奋是维持心输出量和组织灌注的主要代偿机制。

2. 伴有哮喘、低血压、心动过缓(心率<60次/min)、II度以上房室传导阻滞患者；

3. 纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为III级的不稳定CHF和IV级患者；

4. 长期用药后不能突然停药，以免出现停药反应。

(六) 其他抗CHF药

1. 磷酸二酯酶III抑制药(phosphodiesterase-IIIinhibitor, PDE-III抑制剂)

磷酸二酯酶(PDE)有7种亚型，广泛分布在心肌、平滑肌、血小板及肺组织中。心肌细胞和血管平滑肌细胞内主要是PDEIII，是降解细胞内cAMP主要的亚型。

[作用机制]

①抑制磷酸二酯酶III的活性，增加心肌细胞中cAMP含量，激活局部分布的蛋白激酶A(PKA)，使受磷酸化，解除了受磷酸蛋白对肌浆网的抑制作用。这样肌浆网即可以从细胞浆中摄取Ca²⁺，引起心脏舒张，又可释放Ca²⁺引起心脏收缩。

②抑制磷酸二酯酶III的活性，增加血管平滑肌细胞中cAMP含量，引起血管舒张，特别对静脉容量与肺血管床扩张较明显。(血管平滑肌中cAMP、cGMP升高均舒张血管)。

氨力农(amrinone)、米力农(milrinone)

化学结构为双吡啶类药物，通过抑制磷酸二酯酶III的活性，增加cAMP实现正性肌力作用，药物还能直接舒张外周血管，降低外周阻力和肺动脉楔压，从而增加心输出量和心脏指数，对心率和血压无明显影响。此类药物又称为强心扩管药(inodiator)或正肌扩管药(inodilatingdrugs)。

氨力农是第一代药物，长期用药不良反应发生率高，特别是大约有15%的用药者发生血小板减少，医导致死亡。药物还有影响肝功能等不良反应，现已少用。

米力农是第二代产品，作用比氨力农强15~20倍，虽对骨髓和肝脏的毒性作用比氨力农小，但有心律失常的不良反应，现已不用。

维司力农的化学结构为喹啉类药物，药物的作用机制除了能抑制磷酸二酯酶III的活性外，还能促进Ca²⁺、Na⁺内流，K⁺外流等，但药物的使用安全范围很窄，每天口服30者，病死率增加11%，每日口服60者，病死率增加21%，目前在美国，临床上一般不使用维司力农治疗CHF。

2. 钙增敏剂 (calcium sensitizers)

在治疗CHF的过程中，钙增敏作用受到重视。所谓钙增敏作用是指增加肌钙蛋白对钙的敏感性，从而在不增加细胞内Ca²⁺的浓度下，加强心肌收缩性。因为不需要增加钙的浓度，所以可以节约部分供Ca²⁺转运所消耗的能量，同时也可以避免细胞内Ca²⁺浓度过高引起的不良后果。

匹莫苯 (pimobendan)、硫马唑 (sulmazole)、噻唑嗪酮 (thiadiazinone) 是近年研究发现的治疗CHF的新药，药物除了增加肌钙蛋白 C (troponin C, TnC) 对 Ca²⁺的敏感性，增强心肌收缩力外，还具有不消耗能量的优点。但药物缺乏心肌舒张期的松弛作用，对血管平滑肌收缩性的增强可能会对CHF的病情发展带来不利因素。虽然大多数药物还兼有抑制PDHIII的作用，即有正性肌力、舒张血管作用可以部分抵消药物的副作用。由于该类药物可降低CHF患者的存活率，故尚需进一步探讨药物的机制和观察药物的临床疗效。

3. 钙通道阻滞药

钙通道阻滞药治疗CHF的有利作用是：1

- 1) 扩张外周动脉，降低总外周血管阻力，减轻心脏的后负荷，改善CHF的血流动力学障碍；
- 2) 具有降压和扩张冠状动脉的作用，对抗心肌缺血；
- 3) 改善舒张期的功能障碍，缓解钙超载，改善心室的松弛性和僵硬性。

钙通道阻滞药治疗CHF的不利因素是：

- 1) 负性肌力作用；
- 2) 激活交感神经、RAS、VP等神经内分泌作用，加重CHF。

因此在从多的钙通道阻滞药中只有氨氯地平 (amlodipine) 具有对心脏的抑制作用低，血管的选择性高，抑制CHF时的神经内分泌异常，同时还具有抗动脉粥样硬化，抗TNF- α 及抗白介素的作用，因此对伴有高血压、心绞痛及心肌缺血的CHF有较好的疗效。氨氯地平是90年代开发的新一代二氢吡啶类钙通道阻滞药。

4. β 受体激动药

鉴于CHF全过程中交感神经都处于激活状态，而且是病情恶化的主要原因之一，因此 β 受体激动药不用于治疗CHF。

曾用过：非特异性 β 受体激动药：普瑞特罗，取的一定疗效，但药物下调 β_1 受体，并易引起心律失常致死，现已不用。

β_2 受体激动药：沙丁胺醇，但因CHF时， β_2 受体反应性低，疗效不明显，即停用。

①小剂量的多巴胺 $<2\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 主要选择性作用于D₁、D₂受体，扩张肾、肠系膜、冠状血管，能增加肾血流量和肾小球滤过率，促进排钠；

②稍大剂量的多巴胺 $2\sim 10\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 激动 β 受体，并促进NA释放，能增加外周血管阻力，加强心肌收缩性；

③大剂量的多巴胺 $5\sim 20\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ，激动 α 受体，收缩血管增高心脏后负荷。

因此，多巴胺用于治疗CHF时，多选用小剂量静脉滴注： $1.5\sim 10\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。

该类药物还包括多巴酚丁胺 (dobutamine)、异波帕胺 (ibopamine) 扎莫特罗 (xamoterol) 等，因可增加死亡率，不宜作CHF常规治疗用。

二、抗心律失常药 antiarrhythmic

(一) 心律失常

心脏节律性收缩是由窦房结产生的节律性电冲动触发产生的，窦性节律通常为60~100次/分。改变这种节律和频率就是心律失常。心律失常有快、慢之分，本章只介绍抗快速心律失常药。快速心律失常从早搏到颤动，实际上是一个从量变到质变的过程：1~2个提前激动是早搏，连续3个以上的提前激动则为心动过速，若大于250次/分钟则为扑动，若频率再增快（一般大于350次/分钟）而且不规则，则为颤动。

室性心动过速（简称室速）：起源于希氏束分叉以下的心动过速；室上性心动过速：起源于希氏束分叉以上的心动过速。

心律失常是临床心脏病最常见的问题之一，它可以是单独疾病，也可以是并发于其他器质性心脏病的临床表现。可以是没有任何症状或只有轻微的症状（心悸、心慌等）；某些严重心律失常也可以威胁患者生命，而这种死亡经常是突然、快速发生，临床称之为“猝死”。虽然治疗心律失常的方法与手段近年来发展很快，包括：心脏电复律、电除颤、电起搏、导管消融术等，但药物治疗仍是主要的治疗手段，熟悉各种抗心律失常药的电生理作用（作用机制）、药效学、药动学。掌握用药适应症及合适的剂量，可以发

挥药物最好的治疗效果，避免不良反应，挽救患者生命。

1. 心律失常的电生理学基础

正常心肌细胞电生理特性：

心肌动作电位（以心室肌细胞为例）分为5期（相）：

①0相—在适宜的外来刺激作用下，心肌细胞兴奋，胞内电位由静息状态下的 -90mV 迅速上升到 $+30\text{mV}$ 左右，构成动作电位的升支，此相主要由 Na^+ 快速内流引起。

②1相—当除极达顶峰之后，立即开始复极，复极初期又称1相，膜内电位由 $+30\text{mV}$ 迅速下降到 0mV 左右。快速复极初期，由 K^+ 的短暂外流所致。主要由瞬间外向钾通道产生的电流（ I_{to1} ， I_{to2} ）。

③2相—2相复极过程非常缓慢，基本停滞在 0mV 左右，记录图形比较平坦，故复极2相又称为平台期。此相所涉及的离子流较复杂，一般认为是由于 Ca^{2+} 、及少量 Na^+ 的内流和 K^+ 的外流和所致。

④3相—2相复极延续成3相，二者之间界线不明显，膜内电位由 0mV 左右较快地下降到 -90mV ，完成复极化过程，又称快速复极末期，它是由延迟整流钾通道电流引起 K^+ 的快速外流所致。

⑤4相—4相膜电位稳定于静息电位水平，因此又称静息期。4相 I_f 是一种去极化的 Na^+ 内向电流，在自律性细胞则为自发性舒张期去极。

心肌细胞生物电的形成机制非常复杂，还包括 Cl^- 的外流， Na^+ 、 Ca^{2+} 酶的作用， Na^+ 、 Ca^{2+} 交换等，不多述。

心肌细胞去极后必须恢复到 -60mV 时，受到刺激才能发生传播性兴奋，此段距离的间隔时间称有效不应期（effectiverefractoryperiod, ERP），即反映快钠通道恢复有效开放所需要的最短时间。动作电位0相到3相之间这段时间称做动作电位时程（actionpotentialduration, APD）。ERP 时间长短与 APD 的长短变化一致，但程度可有不同。ERP 时间长短由各离子通道活性恢复时间和动作电位时程决定，这对于心律失常的发生及治疗至关重要。静息电位负值变小可以使通道活化时间滞后，通道活化时间延长则 ERP 延长。

2. 心律失常的发生机制

窦房结是心脏正常的起搏点，窦房结的兴奋沿着正常传导通路依次传导下行，直至整个心脏兴奋，完成一次正常的心脏节律。在心脏兴奋传导的过程中，任何一个环节发生异常，都会导致心律失常。

1) 动形成障碍，又称为冲动起源异常

A. 正常自律机制改变

由于参与正常舒张期自动除极化形成的起搏电流的动力学和（或）电流大小的改变而引起的自律性变化称为正常自律机制改变。因此，正常自律机制改变只见于具有自律性的心肌细胞，包括起搏细胞、（P 细胞）和普肯野细胞。

自律性细胞兴奋周期由动作电位时程（APD）和舒张期两部分组成，其中任何一部分缩短，细胞兴奋次数增加（即心率加快）。但舒张期更重要，受三方面因素决定：最大舒张电位（静息电位）、4相除极上升速率（斜率）、阈电位。最大舒张电位绝对值增大（ $-80\sim-100$ ）；4相除极上升速率下降；阈电位绝对值减小（ $-65\sim-45$ ）都可以降低自律性。（7版 P. 249T14-5）

交感神经兴奋（儿茶酚胺类物质过度释放）、电解质紊乱（低血钾）、缺氧、心肌张力增加（过度牵拉）等因素通过增加4相上升斜率，使自律性增加。

迷走神经兴奋，将通过增加最大舒张电位绝对值、减小4相上升斜率来降低自律性细胞的自律性。

正常自律性改变引起的心律失常治疗原则应是治疗病因为主，常见的病因包括各种生理刺激（主要是神经系统，如精神紧张、激动等），药物（如茶碱、咖啡因等）及某些疾病状态（如发热、基础代谢变化等）。其他房性及室性心律失常亦可见。

B. 异常自律机制形成

由非正常的离子流激活心肌细胞，包括生理状态下的非自律性细胞（如心房肌、心室工作细胞）使之出现很高的自律性称之为异常自律机制改变。

非自律性心肌细胞在病理情况下出现异常自律性。可能也是由于心肌缺血、缺氧等原因造成（特别是低血钾时，可以反复出现自发活动）。

钙通道阻滞药对异常自律机制造成的心律失常有较好的治疗效果。

2) 触发活动（triggeredactivity）

是指冲动的形成是由于紧接着前一个动作电位后的第二次阈值除极化，又称为后除极（afterdepolarization）。根据触发活动出现的时间，后除极可分为：

A. 早后除极（earlyafterdepolarization, EAD）是心肌尚未完全复极时出现的去极，常见于2、3相复极中，主要由于 Ca^{2+} 内流所致。诱发早后除极的因素有药物、低血钾等，最常见的形式是心电图Q-T 间期延长产生的尖端扭转型心律失常（sadesdepontes）。

早后除极引起的触发活动的药物治疗原则：①促进或加速复极；②抑制与其有关的内向电流，或者提高阈电位水平；③通过减少内向电流或增加外向复极电流使其最大舒张电位增大。

钾制剂、利多卡因（Ib）、普鲁卡因胺（Ia）、维拉帕米（IV）等药物有效。

B. 迟后除极（delayed afterpolarization, DAD）与早后除极不同，出现于完全或接近完全复极时的一种短暂的振荡性除极，可能是由于细胞内 Ca^{2+} 超载，引起短暂 Na^+ 内流所致。因此减少细胞内钙蓄积或抑制一过性钠内流可减少迟后除极的发生。诱发迟后除极的因素有强心苷中毒、细胞外高钙、低钾等。钙通道阻滞剂及钾制剂等疗效较好。

3) 冲动传导障碍-折返激动（reentrant excitation）

是指一次冲动下传后，又可顺着另一环形通路折回，再次兴奋原已兴奋过的心肌并继续向前传导。折返激动是引起早搏、心动过速、扑动、颤动的原因。产生折返激动必须具备三个条件：

① 必须要有两条解剖学或功能上互相隔开的传导途径，作为折返回路的顺传支及逆传支，即具有环形通路，且通路的长度应大于冲动的波长；

② 回路中的一部分必须具有单相传导阻滞（unidirectional conduction block）区，即向一个方向传导阻滞，但可沿相反方向传导；

③ 从回路传递来的激动时程（传导速度×传导长度）必须比原已兴奋的心肌的不应期长，也就是两者之间必须存在可激性空间（excitable gap），这样逆转的激动到达该处心肌时，它已度过不应期而可以重新被兴奋。

A 心脏传导系统，圆圈中表示浦肯野系统进入心室壁的细小分支。

B 冲动沿传导通路正常传导：冲动随传导通路分两路下传，心肌兴奋后，这两路冲动抵消。

C 冲动在阻断区顺向传导障碍，较微弱的冲动难以通过或跳过阻断区。

D 冲动通过正常传导兴奋整个心室壁，强的冲动可以跳过阻断区逆向传导。

E 冲动返回原路，再次兴奋最初正常传导支，形成冲动折返环路。

临床上大部分心律失常（包括各种过早早搏、阵发性心动过速、纤维颤动或扑动等），都可能由于折返激动引起。

很多抗心律失常药对折返激动性心律失常有效，其药理原则主要是：

① 改变传导性：终止或取消折返激动。

奎尼丁（Ia）、普萘洛尔（III）、维拉帕米（IV）等药物可使传导进一步抑制，单向传导阻滞变为双向阻滞，打断折返回路；

利多卡因（Ib）、苯妥因钠（Ib）等药物加速传导，可消除单向阻滞，消除激性空间。

② 改变不应期：

缩短 APD 和 ERP，以延长 ERP 更为显著，表现为绝对延长 ERP；APD 和 ERP，以缩短 APD 更为显著，表现为相对延长 ERP；使相邻细胞不均一的 ERP 趋向均一化。

4) 心律失常发生的分子机制

心肌缺血、炎症、中毒（包括药物）、牵拉、创伤等病变是引起心律失常的主要原因，但这些原因是如何通过心肌的分子基因学起作用（发病机制），目前知之甚少，而先天性长 Q-T 综合征（long QT syndrome, LQTS）是心律失常中最早最完整被认识的一个疾病。

20世纪60年代，家族性先天性长 Q-T 综合征就已被阐明是一个常染色体显性遗传性疾病，由基因缺陷引起的心肌复极异常的疾病，心电图表现为 Q-T 间期延长，是健康青年晕厥和猝死的常见原因。20世纪90年代中期鉴定出 LQTS 的3个突变基因：

① 第3号染色体上的 SCN5A 基因，编码电压门控心肌钠通道，这个基因的缺损可延迟 Na^+ 通道的快速失活，延长复极；

② 第7号染色体上的 HERG 基因（human-ether-a-go-go-related gene），是心肌细胞中 K^+ 通道蛋白的主要编码基因，编码 I_{kr} 通道。该基因缺损将使 I_{kr} 减弱而复极减慢；

③ 第11号染色体上的 KVLQT1 基因，编码 I_{ks} 通道。该基因缺损产生家族性先天性长 Q-T 综合征中的一个特殊类型（Jervell 和 Lange-Nielsen 综合征）。

这些基因突变造成通道功能异常，心肌复极化减慢，导致 Q-T 间期延长。现已知与动作电位第三相复极通道蛋白有关的基因多达数十种，已被克隆出来的钾通道的基因有30多种，且有10多种在心脏上可表达，说明真正阐明心律失常发生的分子机制还任重道远。

III类抗心律失常药大多选择性阻断 I_{kr} 通道，所以也可导致 Q-T 间期延长。

（二）临床常用的抗心律失常药

Vaughan Williams 法：是 Vaughan Williams 于1971年提出，它主要根据药物作用的电生理学特点，将许多化学结构不相同的药物归纳成四大类：

I 类钠通道阻滞药；

I a 类奎尼丁等；

I b 类利多卡因等；

- I c 类普罗帕酮等；
- II类 β 受体阻断药普萘洛尔等；
- III类延长动作电位时程药溴苄胺、胺碘酮、索他洛尔等；
- IV类钙通道阻滞药维拉帕米等。

这种分类法亦存在许多缺点，每一类中药物作用并不完全一致，例如：III类药溴苄胺、胺碘酮、索他洛尔除在抑制钾通道上作用一致外，其他作用并不一致。某些药物作用有跨越二类以上，例如：II类药普萘洛尔除阻断 β 受体外还兼有膜稳定作用。另外这种分类法也未将临床已证实行之有效的某些具有抗心律失常作用的药物如洋地黄、组胺拮抗剂等归纳进去。以上种种不足之处只能说明由于抗心律失常药本身的复杂性，另外临床心律失常的病因病理机制的差异，使得目前尚不能找出一种理想的，能较合乎各方面要求的分类法。而VaughanWilliams 分类法由于具有相当的理论基础，归纳性强，特点突出，便于临床医生记忆和应用，因此仍然被国际上公认的一种较好的分类法。

1. I 类钠通道阻滞药

钠通道阻滞药的作用机制主要是抑制内向Na 电流 (I_{Na})，进而抑制心肌细胞动作电位，使其传导速度减慢，延长有效不应期。此外，钠通道阻滞药还抑制几乎所有自律细胞的舒张期自动除极化，对自律性抑制作用是此类药物具有广谱抗心律失常的必须条件之一。这类药又称为：膜稳定剂、快通道阻滞剂、局麻药。

1) I a 类药物（奎尼丁、普鲁卡因胺、丙吡胺、吡哌醇等）：

中度阻滞心肌细胞膜快钠通道（介于 I b 和 I c 之间），降低0相上升速率 (V_{max})，减慢传导；不同程度地抑制心肌细胞膜 K^+ 、 Ca^{2+} 通透性，延长心室复极过程，对几乎所有心肌细胞（房室结、希浦系统、心房、心室肌组织）的有效不应期（ERP）和动作电位时程（APD）有明显地延长。

它们的临床电生理效应为抑制传导速度，消除折返机制，抑制自律性，因此在临床上属于广谱抗心律失常药（对室性、室上性心律失常均有作用）。

此外，此类药物均可竞争性抑制心脏胆碱能神经受体，阻断迷走神经兴奋作用，从而影响心脏电生理活动。这种作用的强度取决于心脏受迷走神经支配的范围和张力水平。例如：窦房结一般以迷走神经支配占优势，应用 I a 类药物时窦性心率常不下降，反而稍稍加快。

I a 类药物还有膜稳定作用，表现出一定的麻醉作用。I a 类药物对心肌复极有抑制作用，可引起 Q-T 间期延长，易诱导或加重心律失常的发生。

2) I b 类药物（利多卡因、美西律、苯妥因钠等）：

在钠通道阻滞药中 I b 类药物与钠通道的亲和力最小，易解离。所以药物轻度抑制心肌细胞膜快钠通道，轻度降低0相上升速率，减慢传导，抑制4相 Na^+ 内流，降低自律性；对 K^+ 外流促进作用大，一般不影响心肌的复极。缩短APD 更显著，相对延长ERP，

由于此类药物通常只对浦氏纤维起作用，所以临床上多属于窄谱抗心律失常药，主要治疗室性心律失常。其中苯妥因钠由于可以抑制强心苷中毒时出现的触发活动，并可改善强心苷中毒时经常伴发的传导阻滞，因此是治疗强心苷中毒所致快速型心律失常的首选药物。此类药物也有膜稳定作用或局麻作用。

3) I c 类药物（普罗帕酮、氟卡尼、恩卡尼、劳卡尼等）：

阻滞心肌细胞膜快钠通道作用最强，对心肌的自律性及传导性有较强的抑制作用。明显延长APD 和 ERP。在消除冲动形成及传导异常上均有作用，临床上属于广谱抗心律失常药。由于消除室性早博的效率很强，临床上曾对此类药物寄予厚望，但CAST 试验表明，此类药物可明显增加心肌梗死后患者的死亡率，且确切机制不明，因此临床使用减少，国外仅见零星报道，国内普罗帕酮（心律平）仍在使用的。

奎尼丁 (quinidine)

是从金鸡纳树皮中分离出的一种生物碱。是奎宁的右旋体。1930年起用于临床，尽管目前药物的使用频率在逐渐减少，但仍然是一个经典的具有一定特点的口服抗心律失常药。

[药理作用] 1

1) 对心脏的作用：

奎尼丁对心脏的直接作用是膜稳定作用，即与心肌细胞膜钠通道蛋白结合并中等度抑制钠内流。

奎尼丁与低浓度即可阻滞内向钠电流 (I_{Na})、延迟整流钾电流的快速成分 (I_{kr})，高浓度还可以阻滞延迟外向整流钾电流的缓慢成分 (I_{ks}) 及 I_{kur} 、内向整流钾电流 (I_{kl})、瞬时外向钾电流 (I_{to})、L 型钙电流 (I_{Ca-L})

①降低自律性

降低浦氏纤维的自律性和心肌工作细胞的异常自律性，对正常窦房结影响较小（药物的抗胆碱作用可增强窦房结的自律性，使两种作用相互抵消）。但对病窦综合征者则明显降低其自律性。

②减慢传导

降低心房肌、心室肌、浦氏纤维等0相上升最大速率，因而减慢传导速度。但药物的抗胆碱作用可加快房室结的传导性，在治疗心房扑动或心房纤颤时，由于房室结的传导加快，可能出现心室率加快，所以在用药前先服用强心苷类药物，抑制房室结，以防止心室率加快。

奎尼丁减慢传导的作用尚能使折返激动的单向传导阻滞变为双向传导阻滞，消除折返激动引起的心律失常。

由于心室内传导减慢，ECG可见QRS波加宽，如果QRS波增宽到50%，则应减少用药量。

③延长不应期

药物阻滞钾通道，减少K⁺外流，延长心房、心室、浦氏纤维的APD和ERP，心电图显示Q-T间期延长。该药有负性频率作用，可使心率减慢，作用明显，是该药导致心律失常的机理之一。

④负性肌力作用

抑制L型Ca²⁺通道，减少Ca²⁺内流。

2) 心脏外作用

①抗胆碱作用：奎尼丁尚可竞争性地阻断M胆碱受体，具有抗胆碱作用。由于抗胆碱作用较药物对心脏的直接作用强，所以低浓度时表现出抗胆碱作用。

②阻断 α 受体作用：舒张外周血管，血压下降，反射性地增加心脏窦性节律。

③有轻度抗疟疾、解热、催产作用。

[体内过程]教科书

口服吸收好，生物利用度高，组织中药物浓度高于血药浓度，且心肌中药物浓度最高，药物主要在肝脏代谢，羟化代谢产物仍有药理活性，代谢产物和药物原形经肾排出。

[临床应用]

奎尼丁是一种广谱抗心律失常药，用于治疗各种室性、室上性心律失常，目前心房纤颤和心房扑动虽多采用电转律法，但奎尼丁仍有应用价值。转律前奎尼丁和强心苷合用可减慢心室频率，转律后用奎尼丁维持窦性节律。

[药物相互作用]

①可降低地高辛肾清除率，增加地高辛血药浓度；

②与双香豆素、华法林竞争血浆蛋白结合，增强药物的抗凝血作用；

③减慢三环类抗抑郁药、可待因在肝脏的代谢；

④肝药酶诱导剂和抑制剂均影响奎尼丁在肝脏中的代谢。

[不良反应]

奎尼丁的不良反应较多，30%的患者因不良反应需停药，大多数不良反应是剂量依赖性的，最严重的不良反应是心脏毒性。中毒剂量： $> 6\mu\text{g}/\text{ml}$

1) 心脏毒性

①心律失常：心功能不全或奎尼丁和地高辛联合应用者发生率较高；

②传导阻滞：治疗浓度可致心室内传导减慢，Q-T间期延长50%者，必须减量。高浓度奎尼丁可致房室传导阻滞、窦房阻滞等；

③心室率加快：治疗房颤或房扑时，由于心房率减慢而传导加强，使冲动易通过房室结下传至心室，可致心率加快，甚至心动过速；

④奎尼丁晕厥(quinidinesyncope)或猝死：发作时患者意识丧失，四肢抽搐，呼吸停止，出现阵发性心动过速，甚至心室纤颤而死亡。

2) 心脏外毒性

①胃肠道反应；

②金鸡纳反应；

③低血压：鉴于奎尼丁的这些严重不良反应，所以每次用药前及用药过程中，应观察心脏功能的变化，如：心率、血压、ECG。当发现心率60次/min，收缩压 $< 90\text{mmHg}$ ，Q-T $> 30\%$ ，均应停止使用奎尼丁。

利多卡因(lidocaine)

为局部麻醉药，1963年用于心导管术和心脏手术时的心律失常，现为防治心肌梗塞室性心律失常的有效药物。

[药理作用与机制]

药物主要作用于希-浦系统和心室肌细胞，对心房肌和窦房结细胞几乎没有作用。

1) 降低自律性

药物对心肌自律性的作用可因心肌组织的不同和给药剂量的大小而异。

①治疗剂量对正常窦房结无明显作用，仅对功能失常的窦房结有抑制作用。但浦氏纤维对利多卡因较敏感，治疗剂量能降低其自律性。

②中毒剂量或窦房结功能不全时，对窦房结有抑制作用。

2) 改善传导性

①治疗剂量药物对正常心机的传导没有影响，但细胞外高钾，则能减慢传导。但对心肌梗塞区缺血的浦氏纤维，由于药物可抑制心肌梗死区缺血的浦氏纤维 Na^+ 内流，减慢传导，防止折返激动发生。

②高浓度时药物明显抑制0相上升速度，减慢传导。

③细胞外低血钾或心肌组织损伤使心肌部分去极化时，利多卡因可促进3相 K^+ 外流，引起超极化，加快传导，因此改善单向传导阻滞，终止折返激动(9)

3) 缩短APD、相对延长ERP

药物缩短浦氏纤维及心室肌的APD、ERP，且缩短APD更为显著，故为相对延长ERP，有利于消除折返而抗心律失常。

[体内过程]

口服吸收好，但由于首过消除明显，血药浓度低，需静脉给药，作用迅速，维持时间短，20min左右。PPB70%，体内分布广泛，心肌中药物浓度是血药浓度的3倍， $t_{1/2}$ 为2hr左右，药物几乎全部在在肝脏中代谢，经肾排泄。

[临床应用]

主要治疗各种室性心律失常，对急性心肌梗死或强心苷所致室性早搏、室性心动过速或室颤，可作为首选药。亦可用于心肌梗死急性期，以预防室颤发生。药物对室上性心律失常效果差。

[不良反应]

利多卡因的不良反应均是由于给药速度过快或肝功能障碍或心功能不全时，药物消除过慢，血浆浓度升高所致。通常剂量掌握在 $<75\text{mg}$ 或持续滴入速度低于 $2\text{ml}/\text{min}$ 时，极少出现不良反应。

1) 中枢神经系统：表现为感觉异常、视力障碍、耳鸣、肌肉颤动、眩晕、嗜睡等，有时出现呼吸中枢抑制、昏迷和惊厥。

2) 心血管系统：偶见心肌收缩力减弱、低血压、心律失常、房室传导阻滞和心动过缓。II_o、III_o房室传导阻滞患者禁用。

3) 过敏反应：可致水肿、皮疹、呼吸停止。

普罗帕酮 (propafenone 心律平)

1977年联邦德国应用于临床，我国1979年生产，是具有膜稳定作用的广谱抗心律失常药。

[药理作用与机制]

1) 通过抑制 Na^+ 内流发挥作用，并有较弱的阻滞 I_{r} 作用。药物抑制0相及舒张期 Na^+ 内流作用强于奎尼丁，减慢心房、心室和浦氏纤维传导。

2) 抑制心房、心室、浦氏纤维动作电位最大上升速率，延长APD和ERP，也延长房室结和其旁路的不应期，对复极过程影响比奎尼丁弱。

3) 药物还有轻度的 β 肾上腺素受体和钙通道阻断作用。

[体内过程]

口服吸收良好，30min起效，2~3hr达 C_{max} ，药物持续作用 $>8\text{hr}$ 。药物初期使用首过消除强，生物利用度 $<20\%$ ；长期用药后，首过消除减弱，生物利用度几乎达100%。PPB95%~97%，主要在肝脏代谢，经肾脏排出。代谢产物阻断钠通道的作用与原药相同，但阻断 β 肾上腺素受体的作用较弱。

[临床应用]

抗心律失常作用类似于奎尼丁。属广谱抗心律失常药。适用于室上性和室性早搏，室上性和室性心动过速，和预激综合征并发的快速型心律失常（心动过速或心房纤颤）。

预激综合征（preexcitationsyndrome）是指病人除正常的房室传导途径外，还存在有附加的房室传导途径（旁路），引起心电图异常伴心动过速倾向的临床综合征。预激综合征本身不引起临床症状，但常可发生严重心律失常，或与其他疾病并存时有增加猝死的危险。

[不良反应及注意事项]

1)

消化道反应：口干、舌唇麻木、味觉改变、恶心、呕吐、便秘等；

2) 心血管系统：房室传导阻滞、低血压、心律失常等；

3) 神经系统：头痛、眩晕等；

4) 阻断 β 受体：窦缓、哮喘；

5) 禁用于严重充血性心力衰竭、心源性休克、严重心动过缓、房室传导阻滞、低血压患者(+)

6) 不宜于其他抗心律失常药合用，以避免相互作用加强而抑制心脏功能。

2. β 肾上腺素受体阻断药

1964年第一个 β 肾上腺素受体阻断药普萘洛尔临床应用以来，迄今为止在临床应用的 β 受体阻断药已有20多种，普萘洛尔的发明者JamesBlack于1988年获诺贝尔医学奖。

当心脏的 β 受体受外源性或内源性交感胺刺激时，通过一系列酶促反应，使 Ca^{2+} 电导增加， I_{Ca} 增加，促使各种异常自律机制（包括触发活动）的形成。同时降低 K^{+} 电导性，抑制 K^{+} 外向电流（以 I_{K1} 为主），4相自动除极化速度加快，提高心室自律性；而最大舒张电位的降低可使兴奋传导减慢，产生折返激动而致心律失常。

此类药物主要通过竞争性地阻断 β 肾上腺素受体发挥其抗心律失常作用。 β 受体被抑制后，心脏正常自律性下降（包括窦房结、房室结、希浦系统），对于各种自律性升高的改变，（包括正常自律性过高及异常自律机制形成） β 受体阻断药均可抑制。它还可以使心肌（尤其是房室结）的不应期延长，这些组织的传导性随之下降，有利于各种折返的消除。 β 受体阻断药可明显提高心室致颤阈值，（普萘洛尔提高60~67%，噻吗洛尔提高60~96%），而且在小剂量时便可呈现此作用（普萘洛尔0.03mg/kg，iv；美托洛尔0.1mg/kg，iv），因此是心肌梗死后最好的保护药。 β 受体阻断药的另一个特点是促进心脏复极过程，表现为QT间期缩短，这样对先天性或后天性（如药物引起）的Q-T延长综合征， β 受体阻断药有重要的治疗价值。

β 受体阻断药的其它药理学特点还包括膜稳定性作用和心脏选择性作用。一般认为膜稳定作用在抗心律失常治疗中有一定的临床意义；而对于抗高血压及抗心肌缺血，则无明显的意义。临床上对是否具有膜稳定性作用的不同 β 受体阻断药抗心律失常有无优劣尚待进一步研究。部分 β 受体阻断药选择性地作用于心脏 β_1 受体，如美托洛尔、阿替洛尔等，可用于肺部疾患及外周血管疾患的病人。但这种心脏选择性作用有剂量依从性，加大剂量后任何 β 受体阻断药均可阻断 β_2 受体，诱发哮喘。

理论上讲，长期使用有内在交感活性的 β 受体阻断药，不会产生 β 受体明显上调现象，一旦停药不易产生 β 受体阻断药停药综合征（如血压上升、心绞痛复发等）。但有无内在活性的 β 受体阻断药治疗心律失常的临床差异尚缺乏明确的前瞻性对照研究资料。

β 受体阻断药化学结构上的旋光性对其药理作用影响很大。其左旋体作用强度比右旋体高100倍以上，因此，右旋体几乎完全没有临床价值。

注：内在拟交感活性是指阻断药与 β 受体结合后不完全抑制其活动，而且对其起部分（轻-中度）的刺激作用。受体上调即受体数量增多，受体与激动剂的亲和力提高等。

普萘洛尔（propranolol，心得安）

[药理作用与机制]

竞争性阻断 β 受体，有效抑制肾上腺素能受体激活所介导的心脏生理反应，如心率加快、心肌收缩力增强、房室传导速度加快等。抑制 Na^{+} 内流，具有膜稳定作用。

1) 降低自律性：降低窦房结、心房传导纤维及浦氏纤维的自律性，在运动及情绪波动时作用明显；也能降低儿茶酚胺所致的迟后除极，防止触发活动。

2) 减慢传导速度：阻断 β 受体的浓度不影响传导速度，高于该浓度10倍以上时，则有膜稳定作用，能明显减慢房室结及浦氏纤维的传导速度。

3) 对动作电位时程和有效不应期的影响：治疗浓度缩短浦氏纤维APD和ERP，高浓度则延长之。对房室结ERP有明显延长作用，与减慢传导作用共同构成药物抗室上性心律失常的作用基础。

[体内过程]教科书

[临床应用]

1) 窦性心动过速：尤其是交感神经兴奋过高者，如正常人运动后或情绪激动，无须用药；但甲亢、 β 受体反应亢进症、嗜铬细胞瘤等引起的窦性心动过速效果好。

2) 室上性心律失常：尤其是折返性室上性心动过速，部分患者亦有效。与强心苷或钙通道阻滞药地尔硫卓合用(9)

3) 对房扑、房颤患者可以减慢心室率但不能转复。

4) 降低心肌梗死患者死亡率：心肌梗死患者血液中儿茶酚胺含量增高，用药后可减少心律失常的发生，缩小梗死范围，从而降低死亡率。对3837例心肌梗死患者双盲安慰剂对照实验中，发现治疗组死亡率比对照组下降25%。因此主张长期用药以减少患者再次梗死发生并可以预防猝死。

5) 还可以用于预激综合征、二尖瓣脱垂综合征、Q-T间期延长综合征、梗阻性肥厚型心肌病、强心苷类药物引起的心律失常。

[不良反应与注意事项]

1) 可引起窦性心动过缓、房室传导阻滞，并可诱发心力衰竭和哮喘；病窦综合征、房室传导阻滞、支气管哮喘、慢性肺部疾患者禁用；

2) 产生低血压、精神压抑、记忆力减退；

3) 长期应用对脂质代谢和糖代谢有不良影响，高脂血症、糖尿病患者慎用；

4) 突然停药可产生反跳现象，使冠心病患者发生心绞痛或心肌梗死；

5) 西咪替丁降低药物清除率，易产生毒性反应。

3. III类延长动作电位时程药

III类抗心律失常药通过抑制电压依赖性钾通道，降低细胞膜K⁺电导，减少K⁺外流，延长动作电位时程和有效不应期，抑制心肌复极过程（尤其是心室肌和浦氏纤维）。所以又称为钾通道阻滞药、复极化抑制药（包括胺碘酮、溴苄胺、索他洛尔等）。此类药物对动作电位幅度和去极化速率影响很小，在已开发的药物中大多为甲磺酰胺类及其衍生物，他们的共同特征是：

- 1) 高度选择性地抑制I_{kr}，只延长APD和ERP，不影响0相最大除极速率；
- 2) 延长APD，增加钙内流，表现出正性肌力作用；
- 3) 具有抗室颤作用（药物可以提高心室致颤阈值）；
- 4) 心率慢时，APD延长明显，易诱发早后除极；
- 5) 有些药物如胺碘酮、索他洛尔还可阻滞钠通道、阻断β受体。

所以延长动作电位时程药属广谱抗心律失常药，对室上性和室性心律失常均有效。复极期的延长究竟是有利于抑制心律失常，还是可能诱发心律失常是一个临床上争论激烈的问题，至今尚无明确答案。事实上此类药物都有引起心律失常的不良反应。

胺碘酮（amiodarone）

化学结构属于苯并咪唑类衍生物，与甲状腺素相似，含有碘原子，其部分抗心律失常作用和毒副反应与其同甲状腺素受体相互作用有关。

胺碘酮作用非常复杂，除抑制复极过程外，还具有钙拮抗、膜稳定及阻滞交感神经等作用。因此在临床上是一种多功能的广谱抗心律失常药，其作用强度是已知抗心律失常药物中最强者之一，它的毒副反应发生率亦很高，长期服药者可达50%~70%，其中最严重的毒副反应是肺间质纤维化和心脏猝死等。

[药理作用与机制]

- 1) 药物对多种心肌细胞膜钾通道（I_{kr}、I_{ks}、I_{kl}）都有抑制作用，明显延长APD和ERP；
- 2) 对钠通道和钙通道亦有抑制作用，降低窦房结和浦氏纤维的自律性、传导性；
- 3) 竞争性阻断α、β肾上腺素受体作用和扩张血管平滑肌作用，扩张冠状动脉，增加冠脉血流量，减少心肌耗氧量。

[体内过程]

口服吸收缓慢，1~3周左右出现作用。C_{max}6~8hr，F40%，PPB95%；药物分布广心肌内药物浓度比血浆中高30倍，t_{1/2}长达数周（13~103day），药物在肝脏中代谢，代谢产物可与组织结合，贮存在体内，停药后作用可持续4~6周。

静脉给药10min起效，维持1~2小时。

[临床应用]

1) 室上性和室性心律失常；

能使房扑、房颤及阵发性室上性心动过速转复为窦性心律，转复率大于80%；

对预激综合征或室性心动过速的疗效可达90%左右；

2) 统药物治疗无效的室上性心律失常；

3) 急性心肌梗死恢复期患者，能一定程度地降低死亡率。

[不良反应与注意事项]

不良反应多，与药物长期在体内的蓄积量有关，特别是用药量>400mg/day。

1) 血管反应：窦缓、房室传导阻滞、Q-T间期延长，偶见尖端扭转性室性心动过速。对窦房结或房室结原有病变的患者，可以造成心脏骤停，也可诱发加重心力衰竭。

2) 视网膜色素沉着，不影响视力；但有时，特别是在夜间会出现视物模糊，患者一旦出现视力减退硬减量或停药；

3) 少数患者发生甲亢或甲减（5%）；用药过程中注意检查甲状腺功能；

4) 个别患者出现间质性肺炎或肺纤维化（5~15%），个别患者有生命危险；

5) 过敏性皮炎，药物沉积于皮肤，25%患者可引起光敏性皮炎，故用药期间应避免在阳光下暴晒。5%患者皮肤发生褪色反应，局部皮肤呈灰兰色；

6) 肠道反应：20%便秘，部分病人肝细胞坏死。

4. IV类钙通道阻滞药

钙通道阻滞药近年来发展迅速，已达几十种之多，主要用于降血压等方面。在抗心律失常中主要用苯烷基胺类药物（如：维拉帕米）及地尔硫卓类药物（如：地尔硫卓、苄普地尔等）。二氢吡啶类药物：硝苯地平，降压作用强，可反射性加快心率，所以不用于治疗心律失常。

药物通过阻滞L-型钙通道，使钙电流减小，药物电生理表现为窦房结、房室结舒张期自动除极斜率下降，除极阈值升高，动作电位上升速率下降，动作电位时程延长。其临床效应表现为降低窦房结、房室结细胞的自律性，减慢房室结传导速度，延长房室结细胞膜钙通道复活时间，延长不应期。因此这类药物主

要用于室上性快速性心律失常，属窄谱抗心律失常药。最近发现药物对部分由于触发活动而产生的室性心律失常亦有效。其中苄普地尔还兼有抑制钠通道的作用，因此抗心律失常作用较强。此药美国已上市，我国应用极少，但从已有资料看，临床效果似无很特别之处。

维拉帕米 (verapamil, 异搏定、戊脉安)

[药理作用与机制]

1)

低自律性：降低窦房结舒张期自动除极斜率，增加最大舒张电位，降低自律性。正常心房肌、心室肌、浦氏纤维对药物不敏感，但当心肌缺血时，这些心肌组织膜电位水平可见少到 $-40\sim-60\text{mV}$ ，出现异常自律性，药物能降低这些组织的自律性，也能减少或取消后除极所引发的触发活动。

2) 慢传导性：窦房结、房室结0相除极是由钙内流介导的，药物减慢0相上升最大速率，减慢窦房结、房室结传导性。药物还能防治房扑、房颤引起的心室率加快。

3) 对不应期的影响：抑制窦房结、房室结钙通道开放，延长房室结有效不应期，使单向阻滞变为双向阻滞，从而消除折返性心律失常。大剂量药物能延长浦氏纤维的动作电位时程和有效不应期，略为缩短心房和心室肌有效不应期。

[临床应用]

1)

阵发性室上性心动过速：口服预防阵发性室上性心动过速的发作以及减慢房颤患者的心室率；静脉给药用于终止阵发性室上性心动过速（现已逐渐被更为安全的腺苷取代）。

2) 急性心肌梗死和心肌缺血及强心苷中毒引起的室性早搏。

[不良反应与注意事项]

1) 低血压：静脉给药的主要不良反应是低血压，特别是室性心动过速的患者误用了该类药物，更容易发生低血压；

2) 诱发或加重房室传导阻滞及诱发心力衰竭；

3) 与 β -R 阻断药或奎尼丁合用增加心脏毒性。

5. 其他类

腺苷 (adenosine)

是内源性嘌呤核苷酸，通过与特异性 G 蛋白结合，作用于腺苷受体 (adenosinereceptor; A-R)，激活 Ach 敏感的 K^+ 通道，抑制窦房结传导，降低自律性。腺苷还抑制房室传导，延长房室结不应期，这些作用与促进 K^+ 外流、抑制 cAMP 激活的 Ca^{2+} 内流有关。临床使用时采取静脉快速给药法，终止折返激动引起的室上性心律失常。但注射速度过快也可致短暂心脏停搏。

地高辛 (digoxin)、西地兰 (cedilanid)

洋地黄类药物，应用有200年历史，主要作强心剂治疗心力衰竭，但亦用于治疗心房扑动、心房颤动心室律快的室上性心律失常。

硫酸镁 (magnesiumsulfate)

对心肌细胞直接电生理作用是抑制窦房结自律性和传导性，抑制房内、室内及房室结的传导性；还可以通过钾和钙离子起作用，通过激活 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶及阻断钾和钙通道，抑制折返和触发除极引起的心律失常。

氯化钾 (potassiumchloride)

钾离子抑制窦房结和异位起搏点的自律性亦减慢传导，适用于低血钾和洋地黄中毒所致异位快速心律失常。

新斯的明 (neostigmine)

抗胆碱酯酶药，通过增强迷走神经张力，降低窦性和异位起搏点自律性，减慢房室传导而起抗心律失常作用，临床用于治疗室上性心动过速。

去氧肾上腺素 (phenylephrine)、甲氧明 (methoxamine)

肾上腺素受体激动剂，主要激动 α 受体，升高血压，临床用于治疗阵发性室上性心动过速。其作用机制为用药后血压升高，通过颈动脉窦与主动脉弓压力感受器反射性兴奋迷走神经转复心律。

附：快速型心律失常的用药原则及合理用药

到目前为止，现有抗心律失常药都有不同程度的致心律失常作用，如奎尼丁0.6~20%，普鲁卡因胺0~21%，丙吡胺1~6%，利多卡因16%，美西律1.3~20%，恩卡尼11.1~37%，氟卡尼4~33%，普罗帕酮4.9~8%， β 受体阻断药6%，维拉帕米18%胺碘酮3.9~30%，溴苄胺22%等。所以除进一步研制、开发无致心律失常作用的新药外，应研究如何使目前现有的抗心律失常药发挥最佳治疗效果，使药物致心律失常作用降至最低点。

用药原则：

1) 诊断清楚，才能合理用药。若将室性心动过速诊断为室上性心动过速，选用钙通道阻滞剂维拉帕米，将造成严重低血压，心脏停跳。

- 2) 先单独用药，再联合用药。
- 3) 以最小剂量取得满意的临床效果。除临床许可外，抗心律失常药一般不用负荷剂量。
- 4) 先考虑降低危险性，再考虑缓解症状。抗心律失常药的选用多考虑其毒性而不是药效，针对患者特定的病理状态，选用不增加患者病情的药物。
- 5) 充分注意药物的副作用及致心律失常作用，如：有严重肺部疾患的病人不能选用胺碘酮。
- 6) 监测血药浓度是控制抗心律失常药使用的有效手段。

窦性心律失常：

由窦房结冲动形成过快、过慢或不规则，及窦房结冲动传导障碍所致心律失常成为窦性心律失常。包括：

窦性心动过速：成人由窦房结所控制的心律，其频率超过每分钟100次，称为窦性心动过速，简称窦速，临床上极为常见。常与交感神经兴奋及迷走神经张力降低有关。健康人在运动或情绪激动时，可短暂引起窦速，也可见于用肾上腺素、异丙肾上腺素、阿托品类药物后。病理原因有：发热、甲亢、贫血、休克、心肌炎、呼衰、心衰等。

窦性心律不齐：窦性心律快慢显著不整齐者，心率的加快与减慢交替出现，发生原理是由于迷走神经张力的变动而影响窦房结产生冲动的频率。

病窦综合征 (sicksinussyndrome, SSS)：简称病窦综合征，是指窦房结本身和周围组织的病变造成其起搏和/或传出障碍而引起的严重窦性心动过缓、窦房传导阻滞或窦性停搏，心脏的下级起搏点一时又不能发生逸搏以维持心跳，造成一时性脑缺血综合征。可伴有阵发性室上性心动过速等一系列心律失常，故又称为“心动过缓-心动过速综合征”等。

早搏：过早波动（简称早搏，也称期前收缩、期外收缩、额外收缩），是起源于异位起搏点而与当时的基本心律中其他搏动相比在时间上过早发生的心脏搏动。

室上性快速性心律失常

室上性快速性心律失常包括室上性心动过速、心房扑动、心房颤动。详见《心血管病学-理论与实践》张宁仔主编。。

室性心动过速：室性心动过速（室速）是指起源于希氏束分支（hisbundle, 房室束）以下的心动过速，室速的临床分类比较复杂，详见《心血管病学-理论与实践》张宁仔主编。

三、抗心绞痛药 Drugsusedinthetreatmentofangina

心绞痛 (angina)是由各种原因引起的暂时性心肌缺血所致的心前区巨痛征候群，最常见的病因是冠状动脉粥样硬化。冠状动脉粥样硬化斑块和/或冠脉痉挛都可造成冠脉狭窄，使冠脉供血不足，导致心肌供氧平衡失调，从而引起各种不同类型的心绞痛发作。其发作典型的特点是：阵发性的前胸紧缩或压榨性疼痛，主要位于胸骨后方，可放射至心前区与左上肢或颈部。本病多见于40岁以上男性。

心肌缺血病理生理学特点：

1. 心肌样的氧的供需平衡失调

心肌与骨骼肌有一个明显的不同之处，即骨骼肌在应急情况下形成的“氧债”，可以待应急恢复正常后偿还，而心肌则不能。由于心肌处于不停的运动中，所以即使在无应急的情况下，心肌的耗氧量有80%用于机械做功。因此心室壁张力增大、心率加快、心肌收缩力增强、动脉血压升高、心室体积增大、左室末压增大等都可以使心肌耗氧量增加。这些血液动力学指标的变化，常见于体力活动或交感神经兴奋，是诱发患者心绞痛发作的常见因素。

如：冠状动脉硬化性心脏病，患者心肌表面和心肌深层的冠脉血管管腔变细，造成病变部位的心肌血液和氧的供应不足。当患者休息时，对氧的需求不高，无明显缺血症状；而当患者在运动或应激状态下，心肌耗氧量增加，氧的供求矛盾加剧，导致心绞痛发作。

在一般条件下，很难精确测量心肌耗氧量，因此常采用一些间接的指标估量心肌对氧的需求和消耗。如，三项乘积：收缩压×心率×左室收缩时间；二项乘积：收缩压×心率。

2. 心肌的代谢产物积聚

心肌缺血时最早出现的病理生理改变是代谢变化。当心肌发生缺血缺氧时，ATP 的供应以糖酵解为主，造成组织中乳酸和丙酮酸增多、细胞内 K⁺减少、Ca²⁺增加；另外交感神经代偿性兴奋，CA 释放增多，促使游离脂肪酸增加，从而增加心肌耗氧量、加重心肌缺血，导致细胞膜功能进行性减退、细胞内离子平衡失调，造成细胞水肿，最终引起细胞超微结构的变化，使心肌缺血发展为不可逆的心肌坏死。

心肌缺血的自我保护机制：

心肌缺血时，机体通过自我保护机制，降低心肌耗氧量，减轻心肌缺血坏死的程度，已逐渐受到重视。并通过对这些保护机制的研究，正在研发抗心绞痛的新药。

参照 WHO 的命名和诊断标准，可将心绞痛归分为：

①劳累性心绞痛：其特点是疼痛由体力劳累、情绪激动或其他足以增加心肌需氧量的情况所诱发，休

息或舌下含用硝酸甘油后迅速消失。包括：

②稳定型心绞痛 (stable angina pectoris)：指劳累型心绞痛发作的性质在1~3个月内无改变，即每日和每周疼痛发作的次数、诱发因素的程度大致相同，且每次发作的性质和部位无改变，疼痛的时间相似(3~5分钟)，用硝酸甘油后，也在相同时间内起效。

③初发型心绞痛 (initial onset angina pectoris)：过去未发生过心绞痛或心肌梗死，初次发生劳累型心绞痛时间未到1个月。

④恶化型心绞痛 (accelerated angina pectoris)：原为稳定性心绞痛的患者，在3个月内疼痛频率、程度、诱发因素经常变动，进行性恶化，可发展为心肌梗死或猝死，也可逐渐演变为稳定型心绞痛。

⑤自发性心绞痛：其特点为疼痛发生与体力或脑力活动引起心肌需氧量增加无明显关系，而与冠脉血流贮备量减少有关。疼痛程度较重，时间较长，含服硝酸甘油不易缓解。包括：

⑥卧位型心绞痛 (angina decubitus)：休息或熟睡时发生，常在半夜，偶在午睡或休息时发作，可发展为心肌梗死或猝死。

⑦变异型心绞痛 (prinzmetal variant angina pectoris)：临床表现与卧位型心绞痛相似，但发作时ECG显示有关导联ST段抬高，与之相应导联ST段压低，迟早会发生心肌梗死。

⑧急性冠状动脉功能不全 (acute coronary insufficiency)：疼痛在休息或睡眠时发生，历时较长，达30分钟到1小时或1小时以上，但无客观证据，常为心肌梗死前奏，故又称梗死前综合征。

⑨梗死后心绞痛 (postinfarction angina pectoris)：急性心肌梗死发生后1个月内又出现的心绞痛，随时有再发生心肌梗死的可能。

⑩梗死前心绞痛：劳累性心绞痛中的恶化型心绞痛和各型自发型心绞痛的总称。

(1)混合型心绞痛：其特点为患者即在心肌需氧量增加时发生心绞痛，亦可在心肌需氧量无明显增加时发生心绞痛。包括劳累性心绞痛和各型自发型心绞痛的总称。

(2)不稳定型心绞痛：包括劳累性心绞痛中的初发型和恶化型心绞痛及各型自发型心绞痛，以及冠状动脉成形术后心绞痛和冠状动脉旁路术后心绞痛。

治疗原则：增加冠状动脉的血液供应，减轻心肌耗氧量，恢复缺血心肌氧供需间的平衡，同时治疗冠状动脉硬化。(减少冠状动脉硬化的危险因子，如吸烟、高血压、高血脂)

目前治疗心绞痛的方法有：

1. 药物治疗：①通过扩张血管、减慢心率、降低左室舒张末期容积而减少心肌耗氧量；

②通过扩张冠脉、促进侧枝循环、促进血液重新分配等增加心肌供氧量；

③通过促进脂代谢转化为糖代谢而改善心肌代谢；

④通过抗冠状动脉粥样硬化、抗血小板聚集保护血管；

⑤通过改善心肌张力等。

事实上，冠状动脉硬化的患者，想通过药物的作用，使血管壁被斑块阻塞的血流量增加是非常困难的。因此，如果药物仍无法控制病情，就需要考虑采用介入疗法和外科手术治疗。

2. 外科手术治疗：①经皮冠状动脉成形术 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTAC)。

②冠状动脉搭桥术 (coronary artery bypass graft surgery, CABG)。

3. 生物治疗：血管内皮生长因子基因 (VEGF165) 心脏注入。

(一) 硝酸酯类 (nitrate esters)

硝酸酯类药物是抗心肌缺血的常用药，1867年英国医师 Brunton 用于治疗心绞痛至今已有将近一个半世纪的历史。药物包括：硝酸甘油 (nitroglycerin)、硝酸异山梨酯 (isosorbide dinitrate, 消心痛)、单硝酸异山梨酯 (isosorbide mononitrate, 长效心痛治)、戊四硝酯 (pentaerythritol tetranitrate)。其中最常用的是硝酸甘油。

[药理作用]

1. 扩张外周血管，改变血液动力学

硝酸酯类药物对各种平滑肌均有舒张作用，但对血管平滑肌作用最强。不同的硝酸酯类药物对血管平滑肌的作用强度不同。

①舒张静脉：扩张静脉可减轻前负荷，特别是扩张较大的静脉，增加静脉储备量，使回心血量减少，心室容积减小，降低心室壁张力，减少心肌耗氧量。由于重力的影响，在立位或坐位时回心血量减少更多，缓解心绞痛的效果比卧位好，也说明降低前负荷的重要性。

②舒张动脉：可减少左心室后负荷，使心脏射血阻力降低，导致左室内压降低，室壁肌张力下降，左心室做功减少，心肌耗氧量减少。对小动脉、毛细血管作用较小。

药物扩张血管后，由于血压下降，可反射性引起心率加快，虽然增加了心肌耗氧量，但给药后节约耗氧量超过增加耗氧量，所以心脏的总耗氧量是下降的。缓解了心绞痛。

硝酸酯类药物舒张血管的作用不通过血管内皮细胞，所以不论冠脉血管内皮细胞有无损伤，均能舒张

冠脉。

1. 改变心肌血液分布，增加缺血区血液供应

①舒张冠脉，增加心内膜下的血液供应

冠状动脉从心外膜垂直穿过心肌纤维后，在心内膜呈网状分布，这种解剖特点非常容易受心内压的影响。当心绞痛发作时，因缺血、缺氧，左室舒张末压（LVEDP）增高并超过心内膜下冠状动脉灌注压，造成心内膜冠状血管网受压部位严重缺血。

由于硝酸酯类药物能舒张冠脉，使左室舒张末期的压力降低，改善心肌顺应性，减小了心内膜血管的压力，有利于血液从外膜流向心内膜缺血区域。

②舒张心外膜较大的输送血管

药物选择性舒张心外膜较大的输送血管，对小阻力血管作用弱。而心肌缺血部位阻力血管因缺氧，已呈代偿性高度舒张，故药物有利于增加对缺血区的血液灌注。

③药物可刺激侧支循环生成或开放侧支循环，增加缺血区血液供应

2. 硝酸甘油本身及释放出的NO，可抑制血小板聚集和粘附，具有抗血栓形成作用。

硝酸酯类药物对心肌缺血部位血流量的影响。

[作用机制]

硝酸酯类舒张血管平滑肌的机制至今尚未阐明，可能的机制有：

1. 促进血管平滑肌细胞内cGMP 生成增加

硝酸酯类进入机体，在肝脏谷胱甘肽 S-H-转移酶的作用下，脱硝基，释放出游离的亚硝基离子，在血管平滑肌内不同未知酶作用下，释放出NO；另外硝酸酯类药物本身即是NO 供体，无需通过血管内皮细胞作用，直接通过体内代谢产生NO。

NO 与可溶性鸟苷酸环化酶GA（NO 受体）活性中心的铁离子结合，使鸟苷酸环化酶改构并活化，促进血管平滑肌细胞内 cGMP 生成增加。通过未阐明的步骤，加速肌浆球蛋白轻链脱磷酸化，阻止肌浆球蛋白和肌动蛋白间的相互作用，使血管平滑肌舒张。

2. 降低细胞内钙离子浓度

①抑制钙离子内流；

②减少肌浆网对钙离子的释放；

③增加细胞内钙离子排出，导致细胞内钙离子浓度降低，减弱收缩蛋白对Ca²⁺的敏感性，使血管平滑肌松弛。

3. 稳定或阻止血管平滑肌细胞膜去极化

ATP 敏感K 通道（K_{ATP}）是调节细胞功能的重要离子通道，正常情况下，此通道关闭，对生理功能无明显调节作用，但在心肌缺血、缺氧时K_{ATP} 开放，细胞内K⁺外流，引起细胞膜超极化，缩短动作电位时程，有利于降低心肌耗氧量，保护心肌。另外K_{ATP} 开放，抑制了钠通道和钙通道的开放，导致电压依赖性钙通道关闭，减少Ca²⁺内流，使血管舒张。

硝酸酯类药物可以增加细胞膜对K⁺的通透性，稳定或阻止血管平滑肌细胞膜去极化，降低细胞耗氧量，保护心肌，并通过减少Ca²⁺内流，舒张血管。

[体内过程]

硝酸甘油、硝酸异山梨酯口服首过消除效应强，生物利用度低，故不宜口服。舌下含服吸收较好，数分钟内可达到有效的血药浓度（硝酸甘油含化1~2min 起效；气雾吸入30秒起效），作用持续时间 <1小时，作用几乎与静脉注射相似。药物吸收后主要经肝脏谷胱甘肽-有机硝酸酯还原酶代谢，大部分为水溶性高的二硝酸代谢产物，仍有扩血管作用，但作用只有原药的1/10；少量为一硝酸代谢产物及亚硝酸盐，最后于葡萄糖醛酸结合由肾脏排出。

硝酸甘油各种剂型：陈修P409

2%软膏剂：直接涂于患者手臂腹面或胸前皮肤， 2~3cm，通过皮肤吸收而不经肝脏代谢，有效浓度可维持3~8小时，每隔4小时涂抹一次。影响药物因素多，血药浓度不稳定。

贴片膜：将膜面贴于皮肤上，药物可按准确剂量恒速进入皮肤，作用可维持24小时，每隔24小时更换一次。

口峡片：将药物与一种无毒惰性高聚化合物基质组成，贴在患者口腔的上唇与牙龈之间，其表面很快出现一层胶状的外膜，使贴片粘附在膜表面。药物起效与含片一样快，疗效持续6小时，较安全，但少数人感觉不良，影响进食。

气雾剂：30秒起效，比舌下含片显效高，起效快，使用方便，用于急救安全可靠。

[临床应用]

最初硝酸酯类药物主要用于治疗、预防、诊断心绞痛，尤其是硝酸甘油能迅速缓解各类心绞痛发作，提高患者运动耐量，改善缺血心电图的变化，降低运动时心律不齐，改善全身血液动力学，特别是降低左

室舒张末压，而且起效迅速，效果可靠，使用方便，经济安全，可重复使用，但个体反应及吸收差异较大。近年来硝酸酯类应用范围不断扩大，文献报告其临床应用指征有：

急性心肌梗死；
充血性心力衰竭；
高血压病；
主动脉瓣和/或二尖瓣返流；
冠心病引起的室性心律失常；
肺动脉高压；
急性呼吸窘迫综合征；
外周血管病变；
食管贲门失弛缓征；
心脏手术及围期手术控制系统性和肺动脉高压；
肾绞痛。

对于各种类型的心绞痛发作，可根据患者临床表现选用不同种类，不同剂型，不同剂量的硝酸酯类药物。

[不良反应与注意事项]

硝酸酯类药物不良反应轻，应用安全。主要不良反应是由血管扩张作用继发引起，如：皮肤潮红、搏动性头痛、颅内压增高等，偶见体位性低血压和过敏反应。

禁忌证包括：

1. 肥厚性梗阻型心肌病引起的心绞痛，因为药物可以加重流出道梗阻，使症状加重；
2. 缩窄性心包炎，因舒张期充盈已受损，使用该类药物后使静脉回心血量进一步减少，可加重症状；
3. 颅脑外伤、颅内出血；

相对禁忌症：

4. 急性下壁心肌梗死合并右室受累者，药物可降低心室充盈压导致血液动力学和临床症状恶化；
5. 肺心病和低氧血症患者可因使用硝酸酯类药物降低动脉氧张力；
6. 二尖瓣狭窄时，药物可过度地减轻左室前负荷，致使心排除量下降；
7. 青光眼患者可否使用意见不一。为避免和减轻上述反应，应从小剂量开始用药。

[耐药性]

硝酸酯类药物长期使用可出现耐药性，不同硝酸酯类之间存在交叉耐药，停药后可消失。硝酸酯类药物产生耐药机制不详，目前有多种假说：

1) 血管组织巯基耗竭假说：硝酸酯类在血管平滑肌细胞内生成NO的过程中，需要SH基，细胞内SH氧化，造成SH含量减少所致。乙酰半胱氨酸可提供SH，能部分抵消耐药性。

2) 神经体液假说：理论根据是，硝酸酯类舒张血管的作用反馈性引起肾素和CA等缩血管活性物质的释放，可抵消NO舒张血管的作用。

3) 血容量扩张假说：根据是，硝酸酯类增加血容量，抵消了药物舒张静脉减少回心血量，降低心脏前负荷的作用。

4) 自由基假说：这是近年来倡导的一种假说，根据动物实验发现硝酸酯类产生耐药性时，伴有超氧阴离子与过氧亚硝基的产生，而过氧亚硝基作为氧自由基能抑制鸟苷酸环化酶(GC)，阻止cGMP的产生，阻断NO的舒血管作用。临床报道，抗氧化剂维生素E能防止硝酸酯类产生耐药性，支持该假说。

目前预防硝酸酯类耐药性的简单有效方法是间歇给药，每天用药持续时间不超过12~16小时，要有8~12小时的作用间歇。但有时在药物作用间歇期有缺血加剧或心绞痛发作的“反跳”。有效的防止反跳的方法是与 β 受体阻断药等合用；与维生素E、C等毒副作用小的抗氧化剂合用。

[药物相互作用]

1. 与抗高血压药合用，可使药物降压作用加强，易发生体位性低血压；
2. 与肝素合用时，因降低肝素抗凝作用，需加大肝素用量，但停用硝酸酯类药物时需及时减少肝素用量避免导致出血症状；
3. 阿司匹林减少硝酸甘油在肝脏的代谢，增加其血药浓度；
4. 乙醇抑制硝酸甘油代谢，引起低血压，用药期间禁酒。

(二) β 受体阻断药

β 受体阻断药于20世纪60年代开始用于治疗心绞痛，是抗心肌缺血防治心绞痛的一类基本药物。临床上用于治疗心绞痛的 β 受体阻断药有10余种，最常用的是普萘洛尔、美托洛尔、阿替洛尔。

[作用机制]

β 受体阻断药抗心绞痛的作用机制

1. 对心肌耗氧量的影响

阻断 β_1 受体使心率减慢，心脏舒张期延长；抑制心肌收缩力，减少心脏做功，心肌耗氧量降低。这是药物抗心绞痛的主要机制。

心肌收缩力减弱，心室射血时间延长，心室排血不完全，心室容积扩（即室壁张力升高），心肌耗氧量增加。这是药物的不足之处。

所以，临床上常常将 β 受体阻断药与硝酸酯类药物合用，抵消副作用，发挥良好的疗效。

2. 改善心肌代谢

心肌缺血时，肾上腺素分泌增加，使FFA 增多。FFA 本身代谢时需要消耗大量的氧，加重心肌缺血、缺氧程度。 β 受体阻断药降低循环中FFA 水平，心肌对FFA 的摄取减少，通过加强糖代谢，降低心肌耗氧量。

3. 增加缺血区血液供应

药物使心率减慢，心脏舒张期延长，增加了冠脉灌注时间，通过冠脉的自身调节作用有利于血液向缺血区域流动。

4. 促进氧合血红蛋白解离，增加组织供氧。

5. 抑制心肌缺血时由ADP、Adr、胶原、凝血酶诱导的血小板聚集，改善心肌血液循环。

[临床应用]

β 受体阻断药对稳定型心绞痛和不稳定型心绞痛都有效，特别有利于预防因体力或精神应激引起的心绞痛发作，能改善患者生活质量与工作能力。对反复发作的心肌缺血可防止发生心肌梗死。对急性心肌梗死可作二级预防，降低死亡率。

变异型心绞痛：不宜应用！！因为 β 受体阻断后 α 受体的缩血管效应占优势，造成血管痉挛，可加重心肌缺血症状。

[不良反应与注意事项]

1. 心血管反应：负性肌力、负性频率、负性传导，故有心动过缓或传导障碍、低血压、严重心功能不全的患者禁用。

2. 诱发并加重哮喘，哮喘或慢性阻塞性肺部疾患的病人禁止使用。

3. 反跳现象，长期应用 β 受体阻断药的患者，心肌 β 受体反馈性上调，突然停药，造成心肌活动失控，耗氧量增加，产生严重后果：心绞痛加重、室性心律失常、心肌梗死、或猝死，宜在2~3周内逐渐减量停药。

[药物相互作用]

1. 与钙通道阻滞药合用加重对心脏的抑制作用及降压作用；

2. 与强心苷合用使心率明显减慢，导致心动过缓；

3. 与胰岛素合用，可加强胰岛素降血糖作用，导致低血糖；（ β 受体阻断药可以抑制胰高血糖素升血糖作用）

4. 非甾体类抗炎药减弱药物的降压作用；

5. 肝药酶抑制剂西咪替丁减少药物代谢，延长半衰期。

（三）钙通道阻滞药

70年代开始用于防治缺血性心脏疾病，三类经典的钙通道阻滞药都可用于治疗心绞痛。

[作用机制]

1. 降低心肌耗氧量

①扩张血管，减轻心脏后负荷：阻滞小动脉平滑肌细胞 Ca^{2+} 内流，使血管平滑肌松弛，导致外周血管扩张，阻力降低，减轻心脏后负荷，最终减少心肌耗氧量。三类钙通道阻滞药中以硝苯地平作用最强；

②抑制心肌收缩力，减慢心率：作用于心肌细胞，阻滞 Ca^{2+} 内流，使心肌收缩力减弱，自律性下降，心率减慢，从而降低心肌耗氧量。对心脏的作用维拉帕米>地尔硫卓>硝苯地平；

③拮抗交感神经活性：药物阻滞 Ca^{2+} 进入神经末梢，抑制递质释放，对抗交感神经活性增高引起的心肌耗氧量增加，维拉帕米作用较强。

2. 增加心肌的血液供应

①扩张冠脉：钙通道阻滞药除直接松弛血管平滑肌外，还可以刺激血管内皮细胞合成和释放NO，以扩张冠状动脉，解除冠脉痉挛，降低冠脉阻力，增加心肌血液供应。钙通道阻滞药是目前作用最强的冠脉扩张药。

②促进侧枝循环开放，增加对缺血区的血液灌注。

③抑制血小板聚集：对抗心肌缺血时CA 诱导的血小板聚集，有利于保持冠脉血液流通。

3. 保护缺血的心肌细胞

①减轻心肌缺血或再灌注时细胞内“钙超载”对线粒体功能的损害；

②减少ATP 分解、抑制黄嘌呤氧化酶的激活、减少氧自由基产生；

③抑制心肌缺血时cAMP 的堆积，对抗由于cAMP 过量所诱发的正性肌力作用和心律失常。[临床应用]

1. 冠状动脉痉挛所致的变异型心绞痛，效果最好；（松弛血管平滑肌，尤其是小动脉）。

2. 伴有哮喘和阻塞性肺部疾病的心绞痛，效果最好；（有一定的扩张支气管平滑肌作用）。

以上二点都是 β 受体阻断药所不能及的。

3. 伴有外周血管痉挛性疾病的心绞痛，效果最好；（扩张外周血管）

各种钙通道阻滞药抗心绞痛又有不同的特点和不良反应，因此在临床用药是要引起关注。如：硝苯地平教科书

优点：①以扩张外周血管作用为主，优以扩张冠脉血管作用最强；②没有负性传导作用，所以对房室传导没有影响；③对心脏抑制作用弱，一般不易引发心衰。

缺点：①扩张血管，降压作用强，反射性加快心率，增加心肌耗氧量；②可使低血压进一步恶化；③反射性心动过速，会增加心肌梗死的发生。

[药物相互作用]

1. 与地高辛合用，可以减少地高辛的清除率，升高地高辛血药浓度，引起地高辛中毒；

2. 西咪替丁可以降低钙通道阻滞药的代谢和清除率，升高钙通道阻滞药的血药浓度，增强药物的降压效应，易引起低血压；

3. 卡马西平、利福平可以促进钙通道阻滞药的代谢；

4. 钙通道阻滞药可以降低卡马西平、环孢素的代谢。

（四）其他抗心绞痛药

1. ATP 敏感性钾通道开放药

K_{ATP} 是调节细胞功能的重要通道，分布在心血管等许多脏器的细胞膜上， K_{ATP} 开放时，细胞内 K^+ 外流，引起细胞膜超极化，缩短动作电位时程，从而抑制 Na^+ 和 Ca^{2+} 通道的开放，减少 Ca^{2+} 内流，使血管扩张，同时降低心肌细胞内 Ca^{2+} 超载，保护心肌，阻止心肌损伤与心律失常。

尼可地尔（nicorandil）

新型血管扩张药，具有强大的扩张大的冠脉输送血管的作用，对冠脉阻力血管作用弱，不会发生“窃血”现象，特别适用于缓解冠脉痉挛，即对变异型心绞痛疗效好。药物作用持续时间长，且不易产生耐药性。

药物作用机制与药物兼有烟酰胺和硝酸酯的化学结构有关：一是硝酸酯样作用，增加细胞内cGMP 的含量，降低细胞内钙；二是激活钾通道，使血管松弛。

药物剂量较大时，亦可显著扩张外周动脉降低血压，故临床上还用于治疗轻中型高血压。

近年研究表明，能开放线粒体 K_{ATP} 通道的药物，抗心肌缺血作用更强，有良好的抗心绞痛作用，且较安全，降压等副作用较小，现正在研发该类物质，渴望提供新的保护心肌药。

“窃血”现象：药物作用仅能扩张冠脉阻力血管，对输送血管无明显作用，处于缺血区的阻力血管由于缺氧，正处于代偿性扩张状态，此时发而使缺血区血流量减少，造成“窃血”现象。

换言之，对冠脉阻力血管扩张作用强的药物，对缺血区已代偿扩张的阻力血管作用不明显，而对非缺血区的阻力血管扩张作用明显，使血液流向非缺血区进一步减少缺血区的血流，对心绞痛不利。

2. 腺苷增效药

在心肌缺血预适应保护作用中有腺苷释放参与，因此增强内源性腺苷作用的药物就有保护心肌的作用。

双嘧达莫（dipyridamole, 潘生丁）

通过抑制心肌细胞对腺苷的摄取，增加血液中腺苷浓度，抑制磷酸二酯酶，减少cAMP 的降解，增加冠脉血流，并促进侧支循环形成。药物还具有抗血小板聚集，临床上用于抗心绞痛和抗血栓形成。

因药物只能扩张心肌非缺血区的小阻力血管，易造成“窃血”现象，不利于心绞痛治疗。但这一老药在缺血预适应的新理论启发下，有望开发出新的用途。

地拉卓（diazepam）

抑制腺苷分解酶，阻止腺苷的分解代谢，提高腺苷浓度，发挥腺苷扩张冠脉的作用，另外药物可促进冠脉侧支循环，并具有抗血小板聚集作用。

3. NO 供体诱导剂

吗多明（molsidomine）

硝酸酯类药物的舒血管作用在于释放NO，属于NO 供体（NO-donor），或称NO 释放剂（NO-releaser）。吗多明的代谢产物Sin-1能自发释放NO，产生于硝酸酯类相似的作用与疗效。正在研究的自发释放NO 的

硝基血管扩张药的特点是不产生耐药性。可望研制出优于硝酸酯类的抗心绞痛药。

[心绞痛的联合用药]

由于各种抗心肌缺血药药效学上的差异，所以在治疗心绞痛的治疗中常通过药物联合应用以获得最佳疗效，并可以减少各药的剂量和不良反应。

1. 硝酸酯类和 β 受体阻断药

硝酸酯类和 β 受体阻断药降低心肌耗氧量的机制不同，硝酸酯类主要是扩张外周血管，而 β 受体阻断药主要是减慢心率和抑制心肌收缩力，两者合用的互补作用是： β 受体阻断药的负性变时作用可拮抗硝酸酯类引起的反射性心动过速；而硝酸酯类的扩张血管作用则可拮抗 β 受体阻断药的外周血管收缩作用、左室舒张压末期容积和左室舒张末压增加；硝酸酯类扩张冠脉及侧枝血管，可对抗 β 受体阻断药引起的 α 受体相对兴奋性增高而产生的冠脉阻力增加及冠脉血流量减少，解除冠状动脉痉挛。

硝酸酯类扩张血管作用主要发生在静脉，钙通道阻滞药则主要引起动脉血管扩张，两者联合可加强血管扩张效应。由于硝酸酯类和二氢吡啶类钙通道阻滞药均可引起反射性心动过速，因此应与具有减慢心率的地尔硫卓或维拉帕米联用更合理。

2. β 受体阻断药和钙通道阻滞药

两类药物的药理学作用方式互补可联合应用，在应用 β 受体阻断药和硝酸酯类药物作为维持治疗心绞痛时，加入钙通道阻滞药氨氯地平，可以使因运动致心绞痛的发作时间及心电图S-T 段降低均有显著改善。

第二节抗高血压药

1999年 WHO 的国际高血压学会规定，未应用降血压药者的血压 $\geq 18.7/12.0\text{kPa}$ (140/90mmHg) 即可诊断为高血压。世界各国人群高血压流行病学调查，患病率高达10%~20%，其中原因不明的高血压即原发性高血压 >90%，继发性高血压仅占10%左右。在心血管系统疾病中高血压是一种常见病，多发病，也是心血管疾病中的一个主要危险因素。血压升高可使脑卒中、充血性心力衰竭等发生率增加，我国高血压患者已超过1亿。

抗高血压药是目前治疗中、重度高血压病的唯一有效手段。理想的抗高血压药不仅要能有效地控制血压，使患者血压达理想水平，而且要使用方便，价格适宜，长期应用还可改善患者生活质量，减少并发症，不增加心血管病的危险因素和对药物的耐受性。

抗高血压药作用部位及机制：

血压形成的基本因素是心排出量和外周血管阻力，参与血压调节的器官主要有：脑、心脏、血管、肾脏。对这些脏器活动的调节又涉及到神经、体液等因素。高血压病发生发展的病理生理过程中涉及多种因素，包括：神经机制紊乱、外周自身调节机制减弱、激素或局部活性物质异常、电解质紊乱。抗高血压药物通过作用于上述器官，调整神经、体液功能紊乱，减少心排出量或/和降低外周血管阻力而发挥作用。

一、抗高血压药物的分类

根据抗高血压药物的作用部位或机制，可将药物分成以下几类：

- (一) 利尿药，如氢氯噻嗪等
- (二) 钙通道阻滞药，如硝苯地平等
- (三) 肾素-血管紧张素系统抑制药
 1. 血管紧张素转化酶抑制药，如卡托普利等
 2. 血管紧张素 II 受体阻断药，如氯沙坦等
 3. 肾素抑制药，如瑞米吉仑等
- (四) 交感神经抑制药
 1. 中枢性降压药，如可乐定、利美尼定等
 2. 神经节阻断药，如樟磺咪芬等
 3. 去甲肾上腺素能神经末梢阻断药，如利舍平、胍乙啶等
 4. 肾上腺素受体阻断药
 - 1) β 受体阻断药，如普萘洛尔等
 - 2) α_1 受体阻断药，如哌唑嗪等
 - 3) α 和 β 受体阻断药，如拉贝洛尔等
- (五) 血管扩张药，如肼屈嗪等
- (六) 钾通道开放药，如米诺地尔（教科书中将其归为血管扩张药是从药效的角度）

WHO 推荐的六大类第一线降压药是利尿药、 β 受体阻断药、 α_1 受体阻断药、钙通道阻滞药、血管紧张素转化酶抑制药和血管紧张素 II 受体阻断药。我国目前临床常用的一线抗高血压药也是这六种。

二、常用的抗高血压药

(一) 利尿药

早期治疗高血压的手段之一是限制钠盐的摄入。20世纪50年代，发现噻嗪类药物可以改变体内钠离子平衡，成为治疗高血压的主要药物。其降压作用确切、温和而持久，1993年美国高血压委员会及WHO/ISH的高血压治疗指导原则中，也将利尿药列为首选降压药物之一，在三类利尿药中，以噻嗪类中效能利尿药为主，而又以氢氯噻嗪（hydrochlorothiazide，双氢克尿塞）最为常用。

[药理作用与机制]

利尿药降低动脉血压的确切机制尚不清楚，目前了解的有：

1. 降低心排出量

利尿药初期降压作用可能是通过排钠利尿，减少细胞外液和血容量，导致心排出量降低。

2. 降低外周阻力

长期用药后，心排出量已逐渐恢复但仍然有降压作用，主要是由于外周阻力降低的因素。但长期服用利尿药降低外周阻力的作用机制一直有争论，比较一直的意见是：

①长期降压作用可能因排钠而降低血管平滑肌内 Na^+ 离子浓度，通过 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换机制，使细胞内 Ca^{2+} 减少，降低血管平滑肌表面受体对血管收缩物质的亲和力与反应性，增强血管平滑肌对舒张血管物质的敏感性。

②扩大血管腔：降低动脉血管壁钠、水含量，减轻因细胞内液过度积聚所造成的血管腔变窄。

③直接舒张血管：噻嗪类药物化学结构与舒张血管的药物二氮嗪相似，可能直接舒张血管。

[临床应用]

中效能利尿药—噻嗪类利尿药

噻嗪类利尿药降压作用温和持久、立位和卧位均有降压作用。对多数高血压患者有效，且价廉、不易产生耐受性；可单独应用作为首选药治疗轻度高血压。从小剂量开始给药，多数患者12.5mg 即有降压作用，剂量不易超过25mg，若超过25mg 仍不能有效控制血压，则应更换其他抗高血压药。

噻嗪类药物也可以与其他抗高血压药联合应用治疗中度及高度高血压；对老年人高血压、单纯性收缩期高血压、高血压合并心功能不全者降压效果较好。长期用药也能降低心、脑血管疾病的发生率和病死率，并可以对抗某些抗高血压药引起的水、钠潴留。

低效能利尿药（又称保钾利尿药）—螺内酯、氨苯蝶啶等

螺内酯、氨苯蝶啶等，适用于伴低血钾、高尿酸血症、糖耐受性差、原发性醛固酮增多症高血压患者。高效能利尿药—呋塞米

不作为抗高血压的一线治疗药物，仅适用于高血压危象及伴有慢性肾功能不良的高血压患者。

[不良反应]

噻嗪类利尿药小剂量应用时不良反应少，较为安全。长期大剂量应用噻嗪类利尿药常导致电解质、糖、脂质代谢紊乱并可增高血浆肾素活性。（详见35章利尿药与脱水药）

服用钾盐或肾功能不全者禁用保钾利尿药，以防止血钾过高。

(二) 肾上腺素受体阻断药

交感神经在血压调节中起重要作用，其效应是通过肾上腺素受体所介导，用于治疗高血压病的肾上腺素受体阻断药包括： β 受体阻断药、 α_1 受体阻断药、 α 与 β 受体阻断药。

1. β 受体阻断药

β 受体阻断药的分类比较复杂（P. 206表20-1），各种药物的药代动力学差异也较，但这些药物都有抗高血压作用。

无内在拟交感活性的 β 受体阻断药（1A类），如普萘洛尔：用药初期，使心率减慢，降低心排出量，增高外周血管阻力（可能是由于对血管 β_2 受体的阻滞作用，及心脏功能受到抑制，反射性兴奋交感神经，激动 α_1 受体的结果），血压不变或略降。除脑外多数器官的血流量（包括冠状动脉的总血流量）均降低，肾血流量及肾小球滤过率也轻度降低。长期用药，外周血管阻力降低，心排出量仍降低而未恢复到给药前水平，因此收缩压和舒张压均下降。

有内在拟交感活性的 β 受体阻断药（1B类），如吲哚洛尔：对心率和心排出量影响较小，心排出量降低的程度也较小，可能通过激动外周血管 β_2 受体，使血管扩张，外周阻力降低，血压即时下降。

非选择性 β 受体阻断药，如拉贝洛尔：可致肾血流量和肾小球滤过率持续轻度降低，长期用药很少引起肾功能受损。该类药起效缓慢，连续用药数周后才出现充分的疗效。

[药理作用与机制]

β 受体阻断药的降压作用继发于 β 受体阻断：

1) 心脏 β_1 受体，降低心排出量。

2) 阻断肾小球旁器的 β_1 受体减少肾素分泌，抑制肾素-血管紧张素系统活性。

- 3) 阻断中枢 β_2 受体,降低外周交感神经活性。
- 4) 阻断外周去甲肾上腺素能神经末梢突触前膜 β_2 受体,抑制正反馈调节作用,减少去甲肾上腺素的释放。
- 5) 促进前列环素(PGI_2)的生成,有舒张血管作用。

[临床应用及不良反应]

- 1) 体阻断药常用于原发性高血压,单独应用作为抗高血压的首选药,也可与其他抗高血压药,如利尿药、血管紧张素转化酶抑制剂、钙通道阻滞药、血管扩张药合用。
- 2) 年轻高血压患者、心排出量及肾素活性偏高者疗效较好。
- 3) 心肌梗死后患者、高血压伴有心绞痛、偏头痛、焦虑患者。

与其他抗高血压药物相比,其优点为不引起体位性低血压、较少引起头痛和心悸。高血压患者选用何种 β 受体阻断药,取决于药物的药效及药代动力学特征和患者的具体情况。老年人疗效一般较差。

高血压患者长期应用 β 受体阻断药,骤然停药,可使心绞痛加剧,甚至诱发急性心肌梗死,血压升高甚至超过用药前水平,因此长期应用 β 受体阻断药的患者,停药时必须逐渐减量(减药过程10~14天)。其他不良反应详见第20章。

2. α_1 受体阻断药

① α_1 、 α_2 受体阻断药(酚妥拉明)因其对 α_1 、 α_2 受体选择性差,常引起心律加速等不良反应,因此目前除用于治疗嗜铬细胞瘤及充血性心力衰竭外,已不作为抗高血压药。

② α_2 受体阻断药(育亨宾)可阻断中枢 α_2 受体,促进NA释放,增加交感神经张力,升高血压,加快心律。多作为工具药。

③ α_1 受体阻断药(哌唑嗪)阻断小动脉、小静脉上的 α_1 受体,扩张小动脉、小静脉,降低动脉阻力,增加静脉血容量。

对立位和卧位血压均有降低作用。由于其不阻断 α_2 受体且有负性频率作用,所以 α_1 受体阻断药降血压时不影响心率与肾素分泌。对肾血流量及肾小球滤过率均无明显影响。长期用药还可以降低血浆甘油三酯、总胆固醇、LDL-胆固醇浓度,升高HDL-胆固醇浓度。

单独使用治疗轻、中度高血压,与利尿药和 β 受体阻断药合用治疗重度高血压。

[不良反应与注意事项]

1

1) 首次给药可引起严重的体位性低血压、昏厥、心悸等反应,称“首剂现象”。与药物扩张容量血管,减少回心血量有关。多见于给药30~60分钟内,发生率高达50%,尤其是同时服用利尿药或 β 受体阻断药者更容易发生。

2) 长期用药可致水钠潴留。

(三) α 、 β 受体阻断药

拉贝洛尔(labetalol),又称柳胺苄心定。能阻断 α 、 β 受体,且阻断 β_1 、 β_2 受体的作用比阻断 α_1 受体的作用强,对 α_2 受体无作用。所以药物通过阻断 β_1 、 β_2 、 α_1 受体,降低外周阻力产生降压作用。降压作用温和,对心输出量和心率影响较小,适用于各型高血压,iv可治疗高血压危象。一般无严重不良反应,大剂量可致体位性低血压,少数患者用药后可引起疲乏、眩晕、上腹部不适。

(四) 钙通道阻滞药

钙通道阻滞药能选择性地阻断电压门控钙离子通道,抑制细胞外钙离子内流,降低血管平滑肌细胞内游离钙离子,松弛血管平滑肌,降低外周血管阻力,使血压下降。

单独应用时,抗高血压作用疗效与利尿药、 β 受体阻断药相似。降低血压的同时,并不降低重要脏器的血流量,还可逆转高血压患者的心肌肥厚,对缺血心肌也有保护作用。降压时不引起水钠潴留,一般也不引起脂质代谢及葡萄糖耐受性改变。

三类化学结构不同的类钙通道阻滞药研发情况见表:

- 1) 各类钙通道阻滞药对心脏和血管的选择性不同,对心脏作用苯烷胺类(维拉帕米)>苯硫氮卓类(地尔硫卓)>二氢吡啶类(硝苯地平);对血管的作用二氢吡啶类较强。
- 2) 药物研发速度很快,尤其是二氢吡啶类药物,已有第三代药物。
- 3) 药物的剂型也有了改良:SR:持续释放;ER:延缓释放;GITS:控制释放。使用方便,不良反应少,可用于长期治疗。
- 4) 同类药物的降压效应、作用维持时间、不良反应也不尽相同。如:
硝苯地平:降压作用快而强,作用持续时间3小时,可反射性增高交感神经活动;
尼群地平:降压作用起效慢,作用持续时间较长,较少引起交感神经活动增高;
氨氯地平:降压作用起效慢,作用持续时间长,不增加交感神经活性。

[不良反应与注意事项]

钙通道阻滞药的不良反应主要与过度血管扩张有关,如:

- 1) 硝苯地平, 可引起反射性心率加快, 脸部潮红、头痛、踝部水肿等。
- 2) 维拉帕米可抑制心脏传导系统, 与 β 受体阻断药对心脏的抑制有协同作用, 使房室传导时间显著延长, 故禁用。
- 3) 有报道钙通道阻滞药长期应用可引起牙龈增生, 故用药时注意口腔卫生。
- 4) 高血压伴有左室肥厚患者, 钙通道阻滞药不作为首选。

注: 至此, 钙通道阻滞药在心血管疾病中的治疗作用全部介绍完, 包括: 抗心律失常 (IV类)、抗慢性心功能不全、抗心绞痛、抗高血压, 虽然教科书中没有提及钙通道阻滞药抗 AS 的作用, 但实际上药物对心血管的保护作用, 已表现出很好的抗 AS 作用。而且, 近年来研究发现: 高血压与 AS 有一定的相关性, 也已得到进一步证实。动物实验发现钙通道阻滞药能减少 AS 病灶。因此钙通道阻滞药在心血管疾病治疗中有非常重要的地位。

(五) 肾素-血管紧张素系统抑制药

肾素-血管紧张素系统 (RAS) 的心血管作用, 见教科书。

血管紧张素原在肾素的作用下转变为 Ang I, Ang I 在 ACE 的作用下转变为 Ang II, Ang II 与 AT1受体结合后产生一系列生物效应。ACE 除了使 Ang I 转变为 Ang II, 还可以降解缓激肽。Ang II 也可通过非 ACE 途径 (心、肺糜蛋白酶) 生成。

注: 机体的循环和局部都存在 RAS, 如: 肾脏 RAS、心脏 RAS、血管 RAS、脑内 RAS, 在血压调节和高血压发病过程中发挥重要作用。

肾素-血管紧张素系统抑制药的作用位点: ACE、AT1-R、肾素。

1. 血管紧张素转化酶抑制药 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)

最早1965年从巴西毒蛇的毒素中发现了一种能增强缓激肽作用的肽类物质, 即抑制缓激肽降解的酶 (激肽酶 II)。后来发现, 该物质也能抑制 ACE。1981年第一种 ACEI-卡托普利开始用于临床。目前次类药物发展很快, 临床应用有16种, 正在研究的有80余种。

根据化学结构分为三类:

- 1) 有巯基 (-SH) 如卡托普利 (captopril)、阿拉普利 (alacepeil) 等
- 2) 有羧基 (-COOH) 如伊那普利 (enalapril)、赖诺普利 (lisinopril) 等
- 3) 有磷酸基 (-POOR) 如福辛普利 (fosinopril)

[药理作用及作用机制]

1) 减少 Ang II 的生成

ACE 是一个大分子含锌的酸性糖蛋白, MW 为15万。ACEI 与 Ang I 或缓激肽竞争 ACE, 使 Ang I 和缓激肽不能转化成 Ang II 和缓激肽降解产物, 降低循环与血管组织 RAS 活性。

根据 ACE 的活性部位模型, 有两个“必须结合部位” (obligatory binding site), 一个或几个“附加结合点”。以卡托普利为例, 它是 D-甲基半胱氨酸与 L-脯氨酸结合的二肽, 它与 ACE 有三个结合点:

A. 卡托普利分子结构中脯氨酸末端的羧基与 ACE 的正电荷部位 (精氨酸) 呈离子键结合, (必须结合部位);

B. 卡托普利分子结构中肽键的羰基与 ACE 的供氢部位呈氢键结合, (附加结合点);

C. 卡托普利分子结构中甲基半胱氨酸的巯基与 ACE 中锌离子结合 (必须结合部位)。

各种 ACEI 的共同基本作用是与 ACE 的活性部位锌离子结合, 使酶失去活力。与其结合的基团可以是巯基 (SH)、可以是羧基 (COO)、也可以是次磷酸基 (POO), 一般而言, 含次磷酸基 (POO) 的 ACEI 与 ACE 的结合较含巯基 (SH)、羧基 (COO) 的 ACEI 牢固, 故作用较持久。

①抑制血浆中 ACE 活性, 减少循环中 Ang II, 舒张动脉与静脉, 降低外周血管阻力。因此可以增加心、脑、肾血流量。

②抑制血管组织 ACE 活性, 防止血管平滑肌增生和血管构型重建, 降低血管僵硬, 改善动脉顺应性。

③抑制肾脏组织中 ACE, 减弱 Ang II 的抗利尿作用以及减少醛固酮分泌, 促进水钠排泄, 减轻水钠潴留。

④抑制中枢 ACE, 降低外周交感活性。

2

) 减慢缓激肽 (BK) 降解, 升高缓激肽水平, 继而促进一氧化氮 (NO) 和前列环素 (PGI₂) 生成, 产生舒血管效应。

以前曾将 ACEI 的作用机理主要归于减少 Ang II 的作用, 现研究证明减少缓激肽的降解对心血管系统疾病的重要性。

①BK 激活与 G 蛋白偶联的激肽 B₂受体, 进而激活 PLC, 产生 IP₃, 释放细胞内钙离子, 激活 NO 合酶, 产生 NO。

②细胞内钙离子增加, 激活细胞膜上的 PLA₂, 诱导产生前列环素 (PGI₂)。

NO 和 PGI₂ 都有舒张血管, 抗血小板聚集、抗心血管细胞肥大增生作用。

3) 抑制交感神经释放递质

减弱 Ang II 对交感神经末梢突触前膜AT 受体的作用, 减少 NA 释放, 再加上抑制中枢 RAS, 降低中枢交感神经活性, 外周交感神经活性降低。

4) 抗氧化清除自由基

动物实验证明ACEI 能降低高血脂AS 家兔的血浆脂质过氧化物。提示有抗氧化作用, 可能与药物减少BK 降解释放NO 有关。

体外实验发现高浓度的ACEI, 有清除羟自由基作用, 机制未明, 但因浓度远高于临床有效抑制ACE 的浓度, 故清除自由基作用的临床意义尚未肯定。

[作用特点]

ACEI 与其它降压药比较具有以下特点: 1

- 1) 降压时不伴有反射性心率加快, 对心输出量无明显影响;
- 2) 可预防和逆转心肌与血管构型重建;
- 3) 增加肾血流量, 保护肾脏;
- 4) 能改善胰岛素抵抗 (insulinresistance, IR*), 不引起电解质紊乱和脂质代谢变化。

注: 心血管构型重建: 心脏与血管系统受到急慢性损伤时 (心肌缺血、心肌梗死、高血压、心力衰竭), 发生形态学改变, 也称之为心血管重构或重塑。包括心脏重构和血管重构。

胰岛素抵抗 (insulinresistance, IR): 胰岛素须与靶细胞上特异性受体结合, 将胰岛素的信息传到细胞内才能引起一系列生理效应 (糖、脂肪、蛋白质代谢)。当生理或病理状态下, 由于血胰岛素或其他因素的改变, 使胰岛素受体亲和力和受体结合位点数目发生改变, 引起组织对胰岛素敏感性下降, 称胰岛素抵抗。

[体内过程]

1) 大多数为前体药, 须在体内转化后才能发挥作用, 如依那普利分子中的COOC₂H₅在体内必须转化为COOH, 即依那普利酸; 左芬普利分子中的S-R 基团, 在体内必须转化为SH, 即左芬普利酸; 福辛普利必须转化为福辛普利酸, 才能与ACE 的含锌离子部位结合;

- 2) t_{max}: 大多为1小时, 少数2~4小时;
- 3) t_{1/2}: 大多10小时以上;
- 4) 作用持续时间: 大多在24小时以上, 一般一天用药1次即可;
- 5) 药物主要通过肾脏代谢;
- 6) 食物能影响药物的吸收, 宜餐前服用。[

临床应用]

1) 原发型高血压 (高肾素型、正常肾素型、低肾素型) 张宁仔《心血管病》P429;

2) 肾性高血压张宁仔《心血管病》P441;

3) 伴有其他疾病的高血压 (慢性心功能不全、缺血性心脏病、糖尿病肾病), 可延缓病情发展, 改善患者生活质量。

轻度、中度高血压, 单独用药约60%~70%的患者可将血压控制在理想水平; 对顽固性、重度高血压, 与其他抗高血压药合用, 降压疗效可增至80%~90%; 连续用药1年以上, 疗效不会明显下降, 而且不引起停药反跳。

[不良反应与注意事项]

- 1) 咳嗽: 长期用药出现频繁干咳, 发生率5%~20%, 可能与抑制肺血管床的缓激肽及 P 物质降解有关;
- 2) 皮疹: 多见于有SH 基结构的药物;
- 3) 低血压: 可能是“首剂现象”引起, 应从小剂量开始用药;
- 4) 高血钾: 一般不会引起高血钾, 但于保钾利尿药、非甾体抗炎药、 β -R 阻断药合用, 易引起高血钾;
- 5) 急性肾功能损伤: 仅指肾 A 硬化、双侧肾 A 狭窄、肾移植患者易引起。因为这些患者必须依靠 Ang II 收缩肾脏出球小动脉来保持肾小球滤过率, 而药物抑制 Ang II 的产生, 取消了机体的代偿机制, 导致肾衰;
- 6) 血管神经性水肿;
- 7) 其它: 消化道症状、神经系统症状、致畸, 孕妇禁用。

2. 血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 受体阻断药

Ang II 受体有四种亚型, 即AT₁、AT₂、AT₃、AT₄, AT₁ 主要分布在心血管、肾、肺、神经; AT₂ 主要分布在肾上腺髓质、脑组织。Ang II 的心血管作用主要由 AT₁ 介导, AT₁ 的生理作用尚未完全清楚。AT₁ 受体阻断药能特异性地阻断不同代谢途径形成的Ang II 与 AT₁ 受体结合, 从而抑制Ang II 的心血管作用。

根据化学结构可分为三类: 1) 联苯四唑类 (化学结构为甲基联苯四唑与杂环) — 洛沙坦 (losartan)、伊白沙坦 (irbesertan) 等; 2) 非联苯四唑类 — SK&FI108566、R117289;

3) 非杂环类—维沙坦 (valsartan)。

根据与受体作用方式: 1) 竞争性AT₁受体阻断药 (洛沙坦、伊白沙坦、他索沙坦等); 2) 非竞争性AT₁受体阻断药 (维沙坦、坎地沙坦、替米沙坦等)。

目前已合成的高特异性AT₁受体阻断药有数十种。

以洛沙坦 (losartan) 为例, 药物能全面对抗目前已知的Ang II的作用。药物具有以下特点:

- 1) 具有高亲和力、高选择性、高特异性、无激动剂活性、ACEI 作用。
- 2) 可用于治疗各种类型的高血压病及充血性心力衰竭, 对肾脏有保护作用, 具有对抗心脏与血管重构作用,
- 3) 能阻滞 Ang II 诱发的肾上腺素释放, 抑制因刺激肾神经引起的肾血管收缩和刺激交感神经引起的 缩血管作用。

4) 药物还可以增加尿酸排泄。

5) 不良反应有眩晕、高血钾等, 肝功能损害者应减少剂量, 孕妇和哺乳期妇女禁用。

3. 肾素抑制药

肾素对血管紧张素原的酶解是RAS 的限速步骤, 由于RAS 在心血管疾病中起重要的病理生理作用, 所以无论是抑制肾素的释放还是拮抗肾素的活性均可以抑制RAS, 降低Ang I、Ang II水平。尽管对肾素释放 的调节机制认识较多, 但至今尚无选择性的肾素释放抑制剂。某些作用于交感神经受体的药物如普萘洛尔、 可乐定等有抑制肾素释放的作用, 可能是这些药物降压作用的机制之一。

抗肾素抗体 (包括单克隆抗体、抗血清、Fab 片段) 虽降压作用与 ACEI 相当, 但是异性蛋白有抗原性, 且不能口服, 限制了其临床应用。

由于肾素活性的种属特异性, 研究肾素抑制剂只能在灵长类进行, 实验难度很大。现多采用体外筛选出对人肾素抑制作用较强的物质, 再进行动物整体实验, 最后过度到临床试验。

肾素抑制药根据化学结构药分为两种:

肽类—伊那吉仑 (enalapril) 口服生物利用度低, 只能iv, 应用受限。

瑞米吉仑 (remikiren) 为第一个口服有效的肽类肾素抑制药。

非肽类—A-74273现正处于实验阶段, 有可能发展成为治疗心血管疾病的有效药物。

三、其他抗高血压药

(一) 中枢性降压药

可乐定 (clonidine, 可乐宁, 氯压定)

可乐定是二氯苯胺咪唑啉化合物, 曾用作鼻粘膜血管收缩剂, 后发现有明显的降压作用而用作抗高血压药。

[药理作用与机制]

1) 激动中枢延脑孤束核及侧网状核的去甲肾上腺素能神经元(抑制性神经元)突触后膜 α_2 受体, 降低血管运动中枢的紧张性, 使外周交感神经活动性降低。

2) 激动延髓嘴端腹外侧核的咪唑啉 I₁ 受体, 该受体参与中枢性血压调节作用。

3) 激动外周去甲肾上腺素能神经末梢突触前膜 α_2 受体, 通过负反馈调节减少NA 的释放。

4) 激动外周血管平滑肌上的 α_2 受体, 收缩血管, 减弱降压作用。

[临床应用]

适用于治疗中度高血压、肾性高血压、兼患消化性溃疡的高血压患者。

[不良反应] 1

1) 嗜睡、口干;

2) 长期使用可致水钠潴留;

3) 突然停药可出现短暂的交感神经兴奋现象;

4) 其他不良反应: 阳痿、恶心、眩晕、鼻粘膜干燥、腮腺痛等。

1. 莫所尼定 (moxonidine)

属第二代中枢性降压药, 选择性激动延髓嘴端腹外侧核的咪唑啉 I₁ 受体, 降低外周交感神经活性, 扩张血管, 降低血压。对 α_2 受体的亲和力比对 I₁ 受体亲和力弱40~200倍, 因此, 药物降压时不减慢心率, 也无明显的中枢镇静作用。长期用药不仅有良好的降压效果, 也能逆转高血压患者左室心肌肥厚。临床用于治疗轻、中度高血压病, 也可用于CHF, 可降低后负荷, 改善心博出量。不良反应轻, 偶见消化道不适, 眩晕。

利美尼定对咪唑啉受体的选择性及作用强度均不及莫所尼定。

2. 神经节阻断药—樟磺咪芬 (trimetaphan)

3. 去甲肾上腺素能神经末梢阻滞药—胍乙啶 (guanethidine)

