

抗高血压药

antihypertensive drugs

高血压

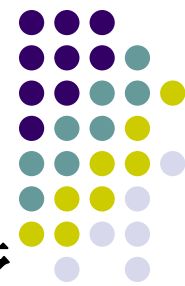


高血压病是最常见的心血管疾病，是严重危害人类健康的主要疾病之一，又是冠心病、脑卒中、心肾功能衰竭的主要病因。

我国高血压患病率明显上升，以高发的35~74岁年龄段的患病率，及2000年我国人口和人口构成推算，高血压病患者已达1.3亿。高血压已日益成为现代都市人的一大健康杀手，不能不引起我们重视。

高血压实际上与人的生活习惯、生活方式有很大关系。因此，远离高血压，就请建立合理的饮食、规律的作息……

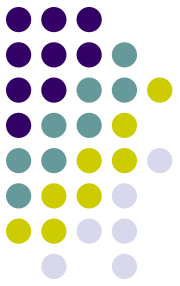
血 压



动脉压一般简称**血压**，指血管内的血液对血管壁的侧压，它能促使血液克服阻力向前流动。

血压过低 则不能维持血液有效循环, 以供应各器官组织的需要, 特别是位置比心脏高的头部器官.

血压过高 则增加心脏和血管的负荷，心脏必须加强收缩才能完成射血任务→引起很多并发症，还可导致血管破裂，严重时要影响生命。



高血压：

成人血压 $>140/90\text{mmHg}$

按照病因分类：

原发性(高血压病) 95%

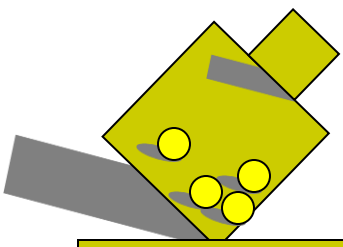
继发性(症状性高血压) 5%

按舒张压高度及靶器官损害程度：

轻、中、重或者1、2、3级



第一节 抗高血压药



一、抗高血压药的分类



1. 利尿药

(1) 噻嗪类和有关药物：氢氯噻嗪等。

(2) 袢利尿药：呋塞米等。

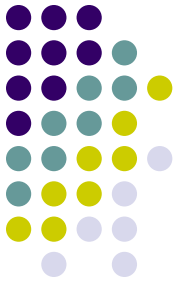
(3) 留钾利尿药：阿米洛利、螺内酯等。

2. β 受体阻断药 普萘洛尔、阿替洛尔、氨磺洛尔等。

3. 钙通道阻滞药 维拉帕米、硝苯地平等。

4. 血管紧张素 I 转化酶抑制药 卡托普利、依那普利等。

5. 血管扩张药 肼屈嗪、二氮嗪、硝普钠等。



二、常用抗高血压药物

利尿药



基础降压药之一。

口服吸收良好，降压作用温和、持久。

利尿药

氢氯噻嗪 hydrochlorothiazide



[药动学]

噻嗪类利尿药作用时间长，氢氯噻嗪可维持作用16～24h。口服易吸收，血浆蛋白结合率高达70%～80%，生物利用度高达约80%。药物主要以原型从肾排出。口服后约1h出现利尿作用，约2h达高峰，肾功能不全时其降压作用明显降低。

利尿药

氢氯噻嗪 hydrochlorothiazide



[药效学]

氢氯噻嗪是噻嗪类利尿药中最常用的一种。主要抑制远曲小管对 Na^+ 和 Cl^- 的重吸收，同时降低髓袢升支皮质对 Na^+ 和 Cl^- 的重吸收，从而减少血容量和心排血量，达到降低血压的目的，为中效利尿药。用药初期外周阻力可因交感神经系统反射活动而增加。长期用药后，心排血量恢复正常，但仍可维持降压作用，主要原因是外周阻力降低。此时，体内仍轻度失 Na^+ ，血浆容量轻度降低，小动脉平滑肌细胞内 Na^+ 浓度降低，阻碍 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换，从而降低血管平滑肌细胞膜受体对去甲肾上腺素等收缩血管物质的反应性，维持降压作用。



[临床应用]

氢氯噻嗪12.5mg/d，能够使很多患者达到抗高血压的作用。但其最大剂量不能超过25mg/d。如果单用利尿药，则需要用第二种药物来进一步降压，如血管紧张素转化酶抑制剂卡托普利达到留K⁺的目的，减轻其低血钾的不良反应。合用药物其作用会大大加强，因此应从小剂量开始应用。单独使用噻嗪类利尿药降压时，剂量应尽量小。

[不良反应]

噻嗪类利尿药较为常见的不良反应是水、电解质平衡紊乱，低血钾、低血镁、低血氯、低血钠、低血容量，尤其是大剂量使用时，可导致心律失常，会引起反射性交感神经兴奋。大量或长期使用可引起代谢紊乱，如高血糖、高尿酸血症及高脂血症。



[临床应用]

氢氯噻嗪12.5mg/d，能够使很多患者达到抗高血压的作用。但其最大剂量不能超过25mg/d。如果单用利尿药，则需要用第二种药物来进一步降压，如血管紧张素转化酶抑制剂卡托普利达到留K⁺的目的，减轻其低血钾的不良反应。合用药物其作用会大大加强，因此应从小剂量开始应用。单独使用噻嗪类利尿药降压时，剂量应尽量小。

[不良反应]

噻嗪类利尿药较为常见的不良反应是水、电解质平衡紊乱，低血钾、低血镁、低血氯、低血钠、低血容量，尤其是大剂量使用时，可导致心律失常，会引起反射性交感神经兴奋。大量或长期使用可引起代谢紊乱，如高血糖、高尿酸血症及高脂血症。

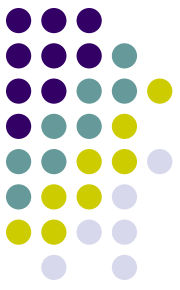


【药物相互作用】

本类药物易导致低血钾，故使用时可同时补充KCl或枸橼酸钾。与血管紧张素转化酶抑制药、留钾利尿药和 β 受体阻断药联合应用可减少 K^+ 的丢失。但心力衰竭、肾功能不全伴少尿、糖尿病患者合用血管紧张素转化酶抑制药及留钾利尿药时应谨慎，以免引起血钾过高。洋地黄类药物与噻嗪类合用时，患者如伴有低钾血症，很容易发生心律失常及洋地黄类中毒现象。因此，对于老年患者，应积极采取防治低血钾的措施。

【用法与注意事项】

口服，一次12.5~25mg，每天1~2次。长期服用注意监测血钾、血氯、血钠等指标，调整饮食，必要时，改换其他抗高血压药。由于氢氯噻嗪能够降低糖耐量，使血糖升高，增加胰岛素抵抗性，因此糖尿病患者应避免使用噻嗪类利尿药。



β 受体阻断药

β 受体阻断药具有多种作用。

- ①心血管系统作用；
- ②支气管平滑肌作用；
- ③抑制肾素分泌；
- ④代谢：人类脂肪的代谢与 $\beta 1$ 、 $\beta 3$ 受体有关，肝糖原的动员、分解与 $\alpha 1$ 、 $\beta 2$ 受体有关，阻断 β 受体能够抑制脂肪的分解，延缓使用胰岛素后血糖水平的恢复；
- ⑤透过血脑屏障，阻断中枢 β 受体，降低外周交感神经活性；
- ⑥阻断外周去甲肾上腺素能神经末梢突触前膜的 $\beta 1$ 受体，抑制正反馈调节作用，减少去甲肾上腺素的释放。

普萘洛尔（**Propranolol**）



【药动学】 普萘洛尔为高度亲脂性化合物，口服胃肠道吸收完全（90%），肝首过消除显著，被肝代谢而失活。生物利用度约为30%，药物的消除半衰期为2~3h，其血浆蛋白结合率高达90%~95%。个体血药浓度差异较大，但降压作用持续时间较长。经肾排泄，主要为代谢产物，小部分（<1%）为原型药。

【药效学】 普萘洛尔为非选择性竞争性抑制的 β 受体阻断药。对 β_1 、 β_2 受体具有亲和力，缺乏内在拟交感活性。可通过诸多机制达到降压的作用，即减少肾素释放、降低心肌收缩力和心脏收缩速度、抑制血管平滑肌收缩、在不同水平抑制交感神经系统活性和增加前列环素的合成等。降压作用出现得较缓，数周后达到最大降压作用。此外，普萘洛尔能够降低高血压患者发生的心肌肥厚。

普萘洛尔 (**Propranolol**)



【临床应用】

1. 用于各种程度的原发性高血压。可作为抗高血压的首选药单独应用。
2. 用于劳力性心绞痛。
3. 降低肥厚型心肌病流出道压力差，减轻高血压伴有心绞痛、偏头痛、焦虑症等患者的症状。
4. 控制室性和室上性心律失常，尤其是洋地黄和儿茶酚胺引起的心律失常，可用于心房颤动和心房扑动的治疗。
5. 用于控制甲状腺功能亢进的心率过快，也可用于甲状腺危象。
6. 配合 α 受体阻断药用于嗜铬细胞瘤，控制心动过速。与其他抗高血压药物相比，其优点为不引起直立性低血压，较少引起头痛和心悸，且与利尿药合用时对多数高血压患者有效，部分老年人及吸烟者对普萘洛尔的降压反应稍弱。

普萘洛尔 (**Propranolol**)



【不良反应】能够引起精神抑郁、神志模糊、眩晕和反应迟钝等中枢神经系统不良反应；也可导致充血性心力衰竭、心率过慢、头晕、发热和咽痛、出血和皮疹等。此外，还要警惕雷诺现象样腹泻、眼干、皮肤干燥、恶心、四肢冰冷、异常疲倦等。

普萘洛尔（Propranolol）



【药物相互作用】

1. 与可乐定同用而须停药时，须先停用该药，数天后再逐步减停可乐定，以免血压波动。
2. 与洋地黄类同用，可发生房室传导阻滞而致心率过慢，故须严密观察。
3. 与肾上腺素、去氧肾上腺素或拟交感胺类同用，可引起显著高血压、心率过慢，也可能出现房室传导阻滞，故须严密观察。
4. 可使非去极化型肌肉松弛药如筒箭毒碱、戈拉碘铵等增效，时效也延长。
5. 可影响血糖水平，故与降糖药同用时，须调整后者的剂量。
6. 与异丙肾上腺素或黄嘌呤同用，可使后两者疗效减弱。
7. 与单胺氧化酶抑制剂同用，可致极度低血压，禁用。
8. 与吩噻嗪类同用，可使两者的血药浓度均升高。
9. 与利血平同用，两者作用相加， β 受体阻断作用增强，有可能出现心动过缓及低血压。
10. 与安替比林、茶碱和利多卡因合用可降低本品的清除率。
11. 与甲状腺素合用导致T3浓度降低。

普萘洛尔（**Propranolol**）



【用法与注意事项】

口服从初始剂量10mg开始，每天3~4次，剂量可逐日增加但最高不能超过每天200mg。

对于嗜铬细胞瘤：10~20mg，每天3~4次。术前用药3天。

钙通道阻滞药



钙通道阻滞药在高血压的治疗方面发挥重要的作用。钙通道是细胞膜上的离子通道，当细胞膜电位接近-40mV的时候，钙通道开放。血管平滑肌细胞的收缩有赖于细胞内游离 Ca^{2+} 浓度。因此，钙通道阻滞药通过减少细胞内 Ca^{2+} 含量而松弛血管平滑肌，进而降低血压。钙通道阻滞药种类繁杂，从化学结构上可分为二氢吡啶类和非二氢吡啶类两大类。前者对心脏影响较小，其常用的抗高血压药物包括尼群地平、硝苯地平、尼卡地平和尼莫地平。根据上市的先后，分为第一、二、三代抗高血压药。第一代钙通道阻滞药起效快，但作用持续时间短，因此一日内需多次服用。第二代钙通道阻滞药包括两类，一类是在第一代的基础上制成的缓释制剂，另一类是经过结构改造的具有新特点的药物如尼群地平、尼索地平等。

硝苯地平（Nifedipine）



【药动学】 口服易吸收，且吸收完全，生物利用度为65%，半衰期为2.5h。硝苯地平主要通过肝代谢，少量以原型药从肾排出。普通片剂口服后20min内产生降压作用，最大降压作用在口服后1~2h出现。舌下含服2~3min后血压下降；喷雾剂5min内降压；缓释片剂口服吸收慢，血药浓度达峰时间为1.2~4h；而一般制剂达峰时间为0.5~1.9h。

【药效学】 硝苯地平是二氢吡啶的拮抗剂，作用于细胞膜L型钙通道，通过抑制 Ca^{2+} 从心肌或平滑肌细胞外进入细胞内，同时抑制 Ca^{2+} 由细胞内释放，不改变血浆的浓度进而使细胞内 Ca^{2+} 浓度降低。由于周围血管扩张，可引起交感神经活性反射性增强而使心率加快。此外，硝苯地平能够降低心肌代谢，抑制心肌收缩，减少心肌耗氧量，减轻心脏后负荷，延缓窦房结和房室传导速度。

硝苯地平（Nifedipine）



【临床应用】

1. 可单独或与其他药合用治疗轻、中和重度高血压 适用于合并有心绞痛、肾疾病、糖尿病、哮喘、高脂血症的恶性高血压患者。多使用缓释片剂，以减轻迅速降压造成的反射性交感活性增加。硝苯地平可能增加急性心肌梗死患者的心律失常发生率及死亡率，故不宜用于急性心肌梗死后的高血压患者。
2. 心绞痛 包括变异型心绞痛、不稳定型心绞痛、慢性稳定型心绞痛。

【不良反应】

硝苯地平的不良反应发生率高，但易于耐受，且随剂量的减小而减轻。常见的不良反应为外周水肿（系毛细血管扩张而非水钠潴留所致），主要体现在四肢。心率加快，头晕及头痛，其次有发热感、面红、一过性低血压等。个别患者发生与低血压有关的心绞痛、鼻塞、胸闷、气短、腹泻、便秘、心悸、胃肠痉挛、腹胀、肌肉痉挛、精神紧张、颤抖、睡眠紊乱、平衡失调、晕厥。还可出现贫血、血细胞减少、紫癜、过敏性肝炎，长期使用可引起牙龈增生、抑郁、红斑性肢痛。可能产生的严重不良反应包括心肌梗死、充血性心力衰竭、肺水肿和传导阻滞。

硝苯地平（Nifedipine）



【药物相互作用】

1. 硝酸酯类与硝苯地平合用控制心绞痛发作，具有较好的耐受性。
2. 可能增加地高辛的血药浓度，因此在初次使用、调整剂量或停用硝苯地平时应监测地高辛的血药浓度。
3. 绝大多数患者对合用硝苯地平和 β 受体阻断药有较好的耐受性和疗效，但对个别患者可能诱发和加重低血压、心力衰竭、心绞痛。
4. 西咪替丁与硝苯地平同用时硝苯地平的血浆峰浓度增加，注意调整剂量。
5. 蛋白结合率高的药物如双香豆素类、苯妥英钠、奎尼丁、奎宁、华法林等与硝苯地平共同应用时，这些药的游离浓度常发生改变。

【用法与注意事项】

主要为血管过度扩张造成的症状，如心率加快、脸部潮红、眩晕、头痛、踝部水肿（系毛细血管扩张而非水钠潴留所致）。即使是缓释制剂亦有上述不良反应。长期使用可引起牙龈增生。

维拉帕米 (Verapamil)



【药动学】

口服后主要经肝代谢，90%以上被吸收，生物利用度低，为20%~35%。蛋白结合率为90%（87%~93%）。血药浓度在口服后5h达峰值。口服缓释制剂达峰时间超过8h。口服或静脉注射的药物79%以代谢产物由肾排泄，15%经胃肠道排出。故口服量须是静脉注射量的10倍才能达到同等血药浓度，代谢产物中去甲维拉帕米具有心脏活性。单剂口服半衰期为3~7h，多剂为5~12h。静脉给药的药-时曲线呈双相，半衰期为2~5h；去甲维拉帕米半衰期约为9h。口服后1~2h起效，3~4h达最大作用，持续6h。主要经肾排泄，代谢产物在24h内排出50%，5天内为70%，原型药为3%，9%~16%经消化道入粪便清除。血液透析不能清除。该药首过效应强，首过消除后仅20%~35%进入血循环。

维拉帕米（Verapamil）



【药效学】

本药能阻滞心肌细胞膜上的钙通道，减慢慢反应自律细胞的4相去极化速度，降低0相去极化上升速率和振幅，因而自律性降低，传导减慢并延长不应期，消除折返。此外本药具有外周血管扩张作用，使血压下降，但较弱，一般可引起心率减慢，抑制心肌收缩力。但也可因血压下降而反射性加快心率。扩张冠状动脉和周围血管，减小外周阻力，增加冠脉流量，改善心肌供氧。由于抑制钙内流，可降低心脏舒张期自动去极化速率，而使窦房结的发放冲动减慢，也可减慢传导，因而可以消除房室结折返。本药降低体循环血管阻力，降低血压，不会引起直立性低血压和反射性心动过速。此外，它尚有抑制血小板聚集作用。

维拉帕米（**Verapamil**）

【临床应用】

用于轻、中度高血压的治疗。单用维拉帕米治疗高血压。舌下含服维拉帕米的降压作用迅速、可靠，降压起效时间约在10min，30min后发挥最大降压效应，60～120min血压相对稳定。

【不良反应】

可有呕吐、眩晕、恶心、瘙痒、阳痿、便秘、心悸、低血压、传导阻滞、心动过缓等不良反应。支气管哮喘患者慎用。心力衰竭者慎用或禁用。低血压、传导阻滞及心源性休克患者禁用。





维拉帕米（Verapamil）

【药物相互作用】

1. 与降压药物合用时须小心调整该药剂量以免血压过低。
2. 洋地黄中毒时不宜用该药静脉注射，因可能产生严重房室传导阻滞。该药可减低地高辛的肾清除率，此作用与剂量有关，故两药合用时须减小地高辛剂量。
3. 给该药前**48h**或后**24h**内不宜给丙吡胺。两药均具负性肌力作用，可能引起房室传导阻滞、心动过缓，或增加预激综合征旁路的前向传导速度。
4. 蛋白结合率高的药物，因竞争结合使该药游离型血药浓度增高，故合用时必须小心。
5. 可抑制细胞色素**P450**代谢，故可致卡马西平、环孢素、氨茶碱、奎尼丁或丙戊酸盐血药浓度增加，从而增加毒性。
6. 与 β 受体阻断药合用，由于两者的负性肌力和负性频率的相加作用，可致低血压、窦房结功能失调、房室传导阻滞，甚或导致心搏骤停的危险。与地高辛合用，可增高地高辛的血药浓度，容易引起洋地黄中毒。与奎尼丁合用，可引起低血压。与胺碘酮合用，可致显著的心动过缓或房室传导阻滞。
7. 用氟烷麻醉发生心脏停搏。抑制肾排除地高辛，总的结果是使地高辛血浆浓度升高。单独应用地高辛或地高辛与奎尼丁、普萘洛尔或丙吡胺合用的患者静脉注射维拉帕米可发生休克及（或）心脏停搏。
8. 治疗骨质疏松的钙盐及维生素**D2**可对抗维拉帕米的抗心律失常作用。

维拉帕米（Verapamil）



【用法与注意事项】

口服：1次40～120mg，1日3～4次。维持剂量为1次40mg，1日3次。稀释后缓慢静脉注射或静脉滴注，0.075～0.15mg/kg，症状控制后改用片剂口服维持。静脉给药一般只用于抗心律失常。维拉帕米一般不与 β 受体阻断药合用。对窦房结疾病、房室传导阻滞及严重心功能不全者应慎用或禁用。

血管紧张素 I 转化酶抑制药



肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS）是参与心血管功能调节的重要系统。RAAS对循环和代谢发挥重要的作用。肾素是一种糖蛋白，能够将血管紧张素原转化为血管紧张素 I，后者又在血管紧张素转化酶的作用下转变为具有强大缩血管作用的血管紧张素 II（Ang II）。

卡托普利 (Captopril)



【药动学】 口服后15~30min开始降压，最大降压作用在口服后1~1.5h出现，持续时间长达9~12h，其半衰期为2~3h，生物利用度约为65%。本药主要经尿液排出，部分通过肝代谢，40%~50%为原型药，其余为代谢物。肾功能不全者会出现药物蓄积，可以透析，乳汁中有少量分泌，不透过血脑屏障。卡托普利大部分在血中氧化为二硫化物而失活，小部分在肾、肝中发生甲基化。此氧化型的代谢产物尚可在组织中再还原为活性型，在局部组织继续发挥抑制ACE的作用，因此卡托普利对局部组织的作用时间比其降压作用持续时间长。

【药效学】 卡托普利具有轻至中等强度的降压作用，可降低外周血管阻力，增加肾血流量，不伴反射性心率加快。可抑制局部血管紧张素 I 在血管组织及心肌内的形成。而对心力衰竭患者，卡托普利也可降低肺毛细血管楔压及肺血管阻力，增加心排血量及运动耐受时间。卡托普利对高血压合并慢性心功能不全者能改善心脏泵血功能，减少心律失常，增加心排血量，降低死亡率。减轻心脏负荷，扩张冠状血管。卡托普利能够减慢糖尿病性肾病的进展。高血压患者合并糖尿病，出现尿蛋白和肾功能降低，使用卡托普利能降低肾小球对蛋白的通透性，使尿蛋白减少，改善胰岛素依赖性糖尿病的肾病变，改善糖尿病神经系统病变，故对糖尿病患者十分有益。

血管紧张素 I 转化酶抑制药



【临床应用】 用于治疗各种类型的高血压。尤其对其他降压药治疗无效的顽固性高血压，与利尿药合用可增强疗效，对血浆肾素活性高者疗效较好。也用于急、慢性充血性心力衰竭，与强心药或利尿药合用效果更佳。目前为抗高血压治疗的一线药物之一。本药尤其适用于合并有糖尿病及胰岛素抵抗、左心室肥厚、心力衰竭、急性心肌梗死后的 hypertension 患者。可明显改善生活质量。无耐受性，连续用药1年以上疗效不会明显下降，停药不发生反跳现象。卡托普利与利尿药及 β 受体阻断药合用于重型或顽固性高血压，疗效较好。

【不良反应】 长期使用本药未见代谢方面的不良反应，不升高血尿酸水平，而且还可增加胰岛素抵抗患者的胰岛素敏感性，降低胆固醇及脂蛋白水平。

1. 皮疹，伴有瘙痒和发热。
2. 首剂现象。
3. 干咳。
4. 蛋白尿。
5. 可导致急性肾衰竭。
6. 对本药或其他血管紧张素转化酶抑制剂过敏者禁用。

血管紧张素 I 转化酶抑制药



【药物相互作用】 抗酸药可降低本药的生物利用度。辣椒碱可加重咳嗽。非甾体类抗炎药能抑制前列环素合成，故合用减弱其降压作用。补钾及合用留钾利尿药可诱发高血钾。本药可增加地高辛血药浓度，增加对别嘌醇的过敏反应。

【用法与注意事项】 口服，开始一次12.5mg，每天2~3次，最大剂量每天150mg；常用维持剂量为一次25~50mg，每天3次。

血管扩张药



直接扩张血管的药物能直接松弛血管平滑肌，降低外周阻力，产生降压作用。其中有一些如卡屈嗪（**Cadralazine**）、肼屈嗪（**Hydralazine**）等，主要扩张小动脉，对容量血管无明显作用，由于小动脉扩张，外周阻力下降而降低血压。同时心率加快、心排量增加、心肌收缩力加强，从而部分对抗了其降压效力。本药不抑制交感神经活性，不引起直立性低血压。但有诱发心绞痛、产生心悸等不良反应，反射性增加肾醛固酮分泌，引起水钠潴留。增加高血压患者的心肌肥厚程度。此外，硝普钠对小动脉和静脉均有一定的扩张作用，由于其扩张静脉，回心血量降低，反射性兴奋交感神经。

硝普钠（**Sodium Nitroprusside**）



【药动学】 本药口服不吸收，静脉滴注给药起效快。本药在体内产生的CN-可被肝转化成SCN-，经肾排泄。

【药效学】 硝普钠能直接松弛平滑肌静脉和小动脉，属硝基扩血管药，产生的一氧化氮（NO）具有强大的舒张血管平滑肌作用。近年发现NO是一种内源性血管舒张剂，发挥血管扩张作用。本药属于非选择性血管扩张药，对局部血流分布很少产生影响。不降低肾血流量、冠状动脉血流量及肾小球滤过率。

硝普钠（**Sodium Nitroprusside**）



【临床应用】 本药适用于高血压急症的治疗和手术麻醉时控制性低血压。也可用于嗜铬细胞瘤发作或高血压合并心力衰竭引起的血压升高。

【不良反应】 硝普钠静脉滴注时可出现呕吐、精神不安、恶心、肌肉痉挛、头痛、出汗、皮疹、发热等。连续使用或大剂量使用（尤其在肾、肝功能损害的患者），能够诱发血浆硫氰化物或氰化物浓度升高而中毒，引起甲状腺功能减退。用药时应当严密监测血浆氰化物浓度。本药可引起静脉炎、高铁血红蛋白血症和代谢性酸中毒等。有肝、肾功能不全者禁用。

硝普钠（**Sodium Nitroprusside**）

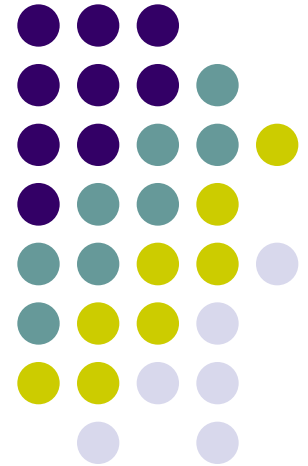
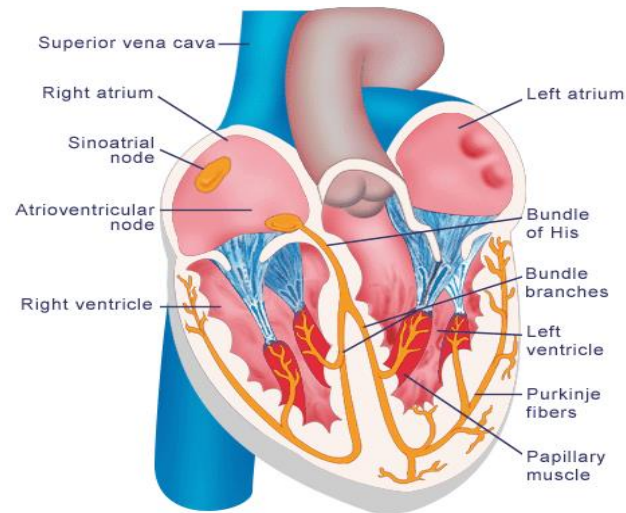


【药物相互作用】 与其他降压药（如甲基多巴或可乐定等）同用可使血压急剧下降。与多巴酚丁胺同用，可使心排血量增加而肺毛细血管楔压降低。西地那非可加重本药的降压反应，临床上严禁合用。与维生素**B12**合用，可预防本药所致的氰化物中毒反应及维生素**B12**缺乏症。拟交感胺类药可使本药的降压作用减弱。硝普钠与洋地黄及利尿药合用，可增加这两种药物的疗效。

【用法与注意事项】 硝普钠50mg，首先用5%葡萄糖溶液溶解后，再以同一溶液500ml稀释缓慢静脉滴注，滴速控制在3mg/min以内，用药时间不得超过72h，配制时间超过4h的溶液不宜使用。注意避光应用。

第二节 抗心律失常药

Anti-Arrhythmic Drugs



教学目标



掌握：

1. 抗心律失常药物的分类及代表药
2. 常用的抗心律失常药物的药理作用及应用；
3. 快速型心律失常的药物选用。

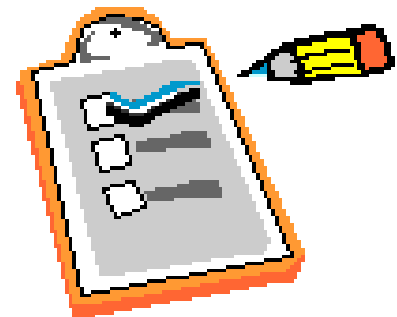
了解：

1. 各类抗心律失常药的基本电生理作用；
2. 心律失常发生的电生理学机制。
3. 抗心律失常药的致心律失常作用。

一、正常心脏电生理特性

Review of Cardiac Electrophysiology

- ✓ 自律性
- ✓ 传导性
- ✓ 有效不应期





心脏电生理特性

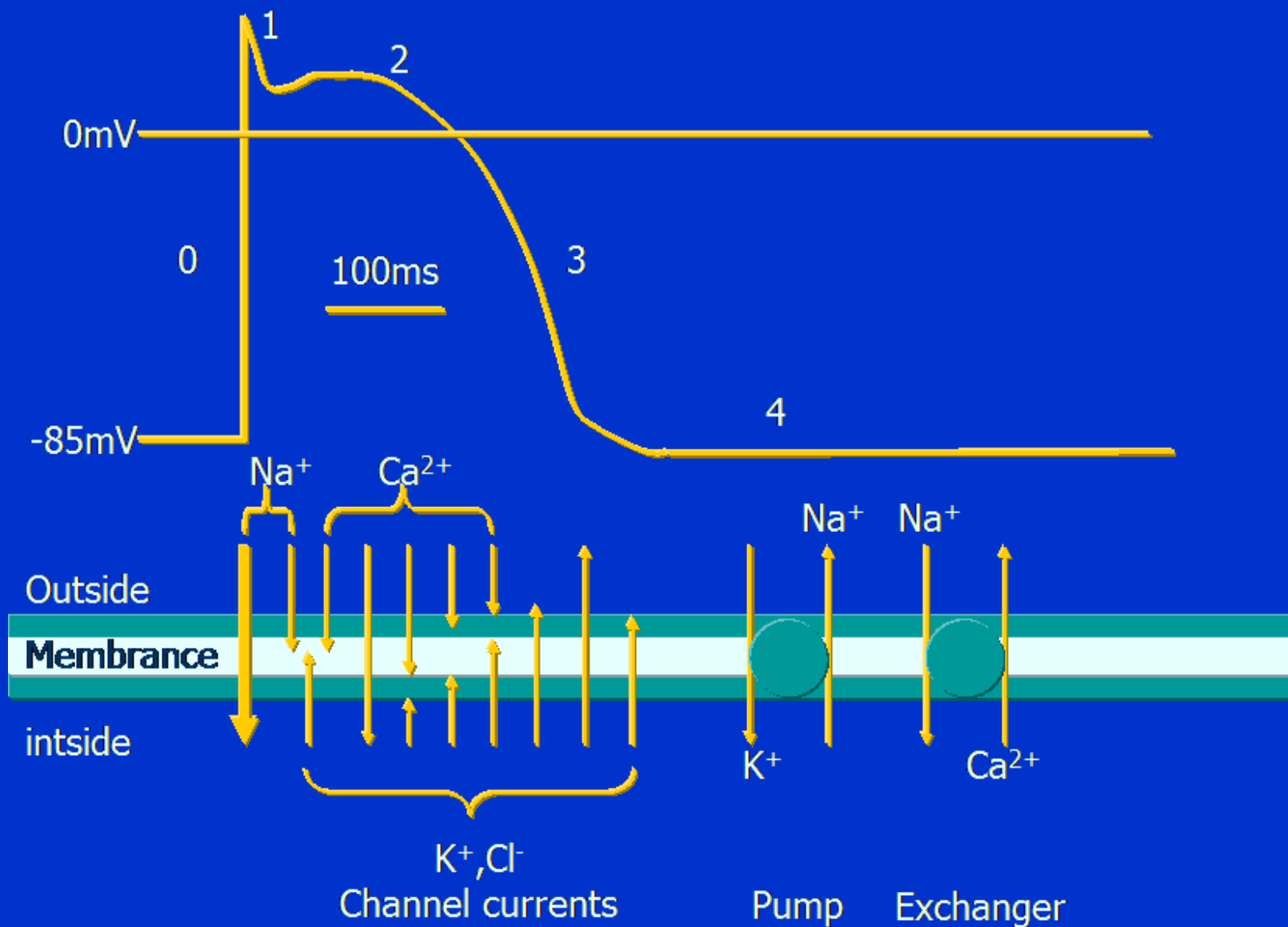
离子流

(I_{Na} 、 I_{Ca} 、 I_f 、 I_{Kr} 、 I_{Ks} 、 I_{Kur})

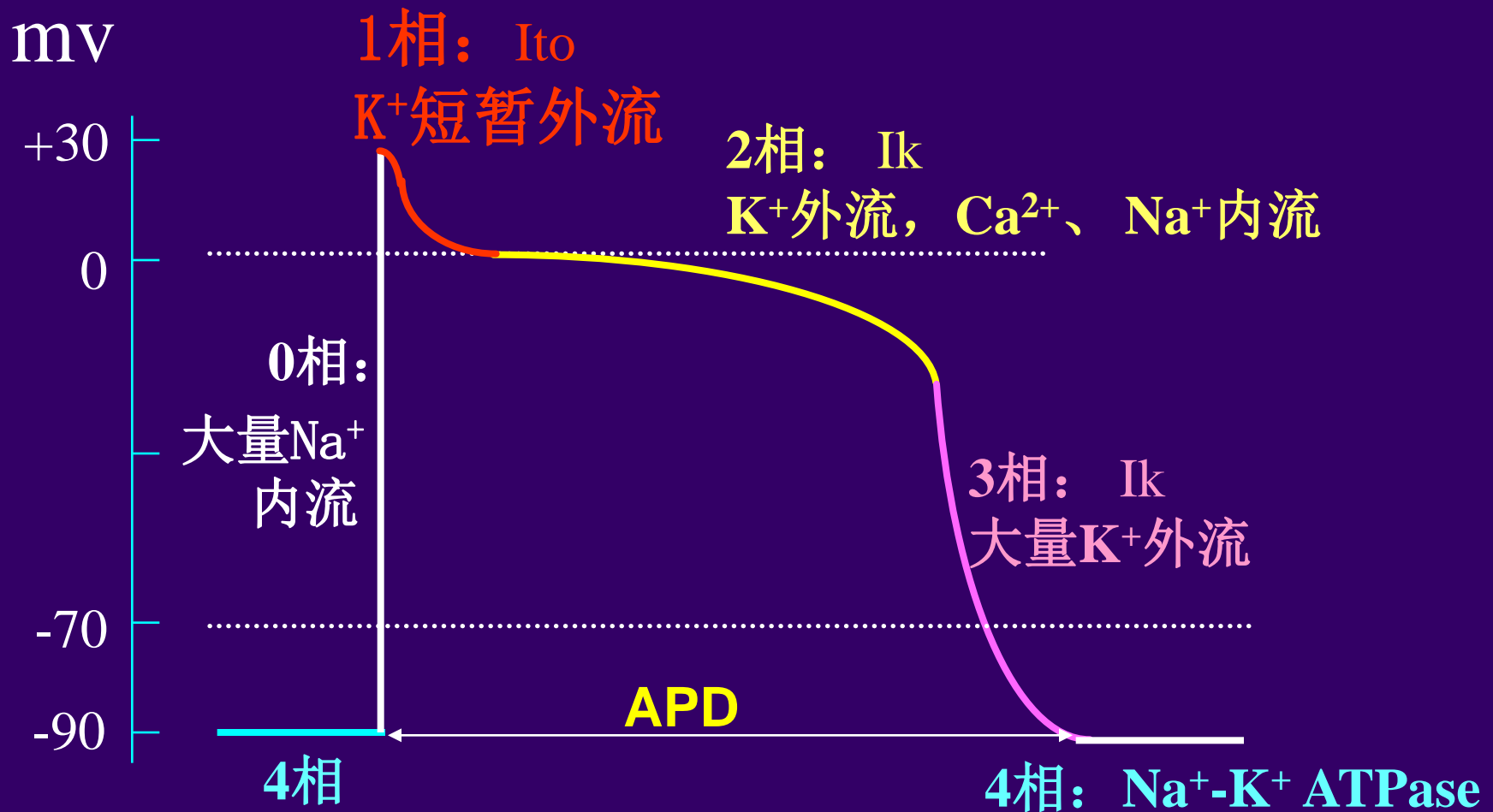
心肌细胞动作电位特征

心脏电生理特性

(自律性、传导性、有效不应期)

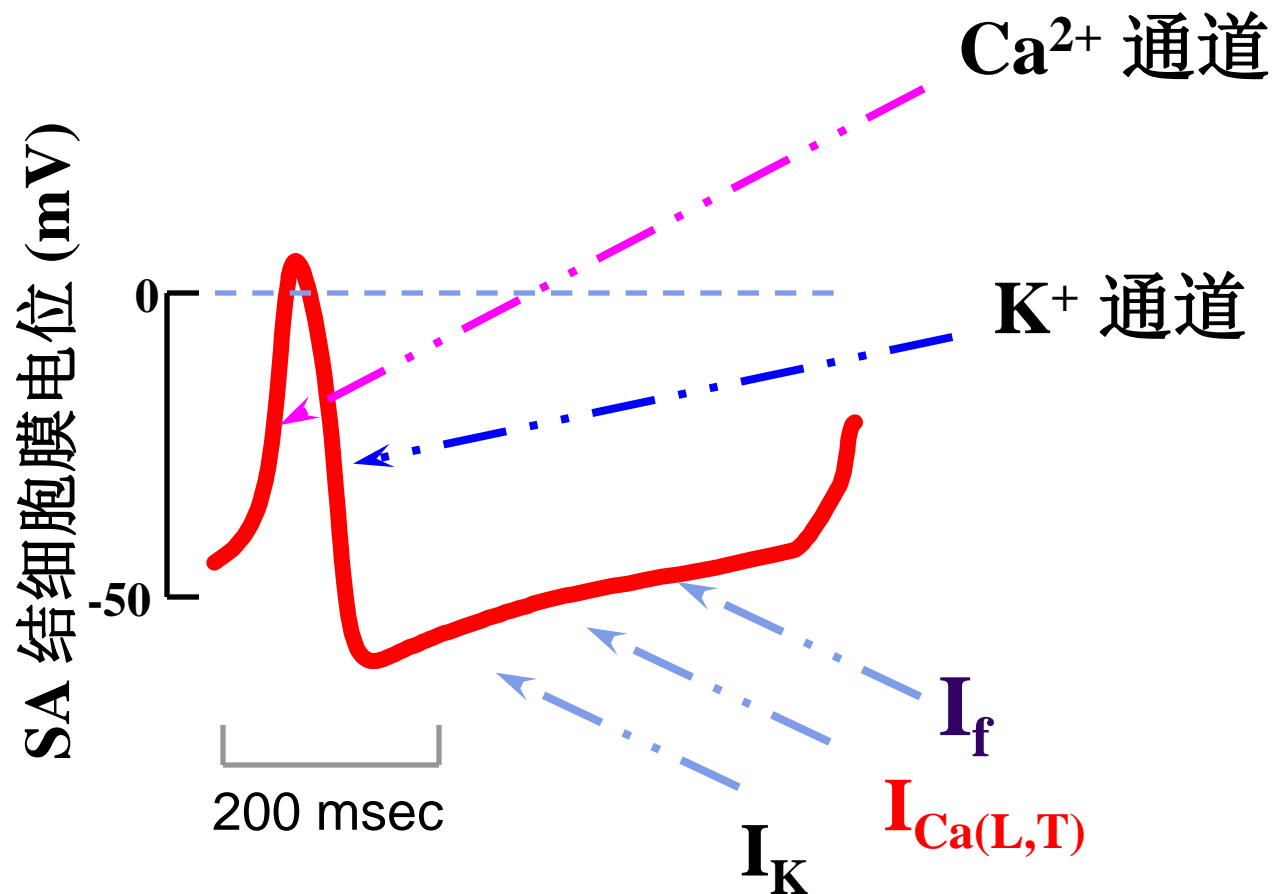


心肌动作电位及离子转运



动作电位时程 (action potential duration, APD) :
0~3相, 主要受 K^+ 外流速度的影响, 膜电位恢复所需时间

窦房结细胞AP的形成





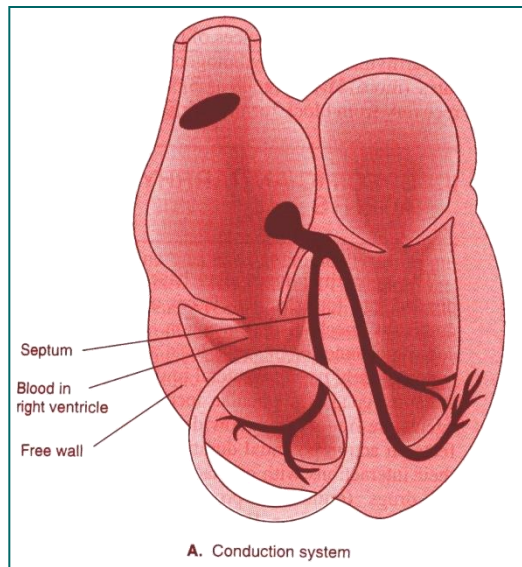
二、心律失常的发生机制

(一) 冲动形成障碍: 自律性升高
后除极

(二) 冲动传导障碍: 单纯性传导障碍
折返激动

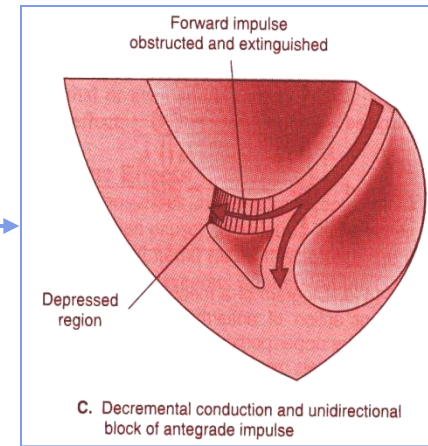
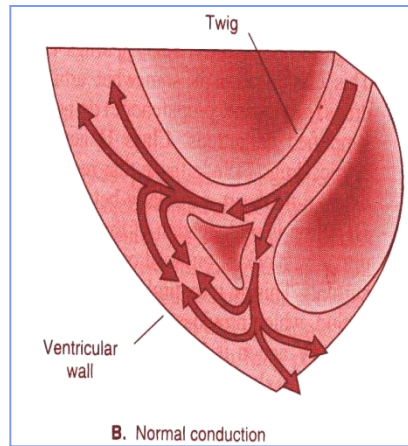
(三) 分子机制: 基因缺陷
离子靶点假说

心律失常的发生机制-折返



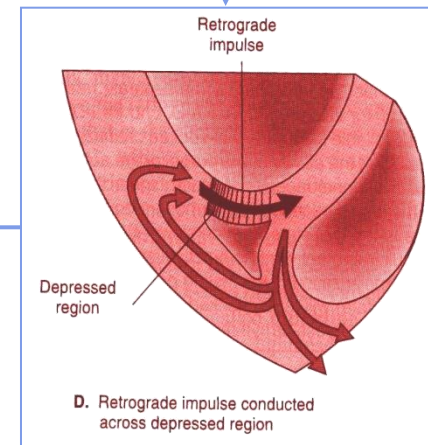
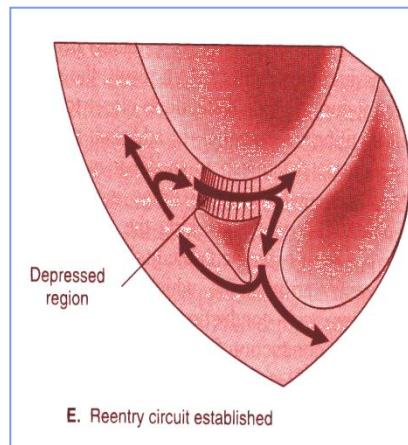
传导系统

正常



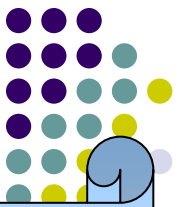
单向传导阻滞

建立折返环路



逆向传导

三、抗心律失常药的作用机制



- 降低自律性

1. 减慢4相自动除极速率
2. 增加最大复极电位（下移）
3. 上移阈电位

- 减少后除极

- 消除折返

1. 减少早后除极（抑制 Ca^{2+} 内流）
2. 减少迟后除极（抑制 Ca^{2+} 、 Na^{+} 内流）



四、抗心律失常药的分类

治疗手段

药物分类

阻滞钠通道

I 类（钠通道阻滞药）

拮抗心脏的交感效应

II 类（ β 肾上腺素受体拮抗药）

阻滞钾通道

III 类（延长动作电位时程药）

阻滞钙通道

IV 类（钙通道阻滞药）

I 类药——钠通道阻断药

(一) I A类药物：中度抑制 Na^+ 内流

奎尼丁、普鲁卡因胺、丙吡胺

奎尼丁 (Quinidine)

本品为金鸡纳树皮的生物碱，是奎宁的右旋体



Cinchona
Quinidine....



[药理作用]

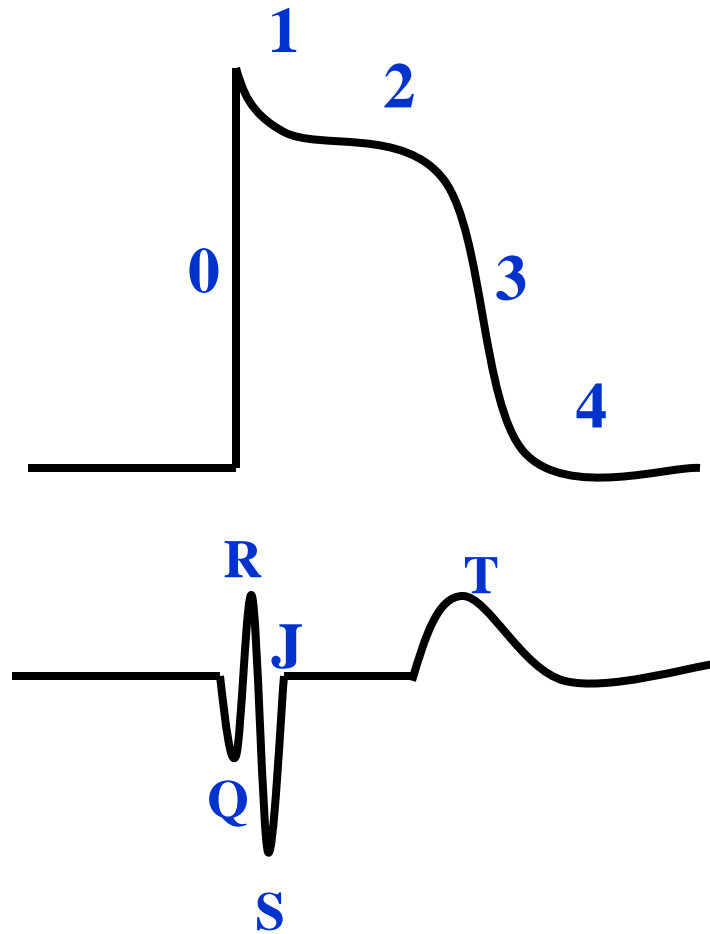
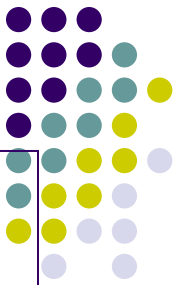


低浓度：阻滞 I_{Na} 、 I_k ；高浓度：阻滞 I_{Ca} ； I_k

抗胆碱；阻断 α 受体

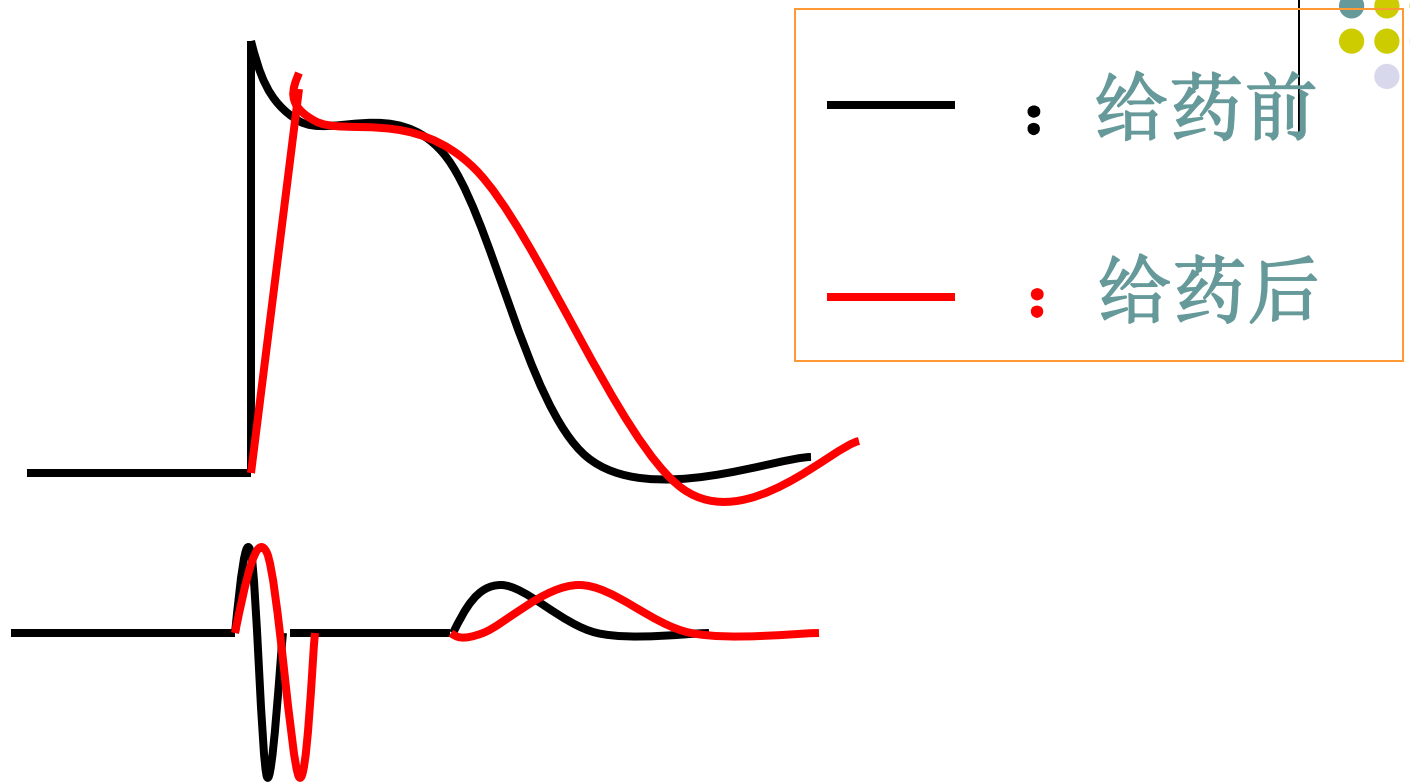
- ① ↓ 自律性：抑制4相 Na^+ 内流。
- ② ↓ 传导：抑制 Na^+ 内流，减慢传导；变单向为双向传导阻滞，消除折返。
- ③ ↑ 不应期：抑制 K^+ 外流，延长APD及ERP。ECG Q-T间期延长；取消折返。
- ④ 抗胆碱作用，阻断 α 受体作用，静脉注射引起血压降低





QRS:	0相
J点:	1相
S-T段:	2相
T波:	3相
T波~下I个兴奋开始:	4相
Q-T间期:	APD

AP与Electrocardiogram (ECG)的关系



Quinidine 对心室肌细胞APD,ERP和 ECG 的影响

[临床应用]

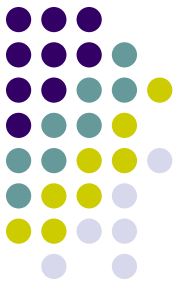


- ◆ 治疗各种快速心律失常，用于治疗房性,室性和房室结心律失常.
- ◆ 由于不良反应较多，主要用于房颤、房扑经电转复后的维持治疗。
- ✓ 奎尼丁是治疗地高辛引起的室性期前收缩的首选药。

[不良反应]



1. 消化道症状
2. 金鸡纳反应：头痛、头晕、耳鸣、恶心、腹泻、视力模糊等
3. 促心律失常作用：心脏停搏及传导阻滞→“奎尼丁晕厥”



普鲁卡因胺 (Procainamide)

- 药理作用：与奎尼丁相似
 - 无抗胆碱作用及对 α 受体的阻断作用。
- 临床应用：广谱
 - 静注给药适用抢救危急患者。
- 不良反应：较奎尼丁少且轻。

红斑狼疮样综合征（长期）

(二) I B类药物: (轻度阻滞钠通道)

利多卡因、美西律



电生理特点:

- 1、轻度阻 Na^+ 内流, 促 K^+ 外流
- 2、相对延长ERP
- 3、浦肯野纤维对其敏感→只对

室

性心律失常有效 (窄谱)

I b类 (轻度阻滞钠通道)



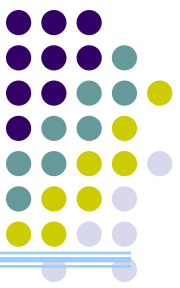
利多卡因 (lidocaine)

【药理作用】 主要作用于希-浦系统

机制: \downarrow Na^+ 内流, \uparrow K^+ 外流;

1. \downarrow 自律性:

- ① \uparrow K^+ 外流 \rightarrow 最大舒张电位 $\uparrow \rightarrow$ 远离阈电位 \rightarrow 自律性 \downarrow
- ② \downarrow Na^+ 内流 $\rightarrow \downarrow$ 4相去极斜率 \rightarrow 自律性 \downarrow

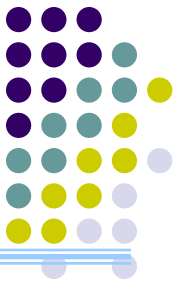


2. 改善传导性： 治疗量：对正常心肌无影响 高浓度：↓ 传导

①细胞外 K^+ 低时→促 K^+ 外流→MPD ↑
→传导↑→消除折返

②心肌梗死区： 传导↓→单阻变双阻→消除折返

③高浓度时或细胞外高 K^+ ： 传导↓→单阻变双阻
→消除折返



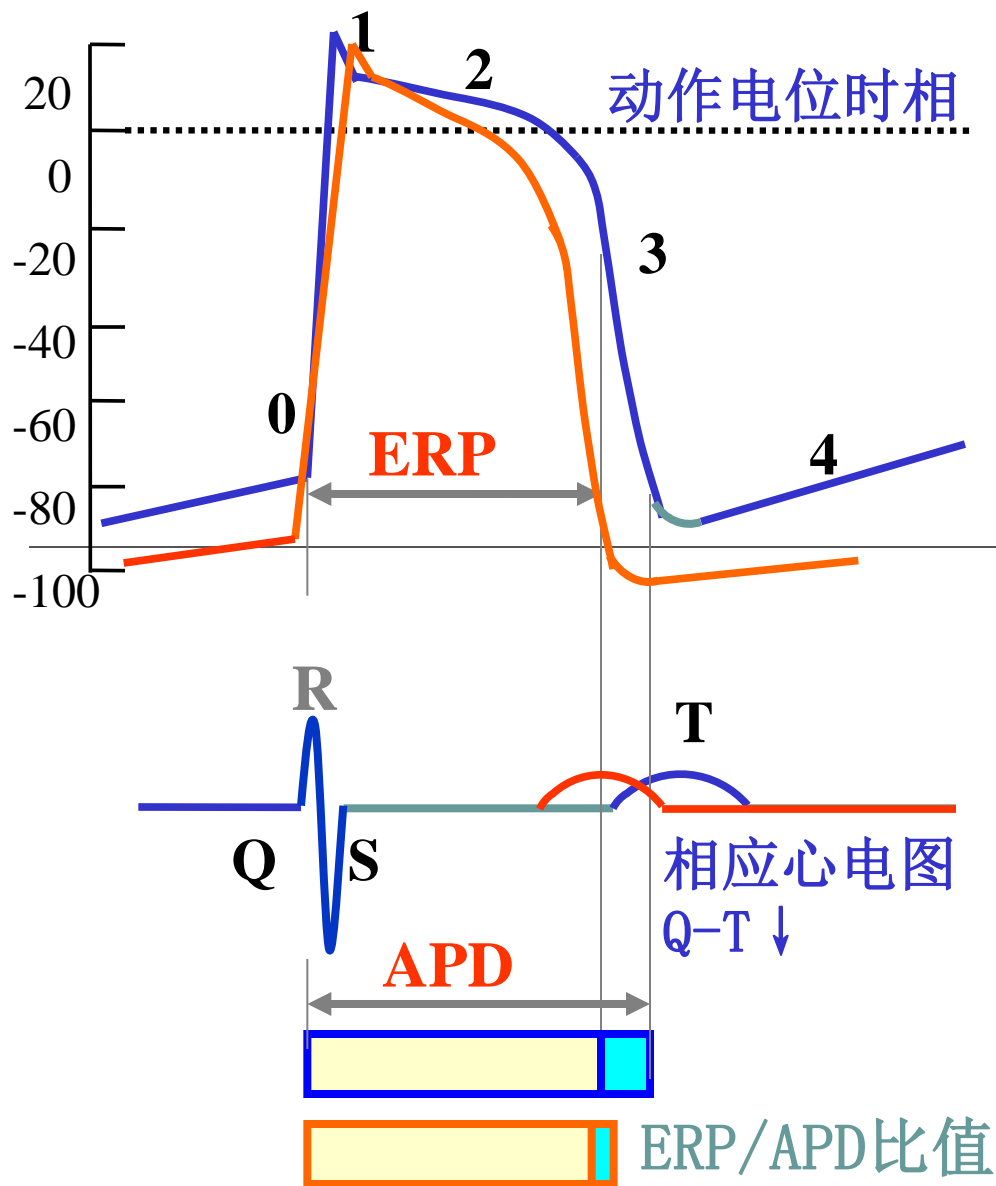
3. APD和ERP:

↑ K^+ 外流 → 复极加快 -- **APD ↓** ;

↓ 2相少量 Na^+ 内流 → 2相平台期缩短 -- **ERP ↓**

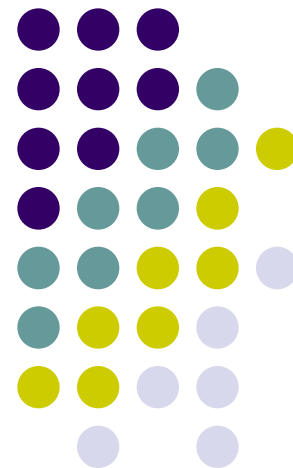
↑ K^+ 外流 > 轻度 ↓ 2相 Na^+ 内流 → APD ↓ > ERP ↓

ERP / APD比值 ↑ (相对延长) → (折返 ↓)

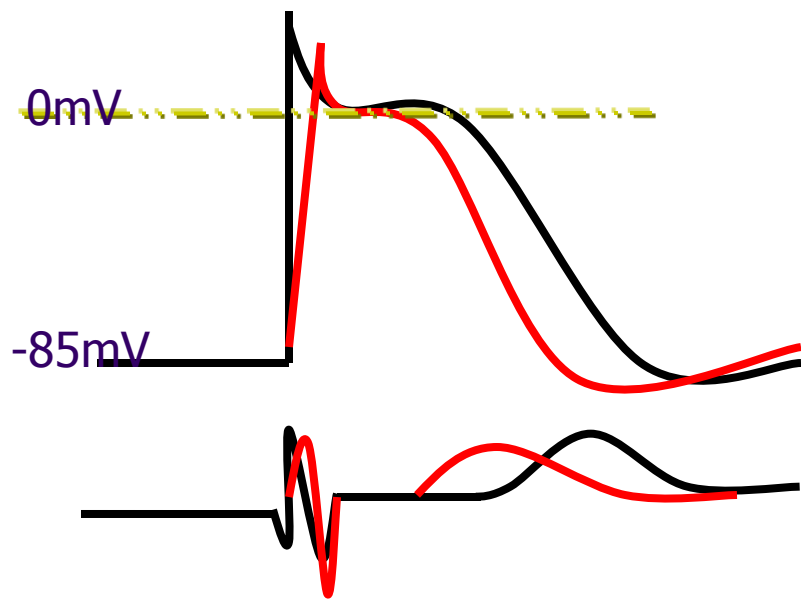


— : 给药前

— : 给药后

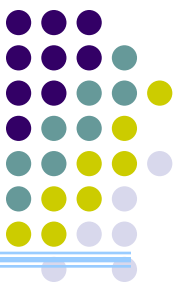


利多卡因对心肌AP、心电图及ERP/APD 比值的影响



— : 给药前
— : 给药后

**Lidocaine 对心室肌细胞APD 和ERP
及ECG的影响**



【体内过程】首过消除明显，静脉给药

【临床应用】

主要用于室性心律失常，如急性心梗或强心苷中毒所致室性心动过速或室颤。

【不良反应】

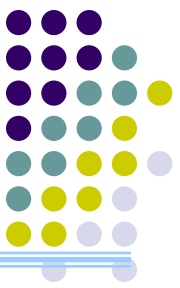
- 1 中枢神经系统：嗜睡，头痛，视物模糊，呼吸抑制。
- 2 心脏抑制：过量↓心率、房室传导阻滞、低血压
- 3 禁用于II、III度房室传导阻滞。

美西律（mexiletine）



又称慢心律、脉律定

1. 化学结构和电生理作用与利多卡因似，
2. 可口服，常用于维持利多卡因的疗效。

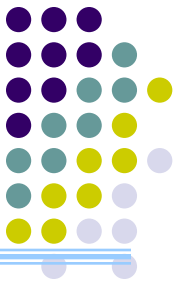


I c类（重度阻滞钠通道）

普罗帕酮（propafenone，心律平）

【药理作用】

1. ↓ 浦肯野纤维自律性，抑制4相钠内流；
2. 降低0相上升速率，↓ 心房、心室、浦肯野纤维传导速度；
3. 延长APD和ERP；
4. 轻度肾上腺素受体阻断作用和钙通道阻滞，可致哮喘，心动过缓和负性肌力作用



【体内过程】 首过效应明显，血浆蛋白结合率>90%

【临床应用】

室上性和室性期前收缩、室上性和室性心动速、伴发心动过速和心房颤动的预激综合

【不良反应】

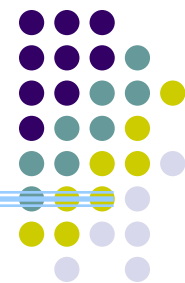
消化道反应；严重可致传导阻滞，心衰加重。

氟卡尼 (flecainide)



- ❖ 明显阻钠，↓心房、心室及希-浦系统 V_{\max} 而↓传导；
↓自律性；延长APD。
- ❖ 用于顽固性心律失常或其他药无效时。
- ❖ 该药**致心律失常发生率高**，主要和抑制 I_{Na} 有关。

II 类 β 肾上腺素受体阻断药



共性：阻断 β 受体，阻滞钠通道

普萘洛尔 **propranolol**

【药理作用】

机制：①竞争性阻断 β 受体， \downarrow 心率、 \downarrow 房室传导

②抑制 Na^+ 内流，具膜稳定作用。



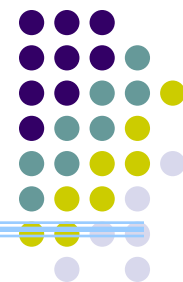
【临床应用】 主要用于室上性心律失常

对交感神经兴奋性过高、甲亢及嗜铬细胞瘤等引起的窦性心动过速（首选）效果良好，其他室上性Arr或合并有高血压、心绞痛的患者

【不良反应】

窦性心动过缓、房室传导阻滞，并能诱发心衰和哮喘。长期应用影响脂质代谢和糖代谢。停药有反跳。

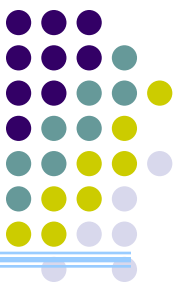
III 类 延长动作电位时程药



胺碘酮 amiodarone

【药理作用】 阻滞 I_k ，非竞争性阻断 α 、 β 受体。抑制 Na^+ 、 Ca^{2+} 通道

1. ↓ 窦房结和浦肯野纤维自律性，抑制 Ca^{2+} Na^+ 通道；
2. ↓ 房室结、浦肯野纤维传导速度，抑制 Ca^{2+} Na^+ 通道；
3. 显著 ↑ APD和ERP，抑制钾外流；
4. 扩张血管，冠状A， ↑ 冠脉血流量， ↓ 心肌耗氧量



【体内过程】

- 吸收慢，作用慢，维持时间长

【临床应用】 广谱

- 用于房颤、房扑、室上性心动过速效果好，对预激综合征引起者效更佳。
- 对室性心动过速，室早亦有效。



【不良反应】

常见窦性心动过缓，房室传导阻滞，Q-T间期延长，室性心动过速、心室扑动、心室颤动或心搏骤停。

静脉注射时产生低血压。

静脉给药后常发生血栓性静脉炎。

索他洛尔 sotalol



- 选择性阻滞 I_K ，明显 \uparrow APD及ERP。
- 非选择性强效阻断 β 受体， \downarrow 窦房结及浦肯野纤维的自律性， \downarrow 房室传导，延长房室不应期而中止折返。
- 用于室性、室上性心动过速及房颤。
- 不良反应较少，少数Q-T间期延长者可出现Tdp。

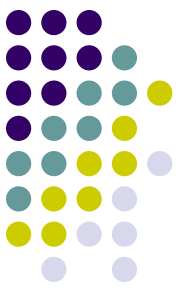
IV 类 钙通道阻滞剂



维拉帕米 verapamil （异博定）

【药理作用】

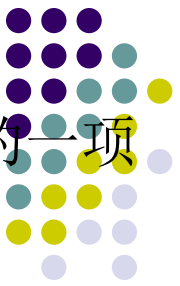
1. 抑制 I_{Ca} ；抑制 I_k
 - ① ↓ 窦房结、房室结自律性 ↓；
 - ② ↓ 0相 V_{max} ， ↓ 窦房结、房室结传导；
 - ③ ↑ ERP和APD。
- 2、心肌收缩力 ↓，耗氧 ↓
- 3、外周血管扩张，血压 ↓



第三节 治疗充血性心力衰竭药物

一、概述

心力衰竭（heart failure）又称心功能不全（cardiac insufficiency）是各种病因引起的心脏舒缩功能障碍，心输出血量不能满足全身代谢需要，从而导致具有血流动力异常和循环内分泌激活两方面特征的临床综合征。



目前主要采用美国纽约心脏病学会（NYHA）1928年提出的一项分级方案，主要是根据患者自觉的活动能力划分为四级。

I级：患者患有心脏病，但活动量不受限制，平时一般活动不引起疲乏、心悸、呼吸困难或心绞痛。

II级：心脏病患者的体力活动受到轻度的限制，休息时无自觉症状，但一般体力活动下可出现疲乏、心悸、呼吸困难或心绞痛。

III级：心脏病患者体力活动明显受限，小于平时一般活动即引起上述的症状。

IV级：心脏病患者不能从事任何体力活动。休息状态下出现心衰的症状，体力活动后加重。



美国心脏病学会（**ACC**）及美国心脏学会（**AHA**）采取重大举措，改进应用已久的临床标准，颁布心力衰竭分组与治疗最新指南，新指南推出一种新的分类方法，将心力衰竭分为**A～D**四级，

A级患者为心力衰竭高危患者，但未发展到心脏结构改变也无症状。

B级指已发展到心脏结构改变，但尚未引起症状。

C级指过去或现在有心力衰竭症状并伴有心脏结构损害。

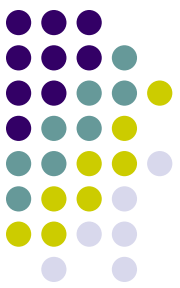
D级为终末期心力衰竭，需要特殊的治疗措施，多数必须住院治疗或某些患者需心脏移植。

新分类系统的治疗部分对应于四个阶段。**A**级和**B**级患者强调预防和早期诊断。**C**级和**D**级需临床治疗。



药物治疗心力衰竭的目的不仅在于缓解症状，提高心排量与心
排血指数，降低心脏前、后负荷；还能防止并逆转心脏重构，降低充
血性心力衰竭（**congestive heart failure, CHF**）病死率，改善预后。

目前对**CHF**的治疗措施主要从加强心肌收缩力和减轻心脏负荷两
方面着手。



临床上治疗心力衰竭的药物有：

1. 利尿药 如氢氯噻嗪、呋塞米、螺内酯等。
2. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制药
 - （1）血管紧张素 I 转化酶抑制药：如卡托普利（**Captopril**）、依那普利（**Enalapril**）。
 - （2）血管紧张素 II 受体阻断药：如氯沙坦（**Losartan**）、缬沙坦（**Valsartan**）。
 - （3）醛固酮受体阻断药：如螺内酯（**Spironolactone**）。
3. 强心苷类 如地高辛（**Digoxin**）、毛花苷丙（**Lanatoside C**）、毒毛花苷K（**Strophanthin K**）。
4. β 受体阻断药 如卡维地洛（**Carvedilol**）、美托洛尔（**Metoprolol**）等。



5. 血管扩张药 如硝酸甘油（Nitroglycerin）、硝普钠（Sodium Nitroprusside）、哌唑嗪（Prazosin）等。

6. 其他治疗心力衰竭的药物

- （1）非苷类正性肌力药：如 β_1 受体激动剂多巴酚丁胺（Dobutamine）、异波帕胺（Ibopamine）；磷酸二酯酶III抑制药如维司力农（Vesnarinone）、米力农（Milrinone）。
- （2）钙通道阻滞药：如氨氯地平（Amlodipine）、非洛地平（Felodipine）。
- （3）钙增敏药：如匹莫苯丹（Pimobendan）和硫马唑（Sulmazole）。



二、利尿药

【药效学】

利尿药在心力衰竭的治疗中起着重要的作用。通过利尿作用促进钠、水排泄，减少血容量，降低心脏前、后负荷（主要是前负荷），减轻心力衰竭淤血水肿症状。

【临床应用】

适用于轻、中、重度心功能不全的患者，尤其是左、右心室充盈量偏高，伴有水肿或有明显的充血和淤血的患者。

【不良反应】

见第二十一章第一节。



【药物相互作用】

利尿药主要通过肾小管分泌到达小管腔后发挥利尿作用，因此任何影响肾小管分泌的药物均会影响利尿药的作用。

【用法与注意事项】

利尿药使用时应从小剂量开始，可逐渐增加剂量。每日根据体重变化监测利尿效果及调整利尿药剂量。一旦病情得到控制，以最小有效量长期维持。袢利尿药、噻嗪类等排钾利尿药与强心苷合用时易出现低血钾，注意补钾或合用留钾利尿药。大剂量利尿药可以减少有效循环血量，进一步降低心排量，加重心力衰竭，要控制剂量。



三、肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制药

血管紧张素 I 转化酶抑制药（angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI）和血管紧张素 II 受体阻断药（AT II receptor antagonist, ARB）的应用是心力衰竭药物治疗最重要的进展之一。两类药除可扩张血管治疗高血压外，更重要的是长期使用可防止和逆转心肌肥厚、心室重构及抑制心肌纤维化，降低CHF的病死率，对CHF的远期疗效更有利于实现现代的治疗目标。



【药效学】

1. 抗心力衰竭作用
2. 对血流动力学的影响
3. 防止和逆转心肌和血管重构
4. 保护血管内皮及抗动脉粥样硬化作用。
5. 其他: 降低血中儿茶酚胺等的含量、上调 β 受体等作用。

【临床应用】

目前已广泛用于CHF的治疗。Ang II受体阻断药的临床效果已被证实与ACEI相近，且不良反应较ACEI少，近年较多地用于临床。



（一）血管紧张素 I 转化酶抑制药

轻度患者可单独应用**ACEI**，中、重度患者可与利尿药及强心苷类药物配合应用。临床常用药物有卡托普利、依那普利、贝那普利、培哚普利、雷米普利及福辛普利等。

卡托普利（**Captopril**）

【药动学】

口服吸收迅速，**15min**起效，**1~1.5h**达血药峰浓度，宜空腹服用，食物会减少药物的吸收。生物利用度为**70%**，血浆蛋白结合率为**30%**，作用持续**6~12h**，在肝内代谢为二硫化物后经肾排泄，**40%~50%**以原型排出。



【临床应用】

1. **CHF**及左室肥厚
2. 高血压
3. 心肌梗死

【不良反应】

较常见的有干咳、皮疹、心悸、味觉迟钝。偶见蛋白尿、头痛、眩晕、血管神经性水肿、气管痉挛性呼吸困难、白细胞减少等。长期应用可引起高血钾，尤其**CHF**合并肾功能不全者更易发生，应监测血钾水平。



【药物相互作用】

1. 与利尿药合用可致严重低血压，若必须合用，则给予小剂量卡托普利并监测血压；卡托普利合用留钾利尿药可增加高血钾的危险，应监测血钾。

2. 与吲哚美辛同用可减弱卡托普利的降压效果。

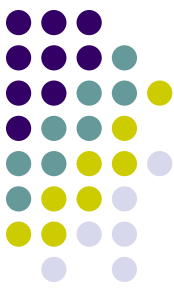
3. 与锂盐同用可致锂中毒，二者合用需监测血锂水平。

【用法与注意事项】

从小剂量开始，逐渐增加剂量，可减少低血压的发生。

卡托普利开始口服6.25mg，一日2次，必要时增至50mg。

严重CHF患者可加用地高辛或呋塞米，注意监测血压水平。



（二）血管紧张素Ⅱ受体阻断药

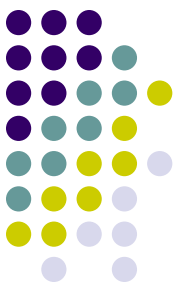
本类药主要对血管紧张素Ⅱ受体1型（AT1）具有高度选择性，亲和力强，作用持久。由于不抑制ACE，不影响缓激肽降解，不会引起干咳等不良反应，主要用于不能耐受ACEI引起的干咳、血管神经性水肿的患者。

临床上常用的有氯沙坦、缬沙坦、坎地沙坦、厄贝沙坦、他索沙坦、替米沙坦等。

氯沙坦（Losartan）

【药动学】

口服吸收良好，首过消除后形成羧酸型活性代谢物及其他无活性产物，生物利用度为33%，蛋白结合率为99%，35%经肾排泄，60%由粪便排泄。



【药效学】

氯沙坦对血循环、心肌自分泌及旁分泌部位的**AT1**具有高度选择性阻断作用，而对**AT2**的阻断作用很弱。氯沙坦对缓激肽途径无影响。拮抗**Ang II**对心血管系统的作用：

- ①逆转心肌肥厚、心室重构及心肌纤维化；
- ②血管张力下降，可降低左室舒张期末压及左室舒张末期容积，改善血流动力学，减轻心脏的后负荷；
- ③醛固酮分泌减少，避免水钠潴留及钾、镁的丢失。



【临床应用】

用于高血压治疗外，主要用于CHF的治疗。适用于血浆肾素活性高、Ang II增多所导致的血管壁和心肌肥厚及纤维化的CHF。

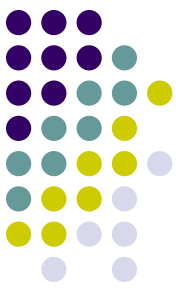
【不良反应】

在开始应用时，可出现低血压症状。老年人的血药浓度高于年轻人。轻、中度肝肾功能不全者无需调整剂量。妊娠期妇女及哺乳期妇女禁用。

【药物相互作用】同ACEI。

【用法与注意事项】

多数采取起始量和维持量一次50mg，一日1次，部分患者采取每次100mg，血容量不足者，可采用25mg起始量。



（三）醛固酮受体阻断药

螺内酯（**Spironolactone**，安体舒通）

拮抗醛固酮，既可防止和逆转**CHF**时的心肌肥厚增生，又可产生利尿消肿作用。亚利尿剂量的螺内酯有理想的逆转心肌、血管壁重构的作用，可与氢氯噻嗪、**ACEI**或**Ang II**受体阻断药合用于**CHF**的治疗。

螺内酯不仅能减少 K^+ 的排出，还可减少心肌 K^+ 的外流，对预防强心苷中毒引起的心律失常有一定的意义。与其他排钾利尿药合用增强利尿作用，并保持体内血钾的平衡。

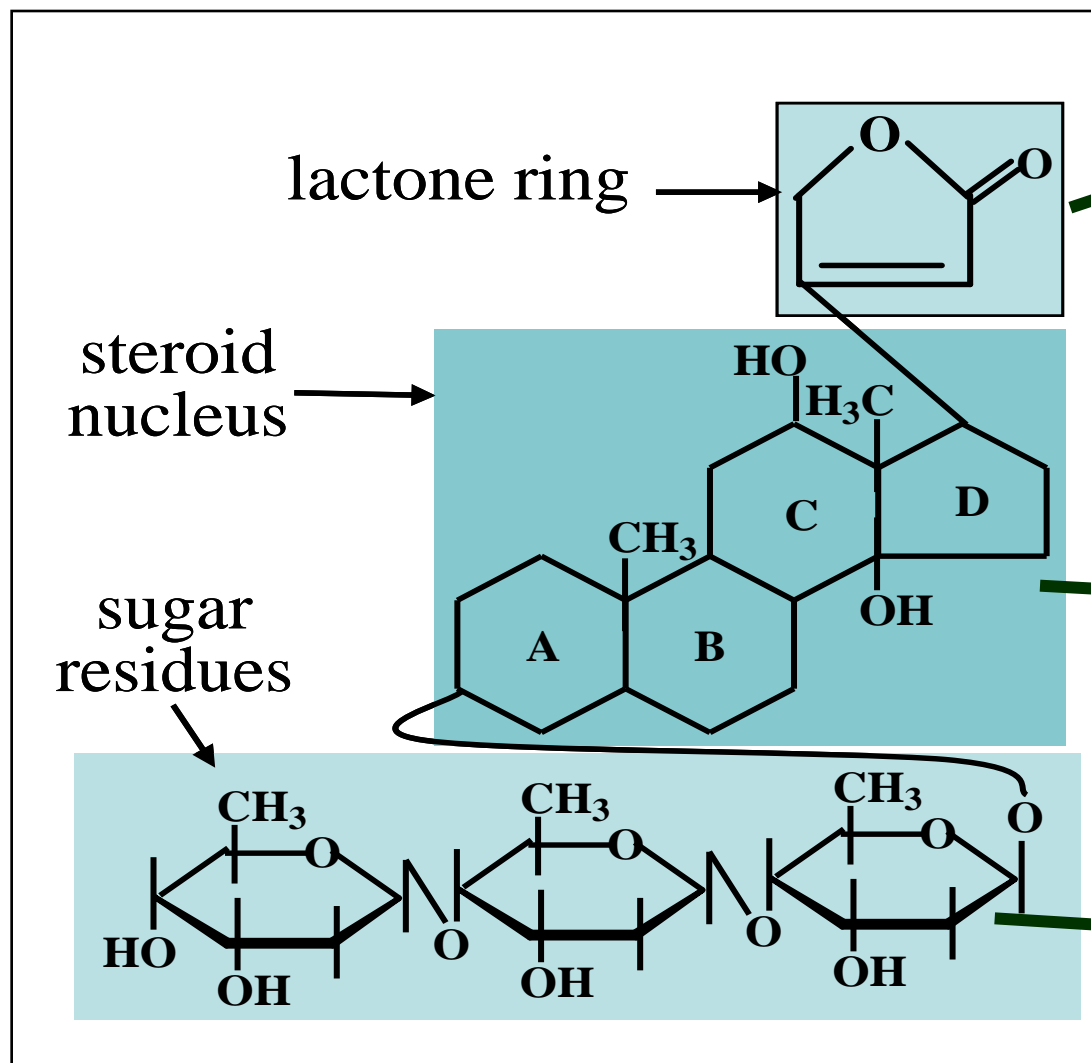


四、强心苷类

强心苷是一类具有强心作用的苷类化合物，主要从洋地黄类植物提得。强心苷是目前治疗心力衰竭最常用、最有效的药物之一。强心苷不仅能减轻心力衰竭的症状，改善患者的生活质量，而且能降低复发率和病死率。

临床上常用的有洋地黄毒苷、地高辛、毛花苷丙（也叫西地兰）、毒毛花苷K。

强心苷类药物化学结构相似，强心作用来自于苷元；糖基可增强苷元的水溶性，延长作用时间和作用强度。



内酯环

苷元

甾核

洋地黄毒糖

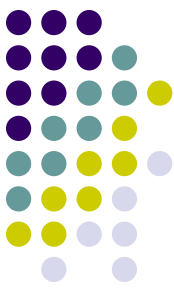
地高辛的化学结构

【药动学】

强心苷类药物化学结构相似，但在体内过程方面有较大差异。这种差异取决于它们的极性和脂溶性。而极性和脂溶性大小取决于甾核上的羟基数，羟基多则极性大。

表16-2 不同强心苷类甾核上的羟基数与药动学比较表

药物	羟基	吸收率 (%)	蛋白结合 率(%)	肝肠循环 (%)	原形肾 排(%)	半衰期	给药途径
洋地黄毒苷	1	90~100	97	26	10	5~7d	口服
地高辛	2	60~85	25	7	60~90	33~36h	口服
毛花苷丙	多个	20~30	<20	少	90~100	33h	注射
毒毛花苷K	多个	2~5	5	少	100	12~19h	注射



【药效学】

1. 增强心肌收缩力（正性肌力作用）

治疗量强心苷可选择性作用于心脏，使心肌收缩力增强。

正性肌力作用特点表现为：

- （1）增强心肌收缩效能；
- （2）增加衰竭心脏的排血量；
- （3）降低衰竭心脏耗氧量。

2. 减慢窦性频率（负性频率作用）

CHF时，交感神经活性增高，心率加快。用强心苷后，心肌收缩力增强，心排血量增加，反射性兴奋迷走神经，使心率减慢。此外，强心苷可增敏窦弓压力感受器，直接兴奋迷走神经。

【正性肌力作用机制】

↓ 心肌细胞膜上 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶

↓
细胞内 $\text{Na}^+ \uparrow$

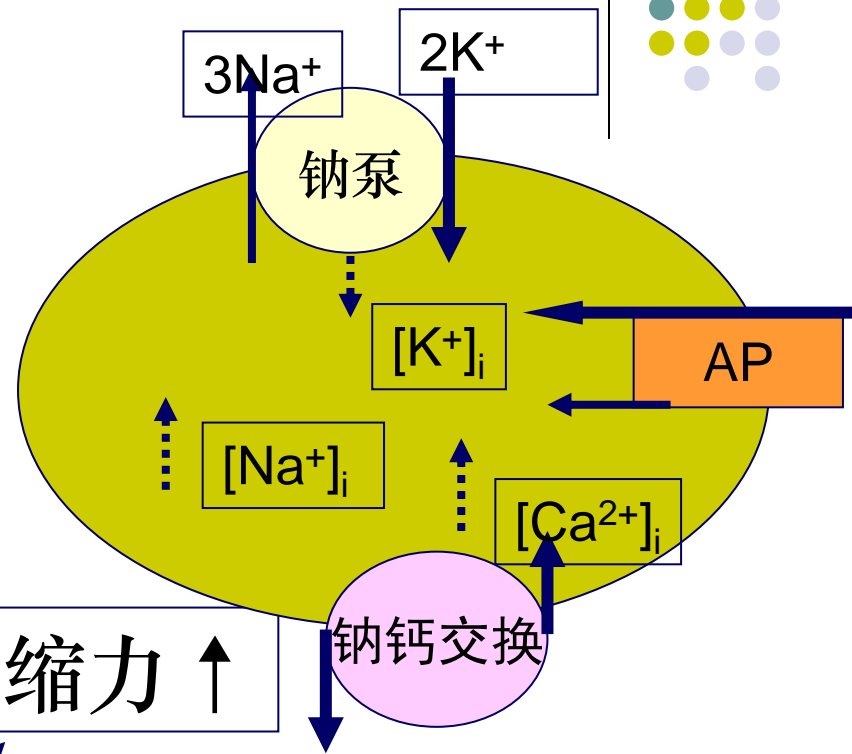
↓
 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换 \uparrow

↓
细胞内 $\text{Ca}^{2+} \uparrow$

↓
“以钙释钙” (CICR)

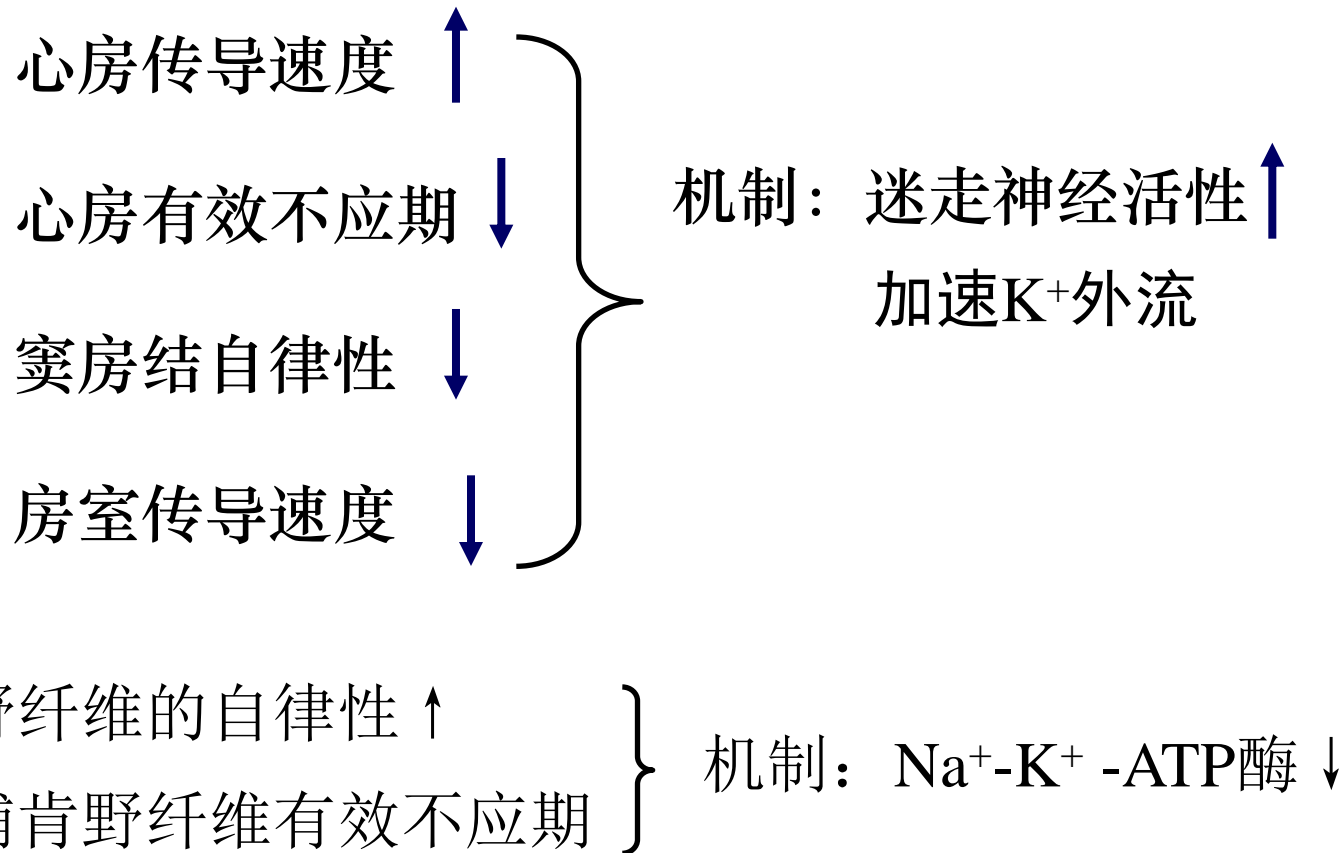
↓
细胞内 $\text{Ca}^{2+} \uparrow \uparrow$

收缩力 \uparrow





3. 对心肌电生理特性的影响





4. 利尿作用

强心苷通过正性肌力作用使肾血流量增加，尿量增多，还可通过抑制肾小管 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶，使 Na^+ 重吸收减少，产生利尿作用。

5. 对神经内分泌功能的影响

CHF与神经内分泌系统失调有重要关系。强心苷可抑制RAAS，降低血浆肾素活性，而减少血管紧张素II及醛固酮的分泌，产生对心脏的保护作用。



【临床应用】

1. 充血性心力衰竭

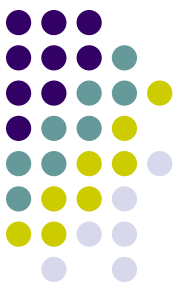
强心苷对不同原因引起的**CHF**在治疗效果上有一定差异。

对伴有心房颤动或心室率快的心力衰竭疗效最好。

对风湿性心脏病、高血压性心脏病、先天性心脏病及慢性冠心病尤其是心脏扩大所引起的心力衰竭疗效显著。

对严重贫血、甲状腺功能亢进及维生素B₁缺乏等引起的心力衰竭，因能量产生障碍而疗效差。

对心肌炎等心肌严重损伤、缩窄性心包炎、严重二尖瓣狭窄以及肺心病所致心力衰竭，疗效差或无效且易中毒。



2. 某些心律失常

(1) 心房颤动：

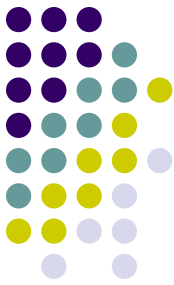
强心苷通过抑制房室结，阻止过多的心房冲动传向心室，从而减慢心室率，增加心排量。强心苷一般不能使心房颤动复律，但可消除循环障碍。

(2) 心房扑动：

强心苷可缩短心房有效不应期，使心房扑动变为心房颤动，然后使冲动消失在房室结区。

(3) 阵发性室上性心动过速：

一般采用增强迷走神经活性的措施，强心苷通过兴奋迷走神经，减慢房室传导而终止阵发性室上性心动过速。



【不良反应】

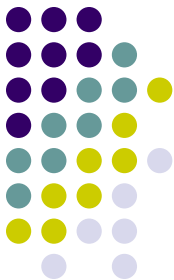
强心苷安全范围小，一般治疗量已接近中毒量的60%。常见的毒性反应有：

1. 胃肠道反应

较早出现。表现为食欲缺乏、恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应。剧烈呕吐时应停药。

2. 神经系统反应及视觉障碍

有头痛、眩晕、乏力、失眠、视物模糊、定向障碍、黄视、视及视力减退等。视觉障碍是强心苷特殊的中毒先兆，是停药的指征之一。

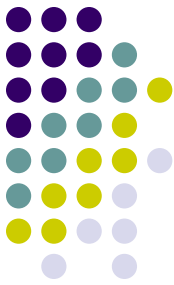


3. 心脏毒性反应

主要表现为各种心律失常，其中最常见的是室性期前收缩，其次为房室传导阻滞。严重的室性心律失常可导致患者心力衰竭加重及猝死，是停药的指征。

（1）快速型心律失常：较常见的有室性期前收缩、二联律、三联律，也可出现房性、室性心动过速，甚至心室颤动。

（2）缓慢型心律失常：较常见房室传导阻滞，也可发生窦性心动过缓甚至窦性停搏。



防治措施：强心苷中毒有时不易诊断，注意以下几个方面：

（1）注意避免中毒的各种诱因，如低血钾、低血镁、高血钙等。

（2）警惕中毒先兆：如胃肠道反应及视觉障碍，一旦出现应立即停用强心苷类药物。

（3）对快速型心律失常的处理：①氯化钾1g溶于5%葡萄糖溶液300ml中静脉滴注。②还可使用苯妥英钠或利多卡因。

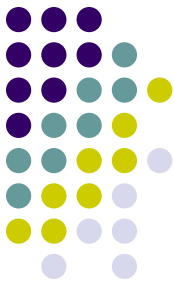
（4）对缓慢型心律失常的处理：心动过缓或房室传导阻滞可用阿托品治疗。

（5）对严重中毒导致的致命性心律失常的处理：应用特异性地高辛抗体Fab片段治疗。作用迅速，疗效可靠。



【药物相互作用】

1. 奎尼丁、胺碘酮、维拉帕米、地尔硫、硝苯地平、吲哚美辛、普罗帕酮、卡托普利、阿米洛利、螺内酯等可提高地高辛的血药浓度，合用时减少地高辛剂量；考来烯胺、新霉素可减少地高辛的吸收。
2. 合用血管扩张药时，注意监测血压，避免血压过低。
3. 合用 β 受体阻断药时，注意监测心率、脉搏及心功能。久用不可突然停药。
4. 噻嗪类和强效利尿药能促进 K^+ 排泄，可诱发强心苷中毒，因此应监测血钾水平。维拉帕米等钙通道阻滞药能增加血浆强心苷水平，合用时降低强心苷剂量。



【用法与注意事项】

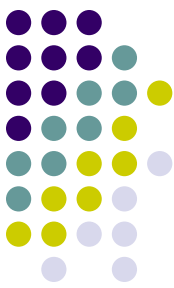
1. 传统给药方法（现已少用）：采取先给足全效量，再给维持量的方法。

① 全效量（洋地黄化量）：是指在短期内给予较大剂量强心苷以充分发挥疗效，但中毒发生率可达**20%**。全效量又分速给法和缓给法，速给法适用于病情急、**2周内**未用过强心苷的患者，缓给法适用于轻症患者。

② 维持量：达到全效量后可每日口服地高辛**0.125~0.5mg**补充每天消除量，以维持疗效。

2. 现代给药方法

采取小剂量逐日恒量给药法，即地高辛**0.125~0.25mg**。每日1次维持剂量，明显降低毒性反应发生率。



3. 注意事项：

①用药剂量要个体化，用药期间注意监测血压、心功能、肾功能、心率、心律、脉搏及心电图等，密切观察中毒早期症状有条件者监测血药浓度；

②防止各种毒性反应，避免诱发中毒因素，如低血钾、低血镁及高血钙等；

③强心苷不宜与抗酸药、止泻药同服，要间隔2~3h；

④与强、中效利尿药合用时，注意监测血钾、血镁、血钙；

⑤哺乳期妇女、新生儿慎用或禁用，老年人及肝肾功能不良者需减少剂量，对肝肾功能不良者、老人、小儿及伴心肌缺氧患者更应特别注意监护；



⑥若肾功能尚正常，应鼓励进食含钾丰富的食物；

⑦常规备好中毒抢救药品，强心苷中毒一旦发生，应立即停药，及时按原则进行抢救；

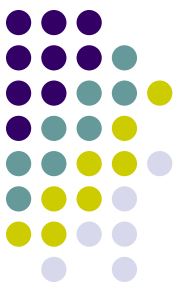
⑧室性心律失常、梗阻性肥厚型心肌病、预激综合征伴心房颤动或心房扑动者禁用。



五、 β_1 受体阻断药

β 受体阻断药在CHF治疗中得到广泛应用。在有效的强心、利尿、扩血管措施配合下，改善CHF症状的同时应用 β 受体阻断药治疗CHF，可改善患者生活质量，降低死亡率。

常用于治疗CHF的 β_1 受体阻断药有美托洛尔、比索洛尔、卡维地洛等。其中卡维地洛除具 β_1 受体阻断作用外，兼有阻断 α_1 受体、抗氧化等作用，因而治疗效果较显著。

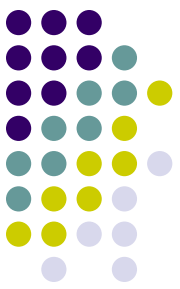


【药动学】

美托洛尔口服吸收迅速，给药后约1.5h达血药峰浓度，生物利用度为50%，半衰期为3~7h，可通过血脑屏障，主要在肝代谢，代谢物及5%左右原型药经肾排泄。卡维地洛口服易吸收，首过消除60%~75%，生物利用度仅为25%，食物使其吸收缓慢但不影响生物利用度，血浆蛋白结合率为98%，半衰期为6~10h，在肝代谢，主要从粪便排泄。

【药效学】

本类药可降低血压、抗心律失常、抗心绞痛和抗心力衰竭其抗心力衰竭的作用机制：



①阻断 β_1 受体，使心脏负荷减轻，心率减慢，心脏耗氧量减少，改善缺血心肌的供血及能量代谢，改善心室的舒张功能及心力衰竭时的血流动力学异常；卡维地洛阻断 α 受体，扩张血管，降低外周阻力，减轻心脏负荷；

②抑制RAAS，使心室重构逆转，心脏前、后负荷进一步减轻，心功能明显改善；

③长期应用可以上调心肌的 β_1 受体，提高 β_1 受体对儿茶酚胺的敏感性，改善心肌收缩性能；

④防止细胞内钙超负荷，减少氧自由基等对心肌细胞的损害。以上作用对CHF的治疗具有远期疗效。



【临床应用】

适用于心功能为Ⅱ、Ⅲ级的**CHF**患者，对高血压性心脏病、缺血性心脏病、扩张性心脏病及舒张功能障碍所致的**CHF**有较为理想的疗效。还可用于高血压、心律失常、心绞痛、心肌梗死、肥厚型心肌病、甲状腺功能亢进的辅助治疗以及心脏神经症等。对低血压、心动过缓、房室传导阻滞者，可诱发或加重**CHF**。

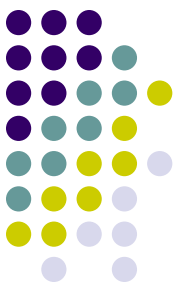
【不良反应】

过量引起心率减慢、心动过缓、房室传导阻滞、血压降低，甚至加重心力衰竭；部分患者感觉疲倦、头痛、乏力、失眠、多梦等。



【用法与注意事项】

- ①正确选择适应证：治疗对象以心功能 II、III级**CHF**患者为宜，**CHF**较严重时慎用；
- ②个体化用药：治疗应从小剂量开始，逐渐增至治疗量或患者能耐受的最大剂量；
- ③与其他抗**CHF**药合用，如强心苷、**ACEI**等；④平均起效时间为**3**个月，观察时间较长，应加强随访和监测，根据病情及时调整 β 受体阻断药及其他合用药物的剂量。



六、血管扩张药

CHF发生时，由于心脏前、后负荷增加，导致心脏收缩功能进一步恶化。扩血管是**CHF**综合治疗措施之一，扩张容量血管、阻力血管可降低心脏前、后负荷，减轻静脉淤血，增加组织供血，改善心脏泵血功能，但血管扩张药在减轻心脏负荷的同时，可导致水钠潴留而产生耐受性，因此，血管扩张药治疗**CHF**只是一种辅助疗法，主要用于强心苷和利尿药治疗无效的**CHF**或顽固性**CHF**。配合强心、利尿措施用于中、重度及难治性**CHF**的治疗。



常用血管扩张药：

①主要扩张容量血管药：硝酸酯类，主要用于肺静脉淤血明显者。

②主要扩张阻力血管药：氨氯地平、肼屈嗪、卡托普利等，均可明显扩张小动脉，减轻心脏后负荷，主要用于外周阻力高、心排血量明显减少的**CHF**患者。

③扩张动、静脉药：硝普钠、哌唑嗪等，用于心排血量低、肺静脉淤血及肺静脉高压者。

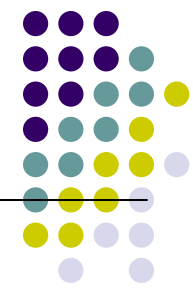
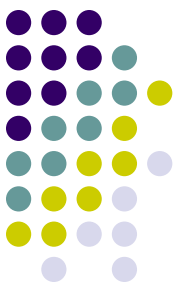


表16-3 常用血管扩张药治疗CHF作用比较

药 物	作用机制	作用特点			
		动脉	静脉	前负荷	后负荷
硝酸甘油	释放NO，扩血管	+	+	↓	↓
硝苯地平	钙通道阻断	+	+/-	↓	↓
哌唑嗪	阻断 α 受体	+	+	↓	↓/—
肼苯哒嗪	直接扩张血管	+	—	—	↓
硝普钠	释放NO，扩血管	+	+	↓/—	↓

血管扩张药在使用时应注意监测血压，防止血压过低、冠脉灌注不足、心肌供血减少；在治疗心力衰竭时本身具有正性肌力作用，与正性肌力药联合应用可提高疗效；长期应用血管扩张药可导致水钠潴留，应合用利尿药。



七、其他治疗心力衰竭的药物

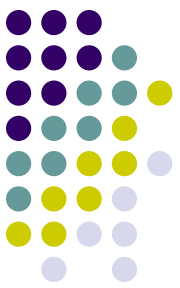
（一）非苷类正性肌力药

包括 β_1 受体激动剂如多巴酚丁胺、异波帕胺；磷酸二酯酶III抑制药如维司力农、米力农等。

1. β_1 受体激动剂

多巴酚丁胺等 β_1 受体激动剂对 β_1 受体兴奋作用强，对 α 受体和 β_2 受体作用弱，故兼有强心和扩血管作用，而对心率和血压的影响小。该类药物可增加CHF病死率，不做常规治疗CHF用，主要用于难治性或顽固性CHF的短程治疗。

多巴酚丁胺为人工合成的多巴胺衍生物，口服无效，可缓慢静脉注射或静脉滴注，1~2min起效，10min达高峰，持续数分钟，主要在肝代谢，经肾排泄。

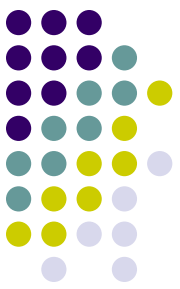


用药时控制滴注速度，并监测心率，速度过快可诱发心律失常或猝死。用药时间不宜超过7天，长期用药可产生耐受性并增加病死率。

2. 磷酸二酯酶III抑制药

通过抑制磷酸二酯酶III（PDE-III），减少细胞内环腺苷酸降解，增加细胞内环腺苷酸含量，使细胞内 Ca^{2+} 浓度增加而产生正性肌力作用和扩血管作用，主要用于强心苷、利尿药及血管扩张药无效的CHF患者。

最先应用的PDE-III抑制药是氨力农，但长期口服后，约15%患者出现血小板减少，可致死亡；另有心律失常、肝功能减退，现已停用长期口服制剂，仅供短期静脉滴注用。



替代氨力农的是米力农和维司力农，其中米力农毒性较大，可增加心血管疾病死亡率，也仅供短期静脉给药用。维司力农毒性较小，作用较强。

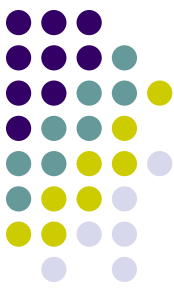
维司力农是一种口服有效的正性肌力药物，兼有中等程度的扩血管作用。除选择性抑制PDE-III外，还能激活Na⁺通道，促进Na⁺内流；抑制K⁺通道，延长动作电位时程；因增加环腺苷酸而促进Ca²⁺内流，使细胞内Ca²⁺增多，还可增加心肌对Ca²⁺的敏感性；用于缓解心力衰竭症状。



（二）钙通道阻滞药

本类药的作用及特点见抗高血压药一节。目前缺乏该类药物治疗心力衰竭有效性的证据，在**CHF**治疗中的地位仍有争议。根据临床观察发现维拉帕米和地尔硫的负性肌力作用、硝苯地平使交感神经和**RAAS**激活等作用可使**CHF**恶化，增加病死率，故禁用于心力衰竭。

近年来新一代二氢吡啶类钙通道阻滞药氨氯地平、非洛地平因血管选择性高、负性肌力作用弱，被认为可用于继发于冠心病、高血压及舒张功能障碍的**CHF**患者。但对于伴有房室传导阻滞、低血压、左室功能低下伴后负荷低以及有严重收缩功能障碍的患者不宜用。



(三) 钙增敏药

本类药为正性肌力药物开发的新方向。是近年研究发现的新型的用于CHF的药物，除大多数兼具对PDE-III的抑制作用，还可作用于收缩蛋白水平，增加肌钙蛋白C对 Ca^{2+} 的敏感性，从而具有增强心肌收缩力而不伴有能量消耗的优点，但也具有舒张延缓和提高舒张期张力的副作用。

常用药有匹莫苯旦、硫马唑、左西孟旦。匹莫苯旦能提高心肌收缩成分对细胞内 Ca^{2+} 的敏感性，可在不增加 Ca^{2+} 量的前提下使心肌收缩力加强。因此，可避免因细胞内 Ca^{2+} 过多所引起的心律失常和细胞损伤，对心肌有保护作用。



临床试验表明匹莫苯旦可增加患者的运动耐力，减轻心力衰竭症状，减少发作次数，对中、重度心力衰竭患者有效。不良反应较轻。

（四）精氨酸加压素受体阻断药

如托伐坦（Tolvaptan）、考尼伐坦（Conivaptan）。精氨酸加压素可强烈收缩血管、导致水钠潴留、增强去甲肾上腺素和血管紧张素Ⅱ的作用及导致心室重构等，是心力衰竭恶化的因素之一。心力衰竭患者血中精氨酸加压素的水平随病情加重而增加。短期应用本类药能改善心力衰竭的血流动力学和低钠血症。



（五）奈西立肽

奈西立肽（**Nesiritide**）是人重组**B**型利钠肽，可模拟内源性脑钠肽作用，引起环鸟苷酸介导的利钠、利尿和抑制神经激素的作用，对急剧恶化的心力衰竭可迅速缓解症状，注射给药用于急性心力衰竭。但可引起低血压，需控制剂量和给药速度。

第四节 抗心绞痛药

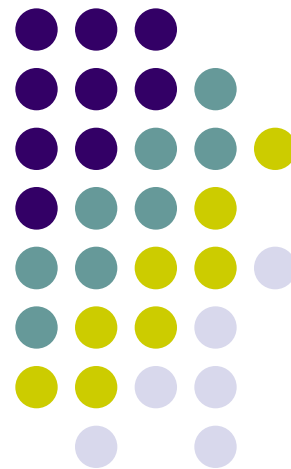
一、概述

心绞痛（**angina pectoris**）是冠状动脉粥样硬化性心脏病（冠心病）的常见症状。心绞痛是由于心肌冠状血管供氧和耗氧平衡失调引起的，因此可通过增加心肌供氧量或减少心肌耗氧量得到纠正。

分类： { 稳定型心绞痛
不稳定型心绞痛
变异型心绞痛

用于心绞痛治疗的三类基本药物 { β 受体阻断药
钙通道阻滞药
硝酸酯类

治疗的目的：终止和预防心绞痛发作



药物治疗的途径主要有：

1. 增加心肌供血和供氧

①扩张冠状动脉，增加冠脉流量：如钙通道阻滞药、硝酸酯类、双嘧达莫等。

②改变心肌血流分布，增加缺血组织的血和氧输送：如 β 受体阻断药、硝酸酯类。

2. 减少心肌耗氧量

①降低心肌收缩的前后负荷：舒张静脉，减少回心血量，降低心肌收缩前负荷，如硝酸酯类；舒张动脉，降低心脏射血阻力，减少心脏后负荷，如钙通道阻滞药、硝酸酯类。

②降低心率或减低心肌收缩力，如 β 受体阻断药。

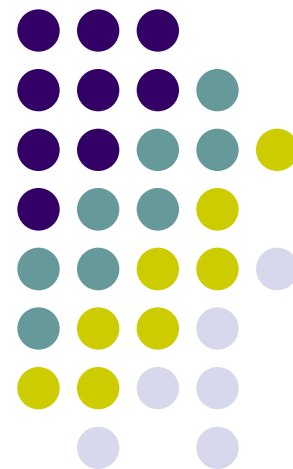
3. 改善缺血心肌代谢 如 β 受体阻断药。



二、硝酸酯类

临床用于心绞痛治疗的硝酸酯类药物包括：

- 1、硝酸甘油（**Nitroglycerin**）
- 2、硝酸异山梨酯（**Isosorbide Dinitrate**, **ISDN**, 消心痛）
- 3、单硝酸异山梨酯（**Isosorbide Mononitrate**, **ISMN**, 异乐定）
- 4、戊四硝酸酯（**Pentaerithrityl Tetranitrate**, **PET**, 硝酸戊四醇酯）



【药动学】

硝酸酯类在体内经有机硝酸酯还原酶代谢。此代谢酶在人体肝内活性很高，因此口服硝酸甘油和硝酸异山梨酯的生物利用度低于10%~20%。

1、硝酸甘油（Nitroglycerin）

口服：迅速在肝代谢，首过消除多，生物利用度低；

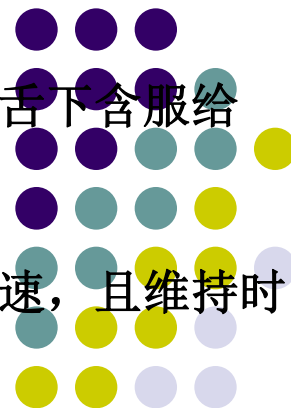
舌下给药：可避免首过效应，迅速达到有效血药浓度，但为了避免舌下含服给药时血药浓度过高，不能使用较大剂量。

硝酸甘油缓释制剂：经皮吸收和经颊吸收，起效与舌下含服同样迅速，且维持时间较长，也日益受到重视。

硝酸甘油代谢产物：

两个二硝基甘油：具有显著的血管舒张作用，可能在口服硝酸甘油时发挥主要的治疗作用。

两个一硝基甘油



2、硝酸异山梨酯（Isosorbide Dinitrate, ISDN, 消心痛）

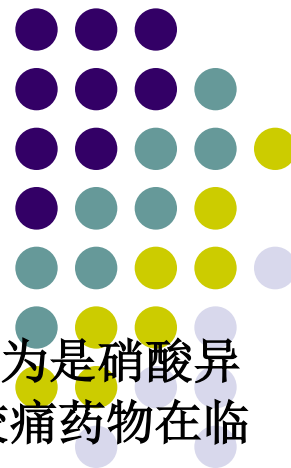
口服：生物利用度为**20%~25%**

舌下给药：生物利用度为**30%~58.8%**

硝酸异山梨酯代谢产物
（经肝代谢）

2-单硝酸异山梨酯

5-单硝酸异山梨酯：具有药理学活性，被认为是硝酸异山梨酯后期作用的主要原因，已作为抗心绞痛药物在临床使用。



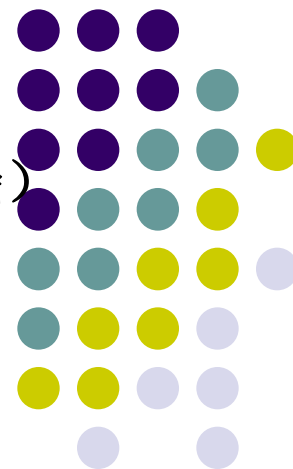
3、单硝酸异山梨酯（Isosorbide Mononitrate, ISMN, 异乐定）

生物利用度为**100%**，血药浓度高且个体差异小

单硝酸异山梨酯代谢产物：去硝酸代谢产物的葡萄糖醛酸结合物
（经肾代谢）

4、戊四硝酯（Pentaerithrityl Tetranitrate, PET, 硝酸戊四醇酯）

作用缓慢，口服后**0.5~1.5h**起效，作用持续时间可达**6h**。



【药效学】

近年来研究认为硝酸酯类药物具有对平滑肌的直接松弛作用，这一机制是其防治心绞痛的作用基础。硝酸酯类药物可促使NO形成，活化鸟苷酸环化酶，促进平滑肌细胞内环鸟苷酸的合成。环鸟苷酸依赖性蛋白激酶被激活后导致平滑肌细胞内一系列蛋白磷酸化反应，最终引起肌球蛋白轻链脱磷酸化，平滑肌松弛。

1. 扩张静脉血管，降低前负荷

低浓度的硝酸甘油引起静脉血管的扩张作用大于对动脉血管的扩张。

较大剂量的有机硝酸酯类引起更明显的静脉淤血，同时降低小动脉血管阻力，降低收缩压和舒张压以及心排量。

2. 改变心肌血液的分布，有利于缺血区供血

- ①增加心内膜下的血液供应；
- ②选择性扩张心外膜较大的输送血管；
- ③开放侧支循环；

3. 硝酸甘油释放的NO也可兴奋血小板的腺苷酸环化酶



【临床应用】

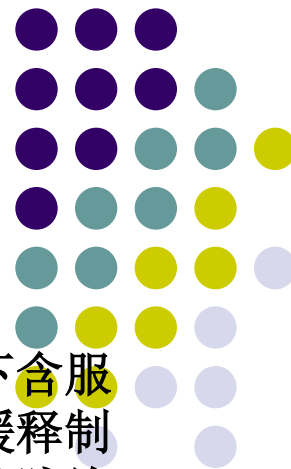
硝酸酯类——缓解心绞痛最常用的药物，适用于各种类型心绞痛的治疗。

可用于缓解急性发作；

作为发生心绞痛前的预防用药；

也可用作诊断性治疗；

硝酸酯类是稳定型心绞痛患者的首选用药，控制急性发作时，应舌下含服或气雾吸入，如需要不断舌下含服则采用口服制剂，或硝酸酯类的缓释制剂以及透皮制剂（油膏或贴膜）；对于发作频繁的心绞痛，宜采用静脉给药的方式；对于急性心肌梗死者提倡早期应用，减少心肌梗死并发症的发生。如果患者发生耐受，静脉给药的同时可舌下含服硝酸甘油口服制剂，但需注意用药剂量，以免用量过大。



【不良反应】

硝酸酯类药物不良反应轻，临床应用安全

1. 急性不良反应：主要是由血管扩张作用引起的，常见的有搏动性头痛、皮肤潮红，也发生颅内压增高。偶见直立性低血压、过敏反应等。通常在用药的前几天较明显。**禁用于青光眼和颅内高压的患者。**

2. 耐受性：大剂量长期应用常导致耐受现象，随着硝酸酯类大剂量口服、透皮、静脉以及缓释制剂的普遍应用，需更加关注耐受现象。硝酸酯类药物耐受性的产生及其程度与用药剂量和频率直接相关，但停药后下次给药时敏感性恢复。为减少耐受性，静脉给药或透皮给药时应尽量减小剂量。大剂量治疗时，应减少给药次数。多次给药时应选用短效制剂、缓释制剂或贴剂。也可采用日间用药、夜间停药的方式。



【药物相互作用】

1、硝酸酯类药物与抗高血压药物合用时，可以使降血压作用显著增强；

2、静脉使用时可减弱肝素抗凝作用，因此，合用时应增加肝素用量，停药时需注意因凝血障碍而导致的出血症状；

3、阿司匹林可影响硝酸甘油在肝内的清除，合用时引起硝酸甘油血药浓度升高；

4、与乙酰半胱氨酸合用时，乙酰半胱氨酸为巯基供体，可减少硝酸酯类药物耐受性的产生。

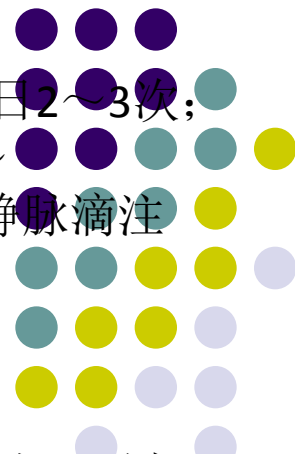


【用法与注意事项】

用于发作时的治疗：短效硝酸甘油舌下含片每次0.3~0.6mg，1~2min起效，30min作用消失，也可使用喷雾剂；硝酸异山梨酯含片每次5mg，2~5min起效，可维持2~3h，也可使用喷雾剂，每次1.25mg，1min即可起效；亚硝酸异戊酯，每安瓿0.2ml，以手帕包安瓿敲碎经鼻吸入，10~15s即可发生作用，数分钟消失，但有明显的降血压作用，应特别慎用。

用于缓解期的治疗：长效制剂硝酸异山梨酯口服片剂每次5~10mg，每日2~3次；单硝酸异山梨酯口服片剂每次20mg，每日2次；硝酸甘油静脉滴注以5~10 μ g/min起始，每5min增量，一般剂量为0.6~12mg/h；硝酸异山梨酯静脉滴注浓度为100 μ g/ml，一般剂量为2~7mg/h。

注意事项：使用时，应从小剂量开始，以避免和减轻不良反应。硝酸酯类可引起眼内和颅内血管扩张，导致眼内压和颅内压增高，**故青光眼和颅内高压患者禁用**。长期用药时，如突然停药，可能进一步诱发心绞痛、心肌梗死，因此应逐步停药。亚硝酸异戊酯的作用和硝酸甘油相同，但能引起更明显的血压下降，使用时应慎重。

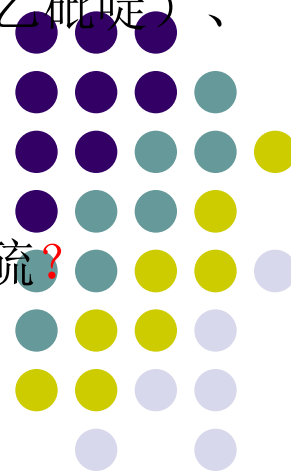


三、钙通道阻滞药

临床用于心绞痛治疗的钙通道阻滞药物包括：

1、二氢吡啶类：包括硝苯地平（Nifedipine，心痛定）、氨氯地平（Amlodipine，阿莫洛地平）、尼群地平（Nitrendipine，硝苯甲乙吡啶）、尼索地平（Nisoldipine，硝苯异丙啶）等；

2、非二氢吡啶类：包括维拉帕米（Verapamil，异搏定）、地尔硫[?]（Diltiazem，硫氮酮）、苻普地尔（Bepridil，双苯吡乙胺）。



【药动学】

- 钙通道阻滞药口服吸收迅速而完全，吸收率都在90%以上。但因首过效应强，因此生物利用度低；
- 钙通道阻滞药中，以氨氯地平生物利用度最高，其次为硝苯地平、地尔硫卓、维拉帕米及其他新的第二代二氢吡啶类药物；
- 硝苯地平、维拉帕米与地尔硫卓的半衰期极短，约4h，但其缓释制剂和新的第二代二氢吡啶类药物如非洛地平、伊拉地平和尼伐地平等的半衰期较长，药效可保持24h；
- 二氢吡啶类药物的代谢产物无药理活性或药理活性很低；
- 地尔硫卓的主要代谢产物为去乙酰基地尔硫，在扩张血管方面，其作用为地尔硫卓的一半；
- 维拉帕米的去甲基代谢产物去甲维拉帕米，虽有生物学活性，但作用明显不如维拉帕米；
- 几乎所有的钙通道阻滞药都在肝被氧化代谢，然后经肾排出；
- 有肝功能障碍的心绞痛患者应考虑减少用药剂量。



【药效学】

钙通道阻滞药主要作用于细胞膜上的各类钙通道，阻滞 Ca^{2+} 内流，降低胞内 Ca^{2+} 浓度，产生药理作用，包括松弛平滑肌、降低心肌收缩力、减慢心率等。

1、对平滑肌的作用--钙通道阻滞药作用于血管平滑肌，其中小动脉的敏感性较静脉更高，通过阻断 Ca^{2+} 内流，而使血管平滑肌松弛。同时也可扩张外周血管，外周阻力下降，减轻心脏后负荷，进而降低心肌耗氧量。

2、对心肌的作用--窦房结搏动的生成和房室结的传导由 Ca^{2+} 内流所致，均可被钙通道阻滞药减弱或阻断。表现为降低心肌收缩力，减慢心率。钙通道阻滞药通过减少 Ca^{2+} 内流减慢房室结传导速度，降低窦房结自律性，进而降低心肌耗氧量。

3、增加缺血区心肌的血液供应--钙通道阻滞药可扩张冠脉血管，解除冠脉痉挛（为治疗变异型心绞痛的主要机制），降低冠脉阻力，同时促进侧支循环开放，增加冠脉血流量，增加心肌供血。



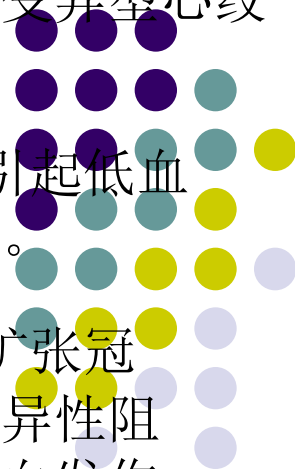
【临床应用】

钙通道阻滞药对冠状动脉痉挛所导致的变异型心绞痛最有效，也可用于稳定型和不稳定型心绞痛。且对支气管平滑肌有一定程度的扩张作用，因此对哮喘和阻塞性肺疾病患者更为适用。本类药物对外周血管具有扩张作用，故可用于伴有外周血管痉挛性疾病的心绞痛患者。

1、硝苯地平：不降低房室传导速度，因而对有房室传导阻滞的患者较安全。以扩血管作用为主，扩张冠脉血管作用强，可解除冠脉痉挛，对变异型心绞痛效果好；

2、维拉帕米：可用于稳定型和不稳定型心绞痛。维拉帕米较少引起低血压，抗心律失常作用明显，因此适用于伴有房性心动过速的患者。

3、地尔硫卓：作用强度介于硝苯地平和维拉帕米之间，选择性扩张冠脉血管，对外周血管作用较弱；具有减慢心率、抑制传导和非特异性阻断交感神经作用。由于减小心率与血压的乘积，故可明显减少缺血发作。主要用于冠脉痉挛引起的变异型心绞痛，效果好，且不良反应少。对不稳定型心绞痛疗效较好。用药时较少引起低血压，且可减少心肌梗死后心绞痛的发病率。



【不良反应】

主要不良反应多与其强烈扩血管作用、减弱心肌收缩力、降低窦房结及房室结传导有关。

➤轻微不良反应：

颜面潮红、水肿、头晕、恶心、便秘、低血压等，无需停药；

➤重度不良反应：

维拉帕米、地尔硫卓对 Ca^{2+} 内流的过多抑制可引起严重的心脏抑制，导致心脏停搏、心动过缓、房室传导阻滞和充血性心力衰竭。因此禁用于严重心功能不全、窦房结功能低下和房室传导阻滞患者。硝苯地平扩张血管作用较强，可引起低血压、反射性心动过速，少数患者可见心肌缺血症状加重，出现心绞痛。对心肌梗死和不稳定型心绞痛患者，短效的硝苯地平随剂量增加，其死亡率风险也相对增加。苄普地尔可诱发心律失常，引起QT间期延长和扭转型室性心动过速。



【药物相互作用】

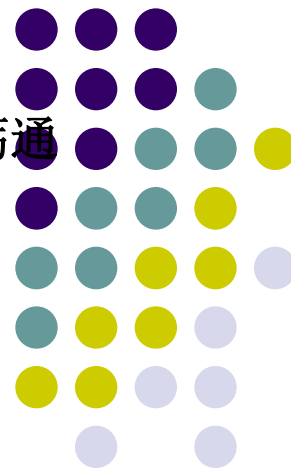
1、维拉帕米和硝苯地平平均能增加地高辛的血药浓度，使其半衰期延长，进而升高洋地黄中毒发生率，两者合用时，应根据血药浓度调整地高辛剂量；

2、西咪替丁可降低钙通道阻滞药的代谢，与其合用时，钙通道阻滞药应减量；

3、地尔硫卓和维拉帕米可延缓卡马西平的代谢，卡马西平可能促进钙通道阻滞药的代谢；

4、地尔硫卓、尼卡地平和维拉帕米可延缓环孢素的代谢；

5、利福平可促进钙通道阻滞药的代谢。



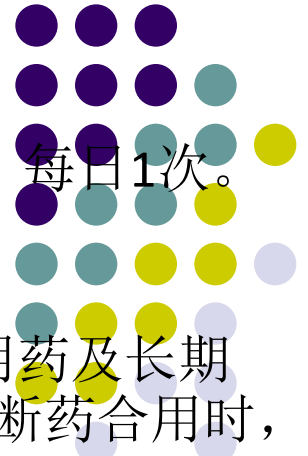
【用法与注意事项】

1、硝苯地平：口服，10～20mg，每日3次；缓释片30～60mg，每日1次；舌下含服，每次10mg，10min内显效，静脉给药每次1mg。

2、维拉帕米：口服，80～120mg，每日3次；缓释片240～480mg，每日1次；

3、地尔硫卓：口服，30～60mg，每日3次；缓释片90～360mg，每日1次。

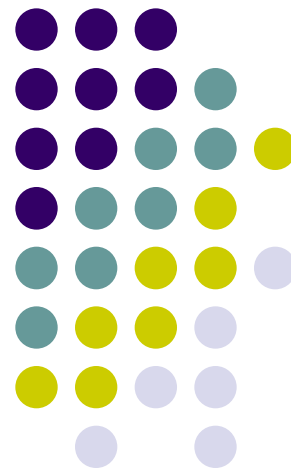
注意事项：钙通道阻滞药具有扩张外周血管作用，因此在起始用药及长期应用时应监测血压，尤其是合用降血压药物的患者。与 β 受体阻断药合用时，因两者均对心脏有抑制作用，应用时要特别注意观察心脏反应。**维拉帕米在伴有心力衰竭、窦房结功能低下、房室传导阻滞的心绞痛患者中禁用。**



四、 β 受体阻断药

临床用于心绞痛治疗的 β 受体阻断药包括：

- 1、普萘洛尔（Propranolol）
- 2、氧烯洛尔（Oxprenolol）
- 3、阿普洛尔（Alprenolol）
- 4、吲哚洛尔（Pindolol）
- 5、美托洛尔（Metoprolol）
- 6、阿替洛尔（Atenolol）
- 7、塞利洛尔（Celiprolol）等



【药动学】

- **普萘洛尔**：脂溶性高，能在胃肠道被迅速、完全吸收，吸收后，肝首过消除率高，生物利用度低于**30%**。其在肝内的代谢呈饱和动力学特征，因此加大剂量可能导致血药浓度不成比例地升高；
- **美托洛尔**：在胃肠道迅速吸收，肝首过消除率较高，生物利用度为**50%**左右；
- **阿替洛尔**：在胃肠道吸收较弱，首过消除率低，主要经肾排泄。
- 普萘洛尔在肝内氧化后生成活性代谢产物**4-羟普萘洛尔**，其半衰期较原药短，但因其活性代谢产物的作用，普萘洛尔作用维持时间比血浆消除半衰期长。
- 其他 β 受体阻断药均生成无活性代谢产物。



【药效学】

β 受体阻断药的作用广泛，其对心绞痛的治疗作用主要来源于其血流动力学作用：降低心肌耗氧量，增加缺血区的血流供应和改善心肌代谢。其中，心率减慢和血压降低所引起的心肌耗氧量减少是 β 受体阻断药缓解心绞痛和提高运动耐受量的最重要的机制。

1. 降低心肌耗氧量
 - β 受体阻断药可作用于心脏 β_1 受体，减慢心率，减弱心肌收缩力，进而降低心肌耗氧量。
 - 在心率减慢的同时，舒张期灌注时间延长，使心肌灌注量增多。
 - 与硝酸酯类药物合用，对降低心肌耗氧量可产生协同作用，也可减少不良反应。

2. 血流重新分布，增加缺血区的血液供应

应用 β 受体阻断药后减少了心肌耗氧量，对缺血和非缺血心肌冠脉段的作用不同；

非缺血区血管阻力增高，而缺血区血管由于缺氧呈现代偿性扩张状态，故可使到达缺血心肌的冠脉流量重新分布，促使血液更多地流向缺血区；

通过减慢心率而延长心脏的舒张期，从而也增加了冠状动脉的灌注时间，也有利于血液向缺血区灌注。

但大多数 β 受体阻断药无血管扩张作用。



3. 改善心肌代谢

β 受体阻断药通过作用于 β_2 受体，抑制脂肪水解酶，减少游离脂肪酸的生成，通过增加心肌缺血区对葡萄糖的摄取和改善葡萄糖的利用而加强糖代谢，减少氧消耗，使缺血区乳酸产生减少或利用增多，维持能量供应，从而发挥抗心肌缺血的作用。

β 受体阻断药可促进组织中氧与氧合血红蛋白分离，增加全身组织包括心脏的供氧。



【临床应用】

➤ β 受体阻断药可减少患者心绞痛的发作频率，提高运动耐量，改善生活质量。由于其具有减慢心率和降低血压的作用，因此特别适用于伴有心率加快和高血压的心绞痛患者；

➤若心绞痛患者的基本病理生理改变为冠状血管痉挛，硝酸酯类和钙通道阻滞药有效， β 受体阻断药不应单独使用，联合用药时可提高疗效。

➤无内在拟交感活性的 β 受体阻断药普萘洛尔、美托洛尔、噻吗洛尔等可降低心肌梗死患者的死亡率，延长这类患者的存活时间，故心肌梗死患者应及早使用 β 受体阻断药，且需持续使用2~3年。



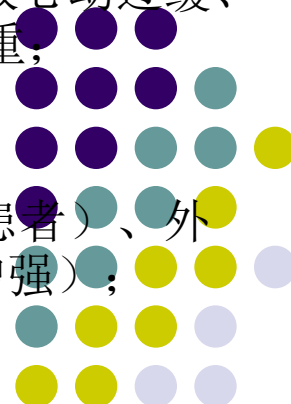
【不良反应】

β 受体阻断药的不良反应大多是 β 受体被阻断所引起的，与 β 受体阻断无关的严重不良反应很少。 β 受体分布广泛，因此不良反应较多。

➤心脏的不良反应主要为心功能抑制、心率减慢；窦房结功能不全者可致心动过缓、房室传导阻滞；心功能不全者可加重心脏抑制；低血压者可使其症状加重；

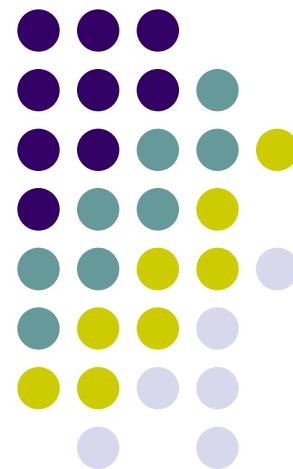
➤全身不良反应主要有诱发和加重哮喘、低血糖（特别是应用胰岛素的患者）、外周血管病恶化（因内源性去甲肾上腺素兴奋 α 受体引起血管收缩的作用增强）；

➤长期用药时：由于受体上调，突然停药可出现反跳现象，可引起严重的心律失常或心绞痛发作。故长期应用 β 受体阻断药的患者，应逐渐减量停药。



【药物相互作用】

- 1、此类药物与维拉帕米合用，可加重对心脏的抑制作用及降压作用；
- 2、与地高辛合用，可减慢心率，而致心动过缓；
- 3、吲哚美辛和水杨酸可减弱 β 受体阻断药的降压作用；
- 4、西咪替丁使 β 受体阻断药在肝内代谢减少，半衰期延长；
- 5、本类药物抑制胰高血糖素升高血糖的作用，可使胰岛素的降低血糖作用增强及延长，合用时可掩盖低血糖的症状，应引起注意。



【用法与注意事项】

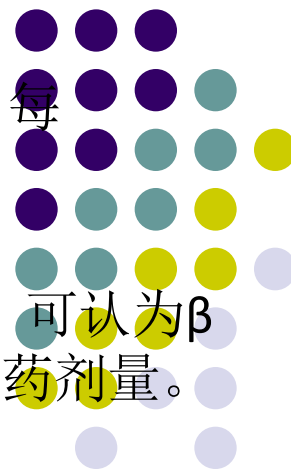
1、普萘洛尔：口服，每次10mg，每日3~4次，逐步增加剂量，至每天80mg以上；

2、美托洛尔：每次100~150mg，分2~3次服用，必要时可增加剂量至100~150mg；

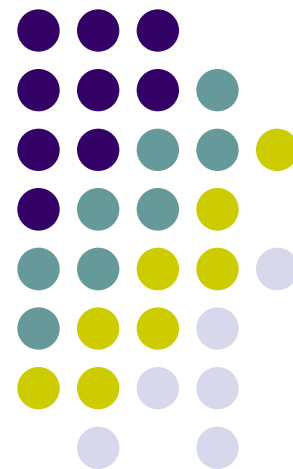
3、阿替洛尔：口服，每次25~50mg，每日2次；或每次100mg，每天1次。

疗效判定指标：静息情况下心率为55~60次/分，活动后无增快，可认为 β 受体已被有效地阻断。用药时应注意个体差异，根据症状调整用药剂量。

注意事项：哮喘和心力衰竭的患者不宜使用 β 受体阻断药，前者可用钙通道阻滞药替代，后者一般应用硝酸酯类药物。变异型心绞痛（由冠脉痉挛引起）患者也不能使用 β 受体阻断药，而应采用钙通道阻滞药和硝酸酯类治疗。长期应用 β 受体阻断药，如突然停药，可引起反跳性心绞痛，甚至发生心肌梗死，故停药时应逐步减量。



第五节 抗动脉粥样硬化药

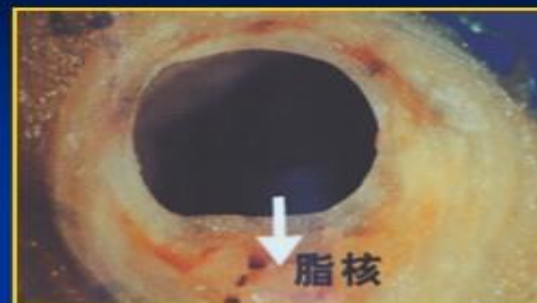




一、概述

- **定义**——动脉粥样硬化（atherosclerosis, AS）是心脑血管疾病的主要病理基础。动脉粥样硬化及其相关疾病如高血压、冠心病、卒中和外周血管病，是人类心血管病发病率和病死率增加的主要原因。
- **特点**——动脉管壁增厚变硬、失去弹性和管腔缩小，由于在动脉内膜上积聚的脂质外观呈黄色粥样，因此称为动脉粥样硬化。主要累及大中型动脉，临床表现以受累器官的表现为主。

1. 动脉粥样硬化的演变过程



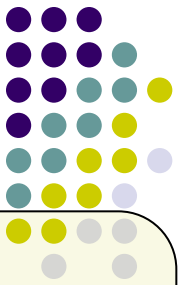
- 动脉内膜出现局部损伤，血液中的脂质在内膜沉积，引发内膜纤维结缔组织增生伴有增厚或隆起形成斑块，导致斑块下发生坏死并形成局限性狭窄，造成血管堵塞。

2. 1. 动脉粥样硬化的一般症状



- ①神经衰弱
- ②感情异常
- ③自主神经功能障碍
- ④癫痫痉挛发作

2.2. 不同部位动脉粥样硬化的症状



主动脉粥样硬化：易形成主动脉瘤，胸主动脉瘤可引起胸痛、气急、
吞咽困难、咯血、
声带因喉返神经受压而麻痹引起声音嘶哑、
气管移位或阻塞、
上腔静脉或肺动脉受压等表现。

冠状动脉粥样硬化：使血管腔狭窄或阻塞，
因冠状动脉功能性改变导致心肌缺血、缺氧或坏死而引起心脏病。

颅脑动脉粥样硬化：病变多集中在血管分叉处。粥样斑块造成血管狭窄、
脑供血不足或局部血栓形成或斑块破裂，斑块脱落造成脑栓塞等脑血管意外。

2. 2. 不同部位动脉粥样硬化的症状



④

肾动脉粥样硬化：引起顽固性高血压。如发生肾动脉血栓形成，可引起肾区疼痛、无尿和发热等。

⑤

肠系膜动脉粥样硬化：血栓形成时，有剧烈腹痛、腹胀和发热。肠壁坏死时，可引起便血、麻痹性肠梗阻和休克等症状。

⑥

四肢动脉粥样硬化：由于血供障碍而引起下肢发凉、麻木和典型的间歇性跛行。



二、常用抗动脉粥样硬化药

他汀类药物

从红曲霉菌培养液中提取的真菌代谢产物。口服后被水解，内酯环打开，变成有活性的羧基酸。

第一代：利用发酵方法从土霉菌培养液中分离得到的天然化合物，如辛伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀；

第二代：人工对消旋体进行改造的半合成物，如阿托伐他汀；

第三代：人工全合成的化合物，如氟伐他汀、西立伐他汀等。



✓ **【药动学】** 口服后经胃肠吸收，在肝内广泛首过消除，2~4h作用达高峰。血浆蛋白结合率为95%，主要分布于肝，其次为肾、脾、睾丸、肾上腺等。代谢物的83%经胆汁排泄，10%从尿排出。

✓ **【药效学】** HMG-CoA还原酶是催化HMG-CoA转化为甲基戊酸盐的限速酶，他汀类药物结构与HMG-CoA相似，能对HMG-CoA还原酶产生竞争性抑制，从而阻断内源性胆固醇的合成，降低低密度脂蛋白生成，肝大量摄取血清中的低密度脂蛋白和中间密度脂蛋白，从而降低了二者的血浆浓度。



【临床应用】



- 1. **抗动脉粥样硬化** 通过降低血脂、胆固醇的作用，疏通血管，改善血液循环，降低血管内壁增厚、炎性损伤以及促进动脉粥样硬化斑块消退。
- 2. **降血脂** 他汀类是临床治疗高胆固醇血症和高低密度脂蛋白胆固醇血症的首选药物，是临床上疗效明确的调血脂药。
- 3. **抗高血压** 临床回顾性分析发现，高血压患者中，使用他汀类药物患者的血压比不使用者控制得更好，且更易于使血压 $< 140/90\text{mmHg}$ 。



【临床应用】

➤4. **治疗肺动脉高压** 肺动脉高压是致死率极高的慢性肺循环疾病，临床研究发现他汀类药物能有效减轻甚至逆转肺动脉高压及肺血管重塑。使患者步行距离明显增加，心排血量提高，右心室收缩压降低，疾病进展得到控制。

➤5. **抗心绞痛与抗心律失常** 不稳定型心绞痛是临床发生急性冠状动脉综合征的重要原因。临床研究发现对于不稳定型心绞痛的治疗，在综合治疗基础上，加用辛伐他汀能明显改善患者的临床症状和心电图表现。目前有较多的临床试验和动物实验证实他汀类药物可以明显减少心房颤动的发生、复发和维持。





常用他汀类药物的种类、用法、不良反应和禁忌证

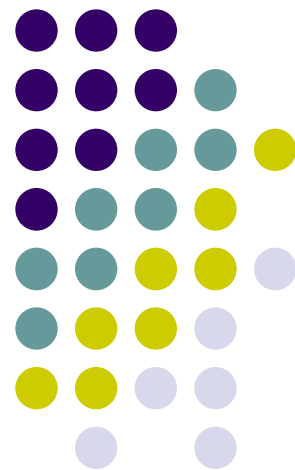
药物	剂量	用法	不良反应	禁忌证
洛伐他汀	10~80毫克	1次/日晚间	肌酶或肝酶升高	活动性或慢性肝病
辛伐他汀	5~40毫克	1次/日晚间	同上	同上
普伐他汀	10~40毫克	1次/日晚间	同上	同上
氟伐他汀	10~40毫克	1次/日晚间	同上	同上
阿托伐他汀	10~40毫克	1次/日晚间	同上	同上

【不良反应】

- ✓1. 本药最常见的不良反应为胃肠道不适、腹泻、胀气，还有头痛、皮疹、头晕、视物模糊和味觉障碍。
- ✓2. 偶可引起血氨基转移酶可逆性升高，因此需监测肝功能。
- ✓3. 少见的不良反应有阳萎、失眠。
- ✓4. 罕见的不良反应有肌炎、肌痛、横纹肌溶解，表现为肌肉疼痛、乏力、发热，并伴有血肌酸磷酸激酶升高、肌红蛋白尿等，横纹肌溶解可导致肾衰竭，但较罕见。本药与免疫抑制剂、叶酸衍生物、烟酸、吉非贝齐、红霉素等合用可增加肌病发生的危险。
- ✓5. 有报道发生过肝炎、胰腺炎及过敏反应如血管神经性水肿。

第六节

抗休克药



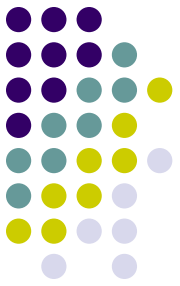


概述

休克是指机体在：

严重失血
感染
创伤

有效循环血量急剧减少
组织器官血液灌注不足
重要器官和细胞功能代
谢障碍及结构损害

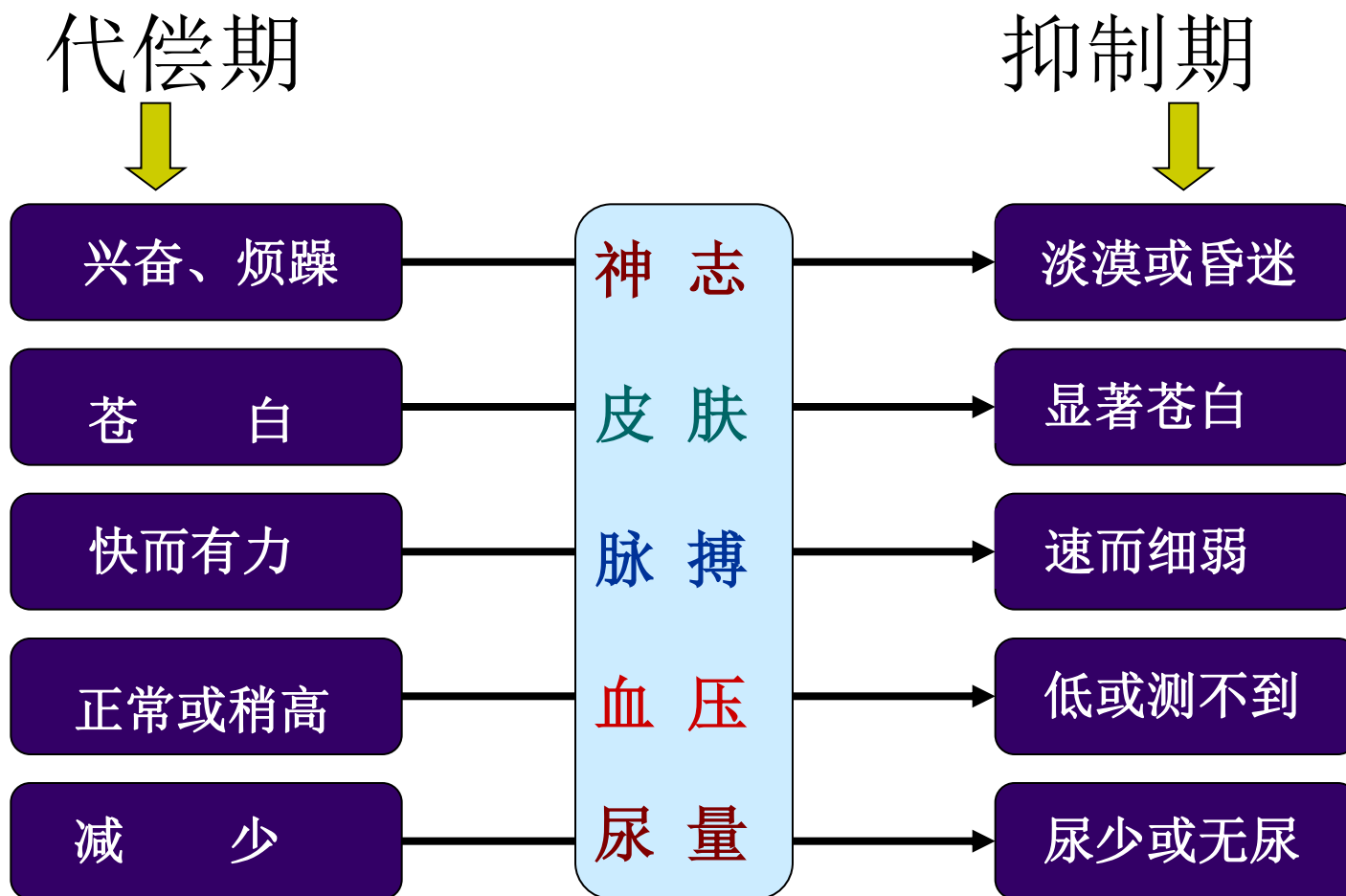


一、休克分类

- 低血容量性休克
- 感染性休克
- 心源性休克
- 过敏性休克
- 神经源性休克



二、休克临床表现





三、常用抗休克药

(一) 缩血管药

肾上腺素

Adrenaline



【药动学】

口服

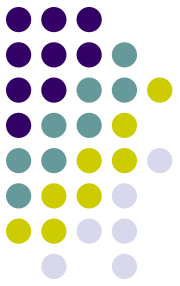
有明显首过效应

皮下注射

6~15min起效
作用维持1~2h

肌肉注射

作用维持80min左右



【药效学】

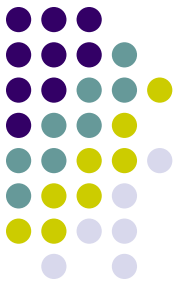
激动 α 受体和 β 受体

α 受体兴奋:

皮肤、黏膜、内脏血管收缩。

β 受体兴奋:

心肌兴奋，心率增快，
冠脉、骨骼肌血管扩张，



【药效学】

血压：

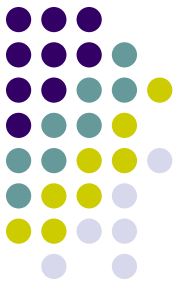
常用剂量

收缩压升高

舒张压不变或略降，

大剂量

收缩压、舒张压均升高。



【临床应用】

用于过敏性休克的治疗。

静脉注射0.5毫升，直至脱离险期。



舒生®
SHUSHENG

国药准字 (2006) 110251220 兽药GMP验收通过企业
证书编号: (2006) 兽药GMP证字194号

1ml:1mg
10支装

盐酸肾上腺素注射液
ADRENALINE HYDROCHLORIDE INJECTION

宁波第二激素厂 地址: 浙江慈溪市北二环中路398号 邮编: 315300
电话: 0574-63017888 传真: 63041888
网址: <http://www.shusheng.com> Email: cgs@shusheng.com

遮光，密闭，在阴凉处保存



【不良反应】

心悸、头痛、血压升高、震颤、无力、眩晕、呕吐、四肢发凉。有时可有心律失常，严重者可由于心室颤动而致死。外伤性及出血性休克患者禁用。



【药物相互作用】

α 受体阻断药以及各种血管扩张药可对抗本药的升压作用，应忌用。与 β 受体阻断药合用，两者的 β 受体效应互相抵消，可出现血压异常升高、心动过缓和支气管收缩。



【用法与注意事项】

皮下注射或肌肉注射0.5~1mg,

也可0.1~0.5mg缓慢静脉滴。



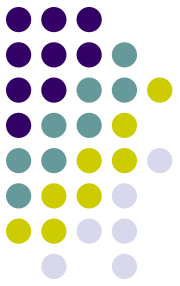
去甲肾上腺素

Noradrenaline

【药动学】



静脉滴注给药，起效快，
滴注停止后作用 维持1~2min



【药效学】

激动 α_1 受体：

使全身血管收缩，对脑、肝、肠系膜血管收缩作用较弱，同时扩张冠脉，增加冠脉血流。有利于血液分布于脑、心等重要器官。

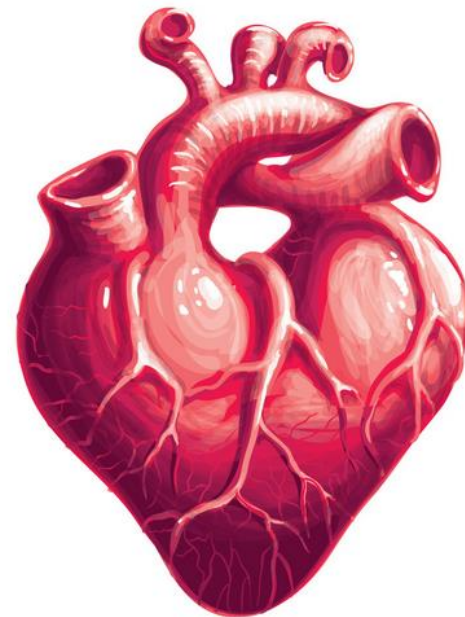
激动心脏 β_1 受体：

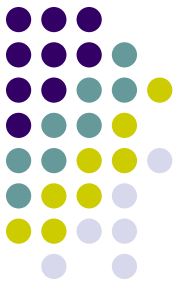
心肌收缩力增强，

心率加快，

心排血量增加。

大剂量易致心律失常。





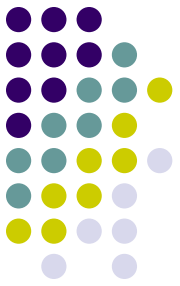
【临床应用】

早期神经源性休克及
嗜铬细胞瘤切除后或
药物中毒时的低血压状态。



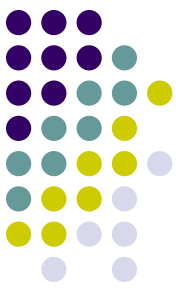
【不良反应】

静脉滴注时间过长、浓度过高或药液外漏可导致局部组织缺血性坏死；用药时间过长或剂量过大，使肾血管收缩，引起少尿或无尿。



【药物相互作用】

与洋地黄同用可导致心律失常。



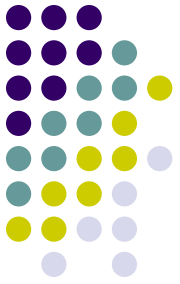
【用法与注意事项】

成人：

1~2mg加入5%葡萄糖注射液
500ml中，开始以8~12 μ g/min速
度滴注，使血压达到理想水平，维
持量为2~4 μ g/min。

儿童：0.02~0.1 μ g/（kg·min）。

与全血或血浆同用时需分开注射。



去氧肾上腺素

Phenylephrine

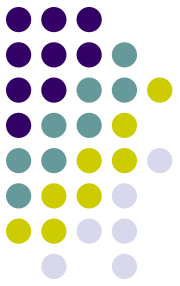


【药动学】

皮下注射10~15min起效，
持续50~60min

肌肉注射10~15min起效，
持续30~120min

静脉注射立即起效，
持续15~20min

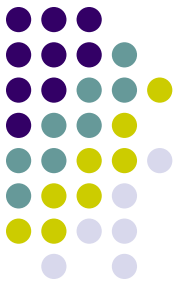


【药效学】

主要激动 α_1 受体

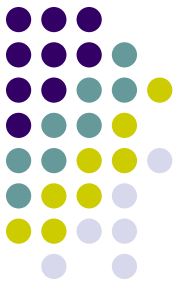
皮肤黏膜、肾、肺和四肢血管收缩，

升高血压



【临床应用】

用于治疗休克及麻醉时维持血压。



【不良反应】

胸部不适或疼痛
眩晕、持续头痛、呕吐等。



【药物相互作用】

α 受体阻断药可减弱本药的升压作用。
与全麻药同用，易引起室性心律失常；
与单胺氧化酶抑制剂同用，升压作用增强，

用单胺氧化酶抑制剂后**14**天内禁用本药。

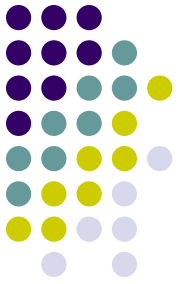


【用法与注意事项】

静脉给药：

5%葡萄糖或0.9%氯化钠注射液

每500ml中加本药10mg（1:50000度），
开始时滴速100～180滴/分，血压稳定后、
递减至40～60滴/分，必要时浓度可加倍，
滴速则根据血压调节。



间羟胺

Metaraminol



【药动学】

肌肉注射约10min起效

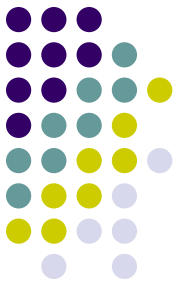
皮下注射5~20min起效

作用持续时间约1h

静脉注射1~2min起效

作用持续20min

主要在肝代谢，经胆汁和尿液排出。



【药效学】

激动 α 受体血管收缩 血压升高。
→

激动心脏 β_1 受体 心缩力增强，
→

对正常人心排血量增加不明显，
对休克患者可增加心排血量。



【临床应用】

为去甲肾上腺素代用品用于
休克早期，可与多巴胺合用
治疗心源性休克和感染性休克。



【不良反应】

大剂量可致头痛、头晕、震颤、
心悸和胸部压迫感。

静脉滴注外漏时偶可引起局部组织坏死。

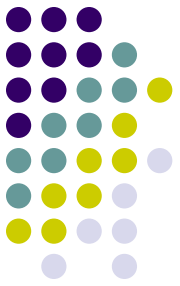


【药物相互作用】

不宜与氟烷等全身麻醉药合用，
易引起心律失常。与单胺氧化酶抑制剂合用时

可使血压升高

不能与碱性药物配伍，以免引起药物分解。本药连续用药可引起快速耐受性。

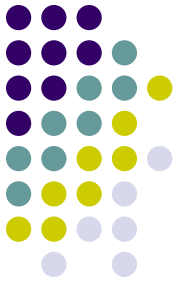


【用法与注意事项】

肌肉注射：成人：每次5～10mg，每0.5～2h一次；
儿童：0.2～0.4mg/kg，4～6h一次。

静脉注射：成人：每次0.5～5mg；
儿童：10μg/kg。静脉滴注：

成人：15mg加入葡萄糖或生理盐水500ml，
以20～30滴/分的速度滴注，根据血压调整滴速；
儿童：配成5～10mg/100ml溶液，以每分3～5μg/kg速度滴注。



(二) 血管扩张药

硝普钠

Sodium Nitroprusside



【药动学】

不能口服，半衰期极短，作用时间仅5~15min，必须连续静脉滴注给药维持疗效，静脉滴注停止后3min内作用即可消失。其代谢物硫氰酸盐从尿排出，肾功能正常者半衰期为4~7天。



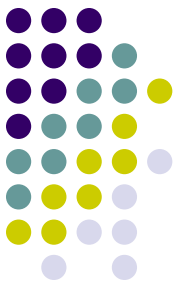
【药效学】

- 硝普钠作用迅速而短暂，进入体内后可使小动脉、静脉都扩张。此作用与分子中含有**NO**有关，当与红细胞接触时，则分子分解释放出**NO**。**NO**可激活血管平滑肌细胞和血小板鸟苷酸环化酶，使环鸟苷酸生成增加，引起血管扩张，同时可降低左心室充盈压和射血阻抗，降低心脏前后负荷、心肌耗氧量。



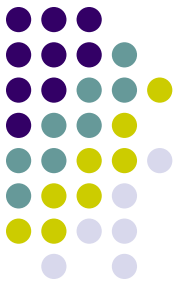
【临床应用】

主要用于心源性休克，
特别是左心室充盈压及射血阻抗高的急性
心肌梗死患者。



【不良反应】

主要与强烈扩张血管和降压有关，出现恶心、出汗、烦躁不安、呕吐和头痛，静脉滴注停止则症状迅速消失。大剂量或连续使用，特别是肾功能不良时易发生中毒，可出现疲劳、恶心、食欲缺乏、定向障碍和精神失常等，应监测血中硫氰酸盐浓度。



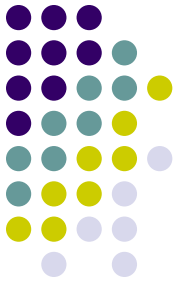
【药物相互作用】

与多巴胺合用可使心排血量增多，而肺毛细血管楔压降低。与洋地黄合用可产生协同作用。



【用法与注意事项】

本药只作静脉滴注，滴注速度不应超过10 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。滴注前，将本药50mg先用5%葡萄糖注射液2~3ml溶解，再以5%葡萄糖注射液250~1000ml稀释至所需浓度，滴注时输液器需要避光。



酚妥拉明

Phentolamine



【药动学】

口服吸收快，首过效应强，生物利用度低。
肌肉注射**20min**血药浓度达峰值，作用持续
30~45min，静脉注射**2min**血药浓度达峰值，
作用持续**15~30min**。



【药效学】

本药为 α 受体阻断药

使血管扩张，降低外周阻力，同时能加强心肌收缩力，更有效地改善组织供血、供氧。

【临床应用】

常与间羟胺并用治疗各种休克。





【不良反应】

血压下降、心率加快
腹痛、腹泻、呕吐，

注：



冠心病、心绞痛患者慎用。



【用法与注意事项】

口服：

每次25～100mg，每日4～6次；

肌肉或静脉注射：

每次5mg，每日1～2次；

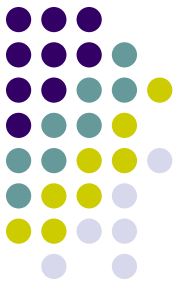
静脉滴注：

每次5mg，以0.3mg/min速度滴注。



多培沙明

Dopexamine



【药动学】

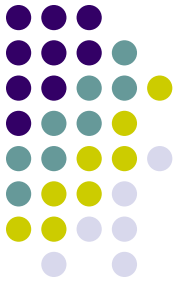
静脉给药可立即起效，
迅速达到稳定状态，
停药后作用消失快，
半衰期约3min。



【药效学】

主要激动 β_2 和多巴胺受体，对 β_1 受体作用弱，对 α 受体无作用。

因此具有正性肌力作用及血管扩张作用，对收缩压影响小，降低舒张压，故可减轻心脏负荷。



【临床应用】

主要用于感染性休克，
尤其对低排高阻型效果更佳。

【不良反应】

低血压、恶心、呕吐。



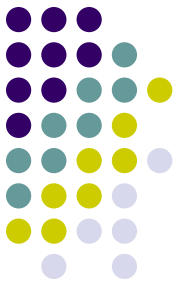


【药物相互作用】

与地高辛合用有协同作用，但易发生心律失常。

与硝普钠合用可避免硝普钠引起的血压下降。

与硝酸甘油合用疗效较好。

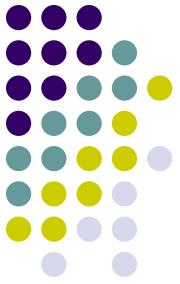


【用法与注意事项】

静脉滴注:

开始 $0.5\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ，逐渐
增至 $1.0\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ，最高可达
 $10\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ，

不能突然停药。血小板减少症患者禁用；
缺血性心脏病患者慎用。



多巴胺

Dopamine



【药动学】

口服无效

静脉滴注后在体内分布广泛，不易
通过血脑屏障。

静脉注射**5min**内起效，

持续**5~10min**，半衰期约为**2min**。

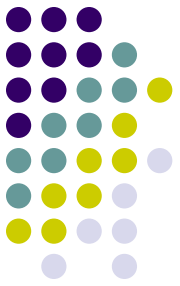


【药效学】

主要激动多巴胺受体
药理效应与剂量相关：

小剂量： $0.5 \sim 2 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$

肾及肠系膜血管扩张，肾血流量及
肾小球滤过率增加，尿量增多。



中剂量： $2 \sim 10 \mu \text{ g} / (\text{kg} \cdot \text{min})$

使心肌收缩力及心排血量增加，收缩压升高，舒张压不变或轻度升高。



大剂量： 大于 $10\mu\text{ g/ (kg} \cdot \text{min)}$

激动 α 受体，导致周围血管阻力增加，肾血管收缩，肾血流量及尿量反而减少，由于心排血量及周围血管阻力增加，致使收缩压及舒张压均增高。



【临床应用】

主要用于：

感染性休克
心源性休克
出血性休克等

【不良反应】



剂量过大时出现：

心律失常

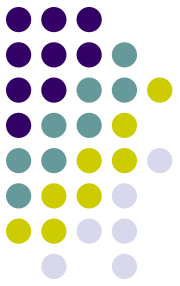
心绞痛

呼吸困难



【药物相互作用】

- 与 α 受体阻断药同时应用，使后者扩血管效应可被本药的血管收缩作用拮抗。
- 与全麻药合用，引起室性心律失常。
- 与 β 受体阻断药同用，可拮抗多巴胺对心脏的作用。



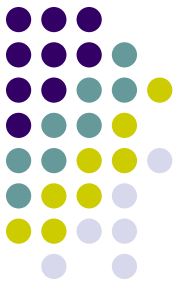
- 与硝酸酯类药物同用，可减弱硝酸酯的抗心绞痛及多巴胺的升压效应。
- 与利尿药同用，扩张肾血管，使肾血流增加，可增加利尿作用；另一方面本药自身还有直接的利尿作用。



【用法与注意事项】

静脉滴注：

将20mg加入5%葡萄糖液200～300ml中，以约20滴/分滴入，根据血压情况可增加速度或浓度，最大滴速为500μg/min。



（三）加强心肌收缩力药物

多巴酚丁胺

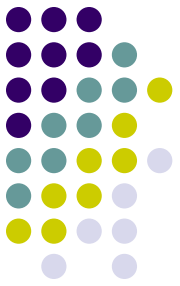
Dobutamine



【药动学】

口服无效

静脉给药1~2min内起效，
10min作用达高峰，
半衰期约2min。



【药效学】

主要激动 β_1 受体，对 β_2 受体作用弱。
正性肌力作用强于多巴胺。



【临床应用】

主要用于心源性休克，尤其对心排量低的患者效果更佳。

【不良反应】

剂量过大时引起:

心动过速

高血压

头痛。





【药物相互作用】

与 β 受体阻断药同用可拮抗本药对 β 受体的作用，导致 α 受体作用占优势，外周血管的总阻力加大。

与硝普钠同用可导致心排血量微增，肺动脉楔压略降。本药不得与碳酸氢钠等碱性药物混合使用。



【用法与注意事项】

将多巴酚丁胺加于5%葡萄糖液或0.9%氯化钠注射液中稀释后以2.5～10 μ g/（kg·min）滴速给予。

在15 μ g/（kg·min）以下的剂量时心率和外周血管阻力基本无变化，剂量过大可导致心律失常。