

药物就应给予能控制症状的最低剂量。如有可能，病人就应再转为隔日的皮质激素治疗或吸入培氯松治疗。如果企图停止皮质激素治疗却因症状复发而失败时，采用色甘酸钠或毒蕈硷拮抗剂治疗也许是有益的。不过色甘酸钠的效果要在数周后才出现。

病人哮喘急性发作而需住院治疗时，则需要更长时间的评价和客观测量肺功能。反复测量动脉血液气体张力和肺量测定通常是

必需的。严重发作的公认治疗法就是输氧、支气管扩张剂以及皮质激素类药物。例如，皮下注射和喷雾间羟叔丁肾上腺素的合并应用、连续静脉输注氨茶硷以及静脉注射皮质激素等，对严重发作全都是必要的治疗措施。

[Rational Drug Therapy 《合理药物治疗》，15(6):1~6, 1981(英文)]

张紫洞译 廖锡麟校

心律失常的治疗

本文分两部分。第一部分讨论各类心律失常；表1列出了每类心律失常的首选及次选疗法。第二部分讨论各种抗心律失常药物；表2列出了每一药物的剂量、不良反应以及治疗血浆浓度。

第一部分 心律失常治疗概述

心房颤动 对于新近发作的心房颤动并伴有室率过快引起的循环障碍者，紧急复律是首选的疗法。至于其他持续性心房颤动患者也应试行复律。如颤动已持续数日以上，为减少栓塞的危险，建议在复律前两周及复律后至少数周内，进行抗凝治疗。如不能维持窦性心律或者心房颤动是阵发性的，洋地黄或戊脉安（异搏定）可以减慢静息室率。接受洋地黄的患者如需进一步减慢心率，口服心得安或戊脉安可能有效。奎尼丁、普鲁卡因酰胺或双异丙吡胺通常在复律前开始使用，并持续使用到复律之后，以维持窦性心律，但它们对此指征的疗效尚未肯定。

洋地黄、利多卡因或戊脉安有时可引起患有预激综合征和心房颤动或心房扑动的患者室率极度加快，甚至引起室颤。

心房扑动 使心房扑动复律成为正常心律几乎均可获得成功，多数医生在用药之前采用此法治疗。洋地黄可减缓室率，并可使心律正常或变为心房颤动。如洋地黄不足以控制室率，则可给予心得安或戊脉安。如同心房颤动一样，若用奎尼丁、普鲁卡因酰胺或双异丙吡胺维持治疗可以减少复发的可能。

心房起搏不需要全身麻醉，且对于已接受洋地黄、戊脉安及心得安等多种药物治疗的患者，它比心脏复律要安全；对这些患者进行心脏复律常引起心搏停止。在许多患者，心房快速起搏可使心房扑动转变成窦性心律或者心房颤动。刚施行过心脏手术而常出现扑动，并且已埋入能与起搏器联接的暂时性心房起搏线的患者，或者正在使用洋地黄而心脏复律可能出现危险的患者，心房起搏是特别有用的。

室上性心动过速 室上性心动过速通常

对于休息、镇静或者增加迷走神经紧张性的措施，如颈动脉窦按摩、诱发恶心或施行瓦耳萨耳瓦氏手法（闭住口鼻行深吸气，使咽鼓管充气）均有反应。用 α -肾上腺素能药物如苯肾上腺素或甲氧胺使收缩压缓缓增加高于正常值30至50毫米汞柱的水平，也可以增加迷走神经紧张性。腾喜龙静注5~10mg，特别在紧接着施行增加迷走神经紧张性的手法时，也能增加迷走神经对心脏的效应，且可导致复律。洋地黄化的患者以及缺血性心脏病、急性心肌梗塞或慢性肺病患者，应慎用腾喜龙；每次快速单次静注不应超过2mg，10分钟内不应超过10mg。某些心脏病专家快速静脉注射苯肾上腺素来迅速增高血压。

如迷走神经手法无效，静脉给予戊脉安是首选药物。但是低血压为其较常见的不良作用；接受心得安的患者以及充血性心力衰竭患者不应静注戊脉安。如戊脉安无效或有禁忌，可用洋地黄恢复正常心律。

低能量的复律通常限于血液动力学功能障碍患者或者药物治疗无效时使用，且对接受大剂量洋地黄的患者使用应极端小心。然而，即使在洋地黄中毒情况下，起搏也并不危险。

室上性心动过速有复发倾向；避免服用咖啡因、酒精和烟碱可能有助于预防复发。用奎尼丁、普鲁卡因酰胺、心得安、戊脉安或洋地黄预防也可能有效。

“病态窦房结综合征” 心动过缓一心动过速（“病态窦房结”）综合征是窦房结副起搏点不能建立生理性心率的一种疾病。某些患者阵发性心动过速可能与窦性心动过缓交替出现。已知该综合征可由可乐宁、胍乙啶、甲基多巴和心得安引起，而停药时可消失。最初可能需要一起搏器控制心动过缓引起的症状，而心动过速在必要时可用药物处理。可能因房室结功能障碍而需行心室起搏，但无症状的窦性心动过缓毋需治疗。“病态

窦房结”综合征常引起晕厥，且可引起心脏停搏。

室性心律失常 因高度心脏阻滞而出现室性心律失常时，抗心律失常药可引起心脏停顿。因此存在高度心脏阻滞时，在使用抗心律失常药物之前应埋装一暂时性起搏器；快速起搏可消除心律异常。存在心脏阻滞而须使用药物时，则以利多卡因或苯妥英钠增加阻滞的可能性最小。

室性早搏综合征（VPCs） 健康人的室性早搏综合征通常毋需治疗。急性心肌梗塞患者用利多卡因作预防性治疗可抑制室性早搏综合征，减少心室颤动的发生率，也可能降低死亡率。奎尼丁、普鲁卡因酰胺和双异丙吡胺可能有效地代替利多卡因。滴注利多卡因或者静注或口服普鲁卡因酰胺可以维持对这类心律失常的抑制作用。口服奎尼丁、双异丙吡胺，或对于洋地黄引起心律失常的患者给予苯妥英钠也可以维持抑制作用。

室性心动过速 引起血液动力学障碍的室性心动过速，多数心脏病专家宁愿采用复律治疗，但某些人首先试行捶击胸部、静注利多卡因，或两法并用。如果室性心动过速直接威胁生命，且复律及利多卡因又无效，则溴苄胺可能有效。难治的心动过速可以使用起搏率不同的特殊设计的起搏器；这类起搏器能感知心律，并可调节起搏的速率来校正因药物治疗引起的心动过速及慢速性心律失常。应当纠正低血钾症。除利多卡因外还可以用普鲁卡因酰胺、奎尼丁、双异丙吡胺或苯妥英钠预防复发。

抗心律失常药物本身（常常不必要使用高于治疗的浓度）就可引起室性快速性心律失常。某些抗心律失常药物，特别是奎尼丁（还有双异丙吡胺及普鲁卡因酰胺）可引起一种特殊的室性心律不齐，其治疗通常须进行心房起搏或用高于生理心率的超速心室起搏。

心室颤动 心室颤动要求立即复律。如

治疗延误片刻,即需要施行心肺复苏术。如复律失败或颤动复发,给予利多卡因可增强复律的效果。如利多卡因有禁忌或者无效,应试用溴苄胺。普鲁卡因酰胺可能有效,但需进行一系列注射或用负荷剂量输注,化费时间可能太多。复发性心室颤动,可以埋入去颤器。

洋地黄引起的心律失常 洋地黄中毒可引起心律失常,其治疗方法与未使用洋地黄的患者出现的类似心律失常不同。首先应停用洋地黄制剂;如心律失常不威胁生命,可能毋需其他治疗,但通常需要加强监护。

在钾浓度较低或者正常的患者,洋地黄引起的快速性心律失常可用氯化钾治疗,但需小心监测心电图及血清钾。通常经静脉导管给予20毫当量/小时或每6小时口服80毫当

量已足够;对于室性心动过速或多源性频发的室性早搏综合征这类严重心律失常,滴注速率可以高达40毫当量/1小时。应严格控制血清钾低于5.5毫当量/升。与阵发性房性心动过速无关联的心脏阻滞,如血清浓度高于4.0~4.5毫当量/升即不应给予钾,因为血清钾过高会增加房室阻滞。

这类心律失常如需立即用抗心律失常药治疗,则最好用利多卡因,也可换用苯妥英钠。心得安或普鲁卡因酰胺可使洋地黄引起的心脏阻滞恶化;不过,当利多卡因及苯妥英钠无效时,它们也可以谨慎使用。这些药物使房室传导的初步改善,可导致房性心动过速患者的心室率加快。溴苄胺可加重洋地黄的毒性,故不应使用。可能时应避免复律,

表1 常见心律失常的治疗

心律失常	首选疗法	次选疗法	附注
心房颤动	复律	用洋地黄控制心室率	戊脉安或心得安也可减慢心室率。奎尼丁、双异丙吡胺或普鲁卡因酰胺可用于长期抑制。预激综合征患者静注洋地黄、利多卡因或戊脉安可能有不良反应。
心房扑动	复律	洋地黄	同心房颤动。
室上性心动过速	增加迷走神经紧张性的手法	腾喜龙 苯肾上腺素 戊脉安 洋地黄 心得安	疗法的选择取决于心律失常时的心脏状态。必要时复律是有效的。
室性早搏综合征	利多卡因	普鲁卡因酰胺 奎尼丁 双异丙吡胺	心力衰竭时利多卡因应减量;长期抑制可用奎尼丁、普鲁卡因酰胺、双异丙吡胺、心得安或苯妥英钠。
室性心动过速	复律	利多卡因 普鲁卡因酰胺 溴苄胺	同室性早搏综合征。
心室颤动	复律	见正文	须行心肺复苏术。
洋地黄引起的快速性心律失常	利多卡因 氯化钾	苯妥英钠 普鲁卡因酰胺 心得安	停用短效洋地黄有自限性。避免用复律及溴苄胺。心得安或普鲁卡因酰胺可使心脏阻滞恶化。

因为它可引起室性心动过速或颤动而使进一步电震无效；如果必须复律治疗，最初能量应调整为5焦耳，且可应用利多卡因或苯妥英钠。在电解质紊乱得到纠正之前，对严重慢速性心律失常，可能需要施行暂时性室性起搏。

第二部分 药物特性和选用

溴苄胺 耐药的心室颤动或其他疗法的复发性室性心动过速的患者，约有半数可用溴苄胺使心律稳定。然而溴苄胺原来是用作抗高血压药，它可因阻滞交感神经而引起低血压。据报道，用溴苄胺治疗的患者，对于拟交感升压药的反应性增加，可导致高血压。

洋地黄 地高辛是应用最广的洋地黄糖甙。治疗心律失常所需剂量可能大大高于治疗心力衰竭的剂量。应小心监护患者是否出现中毒的临床或心电图迹象。洋地黄剂量及给药方法，详情可参见Gilman AG等所编的Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics《治疗学的药理基础》，第6版，1980，729页。

双异丙吡胺 双异丙吡胺抗心律失常的有效作用谱与奎尼丁及普鲁卡因酰胺类似。双异丙吡胺可引起或加剧心力衰竭，也可引起低血压、心脏阻滞、心室颤动及快速性心律失常。通常其抗胆碱能作用显著，且尿潴留常要求男女患者中止治疗。已报道会发生恶心、呕吐、腹泻、肝脏毒性、妊娠期子宫收缩、急性精神病以及粒性白细胞缺乏症。双异丙吡胺约有50%从肾脏消除，肾衰竭者应减量。肝损伤可使药物半衰期延长，也应减量。多数医生将该药限于无心力衰竭但不能耐受奎尼丁或普鲁卡因酰胺的患者。

利多卡因 利多卡因主要经肝代谢。血

浆浓度有助调节剂量。肝功能下降或肝血流量减小(如心力衰竭或心脏手术后)的患者、或70岁以上老人，应使用常用负荷剂量的一半至三分之二，同时还应经静脉给予较低维持剂量的利多卡因。为预防心律失常而连用数天时，由于清除率降低，在第二或第三天应降低剂量。在血浆浓度高于 $5\mu\text{g}/\text{ml}$ 时可发生中枢神经系统抑制、兴奋或者癫痫发作。发生严重反应之前常有嗜睡、精神错乱或者感觉异常，不应忽略似乎较轻的症状。出现中枢神经系统症状之后可发生心血管不良作用(传导系统异常、收缩力下降或两者均有发生)；虽不常见，但在预先存在传导障碍或在利多卡因血浆浓度较高时它们可能出现。心得安及甲氧咪呱可延长利多卡因的血清半衰期而增加其毒性。

苯妥英钠 苯妥英钠可以静脉或口服给药。因为苯妥英钠在水性输液中可以产生沉淀，故静脉用不应进行稀释，每5分钟注射速率不超过 $50\sim 100\text{mg}$ 。静脉给药过快时可发生心脏停搏而死亡，如苯妥英钠口服给药，因其缓慢蓄积而延迟数天方能达到治疗浓度，但使用负荷剂量(见表2)可使作用较快开始。主要消除途径是肝脏代谢。由于药物清除率有个体差异，血浆浓度可能有助于调节剂量。患有尿毒症及高胆红素血症时，药物蛋白结合率可发生变化；如能进行此类分析时，则应监测游离药物浓度。口服苯妥英钠的主要不良作用是在神经系统方面，并与 $20\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上的血浆浓度密切相关；当血浆浓度升高时可能发生眼球震颤、运动失调、木僵和昏迷。

普鲁卡因酰胺 普鲁卡因酰胺可以静注、肌注或口服给药；也可应用长效口服制剂。测量该药的血浆浓度，可使剂量调节到符合患者的需要。给药剂量约有一半未经变化而从尿中排出，肾功能降低时要求显著减少剂量。普鲁卡因酰胺对某些患者的代谢物N-乙酰普鲁卡因酰胺(NAPA)也具有抗

心律失常活性，在肾功能降低时可蓄积达到治疗或中毒浓度。因为较旧的分析方法不能测出NAPA，肾功能降低的患者应当用较低剂量的普鲁卡因酰胺治疗，且应监测其心电图中的QRS波延长或者QT的显著延长。

普鲁卡因酰胺静脉给药比奎尼丁更为安全，虽然快速给予负荷剂量可引起低血压。应持续监测血压和心电图。对普鲁卡因有变态反应的患者，用本品治疗可能发生过敏反应。长期使用本药常发生非心脏的不良作用，如发热、皮疹及狼疮样综合征，这是它的主要缺点。多数患者（80~90%）用普鲁卡因酰胺治疗3~6个月后，可出现抗核抗体（ANA），许多患者则出现狼疮样综合征，当治疗中止时常会消失。血小板减少、Coombs阳性溶血性贫血及粒性白细胞缺乏症偶有发生。当QRS延长30~50%时应认为普鲁卡因酰胺的剂量已经过量。

心得安 心得安为 β -肾上腺素能阻断剂，它在房性快速性心律失常情况下通过增加房室结的阻断程度和抑制窦房结速率而控制心室率。血浆浓度在50~100ng/ml间常引起 β -肾上腺素能受体阻断，但治疗室性心律失常则更宽的范围是有效的。口服与静脉给药有较大差异，这是由于该药口服后在肝脏发生的迅速首过作用而消除。患有肝病时其半衰期可延长。

心得安通常耐受性良好，但在心脏病患者可能出现危险，因为它即使用低剂量也可阻断对心脏的交感性刺激而引起充血性心力衰竭。心得安一般不作为室性心律失常紧急治疗的首选药物。静注1mg小剂量或口服治疗几天后，可引起低血压、急性心力衰竭、水肿以及心血管性虚脱（伴有或不伴完全性心脏阻滞）。对哮喘或慢性阻塞性肺病患者，该药也可引起严重支气管痉挛，心绞痛患者突然停用心得安可加速心绞痛、心律失常或心肌梗塞的发生。

在美国可利用另外几种 β -阻断剂治疗高

血压和其他适应症。它们均有抗心律失常的作用，但美国FDA尚未批准它们用于本适应症。

奎尼丁 奎尼丁通常用葡糖酸盐作肌肉注射，或用硫酸盐口服，虽然少数患者口服葡糖酸奎尼丁可能耐受性更好。对大多数患者来说缓释制剂并无明显优点，且其吸收也无规律。奎尼丁由肝代谢，而经肾排泄。肾衰竭患者可使活性代谢物发生蓄积，故需要调节剂量。心力衰竭患者也须降低剂量。监测血浆奎尼丁对指导治疗是有益的（见表2）。苯巴比妥及苯妥英钠可刺激肝脏对奎尼丁的代谢，降低血浆浓度，从而丧失其抗心律失常的作用；停用这种抗惊厥药可能引起奎尼丁中毒。

快速性房性心律失常患者给予奎尼丁时，由于房室阻滞的减少，心室率偶可增加。因此通常首先给予洋地黄增加房室阻滞。然而已有几个报告指出，当接受地高辛的患者给予奎尼丁时，地高辛的浓度会增高，可能引起中毒。与洋地黄毒甙也可能发生同样的相互作用。当奎尼丁与地高辛或洋地黄甙同时使用时，应当监测血浆浓度，并应密切观察患者是否发生洋地黄中毒。奎宁及戊脉安也可增加地高辛的血浆浓度；普鲁卡因酰胺及双异丙吡胺则不会。

奎尼丁可引起血质不调、胃肠道障碍以及头痛、视觉及听觉障碍（称为金鸡纳中毒）。静注给药时较常见到心血管不良作用，特别是血管舒张和低血压，而在口服时则极少见；因此奎尼丁一般应限于口服或肌肉注射。但对急性心律失常的治疗则可以静脉给药。可能发生严重室性快速性心律失常伴有QT过度延长，这可能是“奎尼丁晕厥”的原因；这一综合征的多数患者也使用过地高辛。晕厥也可能是由于血管舒张、体位性低血压，极少数可因房室阻滞而发生。

戊脉安 戊脉安用于治疗 and 预防室上性心动过速十分有效。利用房室结作为折返回

表 2 抗心律失常药物

药 物	剂 量 及 间 隔	对心电图的影响	不良作用	有效血浆浓度
溴 苄 胺	负荷: 静注5mg/kg, 以后10mg/kg至最大剂量30mg/kg(作用延迟约1小时)维持: 静注或肌注, 每6小时5~10mg/kg	无变化	低血压, 恶心及呕吐, 对儿茶酚胺类敏感性增加, 心律失常最初有所增加	未确定
双异丙吡胺	负荷: 口服4mg/kg维持: 每6小时100~200mg	延长QRS、QT及PR(±)	抗胆碱能作用, 低血压, 心力衰竭, 快速性心律失常, 心脏阻滞	2~8μg/ml 药厂提出2~4μg/ml但某些心律失常需要较高浓度
利多卡因	负荷: 2分钟内静注1mg/kg, 然后20分钟内静注2mg/kg; 或1分钟内静注50mg, 再每5分钟重复一次, 共重复3次; 或10分钟内静滴20mg/min维持: 24~30小时内每分钟静注30mg/kg	无变化	嗜眠或不安, 定向力障碍, 昏迷, 癫痫发作, 感觉异常, 心脏抑制, 尤其在心力衰竭或肝功能衰竭或滴注24小时以上而发生过量蓄积时	1.5~6μg/ml
苯妥英钠	口服负荷: 14mg/kg口服维持: 200~400mg/day静注负荷: 每5分钟50mg至总量1000mg(约12mg/kg)静注维持: 200~400mg/day	无变化	运动失调, 眼球震颤, 嗜眠, 昏迷, 血压不调, 快速静注时有心脏毒性	5~20μg/ml
普鲁卡因胺	口服负荷: 14mg/kg口服维持: 每4小时7mg/kg肌注: 每3~6小时250~500mg静注负荷: 每6分钟不超过100mg至总量1g(约12mg/kg)静注维持: 2~6mg/min	延长QRS、QT及PR(±)	狼疮样综合征, 精神错乱, 定向力障碍, 胃肠道症状, 皮疹, 低血压, 心律失常, 血质不调	4~10μg/ml对复发性室性心动过速需10~15μg/ml
心得安	口服: 每6小时10~80mg静注: 总量1~5mg(1mg/min)	延长PR(±)QRS不变QT缩短	心脏阻滞, 低血压, 心力衰竭, 哮喘	未确定, 腺素能阻滞作用需50~100μg/ml
奎尼丁	口服负荷: 12mg/kg维持: 每4至6小时6mg/kg	延长QRS、QT及PR(±)	胃肠道症状, 金鸡纳中毒, 血小板减少, 皮疹, 低血压, 心脏阻滞或快速性心律失常	2~7μg/ml
盐酸戊脉安	静注: 2~3分钟内5~10mg(滴注维持见正文)	延长PR	心脏阻滞, 低血压, 心收缩不全, 心动过缓	约100~300μg/ml

• 表内未列洋地黄。可参考正文所引的参考书。
 • 肝或肾功能不全的患者可能要求减量(见正文)。
 • 30分钟后可第二次给药10mg。

新型口服抗真菌药酮康唑的合成

酮康唑 (Ketoconazole) 化学名为 顺-1-乙酰基-4-{4-[2-(2,4-二氯苯基)-2-(1H-咪唑基-1-甲基)-1,3-二恶茂烷基-4-甲氧基]苯基}哌嗪, 系一种口服高效、低毒、广谱抗真菌药物。自1978年试用于临床以来, 已观察了2000余例各种真菌感染患者的治疗, 对各种皮肤真菌、酵母菌和其它致病真菌均有效, 特别对念珠菌感染(包括鹅口疮、念珠菌性阴道炎、尿道炎、慢性皮肤粘膜念珠菌病、甲念珠菌病、系统性念珠菌病)、球孢子菌病、副球孢子菌病、组织胞浆菌病和皮肤癣菌病。对红色毛癣菌全身感染经长期用药无效的耐灰黄霉素患者皆可有效, 对甲真菌感染的治疗也优于灰黄霉素。可用于预防癌症、烧伤或器官移植等真菌感染。酮康唑口服血药浓度稳定, 一次口服200mg, 在胃肠道吸收, 2小时可达最高峰3.5~5μg/ml, 体内分布广泛, 以治疗深

部真菌感染为其特点, 据报道比二性霉素B及其它多烯类抗生素和美康唑(Miconazole)等为优, 无抗药性, 长期服用无明显副作用。

为了满足国内医疗需要, 第二军医大学药学系药化、有机教研室参考文献资料, 进行合成研究, 改革了某些反应条件, 并设计了侧链的合成路线。方法系以间二氯苯为原料经乙酰化得2,4-二氯苯乙酰, 此物与甘油环合不经分离进行得溴化物, 在吡啶中进行苯甲酰化得顺反酯混合物经乙醇重结晶分得顺式酯, 与咪唑在DMF中缩合得咪唑衍生物, 继在乙醇中经碱性水解得相应的醇, 后者与甲烷磺酰氯反应转变为甲烷磺酸酯, 再与1-乙酰基-4-(4-羟基苯基)哌嗪的钠盐缩合即得酮康唑。

产品经中国科学院有机化学研究所分析室进行元素分析测定与理论值相符。现已用于本校附属医院临床治疗。

(刘丽琳)

路一部分的折返性心动过速, 用这一钙通道阻滞剂特别有效。此外, 戊脉安在心房扑动或颤动时可减少心室的反应性; 但它对于室性心律不齐几无作用。美国还有另外两种钙通道阻滞剂硝苯吡啶及硫氮革酮可治疗心绞痛, 而只有硫氮革酮治疗心律失常(室上性)有效, 但这一适应症尚未经美国FDA批准。

戊脉安的常用静注剂量每2~3分钟给予5~10mg, 须用心电图连续监护; 必要时可在30分钟后给予第二次剂量。如不良反应危险性高(心力衰竭或传导障碍的患者), 则给予的初剂量应当更小。有人提出一种持续静脉滴注的给药方法, 初剂量10mg后可用0.375mg/min滴注30分钟, 然后用0.125mg/min的速率滴注作为维持量。

由于其对房室结具有强力的抑制作用, 对有房室结功能障碍的患者, 包括应用洋地黄的患者, 应慎用或不用戊脉安。本品通常不引起窦性心动过缓, 但与心得安并用偶可引起极慢的窦性心率或心收缩不全, 与窦房结功能障碍的患者单用戊脉安的情况类似。戊脉安对心脏正常的患者几无血液动力学作用。然而对潜在性心力衰竭的患者, 快速给药, 特别是大剂量, 可引起收缩力的明显抑制。戊脉安可因肾的及肾外的清除率降低而使地高辛浓度增高。

[The medical Letter 《医学通讯》
25 (630):21~28, 1983 (英文)]

李以欣译 王树滋校 张紫洞审