

性。由于丙二醇在婴儿体内可以引起高渗，在稀释剂中再加入丙二醇是不明智的。我们在临床中发现，用0.9%的氯化钠注射液作苯巴比妥溶液的稀释剂，药物是稳定的。

透皮给药可以用于儿科患者。但透皮的商品制剂没有适合于儿科的剂量。这种剂型的药物释放量大大超过了婴儿和儿童的需要量。

对于危重病人常常进行静脉给药。经研究表明，静脉给药时一些给药因素的改变可以显著地影响患儿体内的血药浓度。这种改变对治疗指数低的药物是非常重要的。

### 五、展望

虽然在儿科治疗学方面取得了巨大的进展，但仍然存在着许多问题。许多重要药物的药理学已被阐明，但药理学与药效或副作

用(药效学)之间的关系尚未得到充分说明。病情和病人的特点如遗传情况对用药剂量的影响问题对大多数药物而言尚未进行过研究。

在应用少量体液测定患儿血药浓度方面仍需不断开发新的方法和改进现有的测量技术。这些分析方法在测定生物样品中的药物时应当做到方便、准确、精密、灵敏和专一。

虽然不断开发出新的药物用于改善病人的治疗，但重点应放在疾病的预防上。改善孕期护理和孕期教育，在怀孕期间避免饮用酒精、吸烟及滥用药物可以减少儿科一些疾病的发病率和死亡率。在基因病方面的一些发现使我们看到，应用基因方法纠正由基因缺损引起的大量疾病将成为可能。

[Am J Pharma Educ «美国药理学教育», 55:155~158, 1991(英文)]

## 心肌梗塞后药物治疗的实用指导

序联明译 郭钦岳审校

### 一、预后和危险信号

心肌梗塞愈后病人在紧接梗塞愈后的一段时间内，发生致命性或非致命性梗塞复发及心源性猝死的可能性最大。在这段时间以后，危险性就逐渐减少。瑞典哥德堡市的一所梗塞治疗门诊部随机地随访了一大批65岁以下的出院病人，结果表明五年后死亡率为19%，十年后死亡率为33%。

在10年的随访中，50%病人既没有再次发生梗塞，也没有死亡。因此，虽然早期预后可能较差，但经过适当治疗后其长期预后还是可以的。

心肌梗塞通常在冠状动脉粥样化部位形成血栓后发生，而且往往是斑块破裂引起的。在少数病例中由冠状动脉痉挛引起。最近验

证了急性期溶栓治疗和阿斯匹林的重要价值，强调了在急性发病中血栓形成所起的重要作用。开始2年到3年内的预后情况很大程度上取决于心肌损害程度和有无室性心律失常。然而长期预后则取决于动脉粥样硬化的发展和突然的新血栓形成，而后者目前尚无法预见，它将引起新的梗塞或猝死。

根据危险程度不同，可以把病人在死亡率方面区分为预后好或差的不同类别。因为任何措施的得益与费用之比不一样，所以对于确认为低危险性的病人可以做出决定无需为预防继发症而作随访及常规药物治疗。但是，正如上面提到，梗塞后病人总的来说并发症的危险增加，因此对大部份病人应采取预防措施。

梗塞后随即而来的临床问题有控制冠状动脉再闭塞、心绞痛、心衰和心律不齐。以后长期存在的问题主要是处置与动脉粥样硬化及血管壁上血栓有关的问题。

对早期再发闭塞用阿斯匹林预防似乎最有效。这点本文后面还要进一步论述。心绞痛的治疗本文将不予讨论。

## 二、充血性心衰的治疗

大面积心肌梗塞的直接结果之一是影响左心室功能，加剧充血性心衰。由于交感神经兴奋，肾素释放及血管紧张素 II 释放等代偿机制，致使小动脉阻力增加、大血管顺应性降低及水钠重吸收、阻抗增高造成后负荷增大。后负荷的增大又影响到每搏输出量，而且相对来讲对衰竭的心脏比正常心脏影响大。这对已衰竭心脏尤其有害，会增加冠状循环受损心脏对氧的需求。

最近已发现人类可患有进行性的左室扩张，特别是大面积心肌梗塞的病人。从长远看这也许有害，可能会增高大面积心肌梗塞病人死亡率。

短期内提高心输出量的治疗措施有：使用洋地黄增强心肌收缩力，使用最近发展的

磷酸二酯酶抑制剂(如 milrinone)和  $\beta_1$  受体激动剂(例如多巴胺、对羟萘心安)等。前负荷应该用利尿药控制，但利尿药可引起血钾和血钙水平降低，增加室性心律不齐的潜在危险性。如果发生心房纤颤则应使用洋地黄控制心率。如果其它治疗不能控制心率，可选用  $\beta_1$  受体阻断药(甲氧乙心安、氨酰心安)于经挑选的病例。现在强调的降低后负荷的意义具有特别重要性。这种治疗包括使用血管扩张药，如硝酸异山梨酯和肼苯哒嗪。这两药联合使用能改善心衰病人的预后。硝酸酯类的扩冠作用可能是一个附加的优点。如果心率增加有损于心肌工作负荷能力，则必须控制心率。最近报道了使用血管紧张素转化酶抑制剂对心衰症状和预后都有有利作用，故此作用也有重要意义。最近报道 ACE 抑制剂对心肌梗塞病人有效。任何类型的扩血管治疗可能降低全身血压，而在低于临界血压时有减少冠状动脉灌注量的危险。因此必须特别强调在治疗的早期认真监测。开始应使用小剂量的 ACE 抑制剂，在血压监测没发现问题后缓慢地增加剂量。图 1 是治疗方案的总结。

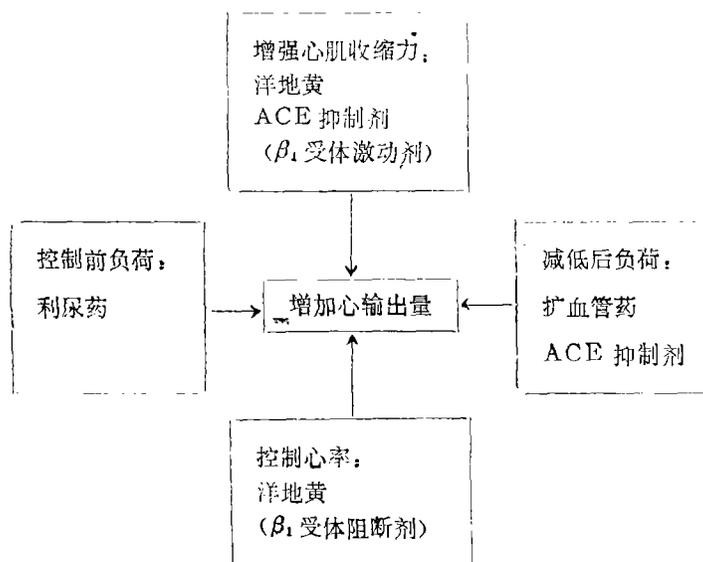


图 1 心肌梗塞后充血性心衰的主要治疗程式

### 三、抗心律失常药物

复发性心动过速和心室纤颤是心肌梗塞后预后不良的体征。及时诊断和治疗这些心律不齐可防止因不正常心输出量造成的严重心室机能障碍。因此,用抗心律失常治疗消除包括室性异位搏动在内的心律失常似乎是合适的。表 1 列举了心肌梗塞后心律失常治疗的总则。然而,用多种抗心律失常药物所做的数次试验至今尚未获得对心肌梗塞后病人的死亡率令人鼓舞的效果(甚至相反)。实际上,这些试验中只有一次是专门选择了并发心律失常的心肌梗塞病人——真正能受益于此治疗的病人。在那次试验里确实显示了有益的效果。另一正在进行的试验专门研究抗心律失常治疗后心律失常有改善的病人的死亡率。这次新的试验将对抗心律失常治疗能否改善预后作出最终结论。虽然使用哌苄胺、哌氟酰胺、乙吗噻嗪(并非所有国家有这些药)可以消除近 70% 的心律失常,但必须停用哌苄胺和哌氟酰胺,因为它们会使死亡率增加。虽然还未证明抗心律失常药物能降低死亡率,但对心律失常症状严重的病人看来这种治疗还是适宜的。

表 1 心肌梗塞后抗心律失常治疗总则

1. 室性心律失常和心肌梗塞后死亡率增高有关;
2. 虽然试验未证明抗心律失常药物有利于降低死亡率或发病率,但还是有希望给经专门挑选的病人带来好处;
3. 症状严重者、潜在有各种危险的心律失常者和有可能发生持续性室性心动过速者可能需抗心律失常治疗;
4. 某些病人可能需要外科治疗。

可适用于此种严重心律失常的药物包括乙胺碘呋酮、茚满丙二胺、异丙吡胺、美西律、异博定和哌苄胺。但正如所述那样,除茚满丙二胺外,接受这些药物治疗的病人死亡率比用安慰剂的对照病人稍高。这事实

警告我们在临床指征不充分时不宜使用这些药。

### 四、降低血脂水平

低密度脂蛋白(LDL)一胆固醇过高是心肌梗塞最重要的危险因素。高脂血症也是心肌梗塞复发的危险因素,特别是对 50 岁以下的病人。正如在普通人群中所见到的一样,血浆胆固醇水平似乎与再次发生梗塞或死亡危险性的相对增加有关。然而由于心肌梗塞病人已经具有较高的危险性,所以他们较一般人群危险得多。因此,降低心肌梗塞病人的 LDL-胆固醇水平有很大益处。

已经进行了数次随机对照的临床试验,以观察饮食和降血脂药是否能降低心肌梗塞后病人的死亡率。然而,这些试验大部份降脂作用太小,而且样本太小,有些试验也许在心肌梗塞后过早地进行了,在这时期梗塞面积和心律不齐等可变因素对预后的影响更大。因此,在这些病人中已不可能得出降脂治疗疗效的可靠结论。最近报道在长期随访中,用于冠脉药物试验的烟酸较安慰剂有较好效果。几种很有效的降 LDL-胆固醇药已上市,但有些国家还未开始销售。这些药物包括烟酸、树脂(消胆安、利胆宁)、祛脂乙酯类(氯贝丁脂、降脂苯酰或二甲苯氧庚酸)和 statins (lovastin、pravastin、simvastatin)。对血脂异常病人使用这些药物并配以合适的饮食,正在展现获得长期疗效的新希望。

无论用哪种药物治疗,心肌梗塞后病人采用合适的食谱以降低 LDL-胆固醇水平和/或升高高密度脂蛋白(HDL)一胆固醇是重要的。虽然药物治疗因人而异,但对血浆胆固醇浓度超过 6.5 mmol/L(237 mg/100ml)的病人需特殊考虑。如果血浆胆固醇高于 7.8 mmol/L(300mg/100ml),除合适的饮食外,必须采取药物治疗。对经过半年到一年的饮食治疗浓度仍未降到 6.5mmol/L 者,即使浓度在 6.5 mmol/L

和 7.8 mmol/L 之间, 也宜采取药物治疗。表 II 列出了根据血浆胆固醇和甘油三酯浓度 (超过 2 mmol/L 者给予考虑) 作出的选药方案。

表 2 高血脂症的药物治疗方案

异常变化	首选	次选	三线药
血浆胆固醇升高, 甘油三酯正常	树脂或烟酸	树脂+烟酸	statin 或 statin + 烟酸
血浆胆固醇甘油三酯都升高	烟酸或法脂乙酯类	烟酸	烟酸+法脂乙酯类或法脂乙酯类+树脂

注: 树脂=消胆安或利胆宁

法脂乙酯类=氯贝丁酯、降脂苯酚或二甲苯氧庚酸

statin=lovastin, simvastine或provastatin

### 五、抗高血压药物

高血压是首次心肌梗塞的一个重要危险因素。几次研究都表明无论是经治疗或未经治疗的高血压, 在心肌梗塞后仍然是长期存在的危险因素。应当强调的是一次梗塞发生后, 血压随即下降, 而且梗塞面积越大, 血压降幅越大。因此推测降低过高血压将是有益的措施。但是虽进行了数次大规模试验, 降压预防冠心病的效果至今仍令人失望, 但对中风和充血性心衰效果好。目前还未在心肌梗塞患者中做正式的临床试验来比较抗高血压治疗和安慰剂的疗效。在美国的高血压诊断和随访项目研究中, 被随机分到抗高血压治疗组的有心肌梗塞史病人的总死亡率明显下降。

现在的疗法是采用和一般人群同一标准治疗心肌梗塞病人, 以使血压正常。冠状动脉粥样化病人对降至临界血压可能比其他人更敏感。因此建议在开始治疗时较缓慢地降压以维持冠脉灌流量。

选择抗高血压治疗方法也许很重要。利尿药可影响心肌钾、镁浓度, 诱发心律失常,

因此剂量应尽可能低。 $\beta$ 受体阻断剂具有心脏保护作用(见下), 自然被用于治疗心肌梗塞伴高血压的患者。虽然利尿药和 $\beta$ 受体阻断剂对血脂可产生不良影响, 但联系其积极的疗效来考虑, $\beta$ 受体阻断剂的这种作用可忽略不计。钙离子通道阻断剂虽然通常能降压, 但并没有预期的令人鼓舞的降低死亡率的效果(见下), 因此不应作一线或二线药物使用。

ACE 抑制药不但对晚期心衰有效, 而且最近报道对人类心肌梗塞也有效, 因此具有理论意义。表 3 列出了治疗指导。

表 3 心肌梗塞后高血压病的治疗

1. 高血压是导致心肌梗塞的一个重要危险因素, 而且无论经过治疗或未经治疗, 在梗塞发生后仍是危险因素;
2. 心肌梗塞后应给予的治疗:
  - a 非药物治疗(+)
  - b 利尿药(注意:可诱发心率失常);
  - c 钙通道阻断剂(-);
  - d  $\beta$ 受体阻断剂(+);
  - e ACE 抑制剂(+).

符号说明: (+)治疗结果可能有益

(-)治疗效果可疑

### 六、 $\beta$ 受体阻断剂

证据表明: 在长期试验中, 口服 $\beta$ 受体阻断剂死亡率(尤其是猝死)和非致命性梗塞复发都下降约 25%, 而早期静注继而口服治疗者, 死亡率下降约 13%。还观察到室性纤颤减少。而且发现具有明显内在拟交感活性的 $\beta$ 受体阻断剂(如心得静、心得平)疗效可能较差。在适宜的监护下, 原先所担心的心脏传导阻滞和诱发充血性心衰等副作用已不再是主要问题。即使出现这些并发症, 都可经过适当的治疗或停药顺利消除。患有阻塞性肺疾患的病人可给予选择性的 $\beta_1$ 受体阻断剂。但由于甚至这种阻断剂仍可能诱发支气管阻塞, 故这些病人还需仔细监护。收缩压

低于 100mmHg 的病人不如血压较高的病人能耐受这种治疗。大约 70% 的梗塞后病人对此种治疗无禁忌症。而且至少在 2—3 年内可望对死亡和发病有预防作用。对死亡危险大的病人一般效果较显著。相反,对危险小的病人难以显示预防死亡的作用。然而,很难挑出非致命性复发危险小的病人。因此,预防非致命性复发对低到中等危险的病人也可能有益。对已存活 2—3 年的病人,必须重新估计其危险性,如果确定了他们非致命或致命性复发的危险很低的话,可逐渐撤除  $\beta$  受体阻断剂。

表 4 心肌梗塞后的  $\beta$  受体阻断剂治疗

1. 超过 2000 病人的随机试验的总结果表明使用  $\beta$  受体阻断剂可以使梗塞后病人的死亡率和复发率下降 25%;
2. 除了阻塞性肺疾患,无法控制的心衰、心传导阻滞及低血压病人外,治疗是安全的;
3. 70 岁以下未经挑选的病人约 70% 可以接受治疗。

### 七、钙离子通道阻断剂

动物试验表明各种钙通道阻断剂对缺血心肌有益。然而在数次试验中,没有发现能降低人类心肌梗塞的发病率和死亡率。虽然大部份研究规模较小,但在这些随机试验里,总病例数已超过 10000。

虽然各种钙通道阻断剂的结构和功能有差别,但它们对心肌梗塞后死亡率和发病率的影响似乎都一样。综合最近所有资料提示硝苯吡啶、戊脉安和 diltiazem 不见得有预防作用。因此不能把钙通道阻断剂推荐为心肌梗塞后的预防药物。

### 八、抗凝药

抗凝药的临床是对心肌梗塞后病人最早做的药物治疗试验中的一部分。在急性期使用抗凝药的理由不仅为防止冠状动脉血栓的蔓延(这方面的疗效也许没有),而且还为了降低管壁血栓造成的全身性动脉栓塞和深部

静脉血栓造成的肺部栓塞的危险。抗凝药对栓塞性并发症的疗效是没有异议的。然而,虽然做了大量试验,但许多是多年前做的,而且其设计、处理和样本大小往往不合适。只有五个试验具有足够的病例和采用现代试验标准。这些试验共约 2300 病例,但结果没有显示长期的抗凝药治疗能降低死亡率。其中两个试验似乎降低了心肌梗塞的复发率。虽然心肌梗塞后长期使用抗凝药对非致死性复发可能有治疗效果,而且不能排除它能降低死亡率,但对不并发静脉血栓形成和肺部栓塞的心肌梗塞病人,不能推荐使用。

### 九、血小板激活药

一份较早的评论总结了所有已发表的关于心肌梗塞后使用阿斯匹林、苯磺唑酮(sulphinpyrazone)、潘生丁等血小板激活药对死亡率影响的试验,没有作出这种治疗有显著疗效的结论。然而后来的分析表明对血管性死亡率和非致命性复发都有明显效果。经这些药治疗后血管性死亡率降至 13%,非致命性复发降至 31%。

阿斯匹林不但价格最低,而且和苯磺唑酮或潘生丁一样有效。但对它的最适剂量仍很不确定——在试验中使用 160 mg/日到 1300 mg/日。低剂量似乎和高剂量一样有效,但前者的胃肠道症状和出血等不良反应较轻。然而,从理论上讲,更低剂量(少于或等于 50mg/日)也足以使  $TXA_2$  和  $PGI_2$  维持合适且有益的平衡。今后可能会推荐这低剂量。在最近一个心肌梗塞的短期试验中。

表 5 心肌梗塞后血小板激活药的治疗

1. 试验总结果表明能降低心血管发病率和死亡率;
2. 阿斯匹林和其它药一样有效;
3. 阿斯匹林的最适剂量尚未确定,文献报道从每天 160 mg 到 1300 mg 都有疗效;
4. 低剂量阿斯匹林可能与高剂量一样有效,但不良反应少得多。

每天 160 mg 阿斯匹林能有效地降低五个星期以后的发病率和死亡率, 因此目前似乎应推荐使用此剂量(见表 5)。

### 十、结论

心肌梗塞并发症的尽早诊断是重要的, 它们包括显示心肌缺血的心绞痛、显示相对较大心肌损害的充血性心衰和显示心电不稳的室性心律不齐。有持续缺血体征的病人可能要尽早重建血管。低剂量(160mg/日)的阿斯匹林似乎能预防早期和晚期的血管闭塞。ACE 抑制剂对有充血性心衰的病人有益, 当然, 在心衰发生后的最早期可能也有效果。

由于心肌梗塞患者普遍存在血脂异常, 而且和动脉粥样硬化的进程直接有关, 因此提倡用适当的饮食和必要时加用药物纠正血脂异常。降低高血压的理由为降压可能制止动脉粥样硬化的进程, 减轻心肌负荷。 $\beta$ 受体阻断剂和 ACE 抑制剂可能比其它抗高血压药有更多的优点, 但临床试验尚未在伴高血压的心肌梗塞病人身上给予肯定的证实。在不考虑高血压的情况下,  $\beta$ 受体阻断剂对降低非致命性和致命性复发有效。钙通道阻断剂和抗心律失常药未发现有疗效。抗凝药可能预防非致命性复发。

[Drugs <药物> 88(6): 1000, 1989]

## 恶性贫血口服维生素 $B_{12}$ 维持疗法的经验

王建译 林一鸣校 张宗润审

恶性贫血的治疗从来就是采用肌肉注射维生素  $B_{12}$  的治疗方法。近年来已确证, 恶性贫血患者通过口服大量维生素  $B_{12}$  也能被体内吸收。本文报道了 3 例恶性贫血患者, 每天口服维持剂量有效地预防了贫血的复发。

### 病例与结果

[病例 1] 男, 68 岁。初诊时红细胞数为  $185 \times 10^4/\text{mm}^3$ , 血中维生素  $B_{12}$  浓度为  $138 \text{ pg/ml}$ , 住院治疗的 2 个月内先肌肉注射羟钴胺( $\text{OH}-B_{12}$ )5 次, 每次 1mg; 然后改为口服 DBCC (辅酶  $B_{12}$ ), 每天 0.5 mg。患者每月检查一次血象, 经过 4 年 6 个月观察, 结果肌肉注射  $V_{B_{12}}$  后贫血迅速得到改善, 改为口服后, 红细胞数维持在  $500 \times 10^4/\text{mm}^3$  以上, 血中  $V_{B_{12}}$  保持在正常范围。[病例 2] 女, 59 岁。初诊时红细胞数为  $240 \times 10^4/\text{mm}^3$ , 血中  $V_{B_{12}}$  浓度为  $203 \text{ pg/ml}$ 。开始治疗的 4 年内, 每 4 周肌肉注射一次羟钴胺, 每次

$1000 \mu\text{g}$ , 后 3 年改为每天口服 DBCC  $1500 \mu\text{g}$  使红细胞数和血中  $V_{B_{12}}$  保持在正常范围。[病例 3] 男, 65 岁。初诊时红细胞数为  $149 \times 10^4/\text{mm}^3$ , 血中  $V_{B_{12}}$  浓度为  $300 \text{ pg/ml}$ 。最初 1 个月隔日肌肉注射 DBCC  $500 \mu\text{g}$ , 以后 2 年里每天口服 DBCC  $500 \mu\text{g}$ , 红细胞数和血中  $V_{B_{12}}$  都能维持在正常范围。

### 总结:

以上 3 例诊断为恶性贫血患者, 通过肌肉注射  $V_{B_{12}}$  改善了贫血后, 改为每天口服  $V_{B_{12}}$   $500 \sim 1500 \mu\text{g}$  作为维持疗法, 分别经过 1 年 2 个月至 4 年 6 个月的观察, 这期间 3 例病人的血象检查及血中  $V_{B_{12}}$  浓度, 全部保持在正常范围。报告中指出, 恶性贫血患者这样口服大量  $V_{B_{12}}$  的体内吸收机理认为是与浓度梯度的扩散有关。据此对同类疾病积极采用口服  $V_{B_{12}}$  维持疗法可得到良好效果。

[<诊断与治疗> 1991: 79(1): 159—162(日文)]