

β-肾上腺素受体拮抗剂在冠脉疾病中的应用

卞广兴编译

(军事医学科学院放射与辐射医学研究所,北京 100850)

摘要:β-肾上腺素受体拮抗剂对患有冠脉疾病的病人有多方面的好处,它可以减少心肌耗氧量,有益于心绞痛的治疗,还可明显减少心律不齐导致的死亡或心搏骤停。美国心脏病协会(AHA)和美国心脏病学会(ACC)推荐所有患左心室功能障碍的病人使用β-肾上腺素受体拮抗剂,因为它被认为在收缩状态下对心力衰竭病人有显著疗效,还可减少各种手术期病人的病死率。

关键词:β-肾上腺素受体拮抗剂;心肌梗死;心绞痛

中图分类号:R972 文献标识码:A 文章编号:1001-0971(2006)03-0190-03

β-肾上腺素受体拮抗剂被长期用于急性心肌梗死(MI)后的治疗。大量研究也证实了其在患冠脉疾病的病人中使用的益处。2001年,美国心脏病协会和美国心脏病学会(AHA/ACC)推荐在MI后的持续治疗中无限期继续使用β-肾上腺素受体拮抗剂。尽管有这一指导性原则,MI病人的长期用药方案中加进β-肾上腺素受体拮抗剂者却不足一半。内科医生在急性MI病人的治疗方案中不愿使用β-肾上腺素受体拮抗剂的一个可能原因是与ACE受体拮抗剂联用时所必须考虑的血压问题。本文介绍了β-肾上腺素受体拮抗剂的适应证和应用。

1 β-肾上腺素受体拮抗剂在急性心肌梗死中的应用

第一次国际心肌梗死(MI)存活率调查随机研究了16 000名疑为急性MI的病人使用阿替洛尔(atenolol)的情况。治疗组在治疗阶段的血管病变病死率下降15%。在另一项研究中6 000名病人被随机分到美托洛尔(metoprolol)和安慰剂组,1个月后,美托洛尔组的病死率下降13%。

2 β-肾上腺素受体拮抗剂在心肌梗死后的应用

1981年挪威多中心研究组随访了1 884名MI后的病人。证明在使用噻吗洛尔(timolol)12~33个月后病死率降低39%,MI复发率降低28%。在1983年的一项研究中,随机选择了3 837名MI病人,随机给予普萘洛尔(propranolol)和安慰剂。普萘

洛尔组的病死率减少27%。1999年, Freemantle 等对82项关于β-肾上腺素受体拮抗剂对MI后病死率的影响试验进行了荟萃分析。这其中包括51项短期试验和31项长期试验。在长期试验中β-肾上腺素受体拮抗剂组病死的相对风险减少23%,而在短期临床试验中这一数字只有4%。在短期临床试验中,死亡数很少,但β-肾上腺素受体拮抗剂组同安慰剂相比病死率没有显著差别。

3 β-肾上腺素受体拮抗剂在心肌梗死后的抗心律失常作用

在MI病人中使用β-肾上腺素受体拮抗剂可降低病死率,其原因是多方面的,可能的机制之一是减轻抗心律失常药的致心律失常(proarrhythmic)作用。多变量分析表明,β-肾上腺素受体拮抗剂单独使用可显著降低由心律失常或心搏骤停所致的死亡。心律失常抑制试验(CAST)证明,使用β-肾上腺素受体拮抗剂的病人与不使用者相比存活率显著提高。另外,同时接受抗心律失常药和β-肾上腺素受体拮抗剂的病人存活率显著好于只接受抗心律失常药恩卡尼(encainide)和氟卡尼(flecainide)的病人。使用β-肾上腺素受体拮抗剂治疗的病人在由心律失常或心搏骤停所致的死亡方面也表现出了同样有益的减少趋势。

欧洲胺碘酮MI试验(EMIAT)和加拿大胺碘酮MI试验(CAMIAT)的分析表明,胺碘酮和β-肾上腺素受体拮抗剂之间有有益的相互作用。但胺碘酮不能代替β-肾上腺素受体拮抗剂的作用。因此,MI后及任何有严重心律不齐并用胺碘酮治疗的病人,如果可能,要尽可能继续β-肾上腺素受体拮抗剂的治疗。

收稿日期:2005-10-08

作者简介:卞广兴,男,博士,研究方向:新药药理学, Tel: 010-

68180392, E-mail: gxben@tom.com

4 β -肾上腺素受体拮抗剂用于心绞痛

心绞痛是由于冠脉狭窄所致的血供不足,不能满足心肌增加的氧需求而引起。 β -肾上腺素受体拮抗剂可减少心肌需氧量。另外,减慢心率作用增加了舒张期的冠脉再灌注时间。在AHA/ACC于2002年发布的慢性稳定性心绞痛病人中, β -肾上腺素受体拮抗剂被指定为有MI史病人的首选用药。

5 心力衰竭

β -肾上腺素受体拮抗剂被公认为在收缩状态下对心力衰竭病人的病死率和发病率有非常显著的影响,AHA/ACC推荐在所有患左心室收缩障碍的病人中使用 β -肾上腺素受体拮抗剂。尽管有证据表明,交感神经系统的激活与病人充血性心力衰竭的病死率升高有关,用拮抗中枢神经系统的活动来治疗充血性心力衰竭却没有得到认可,因为这种方法是逆直觉(counterintuitive)的。虽然 β -肾上腺素受体拮抗剂能够明显加重收缩功能减弱的病人充血性心力衰竭的发作,多项临床试验却表明,当在使用ACE拮抗剂时,增加 β -肾上腺素受体拮抗剂可减少收缩功能降低的心力衰竭病人的病死率和发病率。尽管无数的证据支持在心力衰竭病人中使用 β -肾上腺素受体拮抗剂,在临床实际操作中该药的使用仍然很少,仅有三分之一的心力衰竭病人能够真正得到 β -肾上腺素受体拮抗剂的治疗。对很多内科医师来说,在心力衰竭的病人中使用 β -肾上腺素受体拮抗剂是新的、逆直觉的。该药的使用还被看作是困难和耗时的,因为需要不断查房来调整用药量,密切监控症状、体征和副作用。

6 β -肾上腺素受体拮抗剂在手术期的使用

β -肾上腺素受体拮抗剂不仅减少心脏手术病人的手术期病死率,也减少非心脏手术病人的手术期病死率。在一组MI后接受冠状动脉旁路移植术的病人中使用 β -肾上腺素受体拮抗剂可以使病死率从12%降至4%。美国AHA/ACC的指南推荐对具有MI病史的病人给予 β -肾上腺素受体拮抗剂治疗。对没有MI病史的病人资料尚不清楚,但给予 β -肾上腺素受体拮抗剂治疗显然是合理的。

已有证据表明, β -肾上腺素受体拮抗剂可以降低非心脏手术的手术期事件。 β -肾上腺素受体拮抗剂的有益作用在冠脉风险因素增大的病人上表现更加明显。美国内科医师学会的指南支持对具有手术

期危险的病人使用修正指数,扩大使用 β -肾上腺素受体拮抗剂的范围。在这份指南中, β -肾上腺素受体拮抗剂不仅用于有冠脉疾病病史的病人也被用于具有实际的冠脉病症风险的病人。这份指南得到了几项设计良好的随机对照临床试验的支持。有大约60%的手术期病人是使用 β -肾上腺素受体拮抗剂治疗的合适对象,但并没有被给予以上药物。超过30%在手术期使用 β -肾上腺素受体拮抗剂治疗的病人在手术后并没有被要求继续使用此类药物。

7 副作用

β -肾上腺素受体拮抗剂的一般不良反应是疲劳、失眠等。更严重的不良反应包括慢性阻塞性肺病或哮喘加重、心力衰竭、心动过缓或心脏传导阻滞。具有以上病症的病人不适于用 β -肾上腺素受体拮抗剂治疗。在使用胰岛素治疗的病人中, β -肾上腺素受体拮抗剂的使用传统上被认为会掩盖低血糖的警戒信号,虽然这在最近进行的 β -肾上腺素受体拮抗剂的临床试验中并没有出现问题。

尽管有证据支持使用 β -肾上腺素受体拮抗剂来预防心肌缺血、MI和降低手术期的并发症,但它们的使用仍然不够充分。尤其是老年病人、糖尿病病人和有轻微气管反应的病人。在一项大型的使用 β -肾上腺素受体拮抗剂的荟萃分析中, β -肾上腺素受体拮抗剂被从治疗中撤出的最主要原因是心率和血压的降低。心力衰竭主要发生于老年人,半数此类病人的年龄超过75岁。尽管数据证实 β -肾上腺素受体拮抗剂的好处,在一项调查中发现,只有不到51%患过急性MI又没有不适症状的老年住院病人接受了 β -肾上腺素受体拮抗剂的治疗。而这些受到了 β -肾上腺素受体拮抗剂治疗的老年病人的住院病死率却有显著的下降。心力衰竭病人临床试验不同年龄层的分析也支持在老年组病人中使用 β -肾上腺素受体拮抗剂治疗。糖尿病明显增加了MI、卒中、截肢和死亡的几率。因为可能会有掩盖低血糖和减少胰岛素分泌的风险,医师对在糖尿病病人中使用 β -肾上腺素受体拮抗剂持保留意见。但在一项超过45 000名病人的前瞻性研究中, β -肾上腺素受体拮抗剂减少了2型糖尿病病人23%的MI风险而没有增加糖尿病相关的并发症。

8 各类肾上腺素受体拮抗剂的性质

肾上腺素受体拮抗剂在受体选择性、亲和性、亲脂性和内在的拟交感神经活性上都不相同。第一代

药物(如普萘洛尔)是非选择性的肾上腺素受体拮抗剂。第二代药物(如美托洛尔和比索洛尔)是选择性 β_1 -肾上腺素受体拮抗剂,没有舒张血管的副作用。第三代肾上腺素受体拮抗剂(如卡维地洛和布新洛尔)是具有舒血管作用的非选择性肾上腺素受体拮抗剂。 β_2 -肾上腺素受体的阻滞作用可能导致支气管收缩,所以应当小心使用。对于有轻度气管疾病的病人,给以低剂量的短效 β_1 -受体拮抗剂,比如美托洛尔或阿替洛尔比较安全,因为它们限制了与 β_2 -肾上腺素受体的相互作用。但在高剂量下其选择性就消失了。目前只有卡维地洛和长效美托洛尔被美国FDA批准用于心力衰竭的治疗。

吲哚洛尔和醋丁洛尔具有内在的拟交感神经活性。它们在阻滞肾上腺素受体拮抗剂的同时发挥激活作用而使心率减慢,增加肾上腺素水平,使外周血管阻力升高。这些作用对于心力衰竭病人和MI后的病人是有害的,但对窦房结功能障碍而导致的房性心律失常病人有好处。某一肾上腺素受体拮抗剂的特异性可能导致使用其他的肾上腺素受体拮抗剂所看不到的临床反应。许多心力衰竭和MI后的临床试验评价了肾上腺素受体拮抗剂对总体病死率而不是心律失常所致的病死率的影响。如美托洛尔可以降低MERIT-HF 41%的猝死,在这种疾病中心律失常可能是猝死的一个重要原因。

会议集锦

计算生物学的重要性

计算生物学治疗应用会议于2005年9月4~6日在英国Hinxton召开,会议旨在展示计算生物学的作用,即其不仅能加速治疗、诊断和预后方面新方法的发展,而且有助于应对该领域中的挑战。会议主题包括“优化靶标”、“化学信息学遭遇生物信息学”、“毒物信息学”和“临床应用”。组织者在选择主题和报告人时充分涵盖了生物信息学和系统生物学各个分支学科内容,展示了该领域的发展概况。

会议的主要内容有:许多普通疾病如心力衰竭、哮喘、中风和癌症,均由多重基因与环境及其他健康因素相互作用引起。当有关发病信息与已知世代顺序的人群的基因变异相关联时,遗传学为解释上述相互作用的复杂性提供了工具。生物标记物也可用于指导临床诊断和治疗,新泽西和荷兰的研究者改进的微点阵分析技术,可鉴别出哪类淋巴结阴性乳腺癌患者具有高的转移危险。基于碎片的药物发现策略,可用来研发以细胞周期蛋白依赖激酶和癌症相关蛋白为靶标的新化合物,传统高通量筛选方法的缺点是化合物数量相对较多且种类复杂,Astex等发展的新方法采用细小碎片使每个候选药物保持较低的整体复杂性和相对分子质量。自动合成高通量筛选技术不断发展,使信息库设计急需优化,而一系列计算机多样性描绘和显像技术的出现,则使化合物多样性增加并使成功率最大化。欧洲生物信息所(EBI)将其使命定位于提供免费资料和生物信息学服务,使企业能迅速适应生物信息学的革新并从中获取最大利益,促进医药学与生物信息学的协作,生物学内容丰富且复杂,对其研究永无止境,必须不断扩充数据库资源、整合信息、发现新知识。精确构效关系方法的使用为描述分子生物活性的生物谱形成奠定了基础。所有小分子均有毒性,只是机制不同而已,其机制的多样性增加了通过定量构效关系和动物模型预测急性毒性的难度。体外方法与计算机方法的分级配合,可涵盖药物的吸收、分布、代谢和排泄(ADME)等性质,使药效与成本最优化;FDA也公布了一系列建议,以便为学术界、政府和企业界的合作扫除障碍。2003年,FDA宣布其将鼓励志愿者投稿药物基因组学数据集,以完善处理此类信息的标准。减少ADME-T(T为毒性)问题是FDA国家毒理学研究中心2004年关键路径文件Weida Tong的核心部分。已证实急性髓细胞性白血病基因表达,可对临床判断和有效的危险层化提供强有力的支持。成功治疗HIV感染的主要障碍之一是耐药性的发展,不同的HIV对不同的药物产生不同的耐药性,因此需要鸡尾酒频繁替换式疗法。以病毒基因组数据为基础设计的最佳抗逆转录病毒疗法,可预测耐药性的发展趋势并使药物组合的选择最优化。新靶标和新通路计算机模拟技术可模拟治疗,干预对虚拟病人的临床作用,可通过对模拟癌症患者进行个性化临床试验的方法来支持药物研发的临床前实验的后期研究。