

# 硝酸酯类药物的作用、注意 事项、不良反应

赵红艳

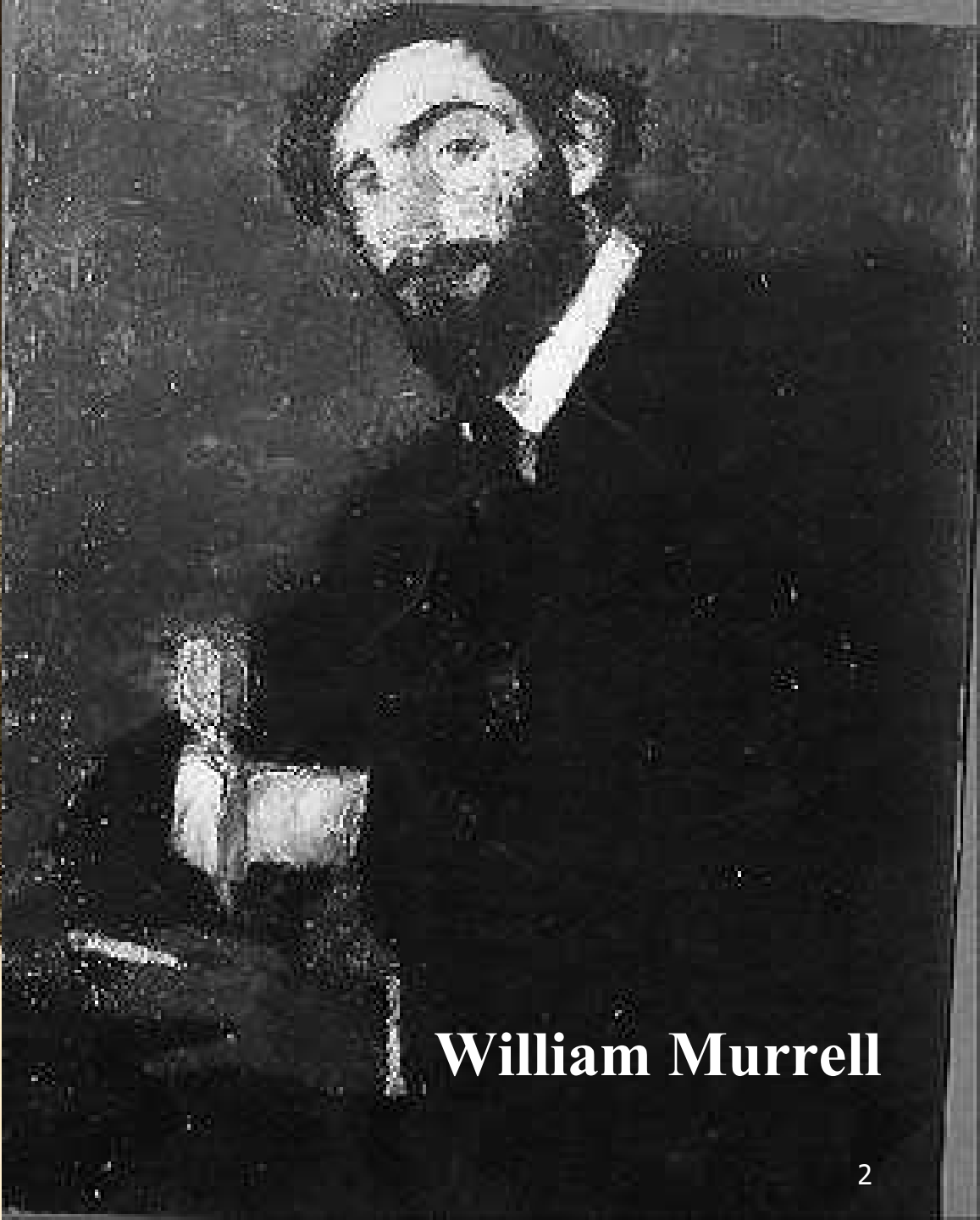
喀什市第一人民医院干部病房



**William Heberder**

2024/1/1

*W. Heberden*



**William Murrell**

# 单硝酸酯及特性

ISDN在肝代谢，通过显著脱硝作用形成IS-2-MN,其余的ISDN脱硝转变成IS-5-MN，两种代谢物的比例为1 :3，后者是最终的活性化合物，虽其血管活性较前者低，即在同等血浆浓度下，IS-2-MN的降动脉压作用为IS-5-MN的2倍。但IS-5-MN的药代动力学较稳定，血浆浓度较高，由于5位亚硝酸集团阻碍肝脏硝酸酯酶作用，形成游离的亚硝酸酯离子速率较慢较少，而毒性较低；口服吸收完全，无明显首次肝代谢效应 (<5%)，生物利用度较高；清除半衰期长，可减少日用量和延长作用时间，因此，多数的研究集中在IS-5-MN方面，目前已将有取代ISDN的趋势。



# 硝酸酯类药物简史

- 1) 1768年，英国皇家医学院**William Heberder**医师首次描述了心绞痛症状；
- 2) 1847年，化学合成硝酸甘油；
- 3) 1867年，首次使用亚硝酸异戊酯吸入治疗心绞痛；
- 4) 1879年，**William Murrell**医师首次使用硝酸甘油治疗心绞痛；（**Lancet**杂志）
- 5) 1950年，增加了用于预防心绞痛发作的适应症；
- 6) 1970年后，开始用于新适应症：心力衰竭、心肌梗死。



# 硝酸酯类药物简史

7) 1980年，阐述酸酯类药理作用：

- 抑制血小板聚集，改善血液粘度；
- 使缺血性损伤的心肌代谢恢复正常；
- 抑制平滑肌细胞增生。

8) 1987年发现硝酸酯类细胞水平的药理作用：

- 硝酸酯是内皮依赖性血管舒张因子（EDRF）前体药物；
- 硝酸酯所产生的一氧化氮（NO）能代替EDRF。

9) 1999年，在德国柏林举行“硝酸酯120年”纪念大会。



# 硝酸酯类药物作用的病理生理

1) 扩张静脉血管，减少回心血量，降低心脏前负荷和室壁张力：

扩张外周小动脉，使动脉血压和心脏后负荷降低；

急性左心衰

→ 降低心肌氧耗量。

2) 扩张冠状动脉和侧支循环血管，增加 **冠心病** 尤其是心内膜下的血流供应，不引起“劫贫济富”现象。

3) 降低肺静脉压力和肺毛细血管楔压，增加心输出量，改善心功能。

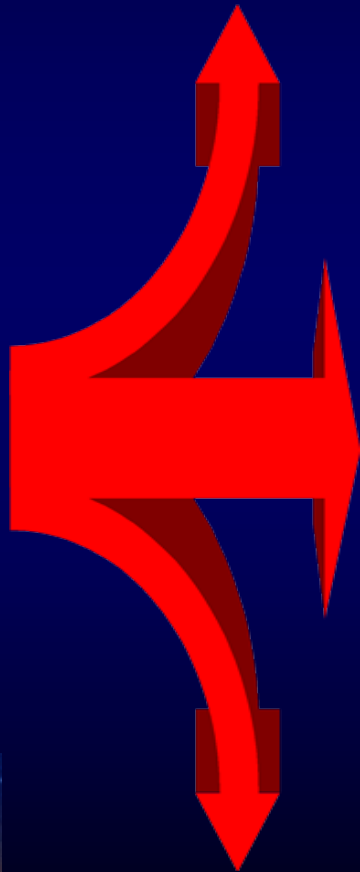
4) 抗血小板聚集，改善冠脉内皮功能。

# 硝酸酯类药物的药理作用

- 小剂量扩张静脉系统减轻心脏负荷，降低心肌耗氧量。
- 中等剂量扩张传输动脉、冠状动脉，缓解冠状动脉痉挛，增加血流量和侧支循环。
- 大剂量扩张阻力小动脉，降低血压，减轻心脏后负荷。
- 抗血小板作用（促进合成EDRF、PGI<sub>2</sub>,抑制TXA<sub>2</sub>）。
- 当冠状动脉狭窄>90%时，通过扩张侧支增加缺血区血流。
- 抑制血管平滑肌的增生与肥厚，延缓心室肥厚及心室腔扩张，改善心室重构。



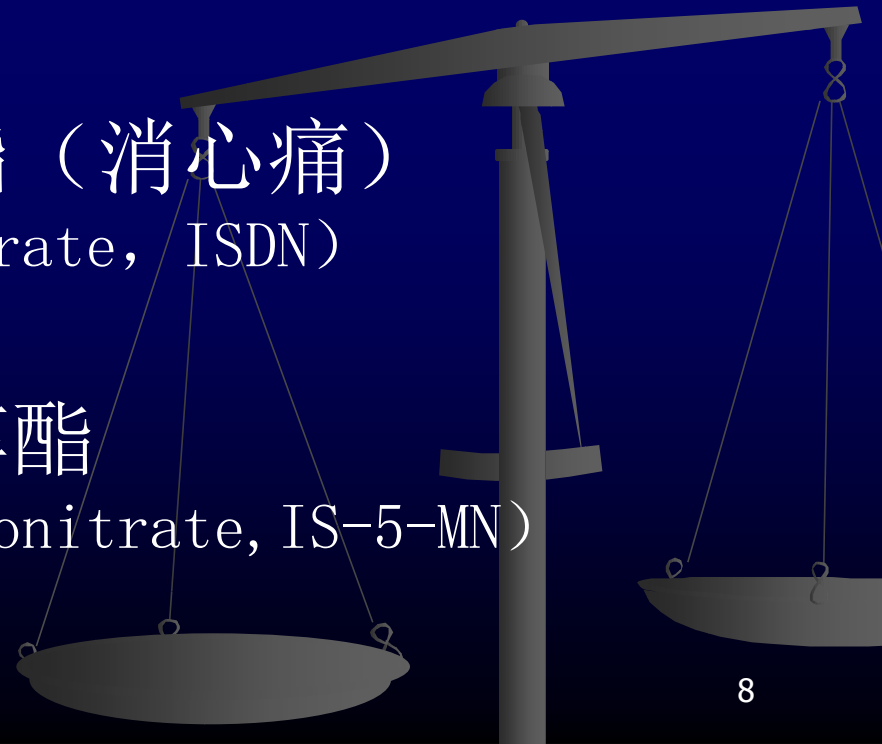
# 硝酸酯类的代表药物



硝酸甘油 (Nitroglycerin, NTG)

硝酸异山梨醇酯 (消心痛)  
(Isosorbide Dinitrate, ISDN)

单硝酸异山梨醇酯  
(Isosorbide-5-mononitrate, IS-5-MN)





# 常用药物特点——硝酸甘油

- 1) 易吸收，生物利用度高（80%）；肝脏首过效应严重（<10%）；
- 2) 起效快（2-3min起效，5min达最大效应，持续20-30min）；
- 3) 性质不稳定，需要避光保存；易吸附于聚氯乙烯输液器。
- 4) 静滴起效快，代谢快，易于控制和调整，避免首过效应，**不可直接静脉注射。**
- 5) 小剂量、间断给药，连续维持用药易发生耐药（6-8h间期/d）；
- 6) 长期用药者不可骤停药，应缓慢停用，或停用静脉前口服片剂。



2022/10/22

# 常用药物特点——硝酸异山梨酯（消心痛）

- 1) 口服吸收完全，肝脏首过效应明显，生物利用度约为20%-25%；舌下含服生物利用度约60%。
- 2) 平片口服15-40min起效，作用持续2-6小时；  
缓释片约60min起效，作用可持续12h；  
舌下含服，2-5min起效，15min达最大效应，持续1-2h。
- 3) 代谢产物经肾排出，不能经血液透析清除。

# 常用药物特点——单硝酸异山梨酯

- 1) 口服胃肠道吸收完全，无肝脏首过清除效应，利用度近乎100%；
- 2) 无需肝脏代谢，直接发挥作用；

主要经肾脏排出，其次为胆汁排泄。肾功能受损对本药清除无影响，且由血液透析清除。

- 3) 平片：30-60min起效，作用持续3-6h；

缓释片：60-90min起效，作用持续12h， $t_{1/2}=4-5h$ 。

- 4) 该药无肝脏首过消除效应，但静脉滴注的起效、达峰及稳态时间明显延迟于口服；静注可能造成血液动力学的急剧变化和难以预计的后期药物蓄积效应。**不宜使用静脉剂型。**

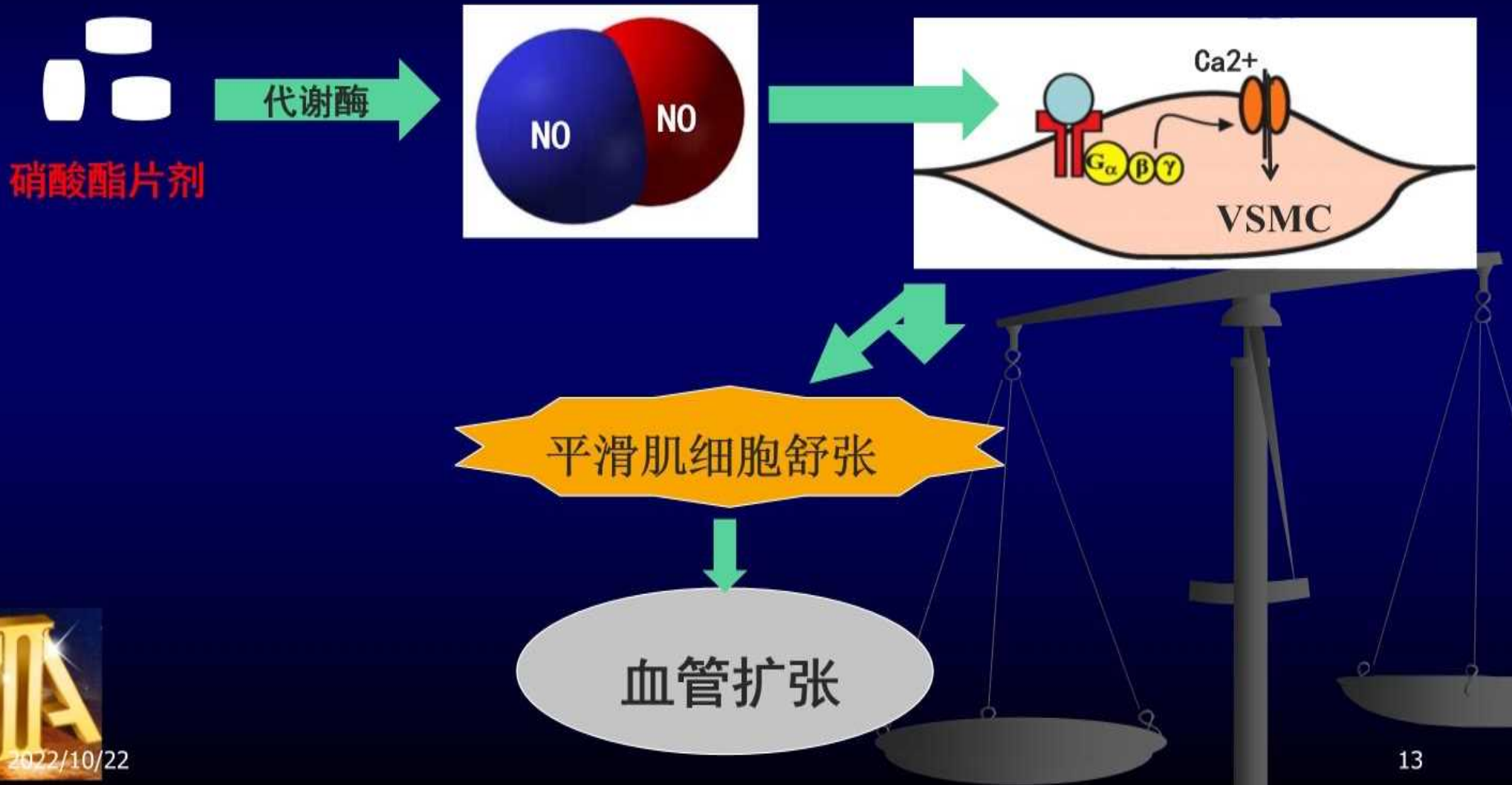


# 常用药物及药代动力学

药物名称	常用剂量(mg)	起效时间(min)	作用持续时间
<b>硝酸甘油（短效）</b>			
舌下含服	0.3-0.6mg	2-3	20-30 min
喷剂	0.4mg	2-3	20-30 min
透皮贴片	5-10mg	30-60	8-12h
<b>硝酸异山梨酯</b>			
舌下含服	2.5-15mg	2-5	1-2h
口服平片	5-40mg, 2-3 次/日	15-40	4-6 h
口服缓释制剂	40-80mg, 1-2次/日	60-90	10-14 h
<b>5-单硝酸异山梨酯（长效）</b>			
口服平片	10-20mg, 2次/日	30-60	3-6 h
口服缓释制剂	60-120mg, 1次/日 或50-100 mg, 1次/日	60-90 同上	10-14 h 同上



# 硝酸酯类药物作用机制



# 应用适应证

## ■ 冠心病

- 急性冠脉综合征
- 慢性稳定型心绞痛
- 无症状心肌缺血

## ■ 心力衰竭

- 急性心力衰竭
- 慢性心力衰竭

## ■ 高血压危象和围手术期高血压



2024/1/1

# 应用适应证

## ■ 冠心病

### —急性冠脉综合征

急性冠脉综合征

- 1) 包括ST段抬高型MI、非ST段抬高型MI、不稳定型心绞痛等；
- 2) 硝酸甘油：含服，每5min一次，总量不超过1.5mg；静滴，起始剂量5-10 $\mu$ g/min，每3-5min以5-10 $\mu$ g/min递增剂量，一般不超过200 $\mu$ g/min。应间断用药。
- 3) 检测血压。尽可能加用改善预后的 $\beta$ -受体阻滞剂和/或ACEI。当出现血压下降等限制上述药物合用的情况时，应首先停用硝酸酯，为 $\beta$ -受体阻滞剂或ACEI的使用提供空间。
- 4) 临床试验：多个随机临床试验结果显示，硝酸酯可使急性心肌梗死病死率降低35%；溶栓的基础上加用硝酸酯，可进一步小幅降低急性心肌梗死病死率，每治疗1000名患者可减少3-4个死亡。

# 应用适应证

## ■ 冠心病

—急性冠脉综合征

—慢性稳定型心绞痛

心肌缺血

- 1) 慢性稳定性心绞痛的抗缺血治疗中，应首选 $\beta$ -受体阻滞剂。只有在其存禁忌证，或单药疗效欠佳时，可使用硝酸酯及/或钙通道阻滞剂。临床实践中，通常采用联合用药进行抗心绞痛治疗。
- 2)  $\beta$ -受体阻滞剂与硝酸酯联合可相互取长补短。



# 应用适应证

## ■ 冠心病

- 急性冠脉综合征
- 慢性稳定型心绞痛

## —无症状心肌缺血

- 1) 无症状心肌缺血临床常见。研究表明，接近80%-100%的心肌梗死、不稳定性心绞痛患者存在无症状性心肌缺血。
- 2) 联合应用 $\beta$ -受体阻滞剂、硝酸酯和/或钙通道阻滞剂等进行治疗。

# 应用适应证

## ■ 冠心病

- 急性冠脉综合征
- 慢性稳定型心绞痛
- 无症状心肌缺血

## ■ 心力衰竭：—急性心力衰竭；

- 1) 急性心力衰竭：机制：扩张静脉，减轻肺淤血；合并高血压、冠状动脉缺血和重度二尖瓣关闭不全者更适宜；常以硝酸甘油10-20 $\mu\text{g}/\text{min}$ 作为起始剂量，最高可增至200 $\mu\text{g}/\text{min}$ 。
- 2) 慢性心力衰竭：a.  $\beta$ -受体阻滞剂、ACEI或ARB及利尿剂等标准治疗的基础上，对仍有明显充血性症状的慢性收缩性心力衰竭患者可加用硝酸酯，以减轻静息或活动时的呼吸困难症状，改善运动耐量；b. 左心室射血分数正常的舒张性心功能不全。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/908050007133006024>