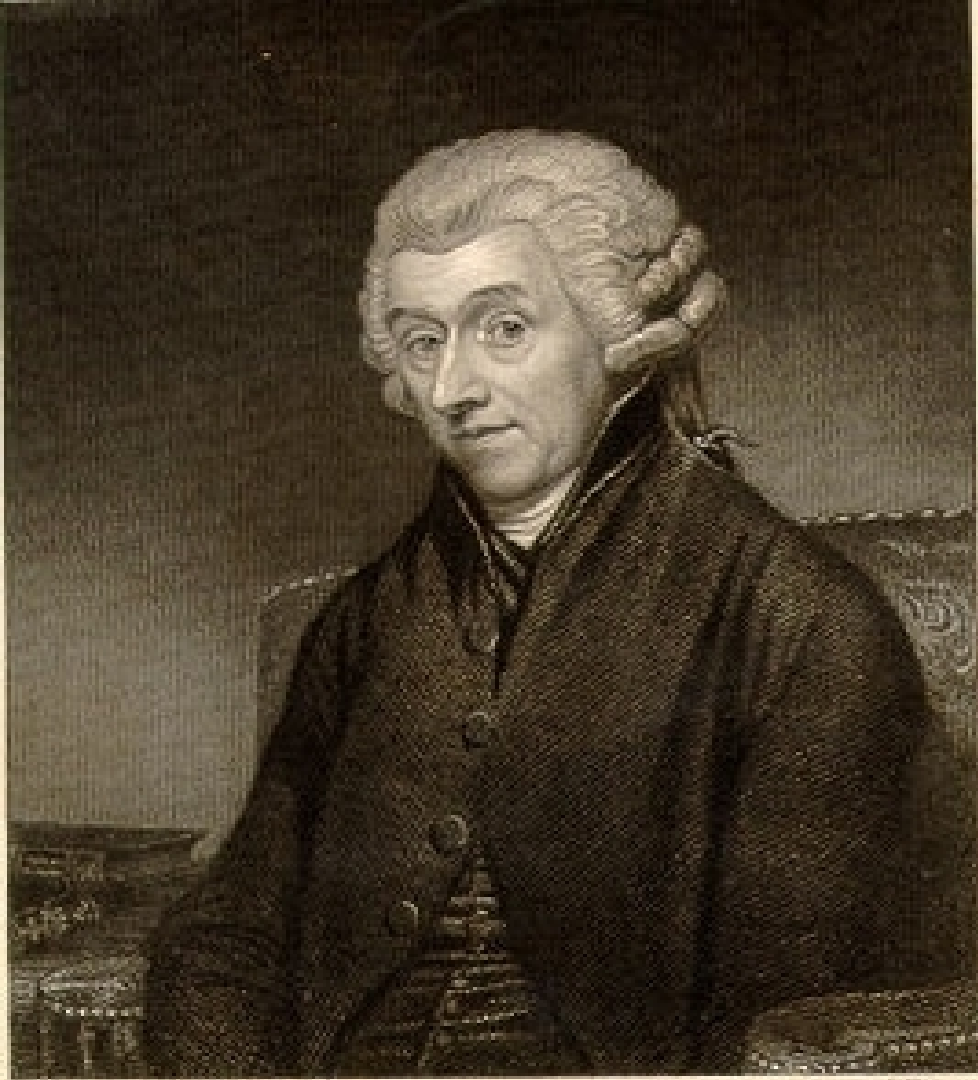


硝酸酯类药物简史

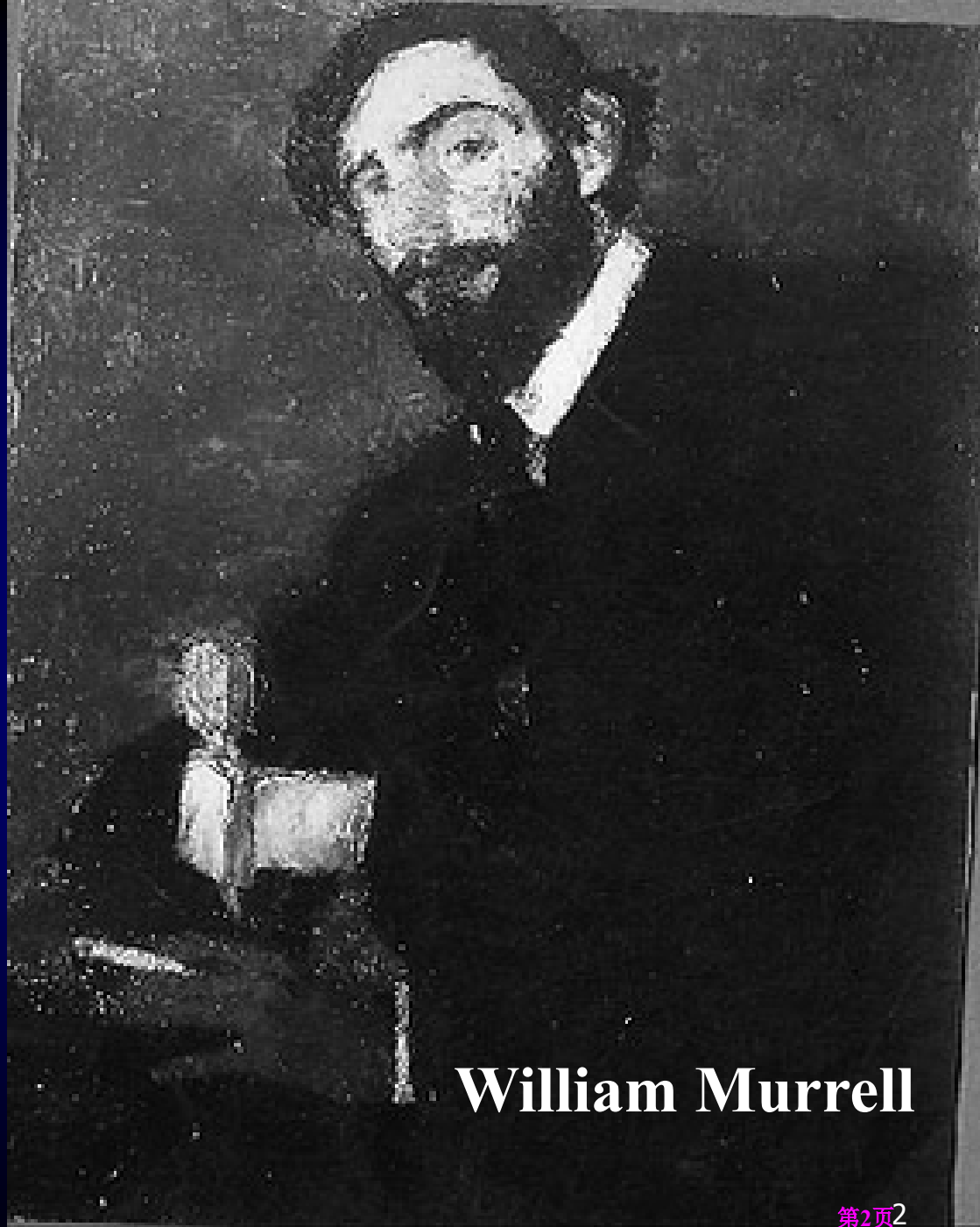


- 1) 1768年，英国皇家医学院William Heberder医师首次描述了心绞痛症状；
- 2) 1847年，化学合成硝酸甘油；
- 3) 1867年，首次使用亚硝酸异戊酯吸入治疗心绞痛；
- 4) 1879年，William Murrell医师首次使用硝酸甘油治疗心绞痛；（Lancet杂志）
- 5) 1950年，增加了用于预防心绞痛发作适应症；
- 6) 1970年后，开始用于新适应症：心力衰竭、心肌梗死。



William Heberder

W. Heberder



William Murrell

硝酸酯类药物简史



7) 1980年，阐述酸酯类药理作用：

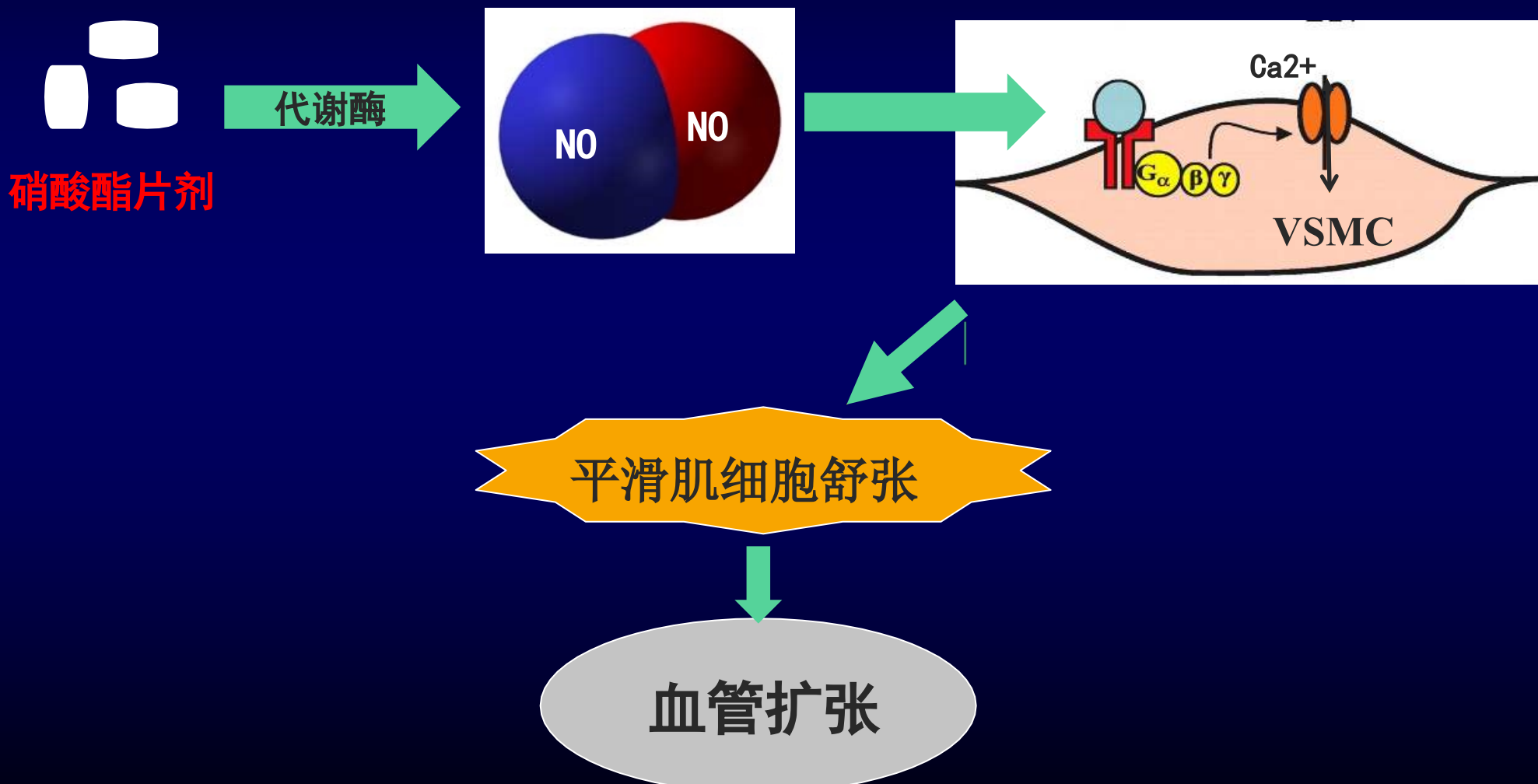
- 抑制血小板聚集，改进血液粘度；
- 使缺血性损伤心肌代谢恢复正常；
- 抑制平滑肌细胞增生。

8) 1987年发觉硝酸酯类细胞水平药理作用：

- 硝酸酯是内皮依赖性血管舒张因子（EDRF）前体药品；
- 硝酸酯所产生一氧化氮（NO）能代替EDRF。

9) 1999年，在德国柏林举行“硝酸酯120年”纪念大会。

硝酸酯类药品作用机制



硝酸酯类药物作用病理生理



1) 扩张静脉血管，降低回心血量，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下降；

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** 尤其是心内膜下血流供给，不引发“**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，改进心功效。

4) 抗血小板聚集，改进冠脉内皮功效。

惯用药品及药代动力学



■ 药品名称	■ 惯用剂量 (mg)	起效时间(min)	■ 作用连续时间
■ 硝酸甘油 (短效)	0.3-0.6mg	2-3	20-30 min
■ 舌下含服	0.4mg	2-3	20-30 min
■ 喷剂	5-10mg	30-60	8-12h
■ 透皮贴片	2.5-15mg	2-5	1-2h
■ 硝酸异山梨酯	5-40mg, 2-3 次/日	15-40	4-6 h
■ 舌下含服	40-80mg, 1-2次/日	60-90	10-14 h
■ 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	60-90	10-14 h

惯用药品特点——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，连续20-30min）；
- 3) 性质不稳定，需要避光保留；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，防止首过效应，**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) 长久用药者不可骤停药，应迟缓停用，或停用静脉前口服片剂。

惯用药品特点——硝酸异山梨酯（消心痛）



- 1) 口服吸收完全，肝脏首过效应显著，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，作用连续2-6小时；
缓释片约60min起效，作用可连续12h；
舌下含服，2-5min起效，15min达最大效应，连续1-2h。
- 3) 代谢产物经肾排出，不能经血液透析去除。

惯用药品特点——单硝酸异山梨酯



- 1) 口服胃肠道吸收完全，无肝脏首过去除效应，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。肾功效受损对本药去除无影响，且由血液透析去除。
- 3) 平片：30-60min起效，作用连续3-6h；
缓释片：60-90min起效，作用连续12h， $t_{1/2}=4-5h$ 。
- 4) 该药无肝脏首过消除效应，但静脉滴注起效、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急剧改变和难以预计后期药品蓄积效应。**不宜使用静脉剂型。**

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**

应用适应证

■ 冠心病

—急性冠脉综合征

急性冠脉综合征

- 1) 包含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，总量不超出1.5mg；静滴，起始剂量5-10 μ g/min，每3-5min以5-10 μ g/min递增剂量，普通不超出200 μ g/min。 **应间断用药。**
- 3) 检测血压。尽可能加用改进预后 β -受体阻滞剂和/或ACEI。当出现血压下降等限制上述药品适用情况时，应首先停用硝酸酯，为 β -受体阻滞剂或ACEI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%；溶栓基础上加用硝酸酯，可深入小幅降低急性心肌梗死病死率，每治疗1000名患者可降低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) 慢性稳定性心绞痛抗缺血治疗中，应首选 β -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，通常采取联适用药进行抗心绞痛治疗。**
- 2) β -受体阻滞剂与硝酸酯联合可相互取长补短。

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/145334030203011241>