

文章编号: 1672-3384 (2006) -01-0024-04

## 硝酸酯类药物在急性冠脉综合征中的合理应用

【作者】 任景怡 陈红

北京大学人民医院 (北京 100044)

【中图分类号】 R972; R969.3

【文献标识码】 B

急性冠状动脉综合征 (ACS) 是一组由冠状动脉粥样硬化斑块破裂、血栓形成或血管痉挛而致急性或亚急性心肌缺血的临床综合征。主要包括不稳定心绞痛 (UA)、ST 段抬高的心肌梗死 (STEMI)、非 ST 段抬高的心肌梗死 (NSTEMI) 及猝死<sup>[1]</sup>。其临床决策的正确性、实效性极大程度地影响了患者的预后。硝酸酯类药物目前仍是 ACS 治疗中最常用的一类药物。自 1879 年 Willima Murrel 首次在《Lancet》上报告了硝酸甘油对心绞痛的治疗作用以来, 迄今已有一百多年的临床应用历史<sup>[2]</sup>。但如何在 ACS 治疗中合理使用硝酸酯类药物仍是目前临床实践中的常见问题。本文仅就近年来硝酸酯类药物在 ACS 中应用的相关研究进展作一简要综述。

### 1 硝酸酯类药物的种类及剂型

硝酸酯类药物是一类带有硝酸酯基团 ( $\text{ONO}_2$ ) 的血管扩张剂, 其种类包括: 硝酸甘油 (NTG)、硝酸异山梨醇酯 (ISDN)、5-单硝酸异山梨醇酯 (IS-5-MN)、戊四硝酯、硝酸甘油醇酯、三硝乙醇胺等, 目前临床最常用的为前 3 种。硝酸酯类药物的给药途径多样, 包括口服、舌下含服、静脉、皮肤贴剂、喷雾剂等。根据其药代动力学的差异又可分为快速起效制剂和中长效制剂。

#### 1.1 快速起效制剂

主要用于缓解急性心绞痛发作, 包括 ①舌下含片: 主要是利用舌底静脉丛血管丰富的特点, 达到快速起效的目的。尤其是硝酸甘油因其半衰期极短, 存在明显的“首过效应”, 口服效果差, 更适于舌下含服。②喷雾剂: 由于肺泡表面血管丰富, 吸收面积大, 口腔喷雾作用更快。③静脉制剂: 无

首过代谢, 血药浓度迅速上升, 作用恒定, 易于调节。

#### 1.2 中、长效制剂

主要用于 ACS 的长期治疗, 预防心绞痛的发作。包括口服制剂和贴剂。其特点为吸收迅速, 无肝脏首过效应, 可持续释放药物, 延长作用时间。因此应根据硝酸酯的不同特性、药代动力学差异及临床治疗和预防的需要, 选择不同制剂和给药途径。

### 2 硝酸酯类药物的作用机制

硝酸酯类药物作用的分子机制为: 药物进入体内, 由血管平滑肌细胞摄取, 与细胞内巯基结合, 生成血管内皮衍生的舒张因子——一氧化氮 ( $\text{NO}$ )<sup>[3]</sup>。 $\text{NO}$  激活鸟苷酸环化酶, 使环磷酸鸟苷 ( $\text{cGMP}$ ) 增加, 钙离子内流减少, 最终达到舒张血管平滑肌的作用。此外, 硝酸酯类药物可能的有益作用还包括抑制血小板聚集<sup>[4]</sup>、抑制白细胞黏附于血管内皮、保护血管内皮防止过氧化等作用。

硝酸酯类药物治疗心肌缺血主要通过降低氧耗量和增加供氧量两个方面实现的, 其血流动力学效应包括 ①扩张静脉, 通过扩张容量血管 (静脉床) 降低心脏前负荷, 从而使心室肌耗氧量的决定因素室壁张力下降。②扩张动脉, 硝酸酯对动脉系统也有一定的扩张作用, 特别是静脉给药时, 可降低收缩期动脉壁压力, 减轻心脏后负荷, 进一步降低心脏的氧耗量。但心肌氧耗量的降低, 部分被反射性心率增快和心脏收缩力增加抵消, 这种矛盾情况可通过同时应用  $\beta$  受体阻滞剂来克服。③扩张冠状动脉, 可扩张正常的和有粥样硬化病变的冠状动脉,

尤其是斑块破裂部位或附近区域,增加氧的供应,这一点对急性心肌梗死的患者极为有益<sup>[5]</sup>。④减少静脉回流,使左室舒张末期压力降低,增加心肌灌注压和血流量,从而增加氧供。

### 3 硝酸酯类药物在 ACS 中的使用方法

#### 3.1 UA 和 NSTEMI

当患者出现缺血性症状时,可间隔 5min、连续 3 次舌下含服 0.4mg 的 NTG 片或间歇喷雾。若无禁忌证,还应同时进行静脉  $\beta$  受体阻滞剂治疗。经过上述治疗仍不能缓解症状且患者无低血压危险时,应考虑静脉应用 NTG。静脉滴注 NTG 的起始剂量为 10 $\mu$ g/min,以后可根据症状和血压的情况,间隔 3~5min 增加 10 $\mu$ g/min。若患者反应较差,可将调整幅度增加至 20 $\mu$ g/min,直至血压下降或缺血症状缓解,再根据需要维持静滴。若在持续静脉滴注 NTG 的过程中缺血性症状复发,应加大用药剂量直至症状缓解。若患者持续静滴过程中已有 12~24h 无疼痛或其他缺血表现时,应减少静脉用量改为口服或贴剂。用药过程中出现收缩压下降至 110mmHg 以下(既往血压正常者)或较起始平均动脉压下降>25%时(高血压患者),应及时调整剂量。目前 NTG 的使用尚无明确推荐的最大剂量,但在临床应用过程中用至 200 $\mu$ g/min,国外目前被视为最高剂量。值得注意的是在静脉应用 NTG 前还应明确患者在过去 24h 内是否接受过西地那非治疗,该药为磷酸二酯酶抑制剂,其作用机制可释放 NO,增加 cGMP 介导的血管平滑肌舒张,与 NTG 合用时,降压作用被显著延长并加强,可导致发生严重低血压、心肌梗死、甚至死亡<sup>[6]</sup>。

#### 3.2 STEMI

根据最新发表的美国心脏病学会和美国心脏病协会(ACC/AHA)STEMI 指南修订<sup>[7]</sup>,硝酸甘油在 STEMI 的治疗主要分为以下两个方面:

3.2.1 院前及急诊室处理 患者出现缺血性症状时,应立即给予舌下含服硝酸甘油(0.4mg),可连续服用 3 次,间隔 5min,此后医生应评估患者是否需要静脉应用硝酸甘油。应用指征是存在缺血性症

状、高血压和肺循环充血。静脉硝酸甘油应根据患者的血压调整剂量,有效的治疗方法是:起始量 5~10 $\mu$ g/min,根据症状和血压每次增加 5~20 $\mu$ g/min,直至症状缓解、平均动脉压较基础水平下降 10%(既往血压正常者)或平均动脉压较基础水平下降 30%(高血压患者)。如果患者血压偏低,应放弃硝酸酯类药物而优先考虑  $\beta$  受体阻滞剂治疗,因为这类药物可带来更大的治疗收益。当患者存在以下情况时,应慎用硝酸酯类药物:①收缩压<90mmHg 或较基线水平下降 $\geq$ 30mmHg、严重的心动过缓(心率<50 次/min)、心动过速(心率>100 次/min),或可疑右室梗塞。右室梗塞的患者,心排血量可明显降低,更易出现低血压,应避免硝酸酯类药物治<sup>[8]</sup>。②在最近 24h 内接受磷酸二酯酶抑制剂治疗或 48h 内曾用过西地那非的患者<sup>[6]</sup>。

3.2.2 入院治疗 在 STEMI 最初 48h 内,使用静脉滴注 NTG 来缓解缺血性症状、控制高血压和治疗充血性心力衰竭。有关是否使用静脉滴注 NTG 以及使用多大剂量的决策,应以不妨碍其他公认能降低死亡率的干预措施如  $\beta$  受体阻滞剂或 ACEI 的治疗为前提,方法同院前处理。48h 后若仍存在复发性心绞痛或持续性充血性心力衰竭时,在不妨碍  $\beta$  受体阻滞剂或 ACEI 治疗的前提下,继续使用静脉滴注、口服或外用硝酸酯类药物对治疗有益处。若 48h 后,患者无复发性心绞痛或持续性充血性心力衰竭时,尽管可能治疗获益较低,也应持续硝酸酯类药物治<sup>[8]</sup>。对于再灌注治疗 STEMI 后复发缺血性症状的病人,必须加强硝酸酯和  $\beta$  受体阻滞剂的药物治疗,以减少心肌耗氧量和减轻缺血。

### 4 硝酸酯用于 ACS 的临床效益

硝酸酯类药物在 ACS 治疗中的作用明确,其临床效益包括缓解心绞痛,增加运动耐量,改善心肌缺血等。然而上述指标均为临床替代指标(短期指标),在对药物的长期指标即预后终点的观察所得出的结论并不一致。Yusuf 等<sup>[9]</sup>人对 10 项小规模临床试验的汇总分析显示,在 ACS 早期进行 NTG 常规治疗可使死亡率下降 35%。然而两项评价硝酸酯

类药物治疗对长期预后影响的大规模临床试验——国际心肌梗死生存研究-4 (ISIS-4)<sup>[10]</sup>和意大利急性心肌梗死研究-3 (GISSI-3)<sup>[11]</sup>的数据显示, 每 1000 例患者中, 通过硝酸酯类药物治疗仅可减少 3~4 例患者死亡, 未能证明硝酸酯类药物 (单硝酸异山梨醇酯, 静脉硝酸甘油及贴膜) 对预后有影响。进一步对两项研究的深入分析又显示<sup>[12]</sup>: ①GISSI-3 及 ISIS-4 研究为非双盲研究, 影响了对比结果 (受主观因素影响); ②有缺血症状的患者不可能做长期安慰剂对照研究。服用安慰剂患者, 由于目前无其他药物可替代硝酸酯预防心绞痛发作, 因此后期使用了硝酸酯类药物, 因此并非真正的安慰剂对照; ③观察长期预后的临床试验中, 硝酸酯类药物耐药性的问题不能很好解决。因此由于目前临床试验不能解决双盲、随机和长期安慰剂对照及长期用药耐药性的问题, 导致 GISSI-3 及 ISIS-4 不能正确评判硝酸酯对长期预后的影响。

## 5 硝酸酯类药物的耐药性及反跳现象

耐药性是硝酸酯类药物治疗中常出现的现象, 取决于用药剂量与持续时间, 通常发生于连续用药 24h 后。诊断主要通过 3 个方面: 临床症状、运动试验评价、血液动力学指标评价。有关硝酸酯耐药性机制研究较多, 主要有 3 个学说: 巯基耗竭学说; 体液内分泌如 RAAS 系统反向调节; 氧自由基灭活 NO 的学说。目前认为最有效的预防方法是小剂量间断用药, 保证在治疗期间有非硝酸酯类药物浓度的间歇期<sup>[13]</sup>。

硝酸酯药物应用的另一个潜在问题是反跳现象, 静脉用 NTG 如果突然停药或快速减药则可能会发生 ECG 缺血改变和心绞痛症状复发或加重<sup>[14]</sup>, 这可能与体内硝酸酯类药物浓度突然降低, 导致体内血管收缩的因素突然失去控制而造成, 因此停药前原则上应逐渐减量。

ACS 的药物治疗是其他治疗手段成功的基础。到目前为止 NTG 等硝酸酯类药物仍然是缓解心绞痛最有效的方法。在临床实践中确定合理的给药间隔、剂型、方法, 筛选出最佳的治疗方案具有非常

重要的实际意义。随着近期硝酸酯类药物临床应用的范围逐渐扩展, 其长期应用的影响尚需临床进一步的研究和探讨。

## 【参考文献】

- [1] Gotlieb AI. Atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Cardiovasc Pathol*, 2005, 14: 181~184
- [2] Aker JO. Nitrates on angina pectoris. *Am J Cardiol*, 1993, 72: 3C~28C
- [3] Thatcher GR, Nicolescu AC, Bennett BM, Toader V. Nitrates and NO release: contemporary aspects in biological and medicinal chemistry. *Free Radic Biol Med*, 2004, 37: 1122~1143
- [4] Armstrong PW. Stable ischemic syndromes. In: Topol EJ, ed. *Textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: PA: Lippincott-Raven, 1998: 33~64
- [5] Gorman MW, Sparks HV. Nitroglycerin causes vasodilatation within ischaemic myocardium. *Cardiovasc Res*, 1980, 14: 515~521
- [6] Cheitlin MD, Hutter AMJ, Brindis RG, et al. ACC/AHA expert consensus document use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease: American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33: 273~282
- [7] Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction? executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2004, 110: 588~636
- [8] Kinch JW, Ryan TJ. Right ventricular infarction. *N Engl J med*, 1994, 330: 1211~1217
- [9] Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 1988, 1: 1088~1092
- [10] ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*, 1995, 345: 669~685
- [11] GISSI-3: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' infarto Miocardico. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet*,

- 1994, 343: 1115~1122
- [12] Teo KK, Catellier DJ. Long-term nitrate use in chronic coronary artery disease: need for a randomized controlled trial. *Am Heart J*, 1999, 138: 400~402
- [13] Schwemmer M, Bassenge E. New approaches to overcome tolerance to nitrates. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2003, 17: 159~173
- [14] Figueras J, Lidon R, Cortadellas J. Rebound myocardial ischaemia following abrupt interruption of intravenous nitroglycerin infusion in patients with unstable angina at rest. *Eur Heart J*, 1991, 12: 405~411

文章编号: 1672-3384 (2006) -01-0027-06

## RAAS 阻断剂在急性冠脉综合征中的应用

【作者】 康琳 严晓伟

中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R972.4;R969.3;R541.4

【文献标识码】 B

急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂、继发形成完全或不完全闭塞性血栓为病理基础的一组临床综合征, 包括非 ST 段抬高 ACS (包括不稳定心绞痛和急性非 ST 段抬高型心肌梗死) 和急性 ST 段抬高心肌梗死 (AMI)。随着人们对 ACS 病理生理和发病机制认识的逐渐深入, 其治疗策略也在不断更新, 其中肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 阻断剂的作用也越来越得到重视。本文回顾了近年大型临床试验研究的结果, 介绍 RAAS 阻断剂——血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 和醛固酮受体拮抗剂在 ACS 中的应用, 以促进临床应用的规范化。

### 1 RAAS 在 ACS 中的意义

血管紧张素 II 是 RAAS 激活的主要产物之一, 在动脉粥样硬化、ACS 的发病机制中起着重要作用。临床研究证明: ACS 患者罪犯血管中血管紧张素转换酶 (ACE) 的活性显著增高, 提示 ACE 活性与冠状动脉病变的活动程度和不稳定性相关<sup>[1]</sup>。对前壁 AMI 患者超声心动图的分析研究显示, ACE-DD 基因型患者的左、右心室心肌功能指数明显高于 ACE-ID 和 ACE-II 基因型患者, 提示 ACE 的基

因型在一定程度上决定了患者心肌梗死后的心室功能<sup>[2]</sup>。AMI 患者的心电图分析显示, 再灌注心律失常组 ACE-D 等位基因出现的频率明显增高, 提示该等位基因可能在 AMI 患者的再灌注心肌损伤中起作用<sup>[3]</sup>。

血管紧张素 II 是新生心肌中纤维母细胞的促分裂素, 在梗死心肌中可以刺激纤维母细胞发生肥大, 这种在不同区域性作用的差别可能是导致心肌梗死后心肌重构的重要机制之一<sup>[4]</sup>。血管紧张素 II 可以刺激前列腺素 E<sub>2</sub> 和 COX-2 的产生, 表明其参与了心肌梗死后坏死区域修复过程的炎症反应<sup>[5]</sup>。

对 AMI 后未接受再灌注治疗患者的研究显示, 患者血小板内血管紧张素 II 1 型 (AT<sub>1</sub>) 受体的密度明显增高, 并且和左心室的重构相关, AT<sub>1</sub> 受体密度是早期左心室重构的重要预测因子<sup>[6]</sup>。动物实验也证实: 血管紧张素 II 2 型 (AT<sub>2</sub>) 受体的缺乏加速了实验老鼠 AMI 后短期的病死率和心力衰竭发生率, 提示 AT<sub>2</sub> 受体可能在 AMI 后发挥对心脏的保护作用<sup>[7,8]</sup>。

RAAS 中的另一个主要产物醛固酮在 ACS 中的作用也被人们关注。醛固酮在 ACS 中可诱导内皮功能损伤, 降低动脉顺应性, 增加血浆纤溶酶原激活物抑制因子-1 (PAI-1) 的水平, 上述共同作用可