

- Digestion, 1992, 51: S82-S92
- [34] Kuipers Ej, Lundell L, Klinkenberg - Knol EC, et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N Engl J Med, 1996, 334: 1018-1022
- [35] Sanduleanu S, de Bruine A, Stridsberg M, et al. Serum chromogranin A as a screening test for gastric enterochromaffin-like cell hyperplasia during acid-suppressive therapy. Eur J Clin Invest, 2001, 31: 802-811
- [36] Choudhry U, Boyce HW Jr, Coppola D. Proton pump inhibitor-associated gastric polyps: a retrospective analysis of their frequency, and endoscopic, histologic, and ultrastructural characteristics. Am J Clin Pathol, 1998, 110: 615-621
- [37] Synnerstad I, Holm L. Omeprazole induces high intraglandular pressure in the rat gastric mucosa. Gastroenterology, 1997, 112: 1221-1230
- [38] Yeomans ND, Dent J. Review: Alarmism or legitimate concerns about long-term suppression of gastric acid suppression? Aliment Pharmacol Ther, 2000, 14: 267-271
- [39] Watson SA, Smith AM. Hypergastrinemia promotes adenoma progression in the APC-/+ mouse model of familial adenomatous polyposis. Cancer Res, 2001, 61: 625-631
- [40] Yang YX, Hennessy S, Probert K, et al. Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. Gastroenterology, 2007, 133: 748-754
- [41] van Soest EM, van Rossum LG, Dieleman JP, et al. Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer. Am J Gastroenterol, 2008, 103: 966-973
- [42] Meuwissen SCM, Craanen ME, Kuipers EJ. Review: Gastric mucosal morphological consequences of acid suppression: a balanced view. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2001, 15: 497-510
- [43] Eissele R, Brunner G, Simon B, et al. Gastric mucosa during treatment with lansoprazole: Helicobacter pylori is a risk factor for a argyrophil-cell hyperplasia. Gastroenterology, 1997, 112: 707-717
- [44] Vincenzo S, Francesco DM, Carmelo S. Review: Proton pump inhibitors in GORD, an overview of their pharmacology, efficacy and safety. Pharmacological Research, 2009, 59: 135-153

文章编号: 1672-3384 (2009) -04-0011-04

有机硝酸酯类药物在冠心病治疗领域中的地位和应用

【作者】 蒋立新

中国医学科学院阜外心血管病医院心内科 (北京 100037)

【摘要】 有机硝酸酯类药物在临床使用已有上百年的历史, 本文对此类药物的临床药理学特性以及在冠心病治疗中的地位和应用进行了概述, 并对临床应用常见的耐药性和头痛提出了应对措施。

【关键词】 有机硝酸酯; 冠心病; 耐药性

【中图分类号】 R972.3; R541.4

【文献标识码】 A

硝酸甘油 (NTG) 从发现到用于临床的历史, 恰似人类历史进程的折射, 充满了文明与野蛮的交织。1846年, 意大利的化学家 Ascanio Sobrero 在研究炸药的过程中首先合成了液态硝酸甘油。1867年, 瑞典化学家和实业家阿尔弗雷德·诺贝尔 (Alfred Nobel) 用硅藻土将其改良为更加稳定和性能更强的固态和凝胶态炸药, 并由此建立自己的化工厂, 进行大批量生产, 在战争中获取了丰厚的利润。也许在其灵魂深处对产品造成的生

灵涂炭所产生深深负罪感, 促使诺贝尔本人在逝世 (1896年12月10日) 的前一年立下遗嘱, 用硝酸甘油炸药获得的利润设立诺贝尔奖, 在全世界范围内, 奖励为人类文明进程做出杰出贡献的个人或组织, 该奖成为全球最著名和最具影响力的奖项。1879年, 年仅26岁的英国伦敦医生 William Murrell 首次在临床中用 NTG 治疗心绞痛, 从此揭开了有机硝酸酯类药物抗心绞痛治疗的新篇章, 亦使 NTG 在医学领域成为挽救生命的文明使

者。1947年第一个硝酸异山梨酯 (ISDN) 用于临床, 1978年第一个单硝酸异山梨酯 (5-ISMN) 上市, 但直到有机硝酸酯类药物临床使用近百年后, 于1987年才发现其药理学作用是通过一氧化氮 (NO) 介导的。本文将对此类药物的临床药理学特性以及在冠心病治疗中的地位和应用等加以概述。

1. 有机硝酸酯类药物的药理学特性

有机硝酸酯类药物包括: 硝酸甘油 (nitroglycerin, NTG), 硝酸异山梨酯 (isosorbide dinitrate, ISDN), 单硝酸异山梨酯 (isosorbide 5-mononitrate, ISMN) 和戊四硝酸酯 (pentaerythritol tetranitrate, PT), 赤藻糖醇四硝酸酯 (erythritol tetranitrate, ET), 其中前3者临床使用较为广泛。

NTG的显著特点是性质不稳定、易挥发、易燃、易爆, 半衰期很短, 仅约数分钟, 且肝脏的首过清除效应极大, 因此, 不适宜口服, 常用主要剂型为舌下含服、喷剂、膏剂、贴剂等, 或静脉制剂。而ISDN的半衰期长于NTG, 大约30min, 肝脏的首关清除效应明显小于NTG, 口服剂型常用, 但生物利用度较低, 约为20%~25%; 本身不具有药理学活性, 需在肝脏代谢为2-ISMN和5-ISMN方可发挥药理学作用, 前者的活性较弱, 几乎无实际临床意义。而ISMN的半衰期最长, 为4~5h, 生物利用度近100%, 口服吸收后可直接发挥药理学作用。

1.1 作用机制和外周血管效应

有机硝酸酯类药物进入体内后, 在血管平滑肌细胞和血小板内主要通过特异性的代谢酶而合成NO, 激活鸟苷酸环化酶, 使血管平滑肌和血小板内的环磷酸鸟苷 (cGMP) 浓度增加, 抑制 Ca^{2+} 内流, 增加细胞内 Ca^{2+} 排出, 从而使细胞内的 Ca^{2+} 水平降低, 引起血管平滑肌舒张, 血小板活性下降。因此, 有机硝酸酯类药物与内源性的血管舒张因子 (EDRF) 区别显著: 发挥作用为非内皮依赖性, 即无论是对内皮功能正常抑或动脉粥样硬化等所导致的受损内皮血管, 均可发挥明

确的舒血管效应。

有机硝酸酯类药物的血管舒张效应呈剂量相关的、特异性的血管选择性。低剂量时主要舒张大的容量静脉, 使回心血量降低, 左心室容积、舒张末期压力以及室壁张力随之下降, 心脏前负荷降低, 心肌氧需求量 (MVO_2) 减少, 心脏搏出量下降。随着剂量增加, 大、中传输动脉扩张, 阻力下降。在高浓度时, 则外周阻力小动脉舒张, 血压下降, 心脏后负荷降低, 进一步降低 MVO_2 。但这一效应可部分被反射性心动过速和收缩力增强而抵消。只有在极高浓度时才使微动脉扩张, 微循环发生变化。例如NTG在 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的低浓度时仅使静脉系统的血管扩张, 心脏前负荷下降, 当剂量达到 $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的大剂量时, 才使外周阻力血管扩张, 心脏后负荷下降。在此基础上使剂量增加40倍, 达到 $2005 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 以上时, 方可能使心机的微动脉扩张, 对心肌产生不利影响 (“冠脉窃血”现象)。

1.2 对冠脉循环的局部作用

有机硝酸酯类药物作为非内皮依赖性的血管扩张剂, 对外周和冠脉血管均发挥舒张效应。在冠脉循环局部, 有机硝酸酯类药物可扩张心外膜大的传输动脉, 预防或逆转冠状动脉收缩或痉挛, 舒张侧支循环动脉, 使侧支循环血流增加, 改善缺血区域的血供, 有机硝酸酯类药物在临床常用的剂量范围内选择性地舒张心外膜大的传输动脉和侧支动脉, 而不扩张微动脉的血管效应, 可有效避免“冠脉窃血”现象的发生, 这一点与其他血管扩张剂如硝普钠、腺苷或双嘧达莫形成鲜明对照。后者由于选择性地显著扩张微动脉, 而对大、中动脉的作用较弱或缺如, 造成缺血区血流向非病变区流动, 导致窃血现象的发生。目前已有研究证据表明, 造成上述现象发生的原因, 可能与在冠脉的微循环中缺乏使硝酸盐转化为NO所需要的代谢酶, 而硝普钠等却可经过非酶途径, 在冠脉循环中直接产生NO, 使微动脉扩张。

以往认为有机硝酸酯类药物预防和纠正心肌缺

血的原因，主要源自于外周循环扩张，心肌耗氧量下降。而近年来发现是对上述冠脉循环的局部作用，使冠脉血流重新分布，增加缺血区氧供，同时在抗血小板聚集、抗栓、抗增殖效应以及改善血管内皮功能等方面亦发挥着十分重要的作用。

2 在冠心病治疗中的地位和应用

2.1 急性冠脉综合征

2007 年，美国 AHA/ACC 和欧洲心脏病学会 (ESC) 都相继颁布或更新了急性冠脉综合征 (ACS) 的最新版指南，其中所涉及的有机硝酸酯类药物的抗缺血部分的描述，两种版本的指南与之前颁布的指南均无明显变化。急性期治疗的主要目标是迅速缓解心肌缺血和预防发生严重血管事件。

有机硝酸酯类药物在 ACS 的急性期，对无禁忌证的进行性缺血患者，可即刻每隔 5min 舌下含服 NTG 0.4 mg，最大可达 3 次，然后评估静脉用药的必要性。在最初 48h 内，对缺血持续存在、高血压和心力衰竭的患者可考虑使用静脉制剂。同时尽可能加用可改善预后的药物如 β 受体阻滞剂等。若进行性缺血已控制，应强调尽早向非耐药剂型过渡。因为连续 24h 静脉使用有机硝酸酯即可产生耐药性，使其疗效明显减弱或消失。尽管有机硝酸酯类药物的抗缺血作用十分明确，但近年来在急性期的重要地位曾一度因 GISSI-3 和 ISIS-4 两项大规模临床研究的结果的问世而受到质疑：即未提示有机硝酸酯可显著降低急性期的病死率，但由于这两项研究的对照组和住院前均存在高比例使用非研究用的活性有机硝酸酯的情况，故可能削弱了治疗组与对照组之间的统计学差异效能。因此，正如 Richard L Mueller 教授所言，尽管有机硝酸酯类药物不能显著减少急性心肌梗死的总死亡率，但是因其对其他终点事件如缩小梗死面积，改善心功能等的有益作用，故仍为急性心肌梗死药物治疗的重要基石。

2.2 慢性稳定型心绞痛

ACC/AHA、ESC 和中华医学会心血管分会/中华心血管病杂志编委会有关慢性稳定型心

痛的指南，均明确治疗的主要目标是预防和减少缺血事件发生，提高生活质量。表 1 列出了国内临床常用的几种有机硝酸酯类药物在美国 ACC/AHA 指南推荐的抗心绞痛剂量。

表 1 美国 ACC/AHA 指南推荐的 3 种有机硝酸酯类药物剂量用法

| 药物名称 | 给药途径 | 剂量 | 效应持续时间 |
|--------|---------|-----------------------------|------------|
| NTG | 舌下含服 | 0.3~0.6 mg 最大到 1.5 mg | 1~7 min |
| | 喷剂 | 必要时给 0.4 mg | 同上 |
| | 静脉制剂 | 5~200 mg·min ⁻¹ | 7~8 h 后耐药 |
| ISDN | 舌下含服 | 2.5~15mg | 最长达 60 min |
| | 口服 | 5~80 mg，每天 2~3 次 | 最长达 8 h |
| | 口服、缓释制剂 | 40 mg，每天 1~2 次 | 最长达 8 h |
| | 静脉制剂 | 1.25~5.0 mg·h ⁻¹ | 7~8 h 后耐药 |
| 5-ISMN | 口服 | 20 mg，每天 2 次 | 12~24 h |
| | | 60~240 mg，每天 1 次 | 12~24 h |

值得注意的是，无论是急性期，还是慢性期，临床上相当部分的患者尽管存在心肌缺血的明确客观证据，但症状却不典型甚至缺如，即所谓的隐匿性心肌缺血，常见于老年、糖尿病、女性和（或）合并存在心力衰竭的患者，如 Framingham 研究显示约一半的心肌梗死患者无症状或由于症状不典型而未被识别。

近年来愈来愈多的研究证据显示，隐匿性心肌缺血的病死率比有症状者高 2 倍以上。其诊断和治疗原则等同于有症状的心肌缺血，临床医生在冠心病的抗缺血诊断和治疗中应兼顾这一特殊情况。

2.3 β 受体阻滞剂与硝酸酯类药物联合进行抗缺血治疗

β 受体阻滞剂与有机硝酸酯类药物一样，在 ESC 和 ACC/AHA 的指南中均被明确列为冠心病抗缺血治疗的重要药物，同时指南还特别推荐将 β 受体阻滞剂与硝酸酯类药物进行联合抗缺血治疗，二者相互取长补短，相得益彰。硝酸酯类药物可增加交感神经紧张度、引起反射性心动过速， β 受体阻滞剂可抵消此类不良反应。 β 受体阻滞剂显著减慢心率后，可能增加左心室容量和舒张末期压力和室壁张力，从而使心肌氧需量增加，联合硝酸酯类药

物后可中和这一不利因素,因此,二者合用比单用任何一种好,抗缺血的疗效将被叠加。

2.4 临床应用的主要问题

总体而言,硝酸酯类药物的耐受性良好。禁忌证包括:心室低充盈状态(如右室梗死,心包压塞或缩窄性心包炎,循环容量不足或低血压等);血管过度扩张状态(如与磷酸二酯酶抑制剂西地那非等合用,颅内压升高等);加重梗阻的情形(如重度主动脉瓣狭窄,梗阻型肥厚性心脏病等)。

干扰临床应用的两个突出问题为有机硝酸酯类药物的耐药性和头痛的发生。

所谓耐药性是指反复应用硝酸酯类药物后其治疗效能降低的现象,发生的确切原因尚未明确,可能与如下因素相关:巯基耗竭,鸟苷酸环化酶的敏感性下降,血管内容量增加,神经内分泌的异常激活,以及氧自由基增加而破坏NO的合成等。临床曾针对这些环节尝试多种方法进行克服,但结果并不肯定。临床上可靠的方法是,确保在24h内,至少有8~12h的“无硝酸酯期”(即所谓的“nitrate-free interval”),例如采用偏心给药(eccentric dosing):普通剂型ISDN如硝酸异山梨酯每天4次给药时,应分布在7、11am、3pm、7pm,距次日给药的间隔至少在10~12h;普通剂型的ISMN每天2次给药时,应分别在8am及

2pm,距次日给药的间隔保持在14h左右。偏心给药法虽可避免硝酸酯的耐药性,但一方面,在较长时间的“无硝酸酯期”内易于发生反跳性心肌缺血,另一方面也使长期治疗的依从性极差,甚至几乎无法实现。随着先进的长效5-ISMN问世,每天1次给药,通过其本身具有的10h低浓度药物期,可使这一问题得到解决。

应用硝酸酯后,头痛的发生率约为15%~30%,其发生是药物产生疗效的标志之一。其发生的频度和强度与药物剂量呈正相关,但服药1~2周后,一般可逐渐消失。因此,初始可从小剂量开始,几天后增至目标剂量。口服阿司匹林亦可使其缓解,且不损害抗心绞痛作用,因此可将两者同时给药。需注意的是,头痛的消失并不意味着硝酸酯药物抗心绞痛作用亦随之消失。

综上所述,具有上百年应用历史的有机硝酸酯类药物,是使用最广泛的抗心绞痛药物之一,早已被广大临床医师所熟知,但仍需注意不规范用药的诸多情况,如适应证过宽,由于未采用正确的给药方法或剂型而造成普遍存在的耐药性等。长效5-ISMN由于特殊的药代动力学效应,起效快,每天1次给药,既可克服耐药性,又可极大改善药物的依从性,适宜于急性期和长期抗缺血治疗,值得推广。

关于《VKORC1 基因多态性对汉族静脉血栓 栓塞患者服用华法林剂量的影响》的勘误

《临床药物治疗杂志》2009年第3期第44页表1注中“红色标记”改为“加粗标记”。第46页图3、图4标识有误,分别改正如下:



图3 ARMS-PCR 检测 1173C>T 电泳图

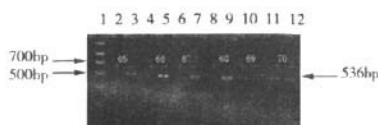


图4 ARMS-PCR 检测 3730G>A 电泳图