

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,梗阻型肥厚性心肌病等)。

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