



“小药片，大使命”之硝酸酯类药物

文 / 北京市密云区鼓楼社区卫生服务中心 高艳玲



高艳玲，北京市密云区鼓楼社区卫生服务中心主管药师、临床药师，执业西药师；药学硕士。擅长慢病患者的用药重整、用药指导、用药宣教以及特殊给药装置使用，目前主要从事药品不良反应上报以及科普宣传等工作。

每种药片一从药厂出来就带着自己的使命，有的发挥抗菌作用，有的发挥抗凝作用，有的发挥降压作用……，而硝酸酯类药物可以发挥“救命”作用，不仅能在冠心病心绞痛急性发作时大显身手，在长期治疗和预防中也有着广泛的应用。今天，就让我们一起来了解硝酸酯类药物。

一、硝酸酯类药物的前世今生

硝酸酯类药物的由来还要从它的“老大哥”硝酸甘油说起。

硝酸甘油是1847年由意大利化学家索布雷洛合成的——虽然现在大家更熟悉的是诺贝尔与硝酸甘油的关系，但诺贝尔只是用其来制作黄色炸药。

当时，在诺贝尔的黄色炸药工厂出现了两个有意思的现象：①工人总是在周一感到头痛，但在周末就消失；②有心绞痛或心力衰竭的

工人在工作期间感到症状缓解或减轻，但是周末又会复发。这两个现象立即引起了医药工作者的重视，经过多年的研究，他们发现其与硝酸甘油扩张血管的作用有关。

1879年，应用硝酸甘油治疗心绞痛开始在临床推广。1947年，第一种商品化的硝酸酯类药物硝酸异山梨酯上市；紧接着，单硝酸异山梨酯、硝普钠、尼可地尔等陆续登场。从此，硝酸酯类药物在心血管疾病治疗上的作用愈发突出。

二、临床上常用的硝酸酯类药物

这里，我们“化繁为简”，通过表1对临床上常用的硝酸酯类药物进行简单的比较。

三、硝酸酯类药物的作用机制

硝酸酯类药物能与平滑肌细胞上的硝酸酯受体结合，并被硝

表1 不同硝酸酯类药物的比较

药品名称	适应证	用法用量	注意事项
硝酸甘油片: 5 mg/片	冠心病心绞痛的治疗和预防, 降低血压或治疗充血性心力衰竭	每5分钟舌下含服1片, 但15分钟不能超过3片	首过效应明显; 舌下含服给药
硝酸异山梨酯片: 5 mg/片	冠心病的长期治疗, 心绞痛的预防, 心肌梗死后持续心绞痛的治疗, 慢性充血性心力衰竭的治疗; 肺动脉高压的治疗	口服: 预防心绞痛, 每次1~2片, 每日2~3次, 单日总量为2~6片。 含服: 每次1片	有首过效应。服用当日最后一剂的时间不应迟于晚饭后, 以减少耐药性
单硝酸异山梨酯: 普通片, 20 mg/片 缓释片, 30 mg/片	冠心病的长期治疗, 心绞痛的预防, 心肌梗死后持续心绞痛的治疗, 慢性充血性心力衰竭的治疗	普通片: 每次1片, 每日2次(两次给药间隔7小时)	无首过效应。缓释片能沿刻槽掰开, 可以服用半片, 但不可以咀嚼或研碎服用
		缓释片: 每日晨起服用1~2片, 每日1次	
注射用硝普钠: 50 mg/支	高血压急症的治疗, 急性心力衰竭的治疗, 亦可用于急性心肌梗死或瓣膜关闭不全时的急性心力衰竭	用5%葡萄糖溶液进行溶解、稀释, 在避光输液瓶中静脉滴注	注意氰化物中毒的危险
尼可地尔片: 5 mg/片	心绞痛	每次1~2片, 每日3次	可以不遵循偏心给药(后文会有详细介绍)

酸酯受体的巯基还原成一氧化氮(NO)。而NO可以激活鸟苷酸环化酶, 升高环磷酸鸟苷(cGMP), 进而激活cGMP依赖性蛋白激酶, 松弛血管平滑肌; 此外还能抑制血小板聚集和黏附, 发挥相应的药理作用。

硝酸酯类药物扩张血管的作用呈剂量依赖性: 小剂量时, 容量血管扩张, 心脏前负荷降低, 使回心血量下降, 左室舒张末压降低。中等剂量时, 冠状动脉扩张, 有利于血液向缺血区流动, 增加灌注及供氧。大剂量时, 扩张有阻力的小动脉, 使血压下降; 同时对动静脉均能扩张, 降低心脏前后负荷, 使心肌需氧量进一步下降, 有利于控制血压急性升高, 改善心功能。

四、硝酸异山梨酯和单硝酸异山梨酯的关系

硝酸异山梨酯在肝脏经脱硝基代谢为5-单硝酸异山梨酯(75%~85%)和2-单硝酸异山梨酯(15%~25%)——这两种虽然均为活性代谢产物, 但是5-单硝酸异山





梨酯的活性更强,在临床上也更常使用。比如,单硝酸异山梨酯片或单硝酸异山梨酯缓释片就是5-单硝酸异山梨酯的不同剂型。5-单硝酸异山梨酯的最终代谢产物无扩血管作用。

脂溶性方面,硝酸异山梨酯含有2个硝基,相比只含有1个硝基的单硝酸异山梨酯脂溶性更强;这点也决定了硝酸异山梨酯的起效速度更快。但是,硝酸异山梨酯有肝脏首过效应,生物利用度仅为30%左右;而单硝酸异山梨酯无肝脏首过效应,生物利用度约为90%。

五、硝酸酯类药物特殊的给药方法

关于硝酸酯类药物,耐药性的问题不可回避——长期连续用药可能出现耐药性,考虑可能与“硝酸酯受体”中的巯基被耗竭有关。为

了减少耐药性的产生,一般可以采取偏心给药法或联合给药法。

1. 偏心给药法

给药频次和间隔时间取决于药品的半衰期,以保证每天都有“无硝酸酯期”,即体内没有足够的药物浓度——硝酸甘油的“无硝酸酯期”为8~12小时,硝酸异山梨酯为12~14小时。如果每日2次给药,一般选择在上午8时和下午3时;如果每日3次给药,一般选择在上午7时、中午12时和下午5时,同时最后一次给药最好在晚餐前完成。

2. 联合给药法

在偏心给药法的基础上,睡觉前加服一次非硝酸酯类扩血管药,如血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)、钙离子拮抗剂(CCB)、 β 受体阻滞剂等药物,既可避免硝酸酯类药物耐药,又可避免“零点现

象”(患者此时没有硝酸酯类药物保护,可能会发作心绞痛)的发生。

六、服用硝酸酯类药物的注意事项

(1) 头痛:由于硝酸酯类药物可以使脑膜血管扩张,因此常常引起头痛,这也是硝酸酯类药物最常见的不良反应。这种不良反应与剂量和时间相关,建议从小剂量开始给药,待患者逐渐耐受后再增加到治疗剂量。如果患者无法忍受头痛,可以联合使用非甾体类抗炎药;如果还是不能忍受,可以换成尼可地尔,该药头痛不良反应的发生率很低。

(2) 心绞痛急性发作时,首选硝酸甘油片或注射剂,也可选用硝酸异山梨酯注射剂或片剂;不推荐使用单硝酸异山梨酯注射剂及片剂。

(3) 硝酸甘油片稳定性较差,开封后应使用不透光的容器密封、干燥保存;保存时间不要超过3个月,否则在急救时药物可能失效,造成严重后果。

(4) 其他常见不良反应包括面部潮红、眩晕、直立性低血压、反射性心动过速等。

从炸药到临床广泛应用的救命药,硝酸和甘油的结合为我们带来了太多的惊喜,也让我们满怀期待。随着我国人口老龄化的进程不断加快,心血管疾病已成为严重威胁国民健康的一大类挑战,因此可以说硝酸酯类药物在未来还大有可为。希望大家合理使用,守护好硝酸酯类药物,让这种小药片真正发挥它的作用,完成它的使命。**药物与人**