

第二十五章 抗心绞痛药

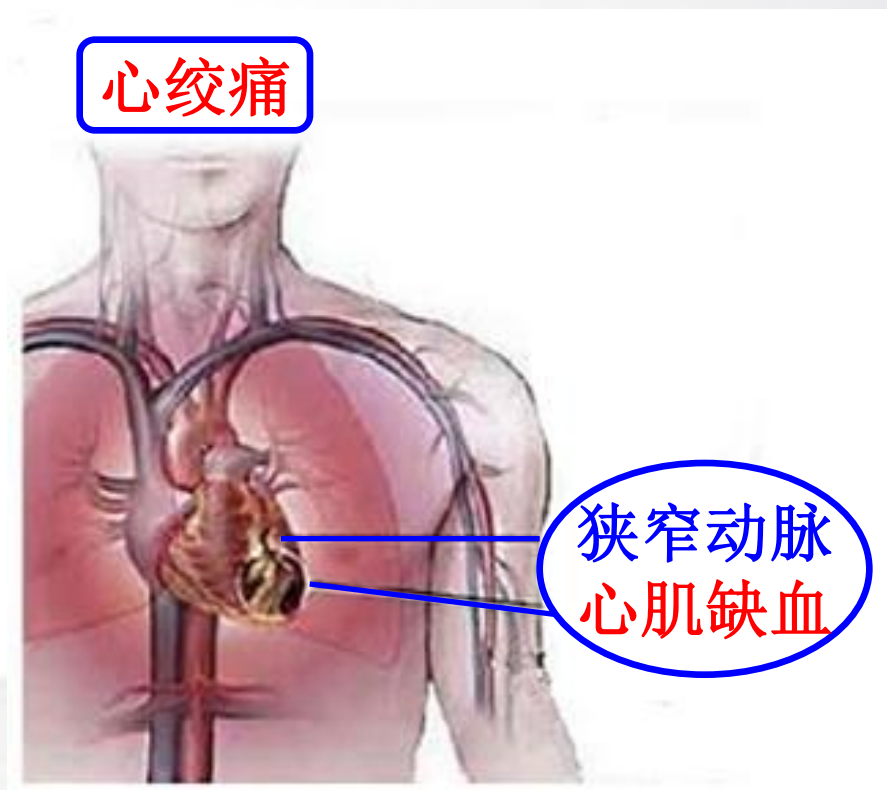
Drugs Used for Angina Pectoris



概述

一、心绞痛（angina pectoris）

是冠状动脉供血
不足引起的心肌
急剧的、暂时的
缺血与缺氧所引
发的临床综合征。



概述

二、心绞痛分类

◆ 劳累性心绞痛
(angina of effort)

◆ 自发性心绞痛
(angina pectoris at rest)

◆ 混合性心绞痛
(mixed pattern of angina)

稳定型

初发型

恶化型

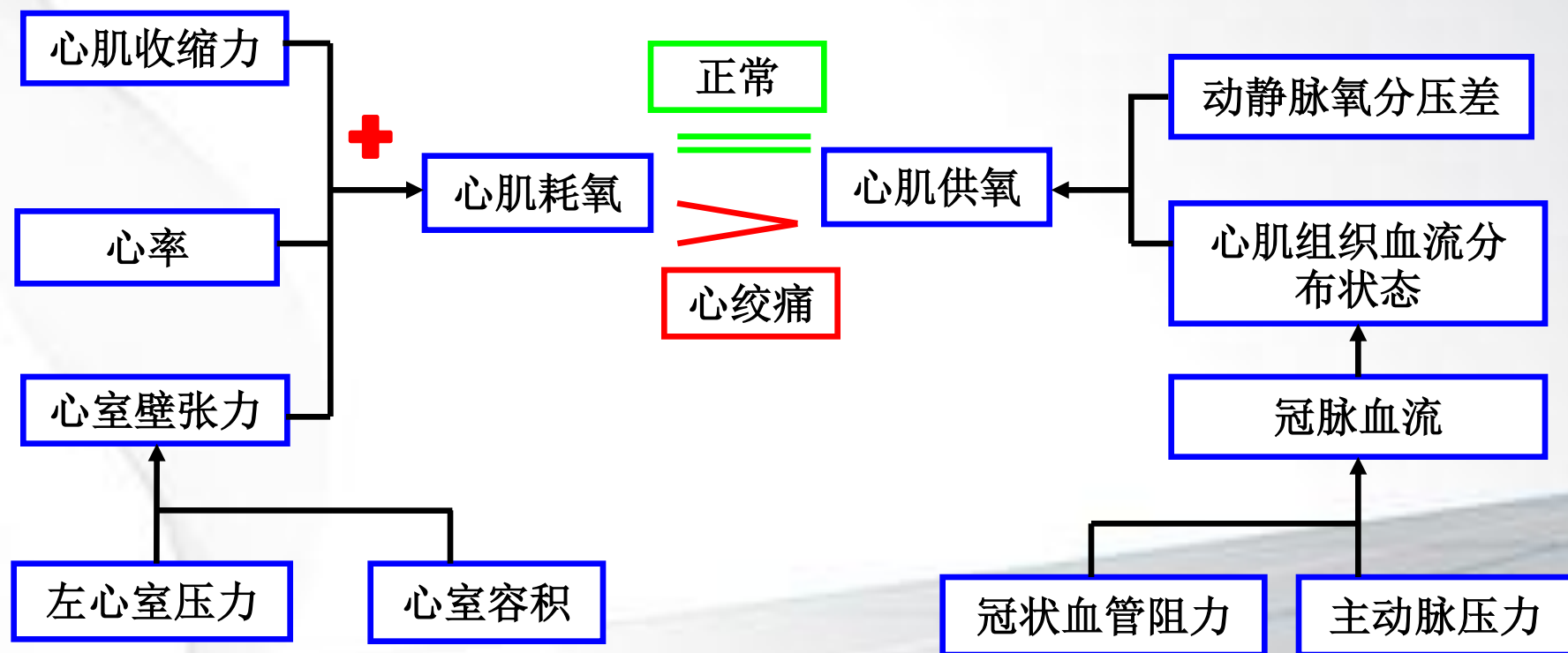
卧位型

变异型

不稳定型心绞痛

概述

心绞痛病理生理基础：心肌组织氧的供需失衡和血栓形成



影响心肌耗氧量及供氧量的因素

概述

三、治疗心绞痛的主要对策

心绞痛治疗的主要策略是缓解心肌的血氧供需矛盾及抗血栓。

治疗途径

降低心肌耗氧量

扩张冠状动脉

抑制血栓形成

抗心绞痛药物分类

一、硝酸酯类及亚硝酸类

硝酸甘油(nitroglycerin); 硝酸异山梨酯(isosorbide dinitrate);
单硝酸异山梨酯(isosorbide mononitrate)

二、钙通道阻滞药

硝苯地平(nifedipine); 维拉帕米(verapamil); 地尔硫草(diltiazem)

三、 β 肾上腺素受体阻滞药

非选择性 β 受体阻滞药: 普萘洛尔(propranolol)

选择性 β_1 受体阻滞药: 阿替洛尔(atenolol); 美托洛尔(metoprolol)

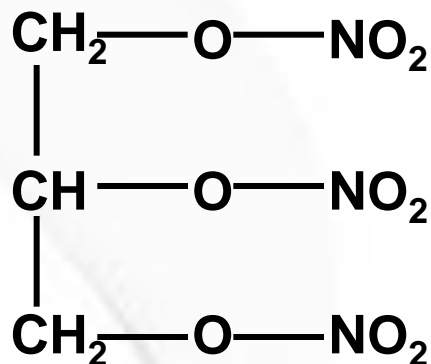
四、其他类

卡维地洛(carvedilol); 尼可地尔(nicorandil)

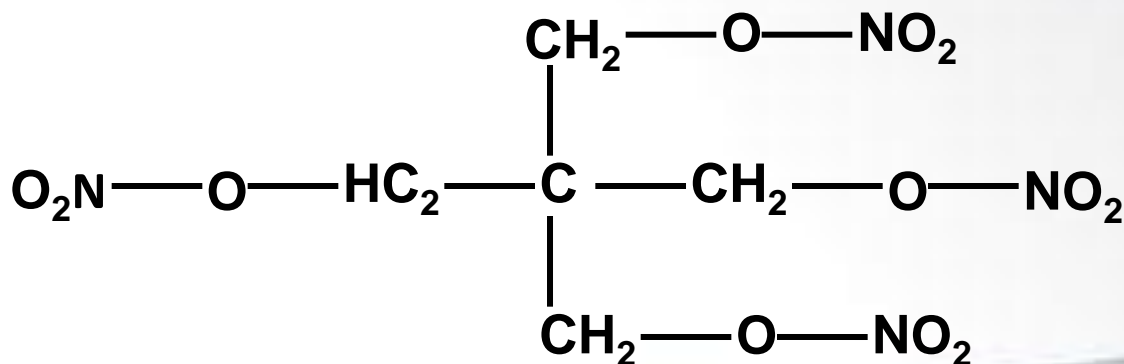
硝酸酯类及亚硝酸酯类

第一节 硝酸酯类及亚硝酸酯类

硝酸酯类及亚硝酸酯类药物均有硝酸多元酯结构，脂溶性高，分子中的 -O-NO_2 是发挥疗效的关键结构。

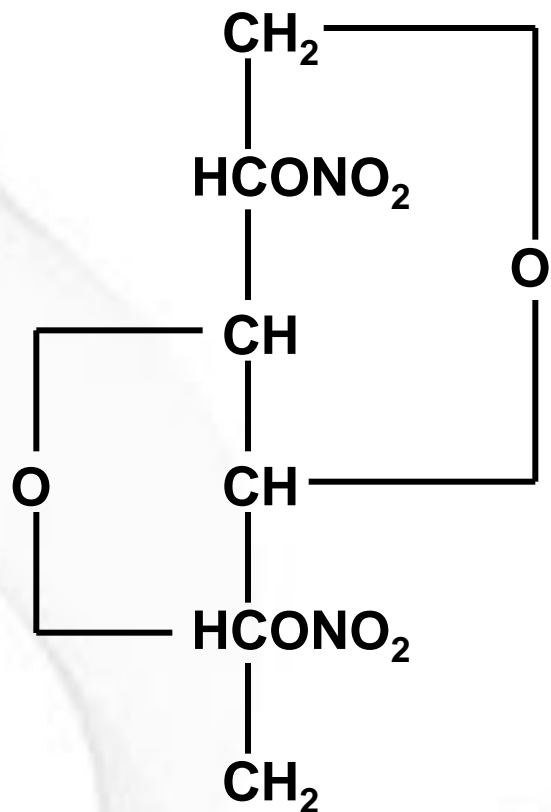


硝酸甘油

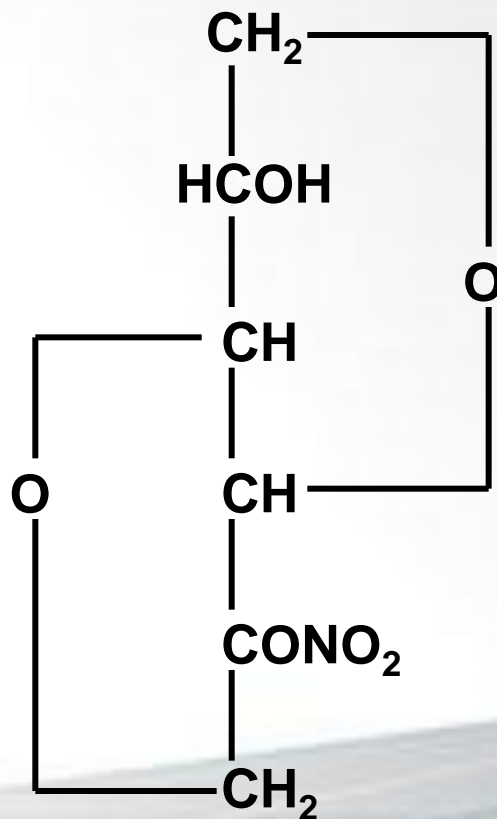


戊四硝酸酯

硝酸酯类及亚硝酸酯类



硝酸异山梨酯



单硝酸异山梨酯

硝酸酯类及亚硝酸酯类

硝酸甘油 (nitroglycerin)

是硝酸酯类的代表药，具有起效快、疗效肯定、使用方便、经济等优点，是防治心绞痛的常用药。

【体内过程】

首过效应显著，口服生物利用度仅为8%；
舌下含服极易吸收，1~2min即可起效；
肝代谢，肾排泄。



硝酸酯类及亚硝酸酯类

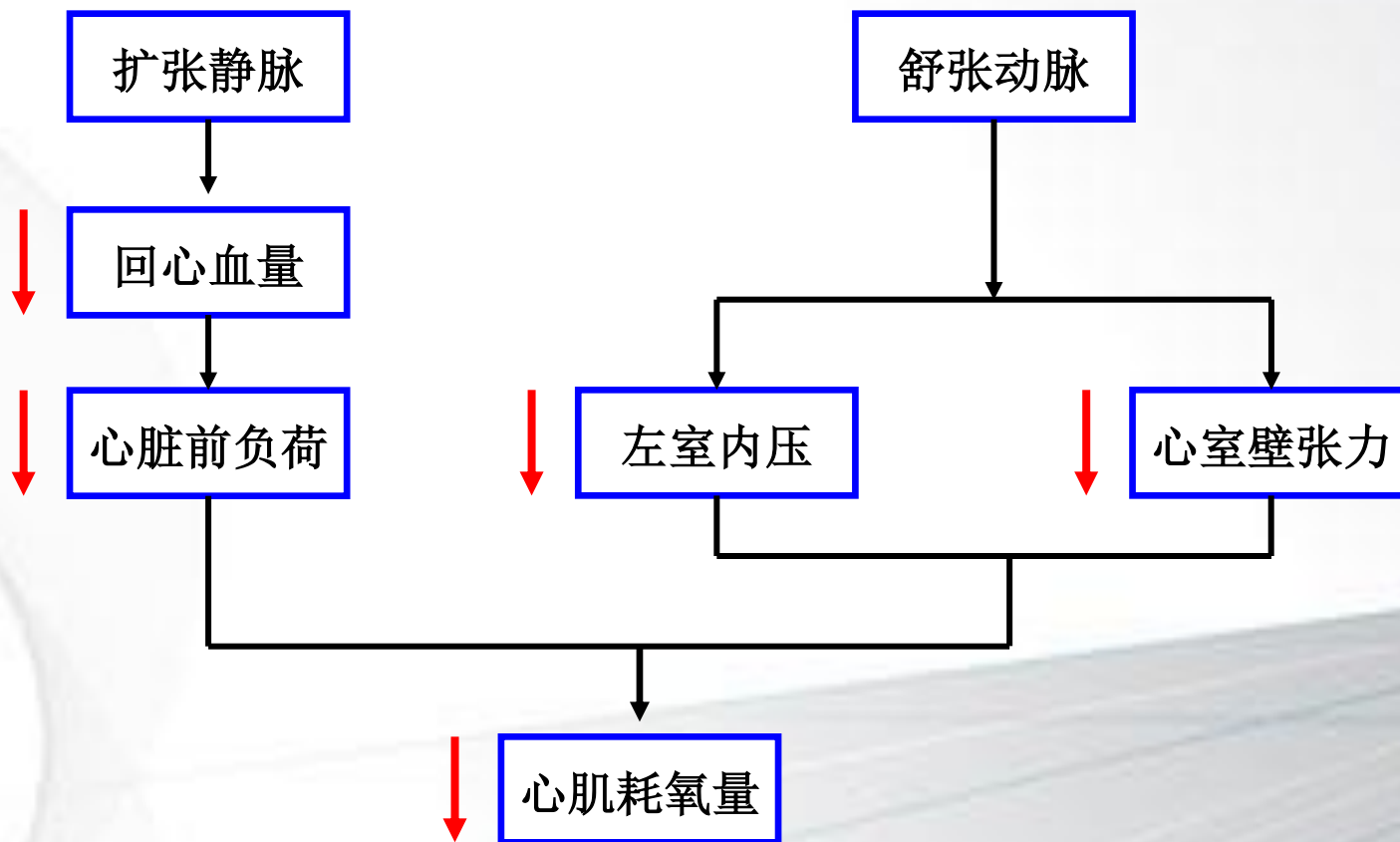
【药理作用】

松弛平滑肌，对血管平滑肌的作用最显著。

1. 降低心肌耗氧量；
2. 扩张冠状动脉，增加缺血区血液灌注；
3. 降低左室充盈压，增加心内膜供血，改善左室顺应性；
4. 保护缺血的心肌细胞。

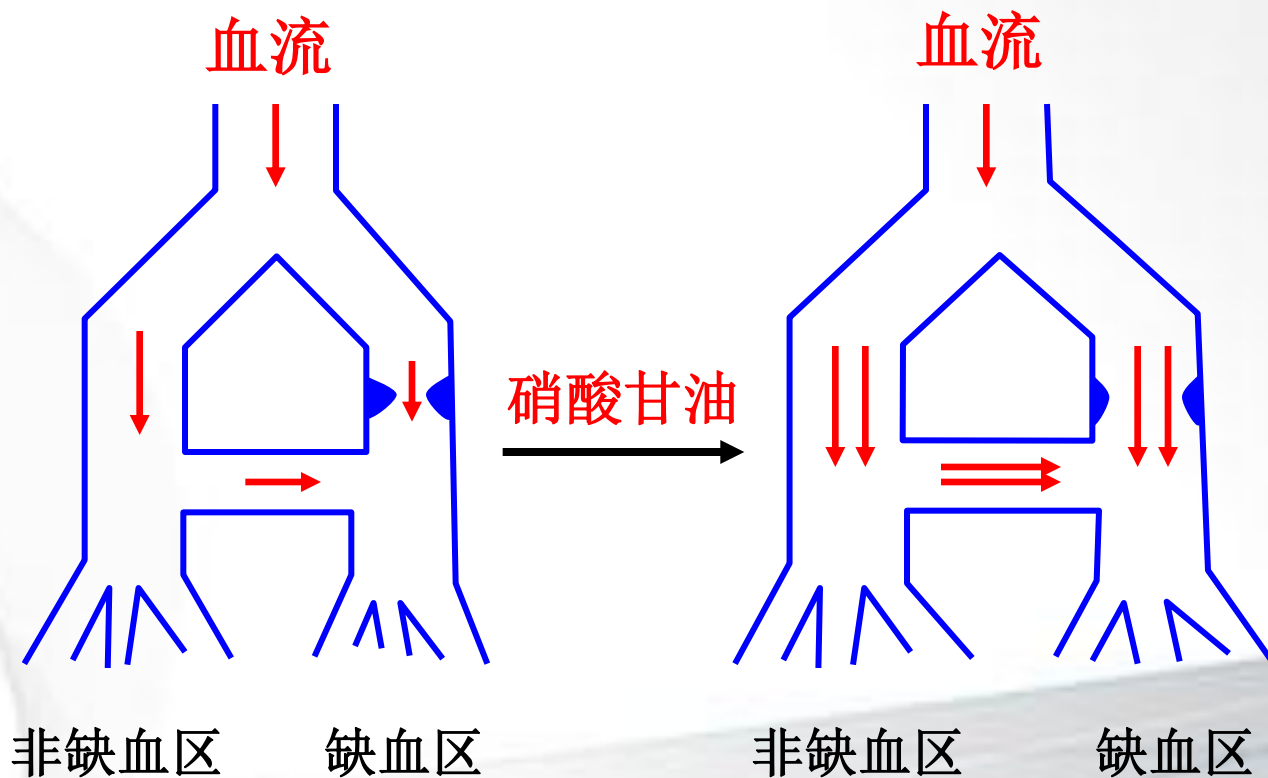
硝酸酯类及亚硝酸酯类

1. 降低心肌耗氧量:



硝酸酯类及亚硝酸酯类

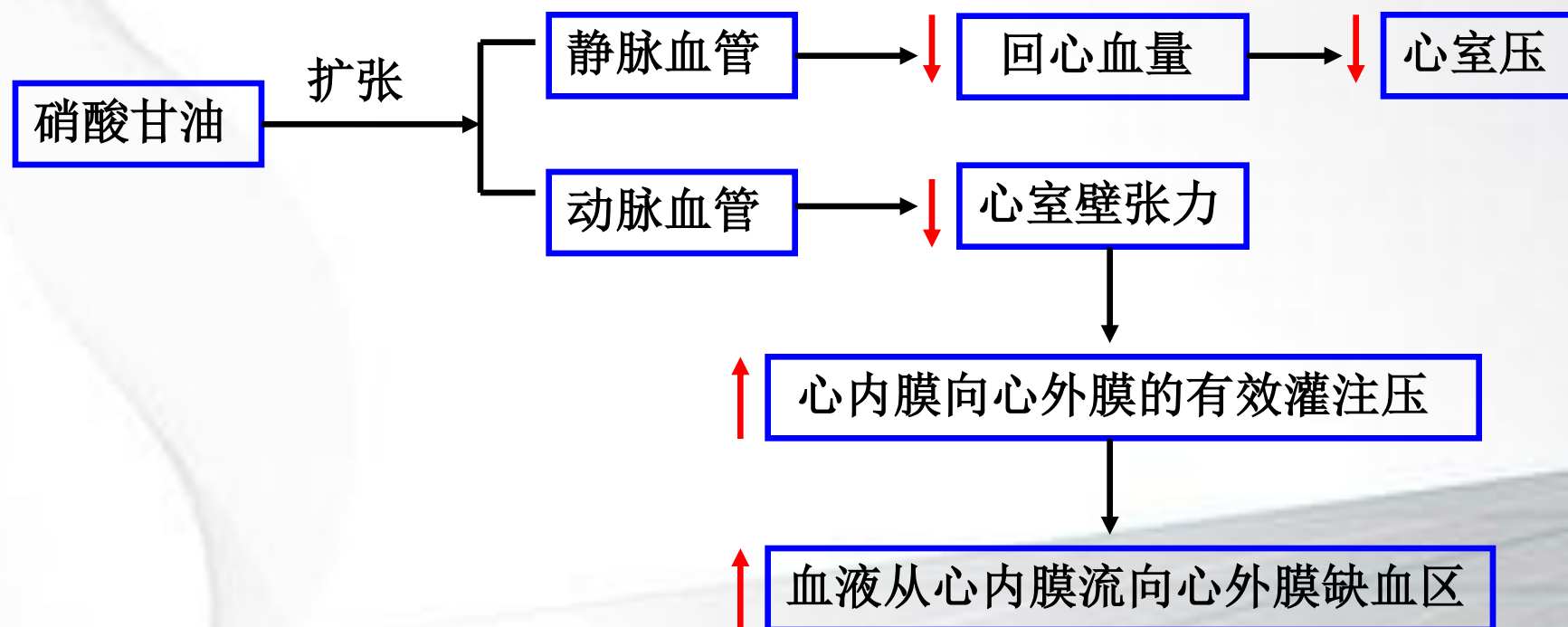
2. 扩张冠状动脉，增加缺血区血液灌注：



硝酸甘油对冠脉血流分布的影响

硝酸酯类及亚硝酸酯类

3. 降低左室充盈压，增加心内膜供血，改善左室顺应性：



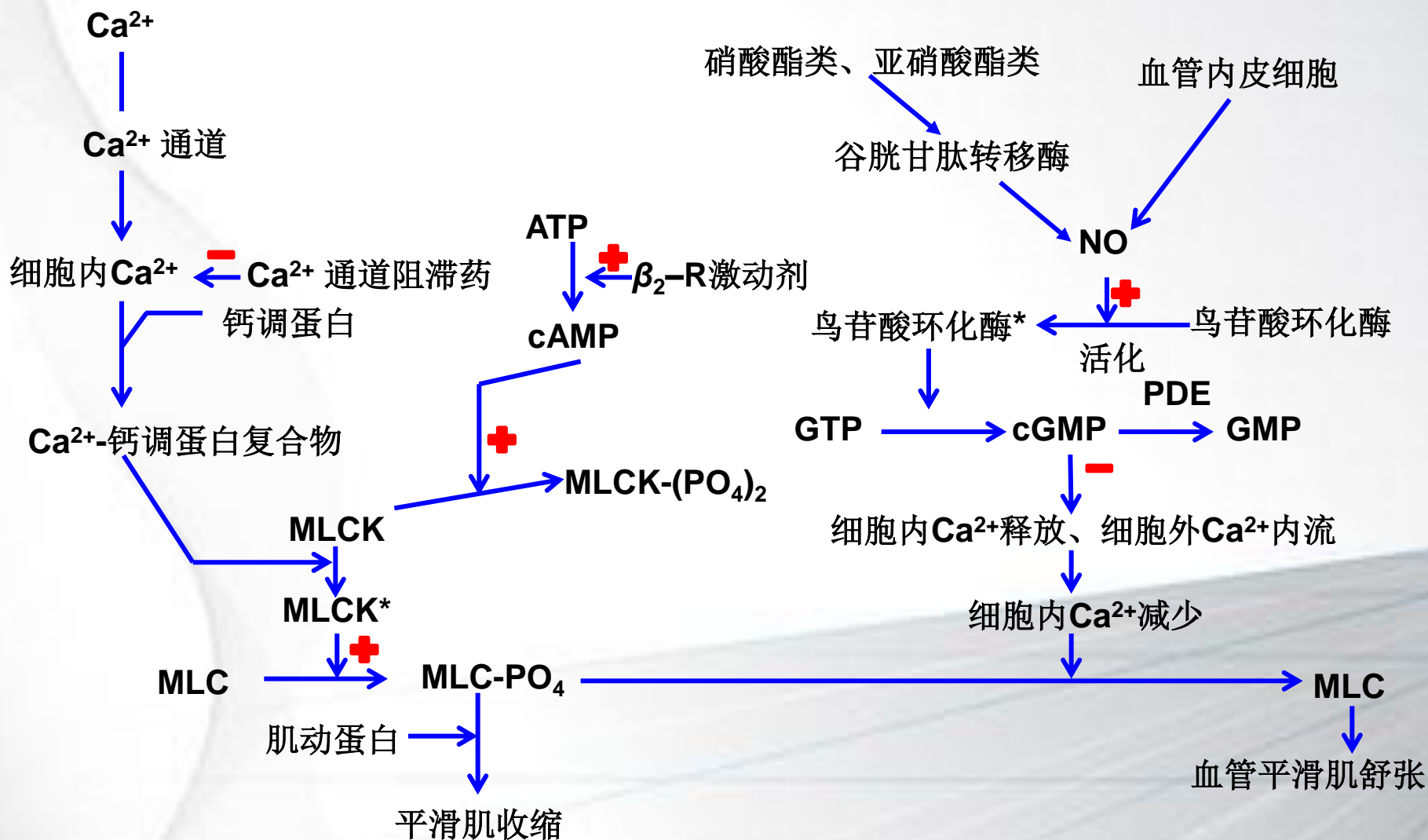
硝酸酯类及亚硝酸酯类

4. 保护缺血的心肌细胞：

硝酸甘油释放一氧化氮（nitric oxide, NO），促进内源性前列环素、降钙素基因相关肽等物质生成与释放，这些物质对心肌细胞均具有保护作用。

硝酸酯类及亚硝酸酯类

血管平滑肌舒缩的调节及硝酸酯类和钙通道阻滞药作用机制示意图



硝酸酯类及亚硝酸酯类

【临床应用】

1. 舌下含服硝酸甘油能迅速缓解各种类型心绞痛；
2. 心力衰竭；
3. 急性心肌梗死。

硝酸酯类及亚硝酸酯类

【不良反应及注意事项】

硝酸酯类/
亚硝酸酯类

血管舒张作用
所致不良反应

暂时性面颊部皮肤潮红，搏动性头痛，眼内压升高等。大剂量可出现直立性低血压及晕厥。

耐受性

用药剂量过大，连续应用2周以上或反复应用均易产生耐受性。

硝酸酯类及亚硝酸酯类

硝酸异山梨酯和单硝酸异山梨酯

- ◆ **硝酸异山梨酯** (isosorbide dinitrate) 商品名消心痛，其作用及机制与硝酸甘油相似，但起效较慢，作用较弱，维持时间较长。
- ◆ **单硝酸异山梨酯** (isosorbide mononitrate) 的作用及应用与硝酸异山梨酯相似。

钙通道阻滞药

第二节 钙通道阻滞药

钙通道阻滞药（calcium channel blockers）是临床用于预防和治疗心绞痛的常用药，特别是对变异型心绞痛疗效最佳。

常用于抗心绞痛的钙通道阻滞药：

硝苯地平（nifedipine，又称心痛定）；

维拉帕米（verapamil，又称异博定）；

地尔硫草（diltiazem，又称硫氮草酮）等。

钙通道阻滞药

【抗心绞痛作用及机制】

钙通道阻滞药通过阻滞 Ca^{2+} 通道，抑制 Ca^{2+} 内流而产生以下作用：

1. 降低心肌耗氧量；
2. 舒张冠状血管；
3. 保护缺血心肌细胞；
4. 促进血管内皮细胞产生及释放内源性NO的作用。

钙通道阻滞药

【临床应用】

钙通道阻滞药用于治疗各型心绞痛。

1. 变异型心绞痛是最佳适应证；
2. 适于心肌缺血伴支气管哮喘者；
3. 对稳定型心绞痛及急性心肌梗死等也有效。

钙通道阻滞药

硝苯地平（nifedipine）

1. 扩张冠状动脉和外周小动脉作用强，抑制血管痉挛效果显著，对变异型心绞痛疗效佳，对伴高血压患者尤为适用。
2. 对稳定型心绞痛也有效，对急性心肌梗死患者能促进侧支循环，缩小梗死区范围。
3. 可与 β 受体阻滞药合用，增加疗效。

钙通道阻滞药

硝苯地平与 β 肾上腺素受体阻滞药合用原理:

1. 二者合用对降低心肌耗氧量起协同作用。
2. β 肾上腺素受体阻滞药可消除钙通道阻滞药引起的反射性心动过速，后者可抵消前者收缩血管作用。
3. 临床证明对心绞痛版高血压及运动时心率显著加快者最适宜。

钙通道阻滞药

维拉帕米（verapamil）

1. 扩张冠状动脉作用较弱，对变异型心绞痛多不单独应用本药。
2. 对稳定型心绞痛有效。
3. 因其抑制心肌收缩力、抑制窦房结和房室结的传导，故对伴心衰、窦房结或明显房室传导阻滞的心绞痛患者应禁用。

钙通道阻滞药

地尔硫草 (diltiazem)

1. 对变异型、稳定型和不稳定型心绞痛都可应用，其作用强度介于上述两药之间。
2. 扩张冠状动脉作用较强，对周围血管扩张作用较弱，降压作用小，对伴房室传导阻滞或窦性心动过缓者应慎用，又因其抑制心肌收缩力，对心衰患者也应慎用。

β 肾上腺素受体阻滞药

第三节 β 肾上腺素受体阻滞药

β 肾上腺素受体阻滞药（ β -adrenoceptor blocking drugs）可使心绞痛发作次数减少，增加患者运动耐量，减少心肌耗氧量，改善缺血区代谢，缩小心肌梗死范围。

常用于抗心绞痛的 β 受体阻滞药：

普萘洛尔（propranolol）；吲哚洛尔（pindolol）

选择性 β_1 受体阻滞药：阿替洛尔（atenolol）

美托洛尔（metoprolol）等

β 肾上腺素受体阻滞药

【药理作用】

1. 降低心肌耗氧量

抑制心肌收缩力，减慢心肌纤维缩短速度；减慢心率，降低血压。

2. 改善心肌缺血区供血

降低心肌耗氧量，扩张冠脉，增加缺血区血流；减慢心率，心舒张期相对延长，利于血液流向心内膜缺血区；增加缺血区侧支循环，增加缺血区灌注量。

β 肾上腺素受体阻滞药

【临床应用】

1. 用于对硝酸酯类不敏感或疗效差的稳定型心绞痛；
2. 对伴有心律失常及高血压者尤为适用。

现主张硝酸酯类与普萘洛尔联合应用，宜选用作用时间相近的药物，通常以普萘洛尔与硝酸异山梨酯合用。

β 肾上腺素受体阻滞药

【普萘洛尔与硝酸异山梨酯合用的优点】

1. 协同降低耗氧量；
2. β 受体阻滞药能对抗硝酸酯类所引起的反射性心率加快和心肌收缩力增强；
3. 硝酸酯类可缩小 β 受体阻滞药所致的心室容积增大和心室射血时间延长；
4. 合用时用量减少，副作用也减少。

β 肾上腺素受体阻滞药

【注意事项】

1. 应从小量开始逐渐增加剂量；
2. 停用 β 受体阻滞药时应逐渐减量；
3. 变异型心绞痛不宜应用；
4. 心功能不全、支气管哮喘、哮喘既往史及心动过缓者不宜应用。

β 肾上腺素受体阻滞药

硝酸酯类、 β 受体阻滞药及钙通道阻滞药对决定心肌耗氧量诸因素的影响：

影响心肌耗氧因素	硝酸酯类	β 受体阻滞药	钙通道阻滞药
室壁张力	↓	±	↓
心室容量	↓	↑	±
心室压力	↓	↓	↓
心率	↑	↓	±
收缩性	↑	↓	±

其他抗心绞痛药物

第四节 其他抗心绞痛药物

◆ 卡维地洛 (carvedilol)

卡维地洛可阻滞 β_1 、 β_2 和 α 受体，又具有一定的抗氧化作用，故可用于心绞痛、心功能不全和高血压的治疗。

◆ 尼可地尔 (nicorandil)

尼可地尔是一新型的血管扩张药，既有释放NO，又可激活血管平滑肌细胞膜 K^+ 通道，促进 K^+ 外流。主要适用于变异型心绞痛，且不易产生耐受性。

其他抗心绞痛药物

◆ 吗多明 (molsidomine)

吗多明的代谢产物作为NO的供体，释放NO，舌下含服或喷雾吸入用于稳定型心绞痛或心肌梗死伴高充盈压者疗效较好。

◆ 丹参酮II-A (sodium tanshinon II-A)

丹参酮II-A是从丹参提取的脂溶性抗心肌缺血有效成分，临床应用可缓解胸闷及心绞痛症状。