

硝酸酯在心血管疾病中规范化应用的专家共识

中华医学会心血管病学分会 中华心血管病杂志编辑委员会

有机硝酸酯(organic nitrates,简称:硝酸酯)是现代使用最为广泛的抗心肌缺血药物,尽管临床应用已长达百余年,但目前仍存在适应证掌握不严格、用药方法不正确、剂型选择不合理以及对耐药性重视程度不够等问题。为进一步规范和指导硝酸酯在临床实践中的应用,中华医学会心血管病学分会和中华心血管病杂志编辑委员会组织国内专家参考国外相关资料结合我国临床实践经验的基础上,经反复讨论共同制定此共识。

硝酸酯的药理学特性

一、作用机制

硝酸酯是非内皮依赖性的血管扩张剂,无论内皮细胞功能和结构是否正常,均可发挥明确的血管平滑肌舒张效应。硝酸酯进入血管平滑肌细胞后,通过释放一氧化氮(NO)刺激鸟苷酸环化酶,使环磷酸鸟苷(cGMP)浓度增加,降低细胞内的 Ca^{2+} 浓度,导致血管平滑肌舒张。硝酸酯的血管舒张效应呈剂量依赖性,随着剂量递增,依次扩张静脉血管、大动脉和阻力小动脉。

硝酸酯的主要作用机制:(1)降低心肌氧耗量:扩张静脉血管,减少回心血量,使心脏前负荷和室壁张力下降;扩张外周阻力小动脉,使动脉血压和心脏后负荷下降,两者均可降低心肌氧耗量。(2)扩张冠状动脉和侧支循环血管,使冠状动脉血流重新分布,增加缺血区域尤其是心内膜下的血液供应。在临床常用剂量范围内,不引起微动脉扩张,可避免“冠状动脉窃血”现象的发生。(3)降低肺血管床压力和肺毛细血管楔压,增加左心衰竭患者的每搏输出量和心输出量,改善心功能。(4)抗血小板聚集、抗栓、抗增殖、改善冠状动脉内皮功能和主动脉顺应性、降低主动脉收缩压等机制,亦可能在硝酸酯的抗缺血和改善心功能等作用中发挥协同效应^[1-11]。

二、硝酸酯的药代动力学特点

目前临床常用的硝酸酯包括:短效的硝酸甘油(nitroglycerin)和长效的硝酸异山梨酯(亦称二硝酸异山梨酯,isosorbide dinitrate)以及5-单硝酸异山梨酯(isosorbide 5-mononitrate)等,硝酸甘油主要用于终止缺血发作,而后两者

主要用于预防缺血发生,其药代动力学特点区别显著^[10-11]。

1. 硝酸甘油:硝酸甘油是硝酸酯的代表药物,易从口腔黏膜、胃肠道和皮肤吸收,有舌下含片、静脉、口腔喷射剂和透皮贴片等多种剂型。舌下含服吸收迅速完全,生物利用度可达80%,2~3 min起效,5 min达最大效应,作用持续20~30 min,半衰期仅为数分钟。若口服给药,肝脏的首过清除效应明显,生物利用度不足10%。硝酸甘油在肝脏被迅速代谢为两个几乎没有活性的中间产物1,2-二硝酸甘油和1,3-二硝酸甘油,经肾脏排出,血液透析清除率低。

硝酸甘油含片有效期较短,须避光保存于密闭的棕色小玻璃瓶中,每3个月更换一瓶新药。如舌下黏膜明显干燥需用水或盐水湿润,否则含化无效。含服时应尽可能取坐位,以免加重低血压反应。对心绞痛发作频繁者,可在用力大便或劳动前5~10 min预防性含服。

硝酸甘油注射液需用5%的葡萄糖注射液或生理盐水稀释混匀后静脉滴注,不得直接静脉注射,且不能与其他药物混合。由于普通的聚氯乙烯输液器可大量吸附硝酸甘油溶液,使药物浓度损失达40%~50%,因而应选用玻璃瓶或其他非吸附型的特殊输液器,否则需明显增大药物剂量。静脉给药时需避光。静脉滴注硝酸甘油具有起效和清除代谢迅速的特点,因此剂量易于控制和调整,加之直接进入血液循环,避免了肝脏首过清除效应等优点,在急性心肌缺血发作、心力衰竭和肺水肿等治疗中占据重要地位,但大量或连续使用可导致耐药,因而需小剂量、间断给药。停药时应逐渐减量,以免因骤然停药而导致心绞痛反跳等不良后果。药物过量而导致低血压时,首先减量或停药,同时抬高双下肢,增加静脉回流,必要时可补充血容量和(或)加用 α -肾上腺素受体激动剂等。

2. 硝酸异山梨酯:硝酸异山梨酯的常用剂型包括口服平片、缓释片、舌下含片以及静脉制剂等。口服吸收完全,肝脏的首过清除效应明显,生物利用度为20%~25%,平片15~40 min起效,作用持续2~6 h;缓释片约60 min起效,作用可持续12 h。舌下含服生物利用度约60%,3~5 min起效,15 min达最大效应,作用持续1~2 h。硝酸异山梨酯母药分子的半衰期约1 h,活性弱,主要的药理学作用源于肝脏的活性代谢产物5-单硝酸异山梨酯,半衰期4~5 h,而另一个代谢产物2-单硝酸异山梨酯几乎无临床作用。代谢产物经肾脏排出,不能经血液透析清除。其静脉注射、舌下含服和口服的半衰期分别为20 min、1 h和4 h。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2010.09.002

通信作者:蒋立新,Email:lixin.jiang@foxford.org;胡大一,Email:dayi.hu@medmail.com.cn

3. 5-单硝酸异山梨酯: 是较新一代的硝酸酯药物, 临床的合理剂型有口服平片和缓释剂型, 在胃肠道吸收完全, 无肝脏首过清除效应, 生物利用度接近 100%。母药无需经肝脏代谢而直接发挥药理学作用, 平片 30 ~ 60 min 起效, 作用持续 3 ~ 6 h, 缓释片 60 ~ 90 min 起效, 作用可持续约 12 h, 半衰期为 4 ~ 5 h。在肝脏经脱硝基代谢为无活性产物, 主要经肾脏排出, 其次为胆汁排泄。肝病者无药物蓄积现象, 肾功能受损对本药清除亦无影响, 可由血液透析清除。

由于 5-单硝酸异山梨酯口服制剂无肝脏首过清除效应, 而静脉滴注的起效、达峰和达稳态时间亦明显延迟于同等剂量的口服制剂, 弹丸式静脉推注虽可明显加快起效时间, 但可造成血液动力学的急剧变化和难以预计的后期药物蓄积效应, 因此 5-单硝酸异山梨酯静脉剂型缺乏合理性, 应予以摒弃。欧美国家亦无该剂型用于临床^[12-17]

缓释 5-单硝酸异山梨酯 1 次/d 给药, 可提供 10 ~ 12 h 的硝酸酯低浓度期, 即可避免耐药性的发生, 又可预防反跳性心绞痛, 适宜于长期治疗^[10-11]。

硝酸酯在心血管疾病中的应用建议

一、冠心病

1. 急性冠状动脉综合征: 硝酸酯在急性 ST 段抬高型、非 ST 段抬高型心肌梗死以及不稳定性心绞痛中的使用原则和方法近似。对无禁忌证的急性缺血患者应立即舌下含服硝酸甘油 0.3 ~ 0.6 mg, 每 5 min 重复 1 次, 总量不超过 1.5 mg。在最初 24 ~ 48 h 内, 若患者存在进行性缺血、高血压和肺水肿可静脉滴注硝酸甘油, 非吸附性输液器起始剂量 5 ~ 10 $\mu\text{g}/\text{min}$ (普通聚氯乙烯输液器 25 $\mu\text{g}/\text{min}$), 每 3 ~ 5 min 以 5 ~ 10 $\mu\text{g}/\text{min}$ 递增剂量, 剂量上限一般不超过 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ 。剂量调整主要依据缺血症状和体征的改善以及是否达到血压效应。若缺血症状或体征无减轻逐渐递增剂量至如下血压效应, 既往血压正常者收缩压不应降至 110 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 以下, 高血压患者, 平均动脉压的下降幅度不应超过 25%。连续静脉滴注 24 h 可产生耐药, 临床若需长时间用药, 应小剂量间断给药, 缺血一旦缓解, 即应逐渐减量, 并向非耐药剂型的口服药过渡。在应用硝酸酯抗缺血治疗的同时, 应尽可能加用改善预后的 β 受体阻滞剂和 (或) 血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)。当出现血压下降等限制上述药物合用的情况时, 应首先停用硝酸酯, 为 β 受体阻滞剂和 (或) ACEI 的使用提供空间^[15-16]。

在溶栓未成为急性心肌梗死常规治疗前, 汇总了 2042 例受试者的 10 个随机临床试验结果显示, 硝酸酯可使急性心肌梗死病死率降低 35%。而超过 70 000 例样本量的 GISSI-3 和 ISIS-4 两项大规模临床研究结果显示, 在溶栓的基础上, 加用硝酸酯没有进一步显著降低急性心肌梗死的病死率。但由于这两项研究前组和对照组中硝酸酯使用比率高达 60.0%, 因此研究结果受到质疑。而样本量超过 80 000 例的 22 个急性心肌梗死的临床试验汇总分析显示, 对照组病死率为 7.7%, 硝酸酯组 7.4%, 因此, 在溶栓的基础上加

用硝酸酯, 可进一步小幅降低急性心肌梗死病死率, 每治疗 1000 例患者可减少 3 ~ 4 例死亡, 加之其抗缺血、改善心功能等作用明确, 因此硝酸酯仍是目前急性心肌梗死抗缺血治疗不可或缺的药物之一^[15-16]。

硝酸酯还可首选用于缓解冠状动脉痉挛引起的变异型心绞痛, 亦可使约半数的 X 综合征心绞痛患者的胸痛症状缓解^[16]。

2. 慢性稳定性心绞痛: 慢性稳定性心绞痛缺血性发作时应首选硝酸甘油终止发作。而在长期抗缺血治疗时, 应选用 β 受体阻滞剂, 硝酸酯或钙通道阻滞剂。临床实践中, 抗心绞痛治疗常采用联合用药。 β 受体阻滞剂与硝酸酯联合可相互取长补短。硝酸酯降低血压和心脏后负荷后, 可反射性增加交感活性, 使心肌收缩力增强、心率增快, 削弱其降低心肌耗氧量的作用, 而 β 受体阻滞剂可抵消这一不良反应; β 受体阻滞剂通过抑制心肌收缩力、减慢心率等, 可显著降低心肌做功和耗氧量, 但心率减慢, 伴随舒张期延长, 回心血量增加, 使左心室舒张末期容积和室壁张力增加, 部分抵消了其降低心肌耗氧的作用, 硝酸酯扩张静脉血管, 使回心血量减少, 可克服 β 受体阻滞剂的这一不利因素。因此, 两者合用较单独使用其中的任何一种可发挥更大的抗缺血效应^[18-21]。

3. 无症状性心肌缺血: 无症状性心肌缺血 (silent myocardial ischemia, SMI), 亦称隐匿性心肌缺血, 是指患者存在明确的缺血客观依据而无相应的临床症状, 其广泛存在于各类冠心病中, 研究表明, 80% ~ 100% 的心肌梗死、不稳定性心绞痛患者存在无症状性心肌缺血, 因此, 有典型心绞痛症状的心肌缺血仅是临床缺血事件的一小部分, 大部分缺血事件均是隐匿性的, 尤以老年、糖尿病、女性和合并心力衰竭时多见。大量研究证明, 频繁发作的一过性缺血 (大部分为隐匿性) 是急性冠状动脉综合征近期和远期不良预后的一个显著独立预测因素, 可使死亡、心肌梗死和再次血管重建术的危险增加 3 ~ 5 倍^[22-38]。因而, 在临床实践中, 尤其针对高危患者制定诊断和治疗策略时, 应重点考虑是否存在缺血的客观依据而非临床症状以及已有的背景治疗, 例如即使患者已实施了经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 等, 只要心肌缺血存在, 无论是有症状的, 还是隐匿性的, 都应使用 β 受体阻滞剂、硝酸酯/钙通道阻滞剂等进行长期的抗缺血治疗^[22-24]。表 1 列出了用于抗心肌缺血治疗的常用硝酸酯药物及剂量。

预防和控制缺血发作是各类冠心病治疗的重要目标, 硝酸酯是其中的重要组成部分, 与改善生活方式, 积极控制危险因素, 合并使用抗血小板药、他汀、 β 受体阻滞剂和 ACEI 或血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 等药物, 以及在高危患者中实施血管重建手术等综合措施联合应用, 可显著改善冠心病患者的生活质量和预后。

4. 在 PCI 手术中的应用: 在实施冠状动脉造影或 PCI 手术过程中, 冠状动脉内注射硝酸甘油可迅速缓解手术中的冠状动脉痉挛, 减轻由此导致的心肌缺血。此种方法还可用

表 1 抗心肌缺血治疗的常用硝酸酯药物及剂量

药物名称	常用剂量	起效时间	作用持续时间
硝酸甘油			
舌下含服	0.3~0.6 mg	2~3 min	20~30 min
喷剂	0.4 mg	2~3 min	20~30 min
透皮贴片	5~10 mg	30~60 min	8~12 h
静脉滴注	5~200 μg/min	即刻	连续静滴 12~24 h 即耐药
硝酸异山梨酯			
舌下含服	2.5~15 mg	3~5 min	1~2 h
口服平片	5~40 mg, 2~3 次/d	15~40 min	4~6 h
口服缓释制剂	40~80 mg, 1~2 次/d	60~90 min	10~14 h
静脉滴注	1.25~5 mg/h		连续静滴 12~24 h 即耐药
5-单硝酸异山梨酯			
口服平片	10~20 mg, 2 次/d	30~60 min	3~6 h
口服缓释制剂	60~120 mg 或 50~100 mg, 1 次/d	60~90 min	10~14 h

于鉴别冠状动脉狭窄的性质,冠状动脉内注射硝酸甘油后若狭窄迅速明显减轻或消失,说明狭窄是由导管尖端刺激等引起的冠状动脉痉挛所致,若狭窄更加严重,提示其为动脉粥样硬化病变所致,因为硝酸甘油扩张了正常冠状动脉段后,使原有狭窄显得更加严重。冠状动脉内注射硝酸甘油的常用剂量为 200 μg/次。若冠状动脉痉挛持续存在,可以 5~200 μg/min 的剂量静脉滴注硝酸甘油^[38-39]。

二、心力衰竭

1. 急性心力衰竭:静脉滴注硝酸甘油主要通过扩张静脉血管,降低心脏前负荷而迅速减轻肺淤血,是治疗急性心力衰竭广泛使用的血管扩张药物之一,尤其适用于合并高血压、冠状动脉缺血和重度二尖瓣关闭不全者。常以 10~20 μg/min 作为起始剂量,最高可增至 200 μg/min。亦可静脉滴注硝酸异山梨酯,起始剂量 1 mg/h,最高剂量 10 mg/h。用药过程中需持续严密监测血压和心率等^[17]。

2. 慢性心力衰竭:在 β 受体阻滞剂、ACEI 或 ARB 及利尿剂等标准治疗的基础上,对仍有明显充血性症状的慢性收缩性心力衰竭患者可加用硝酸酯,以减轻静息或活动时的呼吸困难症状,改善运动耐量^[40]。硝酸酯可显著改善冠心病合并心力衰竭时反复发作的心肌缺血。硝酸酯亦可减轻左心室射血分数正常的心功能不全患者的呼吸困难等症^[40]。

三、高血压危象和围手术期高血压

静脉滴注硝酸甘油是指南推荐的为数不多的治疗高血压危象的静脉制剂之一,从 5 μg/min 起始,用药过程中持续严密监测血压,避免使血压急剧过度下降,逐渐递增剂量,上限一般为 100 μg/min,尤其适用于冠状动脉缺血伴高血压危象者。静脉滴注硝酸甘油亦常用于围手术期的急性高血压

治疗,尤其是实施冠状动脉旁路移植术者^[10-11,41]。

硝酸酯的耐药性、发生机制和预防方法

一、定义、分类和发生机制

硝酸酯的耐药性(tolerance)是指连续使用硝酸酯后血液动力学和抗缺血效应的迅速减弱乃至消失的现象。可分为假性耐药(pseudotolerance)、真性耐药亦称血管性耐药(vascular tolerance)以及交叉性耐药(cross-tolerance)三类。假性耐药发生于短期(1 d)连续使用后,可能与交感-肾素-血管紧张素-醛固酮系统等神经激素的反向调节和血管容量增加有关。血管性耐药最为普遍,发生于长期(3 d 以上)连续使用后引起血管结构和功能的改变,交叉性耐药是指使用一种硝酸酯后,抑制或削弱其他硝酸酯或 NO 供体性血管扩张剂及内源性 NO 等的作用,后两者发生机制相似,可能与血管内过氧化物生成过多以及生物活化/转化过程异常等有关,如巯基耗竭可导致硝酸酯在血管内的生物转化异常而导致耐药^[42]。

硝酸酯的耐药现象是困扰其临床使用的最主要问题。任何剂型的硝酸酯使用不正确均可导致耐药,如连续 24 h 静脉滴注硝酸甘油,或不撤除透皮贴片,未以非耐药方式口服几个剂量的硝酸异山梨酯或 5-单硝酸异山梨酯等。早在 1888 年这一现象即被报告,随着硝酸酯的广泛应用,这一问题日益突出,但确切机制目前仍未明确^[41]。

硝酸酯一旦发生耐药不仅影响临床疗效,而且可能加剧内皮功能损害,对预后产生不利影响,因此长期使用硝酸酯时必须采用非耐药方法^[43-44]。

由于担心患者夜间出现心肌缺血发作,在临床实践中有些医生采用早晨予患者长效的缓释 5-单硝酸异山梨酯,傍晚再加作用时间较短的消心痛等硝酸异山梨酯药物的做法反而可加剧硝酸酯的耐药性,应予以避免。

二、预防耐药性的常用方法

硝酸酯耐药现象呈剂量和时间依赖,以及短时间内易于恢复等特点。克服耐药性常采用如下偏心给药方法:(1)小剂量、间断使用静脉滴注硝酸甘油及硝酸异山梨酯,每天提供 8~12 h 的无药期。(2)每天使用 12 h 硝酸甘油透皮贴片后及时撤除。(3)偏心方法口服硝酸酯,保证 8~12 h 的无硝酸酯浓度期(nitrate free interval)或低硝酸酯浓度期(nitrate low interval),给药方法可参考表 2。上述方法疗效确切,在临床中使用最为广泛^[10-11]。

有研究表明,巯基供体类药物、β 受体阻滞剂、他汀、ACEI 或 ARB 以及苯基吡嗪等药物可能对预防硝酸酯的耐药性有益,同时其又多是改善冠心病和心力衰竭预后的重要药物,因此提倡合并使用^[42,45]。

在无硝酸酯覆盖的时段可加用 β 受体阻滞剂,钙通道阻滞剂等预防心绞痛和血管反跳效应,心绞痛一旦发作可临时舌下含服硝酸甘油等予以终止^[10-11]。

硝酸酯的不良反应

(1)头痛:是硝酸酯最常见的不良反应,呈剂量和时间

表 2 避免硝酸酯耐药性的偏心给药方法

药物名称	给药方法
硝酸甘油	
静脉滴注	连续静滴 10~12 h 后停药,空出 10~12 h 的无药期
透皮贴片	贴敷 10~12 h 后撤除,空出 10~12 h 的无药期
硝酸异山梨酯	
静脉滴注	连续静滴 10~12 h 后停药,空出 10~12 h 的无药期
口服平片	每天 3 次给药,每次间隔 5 h 或每天 4 次给药,每次给药间隔 4 h
口服缓释制剂	每天 2 次给药,每次间隔 7~8 h
5-单硝酸异山梨酯	
口服平片	每天 2 次给药间隔 7~8 h
口服缓释制剂	每天 1 次给药

依赖性,如将初始剂量减半后可明显减少头痛的发生率,大部分患者服药 1~2 周后头痛可自行消失。阿司匹林亦可使之有效缓解。头痛的消失并不意味着抗心肌缺血效应的减弱或缺失。(2)面部潮红。(3)心率加快。(4)低血压:可伴随出现头晕、恶心等。(5)舌下含服硝酸甘油可引起口臭。(6)少见皮疹。(7)长期大剂量使用可罕见高铁血红蛋白血症^[10-11]。

硝酸酯的禁忌证

(1)对硝酸酯过敏。(2)急性下壁伴右室心肌梗死。(3)收缩压 < 90 mm Hg 的严重低血压。(4)肥厚性梗阻型心肌病。(5)重度主动脉瓣和二尖瓣狭窄。(6)心脏压塞或缩窄性心包。(7)限制性心肌病。(8)已使用磷酸二酯酶抑制剂(如西地那非等)。(9)颅内压增高^[10-11]。

下列情况亦应慎用:(1)循环低灌注状态。(2)心率 < 50 次/min,或 > 110 次/min。(3)青光眼。(4)肺心病合并动脉低氧血症。(5)重度贫血^[10-11]。

综上所述,硝酸酯在心血管疾病中规范应用的主要共识包括:(1)尽管临床使用广泛,但目前国内仍存在适应证掌握不严格、用药方法不正确、剂型选择不合理以及对耐药性重视程度不够等问题,需要规范。(2)任何剂型的硝酸酯连续应用 24 h 后可发生耐药,一旦发生不仅疗效减弱或缺失,而且可能造成内皮功能损害,对预后产生不良影响,因此长期使用必须采用偏心给药方法,保证提供每天 8~12 h 的无硝酸酯或低硝酸浓度期,期间可加用 β 受体阻滞剂等预防心绞痛反跳的发生。同一天中不应采用长、短效硝酸酯混合使用的方法给药(临时舌下含服硝酸甘油终止缺血急性发作除外),否则非但不能预防心绞痛的发生,还导致硝酸酯耐药。(3)硝酸酯是冠心病抗缺血治疗不可或缺的重要药物之一。只要存在明确的缺血客观依据,无论有无临床症状以及是否实施了 PCI 等血管重建术,都应使用硝酸酯等进行抗缺血治疗。(4)硝酸甘油主要用于控制缺血发作,硝酸异山梨酯和 5-单硝酸异山梨酯主要用于预防缺血发生。(5)5-单硝酸异山梨酯口服吸收完全,而静脉剂型没有药代动力学优

势,无临床应用价值。缓释 5-单硝酸异山梨酯的药代动力学特点决定了其适宜于长期抗缺血治疗。

专家组成员名单(按姓氏笔画为序):

万征 于波 马长生 马依彤 马爱群 方全 王建安 叶平 吕树铮 安丰双 朱文玲 严晓伟 吴学思 吴宗贵 张运 杨杰孚 杨跃进 沈卫峰 沈璐华 周玉杰 林曙光 柯元南 胡大一 赵水平 徐标 顾复生 高润霖 戚文航 黄从新 黄岚 黄峻 黄德嘉 傅向华 葛均波 蒋立新 韩雅玲 霍勇

参 考 文 献

- [1] Fung HL, Chung SJ, Bauer JA, et al. Biochemical mechanism of organic nitrate action. *Am J Cardiol*, 1992, 70:4B-10B.
- [2] Loscalzo J. Antiplatelet and antithrombotic effects of organic nitrates. *Am J Cardiol*, 1992, 70:18B-22B.
- [3] Diodati J, Theroux P, Latour JG, et al. Effects of nitroglycerin at therapeutic doses on platelet aggregation in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1990, 66: 683-688.
- [4] Abrams J. Mechanisms of action of the organic nitrates in the treatment of myocardial ischemia. *Am J Cardiol*, 1992, 70:683-688.
- [5] Brown BG. Dynamic mechanisms in human coronary stenosis. *Circ J*, 1984, 70:917-922.
- [6] Pupita G, Kaski JC, Galassi AR, et al. Myocardial ischemia caused by distal coronary-artery constriction in stable angina pectoris. *N Engl J Med*, 1990, 23:514-520.
- [7] Bassenge E. Coronary vasomotor responses: role of endothelium and nitrovasodilators. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1994, 8:601-610.
- [8] Bassenge E. Nitrates in different vascular beds, nitrate tolerance, and interactions with endothelial function. *Am J Cardiol*, 1992, 70: B23-B29.
- [9] Dupuis J. Nitrates in congestive heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1994, 8:501-507.
- [10] Abrams J, Frishman W. The Organic Nitrates and Nitroprusside// Frishman W, Sonnenblick E, Sica D. Cardiovascular Pharmacotherapeutics. The second edition. The United State of America. The McGraw-Hill Companies, 2003:203-214.
- [11] Mueller R, Scheidt S. Nitroglycerin//Messerli F. Cardiovascular Drug Therapy. The second edition. The United States of America. W. B. Saunders Company, 1996:865-890.
- [12] Taylor T, Chasseaud LF, Major R, et al. Isosorbide 5-mononitrate pharmacokinetics in humans. *Biopharm Drug Dispos*, 1981, 2: 255-263.
- [13] Major RM, Taylor T, Chasseaud LF, et al. Isosorbide 5-mononitrate kinetics. *Clin Pharmacol Ther*, 1984, 35:653-659.
- [14] 陈钧, 蒋新国, 江文明, 等. 硝酸酯类药物不同途径给药后的药动学比较. *中国新药与临床杂志*, 2004, 23:239-242.
- [15] Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines: developed in collaboration with the canadian cardiovascular society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 writing group to review new evidence and update the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients With ST-elevation myocardial infarction, writing on behalf of the 2004 writing committee. *Circulation*, 2008, 117:296-329.
- [16] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non

- ST-elevation myocardial infarction; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 2002 guidelines for the management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction); developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the society for cardiovascular angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons; endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*, 2007, 116: e148-e304.
- [17] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*, 2008, 29: 2388-2442.
- [18] Fox K, Garcia M, Ardissio D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: full text. *Eur Heart J*, 2006;1-63.
- [19] Fraker TD Jr, Fihn SD, Gibbons RJ, et al. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines writing group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation*, 2007, 116: 2762-2772.
- [20] 中华心血管病杂志编辑委员会, 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南. *中华心血管病杂志*, 2007, 35: 195-206.
- [21] Mickley H. Ambulatory ST segment monitoring after myocardial infarction. *Br Heart J*, 1994, 71: 113-114.
- [22] Guterman DD. Silent myocardial ischemia. *Circ J*, 2009, 73: 785-797.
- [23] Amanullah AM, Lindvall K. Prevalence and significance of transient--predominantly asymptomatic--myocardial ischemia on Holter monitoring in unstable angina pectoris, and correlation with exercise test and thallium-201 myocardial perfusion imaging. *Am J Cardiol*, 1993, 72: 144-148.
- [24] Cohn FP, Fox MK, Daly C, et al. Silent Myocardial Ischemia. *Circulation*, 2003, 108: 1263-1277.
- [25] Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, et al. Silent ischemia predicts infarction and death during 2 year follow-up of unstable angina. *J Am Coll Cardiol*, 1987, 10: 756-760.
- [26] Bugiardini R, Pozzati A, Borghi A, et al. Angiographic morphology in unstable angina and its relation to transient myocardial ischemia and hospital outcome. *Am J Cardiol*, 1991, 67: 460-464.
- [27] Nademanee K, Intarachot V, Josephson AM, et al. Prognostic significance of silent myocardial ischemia in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol*, 1987, 10: 1-9.
- [28] Pozzati A, Bugiardini R, Borghi A, et al. Transient ischaemia refractory to conventional medical treatment in unstable angina; angiographic correlates and prognostic implications *Eur Heart J*, 1992, 13: 360-365.
- [29] Gottlieb SO, Gottlieb HS, Achuff CS, et al. Silent Ischemia on Holter Monitoring Predicts Mortality in High-risk Postinfarction Patients. *JAMA*, 1988, 259: 1030-1035.
- [30] Pamela O, Chandra CN, Gottlieb OS. Frequency and importance of silent myocardial ischemia identified with ambulatory electrocardiographic monitoring in the early in-hospital period after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1990, 65: 267-270.
- [31] Bonaduce D, Petretta P, Lanzillo T, et al. Prevalence and prognostic significance of silent myocardial ischaemia detected by exercise test and continuous ECG monitoring after acute myocardial infarction *Eur Heart J*, 1991, 12: 186-193.
- [32] Langer A, Minkowitz J, Dorian P, et al. Pathophysiology and prognostic significance of Holter-detected ST segment depression after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 1992, 20: 1313-1317.
- [33] Mickley H, Nielsen RJ, Berning J, et al. Prognostic significance of transient myocardial ischaemia after first acute myocardial infarction; five year follow up study. *Br Heart J*, 1995, 73: 320-326.
- [34] Solimene MC, Ramires JA, Gruppi CJ, et al. Prognostic significance of silent myocardial ischemia after a first uncomplicated myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 1993, 38: 41-47.
- [35] Stevenson R, Ranjadayan K, Wilkinson P, et al. Assessment of Holter ST monitoring for risk stratification in patients with acute myocardial infarction treated by thrombolysis. *Br Heart J*, 1993, 70: 233-240.
- [36] Stevenson RN, Wilkinson P, Marchant BG, et al. Relative value of clinical variables, treadmill stress testing, and Holter ST monitoring for postinfarction risk stratification. *Am J Cardiol*, 1994, 74: 221-225.
- [37] Gill JB, Cairns JA, Roerts RS, et al. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring early after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1996, 334: 65-71.
- [38] Lotze U, Özbek C, Verk U, et al. Three-year follow-up of patients with silent ischemia in the subacute phase of myocardial infarction after thrombolysis and early coronary intervention. *Int J Cardiol*, 1999, 71: 167-178.
- [39] Thomas AC, Davies MJ, Dilly S, et al. Potential errors in the estimation of coronary arterial stenosis from clinical arteriography with reference. To the shape of the coronary arterial lumen. *Br Heart J*, 1986, 55: 129-139.
- [40] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines; developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*, 2009, 119: e391-e479.
- [41] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 2003, 289: 2560-2572.
- [42] Münzel T, Daiber A, Mülsch A, et al. Explaining the phenomenon of nitrate tolerance. *Circ Res*, 2005, 97: 618-628.
- [43] Münzel T, Wenzel P, Daiber A. Do we still need organic nitrates? *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49: 1296-1299.
- [44] Thomas GR, DiFabio JM, Gori T, et al. Once daily therapy with isosorbide-5-monomonitrate causes endothelial dysfunction in humans, evidence of a free-radical-mediated mechanism. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49: 1289-1295.
- [45] Thomas M, Hanke M, Mark H, et al. Effects of a nitrate-free interval on tolerance, vasoconstrictor sensitivity and vascular superoxide production. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36: 628-634.

(收稿日期: 2010-07-08)

(本文编辑: 宁田海)

硝酸酯在心血管疾病中规范化应用的专家共识

作者: [中华医学会心血管病学分会](#), [中华心血管病杂志编辑委员](#), [Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association](#), [Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology](#)

作者单位:

刊名: [中华心血管病杂志](#) 

英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF CARDIOLOGY](#)

年, 卷(期): 2010, 38(9)

被引用次数: 1次

参考文献(45条)

1. [Micldey H;Nielsen RJ;Beming J](#) [Prognostic significance of transient myocardial ischaemia after first acute myocardial infarction:five year follow up study](#)[外文期刊] 1995(4)
2. [Langer A;Minkowitz J;Dorian P](#) [Pathophysiology and prognostic significance of Holter-detected ST segment depression after myocardial infarction](#)[外文期刊] 1992
3. [Bassenge E](#) [Coronary vasomotor responses:role of endothelium and nitrovasodilators](#) 1994
4. [Pupita G;Kaski JC;Galassi AR](#) [Myocardial ischemia caused by distal coronary-artery constriction in stable angina pectoris](#) 1990
5. [Brown BG](#) [Dynamic mechanisms in human coronary stenosis](#) 1984
6. [Amanullah AM;Lindvall K](#) [Prevalence and significance of transient--predominantly asymptomatic--myocardial ischemia on Holter monitoring in unstable angina pectoris,and correlation with exercise test and thallium-201 myocardial perfusion imaging](#)[外文期刊] 1993
7. [Gutterman DD](#) [Silent myocardial ischemia](#)[外文期刊] 2009(5)
8. [Diodati J;Theroux P;Latour JG](#) [Effects of nitroglycerin at therapeutic doses on platelet aggregation in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction](#)[外文期刊] 1990
9. [Major RM;Taylor T;Chasseaud LF](#) [Isosorbide 5-mononitrate kinetics](#) 1984
10. [Taylor T;Chasseaud LF;Major R](#) [Isosorbide 5-mononitrate pharmacokinetics in humans](#) 1981
11. [Mueller R;Scheidt S](#) [Nitroglycerin](#) 1996
12. [Thomas M;Hanke M;Mark H](#) [Effects of a nitrate-free interval on tolerance, vasoconstrictor sensitivity and vascular superoxide production](#)[外文期刊] 2000(2)
13. [Thomas GR;DiFabio JM;Gori T](#) [Once daily therapy with isosorbide-5-mononitrate causes endothelial dysfunction in humans,evidence of a free-radical-mediated mechanism](#) 2007
14. [Münzel T;Wensel P;Daiber A](#) [Do we still need organic nitrates](#) 2007
15. [Münzel T;Daiber A;Mülsch A](#) [Explaining the phenomenon of nitrate tolerance](#) 2005
16. [Chobanian AV;Bakris GL;Black HR](#) [The seventh report of the Joint National Committee on prevention,detection,evaluation,and treatment of high blood pressure:the JNC 7report](#)[外文期刊] 2003(19)
17. [Dupuis J](#) [Nitrates in congestive heart failure](#) 1994
18. [Bassenge E](#) [Nitrates in different vascular beds,nitrate tolerance,and interactions with endothelial function](#) 1992
19. [Abrams J](#) [Mechanisms of action of the organic nitrate in the treatment of myocardial ischemia](#)

20. [Hunt SA;Abraham WT;Chin MH](#) 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults:a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines:developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation 2009
21. [Thomas AC;Davies MJ;Dilly S](#) Potential errors in the estimation of coronary arterial stenosis from clinical arteriography with reference to the shape of the coronary arterial lumen[外文期刊] 1986
22. [Lotze U;\(O\)zbek C;Verk U](#) Three-year follow-up of patients with silent ischemia in the subacute phase of myocardial infarction after thrombolysis and early coronary intervention[外文期刊] 1999
23. [Gill JB;Cairns JA;Roerts RS](#) Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring early after myocardial infarction[外文期刊] 1996(2)
24. [Stevenson RN;Wilkinson P;Marchant BG](#) Relative value of clinical variables, treadmill stress testing, and Holter ST monitoring for postinfarction risk stratification[外文期刊] 1994
25. [Stevenson R;Ranjadayalan K;Wilkinson P](#) Assessment of Holter ST monitoring for risk stratification in patients with acute myocardial infarction treated by thrombolysis 1993
26. [Solimene MC;Ramires JA;Gruppi CJ](#) Prognostic significance of silent myocardial ischemia after a first uncomplicated myocardial infarction[外文期刊] 1993
27. [Bonaduce D;Petretta P;Lanzillo T](#) Prevalence and prognostic significance of silent myocardial ischaemia detected by exercise test and continuous ECG monitoring after acute myocardial infarction 1991
28. [Pamela O;Chandra CN;Gottlieb OS](#) Frequency and importance of silent myocardial ischemia identified with ambulatory electrocardiographic monitoring in the early in-hospital period after acute myocardial infarction 1990
29. [Gottlieb SO;Gottlieb HS;Achuff CS](#) Silent Ischemia on Holter Monitoring Predicts Mortality in High-risk Postinfarction Patients[外文期刊] 1988
30. [Pozzati A;Bugiardini R;Borghi A](#) Transient ischaemia refractory to conventional medical treatment in unstable angina:angiographic correlates and prognostic implications 1992
31. [Nademanee K;Intarachot V;Josephson AM](#) Prognostic significance of silent myocardial ischemia in patients with unstable angina[外文期刊] 1987
32. [Bugiardini R;Pozzati A;Borghi A](#) Angiographic morphology in unstable angina and its relation to transient myocardial ischemia and hospital outcome 1991
33. [Gottlieb SO;Weisfeldt ML;Ouyang P](#) Silent ischemia predicts infarction and death during 2 year follow-up of unstable angina[外文期刊] 1987
34. [Cohn FP;Fox MK;Daly C](#) Silent Myocardial Ischemia[外文期刊] 2003
35. [Loscalzo J](#) Antiplatelet and antithrombotic effects of organic nitrates 1992
36. [Micley H](#) Ambulatory ST segment monitoring after myocardial infarction 1994
37. 《中华心血管病杂志》编辑委员会 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南 2007
38. [Fraker TD Jr;Fihn SD;Gibbons PJ](#) 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines

- [for the management of patients with chronic stable angina:a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines writing group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina](#) 2007
39. [Fox K;Garcia M;Ardisson D Guidelines on the management of stable angina pectoris:full text](#) 2006
40. [Dickstein K;Cohen-Solal A;Filippatos G ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008:the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology.Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC \(HFA\) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine \(ESICM\)](#) [外文期刊] 2008(19)
41. [Anderson JL;Adams CD;Antman EM ACC/AHA 2007guidelines for the management of patients with unstable angina/nonST-elevation myocardial infarction:a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines \(writing committee to revise the 2002guidelines for the management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction \)](#):developed in collaboration with the Am 2007
42. [Antman EM;Hand M;Armstrong PW 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial Infarction:a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines:developed in collaboration with the canadian cardiovascular society endorsed by the American Academy of Family Physicians:2007 writing group to review new evidence and up](#) 2008
43. [陈钧;蒋新国;江文明 硝酸酯类药物不同途径给药后的药动学比较](#) [期刊论文]-[中国新药与临床杂志](#) 2004(4)
44. [Abrams J;Frishman W The Organic Nitrates and Nitroprusside](#) 2003
45. [Fung HL;Chung SJ;Bauer JA Biochemical mechanism of organic nitrate action](#) 1992

引证文献(1条)

1. [宋素异. 秦川. 赵志刚 硝酸酯类药物的临床应用与选用比较](#) [期刊论文]-[药品评价](#) 2011(4)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhxxgb201009002.aspx