

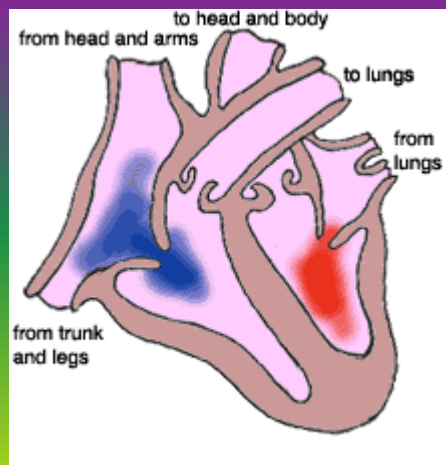


Chapter 22

抗心绞痛药

刘华忠 Prof. & Ph. D.

广东海洋大学化学与环境学院



冠脉循环与心绞痛的发病机制

1

- 冠脉循环的解剖特点

2

- 冠脉循环的生理特点

3

- 冠脉血流量的调节

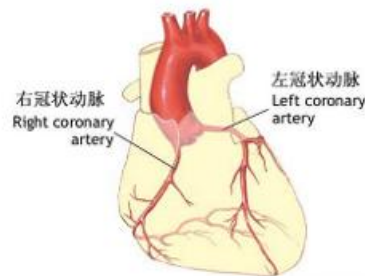
4

- 影响心肌耗氧量的因素

5

- 心绞痛的病理生理机制

冠脉循环的解剖特点:



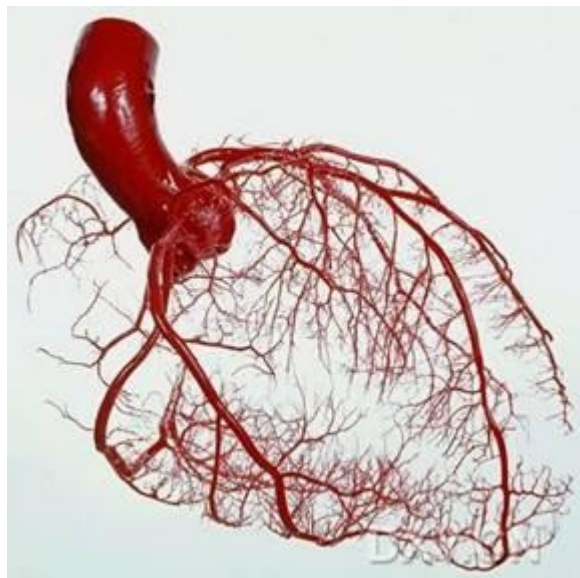
- 营养心脏本身的血液循环。
- 左右冠状动脉由主动脉根部分出，主干行走于心脏表面，小分支垂直心脏表面穿入心肌，在心内膜下层分成网。
- 左冠状动脉主要供应左心室前部，由冠状窦流回右心房；
右冠状动脉主要供应左心室后部和右心室，回流右心室。
- 正常冠脉侧支较细，血流量小，若堵塞不易快速建立侧支循环，常可导致心肌梗死。

冠脉循环的供血关系:

- 1、右房、右室：由右冠状动脉供血。
- 2、左室：其血液供应50%来自于左前降支，主要供应左室前壁和室间隔，30%来自回旋支，主要供应左室侧壁和后壁，20%来自右冠状动脉(右优势型)，供应范围包括左室下壁(膈面)、后壁和室间隔。但左优势型时这些部位由左旋支供血，均衡型时左右冠脉同时供血。
- 3、室间隔：前上2/3由前降支供血，后下1/3由后降支供血。冠状动脉狭窄造影(箭头充盈缺损处为狭窄)
- 4、传导系统：窦房结的血液60%由右冠状动脉供给，40%由左旋支供给；房室结的血液90%由右冠状动脉供给，10%由左旋支供给；右束支及左前分支由前降支供血，左后分支由左旋支和右冠状动脉双重供血，所以，临床上左后分支发生传导阻滞较少见。左束支主干由前降支和右冠状动脉多源供血。

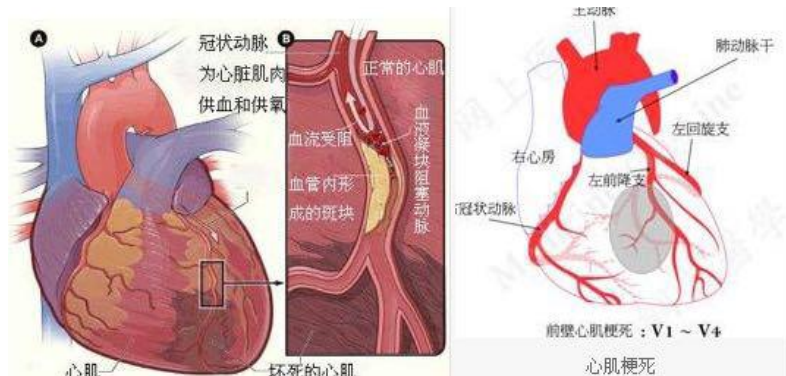
冠脉循环的生理特点:

- 血流快
- 流量大
- 平静时 动—静脉血含氧量差很大
- 血流量随心动周期波动【心缩时小，心舒时大】



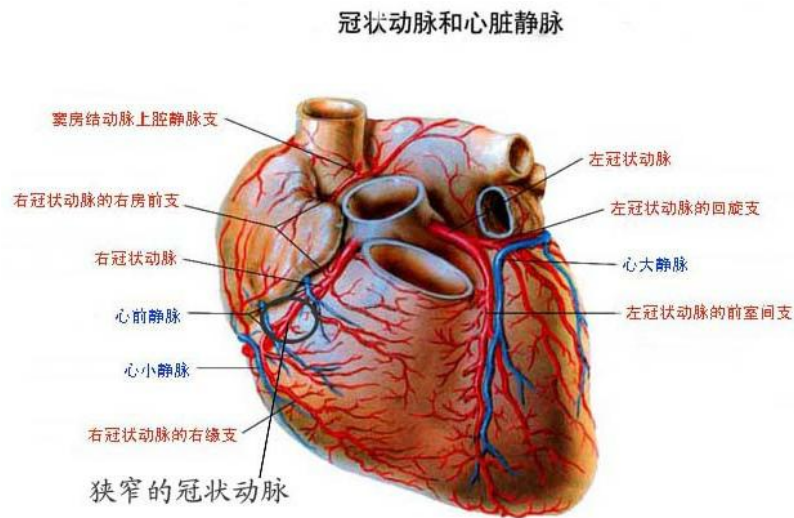
冠脉血流量的调节：

- 心肌代谢水平对冠脉循环血流量的影响（**主要**）
代谢产物（如，腺苷）直接调节冠脉血管舒张与收缩
- 神经调节【迷走神经、交感神经】（**次要**）
- 激素调节【Adr、NA、 $T_{3/4}$ 、血管加压素、血管紧张素II】



影响心肌耗氧量的因素:

- 心肌分解代谢
- 心室壁肌张力
- 射血时间
- 心率
- 心室收缩力



心绞痛的病理生理机制:

- 心绞痛是冠状动脉供血不足，心肌急剧、暂时的缺血和缺氧所引起的临床综合征。

胸骨后及心前区阵发性绞痛或闷痛，并可放射至左上肢。

病因：缺血、缺氧所致乳酸、丙酮酸或激肽类似物。

- **病理生理机制：** 心肌需氧量增加 & 冠脉供血不足



心绞痛的临床类型及抗心绞痛药物的分类

1

- 心绞痛的临床分类

2

- 抗心绞痛药物的作用方式与分类



 **口痛**
是心绞痛吗?

心绞痛的临床分类：

- 劳累性心绞痛

劳累、情绪或其他增加心肌需氧量的因素诱发，休息或舌下含用硝酸甘油后迅速消失。【稳定型、初发型、恶化型】

- 自发性心绞痛

发病与心肌需氧量增加无关，与冠状动脉血流储备量减少有关。程度轻时限长，硝酸甘油无效

- 混合性心绞痛

心肌需氧量增加明显或不明显均可发生

- 不稳定型心绞痛

介于稳定性劳累心绞痛和心肌梗死的中间状态。

抗心绞痛药物的作用方式与分类：

药物作用方式：

- 扩张血管、减慢心率、降低左室舒张末期容积：减少心肌耗氧
- 扩张冠脉、促进侧支循环、促进血液重新分布：增加心肌供氧
- 促进脂代谢转化为糖代谢：改善心肌代谢
- 抑制血小板聚集：抗血栓

药物分类：

(1) 按照治疗目标分类

- 改善症状药物：硝酸酯类、钙拮抗剂、 β 受体阻断剂
- 改善预后药物：阿司匹林、他汀类降脂药、ACEI、 β 受体阻滞剂

(2) 按照作用机制分类

- 硝酸酯类及亚硝酸之类：
 1. 降低心肌耗氧量：对阻力血管和容量血管都有扩张作用，减轻心脏前后负荷
 2. 使冠脉血流量重新分配：增加心内膜下供血
- β 肾上腺素受体阻断药：普萘洛尔
- 钙通道阻滞剂：硝苯地平
- 抗血小板（活化、黏附、聚集）和抗血栓药：阿司匹林
- 其他抗心绞痛药：尼可地尔、他汀类降脂药、ACEI

硝酸酯类和亚硝酸酯类

硝酸酯类：硝酸甘油、硝酸异山梨酯、单硝酸异山梨酯。

亚硝酸酯类：亚硝酸异戊酯。副作用大，现已少用。

- 硝酸甘油：

【体内过程】

舌下含服，粘膜易吸收。

2-3min起效， $t_{\max}=3-10\text{min}$ ， $t_{1/2}=3\text{min}$ 。

肝脏，脱硝基而失效，后与葡萄糖醛酸结合，肾脏排泄。

硝酸甘油贴（5-10mg），胸前或上臂皮肤，贴皮时间应 $< 8\text{h}$ 。

【药理作用】

1、对血管作用

舒张全身动、静脉血管，但舒张毛细血管后静脉（容量血管）远比舒张小动脉作用强。

对较大的冠状动脉也有明显舒张作用，对毛细血管括约肌作用弱。

总体效应：

血液储积于静脉及下肢血管，静脉回流减少，降低前负荷、心室充盈度与室壁肌张力。

动脉收缩压降低 $1.3\sim 2.0\text{kPa}$ ，舒张压不变，后负荷略降。

舒张头、面、颈、皮肤血管及肺血管。

2、对心脏作用

对心脏无明显作用。

对正常人及无心功能衰竭的冠心病患者：

输出量（每搏或每分钟）减少

心率不变或轻度加快

剂量加大——导致降压而反射性心率加快。

心绞痛患者：

舌下含药（硝酸甘油）数分钟后，心脏负荷迅速减轻：心室舒张末压下降，心室内径减少，外周血管阻力下降 >>> 左心室功能改善，心肌耗氧量明显下降。

【抗心绞痛作用机制】

- 1、降低心脏耗氧量【降低心室肌张力和氧耗】
- 2、扩张冠状动脉【改善缺血区血液供应】
- 3、增加心内膜供血，改善左室顺应性【降低左室舒张末压，舒张冠脉血管】
- 4、保护缺血心肌细胞【NO促进释放PGI₂和CGRP，扩张血管】
- 5、硝酸酯类及释放的NO，能抑制血小板聚集和粘附【抗血栓】

【舒血管作用机制】



【临床应用】

- 1、心绞痛
- 2、急性心梗
- 3、充血性心衰
- 4、急性呼吸衰竭及肺脏动脉高压

【不良反应】

短时面颊皮肤发红，搏动性头痛。

大剂量>>>体位性低血压和晕厥；眼内血管扩张，升高眼内压；

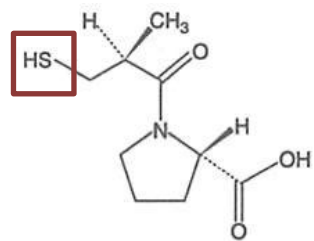
过大剂量>>>血压过度下降、冠脉灌注压过低，反射性兴奋交感神经、增加心率、加强心肌收缩而增加耗氧量进而加重心绞痛。

超剂量>>>高铁血红蛋白症

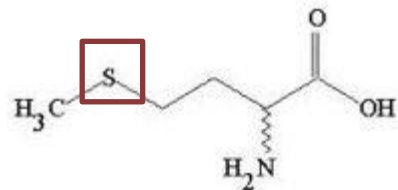
连续用药2~3周后，可出现耐药，停药1-2周后，耐药可消失。

耐药的原因：

- 1、受体巯基耗竭
- 2、药物诱发的氧化应激



卡托普利



Met

耐药克服措施：

调整给药次数和剂量。不宜频繁给药，采用最小剂量和间歇给药。

每天给药间歇期必须 > 8h。

补充含巯基药物，如加用卡托普利、**Met**，等。

β 受体阻断药

β 受体阻断药：普萘洛尔、吲哚洛尔、噻吗洛尔。

β_1 受体阻断药：阿替洛尔、美托洛尔、比索洛尔。

• 普萘洛尔：

【药理作用】

1、降低心肌耗氧量。

阻断 β 受体、降低心率和心肌收缩力，减少耗氧

2、改善缺血区的供血。

1、扩张冠脉血管，增加供血

2、减慢心率，延长舒张期，冠脉灌流时间延长

3、改善心肌代谢。

1、抑制心肌脂肪酶，心肌游离脂肪酸减少

2、改善心肌缺血区摄取与利用葡萄糖

减少耗氧

4、促进血红蛋白释放氧，增加氧供给。

【临床应用】

治疗稳定和不稳定型心绞痛，减少发作次数，更适用于兼患高血压或心律失常者。

对心肌梗死患者也有疗效，缩小梗死范围，降低患者死亡率。

禁用：与冠脉痉挛有关的变异型心绞痛。

可与硝酸酯类药物合用：

- ①降低耗氧量；
- ②消除硝酸酯类引起的反射性心率加快和心肌收缩力加强；
- ③硝酸酯类可缩小 β 阻断药引起的心室容积增大、射血时间延长。

【不良反应与禁忌症】

个体有效剂量差异大，血药浓度相差20倍。

应从小剂量开始，每隔数日增加10~20mg，多数患者用量可达80~240mg/day。

久用停药时，应逐渐减量。防止停药反跳现象。

禁用：

心功能不全、心动过缓、支气管哮喘、有哮喘既往史、血脂异常

钙拮抗药

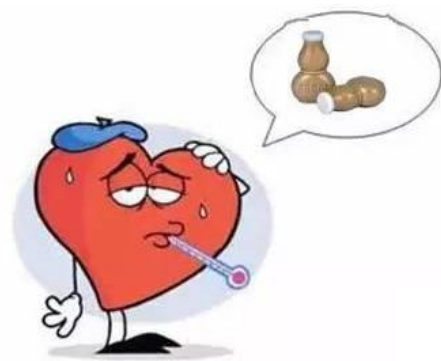
二氢吡啶类：选择血管平滑肌，较少影响心脏

非二氢吡啶类：对血管和心脏均有作用

钙拮抗剂作用广泛，用作心绞痛药：硝苯地平、维拉帕米、地尔硫卓、普尼拉明、维拉帕米、苄普地尔

【抗心绞痛作用机制】 阻断钙通道，抑制 Ca^{2+} 内流。

- 1、降低心肌耗氧量【张力减弱、心率降低，血管平滑肌松弛】
- 2、舒张冠状血管
- 3、保护缺血心肌细胞【降低胞内 Ca^{2+} ，避免细胞死亡】
- 4、抑制血小板聚集



【临床应用】

对冠脉痉挛所致的变异型心绞痛最为有效，也可用于稳定和不稳定型心绞痛。

对急性心肌梗死能**促进侧枝循环**，缩小梗死范围。

对**支气管平滑肌无收缩作用**，但具有一定程度的扩张。因此，对伴有哮喘和阻塞性肺病更为适用。

可用于：伴有外周血管痉挛性疾病的心绞痛患者。

【不良反应】

常见：头痛、眩晕、恶心、心悸、便秘、面部潮红、踝部水肿。

慎（禁）用：重度心衰、不稳定性房室传导阻滞、低血压、孕妇

肝功能不全、哺乳期妇女

- 硝苯地平（心痛定）

舒血管为主，对心肌抑制作用弱，主要用于变异型心绞痛，对伴高血压的患者尤为适用。

扩张冠脉、降低血压作用很强。

- 维拉帕米

可用于稳定型和不稳定型心绞痛，特别适用于有心律失常的心绞痛患者。

- 地尔硫卓

作用居于硝苯地平 and 维拉帕米之间。

- 普尼拉明、哌克昔林

可用于各种心绞痛治疗。

抗血小板和抗血栓形成药

抗血小板药：阿司匹林、利多格雷、噻氯吡啶、氯吡格雷，

糖蛋白 II b/ IIIa受体抗体

抗凝血药：低分子量肝素、华法林

其他抗心绞痛药

尼可地尔、吗多明、ACEI、ARB、他汀类药物、曲美他嗪、伊伐布雷定

期待下一章！

Chapter 23

抗动脉粥样硬化药

Thank you