

血管紧张素转换酶抑制剂不良反应回顾性分析

陈丽芳(天津市海河医院药剂科, 天津 300350)

摘要: **目的** 探讨血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)所致不良反应的临床特征及相关因素, 为临床合理用药提供参考依据。**方法** 检索 1989 年 1 月—2010 年 4 月国内医药期刊报道的 ACEI 致不良反应案例, 得到符合标准的病例 838 例, 并对其统计、分析。**结果** ACEI 所致不良反应在高龄组较多。不良反应累及机体多个系统, 以呼吸系统最多(581 例, 占 69.33%), 不良反应预后总体较好。**结论** 引发 ACEI 不良反应的原因很多, 正确认识并全方位监测可有效减少甚至避免不良反应的发生。

关键词: 血管紧张素转换酶抑制剂; 不良反应; 分析

中图分类号: R994.11 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2011)03-0208-04

Literature Analysis of Adverse Drug Reaction Induced by Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor

CHEN Lifang(*Department of Pharmacy, Tianjin Haihe Hospital, Tianjin 300350, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To discuss the characteristics and generally clinical patterns of adverse drug reaction(ADR) induced by angiotensin converting enzyme inhibitor(ACEI). **METHODS** The 838 ADR cases induced by ACEI which were reported in internal medical journals published from Jan 1989 to Apr 2010 were collected by retrieving China hospital digital library and analyzed statistically. **RESULTS** The ADR cases induced by ACEI are much more in the elder. The ADRs involved multiple systems, especially the respiratory system (581 cases, 69.33%). The prognosis of ADR is generally good. **CONCLUSION** The cause of ADR induced by ACEI is varied. Correct understanding and omnibearing monitoring can effectively reduce or even avoid the occurrence of ADR induced by ACEI.

KEY WORDS: angiotensin converting enzyme inhibitor; adverse drug reaction; literature analysis

作者简介: 陈丽芳, 女, 硕士, 副主任药师 Tel: (022)58830136 E-mail: hebeiyike222@126.com

血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI), 是一种前体药物, 水解后生成活性物质, 可抑制血管紧张素转换酶, 阻止血管紧张素 I 转化为血管紧张素 II, 使全身外周血管舒张, 降低血管阻力, 从而产生降压作用。从1985年Sesoko报道了第1例口服ACEI——卡托普利引起咳嗽^[1]以来, ACEI类药物引发的不良反应(ADR)日益为人们所重视, 对其ADR的发生也时有报道, 有些还较为严重, ADR的发生直接影响病人的用药依从性。为研究其ADR发生的规律和特点, 指导临床合理用药, 本文通过文献检索, 对其进行了统计、分析。

1 资料与方法

检索中国维普资讯数据库和中国医院数字图书馆(CNKI)1989年1月—2010年4月收录的国内公开发行的主要医药期刊报道的有关ACEI类药物引发的ADR进行统计。经剔除同一病例不同期刊重复报道及病例报道过于简单的文献后, 得到有效病例838例。采用回顾性分析的方法对患者年龄、性别、具体药物及引发频次、严重病例进行分类统计分析。

2 结果

2.1 一般情况

838例ACEI类药物引发的ADR中, 有58例性别不详, 其余男396例(50.77%), 女384例(49.23%); 年龄最小6岁, 最大85岁, 平均年龄(57.73±11.28)岁。其中死亡病例4例。

2.2 出现时间

服用ACEI后第1天内出现ADR的只有53例(6.34%), 其余均在用药2 d后出现, 平均时间(18.25±23.28)d, 提示ACEI类药物引发的ADR主要是迟发反应。其中1 h内出现的有15例(1.79%), 主要为一些过敏反应。用药时间最短的是5 min, 为舌下含服卡托普利, 出现急性心梗^[2]。用药时间最长为3年, 病人间断服用卡托普利3年, 因血压升高, 加量, 导致上消化道出血^[3]。

2.3 用药情况

在分析中发现ADR涉及9种ACEI, ADR的发生比例也不尽相同, 其中卡托普利引发例数最多, 为657例(78.40%)。提示: ACEI类药物引发ADR的多少与药品上市时间和使用频率有关。ADR所涉及的药物、发生例数及构成比详见表1。

表1 不良反应涉及药物

Tab 1 ADRs involved medicine

药品名称	例数/例	构成比/%
卡托普利	657	78.40
贝那普利	58	6.92
依那普利	81	9.66
雷米普利	15	1.79
赖诺普利	6	0.72
咪达普利	1	0.12
培哚普利	10	1.20
福辛普利	9	1.07
西拉普利	1	0.12
合计	838	100.00

2.4 累及器官或系统

由统计分析结果可见, ACEI类药物引发ADR以呼吸系统损害为主。ADR累及器官或系统及临床表现见表2。

表2 不良反应类型、涉及系统及主要临床表现

Tab 2 Type of ADRs, involved systems and main clinical manifestations

累及器官或系统	例数/例	构成比/%	不良反应类型(例次)
呼吸系统	581	69.33	咳嗽(553), 声嘶(6), 哮喘(6), 喉头水肿(1), 呼吸抑制(2), 呼吸衰竭(3), 咽部不适(7), 鼻出血(3)
皮肤	48	5.73	血管神经性水肿(18), 皮疹(25), 龟头溃疡(3), 色素沉着(2)
消化系统	43	5.13	口舌溃疡(8), 牙龈增生(2), 颌下腺水肿(3), 上消化道出血(1), 味觉障碍(12), 呕吐(2), 反流性食管炎(1), 肝损害(8), 腹泻(6)
心血管系统	36	4.30	心梗(3), 低血压(21), 血压升高(1), 心衰(3), 心律失常(6), 房性早搏(2)
泌尿生殖系统及乳腺	62	7.40	肾损害(42), 尿频(2), 阴道瘙痒(1), 性功能障碍(1), 乳腺增生(4), 尿潴留(2), 血尿(5), 阴囊水肿(1), 蛋白尿(4)
神经系统	6	0.72	视觉障碍(2), 语言障碍(2), 眩晕(2)
全身性	13	1.55	高热(5), 过敏性休克(5), 抽搐(1), 昏迷(2)
骨骼系统	11	1.31	关节疼痛(2), 肌肉痉挛(5), 关节炎(2), 膝关节水肿(1), 关节腔积液(1)
血液系统	33	3.94	粒细胞减少(2), 白细胞减少(5), 血小板减少(1), 再生障碍性贫血(2), 低血糖(2), 血糖升高(2), 高血钾(17), 低血钾(1), 低血钠(1)
其他	5	0.60	晕厥(2), 耐药(1), 球结膜充血(2)
合计	838	100.00	

2.5 转归

ACEI类药物引发ADR后应立刻停药, 积极治疗。838例病例中, 有4例(0.48%)死亡, 其中血小板降低1例^[4], 再生障碍性贫血1例^[5], 心脏骤停1例^[6], 高血钾1例^[7], 其他病例预后良好。

3 讨论

ACEI类药物引发ADR涉及不同年龄人群, 但是中老年人占多数, 大于40岁的病例有806例(占96.18%), 这与高血压的发病人群为中老年人有关; 男女比例几乎相等(1:1.03), 提示: ACEI类药物引发的ADR与性别无显著关系。

从用药后的ADR发生时间上看, 迟发反应较多, 最长者可达3年。从ADR报道可见, 即发ADR比迟发ADR严重, 应引起医药工作者的高度注意。

3.1 引发ADR的机制

由分析结果可知, ACEI类药物引发的ADR可累及全身各个系统, 其中以呼吸系统损害病例最多(581例, 69.33%), 主要表现为咳嗽、声嘶、咽部不适等, 有研究认为^[8]其发生机理可能是血管紧张素转化酶在促进血管紧张素I向血管紧张素II转化的同时也参与缓激肽、P物质等炎症介质的分解, 所以ACEI类药物抑制血管紧张素转化酶的同时, 气道中炎症介质积聚, 引起咳嗽。从统计的文献分析, 缓激肽与咳嗽的发生有关, 并可以诱发患者咳嗽。

缓激肽水平的改变与ACEI类药物引发的血管神经性水肿也有一定的关系, 缓激肽、P物质、以及前列腺素的水平升高, 则可诱发血管神经性水肿的发生^[9]。

此外, 在咳嗽病例中女性多于男性(312:241), 尤其更年期女性, 有人认为^[8]可能是与绝经后的女性雌激素水平改变有关。由于缓激肽、前列腺素均属生理介质, 故引发咳嗽在停药后均不影响健康。

ACEI类药物引发的肾损害占第2位(39例, 4.65%), 其机制可能是抑制血管紧张素转化的同时, 间接抑制肾上腺的作用, 可选择性抑制(出球>入球)肾小动脉收缩, 使部分需依赖血管收缩而维护肾内血流量的病人失去代偿调节机制, 导致肾小球滤过率下降。故在临床上对那些充血性心力衰竭、低钠、低血容量、弥漫性肾实质病变或缺

血性肾病, 尤其是糖尿病肾病肾功能已损害者, 应避免用药。对必须使用者在开始用药后应每周监测血尿素氮、肌酐的变化, 一旦肾功能指标出现异常应立即停药^[10]。

在ADR报道^[11]中发现, ACEI类药物可以增加糖尿病病人对胰岛素的敏感性, 应用ACEI过程中低血糖危险性增加3~4倍。但是有关ACEI与降糖药合用引起低血糖反应的病例报道尚不多见, 所以在使用过程中也应引起高度注意。

3.2 误诊误治

在分析的病例中, 咳嗽被误诊误治的很多, 避免误诊误治要注意几点: 临床医师应尽力扩大知识面, 不仅要掌握常用药物及新药的药理作用, 同时还要掌握其ADR, 尤其是少见的ADR。另外, 在诊断时应详细询问患者的服药史及药物过敏史, 一旦明确, 应立即停用ACEI。如果停用ACEI一周仍未见好转则应进一步检查, 以免造成新的误诊^[12]。

上述调查和分析提示: ACEI类药物引发的ADR累及机体多个系统, 临床表现复杂多样, 可发生在用药后几分钟, 也可发生于用药后几个月, 甚至长达几年后才出现, 严重者可致死亡, 在用药全过程应观察病人用药情况, 一旦出现不适症状要立即停药。预防发生与及时抢救同样重要。

REFERENCES

- [1] SESOKO S, KANEKO Y. Cough associated with the use of captopril [J]. Arch Intern Med, 1985, 145(8): 1524.
- [2] ZHANG R Y, LIANG H W, YAN B. A case of acute myocardial infraction induced by captopril [J]. Chin J Pract Med(中华医学实践杂志), 2004, 3(9): 771.
- [3] YUAN S P. One case of upper gastrointestinal hemorrhage induced by captopril [J]. J Pract Med(实用医学杂志), 2006, 22(3): 363.
- [4] PENG F S. A case of causing death report about severity blood platelets decrease induced by captopril [J]. Military Med(军队医药), 2001, 11(3): 49.
- [5] HARRISON B D, LAIDLAW S T, REILLY J T. Fatal aplastic anaemia associated with lisinopril [J]. Lancet, 1995, 346(8969): 247-248.
- [6] CHEN Y. After using captopril vocal cords and epiglottis edema cause sudden cardiac arrest and breath [J]. Shenyang Military Med(沈阳部队医药), 2008, 21(5): 319.
- [7] ZHANG Z X. Two cases of severity hyperkalemia induced by perindopril and diuretics [J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2002, 21(1): 55.
- [8] CHI L Z. Intensity cough 19 cases induced by lotensin [J]. Chin J School Doct(中国校医), 2001, 15(6): 443.

- [9] HONG Z. Captopril cause a severity periodic edema [J]. Chin Commun Doct(中国社区医师), 2009, 11(210): 179.
- [10] WANG Y F, WANG G H, CUI R L. Analysis of 28 cases of renal functional lesion induced by captopril [J]. Jilin Med J(吉林医学), 2005, 26(2): 147.
- [11] YIN L J, HAO J H. A case of hypoglycaemic reaction induced by lotensin and hypoglycemic agents [J]. Cap Med(首都医药), 2000, 7(3): 35.
- [12] LIU C J. Analysis of 54 cases of refractoriness cough induced by captopril [J]. Chin J Pract Med(中国实用医刊), 2008, 35(9): 90.

收稿日期: 2010-06-16