

·安全用药·

硝 苯 吡 啶 的 副 作 用

中国人民解放军39945部队卫生队 杨林斌 张 瑛

陕 西 省 城 固 县 医 院 阎胜利

硝苯吡啶(nifedipine, NFP)是目前应用广泛的钙拮抗剂,始用于治疗心绞痛、高血压、充血性心力衰竭(心衰)等。现已发展为治疗支气管哮喘、雷若氏现象、泌尿道梗阻、偏头痛、腹痛、消化性溃疡、保护肝细胞、抑制子宫收缩等。但本品也存在一些副作用,有的症状、体征还较严重。本文综合有关文献对NFP的副作用叙述如下。

一、诱发和加重心衰 Robson^[1]报道1例因卧位性心绞痛患者,1年前发生前壁心内膜下梗塞,投有氨酰心安,消心痛和NFP 2周后发生下壁心内膜下梗塞,有呼吸困难和肺郁血,心胸比率为16/30,给予利尿剂治疗后气促渐消,5日后患者明显心衰,肺与外周水肿。需利尿治疗,停用NFP后4个月心衰未发展,再用NFP 20 mg,每日3次重新治疗,3天后由于心绞痛加剧和呼吸困难而停药,随后症状改善。Coloucci^[2]和O'Rourke^[3]报告NFP有减弱心肌收缩力的作用。在全身给药时,这种作用被周围血管扩张反射引起的交感神经冲动所抵消。但对有交感神经反射兴奋障碍的患者;或NFP单独使用;或与 β -受体阻滞剂并用均可导致心衰。Anastassiades等^[4]曾报道2例心绞痛患者使用心得安和NFP后发生心衰,停NFP后心衰消失。Gilmer等^[5]观察到NFP可诱发急性肺水肿。Elkayam等^[6]报道35%

心衰患者使用NFP后心脏指数增高<15%或降低,这些患者的体循环血管阻力也未见降低。Brooks等^[7]观察到2例患者应用NFP后动脉压和心脏指数显著降低,伴有周围血管阻力和肺毛细血管楔压的显著下降及心率减慢。Walsh等^[8]给健康清醒狗静注等克分子的NFP、异搏停和硫氮草酮,在引起同等程度的动脉压下降和心率加快的情况下,NFP和异搏停抑制左室功能,左室压力上升速率减慢,左室腔缩短分数减小。Fifer等^[9]的研究也证实此点,且观察到只有NFP使左室 D_F/D_t 显著降低(15%)。Agostoni等^[10]对18例特发性扩张型心肌病患者,按双盲交叉的方式服用NFP和巯甲丙脯酸各3周,巯甲脯酸逐渐增强运动能力并改善心功能NFP则反而引起体重增加和周围水肿。由此可见,NFP虽能降低心衰患者周围血管阻力,但常使心衰患者的心脏指数降低,临床表现恶化。NFP加重心衰可能因其使某些患者血管阻力显著降低和/或直接抑制心肌的作用^[2]。O'mailia^[11]报告3例舌下含化NFP所致的心肌缺血,均为原发性高BP患者,BP分别为185/110,230/130与180/120 mmHg,舌下含NFP 10 mg后,BP分别降至85、80与85 mmHg,并出现心慌、恶心、出汗与胸骨后疼痛,其中1例ECG示心肌缺血加重,2例为急性前壁

心肌梗塞。

二、引起心律失常 NFP一般对心脏传导系统影响甚微^[12]，但也有引起房室传导阻滞、窦性停搏的报道^[13,14]。Aromatorio等^[13]报道1例肺动脉高压伴右心功能不全的患者，舌下含化NFP 10 mg时，股动脉BP从110/70 mm Hg降至62/42 mm Hg，ECG示交界性逸搏心律。静注阿托品仅暂时恢复窦性心律，静注氯化钙后则恢复窦性心律和原BP水平。郁氏等^[14]给1例陈旧性心肌梗塞伴心衰患者口服NFP 30 mg/日，第4日出现非阵发性房室交界性心动过速。

三、导致低血压 用NFP后发生低BP多见于：1.用量较大^[16]；与其它降压药合并治疗时；2.加重或诱发心绞痛时^[16-18]；3.加重心衰时^[7-9]；4.发生严重心律失常时^[14,16]；5.个别易感患者。澳大利亚药物副作用咨询委员会报道2例应用NFP后发生严重低BP，其中1例仅服10 mg，且因此致死，Jee等^[16]报告10例高BP病人，经NFP联合哌唑嗪治疗后出现BP急剧下降，1例特发性高BP妇女，服哌唑嗪5 mg/1小时后舌下给予NFP 10 mg，20分钟后BP从仰卧位的200/100和站立位的230/124 mm Hg降至150/175和88/48 mm Hg，并出现眩晕。另1例严重高BP和不稳定心绞痛患者，仰卧位BP 200/140~150 mm Hg，经用哌唑嗪2 mg疗效不明显，联合NFP 20 mg后(舌下)，BP迅速降至110/70 mm Hg，病人大汗，心动过速，胸痛剧。其他8例未控制的高BP病人，平均仰卧位和站立位BP为210/110和204/116 mm Hg，按以上2例病人的剂量给予哌唑嗪，1小时内BP不变，后来给予NFP，BP降至仰卧位的173/96和站立位的168/97 mmHg。

四、诱发心绞痛 Myrhed^[11]报道NFP诱发心绞痛可见于稳定型和不稳定型心绞痛患者，以后者多见，可发生于首次用药后或长

期用药后突然停药；或每日用量过大(280mg/日)^[2]，也可见于常规用药时^[16,17,18]常伴有心率加快，BP降低^[16-18]，ECG：ST段压低或升高，T波倒置^[16,17]。Boden等^[16]给10例顽固性心绞痛患者口服NFP平均每日剂量92(80~120)mg，每例在服药20~30分钟后均发生心绞痛。平均收缩压从109降到94 mmHg($P<0.001$)，平均心率从64次增至68次/分钟($P\leq 0.05$)，5例ST下降，2例ST上升。

五、引起高血糖和糖尿病 夏氏^[19]选择9例冠心病患者，年龄52~74岁，无明显内分泌疾病，体重差异在理想体重的10%范围以内。服NFP前，作口服葡萄糖耐量试验(简称OGTT)，血糖用邻甲苯胺法测定。然后口服NFP 80 mg/日(分4次服)，共服7天，在服完最后一次剂量后2小时内作第二次OGTT，其中7例服药前后作OGTT的同时，用胰岛素放射受体法(InS-RRA)测定各相应时间的血清胰岛素浓度。结果，空腹血糖浓度增加约16%，服药前为 4.18 ± 0.30 mmol/L(75 mg/dl)，服药后为 5.00 ± 0.27 mmol/L(90 mg/dl)， $P<0.05$ 。基础胰岛素降低47%左右。服药后OGTT的血糖浓度明显增高，其中30、60及120分钟的血糖浓度分别为 9.26 ± 0.64 ， 9.61 ± 0.75 及 6.27 ± 0.73 mmol/L(即166、173及113 mg/dl)。与服药前相比，其中30、60及120分钟的血糖浓度分别为 7.34 ± 0.45 、 7.08 ± 0.55 及 5.05 ± 0.38 mmol/L(即132、128和91 mg/dl)。其中30及60分钟的变化尤为显著，分别为 $P<0.05$ 和 $P<0.01$ 。与Chares等观察相同，Bhatnagar^[20]报道2例，1例在服用NFP期间糖尿病恶化，另1例发生糖尿病，停药后此作用消失。谢氏等^[21]报告NFP致糖尿病恶化1例，男患40岁，糖尿病性肾病，肾性高BP，除皮下注射普通胰岛素外，口服NFP 20mg，日3次连用20天，

第21天起空腹血糖由8.9mmol/L增至26.63mmol/L, 尿糖由(+)增至(+++~++++)。第24天停药NFP, 6天后血糖和尿糖始复原。李氏等^[22]报告1例男患54岁, 因心绞痛给NFP 10mg×3/日, 第12天尿量增多, 空腹血糖170mg/dl, 尿糖(++), OGTT示糖耐量降低, 停药10天恢复正常, 随访6个月正常。

六、其它副作用 张氏^[29]观察1例洋地黄中毒加用NFP有关。因患者长期服用地高辛(0.25~0.37mg/日)从未发生洋地黄中毒, 而加用NFP后则发生中毒, 停药2天后室早消失, 再使用等量地高辛再未出现中毒; 吕氏^[24]和王氏等^[25]分别报道NFP诱发洋地黄中毒1例。姚氏^[26]报道NFP引起过敏性紫癜1例。张氏^[27]报告NFP引起过敏性紫癜1例。Davia^[28]报告使用NFP并发牙龈增生1例。Enobie^[29]报告应用NFP治疗后出现脑缺血病男、女各1例。Bwrsztyn等^[30, 31]报道1例停用NFP后发生急性肺水肿和高BP的截药综合征患者。段氏等^[32]报告NFP引起黄疸1例。柴氏等^[33]报告150例NFP副作用分析, 其中有头晕7例, 眼睑及下肢浮肿10例, 消化道症状3例, 皮肤潮红5例, 四肢麻木4例, 牙龈肿胀增生6例, 皮疹3例, 嗜睡1例, 副作用发生率为15%。Malperin^[34]报告NFP可增加苯妥英钠的血浓度, 致中毒。

参 考 文 献

- [1] Robson RH et al: Br Med J 1982, 284 (6309):104.
- [2] Coloucci WS: Am J Cardiol 1987, 59(3): 52B
- [3] O'Rourke RA et al: Am J Cardiol 1987, 59(3):64B.
- [4] Anastassiades GJ et al: Br Med J 1984, 281:1251.
- [5] Gilmer DJ et al: Br Med J 1980, 280:

- 1420.
- [6] Elkayam U et al: Am J Cardiol 1985, 56:550.
- [7] Brooks N et al: Br Med J 1986, 281:1524.
- [8] Walsh RA et al: Am Heart J 1981, 102: 241.
- [9] Fifer Am et al: JACC 1975, 5:731.
- [10] Agostoni PE et al: Br Heart J 1986, 55: 391.
- [11] O'mailia JI et al: Am Intern Med 1987, 107(2):185.
- [12] Halperin AK et al: Am Heart J 1986, 111(2):363.
- [13] Aromatorio GJ et al: chest 1985, 87(2): 265.
- [14] 郁崇汉等: 实用内科杂志 1988, 8(1):45.
- [15] Jee LD et al: Br Med J 1983, 287:1514.
- [16] Myrhed Met al: Acta Pharmacol Toxicol 1986, 58(SUPPI 1-2):133.
- [17] Boden WE et al: JAMA 1985, 253(8): 1131.
- [18] 马计湘等: 新药与临床 1987, 6(6):343.
- [19] 赵以欣等: 实用内科杂志 1988, 8(1):44.
- [20] 夏永康等: 上海医学 1984, 7(7):421.
- [21] Bhatnagar SK, et al: Br Med J 1984, 289(6436):19.
- [22] 谢晓滨等: 中华心血管病杂志 1988, 16(5): 269.
- [23] 李保洲等: 中华心血管病杂志 1988, 16(6): 328.
- [24] 张凤潜: 中华心血管病杂志 1987, 15(3):184.
- [25] 吕引祝: 湖南医学院学报 1988, 13(3):267.
- [26] 王山岭等: 医师进修杂志 1989, 12(8):19.
- [27] 姚国乾: 中华心血管病杂志 1987, 15(2):125.
- [28] 张秀英: 辽宁医学杂志 1989, 3(2):115.
- [29] David L et al: Oral surg 1984, 57(6):620.
- [30] ENobile-orazio, Rsterzi: British Medical Journal 1981, 283(10):948.
- [31] Mysliwiec M: Br Med J 1983, 286:6381.
- [32] Bursztyn M et al: Arch Intern Med 1986, (2):397.
- [33] 段运珍等: 新药与临床 1988, 7(4):255.
- [34] 柴本祥等: 中华心血管病杂志 1989, 17(1):17.
- [35] Malperin AK, et al: Am Heart J 1986, 111(2):363.