

· 医院药学 ·

血管紧张素转换酶抑制剂的临床副反应

黄兆铨* 姜丽丽 (浙江省中医院, 杭州 310006)

血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)自八十年代初问世以来,已广泛应用于心血管疾病及其它内科疾病的治疗。随着ACEI临床应用日益广泛,有关其副反应的报道亦日渐增多。为了更合理地应用ACEI,降低副反应的发生率,我们就ACEI的临床副反应和应用注意点作一综述。有关ACEI副反应的报道主要有以下几方面。

1 咳嗽

较集中报道的咳嗽是干咳,并伴有喉痒,有时还有鼻塞和哮喘^[1-3]。其发生率,在几种ACEI中分别为:Captopril(11.5%),Cilazapril(13.3%),enalapril(24.7%),quinapril(8.3%),SQ29852(13.8%一种新的ACEI)及Derapril(6%)^[4-6]。ACEI引起咳嗽的机理尚不清楚,可能与用药后缓激肽水平增加或迷走神经兴奋有关^[7]。

2 高血钾症

ACEI可抑制醛固酮释放,继而导致血清钾水平轻微升高。因此,ACEI伍用保钾类利尿剂、非类固醇类抗炎药,或对充血性心力衰竭、肾小球滤过率降低及糖尿病患者,均存在诱发高血钾症的可能^[7]。因而在应用ACEI时,应谨慎或避免补钾及使用保钾类利尿剂、非类固醇抗炎药。充血性心力衰竭、肾小球滤过率降低或糖尿病患者应慎用此类药物。但最近有报道ACEI对糖尿病合并高血压或糖尿病肾病有益,动物实验结果支持该论点^[8],故ACEI在上述二种病治疗中的应用,有待进一步商榷。

3 肾功能低下

ACEI一般不导致肾功能低下,但在患有肾动脉狭窄或充血性心力衰竭的患者中,因血管紧张素Ⅱ可维持肾小球滤过率(GFR),应用ACEI可抑

制血管紧张素Ⅱ而减少GFR从而导致肾功能低下^[14]。Packer等关于过量使用enalapril引起充血性心力衰竭患者肾功能低下的报道支持上述观点^[9]。因此上述患者应采用短效低初始剂量的ACEI,如Captopril初始剂量 $<6.25\text{ mg}$ ^[4]。

4 蛋白尿

因Captopril的化学结构与另一可引起蛋白尿的药物青霉胺相似^[4],并因以往在ACEI治疗中所获得的错误资料^[10],使得人们相当注意服用ACEI与蛋白尿发生的关系。但迄今未见具有说服力的应用ACEI与蛋白尿发生的相关报道。据报道,使用ACEI对蛋白尿患者不仅无害,反而有益^[4]。

5 血尿

虽然国内曾有关于Captopril引起肉眼血尿的个案报道^[11],但国外文献报道,ACEI引起血尿多为镜下血尿,并呈自限性,停药后或继续用药数月,一般会自行消失^[12]。

6 血肌酐增高

ACEI可使部分患者的血肌酐含量增高,尤其是肾血管性高血压患者^[13]。据报道,其发生机制为ACEI作用于肾素-血管紧张素系统,影响了肾灌注压下降时GFR的自身调节,从而引起GFR下降,使血肌酐含量增高。因此,对肾血管性高血压伴肾功能受损或其它原因所致肾功能中度以上受损者应慎用ACEI^[13-14]。

7 低血压、体位性低血压

此类副反应常见于一些压力感受器反应减退的老年患者、合用利尿剂或限钠膳食患者和具有内源性高血浆肾素活性的患者^[7]。这些患者在使用ACEI后,由于血压下降过低,可产生首剂低血压及肾灌注低下的后果,部分患者可表现为直立性低

*黄兆铨,男,39岁。1978年毕业于第二军医大学,主治医师。

血压。在应用 ACEI 前停用利尿剂或增加钠摄入可避免或减轻这些副反应。对高血浆肾素活性或疑有肾脏损伤的患者,亦可通过服用小的试验剂量加以避免^[4]。

在治疗高血压及充血性心力衰竭时,ACEI 同类药物中,引起低血压及体位性低血压的发生率分别为: Captopril(低血压短暂症状 5%,与投药量及肾功能状况无关;其中 3.6% 因低血压而停药)^{[15]、[6]}; enalapril(低血压 0.9%、体位性低血压 0.5%)^[16]; Lisinopril(低血压 1.8%、体位性低血压 1.4%)^[16]; quinapril(低血压与体位性低血压的总发生率约为 1~2%)^[4]。一项双盲法临床试验表明,首次出现低血压和体位性低血压事件的发生率, quinapril 要比 enalapril 或 Captopril 高^[17]。另有研究表明,采用双盲法试验, quinapril 伍用安慰剂,首剂低血压发生率为 (4.8%),要高于单用 quinapril (1.6—2.5%) 或安慰剂 (3.9%)^[4]。上述资料似说明 quinapril 本身引起低血压的副反应发生率甚低。

8 心动过缓

由于 Captopril 具有负性变时作用,故可引起部分患者尤其是具有潜在传导系统病变的患者出现明显的心动过缓^[18]。Chatterjee K 等报道,治疗 54 例严重充血性心力衰竭患者中,2 例出现明显心动过缓,室率低于 40 次/min,经停药和对症处理后缓解,随访数月未再出现心动过缓^[19]。故对有明显心动过缓、病窦综合征及房室传导阻滞者应慎用或禁用。

9 肝功能影响

Chatterjee K 等曾报道, Captopril 可引起患者血清 GOT 与 GPT 增高^[19]。最近,饭村攻等也报道 SQ29852 曾引起 1 例患者 GOT、GPT 及 LDH 升高,另有 1 例患者 CK 升高^[5]。提示在使用 ACEI 期间,应注意肝功能的相应监护。

10 消化道反应

约有 0.5~2% 的患者服用 Captopril 后,可出现消化道反应,表现为:上腹部不适、腹痛、恶心、呕吐、腹泻、厌食、便秘、舌溃疡和消化道溃疡^[20]。

11 味觉障碍

约有 2~4% 的患者在服用 Captopril 后,可出现味觉改变或消失,其发生率与剂量及肾功能

状态有关^[16]。患者可因此出现体重下降,但味觉障碍呈自限性,即使继续给药,在 2—3 个月内亦会自行消退^[21]。发生机制据信与 Captopril 和转换酶(一种金属酶)的锌点结合有关,推测因其抑制了与味觉有关的锌金属酶所致^[4]。其余的 ACEI 引起味觉障碍发生率极低,低于 1%^[16]。

12 血液学异常

发生率甚低,但因系 ACEI 最严重的副反应,故已被引起关注^{[22]、[23]}。其中以中性粒细胞减少为多,常出现在治疗的前三个月中。也有关于再生障碍性贫血发生的报道,但极罕见,并均与伍用药物和造血机能有关,患者均死于原发病^[4]。故提倡采取防护性措施,有效的方法是通过血清肌酐监测来对患者进行监护^[4]。若血清肌酐 ≥ 2.0 mg/dl 则应引起警惕,须慎用 ACEI 或尽可能减少用药剂量^[4]。另外亦有关于服用 ACEI 致嗜酸性白细胞增多的报道^[24]。

13 血管神经性水肿

这是 ACEI 引起的另一少见而有潜在严重危害的副反应。虽然其发生率仅 $\leq 0.1\sim 0.2\%$ 但一旦累及舌、声门或喉,可引起窒息^[16],故应引起重视。其发生机制与 ACEI 致血中缓激肽水平增高有关^{[3]、[25]}。

14 皮疹

在服用 Captopril 的前 4 wk,可出现皮疹^[16],但极少伴有发热、关节痛及嗜酸性白细胞增多。发生率约为 4—7%,与肾功能状态及剂量有关^[4]。皮疹一般较轻,呈自限性,可随剂量减少及抗组胺治疗而减退,即使继续使用 Captopril,皮疹亦会自行消退^[4]。除 Captopril 的皮疹发生率稍高外,其余各种 ACEI 致皮疹发生率相近,约为 0.2~0.3%^[17]。

15 抗核抗体滴度增高

曾有关于 Captopril 可使血中抗核抗体滴度增高的报道^[18]。患者在 Captopril 治疗高血压一年后,约有 17% 出现抗核抗体滴度增高。

综上所述,ACEI 的副反应或潜在副反应可涉及多个系统,其中有的较严重。鉴于 ACEI 在心血管病及其它内科疾病治疗中为较有前途的药物之一,故合理地应用 ACEI,重视其副反应,降低副反应发生率有着重要的意义。

参考文献

- 1 Israel-Biet D et al. Lancet, 1986, 2:918.
- 2 Semple PF et al. N Engl J Med, 1986, 314:61.
- 3 Goldszer RC et al. Am J Med, 1988, 85: 887.
- 4 Materson BJ. Am J Cardiol, 1992, 69:46C.
- 5 饭村 攻, 峯廻攻守, 藤瀬 幸保 他. 新薬と臨床 1992, 49, 2.
- 6 水野兼志, 森一弥, 加藤宗吉 他. 診断と治療 1992, 80, 1077.
- 7 Williams GH. N Engl J Med, 1988, 319: 1517.
- 8 陈广原, 陈力华. 中华心血管杂志 1993, 21, 40
- 9 Packer M et al. N Engl J Med, 1986, 315: 84.
- 10 Materson BJ: In: Kostis JB et al eds. Angiotensin converting Enzyme Inhibitors. New York: Liss, 1987. 187.
- 11 李栋臣. 中国循环杂志 1986, 1, 231
- 12 Vidt DG et al. N Engl J Med, 1982, 306: 214.
- 13 Mento PF et al. Hypertension, 1987, 9: 42.
- 14 Multicenter Research Group. J Am Med Assoc, 1988, 259:539
- 15 Jenkins AC et al. J Cardiovasc Pharmacol, 1985, 7(Suppl 1), S96.
- 16 Physicians' Desk Reference. 44th edition. Oradell, New Jersey: Medical Economics, 1990.
- 17 Frank GJ et al. Angiology, 1989, 40:405.
- 18 Edwards CRW et al. Lancet, 1985, 1(8419): 30.
- 19 Chatterjee K et al. Am heart J, 1985, 110: 439.
- 20 Found FM et al. Am J Cardiol, 1982, 49: 1484.
- 21 Henkin RI. N Engl J Med, 1989, 320:1750.
- 22 Erslev AJ et al. Cardiovasc Rev Rep, 1982, 3:660.
- 23 Frohlich ED et al. Arch Intern Med, 1984, 144:141-1.
- 24 Cooper RA. Arch Intern Med, 1983, 143: 659.
- 25 Dixon CM et al. Br J Clin Pharmacol, 1987, 23:91.