

• 药物不良反应与相互作用 •

卡托普利的不良反应分析

胡明侠¹, 徐元林², 赵宁志², 郭爱勇² (1. 南京军区联勤部第五干休所卫生所, 江苏 南京; 2. 73841 部队卫生处, 江苏 南京 210003)

中图分类号: R972

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2004)01-0049-03

卡托普利(又名巯甲丙脯酸, captopril, 以下简称 CPT)是首次人工合成的口服有效的血管紧张素转换酶抑制剂, 已在临床广泛应用, 主要用于高血压、充血性心力衰竭、心肌梗死、肾功能障碍等。近年来其不良反应(ADRs)屡见报道, 常见的 ADRs 有咳嗽、一过性血压降低、皮疹等。随着 CPT 的临床应用日趋增多, 其它一些少见的 ADRs 亦时见报道。本文对近年来文献报道的 CPT 的 ADRs 总结归类, 以引起临床用药注意。

1 不良反应类型

呼吸系统: 急性咽喉炎, 咳嗽, 支气管哮喘, 过敏性肺病变。血液系统: 急性骨髓衰竭, 急性再生障碍性贫血, 白细胞下降, 中性粒细胞减少, 急性血小板减少, 血小板减少性紫癜, 牙龈出血, 鼻出血, 上消化道出血, 血清素综合征。消化系统: 顽固性呃逆, 味觉障碍, 口腔溃疡, 舌体疼痛, 黄疸、肝功能损害, 腹泻, 便秘, 肛门括约肌紧张度下降。泌尿系统: 血尿, 蛋白尿, 尿潴留, 氮质血症, 肾功能衰竭。心血管系统: 过度低血压, 心动过缓, 窦房传导阻滞。神经系统: 晕厥, 中枢性呼吸抑制, 精神症状如幻听、恐惧、迫害妄想等。其它: 休克, 血管神经性水肿, 男性乳房发育, 血糖升高, 高血钾, 发热, 皮肤瘙痒、皮疹、脱发, 痉挛, 畸胎, 全身关节疼痛、急性痛风性关节炎等。

2 典型病例

2.1 可逆性急性肾功能衰竭 CPT 对肾功能损害, 与血管紧张素 II、醛固酮生成受阻有关。CPT 扩张出球小动脉大于入球小动脉, 肾小球内压降低, 肾小球滤过率(GFR)下降, 血清肌酐水平升高 30%~50%, 1~2 周可恢复而不需停药, 若升高 > 50% 或骤然升高 $\geq 132 \mu\text{mol/L}$ 时应停药, 减量或停药后可恢复或避免; 双侧肾动脉狭窄者禁用。丁致民

等^[1]报道 1 例高血压患者, 因血压控制不住, 将 CPT 由 25~75mg/d 增至 112.5mg/d。加量后第 3 天, 血肌酐由 $106.1 \mu\text{mol/L}$ 升至 $238.7 \mu\text{mol/L}$, 第 5 天达 $406.6 \mu\text{mol/L}$, 但无皮疹及全身瘙痒, 嗜酸性细胞计数正常, 尿量 500~1500mL/d, BP(26~27)/(10~11)kPa, 体重无明显变化。CPT 减量至 75mg/d, 并间歇应用利尿剂, 25 天后血肌酐恢复至加量前水平。

2.2 休克 李志军等^[2]报道 1 例, 因反复咯血, 用垂体后叶素等药物治疗, 咯血未见好转。改用 CPT, 初服 25mg, 1h 后出现心慌、气短、大汗。查体: 神志清, 面色苍白, 脉搏扪不清, 未闻及干湿性罗音, 心音极弱。心律 125/min, 血糖 6.9mmol/L , 立即给予多巴胺 20mg 及琥珀酸氢化可的松 100mg, iv, 再用多巴胺 60mg+ 生理盐水 500mL 以 45 滴/min 静滴, 血压在 20/12kPa 左右, 1h 后降至 8.0/6.0kPa, 又给予多巴胺静注并加快滴速, 6h 后逐渐停用多巴胺血压稳定正常。次日重用 CPT, 又发生上述症状。

2.3 腹泻 CPT 对胃肠道 ADRs 可致腹泻、便秘, 与其对胃肠道的双相作用有关, 因小剂量可增加对水电解质的吸收致便秘; 较大剂量时通过前列腺素抑制水、电解质的吸收, 使肠蠕动增加引起腹泻。苏万青等^[3]报道 1 例, 因高血压服 CPT 25mg, tid, 2 周后腹泻, 每日 3~4 次, 粪常规正常, 服抗生素无效。停 CPT 2 天后腹泻愈, 再次服 CPT, 又出现腹泻, 停药后又愈。

2.4 II° 窦房传导阻滞 其机制可能与 CPT 引起低血压导致冠脉供血不足及与 CPT 作用于醛固酮而影响心肌钾自体稳定和电生理作用有关。孟卫平等^[4]报道 1 例, 因高血压服 CPT 25mg, tid, 1 周后出现心悸、胸闷、无力、颈部皮肤瘙痒伴干咳, 心电图示 II° 窦房传导阻滞。停服 CPT, 改用氨氯地平、百路达, 4d 后上述症状消失, 心电图恢复正常。

2.5 咳嗽 CPT 引起咳嗽, 与缓激肽、前列腺素活化有关。发生率为 1%~22%。其特征多于服药 1 周内发生, 个别迟达 7 个月才发生, 以刺激性干咳为

主,夜间加重,无呼吸困难,双肺听诊正常,常规镇咳药治疗效果差,常在停药后1~7d内缓解,一般无须处理,女性较男性多见。毕宏文等^[5]报道1例,因高血压首次服用CPT 25mg, tid, 10d后出现顽固性剧烈咳嗽,同时伴有口腔溃疡,停药CPT后3d症状逐渐消失。后又服用2次,方法同上,2次均出现上述症状,且溃疡部位固定,停药后逐渐恢复正常。

2.6 脱发 蒋华勤等^[6]报道3例,其中2例服药剂量为37.5~75mg/d,出现少量头发脱落,另1例服用剂量为150mg/d,头发呈小片状脱落,脱发时间出现在用药后7~30d不等,减少剂量症状好转,停药后症状消失。

2.7 血清素综合征 智睿等^[7]报道1例,原发性高血压9年,口服复方降压片控制血压。后因血压升高,加服CPT 12.5mg, tid, 2d后出现全身大汗,四肢肌张力增强,腱反射活跃,肌束震颤,听、视幻觉,立即停用CPT, 24h后症状消失,其后服尼群地平10mg, tid。10d前因服尼群地平头痛、颜面潮红,自行换服CPT, 2d后又出现上述症状,停用CPT,症状于18h后消失。查脑电图、头颅CT、脑脊液常规等均未见异常。

2.8 精神失常 马福兴^[8]报道1例,患风湿性心脏联合瓣膜病、房颤、心功能不全。住院第7天加服CPT 25mg, tid。用药第25天出现多语、幻视、欣快感、语言迟缓、定向力障碍等精神症状。停用CPT 3d后上述症状消失。1周后再次服CPT 25mg, tid, 第20天重现上述症状。

2.9 支气管哮喘 阿里木等^[9]报道1例,因子宫肌瘤术前检查发现血压高(22/14kPa),诊断为“高血压症”,予服CPT 12.5mg, 30min时出现颈部强直,烦躁,气喘,用氨茶碱治疗后症状缓解。此后,患者自行间断服用复方降压片控制血压。后因劳累而头痛,测血压24/14kPa,再次加服CPT 25mg,约半小时再次出现上述症状,且伴出汗、紫绀、呼吸困难等,急诊查体:血压20/12kPa,双肺散在喘鸣音,再予氨茶碱静滴后症状逐渐缓解。

2.10 高钾血症 CPT使醛固酮分泌减少,肾排钾减少,血钾升高,在肾功能不全、心衰尿少者易引起高血钾。吴嘉俐^[10]报道3例,患者因先天性心脏病,慢性心功能不全,长期服地高辛、双氢克尿噻等。半年前加服CPT 25mg, tid,未补钾,因心悸、气促加重就诊;患者因慢性支气管炎急性发作,慢性肺源性心脏病,予抗生素静滴,口服CPT 25mg, tid, 1周后双肺罗音明显减少;患者因高血压性心脏病,长期服用CPT 25mg, tid,因心悸、水肿。予服硝酸甘油、双氢克尿噻、CPT 25mg, tid,治疗3周。3例均查:心

电图示III房室传导阻滞、心室率44~55/min,血钾6.9~7.9mmol/L,肾功能无明显变化。停用CPT、纠正高血钾治疗后血钾、心电图均恢复至正常范围。

3 相互作用及注意事项

CPT降低血压的主要机制为CPT能有效抑制血管紧张素II(Ang II)的生成;使缓激肽增加,促使一氧化氮和前列腺素的合成;抑制交感神经和去甲肾上腺素的释放;抑制脑部的肾素-血管紧张素系统(RAS);阻断延髓腹后侧区血管运动中枢的Ang II形成。CPT主要用于各期高血压,心功能不全和轻中度肾功能不全者,尤其是糖尿病肾病者,选用本药可以改善心、肾功能。CPT可增加心衰病人的心排出量而不影响心率,逆转左室重构;可降低肾小球内压力、减少蛋白尿,延缓肾功能不全的进展。对一些心衰病人可适当用些中药人参、生脉散或参麦注射液,以减少因血压偏低而影响CPT的应用。血压<12kPa,有瓣膜病变者应慎用或不用,左室充盈不足和左室流出道阻塞者禁用^[11]。为避免诱发急性肾衰,双侧肾动脉病变或一侧肾动脉严重狭窄者应禁用,因入球小动脉不可能代偿性扩张,GFR可能下降十分明显。血容量不足者慎用,当呕吐、腹泻、大量使用袢利尿剂时,RAS高度兴奋,交感神经亦高度兴奋,CPT用后阻断了RAS。过度兴奋的交感神经仍可维持对入球小动脉的收缩^[12]。伴骨髓抑制、自身免疫性疾病如严重系统性红斑狼疮及严格限制盐或进行透析者应慎用。CPT易透过血脑、胎盘屏障,可排入乳汁,孕妇、哺乳期妇女及16岁以下患者避免应用。

应用CPT一般从小剂量开始,多采用12.5~25mg, tid,因50mg/次并不比25mg/次降压效果好^[13],并酌情逐渐加量,血压控制后应用维持量。切忌1日服1次,药效维持时间短,达不到恒定降压的目的。CPT宜在饭前1h服用,因消化道食物减少CPT的吸收,空腹时生物利用度为60%~70%,进食后为30%~50%^[14]。与利尿剂合用应慎重,保钾利尿剂最好不要联合应用,因CPT有积蓄钾的作用。非甾体类抗炎药也勿与CPT合用:因前列腺素系统被阻断,肾脏滤过绝大多数靠RAS兴奋维持,一旦RAS被阻断,也可出现GFR明显减少。用药前应详细询问用药史,排除一切可以致低钠血症和血容量不足的因素,并注意及时纠正。治疗前应常规检查肾功能、电解质等,高血钾、低血钠、血肌酐升高时应慎用,肌酐清除率<30mL/min时未接受透析患者不主张使用CPT。用药过程中不宜常规补钾,严密观察ADRs;注意定期检测血、尿常规,血

糖、血钾、肝肾功能,心电图等。

4 小结

CPT 临床疗效肯定,临床应用范围广泛,尽管其 ADRs 发生率低,但涉及呼吸、消化、血液、神经、感觉、内分泌、泌尿等器官和系统,有些 ADRs 较严重,甚至是致命性的,应引起足够重视。其 ADRs 的发生与药物剂量、用药时间、速度及个体差异有关;一般经停药或减量后可消失,有些还需对症或特殊治疗。因此建议临床应用时应持慎重态度,应因人、因病而异,为了减少其 ADRs,起始剂量应以最小有效量为宜,通常 12.5mg, bid 或 tid。

参考文献:

[1] 丁致民,张鸣和. 疏甲丙脯酸致可逆性急性肾功能衰竭 1 例[J]. 中华肾脏病杂志, 1993, 9(6): 336.
 [2] 李志军,贾继珍,段晓莉. 卡托普利致休克 1 例[J]. 中国医药学杂志, 1997, 18(1): 67.
 [3] 苏万增,刘淑梅,王青. 疏甲丙脯酸致少见不良反应 6 例[J]. 中国实用内科杂志, 2001, 21(2): 125.

[4] 孟卫平,魏红. 卡托普利致 II 度窦房传导阻滞 1 例[J]. 中华老年医学杂志, 1997, 16(3): 189.
 [5] 毕宏文,王晓青. 卡托普利致顽固性咳嗽伴口腔溃疡 1 例[J]. 药学实践杂志, 2000, 18(1): 58.
 [6] 蒋华勤,林德智. 卡托普利副作用与剂量的关系[J]. 中国实用内科杂志, 1999, 19(3): 185.
 [7] 智睿,丁玉江. 血管紧张素转换酶抑制剂致血清素综合征 1 例[J]. 临床心血管病杂志, 1999, 15(7): 305.
 [8] 马福兴. 卡托普利致精神失常 1 例[J]. 中国药理学杂志, 1995, 30(5): 301.
 [9] 阿里木,张凤兰. 卡托普利致支气管哮喘 1 例[J]. 临床心血管病杂志, 1999, 15(2): 67.
 [10] 吴嘉俐. 卡托普利致高钾血症 3 例[J]. 中国实用内科杂志, 1999, 19(11): 681.
 [11] 邱鲁宁. ACEI 在慢性充血性心力衰竭中的应用[J]. 中国医学文摘(内科学), 2001, 22(8): 542.
 [12] 夏思良. ACEI 在慢性肾功能不全中的应用[J]. 中国医学文摘(内科学), 2001, 22(1): 116.
 [13] 郭冀珍. 高血压治疗的新进展[J]. 中华内科杂志, 1997, 36(9): 639.
 [14] 陈修,陈维洲,曾贵云. 心血管药理学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 341.

收稿日期: 2003- 06- 09

头孢唑林钠 152 例不良反应文献分析

何解生 (浙江省绍兴市妇幼保健院, 浙江 绍兴 312000)

中图分类号: R978.1⁺1 文献标识码: B 文章编号: 1006- 0111(2004)01- 0051- 03

头孢唑林钠(cefazolin sodium)是临床应用较广的一种广谱抗生素,临床广泛用于敏感细菌所致的呼吸系统感染、泌尿系统感染、浅表性化脓性疾患、深部化脓性疾患、肺化脓症、胆道感染、腹膜炎、妇科感染、耳鼻喉科感染、心内膜炎、败血症及皮肤感染等疾病。头孢唑林钠在体内几乎不代谢,主要从尿和胆汁排泄,但随着头孢唑林钠的广泛应用,不良反应发生率有所增多,本文收集医药文献有关头孢唑林钠不良反应进行综合分析,现报道如下。

1 资料来源与方法

①数据库检索:《中国生物医学文献数据库》(光盘);关键词:头孢唑林钠、不良反应;文献时限 1993 年~ 2002 年。②手工查阅国内公开发行的医药期刊 43 种。数据库检索和手工查阅共获得头孢唑林钠的不良反应文献报道 98 篇,病例数为 152 例,按照年龄、性别和器官系统损害的病例,进行分类统计和分析。

2 结果

2.1 年龄与性别 152 例不良反应报道中,男 83 例,女 69 例,年龄最小的为 26d,最大的为 70 岁,各年龄组病例数及构成比见表 1。

表 1 头孢唑林钠不良反应发生的各年龄组例数及构成比

年龄组(岁)	例数	男	女	构成比(%)
< 1	4	3	1	2.6
1~ 10	32	18	14	21.1
11~ 20	57	34	23	37.5
21~ 30	23	10	13	15.1
31~ 40	15	6	9	9.9
41~ 50	11	4	7	7.2
51~ 60	7	5	2	4.6
> 60	3	3	0	2.0
合计(%)	152(100)	83(54.6)	69(45.4)	

2.2 用药方法 单独使用头孢唑林钠 147 例,与其他药物合并使用 5 例。其中死亡 6 例,均静脉滴注 10~ 45min 后,出现全身红色斑丘疹,反应迟钝,