

## • 药物不良反应 •

# 血管紧张素转换酶抑制剂的不良反应和禁忌症

靳姝杰, 裘荣刚, 王晓波(解放军第210医院药剂科, 大连 116021)

**摘要:** 对临床日益广泛应用的血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)从不良反应分类、使用高剂量卡托普利的不良反应、禁忌症等3个方面进行综述, 阐明了发生机理, 供合理使用此类药物参考。

**关键词:** 血管紧张素转换酶抑制剂; 不良反应; 禁忌症

中图分类号: R972<sup>+</sup>.4 文献标识码: B 文章编号: 1006-0111(2000)03-0166-03

自 Ondetti 等开发第1个血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)——卡托普利以来, 已近20年。迄今研制了约80个新衍生物, 其中至少有20个广泛用于临床(部分见表1)<sup>[1~4]</sup>。

表1 目前国内常用ACEI的制剂特点

药 物	化学基团	最大降压作用(h)	作用持续时间(h)	清除	高血压		心衰	
					剂量(mg)	次/d	剂量(mg)	次/d
卡托普利(Captopril)	-SH	1	8	肾	25~50	3	12.5~25	2~3
依那普利(Enalapril)	-COOH	3~4	12~24	肾	0~30	2	2.5~20	1~2
地拉普利(Delapril)	-COOH	2	8~12	肾	10~20	2		
西拉普利(Glazapril)	-COOH	2	12~24	肾	1.25~5	1~2	0.5~5	1
贝那普利(Benazepril)	-COOH	2~6	12~24	肾/胆	5~40	1~2	10~40	1
培哚普利(Perinopril)	-COOH	3	12~24	肾	2~8	1	2~4	1
赖诺普利(Lisinopril)	-COOH	7	12~24	肾	0~30	1	5~20	1

ACEI 无疑是心血管药物史上的一个新里程碑, 但面对如此众多的药物, 如何正确选择、避开其不良反应和禁忌症是十分重要的课题。为此作者试图从3个方面对ACEI的不良反应和禁忌症作一简要评价。

### 1 ACEI 不良反应的分类

最初认为使用高剂量ACEI才会出现不良反应, 近年来大量研究表明在通常剂量下也会出现一些不良反应, 主要为:

#### 1.1 血管性水肿

血管性水肿是ACEI较罕见的一种不良反应, 严重时有致命危险。根据Ferner等人的研究, 该不良反应通常出现在开始使用ACEI 48h内, 紧急情况下需iv肾上腺素以缓解声带水肿。在48h后出现的水肿一般程度较轻。Ferner等认为该不良反应主要是由于ACEI刺激了喉部的缓激肽通道, 但仍需进一步证实。

#### 1.2 咳嗽

咳嗽是ACEI类药物最常见的刺激性不良反应, 通常以持续性咽痒开始, 伴有咽部干燥, 偶而发生呕吐<sup>[5,6]</sup>。在早期研究中对咳嗽的估计不足, 甚至在Croog等进行的“生活质量”研究中也未给予评价。近年的大量研究表明, 在人口比例多变的地域, 大约3%~22%的病人使用ACEI后发生不同程度的咳嗽。Yeo等研究报道, 中止使用依那普利(平均剂量33mg/d)的患者有29%与咳嗽事件有关。相对的中止使用硝苯地平平均的只有10%与咳嗽有关, 前者超出后者19%。在同样的研究中, 自发的咳嗽事件只有6%。在随机、双盲、安慰剂对照左心室功能不全研究(SOLVD)中, 对6797例LVD病人使用ACEI后的不良反应随访40mo得出结论, 因咳嗽中止治疗者卡托普利组和安慰剂组分别为3.3%和1.4%( $P < 0.0001$ )。两组咳嗽发生率女性高于男性, 老年人高于青年人, 而且有种族差异。根据英国学者对296名患有轻至

中度高血压病人进行的双盲交叉试验表明,咳嗽病例组和对照组相比,气急和气喘更为常见,分别为 50% 比 30%, 20% 比 10%, 生活质量采用 Symptom Rating Test, the Profile of Mood States 和 the Health Status Index 进行评估。结论是高血压病人因 ACEI 引起的咳嗽可导致病人健康状况恶化<sup>[7,8]</sup>。

ACEI 导致咳嗽的机理目前还不太清楚,但显然与前列腺素合成有关。国外学者认为 ACEI 类药物能激活喉部的缓激肽通道,而前列腺素浓度随着缓激肽活性上升而增加。

发生咳嗽后应怎样处理? 减小剂量是否能改善咳嗽状况? 对这两个问题目前还没有统一认识。虽然 Yeo 等研究证明悦宁定(依那普利马来酸盐)的剂量与咳嗽无关,但国内外临床医师的经验证明更换另一种 ACEI 会改善咳嗽状况,新西兰的售后市场调查也证实了这点。有研究报道悦宁定引发咳嗽发生率(25%)高于卡托普利(12%)和西拉普利(13%)。在为期 3mo 以上的双盲、随机试验中,培多普利引发咳嗽为 3%, 低于卡托普利 8.5%。虽然这两个研究中的差别没有统计学意义,但这些不完善的数据暗示当一种 ACEI 引起较严重咳嗽时应尝试更换另一种 ACEI。

另外,Mc Ewan 等研究认为,在使用 ACEI 的同时服用苏灵太(Sulindac, 200mg/d)可抑制咳嗽反射,减轻咳嗽症状。但该研究的受试者仅有 6 名,而且对血压控制未作描述。一般认为,苏灵太、类非甾体抗炎药物会削弱 ACEI 对血压的控制。

### 1.3 低血压

Webster 等研究认为,对充血性心力衰竭、严重高血压、严重主动脉狭窄病人,特别是高血压紧张素肽原酶的病人,低血压是中止 ACEI 治疗最主要的原因。在对老年充血性心衰病人的研究中,ACEI 选用卡托普利(6.25mg),依那普利(2.5mg),培多普利(2mg)。其中卡托普利产生低血压的时间最早,血压下降最大的时间在 1.5h,依那普利在 4~5h,在 10h 时仍有作用。培多普利与其它两者比较未见明显血压下

降。平均血压下降:安慰剂—2.13kPa,培多普利—2.00kPa,卡托普利—2.93kPa,依那普利—3.47kPa。结论是如果 1 种 ACEI 缺少首剂量低血压试验,它就不能作为充血性心衰初始治疗的首选药物。

低血压的发生机制类似复杂的静脉扩张术。通过血管迷走神经,其作用类似于副交感神经对心动过速的代偿性调节。

### 1.4 暂时性肾衰

ACEI 类药物引起的肾衰,大多数发生在双侧肾动脉狭窄的病例中,其机理是 ACEI 消除肾小球滤过并降低肾小球动脉清除率。在两侧肾动脉狭窄的位置,肾血流被固定,而不能进行代偿。单侧肾动脉狭窄病人也有类似的情况发生,尤其是患严重充血性心衰的单肾病人,肾脏损害的机理可能与动脉低血压有关。

对此类病人最好的方法是减少利尿剂用量,给予低剂量 ACEI,并严密观测其血浆肌酐和尿。

### 1.5 高血钾

由于 ACEI 抑制了醛固酮的释放,使血钾趋于升高,所以与保钾或含钾利尿剂合用可导致高血钾症。ACEI 与双氢克尿噻合用也不恰当,除非测试表明血钾偏低。

## 2 使用高剂量卡托普利的不良反应<sup>[9~11]</sup>

### 2.1 中性白细胞减少症

### 2.2 蛋白尿

使用高剂量卡托普利(>150mg/d)的患者中有 10% 出现蛋白尿,特别是有肾病史的病人。

### 2.3 失味

研究证明失味与剂量有关,在使用高剂量卡托普利患者中有 7%~20% 发生失味,而使用低剂量时很少出现失味。

## 3 ACEI 类药物的禁忌症

### 3.1 慢性咳嗽

由于无规律的咳嗽是 ACEI 的主要不良反应,所以如治疗前已有咳嗽应引起注意;如在治疗期发生咳嗽并不断加重应换药或停药。

### 3.2 肾脏

ACEI 绝对禁忌于双侧肾动脉狭窄和单肾的单侧肾动脉狭窄, 相对禁忌于单侧肾动脉狭窄。原因是充血性心衰大大降低了肾小球滤过率<sup>[12, 13]</sup>。

### 3.3 主动脉狭窄和严重心肌梗塞

ACEI 作为后负荷还原剂能增加主动脉压梯度值或阻塞隔膜压, 因此禁用于主动脉狭窄和严重心肌梗塞。在特殊情况下, 如在主动脉狭窄伴随左心室衰竭时, 要在严密的监测指导下才可以使用 ACEI<sup>[14]</sup>。

### 3.4 心绞痛和严重充血性心衰

对严重充血性心衰伴有心绞痛的病人, 理论上 ACEI 减轻心肌负荷, 从而降低心肌耗氧量。但另一方面, ACEI 使运动耐受力下降, 增加三硝酸甘油脂的消耗, 使血压衰竭、心绞痛恶化。对此国外学者有许多结论相反的研究, 比较权威的 SOLVD 二期研究结果公布时将可能解决这一问题<sup>[15]</sup>。

### 3.5 妊娠期

在早期研究中有报道认为, 卡托普利能杀灭四联球菌, 所以孕妇禁用。其后未有 ACEI 在妊娠期的明确研究, 但一般认为应禁用于妊娠期。

## 4 小结

实际上, ACEI 主要的两个不良反应是咳嗽和低血压, 后者目前采用初试低剂量是可避免的。重要的是选用那种 ACEI, 在最近的研究中采用较敏感的检测手段, 如可见类似物分析法, 发现咳嗽事件不断增加, 而且数据预示咳嗽事件在各种 ACEI 之间有实质性差别。

目前, 国内临床上使用的 ACEI 种类虽不如国外多, 使用范围也不如国外广, 但在现有的使用过程中也出现了不少较严重的不良反应病例, 临床医药工作者有必要加强这方面的了解。

## 参考文献:

- [1] 孙忠实. 血管紧张素转换酶抑制剂的评价[J]. 中国药理学杂志, 1997, 32(6): 325.
- [2] 王亦流, 孙忠实, 张秀丽. 血管紧张素转换酶抑制剂的药物动力学—药效学关系[J]. 中国医院药学杂志, 1996, 19(3): 123.
- [3] 陶萍. 血管紧张素转换酶抑制剂临床应用现状[J]. 中国新药杂志, 1997, 6(4): 251.
- [4] 曹广智, 孟立军, 李静. 新型血管紧张素转换酶抑制剂的临床应用[J]. 中国医院药学杂志, 1995, 15(6): 271.
- [5] 郑希林, 王士初. 卡托普利引起咳嗽的特点和机制[J]. 中国医院药学杂志, 1994, 14(10): 461.
- [6] Coulter DM, Edwards IR. Cough associated with captopril and enalapril[J]. Br Med J 1987; 294: 1521.
- [7] Grozier IG, Ikram H, Nicholis G, et al. A acute hemodynamic, hormonal and electrolyte effects of ramipril in severe congestive heart failure[J]. Am J Cardiol, 1997, 59: 155D.
- [8] Yeo WW, Ramsay LE. Persistent dry cough with enalapril: incidence depends on method used[J]. J Human Hypertens, 1995, 4: 517.
- [9] 陈征宇, 张钧. ACEI 阻断剂引起的咳嗽会降低病人的健康状况[J]. 药学实践杂志, 1995, 13(3): 135.
- [10] Macfadyen RJ, Lees KR, Rejd JL. Differences in first dose response to ACE inhibition in congestive cardiac failure — a placebo-controlled study[J]. Br Heart J, 1995, 66: 206.
- [11] 李建军, 卡托普利的不良反应[J]. 中国医院药学杂志, 1991, 11(11): 510.
- [12] Hodsman GP, Isles CG, Murray GD, et al. Factors related to first dose hypotensive effect of captopril: prediction and treatment[J]. Br Med J, 1998, 286: 832.
- [13] Verbeelen DL, de Boel S. Reversible acute on chronic renal failure during captopril treatment[J]. Br Med J, 1996, 289: 20.
- [14] 何利. 血管紧张素转换酶抑制剂对肾小球滤过率的影响[J]. 中国医院药学杂志, 1991, 12(1): 130.
- [15] 王建国, 王勇. 左心室功能不全病人应用依那普利治疗的不良反应[J]. 国外医学药学分册, 1996, 23(5): 316.

收稿日期: 1999-09-06

尊敬的作者, 为了使您的论文更具有学术价值, 也使本刊的学术质量和编辑质量更规范化, 更标准化, 请您撰稿时一定要引用参考文献。