

## ·药物相互作用与不良反应·

### 血管紧张素转化酶(ACE)抑制药与其他药物的相互作用

魏长林 宋曼波 译 宋曼波 校

#### I. ACE抑制药(ACEI)的作用机理

ACEI的抑制作用是与ACE的 $Zn^{+2}$ 部位相整合,使之失活。卡托普利、阿拉普利的巯基或S,同 $Zn^{+2}$ 部位相结合而起作用。依那普利、得拉普利、西拉普利、赖诺普利有羧基与 $Zn^{+2}$ 作用。磷诺普利有磷酸基同 $Zn^{+2}$ 结合部位相作用。有巯基的对心脏选择性高,有羧基的对肾脏选择性高,有磷酸基的对脑选择性比较强。有巯基的化合物,常有白细胞减少、皮疹、味觉异常等副作用。因而同其他药剂合用时,应考虑使用哪一类ACEI合适,是很重要的。

ACEI如图1所示,抑制血管紧张素I(Ang I)变成血管紧张素II(Ang II)这一过程,而抑制血压上升。同时使其具有血管扩张作用的缓激肽(Kinins)发挥作用。蓄积了的缓激肽使磷脂酶活性化,经过前列腺素内过氧化物(PG Endoperoxides)促进有血管扩张作用的前列腺素类 $PGE_2$ 、 $PG I_2$ 的生成。缓激肽又引起血管内皮细胞舒张因子(EDRF)游离,使血压下降。

#### II. 同降压药的相互作用

##### 1. 噻嗪类利尿药

噻嗪类与卡托普利单独给药降压不满意时,有报道两药并用可获得较高比例的降压效果。给以利尿药,一般由于肾素活性上升,并用ACEI理论上是合适的。图1表明,由于ACEI使醛固酮的钠潴留作用和肾的钾排泄作用减少。ACEI单独用时,血清钾浓度上升,因而可并用能使血清钾降低的噻

嗪类利尿药。使电解质代谢向好的方向变。

然而,长期服用降压利尿药的患者,再与大量的ACEI并用,可导致急剧的血压下降,甚至招致休克。因首剂低血压多见于高令的高血压患者,高肾素性高血压患者,可暂时中止利尿药,从小剂量的ACEI投药开始,并作必要的细心观察。与洋性利尿药并用时,应和噻嗪类利尿降压药一样注意。

有报告ACEI可改善对胰岛素的抵抗性(参见经口糖尿病药和胰岛素项),有血清胆固醇降低作用。噻嗪类利尿药引起的总胆固醇上升,可由卡托普利、依那普利抑制。

心衰患者和有体液潴留倾向的患者,以利尿药和ACEI并用,是非常好的。

##### 2. 保钾性利尿药

和安体舒通等保钾性利尿药并用时,因可引起高血钾症,心脏传导阻滞、心跳停止等危险发生,一般不并用。

##### 3. 钙拮抗药

ACEI的特征之一,例如伴随血压下降,有不显著的反射性交感神经紧张(反射性脉频、心搏出量增大),两者并用比单独应用降压作用大。又由于钙拮抗药可使反射性交感神经紧张减轻,认为是一较佳的并用疗法。

##### 4. $\beta$ -阻滞药

有与 $\beta$ -阻滞药并用,没有相乘作用效果的报告。也有因ACEI使肾素增加,使 $\beta$ -阻滞药抑制,持续不降压的报告。尚无定论。有报告说,依那普利同心得安并用时,

依那普利生物利用度有所减少,心得安生物利用度有所增加。

#### 5. $\alpha$ -阻滞药

$\alpha$ -阻滞药的降压机理,主要是末梢血管阻力减少。同其他药物比较,这类药是个人差异显著。老年人、合并有脑血管障碍者,由于容量血管扩张作用,引起严重的体位性低血压,ACEI能使体位性低血压加重。因并用有相乘的效果,不能说是理想的组合。

6. 中枢性交感神经抑制药、神经阻断药、突触前阻断药

可乐定、 $\alpha$ -甲基多巴、六炔季胺、樟脑磺酸替奥芬、利血平、二甲苄胍几乎不能同ACEI并用。并用时有相乘的降压作用。应注意观察体位性低血压等副作用。

### III. 降压药以外的药物和ACEI相互作用

#### 1. 非甾体类抗炎药

吲哚美辛、阿斯匹林能抑制环氧化酶,如图1所示,因从花生四烯酸变成前列腺素内过氧化物的合成受到阻碍,减低了ACEI的降压作用。很多非甾体抗炎药能使肾血流量和肾小球滤过值降低,ACEI的肾排出量减少,导致血药浓度上升。非甾体抗炎药间歇用药不会发生问题,但长期连续应用时,应注意血压的上升等。

#### 2. 口服降血糖药和胰岛素

发现卡托普利对糖尿病患者有特异的副作用,由糖尿病性肾病引起的蛋白尿和高血压,用ACEI治疗有效。在胰岛素治疗中的胰岛素依赖性糖尿病和胰岛素非依赖性糖尿病患者,有发现低血糖的报告,ACEI引起血中儿茶酚胺类浓度降低,推测是可能对胰岛素感受性增高之故。

近年来,不肥胖的原发性高血压患者对胰岛素有抵抗性(胰岛素致使细胞内葡萄糖的摄取利用作用降低)的出现引起关注。有无巯基关系到ACEI的作用和副作用。已引起

注意。有报导带巯基的ACEI,能使胰岛素敏感性改善,有例证表明,服ACEI的患者,有必要调节经口服降血糖药和胰岛素的剂量。

#### 3. 锂盐

与依那普利、卡托普利、赖诺普利并用时,有血清中锂浓度升高,引起震颤、错乱、运动失调、发音障碍等中毒现象发生的报告。将ACEI停用后,中毒症状消失。锂中毒不仅是由于肾功能降低,也是由于ACEI能使醛固酮分泌减少,钠排泄增加,使锂蓄积之故。

#### 4. 别嘌呤醇(Allopurinol)

对慢性肾衰竭患者,并用别嘌呤醇和卡托普利时,有发热、关节痛、肌肉痛等发生的报告。

#### 5. 丙磺舒

丙磺舒可使卡托普利由肾排出产生抑制,血药浓度上升,暗示能延长卡托普利的作用时间。

#### 6. 免疫抑制药

肾移植患者、自身免疫患者等,将强的松龙、硫唑嘌呤、环磷酰胺等免疫抑制药和卡托普利并用时,有易引起中性白细胞减少的报告。但ACEI抑制药与免疫抑制药有无相互作用,尚不明了。

#### 7. 甲氧咪胍(西米替丁)

H<sub>2</sub>受体拮抗剂西米替丁,同卡托普利并用时,有发生多发性神经病的报告。

#### 8. 制酸药

含氢氧化铝、镁类成分的制酸药,使胃内pH上升,因溶解、吸收减少和胃排出速度延迟,有使卡托普利口服后,最高血药浓度明显降低的报告(约40%)。

#### 9. 亚硝酸药

含巯基的ACEI同亚硝酸类药并用时,鸟苷酸环化酶活性变强,致使细胞内c-GMP产生增加,暗示有出现冠状动脉舒张效果的可能性。

10. 经口避孕药

口服避孕药含雌激素类时, 肾素基质增加, 血管紧张素 II 产生亢进。口服避孕药者的

高血压, 可用ACEI, 比较理想。

11. 尿中酮体

尿中酮体检查, 有假阳性反应。

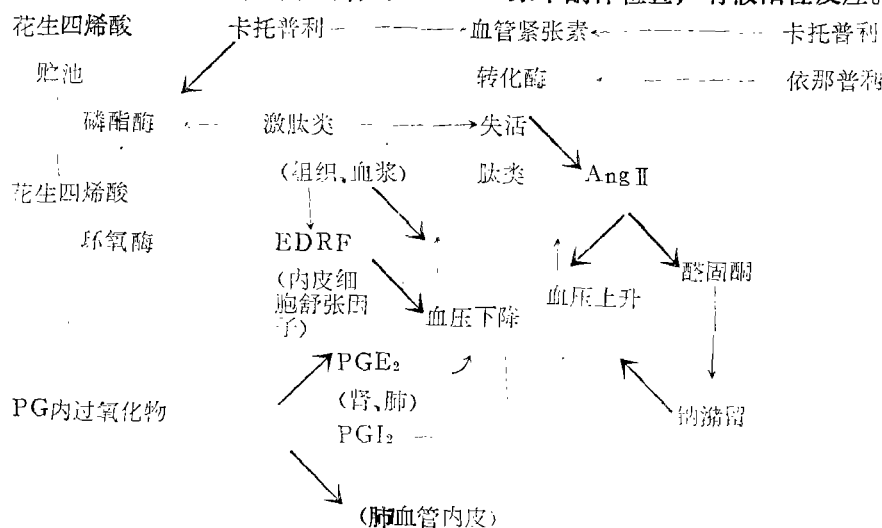


图1: ACEI的作用机理

[药局, 1992, (11): 43 (日文)]

## 氯氮平的严重不良反应

湖北省人民医院药学部(湖北 4300601) 姜俊勇 王者芬 蔡鸿生

氯氮平(Clozapine, C)为苯二氮草类非典型抗精神病药, 对急慢性精神分裂症有良好的疗效。尤其对经典抗精神病药物治疗无效的病人具有较好的治疗效果, 而且锥外系及迟发性运动障碍的副反应很小<sup>[1]</sup>, 因而应用较广; 但在70年代中期, 因芬兰发现本品所致粒细胞缺乏症而致病人死亡后<sup>[2]</sup>, 美国FDA曾严格限制使用, 但经过近10年临床研究, 1990年又重新批准生产和使用<sup>[3]</sup>。随着临床的广泛应用, 其毒副作用相继报道<sup>[4]</sup>, 本文概述了近年来国内外文献所报道的严重不良反应, 以供临床参考。

1. 致嗜酸性细胞增多 Tihonen J<sup>[5]</sup>等报道1名患精神分裂症的38岁的病人为控制严重的攻击性行为而使用, 治疗前, 病人的白细胞总数(WBC)和分类均正常, 治疗6周后WBC增至 $13.9 \times 10^9/L$ , 嗜酸性细胞增至 $1.4 \times 10^9/L$ , 再隔1周后又增至 $1.5 \times 10^9/L$ , 随停用, 4d后WBC和分类均恢复正常。另有1例17岁的女患者因精神病症状给予100mg/d治疗2W后, 出现了嗜酸性细胞增多<sup>[6]</sup>。

2. 诱发粒细胞缺乏症 一名48岁慢性精神分裂症女患者用药治疗27d(375mg/d)后发生了粒细胞缺乏<sup>[7]</sup>。为了解该药治疗精