

广东省63例钙拮抗药致心脏不良反应报告分析

李 洵^{1*}, 刘秋琼^{1#}, 陈文颖¹, 黄李琳², 林秋晓¹, 谭淑敏¹(1.广东省人民医院药学部/广东省医学科学院, 广州 510080; 2.中山市食品药品监督管理局, 广东 中山 528400)

中图分类号 R969.3;R972*.4 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)04-0367-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.04.28

摘要 目的:了解钙拮抗药致心脏不良反应(ADR)的发生特点及规律,以减少ADR的重复发生。方法:对广东省2002年1月—2012年6月上报的63例钙拮抗药致心脏ADR进行统计、分析。结果:心脏ADR的发生与性别关系不大,与年龄关系密切,以41岁以上的中、老年患者居多;ADR发生时间多集中在24 h内;二氢吡啶类钙拮抗药引起的ADR比例最高(60例,95.24%);心脏ADR临床表现以心悸、心动过速、心律失常等为主,其中心悸构成比例最高(76.19%);心脏ADR报告药物剂型以普通片构成比例最高(58.73%),缓、控释制剂导致的ADR明显减少。结论:应加强高血压患者应用钙拮抗药的ADR监测工作,及时预防、上报ADR,以降低ADR的发生率。

关键词 钙拮抗药;不良反应;分析

Analysis of 63 Cases of Cardiac Adverse Reactions Induced by Calcium Antagonists in Guangdong Province
LI Xun¹, LIU Qiu-qiong¹, CHEN Wen-ying¹, HUANG Li-lin², LIN Qiu-xiao¹, TAN Shu-min¹(1.Dept. of Pharmacy, Guangdong Provincial People's Hospital/Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China; 2.Zhongshan Food and Drug Administration, Guangdong Zhongshan 528400, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To probe into the occurrence of calcium antagonists induced cardiac adverse reactions (ADR), and to explore the regularity of it in order to provide guidance for clinical rational drug use and ensure safe and effective drug use. METHODS: A total of 63 cases of calcium antagonists drug induced cardiac ADR reported by Guangdong province between Jan. 2002 and Jun. 2012 were analyzed statistically. RESULTS: The occurrence of cardiac ADR was not significantly associated with gender but closely related with age. ADR was mostly found in elderly patients aged 41 years old or above; the time of ADR occurred mostly within 1 day; dihydropyridine calcium antagonist caused cardiac ADR took up the highest proportion (60 cases, 95.24%); main clinical manifestations were heart palpitations, tachycardia, arrhythmias and so on, and palpitation occupied the highest percentage (76.19%); high proportion of cardiac ADR were caused by conventional tablets (58.73%), and the number of cardiac ADR induced by controlled or sustained-release formulations was reduced significantly. CONCLUSION: ADR monitoring, timely prevention, reporting and updating of ADR should be more emphasized in hypertensive patients receiving calcium antagonist to reduce the incidence of ADR and further enhance the effect of drug treatment.

KEY WORDS Calcium antagonists; Adverse drug reactions; Analysis

(HSC)活化,减少肝组织细胞外基质(ECM)合成,减低其在肝脏中的沉积,发挥抗纤维化作用。

综上所述,UDCA 胶囊和TUDCA 胶囊已应用于临床多年,本研究结果表明,经过2个月的治疗,UDCA组和TUDCA组在改善肝功能、降低血脂以及B超影像学改善方面均优于对照组,疗效确切,且TUDCA组与UDCA组疗效相当。治疗过程中未见严重不良反应发生。

参考文献

- [1] 赵昱,刘蜻蜻,徐艳,等.天然药物防治非酒精性和酒精性脂肪肝的研究进展[J].国际药学研究杂志,2012,37(6):408.
- [2] 刘芳.非酒精性脂肪肝的诊治新进展[J].中国当代医药,2011,18(21):20.
- [3] 马雄,魏珏.非酒精性脂肪肝病伴纤维化的研究现状

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:020-83827812。E-mail:stella26@21cn.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:020-83827812。E-mail:W4444@163.com

[J].药品评价,2007,4(4):282.

- [4] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪性肝病诊断标准[J].中华肝脏病杂志,2003,11(2):71.
- [5] 李晖,杨晓冬,李晓林,等.六味五灵片治疗非酒精性脂肪性肝病31例[J].中西医结合肝病杂志,2011,21(3):178.
- [6] 张忠勇,祁月英,苏秀海,等.非酒精性脂肪肝治疗研究进展[J].现代中西医结合杂志,2012,21(8):902.
- [7] 肖霞,吴剑.多烯磷脂酰胆碱联合二甲双胍治疗非酒精性脂肪肝的临床观察[J].四川医学,2012,33(4):674.
- [8] 杨锡梅,卜凡叶,王景坤,等.多烯磷脂酰胆碱治疗脂肪肝的体会[J].医学信息,2011,24(2):715.
- [9] 张晓峰,王立福,白云峰,等.泽泻联合熊去氧胆酸胶囊治疗非酒精性单纯性脂肪肝疗效观察[J].中华中医药学刊,2012,30(2):274.
- [10] 王丹,杨玲,黄金明,等.牛磺熊去氧胆酸抑制四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化[J].世界华人消化杂志,2010,18(19):1979.

(收稿日期:2012-06-20 修回日期:2012-10-08)

高血压是一种常见病和多发病,是引起心血管病的主要危险因素。目前,临床使用的口服抗高血压药根据作用部位及作用机制可分为:利尿药、血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂、 β 受体阻断药、钙拮抗药、血管紧张素II受体阻断药、 α_1 受体阻断药^[1]。

钙拮抗药又名钙通道阻滞药,作为治疗心血管系统疾病的主要药物之一,其除了有降血压的作用还被广泛应用于治疗慢性心功能不全、左室肥厚和心房颤动、房扑等心律失常性疾病^[2-3]。在各类药源性心脏损害中,以作用于循环系统的药物引起的心脏不良反应(ADR)最多,其中抗高血压药引起的心脏ADR占比为26.98%(钙拮抗药占82.35%)^[4]。

由于临床应用钙拮抗药治疗高血压时有引发心脏ADR的风险。故笔者通过对广东省近十年上报的63例钙拮抗药的心脏ADR报告进行回顾性分析,以了解钙拮抗药致心脏ADR发生的特点及规律,从而加强临床安全用药的指导,做到及早预防、正确处理,进一步提高临床合理用药水平。

1 资料与方法

1.1 资料来源

查阅广东省2002年1月—2012年6月29日上报国家药品不良反应监测中心的合格ADR报表237 239份,从中筛选出用药原因为“高血压”的钙拮抗药致心脏ADR报告共63例。相关报告均为经国家药品不良反应监测中心评价的有效报告。

1.2 方法

对63例ADR报告按涉及患者的性别、年龄、给药途径、ADR发生时间、钙拮抗药类别、ADR临床表现类型、药物剂型、治疗及转归等进行统计、分析。

2 结果

2.1 患者的性别与年龄

63例ADR病例中,男性26例(41.27%),女性37例(58.73%);年龄分布为:<18岁0例(0),18~40岁3例(4.76%),41~65岁47例(74.60%),>65岁13例(20.63%),详见表1。

表1 患者性别与年龄分布情况(例)

Tab 1 Distribution of patients' age and gender (case)

年龄,岁	男性	女性	合计	构成比,%
<18	0	0	0	0
18~40	0	3	3	4.76
41~65	19	28	47	74.60
>65	7	6	13	20.63
合计	26	37	63	100.00

2.2 给药途径与ADR发生时间

63例ADR均为口服给药。ADR发生具体时间分布为:服药时间<15 min的3例(4.76%),15 min~<1 h的5例(7.94%),1 h~<24 h的32例(50.79%),24 h~<10 d的27例(28.57%), ≥ 10 d的5例(7.94%)。

2.3 ADR涉及钙拮抗药类别

63例ADR共涉及到5类、7种钙拮抗药,居第1位的是第1代二氢吡啶类钙拮抗药硝苯地平,共33例(52.38%);居第2位的是第2代二氢吡啶类钙拮抗药非洛地平、尼群地平,共11例(17.46%);居第3位的是第3代二氢吡啶类钙拮抗药拉西地

平、氨氯地平,共16例(25.40%);居第4位的是苯基烷胺类钙拮抗药维拉帕米,共2例(3.17%);居第5位的是苯二氮草类钙拮抗药地尔硫草,共1例(1.59%),详见表2。

表2 ADR涉及钙拮抗药类别及构成比

Tab 2 Categories and constituent ratio of ADR-involved calcium antagonists drugs

药物类别	n	构成比,%	药品(例数)
第1代二氢吡啶类钙拮抗药	33	52.38	硝苯地平(33)
第2代二氢吡啶类钙拮抗药	11	17.46	非洛地平(10),尼群地平(1)
第3代二氢吡啶类钙拮抗药	16	25.40	拉西地平(2),氨氯地平(14)
苯基烷胺类	2	3.17	维拉帕米(2)
苯二氮草类	1	1.59	地尔硫草(1)
合计	63	100.00	

2.4 ADR临床表现类型

63例ADR发生率最高的是心悸,其次是心动过速、心律失常、心脏骤停、房室传导阻滞、室性早搏和心绞痛,详见表3。

表3 ADR临床表现类型及构成比

Tab 3 Categories and constituent ratio of ADR clinical manifestation

ADR临床表现类型	n	构成比,%
心悸	48	76.19
心律失常	4	6.35
心动过速	5	7.94
心绞痛	1	1.59
心脏骤停	2	3.17
房室传导阻滞	2	3.17
室性早搏	1	1.59

2.5 药物剂型

63例ADR涉及的药物剂型均为片剂,普通片37例(58.73%),缓释片18例(28.57%),控释片3例(4.76%),分散片2例(3.17%),肠溶片1例(1.59%),舌下含片2例(3.17%)。

2.6 治疗及转归

63例ADR中,30.16%经及时治疗好转,69.84%经治疗痊愈。

2.7 典型病例

患者1,女性,45岁。因“原发性高血压”服用硝苯地平控释片,qd,连续使用第4天开始出现面部潮红、头晕、心悸,遵医嘱停药。改用培哚普利,上述临床表现明显改善。患者无既往ADR史。

患者2,男性,69岁。因“高血压”服用苯磺酸氨氯地平片,次日出现心跳过快、心悸,停药后好转。患者无既往ADR史。

3 讨论

3.1 性别与年龄

63例ADR报告中,男性发生率(41.27%)低于女性(58.73%);年龄分布上,多集中在41~65岁的中老年患者(74.60%)。从ADR报告及文献分析,药源性心律失常与年龄存在一定的关系,中老年患者的发病率偏高^[5]。随着年龄的增大,人的肝、肾功能减退,药物的代谢和消除减慢,加之心肌功能退化,使老年人心血管疾病发生率升高。这有可能是导致老年人使用钙拮抗药治疗高血压过程中发生心脏ADR的主要原因。在临床治疗中对中老年人必须严格控制用药剂量,并

制订个性化给药方案。

3.2 给药途径与ADR发生时间

治疗心血管疾病的药物ADR发生与药理作用、给药途径、合并用药及患者的年龄、个体差异、饮食习惯等多方面的因素有关^[6]。

在63例ADR报告中,ADR发生时间多集中在服药后24 h内,对于常见的心悸通过停药或改用其他药物治疗后可好转或痊愈,临床治疗中要重点密切监护可能发生心脏严重ADR,如心脏骤停的钙拮抗药(维拉帕米和硝苯地平)。

3.3 钙拮抗药类别

根据钙拮抗药的化学结构不同主要分为四类,分别为:二氢吡啶类钙拮抗药,代表药物有硝苯地平;苯二氮草类钙拮抗药,代表药物为地尔硫草;苯基烷胺类钙拮抗药,代表药物有维拉帕米;苯并咪唑类钙拮抗药,代表药物有米倍地尔等。

63例ADR中,以二氢吡啶类钙拮抗药引起的ADR构成比最高,其中又以第1代二氢吡啶类钙拮抗药硝苯地平引起的ADR例数最多,其次是第3代二氢吡啶类钙拮抗药氨氯地平。硝苯地平作为第1代二氢吡啶类钙拮抗药,对血管和其他平滑肌的钙通道有选择性阻断作用,拮抗钙离子转运到细胞内,从而舒张血管,发挥其降低血压、改善心肌供血等作用,其对循环系统的副作用主要为导致心肌缺血、低血压和诱发或加重心力衰竭^[7]。临床ADR报告中其早期的ADR主要是心悸,在可耐受的情况下继续服药观察ADR症状是否消失,若症状消失则无需停药;若症状得不到改善或加重则先停药,当停药后ADR症状好转或消失时则改用其他降压药物治疗。同时,对于有严重心力功能损害者应慎用硝苯地平。

氨氯地平是目前临床治疗高血压用量最大的一种,作为第3代二氢吡啶类钙拮抗药降压作用强,起效和缓,作用时间长,但临床应用不当也可能引起ADR。根据临床ADR报告,其主要的ADR为心悸,停药或者联合 β 受体阻滞药治疗可降低ADR发生率。

从临床ADR报告中可知,二氢吡啶类钙拮抗药引起ADR的发生率明显高于苯二氮草类、苯基烷胺类和苯并咪唑类钙拮抗药。二氢吡啶类钙拮抗药仍为当前临床治疗高血压的常用药物。从临床ADR报告中分析,第1代二氢吡啶类钙拮抗药硝苯地平应慎用,根据患者情况应优先选用第2代或第3代二氢吡啶类钙拮抗药,以减少ADR发生。

3.4 ADR临床表现类型

63例ADR的临床表现以心悸构成比例最高,心动过速、心脏骤停、心绞痛等ADR发生率较低,这主要是因为心悸是钙拮抗药治疗心血管疾病常见的ADR之一^[8]。心悸有广义和狭义之分,广义的心悸是指心慌、心惊,狭义来说是指自觉心跳或心跳不安的感觉,是心脏可能出现器质性病变的提示^[9],

若不加以治疗有可能引发器质性病变。对于药源性心悸的治疗主要是通过停用药物或改用其他治疗药物。

3.5 药物剂型

63例ADR报告中药品的剂型以普通片构成比例最高(58.73%),缓、控释制剂导致的心脏ADR明显减少。短效钙拮抗药起效快,服药后血药浓度上升快,易引起反射性交感神经兴奋、心动过速、心悸等ADR,且短效钙拮抗药的半衰期短,每日服药次数多,血药浓度波动大也易导致ADR的发生。相比之下,长效(缓、控释制剂)钙拮抗药降压效果明显,副作用较少,鉴于高血压需要长期用药,临床治疗应首选缓、控释制剂。

4 结语

综上所述,钙拮抗药导致的心脏ADR与患者的年龄有关,41~65岁的中老年人发生率最高,临床治疗需加强监护。有报道称短效钙拮抗药致急性心肌梗死(主要症状为心绞痛)的发生率和死亡率增加^[10],所以建议临床医师选用长效钙拮抗药治疗高血压,治疗过程中出现心悸、心动过速、心绞痛等心脏ADR的建议先停用此药观察症状改善情况,再改用其他药物治疗,同时应根据患者情况制订个性化给药方案。总之,临床用药应加强ADR监测工作,及时获取ADR信息,最大限度地减少心脏ADR的发生。

参考文献

- [1] 李俊.临床药理学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2008:242-252.
- [2] 周辉,余红,韩淑英.钙离子拮抗剂临床应用研究进展[J].华北煤炭医学院学报,2009,11(2):175.
- [3] 赵志刚,史卫忠,王孝蓉.抗心律失常药的分类、进展及安全应用[J].临床药物治疗杂志,2007,5(3):5.
- [4] 李怡,黄晓虹,佃少娜,等.412例药源性心脏损害文献分析[J].药物流行病学杂志,2011,20(4):212.
- [5] 徐厚明,王越,刘乃丰.25例药源性心律失常病例分析[J].药物流行病学杂志,2008,17(2):103.
- [6] 姜爽,王晓波,袭荣刚,等.739例心血管类药物不良反应分析[J].药物不良反应杂志,2003(1):13.
- [7] 王球.硝苯地平不良反应的防治[J].中国水电医学,2005(5):315.
- [8] 严芳.浅谈钙拮抗剂在心血管疾病中的不良反应[J].中国民族民间医药,2009(9):20.
- [9] 魏文康.心悸的病因及治疗[J].心血管疾病防治知识,2006(1):37.
- [10] 蒋宇利.我院2003~2008年循环系统药物致215例药品不良反应报告分析[J].中国药房,2010,21(10):917.

(收稿日期:2012-08-01 修回日期:2012-12-02)

《中国药房》杂志——《文摘杂志》(AJ)收录期刊,欢迎投稿、订阅