

文章编号: 1672-3384 (2009) -04-0054-04

## 氨氯地平不良反应的病例分析

【作者】 刘宪军 陈世材 李亚利

北京市通州区潞和医院药剂科 (北京 101149)

【中图分类号】 R595.3

【文献标识码】 A

氨氯地平为二氢吡啶类长效钙离子拮抗剂,国内外研究表明,该药对原发性高血压患者具有明显的降压疗效和良好的耐受性<sup>[1-2]</sup>。随着氨氯地平日益广泛的使用,其不良反应(ADR)报道也逐渐增多,有些不良反应甚至是严重的且不易被发现。为了探讨氨氯地平不良反应的特点,为临床合理用药提供参考,笔者对近20年来国内外氨氯地平不良反应的个案报道进行分析。

## 1 资料来源与方法

检索《中国生物医学文献数据库》、《中国期刊全文数据库》、Pubmed/Medline 和 Raction 数据库,查阅原始文献,收集1989年1月-2008年3月国内外公开发表的医药学期刊中有关氨氯地平不良反应报道,剔除重复文献后,共收集到49篇文献。其中中文文献10篇13例、外文文献39篇46例。分别对所收集的文献报道中涉及的患者年龄、性别、用药剂量、用药时间、药品不良反应分类及临床表现进行统计分析。

## 2 结果

## 2.1 性别与年龄分布

国内13例氨氯地平不良反应病例中,男性10例,女性3例。在38~83岁患者中,不良反应多发生于60~89岁的人群,共10例(76.92%),

这可能与此年龄段高血压患病率较高有关。国外46例氨氯地平不良反应病例中,男性24例,女性22例。在6~89岁患者中,不良反应多发生于50~89岁的人群,共38例(82.60%),可能和在此年龄段氨氯地平使用较广泛及老年患者对药物耐受性较差有关,见表1。

## 2.2 给药剂量与用药时间

氨氯地平半衰期长达35~48h,一般采用每日1次的给药方式,剂量多为5mg,国外患者单次用药剂量大于我国患者,可能与人群个体差异有关,见表2。不良反应发生的时间长短不一,从1h到100d,而国外有长达6年的用药史。

## 2.3 不良反应累及的系统、器官和其临床表现

按世界卫生组织(WHO)不良反应累及系统、器官目录对国内外59例氨氯地平不良反应病例进行分类。国内13例氨氯地平所致不良反应累及多个系统、器官,其中以皮肤、附件和全身性损害最多(61.54%),其他为肝胆系统、心血管系统、神经系统,见表3。

国外46例氨氯地平所致不良反应累及多个系统、器官,其中以皮肤及附件损害最多(34.78%),其他为肌肉骨骼系统、血液系统、肝胆系统等,见表4。

表1 氨氯地平不良反应病例的年龄分布

年龄分布	0-20	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
国内例数(构成比%)			1(7.69)	1(7.69)	1(7.69)	3(23.09)	5(38.46)	2(15.38)
国外例数(构成比%)	1(2.17)	1(2.17)	2(4.35)	4(8.70)	10(21.74)	14(30.43)	7(15.22)	7(15.22)

表 2 氨氯地平日给药剂量发生的不良反应

发生例数	日给药剂量 (mg)		
	5	10	不详
国内例数 (%)	11 (84.62)	2 (15.38)	—
国外例数 (%)	25 (54.35)	10 (21.74)	11 (23.91)

表 3 国内病例氨氯地平不良反应累及系统、器官及其临床表现

累及系统、器官	临床表现 (例次)	总例次 (构成比%)
皮肤及附件	瘙痒 (1)、皮疹 (3)	4 (30.77)
全身性损害	全身水肿 (1)、胸水及全身水肿 (2)、胸腔积液及下肢水肿 (1)	4 (30.77)
肝胆系统	黄疸 (1)	1 (7.69)
心血管系统	心电图异常 (1)	1 (7.69)
中枢及外周神经系统	谵语、幻觉 (1)	1 (7.69)
其他	牙龈肿胀、牙痛 (2)	2 (15.39)

表 4 国外病例氨氯地平不良反应累及系统、器官及其临床表现

累及系统、器官	临床表现	总例次 (构成比%)
皮肤及附件	光照性皮炎 (3)、瘙痒 (2)、毛细血管扩张 (2)、色素沉着 (2)、血管性水肿 (2)、皮疹 (1)、多形红斑 (1)、环形肉芽肿 (1)、非血小板减少性紫癜 (1)、扁平苔癣 (1)	16 (34.78)
消化系统	胃肠道出血 (2)	2 (4.35)
中枢及外周神经	帕金森症 (2)、头痛 (1)、味觉异常 (1)	4 (8.70)
肌肉骨骼	关节痛、肌痛 (2)、跟腱炎 (1)	3 (6.52)
血液	血小板减少 (2)、白细胞分裂性血管炎 (1)	3 (6.52)
肝胆	肝损伤 (2)	2 (4.35)
全身性损害	上肢水肿 (1)、全身水肿 (1)、晕厥 (2)	4 (8.70)
内分泌系统	男子乳房发育 (1)	1 (2.17)
泌尿系统	夜尿 (1)	1 (2.17)
其他	牙龈增生 (5)、其他 (5)	10 (21.7)

3 讨论

3.1 氨氯地平不良反应的临床表现及其发生机制

氨氯地平不良反应涉及多种组织和器官，国内文献报道以皮肤及其附件损害、全身性损害及牙龈增生为多见；而国外文献不仅较国内报道数量多，且累及的系统、器官也较广，还涉及肌肉骨骼、血液、泌尿、内分泌等。

3.1.1 皮肤及附件损害 Lareb<sup>[3]</sup>曾报道 3 例氨氯地平引起光照性皮炎，血管性水肿、色素沉着、毛细血管扩张瘙痒症、皮疹、多形红斑、环形肉芽肿、非血小板减少性紫癜、扁平苔癣。皮肤及附件损害症状一般较轻，停药或给予抗过敏等对症治疗后好转。

3.1.2 全身性损害 氨氯地平最常见不良反应为轻至中度外周性水肿，有报道水肿发生率可达 22%<sup>[4]</sup>，以下肢水肿较为多见。Ganeshalinghamu<sup>[5]</sup>曾报道 1 例 6 岁女患者服用氨氯地平后致上肢水肿，该患者患有脉管炎和重度高血压，除了应用肝素和华法林抗凝外，同时还静点了 1 周拉贝洛尔和硝普钠，氨氯地平首日口服 2.5mg，次日改为 5mg，qd，第 11 天将氨氯地平的日用量调为 10mg，至第 14 日，患者出现面部轻度水肿，双手及近肘端上肢中度凹陷性水肿，随后 1 周水肿明显加重，而血压稳定，体质量增加了 1.2kg。停止服用氨氯地平，36h 后上肢水肿明显减轻，72h 后完全消退，体质量也恢复正常。引起水肿机制可能与扩张周围小动脉引起血液再分配有关。应用药物后外周血管扩张，导致肢体血容量增加，血液回流相对减少。另外国内文献报道 3 例氨氯地平引起胸腹水及严重全身水肿<sup>[6-8]</sup>，国外文献还有 1 例报道氨氯地平引起全身水肿<sup>[9]</sup>。引起严重全身水肿的原因可能是因为患者年龄较大（都大于 74 岁），肾功能减退，对药物的消除减弱所致。国外还报道氨氯地平引起晕厥 2 例<sup>[10-11]</sup>，这可能和氨氯地平使血压降得过低所致。这 2 例患

者都是在氨氯地平和其他药物联用时发生了晕厥, 1例是和氯噻联用2h后发生的, 另1例则在平板运动试验前服用了氨氯地平 and 替莫普利, 运动后突发低血压和心动过缓而导致晕厥。提示氨氯地平在和其他降压药物或可能影响其代谢的药物联用时, 应注意发生晕厥。

3.1.3 消化系统 Kario-K<sup>[12]</sup>曾报道氨氯地平致胃肠道出血2例, 但2名患者都有胃溃疡病史。这也提示有胃溃疡史的患者在服用氨氯地平时要警惕胃肠道出血。

3.1.4 中枢及外周神经 氨氯地平常见的神经系统不良反应主要有肌张力增高、感觉减退、感觉异常、震颤及外周神经疾病。国内报道1例精神异常。国外报道2例帕金森症<sup>[13-14]</sup>, 神经性头痛1例, 味觉异常1例。氨氯地平引起震颤机制可能是氨氯地平使血压下降后, 反射性兴奋交感神经, 儿茶酚胺释放增加而致震颤; 另一方面氨氯地平在使血管平滑肌松弛的同时, 也使交感神经末梢释放多巴胺减少, 从而使纹状体兴奋性递质乙酰胆碱的兴奋性相对增强, 引起震颤。

3.1.5 肌肉骨骼 国内尚无报道氨氯地平引起肌肉骨骼系统损害, 国外报道2例关节痛及肌痛<sup>[15-16]</sup>, Zambanini<sup>[17]</sup>报道1例跟腱炎, 患者为52岁男性, 氨氯地平的用量在6个月内逐渐加到每天10mg。在这个剂量使用2周后, 双踝轻度水肿, 跟腱有压痛点, 行走时疼痛, 立即停药。10d后, 踝部水肿及跟腱疼痛消失。再次给予氨氯地平3周后上述症状重新出现。踝部超声示跟腱增厚, 多普勒成像示充血, 诊断为急性肌腱炎, 停药后, 症状再次消失。氨氯地平导致的跟腱炎可能和踝部水肿疼痛有关。

3.1.6 肝脏毒性 氨氯地平致肝脏毒性的报道较为少见, 国内报道1例氨氯地平联用福辛普利钠致黄疸、肝损害<sup>[18]</sup>, 国外报道氨氯地平致肝损害2例<sup>[19-20]</sup>, 停药后肝功能均恢复至正常水平。氨

氯地平在单用时很少引起肝损害, 因此在联用经肝脏代谢的药物时, 尤其是老年人, 应注意氨氯地平的剂量并监测肝功能, 若发现异常, 要考虑药物性肝损害的可能, 应及时停药, 使肝功能逆转恢复, 以避免肝功能衰竭危及生命。

3.1.7 泌尿系统 Taverner<sup>[21]</sup>报道了1例78岁男性, 每日服用氨氯地平5mg, 2周后, 出现尿频、夜尿。停药2d后, 症状消失。氨氯地平通过阻滞 $\text{Ca}^{2+}$ 内流, 可使输尿管及膀胱平滑肌松弛, 膀胱蓄尿增多。引起尿频可能是首次用药时增加了尿量, 而膀胱壁的牵张感受器的兴奋性并没有充分降低所致。

3.1.8 其他 氨氯地平引起牙龈增生、牙痛的报道较多。国内报道牙龈肿胀、牙痛2例<sup>[22]</sup>, 国外报道牙龈增生5例<sup>[23-25]</sup>。引起牙龈增生的机制尚不明确。可能与氨氯地平阻滞 $\text{Ca}^{2+}$ 细胞内流引起牙龈细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 的浓度降低有关。Maruoka<sup>[26]</sup>的实验证实低钙可抑制培养的人牙龈上皮细胞的凋亡, 细胞凋亡受到抑制后就会导致牙龈上皮增生。

此外氨氯地平的不良反应还有心电图异常<sup>[27]</sup>、血小板减少<sup>[28-29]</sup>、男女性型乳房<sup>[30]</sup>等。引发这些不良反应发生的机制目前还不太清楚, 这还有待于搜集更多的病例进行更深入的分析。

## 小 结

总之, 氨氯地平是一个有着良好的疗效、较少不良反应的降压药物。即使发生不良反应, 一般停药后症状都会消退或缓解, 但是对于有着多种基础疾病或需要联合用药的患者, 一定要注意在应用氨氯地平后可能会出现不良反应, 一旦发生, 须较早甄别是药物引起的还是疾病自身的进展, 以便及时停药, 避免造成药源性疾病。

## 【参考文献】

[1] Malini haria. Amlodipine reappraisal of its pharmacological prop-

- erties and therapeutic use in cardiovascular disease. *Drug*, 1999, 50 (3): 560-586
- [2] 王宪衍. 氨氯地平治疗轻中度高血压的多中心研究. *高血压杂志*, 1997, 10 (5): 27
- [3] Lareb. Amlodipine and photosensitivity. Internet - Document, 2008, 10; 3
- [4] Paqavassiliou MV, Vyssoulis GP, karpanou EA, et al. Side effects of Antihypertensive treatment with calcium channel antagonists. *AM J Hypertens*, 2001, 14 (Suppl 1): S114
- [5] Ganeshalingham - A; Wong - W. Amlodipine - induced bilateral upper extremity edema. *Annals of Pharmacotherapy*, 2007, 41 (9): 1536-1538
- [6] 刘平, 石津生, 张力, 等. 氨氯地平致心包积液、胸腔积液、腹水及全身水肿一例. *中华老年医学杂志*, 2002, 21 (6): 466
- [7] 李娟, 王永林. 苯磺酸氨氯地平致胸水及全身浮肿1例. *药物流行病学杂志*, 2005, 14 (3): 188
- [8] 刘进先 梁秀艳. 氨氯地平及硝苯地平控释片引起老年患者严重水肿. *药物不良反应杂志*, 2007, 9 (4): 284
- [9] Sener - D, Halil - M, Yavuz - BB, et al. Anasarca edema with amlodipine treatment. *Annals of Pharmacotherapy*, 2005, 39 (4): 761-763
- [10] Ajayi - AAL, Adigun - AQ. Syncope following oral chloroquine administration in a hypertensive patient controlled on amlodipine. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2002, 53 (4): 404-405
- [11] Ogimoto - A, Mizobuchi - T, Shigematsu - Y, et al. Exercise - related syncope induced by vasodilator therapy in an elderly hypertensive patient. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2005, 52 (2): 351-352
- [12] Kario - K, Imiya - M, Ohta - Y, et al. Gastrointestinal bleeding induced by amlodipine. *Journal of Human Hypertension*, 1995, 9 (3): 206-207
- [13] Sempere - AP, Duarte - J, Cabezas - C, et al. Parkinsonism induced by amlodipine. *Movement Disorders*, 1995, 10 (1): 115-116
- [14] Teive - HAG, Germiniani - FMB, Wernick - LC. Parkinsonian syndrome induced by amlodipine; case report. *Movement Disorders*, 2002, 17 (7): 833-835
- [15] Phillips - BB, Muller - BA. Severe neuromuscular complications possibly associated with amlodipine. *Annals of Pharmacotherapy*, 1998, 32 (11): 1165-1167
- [16] Smith - KM. Arthralgia associated with calcium - channel blockers. *American Journal of Health System Pharmacy*, 2000, 57 (1): 55-57
- [17] Zambanini - A, Padley - S, Cox - A, et al. Achilles tendonitis; an unusual complication of amlodipine therapy. *Journal of Human Hypertension*, 1999, 13 (8): 565-566
- [18] 杨俊娟, 袁云波. 氨氯地平联用福辛普利钠致黄疸、肝损害1例. *中华老年多器官疾病杂志*, 2006, 5 (1): 17
- [19] Zinsser - P, Meyer - Wyss - B, Rich - P. Hepatotoxicity induced by celecoxib and amlodipine. *Swiss Medical Weekly*, 2004, 134 (4): 201
- [20] Lafuente - NG, Egea - AM. Calcium channel blockers and hepatotoxicity. *American Journal of Gastroenterology*, 2000, 95 (8): 2146
- [21] Taverner - D. Medicinal mishaps: dihydropyridines and nocturia. *Australian Prescriber*, 1997, 20 (1): 4
- [22] 邓国兰, 黄颖. 氨氯地平引起牙痛2例. *临床心血管病杂志*, 2001, 17 (8): 355
- [23] Ellis - JS, Seymour - RA, Thomason - JM, et al. Gingival sequestration of amlodipine and amlodipine - induced gingival overgrowth. *Lancet*, 1993, 341 (4): 1102-1103
- [24] Bhatia - V, Mittal - A, Parida - AK, et al. Amlodipine induced gingival hyperplasia: a rare entity. *International Journal of Cardiology*, 2007, 122 (11): E23-E24
- [25] Yoon - AJ, Pulse - C, Cohen - LD, et al. Myeloid sarcoma occurring concurrently with drug - induced gingival enlargement. *Journal of Periodontology*, 2006, 77 (1): 119-122
- [26] Maruoka Y, Harada H, Mitsuyasu T, et al. Keratinocytes become terminally differentiated in a process involving programmed cell death. *Biochem Biophys Res commu*, 1997, 238 (4): 886-890
- [27] 张志勇, 张俊, 刁惠. 氨氯地平致心电图异常一例. *北京军区医药*, 2001, 13 (1): 3
- [28] Garbe - E, Meyer - O, Andersohn - F, et al. Amlodipine - induced immune thrombocytopenia. *Vox Sanguinis*, 2004, 86 (1): 75-76
- [29] Usalan - C, Erdem - Y, Arici - M, et al. Severe thrombocytopenia associated with amlodipine treatment. *Annals of Pharmacotherapy*, 1999, 33 (10): 1126-1127
- [30] Cornes - PGS; Hole - AC. Amlodipine gynaecomastia. *Breast*, 2001, 10 (12): 544-545