

卡托普利的临床合理应用现状

刘晓卫 严厚文(西安 710064 西安公路交通大学医院)

自 1977 年第一代血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 卡托普利 (captopril, CPT —— 巯甲丙脯酸) 问世, 临床应用至今已 20 余年, 随着其基础研究和临床实践证明 CPT 除治疗心血管疾病外, 对临床各科多个系统的疾病都有较好的临床效果, 现将其临床合理应用现状综述如下。

1 药理作用

CPT 主要药理作用包括: ①抑制肾素——血管紧张素——醛固酮系统 (RAAS), 使血管紧张素 I (Ag I) 转化为血管紧张素 II (Ag II) 受阻, 减弱血管收缩, 使外周

阻力下降、动脉扩张; ②兴奋激肽酶——激肽——前列腺素系统, 通过抑制激肽酶 II 的活性, 使激肽升高, 刺激前列腺素 (PG) 释放增加, 使静脉扩张; ③分解内源性缓激肽, 使 PG 合成增加, 扩张动脉; ④增加副交感神经兴奋; ⑤升高高密度脂蛋白、降低胆固醇和甘油三酯、增加胰岛素的敏感性。

2 临床应用

2.1 CPT 在心血管疾病中的应用

2.1.1 高血压: CPT 对各种类型的高血压均有效, 对高血压危象、高血压伴糖尿病、高尿酸血症、充血性心衰、

脑血管疾病、外周血管病、抑郁症、肥胖、肺动脉高压、阳痿等可列为首选^[1]。Hanger^[2]用舌下含服 CPT 治疗严重高血压 15min 血压下降了 2~2.7kPa,持续 6h,效果极佳。

2.1.2 防治充血性心力衰竭(CHF):CPT 的应用是防治 CHF 的重大突破。CPT 通过减少 Ag II 和醛固酮而扩张血管,使心脏前后负荷降低,心输出量增加。CPT 又通过交感神经阻滞命名心率减慢、心肌耗氧量减少,从而提高心肌功率。

2.1.3 防治冠心病(CHD)、心肌梗塞(AMI):由于 CPT 有前述各优点,具有清除 CHD 时产生的损伤心肌的氧自由基、防止脂质过氧化的作用,因此目前 CPT 在 CHD 及 AMI 患者中已普遍应用。Metelitsa^[3]等进行的临床观察表明 CPT 与消心痛合用时产生明显的抗心绞痛心肌缺血效应。CPT 可能通过抑制血小板源生长因子的产生,成为治疗经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)后再狭窄较有前途的药物。早期应用 CPT(24~48h)可使左室容量减少、左室充盈压下降、左室射血分数增加,从而增加侧枝血流进入梗塞区、减轻周边区的梗塞程度、缩小梗塞面积,改善 AMI 病人的长期预后。

2.1.4 抗心律失常作用:CPT 直接阻止 Ag II 的产生及毒性作用,而 Ag II 可通过多种途径产生心律失常。

2.1.5 心血管保护机制、抗动脉粥样硬化作用:CPT 具有逆转心血管重构、改善其功能的作用。①心脏保护作用:改善心肌对氧的供需平衡,降低心脏的前后负荷,增加冠状动脉供血;减少心肌肥大;抑制亢进的交感神经活性;减少心脏的再灌注损伤。②血管保护作用:抗动脉硬化作用;抑制平滑肌细胞的繁殖、迁移;改善血管内皮的功能;防止粥样硬化斑块的破裂;增强内源性纤溶系统作用;抗血小板作用;改善血管的顺应性和张力。

2.1.6 先天性心脏病:CPT 能纠正先天性心脏病的部分病理生理改变。朱卫华^[4]等报道 27 例先天性心脏病左向右分流并肺动脉高压、充血性心衰患儿,服用 CPT 0.5~1mg/kg,30~40min 内观察血液动力学改变,结果左向右分流量减少了 28%,体循环增加了 4%,动力性、阻力性参数下降 20%。

2.1.7 脑血栓:刘文魁^[5]应用 CPT 治疗脑血栓 31 例,1 周后总有效率为 81%,优于对照组($P < 0.01$)。

2.2 CPT 在肾脏及相关疾病中的应用

2.2.1 肾功能不全:CPT 可降低全身性高血压又不减少肾血流量,降低肾小球内高压,改善肾小球高灌注、高滤过状态,从而延缓慢性肾衰的进展,使用时宜给小剂量。

2.2.2 肾小球性蛋白尿:宋岱生^[6]报道一组 23 例肾小球性蛋白尿用 CPT 25~50mg/d,分 2~3 次口服,疗程 3~6 月,取得满意疗效。其机理为 CPT 改变肾小球滤过膜的离子亲和性。

2.2.3 急性肾炎:Garra^[7]等报道 9 例链球菌感染后肾小球肾炎患者,短期小剂量应用 CPT,高血压很快得到控制,且无明显副作用。

2.2.4 原发性肾病综合征:李怀智^[6]等报道 10 例难治性肾病综合征,经常 激素和(或)免疫抑制剂治疗无效,改用 CPT 25mg,2~3 次/d,获得明显降低蛋白尿和改善肾功能作用。

2.2.5 流行性出血热急性肾衰:朱益群^[6]等观察 CPT 治疗流行性出血热急性肾衰 89 例临床效果,少尿期明显缩短,血尿素氮和肌酐增长幅度较低,且较快恢复正常,尿蛋白消失时间较对照组明显提前,血压下降较为满意,并发症如心律失常、高血容量综合征显著减少,值得临床推广使用。其机理为 CPT 对 RAAS 的抑制,从而提高肾小球滤过率,并可加强利尿剂作用。

2.2.6 糖尿病性肾病(DN):自从 Feriere 用 ACEI 引起低血糖以来,用 ACE 治疗 DN 的研究愈来愈多。其机理是消除肾小球高滤过、抑制肾小球系膜基质增生、阻止肾小球基底膜增厚、改善其通透性等。Laffel^[7]等观察了 143 例血压正常的胰岛素依赖型糖尿病患者,用 CPT 治疗 2 年,仅有约 6% 的病人发展到临床蛋白尿,白蛋白排泄减低了 17.9%;而安慰组有 18.6% 进展到临床蛋白尿,白蛋白排泄增加了 11.8%。

2.2.7 狼疮性肾炎:Heilitz^[8]等对 11 例系统性红斑狼疮性肾炎患者在用甾体激素和硫唑嘌呤作基础治疗的同时加用 CPT,经 6 个月以上治疗,平均血压由 39.7/14.7 降到 19.3/12.3kPa,肾小球滤过率平均提高 73%。

2.2.8 肾移植术后红细胞增多症:Sizeland^[5]对 15 例肾移植术后患者用 CPT 后发现血红蛋白浓度明显下降,而白细胞和血小板量不变,为临床治疗肾移植术后红细胞增多症提供了新途径。

2.3 CPT 在呼吸系统疾病中的应用

2.3.1 婴幼儿肺炎:华楚信^[9]等报道 CPT 治疗婴幼儿肺炎 56 例。对照组为抗感染、吸氧、对症等常规治疗,治疗组为常规疗法加用 CPT 注射,0.1~0.3mg/kg·d 次,入 10%GS 20~30ml 中静滴 2 次/d。结果治疗组咳嗽消失时间、肺部干鸣消失时间、胸片炎症的吸收时间与对照组比较有显著性差异($P < 0.01$)。CPT 具有扩张肺血管、改善肺微循环,促进肺部炎症吸收、减轻肺水肿的作用,有利于平喘和控制心衰。

2.3.2 慢性阻塞性肺病(COPD):国内文献的报道^[10]肯定了CPT不仅能降低COPD时肺动脉高压和肺血管阻力,而且能升高动脉压分压、降低动脉二氧化碳分压,减轻右心负荷。

2.4 CPT在内分泌系统疾病中的应用

2.4.1 甲状腺机能亢进症:黄照穗^[11]等应用CPT与他巴唑联合治疗虫邮92例(甲组)并单独用他巴唑92例(乙组)作对照。结果治疗1周后甲亢诊断指数正常者甲组为11例(12%),乙组无一例正常;治疗4周后甲组正常85例(92.4%),乙组53例(57.6%),有显著差异($P < 0.01$);血清 T_3 、 T_4 浓度甲组治疗后1周即明显下降($P < 0.01$)持续至第4周,乙组治疗1周无明显下降($P < 0.05$),2周后下降,但速度不如甲组快。其作用机理,国外有学者认为CPT通过抑制血清中血管紧张素酶的水平,导致与之呈密切正相关的甲状腺素水平相应下降。

2.4.2 原发性醛固酮增多症(PAE):李俭春^[12]应用CPT对9例PAE(2例腺瘤,7例增生)进行鉴别诊断及治疗试验。结果服用CPT25mg,2h后增生患者的血浆肾素活性、Ag II、醛固酮浓度均明显降低,4例血压下降;而腺瘤患者上述参数均无变化。CPT试验为PAE中腺瘤和增生的鉴别诊断提供了科学、简便方法。

2.4.3 糖尿病:贺佩祥^[13]等用双盲法对23例II型糖尿病患者加服CPT治疗后,血糖有明显降低;而安慰剂对照组无此种变化。提示CPT与降糖药具有协同作

用。其作用机理可能与CPT具有降低高胰岛素血症、改善胰岛素抵抗作用有关。

2.5 肝硬化腹水

李桂莲^[5]用CPT25mg,3次/d,连用1~3周治疗肝硬化腹水204例,与常规治疗的148例对比,结果前者总有效率为93.2%,后者为60.1%;治愈率分别为83.4%和28.3%,腹水消失时间分别为7.4和20.5d。

2.6 类风湿性关节炎^[14]

有人用CPT25mg,3次/d,治疗类风湿性关节炎35例,服药1周左右出现疗效,2~4周后关节肿胀、疼痛减轻或消失,血压恢复正常。有效32例,总有效率91.4%。

2.7 其它

CPT目前临床上还用于特发性水肿、“重肝”及“慢活肝”伴重症黄疸、偏头痛、围产期蛋白尿、嗜铬细胞瘤、雷诺氏病、精神性尿崩症、血管性硬皮病、原发性甲状旁腺功能亢进症、巴特氏综合征等,其作用机理和疗效都尚待进一步研究和阐明。

总之,随着人们对CPT的不断认识,其在临床各个领域得到越来越广泛的应用。展望此类药物的发展将使临床治疗进入一个新的时代。

参考文献(略)