**硝苯地平**

文章版本号：3

最后发布时间：2014-4-15 9:48:58

**【药物名称】**

中文通用名称：硝苯地平

英文通用名称：Nifedipine

其他名称：艾克迪平、艾克平、爱地平、爱地清、拜新同、得高宁、尔康必同、非地平、海得、久保卡迪、克力坦、乐欣平、立克宁、利焕、利心平、弥新平、纳菲地苹 30、纳欣同、尼非地平、伲福达、圣通平、天海力、硝苯吡啶、硝苯啶、硝基啶、心痛定、欣乐平、欣然、易心通、益心平、源孚、Adalat、Adapress、Adipine、Aldipin、Coracten、Cordipin、Corinfar、Ecodipin、Fenaman、Jupocardia、Nifedin、Nifedipin、Nifedipina、Nifedipinum、Nifelat、Nificard、Procardia、Slofedipine、Unidipine、Unipene。

**【药理分类】**

心血管系统用药>>降血压药>>钙通道阻滞药>>二氢吡啶类

心血管系统用药>>抗心绞痛药>>钙通道阻滞药>>二氢吡啶类

**【临床应用】**

**CFDA说明书适应症**

1.用于治疗心绞痛(变异型心绞痛、不稳定型心绞痛、慢性稳定型心绞痛)。

2.用于高血压，单独或与其他降压药合用。

3.本药注射液用于高血压危象。

**其他临床应用参考**

1.用于肥厚型心肌病。

2.用于雷诺综合征。

3.用于肺动脉高压、高山肺水肿。

4.用于早产。

**【用法与用量】**

**成人**

◆常规剂量

·心绞痛、高血压

1.口服给药  (1)普通制剂：①从小剂量开始服用，一般起始剂量为一次10mg，一日3次；常用的维持剂量为一次10-20mg，一日3次。部分有明显冠状动脉痉挛的患者，可用至一次20-30mg，一日3-4次。一日最大剂量不宜超过120mg。如果病情紧急，可嚼碎服或舌下含服一次10mg，根据患者对药物的反应，决定再次给药。②通常调整剂量需7-14日。如果患者症状明显，病情紧急，剂量调整期可缩短。根据患者对药物的反应、发作的频率和舌下含化硝酸甘油的剂量，可在3日内将本药的一次用量从10-20mg调至30mg，一日3次。③在严格监测下的住院患者，可根据心绞痛或缺血性心律失常的控制情况，每隔4-6小时增加1次，一次10mg。(2)缓释片：一次10-20mg，一日2次。极量，一次40mg，一日120mg。(3)控释片：通常一日30mg，一日1次。(4)缓释胶囊：通常一次20mg，每12小时1次，必要时可增至一次40mg。

2.局部给药  咽部喷药，一次1.5-2mg(3-4喷)。

·高血压危象

1.静脉滴注  一次2.5-5mg，加入5%葡萄糖注射液250ml中在4-8小时内缓慢滴注，根据病情调整滴速及用量。24小时最大量为15-30mg，可重复使用3日(不宜超过3日)，以后建议改用口服制剂。

◆肾功能不全时剂量

肾功能不全患者剂量应减小。

◆肝功能不全时剂量

肝功能不全患者剂量应减小。

**【国外用法用量参考】**

**成人**

◆常规剂量

·心绞痛

1.口服给药  (1)速释剂：初始剂量为一次10mg，一日3次；维持剂量为一次10-20mg，一日3-4次；最大剂量为一日180mg。住院患者应进行严密监测，并在4-6小时内增加剂量10mg以控制局部缺血引起的疼痛和心律失常，最大剂量为一次30mg。(2)缓释剂：初始剂量为一次30或60mg，一日1次。剂量调整一般在1-2周内完成，最大剂量为一日120mg。

·高血压

1.口服给药  缓释剂：初始剂量为一次30或60mg，一日1次。剂量调整一般在1-2周内完成，最大剂量为一日120mg。

·雷诺综合征

1.口服给药  (1)速释剂：一次10-20mg，一日3次。(2)缓释剂：一次30-60mg，一日1次。

◆肾功能不全时剂量

肾功能不全者无需调整剂量。

◆肝功能不全时剂量

肝硬化患者引起药物蓄积的危险性增加，应减少用量。

◆透析时剂量

血液透析、腹膜透析患者无需调整剂量。

**儿童**

◆常规剂量

·肥厚型心肌病

1.口服给药  一日0.6-0.9mg/kg，分3-4次服用。

**【给药说明】**

**给药方式说明**

1.口服给药  本药缓释剂型或控释剂型应整粒(片)吞服。

2.其他  本药剂量应视患者的耐受性和对心绞痛的控制情况逐渐调整。

**【禁忌症】**

1.对本药过敏者。

2.心源性休克患者。

3.有KOCK小囊的患者(直肠结肠切除后做回肠造口)。

4.儿童。

5.妊娠期妇女。

**【慎用】**

1.接受透析治疗的恶性高血压患者。

2.心力衰竭患者。

3.肝功能不全者。

4.肾功能不全者。

5.低血压患者。

6.需要调整治疗的糖尿病患者。

7.重度胃肠道狭窄患者。

8.重度主动脉瓣狭窄者。

**【特殊人群】**

**儿童**

国外资料显示本药可用于儿童肥厚型心肌病，但国内资料推荐儿童禁用。

**老人**

本药用于老年人时，可见半衰期延长、清除率下降、曲线下面积增加。不过老年人对本药通常有较好的耐受性。尽管如此，治疗时仍应谨慎。国外研究报道，老年高血压患者用本药速释剂的总死亡率比用β-肾上腺素受体阻断药、血管紧张素转换酶抑制药或其他钙通道阻滞药高。此外，老年患者不推荐使用速释剂型。

**妊娠期妇女**

1.动物实验发现本药有致畸胎作用，人体研究尚不充分，妊娠期妇女禁用。

2.美国食品药品管理局(FDA)对本药的妊娠安全性分级为C级。

**哺乳期妇女**

本药可随乳汁排泄，哺乳期妇女用药应权衡利弊。

**【不良反应】**

1.心血管系统  常见水肿、血管扩张，可见胸痛(心绞痛)，少见心悸、心动过速、低血压、昏厥。还可出现外周缺血、心力衰竭、心肌缺血、心肌梗死、PR间期延长、束支传导阻滞，可减小雷诺病患者的灌注压和局部血流，对局部缺血、溃疡或坏疽等患者是不利的。本药舌下含化还可出现QT间期延长、尖端扭转型室性心动过速。突然撤药或减量可引起高血压危象。

2.代谢/内分泌系统  偶见高血糖。还可见高钙血症、高钾血症、低钾血症、男子乳腺发育。

3.呼吸系统  可见呼吸困难、鼻塞、胸闷、气短、咳嗽、哮鸣(由于降压后交感活性反射性增强)。少见鼻出血、鼻充血。还可出现肺水肿(多见于有梗阻的患者，如主动脉狭窄、肥厚型心肌病或原发性肺动脉高压患者)。本药不引起支气管痉挛，哮喘患者可以使用。

4.肌肉骨骼系统  较多见踝、足与小腿肿胀。可见肌痛、关节痛。少见肌肉痉挛、关节肿大。

5.泌尿生殖系统  少见多尿、排尿困难、勃起功能障碍。还可见尿频、夜尿增多、急性可逆性肾衰竭、性欲下降。

6.免疫系统  少见变态反应、变态反应性水肿、血管神经性水肿(包括喉水肿)。

7.神经系统  常见头痛。可见嗜睡、睡眠紊乱、平衡失调。少见眩晕、偏头痛、头晕。罕见感觉迟钝。还可出现锥体外系反应(如帕金森综合征)。

8.精神  可见神经质，少见抑郁、偏执、焦虑。还可见急性精神病发作。

9.肝脏  可见过敏性肝炎(药物性肝炎)。少见一过性肝酶升高(碱性磷酸酶、肌酸磷酸激酶、乳酸脱氢酶、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶升高)。偶见黄疸。罕见胆石症。还可出现血胆红素短暂升高、继发性肝炎(可能是对本药过敏所致)、肝静脉压升高。

10.胃肠道  常见便秘。可见胃结石、吞咽困难、肠梗阻、肠道溃疡、呕吐、腹泻、胃肠痉挛、舌根麻木、可逆性消化不良、胃部烧灼感。少见胃肠和腹部疼痛、恶心、消化不良、胃肠胀气、口干。偶见食欲缺乏。罕见牙龈增生。本药缓释片可致嗅觉丧失。还可出现味觉改变。

11.血液  可见粒细胞缺乏、白细胞减少。也可见血小板聚集降低，出血时间延长。还可出现巨幼细胞性贫血、溶血性贫血、弥散性血管内凝血、血小板减少性或非血小板减少性紫癜。

12.皮肤  可见中毒性表皮坏死松解症、光敏感性变态反应、可触知的紫癜，少见红斑、面部潮红(通常在较高剂量时)、发汗。还可出现红斑性肢痛、天疱疮、史-约综合征、多形性红斑、剥脱性皮炎、急性泛发性发疹性脓疱病。

13.眼  可见眼痛。罕见视觉异常。还可见结膜炎、复视、眼睛干燥、视力调节改变、眶周水肿。

14.过敏反应  可出现过敏反应(如荨麻疹、瘙痒)。

15.其他  少见非特异性疼痛、寒战。还可出现外周水肿、发热。

**【药物相互作用】**

**药物-药物相互作用**

1.胺碘酮：

结果：合用可进一步抑制窦性心律或加重房室传导阻滞。

处理：病窦综合征患者或不完全房室传导阻滞者应避免合用。

2.β-肾上腺素受体阻断药：

结果：二氢吡啶类钙通道阻滞药与β-肾上腺素受体阻断药合用，可有效治疗心绞痛或高血压，但可能导致严重的低血压或心动过缓。在左室功能下降、心律失常或主动脉狭窄的患者中更明显。此外，使用β-肾上腺素受体阻断药的心力衰竭患者加用本药可加重心力衰竭。

处理：如需合用，应当仔细监测心脏功能，特别是对潜在心力衰竭的患者。

3.咪贝地尔：

结果：合用可引起严重低血压和心动过缓。

处理：在开始用本药治疗前几日即应停用咪贝地尔。

4.地尔硫卓：

结果：合用可使本药的血药浓度升高100%-200%，不良反应增加。

处理：在治疗高血压时，应考虑选用两种不同类别的药物。

5.芬太尼：

结果：在使用芬太尼麻醉时，合用钙通道阻滞药和β-肾上腺素受体阻断药可导致严重的低血压。

6.H2受体拮抗药(尤其是西咪替丁)：

结果：以上药物可使大多数钙通道阻滞药的血药浓度升高，毒性增大。

处理：加用西咪替丁后，本药的用量应减小。

7.环孢素：

结果：合用可导致不良反应增加(如头痛、外周水肿、低血压、心动过速和齿龈增生)。

机制：环孢素可增加本药的血药浓度。

处理：如合用，应监测本药血药浓度，减小用量。

8.地拉韦啶、沙奎那韦、利托那韦：

结果：合用可增加不良反应。

机制：以上药物可升高本药的血药浓度，减少本药的代谢。

处理：合用时应减小本药用量。

9.安普那韦：

结果：本药是否与安普那韦发生相互作用尚不明确，基于两者对细胞色素P450(CYP)的影响，合用时本药的血药浓度可能增加。

10.口服避孕药：

结果：口服避孕药可减少本药代谢物的形成。

机制：口服避孕药可抑制CYP 3A4。

11.三唑类(伊曲康唑、氟康唑)和咪唑类(酮康唑)抗真菌药：

结果：合用可增加本药的血药浓度，加重不良反应。

机制：以上药物可抑制与二氢吡啶类钙通道阻滞药代谢有关的CYP 3A4同工酶系统。

处理：合用时应减少本药用量或停药。

12.西沙必利：

结果：合用可使本药血浆浓度升高而增强抗高血压疗效。

13.奎奴普汀/达福普汀：

结果：奎奴普汀/达福普汀可使本药毒性增加。

机制：奎奴普汀/达福普汀可抑制本药通过CYP 3A4介导的代谢。

处理：必要时应减少本药用量。

14.镁剂：

结果：镁剂用于早产治疗时，如与本药合用可引起显著的低血压和神经肌肉阻滞。

处理：合用时应密切监测血压。

15.丁咯地尔：

结果：本药可增加丁咯地尔的低血压效应。

处理：合用时应注意监测血压、心率，相应调整剂量。

16.地高辛：

结果：合用可导致地高辛血药浓度升高，毒性增强。

机制：本药可抑制地高辛的肾脏清除或肾外清除。

处理：合用时应监测地高辛毒性，相应调整用量。

17.二甲双胍：

结果：合用可增加低血糖发生的危险。

机制：合用可使二甲双胍血浆浓度中度升高。

处理：合用时应密切监测血糖。

18.他克莫司：

结果：本药可增加他克莫司的毒性，如肾毒性、高血糖、高血钾等。

机制：本药可竞争性抑制他克莫司的代谢。

19.长春新碱：

结果：本药可增加长春新碱的毒性反应。

处理：合用时应监测有无肾毒性、心律失常或高尿酸血症等不良反应。

20.茶碱：

结果：本药可改变茶碱的血浆浓度。

处理：使用茶碱的患者在加用本药或在本药用量增大(或停用)时均应当监测茶碱的血药浓度。

21.非甾体类抗炎药或口服抗凝药：

结果：合用有增加胃肠出血的可能。

22.苯妥英：

结果：合用可增加苯妥英的毒性反应且降低本药暴露量。

机制：合用可降低苯妥英的代谢且诱导CYP 3A4介导的本药的代谢。

处理：避免合用。

23.奎尼丁：

结果：合用可使奎尼丁疗效降低，同时也使本药不良反应增加。

处理：服用奎尼丁的患者在加服或停服本药时，均应监测血浆中奎尼丁的浓度及患者反应。

24.萘夫西林：

结果：萘夫西林可降低本药疗效。

处理：萘夫西林可诱导CYP 3A酶系统。

25.利福平：

结果：利福平可降低本药疗效。

机制：利福平可诱导本药的代谢。

处理：不得合用。

26.法莫替丁：

结果：法莫替丁对本药的药动学无明显影响，但可通过降低心脏输出和每搏量削弱本药的正性肌力作用。

27.麻黄：

结果：合用可降低抗高血压药的疗效。

机制：麻黄含有麻黄碱和伪麻黄碱。

处理：使用本药治疗的高血压患者应避免服用含麻黄的制剂。

28.去甲替林：

结果：本药可降低去甲替林的抗抑郁作用。

29.奥美拉唑：

结果：奥美拉唑可使本药的AUC值增加21%-26%，胃内pH值从1.4上升至4.2，但无明显临床意义。

**药物-食物相互作用**

1.食物：

结果：本药与食物相互作用与剂型有关，进食既可增加也可减少本药的峰浓度。

2.葡萄柚汁：

结果：合用可导致严重低血压、心肌缺血或加重血管扩张引起的不良反应。

机制：葡萄柚汁中的黄酮类似物可抑制CYP酶系统，使本药的血药浓度升高。

**【注意事项】**

**用药警示**

1.本药可能影响驾驶或操作机器的能力。

2.长期给药不宜骤停，以避免发生停药综合征而出现反跳现象，如心绞痛发作。

3.心肺分流术、术中大出血、麻醉血管舒张药可导致严重低血压和/或液体需求增加，大手术前应慎用本药。如可行，应考虑至少在术前36小时停药。

**不良反应的处理方法**

用药后应注意降压后是否有反射性交感兴奋、心率加快甚至心绞痛加剧。引起皮肤持续反应时，有可能发展为多形性红斑或剥脱性皮炎，此时应停药。

**药物对检验值或诊断的影响**

1.可干扰醋甲胆碱支气管试验的肺功能测定结果，在进行醋甲胆碱试验前应停用本药。

2.进行X线钡餐造影时，本药可引起假阳性结果(因充盈缺损而被误认为息肉)。

**用药前后及用药时应当检查或监测**

1.必须经常测血压，检查心电图，在开始用药以及增加用量时尤需注意。

2.对肝功能障碍患者在开始用药时应注意监控。

**比尔斯标准**

本药速释剂不适用于老年患者。

**制剂注意事项**

乳糖：本药控释片含有乳糖，不应用于半乳糖不耐受、原发性肠乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收障碍患者。

**其他注意事项**

1.临床研究表明，本药短效制剂可能增加高血压患者心肌梗死和死亡的风险，因此不推荐用于高血压的长期治疗，也不适宜用于高血压急症、急性心肌梗死或急性冠状动脉综合征；但本药长效制剂作为高血压的一线治疗药安全有效。

2.本药对β-肾上腺素受体阻断药突然撤药引起的反跳现象无保护作用。

3.本药控释片有不可吸收的外壳，当药片缓慢释放吸收进入体内后，可在粪便中找到完整的空药片。

**【国外专科用药信息参考】**

**牙科用药信息**

对牙科治疗的影响：有服用本药的患者中10%发生牙龈增生的报道，一般在日剂量30-100mg，服用1-9个月后出现。停药后症状消失或显著消退(一般在停药1周后显著改善，15日之后完全消失)，再次给药后重新出现。如实施龈切除术后重新用药，增生通常会复发。龈切除术通常要求停用本药或改用其他的非钙通道阻滞药。如不能停用本药，应在实施龈切除术时采取广泛的斑块控制措施，使牙龈增生不复发。如果将本药换为另一类心血管药，牙龈增生可得到控制和治愈，而换为另一种钙通道阻滞药可导致持续增生。

**精神状况信息**

1.对精神状态的影响：本药常导致头晕，可导致神经质、镇静、情绪改变。

2.对精神障碍治疗的影响：本药可导致白细胞减少，与氯氮平、卡马西平合用需谨慎；与普萘洛尔合用可增强房室结效应；巴比妥类药物可减弱本药效应。

**心血管注意事项**

当使用本药短效制剂治疗高血压时，应警惕潜在的发病率和死亡率的增加，血压迅速下降时可能引起心血管不良反应。首选缓释制剂用于治疗慢性或血管痉挛性心绞痛。

**护理注意事项**

1.应监测心率、血压、充血性心力衰竭症状和体征、外周水肿。

2.应警惕可能出现阻塞性冠状动脉疾病(主动脉狭窄)、严重肝脏损害或心力衰竭。开始用药、调整剂量及停药时均应监测低血压、外周水肿、便秘等不良反应。

**【药物过量】**

**过量的表现**

药物过量可能会造成低血压、心动过速或过缓、意识障碍甚至昏迷、高血糖、代谢性酸中毒、低氧血症、心源性休克伴肺水肿。

**过量的处理**

药物过量的处理方法为洗胃、口服活性炭、给予支持和对症治疗：(1)洗胃后，可进行小肠灌肠，以防止活性成分的吸收。(2)血液透析不能清除本药，但可进行血浆置换。(3)心动过缓者可给予β-拟交感神经药，对于危及生命的心动过缓者可安置临时心脏起搏器。(4)由心源性休克和动脉扩张导致的低血压可给予钙剂治疗(缓慢静脉注射10％的葡萄糖酸钙10-20ml，必要时可重复)。如给予钙剂后血压升高不明显，应考虑给予拟交感神经类血管收缩药(如多巴胺、去甲肾上腺素)。(5)因有心脏超负荷的风险，故补液或补充血容量时应谨慎。

**【药理】**

**药效学**

本药为钙通道阻滞药，可阻滞钙离子经过心肌或血管平滑肌细胞膜上的通道进入细胞内，而血管平滑肌和心肌细胞的收缩过程，依赖上述细胞外钙离子经特异性通道进入细胞内的运动。故本药通过干扰钙离子内流，降低细胞内钙离子水平，从而改变心肌收缩性和血管张力，由此引起全身血管张力减低、血管扩张，从而降低血压；此外，本药扩张正常供血区或缺血区冠状动脉，可缓解心绞痛。

本药扩张周围动脉，降低心室后负荷，有利于减少心肌耗氧量；同时通过减少钙内流，减弱心肌收缩力，减慢心率，减少心脏做功，也有利于减少心肌耗氧量。本药对冠状动脉的作用较强，能扩张阻力血管，增加冠脉血流，并能抑制自发的或由麦角新碱诱发的冠状动脉痉挛，降低心室前后负荷和心室壁张力，从而使心室舒张期充盈时间延长，有利于心内膜下冠状动脉的灌注。在心肌缺血或再灌注时，还可降低心肌细胞内的钙超载所致的心肌损害，有利于心功能的恢复。研究发现钙通道阻滞药还可抑制心肌缺血时儿茶酚胺诱发的血小板聚集，有利于维持冠脉畅通，避免其他病理因素的损害。

本药在治疗剂量下对窦房结与房室结功能影响小。血压下降可引起反射性心动过速。心功能正常者给药后心脏指数略增，左室射血分数(LVEF)、左室舒张末压(LVEDP)及左室舒张末容积(LVEDV)不变；左心舒张功能不良者给药后LVEF略增而左室充盈压减低。

本药与维拉帕米均能有效地治疗变异型心绞痛或典型心绞痛，但本药的外周血管扩张作用更强，而对窦房结及房室结传导的作用较小，因此更适用于治疗心绞痛合并高血压、窦性心动过缓或传导功能失常的患者。

本药对呼吸道功能无不良影响，也适用于伴有哮喘或呼吸道阻塞性疾患的心绞痛患者，其疗效优于β-肾上腺素受体阻断药。

**药动学**

口服吸收良好，达90%左右，舌下含服吸收快。口服30分钟达血药峰浓度，舌下或嚼碎服达峰时间提前。在10-30mg剂量范围内血药浓度随剂量增加而增高，但不受剂型与给药途径的影响。口服15分钟起效，1-2小时作用达峰值，作用持续4-8小时；舌下给药2-3分钟起效，20分钟达峰值。蛋白结合率约90%。半衰期呈双相，α相为2.5-3小时，β相为5小时，半衰期不受剂量影响。在肝脏代谢，其氧化代谢分强、弱两种类型。肝病患者或在服用其他降低肝脏血流量的药物时，代谢率减少。肠壁也参与首过代谢。代谢产物为硝化嘧啶类似物，无活性。亚洲人种本药的代谢清除比欧洲人种慢。80%经肾排出，20%随粪便排出。血液透析及腹膜透析均不能清除本药。

缓释片口服后，血药浓度达峰时间为1.6-4小时，药-时曲线平缓长久；服用1次，作用维持时间达12小时。

控释片口服后，血药浓度逐渐升高，约6小时达平台，波动小，可维持24小时。

喷雾剂起效快，治疗高血压约10分钟起效。最大效应时间1小时。

**遗传、生殖毒性与致癌性**

◆遗传毒性  本药无致突变性。

◆生殖毒性  大剂量应用可降低雌性鼠生殖力、致畸、引起流产(胎鼠药物吸收率增加、胎鼠死亡率上升、新生鼠存活率下降)。给予猴0.67-2倍于人类最大剂量，可导致小胎盘和绒毛发育不全；给大鼠3倍于人类最大剂量，可引起妊娠延长。对人类的生殖力影响尚不明确。

◆致癌性  本药无致癌作用。

**【制剂与规格】**

硝苯地平片  (1)5mg。(2)10mg。

硝苯地平缓释片  (1)10mg。(2)20mg。

硝苯地平控释片  (1)30mg。(2)60mg。

硝苯地平胶囊  (1)5mg。(2)10mg。

硝苯地平胶丸  5mg。

硝苯地平缓释胶囊  20mg。

硝苯地平滴丸  5mg。

硝苯地平注射液  5ml:2.5mg。

硝苯地平喷雾剂  100mg。

**【贮藏】**

片剂：遮光，密封(10-30℃)保存。

缓释片：遮光，密封(10-30℃)保存。

控释片：遮光，30℃以下密封保存。

胶囊剂：遮光，15-25℃干燥处保存。

胶丸：遮光，密封保存。

缓释胶囊：遮光，密封保存。

滴丸：遮光，密封保存。

注射液：遮光，密封保存。

喷雾剂：遮光，密封保存。

使用UpToDate临床顾问须遵循[用户协议](http://www.uptodate.com/contents/license)。

专题 92192 版本 1.0