

引起药源性高血压的药物分析

郑群¹, 苏华², 李治¹

(南京军区南京总医院, 1. 药品科; 2. 制剂科, 江苏南京 210002)

[关键词] 高血压; 药源性; 药物不良反应

中图分类号: R 544.1 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X (2008) 06-0439-03

药源性高血压是由于药物自身的药理或毒副作用, 以及药物间的相互作用或用方法不当引起的, 也是引起抗药性高血压的重要因素。引起药源性高血压的药物甚多, 并且发病机制复杂。可引起药源性高血压的主要药物有以下几类: 交感神经兴奋药; 抗抑郁药; 肾上腺皮质激素; 非甾体抗炎药; 口服避孕药; 某些抗微生物药; 甘草及其制剂及免疫抑制剂等。引起升压的机制包括: 水钠潴留, 细胞外液量增多; 直接或间接作用于植物神经; 直接作用于血管平滑肌; 降压药物的反常效应; 停药综合征及机制不清等。大多数病情较轻停药后可逆转, 偶可出现高血压脑病、脑血管意外和肾功能不全等严重并发症。因此在应用下列药物的同时, 应重视药源性高血压的发生。

1 激素类药物

1.1 盐皮质激素 可促进远端小管对钠的重吸收和钾的排泄, 致低钾性高血压。研究者发现, 如果人体内缺少 11β 羟化类固醇脱氢酶来催化氢化可的松转化为可的松, 肾脏游离氢化可的松亦可增高, 过多的氢化可的松结合到醛固酮受体产生了高盐皮质激素状态, 导致低血钾、高血压^[1]。

1.2 糖皮质激素 长期大剂量使用可使血压升高甚至导致高血压危象。这主要是由于糖皮质激素类药物可使肾素-血管紧张素-醛固酮系统的升压效应增强, 末梢血管对儿茶酚胺的敏感性增强, 使水钠潴留, 还能促进脂肪分解, 引起高脂血症和动脉硬化等。糖皮质激素受体基因是高血压的一个潜在候选基因, 目前, 至少发现5种该受体基因的多态性与多种疾病的发病有关^[2], 糖皮质激素受体基因多态性可能与原发性高血压的发病有一定的相关性, 但尚未得到肯定的结果。临床使用时应严格掌握适应证, 避免长期大量使用, 必要时可加用利尿剂。

1.3 口服避孕药 长期服用避孕药的妇女, 有些人的血压呈不同程度的升高, 其中约半数合并轻度高血压, 其发生率较非服用的人高2~6倍, 以饮酒、吸烟、高血压家族史、妊娠高血压史和钠盐摄入量多者多见。研究证明复方口服避孕药可使大多数妇女血压升高, 连续服药1年约4%~5%的妇女

将发生轻度高血压, 收缩压增加4.5~9 mm Hg, 舒张压增加1.5~5 mm Hg, 但可在停药后3~6个月恢复正常^[3]。有报道表明^[4-5], 使用口服避孕药妇女血压升高主要是其中雌激素成分所致: 雌激素可使血管内液体向组织间隙转移, 使循环血量下降, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统功能增强, 并能直接使肾小球滤过率降低和肾小管钠重吸收增强, 导致水钠潴留, 外周阻力增大, 血压升高。

在对长期使用口服避孕药妇女的研究中, 随着使用时间的延长, 血压也有相应增高的趋势, 血压每升高10 mm Hg, 心血管疾病的发生率上升30%, 且长期使用避孕药会使高血压妇女舒张压发生明显增高。这些研究结果表明口服避孕药中所致血压升高并不是单纯雌激素的作用, 孕激素的种类和剂量或雌、孕激素的相对含量也发挥一定作用^[6-7]。

另外雌激素还有抗胰岛素作用等。因此对血压高者应尽量避免口服避孕药, 必要时加用安体舒通, 无效者可合用其他利尿剂、 β 阻滞剂或ACEI等。

1.4 性激素和蛋白同化剂 可引起水钠潴留, 心搏出量增加, 血压升高。亦有研究表明血清性激素水平的变化可能是一个高血压独立的危险因素, 可作为原发性高血压病部分病因的推测和提示^[8]。

2 非甾体抗炎药物

这类药物如长期或大量应用, 有引起或加重高血压的危险。其机制是可抑制环氧化酶活性, 阻碍前列腺素的合成, 抑制前列腺素直接扩张血管的作用; 促进近端肾小管的钠重吸收; 另外尚有拮抗 β 阻滞剂、利尿剂和ACEI的降压作用。目前认为肾素-血管紧张素-醛固酮系统是体内的升压系统, 激肽-前列腺素系统是体内的降压系统, 二者相互制约, 共同调节机体的血压平衡, 所以当前列腺素合成受到抑制时, 机体的血压平衡便会失调, 引起血压升高, 当长期大量使用非甾体抗炎药物期间, 必须监测血压, 且不可骤停药。另外尚有拮抗 β 阻滞剂、利尿药、ACEI等药的降压作用, 故不宜联用。但也有研究表明^[9-10], 小剂量阿司匹林能减少血小板中血栓素的生成和纤维蛋白的合成, 可有效地预防妊娠高血压。

3 影响植物神经的药物

3.1 三环类抗抑郁药(TCA s) TCA s (如丙咪嗪、阿米替

作者简介: 郑群(1953-), 女, 浙江慈溪人, 大专, 副主任药师, 从事医院药学工作。

林、去甲替林、氯丙咪嗪等)与高血压的关系比较复杂,可兴奋末梢 α 受体和抑制胺泵功能,使去甲肾上腺素作用增强和延长而引起血压增高;这类药物可增加交感神经兴奋药物的升压作用;使嗜铬细胞瘤病人血压升高;此外还可抑制可乐宁、甲基多巴和胍乙啶等药物进入神经末梢,减弱降压作用。因此,高血压患者伴有抑郁状态时应慎用TCA s类药物。

3.2 单胺氧化酶抑制剂(MAOI) MAOI类药物(如苯乙肼、反苯环丙胺、托洛沙酮等)抑制单胺氧化酶(MAO)的活性,升高突触间儿茶酚胺和5-羟色胺的浓度。服用MAOI后,儿茶酚胺的分解代谢会因MAO活性受抑制而受阻,使体内儿茶酚胺类物质堆积,引起血压增高^[11]。食用含酪胺的食物能与MAOI产生协同作用,使血压进一步升高。MAOI不宜与利血平、胍乙啶等药联用。一般也不用于高血压患者抑郁症的治疗。

3.3 麻醉药物 氯胺酮、 γ -羟丁酸钠等,可阻断迷走神经和兴奋交感神经而使血压升高。大剂量应用可卡因可使血压一过性升高。

3.4 其他 胃复安和顺铂合用可引起一过性高血压,嗜铬细胞瘤病人静注胃复安有明显升高血压作用;利他林与安非他明有时可引起血压升高和心动过速;左旋多巴偶可致突发性高血压;胰高血糖素可使嗜铬细胞瘤释放大量儿茶酚胺使血压急剧升高;大量使用甲状腺素制剂也可使血压升高。

4 甘草及其制剂

甘草内所含的甘草甜素^[12-13]可进一步水解为甘草次酸,甘草次酸在化学结构上类似皮质酮,可引起醛固酮样作用,即水钠潴留,同时增加钾的排出,它还能使健康人血中的游离型氢化可的松作用增加8倍,长期大量使用这类药物可出现血压升高,一般停药后可自行恢复。故用药时应监测血压,必要时加用安体舒通。目前这类制剂常用的有强力宁、甘利欣^[14]、美能等。

5 免疫抑制剂

国内外研究报道发现肝移植术后患者高血压发病率高达51.54%^[15],高血压类型以收缩压和舒张压同时升高为主,单纯收缩压或舒张压升高少见。目前普遍认为造成高血压的主要原因是免疫抑制剂^[16],使用环孢菌素、左旋咪唑等免疫抑制剂的部分病人可在用药数周内出现血压升高,其发生机制可能是水钠潴留、交感神经兴奋增强^[17],停药后血压可逐渐恢复正常。环孢菌素A所致的血压升高用钙拮抗剂和利尿剂治疗效果良好(但硫氮卓酮可影响环孢菌素A的肝内代谢,应避免使用)。

6 直接作用于血管平滑肌的药物

凡能兴奋末梢 α 受体或 β 受体的药物均可使血压升高。如为改善局部黏膜充血使用的血管收缩剂:丁苣唑啉、羟甲唑啉等,如果浓度过高或使用时间过长可致血压升高。麦角胺和麦角新碱等也可直接使血管平滑收缩而使血压升高。

7 抗微生物药物

近年来抗微生物药物引起的高血压不断增多。可引起高血压的抗微生物药较多,主要有青霉素类、头孢类、喹诺酮类等抗生素^[18],鱼腥草和双黄连注射剂^[19]等中药制剂也有报道引起血压升高,故在应用这些药物时应注意监测血压。

8 促红细胞生长素

部分患者使用此药后出现血压增高,其机制可能是与红细胞生长过快、血粘度增加、致外周小血管阻力增大而引起高血压,强调在使用本品过程中应注意患者血压变化^[20]。

9 停药综合征

有报道 β 受体阻滞剂停药后出现反跳性高血压,与其他降压药特别是可乐宁合用时增加了停药综合征的危险。其机制:长期服用 β 受体阻滞剂可使效应细胞上 β 受体数目上调,而与儿茶酚胺受体结合减少,突然停药可发生或加重心绞痛。 β 受体阻滞剂应用1个月后可出现,多在停药2~7日内发生撤药综合征,其发生率为5%~10%^[21]。撤药综合征可表现为反跳性高血压、心绞痛等,故停药时应缓慢减量。另外,可乐宁、胍乙啶、甲基多巴和钙拮抗剂也可致停药反应,但发生率较低。

10 其他

还有一些可致血压短暂升高的药物:呋喃唑酮、丙米嗪、红霉素、胺碘酮、利福平、甲硝唑、普鲁卡因、雷尼替丁、庆大霉素、链霉素、镇痛新、溴隐停等。使用这些药物出现血压升高时,应停药或调整药物,大多数人的血压可于停药后恢复。

由于药源性高血压的客观存在,因此应用上述药物时应注意监测血压,如未被重视仍继续用药,有可能转为不可逆高血压。因此,临床上充分认识和积极预防药源性高血压十分必要。

参考文献

- [1] 姚兵,张银娣. 11 β -羟化类固醇脱氢酶与高血压[J]. 中国药理学通报, 2001, 17(6): 617-620.
- [2] 迟兰芹,张晨,宋明军,等. 糖皮质激素受体基因G1666T多态性与原发性高血压的相关性[J]. 基础医学与临床, 2006, 26(1): 70-73.
- [3] 赵传富,张显灵,刘惠,等. 1180例育龄妇女长期口服避孕药对高血压冠心病的影响[J]. 中原医刊, 2007, 34(20): 85-86.
- [4] 乐杰. 妇产科学[M]. 5版. 北京:人民卫生出版社, 2001: 360-387.
- [5] 杨玉健. 服用左炔诺孕酮滴丸和妈富隆1年对血压、血糖和血脂的影响[J]. 天津医科大学学报, 2003, 9(3): 373-377.
- [6] 陈超波. 长期口服避孕药妇女血压变化及其影响因素的分析[J]. 高血压杂志, 2002, 10(3): 214-216.
- [7] Lubianca JN, Faccin CS, Fuchs FD. Oral contraceptives: a

- risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women [J]. Contraception, 2003, 67(1): 19-24
- [8] 宋庆璋, 杨秀红, 狄芳. 血清性激素与原发高血压病的关系探讨[J]. 放射免疫学杂志, 2006, 19(2): 109-110
- [9] 郭梅, 吴国明, 潘国雄. 非甾体抗炎药的临床治疗新用途[J]. 中国药师, 2004, 7(6): 469-471.
- [10] 耿桂玲, 陈新. 非甾体类抗炎药的非常规治疗作用[J]. 中外健康文摘·医学理论与实践, 2008, 4: 208, 封3.
- [11] 张保敏, 高颖, 郭艺芳. 高血压与抑郁症[J]. 临床荟萃, 2007, 22(17): 1286-1287.
- [12] 张永生, 吴平生, 刘伊丽, 等. 胆酸及甘草甜素对大鼠血压和去甲肾上腺素加压反应的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2002, 12(12): 48-50.
- [13] 徐会选. 甘草酸类药物的不良反应[J]. 药物不良反应杂志, 2003, 3: 166-171.
- [14] 孟庆萍, 周静. 甘利欣引起血压升高的临床观察[J]. 辽宁药物与临床, 2002, 5(1): 51.
- [15] 刘海, 戴秋艳, 彭志海, 等. 206 例肝移植术后患者血压变化的观察[J]. 中华心血管病杂志, 2006, 34(10): 902-904
- [16] Miller LW. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents[J]. Am J Transplant, 2002, 2: 807-818.
- [17] Koomans HA, Ligtnerberg G. Mechanisms and consequences of arterial hypertension after renal transplantation [J]. Transplantation, 2001, 72(6 Suppl): 9-12.
- [18] 熊建华. 可致高血压的抗微生物药物[J]. 中国药业, 2004, 13(12): 72-73
- [19] 王荔, 许越美. 鱼腥草注射液致血压升高 1 例[J]. 实用中医药杂志, 2003, 19(11): 607.
- [20] 马健, 李成建. 药物致高血压[J]. 医药导报, 2002, 21: 168-169.
- [21] 冷静, 苏华, 马爱华, 等. 药源性心血管疾病的临床特点及药学监护[J]. 中国临床药理学杂志, 2007, 16(3): 190-193
- (收稿日期: 2008-08-05)
- (本文编辑: 潘雪飞)

(上接第 429 页)可减少肿瘤时出血。第四脑室底部的肿瘤,多数与延髓门部有粘连或浸润,特别是质地较硬的室管膜瘤,手术全切除难度较大,即使全切除,容易拉伤脑桥延髓神经核团和延髓门部,导致术后严重的吞咽困难、消化道出血和难以恢复的呼吸功能障碍^[2]。因此,术中要特别注意第四脑室底的保护,如果术中见肿瘤与第四脑室底分界不清,说明部分肿瘤已侵入脑干,不宜勉强行肿瘤全切术,可在第四脑室底部留下一薄层组织,以免脑干损伤,术后辅以放疗或化疗^[6]。本组 17 例肿瘤基底附着第四脑室底,13 例获得全切除。肿瘤能否获得全切除,主要与术前 MRI 分析判断和术中应用显微手术技术有密切关系。肿瘤附着于第四脑室,浸润范围小,也是决定肿瘤全切除的先决条件。第四脑室肿瘤切除后瘤床的彻底止血非常重要,止血必须确切可靠,以免由于术后血压升高,或麻醉结束时患者躁动,呛咳导致血压升高发生出血,形成血肿。对残留肿瘤包膜在高倍显微镜下用低电压双极电凝烧灼,对第四脑室底部延髓处出血,采用止血纱布止血,效果尚好。术后常规每日腰穿放出血性脑脊液,直至脑脊液清亮,有利于减少术后发热,促进脑脊液循环。我们主张,第四脑室肿瘤切除后,除肿瘤恶性程度较高和肿瘤部分切除外,均应将硬脑膜严密缝合。我们采用脑膜补片修补硬膜,严密缝合,有效防止了切口脑脊液漏及枕部积液的发生。

第四脑室肿瘤的预后受诸多因素影响,包括肿瘤的性质、起源、大小、手术时间的早晚、手术是否肿瘤全切除,以及

术前患者的体质,而显微外科技术操作质量最为主要。熟练、轻柔、耐心准确的显微外科技术操作是提高手术质量的基础。最大限度地切除肿瘤,最小程度地影响脑干解剖生理功能,并始终注意保护第四脑室底部免受损害,术后严密生命体征监测,加强护理,避免高热反应及重要生命器官的并发症。术后应根据肿瘤的病理性质,辅以放射治疗、化学治疗等措施,利于延长复发时间和生存时间。

参考文献

- [1] Grabb PA, Albright LA, Sciallasi RJ, et al. Continuous intraoperative electronographic monitoring of cranial nerve during resection of fourth ventricular tumors in children [J]. J Neurosurg, 1997, 86: 1-4
- [2] 罗世祺. 儿童颅内肿瘤[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1992: 118-133.
- [3] 赵英, 戴敏方. 磁共振增强扫描对颅后窝占位性病变的诊断价值[J]. 中国医学影像技术, 2003, 19(1): 15-17
- [4] 季学满, 王俊鹏. 第四脑室肿瘤的 CT 和 MR 诊断(综述)[J]. 中国医学影像学杂志, 2004, 12(2): 141-143
- [5] 付洛安, 章翔. 脑室内肿瘤[M]. 章翔. 神经系统肿瘤学. 北京: 军事医学科学出版社, 1999: 292-300
- [6] 王忠诚. 神经外科学[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 1998: 432.

(收稿日期: 2008-03-31; 修回日期: 2008-05-28)

(本文编辑: 黄攸生)