

# 1 例阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征相关难治性高血压患者降压治疗的药学服务

周晓辉<sup>1</sup>, 吴清华<sup>2</sup>, 邱博<sup>3</sup>, 王娜<sup>1</sup>, 张博<sup>1</sup>, 许娇娇<sup>1</sup>, 王淑梅<sup>1\*</sup> (1.沧州市人民医院药学部, 河北 沧州 061000; 2.沧州市中心医院心血管内六科, 河北 沧州 061001; 3.河北省人民医院, 石家庄 050051)

**摘要:** 目的 探讨临床药师在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)相关难治性高血压个体化、全程化的药物治疗中的作用。方法 临床药师全程参与 1 例 OSAHS 相关难治性高血压患者的药物治疗, 关注降压疗效及不良反应, 并对治疗过程中的药物优化调整给出专业的药学建议, 提供用药指导。结果 通过对患者治疗方案的优化, 患者血压、心率控制良好, 避免了严重不良反应的发生, 提高了医师与患者对临床药师的信任程度。结论 临床药师深入临床, 对 OSAHS 相关难治性高血压患者实施药学监护, 提高了患者血压的达标率、用药安全性和依从性, 促进了临床合理用药。

**关键词:** 临床药师; 高血压; 阻塞性睡眠呼吸暂停; 药学服务

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)05-0669-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.05.016

引用本文: 周晓辉, 吴清华, 邱博, 等. 1 例阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征相关难治性高血压患者降压治疗的药学服务[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(5): 669-674.

## Pharmaceutical Care for Antihypertensive Therapy in a Case of Refractory Hypertension Associated with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome

ZHOU Xiaohui<sup>1</sup>, WU Qinghua<sup>2</sup>, QIU Bo<sup>3</sup>, WANG Na<sup>1</sup>, ZHANG Bo<sup>1</sup>, XU Jiaojiao<sup>1</sup>, WANG Shumei<sup>1\*</sup> (1. Department of Pharmacy, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou 061000, China; 2. Six Department of Cardiology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, China; 3. Hebei People's Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To explore the role of clinical pharmacists in individualized and whole-process drug therapy of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) related refractory hypertension. **METHODS** Clinical pharmacists participated in the drug treatment of a patient with OSAHS-related refractory hypertension, paying attention to the antihypertensive efficacy and adverse reactions, provided professional pharmaceutical advice on drug optimization and adjustment in the treatment process, and provided medication guidance. **RESULTS** The patient's blood pressure and heart rate were well controlled through the optimization of the treatment plan, which avoided the occurrence of serious adverse reactions and improved the trust of doctors and patients to clinical pharmacists. **CONCLUSION** Clinical pharmacists' in-depth clinical care of patients with refractory hypertension related to OSAHS can improve the compliance rate of patients' blood pressure, medication safety and compliance, improve the compliance rate of blood pressure, and promote rational clinical medication.

**KEYWORDS:** clinical pharmacist; high blood pressure; obstructive sleep apnea; pharmaceutical care

高血压被认为是心脑血管和肾脏疾病的最主要危险因素, 目前全球有超过 26% 的成年人患有高血压<sup>[1]</sup>。难治性高血压一直是高血压药物治疗中的一个难点, 患者往往具有血压水平高、多种降压药联用仍然难以控制等特点。在难治性高血压的患者中, 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)的患病率高达 82%<sup>[2]</sup>。目前, 难治性高血压占总高血压人群的 10%, 血压控制不良会增加冠心病、心力衰竭、中风、终末期肾病和全因死亡的风险<sup>[3-4]</sup>。此类患者往往应用多种降压药, 药物间相互作用多, 药物不良反应发生风险较高,

部分患者存在相同机制降压药物重复应用的现象, 极有必要对患者进行个体化精准药学服务, 保证患者用药的安全性和有效性, 促进临床合理用药。本研究通过参与 1 例 OSAHS 相关难治性高血压患者的个体全程化药物治疗, 探讨临床药师如何在难治性高血压患者药物治疗中发挥作用。

### 1 病例资料

#### 1.1 病史及用药史

患者, 男, 53 岁, 身高 172 cm, 体质量 81 kg, 体质量指数(body mass index, BMI): 27.38 kg·m<sup>-2</sup>。因“发现血压高 17 年, 血压波动 1 个月, 伴头晕、乏力、恶心”入院。患者于 17 年前发现血压升高,

作者简介: 周晓辉, 女, 硕士, 主管药师  
wangshumei2000@163.com

E-mail: 26248782@qq.com

\*通信作者: 王淑梅, 女, 硕士, 主任药师

E-mail:

最高可达 190/110 mmHg, 应用过“复方利血平氨苯蝶啶片(华润双鹤药业, 批号: 200326; 规格: 每片含氢氯噻嗪 12.5 mg、氨苯蝶啶 12.5 mg、硫酸双肼屈嗪 12.5 mg、利血平 0.1 mg×30 片)、氯沙坦钾片(默沙东, 批号: 5010100; 规格: 50 mg×7 片)、苯磺酸左旋氨氯地平片(施慧达药业集团吉林有限公司, 批号: 201131; 规格: 2.5 mg×14 片)、酒石酸美托洛尔片(阿斯利康, 批号: 2010A29; 规格: 25 mg×20 片)、氢氯噻嗪片(天津力生制药股份有限公司, 批号: 1901024; 规格: 25 mg×100 片)”控制血压, 但效果均欠佳, 自诉近 1 个月血压一直波动在 160~180/110 mmHg, 并伴头晕、乏力、恶心。当地医院查血钾 2.66 mmol·L<sup>-1</sup>。2019 年 4 月 1 日就诊于沧州市人民医院门诊, 予以药物洗脱, 2019 年 4 月 16 日为高血压查因并控制血压入院。患者伴有 OSAHS 2 年, 未特殊治疗; 有慢性鼻炎病史 40 年, 长期使用盐酸萘甲唑啉滴鼻液(天津金虹胜利药业有限公司, 批号: 191104; 规格: 0.1% 8 mL)滴鼻; 对动物皮毛、柳絮过敏; 否认糖尿病、冠心病、高脂血症病史及烟酒史。

## 1.2 入院体检

2019 年 4 月 16 日, 入院体温 36.5℃, 脉搏每分钟 67 次, 呼吸每分钟 16 次, 右上肢血压 168/110 mmHg, 左上肢血压 156/108 mmHg。神志清, 睡眠差, 饮食差。双肺呼吸音清, 未闻及干湿性啰音。心率每分钟 67 次, 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及杂音。双下肢无水肿。心电图示: 窦性心律(心率每分钟 67 次), 左室高电压。心脏超声示: LA 37 mm、RA 35 mm×49 mm、RV 20 mm、LV 45 mm、IVS 14 mm、EF 61.7%, 升主动脉增宽、左室壁增厚、主动脉轻度关闭不全、左室舒张功能减低(I 度)。血钾 2.87 mmol·L<sup>-1</sup>。4 月 17 日检查高血压三项: 肾素 11.714 pg·mL<sup>-1</sup>、血管紧张素 II 117.611 pg·mL<sup>-1</sup>、醛固酮 140.396 pg·mL<sup>-1</sup>, 卧位、立位醛固酮/肾素比值(ARR)均<30。肾、肾上腺、胸 CT、溶栓治疗监测、甲状腺功能、垂体激素六项、血尿皮质醇、糖化血红蛋白、血尿便常规、肝肾功、腹部超声等均未见明显异常。

## 1.3 入院诊断

①高血压 3 级: 很高危; ②电解质紊乱: 低钾血症; ③OSAHS。

## 1.4 诊疗经过

入院后给予患者“氯沙坦钾片 50 mg po qd,

硝苯地平控释片(拜耳, 批号: BJ55322; 规格: 30 mg×7 片) 30 mg po qd, 酒石酸美托洛尔片 25 mg po bid, 卡维地洛片(齐鲁制药有限公司, 批号: 182035KT; 规格: 10 mg×28 片) 5 mg po bid”降压治疗, 给予“氯化钾缓释片(深圳中联制药有限公司, 批号: 2010607; 规格: 0.5 g×48 片) 1 g po tid、枸橼酸钾颗粒(山东绿叶制药有限公司, 批号: 1611178; 规格: 1.45 g×20 袋) 1 袋 po tid”补钾治疗。入院后未对 OSAHS 进行特殊治疗。药师建议患者停用盐酸萘甲唑啉滴鼻液滴鼻, 患者接受。4 月 19 日血钾 3.95 mmol·L<sup>-1</sup>, 4 月 20 日停用补钾药物。4 月 21 日加用“氢氯噻嗪片 12.5 mg po qd”控制血压, 但患者仍存在较明显血压波动, 诊室血压最高达 182/117 mmHg, 间断给予患者“0.9% 氯化钠注射液(石家庄四药有限公司, 批号: 2010163803; 规格: 100 mL : 0.9 g) 100 mL+硝酸甘油注射液(北京益民药业, 批号: 20190102; 规格: 1 mL : 5 mg×10 支) 30 mg 静脉泵点 st, 泵速为 20 μg·min<sup>-1</sup>”, 扩张血管降低血压。

4 月 21 日, 药师建议患者进行“24 h 动态血压监测”和“高血压药物基因检测”, 辅助选择合适的降压药物和使用方法, 医师采纳建议。动态血压监测结果: 最高收缩压 214 mmHg, 最高舒张压 124 mmHg, 最低收缩压 136 mmHg, 最低舒张压 66 mmHg; 24 h 平均血压 172/99 mmHg, 白天平均血压 171/97 mmHg, 夜间平均血压 177/102 mmHg, 夜间收缩压较白天升高 3.6%, 夜间舒张压较白天升高 4.8%, 呈反杓形分布; 平均心率为每分钟 53 次, 夜间最低心率为每分钟 49 次。高血压药物基因检测结果: *CYP2D6\*10 CC*, *ADRB1 CC*, *CYP2C9\*3 AC*, *AGTR1 AA*, *ACE I/I*, *CYP3A5\*3 GG*, *NPPA TT*; 钙离子通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)类药物对患者预期疗效最好(+++), β 受体阻滞剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor blockers, ARB)类(不含氯沙坦)对患者疗效较好(++), 血管紧张素 I 转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)类和利尿剂对该患者也有预期疗效(+), 氯沙坦对该患者降压作用差(±)。

结合患者 OSAHS 的病史、心率情况、既往用药史、动态血压监测(反杓型血压)和基因检测结果, 药师建议停用卡维地洛片, 酒石酸美托洛尔片剂量减半, 以免抑制夜间呼吸或导致心率过慢;

用厄贝沙坦氢氯噻嗪片(赛诺菲,批号:AA476;规格:150 mg/12.5 mg×7片)替代氯沙坦钾片和氢氯噻嗪片,换用患者敏感的ARB类药物与利尿剂组成的单片复方制剂,提高降压效力的同时增加患者服药依从性;睡前加用 $\alpha$ -受体阻滞剂盐酸特拉唑嗪片(华润赛科药业,批号:2018050804;规格:2 mg×48片)控制夜间血压高峰,并增加硝苯地平控释片的剂量。故将患者的降压药物及服药时间调整为“厄贝沙坦氢氯噻嗪片150 mg,12.5 mg po qd(8 am),硝苯地平控释片60 mg po qd(8 am),酒石酸美托洛尔片12.5 mg po bid(8 am/16 pm),盐酸特拉唑嗪片2 mg po qn(10 pm)”。4月22日,医师采纳药师建议调整药物和用法。药物调整后,患者血压较前明显降低,且未见明显波动,心率回升,血钾正常。4月26日,血压已降至141/90 mmHg,心率每分钟62次,患者出院,门诊随访。

出院后,患者规律服药,血压基本维持在140~150/90 mmHg。但2020年2月15日门诊复诊再次发现血压升高,诊室血压156/100 mmHg,心率每分钟64次,血钾 $3.69\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,肝肾功能未见异常。未行药物洗脱复查高血压3项,其中:肾素 $14.651\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、醛固酮 $162.863\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。药师协助医师分析患者目前所用药物对结果的影响,推测醛固酮实际值应高于检测值,得出结论:醛固酮较去年升高明显,疑与长期使用肾素-血管紧张素-醛固酮系统(rein-angiotensin-aldosterone-system, RAAS)阻滞剂出现了醛固酮逃逸现象有关。药师建议在现有降压药物的基础上增加“螺内酯片(江苏正大丰海制药有限公司,批号:2007231;规格:20 mg×100片)20 mg po bid”联合降压,并定期复查血钾和肝肾功能,医师采纳。并告知医师该患者今后如仍需检测高血压三项,应停用螺内酯、氢氯噻嗪4周,停用厄贝沙坦、硝苯地平控释片、酒石酸美托洛尔2周检测结果较为准确。如患者无禁忌证,停药期间可应用维拉帕米缓释片、特拉唑嗪等药物降压。1个月后电话随访,患者血压控制在130~140/90 mmHg,血钾 $4.12\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,肝肾功能未见异常。

## 2 分析讨论

### 2.1 初始降压治疗合理性分析

难治性高血压是指在改善生活方式的基础上,使用足够剂量且合理搭配的3种或3种以上抗高血压药物(包括利尿剂),血压仍不能控制为<

140/90 mmHg,或服用4种或4种以上降压药物血压才能有效控制的血压<sup>[5]</sup>。该患者入院前规律服用了“复方利血平氨苯蝶啶片、氯沙坦钾片、苯磺酸左旋氨氯地平片、酒石酸美托洛尔片、氢氯噻嗪片”包含利尿剂在内的5种不同机制降压药物,血压仍控制不佳,考虑为难治性高血压。

患者入院后由于血钾偏低,暂停使用排钾利尿剂氢氯噻嗪片,调整合理。给予“氯沙坦钾片50 mg po qd,硝苯地平控释片30 mg po qd,酒石酸美托洛尔片25 mg po bid,卡维地洛片5 mg po bid”降压治疗。此种治疗方案为ARB类(氯沙坦钾)+二氢吡啶类CCB类(硝苯地平)+ $\beta$ 受体阻滞剂(美托洛尔)+ $\alpha$ 、 $\beta$ 受体阻滞剂(卡维地洛)的联合应用。二氢吡啶类CCB(硝苯地平)具有直接扩张动脉的作用,ARB(氯沙坦钾)既扩张动脉、又扩张静脉,故两药合用有协同降压作用。二氢吡啶类CCB常见的不良反应为踝部水肿,可被ARB减轻或抵消。CCB具有扩张血管和轻度增加心率的作用,又恰好抵消 $\beta$ 受体阻滞剂(酒石酸美托洛尔和卡维地洛)的缩血管及减慢心率的作用,三类药物联合是符合《中国高血压防治指南2018年修订版》<sup>[6]</sup>推荐的。但鉴于美托洛尔和卡维地洛同时阻断了 $\beta$ 受体,该方案存在相同机制降压药物重复使用的情况,为不合理用药。患者入院心率为每分钟67次,服用酒石酸美托洛尔片25 mg bid和卡维地洛片5 mg bid后24 h动态血压监测显示患者夜间心率偏慢(夜间最低心率已达每分钟49次,平均心率为每分钟53次),易发生临床不良事件。

### 2.2 药物基因组学在高血压药物治疗中的应用

20世纪90年代,随着药物基因组学的研究与发展,降压药物基因组学研究也被引入了高血压药物治疗的领域,人们认识到由于基因多态性决定了药物的吸收、转运、代谢、清除,在不同人群中会呈现不同程度的差异,从而导致药物治疗效果会产生个差异<sup>[5,7-8]</sup>。通过检测药物靶点基因和药物代谢酶,可帮助医师根据不同基因型个体化选择降压药物和给药剂量,提高血压的达标率和用药安全性。

根据患者高血压药物基因检测结果,参考《高血压合理用药指南(第2版)》<sup>[5]</sup>,氯沙坦在CYP2C9\*1/\*3(AC)基因型的这类患者中,活性代谢产物EXP-3174的生成减少,降压作用下降,但应用除氯沙坦外其他ARB类药物预期降压效果正

常。因此,药师建议用厄贝沙坦替代氯沙坦降压对此患者较为适宜。另外,虽然 *ADRB1* 基因型为 *CC* 的患者对  $\beta$  受体阻滞剂的敏感性较高(*Arg398* 纯合子的高血压患者应用美托洛尔后,血压下降程度是 *Gly389Arg* 杂合子基因型个体的 3 倍),但由于患者心率偏慢,如同时应用 2 种  $\beta$  受体阻滞剂(酒石酸美托洛尔和卡维地洛),心动过缓的发生率会高于杂合子人群,进一步揭示了该患者同时应用酒石酸美托洛尔 25 mg bid 和盐酸卡维地洛片 5 mg bid 后 24 h 动态血压监测显示夜间心率过慢的原因。所以,药师建议医师停用卡维地洛并将酒石酸美托洛尔片剂量减半,是符合该患者的个体化降压的方案。患者 *CYP3A5*\*3 基因型为 *GG*, *NPPA* 基因型为 *TT*,提示该患者对 CCB 敏感性正常,但代谢功能降低,应用硝苯地平控释片预期疗效较好,但应关注钙通道阻滞剂颜面潮红、踝部水肿等不良反应的发生。

### 2.3 OSAHS 相关高血压患者降压药物的选择

OSAHS 是继发性高血压的常见重要原因,也是冠心病、心律失常、脑卒中等多种疾病的独立危险因素<sup>[9-12]</sup>。OSAHS 患者中 50%~92% 合并高血压,而高血压患者中 30%~50% 同时伴有 OSAHS<sup>[6]</sup>。更重要的是,难治性高血压与 OSAHS 关系更加密切,在 OSAHS(呼吸暂停低通气指数 $\geq$ 每小时 10 次)患者中难治性高血压患病率为 83%<sup>[13]</sup>。另外,OSAHS 相关高血压的患者 24 h 动态血压监测显示血压曲线往往为“非杓型(夜间血压下降 $<10\%$ )”,甚至是“反杓型(夜间血压不降反增)”<sup>[14]</sup>。研究证实<sup>[15]</sup>,睡眠期收缩压平均值和非杓型高血压是心血管疾病的独立危险因素,非杓型高血压患者肾脏和血管靶器官损害也会增加,预后更差。那么,如何全天候控制血压和维持昼夜血压正常节律对于此类患者尤为重要。根据 24 h 动态血压监测结果,该患者为反杓型高血压,夜间血压未见下降,且在凌晨 2 点至 6 点出现血压峰值;白天血压峰值出现时间在上午 10 点左右。所以,建议医师增加盐酸特拉唑嗪片 2 mg 来控制患者夜间血压,并告知患者应睡前服药,服药后 1 h 尽量静卧,以避免骤然体位改变导致体位性低血压的情况出现。建议硝苯地平控释片 60 mg 和厄贝沙坦氢氯噻嗪片(150 mg, 12.5 mg)上午 8 点服用以控制日间血压高峰,酒石酸美托洛尔片 12.5 mg 分别与上午 8 点和下午 16 点服用控制日间和夜间血压和心率。

参考《高血压合理用药指南(第 2 版)》<sup>[5]</sup>和《阻塞性睡眠呼吸暂停相关性高血压临床诊断和治疗专家共识(2013 版)》<sup>[16]</sup>,对于 OSAHS 相关高血压患者可选用药物包括 ACEI 或 ARB 类、CCB 类药物及醛固酮受体拮抗剂。研究提示,ARB 与氢氯噻嗪组合的单片复方制剂能有效地降低 OSAHS 患者的夜间高血压(尤其是呼吸暂停后的高血压),同时降低迷走神经和交感神经张力,减少呼吸睡眠紊乱指数<sup>[17]</sup>。另外,ARB 可抑制噻嗪类利尿剂所产生的低血钾和 RAAS 激活,利尿剂可减轻 ARB 扩张血管时由于肾脏压力利钠机制而引起的水钠潴留,增强 ARB 疗效<sup>[5]</sup>。另有研究提示,硝苯地平对 OSAHS 相关高血压患者血压和平均睡眠收缩压的降压作用均大于卡维地洛<sup>[5]</sup>。故应用厄贝沙坦氢氯噻嗪片和硝苯地平控释片符合指南推荐。

但上述指南和专家共识对  $\beta$  受体阻滞剂在 OSAHS 相关高血压中的应用存在争议。《高血压合理用药指南(第 2 版)》<sup>[5]</sup>对于  $\beta$  受体阻滞剂是 IIa 级推荐, C 级证据。明确提到  $\beta$  受体阻滞剂中的阿替洛尔可有效降低 OSAHS 相关高血压患者的舒张压,且较氨氯地平、依那普利、氯沙坦更有效地降低了夜间平均收缩压和舒张压。也有学者<sup>[18]</sup>认为,OSAHS 患者睡眠时反复发生的呼吸暂停会导致低氧血症和高碳酸血症,通过负反馈刺激主动脉弓和主动脉体的化学感受器,使交感神经的张力增加,血压升高。高选择性的  $\beta_1$  受体阻滞剂可显著降低交感神经活性,是治疗 OSAHS 相关高血压的不错选择。但《阻塞性睡眠呼吸暂停相关性高血压临床诊断和治疗专家共识(2013 版)》<sup>[16]</sup>指出,OSAHS 患者夜间缺氧可造成心动过缓, $\beta$  受体阻滞剂可使支气管收缩从而增加气道阻力导致夜间缺氧更为严重,进一步加重心动过缓甚至导致心脏停搏,故应慎用  $\beta$  受体阻断剂。参考《高血压患者心率管理中国专家共识(2017 版)》<sup>[19]</sup>,该患者心率维持在每分钟 55~60 次较为合适。鉴于该患者入院心率为每分钟 67 次,且加用酒石酸美托洛尔片 25 mg po bid 和卡维地洛片 5 mg po bid 后 24 h 动态血压监测显示夜间最低心率已达每分钟 49 次,平均心率为每分钟 53 次,所以药师建议医师停用卡维地洛,将酒石酸美托洛尔剂量减半,符合此患者个体特点,且药物调整后,未发现心率过快或过慢的情况。

## 2.4 醛固酮逃逸现象的应对

RAAS 系统抑制剂(ACEI 和 ARB)是治疗高血压的一线药物,然而 ACEI 和 ARB 并没有充分阻断过度激活的 RAAS 系统。长期应用( $\geq 3$  个月) ACEI 或 ARB 后,醛固酮水平却不能保持稳定、持续地降低,即出现“醛固酮逃逸现象”<sup>[20]</sup>。由于血浆醛固酮水平过高对心血管系统产生了不利影响<sup>[21-22]</sup>,如水钠潴留;低钾低镁血症;阻断心肌对儿茶酚胺的摄取,使细胞外儿茶酚胺增多,交感神经兴奋性增加;血管平滑肌细胞肥大、内皮功能异常,而这些因素是导致高血压、心肌缺血、心律失常、心力衰竭、肾脏损伤的重要因素。因此,醛固酮逃逸现象一旦发生,会大大抵消 ACEI 和 ARB 治疗的获益。

螺内酯是逆转醛固酮逃逸的理想药物<sup>[21]</sup>。螺内酯的化学结构类似醛固酮,在 C17 上有一内酯环取代了醛固酮结构上的酮醇链,可与醛固酮竞争结合醛固酮受体,阻止醛固酮-受体复合物的形成,阻断醛固酮作用,是竞争性醛固酮受体拮抗剂<sup>[23]</sup>。螺内酯在利尿降压的同时,具有防止心肌纤维化与心室重塑作用,从而发挥心血管保护作用,使患者获益<sup>[20]</sup>。PATHWAY-2 研究证实<sup>[24]</sup>,在 ACEI/ARB+CCB+利尿剂的基础上加用螺内酯与安慰剂、比索洛尔和多沙唑嗪相比能够更有效地降低难治性高血压患者的血压水平。目前,《中国高血压防治指南 2018 年修订版》<sup>[6]</sup>、《2018 AHA 科学声明:难治性高血压的检测,评估和管理》<sup>[25]</sup>、《2020 国际高血压学会全球高血压实践指南》<sup>[3]</sup>、《难治性高血压诊断治疗中国专家共识》<sup>[26]</sup>等多部国内外指南和专家共识均推荐:如已使用了 ACEI/ARB+CCB+利尿剂血压仍不达标,可在此基础上加用螺内酯等药物联合降压。因此,该患者门诊复诊发现醛固酮较前明显升高,不排除长期使用厄贝沙坦出现了醛固酮逃逸。所以,药师建议加用“螺内酯片 20 mg bid po”联合降压并改善醛固酮逃逸现象是符合指南推荐的,医师采纳药师建议。之后的随访中发现患者加用螺内酯之后血压控制良好,血钾、肝肾功能正常。

## 2.5 降压药物对血浆醛固酮肾素比值的影响

高血压 3 项检查的血浆肾素、血管紧张素 II、醛固酮水平反映了体内 RAAS 系统的活性,也是难治性高血压伴低血钾患者常用的筛查原发性醛固酮增多症的检查手段。血浆 ARR 升高作为原发

性醛固酮增多症的筛查指标后,使相当一部分血钾正常的原醛症患者得以发现并确诊。但 ARR 常受多种因素(年龄、药物、体位、肌酐水平、低钾等)影响。目前,对 ARR 结果影响较大的降压药物有醛固酮受体拮抗剂(螺内酯、依普利酮)、保钾利尿剂(阿米洛利、氨苯喋啶)、排钾利尿剂(氢氯噻嗪、呋塞米)、ACEI、ARB、CCB、 $\beta$ 受体阻滞剂、中枢  $\alpha_2$ 受体阻滞剂(可乐定或甲基多巴)等<sup>[27]</sup>。理论上,应建议行 ARR 检查的患者在保证安全的情况下,停用上述药物 2~4 周进行药物洗脱后再检测结果较为可靠,在此期间,可选择对 RAAS 系统影响较小的非二氢吡啶类 CCB、 $\alpha$ 受体阻滞剂、血管扩张剂(胍屈嗪等)进行降压治疗<sup>[27-28]</sup>。但临床上多数患者往往没有停药或换药就直接测定 ARR,这就需要临床药师能够熟知上述药物对 ARR 的影响,并能协助医师分析测定结果,预测 ARR 的真实趋势。

该患者第 2 次门诊测定高血压 3 项时应用了多种对 ARR 有影响的药物。其中,酒石酸美托洛尔能够轻度降低醛固酮,中度降低肾素,造成 ARR 假阳性;硝苯地平和厄贝沙坦能够轻度降低醛固酮,轻中度升高肾素活性,造成 ARR 假阴性;氢氯噻嗪能够轻度升高醛固酮,中度升高肾素活性,造成 ARR 假阴性;特拉唑嗪对 ARR 没有影响。上述药物同时应用,会使测得醛固酮比实际值略低,进一步证实了患者由于长期使用 ARB 类药物可能出现了醛固酮逃逸;肾素比实际值略高;ARR 比实际值略低。所以,对于此类检测高血压三项的患者,应停用醛固酮受体拮抗剂(螺内酯、依普利酮)、排钾利尿剂(呋塞米、氢氯噻嗪)、保钾利尿剂(氨苯喋啶、阿米洛利)至少 4 周,停用 ACEI、ARB、CCB、 $\beta$ 受体阻滞剂等药物至少 2 周才能检测。如停药后血压控制不佳,可使用  $\alpha$ 受体阻滞剂和非二氢吡啶类 CCB。

## 3 小结

OSAHS 是常见的继发性高血压的原因,常有多种药物联合使用血压仍难以控制的特点。临床药师在参与本案例的诊疗过程中,根据病史及各项检验结果、通过查阅大量指南和文献,与医师一同探讨选择最适合患者的降压药物和服药方式,为医师提供了专业精准的药学服务。针对此类患者,临床药师可从以下几个方面发挥作用:

①根据患者诊断、合并症、实验室检查结果,参

考相关指南,协助医师制订最适合患者的降压药物联合使用方案;②应用药物基因组学理论和实验方法检测患者的某些药物靶点和代谢酶的基因型,精准选择最适合患者的药物,并协助医师对治疗方案做出调整;③利用时辰药理学的知识,结合24 h动态血压监测,给出最适合患者的服药方式,维持昼夜血压正常节律性;④结合患者症状体征和实验室检查,能够判断各类降压药的不良反应,第一时间协助医师对这些不良反应做出正确应对;并能协助医师分析降压药物对ARR造成的影响,并预测真实趋势;⑤待医师做出药物调整后,临床药师能够给出患者详细的用药教育,降低不良反应的发生率,提高患者服药的依从性;⑥临床药师不仅关注患者在院期间的降压药物使用情况,也要协助医师做好复诊患者的血压管理,提供全程化的药学服务。

## REFERENCES

- XU R X, MU T Y, NI X L, et al. Meta-analysis of medication adherence among Chinese patients with hypertension[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2020, 37(19): 2383-2389.
- 谢晟, 邓燕, 潘月影, 等. 阻塞型睡眠呼吸暂停综合征和高血压关系的最新研究进展[J]. *心血管病防治知识: 学术版*, 2015: 152-155.
- UNGER T, BORGHI C, CHARCHAR F, et al. 2020 international society of hypertension global hypertension practice guidelines[J]. *Hypertension*, 2020, 75(6): 1334-1357.
- LI J Y, ZHOU S H, LIU T, et al. Effect of pharmaceutical care combined with medication education on medication errors and quality of life of elderly patients with hypertension after discharge[J]. *Pharm Today*(今日药学), 2020, 30(7): 493-494, 504.
- 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国医师协会高血压专业委员会. 高血压合理用药指南(第2版)[J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2017, 9(7): 28-126.
- 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南2018年修订版[J]. *心脑血管病防治*, 2019, 19(1): 1-44.
- HUI R T, KONG T, ZHAO S, et al. Recent development in hypertension gene study[J]. *Chin J Pract Intern Med*(中国实用内科杂志), 2019, 39(1): 27-37.
- SHEN J Z, JI C, GE W H. Reviewed the progress of pharmacogenomics research on metformin[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2019, 36(18): 2362-2367.
- MARINHEIRO R, PARREIRA L, AMADOR P, et al. Ventricular arrhythmias in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2019, 15(1): 64-74.
- MANDAL S, KENT B D. Obstructive sleep apnoea and coronary artery disease[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(Suppl 34): S4212-S4220.
- CADBY G, MCARDLE N, BRIFFA T, et al. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort[J]. *Chest*, 2015, 148(4): 945-952.
- JI P, SUN G, JIANG L M, et al. Relationship between obstructive sleep apnoea hypopnea syndrome and outcome of acute ischemic stroke[J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*(中华老年心脑血管病杂志), 2020, 22(12): 1297-1300.
- LOGAN A G, PERLIKOWSKI S M, MENTE A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension[J]. *J Hypertens*, 2001, 19(12): 2271-2277.
- ZHANG S S, HU S J. Short-term blood pressure variability and related factors among patients with hypertension and obstructive sleep apnea hypopnea syndrome[J]. *Chin Circul J*(中国循环杂志), 2020, 35(3): 282-287.
- HERMIDA R C, SMOLENSKY M H, MOJÓN A, et al. New perspectives on the definition, diagnosis, and treatment of true arterial hypertension[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2020, 21(10): 1167-1178.
- 中国医师协会高血压专业委员会, 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停相关性高血压临床诊断和治疗专家共识[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2013, 12(5): 435-441.
- 平芬, 李贤, 苏力, 等. 海捷亚对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并高血压患者降压疗效和睡眠呼吸的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2005, 25(8): 1030-1032.
- 李悦.  $\beta$ 受体阻滞剂能否用于合并睡眠呼吸暂停综合征的高血压患者?[J]. *中华高血压杂志*, 2019, 27(4): 303-305.
- 施仲伟, 冯颖青, 林金秀, 等. 高血压患者心率管理中国专家共识[J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2017, 9(8): 29-36.
- Committee of Experts on Rational Drug Use National Health, Family Planning Commission of the People's Republic of China, Association C P. Guidelines for rational use of drugs of heart failure(2 edition)[J]. *Chin J Front Med Sci: Electron Version*(中国医学前沿杂志: 电子版), 2019, 11(7): 1-78.
- SHEN Q R, LI G. Research progress of treatment against resistant hypertension by spironolactone[J]. *Chin J Hosp Pharm*(中国医院药学杂志), 2016, 36(23): 2126-2131.
- 牟建军. 血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂降压治疗中如何应对醛固酮逃逸现象?[J]. *中华高血压杂志*, 2014, 2(10): 914-915.
- LI S M, WU P S, GUO Z G, et al. Aldosterone escape in spontaneously hypertensive rat vessels and hearts treated chronically with angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor 1 antagonists[J]. *Chin J Cardiol*(中华心血管病杂志), 2001, 29(9): 549-552.
- WILLIAMS B, MACDONALD T M, MORANT S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): A randomised, double-blind, crossover trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(10008): 2059-2068.
- CAREY R M, CALHOUN D A, BAKRIS G L, et al. Resistant hypertension: Detection, evaluation, and management: A scientific statement from the American heart association[J]. *Hypertension*, 2018, 72(5): e53-e90. Doi: 10.1161/hyp.0000000000000084.
- 孙宁玲, 霍勇, 王继光, 等. 难治性高血压诊断治疗中国专家共识[J]. *中华高血压杂志*, 2013, 21(4): 321-326.
- 中华医学会内分泌学分会. 原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识(2020版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(9): 727-736.
- MA H M, CHANG D Y, HOU X Y, et al. Effect analysis and countermeasures for antihypertensive drug on aldosterone renin ratio of a patient with hypertension and hypokalemia[J]. *China Pharm*(中国药师), 2020, 23(4): 680-681.

收稿日期: 2021-01-08

(本文责编: 沈倩)