

高血压患者常见合并症及潜在药物相互作用筛查

郭恒, 吴汀溪, 李丹丹, 沈素*

(首都医科大学附属北京友谊医院 药剂科, 北京 100050)

【摘要】 目的: 调查高血压患者的合并症情况, 并对合并症患者可能存在的药物相互作用进行筛查, 为临床合理用药提供参考。**方法:** 采用回顾性分析法, 对首都医科大学附属北京友谊医院 2017 年 12 月 1 日—31 日诊断为高血压的门诊患者进行合并症情况调查, 并结合国内相关疾病诊治指南, 利用 Lexicomp 药物相互作用数据库对指南中推荐的药物进行相互作用筛查。**结果:** 高血压患者的合并症主要包括冠状动脉粥样硬化性心脏病、缺血性脑卒中、下肢动脉粥样硬化闭塞症、高脂血症等。在全部所纳入指南中, C、D、X 级相互作用记录共 1459 条, 其中 C 级 1305 条, 占 89.44%; D 级 81 条, 占 5.55%; X 级 73 条, 占 5.01%。**结论:** 高血压患者可能存在多病共存现象。这些患者若同时服用治疗多种疾病的药物, 可能存在多种药物相互作用, 影响临床治疗。

【关键词】 高血压; 合并症; 相互作用

【中图分类号】 R969.2; R972.4

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)12-0038-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.12.009

Investigation of common comorbidities of hypertension patients and screening for potential drug-drug interactions

GUO Heng, WU Ting-xi, LI Dan-dan, SHEN Su*

(Department of Pharmacy, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the common comorbidities among hypertension patients and screen the potential interactions between drugs for hypertension and those for the comorbidities recommended by the guidelines in China. **Methods:** Diagnoses on the prescriptions of hypertension patients in Beijing Friendship Hospital from 1st December 2017 to 31st December 2017 were collected and analyzed. Then the potential interactions between drugs for hypertension and those for the comorbidities recommended by the guidelines in China were screened using Lexicomp interaction database. **Results:** The major comorbidities among the hypertension patients were coronary atherosclerotic heart disease, cerebral arterial thrombosis, atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities and hyperlipidemia. There were 1459 interactions (including C, D, X class interactions) in total. Among these interactions, 1305 were C class (89.44%), 81 were D class (5.55%), and 73 were X class (5.01%). **Conclusion:** Hypertension patients with comorbidities might need therapy consisting of multiple drugs, which may lead to drug-drug interactions in a clinically significant manner.

【Key words】 hypertension; comorbidities; interactions

高血压是心血管疾病中常见的疾病之一, 在世界范围内大约 40% 的 25 岁及以上成人被诊断患高血压, 并随年龄增大呈上升趋势。2012 年, 我国成人高血压患病率为 25.2%。高血压作为多种心脑血管疾病的致病因素, 可引起心、脑、肾等多种靶器官

损害, 可合并多种疾病如糖尿病、冠心病、高脂血症等, 常需要多种药物联合治疗^[1]。近年来, 国内外关于药物相互作用的研究较多, 而关于指南间推荐药物相互作用的筛查研究较少。本研究通过对首都医科大学附属北京友谊医院 (以下简称我院) 门诊高血

[收稿日期] 2018-07-29

[作者简介] 郭恒, 男, 硕士, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)63138614; E-mail: guoheng825@sohu.com

[通讯作者] *沈素, 女, 副教授, 主任药师; 研究方向: 医院药学管理; Tel: (010)63138511; E-mail: shensu11022000@163.com

压患者的合并症情况进行统计, 结合国内相关疾病诊治指南, 对药物-疾病相互作用和药物间相互作用进行分析, 以期临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料

选取我院 2017 年 12 月 1 日—31 日门诊患者处方, 诊断为高血压的患者。进行回顾性分析。

1.2 方法

由 2 名药师组成研究小组, 统计高血压患者的合并症情况, 并查阅我国相应疾病的最新诊治指南。对指南中的推荐治疗药物进行汇总, 依据 Lexicomp 数据库中的药物间相互作用的分级标准, 每个合并症都根据各指南及《中国高血压防治指南 2010》所推荐的药物间相互作用进行记录及分析。Lexicomp 数据库依据药物相互作用的临床意义及风险, 将其分为 A、B、C、D、X 5 类, 并给出了相应解释及处理建议。A 类, 无已知相互作用 (no known interaction); B 类, 无须采取行动 (no action needed): 存在相互作用, 但无证据显示相互作用有临床意义; C 类, 监测治疗 (monitor therapy): 存在相互作用, 且有临床意义, 合并用药通常获益大于风险, 需进行适当监测, 少数患者可能需要调整用药剂量; D 类, 建议调整治疗 (consider therapy modification): 存在相互作用, 且有临床意义, 需对患者进行个体评估以权衡利弊, 同时需进行更密切的监测、剂量调整或者更换治疗用药; X 类, 避免合用 (avoid combination): 存在相互作用, 且有临床意义, 合并用药通常风险大于获益, 应避免合用。1 种合并症每次分析只纳入指南所推荐的药物。同一指南推荐药物间的相互作用不予记录。对 C、D、X 级相互作用根据药动学、药效学和不良反应相关性进行分类, 并对每一分类的相互作用根据 Lexicomp 数据库的描述进行进一步的分类、归纳和汇总分析。当 2 位药师对相互作用的分类出现异议时, 由第 3 位药师综合分析并作出最后判断。

2 结果

2.1 高血压患者的合并症分析

在 2017 年 12 月 1 日—31 日门诊处方中, 共筛

选出诊断含有高血压的患者 12 310 人。这些高血压患者所患合并症共 12 种, 占比前 3 位的依次是冠状动脉粥样硬化性心脏病 (11.69%)、缺血性脑卒中 (10.16%) 和下肢动脉粥样硬化闭塞症 (9.17%); 其次为高脂血症 (5.93%)、糖尿病 (3.57%)、失眠 (3.27%) 和甲状腺功能减退症 (3.07%); 占比低于 3% 的为慢性阻塞性肺病 (2.4%)、类风湿关节炎 (1.82%)、抑郁状态 (1.44%)、反流性食管炎 (0.72%) 和哮喘 (0.4%)。

2.2 高血压患者所患合并症国内指南汇总

搜索国内相关疾病最新指南, 并对其所推荐药物进行提取。其中, 2011 年出版指南 1 册, 为《中国高血压防治指南 2010》, 提取药物 51 种。2015 年出版指南 3 册, 为《下肢动脉硬化闭塞症诊治指南 2015》《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014》以及《中国抑郁障碍防治指南 (第二版) 2015》, 提取药物分别为 5、15 及 22 种。2016 年出版指南 2 册, 为《中国成人血脂异常防治指南 (2016 年修订版)》和《支气管哮喘防治指南 (2016 年版)》, 提取药物分别为 17 和 24 种。2017 年出版指南 5 册, 为《成人甲状腺功能减退症诊治指南》《中国失眠症诊断和治疗指南》《非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南 (2016)》《原发性骨质疏松症诊疗指南 (2017)》以及《中国 2 型糖尿病防治指南》, 提取药物分别为 1、15、18、19 以及 28 种。

需要说明的是一些指南中只推荐了药物种类而未列出具体的药物, 这些药物将在对这类药物有具体推荐的指南中进行提取分析, 如《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014》中推荐了控制血糖药物, 但并未列出具体的药物, 这些相互作用请参考《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017)》分析结果, 不再重复分析。《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017)》中提到的消渴丸含有格列本脲和其他中药, 按照格列本脲进行分析。

对于慢性阻塞性肺疾病, 因国内近年来没有相关指南, 只有《慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AE-COPD) 诊治中国专家共识 (2017 年更新版)》, 故采用《2018 GOLD 慢性阻塞性肺疾病全球倡议: COPD 诊断、治疗与预防全球策略》所推荐的 21 种药物。

2.3 各合并症指南与高血压指南推荐药物之间相互作用结果

在全部所纳入指南中, 因 A、B 级相互作用无临床意义, 故不纳入分析。C、D、X 级相互作用记录共 1459 条, 其中 C 级 1305 条, 占 89.44%; D 级 81 条, 占 5.55%; X 级 73 条, 占 5.01%, 详见表 1。

根据药理学分类将高血压药物进行分类, 不同类别高血压药物与各合并症指南推荐药物之间相互作用数量及等级情况见表 2。

表 1 高血压指南与各合并症指南推荐物之间相互作用等级

并发症/药物	C 级	D 级	X 级
糖尿病	309	1	-
冠状动脉粥样硬化性心脏病	285	3	-
抑郁症	225	27	1
下肢动脉闭塞	147	2	-
哮喘	146	12	36
慢性阻塞性肺病	115	8	36
失眠	45	5	-
脑梗脑血管病	22	4	-
高血脂	11	19	-

注: -: 无

表 2 不同类别高血压药物与各合并症指南推荐药物之间相互作用数量及等级

高血压药物分类	冠状动脉粥样硬化性心脏病	脑梗/脑血管病	下肢动脉闭塞	高血脂	糖尿病	失眠	慢性阻塞性肺病	抑郁症	哮喘	总计
作用等级:C										
噻嗪类利尿剂	15	-	9	-	131	6	54	47	72	334
ACEI	72	-	27	-	63	-	-	27	-	189
β 受体拮抗剂	20	-	15	2	40	-	44	16	45	182
二氢吡啶类 CCB	40	16	24	2	-	-	-	26	-	108
ARB	42	-	18	2	12	-	-	18	-	92
非二氢吡啶类 CCB	17	6	6	-	5	15	4	19	8	80
中枢作用药物	6	-	9	-	-	24	-	28	2	69
α 、 β 受体拮抗剂	13	-	9	2	27	-	-	13	1	65
襻利尿剂	6	-	3	-	21	-	13	4	18	65
醛固酮受体拮抗剂	16	-	6	2	4	-	-	6	-	34
保钾利尿剂	16	-	6	-	4	-	-	6	-	32
α 受体拮抗剂	12	-	9	-	-	-	-	9	-	30
ACEI	6	-	3	1	2	-	-	3	-	15
直接血管扩张药	4	-	3	-	-	-	-	3	-	10
作用等级:D										
α 、 β 受体拮抗剂	-	2	-	-	-	-	6	3	6	17
中枢作用药物	2	-	-	-	-	4	-	11	-	17
β 受体拮抗剂	-	-	-	-	-	1	2	8	2	13
非二氢吡啶类 CCB	1	2	2	8	-	-	-	-	-	13
噻嗪类利尿剂	-	-	-	6	-	-	-	1	2	9
二氢吡啶类 CCB	-	-	-	2	-	-	-	1	2	5
ACEI	-	-	-	-	-	-	-	3	-	3
襻利尿剂	-	-	-	2	1	-	-	-	-	3
ARB	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
作用等级:X										
α 、 β 受体拮抗剂	-	-	-	-	-	-	27	-	27	54
β 受体拮抗剂	-	-	-	-	-	-	9	-	9	18
中枢系统药物	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1

注: ACEI: 肾素-血管紧张素转换酶抑制剂; CCB: 钙通道阻滞剂; ARB: 血管紧张素 II 受体拮抗剂; -: 无

3 讨论

慢性疾病患者,尤其是老年人,常存在多病共存的现象。同时,针对多种疾病,这些患者也常会出现多重用药现象^[2]。多重用药与潜在的药物相互作用有关^[3]。因为多病共存患者需要在多个不同专科开具药物,且单病诊疗指南对相互作用内容介绍较少,这些相互作用容易被医师所忽视。国外有学者根据 NICE 指南推荐,分析了几类多合并症患者的药物相互作用情况,为依据该指南治疗的地区提供了参考^[4-5]。高血压为我国常见慢性疾病^[6],本研究立足于我国疾病诊疗指南,揭示了多病共存的高血压患者可能出现的药物相互作用情况,为我国的医疗工作者提供了参考。

目前存在多种药物相互作用的分级方法,主要包括 Lexicomp 和 Micromedex 数据库分级等。这些分级均以相互作用对临床治疗影响的严重程度为依据,但具体的分类会有不同。本研究使用的 Lexicomp 数据库分级使用广泛,更新及时,国外已有学者依据此分级进行相互作用研究^[7]。需要指出的是 X 级相互作用并不一定与药品说明书中的禁忌证完全一致,不能代替说明书中的规定。

结果显示,本研究中提取的大多数有临床意义的相互作用为 C 级,各并发疾病均会出现;D 级相互作用主要集中在抑郁症、高血脂、哮喘、慢性阻塞性肺疾病、失眠中;X 级相互作用主要集中在哮喘、慢性阻塞性肺疾病、抑郁症中,其中最主要的是非选择性 β 受体拮抗药减弱 β_2 受体激动药支气管扩张效果的相互作用。相对于其他合并症,哮喘、慢性阻塞性肺疾病、抑郁症的严重相互作用更多。

C 级相互作用中,数量最多的为涉及噻嗪类利尿剂的相互作用,共有 334 条,占全部 C 级总数的 25.59%,主要是与治疗糖尿病药物间的相互作用,其次为哮喘、慢性阻塞性肺病和抑郁症。涉及 ACEI 与 β 受体阻滞剂的相互作用数量位列 2、3 位,分别有 189 条和 182 条,占全部 C 级总数的 14.48% 和 13.95%。D 级与 X 级相互作用中, α 、 β 受体阻滞剂、中枢系统药物以及 β 受体阻滞剂均

为主要涉及药物。3 者数量分别占 D 级与 X 级总数的 58.02% 与 100.00%。临床使用时需要予以关注。

本研究存在一定的局限性,由于只是逐一分析单个合并症指南与《中国高血压防治指南 2010》所推荐的药物之间的相互作用,对于合并症指南之间的药物相互作用没有进行分析。

对于本研究中纳入的相互作用,及时地发现、监测或干预将会有效防止其对临床治疗带来的不良影响。作为合理用药的守门人,药师在这一过程中可以发挥不可替代的作用,这也是药师责任的体现^[2,8-9]。

综上,高血压患者可能存在多病共存现象。这些患者若同时服用治疗多种疾病的药物,可能存在多种药物相互作用,影响临床治疗,包括药师在内的医务工作者及时地发现、监测或干预将会有效防止其对临床治疗带来的不良影响。

【参考文献】

- [1] 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[J].中国医学前沿杂志:电子版,2015(6):22-64.
- [2] 陈张勇,栗芳,赵志刚,等.药师参与老年患者多重用药管理的研究进展[J].中国医院药学杂志,2018,38(4):109-112.
- [3] Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, et al. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010[J]. BMC Med, 2015, 13(1):74.
- [4] Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines[J]. BMJ, 2015, 350(10):h949.
- [5] Guthrie B, Payne K, Alderson P, et al. Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity[J]. BMJ, 2012, 345:e6341.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南 2010[J].中华心血管病杂志,2011,3(7):42-93.
- [7] Shadi B, Behrooz F, Maryam A. Important drug classes associated with potential drug-drug interactions in critically ill patients: highlights for cardiothoracic intensivists[J]. Ann Intensive Care, 2015, 5(1):44.
- [8] 李义秀,王永龙,章新晶,等.临床药师开展药物重整的药学服务实践[J].中国医院药学杂志,2016,36(12):1028-1031.
- [9] 周晨.以药物相互作用为切入点开展临床药学服务[J].中医药管理杂志,2018,26(5):84-85.