

死亡率流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(1):32-34.

[2] 虞有超, 时国朝. 表现为间质性肺炎的肺癌一例并文献复习[J]. 中华全科医师杂志, 2014, 12(5):399-401.

[3] BAKIR S, MEHIĆ M, LINA R, et al. Lung adenocarcinoma mimicking pulmonary fibrosis-a case report[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1):729.

[4] THUNNISSEN E, KERR K M, HERTH F J, et al. The challenge of NSCLC diagnosis and predictive analysis on small samples. Practical approach of a working group[J]. Lung Cancer, 2012, 2021(14):234-250.

[5] PELOSI G, ROSSI G, BIANCHI F, et al. Immunohistochemistry by means of widely agreed-upon markers (cytokeratins 5/6 and 7, p63, thyroid transcription factor-1, and vimentin) on small biopsies of non-small cell lung cancer effectively parallels the corresponding profiling and eventual diagnoses on surgical specimens [J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(6):1039-1049.

[6] LANTUEJOUL S, COLBY T V, FERRETTI G R, et al. Adenocarcinoma of the lung mimicking inflammatory lung disease with honeycombing [J]. Eur Respir J, 2004, 24(3):502-505.

[7] 李建东, 郝淑玲, 王斐. 表现为间质性肺炎的肺癌 15 例临床分析[J]. 山西医科大学学报, 2017, 48(6):571-574.

[8] VOURLAKIS J S. Acute interstitial pneumonia

[J]. Clin Chest Med, 2004, 25:739-747.

[9] AVNON L S, PIKOVSKY O, SION-VARDY N, et al. Acute interstitial pneumonia-hamman-rich syndrome: Clinical characteristics and diagnostic and therapeutic considerations [J]. Anesth Analge, 2009, 108(1):232-237.

[10] ICHIKADO K, SUGA M, MUELLER N L, et al. Acute interstitial pneumonia: comparison of high-resolution computed tomography findings between survivors and nonsurvivors. [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165(11):1551-1556.

[11] SUH G Y, KANG E H, CHUNG M P, et al. Early intervention can improve clinical outcome of acute interstitial pneumonia[J]. Chest, 2006, 129:753-761.

[12] 何彦侠, 薛兵, 邸丽娟. 肺泡细胞癌误诊为间质性肺炎二例分析[J]. 临床内科杂志, 2015, 31(4):277-278.

[13] 谢晓枫, 侯英勇, 宿杰阿克苏, 等. 间质性肺炎误诊为肺癌 3 例并文献复习[J]. 临床与实验病理学杂志, 2017, 33(5):557-559.

[14] KHAN K A, KENNEDY M P, MOORE E, et al. Radiological characteristics, histological features and clinical outcomes of lung cancer patients with coexistent idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Lung, 2015, 193(1):71-77.

(收稿日期:2022-09-07 修回日期:2023-02-12)

• 案例分析 •

# 塞来昔布与贝那普利联用致血压异常 1 例分析与用药建议

林文明<sup>1</sup>, 李叶花<sup>2</sup>, 肖莉<sup>2</sup>, 谢明<sup>3△</sup>

(中国人民解放军南部战区海军第一医院:1. 药剂科;2. 输血科;3. 病理科, 广东 湛江 524005)

**[摘要]** 高血压合并慢性疼痛的老年患者中联合使用血管紧张素转换酶抑制剂和非甾体抗炎药的情况非常普遍, 两药的相互作用往往容易被忽略, 从而导致血压控制不稳定。该文通过报道门诊 1 例高血压患者在联合使用塞来昔布与贝那普利后致血压异常的案例, 分析塞来昔布影响贝那普利降压的机制并提出建议, 为临床用药提供参考。

**[关键词]** 非甾体抗炎药; 血管紧张素转换酶抑制剂; 药物相互作用; 血压; 病例报告

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2023.11.040

**中图法分类号:**R972+.4

**文章编号:**1009-5519(2023)11-1978-03

**文献标识码:**B

高血压是临床上常见的心血管疾病, 在 65 岁以上的人群中患病率高达 60% 以上<sup>[1]</sup>, 血管紧张素转换

酶(ACE)抑制剂是治疗高血压的常用药物之一。此外, 20%~50% 的老年人经历着慢性疼痛<sup>[2]</sup>, 其经常

△ 通信作者, E-mail:838929515@qq.com.

使用非甾体抗炎药(NSAIDs)来缓解疼痛。因此,高血压合并慢性疼痛的老年患者在门诊处方中常见 ACE 抑制剂与 NSAIDs 的联合使用。本文介绍门诊 1 例高血压患者联合使用塞来昔布与贝那普利后致血压异常的案例,分析塞来昔布影响贝那普利降压的机制并提出建议,为临床用药提供参考。

## 1 临床资料

患者,女,68 岁,高血压病史 4 年,长期服用贝那普利片控制血压,血压一直维持在 140/90 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)以下。2022 年 3 月 14 日因踝关节疼痛来本院就诊,门诊查体:体温未测,体型微胖,血压 135/84 mm Hg(服药后的血压水平),踝关节活动受限并有红肿,查尿酸 443  $\mu\text{mol/L}$ 。处方诊断:高血压、关节炎、痛风,处方用药:1. 硫酸氨基葡萄糖胶囊(规格:0.25 g,批号:210706,山西同达药业有限公司)0.25 g $\times$ 100 粒,用法:0.5 g,每天 3 次,口服;2. 塞来昔布胶囊(辉瑞制药有限公司,规格:0.2 g,批号:DT6152//EL7229)0.2 g $\times$ 60 粒,用法:0.2 g,每天 2 次,口服;3. 盐酸贝那普利片(北京诺华制药有限公司,规格:10 mg,批号:X3213)10 mg $\times$ 60 片,用法:10 mg,每天 2 次,口服。患者遵医嘱服药并注意饮食,4 周后患者突感轻微头晕、头痛,遂到门诊药学咨询窗口询问是否为药品不良反应,经药师询问用药史和查询患者的就诊记录及处方用药后,建议患者立即测量血压,测得血压为 150/98 mm Hg,药师提醒门诊医生可能是药物相互作用的结果,建议停用塞来昔布胶囊,继续服用降压药物,注意休息,并每天测量血压,如有不适随时就诊。药师登记患者联系信息,1 周后回访:患者停药 2 d 后血压恢复到 138/88 mm Hg 左右,无头痛、头晕症状,一般情况良好,但患者关节活动仍然受限,药师建议外贴神农镇痛膏,每天 1 次,并继续服用硫酸氨基葡萄糖胶囊和注意饮食控制尿酸水平。外贴神农镇痛膏 1 周后,患者关节红肿及疼痛情况有所缓解,未能复查尿酸,故尿酸水平不详。

## 2 讨论

患者使用塞来昔布前一直服用贝那普利,血压控制在 140/90 mm Hg 以下,最后 1 次测得血压为 135/84 mm Hg。服用塞来昔布 4 周后出现头晕、头痛症状,测得血压为 150/98 mm Hg,停药后血压恢复到原来水平。塞来昔布是目前临床常用的 NSAIDs,主要通过抑制环氧酶-2,减少前列腺素(PG)的合成。国内外多篇文献均有报道 NSAIDs 单用可致血压升高或与 ACE 抑制剂联用可降低 ACE 抑制剂的降压效应<sup>[1-4]</sup>,并且多数在两药联用 4~8 周后出现血压上升<sup>[5]</sup>。作者查阅说明书和国内外文献,暂未发现硫酸氨基葡萄糖有引起血压升高的报道,因此,作者认为,患者血压升高有可能与塞来昔布的作用有关。

药物相互作用是指患者同时或在一定时间内由先后服用 2 种或 2 种以上药物后所发生的药物代谢动力学或药物效应动力学变化,可使药效加强和(或)不良反应加重,也可使药效减弱和(或)不良反应减轻<sup>[6]</sup>。该例患者在使用塞来昔布和贝那普利后血压控制异常,属于相互作用中药效减弱的现象。PG 是由体内游离的花生四烯酸经过环氧化酶等一系列的级联酶促反应代谢合成的一类重要活性脂质介质<sup>[7]</sup>,包括 PGE<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub>、PGD<sub>2</sub>、PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  和血栓素 A<sub>2</sub><sup>[8]</sup>,其中 PGE<sub>2</sub> 是体内含量较为丰富的一类 PG<sup>[9]</sup>,主要在肾脏中产生<sup>[10]</sup>,并参与调节水、电解质平衡及肾素-血管紧张素-醛固酮系统,介导血管的舒张作用<sup>[11]</sup>。而塞来昔布能够抑制环氧化酶,从而导致 PG 的合成减少,阻止血管舒张。贝那普利的降压机制除了抑制血管紧张素 II 的生成、影响交感神经系统和醛固酮的分泌外,还可以通过抑制组织内缓激肽的降解,当缓激肽降解减少时,可刺激花生四烯酸合成 PG,从而介导血管的舒张,这说明 PG 至少部分介导 ACE 抑制剂的降压作用。当塞来昔布与贝那普利联合使用时,塞来昔布可抑制贝那普利作用下缓激肽刺激 PG 的合成,从而降低贝那普利的部分降压作用。另据文献报道结果显示,PGE<sub>2</sub> 可增加肾血流量和促进钠排泄,在调节钠平衡中起到关键的作用<sup>[12]</sup>。当使用塞来昔布时,PG 的合成减少,可引起外周水肿和钠潴留,从而干扰贝那普利抑制醛固酮分泌的效应。有研究报道显示,高血压患者交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统的活性通常增加,为了平衡肾脏血管收缩和血管舒张机制之间的平衡,机体代偿性增加 PG 的分泌<sup>[13]</sup>。而塞来昔布抑制这种代偿能力并影响贝那普利对肾素-血管紧张素-醛固酮系统的抑制作用,导致血管收缩占优,随后血压升高。另外,内皮素-1 和血管紧张素 II 均为血管收缩因子<sup>[14]</sup>,而 PG 可抑制内皮素-1 的合成<sup>[3]</sup>,当使用塞来昔布时,PG 合成减少,血液中内皮素-1 水平增加,血管收缩,从而降低贝那普利抑制血管紧张素 II 合成所带来的降压效应。有文献研究报道显示,与非选择性 NSAIDs 相比,选择性环氧化酶-2 抑制剂导致的血压升高较为明显<sup>[15]</sup>。该案例中患者使用的塞来昔布属选择性环氧化酶-2 抑制剂,故对血压的影响较为明显。

在本案例中,塞来昔布减弱了贝那普利的降压效应,使患者血压上升。而其他的 NSAIDs 与 ACE 抑制剂联合使用时是否对血压有影响?有文献证明,NSAIDs 与 ACE 抑制剂联合使用时,患者的血压平均可增加 5 mm Hg<sup>[16]</sup>。虽然部分患者血压只是轻微升高且未被察觉,但也有个别患者血压升高明显,如本文介绍的案例。长期的血压轻微升高会导致脑卒中、心力衰竭和冠心病的风险增加<sup>[3]</sup>。因此,作者在

回顾国内外相关文献后,针对临床上联合使用 NSAIDs 与 ACE 抑制剂时,提出如下建议。(1)家庭血压的监测:大多数老年高血压患者在应用 NSAIDs 的过程中并未能及时监测血压,由于血压波动小,常常未能察觉。如果病情需要使用 NSAIDs,则建议在使用药物前先测量血压。有文献报道显示,在使用 NSAIDs 4~8 周后,血压会上升,所以在在使用 NSAIDs 4 周前或更早(1 周)应再次测量血压,并且之后每 2 次测量血压的间隔尽量不长于 3 d,观察血压是否有波动。如血压有波动,建议停药或调整用药方案<sup>[5]</sup>。(2)体重变化及水肿的检查:在应用 NSAIDs 治疗后导致的液体潴留主要表现为体重增加或足部水肿,所以,建议通过自我检查体重变化或足部水肿的存在,进行监测是否有液体潴留。(3)药物的选择:因为选择性环氧化酶-2 抑制剂对血压的影响较明显<sup>[15]</sup>,所以尽量使用非选择性环氧化酶-2 抑制剂,如布洛芬、双氯芬酸钠。如果病情需要必须使用选择性环氧化酶-2 抑制剂,则建议选择与之相互作用较小的降压药物,如钙离子通道阻滞剂<sup>[3]</sup>;如果血压控制不理想,则应考虑增加降压药物的剂量或增加其他不同类别的降压药物。(4)用药教育:药师在发药交代时,应注意审核处方或询问患者的用药史,如发现有联合用药,则提醒患者服药后可能有血压上升的情况并应监测血压。(5)其他:难治性高血压常常需要使用 3 种或 3 种以上不同机制的降压药物,NSAIDs 的使用可能会导致血压的恶化,所以建议难治性高血压患者应避免使用 NSAIDs。

## 参考文献

- [1] 李志万,石炜. 非甾体抗炎药物和抗血压药物联用对血压的影响[J]. 海峡药学,2016,28(6):125-127.
- [2] ALJADHEY H, TU W Z, HANSEN R A, et al. Comparative effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on blood pressure in patients with hypertension[J]. BMC Cardiovasc Disord,2012,12:93.
- [3] STANISLAVA K, BOZENA J, JIRI V. The impact of combinations of non-steroidal anti-inflammatory drugs and anti-hypertensive agents on blood pressure[J]. Adv Clin Exp Med,2014,23(6):993-1000.
- [4] ZHENG L Y, DU X P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension [J]. Cell Biochem Biophys,2014,69(2):209-211.
- [5] SZETO C C, SUGANO K, WANG J G, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: Joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations[J]. Gut,2020,69(4):617-629.
- [6] 刘治军,韩红蕾. 药物相互作用基础与临床[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2018:1.
- [7] 王赛仑,陆佳玮,管又飞,等. 前列腺素 E2 受体 EP4 在心血管疾病中的作用[J]. 生理学报,2019,71(2):361-370.
- [8] 詹文志,钟山,赖克方. 前列腺素与咳嗽[J]. 国际呼吸杂志,2018,38(23):1805-1809.
- [9] 石特,谭兴,王伟忠,等. 前列腺素 E2 与心血管疾病关系的研究进展[J]. 心脏杂志,2019,31(3):339-342.
- [10] 苗一非,康继宏,杨吉春,等. 前列腺素 E 受体与血压调节[J]. 中国药理学通报,2010,26(4):424-427.
- [11] 林明辉,余鹰. 前列腺素代谢与心血管疾病[J]. 生命科学,2013,25(2):198-205.
- [12] ZHANG J, DING E L, SONG Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: Metaanalysis of randomized trials[J]. JAMA,2006,296(13):1619-1632.
- [13] ZADRAZIL J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the kidney[J]. Vnitr Lek,2006,52(7/8):686-690.
- [14] 刘金洁,马笑,吉训明,等. 远隔缺血预处理对急性脑卒中患者血浆内皮素-1、血管紧张素 II 和 NO 水平的影响[J]. 中国卫生工程学,2018,17(6):919-921.
- [15] AW T J, HAAS S J, LIEW D, et al. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure[J]. Arch Intern Med,2005,165(5):490-496.
- [16] BACIC-VRCA V, MARUSIC S, ERDELJIC V, et al. The incidence of potential drug drug interactions in elderly patients with arterial hypertension[J]. Pharm World Sci,2010,32(6):815-821.

(收稿日期:2022-08-24 修回日期:2023-01-18)