

高血壓的藥物療法

□吳子弼□

高血壓歐在美及臺灣日漸增多，其原因很多，例如腎內管性（Renovascular）高血壓，Pheochromocytoma, Cushing Syndrome,及急慢性腎性高血壓，Aldosteronism等，有的可以用外科療法治療。

假如查不出病因就稱為特發性高血壓，其Catecholamine的代謝是異常的，其合成可能正常，其腎上腺素（Epinephrine）及新腎上腺素（Norepinephrine）和其代謝物的排泄正常。（排泄通常和合成是平衡的。）最近的研究利用 H^3 dopa或 H^3 -NE（NE = Norepinephrine）標示其儲藏以研究其小便的特殊活動性的變化，亦可證明其正常的轉變。NE的儲藏發生隔障，其證據為凡患特發性高血壓及高血壓前期的小孩，使用儲藏追蹤劑（Stored tracer）DL- β - H^3 NH經過3至24小時以後，其在血漿內的消失率增快，NE分佈指數低，靜脈注入EN後血管的反應增加，由儲存而釋放可能是正常，對於此種高血壓其白天的NE釋放可能增多。尿毒症的病人，即使是因為腎血管硬化症所引起，其血漿內的新腎上腺素（=NE）消失率變慢，所有這些證據是由研究小便及血漿內Catecholamine及其代謝物而有得。

任何血管收縮，譬如慢慢注入NE以使血管壁水腫，而使固定的週邊抵抗力（Peripheral resistance）增加及發生高血壓，因此使血管對於某些對血管有作用的藥物更敏感，由此方式促進高血壓及血管收縮。以前以為這是因為平滑肌代謝改變，但最近的研究證明係因為Catecholamine儲存的進入和再進入受到阻礙。特發性高血壓病人的鈉攝取量往往增加，但鈉攝取太多，其排泄也就增多，最近的研究認為，在此病的早期減少鈉攝取量，其腎小管近端對鈉的再吸收也增加，血壓增高可能由肌原性牽引反應（myogenics stretch reaction）而影響腎臟，因此而使Renin-angiotensin-aldosteron系統活動化，利用放射性碘 I^{131} 已證明在特發性高血壓病人其Angiotensin II在血內消失得比正常人較緩慢，尤其有加速性高血壓時，可能用為在高血壓病人此物儲存較多，即使是Angiotensin II被Angiotensinase所分解，以上事實仍然會發生，用生化方法測定Angiotensinase的活動性顯然沒有增加，但用保溫實驗則其活動性增加，最近證明特發性及腎因性高血壓其血內的乳酸增

如腎內 toma, teron- chola- 素 (和其代 近的研) 標示 其正常 高血壓 acer) 內的消 應增加 的 NE 化症所, 所有 其代謝 腫, 而 加及發 更敏感 為平滑 ine 儲 蓄取量 研究認 均再吸 enics ngio- 已證明 導比正 血壓病 nsin- Angi- 則其活 化酸增

加, 並且被認為是因為血管縮小所引起的, 高血壓的病程會漸漸演變出發生小動脈硬化症及動脈硬化。

治高血壓的藥物

大部降血壓的藥物為對於 Catecholamine 發生作用, 或作用於電解質, 或荷爾蒙機轉, 或自動調節 (Auto regulation) 屬於第一類為 Reserpine, guanethidine, methyl dopa 及 pargyline。屬於第二類為 thiazide 及 Phthalimidine 等利尿劑及 Spirolactone, 類第三類為 Hydralazine 並且可能 methyl dopa 具有双重作用

Reserpine (Serpasil)

此藥的代謝及作用仍未十分清楚地瞭解。此藥很容易通過血腦閥 (Blood Brain Barrier), 消耗腦及週邊組織的 N.E. (Norepinephrine), 此藥亦影響腦的 Serotonin 的代謝, 產生鎮靜作用, 並減少週邊的血管收縮降低阻力, 使心跳減慢, 此藥對心搏出量及腎絲球過濾很少有影響。主要是降低立姿的血壓。Reserpine 只對輕度高血壓有效, 其副作用為易發生消化性潰瘍, 鼻塞, 壓抑性精神病, 此藥目前在美國漸少被使用, 因怕會引起精神病, 並因為效果很微弱, 對於焦慮的高血壓病人仍可使用。劑量為 0.1mg 一日三次。若有壓抑的早期現象尤其失眠症就要停止使用。

Guamethidine (Ismelin)

此藥主要作用於週邊, 消耗週邊交感神經儲存的 Norepinephrine (= NE), 在此對於輸入的 NE 增加敏感度, 最初因為神經不能釋放 NE 而發生血管擴張作用, (因為週邊神經已經沒有 NE)。可能也有些直接的血管擴張作用, 但尚未被確實證明。開始用藥之初, 腎絲球過濾率 (GFR) 及心搏出量降低, 但隨平恢復正常, 心跳減慢, 大約百分之八十的病人最初只有位姿血壓降低, 但以後則立姿和臥姿血管降低約百分之二十, 副作用為大便次數增加, 抑制射精, 立姿性低血壓及暈倒 (劑量過多時), 藥最好和利尿劑同時給予; 劑量為每日 10mg, 一日一次, 以後可以漸加到 1 日 150mg, 其作用緩慢且有蓄積作用, 耐受性常見, 但以慢增加其每日量而克服之。

Methyl dopa (Aldomet)

此藥由於和 dopa 相競爭作用而抑制 decarboxylase, 這對於 Catecholamine 合成的速率並沒完全限制用, 而只

是部份的受到此藥物的抑制。此藥本身被脫羧酶 (decarboxylase) 和氫氧酶 (Hydroxylase) 代謝而成為 Alpha-methyl-norepinephrine, 此物在神經儲存處取代 NE。Alpha-methyl-norepinephrine 也是對血管有收縮作用, 也對其儲存系統有抑制作用, 因此減小其血管收縮作用, 因而降低血壓。此藥降低立姿和臥姿的血壓, 增加指部血管對 NE 的敏感性, 並可能擴張週邊小血管, 及擴張毛細血管前括約肌 (Pre-capillary sphincter)。初用藥時會發生頭暈, 但以後很少對腦部發生作用, 因其要通過血腦閥很難, Addomet 能增加 GFR 及心搏出量, 減慢心跳, 但不是恒定的, 大約百分之六十的病人其血壓降低百分之廿五。其副作用最初是欲睡感, 皮膚疹及對腎有毒性, 大概百分之十的病人發生陽性 Coombs 反應, 俱溶血性貧血則少見。劑量為每日 500mg 到 300mg 分成二次至四次服用。假如同時有腎功能不良的病人, 此藥特別有用因其能增加腎臟血流。

Pargyline Hydrochloride (Eutonyl)

此藥是單胺氧化酶抑制劑 (Monoamine oxidase inhibitor), 其代謝作用方式仍然沒有被十分瞭解, 理論上因其抑制 NE (= Norepinephrine) 的分解, 它應該是產生高血壓而非低血壓, NE 的分解的第一步是甲基化 (O-methylation) 而非 NE 的胺氧化 (Amine oxidation), 所抑制 MAO (Monoamine oxidase) 對於組織的 NE 濃度無影響。有一理論認為 Pargyline 抑制交感神經節的 NE 的胺氧化酶, 在此部位 MAO 供給 NE 的第一步分解。在交感神經節內, NE 抑制 Acetylcholinesterase 系統這是神經衝動的傳導媒介, 所以 NE 的推積其作用就像交感神經節的阻礙制。最近的理論認為 Pargyline 在神經末端阻止 NE 的釋放, 這可能是因為 Tyramine 及其代謝物 Octepamine 等推積所致, 所以由神經釋放的混和物比單獨 NE 較弱。Pargyline 通過血腦閥而提高情緒, 很可能因其抑制腦的 MAO, 引起腦的 Serotonin 及 NE 的推積。一般深信在腦內供給 NE 分解的第一步是 MAO, 而非 O-methyl-transferase。Pargyline 對 GFR 及心搏出量只有很小的影響, 此藥會產生立姿性低血壓, 但以後對臥位血壓也會降低, 大約百分之八十的病人有效。此藥和其他較老的 MAO 抑制劑不同, 此藥對肝無毒。很罕見的副作用是視神經萎縮, 過多的劑量會產生立姿性

低血壓及暈倒。MAO是分解 Tyramine 最主要的酵素，當肝的 MAO 被此抑制時，若攝取含有 Tyramine 的牛酪 (cheese) 及酒會導致嚴重的高血壓危機，甚至腦出血，所以若使用 Pargyline 的病人，應嚴禁吃這些食品。劑量為每日 10mg 到 100mg 分四次，此藥對精神壓抑性高血壓特別有用。

Thiazide 及 Phthalimidine 利尿劑

此類利尿劑對組織和腎發生作用，在腎臟它能抑制腎小管的再吸收，並促進鈉和鉀的排泄，在組織內此類能影響鉀鈉在細胞內外的運送及分佈，此藥物消除細胞外的鈉鉀的儲存，最初總血量，心搏出量及腎絲球濾過率 (GFR) 和血壓成正比例的降低，但以後這些功能恢復正常，雖然降低，血管的 NE 的反應性仍然降低，尤其是有高血壓的病人，大約百分之八十五的病人，其立姿和臥姿的血壓降低百分之十五。這類藥會升高血內的尿酸而誘導痛風的發作。並且會升高血糖，使容易發生糖尿病的病人發生顯明的糖尿病。此藥會降低血鉀而引起心律不整，尤其若同時給予毛地黃 (Digitalis)。若病人同時腎功能不良，則此藥會更加重氮血症 (Azotemia)，有時也會引起皮膚疹及腸胃不舒服。有時混合在 thiazide 腸衣錠內的氯化鉀會發生小腸潰瘍。劑量為 Hydrochlorothiazide 每日 25mg 或 50mg 每日兩次或其等量。長效作用的 Phthalimidine 每日 1 次，125mg 至 100mg。更大的劑量不會產生更大的效果，可能會產生更大的副作用。膳食須同時服用多量的水果汁和蔬菜，以供給鉀或另外給予鉀和利尿劑同服。一個典型的製劑是 Bendroflumethiazide 5mg 加上氯化鉀 500mg。另外的鉀製劑為 葡糖酸鉀 (Potassium gluconate) 每 15cc 含 5mEq 或 Ptassium Triplex 每 5cc 含 15mEq。此液體的劑量是 1 匙，每日二至三次飯後和桔汁司服或每次二錠，每日四次，鉀會刺激小腸故必須注意，最好用 Spironolactone 以代替 thiazide，混合劑如 thiazide 混合 triamterene 或混合 Spironolactone 則會減少鉀的缺少症。

Spironolactone (Aldactone)

此藥和 Aldosterone 有相鏡作用。Aldosterone 作用是在腎及組織內接受處 (Receptor) 所以 Spironolactone 是 Aldosterone 的抑制劑，此藥抑制正常的鈉保存作用，

或過多的 Aldosterone，並且因為對組織的直接的作用，此藥能消除細胞內及細胞外儲存的鈉，而不會減除鉀，假如同時有腎功能不良症，此藥會增加血鉀。此藥降低血壓的原理是因其降低血管對 NE 的反應性，立位及臥位的血壓會降低百分之十五。越是重度高血壓，此藥越有效，約百分之八十五的病人有效，很罕見的副作用是乳房的刺激作用，因為這藥代謝轉變成女性荷爾蒙。Spironolactone 對於中度或重度腎衰竭為禁忌症，因它會增加血鉀。每日劑量為 25mg 至 100mg 分兩次服用，更大的劑量不會產生更大的效果。

Hydralazine (Apresoline)

此藥直接作用於動脈的平滑肌，具有擴張血管的作用，因此而降低血壓，此藥增加心搏出量，及心跳率，腎絲球濾過率 (GFR) 及腎血流，所以用於腎功能不良的病人最合適，此藥只具有輕度或中度的降血壓的作用，所以必須和其他藥配合才能降血壓其副作用是有跳過快，狹心症，及紅斑性狼瘡 (Lupus Erythromatosus) 尤其過量時。其劑量為 25mg 至 100mg 每日三次，更大的劑量易產生副作用。

藥物的選擇

大部份的高血壓病人須用一種以上的藥治療。治療開始時用 thiazide 或 Phthalimidine 利尿劑或 Spironolactone (Aldactone) 其次須加上的藥是 methyl dopa (= Aldomet) guanethidine (= Ismelin) 或 Pargylle (Eutonol) 今日在美國較少用 Reserpine (= Serpasil)。假如須附加上第三種藥則用 Hydralazine (= Apresoline) 病人必須最少每六星期給醫生檢查一次，注意有無副作用。若中度的尿毒症則適宜的藥物為 methyl dopa 和 Hydralazine。若血鉀不升高才可使用 Aldactone。若有合併充血性心臟衰竭則宜選用 thiazide 或 Phthalimidine 利尿劑或 Aldactone。

同時須附帶治療肥胖症，預防動脈硬化症也是很重要的。對於焦慮症及精神壓抑的病人須加以安慰及治療，低鹽飲食效力差，除非是重度高血壓，中度的限制鹽的攝取是適宜的，若使用利尿劑，病人應每日攝取食鹽 (氯化鈉) 4 公克，換句話，即是普通膳食而不要另加鹽，並避免醃菜及醬油。