



頑固性高血壓的鑑別診斷及治療綜說

黃尹岑¹ 吳卓鎔² 黃麗卿³

前言

頑固性高血壓 (resistant hypertension) 是臨床上常見卻不易處理的問題，病人往往同時罹患糖尿病或腎臟疾病等多重疾病，合併多種藥物所產生的副作用，使得病人對於藥物的順應性 (compliance) 不佳，如此使得血壓更難控制，進入惡性循環。本文主要介紹頑固性高血壓的鑑別診斷、治療以及最新的藥物使用觀念，提供給臨床醫師作為處理參考。

一、定義及盛行率

頑固性高血壓，是指高血壓的病人，在服用了至少三種，包含其中一種為利尿劑的降血壓藥物之後，血壓仍大於 140/90 mmHg，或者在糖尿病、慢性腎臟疾病（肌酸酐大於 1.5 mg/dL，或尿蛋白大於每日 300 mg）的病人身上，血壓仍大於 130/80 mmHg。因此，新診斷高血壓，或未接受過藥物治療的病人是不能被

診斷為頑固性高血壓的。

頑固性高血壓的盛行率未曾在社區的族群中做過評估，僅由高危險族群的臨床試驗得來。例如在 ALL-HAT 臨床試驗中，27.3% 的高血壓病患接受了三種或者以上的藥物，其中約 1/3 病人血壓值仍大於 140/90 mmHg。頑固性高血壓盛行率約為 5~10%，但在特定的高血壓族群中，如慢性腎臟疾病的患者，比率甚至可以達到 50% 以上。頑固性高血壓也容易發生在 60 歲以上的老年人身上。長期血壓控制不良，提高標的器官 (target organ) 的損害率，心血管疾病 (如心肌梗塞、心衰竭與腦中風) 與腎臟衰竭的比率隨著血壓增加而增加。

二、診斷

診斷的流程包括 (1) 正確的測量血壓。(2) 排除白袍性高血壓。(3) 仔細的評估病人對藥物的順應性。(4) 觀察病人不良的生活形態。(5) 合併藥物的影響。(6) 排除續發性高血壓。

正確的測量血壓

血壓的量測應在病患靜坐五分鐘以

1 馬偕紀念醫院 家庭醫學科住院醫師

2 台大醫院雲林分院 心臟科主治醫師

3 馬偕紀念醫院 家庭醫學科主任

關鍵字：Hypertension, Resistant, Adherence, Chronic renal parenchymal disease, Treatment



後進行，手臂與心臟保持水平的高度，同時選取袖帶寬度適合病患臂圍大小的血壓計。需要仔細的詢問病患是否在半小時內有抽菸、喝咖啡，抽菸會使血壓上升5~20 mmHg。如果連續兩次的血壓量測都在140/90 mmHg以上，加上病人同時已服用至少三種足夠劑量的抗高血壓藥物，即可診斷為頑固性高血壓。

白袍性高血壓

有些病人在家中的血壓正常，可是在醫院量測的血壓就偏高，這就是所謂的白袍性高血壓 (white coat hypertension)。如果在臨床上發現病人的血壓始終偏高，但卻沒有出現標的器官的傷害，就要考慮此種現象的可能性。有研究顯示，約有1/3的頑固性高血壓病人在家中的血壓是在130/80 mmHg以下，此時建議使用24小時連續監測的血壓計 (24-h ambulatory blood pressure) 來監測病患的血壓，24小時連續血壓監測計和標的器官傷害較門診量測的血壓有更密切的關係。

治療的依附醫囑性 (Adherence to Treatment)

病人對於藥物的依附醫囑性影響治療，根據研究顯示，高達50%血壓控制不好的病人，在多次返診病歷紀錄上，並未調高藥物劑量。原因可能與病人服藥的依附醫囑性有關，檢討病人是否按時回診拿藥，病人的生理反應是否有根據用藥而改

變（如使用beta阻斷劑後心跳數下降等），或是直接詢問病人服藥狀況，來做判斷，並進一步了解病人無法依醫囑吃藥的原因而加以改善。

藥物的影響

同時服用其他藥物也會造成血壓控制不良，非類固醇類抗發炎藥物影響鹽分的排出，增加水分的滯留而升高血壓，交感神經的興奮劑（如含有古柯鹼、安非他命成分的藥物或毒品）、草藥、類固醇或減肥藥，甚至施打的紅血球增生素等，都可能導致血壓的上升。除此，飲食也會影響血壓控制，如過量的飲酒、高鹽、高油脂的飲食等。

續發性高血壓

續發性高血壓乃指病人本身的疾病衍生出高血壓的現象。根據大規模的研究顯示，約有5~10%左右的高血壓病患被診斷為續發性高血壓（在60歲以上的人口當中，約有17%是屬於續發性的高血壓）。慢性腎實質病變為最常見的原因，而粥狀硬化性腎血管病變，在老年人也是常見導致高血壓的因素，當理學檢查發現病人腹部聽診出現雜音 (bruit)，要考慮腎動脈狹窄的可能。其他可能造成續發性高血壓的因素包括，嗜鉻細胞瘤、睡眠呼吸中止症、原發性aldosteronism等等（如表一）。有效的治療導致續發性高血壓的因素，往往可以達到有效控制血壓的目標。



表一 續發性高血壓的成因

原因	症狀及臨床表現	佔頑固性高血壓的比率	須做的檢查及可能的發現	治療的藥物
腎實質病變	夜尿，水腫。	1~8%	蛋白尿，尿液細胞及結晶，血中肌酸酐上升	ACEI，環狀利尿劑 Beta阻斷劑，鈣離子阻斷劑
腎血管病變	老年人，或者五歲以下小孩血壓上升。 原本控制良好的血壓突然控制不良。 長期抽菸的病患。 腹部聽到雜音(bruit)。	3~4%	使用ACEI或者ARB後肌酸酐值突然上升。 診斷使用核磁共振，都卜勒超音波，ACEI腎臟掃描。	血管攝影並置放支架，術後使用ACEI或者ARB
Aldosteronism	倦怠，低血鉀。	1.5~15.0%	血中aldosterone/renin>25 Aldosterone對鹽的反應異常 以CT或者MRI診斷	aldosterone antagonist ACEI or ARB
嗜鉻細胞瘤	手抖，頭痛，冒冷汗	<0.5%	尿液中兒茶酚胺量異常 血液中metanephrines太高 以MRI，CT診斷腫瘤	beta阻斷劑，alpha阻斷劑 以手術除去腫瘤
庫辛氏症候群	肥胖，虛弱，水腫 血中糖分異常	<0.5%	尿中cortisol含量異常 dexamethasone抑制試驗異常 以MRI，CT診斷腫瘤	以手術除去腫瘤
甲狀腺機能亢進或低下	亢進：心跳加快，體重減輕 低下：體重增加，疲倦	1.0~3.0%	亢進時收縮壓上升 低下時舒張壓上升	以治療甲狀腺疾病為主
睡眠呼吸中止	打呼，肥胖，白天易疲倦	NA	多項睡眠測試	減重，正壓呼吸
主動脈狹窄	上下肢血壓不同 收縮期血管雜音	<1.0	超音波，MRI，CT等檢查	手術，氣球擴張

資料來源: Moser M, Setaro JF: Resistant or difficult-to-control hypertension. N Engl J Med. 2006;355:385-92.

三、治療

生活型態的改變

所有高血壓的病人都應該戒菸、減少鹽分的攝取、維持適當的體重、並有足夠的運動量，同時也不應該攝取過量的酒精。生活型態的改變常被病人及醫師忽略，但卻是影響血壓控制的重要因素。減少鹽分攝取可以降低血壓2~8

mmHg，規律且充足的運動約降低4~9 mmHg的血壓，而減少酒精攝取也可以降低2~4 mmHg。故加強病人生活型態的衛教有助血壓控制。若有慢性病個案管理師的追蹤計畫更可讓病患達到遵從醫囑及生活型態改變的目標。

藥物治療

針對頑固性高血壓的大規模、隨機



抽樣研究並不多，大部分治療及建議來自臨床經驗。由於病人體內水分往往屬於過多，此時使用利尿劑，或者增加利尿劑的劑量，是處理頑固性高血壓在藥物方面的首選，若於腎功能正常者，可以使用Thiazide (起始劑量12.5~25.0mg)，如原本就使用利尿劑的病人，此時可以增加利尿劑的劑量，或加上不同作用機轉的利尿劑，約有60% 頑固性高血壓的病人可因此而得到理想的血壓控制；而對於腎功能不佳者(腎小球廓清：30~50 ml/min)，就應使用環狀利尿劑(loop diuretics)，短效的環狀利尿劑(如furosemide或者bumetanide)建議規則使用，視需要一天使用一至二次，以避免血壓控制不良。

另一個更有效的方式是合併使用不同種藥性的藥物，如同時使用利尿劑及交感神經阻斷劑(如beta阻斷劑)，合併使用angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)和血管擴張劑(如dihydropyridine鈣離子阻斷劑或alpha阻斷劑)等等。合併不同機制的藥物可以協同作用，進一步的使病人的血壓下降，比如使用利尿劑可能會活化腎素血管收縮素系統，合併使用beta阻斷劑或者ACEI便可以減少這項副作用的影響。臨床上一些合理、有效的組合包括利尿劑加上ACEI，或者ACEI加上鈣離子阻斷劑。然而長期併用利尿劑及beta阻斷劑也會增加病人產生糖尿病及血脂昇高的現象。臨床上必須慎選病人及嚴密監測。

某些特定疾病需考慮特殊的用藥，如

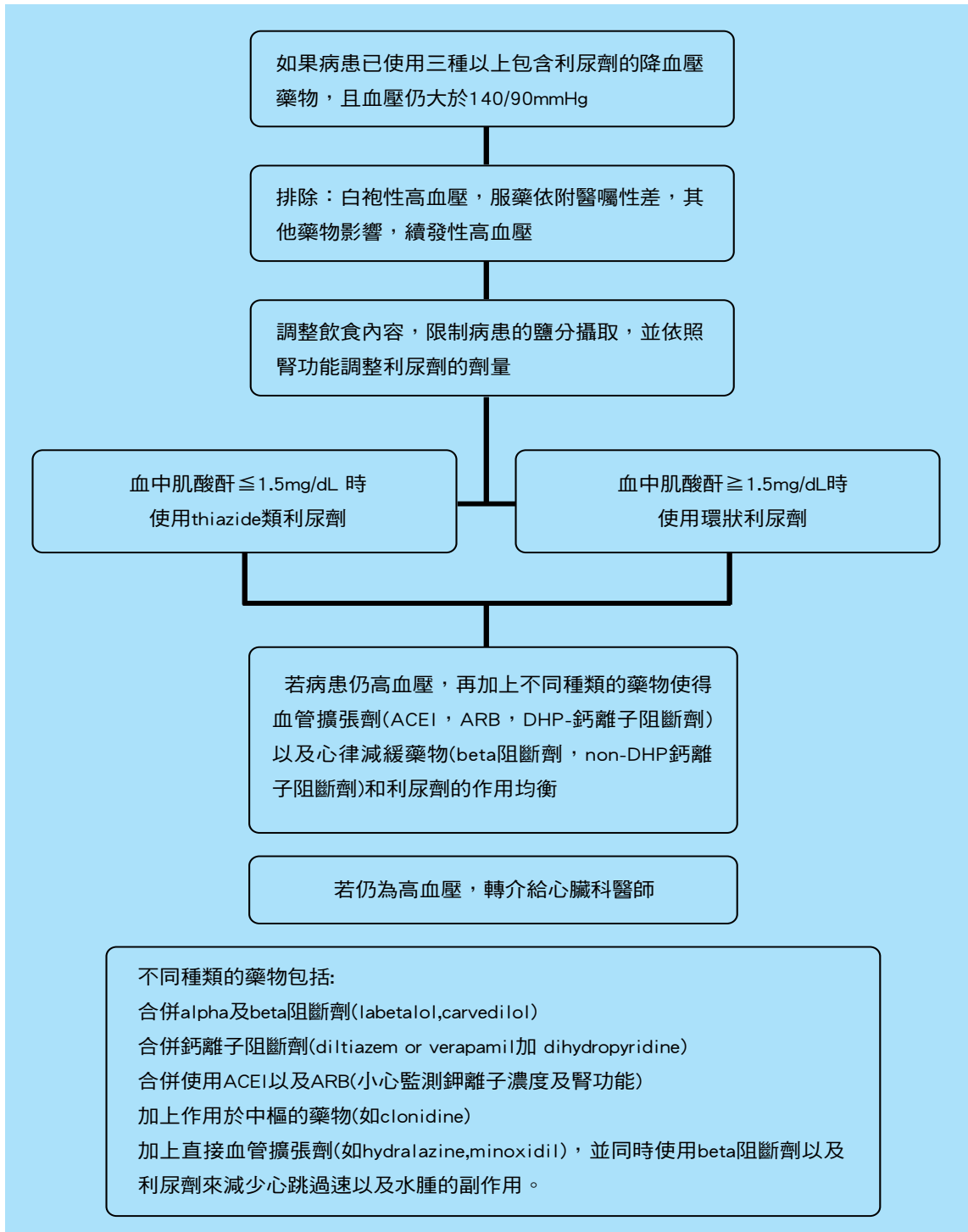
腎實質病變時，可以考慮給予ACEI並小心的監測腎功能的變化；在嗜鉻細胞瘤的病患身上給予alpha-交感神經阻斷劑，並考慮外科治療；aldosteronism的患者使用aldosterone拮抗劑以及ACEI；而心衰竭的病患應同時給予aldosterone拮抗劑、ACEI以及beta阻斷劑。圖一提供了對於頑固性高血壓藥物使用的流程圖。合併使用alpha阻斷劑以及beta阻斷劑可以更進一步的降低血壓，另外一些中樞的阻斷劑，如clonidine、低劑量的reserpine及直接性的血管舒張劑(如hydralazine)也可以在部分的病人身上使用。使用hydralazine的病患，可以合併使用利尿劑及beta阻斷劑來減少水腫以及心跳過速的副作用。當上述的處理未能控制血壓時，應轉介給心臟專科醫師。

新的治療流程

在2007年Sheldon Hirsch提出新的頑固性高血壓治療觀念，統計當前各國的高血壓治療後，發現血管擴張劑(包括ACEI以及鈣離子阻斷劑)的使用量過多，而利尿劑及beta阻斷劑的使用過少。因此JNC-7(Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure)建議，將利尿劑做為第一線的降血壓藥物使用，並與其他藥物併用。目前歐美各國的確逐漸提高了利尿劑的使用，也提高了高血壓的控制率，至於頑固性高血壓的治療上，由於病人已服用三種以上



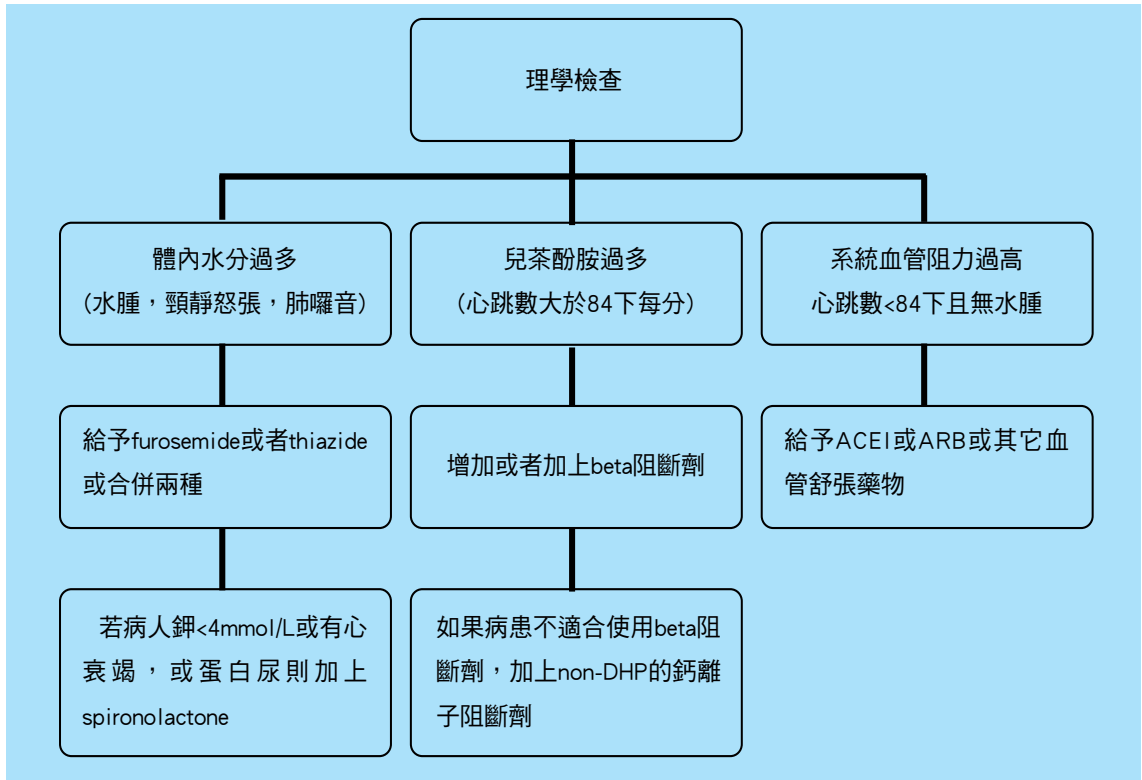
圖一 對於頑固性高血壓合理的藥物治療流程



資料來源: Moser M, Setaro JF: Resistant or difficult-to-control hypertension. N Engl J Med. 2006;355:385-92.



圖二 對於頑固性高血壓新的治療觀念



資料來源: Hirsch S: A different approach to resistant hypertension. Clev Clin J Med. 2007;74:449-56.

之藥物，血壓仍控制不良，此時可先將病患最需要的藥物提高到大劑量。如血壓仍控制不好，再加上他種機制的藥物，這是JNC-7中所沒有強調的。舉例來說，利尿劑的使用通常需視病人的狀況加以調整，所以在門診回診時，臨床醫師應該評估高血壓病患是否仍處於體內水份過多 (volume overload) 的狀態，果真如此，那麼應該先調高利尿劑的劑量，再加上第二種、第三種降血壓藥物。同樣的，在頑固性高血壓的病人，beta阻斷劑的使用也應該依照病人狀況調整劑量。如果病患的心跳仍然過快，顯示體內的兒茶酚胺 (catecholamine) 量仍過多，那麼應該加強

beta阻斷劑的使用，才能達到更好的療效。然而血壓過高心跳過快也有可能是心衰竭的前兆，必須小心評估，有疑慮時轉介給心臟專科醫師評估並施行藥物之調整。圖二提供了新的觀念作為臨床醫師在治療頑固性高血壓時的參考。

四、結論

由於現代飲食及靜態的生活型態，高血壓的病人數逐漸增加，而頑固性高血壓更是基層醫師需小心處理的課題。對於血壓難以控制的病患，需仔細評估是否為續發性高血壓，衛教病人做積極



的生活型態調整，合併數種適合病人體質的降血壓藥物，門診評估調整藥物劑量達到合適有效，如果血壓仍是難以控制應適時轉介給心臟專科醫師。

五、參考資料

1. Moser M, Setaro JF: Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med.* 2006;355:385-92.
2. Hirsch S: A different approach to resistant hypertension. *Clev Clin J Med.* 2007;74:449-56.
3. Kaplan NM: Resistant Hypertension. *J Hypertens.* 2005;23:1441-4.
4. Epstein M: Resistant hypertension: Prevalence and evolving concepts. *J Clin Hypertens.* 2007;9(1 suppl 1):2-6.