

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.20.021

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210811.1701.012.html\(2021-08-12\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210811.1701.012.html(2021-08-12))

优化服药方案提高高血压控制率的临床研究*

李琦晖¹,夏玲²,刘东²,李增高²

(1. 重庆市中医院(道门口院部)肾内科 400011;2. 重庆医科大学附属第二医院心内科 400010)

[摘要] **目的** 探讨高血压患者的服药方法,提高高血压控制率。**方法** 在预临床观察基础上设置对照组、治疗组。对照组早上起床空腹一次性服用血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ACEI/ARB)、钙拮抗剂(CCB)或噻嗪类利尿剂。治疗组:Ⅰ期高血压只需服一种降压药,如噻嗪类利尿剂、ACEI/ARB或CCB药物,早餐后1h内服;Ⅱ期高血压需联合应用ACEI/ARB和CCB药物,ACEI/ARB于早餐后1h内服用,CCB于14:00—15:00服用,Ⅲ期高血压患者需多种药物联合应用,将ACEI/ARB和噻嗪类利尿剂于早餐后1h内服,CCB于14:00—15:00服用。两组均按规定时间记录血压测量值,对两组不同服药时间、不同服药方法所得血压数据进行统计、分析。**结果** 对照组患者24h内血压波动明显,其中12例08:01—12:00出现休克样血压及临床表现,下午血压回升,次日呈现清晨高血压。治疗组患者24h内血压平稳控制,无清晨高血压发生。清晨(06:30—08:00)对照组血压[收缩压(154.37±15.10)mmHg,舒张压(91.64±7.20)mmHg]与治疗组血压[收缩压(128.70±13.00)mmHg,舒张压(75.00±8.10)mmHg]比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 运用时间药理学优化服药方案,管理好清晨高血压,可显著提高高血压患者的血压控制率,使高血压的诊疗率等于控制率。

[关键词] 高血压;清晨;控制率;服药方案

[中图法分类号] R452 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)20-3514-04

A clinical study on optimizing the medication regimen and improving the control rate of hypertension*

LI Qihui¹,XIA Ling²,LIU Dong²,LI Zenggao²

(1. Department of Nephrology,Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine (Daomenkou Branch),Chongqing 400011,China;2. Department of Cardiology,the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,Chongqing 400010,China)

[Abstract] **Objective** To explore the methods of taking medication in patients with hypertension and improve the hypertension control rate. **Methods** A control group and a treatment group were set up on the basis of pre-clinical observations. Patients in the control group took angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensinⅡreceptor antagonist (ACEI/ARB),calcium antagonist (CCB) or thiazide diuretics at one time in the morning on an empty stomach condition. While in the treatment group,only one kind of antihypertensive drug was took orally at 1 hour after breakfast in patients with stageⅠhypertension. ACEI/ARB and CCB drugs were combined to use in patients with stageⅡhypertension,ACEI/ARB was taken within 1 hour after breakfast,and CCB was taken at 14:00—15:00 in the afternoon. Multiple drugs were combined to use in patients with stageⅢhypertension,ACEI/ARB and thiazide diuretics were taken within 1 hour after breakfast, and CCB was taken at 14:00—15:00 in the afternoon. The blood pressure measurement values of the two groups were recorded at the specified time,and the blood pressure data of the two groups were counted and analyzed. **Results** In the control group,blood pressure fluctuated significantly within 24 hours. Among them, 12 patients had shock-like blood pressure and clinical manifestations from 08:01 to 12:00,blood pressure rose in the afternoon,and early morning hypertension occurred in the next day. The blood pressure of the patients

* 基金项目:科研院所绩效激励引导专项(cstc2017jxjl130042)。 作者简介:李琦晖(1975—),主任医师,本科,主要从事高血压肾病和系统性红斑狼疮肾病的研究。

in the treatment group was controlled steadily within 24 hours, and no early morning hypertension occurred. Early morning blood pressure (06:30—08:00) in the control group was: systolic blood pressure (154.37 ± 15.10) mm Hg, diastolic blood pressure (91.64 ± 7.20) mm Hg, the treatment group was: systolic blood pressure (128.70 ± 13.00) mm Hg, diastolic blood pressure (75.00 ± 8.10) mm Hg, the differences between the two groups were statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** Using time pharmacology to optimize the medication regimen to manage early morning hypertension can significantly improve the blood pressure control rate of hypertensive patients, and make the diagnosis and treatment rate of hypertension equal to the control rate.

[Key words] hypertension; morning; control rate; method of taking medication

高血压是心脑血管疾病的首要危险因素。迄今为止,高血压的知晓率、治疗率和控制率仍很低^[1-2]。服用降压药的高血压患者,因受清晨高血压^[3]的困扰,高血压的控制率较低。如何控制好清晨高血压,提高高血压的控制率,24 h 平稳控制血压,避免血压波动,是摆在医务工作者面前的重要课题。为了探讨高血压患者的服药方法对高血压的影响,笔者从 2007 年 3 月至 2019 年 10 月对重庆医科大学第二附属医院心内科、肾内科 365 例高血压患者进行观察、统计、分析。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2005—2007 年为预临床观察,探讨高血压患者的服药方案,在此基础上设置对照组、治疗组,分析观察方案的可行性及疗效。选取 2007 年 3 月至 2019 年 10 月在重庆医科大学第二附属医院心内科、肾内科门诊就诊的高血压患者 1 000 余例作为研究对象,剔除资料不完整的患者,共纳入具有完整资料的高血压患者 365 例,分为对照组和治疗组。其中治疗组 300 例,男 146 例、女 154 例,年龄(64.93 ± 4.28)岁。对照组 65 例,男 31 例、女 34 例,年龄(63.25 ± 4.15)岁。纳入标准:不论患者家庭自测血压、24 h 动态血压、门诊诊室及住院血压,凡符合《国家基层高血压防治指南》所制订的高血压诊断标准及血压分类的患者^[4]。排除妊娠性高血压患者。本研究只作单因素分析,即年龄、性别、工作性质、血脂、血糖、吸烟、饮酒、环境等因素均不纳入观察统计分析内容。

1.2 服药方法

对照组患者,早上空腹将血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ACEI/ARB)、钙拮抗剂(CCB)或噻嗪类利尿剂一次性顿服;治疗组患者:Ⅰ期高血压只需服 1 种降压药,如噻嗪类利尿剂、ACEI/ARB 或 CCB 药物,早餐后 1 h 内服;Ⅱ期高血压需联合应用 ACEI/ARB 和 CCB 药物,ACEI/ARB 于早餐后 1 h 内服用,CCB 于 14:00—15:00 服用;Ⅲ期高血压患者需多种药物联合应用,ACEI/ARB 和噻嗪类利尿剂于早餐后 1 h 内服,CCB 于 14:00—15:00

服用。

1.3 药物剂量调整

治疗组按治疗方案服药观察治疗 2 周,若白天血压未达标(血压大于 140/90 mm Hg),则追加早上药物剂量或加用第 2 种降压药物,使白天血压达标。若白天血压达标,次日清晨仍有清晨高血压(血压大于 135/85 mm Hg),则调整下午 CCB 药物剂量,使清晨血压达标。对照组药物剂量调整同治疗组,但仍为早上顿服降压药。

1.4 血压观察方法

(1)患者家庭自测血压记录:对照组、治疗组均按规定时间测量血压,并作详细、正确记录。即早上起床服药前(06:30—8:00)、服药后 2~3 h(08:01—12:00),14:00—17:00 点。每周记录血压 1 次。血压控制平稳后,每月记录血压 1 次。(2)门诊诊室血压记录。治疗组按方案服药的头 3 个月,每 2 周定期复诊 1 次,血压控制达标后,服药 3 个月后每月定时复诊 1 次。对照组,入组后每 2 周定期复诊 1 次,不论血压达标与否,服药 3 个月后,每月定时复诊 1 次。两组复诊时对血压、服药时间作详细记录。随访时间 1~10 年。收集患者家庭记录血压值和门诊诊室血压值资料。

1.5 统计学处理

采用 SPSS13.0 软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

对照组和治疗组血压数值统计值比较结果见表 1。对照组和治疗组血压值经统计学处理显示,对照组 65 例中,08:01—12:00 时的收缩压与治疗组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但对照组 08:01—12:00 的收缩压在 24 h 中为最低值,其中 12 例血压低至 100~110/50~63 mm Hg,出现休克样血压及临床表现,下午 17:00 后血压回升,24 h 血压波动明显,所有患者均有清晨高血压。治疗组 24 h 血压控制平稳,无休克样血压及相关临床表现,亦无清晨高血压。清晨(06:30—08:00)对照组血压[收缩压($154.37 \pm$

15.10)mm Hg,舒张压(91.64±7.20)mm Hg]与治疗组血压[收缩压(128.70±13.00)mm Hg,舒张压(75.00±8.10)mm Hg]比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。

表 1 对照组和治疗组血压数值统计值比较结果(mm Hg)

组别	n	06:30—8:00		08:01—12:00		14:00—17:00	
		收缩压	舒张压	收缩压	舒张压	收缩压	舒张压
对照组	65	154.73±15.10	91.64±7.20	126.52±13.20	70.54±5.20	147.43±13.10	84.75±10.50
治疗组	300	128.70±13.00	75.00±8.10	129.51±13.50	74.94±8.40	126.04±12.60	72.34±7.20
P		<0.01	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01

3 讨 论

目前,我国高血压患者数已接近 3 亿^[1-2],高血压严重并发症致残率和致死率高^[4]。我国高血压患者中约有 80%的脑卒中与高血压相关。控制其他危险因素后,收缩压每升高 10 mm Hg,脑卒中发病相对危险增加 49%,舒张压每升高 5 mm Hg,脑卒中发病相对危险增加 46%,高血压在人群中的归因危险百分比高达 35%^[5]。清晨是猝死、心肌梗死和脑卒中等疾病的高发时段,缺血性脑卒中风险较其他时段增加 4 倍,心血管死亡风险增加 70%,清晨血压升高是促发心脑血管事件的重要因素^[6-7]。日本、意大利、法国等国研究表明,接受降压治疗的高血压患者清晨血压达标率低于诊室血压达标率^[8-9]。北京大学第三医院心内科门诊登记 2 187 例高血压患者,清晨血压未达标率为 54.6%^[3]。研究表明管理好清晨高血压是减少高血压并发症的关键要素之一。

清晨高血压是指 06:00—10:00 时段,患者家庭自测血压平均值大于或等于 135/85 mmHg,或诊室测量血压平均值大于或等于 140/90 mm Hg^[3]。一般认为清晨高血压是隐匿性高血压或早期高血压的表现。目前多提倡每天 1 次服用即可控制 24 h 血压的长效降压药物控制清晨高血压。但本研究发现:(1)现有长效降压药均不能较好维持 24 h 血药浓度平衡,易出现血压波动和清晨高血压。(2)患者清晨空腹服药,尤其是Ⅱ期、Ⅲ期高血压合并其他心血管疾病患者,多类降压和扩血管药物同时服下,扩血管作用叠加导致部分患者在上午时段血压偏低,伴头昏、体乏、精神萎靡、心率增快等休克样临床表现。到 17:00 以后血压又逐渐回升,在次日清晨服药前血压回升达高峰,导致清晨高血压发生。如何避免此类现象发生,目前国内、外尚未见相关文献报道。人的血压在 1 d 内呈“两峰一谷”的状态波动,即 09:00—11:00 时、16:00—18:00 时最高,从 18:00 起开始缓慢下降,至次日 02:00—03:00 时最低。随着血压波动类型的细分,血压管理也变得更加精细化和个体化。延伸到血压管理何时服用降压药效果更好,即如何利用时间药理学管理,使患者服用降压药后血药浓度保持平稳,

达到 24 h 平稳降压。对此,笔者进行了长期的临床观察,获得前述治疗方案,达到满意平稳控制 24 h 血压的目的。

本研究主要基于时间药理学原理。时间药理学(chronopharmacology)又称时辰药理学。它属于药理学的范畴,也是时间生物学(chronobiology)的一个分支。主要包括两方面:(1)充分发挥药物的治疗作用而最大限度地减少不良反应;(2)探讨常用药物和新药影响生物节律的药代动力学作用^[10]。有研究表明肾素血管紧张素的分泌在 05:00—10:00,为其高峰期^[11-12],在此段时间内 ACEI/ARB 药物可更好地抑制肾素血管紧张素Ⅰ转换为血管紧张素Ⅱ,下午服用 ACEI/ARB 药物则错过肾素分泌高峰,降压效果减弱。同时早餐空腹服药,可导致药物在较高胃酸浓度下更易分解、吸收,饭后服用,胃酸被稀释可减缓药物的吸收速度,延长有效血药浓度维持时间。14:00—15:00 时间段为第二个血压峰值起始初期,此时服药又可使血药浓度更好覆盖血压第二峰值,避免出现多种药物同时服用导致的血药浓度骤升,血压骤降现象,达到 24 h 平稳降压效果。本研究还发现 14:00—15:00 是 CCB 药物的黄金服药时间。晨起空腹服用 CCB 药物,易吸收,血压下降较快,心率加快,皮肤潮红发生率增高。14:00—15:00 为半空腹状态,此时服用长效 CCB 药物,药物吸收也得到相对减缓,可较好维持血药浓度,从而平稳控制血压避免清晨高血压发生,同时不良反应减轻。

综上所述,运用时间药理学,维持血压整体平稳达标,控制清晨高血压是高质量降压治疗需要实现的目标^[10,13]。优化服药方案可显著提高高血压的控制率,使高血压患者的治疗率等于控制率。本研究为临床医生指导高血压患者服用降压药提供了临床实践和理论依据,具有临床应用前景和实用价值。

参考文献

[1] 郭杰,余灿清,吕筠,等.中国 10 个地区人群高血压患病率、知晓率、治疗率和控制情况分析[J].

中华高血压杂志,2016,37(4):469-474.

[2] WANG J,ZHANG L,WANG F,等. 中国高血压发病率、知晓率、治疗率和控制率的全国性调查结果[J]. 中华高血压杂志,2015(3):298-298.

[3] 汪宇鹏,李昭屏,白琼,等. 高血压患者清晨血压控制现状和用药分析[J]. 中华心血管病杂志,2013,41(7):587-589.

[4] 国家心血管病中心,国家基本公共卫生服务项目基层高血压管理办公室,国家基层高血压管理专家委员会. 国家基层高血压防治管理指南[J]. 中国循环杂志,2017,36(11):209-220.

[5] BATH P M,KRISHNAN K. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke[J]. Cochrane Db Syst Rev (Online),2014,10(10):CD000039.

[6] LIU M,WU B,WANG W Z,et al. Stroke in China: epidemiology, prevention, and management strategies[J]. Lancet Neurol,2007,6(5):456-464.

[7] 王林海,卢健棋,黄舒培,等. 清晨高血压靶器官损害及对心脑血管事件影响的研究概述[J]. 中国中医急症,2017(12):2173-2177.

[8] 何元,董小英,廖建辉,等. 远程血压监测和在线健康指导预测清晨高血压患者心血管病风险的临床研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2018,20(1):12-15.

[9] REDON J,BILO G,PARATI G. Home blood pressure control is low during the critical morning hours in patients with hypertension: the SURGE observational study [J]. J Fam Pract,2012,29(4):421-426.

[10] 罗富健,赵若楠. 高血压时间治疗学的研究与展望[J]. 心血管病学进展,2019,40(9):1237-1240

[11] GOYAL J,KHAN Z Y,UPADHYAYA P,et al. Comparative study of high dose mono-therapy of amlodipine or telmisartan, and their low dose combination in mild to moderate hypertension[J]. J Clin Diagn Res,2014,8(6):HC8-11.

[12] SADEK S A,RASHED L A,BASSAM A M,et al. Effect of aliskiren, telmisartan and torsemide on cardiac dysfunction in L-nitro arginine methyl ester (L-NAME) induced hypertension in rats[J]. J Adv Res,2015,6(6):967-974.

[13] TAMURA K,OKUTAGI M,KOHNO J,et al. Chronotherapy for coronary heart disease[J]. Jap Heart J,1997,38:607-616.

(收稿日期:2021-03-19 修回日期:2021-06-20)

(上接第 3513 页)

et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet,2020,395(1223):497-506.

[7] FEI Z,YU T,DU R H,et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study[J]. Lancet,2020,395(1229):1054-1062.

[8] PAN F,YE T,SUN P,et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia[J]. Radiology,2020,295(3):715-721.

[9] XU Z,SHI L,WANG Y,et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet Respir Med,2020,8(4):420-422.

[10] 苑鑫,牟劲松,磨国鑫,等. 新型冠状病毒肺炎呼吸支持手段介入的时机与策略[J]. 中华结核和呼吸杂志,2020,43(3):177-180.

[11] 潘纯,张伟,夏家安,等. 新型冠状病毒肺炎的无创呼吸功能支持:适可而止[J]. 中华内科杂志,2020,59(9):666-670.

[12] CHEN N,ZHOU M,ONG X,et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. Lancet,2020,395(1223):507-513.

[13] 杨默,韩锦伦,李桂霞,等. SARS 冠状病毒对血液系统的影响及可能的机制[J]. 中国实验血液学杂志,2003,11(3):217-221.

[14] LEFRANÇAIS E,ORTIZ-MUÑOZ G,CAU-DRILLIER A,et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors[J]. Nature,2017,544(7648):105-109.

(收稿日期:2021-03-30 修回日期:2021-06-30)