

轻中度原发性高血压患者时辰服药治疗后生存质量的病例对照研究*

张波¹, 陈瑜², 向常清¹, 杨维华¹, 周敬群¹

(三峡大学仁和医院/三峡大学第二临床医学院; 1. 心内科; 2. 心功能室, 湖北宜昌 443002)

摘要:目的 研究使用动态血压指导轻中度原发性高血压患者时辰服药治疗 6 个月的生存质量。方法 将所有 128 例研究对象分为两组, 时辰服药组和常规服药组, 分别在调整用药前、治疗后 6 个月对患者进行动态血压监测, 并发放 SF-36 生存质量调查表和自制的一般情况和服药情况调查表, 对患者生存质量予以评估, 分析患者时辰服药治疗后生存质量的变化及影响因素。结果 两组患者的动态血压参数均明显改善, 与常规服药组比较, 时辰服药组在夜间平均收缩压(nSBP)、夜间平均舒张压(nDBP)、夜间平均动脉压(nMAP)、高危时段的平均舒张压(DDBP)、平均收缩压(DSBP)、平均动脉压(DMAP)、夜间血压下降率(NBPDR)方面差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。降压治疗 6 个月后, 两组在情感职能、精神健康、生理机能、生理职能方面差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。多元回归分析显示高血压患者生存质量的影响因素包括年龄、BMI、服药时间、家庭人均月收入、医保类型、文化程度、职称。其中, 高龄、BMI 高、服药时间延长会降低生存质量, 而家庭人均月收入高、文化程度高、参加保障更高的医保、职称高则会改善生存质量。结论 对轻中度高血压患者, 时辰服药治疗比常规服药治疗能更加显著改善患者动态血压参数、生存质量。改善患者经济状况、BMI, 医疗有保障, 文化程度高有助于提高患者生存质量。

关键词: 动态血压监测; 时辰治疗; 生存质量

中图分类号: R54

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2015)05-0619-04

A case control study about quality of life of patients with mild to moderate primary hypertension with chronos medication*

Zhang Bo¹, Chen Yu², Xiang Changqing¹, Yang Weihua¹, Zhou Jingqun¹

(1. Department of Cardiology; 2. Department of Cardiac Function, Renhe Hospital of Three Gorges University/the Second Clinical School of Three Gorges University, Yichang, Hubei 443002, China)

Abstract: **Objective** To study the quality of life(QOL) of patients with mild to moderate primary hypertension after treatment adjusted medication time by ambulatory blood pressure. **Methods** All 128 cases were divided into two groups randomly including chronos medication group and normal medication group. We tested ambulatory blood pressure, QOL and influencing factors before medication and 6 months later. **Results** It's observed the parameters of the ambulatory blood pressure improved significantly in all of the groups. There existed significant difference in nSBP, nDBP, nMAP, SBP in dangerous night time, and nocturnal blood pressure decline rate between two groups ($P < 0.05$). There existed very significant difference in DBP and MAP in dangerous night time ($P < 0.01$). There were significant difference in the fields of MH (mental health) and RE (role limitation because of emotional health problem) ($P < 0.05$), and very significant difference in the fields of PF (physical functioning), RP (role limitation because of physical health), VT(vitality) ($P < 0.01$). Multiple regression analysis indicate the influencing factors of the quality of life about patients with hypertension are age, BMI index number, medication time, average family income, medical insurance type, culture degree and job title. Age, BMI index number and medication time depress QOL of patient with hypertension while average family income, better medical insurance type, culture degree and job title improve it. **Conclusion** It's possible to improved the parameters of the ambulatory blood pressure for patients with mild to moderate primary hypertension by chronos medication compared with normal medication more significantly. It's useful to improve the QOL of patient with hypertension by improving average family income, medical insurance type and culture degree.

Key words: ambulatory blood pressure; chronos medication; quality of life

原发性高血压是威胁人类健康的重要疾病, 国内外多种高血压指南^[1-5]指出, 在高血压治疗领域中, 如何加强高血压患者的管理, 是关系到高血压患者能否提高依从性, 提高降压达标率, 最终减少心血管事件发生的关键。但降压药种类繁多, 如何服用降压药, 何时服用降压药, 是不少患者关注的重点。

时间治疗学是在时间病理学、时间药理学、时间生物学和临床治疗学基础上发展的一门新兴学科, 以往在肿瘤治疗中有较多研究^[6-9], 近年, 国外学者在高血压时辰治疗领域有较多研究, 但主要集中在对早晚服药的比较及时辰药剂(缓释片、控释

片)的研究^[10-13]。没有更加精细的时辰治疗方法, 也缺少对治疗后高血压患者生存质量的研究^[7]。为了进一步研究时辰服药治疗的效果, 本研究对本院高血压专科门诊的轻中度原发性高血压患者开展了采用动态血压指导服药时间(时辰治疗)的临床研究, 按降压药药代学研究结果, 将血药浓度达峰时间与患者高血压血压达峰时间一致, 调整服药时间, 并评价治疗前后生存质量情况, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 12 月至 2013 年 3 月本院高血

压专科门诊高血压患者,入选条件为《2010 年修订版中国高血压指南》^[4]所定义的 2 级高血压患者,使用安慰剂 2 周以上,收缩压 160~180 mm Hg,舒张压小于 110 mmHg 的原发性高血压患者。排除标准:(1)不适合动态血压监测的患者,如有房颤病史;(2)有心脑肾并发症如严重心力衰竭(NYHA 分级 2 级及以上)、反复发作的不稳定性心绞痛、慢性肾脏病(尿蛋白阳性或 Cr>178 μmol/L)、高血压眼底改变(Ⅱ级以上)、缺血性及出血性脑卒中、糖尿病;(3)白大衣性高血压,所有患者实验前均复查动态血压,排除白大衣性高血压;(4)继发性高血压,主要筛查睡眠呼吸暂停、肾脏实质病变、肾动脉狭窄、原发性醛固酮增多症、嗜铬细胞瘤、库欣综合征、主动脉缩窄;(5)妊娠期及哺乳期妇女;(6)患者服药依从性差,多次未定期服药的患者;(7)生活长期不规律,经反复教育仍长期饮酒、吸烟等;(8)试验期间需服用其他影响血压的药物(如三环类抗抑郁药、非甾体抗炎药、糖皮质激素等);(9)其他不适合长期调查的疾病和情况。退出标准:(1)未规律随访;(2)更改降压治疗方案;(3)随访期间住院、死亡、长期出差或其他不可抗原因退出研究。进入研究的患高血压患者共 128 例,其中 3 例退出,最终完成研究的患者 125 例,其中男 84 例,女 41 例,年龄 26~67 岁。

1.2 方法

1.2.1 患者情况问卷调查、查体和随访

所选研究对象于 2011 年 12 月至 2013 年 3 月参加高血压治疗情况调查。调查前所有调查人员均经培训合格后上岗。调查表包括 2 部分:(1)自制高血压健康情况调查表,内容包括一般人口学资料,吸烟、饮酒史,既往病史,心血管病家族史,既往相关检查情况,服药史及体力活动情况等。查体项目包括血压、身高、体质量、腰围、臀围。(2)SF-36 健康调查量表,SF-36 量表评价健康相关生命质量的 2 个领域,共由 8 个维度分量表组成。生理健康领域(physical health components,PHC)包括院生理功能(PF)、生理职能(RP)、躯体疼痛(BP)、总体健康(GH),心理健康领域(mental health components,MHC)包括精力(VT)、社会功能(SF)、情感职能(RE)、精神健康(MH)。SF-36 各维度评分采用以下公式转换标准分:转换分数=(原始分数-最低可能分数)/可能分数范围×100,使各维度分数均在 0~100 分,100 分为最好,0 分为最差。治疗半年后由项目负责人回收 SF-36 健康调查量表。共有 226 例参加了调查,其中 128 人调查资料完整且无严重心脑血管病发作史,作为随访观察对象。采用随机、双盲、病例对照的方法,入选者行首次动态血压检查(ABPM)后,所有实验对象按血压下降率(分为构型、非构型、深构型、反构型)、性别、年龄组(10 岁为 1 组)分层,在分层抽样的基础上将所有对象按实验中心给的随机数表进行单纯随机抽样分组。分为了常规服药组($n=62$)和时辰服药组($n=63$),两组性别、年龄、身高、体质量差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2.2 用药方法

实验药品为盐酸贝那普利片(北京诺华公司生产,10 mg/片,14 片/盒,每次服药 1 片)。常规服药组患者每天早晨服药,时辰服药组根据血压高峰与低谷时间,以及贝那普利片药代动力学特点,调整服药时间,使患者血药浓度峰值时间与患者血压达峰时间相符。如漏服均要求患者补服

药物。

1.2.3 患者血压监测和指标统计

调整用药前、治疗 6 个月分别对患者进行动态血压监测。使用的仪器为北京迪姆美高仪医疗设备有限公司生产的 DMMGY-ABP1 型 24 h ABPM 系统,在使用 ABPM 系统最初应与水银柱血压计校对,差别不大于 5 mm Hg。袖带缚于受试者左手臂(非优势手),每次充气测血压时除测压手臂外的部分可照常活动,嘱患者测血压时手臂必须保持伸展和不活动状态。设定 6:00~21:59 为白天,22:00~5:59 为夜间。白天每半个小时测压 1 次,夜间每 1 小时测压 1 次。统计分析以下动态血压参数:(1)24 h 平均收缩压(24 h MSBP)、24 h 平均舒张压(24 h MDBP)、24 h 平均动脉压(24 h MMAP)、白天平均收缩压(dSBP)、白天平均舒张压(dDBP)、白天平均动脉压(dMAP)、夜间平均收缩压(nSBP)、夜间平均舒张压(nDBP)、夜间平均动脉压(nMAP)。(2)高危时段(4:00~8:00)平均收缩压(DSBP)、平均舒张压(DBBP)、平均动脉压(DMAP)。(3)夜间血压下降率(NBPDR),即[(白天平均动脉压值-夜间平均动脉压值)/白天平均动脉压值、24 h 血压总负荷(白天收缩压大于或等于 140 mm Hg 和(或)舒张压大于或等于 90 mm Hg 的次数与夜间收缩压大于或等于 120 mm Hg 和(或)舒张压大于或等于 80 mm Hg 的次数总和占测定总有效次数的百分比]。生存质量评价采用浙江大学 2000 版 SF-36 健康调查量表,包括 8 个方面:生理机能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、活力、社会功能、情感职能和精神健康,除以上 8 个方面外,还包含另一项健康指标,主要用于评价在过去一年中健康状况的总体变化情况,每个方面的分数值在 0~100 分,得分越高,提示生存质量越高^[14-19]。

1.3 统计学处理

随访调研资料经初步查错输入 VFP 6.0 数据库,对所有汇总的数据再次采用逻辑查错及数值区间定值查错法进行查错。对查出的错误由原工作人员进行修改。经过反复核实使数据中人为的错误减到最小。数据采用 SPSS19.0 统计分析。两组计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,多组间采用 q 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同服药方式对轻中度高血压患者动态血压参数的影响

时辰服药组和常规服药组比较,患者的 nSBP、nDBP、nMAP 方面差异有统计学意义($P<0.05$)。通过对高危时段(4:00~8:00)动态血压参数的分析发现,时辰服药组和常规服药组比较,患者高危时段的 DDBP、DSBP、DMAP 差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。根据患者血压昼夜波动情况分析,时辰服药组 NBPDR 和常规服药组差异有统计学意义($P<0.05$),在 24 h 收缩压负荷、24 h 舒张压负荷两组差异有统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 不同服药方式对轻中度高血压患者生存质量的影响

由患者服药前后 SF-36 健康调查表各项分值比较可以看出,无论哪种服药方式,在服药前后患者除躯体疼痛、社会功能外,患者生存质量均有明显改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。时辰服药组和常规服药组在情感职能、精神健康、生理机能、生理职能、方面差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。见表 2。

表 1 不同服药方式高血压患者动态血压参数($\bar{x} \pm s$, mm Hg)

项目	服药前		服药后		t	P
	时辰服药组($n=63$)	常规服药组($n=62$)	时辰服药组($n=63$)	常规服药组($n=62$)		
24 h MSBP	151.5±10.0	153.3±11.2	134.5±6.3	142.4±7.7	1.2343	>0.05

续表 1 不同服药方式高血压患者动态血压参数($\bar{x} \pm s$, mm Hg)

项目	服药前		服药后		<i>t</i>	<i>P</i>
	时辰服药组(<i>n</i> =63)	常规服药组(<i>n</i> =62)	时辰服药组(<i>n</i> =63)	常规服药组(<i>n</i> =62)		
24 h MDBP	100.4±6.8	98.6±5.2	81.4±7.3	85.5±9.3	1.0573	>0.05
24 h MDAP	127.4±7.9	125.2±6.9	113.2±5.6	116.6±8.3	0.8567	>0.05
dSBP	153.4±8.1	157.7±8.5	134.1±10.3	137.6±7.4	0.8661	>0.05
dDBP	107.5±9.2	109.2±10.1	85.1±7.5	83.4±6.7	0.3235	>0.05
dMAP	133.1±6.4	135.5±6.6	114.2±7.8	118.4±5.5	1.1321	>0.05
nSBP	148.9±3.5	149.8±4.2	120.4±5.3	132.2±9.5	2.6267	<0.05
nDBP	94.1±5.4	93.4±5.2	82.1±4.8	94.3±7.4	2.8121	<0.05
nMAP	123.5±7.2	121.5±8.6	100.9±6.5	111.4±5.4	1.9965	<0.05
DSBP	148.1±7.9	149.2±8.4	125.6±4.7	139.6±5.8	3.9256	<0.01
DDBP	96.2±9.7	97.8±8.6	81.4±10.3	91.6±6.9	1.9888	<0.05
DMAP	134.8±7.5	136.6±9.2	110.3±5.7	125.6±6.4	4.2387	<0.01
NBPDR(%)	18±4.3	19±3.1	6.3±3.4	9.2±4.5	0.6231	<0.05
24 h SBPD(%)	59.2±7.8	60.6±8.8	8.6±4.3	17.8±5.7	1.5356	>0.05
24 h DBPD(%)	43.5±6.6	45.6±7.5	10.2±6.5	19.5±5.6	1.9285	>0.05

24 h SBPD:24 h 收缩压负荷;24 h DBPD:24 h 舒张压负荷。

表 2 服药前后 SF-36 健康调查量表各项分值比较($\bar{x} \pm s$,分)

项目	服药前		服药前		<i>P1</i>	<i>P2</i>	<i>P3</i>
	时辰服药组(<i>n</i> =63)	常规服药组(<i>n</i> =62)	时辰服药组(<i>n</i> =63)	常规服药组(<i>n</i> =62)			
生理机能	68±12	69±21	83±24	75±17	<0.01	<0.01	<0.01
生理职能	44±33	41±35	74±40	62±38	<0.01	<0.01	<0.01
躯体疼痛	70±17	75±14	72±16	76±15	>0.05	>0.05	>0.05
总体健康	56±13	59±15	68±17	66±15	<0.05	<0.05	>0.05
活力	50±18	53±15	73±18	75±15	<0.01	<0.01	>0.05
社会功能	84±17	81±20	79±24	77±20	>0.05	>0.05	>0.05
情感职能	41±16	42±17	87±16	79±13	<0.01	<0.01	<0.05
精神健康	54±32	56±35	82±25	74±44	<0.01	<0.01	<0.05
健康变化	49±20	48±23	72±27	68±31	<0.01	<0.01	>0.05

P1:服药前与时辰服药组比较;*P2*:服药前与常规服药组比较;*P3*:时辰服药组与常规服药组比较。

表 3 轻中度高血压患者生存质量影响因素多元回归分析

入选因素	β	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
家庭人均月收入	6.231	2.364	2.672	0.018
文化程度	5.245	2.564	2.455	0.009
职称(职务)	7.473	2.653	3.972	0.006
医保类型	17.532	4.768	3.089	0.003
年龄	-9.354	2.080	4.286	0.002
BMI 指数	-16.363	5.529	-3.078	0.001
服药时间	-1.354	0.779	-2.060	0.036

2.3 轻中度高血压患者生存质量影响因素分析 以 SF-36 生存质量总评分为因变量,以可能影响轻中度高血压患者生存质量的 17 项因素为自变量进行单因素分析,筛选出其中有意义的选项即年龄、BMI、家庭人均月收入、医保类型、文化程度、职

称,进行多元逐步回归分析。结果表明,影响轻中度高血压患者生存质量的主要因素是年龄、BMI 指数、服药时间、家庭人均月收入、医保类型、文化程度、职称。其中,高龄、BMI 高、服药时间延长会降低生存质量,而家庭人均月收入高、文化程度高、参加保障更高的医疗保险、职称高则会改善生存质量。见表 3。

3 结 论

近年来,国内外进行了一系列高血压大型随机对照研究,研究表明,目前全世界高血压治疗存在知晓率低、治疗率低、达标率低等特点^[1-3]。在高血压治疗领域中,如何加强高血压患者的管理,是关系到高血压患者能否提高依从性,提高降压达标率,最终减少心血管事件发生的关键。但降压药种类繁多,如何服用降压药,何时服用降压药,是不少患者关注的重点。

时间治疗学是以生物节律和生物钟理论为依据,选择最佳治疗时间实施治疗,使治疗不但高效,而且还能使患者的耐受

性提高,这也是时间治疗学的意义所在,近年来有关时间治疗学的研究日益增多,其临床应用引起了国内外学者的重点关注。近 10 年,国外学者在高血压时辰治疗领域有较多研究,但主要集中在对早晚服药的比较及时辰药剂(缓释片、控释片计数)的研究^[5,8-15]。2004 年“西班牙高血压学会动态血压登记研究”^[8]通过对比 24 h 动态血压监测与诊室测量血压的结果发现,单纯采用诊室血压管理高血压患者既可能低估血压控制情况,也可能高估了血压控制情况,不仅造成大量医疗资源的浪费,也严重不利于患者的健康。国内魏豫东等^[15]对 30 例非杓型高血压患者分开给药,即晨时口服 CCB 类药物,并于晚上临睡前加服 ACEI 制剂类药物的给药方法,较全部晨时服药能更好地控制舒张压。

临床降压药分类通常按药物半衰期将降压药分为长效、中效、短效 3 类,但在实际临床工作中,长效制剂每天口服 1 次,中效制剂每天 2~3 次,短效制剂多用于一过性血压增高临时使用或者血流动力学不稳定,需要不断调整剂量(如心肌梗急性期)的患者^[6,12-13]。经采用上述足量药物方案,仍有高达 30% 的高血压人群不能降压达标。但临床实践中,不同药物起效时间不同,如果能够选择合适时间用药,更有助于改善高血压患者降压达标率。

SF-36 具有很好的内容效度、很高的内部一致性及稳定性,并被很多研究者用来评价中国健康和疾病人群的生活质量。但目前国内外对高血压患者生存质量的研究,多集中于高血压患者和无高血压患者的对照研究,缺少对高血压时辰服药治疗的生存质量情况研究^[16-19]。

本研究显示对轻中度高血压患者,时辰服药治疗和常规服药均能够显著改善患者的动态血压参数,与常规服药组比较,时辰服药治疗组在 nSBP、nDBP、nMAP、高危时段的 DSBP、DDBP、DMAP 方面差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。降压治疗 6 个月后,两组间生理功能、情感职能、生理职能和心理健康间差异有统计学意义。多元回归分析显示影响高血压患者生存质量的影响因素包括年龄、BMI、服药时间、家庭人均月收入、医保类型、文化程度、职称。其中,年龄、BMI 高、服药时间延长会降低生存质量,而家庭人均月收入高、文化程度高、参加保障更高的医保、职称高则会改善生存质量。

参考文献:

- [1] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension(ESH) and of the European Society of Cardiology(ESC). [J]. EJ Hypertens, 2013, 31(7): 1281-1357.
- [2] 王文, 马丽媛, 张宇清, 等. 中国高血压综合干预研究方案——一起始联合降压、适度调脂和生活方式综合干预的全国多中心随机对照试验 [J]. 中国循证医学杂志, 2007, 6(11): 810-815.
- [3] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8): 701-743.
- [4] 王文, 张维忠, 孙宁玲, 等. 中国血压测量指南 [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(12): 1101-1115.
- [5] Laurent S, Schlaich M, Esler M. New drugs procedures,

- and devices for hypertension [J]. Lancet, 2012, 380 (9841): 591-600.
- [6] Prisant LM, Elliott WJ. Drug delivery systems for treatment of systemic hypertension [J]. Clin Pharmacokinet, 2003, 42(11): 931-940.
- [7] 赵萍, 徐平, 李秉严, 等. 时间治疗学的计量研究 [J]. 生物医学工程学杂志, 2005, 21(1): 120-124.
- [8] Sierra A, Redon J, Banegas JR, et al. Spanish society of hypertension ambulatory blood pressure monitoring registry investigators. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients [J]. Hypertension, 2009, 53(3): 466-472.
- [9] Heusser K, Tank J, Engeli S, et al. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients [J]. Hypertension 2010, 55(3): 619-626.
- [10] Kuroda T, Kario K, Hoshida S, et al. Effects of bedtime vs. Morning medication of the long-acting lipophilic angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on morning blood pressure in hypertensive patients [J]. Hypertens Res, 2004, 27(1): 15-20.
- [11] Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, et al. Medication time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects [J]. Hypertension, 2003, 42 (3): 283-290.
- [12] Witte K, Weisser K, Neubeck M, et al. Cardiovascular effects, pharmacokinetics, and converting enzyme inhibition of enalapril after morning versus evening medication [J]. Clin Pharmacol Ther, 1993, 54(2): 177-186.
- [13] Smith DH, Neutel JM, Weber M. A new chronotherapeutic oral drug absorption system for verapamil optimizes blood pressure control in the morning [J]. Am J Hypertens, 2001, 14(1): 14-19.
- [14] 谢晋湘, 黄建凤, 吴海英, 等. 应用两种血压测量方法指导培哚普利抗高血压治疗的比较——中国 APTH 研究(中国动态血压监测与高血压治疗研究) [J]. 高血压杂志, 2004, 12(1): 24-28.
- [15] 魏豫东, 董素梅, 于桂香, 等. 不同给药时间对非杓型高血压病患者血压影响的探讨 [J]. 护士进修杂志, 2010, 25 (22): 2021-2022.
- [16] Elkinton JR. Medicine and the quality of life [J]. Ann Intern Med, 1996, 64: 711-714.
- [17] 梁小云, 聂绍发, 屈克义, 等. 农村居民高血压患者生存质量的评价 [J]. 中国公共卫生, 2003(7): 852-853.
- [18] 陈英, 王声涌, 池桂波, 等. 高血压患者生存质量评价 [J]. 第一军医大学学报, 2005(11): 1387-1390.
- [19] 韩熙瑞, 白燕, 宋艳红, 等. 包头市青山区高血压患者生存质量现状及高血压的影响因素 [J]. 中华高血压杂志, 2012(11): 1061-1070.