

# 氯沙坦不同用药时间对原发性高血压患者晨峰现象的影响

陆胜, 俞家贤, 周小红

湖南医药学院第一附属医院心内科, 湖南 怀化 418000

**摘要:** **目的** 探讨在原发性高血压治疗中氯沙坦不同用药时间对血压控制的效果及晨峰现象的影响。**方法** 选择 2013 年 8 月至 2015 年 8 月收治的 120 例轻、中度原发性高血压患者作为研究对象,按照随机数字表法分为 A 组、B 组和 C 组,各 40 例。A 组每天 1 次(8:00)口服氯沙坦 50 mg 治疗,B 组每天 1 次(20:00)口服氯沙坦 50 mg 治疗,C 组给予每天 1 次氨氯地平 5 mg 治疗。治疗 8 周后比较三组患者的血压控制效果、晨峰(血压异常波动现象,即早晨起床后 2 h 左右血压会急剧升高,甚至可达到 1 天的血压最高水平)阳性率及不良反应发生率。**结果** 治疗后,A 组、B 组平均收缩压分别低于 C 组( $P$  均  $<0.05$ );B 组最高舒张压、最高收缩压均低于 C 组( $P$  均  $<0.05$ );A 组、C 组平均舒张压、最高舒张压和最高收缩压比较差异无统计学意义( $P$  均  $>0.05$ );治疗 8 周后,三组患者血压晨峰水平均显著降低( $P < 0.05$ );晨峰阳性率以 B 组稍低,但 A 组(35.0%)、B 组(22.5%)、C 组(27.5%)三组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 晚上口服氯沙坦可显著提高原发性高血压患者血压控制效果,且无严重不良反应发生。能否在晨峰阳性率方面获得有统计学意义的下降,有待扩大样本量进一步观察。

**关键词:** 原发性高血压; 血压晨峰; 氯沙坦; 用药时间; 最高舒张压; 最高收缩压

**中图分类号:** R 544.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)06-0794-03

近年来,随着我国社会老龄化加剧,高血压发病率逐年升高,且发病年龄呈降低趋势。临床研究显示,原发性高血压患者多存在晨峰现象<sup>[1]</sup>。晨峰现象指的是血压异常波动现象,即早晨起床后 2 h 左右血压会急剧升高,甚至可达到 1 天的血压最高水平。既往研究证实,原发性高血压患者的晨峰现象不仅会导致血压出现较大波动,而且还增加了脑、心、肾等靶器官损害,尤其是增加了心脑血管事件发生风险<sup>[2]</sup>。因此,有效控制原发性高血压患者晨峰现象对改善其预后具有重要临床价值。不过传统降压方案往往未考虑高血压患者血压波动变化规律及降压药物的动力学节律性变化规律,使得部分患者血压控制效果欠佳。近几年,在高血压患者治疗方案中时间因素成为研究热点,不同时间用药对患者血压控制效果差异较大。张波等<sup>[3]</sup>的研究显示,时辰服药组患者血压控制效果及生活质量明显优于常规用药组。基于此,本研究分析氯沙坦不同用药时间对原发性高血压患者血压控制效果及晨峰现象的影响,旨在为临床用药提供参考依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择我院 2013 年 8 月至 2015 年 8 月收治的 120 例轻、中度原发性高血压患者作为研究对象,诊断均符合中国高血压基层管理指南(2014 年修订版)中的诊断标准<sup>[4]</sup>。入选标准:(1)均为轻、中度原发性高血压者;(2)均伴有晨峰现象;(3)初发或者入组前均停药 2 周以上者。排除标准:(1)继发性高血压者;(2)加用本研究以外其他降压药物治疗者;(3)严重肝肾功能不全者;(4)夜间低血压或伴有睡眠障碍者;(5)哺乳期或妊娠期女性;(6)伴有病态窦房结综合征、传导阻滞、心肌病或慢性阻塞性肺疾病者;(7)易失访者。本研究经医院伦理委员会研究同意,并与患者及家属签署知情同意书。按照随机数字表法分为 A 组、B 组和 C 组,各 40 例。三组患者性别、年龄、血压水平等一般资料比较差异无统计学意义( $P$  均  $>0.05$ ),具有可比性。见表 1。

**1.2 方法** A 组、B 组均给予氯沙坦(扬子江药业集团四川海蓉药业有限公司,国药准字 H20080371)口服治疗,每天 1 次,每次 50 mg,其中 A 组于早晨 8:00 用药,B 组于晚上 20:00 用药;A 组、B 组患者血压控制效果不佳者可给予氢氯噻嗪片(芜湖博英药业科技股份有限公司,国药准字 H34023354)治疗。C 组给予氨氯地平片(浙江康乐药业股份有限公司,国药

准字 H20083685) 治疗, 每天 1 次, 每次 5 mg。三组患者均治疗 8 周。

1.3 观察指标 治疗 8 周后比较三组患者的平均舒张压 (MDBP)、平均收缩压 (MSBP)、最高舒张压 (MAXDBP) 和最高收缩压 (MAXSBP), 治疗期间三组患者均于左侧上臂佩戴 MOBIL 动态血压监测仪 (德国 IEM 公司生产), 于 06:00 ~ 21:59 期间每隔 30 min 测量 1 次血压, 于 22:00 ~ 05:59 每隔 60 min 测量 1 次血压, 为确保数据准确有效, 嘱患者测量血压时要停止活动, 夜间睡眠取平卧位, 作息要规律; 血压晨峰为早上起床后 2 h 内的平均血压 - 夜间睡眠最低平均血压, 当差值达到 23.58 mm Hg 时即可判定为晨峰阳性<sup>[5]</sup>。

1.4 统计学处理 所有数据均采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料应用  $\bar{x} \pm s$  表示, MDBP、MSBP 等比较采用多元重复测量方差分析, 两两比较采用 SNK-q 检验; 计数资料以频数和百分率 (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组患者晨峰现象改善情况比较 治疗 8 周后, 三组患者血压晨峰水平均显著降低 (P < 0.05); 晨峰阳性率以 B 组稍低, 但 A 组 (35.0%)、B 组 (22.5%)、C 组 (27.5%) 三组比较差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 2。

2.2 三组患者血压控制效果比较 治疗 8 周后, A 组、B 组 MSBP 分别低于 C 组 (P 均 < 0.05); B 组 MAXSBP、MAXDBP 均低于 C 组 (P 均 < 0.05); A 组、C 组 MDBP、MAXDBP 和 MAXSBP 比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 3。

2.3 三组患者不良反应发生情况 三组患者治疗期间均未出现肝肾功能受损、呕吐、过敏等严重不良反

表 2 三组患者晨峰现象改善情况比较 (n = 40)

组别	血压晨峰水平 (mm Hg)		晨峰阳性 [例 (%)]
	治疗前	治疗后	
A 组	36.4 ± 6.5	25.7 ± 5.1 <sup>ab</sup>	14 (35.0)
B 组	35.9 ± 5.8	19.2 ± 4.9 <sup>a</sup>	9 (22.5)
C 组	36.1 ± 5.3	26.9 ± 4.4 <sup>ab</sup>	11 (27.5)
P 值	>0.05	<0.05	>0.05

注: 与本组治疗前比较, <sup>a</sup>P < 0.05; 与 B 组比较, <sup>b</sup>P < 0.05。

应, 仅个别患者出现失眠、心悸、头痛等症状, 经短暂休息后缓解, 均未影响治疗。

## 3 讨论

临床研究证实, 高血压是慢性心功能不全、脑卒中、冠心病等心血管系统疾病重要的危险因素<sup>[6]</sup>。血压的持续升高在心脑血管疾病的发生发展过程中起着重要作用<sup>[7]</sup>, 随着高血压患者血压长时间维持在较高水平, 逐渐会出现血管壁受损及动脉弹性降低, 在受损的血管壁部位脂肪及胆固醇不断沉积, 从而造成血管管腔狭窄的发生, 这是高血压患者出现靶器官损害及心血管事件的重要病理基础。在正常生理状态下, 机体血压往往表现为双峰 - 谷昼夜节律变化的规律, 以杓型曲线分布为主, 白天以早 8:00 至上午 11:00 和下午 15:00 至 18:00 最高, 晚上以 2:00 至 3:00 最低, 其中 1 天内血压波动变化最大的时间段为晨起后 2 h 左右, 尤其是高血压患者可达到最高水平。这种晨起后血压短时间内快速上升则是心脑血管疾病的重要诱因, 成为病理性血压晨峰。国内外研究均显示, 高血压患者晨峰现象与心脑血管事件及靶器官损害的发生有密切关系<sup>[8-9]</sup>。因此, 临床应制定合理有效的治疗方案, 一方面确保高质量的降压, 另一方面要积极控制血压晨峰<sup>[10]</sup>。本研究分析氯沙坦对轻、中度原发性高血压患者的治疗效果, 并结合时间药理学的相关理念, 采取不同时间用药, 观察患者晨峰现象缓解情况, 结果显示, 治疗 8 周后 A 组、B 组 MSBP 分别低于 C 组, B 组 MAXSBP、MAXDBP 均低于 C 组, B 组 MSBP 低于 A 组; 三组晨峰阳性率比较以 B 组较低, 但差异无统计学意义。表明晚上 20:00 口服氯沙坦治疗轻、中度原发性高血压的血压

表 1 三组患者一般资料比较 (n = 40,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	年龄 (岁)	男/女 (例)	病程 (年)	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)
A 组	63.7 ± 6.4	22/18	6.2 ± 2.3	137.4 ± 12.6	80.2 ± 10.4
B 组	64.1 ± 6.2	23/17	6.6 ± 2.1	134.5 ± 11.9	81.9 ± 12.2
C 组	63.9 ± 6.7	21/19	6.3 ± 2.4	132.9 ± 13.6	82.1 ± 11.8
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 3 三组患者血压控制效果比较 (n = 40, mm Hg,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	MSBP		MDBP		MAXSBP		MAXDBP	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	150.8 ± 10.1	131.6 ± 9.5 <sup>a</sup>	90.7 ± 8.4	84.9 ± 8.2	169.4 ± 9.6	147.8 ± 7.3	99.2 ± 8.1	89.4 ± 6.5
B 组	151.4 ± 9.7	127.1 ± 9.3 <sup>ab</sup>	90.1 ± 6.9	83.4 ± 7.6	170.5 ± 8.7	146.1 ± 5.8 <sup>a</sup>	99.8 ± 6.4	87.3 ± 7.2 <sup>a</sup>
C 组	151.2 ± 10.4	135.2 ± 9.8	90.3 ± 7.7	86.5 ± 9.1	171.2 ± 7.9	149.5 ± 8.4	100.2 ± 7.7	91.4 ± 8.2
P 值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与 C 组比较, <sup>a</sup>P < 0.05; 与 A 组比较, <sup>b</sup>P < 0.05。

控制效果优于早晨 8:00 口服,可显著降低患者最高血压值与平均血压值,而且全天血压控制方面也取得满意效果;亦有降低血压晨峰发生率的趋势,同时,三组患者治疗期间均未出现肝肾功能受损、呕吐、过敏等严重不良反应,表明晚上 20:00 口服氯沙坦并未增加不良反应的发生风险,晚上用药具有一定安全性。本研究结果与张志琴等<sup>[11]</sup>的研究结果基本一致。

既往研究显示,血压晨峰的产生是机体神经内分泌调节机制所致,包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统、交感神经系统活性增加,有血管升压素、钠尿酸、糖皮质激素等神经内分泌调节因素参与<sup>[12]</sup>。同时,血压晨峰高低也受糖尿病、血压控制效果、年龄等因素影响,随着年龄增长,机体动脉粥样硬化发生率增高,而动脉顺应性降低,且颈动脉压力感受器的敏感性也逐渐降低,使得血压自稳调节功能衰退,这是老年高血压患者血压晨峰发生率较高的原因。氯沙坦属于血管紧张素 II 受体拮抗剂<sup>[13-14]</sup>,为新型的非肽类药物,对改善高血压患者的心室重塑及动脉弹性具有重要作用,其降压机制目前尚未完全明确,可能与通过阻断局部组织及血液循环中血管紧张素 II 导致的压力感受器敏感性提高、动脉血管收缩增强及交感神经兴奋增加等机制有关;由于氯沙坦的半衰期长,患者每天用药 1 次即可保持相对稳定的血药浓度,适用于轻中度高血压患者。因此,高血压患者晚上 8:00 用药后,血液中的活性成分峰效应能够覆盖晨峰现象的时间段,对血压晨峰进行干扰,从而缓解患者血压晨峰。随着临床对晨峰现象研究逐步深入,目前有效控制高血压患者晨峰现象已经成为减少心血管事件及降压治疗的新目标<sup>[15]</sup>。本研究采用时间治疗学方法,并结合氯沙坦的特点,在不增加用药剂量、种类及次数的基础上,对高血压患者的晨峰阳性率有所降低,能否在晨峰阳性率方面获得有统计学意义的下降,有待扩大样本量进一步观察。

综上所述,晚上口服氯沙坦可以显著提高原发性高血压患者血压控制效果,且无严重不良反应发生,值得临床重视。由于本研究样本量偏少且观察时间较短,可能对研究结果的准确性有一定影响,在随后的研究中可扩大样本量,并延长观察及随访时间,以明确氯沙坦不同用药时间对高血压患者远期预后的

影响。

## 参考文献

- [1] 刘宏博,王曼.老年原发性高血压患者血压晨峰现象与靶器官损害的相关性研究[J].心血管康复医学杂志,2013,22(4):353-356.
- [2] 胡量子,朱元州,袁石靛.原发性高血压患者晨峰现象对颈动脉硬化及心、肾的影响[J].现代中西医结合杂志,2013,22(34):3774-3776.
- [3] 张波,陈瑜,向常清,等.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[J].重庆医学,2015,44(5):619-622.
- [4] 中国高血压基层管理指南修订委员会.中国高血压基层管理指南(2014年修订版)[J].中华高血压杂志,2015,23(1):24-43.
- [5] 冯晓晶,王筱梅,刘少奎,等.老年高血压病晨峰现象分析[J].中国循证心血管医学杂志,2015,7(4):518-520.
- [6] 王少崖.氨氯地平与氯沙坦对急性中风患者血压昼夜变化的效果比较[J].实用医学杂志,2015,31(8):1321-1323.
- [7] 朱玮玮,华琦.肾素-血管紧张素-醛固酮系统基因与高血压患者发生心血管事件相关性研究进展[J].心血管病学进展,2015,36(4):394-397.
- [8] Kario K. New Insight of Morning Blood Pressure Surge Into the Triggers of Cardiovascular Disease-Synergistic Resonance of Blood Pressure Variability[J]. Am J Hypertens,2016,29(1):14-16.
- [9] 郑杨,赵巍.晨峰性高血压临床意义及治疗[J].中国实用内科杂志,2012,32(1):27-29.
- [10] 田志明,杨学新.根据血压昼夜节律选择服药时间控制血压晨峰[J].医学与哲学,2014,35(8):46-49.
- [11] 张志琴,张志敏,刘敏,等.降压药物不同时间用药方案对高血压患者血压晨峰及变异性的影响[J].西部医学,2014,26(2):221-223,226.
- [12] Lee HT, Park JK, Choi SY, et al. Mediating effects of nocturnal blood pressure and morning surge on the contributions of arterial stiffness and sodium intake to morning blood pressure: A path analysis[J]. Blood Press,2016,25(1):28-35.
- [13] 钱家华,翟昌林.氯沙坦与依那普利治疗原发性高血压的临床研究[J].中国现代医学杂志,2014,24(11):107-109.
- [14] 孟婷婷,赵福军,夏文胜,等.依普利酮与依那普利、氯沙坦降压效果比较的荟萃分析[J].北京医学,2015,37(10):970-973.
- [15] Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Di Tommaso R, et al. Morning Blood Pressure Surge, Dipping, and Risk of Coronary Events in Elderly Treated Hypertensive Patients[J]. Am J Hypertens,2016,29(1):39-45.

收稿日期:2016-02-13 修回日期:2016-02-28 编辑:周永彬