

美国心脏协会《药物依从性和血压控制》科学声明解读

胡扬¹, 崔华², 刘尚宜³, 闫美兴², 牛子冉¹, 田庄^{4*}

1. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 药剂科, 4. 心血管内科, 北京 100730; 2. 青岛市妇女儿童医院 药学部, 山东青岛 266000; 3. 天津中医药大学 中药学院, 天津 301617

【摘要】 2020年美国心脏协会(AHA)发布《药物依从性:重要性、问题和策略》政策声明,讨论了药物依从性对心血管疾病管理的重要性。随着越来越多的证据出现,2021年10月7日AHA发布《药物依从性和血压控制》科学声明,基于当前证据全面阐述药物依从性对血压控制的影响。本文重点解读药物依从性的评估方法、影响因素和干预措施等策略,提供针对性和操作性的指导。

【关键词】 药物依从性;血压控制;解读

【中图分类号】 R95

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)04-0001-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.04.001

Interpretation of AHA Medication Adherence and Blood Pressure Control

HU Yang¹, CUI Hua², LIU Shang-yi³, YAN Mei-xing², NIU Zi-ran¹, TIAN Zhuang^{4*}

1. Department of Pharmacy, 4. Department of Cardiology, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College & Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy, Qingdao Women's and Children's Hospital, Shandong Qingdao 266000, China; 3. School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

【Abstract】 Following the publication of the American Heart Association's 2020 policy statement: *Medication Adherence: Importance, Issues, and Policy*, the importance of medication adherence in the management of cardiovascular disease was discussed in this study. As more and more evidence emerged, the American Heart Association released a scientific statement: *Medication Adherence and Blood Pressure Control* on 7 October 2021, which comprehensively addressed the impact of medication adherence on blood pressure control based on current evidence. This article focuses on the evaluation methods, influencing factors and intervention measures of drug compliance, so as to provide targeted operational guidance.

【Key words】 medication adherence; blood pressure control; interpretation

高血压是世界范围内的重大公共卫生问题,是最常见的慢性疾病,也是心血管疾病最主要的危险因素之一。2020年中国心血管健康与疾病报告显示:通过中国高血压调查(2012—2015年)我国成人高血压患病粗率为27.9%,患者数已达2.45亿,高血压控制率从2002年的6.1%提高到2015年的16.8%^[1],虽然有所改善,但相对于发达国家仍有较大差距。《“健康中国2030”规划纲要》的目标是到2030年基本实现高血压、糖尿病患者管理干预全覆盖,实现全人群、全生命周期的慢性病健康管理。而持续改善心血管

健康,减少心血管疾病和卒中导致的过早死亡是达到降低疾病死亡率最为关键的措施,也是实现“健康中国”强有力的保障^[2]。高血压防治是慢性病防治工作中非常重要的一项任务,提高患者药物依从性,有效控制血压已刻不容缓。

药物治疗可显著降低心血管疾病的发病率和死亡率。然而,一旦患者药物依从性(medication adherence)差或早期停药,药物治疗的效果就会非常有限。目前对心血管治疗的药物与器械研究已有大量数据,但用于改善患者药物依从性的研究及措施并不

*通信作者:田庄,博士研究生,主任医师,研究方向:心血管。E-mail:tianzhuangcn@sina.com

完善,各项指南均强调药物依从评估和干预的重要性,但普遍缺乏针对性的操作性指导。

继2020年美国心脏协会发布《药物依从性:重要性、问题和策略》^[3],讨论药物依从性对心血管疾病管理的重要性。随着越来越多的证据出现,美国心脏协会2021年10月7日再次发布《药物依从性和血压控制》科学声明^[4](以下简称2021版声明),更全面地阐述药物依从性对血压控制的影响,总结了药物依从性的评估方法、影响因素和个人及卫生系统层面提高降压药物依从性的策略。本文就2021版声明主要内容进行解读,以期为提高高血压患者药物依从性提供科学的理论支持及系统化的操作指导。

1 依从性的定义

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将依从性定义为一个人服药、调整饮食或改变生活方式的行为与卫生保健专业人员商定建议相符的程度。健康行为很重要,但药物依从性在高血压控制中起着关键的作用。

欧洲患者依从性、依从性和持久性协会(The European Society of Patient Adherence, Compliance, and Persistence, ESPACOMP)对药物治疗的依从性分为:开始、实施和持久性3个阶段^[5]。药物不依从(non-adherence)表现为未开始新的处方治疗,拖延、遗漏、自行增加药物剂量,无法按计划坚持完成用药周期。

2 药物依从性的评估方法

药物依从性的评估方法较多,2020版声明简短介绍了自我报告法、药品计数法、电子监控装置(电子药盒)、药房处方数据法。2021版声明总结目前的评估方法,并介绍优缺点及临床适用性,包括以下几种方法。

2.1 非结构化的自我报告和问卷调查法

研究者通过询问患者或照料者知晓患者服药情况评估药物依从性。该方法优点是简单、方便。缺点是准确度差,患者易高估对降压药物的依从性。问卷调查法是通过患者回答问卷来评估,优点是经济、方便。常用的问卷包括Morisky药物依从性量表

(Eight-item Morisky Medication Adherence Scale, MMAS-8)、续配和服药依从性量表(Adherence to Refills and Medications Scale, ARMS)等,通过实际处方数据验证和非结构化自我报告对比,问卷调查法更可靠。

2.2 直接观察法

医护人员发药给患者,并观察患者每天是否按时间按剂量服药来评估^[6]。优点是临床环境下方便、准确,但对于非住院患者缺乏可行性。

2.3 数字传感器

一种很有前途的新兴技术,通过装有生物降解传感器的药丸,准确地捕捉服药时间和频率,从而提高药物依从性。这些传感器目前被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于精神疾病的药物治疗(如阿立哌唑),但未批准用于降压药物的监测。

2.4 电子药物监测设备

特点是跟踪瓶盖开口,记录药物使用的时间和频率。优点是准确、可以连接到自动化设备。缺点是药盒打开和药物取出的频次和实际服用可能不等同;设备费用昂贵,故障概率为5%~20%。目前未广泛应用于临床。

2.5 药片计数法

一种简单、经济、普适性的方法,把药物放入专用瓶中计算特定时间内剩余药量。优点是易实施,但耗时、准确度低。药物减少量和服用量不完全等同,还需考虑药物遗失等不确定因素。准确度仅有电子药盒法的50%~70%,药物浓度检测法的68%。

2.6 药房处方数据

通过患者取药次数、药物数量和时间间隔评估药物依从性,医生通过电子健康记录(electronic health records, EHR)查询患者数据。缺点是系统权限可能受限;其次数据仅能记录处方数,未能准确获知患者是否根据处方服药。目前药房处方数据是做样本回顾性研究的最实用方法。

2.7 药物浓度检测

通过使用液相色谱质谱串联法(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)对血清或尿液药物浓度做定性或定量检测分析,评估患者用药情况。优点是结果准确直观、灵敏度高、花

费少,对临床决策有重要参考价值。缺点是需有知情同意等程序,会提高患者的“白大衣依从性”,即患者在“围随访期”的药物依从性相比于平日有改善^[7]。

3 药物依从性的影响因素

药物依从性的影响因素是评估与干预的基础。影响因素错综复杂,若不加以区分,会使评估和干预因缺乏针对性而无法获得良好预期效果。《2020版声明》采用二分类法,将药物不依从分为故意不依从(可感知、有意识的障碍)和非故意不依从(实际障碍)。

《2021版声明》采用WHO五分类法把药物依从性差的影响因素归为社会经济因素、治疗因素、医疗保健系统因素、患者因素和情景因素五个维度。

3.1 社会经济因素

药物依从性与经济、人口和环境因素相关,还需考虑年龄、收入、种族和民族。如读写水平低下、家庭或社会支持缺乏、医疗条件匮乏等都可导致药物依从性差^[8]。

3.2 治疗因素

复杂的药物治疗方案,包括多药联用和每日多次给药会降低药物依从性。短疗程、稳定的治疗方案和副作用小药物能提高药物依从性。治疗效果缓慢、药物声誉不佳、生活方式多变会降低药物依从性。

3.3 医疗保健系统因素

医患关系、沟通方式和医疗行为连续性会影响药物依从性。患者参与用药决策、通俗易懂的用药资料、良好的患者教育都会提升药物依从性。

3.4 患者因素

患者年龄、性别、民族、婚姻状况、教育程度、生理缺陷(如视力障碍、活动能力受限、吞咽困难等)、心理行为因素(如社会压力、焦虑或愤怒)和酗酒或药物滥用等均和药物依从性相关。

患者不接受治疗是主要障碍。如患者认为降压药物是无效或可能发生严重不良反应或有依赖性,会造成依从性差;自我管理能力差、不了解药物治疗重要性、不信任医疗系统也会降低依从性。

3.5 情景因素

高血压患者通常伴有多种疾病,包括抑郁症、创伤后应激障碍和其他健康障碍,对依从性产生不利影

响。患者记忆力差可能致药物漏服或过量;严重残疾和生活质量差也会影响,尤其药物不能立即缓解症状或提高生活质量时;胃肠道等慢性疾病会使患者难以坚持服药;值得注意的是,一些无症状的慢性疾病同样会影响药物依从性。

4 提高药物依从性的措施

《2020版声明》根据依从性的影响因素提出基本的干预措施,包括患者、成本、卫生系统、电子健康档案等方面。《2021版声明》通过检索PubMed等数据库,筛选2000年至2020年对药物依从性干预措施的系统评价,汇总分析证据级别较高的干预措施。最终归纳为患者教育和咨询,用药方案管理,患者提醒、监测和反馈以及经济激励四类,指南描述干预措施的类型并提供实例。

4.1 患者教育和咨询

药物依从性干预本身是一个促使患者从不服药到服药的行为改变过程。患者提高自我管理技能则显得尤为重要。一项201例针对使用他汀类预防心血管疾病的随机对照试验表明,由护士主导的对患者进行个性化心血管危险因素的咨询教育能提高患者依从性(干预组的他汀类药物使用依从性显著高于常规护理组($P<0.01$),同期干预组低密度脂蛋白水平较常规护理组降低(2.66 mmol/L 比 3.00 mmol/L , $P=0.024$)^[9]。

由临床药师主导的患者教育和咨询也凸显出一定优势,提供的干预措施多样化,如根据居家血压测量结果调整药物,对患者进行动机式访谈帮助患者清楚认识潜在问题,制定个性化的解决方案。一项200例服用处方数 ≥ 4 种药物的冠心病患者RCT显示,由药师提供个性化患者教育(药物教育、定期随访)进行干预6月后,干预组比常规护理组药物依从性明显提高(干预组比常规组:95.5%比69.1%)^[10];另一项药师电话咨询并提供随访服务的随机对照研究中,干预组药物依从性提高了4.7%^[11]。

4.2 用药方案管理

多重用药和复杂的给药方案是致患者用药依从性差的重要原因。多项回顾性分析研究表明,多种药物固定剂量联合疗法(又称固定剂量复合制剂)治疗

相对单方制剂能使依从性改善和心血管疾病不良结局减少。如一项7348例高血压患者的随机对照研究中,使用复合制剂组的药物依从率有所提高(治疗1年为52%比47%,2年后42%比32%, $P<0.001$)^[12];同时,另一项6206例服用氨氯地平+贝那普利复合制剂的随机对照研究1年后药物依从率有提高(88%比69%, $P<0.001$)^[13]。

患者单次就诊开具所有药物,与分次开具药物做法相比,前者显著提高续配依从性,尤其对基线依从率低的人更有效,一项纳入2300例患有2种或2种以上慢性病患者(至少1种是高血压)随机对照研究表明,减少开药频次、简化治疗方案能提高药物依从性(干预组比常规组提高了3%),尤其是基线依从性较低的患者改善更显著(干预组依从率提高3倍)^[14]。

4.3 患者提醒、监测和反馈

患者记住每日服药和规律服药也相当困难。因此,许多试验都重点关注提醒患者按时服药的干预措施。干预包括发送短信息/邮件、使用APP等。一项纳入5216例血脂异常患者的随机对照研究表明,通过电话/邮件提醒,干预组他汀类服用增加(42%比26%; $P<0.001$),并持续到服药后1年^[15]。

相对简单的提醒,交互性的沟通更为重要。一项1372例的随机对照研究患者分为3组,分别为接受短信提醒、交互式短信提醒和常规组3组,结果12个月后与常规组相比,交互式短信组患者收缩压平均降低2.2 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),短信提醒组降低1.6 mm Hg^[16]。

手机应用程序具有提醒、实时情况报告和同伴支持的功能。一项纳入412例血压控制不佳患者的随机对照研究使用手机应用程序推送干预,利用Morisky药物依从性量表评估,发现干预组的药物依从性有提高且收缩压有所改善,平均收缩压下降了10.6 mm Hg,常规组的平均收缩压下降了10.1 mm Hg($P=0.78$)^[17]。

4.4 经济激励

依从性和持久性的主要障碍之一是药品成本,特别是患者成本负担较高的医疗体系。人们已开始探索将降低药物成本或提供经济激励的干预措施作为提高依从性的方法。一项纳入1498例的急性冠脉综合征患者RCT中,对患者所用他汀类冠心病治疗药物

设立无自付费用,结果显示干预组依从率较常规组高,干预组的主要血管事件或血运重建率显著降低(21.5%比23.3%),再次主要血管事件的发生率也显著降低(11.0%比12.8%)^[18]。

同时声明中强调关键利益相关者(包括患者、临床医师、药师、卫生系统)可实施的干预措施,用来提高高血压患者的药物依从性。如患者或其照料者,可使用复合制剂并能通过电子药盒来提醒患者每天服药;如临床医师,与患者沟通时可采用动机式访谈或其它咨询策略,并加入电子血压监测和自我监测血压(self-monitoring of blood pressure, SMBP);如药师,可与临床医生合作协助简化治疗方案或提供用药教育和咨询;药师还可提供用药提醒和药物续配日期来提高依从性;如政府部门可取消或减少降压药物的自费额度,或改善报销模式,在财务上有可持续性;从卫生系统的角度来看,这些方法都具有经济效益,提高依从性,保证高血压患者用药的持续性,某种程度上降低医疗成本。

综上,高血压是一种有遗传背景的生活方式相关疾病,患病率高和控制率低已极大影响人群的生活质量。药物依从性问题是全球性挑战,影响因素和评估方法较复杂。药物依从性对提高控制率和改善患者预后极重要,因依从性影响因素很多,患者个体也存在异质性,最有效干预措施是处理多个因素^[19]。本指南总结患者、临床医师、药师和卫生系统的干预措施,这些干预措施已证明在提高患者依从性方面有一定益处。通过2021版声明解读和总结药物依从性的评估方法和干预措施,利于临床实践中医务人员根据依从性危险因素有针对性选用简单易行、经济准确的方法,正确评估患者的药物依从性选择最优方案,实现高血压控制目的改善疾病结局并节省医疗费用。

【参考文献】

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组,胡建涛.中国心血管健康与疾病报告2020概要[J].中国循环杂志,2021,36(6):521-545.
- [2] 曾新颖,李镒冲,刘世炜,等.1990-2015年中国四类慢性病早死概率与“健康中国2030”下降目标分析[J].中华预防医学杂志,2017,51(3):209-214.
- [3] Pia IL, Palo K, Brown MT, et al. Medication adherence: Importance, issues and policy: A policy statement from the American Heart Association [J]. Progress in Cardiovascular Diseases, 2020, 64(4): 111-120.

- [4] Choudhry NK, Kronish IM, Vongpatanasin W, et al. Medication Adherence and Blood Pressure Control: A Scientific Statement from the American Heart Association [J]. Hypertension, 2021, 79(1): e1–e14.
- [5] De Geest S, Zullig LL, Dunbar-Jacob J, et al. ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE) [J]. Ann Intern Med. 2018, 169(1):30–35.
- [6] 孟彤, 张灵健, 沈智文, 等. 临床药物依从性评价的研究进展[J]. 医药导报, 2021, 40(4):466–471.
- [7] Tomaszewski M, White C, Patel P, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry (HPLC–MS/MS) urine analysis [J]. Heart, 2014, 100: 855–861.
- [8] 许海燕, 胡厚源, 李敏. 药物依从障碍国外研究述评[J]. 中国药房, 2018, 29(19):2723–2727.
- [9] Nieuwkerk PT, Nierman MC, Vissers MN, et al. Intervention to improve adherence to lipid-lowering medication and lipid-levels in patients with an increased cardiovascular risk[J]. Am J Cardiol, 2012, 110:666–672.
- [10] Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2006, 296:2563–2571.
- [11] Choudhry NK, Isaac T, Lauffenburger JC, et al. Effect of a remotely delivered tailored multicomponent approach to enhance medication taking for patients with hyperlipidemia, hypertension, and diabetes: the STIC2IT cluster randomized clinical trial[J]. JAMA Intern Med, 2018, 178:1182–1189.
- [12] Hsu CI, Hsiao FY, Wu FL, et al. Adherence and medication utilisation patterns of fixed-dose and free combination of angiotensin receptor blocker/thiazide diuretics among newly diagnosed hypertensive patients: a population-based cohort study[J]. Int J Clin Pract, 2015, 69:729–737.
- [13] Gerbino PP, Shoheiber O. Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus separate antihypertensive agents[J]. Am J Health Syst Pharm, 2007, 64:1279–1283.
- [14] Krumme AA, Glynn RJ, Schneeweiss S, et al. Medication synchronization programs improve adherence to cardiovascular medications and health care use[J]. Health Aff (Millwood), 2018, 37:125–133.
- [15] Derose SF, Green K, Marrett E, et al. Automated outreach to increase primary adherence to cholesterol-lowering medications[J]. JAMA Intern Med, 2013, 173:38–43.
- [16] Bobrow K, Farmer AJ, Springer D, et al. Mobile phone text messages to support treatment adherence in adults with high blood pressure (SMS-Text Adherence Support [STAR]): a single-blind, randomized trial [J]. Circulation, 2016, 133: 592–600.
- [17] Hosseininasab M, Jahangard-Rafsanjani Z, Mohagheghi A, et al. Self-monitoring of blood pressure for improving adherence to antihypertensive medicines and blood pressure control: a randomized controlled trial [J]. Am J Hypertens, 2014, 27: 1339–1345.
- [18] Choudhry NK, Avorn J, Glynn R, et al. The Impact of Full Coverage for Preventive Medications After Myocardial Infarction on Recurrent Vascular Events and Health Spending: The Post-Myocardial Infarction Free Rx Event and Economic Evaluation (MI FREEE) Trial[J]. N Engl J Med, 2011, 365:2088–2097.
- [19] 卢慧娜, 朱理敏. 难治性高血压患者服药依从性的评估及管理[J]. 中华高血压杂志, 2018, 26(9):824–828.

收稿日期:2022-01-26 本文编辑:杨昕