

阿齐沙坦与奥美沙坦酯治疗轻中度原发性高血压的疗效比较

徐国防¹, 吴雷¹, 赖耀文¹, 李广辉¹, 赵岳¹, 高盼¹, 刘平¹, 张永玲¹, 李晓苏², 安松涛^{2*}

1. 郑州人民医院, 河南 郑州 450003
2. 河南省人民医院, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 比较阿齐沙坦与奥美沙坦酯治疗轻中度原发性高血压的临床疗效。**方法** 2015年9月—2017年2月从全国多家研究中心筛选轻、中度原发性高血压304例, 随机分为奥美沙坦酯组和阿齐沙坦组。受试者从起始剂量开始, 阿齐沙坦片20 mg/次和奥美沙坦酯片模拟剂, 1次/d, 或奥美沙坦酯片20 mg/次和阿齐沙坦片模拟剂, 1次/d, 开始治疗。用药后第8周末对受试者进行血压评价, 如果服药前(药物浓度谷值时)坐位收缩压 ≥ 140 mmHg (1 mmHg=133 Pa)和/或舒张压 ≥ 90 mmHg则试验药物剂量加倍(阿齐沙坦片40 mg/次口服或奥美沙坦酯片40 mg/次, 1次/d)继续治疗8周, 如果服药前(药物浓度谷值时)坐位收缩压 < 140 mmHg且舒张压 < 90 mmHg则维持原剂量继续治疗8周。治疗总周期16周。观察两组的有效率和达标率。比较两组治疗前, 治疗8、12、16周收缩压、舒张压, 血压与治疗前差值的变化情况。**结果** 用药8、16周, 奥美沙坦酯组有效率分别是66.89%、69.59%;阿齐沙坦组有效率分别是59.60%、58.94%, 两组有效率比较差异没有统计学意义。用药8、16周, 奥美沙坦酯组达标率分别是62.16%、61.49%;阿齐沙坦组达标率分别是56.95%、56.29%, 两组达标率比较差异均没有统计学意义。治疗8、12、16周, 两组受试者的坐位收缩压、舒张压逐渐降低, 与同组治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后, 两组血压比较差异无统计学意义。用药后两组受试者的坐位收缩压和舒张压均逐渐降低, 至16周末时, 两组间坐位舒张压下降值比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);16周末时两组收缩压下降值差异均没有统计学意义。**结论** 有效性方面, 阿齐沙坦组疗效未达非劣效于奥美沙坦酯组, 但阿齐沙坦自身的降压效果显著并具临床意义;安全性方面, 阿齐沙坦组与奥美沙坦酯组不良事件、严重不良事件、不良反应发生率相当, 安全性良好。

关键词: 阿齐沙坦片; 奥美沙坦酯片; 轻中度原发性高血压; 收缩压; 舒张压

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)12-2347-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.12.011

Comparison on the efficacy of azisartan and olmesartan medoxomil in treatment of mild and moderate essential hypertension

XU Guo-fang¹, WU Lei¹, LAI Yao-wen¹, LI Guang-hui¹, ZHAO Yue¹, GAO Pan¹, LIU Ping¹, ZHANG Yong-ling¹, LI Xiao-su², AN Song-tao²

1. People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450003, China
2. Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To compare the efficacy of azilsartan and olmesartan medoxomil in treatment of mild and moderate essential hypertension. **Methods** From September 2015 to February 2017, 304 patients with mild and moderate essential hypertension were screened from several research centers across the country, and they were randomly divided into olmesartan group and Azirartan group. Subjects began treatment at the starting dosage, Azilsartan Tablets 20 mg/time and Olmesartan Medoxomil Tablets analog, once daily, or Olmesartan Medoxomil Tablets 20 mg/time and Azilsartan Tablets analog, once daily. Blood pressure was evaluated at the end of the 8th week after administration. If the sitting systolic blood pressure was greater than or equal to 140 mmHg and/or diastolic blood pressure was greater than or equal to 90 mmHg before administration, the dosage of the test drug was doubled (Azilsartan Tablets 40 mg/time or Olmesartan Medoxomil Tablets 40 mg/time, once daily) and continued for 8 weeks. If the sitting systolic blood pressure was less than 140 mmHg and the diastolic blood pressure was less than 90 mmHg before taking the drug (when the drug concentration was at a trough),

收稿日期: 2020-09-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81970312); 河南省自然科学基金资助项目(182300410304)

作者简介: 徐国防, 副主任药师, 研究方向是临床药理学。E-mail: xgflxs@163.com

*通信作者 安松涛, 教授, 研究方向是心血管疾病的基础和临床研究。E-mail: ansongtao2010@163.com

the original dosage was maintained for 8 weeks. Subjects were required to complete ambulatory blood pressure monitoring at the end of the 14th week. The total treatment period was 16 weeks. The efficiency and compliance rates of the two groups were observed. The changes of systolic blood pressure, diastolic blood pressure and the difference between the two groups before treatment were compared at 8, 12 and 16 weeks after treatment. **Results** After 8 and 16 weeks, the effective rates of the olmesartan medoxomil group were 66.89% and 69.59%, respectively. The effective rates of azisartan group were 59.60% and 58.94%, respectively, and there was no statistical difference between two groups. After 8 and 16 weeks of administration, the compliance rates of olmesartan medoxomil group were 62.16% and 61.49%, respectively. The compliance rate of azisartan group was 56.95% and 56.29%, respectively, and the difference between the two groups was not statistically significant. After 8, 12 and 16 weeks of treatment, the sitting systolic blood pressure and diastolic blood pressure of the two groups gradually decreased, with statistically significant differences compared with the same group before treatment ($P < 0.05$). After treatment, there was no significant difference in blood pressure between two groups. After the treatment, the sitting systolic blood pressure and diastolic blood pressure of the two groups gradually decreased. At the end of the 16th week, there was statistically significant difference between the two groups in the decreased sitting diastolic blood pressure ($P < 0.05$). At the end of 16th, there was no significant difference in systolic blood pressure drop between two groups. **Conclusion** In terms of effectiveness, azisartan group did not have a non-inferior effect on the efficacy compared with the olmesartan medoxomil group, but azisartan group had significant and clinical significance in reducing blood pressure. In terms of safety, the incidence of adverse events, serious adverse events and adverse reactions was similar between azisartan group and olmesartan medoxomil group, and the safety was good.

Key words: Azilsartan Tablets; Olmesartan Medoxomil Tablets; mild and moderate essential hypertension; systolic blood pressure; diastolic blood pressure

高血压是一种以动脉压升高为特征, 可伴有心脏、血管、脑和肾脏等器官功能性或器质性改变的全身性疾病, 分为原发性高血压和继发性高血压。根据 2002 年调查数据, 我国 18 岁以上成人高血压患病率为 18.8%^[1]。同时血压升高还是多种疾病的导火索, 会使冠心病、心力衰竭及肾脏疾患等的发病风险增高。由于部分高血压患者并无明显的临床症状, 因此高血压又被称为人类健康的无形杀手。

目前已上市的多种血管紧张素 II 受体亚型 (AT1 受体) 拮抗剂具有降血压及减少心血管疾病发生风险的双重作用。与血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 相比, AT1 受体拮抗剂作用更为专一, 不影响缓激肽等系统, 不具有 ACEI 的某些副作用 (如咳嗽等), 可以选择性阻滞血管紧张素 II (AngII) 与 AT1 受体结合, 所以降压作用更为完全。但仍然有许多患者血压控制不佳, 并受心血管疾病和糖尿病等代谢紊乱症的困扰。阿齐沙坦作为新一代血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB)^[2], 不仅能高选择性阻断 AT1 受体, 单独或联合用药均具有平稳持久降血压作用, 还能通过部分激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 而对糖尿病患者产生潜在的保护作用, 显示出良好的治疗前景^[3]。本研究采用多中心、随机、双盲、双模拟平行对照试验比较阿齐沙坦与奥美沙坦酯在治疗轻、中度原发性高血压的临床有效性和安全性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本研究 2015 年 9 月—2017 年 2 月从全国多家研究中心筛选 18~70 周岁 (包括 18 及 70 周岁), 性别不限, 确诊为轻、中度原发性高血压患者为研究对象; 且其第 0 周末 (导入期末) 诊室舒张压及收缩压需要同时满足以下 2 个条件: 3 次测定舒张压取平均数值, 经坐位血压测定维持在 95~110 mmHg (不包括 110 mmHg) (1 mmHg=133 Pa); 3 次测定收缩压取平均数值, 经坐位血压测定维持在 150~180 mmHg (不包括 180 mmHg); 同时患者了解并自愿参加该项研究, 签订知情同意书。此研究经医院伦理委员会批准 (YW201502202)。

本次临床试验计划入组 304 例, 实际入组 304 例。试验过程中脱落 31 例, 纳入全分析集 (FAS) 和安全数据集 (SS), 不纳入符合方案集 (PPS)。试验过程中剔除 20 例, 其中 15 例纳入 FAS 和 SS, 不纳入 PPS; 另外 5 例未用药, 不纳入 FAS、SS 和 PPS。因此, 本次临床试验的 FAS 为 299 例, 纳入 PPS 的为 253 例, 纳入 SS 的为 299 例。分别针对 FAS 和 PPS 做了有效性分析, 结论一致; 限于篇幅, 无特殊说明时本研究叙述或列表展示的结果为 FAS 的统计结果。FAS 数据集中男性 173 例, 女性 126 例; 年龄为 31~70 岁, 平均 (53.72±9.34) 岁; 病程为 0~600 个月, 平均 (78.17±80.69) 个月。

参与研究患者均排除重度原发性高血压、继发性高血压、1型糖尿病及血糖控制不佳的2型糖尿病、妊娠、哺乳期的女性患者、恶性肿瘤患者、血液透析或严格进行限盐疗法的患者等。

1.2 药物

阿齐沙坦片由兆科药业(合肥)有限公司生产,规格20 mg/片,产品批号2015021;规格40 mg/片,产品批号2015022。阿齐沙坦片模拟剂由兆科药业(合肥)有限公司生产;规格20 mg/片,产品批号2015011;规格40 mg/片,产品批号2015012。奥美沙坦酯片由第一三共制药(上海)有限公司生产,规格20 mg/片,产品批号SN127OA。奥美沙坦酯片模拟剂由兆科药业(合肥)有限公司生产,规格20 mg/片,产品批号2015013。

1.3 分组和治疗方法

参考《中国高血压防治指南》^[4]所有符合入选条件受试者签订知情同意书,进行筛选期相关检查,合格受试者进入导入期,并服用安慰剂。筛选期时正在使用抗高血压药物的受试者,需停止当前的抗高血压药物治疗。导入期结束时,进行导入期相关检查,测量服药前血压,确定基线值,符合入选条件者随机(1:1)分入试验组或对照组,进入双盲治疗期。阿齐沙坦组151例,男性88例,女性63例;平均年龄(53.83±8.89)岁;病程0~600个月,平均(77.53±84.67)个月;奥美沙坦酯组148例,男性85例,女性63例;平均年龄为(53.61±9.69)岁,病程1~360个月,平均(78.82±77.65)个月。两组性别、年龄、民族、身高、体质量、体质量指数等比较差异无统计学意义,具有可比性。

受试者从起始剂量开始,阿齐沙坦片20 mg/次和奥美沙坦酯片模拟剂,1次/d,或奥美沙坦酯片20 mg/次和阿齐沙坦片模拟剂,1次/d,动态血压检测需在给药前1天进行,用药后第8周末对受试者进行血压评价,如果服药前(药物浓度谷值时)坐位收缩压 ≥ 140 mm Hg和/或舒张压 ≥ 90 mm Hg则试验药物剂量加倍(阿齐沙坦片40 mg/次口服或奥美沙坦酯片40 mg/次,1次/d)继续治疗8周,如果服药前(药物浓度谷值时)坐位收缩压 < 140 mmHg且舒张压 < 90 mmHg则维持原剂量继续治疗8周。治疗总周期16周。

1.4 临床疗效判断标准^[4]

有效:患者诊室坐位收缩压下降 ≥ 20 mm Hg且舒张压下降 ≥ 10 mm Hg,或诊室坐位收缩压 $<$

140 mm Hg且舒张压 < 90 mm Hg;达标:诊室坐位收缩压 < 140 mm Hg且舒张压 < 90 mm Hg。

有效率=有效/总例数

达标率=达标/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 坐位血压测定 受试者取坐位,安静休息5 min后进行3次坐位血压测量,每次间隔2 min,取3次读数的平均值。

1.5.2 主要疗效指标 与基线相比16周末诊室坐位舒张压的变化。

1.5.3 次要疗效指标 与基线相比,第8周末坐位舒张压和收缩压的变化;16周诊室坐位收缩压的变化;第8周末的有效率与达标率。

1.6 不良反应

观察两组安全性指标,主要是试验中出现的不良事件特别是严重不良事件,生命体征及实验室检查值是否异常。

1.7 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件,定量资料采用 t 检验,定性资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

用药8周后,奥美沙坦酯组有效99例,有效率为66.89%;阿齐沙坦组有效90例,有效率为59.60%,两组有效率比较差异没有统计学意义。用药16周后,奥美沙坦酯组有效103例,有效率为69.59%;阿齐沙坦组有效89例,有效率为58.94%;两组有效率比较差异没有统计学意义。见表1。

用药8周后,奥美沙坦酯组达标92例,达标率为62.16%;阿齐沙坦组达标86例,达标率为56.95%,两组达标率比较差异没有统计学意义。用药16周后,奥美沙坦酯组达标91例,达标率为61.49%;阿齐沙坦组达标85例,达标率为56.29%;两组达标率比较差异没有统计学意义。见表2。

2.2 两组血压情况比较

治疗8、12、16周,两组受试者的坐位收缩压、舒张压逐渐降低,与同组治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组血压比较差异无统计学意义,见表3。

2.3 两组血压差值比较

用药后两组受试者的坐位收缩压和舒张压均逐渐降低,至16周末时,两组间坐位舒张压下降值比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);16周末时两组

收缩压下降值差异均没有统计学意义。见表 4。

2.4 安全性评价

治疗结束后, 两组受试者的药物服药天数比较差异没有统计学意义, 两组总的不良事件、严重不

良事件和不良反应发生率没有明显差别。两组用药前后心电图心率的变化值比较差异没有统计学意义。两组间比较各实验室指标的变化均没有临床意义的变化。

表 1 两组有效率比较

Table 1 Comparison on efficiency between two groups

组别	n/例	治疗 8 周			治疗 16 周		
		有效/例	无效/例	有效率/%	有效/例	无效/例	有效率/%
奥美沙坦酯	148	99	49	66.89	103	45	69.59
阿齐沙坦	151	90	61	59.60	89	62	58.94

表 2 两组达标率比较

Table 2 Comparison on compliance rate between two groups

组别	n/例	治疗 8 周			治疗 16 周		
		达标/例	未达标/例	达标率/%	达标/例	未达标/例	达标率/%
奥美沙坦酯	148	92	56	62.16	91	57	61.49
阿齐沙坦	151	86	65	56.95	85	66	56.29

表 3 两组血压情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on blood pressure between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	收缩压/mm Hg	舒张压/mm Hg
奥美沙坦酯	148	治疗前	158.68 ± 7.26	100.25 ± 3.93
		治疗 8 周	135.25 ± 14.09*	86.19 ± 9.15*
		治疗 12 周	132.67 ± 13.96*	84.15 ± 8.80*
		治疗 16 周	133.00 ± 14.21*	84.18 ± 9.32*
阿齐沙坦	151	治疗前	158.30 ± 7.27	100.14 ± 4.15
		治疗 8 周	136.17 ± 15.73*	87.56 ± 9.99*
		治疗 12 周	133.23 ± 14.65*	85.91 ± 9.69*
		治疗 16 周	133.85 ± 14.02*	86.77 ± 9.21*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ (1 mm Hg=133 Pa)

* $P < 0.05$ vs same group before treatment (1 mm Hg=133 Pa)

表 4 两组血压差值比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on blood pressure difference between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	与同组治疗前的差值	
			收缩压/mm Hg	舒张压/mm Hg
奥美沙坦酯	148	8 周	23.43 ± 12.88	14.06 ± 8.76
		16 周	25.68 ± 13.18	16.07 ± 8.80
阿齐沙坦	151	8 周	22.14 ± 14.12	12.58 ± 8.74
		16 周	24.45 ± 13.75	13.37 ± 8.40*

与奥美沙坦酯组比较: * $P < 0.05$ (1 mm Hg=133 Pa)

* $P < 0.05$ vs olmesartan medoxomil group (1 mm Hg=133 Pa)

3 讨论

高血压是临床常见慢性病,可伴有心、脑、肾等器官的功能或器质性损害,是心脑血管最主要的危险因素,已成为影响全球死亡率的第二大危险因素。有研究显示,2015年我国18岁以上居民高血压患病率为25.2%,45岁及以上人群高血压患病率为34.38%^[5],高血压患者人数超过2.7亿^[6],高血压作为慢性病,需要长期用药以控制血压平稳,这造成患者家庭和社会的负担。

目前市面上现有降压药物种类繁多、规格各异,但从进一步提高治疗效果上看,仍需要更有效的控制血压的药品达到国家高血压防控目标。阿齐沙坦通过与血管平滑肌及肾上腺等组织部位的AT1受体结合,阻断血管紧张素II的血管收缩和醛固酮分泌作用;抑制其强烈的血管收缩作用,降低末梢血管抵抗力,表现出降压作用;阿齐沙坦“快结合慢解离”的分子结构优势使其药效更强、控压时间和稳定性更好。奥美沙坦酯经口服快速被胃肠道吸收,水解为奥美沙坦,可对血管紧张素II受体和血管平滑肌AT1受体的结合进行阻断,对AT1受体的亲和力为AT2受体的12 500倍左右,能够抑制血管收缩,发挥降压效果。另外奥美沙坦酯可使脂质过氧化减轻,快速缓解动脉硬化情况,具有稳定和持久的降压效果,且耐受性高、经济性好^[7-8]。本试验阿齐沙坦组(20 mg/d或40 mg/d)治疗16周后坐位舒张压总下降值为(13.37±8.40) mm Hg,本次试验的有效率和达标率要好于国内外临床试验文献的报道^[9-10],本试验的奥美沙坦酯组的效果也比文献报告好^[11-12]。

经过16周的治疗,阿齐沙坦和奥美沙坦酯均可明显降低受试者的坐位收缩压和舒张压水平,血压达标率和降压有效率均达到理想水平。对治疗16周后坐位舒张压下降值进行两组间非劣效检验,FAS和PPS均提示治疗轻、中度高血压疗效上奥美沙坦酯组非劣于阿齐沙坦组。此外,两组坐位收缩压下降值、达标率和有效率比较差异均没有统计学意义。本试验虽然未能显示阿齐沙坦组疗效非劣效于奥美沙坦酯组,但阿齐沙坦自身的降压效果也相当显著。阿齐沙坦组用药16周后,收缩压比用药前明显的减少了(24.45±13.75) mm Hg。16周末时两组收缩压下降值、血压达标率、降压有效率比较差异均没有统计学意义。这足以说明阿齐沙坦具有

显著的降压效果。另外,阿齐沙坦的不良事件发生情况与文献报道的情况相近^[13]。

综上所述,有效性方面,阿齐沙坦组疗效未达非劣效于奥美沙坦酯组,但阿齐沙坦自身的降压效果显著并具临床意义;安全性方面,阿齐沙坦组与奥美沙坦酯组不良事件、严重不良事件、不良反应发生率相当,安全性良好。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 中国居民营养与健康现状 [J]. 中国心血管病研究杂志, 2004(12): 919-922.
- [2] 孟璐, 丁琮洋, 李颖, 等. 血管紧张素II受体拮抗药阿齐沙坦的研究进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(12): 716-720.
- [3] Angeloni E. Azilsartan medoxomil in the management of hypertension: an evidence-based review of its place in therapy [J]. *Core Evid*, 2016, 11: 1-10.
- [4] 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.
- [5] 陈伟伟. 中国心血管病报告2015 [J]. 中华医学信息导报, 2016(12): 11.
- [6] 袁姣, 武青松, 雷枢, 等. 我国中老年人群高血压流行现状及影响因素研究 [J]. 中国全科医学, 2020, 23(34): 4337-4341.
- [7] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告2016》概要 [J]. 中国循环杂志, 2017, 32(6): 521-530.
- [8] 谢静, 闵青. 奥美沙坦酯与氨氯地平联合氢氯噻嗪治疗高血压的临床研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(9): 1819-1822.
- [9] Megha G, Geetesh M, Alok S, et al. Efficacy and safety of azilsartan medoxomil and telmisartan in hypertensive patients: A randomized, assessor-blinded study [J]. *Saudi J Med Med Ences*, 2020, 8(2): 87-94.
- [10] Ami K, Gee-Hee K. A systematic review: single-pill combination therapy of Azilsartan Medoxomil/Chlorthalidone—one of novel choice in the treatment of hypertension [J]. *Clin Ther*, 2020, 42(7): 1390-1403.
- [11] 曹旺, 刘永军. 阿齐沙坦酯治疗原发性高血压安全性和有效性的Meta分析 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(11): 1313-1320.
- [12] 郎晓青. 奥美沙坦酯与坎地沙坦酯降压疗效的对比研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(63): 127-132.
- [13] Zhang Y, Yu H J, Shao K M, et al. Efficacy and safety of different doses of azilsartan medoxomil in patients with hypertension: A protocol of a network meta-analysis [J]. *Med*, 2019, 98(36): e17050-e17050.