

阿齐沙坦酯治疗原发性高血压安全性和有效性的 Meta 分析

曹 旺,刘永军

(中国药科大学国际医药商学院,南京 211198)

[摘要] 目的:评价阿齐沙坦酯(azilsartan medoxomil, AZL-M)治疗原发性高血压的安全性及有效性。方法:检索 PubMed、Embase、Cochrane、Web of Science、中国知网、万方、维普等数据库中关于阿齐沙坦酯治疗原发性高血压的随机对照试验,筛选符合纳入标准的文献并进行文献质量评价,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 8 篇 RCT,6 148 例患者。阿齐沙坦酯治疗组不良事件的发生率无显著性差异(OR = 1.03, 95% CI: 0.94 ~ 1.14, $P = 0.51$),导致停药的不良事件发生率也无显著性差异(OR = 1.09, 95% CI: 0.84 ~ 1.41, $P = 0.52$)。与其他药物相比,阿齐沙坦酯治疗有更高的收缩压响应率(OR = 1.34, 95% CI: 1.02 ~ 1.74, $P < 0.000 01$)和血压响应率(OR = 2.2, 95% CI: 1.82 ~ 2.66, $P < 0.000 01$)。结论:阿齐沙坦酯治疗原发性高血压疗效显著,且不良反应事件的发生率与其他现有治疗药物相当。

[关键词] 阿齐沙坦酯;原发性高血压;治疗响应率;安全性;Meta 分析

[中图分类号] R969.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2020)11-1313-08

Safety and efficacy of azilsartan medoxomil in the treatment of primary hypertension: a Meta-analysis

CAO Wang, LIU Yong-jun

(School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the safety and efficacy of azilsartan medoxomil (AZL-M) in the treatment of primary hypertension. **Methods:** Randomized controlled trials of azilsartan medoxomil for treating primary hypertension were searched in PubMed, Embase, Cochrane, Web of Science, CNKI, Wangfang and VIP databases. The Jadad scale was used to assess quality of the included trials and RevMan 5.3 software was used for Meta-analysis. **Results:** Eight RCTs, including 6 148 patients, were enrolled in this study. There was no significant difference in the incidence of adverse events (AEs) among AZL-M and other drugs for hypertension (OR = 1.03, 95% CI: 0.94 ~ 1.14, $P = 0.51$), either the rate of AEs leading to discontinuation (OR = 1.09, 95% CI: 0.84 ~ 1.41, $P = 0.52$). Compared with other drugs, AZL-M showed a better improvement in response rate of systolic blood pressure (OR = 1.34, 95% CI: 1.02 ~ 1.74, $P < 0.000 01$) and blood pressure (OR = 2.2, 95% CI: 1.82 ~ 2.66, $P < 0.000 01$). **Conclusion:** AZL-M has a significant clinical efficacy and a comparable safety in treating primary hypertension.

[Key words] azilsartan medoxomil; primary hypertension; response rate; safety; Meta-analysis

[作者简介] 曹旺,女,硕士研究生,主要从事药物经济学和医药产业政策的研究、卫生技术评估工作。E-mail: 708827730@qq.com。

[通讯作者] 刘永军,男,副教授,硕士生导师,博士,主要从事卫生经济学和医药产业政策的研究。E-mail: yongjunliu@163.com。

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,是心脑血管病最主要的危险因素,已成为影响全球死亡率的第二大危险因素。我国高血压患病率呈现总体上升趋势,18岁以

上居民高血压患病率为 25.2%^[1], 血压患者人数超过 2.7 亿例^[2], 而高血压的知晓率、治疗率和控制率仅有 37.7%、36% 和 22.9%^[3]。高血压作为慢性病, 需要长期用药以控制血压平稳, 造成患者家庭和社会的负担。2013 年我国因高血压患病带来的直接经济负担达 2 103 亿元, 占中国卫生总费用的 6.61%^[4]。目前市面上现有降压药物种类繁多、规格各异, 多数纳入医保, 致力于降低高血压患者的治疗负担。但从进一步提高诊疗质量上看, 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。阿齐沙坦酯 (azilsartan medoxomil, AZL-M) 是新的血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB), 可在肠道或血浆中被水解为阿齐沙坦, 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。AZL-M “快结合慢解离”的分子结构优势使其药效更强、控压时间和稳定更好。AZL-M 于 2011 年获 FDA 批准上市^[5], 目前正在申报进入中国市场, 因此有必要对 AZL-M 治疗原发性高血压的安全性和有效性进行 Meta 分析, 为 AZL-M 在高血压患者中的应用提供一定的循证证据。

资料和方法

1 纳入标准

1.1 研究类型 AZL-M 治疗原发性高血压的临床随机对照试验 (RCT)。

1.2 研究人群 轻中度原发性高血压患者, 年龄 ≥ 18 岁, 性别不限。根据《2017 年 AHA/ACC 新指南高血压诊断标准》, 定义收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 在 130 ~ 180 mmHg, 舒张压 (diastolic blood pressure, DBP) 在 80 ~ 110 mmHg 为轻中度高血压患者, 即本文目标人群。排除继发性高血压、有心脑血管疾病、肝肾功能障碍、糖尿病、妊娠期患者。

1.3 干预措施 试验组药物为 AZL-M (剂量包括 5, 10, 20, 40, 80 mg *qd*), 对照组包括安慰剂及其他降压药物。

1.4 结局指标 ① 疗效指标。治疗后患者血压响应率。患者 DBP 响应定义为 DBP 值 < 90 mmHg 和/或较基线减少 ≥ 10 mmHg, SBP 响应定义为 SBP 值 < 140 mmHg 和/或较基线减少 ≥ 20 mmHg, BP 响应定义为 DBP 和 SBP 同时响应。② 安全性指标: 不良反应事件发生率; 因不良反应退出试验的发

生率。

2 排除标准

① 重复发表的文献。② 会议摘要。③ 试验组和对照组患者基线特征有统计学差异。④ 动物实验。⑤ 干预方案为联合用药的研究。⑥ 无临床对照研究。

3 检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane、Web of Science、中国知网、万方、维普等数据库。英文检索词包括 “Azilsartan medoxomil, AZL-M, TAK-491, essential hypertension, primary hypertension” 等, 中文检索词包括 “阿齐沙坦 (酯)、TAK-491、原发性高血压” 等。检索时间从建库时间到 2019 年 10 月。

4 资料提取与质量评价

由 2 位研究者根据文献纳排标准进行文献筛选, 通过去重、初筛、复筛最后确定纳入文献, 如意见不一致, 则可邀请第 3 位研究者再次进行筛选工作。提取资料内容包括第一作者、论文发表年份、患者基本基线特征、干预方案及剂量、治疗时间、样本量、结局指标等。

根据 Cochrane 系统评价手册中的倚风险评估表对纳入文献进行质量评价, 并采用 Jadad 量表对文献质量进行评判^[6]: 随机、分配隐藏和双盲恰当分别为 2 分, 不清楚为 1 分, 不恰当为 0 分; 退出或失访描述为 1 分, 未进行描述者为 0 分。满分为 7 分, 总分 < 4 分则文献质量较低。

5 统计学方法

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。分类变量采用比值比 (odds ratio, OR) 为分析统计量。通过卡方检验判定研究之间的异质性, 若无异质性, 则采用固定效应模型; 若有异质性, 则需要寻找异质性原因, 采用亚组分析, 在排除明显临床异质性的影响后, 采用随机效应模型。

结 果

1 文献检索结果

按照检索策略进行检索, 共检索到 150 篇文献, 利用 Endnote 软件和手工去重后得到 45 篇文献。通过文献标题、摘要、全文逐层筛选后, 最终纳入 8 篇 RCT^[7-14], 6 148 例患者。文献检索及筛选流程见图 1。纳入文献均为英文文献, 基本特征见表 1。

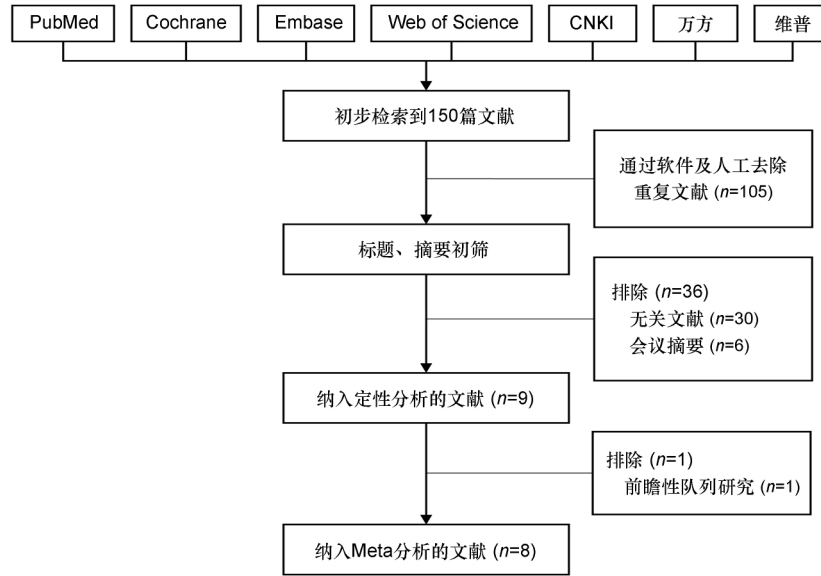


图1 文献筛选流程

表1 纳入研究情况

	干预措施	例数	中位年龄/岁	性别占比(男/女)	治疗时间/周
Juhasz 等 ^[7] 2018	阿齐沙坦酯 40 mg	132	59.8	72% /28%	6
	阿齐沙坦酯 80 mg	131	58.3	71.5% /28.5%	
	安慰剂	65	58.8	78.5% /21.5%	
Perez 等 ^[8] 2016	阿齐沙坦酯 5mg	65	54	45% /55%	8
	阿齐沙坦酯 10 mg	63	56.5	51% /49%	
	阿齐沙坦酯 20 mg	64	54.6	47% /53%	
	阿齐沙坦酯 40 mg	62	55.3	53% /47%	
	阿齐沙坦酯 80 mg	64	53.5	44% /56%	
	奥美沙坦酯 20 mg	63	53.4	54% /46%	
	安慰剂	61	56	52% /48%	
	阿齐沙坦酯 10mg	133	68	58% /42%	
Takahara 等 ^[9] 2014	坎地沙坦酯 8 mg	176	66	59% /41%	16
	阿齐沙坦酯 40mg	295	53.9	53.9% /46.1%	
Bonner 等 ^[10] 2013	阿齐沙坦酯 80 mg	294	53.7	53.7% /46.3%	24
	雷米普利 10 mg	295	56.8	49.5% /50.5%	
Rakugi 等 ^[11] 2012	阿齐沙坦酯 10mg	319	57	58.8% /41.2%	16
	坎地沙坦酯 8 mg	316	56.9	63.4% /36.6%	
Sica 等 ^[13] 2011	阿齐沙坦酯 40mg	327	57.8	50.2% /49.8%	24
	阿齐沙坦酯 80 mg	329	56.8	51.4% /48.6%	
	缬沙坦 320 mg	328	58.1	53.7% /46.3%	
Bakris 等 ^[12] 2011	阿齐沙坦酯 20mg	283	57.1	47% /53%	6
	阿齐沙坦酯 40 mg	283	57.4	50.2% /49.8%	
	阿齐沙坦酯 80 mg	285	58.1	52.3% /47.7%	
	奥美沙坦酯 40 mg	282	58.9	49.6% /50.4%	
	安慰剂	142	59.4	53.5% /46.5%	
White 等 ^[14] 2011	阿齐沙坦酯 40mg	280	57	35% /47%	6
	阿齐沙坦酯 80 mg	285	56	53% /47%	
	缬沙坦 320 mg	282	55	54% /46%	
	奥美沙坦酯 40 mg	290	56	55% /45%	
	安慰剂	154	56	58% /42%	

2 质量评价

7 项研究报道了退出和失访例情况 综合 Jadad 得分均在 5 分及以上,见表 2。

本研究纳入的 8 项 RCT 均为随机、双盲临床试验 其中 4 项具体描述了随机序列产生的具体方法,

表 2 纳入研究质量

文献	随机序列生成	分配隐蔽性	盲法	数据是否完整报道	是否选择报道结果	失访/退出	Jadad 评分
Juhasz 等 ^[7] 2018	不清楚	不清楚	双盲	是	否	报道	5
Perez 等 ^[8] 2016	集中式交互式声控应答系统	不清楚	双盲	是	否	报道	6
Takahara 等 ^[9] 2014	偏置硬币法	不清楚	双盲	是	否	未提及	5
Bonner 等 ^[10] 2013	不清楚	不清楚	双盲	是	否	报道	5
Rakugi 等 ^[11] 2012	不清楚	不清楚	双盲	是	否	报道	5
Sica 等 ^[13] 2011	分层随机	不清楚	双盲	是	否	报道	6
Bakris 等 ^[12] 2011	分层随机	不清楚	双盲	是	否	报道	6
White 等 ^[14] 2011	不清楚	不清楚	双盲	是	否	报道	5

3 不良事件发生率

Meta 分析显示 2 组患者不良反应事件发生率无显著差异 OR = 1.03 95% CI: 0.94 ~ 1.14 P = 0.51。

共纳入 5 项研究^[8, 10, 12-14],各研究间无异质性 (P = 0.93, I² = 0%) ,采用固定效应模型(见图 2)。

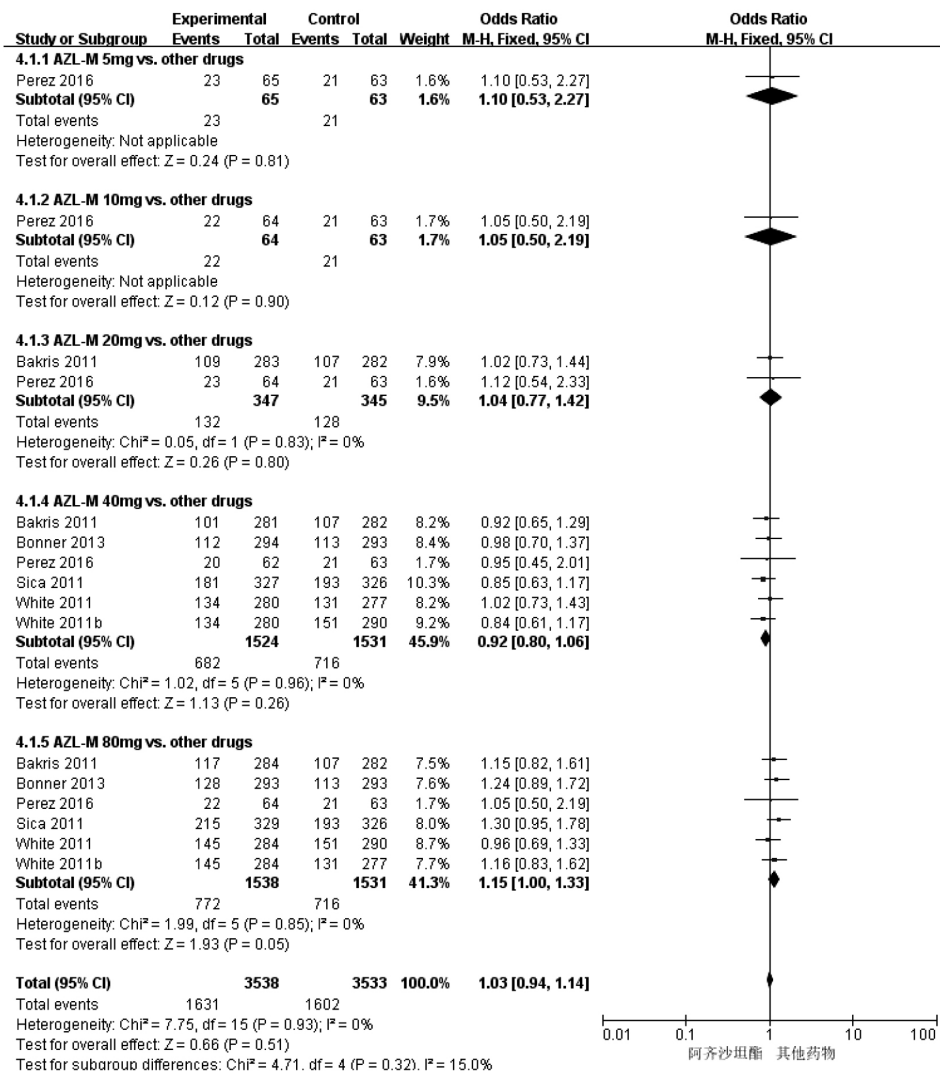


图 2 阿齐沙坦酯组与其他药物组不良反应事件发生率比较的 Meta 分析森林图

4 不良反应导致退组率

共纳入 5 项研究^[8,10,12-14],各研究间无异质性 ($P = 0.82$, $I^2 = 0\%$) ,采用固定效应模型(见图 3)。

Meta 分析显示 2 组患者因不良反应导致退组率无显著差异,OR = 1.09,95% CI: 0.84 ~ 1.41, $P = 0.52$ 。

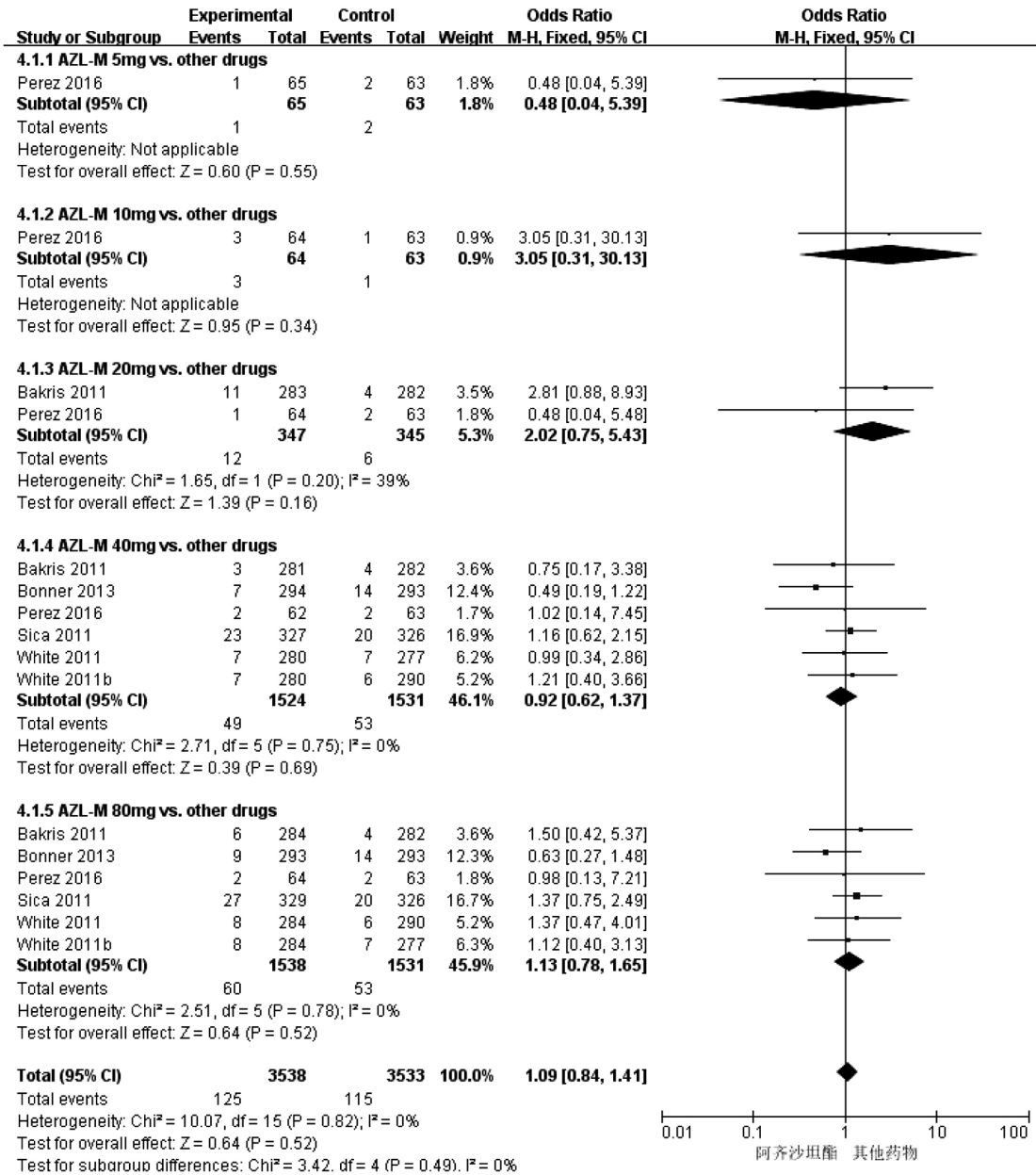


图 3 阿齐沙坦酯组与其他药物组因不良事件退组率比较的 Meta 分析森林图

5 响应率

5.1 SBP 响应率 2 项研究^[7,14] 比较了阿齐沙坦酯和安慰剂,各研究间无异质性 ($P = 0.30$, $I^2 = 18\%$) ,采用固定效应模型(见图 4)。另有 4 项研究^[10,12-14] 比较了阿齐沙坦酯和其他药物,研究存在

异质性 ($P < 0.000 01$, $I^2 = 81\%$) ,采用随机效应模型(见图 5)。Meta 分析结果显示 2 组患者 SBP 响应率有显著差异,且 80 mg 阿齐沙坦酯治疗后,患者的 SBP 响应率显著提高。

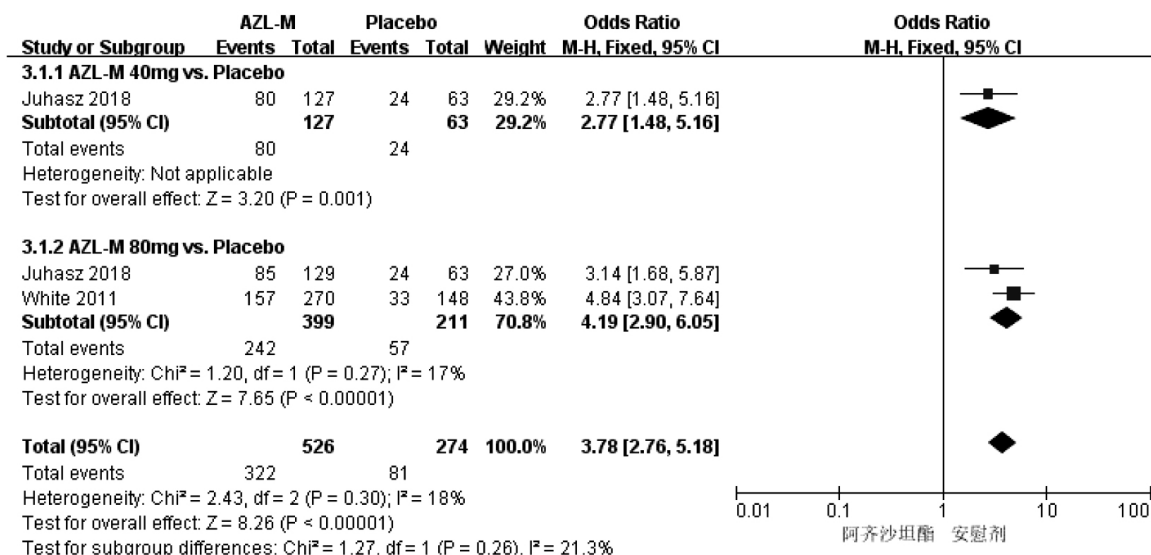


图 4 阿齐沙坦酯组与安慰剂组 SBP 响应率比较的 Meta 分析森林图

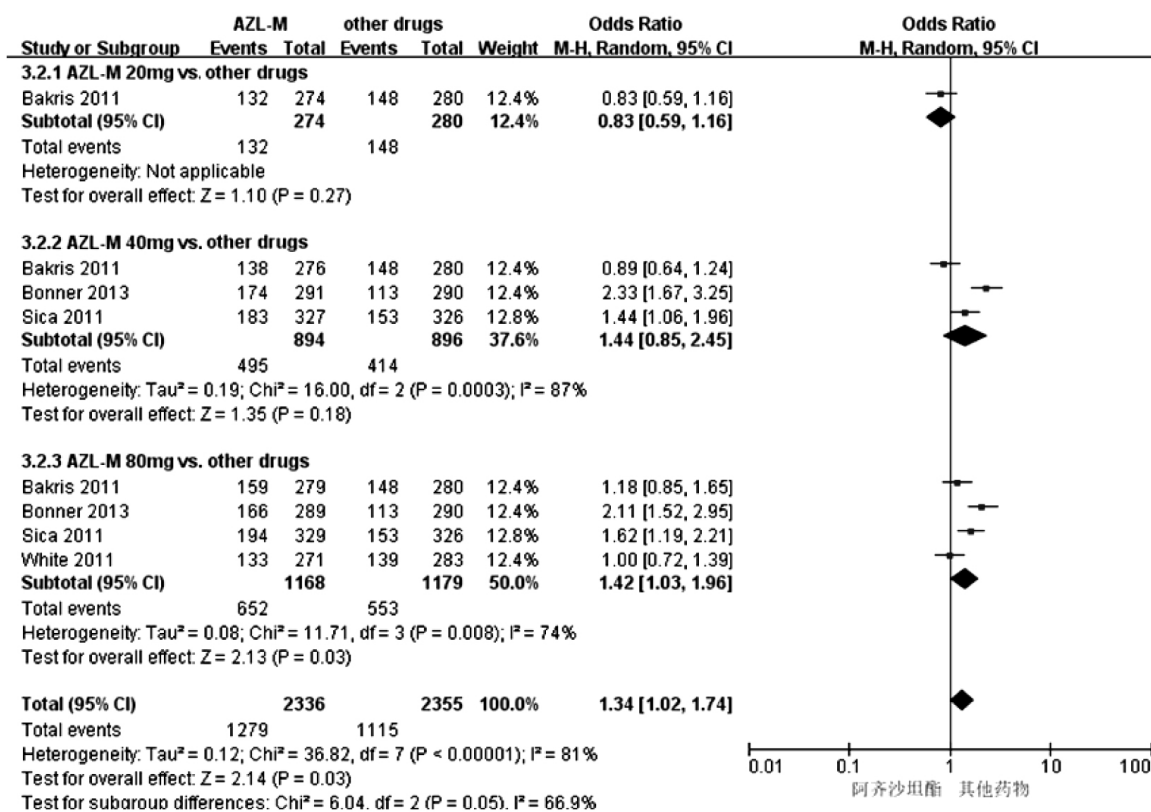


图 5 阿齐沙坦酯组与其他药物组 SBP 响应率比较的 Meta 分析森林图

5.2 BP 响应率 2 项研究^[10-11]比较了阿齐沙坦酯和其他药物治疗下患者 BP 的响应率。各研究间无异质性($P = 0.88, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型

(见图 6)。Meta 分析结果显示 2 组患者 BP 响应率有显著差异,使用阿齐沙坦酯治疗后患者的 BP 响应率高。

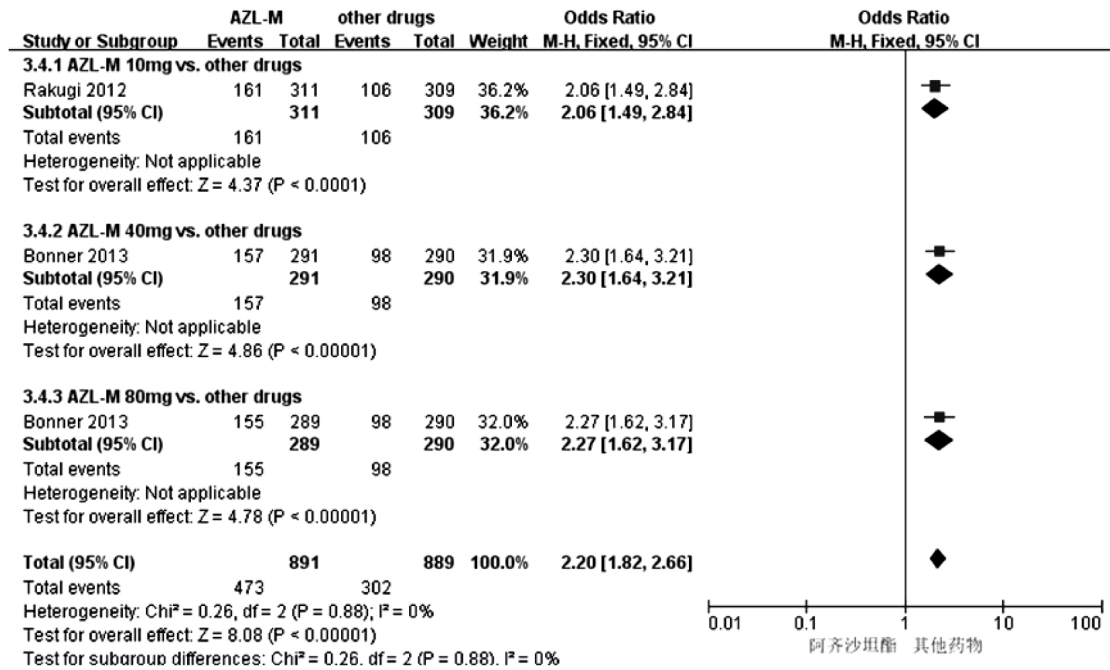


图6 阿齐沙坦酯组与其他药物组 BP 响应率比较的 Meta 分析森林图

6 小结

ARB 类降压药通过 AT1 受体、AT2 受体为靶点发挥降压作用。阿齐沙坦酯作为新型 ARB 类降压药物,与其他 ARB 类降压药相比具有药效强、应用剂量小、维持时间长、峰值高等特点,在多项临床研究中证实安全性不劣于现阶段 ARB 类药物,且疗效优于其他 ARB 类。此外,临床前研究结果也表明,其能通过多种机制降低心血管疾病风险和糖尿病风险,控制高血压患者疾病进展心血管并发症的风险^[15]。

本次研究采用 Meta 分析评价阿齐沙坦酯治疗成人原发性高血压的安全性和有效性。安全性结果显示,与其他类降压药物相比,阿齐沙坦酯治疗组患者不良反应总发生率、患者因不良反应事件退组率均无统计学差异,亚组分析结果显示,在阿齐沙坦酯剂量从 5 mg 增加到 80 mg 时,患者耐受性良好。有效性分析结果显示,与安慰剂和其他治疗药物相比,阿齐沙坦酯治疗可以显著改善患者血压情况,患者 SBP 响应率和 BP 响应率均有显著提高。

综上所述,基于当前证据,阿齐沙坦酯可以更好地控制患者血压,不良反应较轻且患者耐受度高,应用治疗可以提高初诊原发性高血压患者血压控制率。目前中国 III 期临床也在开展中,未来进一步研究可以考虑加入中国人群研究结果,以更好地评估

阿齐沙坦酯在我国高血压患者治疗中的安全性和有效性,以支持药品的临床使用,为临床用药提供可信用度更高的中国证据。

[参 考 文 献]

- [1] 李立明,饶克勤,孔灵芝,等. 中国居民 2002 年营养与健康状况调查[J]. 中华流行病学杂志,2005,26(7): 478-484.
- [2] 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.
- [3] LU JP, LU Y, WANG XC, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: data from 1.7 million adults in a population-based screening study (China PEACE Million Persons Project) [J]. *Lancet*, 2017, 390(10112): 2549-2558.
- [4] 陈伟伟. 中国心血管病报告 2015 [J]. 中华医学信息导报, 2016(12): 11.
- [5] JONES JD, JACKSON SH, AGBTON C et al. Azilsartan medoxomil (edarbi): the eighth angiotensin II receptor blocker [J]. *P&T*, 2001, 323(7303): 42-46.
- [6] JÜNI P, ALTMAN DG, EGGER M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials [J]. *BMJ*, 2001, 323(7303): 42-46.
- [7] JUHASZ A, WU JT, HISADA M, et al. Efficacy and safety of azilsartan medoxomil, an angiotensin receptor blocker, in Korean patients with essential hypertension [J]. *Clin Hypertens*, 2018, 24(1): 2.
- [8] PEREZ A, CAO C. The impact of azilsartan medoxomil treatment (capsule formulation) at doses ranging from 10 to 80 mg: significant, rapid reductions in clinic diastolic and systolic blood pressure [J]. *J Clin Hypertens*, 2017, 19(3): 312-321.
- [9] TAKAHARA M, SHIRAIWA T, SHINDO M, et al. Efficacy and safety of 10-mg azilsartan compared with 8-mg candesartan cilexetil in Japanese patients with hypertension: a randomized cross-over non-inferiority trial [J]. *Hypertens Res*, 2014, 37(9):

852 - 857.

- [10] BONNER G ,BAKRIS GL ,SICA D ,*et al.* Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril [J]. *J Hum Hypertens* ,2013 ,27(8) : 479 - 486.
- [11] RAKUGI H ,ENYA K ,SUGIURA K ,*et al.* Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I-II essential hypertension: a randomized , double-blind clinical study [J]. *Hypertens Res* ,2012 , 35(5) : 552 - 558.
- [12] BAKRIS GL ,SICA D ,WEBER M ,*et al.* The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure [J]. *J Clin Hypertens* ,2011 ,13(2) : 81 - 88.
- [13] SICA D , WHITE WB , WEBER MA , *et al.* Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring [J]. *J Clin Hypertens* ,2011 ,13(7) : 467 - 472.
- [14] WHITE WB ,WEBER MA ,SICA D ,*et al.* Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension [J]. *Hypertension* ,2011 , 57(3) : 413 - 420.
- [15] IWAI M , CHEN R , IMURA Y , *et al.* TAK-536 , a New AT1 Receptor Blocker , Improves Glucose Intolerance and Adipocyte Differentiation [J]. *Amer J Hypertens* ,2007 ,20(5) : 586.

编辑:王宇梅/接受日期:2020 - 01 - 27