

奥美沙坦与替米沙坦治疗老年轻、中度原发性高血压患者8周的疗效比较

岳玲, 丁薇, 倪秀石

(上海交通大学附属上海市第一人民医院老年科, 上海 200080)

[摘要] **目的** 通过与替米沙坦比较评价奥美沙坦治疗老年轻、中度原发性高血压的安全性及临床效果。**方法** 采用随机双盲对照平行分组的方法共入选 150 例老年轻中度高血压患者,按 1:1 比例随机分为两组。分别接受奥美沙坦 20 mg 或替米沙坦 80 mg,1 次/天。连续用药 4 周后进行血压评价,如果患者舒张压(DBP)仍 ≥ 90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),则试验药物剂量加倍,直至 8 周试验结束;治疗 4 周后 DBP < 90 mm Hg 的患者则维持原剂量继续治疗至第 8 周。**结果** 治疗 4 周后,奥美沙坦组坐位 DBP 谷值平均下降 11.35 mm Hg,替米沙坦组平均下降 8.47 mm Hg,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗 8 周后,奥美沙坦组坐位 DBP 谷值平均下降 13.01 mm Hg,替米沙坦组平均下降 10.87 mm Hg,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗 4 周后,两组有效病例数和有效率相当, $P > 0.05$;治疗 8 周后,奥美沙坦组有效数为 65 例(86.7%),替米沙坦组有效数为 54 例(72.0%),两组间差异有统计学意义($P < 0.05$);随着治疗的进展,肾小球滤过率、肌酐清除率较治疗前升高,尿素氮、血肌酐明显降低($P < 0.01$),奥美沙坦组较替米沙坦组下降更显著($P < 0.01$)。替米沙坦组不良反应总发生率 10.7% 显著高于奥美沙坦组的 2.7% ($P < 0.05$)。**结论** 奥美沙坦每日口服 20~40 mg 能够有效地治疗老年轻、中度原发性高血压。较每日口服替米沙坦 80~160 mg/d 效果更值得肯定,可有效保护肾功能,且耐受性好,安全可靠。

[关键词] 高血压;血管紧张素 II 型受体拮抗剂;老年人

中图分类号:R544.11 文献标识码:A DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2017.01.011

Comparison the efficacy and safety between olmesartan and telmisartan in treatment of elderly patients with mild to moderate essential hypertension Yue Ling, Ding Wei, Ni Xiushi (Department of Geriatrics, Shanghai General Hospital, Medical College, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China)

Corresponding author: Ni Xiushi, Email: drnixiushi@sina.com

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical effect and safety of Olmesartan in treatment of mild, moderate primary hypertension. **Methods** 150 patients with mild and moderate hypertension were randomly divided into two groups, each was 75 cases. The control group was treated with only olmesartan, 20 mg/time, 1 time/d. The control group was given Telmisartan, 40 mg/time, 1 time/d. Compared the change of blood pressure and the incidence of adverse reactions after 2 months. **Results** The total efficiency of two groups were 98.7% and 89.3%, respectively, the difference was significant ($P < 0.05$). At the end of the treatment, the two groups had the increase of the dosage of 22.7%, 8%, and the difference of the two groups was statistically significant ($P < 0.01$). After treatment, 24 h mean blood pressure were statistically decreased ($P < 0.05$); And after 2 w, the reduction range of blood pressure between in two groups had significant difference ($P < 0.05$). With the development of treatment, GFR, Ccr has increased, BUN and Scr had decreased the observation group was significantly lower than the control group ($P < 0.01$). The total incidence rate of control group was 10.7%, that was significant higher than that with observation group of 2.7% ($P < 0.05$). **Conclusion** The Olmesartan is an effective drug in the treatment of elderly patients with mild, moderate primary hypertension with better safe and reliable.

[Key words] Hypertension; Angiotensin II type 2 receptor blockers; Aged

作者简介:岳玲,副主任医师,Email:pl13386259636@163.com

通信作者:倪秀石,主任医师,硕士生导师 Email:dmixiushi@sina.com

高血压已经成为临床常见的疾病之一,其中以老年患者居多。随着年龄的增长,机体往往合并较多的疾病,加之代谢减慢,血压的控制则并非易事^[1]。沙坦类是临床上常用的降压药,因无血管紧张素类药物引起的干咳、皮疹等不良反应,得到了普遍推广。奥美沙坦是一种新型口服血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB),它可以选择性竞争抑制血管紧张素Ⅱ与血管紧张素Ⅱ1型受体(AT₁)结合,强效阻断肾素-血管紧张素系统,扩张全身血管,从而起到降压作用^[1]。我科应用奥美沙坦与替米沙坦对老年轻中度原发性高血压患者进行治疗,并对比分析了两种药物的治疗效果与安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料 连续收集2013年10月至2015年12月于我科就诊的轻、中度原发性高血压患者150例相关资料,均符合《中国高血压指南》(2010年修订版)中相关诊断标准:3次坐位舒张压(DBP)平均值90~110 mm Hg,同时3次坐位收缩压(SBP)平均值<180 mm Hg;24 h动态血压监测平均DBP≥82 mm Hg。剔除标准:(1)继发性高血压;(2)合并严重心脑血管并发症者;(3)明显肝、肾功能异常;(4)双侧肾动脉狭窄、孤立肾合并肾动脉狭窄、肾移植后;(5)胰岛素依赖型糖尿病;(6)未控制的非胰岛素依赖型糖尿病;(7)高钾血症;(8)不能或不愿签署知情同意书者;(9)试验期间患者需服用其他影响血压的药物。全部患者随机按比例1:1分为两组。两组患者性别、年龄、血压等均差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

1.2 研究方法

1.2.1 研究药物 奥美沙坦酯组给予奥美沙坦酯片(第一三共制药有限公司生产)。替米沙坦组给予替米沙坦(北京巨能制药有限责任公司生产)。

1.2.2 研究步骤 (1)筛选期:对患者进行详细体检和病史回顾,进行心电图、实验室检查。(2)安慰剂导入期:所有入选者停用原用的降压药物及与本试验禁止使用的其他药物,服用奥美沙坦安慰剂20 mg和替米沙坦安慰剂40 mg,每天口服1次,共计2周,所

有患者经可能在每日同一时间服用试验药物,再评估是否符合入选标准。(3)治疗期:评估符合入选/排除标准的患者按照1:1的比例随机分配,起始分别接受奥美沙坦20 mg和替米沙坦安慰剂40 mg或替米沙坦40 mg和奥美沙坦安慰剂20 mg的治疗,每日口服1次,连续8周。连续用药4周后进行血压评价,如果患者舒张压(DBP)≥90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),则试验药物剂量加倍;如DBP<90 mm Hg,可继续维持原剂量治疗直至8周。治疗期间每14天随访1次,发放试验药物及调整试验药物剂量,进行血压和心率测定、体检。8周治疗后再进行心电图和实验室检查。记录用药的依从性和所发生的不良事件,8周治疗结束后检查。全部患者治疗前后应用全自动生化分析仪测定尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、肾小球滤过率(GFR)以及肌酐清除率(Ccr)。

1.3 疗效指标与评定 主要疗效指标:比较两组治疗8周后坐位DBP谷值与基线DBP谷值的差值。次要疗效指标:比较两组治疗8周后坐位SBP谷值与基线SBP谷值的差值;比较两组治疗4周后坐位DBP、坐位SBP谷值与基线谷值的差值;比较两组治疗4周后与治疗8周后有效病例数。有效的定义根据卫生部制定的心血管系统用药临床研究指导原则为治疗后DBP下降<10 mm Hg,但已降低至<90 mm Hg,或DBP下降10~19 mm Hg,或SBP下降≥30 mm Hg;随访时常规体格检查,调查并记录不良事件发生情况。

疗效判断标准:组内比较基线和治疗后第8周的差异采用方差分析模型进行分析,双侧检验 $P<0.05$ 时认为差异有统计学意义;组间比较,当两组间均数差异的95%可信区间的上限<3 mm Hg,认为奥美沙坦疗效非劣效于替米沙坦。同时根据 F 检验的 P 值判断组间差异是否有统计学意义,若有意义,则进一步通过比较两组的最小二乘均数判断何者为优。

1.4 统计学处理 采用SPSS17.0软件对数据进行统计学分析,各组治疗前后计量资料比较行 t 检验,组内及组间比较行方差分析,两两比较行LSD- t 检验,有效数、有效率及安全性比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 两组患者基线资料

组别	例数	性别(例)		年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	血压($\bar{x} \pm s$,mm Hg)		病程($\bar{x} \pm s$,年)
		男	女		SBP	DBP	
对照组	75	38	37	66.5 ± 3.5	151.4 ± 0.6	100.4 ± 4.95	24.7 ± 2.8
观察组	75	43	32	65.7 ± 2.9	152.3 ± 12.9	101.8 ± 5.32	24.4 ± 2.5

2 结果

2.1 两组患者治疗效果及治疗前后血压的变化如表2所示,治疗4周后,奥美沙坦组坐位DBP谷值平均下降11.35 mm Hg,替米沙坦组平均下降8.47 mm Hg,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗8周后,奥美沙坦组坐位DBP谷值平均下降13.01 mm Hg,替米沙坦组平均下降10.87 mm Hg,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗4周后,两组有效病例数和有效率相当($P > 0.05$)。

治疗4周后,两组坐位DBP、SBP谷值均较基线时明显下降,组内比较, $P < 0.01$ 。组间比较,奥美沙坦组坐位DBP、SBP谷值下降的幅度大于替米沙坦组,组间比较 $P < 0.05$,奥美沙坦优于替米沙坦。治疗8周后,两组坐位SBP谷值均较基线时明显下降,组内比较, $P < 0.01$;组间比较,奥美沙

坦组坐位SBP谷值下降的幅度大于替米沙坦组($P < 0.05$)。治疗4周后,奥美沙坦酯组和替米沙坦组的有效病例数和有效率分别为51例(68.0%)和43例(57.3%),奥美沙坦组均高于替米沙坦组,组间 χ^2 检验比较, $P < 0.05$,奥美沙坦组优于替米沙坦组,奥美沙坦组起效比替米沙坦组更快。治疗8周后,奥美沙坦组有效数和有效率为65例(86.7%),替米沙坦组有效数为54例(72.0%),两组间有效病例数和有效率差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 治疗前后肾功能指标的变化 随着治疗的进展,GFR、CCr较治疗前有明显升高,其中观察组升高较对照组更明显($P < 0.05$);Scr与治疗前相比有显著性降低($P < 0.01$),观察组较对照组下降更明显($P < 0.01$)。见表3。

表2 两组治疗第4周、第8周与基线坐位DBP和SBP谷值比较($\bar{x} \pm s$, mm Hg)

组别	例数	DBP 谷值					P 值
		基线	第4周	第8周	基线与第4周差值	基线与第8周差值	
奥美沙坦组	75	99.47 ± 4.81	88.12 ± 6.03	86.46 ± 6.34	-11.35 ± 6.93	-13.01 ± 7.12	<0.01
替米沙坦组	75	99.25 ± 3.13	90.78 ± 5.96	88.38 ± 7.16	-8.47 ± 5.89	-10.87 ± 6.65	<0.01
P 值		>0.05	<0.05	<0.01	<0.05	<0.01	

组别	例数	SBP 谷值					P 值
		基线	第4周	第8周	基线与第4周差值	基线与第8周差值	
奥美沙坦组	75	151.42 ± 13.13	135.12 ± 13.66	133.15 ± 15.13	-16.30 ± 13.34	-18.27 ± 14.57	<0.01
替米沙坦组	75	151.27 ± 12.97	137.18 ± 14.17	135.02 ± 16.27	-14.09 ± 13.27	-16.25 ± 12.84	<0.01
P 值		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	

表3 两组患者治疗前后肾功能指标的变化对比($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	GFR (ml/L)				
		治疗前	治疗后2周	治疗后4周	治疗后6周	治疗后8周
对照组	75	111.1 ± 13.4	114.5 ± 14.1	116.2 ± 15.0	118.7 ± 16.3	120.5 ± 15.8
观察组	75	110.8 ± 15.2	117.6 ± 18.7	121.8 ± 17.2	126.5 ± 18.7	130.9 ± 17.5

组别	例数	Ccr (L/24h)				
		治疗前	治疗后2周	治疗后4周	治疗后6周	治疗后8周
对照组	75	114.2 ± 17.8	114.9 ± 15.3	115.2 ± 17.8	116.3 ± 16.9	117.6 ± 20.3
观察组	75	113.5 ± 18.4	115.8 ± 20.3	117.4 ± 22.1	119.2 ± 18.5	121.6 ± 18.3

组别	例数	BUN (mmol/L)				
		治疗前	治疗后2周	治疗后4周	治疗后6周	治疗后8周
对照组	75	5.34 ± 0.91	5.11 ± 0.94	5.03 ± 0.87	4.96 ± 0.94	4.80 ± 0.98
观察组	75	5.40 ± 0.93	5.21 ± 0.91	5.18 ± 0.94	4.95 ± 0.98	4.69 ± 0.98

组别	例数	Scr (μmol/L)				
		治疗前	治疗后2周	治疗后4周	治疗后6周	治疗后8周
对照组	75	93.8 ± 22.7	93.3 ± 22.3	93.0 ± 21.9	92.6 ± 22.0	92.2 ± 22.4
观察组	75	92.4 ± 22.3	93.0 ± 22.1	92.6 ± 21.5	91.3 ± 21.7	80.9 ± 22.3

2.3 安全性评价 实验室检查两组患者血常规、血生化均在正常范围。未见心脑血管、低血压事件发生。其中替米沙坦组出现头晕3例,心悸3例,头痛2例,不良反应总发生率10.7% (8/75);奥美沙坦组出现恶心呕吐2例,未见有心悸出现,不良反应总发生率2.7% (2/75)。全部患者均无需特殊治疗可自行好转。替米沙坦组不良反应发生率显著高于奥美沙坦组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

奥美沙坦酯为非肽类血管紧张素 II (AT- II) 受体拮抗剂,一方面有效阻断血管紧张素 II 的收缩血管,另一发面可阻断血管紧张素与血管紧张素 II 结合。有学者指出,奥美沙坦不仅可以控制原发性轻、中度高血压,而且能够有效清除血浆内 hs-CRP、IL-6 等炎性因子,减轻对血管的损伤^[2]。以往临床上常用的降压药尽管可在短时间内起效,但大多无法平稳的降压,且两次用药间隔期间的降压效果并不持久,致使 24 h 血压存在波动,进而造成靶器官受损。研究证实,奥美沙坦酯治疗中度原发性高血压的效果良好,其降压持续时间长,用药后 24 h 血压稳步降低,避免了血压快速波动对靶器官的损伤,这也是其他药物无比拟的优势^[3,4]。替米沙坦与奥美沙坦属同类药物,作用机制与后者也相同,且是 AT₁ 受体阻断药中清除半衰期最长的药,其在轻中度高血压的治疗方面也获得了诸多肯定^[5,6]。本资料显示,治疗 4 周和 8 周后,奥美沙坦组坐位 DBP 谷值平均下降值较替米沙坦组明显。由此可见,奥美沙坦酯与替米沙坦治疗老年原发性轻中度高血压效果均比较确切,起效快,效果好,能够在短时间内持续的降低患者血压。值得一提的是,治疗 6 周后,替米沙坦组 22.7% 的患者需要增加剂量,而该比例在奥美沙坦组中仅为 8.0%。也就是说,与替米沙坦相比,奥美沙坦有更好的耐药性,这对于长期用药的患者来讲无疑是有益无害的。

本资料显示,随着治疗的进展,两组患者的肌酐清除率和尿素氮水平不断上升,肾小球滤过率及血肌酐水平不断降低,而观察组的改变幅度显著优于对照组。由此可见,奥美沙坦可以有效保护肾功能不受损。

由于奥美沙坦是一个前体药,必须在小肠壁内

发生脱脂化作用转化为奥美沙坦才能够起效。该过程在胃肠道内即可完成,不经由干细胞色素 P450 酶代谢,故而与其他经干细胞 P450 代谢的药物不会发生相互作用。药物半衰期为 13 h,也就是说 1 次服药可维持 24 h 降压,血浆清除率 1.3 L/h,肾脏清除率为 0.6 L/h,其中有 35% ~ 50% 的原药会经尿液排泄,剩余经胆汁肠道排泄,对肝肾功能影响较小。临床上,血管紧张素转化酶抑制剂类药物容易出现刺激性干咳,很多患者因不能耐受而被迫停药。而奥美沙坦对 ACE 无抑制作用,也不会促进缓激肽生成,因此用药期间不会出现干咳^[7]。替米沙坦亦不会增加缓激肽的浓度,也较少引起咳嗽。但需要注意的是,替米沙坦用药后会出现轻微头晕、头痛、全身乏力等不良反应。本研究显示,替米沙坦组出现头晕 3 例,心悸 3 例,头痛 2 例,不良反应总发生率 10.7%;奥美沙坦组出现恶心呕吐 2 例,不良反应总发生率 2.7%。临床上,老年患者代谢逐渐减低,合并基础疾病错综复杂,往往身体虚弱,对不良反应耐受性不佳,而奥美沙坦酯刚好能够满足这一要求,引起的不良反应相对更少,药物安全性好,适宜在临床上推广。

参考文献

- [1] 安宏杰. 奥美沙坦治疗老年高血压 35 例临床疗效分析 [J]. 大家健康, 2013, 7(5): 4-5.
- [2] 周晓明. 奥美沙坦对轻、中度原发性高血压患者的疗效与血浆炎性因子的影响 [J]. 海峡医药, 2012, 24(11): 194-195.
- [3] 李超. 奥美沙坦酯治疗中度原发性高血压的临床疗效分析 [J]. 中国医学创新, 2013, 10(2): 54-55.
- [4] 王玉梅. 奥美沙坦酯治疗高血压的临床优势分析 [J]. 医药前沿, 2012, 29(1): 45-46.
- [5] 鲁芙蓉, 陈化. 替米沙坦的药理学特性及其对代谢综合征的影响 [J]. 中国临床保健杂志, 2008, 11(6): 567-568.
- [6] 张立新. 氨氯地平与替米沙坦控制高血压晨峰现象的疗效比较 [J]. 中国临床保健杂志, 2010, 13(3): 326-327.
- [7] 胡亚蓉, 陈绍行, 张瑾, 等. 国产奥美沙坦酯片治疗轻、中度高血压的疗效和安全性 [J]. 上海交通大学学报, 2009, 29(11): 1359-1362.

(收稿日期: 2016-12-03)