

替米沙坦对比氯沙坦治疗原发性高血压的疗效与安全性的Meta分析

马卓^{1,2*}, 司霞^{1,2}, 陈月¹, 冯婉玉^{1#} (1.北京大学人民医院药剂科, 北京 100044; 2.北京大学医学部, 北京 100191)

中图分类号 R969.3; R972^{+.4} 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)32-3046-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.32.23

摘要 目的:系统评价替米沙坦对比氯沙坦治疗原发性高血压的疗效与安全性,以为临床提供循证参考。方法:计算机检索Cochrane图书馆、Medline、PubMed、EMBase、中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库,全面收集替米沙坦与氯沙坦治疗原发性高血压的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的文献进行质量评价,并运用Rev Man 5.0统计软件进行Meta分析。结果:共纳入11项RCT,合计1 907例患者。Meta分析结果显示,替米沙坦降低患者收缩压[MD=-3.37, 95%CI(-4.99, -1.75), $P<0.000$]、舒张压[MD=-2.76, 95%CI(-4.04, -1.49), $P<0.000$]及降压有效率[RR=1.14, 95%CI(1.05, 1.24), $P=0.002$]均显著优于氯沙坦,两组比较差异均有统计学意义;两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义[RR=0.91, 95%CI(0.74, 1.12), $P=0.38$]。结论:替米沙坦治疗原发性高血压疗效优于氯沙坦,安全性相似。

关键词 替米沙坦;氯沙坦;原发性高血压;Meta分析;疗效;安全性

Meta-analysis of Efficacy and Safety of Telmisartan and Losartan in the Treatment of Essential Hypertension

MA Zhuo^{1,2}, SI Xia^{1,2}, CHEN Yue¹, FENG Wan-yu¹ (1.Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Peking University, Beijing 100044, China; 2.Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of telmisartan and losartan in the treatment of essential hypertension, and to provide evidence-based reference for clinical use. METHODS: Retrieved from Cochrane library, Medline, PubMed, EMBase, CNKI, VIP and CBM database by computer, randomized controlled trials (RCT) about telmisartan versus losartan in the treatment of essential hypertension were collected. The methodological quality of the included studies was evaluated and Meta-analysis was drawn by Rev Man 5.0 statistical software. RESULTS: A total of 11 RCT were included, involving 1 907 patients. The results of meta-analysis revealed that telmisartan was better than losartan in systolic blood pressure reduction [MD=-3.37, 95%CI(-4.99, -1.75), $P<0.000$], diastolic blood pressure reduction [MD=-2.76, 95%CI(-4.04, -1.49), $P<0.000$] and therapeutic responses [RR=1.14, 95%CI(1.05, 1.24), $P=0.002$]; there was statistical significance. There were no significant difference in ADR [RR=0.91, 95%CI(0.74, 1.12), $P=0.38$]. CONCLUSIONS: Telmisartan is more effective than losartan in the treatment of essential hypertension, and they have similar safety.

KEYWORDS Telmisartan; Losartan; Essential hypertension; Meta-analysis; Effectiveness; Safety

高血压是最常见的慢性病,也是心脑血管病最主要的危险因素。近年来,我国的高血压患病率呈快速增长趋势,据估计2006年全国高血压患病人数已达2亿^[1]。血管紧张素Ⅱ受体(AT₁)拮抗药是目前治疗高血压较为常用的药物,通过选择性阻断血管紧张素Ⅱ与其AT₁亚型受体结合,使血管平滑肌舒张,而起到降压作用。替米沙坦和氯沙坦都是高选择性、特异性AT₁受体拮抗药,其降压效果已经得到了较多的临床支持以及各种文献报道的验证^[2-3],但多数研究样本量较小且结论亦不统一。因此,笔者采用Meta分析的方法,对替米沙坦对比氯沙坦治疗原发性高血压的疗效与安全性进行系统评价,以为

临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 纳入确诊高血压患者,符合世界卫生组织(WHO)/国际高血压联盟(ISH)高血压指南中的诊断标准或《中国高血压防治指南2010》中的诊断标准。排除以下患者:有严重心脏疾病、脑血管意外患者;继发性高血压患者;肝和/或肾功能不全者;严重糖尿病患者;代谢综合征患者;不能停用之前抗高血压药者;对试验药物不耐受者;妊娠、哺乳期妇女。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予替米沙坦,对照组患者给予氯沙坦。两组患者单药治疗或联合治疗均可,联合治疗时两组患者其他干预措施一致,疗程不限。

1.1.4 结局指标 主要结局指标:①收缩压的变化值(Δ SBP),

* 硕士研究生。研究方向:临床药学、循证药学。电话:010-88325749。E-mail:mazhuo2013@163.com

通信作者:主任药师,博士研究生导师。研究方向:临床药学、医院药学、神经药理学。电话:010-88325750。E-mail:renminyaojike@sina.com

②舒张压的变化值(Δ DBP);次要结局指标:③降压有效率,④不良反应发生率。

1.2 文献检索

以“telmisartan”“losartan”“hypertension”及其相应的中文“替米沙坦”“氯沙坦”“高血压”为检索词并合并不同的检索方式,检索 Cochrane 图书馆、Medline、PubMed、EMbase、中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)。检索时间为各数据库建库起至2013年11月。

1.3 资料提取和质量评价

1.3.1 资料提取 查找纳入评价文献的全文,两名评价员经统一培训后按统一规范的评价方法独立评价,然后核对筛选结果,如有分歧则由第三位研究者协助解决。制定 Excel 文献登记表,对文摘所示信息进行采集。

1.3.2 质量评价 纳入研究的方法学质量按“Cochrane Reviewer's Handbook 5.1”的质量评价标准进行评价,具体如下:

①是否正确进行随机分配;②是否有分配隐藏方案;③是否采

用盲法;④是否描述失访、退出,若有失访或退出时是否进行意向性分析(ITT)。若以上4条均满足,评为A级,质量最高;若1条或1条以上不清楚为B级;若1条或1条以上不正确为C级,质量最低。

1.4 统计学方法

应用 Rev Man 5.0 统计软件进行 Meta 分析。计数资料采用相对危险度(RR)为分析统计量,计量资料采用均数差(MD)为分析统计量,二者均以 95% 可信区间(CI)表示。森林图图示内的异质性检验的统计量服从 χ^2 分布, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。当各研究间有统计学同质性($P \geq 0.1, I^2 \leq 50\%$)时,采用固定效应模型进行 Meta 分析;如各研究间存在统计学异质性($P < 0.1, I^2 > 50\%$)时,采用随机效应模型进行 Meta 分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息和质量评价结果

经过检索筛选,共纳入 11 项 RCT,合计 1 907 例患者。纳入研究基本信息和质量评价结果见表 1。

表 1 纳入研究基本信息和质量评价结果

Tab 1 General information and the quality assessment of included studies

第一作者	例数		性别,例		干预措施		疗程,周	结局指标	质量等级
	试验组	对照组	男性	女性	试验组	对照组			
Ding PY ^[4]	31	30	37	24	替米沙坦 40 mg, qd	氯沙坦 50 mg, qd	6	②③	B
Fogari R ^[5]	30	30	18	12	替米沙坦 40 mg, qd	氯沙坦 50 mg, qd	4	②	B
Lee YT ^[6]	89	91	109	67	替米沙坦 40~80 mg, qd	氯沙坦 50~100 mg, qd	8	②③	B
Mallion J ^[7]	57	57	71	43	替米沙坦 40 mg, qd	氯沙坦 50 mg, qd	6	①②③	B
Samra SS ^[8]	22	23	28	17	替米沙坦 40 mg, qd	氯沙坦 50 mg, qd	8	②	B
Smith DH ^[9]	360	360	455	265	替米沙坦 40~80 mg, qd	氯沙坦 50~100 mg, qd	8	①②③④	B
刘戎 ^[10]	38	39	37	40	替米沙坦 80 mg, qd	氯沙坦 50 mg, qd	6	①②	C
方志高 ^[11]	99	99	119	79	替米沙坦 40~80 mg, qd	氯沙坦 50~100 mg, qd	24	②③④	C
柏瑾 ^[12]	164	166	243	87	替米沙坦 40~80 mg, qd	氯沙坦 50~100 mg, qd	8	①②③④	B
王云 ^[13]	24	26	40	10	替米沙坦 40~80 mg, qd	氯沙坦 50~100 mg, qd	8	①②③④	B
陈凌 ^[14]	35	37	42	30	替米沙坦 40 mg, qd	氯沙坦 50 mg, qd	4	①②③④	C

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 Δ SBP 6 项研究报道了 Δ SBP, 合计 1 363 例患者 [7, 9-10, 12-14]。各研究间有异质性 ($P = 0.001, I^2 = 76\%$), 采用随机效应模型分析, 详见图 1。Meta 分析结果显示, 两组患者 Δ SBP 比较差异有统计学意义 [MD = -3.37, 95% CI (-4.99, -1.75), $P < 0.000$]。

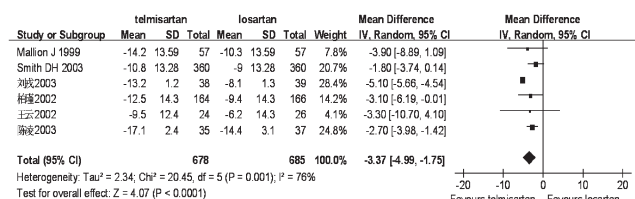


图 1 两组患者 Δ SBP 的 Meta 分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of Δ SBP in 2 groups

2.2.2 Δ DBP 11 项研究均报道了 Δ DBP, 合计 1 907 例患者 [4-14]。各研究间有异质性 ($P < 0.000, I^2 = 82\%$), 采用随机效应模型分析, 详见图 2。Meta 分析结果显示, 两组患者 Δ DBP 比较差异有统计学意义 [MD = -2.76, 95% CI (-4.04, -1.49), $P < 0.000$]。

2.2.3 降压有效率 8 项研究报道了降压有效率, 合计 1 725 例患者 [4, 6-7, 9, 11-14]。各研究间无异质性 ($P = 0.87, I^2 = 0$), 采用固定效应模型分析, 详见图 3。Meta 分析结果显示, 两组患者降

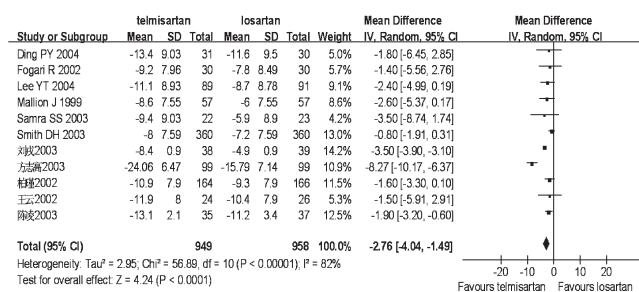


图 2 两组患者 Δ DBP 的 Meta 分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of Δ DBP in 2 groups

压有效率比较差异有统计学意义 [RR = 1.14, 95% CI (1.05, 1.24), $P = 0.002$]。

2.2.4 不良反应发生率 5 项研究报道了不良反应发生率, 合计 1 370 例患者 [9, 11-14]。各研究间无异质性 ($P = 0.97, I^2 = 0$), 采用固定效应模型分析, 详见图 4。Meta 分析结果显示, 两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义 [RR = 0.91, 95% CI (0.74, 1.12), $P = 0.38$]。

2.3 发表偏倚

以降压有效率作倒漏斗图, 详见图 5。由图 5 可见, 图形左右不对称, 提示存在发表偏倚的可能性较大, 阴性结果的试验可能未能发表。

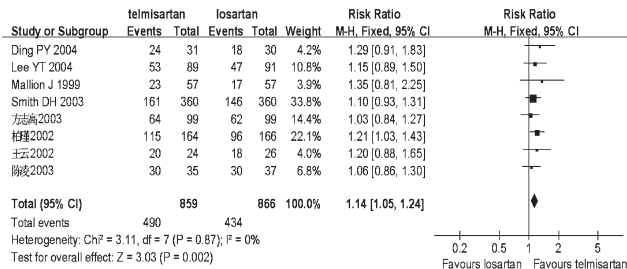


图3 两组患者降压有效率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of effective rate in 2 groups

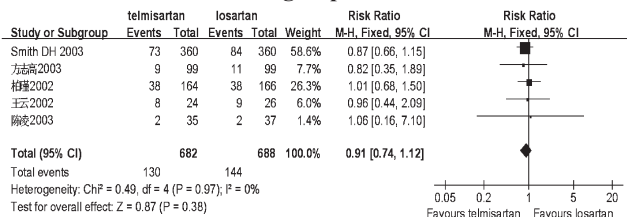


图4 两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of ADR in 2 groups

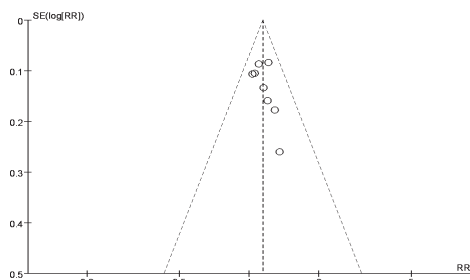


图5 两组患者降压有效率的倒漏斗图

Fig 5 Funnel plot of effective rate in 2 groups

3 讨论

本研究全面收集替米沙坦对比氯沙坦治疗原发性高血压的疗效与安全性的RCT。Meta分析结果表明,在治疗高血压的疗效方面替米沙坦优于氯沙坦,能更好地降低患者SBP和DBP,提高降压有效率;安全性方面,二者不良反应发生率比较差异无统计学意义。

氯沙坦是传统的非肽类的AT₁受体拮抗药,半衰期为6.7 h;而替米沙坦是一种新型高选择性血管紧张素受体拮抗药,半衰期长达24 h,降压作用持久,口服1 h达有效浓度,降压起效快,清晨药效好,每日服用1次即可^[15],近年来已广泛应用于心血管疾病的治疗。本研究结果证实,替米沙坦治疗原发性高血压的疗效优于氯沙坦。而在安全性方面,纳入研究报道的二者不良反应发生率均较低且症状较轻,主要表现为头晕、头痛、恶心、轻咳等,耐受性较好。

本研究结果的局限性:纳入的所有研究均未提及分配隐藏,3篇文献^[10-11,14]未报道采用双盲法,3篇文献^[8-10]未报道退出和失访。部分研究结果具有异质性,可能与研究所涉及的对象来自不同国家、给药剂量不尽相同有关。

综上所述,替米沙坦治疗原发性高血压疗效优于氯沙坦,安全性相似。

参考文献

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南2010[J].中华心血管病杂志,2011,39(7):579.
- [2] 柏亚林.新型抗高血压药物:氯沙坦[J].中国医院药学杂志,1999,19(11):685.
- [3] See S. Angiotensin II receptor blockers for the treatment of hypertension[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2001,2(11):1795.
- [4] Ding PY, Chu KM, Chiang HT, *et al*. A double-blind ambulatory blood pressure monitoring study of the efficacy and tolerability of once-daily telmisartan 40 mg in comparison with losartan 50 mg in the treatment of mild-to-moderate hypertension in Taiwanese patients[J]. *Int J Clin Pract*, 2004,58(Suppl):16.
- [5] Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, *et al*. Efficacy of losartan, valsartan, and telmisartan in patients with mild to moderate hypertension: a double-blind, placebo-controlled, crossover study using ambulatory blood pressure monitoring[J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2002,63(1):1.
- [6] Lee YT, Lee CM, Lin CS, *et al*. A double-blind comparison of the efficacy and tolerability of telmisartan 40-80 mg vs. losartan 50-100 mg in Taiwanese hypertensive patients[J]. *Int J Clin Pract*, 2004,58(Suppl):40.
- [7] Mallion J, Siche J, Lacourcière Y. ABPM comparison of the antihypertensive profiles of the selective angiotensin II receptor antagonists telmisartan and losartan in patients with mild-to-moderate hypertension[J]. *J Hum Hypertens*, 1999,13(10):657.
- [8] Samra SS, Dongre N, Ballary C, *et al*. Comparison of the efficacy, safety and tolerability of telmisartan with losartan in Indian patients with mild to moderate hypertension: a pilot study[J]. *J Indian Med Assoc*, 2003,101(5):327.
- [9] Smith DH, Cramer MJ, Neutel JM, *et al*. Comparison of telmisartan versus losartan: meta-analysis of titration-to-response studies[J]. *Blood Press Monit*, 2003,8(3):111.
- [10] 刘戎,刘峰.动态血压评价替米沙坦、氯沙坦治疗轻、中度高血压的临床疗效[J].心脑血管病防治,2003,3(3):9.
- [11] 方志高,林梅瑟.替米沙坦对原发性高血压和左心室肥厚的疗效[J].现代实用医学,2003,15(2):80.
- [12] 柏瑾,诸骏仁,蔡绳,等.替米沙坦治疗轻中度高血压的临床疗效和安全性:多中心随机对照临床试验[J].中华心血管病杂志,2002,30(12):738.
- [13] 王云,柯元南,钱端,等.替米沙坦治疗原发性高血压的疗效和安全性[J].中日友好医院学报,2002,16(5/6):283.
- [14] 陈凌,游晓华,潘静薇,等.替米沙坦治疗轻中度高血压患者降压效果及其安全性[J].药学服务与研究,2005,5(1):35.
- [15] 崔英,方凤霄,李志红.替米沙坦治疗高血压的临床研究[J].中国煤炭工业医学杂志,2005,8(10):1142.

(收稿日期:2013-09-21 修回日期:2014-06-30)