

# 厄贝沙坦治疗原发性高血压合并左心室肥厚的疗效和安全性的系统评价

王咏丽\*, 马江华, 张晓莉, 佟欣, 谭晓丽(第二炮兵清河门诊部, 北京 100085)

中图分类号 R969.3;R972\*.4 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)08-0727-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.08.20

**摘要** 目的:系统评价厄贝沙坦治疗原发性高血压合并左心室肥厚的疗效和安全性。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库等,纳入厄贝沙坦治疗原发性高血压合并左心室肥厚的随机对照试验(RCT),使用 Rev Man 5.1 软件进行系统评价。结果:纳入 8 项 RCT,合计 648 例患者。Meta 分析结果显示,厄贝沙坦组改善左心室肥厚的疗效优于对照组[MD=8.51,95%CI(4.16,12.86), $P<0.01$ ];2 组降压疗效比较差异无统计学意义[RR=1.03,95%CI(0.93,1.13), $P=0.59$ ];厄贝沙坦组不良反应发生率低于对照组[RR=0.43,95%CI(0.22,0.83), $P=0.01$ ]。结论:厄贝沙坦治疗原发性高血压合并左心室肥厚降压疗效较好,不良反应少。

**关键词** 厄贝沙坦;高血压;左心室肥厚;Meta 分析

## Therapeutic Efficacy and Safety of Irbesartan for Primary Hypertensive Patients with Left Ventricle Hypertrophy: a Systematic Review

WANG Yong-li, MA Jiang-hua, ZHANG Xiao-li, TONG Xin, TAN Xiao-li (Qinghe Outpatient Department, The Second Artillery Force, Beijing 100085, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of irbesartan for primary hypertensive patients with left ventricle hypertrophy. METHODS: Retrieved from CNKI, Wanfang database, VIP and CBM, RCTs about irbesartan for primary hypertensive patients with left ventricle hypertrophy were included, and systematic review was conducted by using Rev Man 5.1 software. RESULTS: 8 RCTs were included, involving 648 patients. Meta-analysis showed that irbesartan was superior to control group in improving left ventricle hypertrophy[MD=8.51,95%CI(4.16,12.86), $P<0.01$ ]; there was no statistical significance in controlling blood pressure between 2 groups[RR=1.03,95%CI(0.93,1.13), $P=0.59$ ]; the incidence of ADR in irbesartan group was lower than in control group [RR=0.43,95%CI(0.22,0.83), $P=0.01$ ]. CONCLUSION: Irbesartan have better efficacy and safety than other antihypertensive drugs in the treatment of primary hypertension complicating with left ventricle hypertrophy.

**KEY WORDS** Irbesartan; Hypertension; Left ventricle hypertrophy; Meta-analysis

原发性高血压是我国的常见病,发病率呈逐年上升趋势。其主要危害是对重要靶器官结构和功能的影响,易引起左心室肥厚(LVH),而 LVH 是心血管疾病的独立危险因素,与心功能减退、室性心律失常、猝死密切相关。厄贝沙坦是一种高选择性的血管紧张素 II (Ang II)受体拮抗药,可特异地与 Ang II -1 型受体(AT<sub>1</sub>)结合,完全阻断和抑制 Ang II 升压效应,并且具有逆转左心室重塑的作用<sup>[1]</sup>。为给临床治疗提供更可靠的循证医学证据,笔者进行了本次系统评价。

### 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),无论是否进行分配隐藏及采用盲法。

1.1.2 研究对象 纳入研究对象为符合《中国高血压防治指南》(1999年版)<sup>[2]</sup>或世界卫生组织(WHO)高血压指南诊断标准<sup>[3]</sup>的原发性高血压患者。LVH 诊断标准:左心室重量指数(LVMI)男性超过 125 g/m<sup>2</sup>、女性超过 120 g/m<sup>2</sup>[采用彩色多普勒超声心动图仪测定左心室舒张末期内径(LVDd)、舒张末期室间隔厚度(LVST)、舒张末期左心室后壁厚度(LVPWT),根据 Devereux 公式计算左心室肌重量(LVM),LVM(g)=0.8×1.04[(LVDd+VST+LVPWT)<sup>3</sup>-LVDd<sup>3</sup>]+0.6,LVMI=LVM/BSA

(体表面积)]。排除有严重心脑血管疾病、呼吸系统疾病,肝、肾功能障碍者和糖尿病患者。年龄与性别不限。

1.1.3 干预措施 试验组采用厄贝沙坦口服或与其他药物联合。对照组为各种西药或安慰剂、其他中药。

1.1.4 结局指标 随访期末主要结局指标:LVDd、LVST、LVPWT 及 LVMI 的变化;次要结局指标:降压的有效率、不良反应发生率等。

1.1.5 语种 限制为中文和英文。

#### 1.2 检索策略

计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库和中国生物医学文献数据库等,收集国内 1999 年—2011 年 9 月关于厄贝沙坦治疗原发性高血压合并 LVH 的 RCT。检索词包括“厄贝沙坦”、“伊贝沙坦”、“安博维”、“高血压”、“左室肥大”等。

#### 1.3 质量评价及资料提取

2 名评价员独立选择试验、提取资料,并进行质量评价,如遇分歧讨论解决或由第三者判定。纳入研究的方法学质量采用“Cochrane Handbook 5.1.0”的 RCT 的质量评价标准:①随机方法是否正确;②是否做到分配隐藏;③是否实施盲法;④是否报道失访和退出情况;⑤基线是否可比。

#### 1.4 统计学方法

由 2 名评价员独立输入数据,采用 Cochrane 协作网提供的

\* 主治医师,硕士。研究方向:全科医学、内科。电话:010-66331625

专用软件 Rev Man 5.1 进行 Meta 分析。利用常用计数资料的 Meta 分析法进行资料合并,以均数差值(MD)为效应量,对多个研究结果进行合并,计算 95% 可信区间(CI)。若纳入的各项研究间无异质性,即  $P > 0.05$  时,采用固定效应模型分析,反之则用随机效应模型分析。从不同的测量指标、药物疗效、不良反应等方面进行亚组分析以探讨产生异质性的原因。

## 2 结果

表 1 纳入研究的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of the included studies

第一作者	年份	例数 试验组/对照组	年龄,岁 试验组/对照组	基线 水平	干预措施		疗程	结局指标
					试验组	对照组		
郭文东 <sup>[5]</sup>	2011	52/46	33~73	一致	经过2周药物洗脱后,厄贝沙坦150 mg,qd,按照血压控制情况调整药量,最大剂量为300 mg/d	经过2周药物洗脱后,盐酸贝那普利片初始剂量10 mg,qd,按照血压控制情况调整药量,最大剂量为40 mg/d	6个月	①②
陆 铭 <sup>[6]</sup>	2011	40/36	55±9/57±9	一致	厄贝沙坦150 mg,qd,治疗4周后,血压未控制,剂量加倍	苯磺酸氨氯地平5 mg,qd,治疗4周后,血压未控制,剂量加倍	6个月	①②③
李 文 <sup>[7]</sup>	2010	30/30	35~78	一致	每次厄贝沙坦分散片150 mg,每晚1次	每次贝那普利10 mg,每晚1次	6个月	①②③
郭三强 <sup>[8]</sup>	2008	41/41	65±3	不清楚	停用其他降压药物5个半衰期以上,厄贝沙坦150 mg,qd,治疗2周后,血压未控制,剂量加倍	停用其他降压药物5个半衰期以上,硝苯地平缓释片20 mg,bid,治疗2周后,血压未控制,剂量加倍	6个月	①
彭国顺 <sup>[9]</sup>	2008	39/37	47.3±8.6/48.4±8.7	一致	厄贝沙坦150 mg,qd	卡维地洛5 mg,bid	6个月	①②
张隆铨 <sup>[10]</sup>	2008	26/26	38~72	一致	厄贝沙坦150~300 mg,qd	氨氯地平5~10 mg,qd	6个月	①②③
林泽鹏 <sup>[11]</sup>	2005	60/60	75.11±8.99/75.32±8.43	不清楚	厄贝沙坦150 mg,qd,治疗4周后,血压未控制,剂量加倍	阿替洛尔25 mg,qd,治疗4周后,血压未控制,剂量加倍	8个月	①②
李传新 <sup>[12]</sup>	2003	44/40	54±6.5	一致	停用原降压药物2周后双氢克尿噻12.5 mg,qd和伊贝沙坦150 mg,qd,	停用原降压药物2周后双氢克尿噻12.5 mg,qd和卡托普利12.5~37.5 mg,tid	6个月	①②③

注:①LVH主要结局指标;②降压有效率;③不良反应发生率

Note: ①main outcome index of left ventricular hypertrophy; ②efficiency of lowering blood pressure; ③the incidence of ADR

### 2.2 纳入研究方法学质量评价

本研究纳入的8项RCT中7项仅提及“随机”二字,但未描述具体的随机方法。所有文献均未报道是否采用分配隐藏以及是否采用盲法。彭国顺等的研究<sup>[9]</sup>有1例不能耐受药物不良反应未报道是否退出,评为C级。李传新等的研究<sup>[12]</sup>试验组3例因用药6周后血压未达标被排除本试验外;对照组3例因用药6周血压未达标,3例不能耐受退出试验,未做ITT分析,评为C级。其余6项RCT<sup>[5-8,10-11]</sup>方法学质量评价为B级。纳入研究方法学质量评价详见表2。

表 2 纳入研究方法学质量评价

Tab 2 Methodological quality evaluation of the included study

第一作者	随机方法	分配隐藏	盲法	失访	ITT分析	质量等级
郭文东2011 <sup>[5]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	0/0	—	B
陆 铭2011 <sup>[6]</sup>	提及随机	不清楚	不清楚	0/0	—	B
李 文2010 <sup>[7]</sup>	提及随机	不清楚	不清楚	0/0	—	B
郭三强2008 <sup>[8]</sup>	提及随机	不清楚	不清楚	0/0	—	B
彭国顺2008 <sup>[9]</sup>	提及随机	不清楚	不清楚	不清楚	否	C
张隆铨2008 <sup>[10]</sup>	提及随机	不清楚	不清楚	0/0	—	B
林泽鹏2005 <sup>[11]</sup>	提及随机	不清楚	不清楚	0/0	—	B
李传新2003 <sup>[12]</sup>	提及随机	不清楚	不清楚	3/6	否	C

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 超声心动图(UCG)参数变化的比较 8项RCT<sup>[5-12]</sup>均报道了治疗前、后UCG不同测量指标,根据不同的测量指标变化进行亚组分析,各研究间存在异质性,故采用随机效应模型进行分析,详见图1、图2。Meta分析结果显示,试验组LVST [MD=0.42, 95% CI(0.08, 0.77),  $P=0.02$ ]、LVPWT [MD=0.60, 95% CI(0.09, 1.10),  $P=0.02$ ]、LVMI [MD=8.51, 95% CI(4.16, 12.86),  $P<0.01$ ], 显著优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),两组LVDD比较差异无统计学意义 [MD=1.32, 95% CI(-0.12, 2.77),  $P=0.07$ ]。

### 2.1 纳入研究基本信息

初检出305篇相关文献,通过阅读文题、摘要及全文后,排除重复文献、非RCT、不符合纳入标准的文献等,最终纳入8项RCT<sup>[5-12]</sup>,合计648例患者。其中,试验组332例,对照组316例。所有纳入研究均报道了血压和LVH方面的疗效,4项研究<sup>[6-7,10,12]</sup>报道了治疗过程中的不良反应。纳入研究的基本特征见表1。

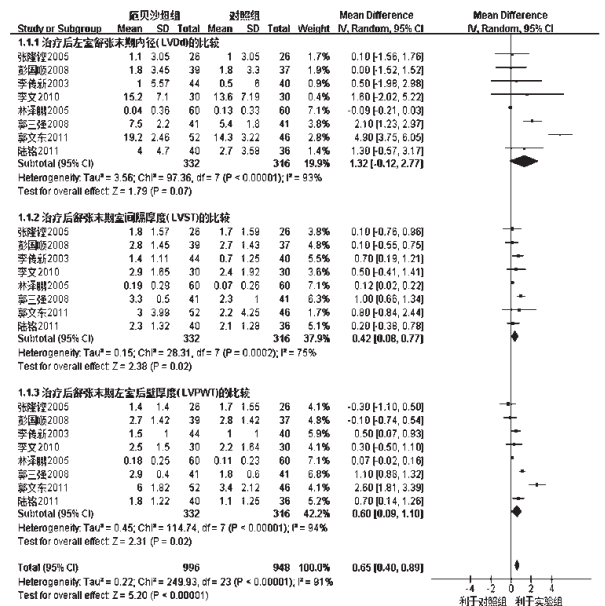


图 1 两组UCG参数比较的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of comparison of UCG parameter in 2 groups

2.3.2 降压效果比较 纳入的研究中7项RCT<sup>[5-7,9-12]</sup>报道了降低患者血压方面的疗效,只有3项研究<sup>[5,7,10]</sup>报道了血压的总有效率,各研究间无异质性,故采用固定效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组比较差异无统计学意义 [RR=1.03, 95% CI(0.93, 1.13),  $P=0.59$ ]。

2.3.3 不良反应 4项RCT<sup>[6-7,10,12]</sup>报道了厄贝沙坦治疗过程中不良反应(头痛、头晕、恶心、心悸等)的发生情况,各研究间无统计学异质性,故采用固定效应模型进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,对照组不良反应发生率显著高于试验组

[RR=0.43, 95% CI(0.22, 0.83), P=0.01]。

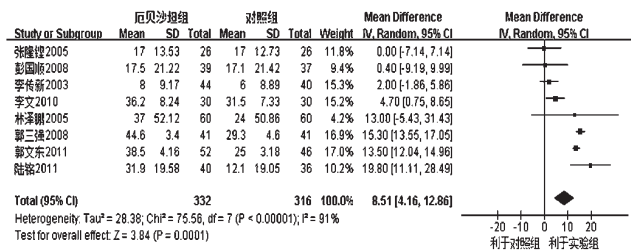


图2 两组LVMI比较的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of comparison of LVMI parameter in 2 groups

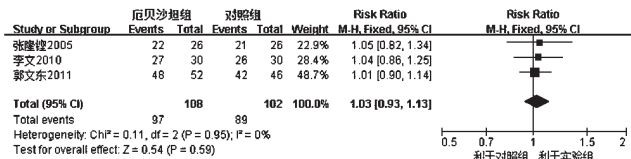


图3 两组降低血压有效率比较的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of comparison of efficacy of lowering blood pressure parameter in 2 groups

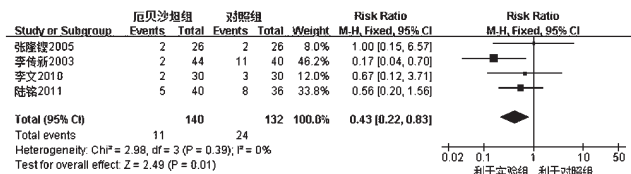


图4 两组不良反应发生率比较的Meta分析森林图

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

### 2.4 发表性偏倚分析

绘制漏斗图(Funnel plot)是识别发表性偏倚的常用方法之一。以纳入研究的MD值为横坐标,SE(MD)为纵坐标绘制漏斗图,详见图5。图5显示,左右不对称且不呈倒漏斗形,提示存在发表偏倚的可能性较大。

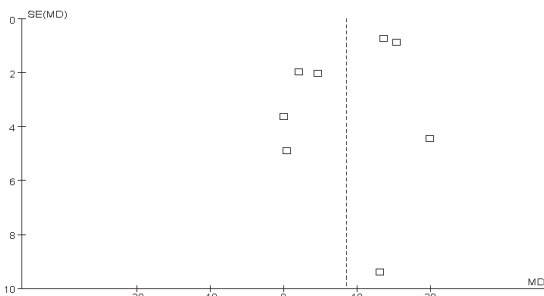


图5 降压效果的Meta分析漏斗图

Fig 5 Funnel plot of Meta-analysis therapy

### 3 讨论

LVH是高血压病患者最重要的心脏并发症之一,可损害左心室舒张和收缩功能,使高血压病患者致残率和死亡率大大增加。防止和逆转LVH是高血压病治疗的一个重要目标,也是评价降压药物疗效的重要标准。

本文采用Meta分析对8项RCT进行系统评价,结果表明,厄贝沙坦治疗高血压合并LVH患者在LVST、LVPWT、LVMI方面显著优于对照组。厄贝沙坦治疗后的LVST、LVPWT显著下降,LVMI降低更显著,这与国外文献报道相似<sup>[13]</sup>。厄贝沙

坦是Ang II受体抑制剂,选择性地阻断Ang II与AT<sub>1</sub>受体的结合,抑制了肾素血管紧张素系统(RAS),进而阻断了引起心肌肥厚的各种效应,最终逆转LVH<sup>[14]</sup>;同时可激活AT<sub>2</sub>受体,AT<sub>2</sub>受体的激活也有助于减轻甚至逆转LVH<sup>[15]</sup>。而在改善患者血压方面,两组比较差异无统计学意义,这可能与各研究的样本量过小有关。

Meta分析是用统计学方法对具有相同研究目的的多个独立原始研究结果进行系统的、定量的综合分析,达到增大样本量、提高统计学检验效能、改善对效应量的估计的目的,使研究结果更趋稳定。本系统评价纳入的8项研究均为中文文献且方法学质量均不高,主要来源于随机化方法上阐述不详、统计方法不确切以及所选择的对照药也不尽相同等,这可能影响Meta分析的强度和结论的外推性。期待今后的RCT应为多中心、大样本量、采用正确的随机方法、分配隐藏、盲法的研究设计,并进行长期随访研究,进一步验证上述结论。

### 参考文献

- [1] 杜亚明,胡燕.厄贝沙坦与依那普利治疗轻中度原发性高血压疗效与安全性比较的Meta分析[J].中国药房,2010,21(32):3 053.
- [2] 中国高血压防治指南起草委员会.中国高血压防治指南[J].高血压杂志,2000,8(1):94.
- [3] WHO-ISH Hypertension Guidelines Committee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension[J]. J Hypertens, 1999, 17: 151.
- [4] 张抒扬,戴玉华.全国高血压左心室肥厚临床及基础研讨会纪要[J].中华内科杂志,1994,33(2):139.
- [5] 郭文东.厄贝沙坦对原发性高血压患者左室肥厚的影响[J].广西医学,2011,3(9):1 140.
- [6] 陆铭,蔡振荣.厄贝沙坦对高血压左室肥厚的疗效及心功能影响[J].中外医学研究,2011,9(17):10.
- [7] 李文.厄贝沙坦治疗原发性高血压并左室肥厚患者的疗效观察[J].中国医药指南,2010,8(15):13.
- [8] 郭三强,万大国.厄贝沙坦与硝苯地平治疗逆转高血压左心室肥厚疗效比较[J].医药论坛杂志,2008,29(21):98.
- [9] 彭国顺,王岳屏,张士晓.厄贝沙坦与卡维地洛治疗原发性高血压并左室肥厚的疗效比较[J].广西医学,2008,30(7):980.
- [10] 张隆铿.厄贝沙坦治疗高血压并左心室肥厚疗效分析[J].实用临床医学,2005,6(7):35.
- [11] 林泽鹏,张治伟,赵有生,等.厄贝沙坦长期治疗对原发性高血压患者左室肥厚及心功能的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2005,10(2):219.
- [12] 李传新,石娴静,王兵.安博维对高血压左心室肥厚的影响[J].中国临床医学,2003,10(3):429.
- [13] Petra A, Thtmann. Angiotensin II antagonism and the heart: irbesartan in left ventricular hypertrophy[J]. J Cardiovasc Pharmacol TM, 1999, 33: S33.
- [14] Frohlich ED, Apstainc, Chobanian AV, et al. The heart in hypertension[J]. Nengl J Med, 1992, 327: 998.
- [15] 陈莉,陶军,麦炜颐.厄贝沙坦对原发性高血压的降压疗效及对左心室肥厚的影响[J].新医学,2002,33(5):289.

(收稿日期:2012-05-21 修回日期:2012-09-10)