

# 依那普利治疗原发性高血压的疗效与安全性的系统评价<sup>△</sup>

邹雅敏\*,董卫华,董亚琳<sup>#</sup>(西安交通大学医学院第一附属医院,西安 710061)

中图分类号 R978.1 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)12-1079-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.12.08

**摘要** 目的:系统评价依那普利治疗原发性高血压的疗效和安全性。方法:计算机检索 Pubmed、EMbase、ISI、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库、万方数字化期刊全文数据库及 Cochrane 图书馆,纳入依那普利对比安慰剂治疗原发性高血压的随机对照试验(RCT),根据“Cochrane 系统评价员手册5.0”推荐方法评价纳入研究质量,并对同质研究采用 Rev Man 5.0 软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 18 项 RCT,合计 3 088 例患者。与安慰剂比较,依那普利能显著降低收缩压[MD=-7.21, 95% CI(-8.79, -5.64),  $P<0.01$ ]和舒张压[MD=-4.07, 95% CI(-5.03, -3.11),  $P<0.01$ ],差异均有统计学意义;依那普利组患者降压有效率显著高于安慰剂组,差异亦有统计学意义[OR=2.51, 95% CI(1.74, 3.60),  $P<0.01$ ];依那普利组患者的不良反应发生率与安慰剂组比较差异无统计学意义[OR=1.22, 95% CI(0.95, 1.56),  $P>0.05$ ]。结论:依那普利能显著降低血压,安全性较好,但尚需更多的研究加以证实。

**关键词** 依那普利;原发性高血压;随机对照试验;系统评价

## Systematic Review of Therapeutic Efficacy and Safety of Enalapril in the Treatment of Essential Hypertension

ZOU Ya-min, DONG Wei-hua, DONG Ya-lin(The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University School of Medicine, Xi'an 710061, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate therapeutic efficacy and safety of enalapril in the treatment of essential hypertension. METHODS: Retrieved from Pubmed, EMbase, ISI, CBM, CNKI, VIP, Wanfang database and The Cochrane Library, randomized controlled trials (RCTs) about enalapril in the treatment of essential hypertension were collected. The qualities of included studies were evaluated by Cochrane library 5.0. Rev Man 5.0 software was used to carry out Meta-analysis of homogeneous studies. RESULTS: 18 RCTs were included, involving 3 088 patients. Compared with placebo, enalapril significantly reduced systolic blood pressure [MD=-7.21, 95% CI(-8.79, -5.64),  $P<0.01$ ] and diastolic pressure [MD=-4.07, 95% CI(-5.03, -3.11),  $P<0.01$ ], the differences were statistically significant; there was statistical significance in effective rate between enalapril group and placebo group[OR=2.51, 95% CI(1.74, 3.60),  $P<0.01$ ]. There was no statistical significance in the incidence of ADR between enalapril group and placebo group [OR=1.22, 95% CI(0.95, 1.56),  $P>0.05$ ]. CONCLUSION: Enalapril can significantly lower blood pressure with good security, while more research is needed to confirm.

**KEY WORDS** Enalapril; Essential hypertension; Randomized controlled trial; Systematic review

高血压是一个普遍的健康问题,在我国的发病趋势具有“三高三低”的特点,即患病率、致残率、死亡率高,而知晓率、服药率、控制率低。因此,如何有效控制血压已成为全社会普遍关注的焦点之一。依那普利是高血压治疗中最常用的药物之一,被《国家基本药物目录·基层医疗卫生机构配备使用部分》(2009年版)和世界卫生组织(WHO)官网公布的《WHO 基本药物示范目录》(2011版)收录<sup>[1]</sup>。2000年,WHO在第9次专家委员会会议报告中正式提出对申请列入目录的基本药物的所有相关循证证据进行系统评价,药品的调入和调出都要基于当前最佳的证据,当不能获得这些证据时,申请将被推迟或拒绝<sup>[2]</sup>。但我国尚未采用系统评价方法进行基本药物遴选。

<sup>△</sup> 基金项目:国家“十一五”科技支撑计划重点项目(No.2009BAI76B030219)

\* 药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:029-85323243

<sup>#</sup> 通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:029-85323241。E-mail: dongyalin@medmail.com.cn

本研究旨在通过循证医学的方法,全面寻找和更新国内、外有关依那普利治疗原发性高血压疗效和安全性的最佳证据,以为我国基本药物的遴选和更新提供循证建议。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入/排除标准

1.1.1 文献类型 纳入随机对照试验(Randomized controlled trial, RCT)、系统评价(Systematic review, SR)和 Meta 分析(Meta-analysis)。

1.1.2 患者类型 纳入患者达到原发性高血压诊断标准,收缩压 $\geq 140$  mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)和(或)舒张压 $\geq 90$  mm Hg;血清肌酐不超过正常值的1.5倍,排除肾功能不全引起的继发性高血压;除服用依那普利外,患者没有服用影响血压的其他药物;年龄、性别和并发症不限。

1.1.3 干预措施 试验组单用依那普利治疗,对照组单用安慰剂作空白对照。

1.1.4 结局指标 疗效指标:①降低收缩压的平均值;②降低

舒张压的平均值;③降压有效率。有效:收缩压从基线水平下降 $\geq 10$  mm Hg,舒张压 $\leq 90$  mm Hg或从基线水平下降 $\geq 10$  mm Hg;无效:未达到上述指标。安全性指标:试验药物引起的不良反应的发生例次(不良反应发生率,由研究者根据症状、体征和实验室检查判定)。

## 1.2 检索策略

计算机检索建库始至2009年12月的以下各数据库:Cochrane图书馆、Pubmed、EMbase、ISI、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数字化期刊全文库。以依那普利的不同表述方法及商品名、随机对照试验作为主题词、自由词,运用逻辑符、通配符、范围算符等制定检索式。

## 1.3 质量评价与资料提取

根据“Cochrane系统评价员手册5.0”推荐的方法,对以下指标进行评价:随机序列产生、分配隐藏、盲法、数据丢失、选择性报道及其他可能偏倚。每项指标按发生偏倚可能性由低到高分为“YES”、“UNCLEAR”、“NO”。“YES”为文献报道实施方法正确,发生偏移的可能性较小;“NO”为文献报道未实施或者实施方法不正确,发生偏移的可能性较大;“UNCLEAR”为根据文献信息未能判断相关实施情况,发生偏移的可能性未知。原始研究方法学质量以偏倚风险图表示。

根据疾病特征制定提取项目,包括:1)一般资料:人口学特征、疾病特征、受试者特征、基线情况;2)研究方法:随机方法、分配隐藏、盲法实施、选择性结果报道、数据缺失及其他可能偏倚情况;3)干预措施:药物名称、剂量、给药方法、干预频率等;4)结果数据:疗程/随访时间、数据丢失情况。分类资料提取每组总例数及事件发生率,连续资料收集每组研究人数、均数和标准差。数据提取由2名研究人员独立进行,然后对筛选结果进行核对,如存在异议则协商解决或由第三位研究人员协助解决,原始研究信息不清楚之处咨询作者。

## 1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.0软件进行纳入研究效应量的合并分析。根据 $q$ 统计量检验,检验水准为0.10,当 $P \geq 0.10$ 视为无统计学异质性,采用固定效应模型分析;当 $P < 0.10$ 表示有统计学异质性,采用随机效应模型分析。对结果测量的度量衡单位相同的连续变量采用均数差(MD)表示,计数资料采用优势比(OR)表示,并用95%可信区间(95%CI)表示疗效效应量。

## 2 结果

### 2.1 检索结果

根据检索策略,检索得到5851篇文献,其中英文文献3322篇,中文文献2529篇;系统评价文献共156篇,其中英文文献129篇,中文文献27篇。经筛选,最后共纳入原始研究18项<sup>[3-20]</sup>,合计3088例患者。各研究基本信息详见表1。

### 2.2 纳入研究方法学质量评价

纳入研究方法学质量评价结果见图1。纳入的18项研究<sup>[3-20]</sup>均对随机方法进行了充分说明;4项研究<sup>[5,7,11,16]</sup>明确说明进行了分配隐藏,其余14项<sup>[3,4,6,8-10,12-15,17-20]</sup>均未明确说明;18项研究<sup>[3-20]</sup>均采用了盲法;14项研究<sup>[3-12,16-18,20]</sup>的结局资料完整,4项<sup>[13-15,19]</sup>不明确;11项研究<sup>[3,4,6-9,11-13,16,20]</sup>没有选择性报道结局指标,7项研究<sup>[5,10,14,15,17-19]</sup>不明确是否进行选择性报道;18项研究<sup>[3-20]</sup>在有无其他偏倚方面均不清楚。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者	年份	例数 试验组/对照组	疗程, 周	干预措施		结局 指标
				试验组	对照组	
Applegate WB <sup>[3]</sup>	1996	56/58	6	依那普利5 mg, po, qd	安慰剂	①②
Cushman WC <sup>[4]</sup>	1998	144/150	12	依那普利5 mg, po, qd	安慰剂	①②③④
Gerritsen TA <sup>[5]</sup>	1998	40/41	8	依那普利10 mg, po, qd	安慰剂	①②
Gradman AH <sup>[6]</sup>	1995	83/78	8	依那普利20 mg, po, qd	安慰剂	①②
Gradman AH <sup>[7]</sup>	1997	133/79	8	依那普利5 mg, 20 mg, po, qd	安慰剂	①②③
Guitard C <sup>[8]</sup>	1997	101/50	8	依那普利5 mg, po, qd	安慰剂	②③
Holwerda NJ <sup>[9]</sup>	1996	69/142	8	依那普利20 mg, po, qd	安慰剂	①②
Krum H <sup>[10]</sup>	1998	50/49	4	依那普利20 mg, po, qd	安慰剂	①②
Kuppers HE <sup>[11]</sup>	1997	77/77	8	依那普利10 mg, po, qd	安慰剂	①②
Levine JH <sup>[12]</sup>	1995	31/29	12	依那普利10 mg, po, qd	安慰剂	①②
Oparil S <sup>[13]</sup>	1999	45/45	6	依那普利20 mg, po, qd	安慰剂	②③
Roca-cusachs A <sup>[14]</sup>	2001	342	6	依那普利5 mg, 10 mg, 20 mg, po, qd	安慰剂	①②
Morioka S <sup>[15]</sup>	1983	34/12	12	依那普利10 mg, po, qd, bid	安慰剂	①②
Smith DHG <sup>[16]</sup>	2000	42/43	4	依那普利20 mg, po, qd	安慰剂	①②
Waeber B <sup>[17]</sup>	1999	321/304	12	依那普利10 mg, po, qd	安慰剂	①②③
Whelton A <sup>[18]</sup>	1992	36/37	4	依那普利10 mg, po, qd	安慰剂	①②
White WB <sup>[19]</sup>	2002	99/46	8	依那普利10 mg, po, qd	安慰剂	①②③
David HG <sup>[20]</sup>	2002	71/74	26	依那普利20mg, 40mg, po, qd	安慰剂	④

结局指标:①降低收缩压值;②降低舒张压值;③不良反应发生率;④降压有效率

outcomes: ①decrease of SBP, ②decrease of DBP, ③ADR rate; ④effective rate of BP lowering.

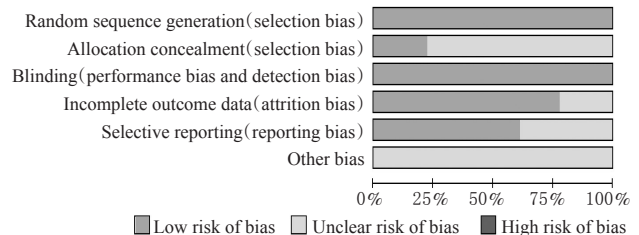


图1 偏倚风险图

Fig 1 Graph of bias risk

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 降低收缩压平均值 15项研究<sup>[3-7,9-12,14-19]</sup>分别对给予5 mg、10 mg及20 mg依那普利的患者进行了降低收缩压平均值的观察。按照剂量不同对15项RCT分别进行亚组和全部患者的Meta分析,详见图2。Meta分析结果显示,依那普利降压的最低有效剂量是5 mg/d,与安慰剂比较,差异有统计学意义[MD=-5.56, 95%CI(-7.95, -3.18),  $P < 0.01$ ];加量到10 mg/d,与安慰剂比较,差异有统计学意义[MD=-7.12, 95%CI(-10.02, -4.21),  $P < 0.01$ ];达到降压最大值所需的最低剂量20 mg/d时,与安慰剂比较,差异亦有统计学意义[MD=-8.95, 95%CI(-10.94, -6.96),  $P < 0.01$ ]。综合评价,依那普利降低收缩压效果与安慰剂比较更显著,差异有统计学意义[MD=-7.21, 95%CI(-8.79, -5.64),  $P < 0.01$ ]。

2.3.2 降低舒张压平均值 17项研究<sup>[3-19]</sup>分别对给予5 mg、10 mg及20 mg依那普利的患者进行了降低舒张压平均值的观察。按照剂量不同对17项RCT分别进行亚组和全部患者的Meta分析,详见图3。Meta分析结果显示,给予依那普利5 mg/d时,与安慰剂比较,差异有统计学意义[MD=-2.46, 95%CI(-3.67, -1.25),  $P < 0.01$ ];加量到10 mg/d,与安慰剂比较,差异有统计学意义[MD=-4.77, 95%CI(-6.92, -2.62),  $P <$

0.01];达到降压最大值所需的最低剂量20 mg/d时,与安慰剂比较,差异亦有统计学意义[MD=-4.90,95%CI(-6.01,-3.80), $P<0.01$ ]。综合评价,依那普利降低舒张压效果与安慰剂比较更加显著,差异有统计学意义[MD=-4.07,95%CI(-5.03,-3.11), $P<0.01$ ]。

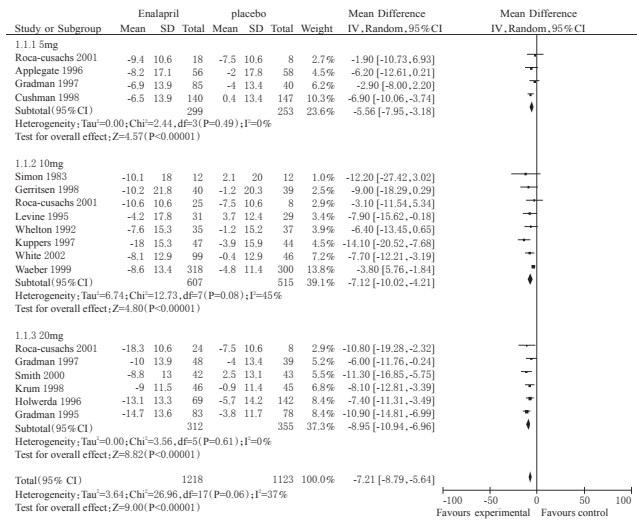


图2 两组降低收缩压平均值 Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of mean value of decreasing SBP in 2 groups

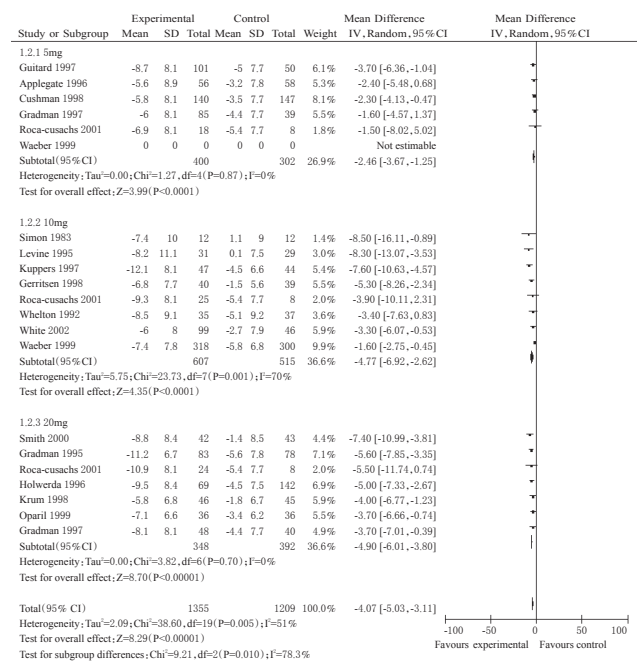


图3 两组降低舒张压平均值 Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of mean value of decreasing DBP in 2 groups

2.3.3 降压有效率 2项RCT<sup>[4,20]</sup>比较了依那普利与安慰剂的降压有效率。各研究间无异质性( $P>0.10$ ),采用固定效应模型分析,详见图4。Meta分析结果显示,依那普利组患者降压有效率与安慰剂组比较,差异有统计学意义[OR=2.51,95%CI(1.74,3.60), $P<0.01$ ]。

### 2.3.4 不良反应

6项研究<sup>[4,7,8,13,17,19]</sup>对依那普利组和安慰剂组患者的不良

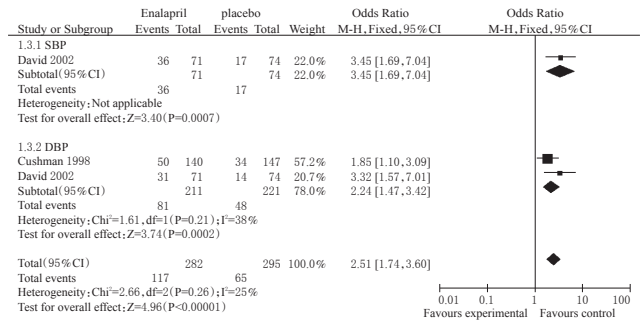


图4 两组降压有效率 Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of effective rate for BP lowering in 2 groups

反应进行了比较,两组分别报道了158和114例次的不良反应。依那普利组不良反应发生率为4.03%,安慰剂组为3.35%。报道的不良反应有恶心、干咳、心悸、头痛、头晕、低血压、胸痛、腹痛、鼻炎等。各研究间无异质性( $P>0.10$ ),采用固定效应模型分析,详见图5。Meta分析结果显示,依那普利组患者不良反应发生率与安慰剂组比较差异无统计学意义[OR=1.22,95%CI(0.95,1.56), $P>0.05$ ]。

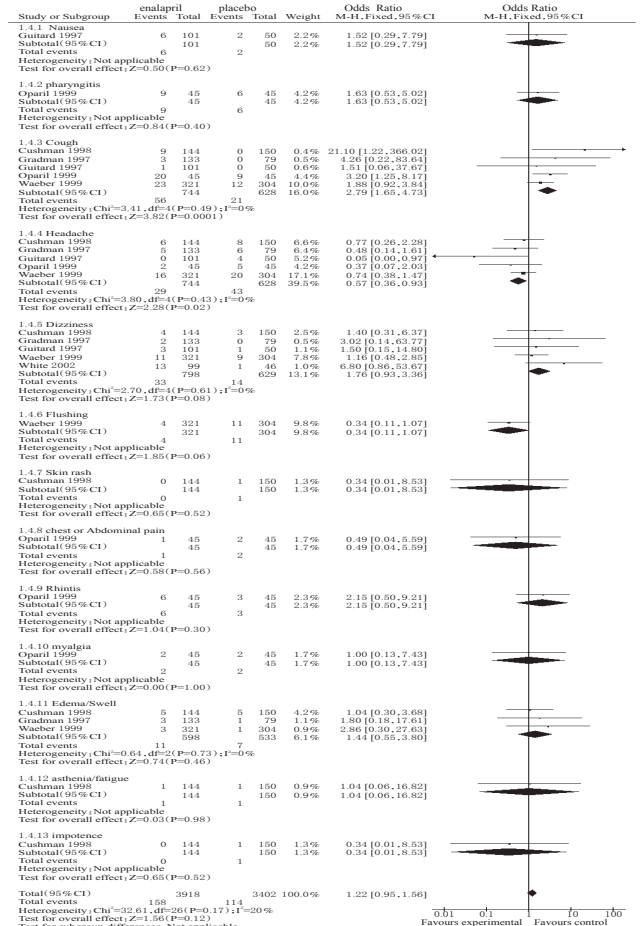


图5 两组不良反应发生率的 Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of ADR rate in 2 groups

## 3 讨论

从分析结果可见,对比安慰剂,依那普利治疗原发性高血压能显著降低收缩压和舒张压。在安全性方面,依那普利与安慰剂比较,差异无统计学意义。因此,依那普利可被推荐为

高血压降压的常规用药。

本研究纳入了依那普利对比安慰剂治疗原发性高血压的RCT,采用循证医学方法对纳入原始研究进行方法学质量评价和Meta分析。

几乎所有纳入研究都报道了两组基线一致,具有可比性。纳入研究存在的不足主要表现在:隐藏分组情况无法判断,由此可能导致发生选择性偏倚;具体如何设盲不太清楚,可能造成主观结局指标的偏倚。

本文虽全面检索了中、英文数据库,但由于中文文献普遍存在设计质量较差、无对照或未随机、缺乏基线分析或混杂因素太多等问题,使研究结果受到影响而均未被纳入。目前,由于缺乏针对同类药物综合比较的科学的评价方法与标准,难以评判药物优劣,因此我国基本药物目录往往收录了具有相同药理机制的多种同类药物,与制定目录的初衷有较大偏差。我国亟需开展基本药物循证评价方法学研究,建立基本药物目录遴选指南和配套的方法学技术指南与标准,以推动我国基本药物目录的循证遴选,提高遴选决策科学性<sup>[21]</sup>。本次研究选择安慰剂作为对照,而没有选择其他常规降压药进行同类药物的综合比较,也是研究的不足之处。下一步将使用更加科学合理的评价方法与标准,深入开展依那普利等基本药物的循证评价,为基本药物的遴选和更新提供建议。

#### 参考文献

[1] WHO. *The WHO Model Lists of Essential Medicines 17th edition*. [EB/OL]. [2012-05-19]. <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>.

[2] 杨悦,刘璐,郭莹,等.以抗高血压药为例浅析WHO对基本药物的系统评价[J].中国药房,2011,22(32):2990.

[3] Applegate WB, Cohen JD, Wolfson P, et al. Evaluation of blood pressure response to the combination of enalapril (single dose) and diltiazem ER (four different doses) in systemic hypertension[J]. *Am J Cardiol*, 1996,78(1):51.

[4] Cushman WC, Cohen JD, Jones RP, et al. Comparison of the fixed combination of enalapril/diltiazem ER and their monotherapies in stage 1 to 3 essential hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 1998,11(1):23.

[5] Gerritsen TA, Bak AAA, Stolk RP, et al. Effects of nitrendipine and enalapril on left ventricular mass in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension[J]. *J Hypertens*, 1998,16(5):689.

[6] Gradman AH, Arcuri KE, Goldberg AI, et al. A randomized, placebo-controlled, doubleblind, parallel study of various doses of losartan potassium compared with enalapril maleate in patients with essential hypertension[J]. *Hypertension*, 1995,25(6):1345.

[7] Gradman AH, Cutler NR, Davis PJ, et al. Combined enalapril and felodipine extended release (ER) for systemic hypertension[J]. *Am J Cardiol*, 1997,79(4):431.

[8] Guitard C, Lohmann FW, Alfiero R, et al. Comparison of efficacy of spirapril and enalapril in control of mild-to-moderate hypertension[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1997,11(3):449.

[9] Holwerda NJ, Fogari R, Angeli P, et al. Valsartan, a new

angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy and safety compared with placebo and enalapril[J]. *J Hypertens*, 1996,14(9):1147.

[10] Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y, et al. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension[J]. *N Engl J Med*, 1998,338(12):784.

[11] Kuppers HE, Jager BA, Luszick JH, et al. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild-to-moderate essential hypertension[J]. *J Hypertens*, 1997,15(1):93.

[12] Levine JH, Ferdinand KC, Cargo P, et al. Additive effects of verapamil and enalapril in the treatment of mild to moderate hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 1995,8(5 Pt 1):494.

[13] Oparil S. Eprosartan versus enalapril in hypertensive patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough[J]. *Curr Ther Res*, 1999,60(1):1.

[14] Roca-Cusachs A, Torres F, Horas M, et al. Nitrendipine and enalapril combination therapy in mild to moderate hypertension: assessment of dose-response relationship by a clinical trial of factorial design[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2001,38(6):840.

[15] Morioka S, Simon G, Cohn JN. Cardiac and hormonal effects of enalapril in hypertension[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1983,34(5):583.

[16] Smith DHG, Matzek KM, Kempthorne-Rawson J. Dose response and safety of telmisartan in patients with mild to moderate hypertension[J]. *J Clin Pharmacol*, 2000,40(12 Pt 1):1380.

[17] Waeber B, Detry JM, Dahlof B, et al. Felodipine-metoprolol combination tablet: A valuable option to initiate antihypertensive therapy?[J]. *Am J Hypertens*, 1999,12(9 Pt 1):915.

[18] Whelton A, Dunne Jr B, Glazer N, et al. Twenty-four hour blood pressure effect of once-daily lisinopril, enalapril, and placebo in patients with mild to moderate hypertension[J]. *J Hum Hypertens*, 1992,6(4):325.

[19] White WB, Sica DA, Calhoun D, et al. Preventing increases in early-morning blood pressure, heart rate, and the rate-pressure product with controlled onset extended release verapamil at bedtime versus enalapril, losartan, and placebo on arising[J]. *Am J Hypertens*, 2002,144(4):657.

[20] David HG, Smith MD. Treatment of hypertension with an angiotensin ii-receptor antagonist compared with an angiotensin-converting enzyme inhibitor: a review of clinical studies of telmisartan and enalapril[J]. *Clin Ther*, 2002,24(10):1484.

[21] 王莉,袁强,成岚,等.我国基本药物目录遴选与评价方法的问题与反思[J].中国药房,2010,21(16):1453.

(收稿日期:2012-12-03 修回日期:2013-01-03)