

吲达帕胺对比氢氯噻嗪治疗高血压疗效与安全性的Meta分析

吴斌*,李健,吴逢波(四川大学华西医院药剂科,成都 610041)

中图分类号 R544.1 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)20-1886-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.20.24

摘要 目的:系统评价吲达帕胺对比氢氯噻嗪治疗高血压的疗效与安全性。方法:计算机检索Cochrane图书馆、Pubmed、EMbase、SCI、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库,纳入吲达帕胺对比氢氯噻嗪治疗高血压的随机对照试验,对纳入研究进行偏倚风险分析,并对同质性结果进行Meta分析。结果:共纳入11项研究,合计1153例患者。Meta分析结果显示,吲达帕胺降低收缩压[MD=4.40,95%CI(0.53,8.27), $P=0.03$]和舒张压[MD=2.63,95%CI(0.63,4.63), $P=0.01$]显著优于氢氯噻嗪,两组比较差异有统计学意义;两组不良反应发生率比较差异无统计学意义[RR=0.62,95%CI(0.25,1.53), $P=0.30$]。结论:吲达帕胺降低高血压患者收缩压及舒张压疗效优于氢氯噻嗪,安全性二者相似。

关键词 吲达帕胺;氢氯噻嗪;高血压;Meta分析

Meta-analysis of Therapeutic Efficacy and Safety of Indapamide versus Hydrochlorothiazide in the Treatment of Hypertension

WU Bin, LI Jian, WU Feng-bo (Dept. of Pharmacy, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness and safety of indapamide versus hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension systematically. METHODS: Databases of the Cochrane Library, Pubmed, EMbase, SCI, CBM, CNKI, VIP and Wanfang data were searched, and randomized controlled trials (RCTs) of indapamide versus hydrochlorothiazide for hypertension were included, bias risk of included studies were analyzed. Meta-analysis were carried out for homogeneity. RESULTS: 11 RCTs (1153 patients) were included, Meta-analysis indicated the differences of Δ SBP [MD=4.40, 95%CI(0.53, 8.27), $P=0.03$] and Δ DBP [MD=2.63, 95%CI(0.63, 4.63), $P=0.01$] between groups were significant. There were not significantly different in ADR rate in both groups [RR=0.62, 95%CI(0.25, 1.53), $P=0.30$]. CONCLUSIONS: Indapamide is better than hydrochlorothiazide in decreasing SBP and DBP of hypertensive patients, and they have similar safety.

KEY WORDS Indapamide; Hydrochlorothiazide; Hypertension; Meta-analysis

高血压(Hypertension)是以血压升高为主要临床表现的综合征,是多种心脑血管疾病的重要病因和危险因素。2004年国务院公布我国成人高血压患病率为18.8%,估计全国患病人数为1.6亿。对高血压的控制一直是临床面临的重大课题。利尿剂是高血压治疗的基础药物之一,其中吲达帕胺(Indapamide)为磺胺类利尿药,是一种新型、长效降压药。吲达帕胺主要用于治疗轻度和中度原发性高血压,该药与噻嗪类利尿剂相比降压效果如何,目前临床有较多相关研究,但缺乏循

证医学证据。因此,笔者采用循证医学的方法,对吲达帕胺与氢氯噻嗪在高血压治疗中的疗效和安全性作出系统评价,以为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 纳入随机对照试验(RCT),不限定盲法设置,语言限定为中文和英文。

1.1.2 患者类型 纳入确诊高血压患者,诊断符合世界卫生组织

ability of gatifloxacin, a new 8-methoxyfluoroquinolone, in the treatment of outpatients with community-acquired pneumonia: a Brazilian study[J]. *Braz J Infect Dis*, 2002, 6(4):157.

[9] Rodriguez JC, Cebrian L, Lopez M, et al. Mutant prevention concentration: comparison of fluoroquinolones and linezolid with mycobacterium tuberculosis[J]. *Antimicrob Chemother*, 2004, 53(2):441.

[10] 欧阳小青,蔡德,林燕.盐酸莫西沙星致不良反应44例文献分析[J].中国药房,2011,22(4):323.

[11] 陈晨钟,史道华.莫西沙星的严重不良反应及其防范[J].中国药房,2011,22(8):741.

[12] van den Boogaard J, Semvua HH, Boeree MJ, et al. Sale of fluoroquinolones in northern Tanzania: a potential threat for fluoroquinolone use in tuberculosis treatment[J]. *Antimicrob Chemother*, 2010, 65(1):145.

[13] Zvada SP, Denti P, Geldenhuys H, et al. Moxifloxacin population pharmacokinetics in patients with pulmonary tuberculosis and the effect of intermittent high-dose rifapentine[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(8):4471.

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:028-85422965。
E-mail:binw83@yahoo.cn

(收稿日期:2012-10-16 修回日期:2013-02-17)

组织(WHO)/国际高血压联盟(ISH)高血压指南诊断标准或《中国高血压防治指南》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;不能停用之前抗高血压药患者;对试验药物不耐受患者;妊娠高血压患者。

1.1.3 干预措施 试验组给予吲达帕胺,对照组给予氢氯噻嗪。

1.1.4 结局指标 收缩压降低值(Δ SBP)、舒张压降低值(Δ DBP)、药物不良反应(ADR)。

1.2 文献检索、筛选及资料提取

根据主题词和自由词联合方式检索 Cochrane 图书馆、Pubmed、EMbase、SCI、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库、万方数据库。检索词包括:“indapamide”、“metindamide”、“hydrochlorothiazide”、“dihydrochlorothiazide”、“hypertension”、“random”、“吲达帕胺”、“吡嗪帕胺”、“氢氯噻嗪”、“双氢克尿噻”、“高血压”、“随机”等。检索时间从建库起截止到2011年8月。同时,辅助手工检索重要文献的参考文献。数据提取内容包括:研究的基本信息、高血压患者基线信息、干预措施、研究方法学质量、结局指标及结果数据等。文献检索、筛选和数据提取均由2位研究人员背靠背独立进行然后核对结果;如有分歧,则协商解决。

1.3 偏倚风险评估

参考“Cochrane 系统评价员手册”,纳入研究偏倚风险评估的指标包括:随机序列产生(Sequence generation)、分配隐藏(Allocation concealment)、盲法(Blinding)、不完整结果数据(Incomplete outcome data)。每项指标按发生偏倚由低到高的可能性分为 YES、NO、UNCLEAR。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;最终以偏倚风险汇总表(Risk of bias summary)表示。

1.4 统计学方法

采用 Rev Man 5.0 统计软件进行 Meta 分析。首先采用 χ^2 检验评估纳入研究的统计学异质性,检验水准为 $\alpha=0.10^{[1]}$ ($P<0.1$ 表明存在异质性)。对无异质性的研究结果采用固定效应模型合并分析,存在异质性的则采用随机效应模型分析。对结果测量的度量衡单位相同的数值变量采用均数差(MD)、分类变量采用相对危险度(RR)表示效应量,区间估计采用 95% 可信区间(CI)。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

经过检索筛选,得到符合标准的吲达帕胺对比氢氯噻嗪的 11 项 RCT^[2-12]。共纳入受试者 1 153 例,其中试验组 586 例,对照组 567 例。纳入研究基本信息详见表 1。

2.2 偏倚风险评估

各研究偏倚风险评估指标信息详见图 1。由图 1 可知,纳入研究在随机方法及分配隐藏方面都存在报道不清楚的问题,导致选择性偏倚风险无法估计。在 RCT 的设计和实施过程中,该步骤是保证研究客观进行的条件之一,应当详细报道。

表 1 纳入研究基本信息

Tab 1 Primary information of RCT included

第一作者	发表年份	样本量,例		疗程,周	干预措施,mg		结局指标
		试验组	对照组		试验组	对照组	
Plante GE ^[2]	1988	23	19	48	吲达帕胺 2.5	氢氯噻嗪 50	①②
Senior R ^[3]	1993	23	24	24	吲达帕胺 2.5	氢氯噻嗪 25	②
Madkour H ^[4]	1995	14	14	104	吲达帕胺 2.5	氢氯噻嗪 50	①②
Spence JD ^[5]	2000	18	21	24	吲达帕胺 2.5	氢氯噻嗪 25	①②
Emeriau JP ^[6]	2001	178	171	12	吲达帕胺 1.5	氢氯噻嗪 25	①②
Radevski IV ^[7]	2002	20	22	12	吲达帕胺 2.5	氢氯噻嗪 12.5	①②
陆芹 ^[8]	2002	35	34	8	吲达帕胺 2.5	氢氯噻嗪 75	①②
Leonetti G ^[9]	2005	153	139	52	吲达帕胺 1.5	氢氯噻嗪 25	①②
李雷 ^[10]	2006	30	23	12	吲达帕胺 2.5	氢氯噻嗪 25	①②③
钟惠德 ^[11]	2006	76	76	8	吲达帕胺 2.5	氢氯噻嗪 25	①②③
陆春雷 ^[12]	2007	26	24	12	吲达帕胺 2.5	氢氯噻嗪 25	②

注:① Δ SBP;② Δ DBP;③ADR

note: ① Δ SBP; ② Δ DBP; ③adverse drug reaction rate

陆芹 2002	陆春雷 2007	钟惠德 2006	李雷 2006	Spence 2000	Senior 1993	Radevski 2002	Plante 1988	Madkour 1995	Leonetti 2005	Emeriau 2001	
?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	Adequate sequence generation?
?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	Allocation concealment?
?	?	?	?	+	+	+	+	+	+	+	Blinding?
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Incomplete outcome data addressed?

图 1 纳入研究偏倚风险汇总表

Fig 1 Risk of bias summary of RCT included

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 Δ SBP 10 项研究^[2,4-12]报道了 SBP 的降低水平,各研究间有异质性($P<0.01, I^2=89%$),采用随机效应模型分析,详见图 2。Meta 分析结果显示,两组比较差异有统计学意义 [$MD=4.40, 95\% CI(0.53, 8.27), P=0.03$]。

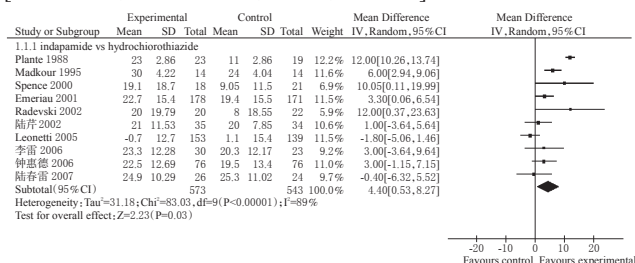


图 2 两组 Δ SBP 的 Meta 分析森林图

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

2.3.2 Δ DBP 11 项研究^[2-12]报道了舒张压降低水平,各研究间有异质性($P<0.01, I^2=95%$),采用随机效应模型分析,详见图 3。Meta 分析结果显示,两组比较差异有统计学意义 [$MD=2.63, 95\% CI(0.63, 4.63), P=0.01$]。

2.3.3 ADR 2 项研究^[10,11]报道了试验过程中的 ADR 发生情况,各研究间无异质性($P=0.59, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图 4。Meta 分析结果显示,两组 ADR 发生率比较差异无统计学意义 [$RR=0.62, 95\% CI(0.25, 1.53), P=0.30$]。

3 讨论

本次研究结果显示,吲达帕胺在降低高血压患者 SBP 和 DBP 方面均优于氢氯噻嗪,但不良反应发生率与氢氯噻嗪比较没有明显差异。

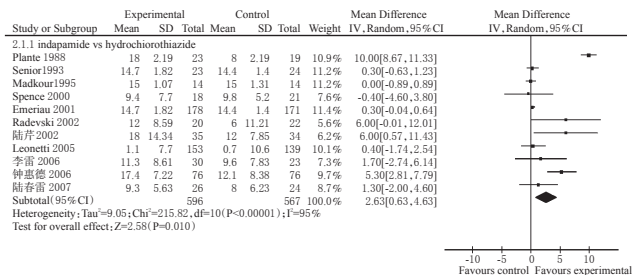


图3 两组ADBP的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of ADBP in 2 groups

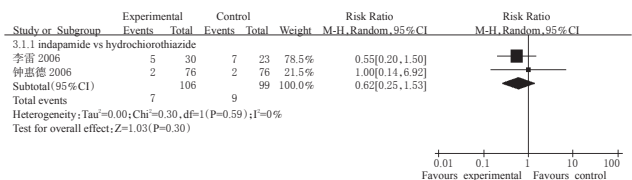


图4 两组ADR的Meta分析森林图

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

呋达帕胺作为新型利尿剂,具有利尿和钙拮抗双重作用,但其降压机制目前尚不明确。该药通过抑制肾皮质稀释段对钠的重吸收,增加尿液中钠和氯的排泄量,并且在一定程度上增加钾和镁的排泄量,从而发挥利尿作用;但产生降压作用的剂量明显小于利尿作用的剂量。已有研究^[13]证实,呋达帕胺在降低高血压患者心血管事件中的疗效显著,它能预防卒中、降低高血压发生率和左心室质量指数。氢氯噻嗪是高血压治疗中常用的基础药物,其疗效已获得临床的广泛认可。本次研究结果证实,呋达帕胺治疗高血压的疗效优于氢氯噻嗪,且二药的安全性相当,提示呋达帕胺可能成为高血压联合治疗的又一基础药物。一项研究^[14]报道了北京地区1999年第2季度22家医院门诊处方抗高血压药使用情况,其中呋达帕胺用药频度位居第二,仅次于硝苯地平。

在安全性方面,纳入研究报道的ADR发生率低且症状较轻,主要为头晕、头痛、上腹不适、低血钾等。2010年发表的一篇关于呋达帕胺ADR文献分析^[15]结果表明,呋达帕胺的不良反应主要为电解质紊乱和过敏反应。在临床应用中应当引起重视,尽量减少或避免ADR的发生。

本研究仍然存在一定不足,首先是纳入研究在方法学报道上存在不足,对随机方法和分配隐藏报道粗略,难以判断偏倚风险;其次是纳入研究实施时间差异较大,难以实现亚组分析,在本研究中只能针对主要研究问题(即干预措施差异)进行分析。尽管如此,本研究结果仍能给临床应用及科研提供一定参考,期待今后的研究能进一步证实呋达帕胺在治疗高血压中的作用。

参考文献

[1] 李幼平.循证医学[M].2版.北京:高等教育出版社,2009:81-82.
[2] Plante GE, Dessurault DL. Hypertension in elderly pati-

ents: a comparative study between indapamide and hydrochlorothiazide[J]. *Am J Med*, 1988,84(1 B):98.

[3] Senior R, Imbs JL, Bory M, et al. Indapamide reduces hypertensive left ventricular hypertrophy: an international multicenter study[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1993, 22 (Suppl 6):S106.
[4] Madkour H, Gadallah M, Riveline B, et al. Comparison between the effects of indapamide and hydrochlorothiazide on creatinine clearance in patients with impaired renal function and hypertension[J]. *Am J Nephrol*, 1995, 15 (3):251.
[5] Spence JD, Huff M, Barnett PA. Effects of indapamide versus hydrochlorothiazide on plasma lipids and lipoproteins in hypertensive patients: a direct comparison[J]. *Can J Clin Pharmacol*, 2000, 7(1):32.
[6] Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO, et al. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study[J]. *J Hypertens*, 2001, 19(2):343.
[7] Radevski IV, Valtchanova ZP, Candy GP, et al. Comparison of indapamide and low-dose hydrochlorothiazide monotherapy in black patients with mild to moderate hypertension[J]. *S Afr Med J*, 2002, 92(7):532.
[8] 陆芹,符春晖,牛继前.呋达帕胺、双氢氯噻嗪对1级高血压临床疗效的对比研究[J]. *高血压杂志*, 2002, 10(3):239.
[9] Leonetti G, Emeriau JP, Knauf H, et al. Evaluation of long-term efficacy and acceptability of indapamide SR in elderly hypertensive patients[J]. *Curr Med Res Opin*, 2005, 21(1):37.
[10] 李雷,夏勇,李东野,等.呋达帕胺对高血压患者肱动脉血流介导的舒张功能的影响[J]. *高血压杂志*, 2006, 14(3):221.
[11] 钟惠德,刘爱民.呋达帕胺治疗轻中度原发性高血压的临床疗效观察[J]. *赣南医学院学报*, 2006, 26(4):523.
[12] 陆春雷.呋达帕胺与双氢克尿噻抗高血压治疗的疗效和副作用观察[J]. *中国药物应用与监测*, 2007(6):31.
[13] Brodsky V, Nagy V, Farsang C, et al. The efficacy of indapamide in different cardiovascular outcome meta-analysis[J]. *Orv Hetil*, 2007, 148(26):1203.
[14] 黄瑞珍,金李,李大魁.北京地区22家医院抗高血压药物门诊处方调查分析[J]. *中国药房*, 2000, 11(5):216.
[15] 梁汉钦,谢伟乾.呋达帕胺不良反应中文文献分析[J]. *蛇志*, 2010, 22(4):369.

(收稿日期:2012-09-15 修回日期:2012-11-18)