

非洛地平联合美托洛尔对比单用非洛地平治疗高血压的疗效与安全性的Meta分析[△]

李玲^{1*}, 宋夏², 胡汉昆³, 杨梦歌², 刘萍³, 刘薇芝³, 黎明丽^{1#}(1.武汉大学医院, 武汉 430071; 2.武汉大学生命科学学院, 武汉 430071; 3.武汉大学中南医院药学部, 武汉 430072)

中图分类号 R958 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)32-2987-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.32.04

摘要 目的:系统评价非洛地平联合美托洛尔对比单用非洛地平治疗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PubMed、Medline(OVID)、EMBase、中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库、万方数据库,按照纳入和排除标准,制定检索策略,全面收集非洛地平联合美托洛尔对比单用非洛地平治疗高血压的随机对照试验(RCT),对纳入研究进行质量评价和资料提取后,采用Rev Man 5.0统计软件进行Meta分析。结果:共纳入18项RCT,包括2 059例患者。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率显著高于对照组[OR=5.35, 95%CI(3.90, 7.34), $P<0.000$],不良反应发生率显著低于对照组[OR=0.69, 95%CI(0.48, 0.98), $P=0.04$],差异均有统计学意义。结论:非洛地平联合美托洛尔治疗高血压的疗效与安全性均好于单用非洛地平。由于纳入的研究质量差异较大,该结论有待高质量的RCT进一步验证。

关键词 非洛地平;美托洛尔;联合用药;高血压;Meta分析;疗效;安全性

Meta-analysis of Therapeutic Efficacy and Safety of Metoprolol Combined with Felodipine versus Felodipine Alone in the Treatment of Hypertension

LI Ling¹, SONG Xia², HU Han-kun³, YANG Meng-ge², LIU Ping³, LIU Wei-zhi³, LI Ming-li¹(1.Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China; 2.College of Life Science, Wuhan University, Wuhan 430071, China; 3. Dept. of Pharmacy, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430072, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate therapeutic efficacy and safety of metoprolol combined with felodipine versus felodipine alone in the treatment of hypertension, and to provide evidence-based reference for clinical use. METHODS: Retrieved from Pubmed, Medline (ovid), EMbase, CNKI, Chinese Scientific Journals Database, Wanfang database, according to the inclusion and exclusion criteria, search strategies were developed to collect RCTs about metoprolol combined with felodipine in the treatment of hypertension. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.0 statistical software after evaluating the quality of included studies and extracting data. RESULTS: A total of 18 RCTs included, involving 2 059 patients. Meta-analysis showed that the total effective rate of trial group was higher than control group [OR=5.35, 95%CI (3.90, 7.34), $P<0.000$] and the incidence of ADR was significantly lower than in control group[OR=0.69, 95%CI(0.48, 0.98), $P=0.04$]; there was statistical significance. CONCLUSIONS: Felodipine combined with metoprolol is more effective and safer than felodipine alone for hypertension. Due to great quality difference of included studies, high quality RCT are required to further validate above conclusions.

KEYWORDS Felodipine; Metoprolol; Drug combination; Hypertension; Meta-analysis; Effectiveness; Safety

非洛地平是一种二氢吡啶类钙离子通道阻滞药,美托洛尔属于无部分激动活性的 β_1 受体阻滞药,两药均为《中国高血压防治指南2010》^[1]中推荐的第一线降压药物,疗效肯定。大量临床研究已经证实了非洛地平和美托洛尔单独使用的降压效果^[2-4]。亦有很多研究报道了二者联合使用的降压效果。但目前尚无研究对二者联合使用对比单用非洛地平治疗高血压的疗效与安全性进行系统评价。因此,本研究采用Meta分析的方法对非洛地平联合美托洛尔治疗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 纳入对象为符合世界卫生组织(WHO)“高血压诊断标准”的原发性高血压患者,即安静状态下收缩压(SBP) ≥ 140 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),或舒张压(DBP) ≥ 90 mm Hg。年龄、性别、国籍、随访时间不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予非洛地平和美托洛尔联合治疗,对照组患者仅给予非洛地平治疗。

1.1.4 结局指标 疗效指标为①降压总有效率。不良事件根据患者症状、体征和实验室检查判定,包括试验所记录的所有不良反应以及所有退出和失访的事件②头痛、③头晕、④恶心、⑤踝关节肿胀、⑥面部潮红、⑦心悸、⑧发汗、⑨食欲不振。

1.2 排除标准

(1)对照组患者单独给予美托洛尔或其他治疗方法;(2)非RCT;(3)短篇、综述和摘要;(4)患者为继发性高血压。(5)患者有严重心脑血管疾病、严重呼吸系统疾病,或有肝、肾功能障碍和糖尿病。

[△]基金项目:“十二五”国家科技支撑计划项目(No.2013BAI06B04)

*主管药师。研究方向:临床药学。电话:027-68772154

#通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:糖尿病。电话:027-68772154。E-mail:1902307606@qq.com

1.3 检索策略

计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、中文科技期刊全文数据库(VIP)、PubMed、EMBase、Medline(OVID),检索年限均为建库起至2013年11月。中文检索词为“非洛地平”“非氯地平”“波依定”“美托洛尔”“美多洛尔”“倍他乐克”“美多心安”;英文检索词为“felodipine”“plendil”“betocloc”“metoprolol”“metoprolol tartrate”。所有检索均采用主题词与自由词结合的方式,并辅以手工检索。

1.4 文献筛选和资料提取

两位研究者独立阅读文题和摘要,排除明显不符合纳入标准的试验后,对可能符合纳入标准的试验阅读全文,获得以下信息:试验的基本情况、纳入人群/例数、随机方法、分配隐藏方法、盲法、失访情况等。对同一试验发表的不同报道,根据研究内容纳入所需的相关文献,如为重复报道,只纳入最新或最全面的研究。

1.5 质量评价

由两名独立的研究者按修改后的Jadad评分标准对纳入研究进行评分,项目包括随机方法、分配隐藏、盲法、失访退出情况。总分7分,1~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究。

1.6 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.0统计软件进行Meta分析。统计学异质性采用 q 检验,检验水准设为 $\alpha=0.10$,对无异质性($P \geq 0.10, I^2 \leq 50\%$)的研究采用固定效应模型分析;对有异质性($P < 0.10, 70\% > I^2 > 50\%$)的研究采用随机效应模型分析;若 $I^2 \geq 70\%$,仅采用一般性描述分析。分类变量采用相对危险度(RR)及其95%可信区间(CI)表示。必要时进行稳定性分析和发表偏倚分析。若临床试验提供的数据不能进行Meta分析,则只对其进行描述性分析。

1.7 发表偏倚分析

以单项研究估算的治疗效果与其样本大小绘制倒漏斗图,分析收集的临床研究资料的分布状态,判断是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

通过检索、筛选共纳入18项RCT^[5-22],合计2 059例患者。其中,15项研究以分类变量比较了试验组与对照组患者降压的总有效率^[5-19];另外3项研究则描述了试验组与对照组患者的平均血压降幅,由于没有提供标准差数据,只能进行描述性分析^[20-22]。13项研究描述了两组患者不良反应的发生情况^[5-14,20-22]。所有纳入研究均报道基线情况一致,对照组与试验组患者具有可比性。纳入研究基本信息详见表1。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者	发表年份	组别	样本数,例	退出数,例	年龄,岁	干预措施	疗程时间	结局指标
韩晓东 ^[5]	2013	试验组	45	0	62.8±14.3	非洛地平5 mg,美托洛尔25~50 mg,均每日1次	4周	①②③⑥
		对照组	45	0	63.5±12.6	非洛地平10 mg,每日1次		
严炳存 ^[6]	2012	试验组	80	0	41.33±5.70	非洛地平5 mg,美托洛尔47.5~95 mg,均每日1次	8周	①②⑤⑥⑦
		对照组	80	0	39.63±6.63	非洛地平5 mg,每日1次		
何保伦 ^[7]	2010	试验组	42	0	54.5±11.43	非洛地平5 mg,美托洛尔50 mg,均每日1次	2周	①②⑤⑥
		对照组	42	0	56.3±12.54	非洛地平5 mg,每日1次		
谭荣俊 ^[8]	2013	试验组	82	0	63±1.7	非洛地平5 mg,美托洛尔12.5~25 mg,均每日1次	4周	①②③④⑤⑦⑨
		对照组	82	0	62±1.9	非洛地平5 mg,每日1次		
张 峰 ^[9]	2012	试验组	45	0	54.8±4.5	非洛地平5 mg,美托洛尔12.5 mg,均每日2次	4周	①②③④⑦⑧⑨
		对照组	40	0	54.8±4.5	非洛地平5 mg,每日2次		
高俊苓 ^[10]	2011	试验组	84	0	63.2±6.2	非洛地平5 mg,每日1次,美托洛尔25 mg,每日2次	4周	①②⑤⑥
		对照组	84	0	63.0±6.4	非洛地平5 mg,每日1次		
格日乐托雅 ^[11]	2013	试验组	100	0	28~76	非洛地平5 mg,美托洛尔12.5 mg,均每日2次	4周	①②⑥⑨
		对照组	100	0	28~76	非洛地平5 mg,每日1次		
陶智虎 ^[12]	2011	试验组	57	0	62±10	非洛地平5 mg,每日1次,美托洛尔25 mg,每日2次	4周	①⑤⑥⑦
		对照组	30	0	62±10	非洛地平5 mg,每日1次		
于守华 ^[13]	2012	试验组	32	1		非洛地平5 mg,美托洛尔25 mg,均每日2次	4周	①②③⑤⑦
		对照组	32	0		非洛地平5 mg,每日1次		
李建国 ^[14]	2005	试验组	40	0	56.8±6.9	非洛地平5 mg,每日1次,美托洛尔25 mg,每日2次	4周	①②③④⑤⑦⑧⑨
		对照组	40	0	56.8±6.9	非洛地平10 mg,每日1次		
成迎晖 ^[15]	2011	试验组	50	0	52.3±9.4	非洛地平5 mg,每日1次,美托洛尔12.5 mg,每日2次	8周	①
		对照组	26	0	53.6±8.0	非洛地平5 mg,每日1次		
王家恩 ^[16]	2010	试验组	65	0	65.2±7.4	非洛地平2.5 mg,每日1次,美托洛尔25 mg,每日2次	4周	①
		对照组	54	0	65.2±7.4	非洛地平2.5 mg,每日1次		
胡 萍 ^[17]	2013	试验组	50	0	73.3±8.5	非洛地平2.5 mg,每日1次,美托洛尔25 mg,每日2次	4周	①
		对照组	45	0	73.3±8.5	非洛地平2.5 mg,每日1次		
王素梅 ^[18]	2013	试验组	43	0	37~74	非洛地平5 mg,每日1次,美托洛尔12.5 mg,每日2次	8周	①
		对照组	40	0	37~74	非洛地平5 mg,每日1次		
李桂强 ^[19]	2012	试验组	74	0	65.4±7.7	非洛地平5 mg,每日1次,美托洛尔25 mg,每日2次	8周	①
		对照组	74	0	65.2±5.4	非洛地平5 mg,每日1次		
Wetzchewald D ^[20]	1992	试验组	38	0	55±6	非洛地平10.3 mg,美托洛尔128.6 mg,均每日1次	36周	②⑤⑥⑦
		对照组	38	0	52±8	非洛地平18.2 mg,每日1次		
Frishman WH ^[21]	2006	试验组	54	5	56±9	非洛地平10 mg,每日1次,美托洛尔100 mg,每日2次	12周	②④⑤⑥⑦
		对照组	53	7	55±8	非洛地平10 mg,每日1次		
Dahlöf B ^[22]	1990	试验组	84	0	54	非洛地平20 mg,美托洛尔400 mg,均每日1次	9周	②③⑤⑦
		对照组	89	0	54	非洛地平20 mg,每日1次		

2.2 方法学质量评价结果

纳入的研究中只有2项报道了随机方法^[21-22],其余均自称采用随机分组,但均未详细描述具体的随机方法;1项研究报道采用了不透光信封隐藏分配^[21],其余均未说明是否采用分配隐藏;1项研究采用了单盲法^[5],3项研究采用了双盲法^[20-22],其余均未说明盲法;仅3项研究描述了退出的原因^[20-22],其余均未说明。纳入研究方法学质量评价结果详见表2。

表2 纳入研究方法学质量评价结果

Tab 2 Outcome indicator of included studies

第一作者	发表年份	盲法	随机方法	分配隐藏	退出原因	Jadad评分
韩晓东 ^[5]	2013	单盲(1分)	不清楚(1分)	不清楚(1分)	未描述(0分)	3分
严炳存 ^[6]	2012	未提及(0分)	不清楚(1分)	不清楚(1分)	未描述(0分)	2分
何保伦 ^[7]	2010	未提及(0分)	不清楚(1分)	不清楚(1分)	未描述(0分)	2分
谭荣俊 ^[8]	2013	未提及(0分)	不清楚(1分)	不清楚(1分)	未描述(0分)	2分
张峰 ^[9]	2012	未提及(0分)	不清楚(1分)	不清楚(1分)	未描述(0分)	2分
高俊岑 ^[10]	2011	未提及(0分)	不清楚(1分)	不清楚(1分)	未描述(0分)	2分
格日乐托雅 ^[11]	2013	未提及(0分)	不清楚(1分)	不清楚(1分)	未描述(0分)	2分
陶智虎 ^[12]	2011	未提及(0分)	不清楚(1分)	不清楚(1分)	未描述(0分)	2分
于守华 ^[13]	2012	未提及(0分)	不清楚(1分)	不清楚(1分)	未描述(0分)	2分
李建国 ^[14]	2005	未提及(0分)	不清楚(1分)	不清楚(1分)	未描述(0分)	2分
成迎晖 ^[15]	2011	未提及(0分)	不清楚(1分)	不清楚(1分)	未描述(0分)	2分
王家恩 ^[16]	2010	未提及(0分)	不清楚(1分)	不清楚(1分)	未描述(0分)	2分
胡萍 ^[17]	2013	未提及(0分)	不清楚(1分)	不清楚(1分)	未描述(0分)	2分
王素梅 ^[18]	2013	未提及(0分)	不清楚(1分)	不清楚(1分)	未描述(0分)	2分
李桂强 ^[19]	2012	未提及(0分)	不清楚(1分)	不清楚(1分)	未描述(0分)	2分
Wetzchewald D ^[20]	1992	双盲(2分)	不清楚(1分)	不清楚(1分)	描述(1分)	5分
Frishman WH ^[21]	2006	双盲(2分)	计算机产生(2分)	恰当(2分)	描述(1分)	7分
Dahlöf B ^[22]	1990	双盲(2分)	计算机产生(2分)	不清楚(1分)	描述(1分)	6分

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 15项研究报道了总有效率^[5-19],各研究间无异质性($P=0.96, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[OR=5.35, 95%CI(3.90, 7.34), $P<0.0001$]。

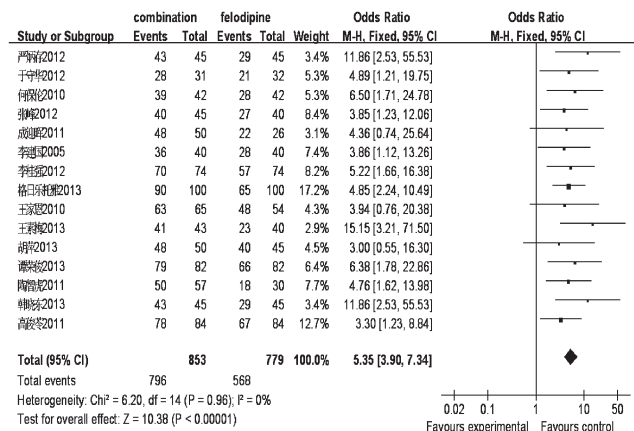


图1 两组患者总有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of total effective rate in 2 groups

2.3.2 不良反应发生率 11项研究报道了不良反应发生率^[5-7, 9-11, 13, 14, 20-22],各研究间无异质性($P=0.96, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者不良反应发生率显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[OR=0.69, 95%CI(0.48, 0.98), $P=0.04$]。

有统计学意义[OR=0.69, 95%CI(0.48, 0.98), $P=0.04$]。谭荣俊^[8]、陶智虎^[12]的研究提供的不良反应数据与纳入的其他研究有显著异质性,若合并分析,则 $I^2>50%$,因此未将这两项研究与其他研究合并分析。而这2项研究间无异质性($P=0.74, I^2=0$),因此将二者单独列为一个亚组采用固定效应模型合并效应量进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者不良反应发生率显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[OR=0.12, 95%CI(0.06, 0.23), $P<0.0001$]。

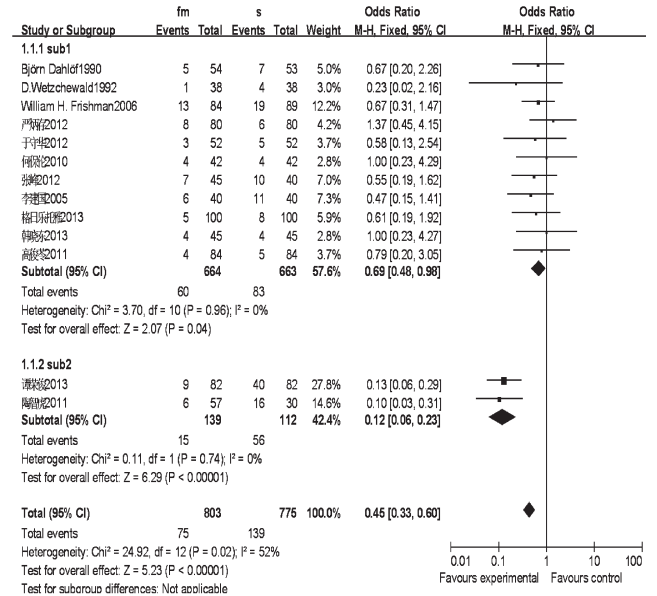


图2 两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

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

2.4 发表偏倚

采用Rev Man 5.0统计软件,以降压有效率的OR值为横坐标,OR对数值标准误SE(log[OR])为纵坐标,绘制倒漏斗图,详见图3。可见,图形基本对称,提示不存在发表偏倚。

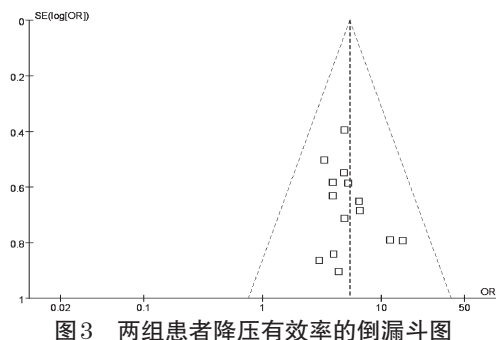


图3 两组患者降压有效率的倒漏斗图

Fig 3 Inverted funnel plot of effective rate of lowering blood pressure in 2 groups

3 讨论

本次系统评价纳入的文献质量普遍不高。大多存在报道结果不足、随机方法描述不清楚、病例选择不规范、未使用分配隐藏等问题。按照Jadad评分量表,评价为4分及4分以上的高质量文献只有3篇^[20-22],其余均是1~3分的低质量文献^[5-19]。这在一定程度上影响了本系统评价的Meta分析强度和结论的外推性。

本次系统评价结果显示,非洛地平联合美托洛尔治疗高血压的总有效率显著高于单独使用非洛地平,两者比较差异有统计学意义。而且 Wetzchewald D 等 3 项研究^[20-22]结果显示,试验组患者的血压平均降幅显著大于对照组,但是由于这 3 项研究并未提供可供统计学计算的数据,所以没有纳入总有效率的 Meta 分析。上述结果提示,在高血压治疗中,非洛地平联合美托洛尔治疗高血压降压效果更好。安全性方面,由于不良反应类型差异较大,本研究进行了两个亚组分析,结果发现试验组患者不良反应发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义。这说明非洛地平联合美托洛尔治疗高血压安全性较好。

非洛地平和美托洛尔均为目前推荐的第一线降压药物,疗效肯定且副作用小。非洛地平对血管有高度选择性,通过阻滞钙离子通道,使心血管壁细胞内钙浓度下降后而干扰周围血管的兴奋-收缩耦联,使血管平滑肌松弛,外周阻力下降而降低血压。美托洛尔通过阻滞中枢神经 β_1 受体,使兴奋性神经元活性降低,导致外周交感神经张力降低而降低血压;还能抑制肾素释放,使肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)作用减弱,通过抑制心脏 β_1 受体使心率减慢,心肌收缩力减弱,心输出量减少,从而达到降压的目的。由于两药的降压机制不同,故可以在不同环节阻断高血压的不良病理生理过程,发挥协同降压作用;并且前者可以减少后者升高外周血管阻力的副作用,后者又可对前者所致的心率加快,二者联合使用,不仅提升了治疗效果,而且减少了不良反应的发生。

综上所述,非洛地平联合美托洛尔治疗高血压的疗效与安全性均好于单用非洛地平。由于纳入的研究质量差异较大,此结论有待高质量的 RCT 进一步验证。

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].中华高血压杂志,2011,19(8):701.

[2] 沈友权.非洛地平治疗老年原发性高血压疗效观察[J].广东医学,2002,23(1):92.

[3] 周健,马立辉,马家骥.非洛地平治疗高血压 180 例疗效分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2007,5(8):735.

[4] Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, *et al.* Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2003,362(9337):7.

[5] 韩晓东.倍他乐克联用非洛地平治疗老年顽固性高血压的疗效观察[J].中国现代药物应用,2013,7(1):42.

[6] 严炳存,石延科,李明光.非洛地平缓释片联合美托洛尔缓释片治疗中青年高血压病有效性的临床评价[J].国际医药卫生导报,2012,18(18):2706.

[7] 何保伦.非洛地平缓释片与美托洛尔治疗高血压伴左心功能不全[J].现代医药卫生,2010,26(11):1707.

[8] 谭荣俊.非洛地平联合美托洛尔治疗高血压的临床价值分析[J].临床研究,2013(24):126.

[9] 张峰.非洛地平联合美托洛尔治疗高血压患者疗效观察[J].内蒙古中医药,2012,31(22):96.

[10] 高俊苓.非洛地平与美托洛尔联合治疗高血压疗效观察[J].江西医药,2011,46(4):348.

[11] 格日乐托雅.高血压应用美托洛尔与非洛地平治疗的临床价值分析[J].综合医学,2013(6):380.

[12] 陶智虎.美托洛尔联合非洛地平片对高血压患者血浆内皮素含量及疗效的影响[J].放射免疫学杂志,2011,24(3):256.

[13] 于守华.非洛地平单用及与美托洛尔合用治疗轻中度高血压的疗效观察[J].中国实用医药,2007,2(36):150.

[14] 李建国.非洛地平合用美托洛尔治疗高血压病临床观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2005,3(2):179.

[15] 成迎晖.非洛地平缓释片联合美托洛尔治疗原发性高血压疗效观察[J].海南医学,2011,22(9):28.

[16] 王家恩.非洛地平与倍他乐克联合用药治疗老年高血压 65 例的疗效观察[J].中国临床新医学,2010,3(9):871.

[17] 胡萍.非洛地平片联合美托洛尔片治疗老年原发性高血压临床观察[J].海峡药学,2013,25(4):232.

[18] 王素梅.高血压应用美托洛尔与非洛地平治疗的临床分析[J].中国医药指南,2013,11(22):592.

[19] 李桂强.小剂量非洛地平及美托洛尔治疗中老年原发性高血压的临床观察[J].中国基层医药,2012,19(15):2322.

[20] Wetzchewald D, Klaus D, Garanin G, *et al.* Regression of left ventricular hypertrophy during long-term antihypertensive treatment—a comparison between felodipine and the combination of felodipine and metoprolol[J]. *J Intern Med*, 1992,231(3):303.

[21] Frishman WH, Hainer JW, Sugg J, *et al.* A factorial study of combination hypertension treatment with metoprolol succinate extended release and felodipine extended release results of the Metoprolol Succinate-Felodipine Antihypertension Combination Trial (M-FACT)[J]. *Am J Hypertens*, 2006,19(4):388.

[22] Dahlöf B, Hosie J. Antihypertensive efficacy and tolerability of a fixed combination of metoprolol and felodipine in comparison with the individual substances in monotherapy [J]. *J Cardiovasc pharmacol*, 1990,16(6):910.

(收稿日期:2014-01-13 修回日期:2014-06-26)