

培哌普利治疗心力衰竭疗效的系统评价^Δ

金桂兰^{1*}, 胡熙曦¹, 陈进兵¹, 李娜¹, 谭建玲¹, 奚炜¹, 张永华¹, 邢翔飞¹, 胡汉昆^{2#}(1.三峡大学人民医院/宜昌市第一人民医院药学部, 湖北宜昌 443000; 2.武汉大学中南医院, 武汉 430071)

中图分类号 R972 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)03-0344-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.03.18

摘要 目的:系统评价培哌普利治疗心力衰竭的临床疗效及安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索 Medline、EMBASE、Cochrane 图书馆、PubMed、中国期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库,纳入培哌普利治疗心力衰竭的随机对照试验(RCT),提取有效数据并进行质量评价后,采用 Rev Man 5.2 统计软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 7 项 RCT,共计 40 901 例患者。Meta 分析结果显示,培哌普利治疗心力衰竭较常规治疗可显著降低患者的心肌梗死率[RR=0.76, 95% CI(0.70, 0.83), $P<0.000$]、病死率[RR=0.90, 95% CI(0.84, 0.96), $P=0.001$]、中风发生率[RR=0.78, 95% CI(0.69, 0.88), $P<0.000$]、心力衰竭发生率[RR=0.60, 95% CI(0.49, 0.74), $P<0.000$],两组比较差异均有统计学意义。结论:培哌普利可以有效改善患者的心肌梗死、中风发生情况,降低病死率,且安全性较好。由于受纳入文献数量和质量的限制,研究存在相应的偏差,该结论有待高质量、大样本的研究进一步证实。

关键词 培哌普利;心力衰竭;系统评价

Therapeutic Efficacy of Perindopril in the Treatment of Cardiac Failure: a Systematic Review

JIN Gui-lan¹, HU Xi-xi¹, CHEN Jin-bing¹, LI Na¹, TAN Jian-ling¹, XI Wei¹, ZHANG Yong-hua¹, XING Xiang-fei¹, HU Han-kun²(1.Dept. of Pharmacy, Three Gorges University People's Hospital & Yichang First People's Hospital, Hubei Yichang 443000, China; 2.Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the clinical efficacy of perindopril in the treatment of cardiac failure, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from Medline, EMBASE, Cochrane Library, PubMed database, randomized controlled trials (RCT) about perindopril in the treatment of cardiac failure were collected, and Meta-analysis of outcomes was conducted by using Rev Man 5.2 statistical software after extracting effective data and evaluating the quality. RESULTS: A total of 7 RCT were included, involving 40 901 patients. Results of Meta-analysis showed that perindopril could significantly decrease the rate of myocardial infarction [RR=0.76, 95% CI(0.70, 0.83), $P<0.000$], mortality [RR=0.90, 95% CI(0.84, 0.96), $P=0.001$], the incidence of stroke [RR=0.78, 95% CI(0.69, 0.88), $P<0.000$] and the incidence of cardiac failure [RR=0.60, 95% CI(0.49, 0.74), $P<0.000$]; there was statistical significance. CONCLUSIONS: Perindopril can effectively improve myocardial infarction and stroke, and reduce mortality with good safety. Due to small-scale and low quality of included studies, large-scale and high quality of studies are required for further validation of the conclusions.

KEYWORDS Perindopril; Cardiac failure; Meta-analysis

心力衰竭是由于心室泵血或充盈功能低下,导致心脏排血量不能满足机体代谢的需要,组织、器官血液灌注不足,同时出现肺循环或体循环淤血,是各种心脏病发展到严重阶段的临床综合征^[1]。血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)通过降低血管紧张素 II (Ang II)和醛固酮等作用使心脏前后负荷减轻,使外周血管和冠状动脉血管阻力降低,冠状动脉血供增加,心肌纤维化减少,心肌细胞凋亡减慢^[2]。ACEI是被证实能降低心力衰竭患者病死率的第一类药物,也是循证医学证据积累最多的药物,一直被公认为是治疗心力衰竭的基石和首选药物^[3]。培哌普利是一种强效和长效的 ACEI,可使外周血管阻力降低,而

心输出量和心率不变,从而发挥改善心室重构和心功能的作用。为此,本研究利用 Meta 分析的方法系统评价了培哌普利治疗心力衰竭的临床疗效及安全性,以为临床治疗提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

计算机检索 Medline、EMBASE、Cochrane 图书馆、PubMed、中国期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库,检索时限为建库起至 2013 年 9 月。英文检索词包括:“Perindopril”“Heart failure”“Cardiac failure”“Cardiac arrest”“Randomized controlled trial”“Controlled clinical trial”“Meta analysis”“placebo”;中文检索词包括:“培哌普利”“心力衰竭”“随机对照试验”“临床研究”。获取全文后,对相关的参考文献也纳入研究范围。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究对象 纳入符合世界卫生组织(WHO)或国家公认

^Δ 基金项目:国家科技支撑计划课题(No.2013BAI06B04)

* 主任药师。研究方向:医院药学、药事管理。E-mail:jin_gl@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:药物评价研究、医院药事管理。E-mail:whyhlz@163.com

的关于心力衰竭的诊断标准的患者,性别、年龄不限。

1.2.2 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(Randomized controlled trial, RCT)。

1.2.3 干预措施 对照组患者在给予卧床、限盐、洋地黄、利尿药等常规治疗的基础上加用安慰剂;试验组患者在对照组治疗的基础上加用培哚普利。

1.2.4 结局指标 ①心肌梗死率;②病死率;③中风发生率;④心力衰竭发生率。

1.3 排除标准

排除动物实验、非 RCT、研究对象无明确诊断标准的研究、联合其他干预措施的研究。

1.4 资料提取和质量评价

1.4.1 资料提取 分别由两位评价员单独采用统一的质量评价标准进行资料提取、质量评价并交叉核对,如有分歧讨论决定或由第三位评价员进行评定。查找纳入评价文献的全文,并填写文献信息采集表。提取信息包括原文题目、作者、研究对象、干预措施、随访、结局指标等。

1.4.2 文献质量评价 对文献采用以下标准进行质量评价:①是否采用随机方法;②是否分配隐藏;③结果评价者是否对组别分配采用盲法;④医疗服务提供者是否采用盲法;⑤受试者是否采用盲法;⑥是否报道退出和失访;⑦是否选择性报道。按照上述评价标准对文献进行评价,将符合以上评价标准的文献纳入到研究中进行评价。

表2 纳入文献质量评价结果

Tab 2 Quality evaluation of included literatures

第一作者及发表年份	是否采用随机方法	是否分配隐藏	结果评价者是否对组别分配采用盲法	医疗服务提供者是否采用盲法	受试者是否采用盲法	是否报道退出和失访	是否选择性报道
Remme WJ(2003) ^[6]	是	是	是	是	是	是	否
Daly CA (2005) ^[5]	是	是	是	是	是	是	否
Cleland JG (2006) ^[6]	是	是	是	是	是	是	否
Bertrand ME(2010) ^[7]	是	是	是	是	是	是	否
Fox KM (2007) ^[8]	是	是	是	是	是	是	否
Bertrand ME (2007) ^[9]	是	是	是	是	是	是	否
Fa tima Ceia (2001) ^[10]	是	是	是	是	是	是	否

2.2 纳入文献的偏倚性分析

运用 Rev Man 5.2 统计软件对纳入的 7 项 RCT 进行偏倚性分析。选择心肌梗死率为主要考查指标,以其 RR 对数值为横坐标,RR 对数值标准误的倒数 1/SE 为纵坐标绘制倒漏斗图进行评价,详见图 1。结果显示,各研究效应点整体基本呈倒漏斗状分布,两侧分布较均匀,提示发表偏倚较小。

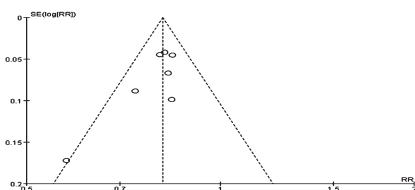


图1 心肌梗死率的倒漏斗图

Fig 1 Inverted funnel plot of the rate of myocardial infarction

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 心肌梗死率 7 项研究均报道了心肌梗死率^[4-10],各研究间无统计学异质性($P=0.41, I^2=3%$),采用固定效应模型进行分析,详见图 2。Meta 分析结果显示,试验组患者心肌梗死率显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[RR=0.76,

1.5 统计学方法

采用 Rev Man 5.2 统计软件对研究资料进行 Meta 分析。研究间的异质性采用 q 检验并计算 I^2 值。当 $P>0.1, I^2<50%$ 时,表示各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行数据合并分析;反之,则采用随机效应模型进行数据合并分析。二分类变量采用相对危险度(RR)及 95% 可信区间(Confident interval, CI)表示,Meta 分析结果采用森林图表示。同时,绘制倒漏斗图验证潜在的发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入文献基本信息及质量评价结果

本研究共纳入 7 篇(项)RCT,其中女性 12 047 例,男性 28 854 例,共计 40 901 例患者^[4-10]。纳入文献基本信息及质量评价结果详见表 1、表 2。

表1 纳入文献基本信息

Tab 1 Basic situation of included literatures

第一作者及发表年份	例数		干预措施		随访,月	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组		
Remme WJ(2003) ^[6]	6 110	6 108	培哚普利 8 mg	安慰剂	4	①②③④
Daly CA (2005) ^[5]	721	781	培哚普利 4 mg	安慰剂	4	①②③④
Cleland JG (2006) ^[6]	424	426	培哚普利 4 mg	安慰剂	3	①④
Bertrand ME(2010) ^[7]	3 326	3 095	培哚普利 8 mg	安慰剂	4	①②④
Fox KM (2007) ^[8]	3 340	3 369	培哚普利 8 mg	安慰剂	4	①
Bertrand ME (2007) ^[9]	3 540	3 556	培哚普利 8 mg	安慰剂	4.2	①②
Fa tima Ceia (2001) ^[10]	3 051	3 054	培哚普利 12 mg	安慰剂	4	①②③

表2 纳入文献质量评价结果

Tab 2 Quality evaluation of included literatures

95% CI(0.70, 0.83), $P<0.000$],说明培哚普利对心力衰竭患者心肌梗死有改善作用。

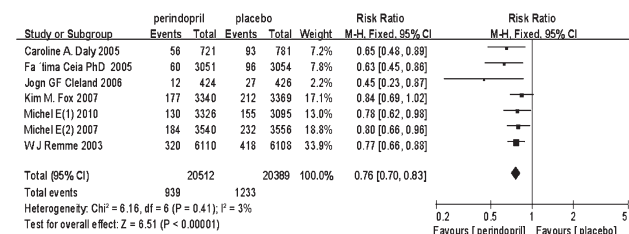


图2 两组患者心肌梗死率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the rate of myocardial infarction in 2 groups

2.3.2 病死率 5 项研究报道了病死率^[4-5, 7, 9-10],各研究间无统计学异质性($P=0.81, I^2=0$),采用固定效应模型进行 Meta 分析,详见图 3。Meta 分析结果显示,试验组患者病死率显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[RR=0.90, 95% CI(0.84, 0.96), $P=0.001$],说明培哚普利对心力衰竭患者病死率有改善作用。

2.3.3 中风发生率 3 项研究报道了中风发生率^[4-5, 10],各研究间无统计学异质性($P=0.21, I^2=35%$),采用固定效应模型进

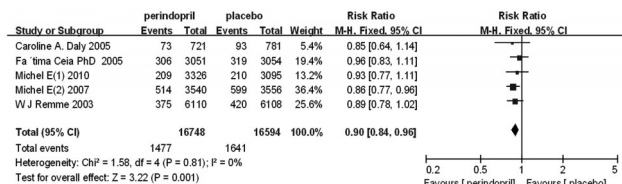


图3 两组患者病死率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of mortality in 2 groups
 行Meta分析, 详见图4。Meta分析结果显示, 试验组患者中风发生率显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义[RR=0.78, 95% CI(0.69, 0.88), P<0.000], 说明培哚普利对心力衰竭患者中风有改善作用。

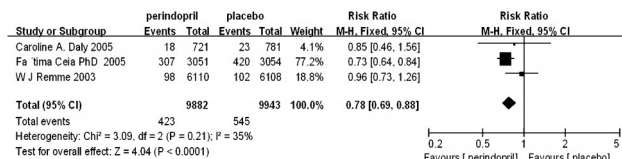


图4 两组患者中风发生率的Meta分析森林图

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

2.3.4 心力衰竭发生率 4项研究报道了心力衰竭发生率^[4-7], 各研究间无统计学异质性(P=0.97, I²=0), 采用固定效应模型进行Meta分析, 详见图5。Meta分析结果显示, 试验组患者心力衰竭发生率显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义[RR=0.60, 95% CI(0.49, 0.74), P<0.000], 说明培哚普利对心力衰竭患者心力衰竭有改善作用。

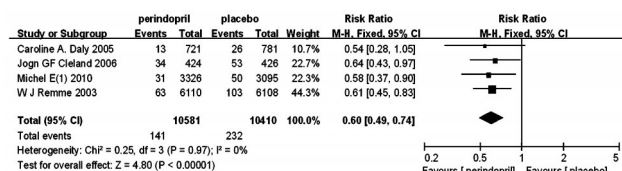


图5 两组患者心力衰竭发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of cardiac failure in 2 groups

2.4 安全性评价

培哚普利在正常剂量(2~4 mg/d)下治疗心力衰竭出现的最常见不良反应为咳嗽、头痛、低血压、呼吸功能障碍、肾功能衰竭。咳嗽为其主要的不良反应, 并且培哚普利引起老年人咳嗽的发生率比普通人群高, 高剂量(8 mg/d)的培哚普利不良反应发生率比常用剂量(4 mg/d)高。患者用药后出现咳嗽, 应考虑该症状是由培哚普利引起, 并且该咳嗽具有持续性和停药后可消失的特点。因此, 老年患者在使用培哚普利时给药剂量不应过高, 可配合其他药物使用, 以降低培哚普利的用量, 减少不良反应的发生。

3 讨论

Ang II有强烈的缩血管作用, 可提高心血管对儿茶酚胺的反应性, 促进血管平滑肌细胞的增生、增殖和迁移, 促使心肌间质纤维化, 阻断Ang II对心血管的作用, 在治疗心力衰竭方面有着重要的临床意义^[11]。Ang I能刺激肾上腺髓质分泌肾上腺素, 其直接收缩血管的作用并不明显, 而血管紧张素转化酶能够催化Ang I转化为Ang II。培哚普利和其他同类药物比较, 其降低血压更为缓和, 极少出现突然性血压下降; 能够

降低心脏前后负荷, 降低左心室和右心室的充盈压, 降低总外周血管阻力, 增加心输出量, 提高心脏指数, 增加局部肌肉血流, 提高运动耐力。本次Meta分析结果显示, 在常规治疗的基础上加上培哚普利, 可以显著改善患者的心肌梗死、中风发生情况, 降低患者病死率和心力衰竭发生率, 达到治疗效果。

本文中各主要指标经Cochrane q检验和计算I²后, 均出现P>0.1且I²<50%的情况, 提示可采用固定效应模型进行Meta分析。虽然有些文献无论是否存在统计学异质性均采用随机效应模型分析, 以使其所得可信区间更大, 结果更为“保守”^[12]。但本文中各指标异质性较小, 选择固定效应模型更为可靠。在进行敏感性分析的过程中, 笔者对各组指标分别采用固定效应模型和随机效应模型进行分析, 其结果均保持一致; 对明显偏离真值、权重过大或过小的低质量研究予以剔除后再次进行Meta分析, 其结果仍然保持一致, 提示采用固定效应模型的分析结果具有较高的稳定性。

本文中纳入的研究均为英文文献, 主要是因为中文文献大多缺乏随机性, 多为回顾性的病例研究, 方法学质量评价不高; 并且中文文献研究对象多为高龄心力衰竭患者, 存在特异性。相较之下, 英文文献的临床试验设计方案更完善、阐述更全面, 均包含对RCT的具体阐述, 在试验样本量和观察时间方面都比较详细, 结果更为可靠, 故只纳入了英文文献的研究。

综上所述, 培哚普利可以有效改善患者的心肌梗死、中风发生情况, 降低病死率, 且安全性较好。由于受纳入文献数量和质量的限制, 研究存在相应的偏差, 该结论有待高质量、大样本的研究进一步证实。

参考文献

- [1] 油瑞琴. 利尿剂治疗慢性收缩性心力衰竭应注意的问题[J]. 基层医学论坛, 2011, 15(10): 966.
- [2] 朱明燕, 柳景景, 石雷. 血管紧张素转换酶抑制剂研究进展与临床应用[J]. 中国医药导报, 2011, 8(1): 9.
- [3] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性心力衰竭诊断和治疗指南: 二[J]. 全科医学临床与教育, 2010, 8(6): 605.
- [4] Remme WJ. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial: the EUROPA study[J]. *Lancet*, 2003, 362(9386): 782.
- [5] Daly CA, Fox KM, Remme WJ, et al. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(14): 1369.
- [6] Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(19): 2338.
- [7] Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study[J]. *Am Heart J*, 2010, 159(5): 795.
- [8] Fox KM, Bertrand ME, Remme WJ, et al. Efficacy of pe-

头孢他啶对比头孢吡肟治疗下呼吸道感染疗效与安全性的Meta分析[△]

刘小玲*, 罗璇, 张勇(内蒙古自治区人民医院, 呼和浩特 010017)

中图分类号 R969.4;R563 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)03-0347-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.03.19

摘要 目的:系统评价头孢他啶对比头孢吡肟治疗下呼吸道感染的疗效与安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索 Medline、Cochrane 图书馆、EMBASE、PubMed、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,收集头孢他啶(试验组)对比头孢吡肟(对照组)治疗下呼吸道感染的随机对照试验(RCT),提取资料并评价质量后,采用 Rev Man 5.0 统计软件进行 Meta 分析。结果:纳入 16 项 RCT,合计 787 例患者。Meta 分析结果显示,试验组患者的临床治愈率[RR=0.91, 95% CI(0.84, 0.98), P=0.01]、有效率[RR=0.89, 95% CI(0.84, 0.94), P=0.000]均显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义;两组患者细菌清除率[RR=0.93, 95% CI(0.86, 1.01), P=0.08]、皮疹发生率[RR=0.73, 95% CI(0.24, 2.20), P=0.58]、腹泻发生率[RR=2.63, 95% CI(0.79, 8.80), P=0.12]比较,差异均无统计学意义。结论:头孢吡肟治疗下呼吸道感染的疗效总体优于头孢他啶,安全性相似。由于纳入研究样本量偏小、质量不高,该结论有待大样本、高质量的 RCT 进一步验证。

关键词 头孢他啶;头孢吡肟;下呼吸道感染;Meta 分析;疗效;安全性

Efficacy and Safety of Ceftazidime versus Cefepime in the Treatment of Lower Respiratory Tract Infection: a Meta-analysis

LIU Xiao-ling, LUO Xuan, ZHANG Yong (Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of ceftazidime versus cefepime in the treatment of lower respiratory tract infections systematically, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from Medline, Cochrane Library, EMBASE, PubMed, CNKI, VIP and Wanfang database, RCTs about ceftazidime (test group) versus cefepime (control group) in the treatment of lower respiratory tract infections were collected, and Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.0 statistical software after extracting data and evaluating quality. RESULTS: A total of 16 RCT were included, involving 787 patients. Results of Meta-analysis showed that clinical cure rate[RR=0.91, 95% CI(0.84, 0.98), P=0.01], efficiency [RR=0.89, 95% CI(0.84, 0.94), P=0.000] of test group were significantly lower than those of control group; there was statistical significance. There was no statistical significance in bacterial clearance rate [RR=0.93, 95% CI(0.86, 1.01), P=0.08], the incidence of rash [RR=0.73, 95% CI(0.24, 2.20), P=0.58] and diarrhea [RR=2.63, 95% CI(0.79, 8.80), P=0.12] between 2 groups. CONCLUSIONS: Therapeutic efficacy of cefepime is better than ceftazidime in the treatment of lower respiratory tract infections, but they have similar safety. Due to small-scale and low quality of included studies, large-scale and high-quality RCT are required for further validation of the conclusions.

KEYWORDS Ceftazidime; Cefepime; Lower respiratory tract infections; Meta-analysis; Therapeutic efficacy; Safety

下呼吸道感染是临床上常见的呼吸道感染疾病,包括气管炎、急慢性支气管炎、医院获得性肺炎以及社区获得性肺炎

等疾病,其中以肺炎居多,因此对于细菌性下呼吸道感染的抗菌药物选择显得尤为重要^[1]。

- rindopril in reducing risk of cardiac events in patients with revascularized coronary artery disease[J]. *Am Heart J*, 2007, 153(4):629.
- [9] Bertrand ME, Remme WJ, Fox KM, et al. Effects of perindopril on long-term clinical outcome of patients with coronary artery disease and preserved leftventricular function [J]. *Int J Cardiol*, 2007, 121(1):57.

- [10] Fa tima Ceia. A comparative study of the first dose hypotensive effects of captopril and perindopril in patients with heart failure[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2001, 15(6): 501.
- [11] 何俐. Cochrane 系统评价软件 RevMan 简介[J]. *中国循证医学*, 2001, 1(3): 168.
- [12] 王义俊, 杨季明. 缬沙坦治疗慢性充血性心力衰竭的研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2004, 13(20):2.

△ 基金项目: 国家科技支撑计划课题(No.2013BAI06B04)

* 主任药师, 硕士生导师。研究方向: 医院药学。电话: 0471-6620377。E-mail: nyliuxiaoling@163.com

(收稿日期: 2014-07-11 修回日期: 2014-12-08)

(编辑: 申琳琳)