

咪唑斯汀对比氯雷他定治疗慢性荨麻疹疗效与安全性的Meta分析

何新军*,王丹丹(杭州市第三人民医院药剂科,杭州 310009)

中图分类号 R758.24 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)12-1666-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.12.29

摘要 目的:系统评价咪唑斯汀对比氯雷他定治疗慢性荨麻疹的疗效与安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库,收集咪唑斯汀(试验组)对比氯雷他定(对照组)治疗慢性荨麻疹的随机对照试验(RCT),提取资料并评价质量后,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入11项RCT,合计975例患者。Meta分析结果显示,试验组患者7 d总有效率[OR=0.48,95%CI(0.32,0.72), $P<0.000$]、14 d治愈率[OR=0.60,95%CI(0.41,0.88), $P=0.01$]、14 d总有效率[OR=0.54,95%CI(0.34,0.86), $P=0.009$]、28 d治愈率[OR=0.75,95%CI(0.58,0.97), $P=0.03$]显著高于对照组;而两组患者7 d治愈率[OR=0.73,95%CI(0.44,1.21), $P=0.22$]、28 d总有效率[OR=0.72,95%CI(0.51,1.00), $P=0.05$]和不良反应发生率[OR=0.92,95%CI(0.65,1.28), $P=0.61$]比较差异无统计学意义。结论:咪唑斯汀控制慢性荨麻疹较氯雷他定快速,但随着治疗时间的延长,两者疗效与安全性相当。由于纳入研究数量较少、质量一般,该结论有待大样本、高质量的RCT进一步验证。

关键词 慢性荨麻疹;咪唑斯汀;氯雷他定;疗效;不良反应;Meta分析

Meta-analysis of Clinical Efficacy and Safety of Mizolastine versus Loratadine in the Treatment of Chronic Urticaria

HE Xin-jun, WANG Dan-dan (Dept. of Pharmacy, the Third People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310009, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of mizolastine versus loratadine in the treatment of chronic urticaria (CU). METHODS: CJFD, Wanfang database, VIP Database were retrieved to collect the randomized controlled trials (RCT) of mizolastine (test group) versus loratadine (control group) in the treatment of CU. After the information collection and quality evaluation, Rev Man 5.2 was conducted for Meta-analysis. RESULTS: There were totally 11 RCTs, involving 975 patients. Meta-analysis results showed that the 7 d total efficiency rate[OR=0.48,95%CI(0.32,0.72), $P<0.000$], 14 d cure rate [OR=0.60,95%CI(0.41,0.88), $P=0.01$], 14 d total efficiency rate[OR=0.54,95%CI(0.34,0.86), $P=0.009$] and 28 d cure rate [OR=0.75,95%CI(0.58,0.97), $P=0.03$] in test groups were significantly higher than control group; while there were no significant differences of 7 d cure rate[OR=0.73,95%CI(0.44,1.21), $P=0.22$] the 28 d total efficiency rate[OR=0.72,95%CI(0.51,1.00), $P=0.05$] and ADR incidence[OR=0.92,95%CI(0.65,1.28), $P=0.61$] in 2 groups. CONCLUSIONS: Mizolastine has the same efficacy and safety with loratadine in the treatment of CU, but mizolastine works faster than loratadine. Due to the small sample and low quality of included studies, it remains to be further verified by RCT with large sample and high quality.

KEYWORDS Chronic urticaria; Mizolastine; Loratadine; Efficacy; Adverse reaction; Meta-analysis

慢性荨麻疹(Chronic urticaria, CU)是临床常见的一种皮肤病,以瘙痒、红斑和风团为主要特征,给患者带来了极大的痛苦。咪唑斯汀和氯雷他定均为治疗CU疗效较好的药物,多项临床研究比较了两药的治疗效果,但各研究样本量较小、质量不高,所得结论参考价值有限。因此,笔者采用Meta分析的方法系统评价了咪唑斯汀对比氯雷他定治疗CU的疗效与安全性,以为临床治疗提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内公开发表的随机对照试验(RCT),语种

限定为中文。

1.1.2 研究对象 符合国内CU诊断标准的患者^[1],性别与年龄不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予咪唑斯汀治疗,对照组患者给予氯雷他定治疗,疗程不限。

1.1.4 结局指标 ①7 d治愈率、7 d有效率;②14 d治愈率、14 d有效率;③28 d治愈率、28 d有效率;④不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 不符合纳入标准的研究;临床研究资料不全的或设计不规范的研究;不良反应个案报道;综述报道。

1.2 文献检索

计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技

*主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:12023252@qq.com

期刊数据库,检索关键词包括:“氯雷他定”“咪唑斯汀”“慢性荨麻疹”。检索时限为2000年1月—2014年6月。

1.3 文献质量评价

根据Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的RCT质量评价标准进行方法学质量评价,内容包括随机方法;分配隐藏;盲法;失访及处理。将研究质量分为A、B、C级,A级:低度偏倚,完全满足以上4条质量标准;B级:中度偏倚,其中1条或1条以上的标准为部分满足;C级:高度偏倚,其中1条或1条以上的标准完全不满足。

1.4 资料提取

两位评价员独立阅读题目及摘要,排除不符合纳入标准的研究然后再交叉核对,如有分歧,讨论或听取第三位研究者意见解决。采用预先制定的表格提取资料,内容包括用药人数、治愈及显效例数、不良反应发生例数、退出例数等。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析处理。计数资料采用比值比(OR)及95%可信区间(CI)表示。对纳入的文献进行异质性检验,如果各研究间无异质性($P \geq 0.1, I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型计算合并效应量;反之,则分析异质性来源和原因,如无临床异质性,可采用随机效应模型进行合并分析,如果存在较大临床异质性,则只进行描述性分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息及质量评价

共检索到文献139篇,剔除不符合入选标准的文献,最终纳入11篇(项)研究^[2-12],合计975例患者。纳入研究最少29例患者,最多104例患者;患者年龄最小15岁,最大78岁;疗程为14~28 d。用药剂量均为说明书推荐剂量,10 mg/次, qd。11项研究中有3项研究描述了随机方法^[6-7,12],其余仅提及了随机;所有研究均未描述是否采用分配隐藏;4项研究采用了双盲^[2,7,9,12],其中有2项具体描述了实施的对象^[7,12];3项研究报道了26例失访或退出,并采用了意向性分析^[7,11-12];1项研究有3例患者因不良反应退出,但仍包含在统计分析内,因此不存在数据偏倚^[5];所有研究均未报道是否有选择性偏倚;5项研究的质量为B级^[2,6-7,9,12],其余为C级。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 两组患者不同治疗时间疗效的Meta分析结果详见表1。

表1 两组患者不同治疗时间疗效的Meta分析结果

Tab 1 Results of Meta-analysis of comparative effectiveness with different treatment time in 2 groups

疗效指标	纳入研究数	异质性检验	适用模型	OR	95%CI	Z	P
7 d治愈率	3 ^[2-4]	不存在($P=0.94$)	固定效应模型	0.73	0.44,1.21	1.24	0.22
7 d总有效率	3 ^[2-4]	不存在($P=0.26$)	固定效应模型	0.48	0.32,0.72	3.49	<0.000
14 d治愈率	4 ^[3-6]	不存在($P=0.24$)	固定效应模型	0.60	0.41,0.88	2.57	0.01
14 d总有效率	4 ^[3-6]	不存在($P=0.12$)	固定效应模型	0.54	0.34,0.86	2.60	0.009
28 d治愈率	9 ^[2,5-12]	不存在($P=0.18$)	固定效应模型	0.75	0.58,0.97	2.22	0.03
28 d总有效率	9 ^[2,5-12]	不存在($P=0.54$)	固定效应模型	0.72	0.51,1.00	1.94	0.05

2.2.2 不良反应发生率 9项研究报道了不良反应发生率^[2,4-11],但没有详细说明不良反应发生的时间,因此只比较疗程结束时全程发生的不良反应。各研究间无统计学异质性($P=0.92, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图1。Meta分析结果显示,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义[OR=0.92,95%CI(0.65,1.28), $P=0.61$]。

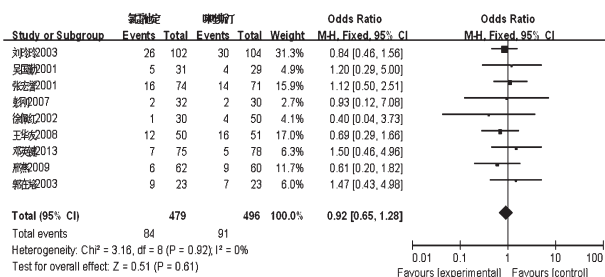


图1 两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 1 Meta-analysis forest plot of adverse reaction incidence in 2 groups

2.3 发表偏倚分析

以各结局指标绘制倒漏斗图进行发表偏倚分析,结果发现7 d治愈率、14 d治愈率、28 d治愈率、14 d总有效率和不良反应发生率的图形基本对称,而7 d总有效率、28 d总有效率的图形不对称,提示7 d总有效率、28 d总有效率的结论可能存在发表偏倚。

3 讨论

CU发病机制复杂,涉及到许多炎症细胞、细胞因子和化学递质,但激活肥大细胞释放组胺是其主要的病理机制。咪唑斯汀、氯雷他定均为第二代抗组胺药,氯雷他定不仅具有特异性拮抗外周H₁受体的作用,还具有稳定肥大细胞膜、减少炎症递质等作用;而咪唑斯汀不仅具有极强的抗组胺作用和抑制肥大细胞释放组胺作用,而且可对过敏反应中的多种炎症细胞和炎症递质产生抑制作用,从而控制过敏反应速发相和迟发相全过程。

本次Meta分析结果显示,咪唑斯汀治疗CU的7 d总有效率、14 d治愈率、14 d总有效率显著高于氯雷他定,而两者7 d治愈率比较差异无统计学意义($P>0.05$),以上差异可能与咪唑斯汀起效较氯雷他定快速有关。咪唑斯汀与氯雷他定的28 d治愈率比较差异有统计学意义,但28 d总有效率差异却无统计学意义($P=0.05$),这可能与纳入研究数量较小、统计学差异不够明显有关。安全性方面,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义,说明两药的安全性相当。

本文纳入的RCT质量较低,存在随机分配方法、分配隐藏、盲法评价等各种局限;此外,本文只纳入了国内的研究,所得结论可能存在人种差异。因此,本研究的结论仍需大样本、高质量的RCT进一步验证。

综上所述,咪唑斯汀控制CU较氯雷他定快速,但随着治疗时间的延长,两者疗效与安全性相当。建议今后研究还应关注停药后的复发情况,以进一步说明两药的治疗效果。

参考文献

- [1] 惠坤,唐利,李承新.EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 荨麻疹指南:定义、分类和诊断[J].中国皮肤性病杂志,2010,24(8):769.
- [2] 邓英健,张晓玲,杨如学,等.咪唑斯汀治疗慢性荨麻疹的临床疗效观察[J].临床皮肤科杂志,2013,42(1):49.
- [3] 叶辉胜,蔡洁莹,高金莲.咪唑斯汀(皿治林)治疗45例慢性荨麻疹临床观察[J].海南医学,2008,19(9):57.
- [4] 苏建国.咪唑斯汀与氯雷他定治疗慢性荨麻疹的疗效比较[J].皮肤病与性病,2007,29(1):30.

度洛西汀治疗广泛性焦虑障碍疗效和安全性的Meta分析

刘海林^{1,2*}, 张思思¹, 吴齐红¹, 刘颖菊^{1#}(1.重庆医科大学药理学教研室, 重庆 400016; 2.重庆北部新区第一人民医院药剂科, 重庆 401121)

中图分类号 R749.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)12-1668-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.12.30

摘要 目的:系统评价度洛西汀治疗广泛性焦虑障碍(GAD)的临床疗效和安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane图书馆、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库,收集度洛西汀(试验组)对比安慰剂(对照组)治疗GAD的随机对照试验(RCT),提取资料并评价质量后,采用Rev Man 5.1统计软件进行Meta分析。结果:共纳入5项RCT,合计1465例患者。Meta分析结果显示,试验组患者汉密尔顿(HAMA)总评分[MD=3.16, 95%CI(2.31, 4.01), $P<0.000$]、HAMA躯体评分[MD=1.13, 95%CI(0.64, 1.63), $P<0.000$]、HAMA精神评分[MD=2.15, 95%CI(1.58, 2.73), $P<0.000$]、医院焦虑抑郁量表焦虑评分[MD=2.16, 95%CI(1.63, 2.69), $P<0.000$]、抑郁自评量表评分[MD=2.54, 95%CI(1.67, 3.42), $P<0.000$]显著低于对照组,不良反应发生率[RR=1.19, 95%CI(1.10, 1.28), $P<0.000$]和不良反应退出率[RR=2.85, 95%CI(1.18, 6.86), $P=0.02$]显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义。结论:度洛西汀治疗GAD疗效较好,但在使用时应密切关注不良反应。受纳入研究方法学的限制,该结论有待大样本、高质量的RCT进一步证实。

关键词 度洛西汀;广泛性焦虑;Meta分析;疗效;安全性

Meta-analysis of Efficacy and Safety of Duloxetine in Treatment of Generalized Anxiety Disorder

LIU Hai-lin^{1,2}, ZHANG Si-si¹, WU Qi-hong¹, LIU Ying-ju¹(1.Dept. of Pharmacology, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2.Dept. of Pharmacy, the First People's Hospital of Chongqing New North Zone, Chongqing 401121, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder (GAD) and provide evidence-based reference for the clinical treatment. METHODS: PubMed, EMBase, Cochrane Library, CBM and VIP Database were retrieved to collect the randomized controlled trials (RCT) of duloxetine (test group) versus placebo (control group) in the treatment of GAD. After information collection and quality evaluation, Rev Man 5.2 was conducted for Meta-analysis. RESULTS: There were totally 5 RCTs, including 1465 patients. Meta-analysis results showed that the GAD HAMA total score [MD=3.16, 95%CI(2.31, 4.01), $P<0.000$], HAMA somatization score [MD=1.13, 95%CI(0.64, 1.63), $P<0.000$], HAMA psychiatric score [MD=2.15, 95%CI(1.58, 2.73), $P<0.000$], HADS anxiety score [MD=2.16, 95%CI(1.63, 2.69), $P<0.000$] and self-rating depression scale score [MD=2.54, 95%CI(1.67, 3.42), $P<0.000$] in test group were significantly lower than control group, the adverse reaction (ADR) incidence [RR=1.19, 95%CI(1.10, 1.28), $P<0.000$] and ADR exit rate [RR=2.85, 95%CI(1.18, 6.86), $P=0.02$] were significantly higher than control group. CONCLUSIONS: Duloxetine is an efficacious drug for GAD, but it needs to monitor the ADR. Due to the limitation of included studies, it remains to be verified by RCT with large sample and high quality.

KEYWORDS Duloxetine; Generalized anxiety disorder; Meta-analysis; Efficacy; Safety

- [5] 邢燕,邹宇,唐清体.氯雷他定、咪唑斯汀治疗慢性荨麻疹的疗效比较[J].四川医学,2009,30(1):67.
- [6] 彭刚.两种抗组织胺药治疗慢性特发性荨麻疹的临床研究[J].现代医药卫生,2007,23(15):2250.
- [7] 刘玲玲,朱学骏,姜薇,等.咪唑斯汀治疗慢性荨麻疹的随机双盲研究[J].中华皮肤科杂志,2003,36(6):306.
- [8] 吴国勤,金岚,李明,等.咪唑斯汀治疗慢性特发性荨麻疹临床研究[J].临床皮肤科杂志,2001,30(3):181.
- [9] 郭在培,张谊之,陈妍,等.咪唑斯汀治疗慢性特发性荨麻疹的随机双盲研究[J].华西医学,2003,18(4):482.
- [10] 徐佩红,袁定芬.咪唑斯汀治疗慢性特发性荨麻疹50例临床观察[J].中国中西医结合皮肤性病学期刊,2002,1(1):56.
- [11] 王华友,周贤刚.氯雷他定片治疗慢性荨麻疹的临床观察[J].中国皮肤性病学期刊,2008,22(7):443.
- [12] 张宏誉,李宏,岳凤敏,等.咪唑斯汀治疗慢性特发性荨麻疹的多中心随机平行组对照的临床试验报告[J].中华微生物学和免疫学杂志,2001,21(S2):56.

* 药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:023-61212810。E-mail:liuhailinaa@126.com

通信作者:教授,硕士生导师。研究方向:遗传药理及精神药理。E-mail:liuyingjbh@yahoo.com.cn

(收稿日期:2014-09-14 修回日期:2015-03-07)

(编辑:申琳琳)