

贝那普利对比卡托普利治疗原发性高血压疗效与安全性的Meta分析

赵 苏*,杨婉花#,陈 冰(上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科,上海 200025)

中图分类号 R544.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)18-2524-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.18.26

摘要 目的:系统评价贝那普利对比卡托普利治疗原发性高血压的疗效与安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、EMBase、中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库和万方数据库,收集贝那普利(试验组)对比卡托普利(对照组)治疗原发性高血压的随机对照试验(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:共纳入7项RCT,合计405例患者。Meta分析结果显示,试验组患者收缩压[MD=-2.06,95%CI(-3.75,-0.38), $P=0.02$]、舒张压[MD=-3.10,95%CI(-5.19,-1.01), $P=0.004$]均显著低于对照组;但两组患者降压有效率[OR=1.63,95%CI(0.69,3.83), $P=0.26$]和不良反应发生率[OR=0.81,95%CI(0.46,1.41), $P=0.45$]比较差异均无统计学意义。结论:贝那普利较卡托普利能更显著地降低原发性高血压患者血压。受纳入研究方法学质量限制,该结论有待高质量、大样本的RCT进一步证实。

关键词 原发性高血压;贝那普利;卡托普利;系统评价;Meta分析;疗效;安全性

Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Benazepril vs. Captopril in the Treatment of Primary Hypertension

ZHAO Su, YANG Wan-hua, CHEN Bing (Dept. of Pharmacy, Affiliated Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically analyze the efficacy and safety of benazepril vs. captopril in the treatment of primary hypertension and provide evidence-based reference for the clinical treatment. METHODS: Cochrane Library, PubMed, EMBase, CJFD, VIP database and Wanfang database were retrieved to collect the randomized controlled trials (RCT) of benazepril (experiment group) vs. captopril (control group) in the treatment of primary hypertension. After information collection and quality evaluation, Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.0 software. RESULTS: Totally 7 RCTs involving 405 patients were included. The results of Meta-analysis showed that the level of systolic blood pressure (SBP) [MD=-2.06, 95% CI(-3.75, -0.38), $P=0.02$] and diastolic blood pressure (DBP) [MD=-3.10, 95% CI(-5.19, -1.01), $P=0.004$] in experiment group was significantly lower than control group; however, there were no significant differences between the efficacy rate of antihypertension [OR=1.63, 95% CI(0.69, 3.83), $P=0.26$] and incidence of adverse drug reactions (ADR) [OR=0.81, 95% CI(0.46, 1.41), $P=0.45$] in 2 groups. CONCLUSIONS: Benazepril can more effectively lower the blood pressure of patients with primary hypertension than captopril. Due to the limitation of methodology quality, it remains to be further verified by high-quality and large-sample RCT.

KEYWORDS Primary hypertension; Benazepril; Captopril; Systematic review; Meta-analysis; Efficacy; Safety

高血压[静息状态下动脉收缩压(SBP) >140 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)和/或舒张压(DBP) >90 mm Hg]是严重影响身体健康和生活质量的常见病、多发病,是全球疾病负担的主要来源之一^[1-3]。相对于继发性高血压,原发性高血压病因不明,占高血压的95%以上,是中风、心肌梗死、肾功能衰竭、充血性心力衰竭和外周动脉疾病的危险因素^[4]。研究表明,抗高血压治疗可将主要心血管病事件的发生率降低20%~

25%^[5]。血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)是临床上广泛使用的降压药物之一,也是国内外公认的适用于多种适应证的降压药物。贝那普利和卡托普利均为ACEI类抗高血压药物,二者在结构上相似,但国内外并没有关于二者对原发性高血压患者的降压效果差异方面的系统评价。因此,为了给临床治疗该类患者提供循证参考,有必要进行贝那普利对比卡托普利的随机对照试验(RCT)的系统评价。

剂肾病及血液流变性的影响[J].中国血液流变学杂志,

* 硕士研究生。研究方向:药理学。电话:021-64370045-663208。E-mail:yaoyaoqiusi@163.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:药理学。电话:021-64370045-662618。E-mail:yangwanhuaxy@163.com

2011,21(4):597.

[17] 纪立伟,邢丽秋,周冰,等.前列地尔注射液的不良反应/不良事件评价[J].中国新药杂志,2014,23(5):610.

(收稿日期:2014-12-29 修回日期:2015-05-04)

(编辑:申琳琳)

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的RCT,语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 原发性高血压患者。高血压诊断采用1999年世界卫生组织(WHO)制定的诊断标准。患者种族、年龄、性别、病程不限。排除继发性、恶性高血压患者,严重心脑血管并发症患者,肝肾功异常患者,糖尿病患者,对ACEI过敏者,妊娠期妇女及其他严重内科疾病患者。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予贝那普利治疗,对照组患者给予卡托普利治疗。两组患者治疗剂量和疗程不限。

1.1.4 结局指标 主要结局指标:SBP、DBP;次要结局指标:降压有效率、不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 ①非中、英文原文文献;②动物实验、体外试验等;③重复的报道。

1.2 检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、EMbase、中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库和万方数据库,检索时限均为建库起至2015年1月,同时追溯已找到全文的参考文献。中文检索词包括“贝那普利”“苯那普利”“卡托普利”“高血压”等;英文检索词包括“ACEI”“Benazepril”“Captopril”“Hypertension”等。

1.3 质量评价和资料提取

纳入研究的方法学质量按Cochrane系统评价员手册5.1^[6]的质量标准进行评价。两位研究者按设计好的资料提取表独立提取以下信息:患者的基线情况、干预措施、结局指标,失访及处理方式和研究设计。

1.4 统计学方法^[7]

使用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.0统计软件进行Meta分析。先对纳入的多个研究进行异质性检验,采用 χ^2 检验和 I^2 检验。如果各研究间无统计学异质性($P \geq 0.10, I^2 < 50\%$),采用固定效应模型计算合并统计量;反之,首先分析导致异质性的来源,若不能找到明显的异质性来源,可采用随机效应模型计算合并统计量,并谨慎解释结果。二分类变量计算比值比(OR),连续计量资料采用均数差(MD),两者均以95%可信区间(CI)表示。假设检验用 $z(u)$ 检验。 $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息和质量评价结果

数据库检索初步获得相关文献85篇,经剔除、阅读全文和摘要,排除不符合纳入标准的文献,最后纳入7篇(项)RCT^[8-14],纳入的7项RCT共包含405例患者,纳入研究中例数最少为30例,最多为84例;男性合计256例,女性合计149例;疗程为4周~6个月;1项为多中心试验^[9],其余为单中心试验;高血压类型均为轻度至中度;试验组患者给予贝那普利10~20 mg, qd,对照组患者给予卡托普利50~100 mg, qd。所有研究均未报道随机方法、分配隐藏和其他偏倚来源,4项研究报道了双盲^[8-11],6项研究结果报道完整^[9-14]。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 SBP 7项研究报道了SBP^[8-14]。各研究间无统计学异质性($P=0.48, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者SBP显著低于对照组,两组比

较差异有统计学意义[MD=-2.06, 95% CI(-3.75, -0.38), $P=0.02$]。

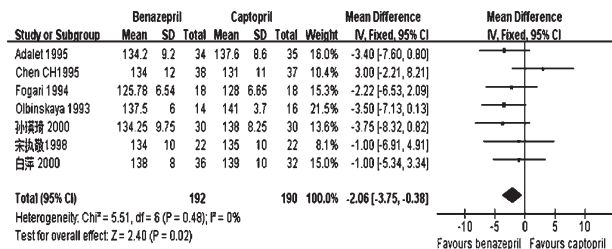


图1 两组患者SBP的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of SBP in 2 groups

2.2.2 DBP 7项研究报道了DBP^[8-14]。各研究间有统计学异质性($P < 0.000, I^2=79\%$),采用随机效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者DBP显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD=-3.10, 95% CI(-5.19, -1.01), $P=0.004$]。

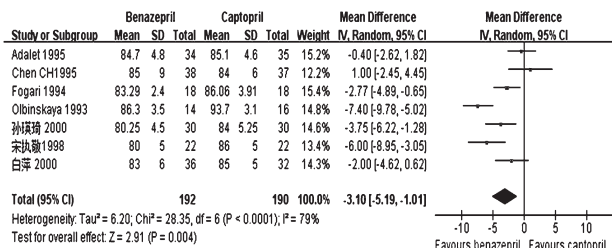


图2 两组患者DBP的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of DBP in 2 groups

2.2.3 降压有效率 6项研究报道了降压有效率^[8-13]。各研究间有统计学异质性($P=0.07, I^2=51\%$),采用随机效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组患者降压有效率比较差异无统计学意义[OR=1.63, 95% CI(0.69, 3.83), $P=0.26$]。

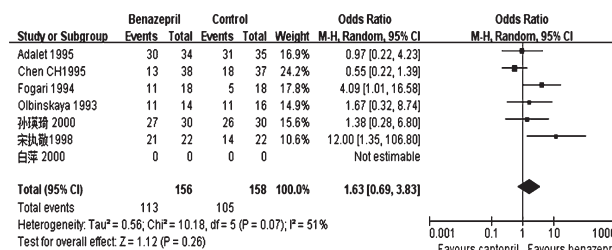


图3 两组患者降压有效率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of efficacy rate of antihypertension in 2 groups

2.2.4 不良反应发生率 7项研究报道了不良反应发生率^[8-14]。各研究间无统计学异质性($P=0.98, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图4。Meta分析结果显示,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义[OR=0.81, 95% CI(0.46, 1.41), $P=0.45$]。

2.3 发表偏倚

以降压有效率作倒漏斗图,详见图5。由图5可见,图形不完整,提示可能存在发表偏倚,即阴性结果的试验可能未能发表。

3 讨论

ACEI通过抑制血管紧张素转化酶(ACE)而抑制血管紧张素I转化为血管紧张素II,并抑制激肽酶使缓激肽降解减

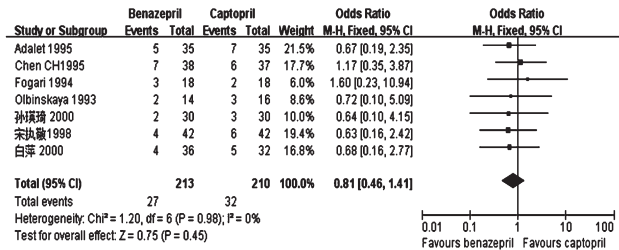


图4 两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

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

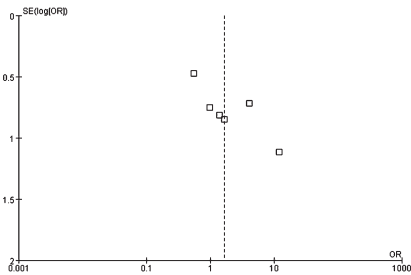


图5 降压有效率的倒漏斗图

Fig 5 Inverted funnel plot of efficacy rate of antihypertension

少,发挥降压作用。ACEI在临床上可单独使用也可与利尿剂联合使用。卡托普利是第一个口服有效的短效ACEI,结构式中含有巯基,有直接抑制ACE的作用,可改善胰岛素抵抗,进入体内不需转化即可代谢成为有活性的初级代谢产物,口服吸收迅速,经肾脏排泄,可用于伴有心力衰竭的高血压患者。贝那普利是一种前体药物,在体内水解成有活性的代谢物贝那普利拉而起作用,半衰期长达10~11h,为长效降压药,经肾脏和胆汁排泄,可用于治疗各期高血压和充血性心力衰竭。

本研究系统评价了贝那普利对比卡托普利治疗原发性高血压的疗效和安全性,结果发现贝那普利降压作用强于卡托普利;而两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义,说明两药安全性相似。本研究的局限性包括:纳入文献中都有“随机”字样,却均未描述具体的随机方法,多数研究缺乏随机分配两组的基线可比性的保证;所有文献未实施盲法或未具体描述设盲方案。除研究实施的缺陷外,研究报告撰写不规范也是影响研究质量的重要因素。

综上所述,贝那普利治疗原发性高血压较卡托普利能更显著地降低患者血压。受纳入研究方法学质量限制,该结论有待高质量、大样本的RCT进一步证实。

参考文献

[1] Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, *et al*. Selected major risk factors and global and regional burden of disease[J]. *Lancet*, 2002, 360(9343):1347.

[2] Rodgers A, Ezzati M, Vander Hoorn S, *et al*. Distribution of major health risks: findings from the Global Burden of Disease study[J]. *PLoS Med*, 2004, 1(1):e27.

[3] Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, *et al*. Global bur-

den of hypertension: analysis of worldwide data[J]. *Lancet*, 2005, 365(9455):217.

[4] National Clinical Guideline Center(UK). Hypertension: the clinical management of primary hypertension in adults update of clinical guidelines 18 and 34[R]. London: Royal College of Physicians(UK), 2011.

[5] Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, *et al*. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomized trials[J]. *BMJ*, 2008, 336(7653):1121.

[6] Chalmers J, MacMahon S, Mancia G, *et al*. 1999 World Health Organization International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension[J]. *Clin Exp Hypertens*, 1999, 21(5/6):1009.

[7] Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0* [EB/OL](2011-03) [2014-07]. <http://www.cochrane.org/handbook>.

[8] Adalet K, Nalbantgil I, Kiliccioglu B, *et al*. Multicenter double blind comparative trial with benazepril versus captopril in the treatment of mild to moderate hypertension [J]. *Med Bull Istanbul Med Fac*, 1995, 28(2):1.

[9] Chen CH, Hsu TL, Lin SJ, *et al*. Short-term and long-term effects of benazepril in mild to moderate hypertensives [J]. *Chin Med J*, 1995, 56(1):12.

[10] Fogari R, Zoppi A, Tettamanti F, *et al*. Evaluation by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring of efficacy of benazepril 20 mg plus hydrochlorothiazide 25 mg fixed combination as compared to captopril 50 mg plus hydrochlorothiazide 25 mg fixed combination in treating mild to moderate hypertension: a double-blind, within-patient, placebo-controlled study[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1994, 24(5):687.

[11] Olbinskaya LI, Golubev SA, Bolshakova TD. Influence of benazepril and captopril on blood pressure, glucocorticoids and progesterone in essential hypertensives[J]. *J Hum Hypertens*, 1993, 7(6):603.

[12] 孙瑛琦,郑荔,张丽萍,等.贝那普利与卡托普利治疗原发性高血压的比较[J]. *中国新药与临床杂志*, 2000, 19(5):369.

[13] 宋执敬,任绪功,王平,等.苯那普利与卡托普利治疗轻中度原发性高血压疗效对比[J]. *高血压杂志*, 1998, 6(1):50.

[14] 白萍,汪炎莹,林玲,等.卡托普利与苯那普利治疗高血压及逆转左室肥厚的临床研究[J]. *福建医药杂志*, 2000, 22(6):10.

(收稿日期:2015-02-06 修回日期:2015-05-08)

(编辑:申琳琳)