

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.02.013

左西孟旦与米力农治疗心力衰竭疗效比较 Meta 分析

钟丽球,黎艺毅,梁 河,蒙光义,周丽娟

(广西壮族自治区玉林市第一人民医院,广西 玉林 537000)

摘要:目的 比较左西孟旦与米力农治疗心力衰竭的疗效与安全性。方法 计算机检索中国知网(CNKI)全文数据库、万方数据库、维普(VIP)中文科技期刊数据库、PubMed,收集建库至2016年11月公开发表的有关左西孟旦与米力农治疗心力衰竭的疗效与安全性比较的随机对照试验(RCT),同时辅以手检纳入文献的参考文献。在严格质量评价的基础上,对符合入选要求的临床研究进行资料提取,数据采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。结果 纳入9篇研究,共713例患者;Meta分析结果显示,与米力农组相比,左西孟旦组总有效率[RR=1.35,95% CI(1.23,1.49), $P<0.000\ 01$]更高,左心室射血分数[LVEF, SMD=0.64,95% CI(0.17,1.11), $P=0.008$]、心脏指数[CI, SMD=0.55,95% CI(0.26,0.83), $P=0.000\ 1$]显著升高,B型脑钠肽[BNP, SMD=-1.02,95% CI(-1.28,-0.76), $P=0.000\ 01$]显著降低;左西孟旦组3个月再住院率[RR=0.57,95% CI(0.35,0.91), $P=0.02$]明显低于米力农组;两组不良反应发生率无明显差异[RR=0.75,95% CI(0.50,1.15), $P=0.19$]。结论 左西孟旦治疗心力衰竭的效果明显优于米力农,且3个月再住院率更低,两者安全性均较好。但本研究尚有不足,仍需更多试验进一步验证左西孟旦治疗心力衰竭的临床疗效。

关键词:左西孟旦;米力农;心力衰竭;临床疗效;Meta分析

中图分类号:R969.4;R972+.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)02-0050-06

Clinical Effect of Levosimendan and Milrinone for Treating Heart Failure:a Meta-Analysis

Zhong Liliu, Li Yiyi, Liang He, Meng Guangyi, Zhou Lijuan

(The First People's Hospital of Yulin, Yulin, Guangxi, China 537000)

Abstract: Objective To compare the clinical effect and safety of levosimendan and milrinone in the treatment of heart failure.

Methods The databases of CNKI, Wan Fang Data, VIP and PubMed were retrieved with computer for collecting the RCTs about comparison in curative effect and safety of levosimendan and milrinone in the treatment of heart failure from the date of establishment of the databases to November 2016, and the literatures supplemented manually for searching reference were included. After rigorous evaluating on quality, the data were extracted from eligible clinical studies and given a Meta-analysis by using RevMan 5.3 software.

Results There were 9 studies included, involving 713 patients. The results of Meta-analysis showed that: compared with the milrinone group, the total effective rate in the levosimendan group was higher[RR=1.35, 95% CI(1.23, 1.49), $P<0.000\ 01$], the left ventricular ejection fraction[LVEF, SMD=0.64, 95% CI(0.17, 1.11), $P=0.008$] and cardiac index[CI, SMD=0.55, 95% CI(0.26, 0.83), $P=0.000\ 1$] were significantly increased, B-type brain natriuretic peptide[BNP, SMD=-1.02, 95% CI(-1.28, -0.76), $P=0.000\ 01$] was significantly reduced, the 3-month rehospitalization rate in the levosimendan group[RR=0.57, 95% CI(0.35, 0.91), $P=0.02$] was significantly lower than that in the milrinone group. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups[RR=0.75, 95% CI(0.50, 1.15), $P=0.19$]. **Conclusion** The curative effects of levosimendan is superior to that of milrinone in treatment of heart failure, and the 3-month rehospitalization rate was lower, both of them have good safety. However, there are still shortcomings in this study, more tests are needed to further verify the clinical efficacy of levosimendan in the treatment of heart failure.

Key words: levosimendan; milrinone; heart failure; clinical effect; Meta-analysis

心力衰竭是复杂、严重的临床症候群,也是各种器质性心脏病的终末期阶段^[1],老年人为高发人群,病情危重,反复发作,预后差。有研究显示,慢性心力衰竭患者常在短期内反复住院,尤其是就诊的急性发作患者,反复住院治疗率高达79%^[2],患者医疗经济负担较重。近年来,正性肌力药物在心力衰竭治疗策略中的地位有所下降,但其在某些特定情况下,仍是不可或缺的重要手段。米力农为磷酸二酯酶抑制剂,有正性肌力和扩血管作用,但长期应用临床疗效会降低,不良反应较多,会增加病死率,临床应用受限^[3]。左西孟旦为新一代钙增敏剂,通过增加细胞收缩蛋白对钙离子的敏感性而增强

心肌细胞的收缩力,还可增加K⁺通道的开放而兼有强心和扩血管作用^[4]。不同于儿茶酚胺类等传统正性肌力药,左西孟旦在增加心肌收缩力的同时不增加心肌细胞内的钙离子浓度,也不会增加钙超载和心肌耗氧量,同时因具有抗炎、抗氧化和抗心肌细胞凋亡的作用而起到抑制心室重构的作用^[5-7]。本研究中旨在系统评价左西孟旦与米力农治疗心力衰竭的疗效与安全性,为临床合理用药提供循证医学依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

文献类型:静脉用左西孟旦与米力农治疗心力衰竭

第一作者:钟丽球(1981-),女,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)14563732@qq.com。

的疗效与安全性比较的随机对照试验(RCT),且作者单位、收录期刊、发表时间等一般资料齐全。

研究对象:入选患者符合心力衰竭诊断标准^[8],心功能按纽约心脏病协会(NYHA)分级为Ⅲ~Ⅳ级。

干预措施:在常规抗心力衰竭治疗基础上,试验组给予左西孟旦治疗,对照组给予米力农治疗。

观察指标:①B型脑钠肽(BNP);②左心室射血分数(LVEF);③总有效率(参照NYHA分级标准评价疗效,显效为治疗后心功能分级好转2级及2级以上,有效为治疗后心功能分级好转1级,无效为治疗后心功能分级无好转或恶化,总有效=显效+有效);④心脏指数;⑤3个月再住院率;⑥不良反应发生率。

排除标准:诊断及疗效判定标准不规范,研究对象资料不清或不全等;未设计对照组或试验设计不严谨;数据重复报道;综述、个案报道;动物实验或体外实验。

1.2 方法

检索策略:计算机检索中国知网(CNKI)全文数据库、万方数据库、维普(VIP)中文科技期刊数据库、PubMed,检索时间为建库至2016年11月。以“levosimendan”“milrinone”与“heart failure”为英文关键词,以“左西孟旦”“米力农”与“心力衰竭”为中文关键词。

资料提取:提取内容包括论文题目、作者姓名、论文发表日期和文献出处;研究对象的基本资料、样本入选及样本量、实验设计、治疗方案、观察指标及其测定结果、治疗时间。

文献筛选与质量评价:2名研究者独立筛选,检索出相关文献,先阅读论题和摘要,根据文献入选及排除标准剔除明显不符合的文献,对可能符合纳入标准的文献进一步阅读全文后决定是否纳入,出现不同意见时共同讨论决定,如仍不能达成一致时,请第三位研究者参与决定。采用Cochrane Reviewer's Handbook中的RCT

质量评价标准,对纳入文献进行质量评价。项目包括,随机方法是否正确;是否采用盲法;是否隐藏分配方案;有无失访或退出的报道。上述标准全部满足,质量评为A级;部分满足,评为B级;几乎不满足,评为C级。

1.3 统计学处理

使用RevMan 5.3软件进行分析。先对研究进行异质性检验,当 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$,提示各研究间具有同质性,则选用固定效应模型;当 $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$,临床判断各组间具有一致性需要进行合并时,则选择随机效应模型;当 $P < 0.1$ 且不能分析异质性来源,则不进行Meta分析,采用描述性分析或使用亚组分析或Meta回归等探讨异质性来源。对于连续型变量资料,采用加权均数差(WMD)或标准化均数差(SMD)进行统计分析;对于二分类资料,则采用相对危险度(RR)值,所有分析均计算95%置信区间(CI)。文献发表偏倚采用漏斗图检验,如漏斗图显示大部分研究处于漏斗图的上部而底部研究较少,且左右大致对称,则提示发表偏倚不明显,反之则提示存在明显的发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出相关文献60篇,均为中文文献。阅读文题和摘要后,剔除46篇不符合纳入标准的文献。然后细读原文,进一步剔除结果不符合的3篇,未设计对照组的1篇、对照组为安慰剂的1篇。最终选取9篇合格文献^[9-17],共纳入患者713例。

2.2 纳入研究质量评价

纳入研究均提及为随机研究,其中2项^[13,17]描述了随机的生成方法;均未采用盲法,均未对分配隐藏进行描述;均无失访情况。2项研究^[13,17]的质量等级为B级,其余研究^[9-12,14-16]均为C级。纳入研究的一般情况和质量评估见表1。

表1 纳入研究的一般情况及质量评价

纳入研究	病例数 (T/C)	治疗时间 (d)	主要观察指标	质量方法学评价				
				随机	盲法	分配隐藏	退出/失访	质量等级
张明惠 2012 ^[9]	24/24	7	①②③④⑥	R(B)	否	未报道	0	C
姜威锋 2013 ^[10]	43/43	1	①②③④⑥	R(B)	否	未报道	0	C
闫宝 2013 ^[11]	30/30	7	②③⑤⑥	R(B)	否	未报道	0	C
冯静 2014 ^[12]	30/30	7	③⑤	R(B)	否	未报道	0	C
贾志 2014 ^[13]	60/60	3	②⑤⑥	R(A)	否	未报道	0	B
刘明 2015 ^[14]	35/33	3	①②③④⑥	R(B)	否	未报道	0	C
陈志高 2015 ^[15]	27/29	3	①②	R(B)	否	未报道	0	C
宋国良 2016 ^[16]	56/43	3	②③⑥	R(B)	否	未报道	0	C
邱燕妮 2016 ^[17]	58/58	3	③⑥	R(A)	否	未报道	0	B

注:T为试验组,C为对照组;R表示方法随机,其中A表示描述了具体随机方法,B表示未描述具体随机方法;主要观察指标,①为B型脑钠肽,②为左心室射血分数,③为总有效率,④为心脏指数,⑤为3个月再住院率,⑥为不良反应发生率。

2.3 Meta分析结果

总有效率:7项研究^[9-12,14,16-17]报道了两组患者治疗后的总有效率,各研究间无异质性($I^2=0$, $P=0.86$),故采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示,左西孟旦组的临床总有效率显著高于米力农组 $[RR=1.35, 95\% CI: (1.23, 1.49), P<0.000\ 01]$ 。详见图1。

B型脑钠肽:4项研究^[9-10,14,15]报道了两组患者治疗前后BNP的变化。治疗前,各研究间无异质性($I^2=0$, $P=0.98$),故采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示,两组患者治疗前的BNP无明显差异 $[SMD=0.04, 95\% CI(-0.20, 0.29), P=0.74]$ 。治疗后,各研究间无异质性($I^2=3\%$, $P=0.38$),故采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示,与米力农组相比,左西孟旦组BNP水平下降更显著 $[SMD=-1.02, 95\% CI(-1.28, -0.76), P=0.000\ 01]$ 。详见图2和图3。

左心室射血分数:7项研究^[9-11,13-16]报道了左西孟旦组与米力农组治疗前后LVEF水平变化。治疗前,各研究间无异质性($I^2=0$, $P=0.95$),故采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示,两组治疗前的LVEF无明显差异 $[SMD=-0.08, 95\% CI(-0.25, 0.10), P=0.39]$ 。治疗后,各研究间存在异质性($I^2=85\%$, $P<0.000\ 01$),故采用随机效应模型进行分析。Meta分析结果显示,治疗后,左西孟旦组LVEF升高更明显,且差异有统计学意义 $[SMD=0.64, 95\% CI(0.17, 1.11), P=0.008]$ 。详见图4和图5。

心脏指数:3项研究^[9-10,14]报道了左西孟旦组与米力农组治疗前后心脏指数变化。治疗前,各研究间无异质性($I^2=0$, $P=1.00$),故采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示,治疗前,两组心脏指数无明显差异 $[SMD=-0.03, 95\% CI(-0.30, 0.25), P=0.84]$ 。治疗后,各研究间无异质性($I^2=0$, $P=0.80$),故采用固定效

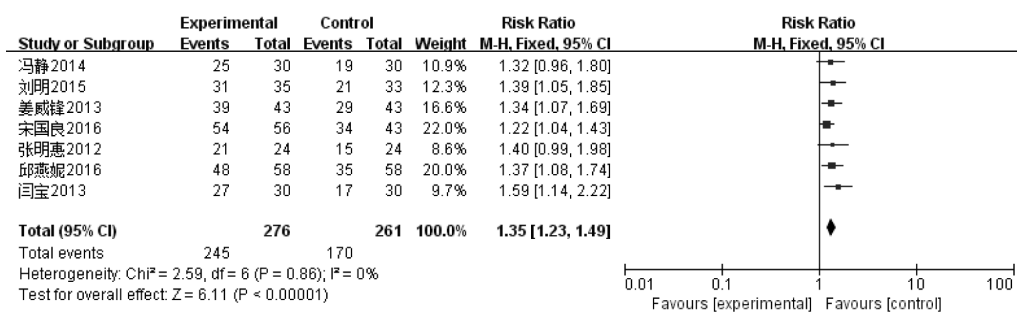


图1 左西孟旦组与米力农组患者总有效率比较森林图

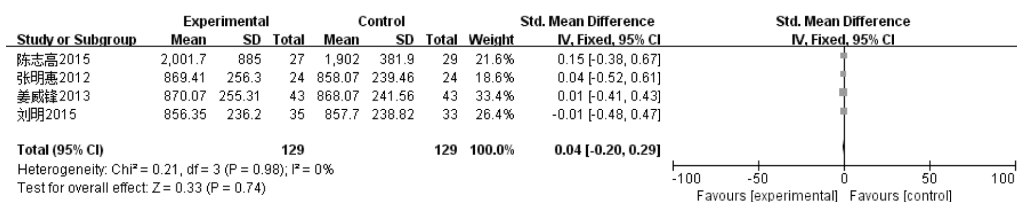


图2 左西孟旦组与米力农组治疗前BNP水平比较森林图

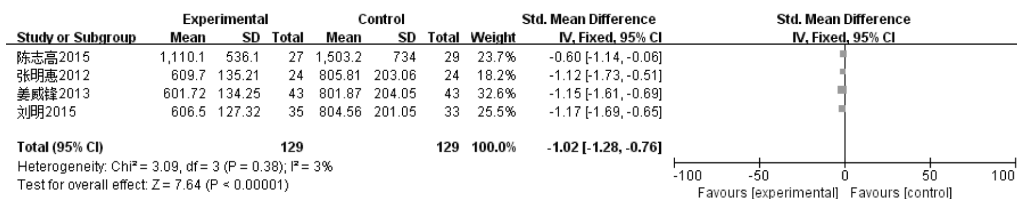


图3 左西孟旦组与米力农组患者治疗后BNP水平比较森林图

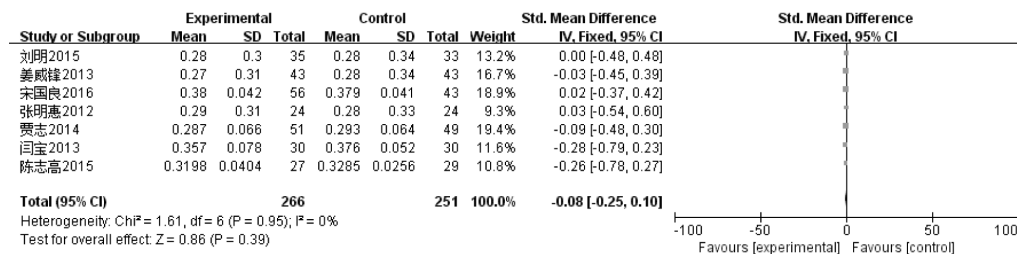


图4 左西孟旦组与米力农组患者治疗前LVEF水平比较森林图

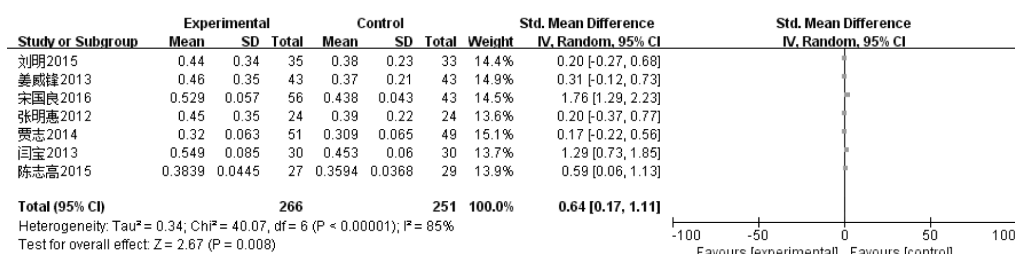


图5 左西孟旦组与米力农组患者治疗后LVEF水平比较森林图

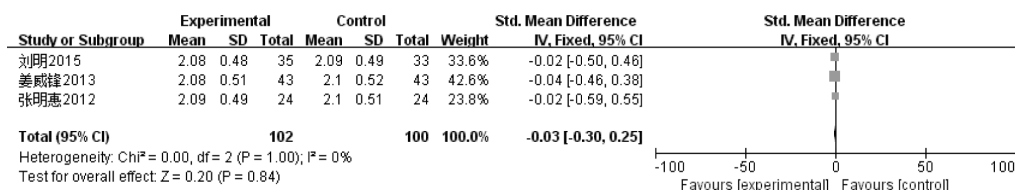


图6 左西孟旦组与米力农组患者治疗前CI水平比较森林图

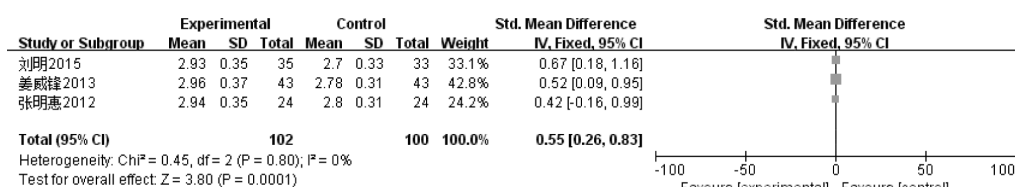


图7 左西孟旦组与米力农组患者治疗后CI水平比较森林图

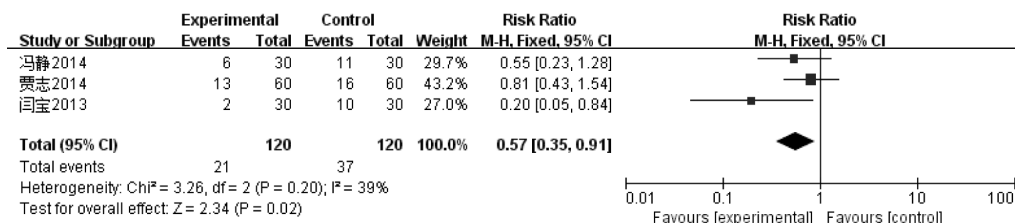


图8 左西孟旦组与米力农组患者3个月再住院率比较森林图

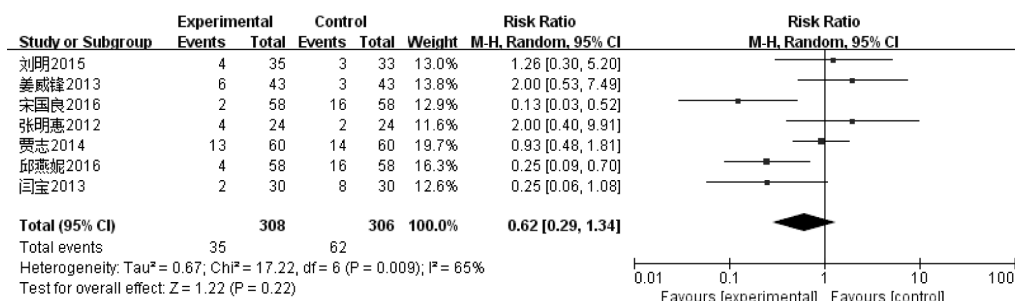


图9 左西孟旦组与米力农组患者不良发应发生率比较森林图

应模型进行分析。Meta分析结果显示,与米力农组相比,左西孟旦组心脏指数升高更显著 [$SMD = 0.55$, $95\% CI(0.26, 0.83)$, $P = 0.0001$]。详见图6和图7。

3个月再住院率:3项研究^[11-13]报道了治疗后3个月再住院率。3个研究间无异质性($P = 39\%$, $P = 0.20$),故采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示,左西孟旦组的3个月再住院率明显低于米力农组 [$RR = 0.57$, $95\% CI(0.35, 0.91)$, $P = 0.02$]。详见图8。

不良反应发生率:7项研究^[9-11, 13-14, 16-17]报道了不良反应发生情况。7项研究间存在异质性($P = 65\%$,

$P = 0.009$),故采用随机效应模型进行分析。Meta分析结果显示,左西孟旦组与米力农组的不良发应发生率无显著性差异 [$RR = 0.62$, $95\% CI(0.29, 1.34)$, $P = 0.22$]。详见图9。

2.4 发表偏倚分析

对6项指标进行漏斗图分析,结果两组疗效指标中治疗总有效率、BNP及LVEF的倒漏斗图基本对称,但CI、3个月再住院率及不良发应发生率的漏斗图显示,大部分研究处于漏斗图下部且左右不对称,提示这3项指标可能存在发表偏倚。

3 讨论

米力农为传统正性肌力药,通过抑制磷酸二酯酶活性增加心肌细胞内钙离子浓度,从而增加心肌收缩力。多项研究显示,长期用其治疗心力衰竭不仅临床疗效降低,还有加重室性心律失常和增加死亡率趋势。左西孟旦既是钙离子增敏剂,也是新型强心药,具有独特的双重作用模式,可增强心肌收缩力,扩张血管,不增加心率和心肌耗氧量,能快速、有效地改善急性心力衰竭症状和血流动力学^[18-19],并能改善心力衰竭患者的预后。

为进一步指导临床治疗及提供更多循证医学依据,本系统评价中共纳入9项左西孟旦与米力农治疗心力衰竭的RCT研究,共713例患者。结果纳入的研究均未采用盲法,亦未对分配隐藏进行描述,但不影响以客观实验室检测结果作为评价标准的药物疗效评判。

本研究中纳入的观察指标包括疗效评价指标、预后评价指标及安全性评价指标,以此评价左西孟旦与米力农治疗心力衰竭的临床疗效与安全性。疗效指标包括治疗总有效率、LVEF、BNP、CI,其中LVEF能灵敏反映心力衰竭患者的左心功能,而Lee等^[20]的研究提示,BNP较LVEF能更好地反映心功能的变化,目前已被国际公认为评价心力衰竭治疗效果的血浆标志物^[21],其水平越高,心功能则越差。本次Meta分析结果显示,与米力农组相比,左西孟旦组总有效率更高,BNP明显降低,LVEF及CI升高更明显,且差异均有统计学意义,提示左西孟旦治疗心力衰竭短期疗效优于米力农。预后指标为3个月再住院率。左西孟旦组患者3个月再住院率更低,且差异有统计学意义,提示左西孟旦可降低心力衰竭患者再次住院率,预后较好。安全性指标为不良反应发生率。左西孟旦组与米力农组的不良发应发生率无明显差异,其不良反应多为头痛、血压下降、恶心呕吐,其次为房性早搏、室性期前收缩等,一般减量、停药后会好转,提示患者对左西孟旦有较好的耐受性,不良反应轻,安全性好。治疗后,各研究间的疗效指标LVEF存在异质性,可能为各研究的治疗时间或观察时间不同所致。治疗过程中,各研究间的不良反应发生率存在异质性,可能为各研究的左西孟旦和米力农的给药方法不同和患者个体差异所致。CI、3个月再住院率这2项指标存在发表偏倚性,可能与纳入的研究数量及入选病例数少有关;不良反应发生率存在发表偏倚,可能与各研究所报道的不良反应内容不同有关。

本系统中分析纳入了更多、更新的RCT研究,在观察指标上纳入了更多的评价指标,尤其是首次纳入了3个月再住院率作为预后指标,同时探讨了异质性和发表偏倚的可能原因,分析可能的异质性来源,故本次Meta分析较前期研究的可靠性更高。但本研究仍存在

一定局限,首先,纳入文献均为中文文献,所有RCT均未采用盲法,均未描述分配隐藏,且均为单中心研究,难免产生系统性偏倚;其次,缺乏大样本RCT,其中2项研究的样本量小于60例,导致纳入文献数和病例数相对较少;再次,纳入的9项研究中仅有3项提及治疗后患者的3个月再住院率的预后指标,且入选的病例数少,可能无法揭示真实存在的组间差异;最后,纳入文献均未提及两组患者住院时间的长短。

综上所述,左西孟旦治疗心力衰竭的疗效优于米力农,治疗后3个月再住院率更低,且不良反应轻,安全性好。但由于本研究样本量较小,纳入的研究质量不高,因此尚需更多大样本、多中心、高质量、预后指标更多及随访时间更长的RCT来进一步评价左西孟旦的临床应用效果、安全性及远期预后。

参考文献:

- [1] 许文虎,朴美娜,朴艳红. 对比左西孟旦与米力农治疗心力衰竭的安全性观察[J]. 临床医药文献杂志,2015,2(25):5280-5281.
- [2] Aghababian RV. Acutely decompensated heart failure: opportunities to improve care and outcomes in the emergency department[J]. Rev Cardiovasc Med,2002,3(Suppl 4):S3-S9.
- [3] 徐长钰. 左西孟旦治疗急性心力衰竭的临床观察[J]. 中国基层医药,2012,19(23):3576-3577.
- [4] 郭晓曦,何海潇,张慧敏. 左西孟旦治疗心力衰竭的研究进展[J]. 心血管病学进展,2008,29(3):491-493.
- [5] Paraskevaidis IA, Parissis JT, Th Kremastinos D. Anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of levosimendan in decompensated heart failure: a novel mechanism of drug-induced improvement in contractile performance of the failing heart[J]. Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents,2005,3(3):243-447.
- [6] Kyzopoulou S, Adamopoulos S, Parissis JT, et al. Levosimendan reduces plasma B-type natriuretic peptide and interleukin 6, and improves central hemodynamics in severe heart failure patients[J]. Int J Cardiol,2005,99(3):409-413.
- [7] Avgeropoulou C, Andreadou I, Markantonis - Kyroudis S, et al. The Ca^{2+} -sensitizer levosimendan improve oxidative damage, BNP and pro-inflammatory cytokine level in patients with advanced decompensated heart failure in comparison to dobutamine[J]. Eur J Heart Fail,2005,7(5):882-887.
- [8] Zipes DP, Libby P, Bonow RO, 著. 陈灏珠, 译. 心脏病学[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2007:512-531.
- [9] 张明惠,杜新平,李玉芬. 左西孟旦在难治性心力衰竭中的应用[J]. 山东医药,2012,52(1):76-77.
- [10] 姜威锋. 左西孟旦治疗难治性心力衰竭的疗效及安全性分析[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(28):3150-3151.
- [11] 闫宝,王敬萍,张晓娟,等. 左西孟旦、米力农和硝普钠治疗急性心力衰竭的对比研究[J]. 中国心血管病研究,2013,11(5):329-333.
- [12] 冯静,康琳,刘勇,等. 左西孟旦、米力农及硝普钠治