

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.05.036

左旋氨氯地平单药治疗原发性高血压疗效的系统评价*

杨甜^{1,2}, 蔡旭阳^{1,2}, 蒋学华^{1△}, 吴斌², 徐珽²

(1. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西医院临床药学部, 四川 成都 610041)

摘要:目的 系统评价左旋氨氯地平单药治疗原发性高血压的疗效。方法 计算机检索 Ovid Medline, Ovid Embase, Cochrane library, CNKI, CBM, VIP, Wanfang Data 数据库, 检索时限均从自建库至 2017 年 11 月 20 日, 对纳入的每项研究进行偏倚风险评价, 并采用 Revman 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 121 个随机对照试验(RCTs), 试验组 6 905 例, 对照组 6 880 例。左旋氨氯地平收缩压(SBP)降低值优于氨氯地平($MD=5.14, 95\% CI: 3.02, 7.26, P<0.000\ 01$)、硝苯地平($MD=5.91, 95\% CI: 0.89, 10.93, P=0.04$)、非洛地平($MD=3.64, 95\% CI: 1.02, 6.27, P=0.01$)、坎地沙坦($MD=5.66, 95\% CI: 2.04, 9.29, P=0.002$)、吲达帕胺($MD=3.69, 95\% CI: 1.96, 5.41, P<0.000\ 01$), 与其余各亚组差异无统计学意义。左旋氨氯地平舒张压(DBP)降低值优于氨氯地平($MD=4.07, 95\% CI: 2.33, 5.81, P<0.000\ 01$)、硝苯地平($MD=3.72, 95\% CI: 0.41, 7.02, P=0.03$)、非洛地平($MD=3.03, 95\% CI: 0.23, 5.84, P=0.03$)、吲达帕胺($MD=3.84, 95\% CI: 2.80, 4.88, P<0.000\ 01$), 与其余各亚组差异无统计学意义。贝那普利($MD=-3.84, 95\% CI: -5.88, -1.80, P=0.000\ 2$)DBP 降低值优于左旋氨氯地平。左旋氨氯地平总有效率优于氨氯地平($RR=1.11, 95\% CI: 1.07, 1.14, P<0.000\ 01$)、硝苯地平($RR=1.12, 95\% CI: 1.10, 1.15, P<0.000\ 01$)、非洛地平($RR=1.05, 95\% CI: 0.97, 1.13, P=0.26$)、尼群地平($RR=1.25, 95\% CI: 1.11, 1.41, P=0.000\ 2$), 依那普利($RR=1.12, 95\% CI: 1.02, 1.22, P=0.01$)、咪达普利($RR=1.11, 95\% CI: 1.03, 1.28, P=0.01$)与其余各亚组差异无统计学意义。结论 基于现有临床证据, 左旋氨氯地平单药降压效果优于氨氯地平、硝苯地平、非洛地平, 与其他降压药相比疗效尚需进一步研究验证。

关键词:左旋氨氯地平; 原发性高血压; 随机对照试验; 系统评价

中图分类号: R969.4; R972+.4

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)05-0135-04

Efficacy of Levamlodipin in Treating Primary Hypertension: A Systematic Review

YANG Tian^{1,2}, CAI Xuyang^{1,2}, JIANG Xuehua¹, WU Bin², XU Ting²

(1. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. Department of Clinical Pharmacy, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the efficacy of levamlodipin in treating primary hypertension. **Methods** Databases of Ovid Medline, Ovid EMBase, Cochrane Library, CNKI, CBM, VIP and WanFang were searched. The retrieval time was from inception to November 20, 2017. A bias risk assessment was performed for each study included, and Revman 5.3 was used for meta-analysis. **Results** A total of 121 randomized controlled trials(RCTs) were included, including 6 905 cases in the experimental group and 6 880 cases in the control group. The results of meta-analysis showed that levamlodipin was superior to amlodipine($MD=5.14, 95\% CI: 3.02, 7.26, P<0.000\ 01$), nifedipine($MD=5.91, 95\% CI: 0.89, 10.93, P=0.04$), felodipine($MD=3.64, 95\% CI: 1.02, 6.27, P=0.01$), candesartan($MD=5.66, 95\% CI: 2.04, 9.29, P=0.002$), indapamide($MD=3.69, 95\% CI: 1.96-5.41, P<0.000\ 01$) in decreased value of systolic blood pressure(SBP). No significant differences were observed between levamlodipin and other subgroups in decreased value of SBP. Levamlodipin was superior to amlodipine($MD=4.07, 95\% CI: 2.33, 5.81, P<0.000\ 01$), nifedipine($MD=3.72, 95\% CI: 0.41, 7.02, P=0.03$), felodipine($MD=3.03, 95\% CI: 0.23, 5.84, P=0.03$), indapamide($MD=3.84, 95\% CI: 2.80, 4.88, P<0.000\ 01$) in decreased value of diastolic blood pressure(DBP). No significant differences were observed between levamlodipin and other subgroups in decreased value of DBP. Benazepril($MD=-3.84, 95\% CI: -5.88, -1.80, P=0.000\ 2$) was superior to levamlodipin in decreased value of DBP. Levamlodipin was superior to amlodipine($RR=1.11, 95\% CI: 1.07-1.14, P<0.000\ 01$), nifedipine($RR=1.12, 95\% CI: 1.10, 1.15, P<0.000\ 01$), felodipine($RR=1.05, 95\% CI: 0.97, 1.13, P=0.26$), nitrendipine($RR=1.25, 95\% CI: 1.11, 1.41, P=0.000\ 2$), enalapril($RR=1.12, 95\% CI: 1.02, 1.22, P=0.01$), nitrendipine($RR=1.25, 95\% CI: 1.11, 1.41, P=0.000\ 2$), enalapril($RR=1.12, 95\% CI: 1.02, 1.22, P=0.01$), imidapril($RR=1.11, 95\% CI: 1.03, 1.28, P=0.01$) in total effective rate. No significant differences were observed between levamlodipin and other subgroup in total effective rate. **Conclusion** According to the current clinical evidence, levamlodipin is superior to amlodipine, nifedipine, and felodipine. Its efficacy needs further research and verification compared with other antihypertensive drugs.

Key words: levamlodipin; primary hypertension; randomized controlled trials; systematic review

慢性非传染性疾病(简称慢性病)已成为影响我国乃至全球居民健康的重大公共卫生问题^[1], 高血压是患

*基金项目: 四川省医学会“施慧达”专项科研课题[SHD12-02]。

第一作者: 杨甜, 女, 在读硕士研究生, 研究方向为临床药学, (电子信箱)1280170006@qq.com。

△通信作者: 蒋学华, 男, 博士研究生, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为临床用药的药动学基础, (电子信箱)jxh1013@vip.163.com。

病率较高的慢性病之一,也是心脑血管病重要的危险因素,给家庭和国家造成了沉重负担。研究显示,降血压药物中钙通道阻滞剂(CCB)的使用率高达54.3%^[2-3]。左旋氨氯地平(LA)是我国拥有独立知识产权的抗高血压药物,于1999年获得全球上市,属于国家1.3类创新药,与第一代CCB(如硝苯地平)相比,具有生物半衰期长、降压平稳等优点^[4]。目前,已有大量临床研究探讨LA的疗效及安全性,但单个研究的样本量有限,论证强度受限。也有研究者采用系统评价方法对LA进行评价,如与氨氯地平^[5-6]或其他降压方案^[7-8]比较,但这些研究纳入文献有限,且未将LA与各类降压药物进行系统比较。本研究中拟通过循证药学方法,评价LA单药方案临床应用的有效性,以期左旋氨氯地平的临床合理使用提供更全面的参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

研究类型:国内外公开发表的随机对照试验(RCTs),语种限定为中文和英文。

研究对象:确诊的原发性高血压患者,诊断标准为在未用抗高血压药的情况下,非同日3次测量,收缩压(SBP)≥140 mmHg和(或)舒张压(DBP)≥90 mmHg,可诊断为高血压。患者既往有高血压史,目前正在服用抗高血压药,血压虽低于140/90 mmHg,也诊断为高血压^[1]。

干预措施:LA单药治疗。试验组患者给予LA;对照组患者使用其他一线抗高血压药物,如其他CCB、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素Ⅱ受体拮抗药(ARB)、β受体拮抗药(β-B)、利尿剂等。排除仅有1个RCTs报告的干预措施。

结局指标^[9]:SBP降低值,DBP降低值。判断标准分为,显效,DBP下降≥10 mmHg且降至正常或下降>20 mmHg;有效,DBP下降<10 mmHg,但已降至正常或下降10~19 mmHg,或收缩压下降≥30 mmHg;无效,血压下降未达上述标准。以前两者合计为总有效。

1.2 文献检索策略

计算机检索Ovid Medline, Ovid Embase, Cochrane library, CNKI, CBM, VIP, Wanfang data数据库,检索时限均从自建库至2017年11月20日。中文检索词包括“高血压”“左旋氨氯地平”“随机”等;英文检索词包括“levamlodipine”“hypertension”“random*”等。检索采取主题词和自由词相结合的方式。

1.3 文献筛选及资料提取

剔除重复文献,阅读标题和摘要进行初筛,排除不相关的文献后进一步阅读全文复筛。文献筛选和数据提取均由2位研究人员背对背独立进行,并交叉核对结果。

提取纳入研究的以下数据:基本信息,包括作者、文

章的发表年份等;研究对象的基本特征,包括试验组和对照组的样本量、年龄、性别分布、干预措施(给药剂量、给药途径、给药频次)等;偏倚信息(随机方法、数据完整性、选择性数据报告、盲法、分配隐藏等);结局指标(SBP降低值、DBP降低值、总有效率)。

1.4 纳入研究的偏倚风险评估

参考Cochrane系统评价员手册推荐条目评价。

1.5 统计学处理

采用RevMan5.3软件进行Meta分析。连续性变量资料SBP与DBP降低值使用标准均数差(MD)及95%的可信区间(CI)为效应分析统计量;二分类变量资料有效率使用相对危险度(RR)及95%CI为效应分析统计量。统计学异质性采用 χ^2 检验,并参考 I^2 评估异质性大小。若无统计学异质性,即 $P>0.10$,采用固定效应模型进行分析;若有统计学异质性,则采用随机效应模型进行分析,必要时进行敏感性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果与质量评价

基于检索策略初筛3168篇,去除重复文献后得到1257篇相关文献,阅读文章标题和摘要后排除836篇,阅读全文复筛后排除300篇,最终纳入121个RCTs,共13785例受试者,试验组6905例,对照组6880例。82项研究报道了血压降低值,115项研究报道了总有效率。根据对照分组,纳入研究中91个RCTs与其他CCB比较,20个RCTs与ARB比较,12个RCTs与ACEI比较,2个RCTs与利尿剂比较。20个RCTs(16.53%)报道了随机方法;8个RCTs(6.61%)提及有受试者中断治疗、退出或失访;5个RCTs(4.13%)采用了盲法(3个单盲,2个双盲);纳入研究的分配隐藏均不清楚。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 LA对比其他CCB

血压降低值:共55个研究(试验组3267例,对照组3260例),结果见表1。可见,LA降低SBP和DBP的效果优于氨氯地平(27个RCTs)、硝苯地平(21个RCTs)、非洛地平(7个RCTs),差异有统计学意义。对氨氯地平、硝苯地平分别进行敏感性分析,去除高血压分期差异大的研究^[10-16],差异有统计学意义,结果稳定。

总有效率:共91个研究(试验组5325例,对照组5291例),结果见表2。可见,LA总有效率优于硝苯地平(56个RCTs)、氨氯地平(28个RCTs)、非洛地平(5个RCTs)、尼群地平(2个RCTs),差异有统计学意义。

2.2.2 LA对比ARB

血压降低值:共20个研究(试验组993例,对照组987例),结果见表1。可见,LA降低SBP的效果优于坎地沙坦(2个RCTs),差异有统计学意义。与氯沙坦(5个

表1 SBP和DBP降低值的Meta分析结果

药品	纳入研究	总例数	SBP 异质性		DBP 异质性		效应模型		MD(95% CI)		P 值		
			数(个)	(T/C)	I ² (%)	P 值	I ² (%)	P 值	SBP	DBP	SBP	DBP	
CCB	氯氯地平	27	1 560/1 556	85	<0.01	90	<0.01	随机	随机	5.14(3.02,7.26)	4.07(2.33,5.81)	<0.01	<0.01
	硝苯地平	21	1 318/1 320	98	<0.01	97	<0.01	随机	随机	5.91(0.89,10.93)	3.72(0.41,7.02)	0.04	0.03
	非洛地平	7	389/384	64	0.004	84	<0.01	随机	随机	3.64(1.02,6.27)	3.03(0.23,5.84)	0.01	0.03
ARB	氯沙坦	5	226/225	96	<0.01	96	<0.01	随机	随机	1.50(−3.46,6.46)	1.30(−4.91,7.52)	0.55	0.68
	替米沙坦	5	288/287	62	0.03	1	0.40	随机	固定	3.90(−0.97,8.77)	1.52(−0.06,3.10)	0.12	0.06
	缬沙坦	5	229/222	73	0.005	91	<0.01	随机	随机	2.41(−1.35,6.18)	0.60(−4.06,5.26)	0.21	0.80
	厄贝沙坦	3	146/147	93	<0.01	93	<0.01	随机	随机	5.37(−5.49,16.22)	3.06(−1.49,7.61)	0.33	0.19
	坎地沙坦	2	104/106	0	0.38	0	0.78	固定	固定	5.66(2.04,9.29)	−0.59(−3.34,2.16)	<0.01	0.67
ACEI	贝那普利	5	183/180	89	<0.01	88	<0.01	随机	随机	−6.00(−15.34,3.35)	−3.84(−5.88,−1.80)	0.21	<0.01
利尿剂	呋达帕胺	2	178/206	95	<0.01	97	<0.01	随机	随机	3.69(1.96,5.41)	3.84(2.80,4.88)	<0.01	<0.01

注:T为试验组,C为对照组。表2同。

表2 总有效率的Meta分析结果

药品	纳入研究数(个)	总有效例数/总例数		异质性		效应模型	RR(95% CI)	P 值	
		T	C	I ² (%)	P 值				
CCB	硝苯地平	56	3 163/3 388	2787/3382	40	<0.01	随机	1.12(1.10,1.15)	<0.01
	氨氯地平	28	1 465/1 596	1304/1585	36	0.03	随机	1.11(1.07,1.14)	<0.01
	非洛地平	5	195/222	172/205	0	1.00	固定	1.05(0.97,1.13)	0.26
	尼群地平	2	110/119	88/119	0	0.82	固定	1.25(1.11,1.41)	<0.01
ARB	厄贝沙坦	4	214/225	166/225	72	0.01	随机	0.96(0.83,1.11)	0.56
	氯沙坦	3	98/121	97/120	0	0.68	固定	1.00(0.89,1.13)	0.98
	替米沙坦	3	181/195	174/195	57	0.10	固定	1.04(0.98,1.11)	0.21
ACEI	贝那普利	5	180/212	182/210	75	<0.01	随机	0.97(0.82,1.14)	0.68
	依那普利	3	131/141	112/135	0	0.45	固定	1.12(1.02,1.22)	0.01
	卡托普利	2	83/91	71/91	79	0.03	随机	1.15(0.88,1.50)	0.30
	咪达普利	2	79/81	52/61	0	0.88	固定	1.15(1.03,1.28)	0.01
利尿剂	呋达帕胺	2	158/178	180/206	94	<0.01	随机	0.99(0.69,1.40)	0.93

RCTs)、替米沙坦(5个RCTs)、厄贝沙坦(3个RCTs)、缬沙坦(5个RCTs)比较,差异均无统计学意义;降低DBP的效果与对照组(氯沙坦、替米沙坦、厄贝沙坦、缬沙坦、坎地沙坦)相比,差异无统计学意义。对氯沙坦、厄贝沙坦组分别进行敏感性分析,去除高血压分级分期差异大的研究^[17-20],差异无统计学意义,结果稳定。

总有效率:共10个研究(试验组541例,对照组540例),结果见表2。可见,LA总有效性与对照组(氯沙坦、替米沙坦、厄贝沙坦、缬沙坦、坎地沙坦)相比,差异无统计学意义。

2.2.3 LA对比ACEI

血压降低值:共5个研究(试验组409例,对照组400例),结果见表1。可见,LA降低SBP和DBP效果与贝那普利差异无统计学意义。对贝那普利进行敏感性分析,去除高血压分级分期差异大的研究^[21-23],差异无统计学意义,结果稳定。

总有效率:共12个研究(试验组525例,对照组497例),结果见表2。可见,LA总有效率优于依那普利

(3个RCTs)、咪达普利(2个RCTs),差异有统计学意义;与贝那普利(5个RCTs)、卡托普利(2个RCTs)差异无统计学意义。

2.2.4 LA对比利尿剂

血压降低值:共2个研究(试验组178例,对照组206例),结果见表1。可见,LA降低SBP和DBP效果优于呋达帕胺组,差异有统计学意义。

总有效率:共2个研究(试验组178例,对照组206例),结果见表2。可见,LA总有效性与呋达帕胺组的比较,差异无统计学意义。

3 讨论

本研究结果显示,LA单药降低SBP、DBP及总有效率的疗效均优于氨氯地平、硝苯地平、非洛地平。在降低SBP方面,LA优于坎地沙坦,但不及比索洛尔、美托洛尔;在降低DBP方面,LA优于拉西地平、依那普利、卡托普利,但不及贝那普利、比索洛尔、比索洛尔;在总有效率方面,LA优于依那普利、咪达普利,但不及美托洛尔。因以上对照纳入的研究数量有限,结论需谨慎对待。

文献[5](纳入8个RCTs)和文献[6](纳入20个RCTs)的研究结果显示,LA疗效优于氨氯地平,与本研究结论一致,但本研究中纳入了更多RCTs,增加了样本量,提高了合并结果的效度。易洪刚等^[8](纳入17个RCTs)研究结果显示,LA疗效优于吲达帕胺,其余各亚组差异均无统计学意义,但大多显示出左旋氨氯地平优于对照组,与本研究结论一致,但本研究中比较了更多的亚组,且增加了近10年的RCTs。柴文静等^[7](纳入44个RCTs和CCTs)的研究结果显示,与其他药物相比(包括ACEI类、其他CCB类、利尿剂),马来酸左旋氨氯地平降压效率更高,但该研究每种对照只纳入了1项RCTs,证据质量有限,本研究中进行了更完善的亚组分析,结果显示,LA降压效果优于氨氯地平、硝苯地平、非洛地平,与其他降压药相比,疗效尚需进一步研究验证。但本研究中也存在一定局限性,首先部分对照组药物纳入的文献数量较少,结果有待进一步证实;其次,纳入研究多为中文文献,部分文献报道欠详细,方法学质量不高,故部分比较组研究间存在较大异质性,本研究中采用亚组分析和敏感性分析核验了分析结果的稳定性。

建议今后左旋氨氯地平临床研究更多以相对结果尚需进一步证实的药物为对照,严格遵循CONSORT标准设计方案,同时提高试验结果研究报告质量,进一步为左旋氨氯地平的临床合理使用提供参考。

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[J]. 中华高血压杂志,2011,19(8):701-743.
- [2] KRAMOH EK, N'GORAN YNK, AKE-TRABOULSI E, et al. Hypertension management in an outpatient clinic at the Institute of Cardiology of Abidjan (Ivory Coast)[J]. Archives of Cardiovascular Diseases,2011,104(11):558-564.
- [3] WANG Z, WANG X, CHEN Z, et al. Hypertension Control in Community Health Centers Across China: Analysis of Antihypertensive Drug Treatment Patterns[J]. American Journal of Hypertension,2014,27(2):252-259.
- [4] 刘明波,李猛冲,刘世炜,等. 2010年中国人群高血压疾病负担[J]. 中华流行病学杂志,2014,35(6):680-683.
- [5] 任晓蕾,贺真,黄琳,等. 左旋氨氯地平与氨氯地平治疗原发性高血压有效性和安全性的Meta分析[J]. 中国药房,2012,23(12):1120-1124.
- [6] 赵志刚,陈亚军. 氨氯地平与左旋氨氯地平治疗轻中度高血压病的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析,2015,15(3):318-321.
- [7] 柴文静,耿雪,崔炜. 马来酸左旋氨氯地平治疗原发性高血压有效性及安全性的Meta分析[J]. 临床荟萃,2015,30(11):1240-1250.
- [8] 易洪刚,黄高忠,刘关键. 苯磺酸左旋氨氯地平治疗原发性高血压有效性和安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2008,8(7):543-550.
- [9] 卫生部心血管系统药物临床药理基地. 心血管系统药物临床研究指导原则[J]. 中国临床药理学杂志,1988,4(4):245-254.
- [10] 蔡雪桃,李轶男. 左旋氨氯地平硝苯地平治疗高血压的效果观察[J]. 实用医技杂志,2017,24(10):1117-1119.
- [11] 庞志华,赵伟. 马来酸左旋氨氯地平对原发性高血压患者血压变异性及左心室肥厚的影响[J]. 实用心脑血管病杂志,2013,21(1):13-17.
- [12] 张桦. 苯磺酸左旋氨氯地平治疗轻中度高血压的效果及对血管功能的影响[J]. 实用临床医药杂志,2017,21(17):187-188.
- [13] 杨萍. 苯磺酸左旋氨氯地平治疗老年轻中度高血压临床效果研究[J]. 基层医学论坛,2015,19(18):2467-2469.
- [14] 王小兵. 苯磺酸左旋氨氯地平治疗高血压的效果研究[J]. 当代医药论丛,2017,15(19):153-154.
- [15] 王天巨,任玮. 苯磺酸左旋氨氯地平与硝苯地平控释片治疗原发性[J]. 中国医药导刊,2010,12(2):272-273.
- [16] 杨永梅. 苯磺酸左旋氨氯地平降压疗效及对颈动脉内膜中层厚度和左室肥厚影响[J]. 中国医院药学杂志,2010,30(17):1477-1478.
- [17] 彭海军. 青年高血压患者合并胰岛素抵抗对降压药物选择影响的研究[J]. 中国现代药物应用,2016,10(13):202-203.
- [18] 唐波. 氯沙坦对老年高血压病合并高尿酸血症患者治疗效果研究[J]. 中国实用医药,2013,8(17):38-39.
- [19] 孙晓坤,丛林丽,杨柳,等. 厄贝沙坦与苯磺酸左旋氨氯地平治疗高血压的临床效果观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2009,12(8):1269-1270.
- [20] 张可娜. 苯磺酸左旋氨氯地平治疗继发性高血压安全性的临床研究[J]. 中外医疗,2012,33(36):115-116.
- [21] 汪勇良,洪依兰. 盐酸贝那普利治疗老年性高血压的疗效及安全性观察[J]. 中国生化药物杂志,2016,36(2):70-72.
- [22] 糕玉香. 盐酸贝那普利在老年性高血压治疗中的效果探讨[J]. 世界最新医学信息文摘,2017,17(46):98-99.
- [23] 孙霞. 苯磺酸左旋氨氯地平对老年高血压的治疗效果[J]. 现代养生,2016,2(2):105.

(收稿日期:2019-07-01)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

邮发代号:78-130,各地邮局均可订阅;补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真:(023) 86592565
网上投稿: <http://www.zhongguoyaoye023.com> 或 中国药业在线投稿系统