

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.05.034

氨氯地平与缬沙坦分别联合氢氯噻嗪对控制原发性高血压血压的系统评价

罗天勇, 李一梅[△], 谢波, 韩琳娜, 江莲, 胡乾配, 李琼
(重庆医科大学附属永川医院全科医学科 402160)

摘要:目的 采用系统评价方法, 确定氨氯地平联合氢氯噻嗪(A/H)与缬沙坦联合氢氯噻嗪(V/H)比较, 治疗原发性高血压的降压效果及安全性。方法 计算机检索 Cochrane Library、PubMed、OVID、MEDLINE、EMBASE、CBM、CNKI、VIP、万方等数据库, 检索时间为建库至 2013 年 11 月; 手工检索相关杂志纸质版。对纳入文献进行方法学质量评价, 用 RevMan 5.2 软件进行统计分析。结果 共纳入 7 篇随机对照试验。Meta 分析结果显示: 在降低动态血压方面, V/H 优于 A/H, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 在降低诊室血压及血压控制率方面, V/H 与 A/H 差异无统计学意义($P > 0.05$)。与 A/H 相比, V/H 出现不良反应的可能性更小, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 A/H 治疗原发性高血压对血压的改善不如 V/H, 且不良反应发生更多。

关键词: 氨氯地平; 缬沙坦; 氢氯噻嗪; 原发性高血压; 系统评价

中图分类号: R544.1

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2015)05-0673-03

Effect of mlopidine/hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension: A systematic review

Luo Tianyong, Li Yimei[△], Xie Bo, Han Linna, Jiang Lian, Hu Qianpei, Li Qiong

(Department of General Practice, the Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Yongchuan, Chongqing 402160, China)

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of amlodipine(A)/hydrochlorothiazide(H) versus valsartan(V)/hydrochlorothiazide(H) in treatment of essential hypertension. **Methods** Literature was retrieved online in Cochrane Library, PubMed, OVID, MEDLINE, EMBASE, CBM, CNKI, VIP and Wan fang database up to November 2013. Relevant magazines were retrieved manually. Quality of the included studies was assessed and Meta-analysis was performed with RevMan 5.2 software. **Results** Seven randomized controlled trials(RCTs) were finally included. Meta-analyses showed that; in terms of lowering ABP, V/H group was more effective than A/H group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); there was no significant difference in the decreased value of clinic BP and the control rate of blood pressure between A/H group and V/H group($P > 0.05$). Adverse events occurred less frequently with V/H group compared with A/H group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** A/H treatment of essential hypertension is inferior to V/H, and has more adverse events.

Key words: amlodipine; valsartan; hydrochlorothiazide; essential hypertension; systematic review

不同作用机制的降压药物联合使用可增加降压效果又不增加不良反应。使用单一降压药物治疗血压控制不佳的患者, 为达到目标血压常常需要联合治疗。血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)联合噻嗪类利尿剂与钙离子通道阻滞剂(CCB)联合噻嗪类利尿剂均为指南推荐的联合方案。ACEI 的常用药物缬沙坦与 CCB 的常用药物氨氯地平分别联合氢氯噻嗪降压效果是否相同尚存在争议。本研究通过对两种降压方案治疗原发性高血压的临床研究进行系统评价, 明确两种方案在降压效果、不良反应等方面是否存在差异, 为临床选择高血压联合治疗方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究类型国内外关于氨氯地平联合氢氯噻嗪(A/H)与缬沙坦联合氢氯噻嗪(V/H)治疗原发性高血压的随机对照试验(RCTs), 无论是否隐藏分配方案和采用盲法, 无论是否公开发表。纳入标准: 符合《中国高血压防治指南》(2010 年版)^[1]的原发性高血压患者, 即诊室血压(BP): 收缩压(SBP) ≥ 140 和(或)舒张压(DBP) ≥ 90 mm Hg, 动态血压: 24 h 平均动态血压(24 h-ABP) $\geq 130/80$ mm Hg, 白昼平均动态血压(d-BP) $\geq 135/85$ mm Hg, 夜间平均动态血压(n-BP) $\geq 120/70$ mm Hg。排除标准: (1)非 RCTs、无对照的临床试验、自身交叉对照试验; (2)伴有其他器质性心脏病、肝肾功能严重

不全等; (3)无法获得原文或准确提取数据的研究; (4)除缬沙坦、氨氯地平、氢氯噻嗪外还合用了其他降压药物; (5)继发性高血压。干预措施: 试验组口服氨氯地平 5.0~10.0 mg/d、氢氯噻嗪 12.5~25.0 mg/d; 对照组给予缬沙坦 80.0~160.0 mg/d、氢氯噻嗪 12.5~25.0 mg/d; 治疗时间 ≥ 8 周。结局指标: (1)24 h-ABP; (2)d-BP; (3)n-BP; (4)BP; (5)血压控制率; (6)不良反应发生率。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 计算机检索 Cochrane Library、PubMed、OVID、EMBASE、CBM、CNKI、VIP、万方等中英文数据库, 检索时间为建库至 2013 年 11 月。中文检索词为: 氨氯地平、络活喜、缬沙坦、代文、氢氯噻嗪、双氢克尿噻等。英文检索词有 amlodipine、norvasc、valsartan、diovan、hydrochlorothiazide、HCTZ 等。手工检索部分中文心血管疾病杂志, 并在临床研究论文或综述的参考文献中追踪查阅相关文献。需要时向研究者索取相关文献或数据资料。

1.2.2 原始文献的筛选方法 首先由两名研究人员独立阅读文献题目和摘要, 筛选出与本系统评价相关的随机对照试验, 然后仔细阅读初选定文献的全文, 筛选出符合纳入标准的文献。筛选过程中, 如意见不一致, 双方讨论解决, 必要时请第三方(项目负责人)仲裁。

表 1 不同时间段动态血压的 Meta 分析

血压指标	n	样本(n)		异质性检验		效应模型	统计分析结果		临床意义
		试验组	对照组	P	I ²		MD, 95%CI	P	
d-sBP	2	259	273	>0.05	0	固定效应模型	MD=-4.17, 95% CI(-6.67, -1.67)	<0.05	V/H 优于 A/H
d-dBP	2	259	273	>0.05	0	固定效应模型	MD=-12.55, 95% CI(-14.69, -10.41)	<0.05	V/H 优于 A/H
n-sBP	2	259	273	>0.05	0	固定效应模型	MD=-2.97, 95% CI(-5.51, -0.43)	<0.05	V/H 优于 A/H
n-dBP	2	259	273	>0.05	0	固定效应模型	MD=-2.29, 95% CI(-3.92, -0.66)	<0.05	V/H 优于 A/H

1.2.3 质量评价 采用 Cochrane 协作网推荐的方法, 根据以下 6 条标准对纳入研究进行质量评价: (1) 随机方法是否正确; (2) 分配方案是否正确及是否隐藏; (3) 是否采用盲法; (4) 有无失访及退出; (5) 是否选择性报告研究结果; (6) 基线是否可比。对每条标准按照“是”、“否”、“不清楚”进行评价。如果 6 条标准均完全满足, 则研究的质量为 A 级; 如果其中任何一条或多条质量评价标准仅为部分满足, 则质量为 B 级; 如果其中任何一条或多条质量评价标准完全不满足, 则质量为 C 级。

1.3 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.2 软件进行统计分析。计量资料选择均数差(MD), 计数资料选择比值比(OR)为合并统计量, 各效应量均以 95%CI 表示。采用 P、I² 衡量相同研究的统计量是否存在异质性。若研究间无异质性(P>0.1, I²<50%), 则采用固定效应模型进行分析; 若存在异质性(P<0.1, I²>50%), 分析原因, 进行亚组分析或敏感性分析, 若无法进行 Meta 分析, 则进行描述性分析。

2 结 果

2.1 纳入研究的特点 初检获得相关文献 2 201 篇。去除重复文献后为 1 053 篇, 阅读标题及摘要后 16 篇进入全文筛选。同一研究重复发表 4 篇, 全文数据不全 4 篇, 雷同文献 2 篇, 最终纳入研究文献 7 篇, 包括中文 2 篇、英文 5 篇。各个研究基线情况差异无统计学意义(P>0.05)。

2.2 纳入研究的风险偏倚评价 纳入的 7 篇文献^[2-8] 均提及“随机分配”, 但未描述随机分配方法, 且均未描述分配隐藏方案。除 2 篇中文文献^[2-3] 未报道盲法情况外, 5 篇英文文献^[4-8] 均采用双盲。5 篇英文文献都有退出或失访, 报道了原因, 数据完整, 2 篇中文文献均无失访或缺失, 报道了完整的结果数据。所有研究均无选择性报道结果。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 24 h-ABP 2 个研究^[4,7] 报道了 24 h-ABP。Wright 等^[4] 是根据不同人种进行的分组报道。各研究结果间异质性无统计学意义(24 h-sBP: P=0.62, I²=0%; 24 h-dBP: P>0.05; I²=0%), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 在降低 24 h 动态血压方面, V/H 优于 A/H [24 h-sBP: MD=-3.83, 95%CI(-6.11~-1.55), P<0.05; 24 h-dBP: MD=-2.93, 95%CI(-4.40~-1.46), P<0.05]。

2.3.2 d-BP 2 个研究^[4,7] 报道了 d-BP。其中 Jakson 等^[4] 为根据人种不同进行分组报道的。各研究结果间异质性无统计学意义(d-sBP: P>0.05, I²=0; d-dBP: P>0.05; I²=0), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 在降低白天动态血压方面, V/H 优于 A/H [d-sBP: MD=-4.71, 95%CI(-6.67~-1.67), P<0.05; d-dBP: MD=-12.55, 95%CI(-14.69~-10.41), P<0.05]。

2.3.3 n-BP 2 个研究^[4,7] 报道了 n-BP。其中 Jakson 等^[4] 为根据人种不同进行分组报道的。各研究结果间异质性无统计学意义(n-sBP: P>0.05, I²=0; n-dBP: P>0.05, I²=0), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 在降低夜间动态血压方面, V/H 优于 A/H [n-sBP: MD=-2.97, 95%CI(-5.51~-0.43), P<0.05; n-dBP: MD=-2.29, 95%CI(-3.92~-0.66), P<0.05], 见表 1。

2.3.4 BP 纳入 Meta 分析的 7 个研究^[2-8] 均报道了 BP。各研究间存在异质性(SBP: P<0.05, I²=71%; DBP: P<0.05; I²=61%), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示: 两组降低诊室血压无统计学意义 [SBP: MD=-0.02, 95%CI(-1.53~1.48), P>0.05; DBP: MD=-0.68, 95%CI(-1.42~0.06), P<0.05]。

2.3.5 血压控制率 4 个研究^[4,6,8] 报道了血压控制率, 其中 Ofili 等^[8]、Wright 等^[4] 为根据人种不同进行分组报道的。异质性检验显示 P>0.05, I²<50%, 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 两组血压控制率无统计学意义 [OR=0.93, 95%CI(0.78~1.11), P>0.05]。

2.3.6 不良反应 7 个研究^[2-8] 均报道了不良反应, 但 Ofili 等^[8] 是根据人种不同而不是以试验组、对照组进行分组报道的, 故不能提取该文献的不良反应数据。报道的不良反应为嗜睡、周围性水肿、头痛、消化不良、疲乏等轻中度不良反应。所有文献均未报道严重的不良反应, 异质性检验显示 P>0.05, I²<50%, 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示: 两组不良反应发生率差异有统计学意义 [OR=1.30, 95%CI(1.11~1.53), P<0.05], V/H 的不良反应率显著低于 A/H。

3 讨 论

抗高血压药物对靶器官的有益作用首先来源于控制血压本身, 降压是治疗高血压病的根本措施之一。要使降压达标, 2/3 以上的高血压患者需要联合应用两种或以上的抗高血压药物。联合用药降压和保护或逆转靶器官损害的效果均明显高于单一用药。2003 年欧洲高血压指南^[9] 认为, 在联合用药中, 小剂量噻嗪类利尿剂可增加其他降压药物的疗效, 且不良反应明显减少, 可作为联合用药的基础配伍。ACEI/ARB 或 CCB 在降压治疗及保护或逆转靶器官损害上有着较大的优势^[10]。CCB 类常用药物氨氯地平与 ARB 类常用药物缬沙坦, 分别联合氢氯噻嗪在治疗原发性高血压的疗效方面是否有差异尚有争议。Malacco 等^[5] 研究认为 A/H 与 V/H 降压效果无差异。Raij 等^[7] 研究认为 V/H 降压效果优于 A/H。

本研究采用系统评价方法, 从降低血压及动态血压程度、血压控制率、不良反应发生率等方面, 研究 A/H 与 V/H 治疗原发性高血压的效果。结果表明: V/H 在降低动态血压方面

较 A/H 具有明显优势,而且不良反应发生率也较低。所以,以氢氯噻嗪为基础的联合用药应首选缬沙坦。

本研究还显示,A/H 对诊室血压的降低值及控制率,与 V/H 相比无显著性差异。诊室血压为白天安静状态下某时间点测得的血压值,由于研究方案的欠缺,受检测者、受检者、检测环境等主、客观因素的影响较大。24 h 动态血压受主、客观因素影响较小,比诊室血压有更好的重复性,其判断疗效的准确性高于诊室血压^[11],并且 24 h 动态血压比诊室血压与心血管事件发生的关系更为密切^[12]。因此,不能仅凭血压控制率无差异,就认定 A/H 与 V/H 对于原发性高血压具有同等疗效。

本研究存在一定的不足。纳入研究 RCTs 的试验周期较短,缺乏远期结局指标如心脑血管事件的观测。因此,需要纳入随访时间更长且以临床事件为主要结局指标的随机对照试验作进一步评价。

参考文献:

- [1] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华高血压杂志, 2011,19(8):701-743.
- [2] 刘廷容,唐金国,杨海燕. 3 种方案治疗老年单纯收缩期高血压疗效比较[J]. 蚌埠医学院学报, 2013, 38(3): 309-310.
- [3] 张芳芳,曹西军,李巧玲. 氨氯地平、缬沙坦及氢氯噻嗪三联用药在高血压患者中的疗效分析[J]. 陕西医学杂志, 2010,39(6):711-714.
- [4] Wright JTJ, Lacourciere Y, Samuel R, et al. 24-Hour ambulatory blood pressure response to combination valsartan/hydrochlorothiazide and amlodipine/hydrochlorothiazide in stage 2 hypertension by ethnicity: the EVALUATE study[J]. J Clin Hypertens, 2010,12(11):833-840.
- [5] Malacco E, Vari N, Capuano V, et al. A randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group comparison of

valsartan and amlodipine in the treatment of isolated systolic hypertension in elderly patients: The Val-Syst study [J]. Clinical Therapeutics, 2003, 25(11):2765-2780.

- [6] Calhoun DA, Lacourciere Y, Chiang YT, et al. Triple anti-hypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial[J]. Hypertension, 2009, 54(1):32-39.
- [7] Raji LM, Egan BM, Zappe DH, et al. Office and ambulatory blood pressure-lowering effects of combination valsartan/hydrochlorothiazide vs hydrochlorothiazide-based therapy in obese, hypertensive patients[J]. J Clin Hypertens, 2011, 13(10):731-738.
- [8] Ofili EO, Zappe DH, Purkayastha D, et al. Antihypertensive and metabolic effects of Angiotensin receptor blocker/diuretic combination therapy in obese, hypertensive African American and white patients[J]. Am J Ther, 2013, 20(1):2-12.
- [9] Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension [J]. J Hypertens, 2003, 21(6):1011-1053.
- [10] 黄粤锋,陈钰仪,肖惠珍,等. 高血压联合治疗优化方案探讨[J]. 中外医疗, 2008(18):30-31.
- [11] 魏芳,杨振,路方红. 诊室血压、动态血压及自测血压的临床应用及比较[J]. 河北医药, 2001, 23(9):710-711.
- [12] Franco RJ, Goldflus S, Mcquitty M, et al. Efficacy and tolerability of the combination valsartan/hydrochlorothiazide compared with amlodipine in a mild-to-moderately hypertensive Brazilian population[J]. Blood Press Suppl, 2003, 2:41-47.

(收稿日期:2014-11-17 修回日期:2014-12-15)

(上接第 672 页)

- a comparative study[J]. J Gastrointest Surg, 2013, 17(4): 654-659.
- [7] Bai DS, Qian JJ, Chen P, et al. Modified laparoscopic and open splenectomy and azygoportal disconnection for portal hypertension[J]. Surg Endosc, 2014, 28(1):257-264.
- [8] Harris W, Marcaccio M. Incidence of portal vein thrombosis after laparoscopic splenectomy[J]. Can J Surg, 2005, 48(5):352-354.
- [9] 刘金钢,田忠. 腹腔镜脾切除贲门周围血管离断术应用及其评价[J]. 中国实用外科杂志, 2010, 30(3):183-186.
- [10] Cobb WS, Heniford BT, Burns JM, et al. Cirrhosis is not a contraindication to laparoscopic surgery[J]. Surg Endosc, 2005, 19(3):418-423.
- [11] Lang RA, Spelsberg FW, Winter H, et al. Transoral diverticulostomy with a modified Endo-Gia stapler: results after 4 years of experience[J]. Surg Endosc, 2007, 21(4): 532-536.
- [12] Misawa T, Yoshida K, Iida T, et al. Minimizing intraoper-

ative bleeding using a vessel-sealing system and splenic hilum hanging maneuver in laparoscopic splenectomy[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2009, 16(6):786-791.

- [13] Iwase K, Higaki J, Yoon HE, et al. Splenic artery embolization using contour emboli before laparoscopic or laparoscopically assisted splenectomy[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2002, 12(5):331-336.
- [14] Vecchio R, Cacciola E, Cacciola RR, et al. Portal vein thrombosis after laparoscopic and open splenectomy[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech, 2011, 21(1):71-75.
- [15] Pietrabissa A, Moretto C, Antonelli G, et al. Thrombosis in the portal venous system after elective laparoscopic splenectomy[J]. Surg Endosc, 2004, 18(7):1140-1143.
- [16] Vecchio R, Cacciola E, Martino M, et al. Modifications of coagulation and fibrinolytic parameters in laparoscopic cholecystectomy[J]. Surg Endosc, 2003, 17(5):428-433.

(收稿日期:2014-09-29 修回日期:2014-11-27)