

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.22.024

ACEI 联合 ARB 对心力衰竭患者安全性的 Meta 分析*

郑丽丽, 范芳芳, 姚 莉, 胡 兰, 赵生俊[△]
(新疆医科大学附属中医医院药学部, 乌鲁木齐 830000)

[摘要] **目的** 血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)联合血管紧张素受体拮抗剂(ARB)对心力衰竭患者安全性分析。**方法** 计算机检索 Embase、PubMed、CoChrane 图书馆、维普、中国知网数据库。按照纳入与排除标准选择文献、提取资料 and 评价纳入研究的方法学质量后,采用 Revman5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 对 11 篇随机对照试验(RCT)的 18 160 例患者进行了 Meta 分析。对照组为 ACEI 常规治疗,试验组为 ACEI+ARB 联合治疗。接受联合治疗不良反应显著增加,其中低血压风险增加 1.1%($WMD=1.91, 95\%CI:1.37\sim2.66, P<0.01, I^2=22\%$),高血钾 0.6%($WMD=4.17, 95\%CI:2.31\sim7.53, P=0.02, I^2=56\%$);加重肾功能损害差异无统计学意义($WMD=2.73, 95\%CI:0.76\sim9.77, P=0.12, I^2=84\%$),咳嗽无显著性差异($WMD=0.84, 95\%CI:0.65\sim1.09, P=0.18, I^2=0\%$)。**结论** ARB 类药物与 ACEI 类药物联用治疗心力衰竭应注意观察不良反应。
[关键词] 心力衰竭;肾素-血管紧张素转换酶抑制剂;血管紧张素受体拮抗剂;系统评价;Meta 分析
[中图分类号] R972 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)22-3091-05

Safety of angiotensin converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blockers in patients with heart failure: Meta analysis*
Zheng Lili, Fan Fangfang, Yao Li, Hu Lan, Zhao Shengjun[△]
(Department of Pharmacy, Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

[Abstract] **Objective** To compare the combination therapy of ACEI and ARB vs. ACEI alone of heart failure risk of adverse reaction occurred. **Methods** Using computer to retrieve EMBASE, PUBMED, The Cochrane Register of Controlled Trials and VIP, CNKI and Wan Fang about ACEI and ARB comparative alone ACEI treatment of heart failure randomized controlled trials, according to include and exclude criteria selection literature, extract information and evaluation into the study of methodological quality, using the Cochrane Revman5.3 software for Meta analysis. **Results** A total of 11 randomized controlled trials (RCTs) were adopted, the number of cases total of 18 160 cases, application Revman5.3 software for statistical analysis. ACEI routine therapy in control, the combination of ACEI and ARB in experimental, Adverse reactions of combination of ACEI and ARB increased significantly, of which 1.1% increased risk of low blood pressure ($WMD=1.91, 95\%CI=1.37\sim2.66, P<0.000\ 01, I^2=22\%$), 0.6% hyperkalemia ($WMD=4.17, 95\%CI=2.31\sim7.53, P=0.02, I^2=56\%$). Deterioration of renal function there was no significant difference ($WMD=2.73, 95\%CI=0.76\sim9.77, P=0.12, I^2=84\%$), cough there was no significant difference ($WMD=0.84, 95\%CI=0.65\sim1.09, P=0.18, I^2=0$). **Conclusion** Heart failure in patients with ACEI and ARB combined lead to adverse reactions than ACEI alone increased. Show that ARB drugs is not often added to the ACEI treatment for heart failure. If you choose combination should observe adverse reactions.
[Key words] heart failure; renin-angiotensin converting enzyme inhibitors; angiotensin receptor blockers; system evaluation; Meta-analysis

心力衰竭患者发生的机制为心肌和血管重构。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和交感神经系统的过度活化在心脏重塑中起关键作用^[1]。ACEI 与 ARB 都可以降低急性心肌梗死后患者心力衰竭和左心功能不全的发病率和病死率^[2-3]。ACEI 单独使用可以阻断 RAAS, ACEI 与 ARB 联合使用可以从不同方面共同阻断 RAAS, 然而两药合用会增加患者的不良反应。越来越多的文献评估了 ACEI 与 ARB 联合使用对于心力衰竭的获益, 但并不清楚其联合能增加不良反应发生。大多数的试验并没有有效的评估安全性和耐受性, 只是简单的报道了试验组与对照组发生了哪些不良反应, 而没有对其进行统计学分析。因此, 本研究使用系统评价方法, 对 ACEI 与 ARB 联合治疗心力衰竭的随机对照试验(RCT)不良反应发生风险进行 Meta 分析。

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(2014211C102)。 作者简介:郑丽丽(1980—), 主管药师, 硕士, 主要从事临床药学及循证药学研究。 [△] 通讯作者, E-mail:1519531677@qq.com。

上房室传导阻滞;严重肝、肾功能不全;急性心肌梗死;妊娠或哺乳期妇女;感染性心内膜炎;入院前 3 个月行心脏手术;双侧肾动脉狭窄;对 ACEI 或 ARB 过敏;心源性休克。

1.1.3 干预措施 治疗组采用 ACEI 与 ARB 联合治疗;对照组采用 ACEI 或者 ARB 单药治疗,ACEI+安慰剂或 ARB+安慰剂治疗的分别等同于 ACEI 或 ARB 单药治疗。

1.2 文献检索 计算机检索 1966 年 1 月至 2015 年 5 月国内外生物医学期刊发表的关于 ACEI 或 ARB 治疗心力衰竭的文献,不限语种。中文数据库包括中国知网(1979 年 1 月至 2015 年 5 月)、维普(1989 年 1 月至 2015 年 5 月)。检索方式:(1)“ACEI”“ARB”“血管紧张素转化酶抑制剂”“血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂”,上述检索词用“OR”连接;(2)“心衰”“心功能不全”,上述关键词用“OR”连接;(3)“联用”“联合”“双重”,上述检索词用“OR”连接。将(1)、(2)、(3)用“AND”连接。国外数据库包括 PubMed(1966 年 1 月至 2015 年 5 月)、Embase(1974 年 1 月至 2015 年 5 月)和 CoChrane 图书馆(2015 年第 1 期)。检索方式:(1)“ACEI”“ARB”“angiotensin converting enzyme inhibitors”“angiotensin Ⅱ receptor blocker”,上述检索词用“OR”连接;(2)“congestive heart failure”“LV dysfunction”“heart or cardiac failure”,上述检索词用“OR”连接;(3)“dual”“combination”,上述检索词用“OR”连接。将(1)、(2)、(3)用“AND”连接。追溯已查文献中的参考文献,文献检索流程图见图 1。

1.3 文献质量评价 由 2 名研究者采用盲法对文献质量进行评价,如遇分歧,通过讨论解决。文献质量的评价采用的方法:随机方法是否正确;是否有分配隐藏;是否使用盲法;是否有不完整数据偏倚;是否有选择性偏倚;其他偏倚。

1.4 统计学处理 采用 Review Manager 5.3 软件进行统计分析。计数资料采用比值比(OR)为效应量,计量资料采用均数差(MD)为效应量,均给出其 95%可信区间(CI)^[4-6]。各研究间异质性采用 χ^2 检验^[7],当各研究间有统计学异质性($P>0.05$, $I^2<25\%$)时采用固定效应模型,反之采用随机效应模型。当研究间出现异质性,应尽量找出异质性的来源。对于二

分类变量,采用相对危险度(RR)及 95%CI 表示疗效分析统计量;对于连续性资料,采用加权均数差(WMD)及 95%CI 表示疗效分析统计量。潜在的发表偏倚采用倒漏斗图示分析,并对纳入文献试验偏倚进行讨论。

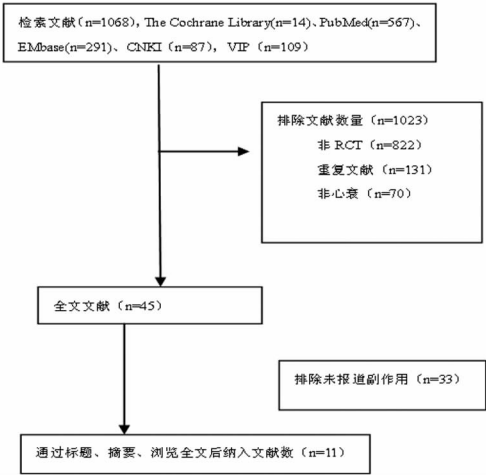


图 1 文献检索流程图

2 结 果

2.1 纳入研究的一般情况及质量评价 初检共获得 1 068 篇文献,通过阅读文题及摘要,排除明显不相关的、综述、会议报道、重复发表的文献后,共纳入 45 篇。进一步阅读全文复筛,排除未报道不良反应的文献,最终纳入 11 篇,共 18 160 例患者。其中 9 199 例患者使用联合治疗,8 961 例患者用 ACEI 单独治疗。在这项研究中使用了 6 种 ARB 类药物,1 项试验使用氯沙坦,4 项试验使用缬沙坦,1 项试验使用厄贝沙坦,2 项试验使用坎地沙坦,1 项试验使用依普沙坦。所有试验都是 RCT,有 1 项试验是双盲试验,8 项是多中心试验,2 项为 RCT。所有文献均提及分配隐藏,均不清楚是否有选择性报告偏倚,随访时间 1~41 个月。所有文献均具有可纳入 Meta 分析的质量,见表 1、图 2。

2.2 Meta 分析结果

表 1 纳入 Meta 分析研究的主要特征

文献	治疗组/对照组	平均年龄 (岁)	LVEF (%)	糖尿病 (%)	利尿剂 (%)	Jadad 评分	随访时间 (月)	治疗组	对照组	结局指标
8、9	4 885/4 909	65.00	≤40	23.0	59.0	4	24.7	卡托普利+缬沙坦	安慰剂	①②③④⑤
10	2 511/2 499	62.70	<40	25.0	85.5	5	23.0	赖诺普利、卡托普利、 依那普利+缬沙坦	安慰剂	①③
11	332/109	62.90	<40	25.0	74.0	2	10.7	ACEI+坎地沙坦	安慰剂	①②③
12	57/52	64.59	≤40	—	—	3	3.0	ACEI+厄贝沙坦	安慰剂	①②③
13	18/18	65.70	≤35	33.0	44.0	2	2.0	ACEI+依普沙坦	安慰剂	③
14	16/17	61.70	≤35	31.0	100.0	3	6.0	卡托普利+氯沙坦钾	安慰剂	①②③④⑤
15	55/28	64.00	≤40	—	93.0	3	1.0	赖诺普利+缬沙坦	安慰剂	②③
16	49/57	65.00	≤40	—	—	2	6.0	依那普利+缬沙坦	安慰剂	③④
17	30/20	68.30	≤40	—	—	2	2.0	依那普利+缬沙坦	依那普利	④
18	35/38	69.70	≤40	—	—	2	2.0	依那普利+缬沙坦	依那普利	④

①:加重肾功能损害;②:高血钾;③:低血低;④:咳嗽;⑤:血管神经性水肿;—:未统计。

2.2.1 低血压 对文献^[8-16] 进行比较,研究有同质性($P=0.27, I^2=22\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示:治疗组较对照组增加了低血压发生的风险($WMD=2.31, 95\%CI:1.72\sim3.09, P<0.01$),随访时间最长为 41 个月,见图 3。

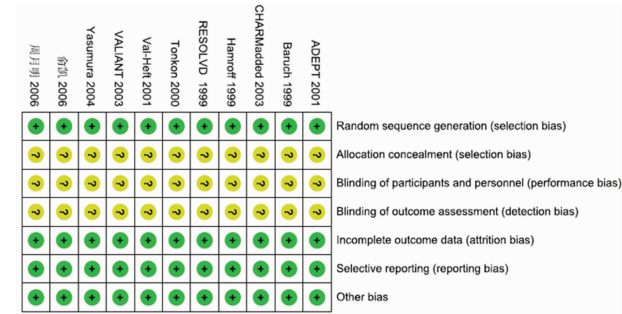


图 2 纳入了研究风险偏倚评价结果

2.2.2 高血钾 对文献^[8-9,11-12,14-15] 进行比较,研究间有异质性($P=0.13, I^2=56\%$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果表明,治疗组较对照组增加了高血钾发生的风险($WMD=14.08, 95\%CI:11.4\sim83.69, P=0.02$),见图 4。

2.2.3 加重肾功能损害 对文献^[8-12,14] 进行比较,研究间存在异质性($P=0.01, I^2=84\%$),分析其异质性的原因可能为使用 ACEI 类药物的品种不一致及使用的剂量不同等,以及 3 个研究^[11-12,14] 中两组不良反应报道率均为 0,使其产生异质性,故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果表明,两组比较差异无统计学意义($WMD=2.73, 95\%CI:0.76\sim9.77, P=0.12$),见图 5。

2.2.4 咳嗽 对文献^[8-9,13-14,16-18] 进行比较,研究有同质性($P=0.86, I^2=0\%$),采用固定效应模型 Meta 分析。结果显示,两组引起咳嗽的发生率比较差异无统计学意义($WMD=0.84, 95\%CI:0.65\sim1.09, P=0.18$),见图 6。

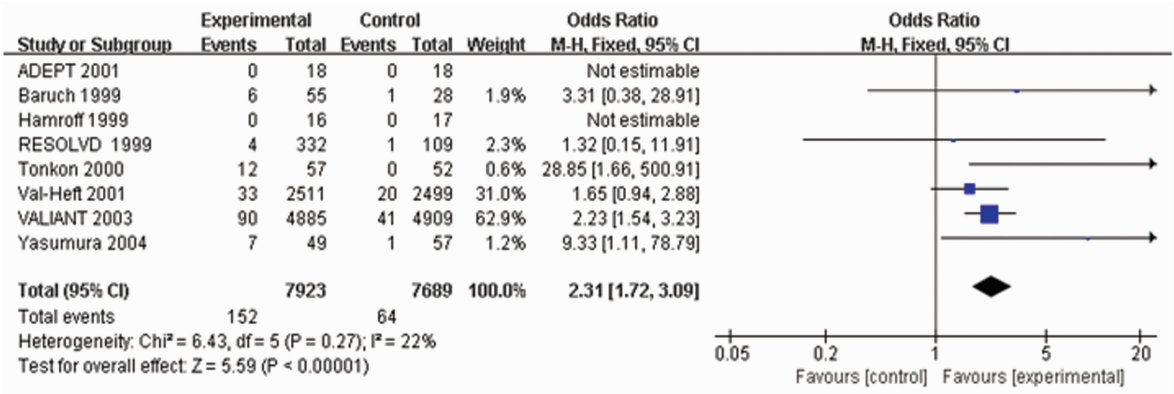


图 3 两组引起低血压比较的 Meta 分析

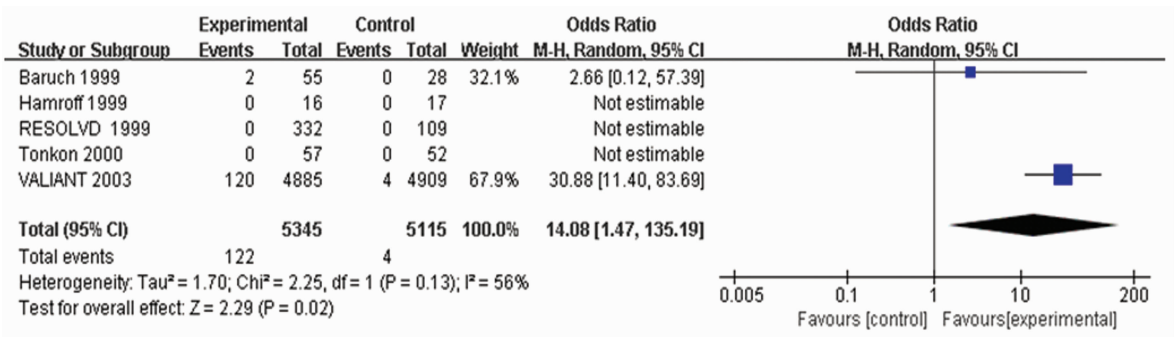


图 4 两组引起高血钾风险比较的 Meta 分析

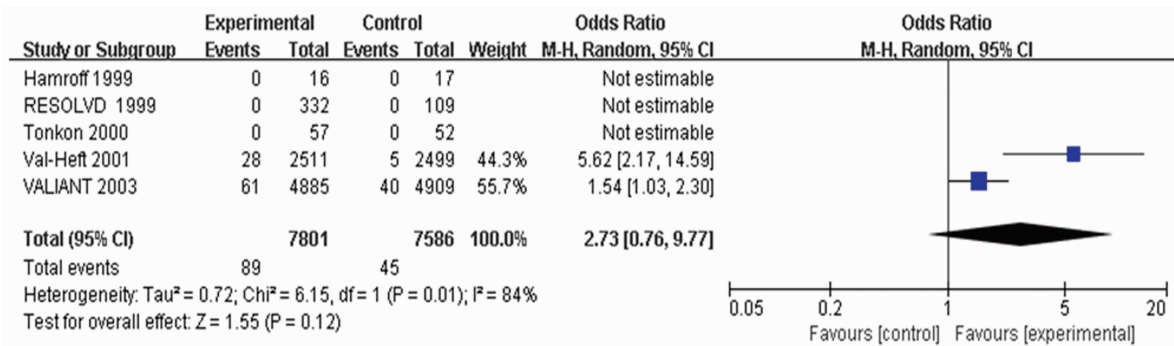


图 5 两组加重肾功能损害比较的 Meta 分析

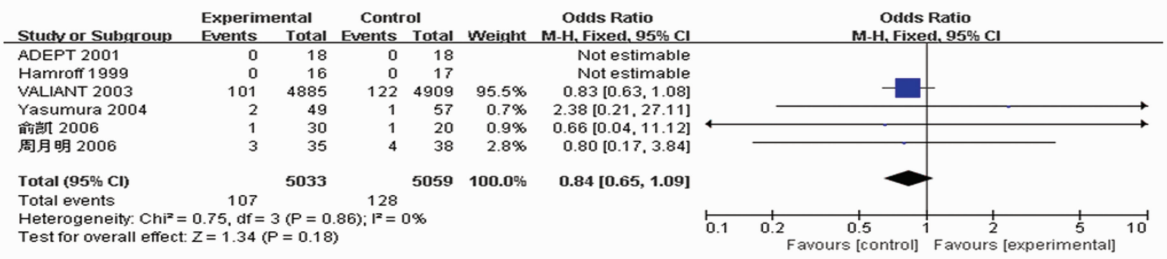


图 6 两组引起咳嗽比较的 Meta 分析

3 讨 论

慢性心力衰竭的病因及病理生理机制十分复杂,RAAS 活性增强在心力衰竭的发生、发展过程中起着重要的作用,对于心力衰竭患者,ARB 类药物和 ACEI 类药物一样安全有效^[19]。理论上 ACEI 与 ARB 联用可完全阻断 RAAS,通过抑制 RAAS 使心力衰竭患者的心排出量增加,并降低左室充盈压及左室舒张末压,改善心功能。ARB 可直接阻断血管紧张素 II 与其受体的结合,对转化酶途径产生的血管紧张素 II 及非转化酶途径产生的血管紧张素 II 都有拮抗作用,使血管紧张素 II 受体作用放大,导致体内激肽和一氧化氮的产生^[20]。因此,联合应用 ACEI 与 ARB 从理论上讲对心力衰竭患者会进一步获益,但是从临床效应来看,这一结论是否能得到支持,联合使用利大于弊还是弊大于利?

最近的一项荟萃分析结果表明,联合治疗减少住院而不提高生存率。联合治疗所产生的风险并没有得到充分的探讨。在一项研究中^[21],比较了 ACEI 联合 ARB 较 ACEI 单用可提高 6 min 步行距离,在心功能改善、心率减少量、左室射血分数增加量、病死率方面,两组差异无统计学意义($P>0.05$)。有研究表明 ACEI 与 ARB 联用可缩短心力衰竭患者的再住院率,但也增加了并发症^[22]。以上研究均未对不良反应做详细的报道,未报道并不表示没有不良反应发生,其次对于不良反应的处理方法也不够合理,以及部分转归记录也不够详尽,不能具体描述转归结果,未能给予足够重视,缺乏系统评价是个遗憾。本研究弥补了这一缺憾,着重比较了 ACEI 联合 ARB 所引起的不良反应,以期来评估二者合用对心力衰竭患者的安全性,结果表明二者合用导致不良反应比单用 ARB 有所增加,差异有统计学意义($P<0.05$),具体体现在二者合用对低血压、加重肾功能损害、高血钾的风险较 ARB 单用有所增加,临床使用两药联合治疗心力衰竭时应评估患者的获益和不良反应的风险,使用两药联合时态度应谨慎。

本研究局限性:(1)不同纳入研究的基础用药不尽相同,有的研究报告使用利尿剂而有的只说明是心力衰竭常规治疗而未具体说明使用哪一种药,以及使用的频率和剂量。(2)纳入的部分研究未描述具体的随机方法,所有的 RCT 均未报告隐蔽分组。因此,存在选择性偏倚、实施偏倚的可能。(3)纳入资料均为已发表文献,评估中可能漏掉阴性结果的研究,存在发表偏倚。(4)由于试验及样本量较小,本研究不能对随访时间及 ACEI 用药种类进行亚组分析,因此存在一定的异质性,需要谨慎看待结论。

由于纳入分析的大多研究样本量小,方法学质量偏低,仍需要更大规模的设计严谨的前瞻性随机对照双盲试验进一步证实 ACEI 联合 ARB 对心力衰竭患者的安全性。同时也期待有更多大型临床试验探讨在不同 ACEI 种类及剂量下加用

ARB 治疗心力衰竭的具体方法和策略,也期望其在研究中更多关注其不良反应问题,优选治疗方案,让更多的心力衰竭患者安全受益。

参考文献

[1] Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure; fifty years of progress[J]. Circulation, 2000, 102(20 Suppl 4): 14-23.

[2] Jong P, Demers C, McKelvie RS, et al. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39(5): 463-470.

[3] Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators[J]. N Engl J Med, 1992, 327(8): 669-677.

[4] 蔡羽嘉, 陈耀龙, 王梦书, 等. 循证医学术语介绍 (VI) [J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(9): 942-945.

[5] 吴泰相, 商洪才, 卞兆祥. 随机对照实况试验的概念、设计和实施[J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(12): 1277-1280.

[6] 陈耀龙, 李晓, 梅又文, 等. 循证医学术语介绍 V [J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(7): 734-739.

[7] 王丹, 翟俊霞, 牟振云, 等. Meta 分析中的异质性及其处理方法[J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(10): 1115-1118.

[8] Pfeffer MA, McMurray J, Velazquez EJ. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both[J]. ACC Curr J Rev, 2004, 13(2): 31.

[9] Velazquez EJ, Pfeffer MA, McMurray JV, et al. VALsartan in acute myocardial infarction (VALIANT) trial: baseline characteristics in context[J]. Eur J Heart Fail, 2003, 5(4): 537-544.

[10] Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure[J]. N Engl J Med, 2001, 345(23): 1667-1675.

[11] McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators [J]. Circulation, 1999, 100(10): 1056-1064.

[12] Tonkon M, Awan N, Niazi I, et al. A study of the efficacy and safety of irbesartan in combination with conventional therapy, including ACE inhibitors, in heart failure. Irbesartan Heart Failure Group[J]. Int J Clin Pract, 2000, 54(1):11-14, 16-18.

[13] Murdoch DR, McDonagh TA, Farmer R, et al. ADEPT: addition of the AT1 receptor antagonist eprosartan to ACE inhibitor therapy in chronic heart failure trial: hemodynamic and neurohormonal effects[J]. Am Heart J, 2001, 141(5):800-807.

[14] Hamroff G, Katz SD, Mancini D, et al. Addition of angiotensin II receptor blockade to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition improves exercise capacity in patients with severe congestive heart failure[J]. Circulation, 1999, 99(8):990-992.

[15] Baruch L, Anand I, Cohen IS, et al. Augmented short- and long-term hemodynamic and hormonal effects of an angiotensin receptor blocker added to angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in patients with heart failure[J]. Circulation, 1999, 99(20):2658-2664.

[16] Yasumura Y, Miyatake K, Okamoto H, et al. Rationale for the use of combination angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker therapy in heart failure[J]. Circ J, 2004, 68(4):361-366.

[17] 俞凯. 缬沙坦联合依那普利治疗充血性心力衰竭的临床疗效观察[J]. 淮海医药, 2006, 24(5):367-368.

[18] 周月明, 田毅, 程一锋. 缬沙坦联合依那普利治疗充血性心力衰竭疗效观察[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(1):63-64.

[19] McDonald JE, Padmanabhan N, Petrie MC, et al. Vasoconstrictor effect of the angiotensin-converting enzyme-resistant, chymase-specific substrate [Pro(11)(D)-Ala(12)] angiotensin I in human dorsal hand veins: in vivo demonstration of non-ace production of angiotensin II in humans[J]. Circulation, 2001, 104(15):1805-1808.

[20] Arnold JM, Yusuf S, Young J, et al. Prevention of heart failure in patients in the heart outcomes prevention evaluation (HOPE) study[J]. Circulation, 2003, 107(9):1284-1290.

[21] 王新, 郑波波. ACEI 联合 ARB 治疗慢性心力衰竭的 Meta 分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2011, 3(5):336-343.

[22] Kuenzli A, Bucher HC, Anand I, et al. Meta analysis of combined therapy with angiotensin receptor antagonists versus ACEI alone in patients with heart failure[J]. PLoS One, 2010, 5(4):9940-9946.

(收稿日期:2016-03-29 修回日期:2016-05-17)

(上接第 3090 页)

参考文献

[1] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:211-215.

[2] 韩一栩, 刘玉珠. 瘢痕子宫二次妊娠剖宫产术后并发症发生情况分析[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(20):3246-3248.

[3] 陈磊, 刘辉, 谢业丽, 等. 753 例再次剖宫产病例的临床分析[J]. 重庆医学, 2014, 43(25):3341-3342.

[4] Cho GJ, Kim LY, Min KJ, et al. Prior cesarean section is associated with increased preeclampsia risk in a subsequent pregnancy[J]. BMC, 2015, 15(1):24.

[5] Homer CS, Besley K, Bell J, et al. Does continuity of care impact decision making in the next birth after a caesarean section (VBAC)? A randomised controlled trial[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2013, 13(8):140.

[6] 余琳, 陈敦金. 产后出血高危预警及防范[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(4):251-254.

[7] 付燕燕, 梁新芳, 张永红. 新式剖宫产对再次妊娠及再次剖宫产的影响[J]. 中国妇幼保健, 2006, 21(17):2361-2362.

[8] 中华医学会妇产科学分会. 预防妇产科手术后盆腹腔粘连的中国专家共识(2015)[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(6):401-405.

[9] 孙丽洲, 杨娜娜, 刘丽萍. 阴道分娩及剖宫产产后出血预警及防范[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(4):259-262.

[10] 应豪. 子宫压迫缝合术:过去、现在和将来[J]. 国际妇产科学杂志, 2011, 38(5):375-377, 389.

[11] 邓黎, 常青, 徐惠成, 等. 宫颈提拉式缝合在前置胎盘剖宫产术宫颈管出血中应用效果观察[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(4):281-283.

[12] 吴晓娟, 严园, 周晓. 改良式宫颈环扎术治疗前置胎盘子宫下段出血的临床研究[J]. 重庆医学, 2015, 44(17):2374-2375, 2378.

(收稿日期:2016-02-14 修回日期:2016-04-22)

《重庆医学》开通微信公众平台

《重庆医学》已开通微信公众平台(微信号:ChongqingMedicine),《重庆医学》将以微信平台渠道向广大读作者发送终审会动态报道、各期杂志目录、主编推荐文章、学术会议、《重庆医学》最新资讯等消息。欢迎广大读作者免费订阅。读作者可以点击手机微信右上角的“+”,在“添加朋友”中输入微信号“Chongqing Medicine”,或在“添加朋友”中的“查找公众号”一栏输入“重庆医学”,添加关注。