

• 临床评价 •

比索洛尔治疗原发性高血压有效性与安全性的 Meta 分析

邢建生

宁夏医科大学总医院, 宁夏 银川 750004

摘要: 目的 研究比索洛尔治疗原发性高血压的有效性及安全性。方法 应用 Meta 分析对 11 篇文献研究中比索洛尔与其他常用抗高血压药治疗原发性高血压的有效性、安全性进行同质性检验及合并效应量的估计。结果 同质性检验的有效性: $\chi^2=9.347\ 3$, $df=10$; 安全性: $\chi^2=4.054\ 9$, $df=10$; $P>0.05$ 。合并效应量的估计: 有效性: $OR_{\text{合并}}$ 95%可信区间为 1.53~3.06。安全性: $OR_{\text{合并}}$ 的检验: $\chi^2=19.592\ 9$, $P<0.001$ 。结论 比索洛尔治疗原发性高血压的疗效总体上优于目前其他药物, 而且安全性比较无显著性差异。

关键词: 比索洛尔; 高血压; 有效性; 安全性; Meta 分析

中图分类号: R972.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2012)05-0365-04

Meta-analysis on efficacy and safety of Bisoprolol in treatment of essential hypertension

XING Jian-sheng

General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China

Abstract: Objective To evaluate the safety and efficiency of bisoprolol in treatment of essential hypertension. **Methods** The homogeneity test and merging effect value estimation on the efficacy and safety of Bisoprolol and other antihypertensive drugs in the treatment of essential hypertension were carried out using Meta-analysis, which was reported in 11 research papers. **Results** Homogeneity test showed that the cited studies of efficacy and safety were homogenous: $\chi^2=9.347\ 3$ ($df=10$) and $\chi^2=4.054\ 9$ ($df=10$) ($P>0.05$). The results of merging effect value estimation were as follows: 95% confidence interval of OR_{merging} was 1.53—3.06. The result of OR_{merging} test was $\chi^2=19.592\ 9$, $P>0.001$. **Conclusion** The effect of Bisoprolol on essential hypertension is better than that of other drugs, in addition, the safety has no significant difference between Bisoprolol and other drugs.

Key words: Bisoprolol; hypertension; efficacy; safety; Meta-analysis

比索洛尔是高度选择性 β_1 受体阻断剂, 具有半衰期长、首关效应低等特点, 现已广泛用于治疗高血压、冠心病、心律失常和心力衰竭等心血管疾病。为进一步总结、评价国内比索洛尔与其他抗高血压药物治疗原发性高血压有效性及安全性的差异, 对此进行了 Meta 分析。

1 数据与方法

1.1 资料来源

以“比索洛尔”、“高血压”为关键词, 检索 1995 年 4 月—2007 年 12 月中国医院数字图书馆 (www.chkd.cnki.net) 期刊全文数据库相关文献, 查阅原文, 并进行统计分析。

1.2 研究对象

收集 1995 年 4 月—2007 年 12 月国内公开发表的有关比索洛尔与其他常用抗高血压药治疗轻、中度原发性高血压的随机对照试验 (RCT) 或临床对照试验 (CCT) 研究方面的文献。要求论文中一般资料齐全, 药物的疗效和不良反应均是以量表的量化性质反映出来, 且计数资料剔除同一作者内容重复发表的文献, 收集到符合条件的论文 11 篇。对照组涉及的药物分别为美托洛尔的 4 篇, 卡维地洛的 2 篇, 安替洛尔、阿替洛尔、卡托普利、硝苯吡啶和安慰剂各 1 篇。治疗时间为 4~10 周, 试验组共 625 例, 平均约 57 例, 给药剂量为 2.5~10 mg, 对

收稿日期: 2012-06-12

作者简介: 邢建生, 副主任医师。研究方向为临床药学、医院制剂、药物经济学及药品不良反应。Tel: (0951)6746556 E-mail: xjsh838@163.com

照组 566 例, 平均约 52 例。研究过程中, 试验组和对照组分别各有 12 例因各种不良反应而退出试验, 具体资料^[1-11]详见表 1。

1.3 方法

按照 Meta 分析的要求整理数据并建立数据库, 不同数据类型转换为 OR 值形式, 采用 peto 法进行

表 1 比索洛尔与常用抗高血压药治疗原发性高血压对照研究的原始资料

Table 1 Initial data of control study of Bisoprolol and other drugs in treatment of essential hypertension

编号	发表年份	组别	剂量/(mg·d ⁻¹)	n	疗程	退出/例	有效/例	无效/例	有效率/%	不良反应/例	参考文献
1	1995	比索洛尔	5~20	30	4		29	0	100	5	[1]
		安替洛尔	25	29	4		27	1	96.4	4	
2	1996	比索洛尔	5~25	56	4	1	47	6	88.6	3	[2]
		阿替洛尔	25~100	64	4	1	41	10	83.6	3	
3	1996	比索洛尔	2.5~10	40	8	3	37	3	88.6	3	[3]
		卡托普利	25~100	37	8	3	28	9	92.5	3	
4	1998	比索洛尔	5~10	100	6	3	98	2	98.00	22	[4]
		美托洛尔	100	97	6	2	89	8	91.7	29	
5	2002	比索洛尔	5~10	40	6		38	2	94.9	2	[5]
		美托洛尔	100	40	6		37	3	92.5	3	
6	2003	比索洛尔	5~10	39	6		36	3	92.3	0	[6]
		卡维地洛	10~40	39	6		35	4	89.7	0	
7	2003	比索洛尔	2.5~10	64	6	8	56	8	80.7	8	[7]
		卡维地洛	10~40	64	6	9	56	9	80.0	8	
8	2003	比索洛尔	2.5~7.5	115	10		97	18	84.3	9	[8]
		美托洛尔	25~75	105	10		83	22	79.0	9	
9	2003	比索洛尔	5~10	80	4		72	8	90.0	15	[9]
		硝苯吡啶	10	30	4		19	11	63.3	7	
10	2006	比索洛尔	5	36	4		24	12	66.3	0	[10]
		安慰剂	5	36	4		14	22	38.89	0	
11	2005	比索洛尔	2.5~10	23	8		21	2	91.30	2	[11]
		美托洛尔	25~75	23	8		17	6	73.91	3	

Meta 分析。计算每项研究的实际阳性数 a_i 的理论数 E_i , 实际阳性数与理论数之差 $(a_i - E_i)$ 及其平方 $(a_i - E_i)^2$ 、 a_i 的方差 V_i , 比值比 (OR) 及各列之纵向合计 (Σ) 等。各统计量的计算如下: $E_i = (a_i + b_i)(a_i + c_i)/N_i$, $V_i = (a_i + b_i)(c_i + d_i)(a_i + c_i)(b_i + d_i)/N_i^2(N_i - 1)$; $OR_i = \exp [(a_i - E_i)/V_i]$ 。式中 a_i 、 b_i 、 c_i 、 d_i 、 N_i 分别为每项研究试验组的实际阳性数、实际阴性数、对照组的实际阳性数、实际阴性数、样本大小。按照 peto 法进行同质性检验, 计算公式为: $\chi^2 = \Sigma (a_i - E_i)^2 / V_i - [\Sigma (a_i - E_i)]^2 / \Sigma V_i$ 。自由度 ($df = K - 1$), 其中 K 为研究个数。查 χ^2 表得出显著性的概率水平。

合并效应量的估算, 采用 peto 法计算合并效应量 ($OR_{\text{合并}}$) 及其 95% 可信区间。计算公式为: $OR_{\text{合并}} = \exp \Sigma (a_i - E_i) / \Sigma V_i$ 。 $OR_{\text{合并}}$ 95% 可信区间的计算: $\exp \{[(a_i - E_i) \pm 1.96] / \Sigma V_i\}$ 。 $OR_{\text{合并}}$ 的检验, 采用 χ^2 检验, 其公式为: $\chi^2 = \Sigma (a_i - E_i)^2 / \Sigma V_i$, 自由度

$df = 1$, 查表得出显著性的概率水平。

2 结果

2.1 各项研究的同质性检验

有效性: $\chi^2 = 9.3473$, $df = 10$; 安全性: $\chi^2 = 4.0549$, $df = 10$; 两者 $P > 0.05$, 表明 11 篇文献中有效性、安全性研究均具有同质性, 可以合并结果。Meta 分析详见表 2、3。

2.2 有效性合并效应量的估计

$OR_{\text{合并}} = 2.1647$, $OR_{\text{合并}}$ 95% 可信区间为 1.53~3.06, 表明 11 项疗效的合并效应有统计学意义。 $OR_{\text{合并}}$ 的检验: $\chi^2 = 19.5929$, 表明比索洛尔治疗轻、中原发性高血压的有效率总体上明显优于对照组。有效性研究的 Meta 分析详见表 2。

2.3 安全性合并效应量的估计

$OR_{\text{合并}} = 1.4048$, $OR_{\text{合并}}$ 95% 可信区间 1.0264~2.26, 表明 11 项安全性的合并效应亦有统计学意

义。OR_{合并}检验： $\chi^2=4.054\ 9$ ，表明比索洛尔治疗轻、中度原发性高血压的不良反应发生率总体上与对照组比较无显著性差异，安全性研究的 Meta 分析见表 3。

表 2 11 项有效性研究的 Meta 分析
Table 2 Meta analysis on 11 efficacy research findings

K	a_i	d_i	c_i	d_i	N_i	E_i	a_i-E_i	$(a_i-E_i)^2$	V_i	$(a_i-E_i)^2/V_i$	OR_i
1	29	0	27	1	57	28.491 2	0.508 7	0.258 8	0.249 9	1.035 1	7.656 8
2	47	6	41	10	104	44.846 2	2.153 8	4.638 9	3.416 2	1.351 9	1.878 5
3	37	3	28	9	77	33.766 2	3.233 7	10.456 9	2.561 9	4.081 7	3.533 2
4	98	2	89	8	197	94.923 9	3.233 7	9.462 1	2.384 7	3.967 8	3.533 2
5	38	2	37	3	80	37.500 0	0.500 0	0.250 0	1.186 1	0.210 8	1.524 2
6	36	3	35	4	78	35.500 0	0.500 0	0.250 0	1.613 6	0.155 0	1.363 3
7	56	8	55	9	128	55.500 0	0.500 0	0.250 0	3.714 6	0.067 3	1.144 1
8	97	18	83	22	220	94.090 9	2.910 4	8.468 1	8.202 2	1.032 4	1.425 9
9	24	12	22	22	72	19.000 0	5.000 0	25.000 0	4.549 3	5.495 4	3.001 0
10	72	8	19	11	110	66.181 8	5.818 1	33.850 3	3.146 3	10.758 8	6.354 7
11	24	1	23	5	50	23.500 0	0.500 0	0.250 0	0.959 2	0.260 6	1.684 0
合计	558	63	451	101	1 173	553.300 2	24.700 4	93.139 2	31.984 0	28.422 8	2.106 2

表 3 11 项安全性研究的 Meta 分析
Table 3 Meta analysis on 11 safety research findings

K	a_i	d_i	c_i	d_i	N_i	E_i	a_i-E_i	$(a_i-E_i)^2$	V_i	$(a_i-E_i)^2/V_i$	OR_i
1	5	25	4	25	59	4.576 3	0.423 7	0.179 6	1.934 1	0.092 9	1.244 9
2	3	53	3	61	120	4.200 0	-1.200 0	1.440 0	1.430 6	1.006 6	2.313 5
3	3	37	3	34	77	4.675 4	-1.675 4	2.807 0	1.399 2	2.006 2	3.311 4
4	22	78	29	68	197	25.888 4	-3.888 4	15.119 7	9.495 3	1.592 4	1.506 1
5	2	38	3	37	80	2.500 0	-0.500 0	0.250 0	1.186 7	0.210 7	1.523 9
6	0	39	0	39	78	0.500 0	-0.500 0	0.250 0	0.253 3	0.987 0	7.198 7
7	8	56	8	56	128	8.000 0	0.000 0	0.000 0	3.527 6	0.000 0	0.000 0
8	9	106	9	96	220	9.409 1	-0.409 1	0.167 4	4.142 1	0.040 5	1.103 9
9	0	36	0	36	72	0.500 0	-0.500 0	0.250 0	0.253 6	0.985 8	7.182 2
10	15	65	7	23	110	16.000 0	-1.000 0	1.000 0	3.523 0	0.283 9	1.328 2
11	3	22	4	21	50	3.500 0	-0.500 0	0.250 0	1.535 8	0.162 8	1.384 8
合计	70	555	70	496	1 191	79.749 2	-9.749 2	21.713 7	28.681 3	7.368 8	3.754 7

3 讨论

Meta 分析（荟萃分析）自 20 世纪 90 年代问世以来其理念已得到极大发展。在治疗上国际公认 RCT 和 CCT 的系统评价结果是证明某种疗法的有效性和安全性最可靠的依据（金标准）^[14]。它打破了传统的陈旧性临床科研模式，强调了临床科研必须遵循客观事实，具备客观证据，分析统计临床资料和临床研究成果还要综合多个同类研究结果，获得真实结果，对临床医疗和卫生决策及个体治疗原则有重要的参考价值。目的是要尽最大可能为每个

患者选择最有效、最安全、最经济的治疗方案，选择适度医疗和适宜技术，从“经验医学”到“临床证据”的转变，可以最大程度地避免临床决策失误，并使有限的资源收到最大效益，这是一种科学的决策方法。

本研究对所收集 11 篇文献研究显示，比索洛尔治疗原发性高血压的疗效和不良反应率与其他常用抗高血压药比较均无显著差别。降压效果不比其他抗高血压药物差。通过 Meta 分析发现，比索洛尔耐受性好、安全性高，与国外文献报道一致^[1-11]。

本研究纳入 11 篇文献虽然均采用了随机分组和平行对照的方法,且试验组和对照组在病种、性别、年龄及病情程度等方面分布均衡,具有可比性。不良反应发生率与其他抗高血压药比较均无显著差异。多数患者能耐受,无一例因不良反应中止治疗。

但是,Meta 分析本质上是一种观察性研究,在 Meta 分析的各个步骤均有可能产生偏倚。Meta 分析中的偏倚大致可分抽样偏倚、选择偏倚和研究性偏倚 3 类^[14]。其中文章发表偏倚的原因有,阳性结果更易发表,研究资金由制药公司赞助,各文献收录标准的差异,疗效判断指标的某些选择易于出现阳性结果,发表机会增多,纳入了方法学质量较差的研究等。鉴于上述原因,本文的分析结果亦可能存在发表性偏倚可能。

总之,比索洛尔是长效 β_1 受体高选择性阻断剂,对治疗原发性高血压患者的疗效确切,耐受性好,不良反应轻微,使用方便,安全有效。

参考文献

- [1] 陈瑞霞,游凯,朱文玲,等.比索洛尔和安替洛尔治疗原发性高血压的随机双盲研究[J].北京医学,1995,17(4):198-200.
- [2] 金翠燕,王宪衍,钱珠,等.比索洛尔与阿替洛尔治疗轻、中度高血压的疗效研究[J].上海第二医科大学学报,1996,16(1):16-19.
- [3] 李茂科,崔铁利,王健民,等.比索洛尔与卡托普利治疗高血压的对比观察[J].临床荟萃,1996,11(20):938-939.
- [4] 胡光,赵长龙.比索洛尔与美托洛尔治疗高血压病的对比研究[J].河北医学,1998,4(3):13-16.
- [5] 李超斌.比索洛尔与美托洛尔治疗原发性高血压的疗效观察[J].河南医药信息,2002,10(16):69.
- [6] 王红勇,杨成明,王旭开,等.国产卡维他洛与比索洛尔治疗高血压的对比研究[J].中国现代医学杂志,2003,13(14):93-94.
- [7] 崔维,黄彦霞.比索洛尔与卡维他洛治疗原发性高血压的对比研究[J].河南医学研究,2003,12(3):259-261.
- [8] 石湘芸.比索洛尔与美托洛尔治疗高血压病的对比研究[J].高血压杂志,2003,11(4):340-345.
- [9] 赵玉娟,蔡伟,李庆英.比索洛尔治疗原发性高血压病的疗效观察[J].天津医药,2006,34(4):247-249.
- [10] 咎焕成,刘贤宁,吴彩霞.比索洛尔治疗原发性高血压 80 例疗效观察[J].陕西医学杂志,2003,32(7):637-639.
- [11] 石海莉,武艳丽.比索洛尔和美托洛尔的降压疗效及安全对比[J].心血管康复医学杂志,2005,14(4):341-343.
- [12] 刘关键,王家良,康德英,等.四格表数据 Meta 分析的简明统计方法[J].华西医科大学学报,2000,31(2):265-268.
- [13] 何成奇,赵晓玲.提高国内随机对照试验 Meta 分析的质量[J].中国临床康复,2003,7(3):66-67.
- [14] 胡燕,徐传新.缬沙坦治疗轻、中度原发性高血压有效性与安全性的 Meta 分析[J].中国药房,2008,19(2):128-131.