

依度沙班对比华法林预防房颤患者卒中疗效及出血风险的Meta分析

滕明义^{1*}, 陈勇川^{2#}(1.赤水市中医医院内科, 贵州 赤水 564700; 2.第三军医大学第一附属医院药学部, 重庆 400038)

中图分类号 R541.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)24-3385-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.24.23

摘要 目的:系统评价依度沙班对比华法林预防房颤患者卒中的疗效及出血风险,为临床提供循证参考。方法:计算机检索Cochrane图书馆、Medline、EMBASE、中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库,纳入依度沙班对比华法林预防房颤患者卒中疗效及出血风险的随机对照试验(RCT),按纳入与排除标准选择文献和提取资料,采用Rev Man 5.3统计软件对卒中发生率和大出血发生率进行Meta分析。结果:共纳入13项RCT,包括24 950例患者。Meta分析结果显示,依度沙班组患者卒中发生率[RR=0.97,95%CI(0.88,1.08), $P=0.60$]和大出血发生率[RR=0.84,95%CI(0.59,1.19), $P=0.33$]与华法林组比较,差异均无统计学意义。但亚组分析表明,当依度沙班日剂量 >30 mg时,依度沙班组卒中发生率显著低于华法林组[RR=0.84,95%CI(0.72,0.97), $P=0.02$];当依度沙班日剂量为30 mg时,依度沙班组大出血发生率显著低于华法林组[RR=0.46,95%CI(0.35,0.61), $P<0.001$],差异均有统计学意义。结论:相较于华法林,较高日剂量(>30 mg)的依度沙班可更有效地预防卒中的发生,而低日剂量(30 mg)的依度沙班可减少大出血风险。

关键词 依度沙班;房颤;大出血;卒中;Meta分析

Meta-analysis of Stroke Efficacy and Bleeding Risk of Edoxaban versus Warfarin in the Prevention of Patients with Atrial Fibrillation

TENG Mingyi¹, CHEN Yongchuan²(1.Dept. of Internal Medicine, Chinese Medical Hospital of Chishui City, Guizhou Chishui 564700, China; 2.Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically review the effect of stroke efficacy and bleeding risk of edoxaban versus warfarin in the prevention of patients with atrial fibrillation, and provide evidence-based reference for clinical treatment. **METHODS:** Retrieved from Cochrane Library, Medline, EMBASE, CJFD, Wangfang Database and VIP Database, randomized controlled trials (RCT) about the stroke efficacy and bleeding risk of edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation were collected. Meta-analysis was performed for the incidences of stroke and excessive hemorrhage by using Rev Man 5.3 software after data extract. **RESULTS:** Totally 13 RCTs were included, involving 24 950 patients. Results of Meta-analysis showed, compared with warfarin group, there were no significant differences in the incidences of stroke [RR=0.97,95%CI(0.88,1.08), $P=0.60$] and excessive hemorrhage [RR=0.84,95%CI(0.59,1.19), $P=0.33$] in edoxaban group. But the subgroup analysis showed, when daily dose of edoxaban was more than 30 mg, the incidence of stroke in edoxaban group was significantly lower than warfarin group [RR=0.84,95%CI(0.72,0.97), $P=0.02$]; when it was 30 mg, the incidence of excessive bleeding in edoxaban group was significantly lower than warfarin group [RR=0.46,95%CI(0.35,0.61), $P<0.001$], the difference was statistically significant. **CONCLUSIONS:** Compared with warfarin, higher doses (>30 mg/d) of edoxaban can more effectively prevent the occurrence of stroke and low doses (30 mg/d) can reduce the risk of excessive bleeding.

KEYWORDS Edoxaban; Atrial fibrillation; Excessive bleeding; Stroke; Meta-analysis

房颤是最常见的心律失常之一,在人群中的发病率约为1%~2%^[1-2]。房颤发生时,心房不能将血液完全排出,导致血液停滞,形成凝块,当凝块转移至脑部则可引起卒中。与普通人群相比,房颤患者发生卒中风险增加2~17倍^[3],因此指南建议使用抗凝药物预防和减少房颤患者发生卒中^[4]。华法林是房颤患者目前临床应用最多的抗凝药物,但由于其治疗窗窄,易引发出血事件,并且与较多的药物及食物存在相互作用,使

其临床应用受限^[5]。为此,近年来开发了一系列的新型口服抗凝药物,其中依度沙班是继达比加群、利伐沙班和阿哌沙班之后又一个获得美国食品与药品管理局(FDA)批准的新型口服抗凝药。国外已开展了多项随机对照试验(RCT),对依度沙班用于房颤患者预防卒中疗效及出血风险进行评价,但各研究间报道的结论不一致,且各研究较为分散、样本量偏小、临床参考价值有限^[6-8]。因此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了依度沙班对比华法林预防房颤患者卒中的疗效及出血风险,以期临床提供可靠的循证证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

* 副主任医师。研究方向:心血管病。电话:0851-22889726。E-mail:tengmingyif@163.com

通信作者:副主任药师,硕士生导师。研究方向:医院药学。电话:023-68754462。E-mail:zwmcy@163.com

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的RCT, 无论是否采用分配隐藏或实施盲法, 语种设定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 房颤患者, 年龄 ≥ 18 岁, 性别不限, 非瓣膜性房颤患者卒中一级预防风险评估(CHADS2)得分 ≥ 1 。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予依度沙班治疗, 对照组患者依据国际标准化比值(INR)给予华法林治疗, 疗程不限。

1.1.4 结局指标 以卒中(包括体循环栓塞)发生率为主要疗效指标, 大出血发生率为主要安全性指标, 并以药物不同剂量进行亚组分析。

1.1.5 排除标准 ①非RCT、非治疗性试验、动物实验、细胞学实验、个案报道等; ②对照组为安慰剂或其他抗血栓药物; ③随访时间 < 12 周。

1.2 检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、Medline、EMBase、中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库, 并追查了所有纳入文献的参考文献。中文检索词包括“依度沙班”“抗血栓药物”“房颤”; 英文检索词包括“Edoxaban”“Antithrombotics”“Atrial fibrillation”。检索方式包括主题词检索和自由词检索, 检索年限均从各数据库建库起至2016年2月。

1.3 资料提取

首先, 依据纳入和排除标准, 由两位研究者通过阅读题目和摘要对文献进行独立评价, 排除不符合纳入标准的文献后, 继续阅读全文, 最终确定是否纳入。然后, 交叉核对筛选的结果, 如果有不同意见则通过讨论或征求第三方协助裁决。提取的信息包括: 文献的一般资料(作者、发表年份、研究类型/地区、药物剂量、随访时间)、患者基本特征、质量评价指标和结局评价指标等。

区、药物剂量、随访时间)、患者基本特征、质量评价指标和结局评价指标等。

1.4 质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0版偏倚风险评价工具从以下6个方面进行评价: 随机方法、分配隐藏、参与者与实施者盲法、结果数据的完整性、选择性报道结果、其他偏倚。

1.5 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.3统计软件进行分析。选择相对危险度(RR)及95%置信区间(CI)为效应指标。纳入研究间的异质性采用 q 检验, $P < 0.1$ 为显著性水准, 异质性大小以 I^2 值表示(范围0~100%)。经 q 检验, 若差异无统计学意义($P \geq 0.1$ 或 $P < 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$), 选用固定效应模型进行分析; 若差异有统计学意义($P < 0.1$ 且 $I^2 \geq 50\%$), 则选用随机效应模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

共检索出英文文献155篇, 中文文献12篇, 剔除非RCT后, 英文文献剩余6篇, 中文文献剩余0篇, 详细阅读英文文献摘要或全文, 发现内容重复的1篇, 最终共纳入5篇(项)研究。其中, 3篇文献采用2个依度沙班剂量试验组进行研究, 1篇文献采用3个依度沙班剂量试验组进行研究, 1篇文献采用4个依度沙班剂量试验组进行研究, 5篇文献均以华法林作为对照组, 因此本文按13项研究(24 950例患者)进行统计分析。纳入研究基本信息见表1。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	组别	试验类型/地区	例数	年龄/岁	女性例数/占比/%	体质量/kg	CHADS2评分	药物剂量	随访时间
Chung N (2011)-1 ^[6]	依度沙班组	多中心	79	64.9 \pm 9.1	28(35.4)	70.5 \pm 11.6	2.0 \pm 1.1	30 mg, qd	3个月
	华法林组		75	64.5 \pm 9.5	28(37.3)	68.1 \pm 12.1	1.8 \pm 1.1	据INR值调整剂量	3个月
Chung N (2011)-2 ^[6]	依度沙班组	多中心	80	65.9 \pm 7.7	25(31.2)	71.5 \pm 12.1	1.9 \pm 1.0	60 mg, qd	3个月
	华法林组		75	64.5 \pm 9.5	28(37.3)	68.1 \pm 12.1	1.8 \pm 1.1	据INR值调整剂量	3个月
Giugliano RP (2013)-1 ^[7]	依度沙班组	多中心	7 034	72	2 730(38.8)		2.8 \pm 1.0	30 mg, qd	1 022 d
	华法林组		7 036	72	2 641(37.5)		2.8 \pm 1.0	据INR值调整剂量	1 022 d
Giugliano RP (2013)-2 ^[7]	依度沙班组	多中心	7 035	72	2 669(37.9)		2.8 \pm 1.0	60 mg, qd	1 022 d
	华法林组		7 036	72	2 641(37.5)		2.8 \pm 1.0	据INR值调整剂量	1 022 d
Shimada YJ (2015)-1 ^[8]	依度沙班组	多中心	653	71	192(29.4)		2.8 \pm 1.0	30 mg, qd	2.8年
	华法林组		644	71	177(27.5)		2.8 \pm 0.9	据INR值调整剂量	2.8年
Shimada YJ (2015)-2 ^[8]	依度沙班组	多中心	646	72	176(27.2)		2.9 \pm 1.0	60 mg, qd	2.8年
	华法林组		644	71	177(27.5)		2.8 \pm 0.9	据INR值调整剂量	2.8年
Weitz JI (2010)-1 ^[9]	依度沙班组	多中心	244	64.8 \pm 8.8	94(38.5)	87.8 \pm 18.0		30 mg, bid	12周
	华法林组		250	66.0 \pm 8.5	99(39.6)	88.0 \pm 18.6		据INR值调整剂量	12周
Weitz JI (2010)-2 ^[9]	依度沙班组	多中心	235	65.2 \pm 8.3	95(40.4)	89.0 \pm 17.6		30 mg qd	12周
	华法林组		250	66.0 \pm 8.5	99(39.6)	88.0 \pm 18.6		据INR值调整剂量	12周
Weitz JI (2010)-3 ^[9]	依度沙班组	多中心	180	64.7 \pm 9.0	64(36.7)	88.6 \pm 18.2		60 mg, bid	12周
	华法林组		250	66.0 \pm 8.5	99(39.6)	88.0 \pm 18.6		据INR值调整剂量	12周
Weitz JI (2010)-4 ^[9]	依度沙班组	多中心	234	64.9 \pm 8.8	79(33.8)	87.8 \pm 17.9		60 mg, qd	12周
	华法林组		250	66.0 \pm 8.5	99(39.6)	88.0 \pm 18.6		据INR值调整剂量	12周
Yamashita T (2012)-1 ^[10]	依度沙班组	日本	131	69.4	21(16.0)	65.8	1.9	30 mg, qd	12周
	华法林组		129	68.8	22(17.1)	68.8	2.2	据INR值调整剂量	12周
Yamashita T (2012)-2 ^[10]	依度沙班组	日本	134	69.5	25(18.7)	63.8	2.1	45 mg, qd	12周
	华法林组		129	68.8	22(17.1)	68.8	2.2	据INR值调整剂量	12周
Yamashita T (2012)-3 ^[10]	依度沙班组	日本	131	68.4	24(18.3)	66.0	2.1	60 mg, qd	12周
	华法林组		129	68.8	22(17.1)	68.8	2.2	据INR值调整剂量	12周

2.2 方法学质量评价结果

13项研究均提及了随机, 6项研究提及分配隐藏^[6, 9], 所有研究均实施双盲, 但均无不完整数据报道、选择性报道研究结

果和其他偏倚。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 卒中发生率 8项研究报道了卒中发生率^[7-9], 各研究间

无统计学异质性($P=0.06, I^2=49\%$),采用固定效应模型分析,详见图1。Meta分析结果显示,依度沙班组卒中发生率与华法林组比较,差异无统计学意义[RR=0.97, 95%CI(0.88, 1.08), $P=0.60$]。纳入的8项研究中,3项研究依度沙班日剂量为30 mg,5项研究依度沙班日剂量>30 mg。按照两种不同剂量进行亚组分析,结果显示:当依度沙班日剂量为30 mg时,依度沙班组卒中发生率与华法林组比较,差异无统计学意义[RR=1.11, 95%CI(0.97, 1.28), $P=0.14$];当依度沙班日剂量>30 mg时,依度沙班组卒中发生率显著低于华法林组,差异有统计学意义[RR=0.84, 95%CI(0.72, 0.97), $P=0.02$]。

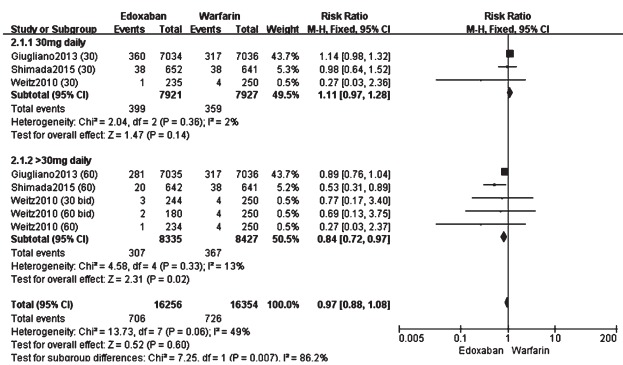


图1 两组患者卒中发生率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of stroke in 2 groups

2.3.2 大出血发生率 13项研究报道了大出血发生率^[1-11],各研究间有统计学异质性($P<0.001, I^2=83\%$),采用随机效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,依度沙班组大出血发生率与华法林组比较,差异无统计学意义[RR=0.84, 95%CI(0.59, 1.19), $P=0.33$]。纳入的13项研究中,5项研究依度沙班日剂量为30 mg,8项研究依度沙班日剂量>30 mg。按照两种不同剂量进行亚组分析,结果显示:当依度沙班日剂量为30 mg时,依度沙班组大出血发生率显著低于华法林组,差异有统计学意义[RR=0.46, 95%CI(0.35, 0.61), $P<0.001$];当依度沙班日剂量>30 mg时,依度沙班组大出血发生率与华法林组比较,差异无统计学意义[RR=1.24, 95%CI(0.77, 2.02), $P=0.38$]。

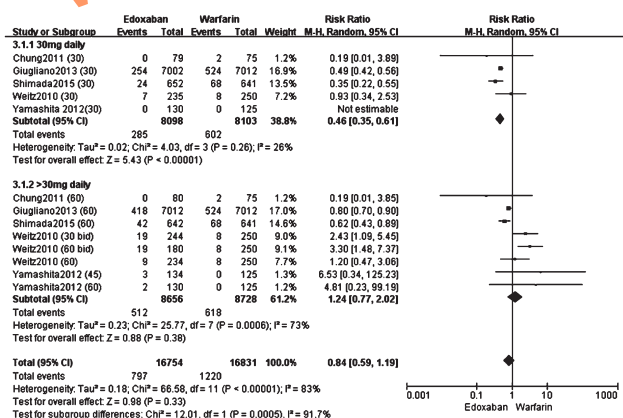


图2 两组患者大出血发生率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of excessive bleeding in 2 groups

2.4 发表偏倚分析

选择卒中发生率和出血发生率为指标,以各研究的RR值为横坐标,RR对数值标准误SE(logRR)为纵坐标绘制倒漏斗图

图,详见图3、图4。由图3可知,大部分点位于95%CI内,但分布在垂直线左侧的点明显比右侧多,说明依度沙班对房颤患者卒中发生率的结论可能存在一定的偏倚;由图4可知,各点垂直线左右分布较均匀,说明依度沙班对房颤患者大出血发生率的结论存在发表偏倚的可能性较小。

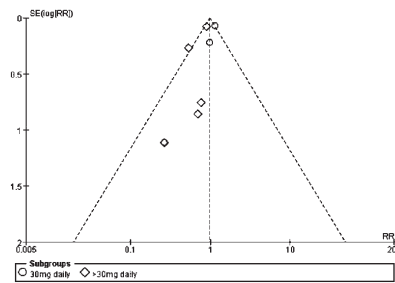


图3 卒中发生率的倒漏斗图

Fig 3 Inverted funnel plot of the incidence of stroke

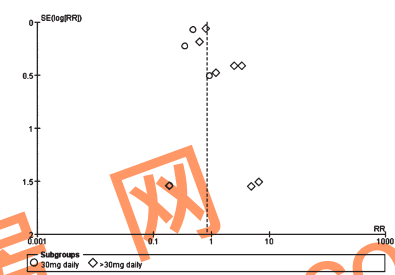


图4 大出血发生率的倒漏斗图

Fig 4 Inverted funnel plot of the incidence of excessive bleeding

3 讨论

本次Meta分析采用卒中发生率作为主要疗效指标,大出血发生率作为主要安全性指标,主要原因:(1)卒中是房颤患者血栓栓塞性并发症最常见的表现类型。在非瓣膜房颤患者中,缺血性卒中的年发生率约为5%,是无房颤患者的2~7倍;瓣膜性房颤卒中发生率是无房颤患者的17倍,并且随着年龄的增长,这种风险进一步增高,房颤所致卒中占所有卒中的20%^[11-14]。此外,房颤相关卒中与非房颤相关的卒中相比,症状更重,常为致死性卒中,且更容易复发,死亡率为非房颤相关卒中的2倍,医疗费用为非房颤相关卒中的1.5倍^[15]。因此,本研究以卒中发生率作为主要疗效指标。(2)抗凝治疗是预防房颤患者卒中的重要措施,但抗凝同时亦将增加出血风险。相关研究显示,出血与不良预后直接相关^[16-17],而患者的临床症状也因出血量不同存在明显差异,特别是大出血可导致患者的血红蛋白迅速下降,直接造成血流动力学不稳定,从而发生休克,甚至危及生命^[18]。因此,本研究以大出血发生率作为主要安全性指标。

本次研究结果表明,尽管纳入的多项研究表明依度沙班组卒中发生率和出血发生率低于华法林组,但Meta分析结果仍然没有达到统计学差异的折点(P 值分别为0.60和0.33),主要原因可能是纳入的研究大多考察了多种给药剂量,而剂量本身是药效的重要影响因素,将全部剂量综合分析时,各研究异质性较大(I^2 为49%和83%),临床效应差异不易显现,因此本次Meta分析对纳入的研究按照不同剂量进行了亚组分析。

卒中发生率亚组分析发现,相对于华法林,低剂量的依度沙班(日剂量为30 mg)不能显著降低卒中发生率,异质性较整

体分析明显降低($I^2=2\%$);较高剂量依度沙班组(日剂量>30 mg)卒中发生率则明显低于华法林组,异质性较整体分析也明显降低($I^2=13\%$)。该结果一方面提示,组间采用不同的给药剂量是各研究的异质性来源之一;另一方面说明较高剂量依度沙班组的疗效优势可能是由其本身的药理机制所决定。依度沙班为凝血因子Xa的高特异性直接抑制剂,它在内源性和外源性两条凝血途径的会聚点发挥作用,无需抗凝血酶原III的参与而直接发挥抗凝作用,可抑制游离的凝血因子Xa、凝血酶IIa以及凝血酶诱导的血小板聚集^[19],因此临床应用依度沙班时应注意剂量的选择。

大出血发生率亚组分析发现,相对于华法林,较高剂量(日剂量>30 mg)的依度沙班组大出血发生率与华法林组无显著性差异,异质性较整体分析有所降低($I^2=73\%$);低剂量(日剂量为30 mg)的依度沙班组大出血发生率则明显低于华法林组,异质性较整体分析明显降低($I^2=26\%$)。该结果同样提示组间采用不同的给药剂量是各研究的异质性来源之一。由于华法林几乎完全通过肝脏代谢清除,药物活性易受肝药酶影响,而且其血浆蛋白结合率高达98%~99%,导致华法林的药物活性个体差异大,治疗窗窄,易引发出血事件;而依度沙班大多以原型存在于血浆中,很少一部分通过CYP3A4代谢,血浆蛋白结合率约为55%,且食物不影响其吸收^[20-21]。体外研究显示,依度沙班不抑制CYP1A2、2A6、2B6、2C8/9、2C19、2D6、2E1、3A4的活性,也不诱导CYP1A2、CYP3A4或者是P-糖蛋白转运体的活性^[22]。因此,相对于华法林,依度沙班可能与其他药物及食物较少存在相互作用,这也可能是低剂量的依度沙班大出血发生率显著低于华法林的原因之一。

综上所述,相较于华法林,较高剂量的依度沙班可更有效地预防卒中的发生,而低剂量的依度沙班可减少大出血风险,因此依度沙班可为房颤患者治疗提供新的参考。但值得注意的是,倒漏斗图分析提示纳入的文献可能存在发表偏倚,因此还需要更多前瞻性、大样本的RCT,使研究结果更具客观性和可靠性。

参考文献

[1] Hu D, Sun Y. Epidemiology, risk factors for stroke, and management of atrial fibrillation in China[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(10):865.

[2] Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. American heart association/American college of cardiology foundation guide to warfarin therapy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(9):1 633.

[3] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation; a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the heart rhythm society[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(21):e1.

[4] 黄从新,张澍,黄德嘉,等.心房颤动:目前的认识和治疗建议:2015[J]. *中华心律失常学杂志*, 2015, 19(5):321.

[5] Keeling D, Baglin T, Tait C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition[J]. *Br J Haematol*, 2011, 154(3): 311.

[6] Chung N, Jeon HK, Lien LM, et al. Safety of edoxaban, an oral factor X_a inhibitor, in Asian patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 105(3):535.

[7] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(22):2 093.

[8] Shimada YJ, Yamashita T, Koretsune Y, et al. Effects of regional differences in Asia on efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin-insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial[J]. *Circ J*, 2015, 79(12):2 560.

[9] Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor X_a inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation [J]. *Thromb Haemost*, 2010, 104(3):633.

[10] Yamashita T, Koretsune Y, Yasaka M, et al. Randomized, multicenter, warfarin-controlled phase II study of edoxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *Circ J*, 2012, 76(8):1 840.

[11] Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The college of French cardiologists[J]. *Circulation*, 1999, 99(23):3 028.

[12] Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the manitoba follow-up study[J]. *Am J Med*, 1995, 98(5):476.

[13] Andreas L, Gadrin B, Stuart C, et al. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials[J]. *Arch Intern Med*, 1994, 154(13):1 449.

[14] Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation[J]. *Lancet*, 1987, 1(8 532): 526.

[15] Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the joint task force on the management of valvular heart disease of the European society of cardiology (ESC) and the European association for cardio-thoracic surgery (EACTS) [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 42(4): S1.

[16] Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 2006, 114(8):774.

[17] Arant CB, Wessel TR, Olson MB, et al. Hemoglobin level is an independent predictor for adverse cardiovascular outcomes in women undergoing evaluation for chest pain: results from the national heart, lung, and blood institute women's ischemia syndrome evaluation study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(11):2 009.

[18] Bassand JP. Bleeding and transfusion in acute coronary syndromes: a shift in the paradigm[J]. *Heart*, 2008, 94(5): 661.

[19] Cabral KP. Pharmacology of the new target-specific oral anticoagulants[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2013, 36(2): 133.

[20] Mendell J, Noveck RJ, Shi M. A randomized trial of the

利多卡因复合罗哌卡因组方麻醉有效性与安全性的系统评价

陈吉生^{1,2*}, 柯少冰³(1.广东药科大学附属第一医院, 广州 510080; 2.广东药科大学临床药学与药事管理系, 广州 510080; 3.广东药科大学药学院, 广州 510080)

中图分类号 R982 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)24-3389-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.24.24

摘要 目的:系统评价利多卡因复合罗哌卡因组方麻醉有效性与安全性,为研发新的复方麻醉制剂提供循证参考。方法:从中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库、PubMed、EBSCO中检索利多卡因复合罗哌卡因对比单用利多卡因或单用罗哌卡因进行手术麻醉的随机对照试验(RCT),提取资料并评价质量后,采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.0统计软件进行Meta分析。结果:共纳入30项RCT,合计2 442例患者。Meta分析结果显示,利多卡因+罗哌卡因 vs. 利多卡因:起效时间6.77 min vs. 7.11 min [MD=-0.29, 95% CI(-0.43, -0.16), $P<0.001$], 维持时间5.11 h vs. 2.11 h [MD=3.13, 95% CI(3.02, 3.25), $P<0.001$], 不良反应发生率28.6% vs. 44.6% [MD=0.43, 95% CI(0.31, 0.62), $P<0.001$]; 利多卡因+罗哌卡因 vs. 罗哌卡因:起效时间9.49 min vs. 15.85 min [MD=-4.43, 95% CI(-4.63, -4.22), $P<0.001$], 维持时间4.84 h vs. 6.79 h [MD=-0.61, 95% CI(-0.71, -0.51), $P<0.001$], 不良反应发生率44.8% vs. 48.1% [MD=0.82, 95% CI(0.56, 1.19), $P=0.30$]。敏感性分析显示结果均呈稳定性。结论:利多卡因复合罗哌卡因进行手术麻醉具有起效快、维持时间长的特点,可减少两者单用的不良反应,发挥各自的优点。

关键词 利多卡因;罗哌卡因;循证药学;Meta分析

Effectiveness and Safety of Combination Prescription of Lidocaine with Ropivacaine for Anesthesia: A Systematic Review

CHEN Jisheng^{1,2}, KE Shaobing³(1.The First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, China; 2.Dept. of Clinical Pharmacy and Pharmacy Administration, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, China; 3.College of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the effectiveness and safety of combination prescription of lidocaine with ropivacaine for anesthesia, and provide evidence-based reference for developing new compound preparation. METHODS: Retrieved from CJFD, Wanfang Database, VIP, PubMed and EBSCO, randomized controlled trials (RCT) about lidocaine combined with ropivacaine versus lidocaine alone or ropivacaine alone for anesthesia were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.0 software provided by the Cochrane Collaboration after data extracting and quality evaluating. RESULTS: Totally 30 RCT were included, involving 2 442 patients. Results of Meta-analysis showed, lidocaine+ropivacaine vs. lidocaine: onset time was 6.77 min vs. 7.11 min [MD=-0.29, 95% CI(-0.43, -0.16), $P<0.001$], maintenance time was 5.11 h vs. 2.11 h [MD=3.13, 95% CI(3.02, 3.25), $P<0.001$] and the incidence of adverse reactions was 28.6% vs. 44.6% [MD=0.43, 95% CI(0.31, 0.62), $P<0.001$]; lidocaine+ropivacaine vs. ropivacaine: onset time was 9.49 min vs. 15.85 min [MD=-4.43, 95% CI(-4.63, -4.22), $P<0.001$]; maintenance time was 4.84 h vs. 6.79 h [MD=-0.61, 95% CI(-0.71, -0.51), $P<0.001$]; the incidence of adverse reactions was 44.8% vs. 48.1% [MD=0.82, 95% CI(0.56, 1.19), $P=0.30$]. Sensitivity analysis showed that the results were in stability. CONCLUSIONS: Lidocaine combined with ropivacaine shows rapid onset and long duration in anesthesia, and it can reduce adverse reactions play their respective advantages.

KEYWORDS Lidocaine; Ropivacaine; Systematic review; Meta-analysis

我国国家食品药品监督管理总局已批准利多卡因和布比卡因的复方制剂上市,但目前国内外却未见罗哌卡因和利多

卡因的复方制剂上市。结合利多卡因和罗哌卡因两种药物的特点,如果联合应用于麻醉,能否发挥利多卡因起效快、弥散

safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of edoxaban, an oral factor X_a inhibitor, following a switch from warfarin[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75(4): 966.

[21] Parasrampur DA, Weilert D, Maa JF, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the nonvitamin K antagonist oral anticoagulant edoxaban when administered alone or after switching from rivaroxaban or dabigatran

etexilate in healthy subjects[J]. *Clin Drug Invest*, 2016, 36(2): 127.

[22] Mendell J, Zahir H, Matsushima N, et al. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving p-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor X_a inhibitor[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2013, 13(5): 331.

*主任药师。研究方向:临床药学与药事管理。电话:020-87622305。E-mail: cjslym@163.com

(收稿日期:2016-02-29 修回日期:2016-06-22)

(编辑:申琳琳)