

普萘洛尔预防偏头痛疗效及不良反应的 Meta 分析

郭益邑 韩喜梅 满玉红 于挺敏

【摘要】 目的 系统评价普萘洛尔与安慰剂及氟桂利嗪对比预防偏头痛的疗效与安全性。**方法** 计算机检索 MEDLINE 数据库(1988.3~2011.4)、EMBASE(1988.3~2011.4)、Cochrane 图书馆(1999.7~2011.4)、CALIS 外文期刊网(1988.3~2011.4)、中国期刊全文数据库(CNKI,1988.3~2011.4)及中文科技期刊全文数据库(VIP,1988.3~2011.4),并追索已获文献的参考文献,纳入普萘洛尔与安慰剂或氟桂利嗪比较的随机对照试验(RCT)。由2名研究者独立进行质量评价及数据提取,采用 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入6项 RCT,合计1173例患者。Meta 分析结果显示:普萘洛尔预防治疗偏头痛有效率高于安慰剂($OR = 2.13, 95\% CI 1.45 \sim 3.14, P = 0.0001$),与氟桂利嗪相比无统计学差异($OR = 0.69, 95\% CI 0.36 \sim 1.32, P = 0.26$)。普萘洛尔的不良反应发生率高于安慰剂($P < 0.00001$),与氟桂利嗪相当($P = 0.81$)。**结论** 普萘洛尔预防治疗偏头痛疗效优于安慰剂,与氟桂利嗪相当,不良反应发生率高于安慰剂,与氟桂利嗪相当。受纳入研究的数量及样本量影响,上述结论仍需要更多的随机对照试验进一步验证。

【关键词】 普萘洛尔; 氟桂利嗪; 偏头痛; Meta 分析; 预防

The efficacy and safety of propranolol in migraine prophylaxis: a Meta-analysis GUO Yi-yi, HAN Xi-mei, MAN Yu-hong, YU Ting-min. Department of Neurology, Second Hospital, Jilin University, Changchun 130041, China

Corresponding author: YU Ting-min, Email: ytm_396@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of propranolol versus placebo and flunarizine for migraine prophylaxis. **Methods** Such databases as The Cochrane Library (1999.7-2011.4), MEDLINE (1988.3-2011.4), CALIS(1988.3-2011.4), CNKI(1988.3-2011.4) and VIP Database (1988.3-2011.4) were searched, and the references of all included studies were also traced. Quality assessment and data extraction were conducted by two reviewers independently. Meta-analysis were conducted by using RevMan 5.0 software. **Results** A total of 6 RCTs involving 1173 patients were included. The results of meta-analyses showed that the responder rate of propranolol is higher than placebo ($OR = 2.13, 95\% CI 1.45-3.14, P = 0.0001$), and equal to flunarizine ($OR = 0.69, 95\% CI 0.36-1.32, P = 0.26$). The rate of adverse events is higher than placebo ($P < 0.00001$), and is similar with flunarizine ($P = 0.81$). **Conclusions** As current evidence shows, the efficacy of propranolol for migraine prophylaxis is better than placebo and as good as flunarizine. However, the results should be interpreted with caution because of the quantity and sample size of the included trials. More high quality studies are needed to further prove the results.

【Key words】 Propranolol; Flunarizine; Migraine disorders; Meta-analysis; Prevention

偏头痛是一种常见的原发性头痛,患病率高,给患者、家庭和社会带来了极大的精神和经济负担。2001年世界卫生组织将其列为最致残疾病的

第19位^[1]。因此,对于发作频繁、症状严重或对急性止痛药效果不佳或可能滥用的患者,预防偏头痛发作极为重要。

普萘洛尔作为预防偏头痛发作的一线药物之一,在近年来的临床研究中受到广泛关注。本文通过检索1988年3月到2011年4月公开发表的随机对照临床试验文献,对该药的疗效及耐受性提供系

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.01.025

作者单位:130041 长春,吉林大学第二医院神经内科(郭益邑、满玉红、于挺敏);赤峰市医院神经内科(韩喜梅)

通讯作者:于挺敏,Email:ytm_396@163.com

统评价,以期为临床预防偏头痛发作提供指导。

资料与方法

1. 搜索策略:以“migraine”、“propranolol”、“prophylaxis”等为关键词检索了MEDLINE数据库(1988.3~2011.4)、EMBASE(1988.3~2011.4)、Cochrane图书馆(1999.7~2011.4)及CALIS外文期刊网(1988.3~2011.4)。以“偏头痛”、“普萘洛尔”、“心得安”、“预防”作为检索词检索中国期刊全文数据库(CNKI,1988.3~2011.4)、中文科技期刊全文数据库(VIP,1988.3~2011.4)。并通过已检索的研究、综述及会议报道的参考文献进行补充检索。语言限于英文和中文。

2. 纳入标准:(1)随机临床对照研究:①随机抽样,②安慰剂或氟桂利嗪对照,③临床研究;(2)试验对象为根据国际头痛协会(IHS)制定的偏头痛诊断标准诊断为先兆或无先兆偏头痛患者。

3. 排除标准:(1)受试者为非偏头痛患者;(2)开放试验:①未采用盲法;②无对照。

4. 文献质量评估:纳入研究的方法学质量评价参照修改后的Jadad评分标准^[2],1~3分视为低质量,4~7分视为高质量。本次分析纳入的文献评分均>5分。

5. 数据提取:由2位研究者独立阅读所获文献题目和摘要,按照纳入标准排除不符合的文献,并交叉核对,如有分歧讨论决定是否纳入。提取资料主要包括:(1)一般资料:题目、作者姓名、发表日期和文献来源;(2)研究特征:研究对象的一般情况、干预措施。(3)结局测量指标:有效率(发作频率减少50%以上)。

6. 指标评价:(1)疗效评价指标:治疗前后的有效率(发作频率减少50%以上)。(2)不良反应:不良反应发生率。

7. 统计学方法:统计软件采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.0。计数资料用比值比(OR)以及95%可信区间(confidence intervals, CI)表示; χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$;同时采用 I^2 定量分析异质性大小,检验水准设为50%,即如果 $I^2 < 50%$ 时,认为各研究结果之间无显著异质性,则采用基于固定效应模型(fixed effect model, FEM)的peto法进行定量合并分析;当 $I^2 \geq 50%$ 时,认为研究结果之间有显著异质性,采用基于随机效应模型(random effect model, REM)的inverse variance (IV)法进行合并

分析。

结果

一、文献检索结果及质量评估

1. 文献检索结果:初检到相关文献773篇,根据纳入标准,阅读文题和摘要排除重复发表、非临床研究文献,得到67篇文献,进一步阅读全文排除不符合纳入标准的文献后得到8篇文献,根据改良的Jadad文献质量评定标准,去掉2篇评分为2分的低质量文献,共纳入6篇Jadad评分5~7分的高质量文献进行分析(图1)。合计1173例患者。

2. 纳入文献的一般特征和质量评价:共纳入6篇文献(表1),其中3篇为普萘洛尔与安慰剂对照研究^[3-5],3篇为普萘洛尔与氟桂利嗪的对照研究^[6-8];纳入研究的干预措施均为口服给药,普萘洛尔的剂量为30~160 mg/d,氟桂利嗪为5~10 mg/d;疗程6~26周;患者年龄为12~65岁。

纳入的6项研究均为随机双盲对照试验,按修改后的Jadad评分标准,1篇文献评分为7分^[7],1篇文献评分为6分^[4],4篇评分为5分^[3,5,6,8]。

二、统计分析结果

1. 疗效评价:(1)与安慰剂对比:纳入研究中有3篇^[3-5]对普萘洛尔与安慰剂的有效率进行比较,各研究间无统计学异质性($I^2=0%$, $P=0.45$),采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示:普萘洛尔预防治疗偏头痛的有效率高于对照组,差异有统计学意义($OR=2.13$,95% CI 1.45~3.14, $P=0.0001$)(图2)。

(2)与氟桂利嗪对比:纳入研究中有3篇^[6-8]对普萘洛尔与氟桂利嗪的有效率进行比较,各研究间存在统计学异质性($I^2=50%$, $P=0.13$),但从临床意义上看可以合并,采用随机效应模型进行Meta分析,结果显示:普萘洛尔预防治疗偏头痛的有效率略低于氟桂利嗪,但差异无统计学意义($OR=0.69$,95% CI 0.36~1.32, $P=0.26$)(图3),即普萘洛尔与氟桂利嗪预防偏头痛的有效率无统计学差异。

2. 不良反应:(1)与安慰剂对照:有2项研究^[3,4]对总的不良反应进行了记录,各研究间无统计学异质性($I^2=0%$, $P=0.90$),采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示:普萘洛尔总的不良反应发生率高于安慰剂($P<0.00001$),常见的不良反应主要有疲劳、恶心、嗜睡失眠、感觉异常、味觉改变、厌食、胃部不适、记忆力减退。见图4。

表1 纳入文献的一般特征

纳入研究	研究对象	干预措施(T/C)	剂量用法	疗程	病例数(T/C)
Diener 1996	有/无先兆偏头痛	普萘洛尔/安慰剂	120 mg/d	12周	78/55
Diener 2004	有/无先兆偏头痛	普萘洛尔/安慰剂	160 mg/d	26周	143/143
杨阳 2006	普通/典型偏头痛	普萘洛尔/安慰剂	30~90 mg/d	3个月	32/28
Diener 2002	普通/典型偏头痛	普萘洛尔/氟桂利嗪	160 mg/d vs. 10 mg/d	14周	270/275
Ludin 1989	普通/典型偏头痛	普萘洛尔/氟桂利嗪	120 mg/d vs. 10 mg/d	4个月	32/27
朱敬伟 2005	普通/典型偏头痛	氟桂利嗪/普萘洛尔	10 mg/d vs. 30 mg/d	9周	50/40

纳入研究	年龄	性别(例,男/女)	病程	测量指标
Diener 1996	18~60岁	18/60 vs. 14/41	≥12个月	有效率、不良反应
Diener 2004	12~65岁	34/109 vs. 24/119	≥12个月	有效率、不良反应
杨阳 2006	44~53岁	0/32 vs. 0/28	4~30年	有效率、不良反应
Diener 2002	18~65岁	45/225 vs. 50/225	≥12个月	有效率、持续时间、伴随症状、不良反应
Ludin 1989	16~65岁	不详	≥6个月	有效率、不良反应、总体评价
朱敬伟 2005	12~50岁	16/34 vs. 8/32	3个月~20年	有效率、不良反应

表2 敏感性分析

评价指标	干预措施	原始 OR(95% CI)	更换模型 OR(95% CI)	剔除权重最大文献
有效率	普萘洛尔/安慰剂	2.13(1.45~3.14)	2.17(1.46~33.23)	文献≤3
	普萘洛尔/氟桂利嗪	0.69(0.36~31.32)	0.77(0.56~31.04)	文献≤3
不良反应	普萘洛尔/安慰剂	2.93(1.91~34.51)	3.22(1.12~39.25)	文献≤3
	普萘洛尔/氟桂利嗪	0.95(0.65~31.40)	0.95(0.65~31.40)	文献≤3

(2)与氟桂利嗪对照:有2项研究^[6-7]对普萘洛尔与氟桂利嗪预防治疗偏头痛的不良反应进行了对比,各研究间无统计学异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.40$),采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示:普萘洛尔的不良反应发生率与氟桂利嗪相当($P = 0.81$)。见图5。

3. 敏感性分析:普萘洛尔与安慰剂有效率对比研究的各文献间不存在异质性,随机效应模型与固定效应模型所得结果一致,因纳入文献只有3篇,未进行剔除权重最大一篇文献的敏感性分析。普萘洛尔与氟桂利嗪有效率对比研究经改换模型,分析结果不变。普萘洛尔与安慰剂及氟桂利嗪对比的不良反应研究均只有2篇文献纳入,只对其进行更换模型分析,分析结果不变,提示结果稳定(表2)。

讨 论

本系统评价纳入的6项研究^[3-8]均报道了普萘洛尔预防治疗偏头痛的临床疗效,合并分析结果显示普萘洛尔预防偏头痛有效率高于安慰剂,差异有统计学意义,与氟桂利嗪相比无统计学差异。4项研究^[3-4,6-7]报道了不良反应,各研究报道普萘洛尔预防治疗的不良反应主要表现为头晕、疲劳、胃肠道不适、嗜睡、血压下降、味觉改变等,不良反应均为轻到中度,继续用药一段时间或减小剂量后多可消失或自行缓解,无发生严重不良反应的报道。

除本文采用的以发作频率减少50%以上为标准定义的有效率外,一些研究还采用偏头痛平均发作次数、平均发作时间、急性期药物的消耗情况、头痛程度等指标来反映普萘洛尔预防偏头痛的疗效,但由于涉及该内容的研究较少,结果的记录未采用

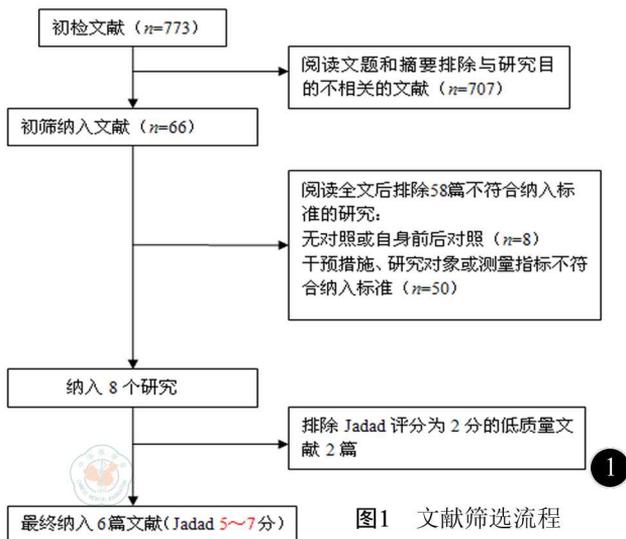


图1 文献筛选流程

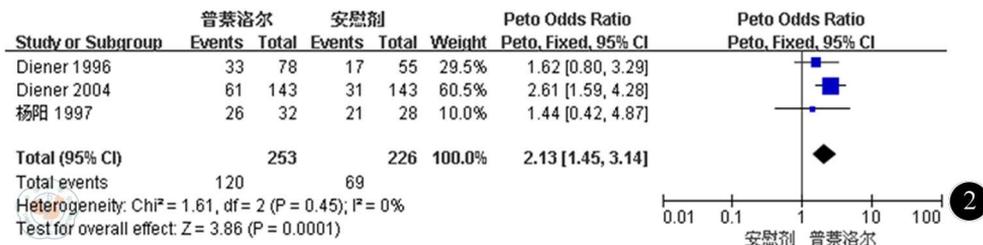


图2 普萘洛尔与安慰剂比较预防治疗偏头痛有效率的Meta分析

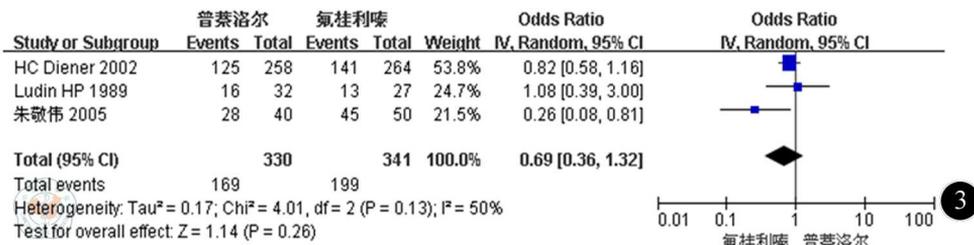


图3 普萘洛尔与氟桂利嗪比较预防治疗偏头痛有效率的Meta分析

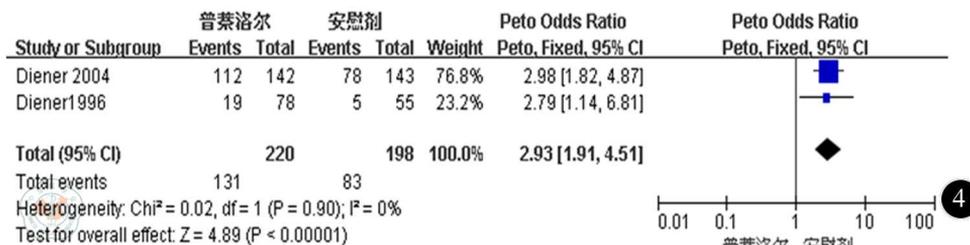


图4 普萘洛尔预防偏头痛副作用的Meta分析

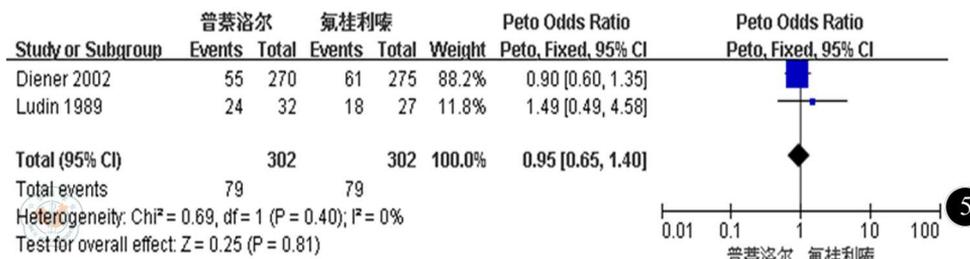


图5 普萘洛尔与氟桂利嗪比较预防偏头痛副作用的Meta分析

统一标准,这些结论有待于更多研究的进一步证实,在此仅作描述性分析;本文纳入的6项研究中有3项^[4,6-7]记载了偏头痛平均发作次数变化,结果表明普萘洛尔可有效减少偏头痛发作次数,其疗效与氟桂利嗪相似;2项研究^[3-4]报道了平均发作时间的变化,结果显示与安慰剂相比,普萘洛尔可明显缩短头痛发作时间;2项研究^[4,7]记载了急性期药物的消耗情况:与安慰剂相比,普萘洛尔可减少急性期药物的消耗,其作用与氟桂利嗪相当;1项研究^[7]表明氟桂利嗪组有22.2%的患者头痛程度减半,普萘洛尔组有28.1%的患者头痛程度减半,差异有统计学意义。

纳入的6篇文献Jadad评分均达到5分以上,质量较高,但除1项研究^[7]外,其余研究在试验设计上没有详细描述,可能存在选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚等,导致试验质量存在一定的问题。各研究所纳入患者的年龄、具体给药剂量和用药时间存在一定差异,从而使各研究存在一定的临床异质性,一定程度上影响了对普萘洛尔预防治疗偏头痛疗效及安全性的评价效度。在以后的临床研究中应注意采用合理的随机分配方法、分配隐藏方案及盲法,统一疗程和剂量,详细记录失访情况,以减少选择性、实施性、测量性等各种偏倚;并应开展大样本、多中心、规范完整记录测量指标的随机对照试验。

综上所述,与安慰剂对比,普萘洛尔预防性治疗偏头痛有效,其有效率类似于氟桂利嗪,未见严重不良反应的报道。但由于纳入的研究数量较少,

对结论的可靠性有一定的影响,有待更多高质量的随机对照试验进一步验证。

参 考 文 献

- [1] Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd ed. Cephalalgia, 2004, 24 Suppl 1: 9-160.
- [2] Jadad AR, Moore A, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary. Control Clin Trials, 1996, 17: 1-12.
- [3] Diener HC, Föh M, Iaccarino C, et al. Cyclandelate in the prophylaxis of migraine: a randomized, parallel, double-blind study in comparison with placebo and propranolol. The Study group. Cephalalgia, 1996, 16: 441-447.
- [4] Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C, et al. Topiramate in migraine prophylaxis--results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. J Neurol, 2004, 251: 943-950.
- [5] 杨阳,汪桂青.心得安预防更年期偏头痛的疗效观察.中国误诊学杂志, 2006, 6: 4760-4761.
- [6] Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E, et al. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. Cephalalgia, 2002, 22: 209-221.
- [7] Ludin HP. Flunarizine and propranolol in the treatment of migraine. Headache, 1989, 29: 219-224.
- [8] 朱敬伟,魏强,闫涛.西比灵治疗偏头痛疗效观察.医药论坛杂志, 2005, 26: 51-52.

(收稿日期:2011-09-01)

(本文编辑:戚红丹)