

## 临床药师参与高血压管理对血压控制的 Meta 分析

王飞, 史长城, 朱洁瑾, 严伟\* (杭州市第一人民医院药学部, 杭州 310006)

**摘要:** 目的 评价临床药师参与高血压管理对血压控制的影响。方法 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane 图书馆、中国期刊全文数据库、维普和万方等数据库, 全面收集符合纳入标准的随机对照试验(RCT), 检索时限为从建库至 2015 年 9 月。由 2 位评价员按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料和评价纳入研究的偏倚风险, 采用 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。结果 纳入 8 项 RCT 研究, 共计 2 056 例高血压患者。与传统治疗相比, 有临床药师参与的高血压管理收缩压[MD=-5.15 mmHg, 95%CI(-6.54, -3.76),  $P<0.000\ 01$ ]和舒张压[MD=-3.01 mmHg, 95%CI(-4.51, -1.51),  $P<0.000\ 1$ ]的平均降幅显著增大, 血压控制率显著提高[RR=1.45, 95%CI(1.32, 1.60),  $P<0.000\ 01$ ]。结论 临床药师参与高血压管理有助于提高治疗效果, 医师和药师合作是一种较好的高血压管理模式。

**关键词:** 高血压; 临床药师; meta 分析

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)11-1448-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.11.022

### Meta-analysis of Clinical Pharmacist Interventions on Blood Pressure Control

WANG Fei, SHI Changcheng, ZHU Jiejing, YAN Wei\* (Department of Pharmacy, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310006, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To evaluate the impact of clinical pharmacist interventions on blood pressure control in patients with hypertension. **METHODS** PubMed, Embase, The Cochrane Library, CNKI, VIP and Wanfang Data databases were searched from inception to Sep 2015 for randomized controlled trials (RCTs) investigating the impact of pharmacist interventions on blood pressure control in patients with hypertension. Two reviewers independently screened literature according to the inclusion and exclusion criteria, extracted data, and assessed the methodological quality of included studies. Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **RESULTS** A total of 8 RCTs involving 2 056 patients were included. Compared with usual care, clinical pharmacist interventions showed greater reduction in systolic [MD=-5.15 mmHg, 95%CI(-6.54, -3.76),  $P<0.000\ 01$ ] and diastolic blood pressure [MD=-3.01 mmHg, 95%CI (-4.51, -1.51),  $P<0.000\ 1$ ]. Additionally, pharmacist interventions improved the control rate of blood pressure [RR=1.45, 95%CI(1.32, 1.60),  $P<0.000\ 01$ ]. **CONCLUSION** Pharmacist interventions are useful for improving clinical management of hypertension. Cooperation between physician and clinical pharmacist can be a successful strategy for managing hypertension.

**KEY WORDS:** hypertension; clinical pharmacist; meta-analysis

高血压是临床常见的慢性疾病, 也是心脑血管疾病的主要危险因素。尽管高血压的诊治日趋规范, 但全球高血压的控制率依旧偏低<sup>[1-2]</sup>。由于高血压治疗药物品种较多, 容易发生药物相互作用和不良反应, 加之患者对疾病缺乏必要的认识, 往往依从性较差, 很大程度上影响了血压的良好控制<sup>[3]</sup>。近年来, 临床药师通过为患者提供用药咨询与健康教育、参与高血压治疗方案的制定与调整、开展不良反应监测等, 在高血压管理中发挥了重要作用。本研究采用 meta 分析方法, 对临床药

师参与高血压管理对患者血压控制的影响进行评价, 以期临床药师参与高血压管理提供循证依据。

### 1 资料与方法

#### 1.1 检索策略

由 2 位研究者独立检索 PubMed、Embase、Cochrane 图书馆、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库、万方数据库等, 检索时限为从建库至 2015 年 9 月, 不限语种。中文检索词包括高血压、药师、临床药师、药学服务、药学监护、收缩压、舒张压。英文检索词包括 hypertension、

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2013KYB203)

作者简介: 王飞, 女, 硕士, 副主任药师 Tel: 13857195270  
13456960476 E-mail: yanwei\_115@163.com

E-mail: mx77226@sina.com

\*通信作者: 严伟, 女, 主任药师 Tel:

high blood pressure、pharmaceutical services、pharmaceutical care、pharmacist、systolic blood pressure、diastolic blood pressure。

## 1.2 纳入和排除标准

**1.2.1 研究设计** 纳入有临床药师参与的高血压治疗与传统治疗对患者血压控制影响的随机对照研究(RCT)。

**1.2.2 研究对象** ①年龄 $\geq 18$ 岁,男女不限;②患者需符合高血压的诊断标准。

**1.2.3 干预措施** 试验组为有临床药师参与的高血压管理,具体包括提供用药咨询、患者教育、参与治疗方案的制定与调整、不良反应监测等。对照组采用传统的高血压治疗,即由临床医师单独负责患者高血压的治疗与随访,临床药师不参与或仅提供最基本的药品调剂。

**1.2.4 结局指标** ①收缩压变化值;②舒张压变化值;③血压控制率。

**1.2.5 排除标准** ①高血压诊断不明确;②试验组和对照组基线资料不具有可比性;③缺少结局指标的相关数据;④重复发表的文献。

## 1.3 文献提取与质量评价

由 2 位研究者根据纳入与排除标准独立进行文献筛选和资料提取,并交叉核对,如遇分歧,通过讨论解决。采用自制的资料提取表提取资料,提取内容主要包括①一般资料:人口学特征,如平均年龄、性别构成;疾病特征,如诊断标准、基线血压;②偏倚风险评价的关键要素,包括随机方法、分配隐藏、盲法、结局数据的完整性、选择性报告结果等;③干预措施:临床药师参与高血压管理的形式及随访时间;④结果数据:收缩压、舒张压的变化值,血压控制情况等。纳入

研究的偏倚风险采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0<sup>[4]</sup>推荐的偏倚风险评估工具进行评价。

## 1.4 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。计数资料采用相对危险度(RR)作为效应量,计量资料采用均数差(MD)作为效应量,各效应量均给出其 95%CI。首先采用  $\chi^2$  检验对纳入研究结果进行异质性检验,并结合  $I^2$  定量判断异质性大小。若  $P \geq 0.1$  且  $I^2 \leq 50\%$ ,提示各研究结果同质性较好,则采用固定效应模型进行 Meta 分析;若  $P < 0.1$  和/或  $I^2 > 50\%$ ,提示各研究结果间存在异质性,进行亚组分析寻找异质性来源,若无明显的临床异质性来源,则采用随机效应模型进行 meta 分析。若异质性检验结果显示  $I^2 > 75\%$  则不进行合并分析,仅对纳入研究行描述性分析。采用漏斗图分析潜在的发表偏倚。Meta 分析的检验水准为  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 文献检索

按照检索策略和资料收集方法,共检索到相关文献 1 572 篇,去除数据库重复收录的 302 篇,剩余 1 270 篇,通过阅读文章题目和摘要后排除不符合要求的文献 1 238 篇,初筛后的 32 篇文献通过阅读全文进一步筛选,最终纳入 8 项 RCT<sup>[5-12]</sup>进行 meta 分析,共 2 056 例患者,其中试验组 1 078 例,对照组 978 例。

### 2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

8 项 RCT 研究中,有 4 项来自美国,加拿大、葡萄牙、日本、泰国的研究各有 1 项。患者随访时间为 6~12 月,各研究样本量为 95~520 例,平均年龄为 55~68 岁。纳入研究的基本特征见表 1。

表 1 纳入研究的基本情况

Tab. 1 Primary information of studies included

| 研究(年份)                           | 国家  | 随访/月 | 总例数 | 样本量 |     | 年龄/岁  |       | 性别(男/女) |         | 基线收缩压/mmHg |        | 基线舒张压/mmHg |       |
|----------------------------------|-----|------|-----|-----|-----|-------|-------|---------|---------|------------|--------|------------|-------|
|                                  |     |      |     | 试验组 | 对照组 | 试验组   | 对照组   | 试验组     | 对照组     | 试验组        | 对照组    | 试验组        | 对照组   |
| Tsuyuki 2015 <sup>[5]</sup>      | 加拿大 | 6    | 248 | 181 | 67  | 63±13 | 65±11 | 89/92   | 32/35   | 150±15     | 151±11 | 85±12      | 83±10 |
| Hirsch 2014 <sup>[6]</sup>       | 美国  | 6    | 166 | 75  | 91  | 65±13 | 70±11 | 40/35   | 29/62   | 135±17     | 134±16 | 75±12      | 76±13 |
| Morgado 2011 <sup>[7]</sup>      | 葡萄牙 | 6    | 197 | 98  | 99  | 58±12 | 61±12 | 44/54   | 35/64   | 142±16     | 142±17 | 85±10      | 86±12 |
| Tobari 2010 <sup>[8]</sup>       | 日本  | 6    | 132 | 66  | 66  | 62±7  | 62±9  | 42/24   | 45/21   | 135        | 135    | 83         | 84    |
| Hunt 2008 <sup>[9]</sup>         | 美国  | 12   | 463 | 230 | 233 | 68±12 | 68±13 | 85/145  | 79/134  | 173±15     | 174±15 | 90±14      | 92±14 |
| Green 2008 <sup>[10]</sup>       | 美国  | 12   | 520 | 261 | 259 | 59±9  | 60±8  | 115/146 | 140/119 | 152±10     | 152±10 | 89±8       | 89±8  |
| Sookaneknun 2004 <sup>[11]</sup> | 泰国  | 6    | 235 | 118 | 117 | 63±9  | 63±9  | 42/76   | 33/84   | 145±20     | 142±20 | 86±14      | 86±13 |
| Bogden 1998 <sup>[12]</sup>      | 美国  | 6    | 95  | 49  | 46  | 56±13 | 54±13 | 20/29   | 20/26   | 155±24     | 156±18 | 96±8       | 95±10 |

共有 4 项研究<sup>[6,8-10]</sup>报告了具体的采用的随机方法, 其中 3 项研究<sup>[6,8-9]</sup>通过计算机产生随机数, 1 项研究采用随机数字表法<sup>[10]</sup>, 其余研究随机方法未描述; 只有 1 项研究<sup>[5]</sup>提及分配隐藏; 共有 2 项

研究<sup>[10,12]</sup>采用单盲, 1 项研究<sup>[5]</sup>未设盲, 其余研究盲法未描述; 所有研究<sup>[5-12]</sup>结局数据完整; 1 项研究<sup>[5]</sup>存在选择性报告结果, 其余研究未描述。纳入研究的偏倚风险评估结果见表 2。

表 2 纳入研究的质量评价

Tab. 2 The quality assessment of studies included

| 研究(年份)                           | 随机方法     | 分配隐藏   | 盲法    |       | 结局数据的完整性 | 选择性报告结果 | 其他偏倚来源 |
|----------------------------------|----------|--------|-------|-------|----------|---------|--------|
|                                  |          |        | 患者和医师 | 结局测量者 |          |         |        |
| Tsuyuki 2015 <sup>[5]</sup>      | 不详       | 由第三方执行 | 未设盲   | 不详    | 完整       | 是       | 不详     |
| Hirsch 2014 <sup>[6]</sup>       | 计算机产生随机数 | 不详     | 不详    | 不详    | 完整       | 不详      | 不详     |
| Morgado 2011 <sup>[7]</sup>      | 不详       | 不详     | 不详    | 不详    | 完整       | 不详      | 不详     |
| Tobari 2010 <sup>[8]</sup>       | 计算机产生随机数 | 不详     | 不详    | 不详    | 完整       | 不详      | 不详     |
| Hunt 2008 <sup>[9]</sup>         | 计算机产生随机数 | 不详     | 不详    | 不详    | 完整       | 不详      | 不详     |
| Green 2008 <sup>[10]</sup>       | 随机数字表法   | 不详     | 单盲    | 不详    | 完整       | 不详      | 不详     |
| Sookaneknun 2004 <sup>[11]</sup> | 不详       | 不详     | 不详    | 不详    | 完整       | 不详      | 不详     |
| Bogden 1998 <sup>[12]</sup>      | 不详       | 不详     | 单盲    | 不详    | 完整       | 不详      | 不详     |

### 2.3 Meta 分析结果

**2.3.1 收缩压变化值** 纳入的 8 项研究<sup>[5-12]</sup>均报道了收缩压变化情况, 其中试验组 1 078 例, 对照组 978 例。异质性检验提示各项研究间同质性较好 ( $I^2=9\%$ ,  $P=0.36$ ), 故采用固定效应模型进行 meta

分析。结果显示: 药师参与治疗组受试者的平均收缩压降幅大于对照组, 差异具有统计学意义[MD=-5.15 mmHg, 95%CI(-6.54, -3.76),  $P<0.000 01$ ]。结果见图 1。

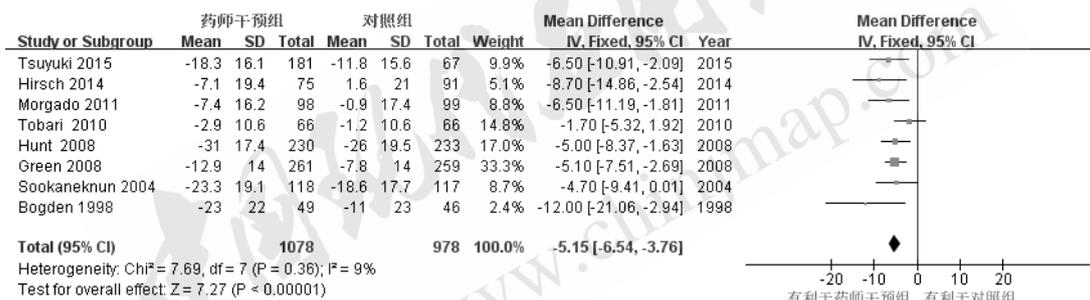


图 1 临床药师参与治疗对收缩压的影响

Fig. 1 Influence of clinical pharmacist interventions on systolic blood pressure

**2.3.2 舒张压变化值** 纳入的 8 项研究<sup>[5-12]</sup>均报道了舒张压变化情况, 其中试验组 1 078 例, 对照组 978 例。异质性检验提示各项研究间存在显著异质性 ( $I^2=64\%$ ,  $P=0.007$ ), 故采用随机效应模型

进行 meta 分析。结果显示: 药师参与治疗组受试者的平均舒张压降幅大于对照组, 差异具有统计学意义[MD=-3.01mmHg, 95%CI(-4.51, -1.51),  $P<0.000 1$ ],  $P<0.000 1$ ]。结果见图 2。

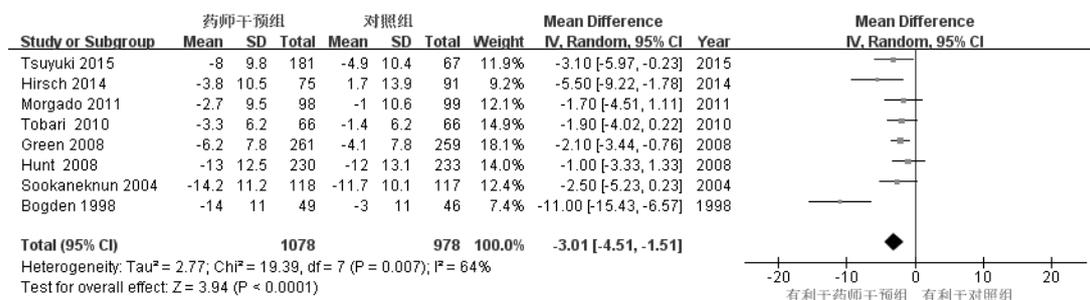


图 2 临床药师参与治疗对舒张压的影响

Fig. 2 Influence of clinical pharmacist interventions on diastolic blood pressure

**2.3.3 血压控制率** 纳入的7项研究<sup>[5-10,12]</sup>报道了血压控制率,其中试验组960例,对照组861例。异质性检验提示各项研究间同质性较好( $I^2=26\%$ ,  $P=0.23$ ),故采用固定效应模型进行meta分析。结

果显示,药师参与治疗组受试者的血压控制率高于对照组,差异具有统计学意义[RR=1.45, 95%CI (1.32, 1.60),  $P<0.00001$ ]。结果见图3。

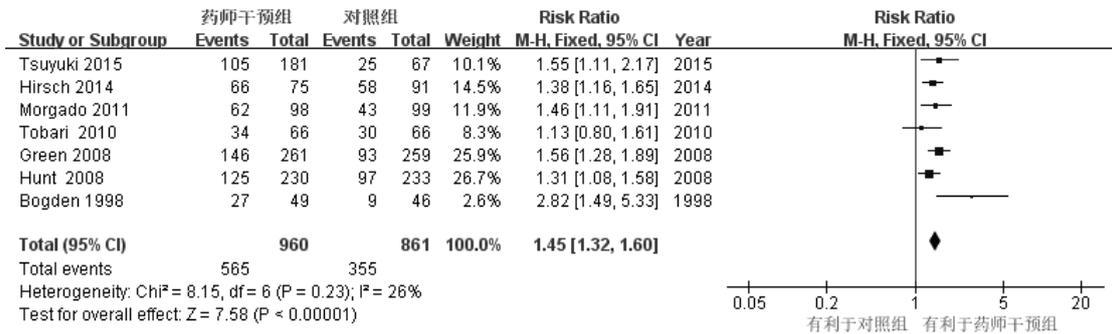


图3 临床药师参与治疗对血压控制率的影响

Fig. 3 Influence of clinical pharmacist interventions on the control rate of blood pressure

### 2.4 敏感性分析与亚组分析

在收缩压、舒张压变化值和血压控制率3个方面,逐一剔除各项研究,结论与未剔除的结论均保持一致,表明稳定性良好。在舒张压变化值方面,各研究间存在显著异质性,按照国家、随访时间、发表年份等进行亚组分析,异质性变化不明显,表明异质性可能来源于其他原因或多方面因素综合原因,亚组分析结果见表3。

表3 舒张压变化值的亚组分析结果

Tab. 3 Subgroup analysis of the change of diastolic blood pressure

| 分类      | 研究数 | 95% CI             | P 值      | I <sup>2</sup> |
|---------|-----|--------------------|----------|----------------|
| 国家      |     |                    |          |                |
| 美国      | 4   | -3.69(-6.57,-0.80) | 0.01     | 82%            |
| 其他国家    | 4   | -2.48(-3.85,-1.11) | 0.0004   | 4%             |
| 随访时间    |     |                    |          |                |
| ≥12月    | 2   | -1.83(-2.99,-0.66) | 0.002    | 0              |
| <12月    | 6   | -3.82(-6.01,-1.64) | 0.0006   | 64%            |
| 发表年份    |     |                    |          |                |
| 2005年以前 | 2   | -6.56(-14.89,1.76) | <0.00001 | 0              |
| 2005年以后 | 6   | -2.15(-3.04,-1.27) | <0.0001  | 90%            |

### 2.5 发表偏倚分析

纳入的所有研究<sup>[5-12]</sup>均报道了收缩压变化情况,对所纳入的研究作漏斗图,其图形较对称,且主要集中在中部,提示无明显发表偏倚。结果见图4。

## 3 讨论

本研究共纳入8项RCT研究。研究结果显示,有临床药师参与的高血压治疗可以使患者的血压下降幅度更大,其中收缩压和舒张压降幅分别比

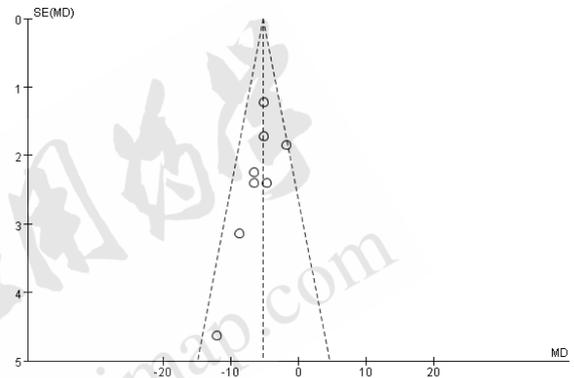


图4 临床药师参与治疗对收缩压影响的漏斗图

Fig. 4 Funnel plot figure of the influence of clinical pharmacist interventions on systolic blood pressure

对照组高约5.14 mmHg和4.51 mmHg。在血压控制率方面,有临床药师参与的高血压治疗比传统治疗高约45%。国内外的实践已证明,降低高血压患者的血压水平,可以显著减少脑卒中及心血管事件的发生率,显著改善患者的生存质量,有效降低疾病负担<sup>[13]</sup>。由于临床药师在降低患者血压水平和血压控制方面效果显著,因此让临床药师广泛参与到高血压治疗管理中具有重要的现实意义。

美国是临床药学的发源地,其临床药学也是最完善的、最成熟的,本研究纳入的8项研究中,来自美国的就占到一半。我国的临床药学起步较晚,经过约半个世纪的发展开始逐渐壮大,临床药师已广泛参与到医院各个科室或病房,如心血管科、感染科、内分泌科、神经科、营养科、重症监护病房等。作为多学科诊疗模式中的重要组

成部分, 临床药师的作用越来越被人所认识<sup>[14]</sup>。临床药师与临床医师合作, 参与高血压、糖尿病等慢性疾病的管理, 为患者提供药学服务是其中一个重要的方向。值得注意的是尽管我国是高血压大国, 有着众多的高血压患者, 但是目前国内仍缺乏高质量的临床药师参与临床高血压管理对患者血压影响的 RCT 研究。因此, 有必要在国内开展严格设计的、大样本量的 RCT 研究来评价我国临床药师在高血压管理方面的作用, 这有助于了解并完善我国临床药师的工作, 明确临床药师的价值, 同时也有利于临床药师的工作被医师、护士、患者等群体认可。

## REFERENCES

- [1] GU Q, BURT V L, DILLON C F, et al. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults with hypertension: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010 [J]. *Circulation*, 2012, 126(17): 2105-2114.
- [2] WOLF-MAIER K, COOPER R S, KRAMER H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States [J]. *Hypertension*, 2004, 43(1): 10-17.
- [3] KROUSEL-WOOD M, THOMAS S, MUNTNER P, et al. Medication adherence: a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2004, 19(4): 357-362.
- [4] HIGGINS J P T, ALTMAN D G, STERNE JAC (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011) [K/OL]*. The Cochrane Collaboration, 2011. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [5] TSUYUKI R T, HOULE S K, CHARROIS T L, et al. Randomized trial of the effect of pharmacist prescribing on improving blood pressure in the community: the alberta clinical trial in optimizing hypertension (RxACTION) [J]. *Circulation*, 2015, 132(2): 93-100.
- [6] HIRSCH J D, STEERS N, ADLER D S, et al. Primary care-based, pharmacist-physician collaborative medication-therapy management of hypertension: a randomized, pragmatic trial [J]. *Clin Ther*, 2014, 36(9): 1244-1254.
- [7] MORGADO M, ROLO S, CASTELO-BRANCO M. Pharmacist intervention program to enhance hypertension control: a randomised controlled trial [J]. *Int J Clin Pharm*, 2011, 33(1): 132-140.
- [8] TOBARI H, ARIMOTO T, SHIMOJO N, et al. Physician-pharmacist cooperation program for blood pressure control in patients with hypertension: a randomized-controlled trial [J]. *Am J Hypertens*, 2010, 23(10): 1144-1152.
- [9] HUNT J S, SIEMIENCZUK J, PAPE G, et al. A randomized controlled trial of team-based care: impact of physician-pharmacist collaboration on uncontrolled hypertension [J]. *J Gen Intern Med*, 2008, 23(12): 1966-1972.
- [10] GREEN B B, COOK A J, RALSTON J D, et al. Effectiveness of home blood pressure monitoring, Web communication, and pharmacist care on hypertension control: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2008, 299(24): 2857-2867.
- [11] SOOKANEKNUN P, RICHARDS R M, SANGUANERMSRI J. Pharmacist involvement in primary care improves hypertensive patient clinical outcomes [J]. *Ann Pharmacother*, 2004, 38(12): 2023-2028.
- [12] BOGDEN P E, ABBOTT R D, WILLIAMSON P, et al. Comparing standard care with a physician and pharmacist team approach for uncontrolled hypertension [J]. *J Gen Intern Med*, 1998, 13(11): 740-745.
- [13] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(7): 579-616.
- [14] LI Y Y, WANG Y, SUN Y P, et al. Clinical pharmacist's role in the multidisciplinary team for elderly patients [J]. *Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药理学)*, 2015, 32(4): 501-504.

收稿日期: 2016-02-17

## 糖尿病 1 号中药验方的临床作用机制研究

江鑫<sup>1,2</sup>, 孙蓉媚<sup>2</sup>, 方军<sup>2</sup>, 范辉<sup>3</sup>, 郑丽丽<sup>2</sup>, 李君连<sup>2</sup>, 吕卫红<sup>2</sup>, 潘红巧<sup>2</sup>, 黄瑶琴<sup>2</sup>, 洪敏巧<sup>2</sup>, 陈枢青<sup>1\*</sup>  
(1. 浙江大学药学院, 杭州 310031; 2. 温岭市中医院, 浙江 温岭 317500; 3. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院, 杭州 310016)

**摘要:** **目的** 研究 2 型糖尿病初始治疗患者服用糖尿病 1 号中药验方对炎症因子的临床作用。**方法** 选择 2014—2015 年的 2 型糖尿病初期或者初始治疗患者 48 例, 随机分为中药组和西药组, 每组 24 例。西药组采用赖脯胰岛素注射液(25R)联合二甲双胍片和阿卡波糖片进行治疗; 中药组采用糖尿病 1 号中药验方进行治疗。记录并比较治疗前后 2 组患者体质量指数(BMI)、空腹血糖、白介素 6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、白介素 1 $\beta$ 的结果变化。**结果** 与治疗前比较, 西药组和中药组均能有效降低患者的空腹血糖( $P < 0.05$ ); 中药组能明显降低白介素 6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、白介素 1 $\beta$  ( $P < 0.05$ ), 而西药组不能降低炎症因子; 同时 2 组患者的 BMI 也无明显变化。中药组的不良反应发生率小于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 糖尿病 1 号中药验方能降低糖尿病患者血糖和抑制炎症因子; 同时低血糖和胃肠道等不良反应发生率相对低, 依从性好。该验方

基金项目: 温岭市科技局基金项目(2013C31070)

作者简介: 江鑫, 男, 主管药师 Tel: (0576)86147719 E-mail: wlzyyjx@163.com \*通信作者: 陈枢青, 男, 博士, 教授博导 Tel: (0571)87217406 E-mail: chenshuqing@zju.edu.cn