

吲哚布芬用于预防静脉血栓形成的有效性与安全性的系统评价与 Meta 分析^Δ

郑宇静^{1*}, 赵紫楠¹, 张天齐¹, 李文英¹, 赵 飞², 张亚同¹, 金鹏飞^{1#} (1. 北京医院药学部, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院), 北京 100730; 2. 北京医院临床试验研究中心, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究所, 北京 100730)

中图分类号 R973 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)03-0317-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.03.015



摘要 目的: 评价吲哚布芬在预防静脉血栓形成中的有效性与安全性。方法: 在 PubMed、Embase、the Cochrane Library、ClinicalTrials.gov、中国知网、万方数据库和中国生物医学文献数据库中检索, 纳入吲哚布芬用于预防静脉血栓形成的随机对照试验(干预措施为吲哚布芬单药或联合其他常规用药治疗; 对照措施为其他阳性对照药单药或联合其他常规用药治疗), 检索时间截至 2023 年 5 月。2 名评价者按照事先制定的纳入与排除标准筛选文献, 提取资料, 并对纳入研究的方法学质量进行评价, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果: 最终纳入 15 项 RCT 研究, 共 2 164 例患者, 其中吲哚布芬组 1 117 例, 对照组 1 047 例。有效性结局显示, 吲哚布芬在心房颤动(AF)血栓预防、骨科大手术后血栓预防和特发性膜性肾病血栓预防方面有足够的循证证据进行 Meta 分析, 结果均不劣于华法林或其他抗凝血药; 在 AF 合并缺血性心脑血管疾病、肾病综合征和下肢浅静脉曲张术后血栓预防方面, 吲哚布芬也具有一定的证据, 但尚不足以进行定量分析。安全性结果显示, 吲哚布芬在预防 AF 血栓形成中造成出血($RR=0.18, 95\%CI=0.09\sim0.38, P<0.000\ 01$)和轻微出血($RR=0.17, 95\%CI=0.05\sim0.52, P=0.002$)的发生率显著低于华法林, 差异均有统计学意义。结论: 吲哚布芬在预防静脉血栓形成方面已积累了一定的循证证据, 其临床有效性不劣于传统治疗方案, 在安全性方面更优。

关键词 吲哚布芬; 静脉血栓形成; Meta 分析; 随机对照试验

Clinical Efficacy and Safety of Indobufen in the Prevention of Venous Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis^Δ

ZHENG Yujing¹, ZHAO Zinan¹, ZHANG Tianqi¹, LI Wenying¹, ZHAO Fei², ZHANG Yatong¹, JIN Pengfei¹ (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China; 2. Clinical Trial Center, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of indobufen in the prevention of venous thrombosis. **METHODS:** PubMed, Embase, the Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, CNKI, Wanfang Data and CBM were searched electronically for randomized controlled trial (RCT) of indobufen in the prevention of venous thrombosis (the interventions were indobufen alone or in combination with other conventional drugs, while the control measures were other positive control drugs alone or in combination with other conventional drugs) up to May 2023. Two reviewers independently screened literature according to the inclusion and exclusion criteria, extracted data, and assessed the methodological quality of the included literature. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **RESULTS:** A total of 15 RCT with 2 164 patients were included. There were 1 117 patients in the indobufen group and 1 047 patients in the control group. Efficacy results showed that the there was sufficient evidence-based evidence for Meta-analysis of indobufen in thromboprophylaxis of atrial fibrillation (AF), thromboprophylaxis after major orthopedic surgery, and thromboprophylaxis of idiopathic model nephropathy, and the results were not worse than warfarin or other anticoagulants. In the prevention of thrombosis after AF combined with ischemic cardio-cerebrovascular disease,

^Δ 基金项目: 国家重点研发计划项目 (No. 2020YFC2008305)

* 主管药师。研究方向: 医院药学。E-mail: m13681029009@163.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学和药物分析。E-mail: j790101@163.com

nephrotic syndrome and superficial varices of lower extremities, indobufen also had some evidence, yet it was not enough for quantitative analysis. Safety outcomes showed that the incidences of bleeding ($RR = 0.18, 95\% CI = 0.09-0.38, P < 0.000\ 01$) and minor bleeding ($RR = 0.17, 95\% CI = 0.05-0.52, P = 0.002$) induced by indobufen in prevention of AF thrombosis were significantly lower than those in warfarin, with statistically significant differences. CONCLUSIONS: Indobufen has accumulated a certain amount of evidence-based evidence in the prevention of venous thrombosis. The clinical efficacy of indobufen in the prevention of venous thrombosis is not inferior to that of conventional therapy, and the safety of indobufen is better.

KEYWORDS Indobufen; Venous thrombosis; Meta-analysis; Randomized controlled trial

吲哚布芬是一种抗血小板聚集药。研究结果显示,吲哚布芬不仅可以通过抑制血小板环氧化酶、减少血栓素 A2 的生成等多种途径来发挥抗血小板聚集的作用,还可以在凝血过程中抑制凝血酶的生成,即具有抗凝和抑制血小板聚集的双抗作用^[1-2];同时,可抑制纤维蛋白原向纤维蛋白网络的转化^[2]。研究结果显示,与阿司匹林相比,吲哚布芬可逆抑制血小板聚集,抑制作用恢复快,具有停药后 24 h 就可恢复血小板功能的作用,出血风险低,即使发生出血也容易止血,安全性整体较佳。目前,已有多项临床研究对吲哚布芬在预防各种原因所致静脉血栓形成中的有效性和安全性进行了探索^[3]。本研究采用系统评价和 Meta 分析的方法,对吲哚布芬在预防包括心房颤动(AF)、骨科大手术等诱发静脉血栓形成的疾病中应用的有效性与安全性进行综合评估,以对现有证据进行系统梳理,为临床决策提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)研究类型:随机对照试验(RCT)。(2)研究对象:年龄≥18 岁的预防静脉血栓形成的患者。(3)干预措施:使用吲哚布芬单药或者联合其他常规用药治疗,剂量和疗程不限。(4)对照措施:其他阳性对照药单药或联合其他常规用药治疗,剂量和疗程不限。(5)结局指标:①血栓事件;②胃肠道反应;③皮疹;④心源性猝死;⑤深静脉血栓形成(DVT)事件;⑥总不良事件;⑦轻微出血;⑧出血事件;⑨脑血栓形成;⑩脑栓塞;⑪外周动脉栓塞;⑫颅内出血;⑬泌尿系出血;⑭消化道出血;⑮呼吸道出血;⑯皮肤黏膜出血/皮肤紫癜;⑰肝肾功能异常;⑱头晕;⑲嗜睡;⑳血压波动;㉑缺血性脑卒中;㉒心肌缺血未改善;㉓非致死性脑卒中;㉔非致死性心肌梗死(MI);㉕非致死性肺栓塞(PE)或循环血栓;㉖血管性死亡。(6)排除标准:①重复发表的文献;②综述、信件、病例报告、回顾分析、观察队列研究及评论类文献;③无法提取、转换或获取数据的文献。

1.2 文献检索方法

为了获得所有相关研究,在 the Cochrane Library、PubMed、Embase、ClinicalTrial.gov、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)和万方数据库(Wanfang Data)中进行检索,时间跨度为建库至 2023 年 5 月。检索关键词为“吲哚布芬”和“indobufen”,研究类型设定为 RCT。检索数据库的方式为全文检索或主题检索。同时手工检索纳入研究的参考文献列表作为补充。

1.3 文献筛选及资料提取

2 名评价者根据预先设定的纳入和排除标准,独立完成文

献筛选和资料提取,并进行交叉核对。如有分歧,会通过讨论或与第 3 名评价者商议以达成共识。提取的资料包括:(1)RCT 的基本信息(第一作者、发表年份);(2)吲哚布芬组和对照组患者的基线情况;(3)干预措施(治疗药物、用药时间等);(4)结局指标、失访情况及处理;(5)用于评价研究质量的指标,包括随机方法的正确性、分配隐藏是否得当、是否采用盲法、是否存在失访和退出、是否存在选择性报道偏倚以及其他偏倚。如果原始文献中的资料不完整,会尽可能与原作者联系以获取更多信息。

1.4 纳入研究的质量评价

本研究采用 Cochrane 系统评价手册 5.1.0 版推荐的 RCT 风险偏倚评估工具进行方法学质量评价,包括:(1)随机分配方法;(2)实时分配是否隐藏;(3)对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者是否采用盲法;(4)数据完整性;(5)结果的报告是否存在选择性;(6)是否存在其他偏倚的评价指标,包括试验早停、基线不平衡等。采用“是”(低偏倚风险)、“否”(高偏倚风险)或“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)进行评价,6 项评价指标中,符合第 1—3 项主要评价指标为低度偏倚且其他指标无高度偏倚者,则该项研究的质量评价结果为“低风险”;第 1—3 项主要评价指标为高度偏倚者,则为“高偏倚风险”;第 1—3 项主要评价指标偏倚情况不确定的研究,评为“偏倚风险不确定”。2 名评价者独立进行方法学质量评价,若有分歧,则听取第三方意见并达成一致。当纳入分析的研究超过 8 项,将绘制漏斗图以分析是否存在发表偏倚。

1.5 统计学方法

使用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。计数资料采用随机效应模型计算,并用相对危险度(RR)及其 95%CI 表示。每项研究都进行异质性检验,如果异质性没有统计学意义($I^2 \leq 50\%, P \geq 0.05$),则采用固定效应模型计算合并效应量;反之,如果异质性有统计学意义($I^2 > 50\%, P < 0.05$),分析异质性产生的来源和原因,若仅有统计学异质性时,采用随机效应模型合并效应量,对于明显的临床异质性,采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

在初步筛选后,得到了 535 篇相关文献;剔除 246 篇重复文献,并根据题目和摘要的信息进一步剔除 200 篇文献;通过仔细阅读全文,获得了符合 PICOS 原则的文献 15 篇;根据患者人群、干预和对照措施以及可获得的结果总考量,得到可进行定量分析的文献 10 篇,见图 1。

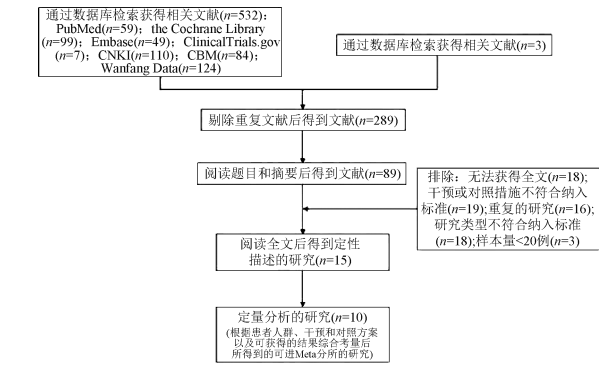


图 1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究的基本特征

纳入定性描述的 15 篇文献共涉及 2 164 例患者,其中男

噪布芬组 1 117 例,对照组 1 047 例;患者人群包括 AF、非瓣膜性心房颤动(NVAF)、持续性心房颤动(pAF)、NVAF 合并冠状动脉粥样硬化性心脏病(CAD)、NVAF 行 CAD 经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后、AF 合并脑梗死、全髋关节置换术(THR)后 DVT 预防、老年 THR 术后 DVT 预防、特发性膜性肾病(IMN)血栓预防、肾病综合征血栓预防和下肢浅静脉曲张术后血栓预防等患者;干预和对照措施包括吡布芬单药对比华法林单药、吡布芬单药对比低分子肝素(LMWH)桥接华法林和对比 LMWH、吡布芬单药对比利伐沙班单药、吡布芬联合氯吡格雷对比阿司匹林+华法林+氯吡格雷三药联合。纳入定性描述 15 项研究的基本特征见表 1。

2.3 纳入研究的质量评价

15 项研究的方法学质量评价结果见图 2。

表 1 纳入定性描述的 15 项研究的基本特征

文献	病例数(吡布芬组/对照组)	国家/地区	患者人群	干预措施	对照措施	随访时间	结局指标
Gao 等(2023 年) ^[4]	180 (120/60)	中国	肾病综合征	吡布芬	华法林	3 个月	有效性:①;安全性:②③④
田玥(2020 年) ^[5]	90 (45/45)	中国	老年 THR 术后 DVT 预防	吡布芬	LMWH	10 d	有效性:⑤;安全性:②③⑥⑦
程晓燕(2020 年) ^[6]	47 (32/15)	中国	IMN 血栓预防	吡布芬	华法林叠加 LMWH→华法林	3 个月	有效性:①;安全性:⑧
张立苗(2020 年) ^[7]	50 (25/25)	中国	AF 合并脑梗死	吡布芬	华法林	6 个月	有效性:⑨⑩⑪;安全性:⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱
张鑫等(2020 年) ^[8]	28 (13/15)	中国	CAD PCI 术后 NVAF	吡布芬+氯吡格雷	阿司匹林+氯吡格雷→阿司匹林+氯吡格雷+华法林→华法林+氯吡格雷	6 个月	有效性:②⑨;安全性:⑥
李雪岩(2018 年) ^[9]	80 (40/40)	中国	下肢浅静脉曲张术后血栓预防	吡布芬	LMWH	7 d	有效性:①;安全性:②⑧
刘月英(2019 年) ^[10]	137 (70/67)	中国	AF	吡布芬	华法林	1 年	有效性:⑩;安全性:⑫⑭⑯
崔波等(2019 年) ^[11]	102 (51/51)	中国	AF	吡布芬	华法林	1 年	有效性:⑩;安全性:⑫⑭⑯
张立欣(2019 年) ^[12]	50 (25/25)	中国	IMN 血栓预防	吡布芬	华法林叠加 LMWH→华法林	3 个月	有效性:①;安全性:⑧
胡鸿鹏等(2019 年) ^[13]	100 (50/50)	中国	老年 THR 术后 DVT 预防	吡布芬	利伐沙班	35 d	有效性:⑤
Huo 等(2019 年) ^[14]	216 (110/106)	中国	THR 术后 DVT 预防	吡布芬	LMWH	35 d	有效性:⑤;安全性:②③⑧⑯
张鑫等(2019 年) ^[15]	60 (20/20/20)	中国	NVAF 合并 CAD	吡布芬	华法林+氯吡格雷/华法林	6 个月	有效性:②⑨;安全性:⑥
王会全(2014 年) ^[16]	68 (34/34)	中国	pAF	吡布芬	华法林	12 个月	有效性:②;安全性:⑧
曹三勇(2013 年) ^[17]	40 (20/20)	中国	pAF	吡布芬	华法林	6 个月	有效性:②;安全性:⑧
Morocutti 等(1997 年) ^[18]	916 (462/454)	意大利	NVAF	吡布芬	华法林	12 个月	有效性:②③④⑤⑥;安全性:⑧

注:①血栓事件;②胃肠道反应;③皮疹;④心源性猝死;⑤DVT 事件;⑥总不良事件;⑦轻微出血;⑧出血事件;⑨脑血栓形成;⑩脑栓塞;⑪外周动脉栓塞;⑫颅内出血;⑬泌尿系出血;⑭消化道出血;⑮呼吸道出血;⑯皮肤黏膜出血/皮肤紫癜;⑰肝肾功能异常;⑱头晕;⑲嗜睡;⑳血压波动;㉑缺血性脑卒中;㉒心肌缺血未改善;㉓非致死性脑卒中;㉔非致死性 MI;㉕非致死性 PE 或循环血栓;㉖血管性死亡。

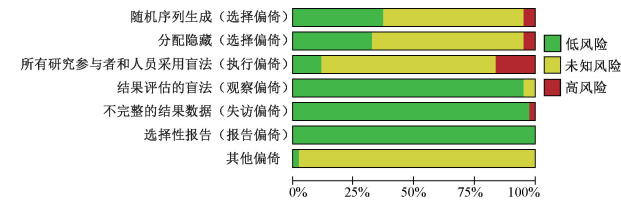


图 2 纳入研究的质量评价

2.4 定性及定量分析结果

2.4.1 AF:5 项研究报告了吡布芬在 AF 中的效果和安全性,患者人群包括 AF、pAF 和 NVAF 患者,给药方案为吡布芬单药对比华法林单药,研究疗程为 6 个月至 1 年。(1)有效性结局。4 项研究分别报告了缺血性脑卒中和脑栓塞事件,研究结果见表 2。(2)安全性结局。①5 项研究报告了总出血事件发生情况,共纳入 1 257 例患者,其中吡布芬组 634 例,华法林组 623 例。异质性检验结果显示,各研究间不存在统计学异质性($I^2=0\%$, $P=0.83$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,吡布芬在预防 AF 血栓形成中造成出血的发生率显著低于华法林,差异有统计学意义($RR=0.18$, $95\%CI=0.09\sim$

0.38, $P<0.00001$),见图 3。②3 项研究报告了皮肤紫癜发生情况,共纳入 307 例患者,其中吡布芬组 155 例,华法林组 152 例。异质性检验结果显示,各研究间不存在统计学异质性($I^2=0\%$, $P=1.00$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,吡布芬与华法林在预防 AF 血栓风险治疗中造成皮肤紫癜的发生率比较,差异无统计学意义($RR=0.33$, $95\%CI=0.09\sim1.19$, $P=0.09$),见图 4。③4 项研究分别报告了轻微出血、消化道出血、颅内出血和头晕的发生情况,其中吡布芬在预防 AF 血栓治疗中导致轻微出血的发生率显著低于华法林,差异有统计学意义($RR=0.17$, $95\%CI=0.05\sim0.52$, $P=0.002$),见表 3。

2.4.2 AF 合并缺血性心脑血管病变:(1)AF 合并 CAD。2 项研究报告了吡布芬在 AF 合并 CAD 中的治疗效果和安全性,其中 1 项为 NVAF 合并 CAD,另 1 项为 NVAF 行 CAD PCI 术后的抗栓方案比较。①有效性结局。1 项研究纳入确诊为 NVAF 合并 CAD 且暂时无需行 PCI 的患者共 60 例,随机分为吡布芬组、华法林联合氯吡格雷组和华法林组,观察 6 个月,结果显示,三组患者脑卒中事件发生率的差异无统

表 2 AF 的有效性结局 (呋喃布芬 vs. 华法林)

结局指标	纳入研究数/项	病例数 (呋喃布芬组 vs. 对照组)	异质性检验结果		效应模型	研究结果	
			<i>P</i>	<i>I</i> ² /%		<i>RR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
缺血性脑卒中	2	482 vs. 474	0.04	75	随机	1.30 (0.59~2.84)	0.51
脑卒中	2	121 vs. 118	0.44	0	固定	1.19 (0.51~2.77)	0.69

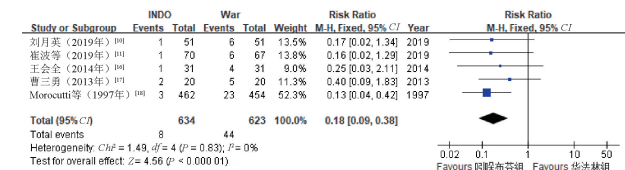


图 3 AF 抗凝治疗的总出血事件发生率比较的 Meta 分析 (呋喃布芬 vs. 华法林)

表 3 AF 抗凝治疗的轻微出血、消化道出血和颅内出血事件情况 (呋喃布芬 vs. 华法林)

结局指标	纳入研究数/项	病例数 (呋喃布芬组 vs. 对照组)	异质性检验结果		效应模型	研究结果	
			<i>P</i>	<i>I</i> ² /%		<i>RR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
轻微出血	2	496 vs. 488	0.66	0	固定	0.17 (0.05~0.52)	0.002
消化道出血	2	121 vs. 118	0.98	0	固定	0.20 (0.02~1.65)	0.13
颅内出血	2	121 vs. 118	0.98	0	固定	0.33 (0.03~3.09)	0.33

计学意义 ($P>0.05$), 呋喃布芬组患者的心肌缺血改善情况显著优于其余两组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。另 1 项研究纳入确诊为 CAD 行 PCI 后出现 NVAf 的患者 28 例, 呋喃布芬组方案为 PCI 术前给予呋喃布芬 200 mg 联合氯吡格雷 300 mg 负荷剂量, 术后给予呋喃布芬 1 次 100 mg、1 日 2 次联合氯吡格雷 1 次 75 mg、1 日 1 次维持治疗; 对照组方案为术前给予阿司匹林 300 mg 联合氯吡格雷 300 mg 负荷剂量, 术后改为阿司匹林 1 次 100 mg、1 日 1 次联合氯吡格雷 1 次 75 mg、1 日 1 次联合华法林, 根据国际标准化比值 (INR) 进行华法林用量调整, 以确保其 INR 维持在 2.0~3.0。1 个月后, 对照组用药方案调整为华法林联合氯吡格雷 1 次 75 mg、1 日 1 次。两组均进行 6 个月的观察。结果显示, 术后短期 (1 个月) 两组患者均未发生缺血性脑卒中事件, 术后长期 (6 个月), 两组患者缺血性脑卒中发生率的差异无统计学意义 ($P>0.05$); 两组患者术后短期心肌缺血改善情况的差异无统计学意义 ($P>0.05$), 但呋喃布芬组患者长期的心肌缺血改善情况显著优于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 两组患者术后短期和长期的血栓弹力图花生四烯酸途径抑制率的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。②安全性结局。NVAf 合并 CAD 且暂时无需行 PCI 的研究结果显示, 呋喃布芬组患者的总不良事件发生率显著低于华法林联合氯吡格雷组和华法林单药组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。CAD 行 PCI 术后发生 NVAf 的研究结果显示, 呋喃布芬组患者术后短期不良事件发生率与对照组的差异无

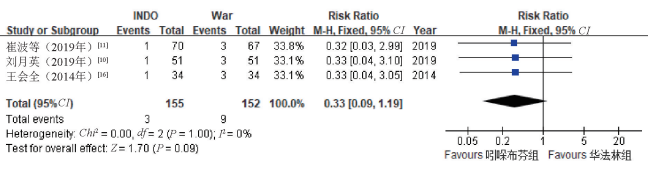


图 4 AF 抗凝治疗的皮肤紫癜发生率比较的 Meta 分析 (呋喃布芬 vs. 华法林)

统计学意义 ($P>0.05$), 而长期不良事件发生率显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。(2) AF 合并脑梗死。1 项研究纳入了确诊为 AF 合并脑梗死的患者 50 例, 对比呋喃布芬与华法林的有效性和安全性, 疗程为 6 个月。①有效性结局。结果显示, 呋喃布芬组患者脑血栓形成和外周动脉栓塞的发生率均略低于华法林组, 但差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 两组患者的脑栓塞发生率相同。②安全性结局。研究报告了各种形式的出血事件, 结果显示, 呋喃布芬组患者治疗 6 个月后的颅内出血、泌尿系出血、胃肠道出血、呼吸道出血和皮肤黏膜出血的发生率均显著低于华法林组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。不良事件方面, 呋喃布芬组患者的胃肠道反应、肝肾功能异常、头晕、血压波动和嗜睡的发生率均略低于华法林组, 但差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.4.3 骨科大手术后血栓预防: 3 项研究报告了呋喃布芬在 THR 术后 DVT 预防中的有效性, 治疗措施包括呋喃布芬对比 LMWH 和呋喃布芬对比利伐沙班。(1) 3 项研究报告了 DVT 发生率, 其中 2 项为呋喃布芬对比 LMWH, 1 项为呋喃布芬对比利伐沙班, 分析结果见表 4。(2) 2 项研究报告了肌间静脉血栓、腓静脉和胫后静脉血栓、腓静脉血栓和股静脉血栓事件的发生率, 其中 1 项研究中呋喃布芬组和对照组患者腓静脉血栓和股静脉血栓事件的发生率为 0, 不列入 Meta 分析, 其他结局指标分析结果见表 5。

2.4.4 其他疾病的静脉血栓预防: (1) IMN 的血栓预防。2 项

表 4 THR 术后 DVT 事件情况 (呋喃布芬 vs. 其他阳性抗凝药物 / 呋喃布芬 vs. LMWH)

给药方案	纳入研究数/项	病例数 (呋喃布芬组 vs. 对照组)	异质性检验结果		效应模型	研究结果	
			<i>P</i>	<i>I</i> ² /%		<i>RR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
呋喃布芬 vs. 其他阳性抗凝药物 *	3	205 vs. 201	0.41	0	固定	0.70 (0.46~1.08)	0.11
呋喃布芬 vs. LMWH	2	155 vs. 151	0.19	42	固定	0.67 (0.41~1.08)	0.10

注: “*” , 其他阳性抗凝药物包括 LMWH 和利伐沙班。

表 5 THR 术后其他有效性结局 (呋喃布芬 vs. 其他阳性抗凝药物 *)

结局指标	纳入研究数/项	病例数 (呋喃布芬组 vs. 对照组)	异质性检验结果		效应模型	研究结果	
			<i>P</i>	<i>I</i> ² /%		<i>RR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
肌间静脉血栓	2	160 vs. 156	0.90	0	固定	0.86 (0.51~1.43)	0.11
腓静脉和胫后静脉血栓	2	160 vs. 156	0.65	0	固定	0.70 (0.23~2.15)	0.10

注: “*” , 其他阳性抗凝药物包括 LMWH 和利伐沙班。

研究报告了吲哚布芬在 IMN 血栓预防中的效果与安全性,均应用环孢素和糖皮质激素治疗原发病,在此基础上,吲哚布芬组患者使用吲哚布芬 1 次 200 mg,1 日 2 次,对照组患者使用 LMWH 桥接华法林抗凝治疗,随访时间均为 3 个月。①有效性结局。2 项研究中均未观察到血栓栓塞事件发生。②安全性结局。2 项研究均报告了出血事件、皮下瘀血和牙龈出血的发生情况,见表 6;2 项研究中均无胃肠道反应及其他药品不良反应的报告。(2) 肾病综合征。1 项研究纳入了 180 例肾病综合征患者,随机分为吲哚布芬低剂量组(1 次 100 mg,1 日 2 次)、吲哚布芬高剂量组(1 次 200 mg,1 日 2 次)和华法林组,比较三组方案预防血栓形成的效果和安全性,随访时间为 12 周。①有效性结局。三组患者均未发生血栓事件。②安全性结局。三组患者中均未观察到大出血事件。吲哚布芬低剂量组、吲哚布

芬高剂量组和华法林组患者的轻微出血发生率分别 2%、5% 和 18%,吲哚布芬低剂量组与华法林组的差异有统计学意义($P<0.05$)。此外,吲哚布芬低剂量组报告咳嗽和新发肿瘤各 1 例,吲哚布芬高剂量组报告咳嗽、恶心、手抽搐、新发肿瘤各 1 例,华法林组报告皮疹、头疼、口干各 1 例以及胃肠道不良反应 2 例和心源性猝死 1 例。(3) 下肢浅静脉曲张术后的血栓预防。1 项研究纳入 80 例行下肢静脉曲张手术术后血栓预防的患者,随机分为吲哚布芬组和 LMWH 组,各 40 例。①有效性结局。以上研究在术后 15 d 复查超声,结果显示,吲哚布芬组和 LMWH 组患者均未发现 DVT。②安全性结局。以上研究的结果显示,吲哚布芬组患者皮下瘀血的发生率(2 例)显著低于 LMWH 组(9 例),差异有统计学意义($P<0.05$);吲哚布芬组患者胃肠道反应的发生率(4 例)与 LMWH 组(4 例)一致。

表 6 IMN 血栓预防的安全性结局(吲哚布芬 vs. LMWH 桥接华法林)

结局指标	纳入研究数/项	病例数(吲哚布芬组 vs. 对照组)	异质性检验结果		效应模型	研究结果	
			<i>P</i>	<i>I</i> ² /%		<i>RR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
总出血事件	2	57 vs. 40	0.83	0	固定	0.29(0.06~1.41)	0.12
皮下瘀血	2	57 vs. 40	0.97	0	固定	0.49(0.08~2.86)	0.10
牙龈出血	2	57 vs. 40	0.75	0	固定	0.23(0.03~2.10)	0.20

3 讨论

3.1 本研究的研究结果

本研究是针对吲哚布芬在不同疾病中预防静脉血栓形成的有效性和安全性进行系统检索和分组分析的系统评价/Meta 分析,涉及疾病包括 AF、AF 合并缺血性心脑血管病变、骨科大手术术后和其他需要预防性抗凝治疗的病症。

有效性结果显示,吲哚布芬预防 AF 患者缺血性脑卒中和脑栓塞发生的效果与华法林的差异无统计学意义($P>0.05$);在预防 THR 术后 DVT 方面,吲哚布芬与其他阳性抗凝药物的差异无统计学意义($P>0.05$);在需要预防性抗凝的肾脏疾病中,吲哚布芬的抗栓效果与现有疗法相当;在预防 THR 术后肌间静脉血栓或腓静脉和胫后静脉血栓方面,吲哚布芬与其他阳性抗凝药物的差异无统计学意义($P>0.05$)。

安全性方面,吲哚布芬在 AF 患者的应用中,其总出血事件($RR=0.18,95\%CI=0.09\sim0.38,P<0.000\ 01$)和轻微出血事件($RR=0.17,95\%CI=0.05\sim0.52,P=0.002$)的发生率显著低于华法林,皮肤紫癜、消化道出血和颅内出血的发生率与华法林的差异无统计学意义($P>0.05$)。在其他可及的安全性结局中,吲哚布芬组的安全性结果均优于或不劣于华法林、LMWH 或其他阳性抗凝药物。

3.2 与现有研究的异同点

现有吲哚布芬的循证医学研究均为针对某一单个适应证或缺血性适应证的循证评价,如吲哚布芬治疗 CAD^[19-22]、AF^[23],吲哚布芬预防心脑血管事件^[24]等。杨霞等^[25]及徐荣彬等^[24]的研究已全面地对吲哚布芬在缺血性心脑血管病变中的有效性和安全性结局指标进行了相应的 Meta 分析。田夏等^[23]基于 5 项口服抗凝药物的大型临床研究,对吲哚布芬在 AF 中的有效性和安全性进行了间接比较。本研究在以上研究的基础上,全面系统地进行了检索与文献的更新,并根据包括华法林、LMWH 等的不同对照方案、包括 AF、骨科大手术、肾病等的不同疾病,对吲哚布芬的有效性和安全性进行了直接比

较、亚组的 Meta 分析,有助于临床患者的个性化用药参考。

AF 卒中中预防方面,与已有研究结果^[23]一致,吲哚布芬在出血的安全性方面优于华法林。吲哚布芬在 AF 合并 CAD、AF 合并脑梗死、骨科大手术术后、IMN、肾病综合征和下肢浅静脉曲张术后中的应用尚无可比较的循证医学研究。本研究中,吲哚布芬在 AF 合并 CAD、AF 合并脑梗死、肾病综合征和下肢浅静脉曲张术后抗凝治疗中的安全性均有一定优势。

3.3 本研究的优势及局限性

从文献的质量评价可见,部分研究的质量一般,对研究设计、结果的报道可能存在一定偏倚。部分研究结果纳入 Meta 分析的研究数量较少,针对该类结果有待开展更多的研究进行验证分析。

综上所述,基于现有证据,吲哚布芬在预防静脉血栓形成的临床有效性方面不劣于传统治疗方案,安全性方面更优。针对吲哚布芬预防静脉血栓形成的研究数量较少,其在该领域中的疗效和安全性有待更多的临床研究进行验证。

(本文无利益冲突)

参考文献

[1] 张栩,孙兆林. 辛贝-吲哚布芬片抗血小板聚集作用的研究[J]. 湖南中医药大学学报,2010,30(10):12-14.

[2] LIU J, XU D, XIA N, et al. Anticoagulant activities of Indobufen, an antiplatelet drug[J]. Molecules, 2018, 23(6):1452.

[3] PREOBRAZHENSKIĬ D V, SIDORENKO B A, KIKTEV V G, et al. Stroke and other thromboembolic complications of atrial fibrillation. part III. Prevention with other antithrombotic agents[J]. Kardiologiia, 2004, 44(9):78-87.

[4] GAO X Y, LIU Y M, ZHENG D N, et al. Comparison of the prophylactic antithrombotic effect of Indobufen and warfarin in patients with nephrotic syndrome: a randomized controlled trial[J]. Ren Fail, 2023, 45(1):2163505.

[5] 田玥. 吲哚布芬与低分子肝素钠预防老年髋关节置换术后下肢深静脉血栓的疗效比较[J]. 海峡药学,2020,32(3):127-129.

(下转第 326 页)