

贝尼地平治疗冠心病心绞痛临床有效性和安全性的系统评价

刘泽辉^{1,2} 刘桦¹ 高扬¹

(1. 航天中心医院药剂科 北京 100049; 2. 首都医科大学宣武医院药学部)

摘要 目的:系统评价贝尼地平治疗冠心病心绞痛患者的疗效与安全性,为临床提供循证依据。**方法:**计算机检索 CNKI、CDBFT、WanFang Data、VIP、the Cochrane Library、Medline (EBSCO) 和 PubMed 数据库,搜集关于贝尼地平治疗冠心病心绞痛的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs),检索时限均从建库至 2018 年 10 月,由两名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 12 个 RCTs,包含 1 460 例冠心病心绞痛患者。Meta 分析结果显示,与常规疗法联用其他钙通道阻滞药 (CCB) 或常规疗法的对照组相比,贝尼地平治疗组可明显提高冠心病心绞痛患者的治疗有效率 [$OR=2.56, 95\%CI(1.93, 3.40), P<0.000 01$]、抑制治疗后心电图 S-T 段下降 [$MD=-0.34, 95\%CI(-0.50, -0.19), P<0.000 1$]、抑制治疗后舒张压下降 [$MD=3.78, 95\%CI(0.60, 6.95), P=0.02$]; 两组患者治疗后收缩压降低值的差异无统计学意义 [$MD=3.78, 95\%CI(-0.75, 8.30), P>0.05$]; 安全性方面,贝尼地平治疗冠心病心绞痛患者的不良反应发生率低于对照组 [$OR=0.52, 95\%CI(0.32, 0.83), P=0.006$]、且能抑制心率增加 [$MD=-6.19, 95\%CI(-8.65, -3.72), P<0.000 01$]。**结论:**基于当前证据,使用贝尼地平治疗冠心病心绞痛的疗效显著,且安全性较好。受纳入研究数量和质量限制,上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

关键词 贝尼地平;冠心病心绞痛;有效性;安全性;系统评价;随机对照试验

中图分类号:R972⁺.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2019)10-0643-05

Efficacy and Safety of Benitepin in the Treatment of Coronary Heart Disease Angina Pectoris: a Systematic Review

Liu Zehui^{1,2}, Liu Hua¹, Gao Yang¹

1. Department of Pharmacy, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China;

2. Department of Pharmacy, Xuanwu Hospital of Capital Medical University

ABSTRACT Objective: To evaluate the safety and efficiency of benidipine for coronary heart disease angina pectoris, in order to provide evidence-based reference for clinical use. **Methods:** CNKI, CDBFT, WanFang Data, VIP, the Cochrane Library, Medline (EBSCO) and PubMed were electronically searched to collect randomized controlled trials (RCTs) of benidipine for coronary heart disease angina pectoris from inception to October, 2018. Two researchers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies, then, Meta-analysis was performed by RevMan 5.3 software. **Results:** A total of 12 RCTs involving 1 460 angina pectoris patients were included. The results of Meta-analysis showed that: compared with routine treatment or routine treatment combined with calcium channel blocker, benidipine treatment group could significantly improve the treatment efficiency of patients with angina pectoris ($OR=2.56, 95\%CI 1.93$ to $3.40, P<0.000 01$), prevent ECG S-T segment reduced value ($MD=-0.34, 95\%CI -0.50$ to $-0.19, P<0.000 1$), reduce diastolic pressure declined after treatment ($MD=3.78, 95\%CI 0.60$ to $6.95, P=0.02$). There was no statistically significant difference in reduce systolic pressure declined after treatment between two groups ($MD=3.78, 95\%CI -0.75$ to $8.30, P>0.05$). The incidence of adverse reaction in benidipine treatment group was lower than control group ($OR=0.52, 95\%CI 0.32$ to $0.83, P=0.006$). The benidipine treatment group could delayed heart rate increasing ($MD=-6.19, 95\%CI -8.65$ to $-3.72, P<0.000 01$). **Conclusion:** Benidipine demonstrated curative effect on coronary heart disease angina pectoris, and no obvious side effects. Due to limited quality and quantity of the included studies, more high quality studies are needed to verify above conclusion.

KEY WORDS Benidipine; Angina pectoris; Efficacy; Safety; Systematic review; Randomized controlled trial

贝尼地平是长效的第二代二氢吡啶类钙通道阻滞药 (calcium channel blocker, CCB), 1981 年由协和发酵业株式会社研发成功, 最早在日本上市, 之后相继在韩国、澳大利亚上市, 2005 年在中国上市。贝尼地平具独特的膜介导作用方式, 并可同时阻滞 L/T/N 3 种亚型钙通道, 因而降压作用持久平稳强效, 同时具有抗心绞痛及心脑血管保护作用, 其除具有大多数 CCB 的 L 钙通道阻滞作用外, 还有明显的 N、PPQ 钙通道阻滞作用^[1]。通过对 N 通道的抑制作用降低儿茶酚胺水平和交感神经张力, 从而降低反射性增加心率的不良反应风险^[2]。冠心病心绞痛是冠状动脉供血不足, 心肌急剧的暂时缺血与缺氧所引起的以发作性胸痛或胸部不适为主要表现的临床综合征^[2], 其直接发病原因是心肌供血的绝对或相对不足, 因此, 各种减少心肌血液 (血氧) 供应 (如血管腔内血栓形成、血管痉挛) 和增加氧消耗 (如运动、心率增快) 的因素, 都可诱发心绞痛^[3]。国内有临床试验表明, 贝尼地平能有效改善冠心病心绞痛患者的血流动力学, 抑制心电图 S-T 段下降, 增加血液中 NO 浓度, 提升运动负荷中试验血液的 NO 浓度^[3]。目前国内外尚无贝尼地平治疗冠心病心绞痛相关的系统评价, 本研究旨在为评价贝尼地平对冠心病心绞痛患者的临床疗效和安全性, 为贝尼地平治疗冠心病心绞痛提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 已公开发表的关于贝尼地平治疗冠心病心绞痛的的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs), 盲法不限。

1.1.2 研究对象 明确诊断为冠心病心绞痛患者, 符合冠心病心绞痛诊断标准^[4]。年龄、性别、种族、教育程度等无限制。

1.1.3 干预措施 治疗组: 常规疗法+贝尼地平; 对照组: 常规疗法+其他 CCB 类药物或常规疗法, 两组剂量、疗程不限。

1.1.4 结局指标 ①临床有效率, 有效评价标准为: 心绞痛症状消失或发作次数减少 50% 以上, 休息状态下心电图恢复正常或大致正常; 休息状态下心电图 S-T 段下降者经治疗后上升 ≥ 0.05 mV 或; 无效: 未达到上述标准。临床有效率 = 有效例数 / 总例数 $\times 100\%$; ②心电图 S-T 段改善情况; ③血压下降情况; ④心率增加幅度; ⑤药品不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 涉及以下任一项即可排除: ①数

据结论不完整的研究; ②临床试验的摘要报道; ③重复研究; ④非 RCT; ⑤非中英文文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 CNKI、CDBFT、WanFang Data、VIP、the Cochrane Library、Medline (EBSCO) 和 PubMed 数据库, 搜集关于贝尼地平治疗冠心病心绞痛的 RCTs, 检索时限均从建库至 2018 年 10 月。采用题目、摘要、关键词和全文结合的方式进行检索, 中文检索词包括: 贝尼地平、心绞痛、随机对照试验、可力洛, 英文检索词包括: Benidipine、angina pectoris、RCT、coniel。

1.3 文献筛选与资料提取

由两名研究者独立阅读文题和摘要, 排除明显不符合纳入标准的研究后, 进一步阅读全文, 确定是否符合纳入标准, 并提取资料及交叉核对纳入文献。如有分歧, 则通过讨论或与第三方协商解决。制定数据提取表并提取数据。提取资料包括: ①试验的基本情况: 第一作者、发表年份、数据量、干预措施、疗程等; ②结局指标相关数据, 即治疗前后的改变的情况; ③纳入研究的偏倚风险评价的关键要素, 包括随机方法、分配隐藏、盲法等^[5]。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

本研究所纳入文献的偏倚风险采用 Cochrane 风险偏倚评估工具^[5]进行评估, 包括: ①随机序列的产生 (选择性偏倚), ②分配隐藏 (选择性偏倚), ③研究者或患者盲法实施 (实施偏倚), ④盲评结果 (测量偏倚), ⑤数据的完整性 (失访偏倚), ⑥选择性报告 (报告偏倚), ⑦其他偏倚 (指研究中存在其他明显能导致其处于偏倚风险的问题, 如因明显获益, 试验被早期停止等)。纳入文献偏倚风险评估结果分为低风险、不清楚、高风险。

1.5 统计分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。以比值比 (odds ratio, OR)、均数差 (mean difference, MD) 为效应分析统计量, 各效应量均提供 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。治疗组和对照组治疗前后效果合并的均值和标准差按照 Cochrane 手册^[5]提供的公式计算, $\bar{x} = \bar{x}_{后} - \bar{x}_{前}$, 标准差 $S^2 = S_{前}^2 + S_{后}^2 - 2 \times p \times S_{前} \times S_{后}$, 其中 p 赋值为 0.5。纳入研究结果间的异质性采用 Cochrane Q 检验进行分析, 同时结合 I^2 定量判断异质性大小。若统计学异质性较小 ($P > 0.1, I^2 \leq 50\%$), 则采用固定效应模型进行 Meta 分析; 若异质性较大 ($P \leq 0.1, I^2 > 50\%$), 则进一步分析异质性来源, 在排除明显临床异质性的影响后, 则

采用随机效应模型进行 Meta 分析。采用漏斗图分析发表偏倚^[4]。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检相关文献 117 篇,除去重复的 42 篇,阅读文献摘要 75 篇,排除不符合标准文献 57 篇,获得 19 篇文献,进一步阅读全文,排除数据有误、处理方案不符合要求等文献后最终纳入 12 篇文献^[6~17],包括 9 篇中文文献^[6~14]和 3 篇英文文献^[15~17],纳入 1 460 例患者。文献筛选流程图及结果见图 1。

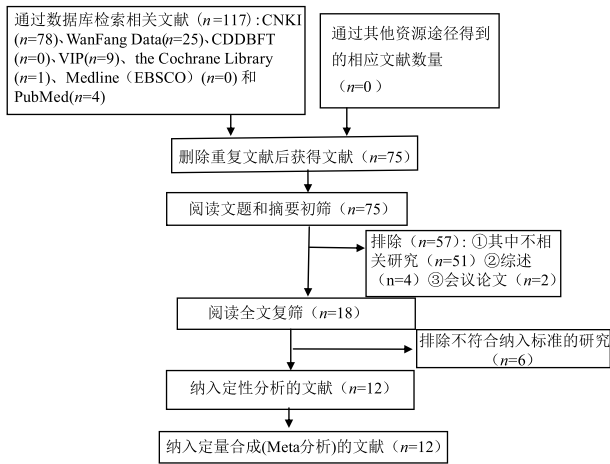


图 1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究的基本特征

纳入 12 项研究的共 1 460 例患者。其中试验组 778 例,对照组 682 例,试验组干预措施为口服贝尼地平 4 mg, qd 为。对照组以治疗心绞痛的常规疗法为主。各研究的贝尼地平用药剂量一致具有可比性。见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	例数 (T/C)	年龄(岁)	性别(男/女)	干预措施		疗程(月)	结局指标
				T	C		
蔡雪 2018 ^[6]	164/163	57.19±12.48	198/129	贝尼地平 4mg, po, qd	通心络胶囊 2~4 粒, po, qd	2	①②
陈少敏 2017 ^[7]	30/30	56.13±5.40	29/31	贝尼地平 4mg, po, qd	阿司匹林 100mg, po, qd + 阿托伐他汀 20mg, po, qd	6	①
王跃明 2013 ^[8]	56/56	61.3±3.6	59/53	贝尼地平 4mg, po, qd	曲美他嗪 20mg, po, tid	2	①⑤
韩荣旗 2013 ^[9]	23/23	55.6±6.8	30/16	贝尼地平 4mg, po, qd	美托洛尔 6.25mg, po, bid	3	①②⑤
陈琛 2007 ^[10]	21/25	61±8	16/14	贝尼地平 4mg, po, qd	硝苯地平 10mg, po, bid	2	①④
王纯 2008 ^[11]	40/40	61.5±5.5	51/29	贝尼地平 4mg, po, qd	硝苯地平 10mg, po, bid	1	①②③④⑤
石岗 2014 ^[12]	49/49	64.52±1.04	57/41	贝尼地平 4mg, po, qd	曲美他嗪 20 mg, po, tid	6	①
周艺军 2014 ^[13]	84/84	65.6 ± 9.6	94/74	贝尼地平 4mg, po, qd	氨氯地平 5mg, po, qd	4	①②③④⑤
谢爽 2010 ^[14]	126/111	55.9 ± 0.8	127/110	贝尼地平 4mg, po, qd	硝苯地平 10mg, po, bid	1	①②⑤
Oikawa 2010 ^[15]	15/15	61.2 ± 14.0	22/8	贝尼地平 4mg, po, qd	硝苯地平 10mg, po, bid	2	①③④
Arioka 2008 ^[16]	155/71	-	138/88	贝尼地平 4mg, po, qd	硝苯地平 10mg, po, bid	2	①⑤
Hiromasa 2007 ^[17]	15/15	63.8	-	贝尼地平 4mg, po, qd	地尔硫卓 15mg, po, qd	2	①③④

注:T 治疗组, C 对照组; 结局指标: ①临床有效率, ②心电图 S-T 段下降值, ③血压(收缩压、舒张压)改变值, ④心率变化值, ⑤药品不良反应发生率; -: 未报道。

2.3 纳入研究的偏倚风险评价结果

纳入研究的偏倚风险评价结果见图 2

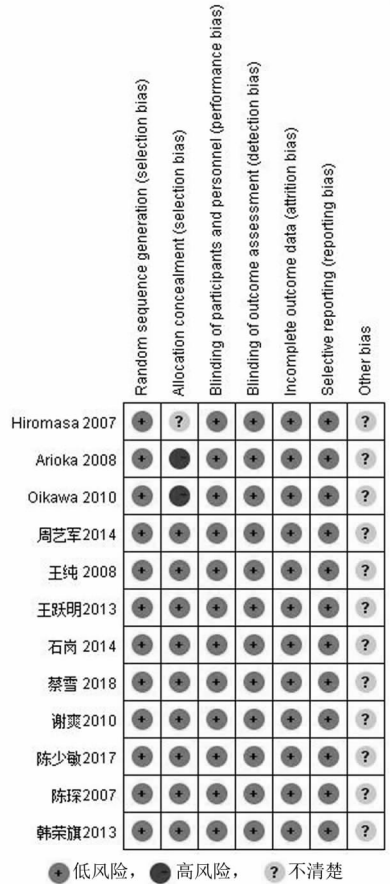


图 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 临床有效率 共纳入 12 项研究^[6~17], 共 1 460 例患者。固定效应模型 Meta 分析结果显示, 与对照组比较, 贝尼地平治疗组可明显提高冠心病

心绞痛患者的治疗有效率 [OR = 2.56, 95% CI (1.93, 3.40), P < 0.000 01], 见图 3。

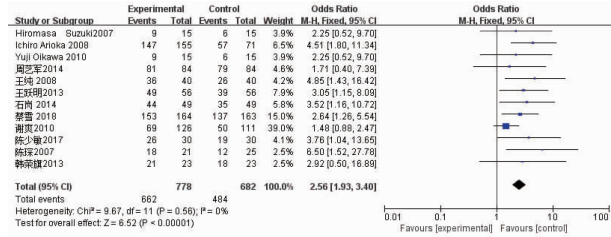


图 3 贝尼地平治疗组与对照组治疗冠心病心绞痛临床有效率比较的 Meta 分析

2.4.2 心电图 S-T 段下降值 (mm) 共纳入 4 项研究 [6,9,11,13], 共 621 例患者。固定效应模型 Meta 分析结果显示, 与对照组比较, 贝尼地平治疗冠心病心绞痛可抑制治疗后心电图 S-T 段下降 [MD = -0.34, 95% CI (-0.50, -0.19), P < 0.000 1]。见图 4。

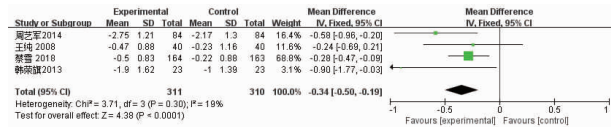


图 4 贝尼地平治疗组与对照组改善心电图 S-T 段情况比较的 Meta 分析

2.4.3 治疗前后血压变化值 (mmHg) ① 治疗前后收缩压变化 共纳入 3 项研究 [13,15,17], 共 209 例患者。固定效应模型 Meta 分析结果显示, 两组患者治疗前后收缩压降低值的差异无统计学意义 [MD = 3.78, 95% CI (-0.75, 8.30), P > 0.05], 见图 5。② 治疗前后舒张压变化 共纳入 3 项研究 [13,15,17], 共 218 例患者。固定效应模型 Meta 分析结果显示, 与对照组比较, 贝尼地平治疗冠心病心绞痛患者可抑制治疗后舒张压下降 [MD = 3.78, 95% CI (0.60, 6.95), P = 0.02], 见图 6。

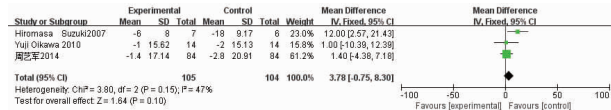


图 5 贝尼地平治疗组与对照组患者治疗前后收缩压降低值比较的 Meta 分析

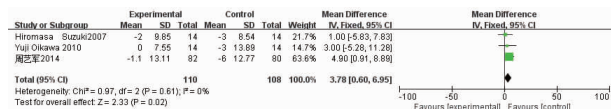


图 6 贝尼地平治疗组与对照组患者治疗前后舒张压降低值比较的 Meta 分析

2.4.4 心率相对变化值 (次/min) 共纳入 3 项研究 [11,13,15], 共 252 例患者。固定效应模型 Meta 分析

结果显示, 与对照组比较, 贝尼地平治疗冠心病心绞痛患者能抑制心率增加 [MD = -6.19, 95% CI (-8.65, -3.72), P < 0.000 01]。见图 7。

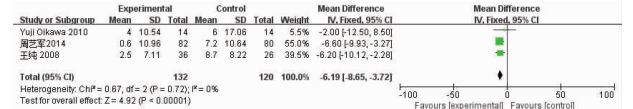


图 7 贝尼地平治疗组与对照组患者心率增加值比较的 Meta 分析

2.4.5 药品不良反应发生率 共纳入 7 项研究 [7-9,11,13,14,16], 共 878 例患者。固定效应模型 Meta 分析结果显示, 与对照组比较, 贝尼地平治疗冠心病心绞痛患者的不良反应发生率较低 [OR = 0.52, 95% CI (0.32, 0.83), P = 0.006]。见图 8。

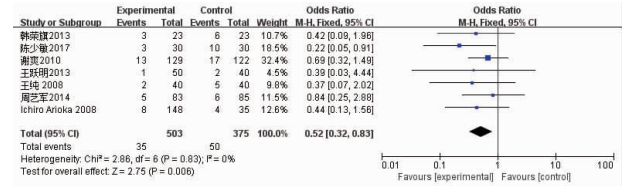


图 8 贝尼地平治疗组与对照患者的药品不良反应发生率比较的 Meta 分析

2.5 发表偏倚分析

选择临床有效率为指标, 绘制倒漏斗图评价其发表偏倚, 见图 9, 漏斗图显示文章对称性不佳, 提示存在发表偏倚的可能性。

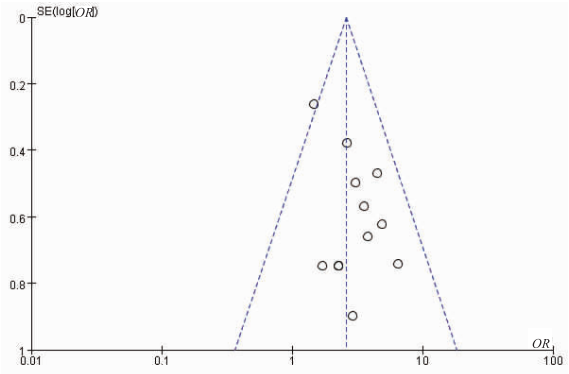


图 9 治疗冠心病心绞痛的临床有效率漏斗图

3 讨论

在我国甚至亚洲, 冠心病心绞痛患者人数众多, 已经成为了死亡率较高的一种疾病。有效地防治冠心病心绞痛已经显得十分重要。贝尼地平临床上主要用于降压治疗和缓解心绞痛 [18]。由于其独特的膜介导作用方式, 并可同时阻滞 L/T/N 3 种亚型钙通道, 贝尼地平不仅可持久平稳强效降压和抗心绞痛, 还可为患者提供额外心血管获益 [19], 是抗心绞

痛的首选药之一。目前国内尚未发表贝尼地平抗心绞痛治疗的循证研究,本研究旨在为评价贝尼地平对冠心病心绞痛患者的临床疗效和安全性,为贝尼地平治疗冠心病心绞痛提供循证依据。

本研究通过检索数据库,严格按照纳入与排除标准筛选文献,最终纳入 12 项研究,合计 1 460 例患者。在临床有效率方面,以胸痛、冠心病心绞痛发作次数减少 50%以上为治疗有效的标准,结果显示贝尼地平较常规治疗其他 CCB 类药物更加有效。在心电图方面,贝尼地平治疗前后最大 S-T 段下降值较对照组降低了 0.34 mm,效果明显。在血压方面,贝尼地平治疗冠心病心绞痛患者收缩压降低值相比对照组小 3.78 mmHg,说明贝尼地平在抑制心绞痛症状的同时,发生血压过度下降可能性较小,从而保证平稳降低血压的效果,但两组差异无统计学意义,可能与纳入的样本量小等因素有关。在心率方面,与对照组比较,贝尼地平治疗冠心病心绞痛患者能抑制心率增加,心率更加平稳,较对照组引起反射性的心率加快要好很多。根据文献报道,贝尼地平阻滞 T 型钙通道可使心肌自律细胞 4 相自发除极坡度降低,降低窦房结自律性,心率减慢^[1]。贝尼地平还可通过阻滞分布于神经末梢的 N 型钙通道,减少交感神经末梢神经递质释放,抑制交感神经激活,从而避免心率反射性增加^[19]。贝尼地平组的不良反应发生率是对照组的 0.52 倍,不良反应发生率低,与其他 CCB 类药物相比,贝尼地平的安全性较好。

本次系统评价存在以下局限性:①部分指标(如心率、血压)进行 Meta 分析时纳入的文献数量较少,样本量较少,研究结论说服力有限,研究结果外推存在一定的局限性;②本研究仅纳入了公开发表的中英文文献,另外,部分阴性结果的文章可能未公开发表,存在发表偏倚;③纳入研究贝尼地平对照组用药的种类不同,也会对结果产生一定的影响。综上所述,本研究所得结论仍需更多严格设计的、大样本的双盲 RCTs 加以验证。

参 考 文 献

- 1 李清,钱菊英. 贝尼地平在心血管疾病中的应用[J]. 四川生理科学杂志,2016,38(1):38-42
- 2 黄婧,李玉珍. 长效二氢吡啶类钙离子拮抗剂贝尼地平[J]. 临床药物治疗杂志,2005,3(4):55-58
- 3 史军,曲淑杰. 钙拮抗剂对冠状动脉痉挛性心绞痛预后的影响[J]. 中华高血压杂志,2011,19(12):1190-1193

- 4 沈迎,张瑞岩,沈卫峰. 稳定性冠心病血运重建策略进展——2018 中国稳定性冠心病诊断与治疗指南解读[J]. 心脑血管病防治,2019,19(2):107-111
- 5 Higgins JP, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions [M]. Copenhagen: John Wiley & Sons,2011:97-107
- 6 蔡雪,淡雪川. 通心络胶囊联合盐酸贝尼地平片治疗冠状动脉痉挛性心绞痛 164 例临床评价[J]. 中国药业,2018,27(8):52-55
- 7 陈少敏,王文亮,马贵洲,等. 盐酸贝尼地平治疗冠状动脉慢血流型心绞痛效果评价[J]. 中国综合临床,2017,33(5):404-407
- 8 王跃明,孔祥海,赵云慧,等. 曲美他嗪联合贝尼地平治疗变异型心绞痛的临床疗效研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2013,21(8):35-36
- 9 韩荣旗,雷亚锋,曹国强,等. 盐酸贝尼地平联合酒石酸美托洛尔治疗稳定型心绞痛 23 例[J]. 中国药业,2013,22(13):78-79
- 10 陈琛,王海昌,易甫. 盐酸贝尼地平治疗稳定型心绞痛的疗效观察[J]. 中国分子心脏病学杂志,2007,7(6):342-344
- 11 王纯,杨光敏,罗梅宏,等. 盐酸贝尼地平治疗稳定型心绞痛的疗效观察[J]. 临床医药实践杂志,2008,1(14):552-555
- 12 石刚. 曲美他嗪联合贝尼地平治疗变异型心绞痛的临床价值分析[J]. 中国保健营养,2014(5):2846-2847
- 13 周艺军,刘文捷,周婵娟,等. 不同钙离子拮抗剂治疗血管痉挛性心绞痛临床疗效及预后对比研究[J]. 中国医院药学杂志,2014,34(24):2149-2153
- 14 谢爽,张沛,贾友宏,等. 盐酸贝尼地平治疗稳定型心绞痛的多中心临床研究[J]. 中国药理学杂志,2010,45(9):682-685
- 15 Oikawa Y, Matsuno S, Yajima J, et al. Effects of treatment with once-daily nifedipine CR and twice-daily benidipine on prevention of symptomatic attacks in patients with coronary spastic angina pectoris—Adalat Trial vs Coniel in Tokyo against Coronary Spastic Angina (ATTACK CSA) [J]. J Cardiol, 2010, 55(2):238-247
- 16 Arioka I, Dohi S, Dohi S, et al. Prognostic effects of calcium channel blockers on cardiac events, stroke and end-stage renal disease in patients with angina pectoris. Retrospective comparative study of benidipine, diltiazem and nifedipine [J]. Arzneimittelforschung, 2008, 58(9):435-440
- 17 Suzuki H, Yokoyama K, Akimoto Y, et al. Clinical efficacy of benidipine for vasospastic angina pectoris [J]. Arzneimittelforschung, 2007, 57(1):20-25
- 18 袁春妮. 新型钙拮抗剂的研究近况[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(32):3644-3646
- 19 戚文航,高平进. L/T/N 三亚型钙通道阻滞药贝尼地平的心脑血管保护机制及其临床获益[J]. 中国新药与临床杂志,2015,34(12):908-913
- 20 夏建民. 钙拮抗剂的现状与发展趋势[J]. 上海医药,1995(9):15-17

(2018-12-07 收稿 2019-08-07 修回)