

文章编号: 1672-3384(2005)-04-0055-04

长效二氢吡啶类钙离子拮抗剂贝尼地平

【作者】 黄婧 李玉珍

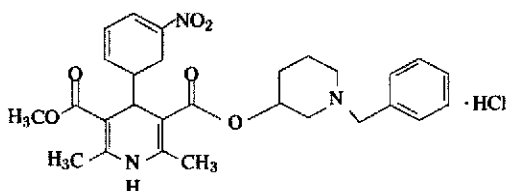
北京大学人民医院 北京 100044)

【中图分类号】 R972.4

【文献标识码】 B

贝尼地平 (coniel, 商品名可力洛) 为长效的第二代二氢吡啶类钙离子拮抗剂, 1981 年由协和发酵工业株式会社研发成功, 1991 在日本上市, 之后相继在韩国、澳大利亚上市, 2005 年初登陆中国。它是一种起效缓慢, 作用持久的抗高血压和心绞痛药物。

本品的化学名为(±)-2,6-二甲基-4-(3-硝基苯基)-1,4-二氢-3,5-吡啶二甲酸 3-(1-苯甲基-3-哌啶基)酯-5-甲酯盐酸盐, 结构式为:



1 药理作用

贝尼地平通过与血管平滑肌细胞膜电压依赖性钙离子通道的二氢吡啶 (DHP) 结合位点结合, 阻止钙离子内流而发挥抗高血压作用。据报道, 本品有 L、T、N 型钙离子通道阻滞作用。Furukawa 等^[1] 研究报道, 贝尼地平除具有大多数钙通道阻滞剂的 L 通道阻滞作用外, 还有明显的 N、PPQ 钙通道阻滞作用。通过对 N 通道的抑制作用降低儿茶酚胺水平, 降低交感神经张力, 从而避免反射性增加心率的不良反应。目前对 PPQ 通道的机制仍不清楚。

本品具有 1-苯甲基-3-哌啶基侧链, 为高脂溶性分子, 在细胞膜脂质双层中聚集, 经膜内移动并与 DHP 结合位点结合, 持久、平缓地产生钙离子拮抗作用。因此, 每日用药一次即可达到 24h 平稳控制血压的目的。动物实验显示^[2], 分别静脉注射

1、3、10、30 $\mu\text{g/kg}$ 贝尼地平, 产生剂量-依赖方式降压效应。其抗高血压强度约为硝苯地平、尼卡地平、尼群地平、尼索地平的 3 倍, 为维拉帕米、地尔硫的 30 倍。贝尼地平与 DHP 结合位点较其他二氢吡啶类钙离子拮抗剂有较高的亲和性, 与结合位点的解离较缓慢, 作用持续时间较上述钙离子拮抗剂长。据报道, 即使在被洗脱很长时间后, 贝尼地平仍可抑制 KCl 诱发的血管收缩。

本品对血管选择性高, 贝尼地平、氨氯地平对冠脉血管舒张效应及对心室乳头肌的负性肌力作用强度的比率分别为 1/300 和 67^[3], 即贝尼地平有较强的血管舒张效应和较高的血管选择性。本品与硝苯地平、西尼地平、氨氯地平显示同等降压作用的条件下, 贝尼地平对心率的影响最小^[4]。

本品通过 NO-c-GMP 相关性机制, 扩张冠状动脉, 增加心脏 NO 生成, 增加冠脉血流, 改善心肌缺血^[5]。实验显示, 贝尼地平与硝苯地平对保护冠脉阻塞诱发的心肌缺血再灌注一样有效^[6]。

在保护肾脏方面, 硝苯地平、氨氯地平主要扩张肾入球小动脉, 对肾出球小动脉作用小, 贝尼地平既扩张肾入球小动脉, 又扩张肾出球小动脉, 不会诱发肾小球内压过高导致的损伤。贝尼地平使近球小管内压 (Psf) 降低, 硝苯地平使 Psf 升高^[7]。

贝尼地平通过降低氧化应激, 激活内皮型 NO 合成酶 (eNOS), 增强 eNOS 基因表达来增加 NO 生成, 并通过其抗氧化作用抑制 NO 灭活, 扩大 NO 生物活性, 抑制血管重塑^[8]; 抑制血钙浓度升高及钙在动脉壁上的沉积^[9], 对血管内皮具有保护作用。

另有报道本品可增加大腿骨的骨强度和胫骨的

骨盐含量。

2 药代动力学

6名健康成年男子(可力洛产品专论)分别单次空腹口服本品2mg、4mg、8mg, T_{max} 分别为(1.1 ± 0.5)h、(0.8 ± 0.3)h、(0.8 ± 0.3)h, C_{max} 分别为(0.55 ± 0.41)ng/mL、(2.25 ± 0.84)ng/mL、(3.89 ± 1.65)ng/mL, $AUC_{0-\infty}$ 分别为(1.04 ± 1.26)ng·h/mL、(3.94 ± 0.96)ng·h/mL、(6.70 ± 2.73)ng·h/mL, 口服4mg、8mg后 $T_{1/2}$ 分别为(1.70 ± 0.70)h、(0.97 ± 0.34)h。本品在肝脏中浓度最高,其次是肾脏、肾上腺、颌下腺、肺、垂体腺和胰腺、脑、脊髓、睾丸中分布较少。血浆蛋白结合率98.5%~98.9%。本品在肝脏代谢,服药后120h尿中排泄占36.4%,粪中排泄占58.9%。

3 临床有效性及安全性

3.1 抗高血压

Osamu Nakajima等^[10]对8名轻、中度原发性高血压患者进行双盲、安慰剂对照试验,研究盐酸贝尼地平对24h动态血压的影响。结果显示,每日一次口服4mg贝尼地平能产生良好的降压作用,且服药后脉搏数与洗脱期或服用安慰剂的患者相比没有差异。同时,采用2h变化平均数得到的血压测量值计算出其收缩压(SBP)、舒张压(DBP)平均谷峰比(T/P)分别为82%、64%,平滑指数(SI)分别为1.82、0.76,这些数据均表明,每日一次口服4mg贝尼地平可维持持久、稳定的抗高血压效果。另有一项随机、双盲与氨氯地平比较试验^[12]显示,贝尼地平与氨氯地平均有较高的谷峰比值,且两药间无显著性差异,亦表明贝尼地平与氨氯地平一样有很好的平稳降压作用。

国内进行的一项多中心、随机、单盲平行对照试验^[12],目的是比较贝尼地平与氨氯地平降压的疗效及安全性。研究对象为251例原发性高血压患者。随机分组,接受每日一次4~8mg贝尼地平或5~10mg氨氯地平的治疗,疗程为8周,最终完成217例。结论为2组血压均有明显下降,与用药前比较差异有统计学意义($P < 0.001$);两组间比较,DBP下降值(第4,6,8周)和SBP下降值(第4,6

周)差异有统计学意义($P < 0.05$),贝尼地平在某些时点血压下降值低于对照组。贝尼地平降压总有效率为77.68%,氨氯地平为83.81%,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);药物不良反应发生率贝尼地平组为42.86%,氨氯地平组为41.60%,两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),两组均无严重不良反应,心悸、面部潮红、头痛等较常见。证明两药有效性、安全性相当。

日本一项新药上市后效果调查^[13],对354例平均年龄为71岁的老年高血压患者长期服用贝尼地平的安全性及疗效进行研究。全部病例日平均服用量为(3.7 ± 1.0)mg,除不能判定的82个病例外,降压有效率为81.1%;其中263例单独服用贝尼地平[平均日服用量(3.4 ± 1.0)mg]比率(除去不能判定的57个病例)为82.0%。总体安全性方面,全部病例无副作用及出现轻微副作用但可继续服用的病例(除不能判定58例)比率为93.2%,其中单独使用贝尼地平的比率(除不能判定的49例)为93.5%。本研究出现5例心血管并发症,占全部病例的1.4%。与石井当男1995年大规模调查、尾前照雄1993年GLANT研究结果比较,贝尼地平引起的急性心血管病事件的发生率低。综上,老年高血压患者长期服用贝尼地平具有较高疗效和安全性。

长效钙离子拮抗剂硝苯地平可降低卒中的发生率已被STONE^[14]和Syst-China试验^[15]证实。研究^[13]显示,贝尼地平对预防中老年高血压患者卒中事件的发生可能比硝苯地平更有效。其中贝尼地平降低SBP和DBP的昼夜波动,而硝苯地平增加SBP的日夜差异可能是原因之一^[16]。

Shimamoto H等^[17]利用单盲交叉法,给予15名盐敏感性高血压患者贝尼地平或硝苯地平,服药期间设置低盐饮食期(钠50~80mEq/d,即盐3~5g/d)和高盐饮食期(钠220~250mEq/d,即盐13~15g/d)。在低盐饮食期间,贝尼地平(平均剂量为7.3mg/d)和硝苯地平(平均剂量20.0mg/d)都能显著降低平均动脉压。高盐饮食期贝尼地平可有效抑制盐敏感性患者对盐引起的血液动力学反应,控制血

压,较适合中国高血压人群。

3.2 抗心绞痛

日本一项由 127 人参加的双盲安慰剂对照试验(协和发酵提供论文资料)比较硝苯地平(10mg,每日3次)、贝尼地平(4mg,每日3次)抗心绞痛疗效及安全性的研究得出结论,贝尼地平可治疗各种原因引起的心绞痛,且在治疗混合性心绞痛方面,贝尼地平较硝苯地平有明显优势。副作用发生率贝尼地平组为 17.2%,硝苯地平组为 15.4%,主要为颜面潮红、头痛、心悸等症状及谷草转氨酶(GOT)、谷丙转氨酶(GPT)、碱性磷酸酶(Al-P)、血浆尿素氮(BUN)上升,但都不很严重。无论在效果方面还是安全性方面贝尼地平都达到了与对照药硝苯地平同等或同等以上的作用。

3.3 逆转左室肥厚

有报道经贝尼地平治疗后高血压左室肥厚的逆转率为 10%。未经治疗的原发性高血压患者服用贝尼地平 6mg 每日一次治疗 12 个月后,有严重左室肥厚的患者左室质量指数(LVMI)和总金属蛋白酶-1 组织抑制剂(TIMP-1)与总基质金属蛋白酶-1(MMP-1)比率的变化百分比(-27%、-54%)明显大于中度左室肥厚患者(-12%、-23%)或无左室肥厚患者(-4%、-11%)。另外在中度患者中,收缩期血压的变化与 LVMI 的变化相关($r=0.78$, $P<0.01$),在严重患者中,自由 TIMP-1 与 MMP-1 的比率的变化与 LVMI 的变化相关($r=0.69$, $P<0.01$)。证明长期服用贝尼地平 6mg 每日一次,可减少伴有严重左室肥厚的原发性高血压患者的左室质量,同时纠正系统性 I 型胶原降解异常^[18]。

3.4 对肾脏的保护

Morikawa T 等^[19]对 7 名伴慢性肾小球肾炎或肾小球硬化的高血压患者服用 4mg/d 贝尼地平治疗前后,测定 24h 血压、尿钠排泄量、肌酐清除率、血浆总蛋白等,计算入球、出球小动脉和肾小球内压。结果表明,服用贝尼地平后血压显著降低的同时肾小球内压显著降低。与治疗前相比,出球小动脉阻力降低显著,入球小动脉阻力降低没有统计学意义。

另有报道,贝尼地平可显著增加原发性高血压患者的肾血流量、尿钠排泄量和尿量,显示出对肾脏的保护作用。胡景云^[20]对 32 名高血压患者服用贝尼地平 6 个月后,测定尿 β_2 微球蛋白,治疗后较治疗前明显减少。尿 β_2 微球蛋白是目前诊断早期肾损害的敏感指标之一。说明其具有肾脏保护作用。

3.5 抗动脉粥样硬化

日本研究(协和发酵提供论文资料)报道,14 名 II 期高血压患者每日一次服用 4mg 贝尼地平,4 周后增至 8mg/d,测定服用前与服用后 3 个月、6 个月、12 个月血脂、血清过氧化脂质(LPO)、超氧化物歧化酶(SOD)活性,服用 12 个月后甘油三酯较服用前有显著性差异($P<0.05$);服用 12 个月后载脂蛋白 C-II、C-III、E 降低显著;服用后 3 个月、12 个月血清 SOD 均有显著性升高($P<0.01$);在服用 12 个月后血清 LPO 降低显著($P<0.01$)。表明贝尼地平有增强消除氧自由基的作用,降低血清脂质过氧化,对血脂有很好的作用,因此可能具有抗动脉粥样硬化的作用。

3.6 改善原发性高血压患者的胰岛素抵抗

Suzuki M 等^[21]对 11 例和 14 例非肥胖非糖尿病高血压患者进行贝尼地平 and 安慰剂治疗,另设 11 例健康者为对照组,用稳态血糖(SSPG)测量法测定治疗前后胰岛素敏感性。与对照组比较,治疗前两个高血压组患者的 SSPG 水平都显著增高,治疗后,伴随血压的降低,SSPG 水平也显著降低,但仍显著高于对照组。安慰剂组 SSPG 水平和血压没有发生变化。贝尼地平组胰岛素 AUC 显著减少,葡萄糖 AUC 没有发生变化。高血压患者 SSPG 水平与血小板内游离钙离子浓度呈相关性,因此在使用贝尼地平治疗后细胞内钙离子浓度的降低可能与胰岛素敏感性升高有关。另外,贝尼地平也可以通过舒张血管、改善外周循环而升高胰岛素的敏感性。

3.7 改善脑血流量

日本研究报道,本品使血压显著下降的同时增加脑血流量,尤其使低流量部位的血流量增加,使脑血流趋于平均化,脑循环障碍症状改善。

4 不良反应

在4 679例(可力洛产品专论)服用贝尼地平的患者中副作用(不包括临床实验室检查异常)发生率为4.7%。其中主要为心悸(0.5%)、颜面潮红(0.4%)、头痛(0.4%)、步态蹒跚(0.3%)、头重感(0.2%)、潮热(0.2%)。其他如肝功能异常, BUN、肌酐上升, 白细胞减少, 嗜酸性粒细胞增加, 体位性低血压, 便秘, 皮疹, 浮肿(颜面、下肢、手)、CPK上升等, 发生频度较低(小于0.5%); 严重副作用频度不明, 表现为伴有AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP上升等的肝功能损害及黄疸。

5 小结

基础和临床研究都表明, 贝尼地平具有等同或者优于当前二氢吡啶类钙拮抗剂的作用, 且具有高耐受性、低不良反应发生率, 是一个安全有效的钙离子拮抗剂。

【参考文献】

- [1] Furukawa T, Yamakawa T. Selectivities of dihydropyridine derivatives in blocking Ca^{2+} channel subtypes expressed in xenopus oocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1999 291(2):464
- [2] Karasawa A, Kubo K, Oka T et al. Antihypertensive effects of intravenous administration of benidipine hydrochloride and some other calcium antagonists in conscious spontaneously hypertensive rats. *Arzneimittel Forschung* 1988 38(IIA):1691
- [3] Moriyama T, Karasawa A. Cardiovascular effects of benidipine and amlodipine in isolated tissues and anesthetized dogs. *Biol Pharm Bull* 1994 17(II):1468
- [4] Karasawa A, Nomura H, Nito M et al. Effect of benidipine hydrochloride on blood pressure, heart rate and plasma norepinephrine concentration in spontaneously hypertensive rats. *Japanese journal of pharmacology* 1999 113(5):317
- [5] Kitakaze M, Node K, Minamino T et al. A Ca channel blocker, benidipine, increases coronary blood flow and attenuates the severity of myocardial ischemia via NO-dependent mechanisms in dogs. *J Am Coll Cardiol* 1999 33(1):242
- [6] Karasawa A, Kubo K, Shuto K et al. Beneficial effects of the new calcium antagonist benidipine hydrochloride on myocardial dysfunction following coronary occlusion and reperfusion in anesthetized dogs. *Arzneimittel Forschung* 1988 38(IIA):1717
- [7] Kawata T, Hashimoto S, Koike T. Diversity in the renal hemodynamic effects of dihydropyridine calcium blockers in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997 30(4):431
- [8] 洪奇. 钙拮抗剂贝尼地平对血管内皮有保护作用. *中国医学论坛报* 2003-12-14(24)
- [9] Higo K, Karasawa A, Kubo K. Protective effects of benidipine hydrochloride (KW-3049), a calcium antagonist experimental arterial calcinosis and endothelial dysfunction in rats. *J Pharmacobiodyn* 1992 15(3):113
- [10] Nakajima O, Akioka H, Miyazaki M. Effect of the calcium antagonist benidipine hydrochloride on 24-h ambulatory blood pressure in patients with mild to moderate hypertension in a double-blind study against placebo. *Arzneimittel Forschung* 2000 50(7):620
- [11] 汪芳, 王莉, 成小如, 等. 动态血压监测比较贝尼地平与氨氯地平的降压疗效和安全性. *中国医药导刊* 2004 4(5):369
- [12] 康连鸣, 李一石, 胡大一, 等. 盐酸贝尼地平治疗原发性高血压的多中心临床研究. *中国临床药理学杂志* 2005 21(1):3
- [13] Tsukiyama H, Kikawada R, Osada H et al. Usefulness and safety of long-term treatment of benidipine in elderly hypertensives (in Japanese). *Geriatr Med* 1997 35:989
- [14] Gong L, Zhang W, Zhu Y et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996 14(10):1237
- [15] Liu L, Wang JG, Gong L et al. For the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo for older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998 16:1823
- [16] Shinagawa M, Kubo Y, Otsuka K et al. Impact of circadian amplitude and chronotherapy: relevance to prevention and treatment of stroke. *Biomed Pharmacother* 2001 55:125
- [17] Shimamoto H, Shimamoto Y. Benidipine counteracts sodium-induced alteration in systemic and regional hemodynamics. *Blood Press* 1997 6(1):18
- [18] Hirono O, Fatema K, Nitobe J et al. Long-term effects of benidipine hydrochloride on severe left ventricular hypertrophy and collagen metabolism in patients with essential hypertension. *J Cardiol* 2002 39(4):195
- [19] Morikawa T, Okumura M, Konoshi Y et al. Effects of benidipine on glomerular hemodynamics and proteinuria in patients with nondiabetic nephropathy. *Hypertens - Res* 2002 25(4):571
- [20] 胡景云. 贝尼地平对高血压病患者的降压作用及 β_2 微球蛋白的影响. *医学临床研究* 2004 21(10):1167
- [21] Suzuki M, Kanazawa A, Hasegawa M et al. Improvement of insulin resistance in essential hypertension by long-acting Ca antagonist benidipine. *Clin - Exp - Hypertens* 1999 21(8):1327