

吲哚布芬治疗不稳定型心绞痛的有效性和安全性的 Meta 分析

潘小玉^{1,2}, 张再伟^{2,3}, 李虎²

(1. 济宁医学院临床医学院, 山东 济宁 272067;

2. 济宁市第一人民医院心血管内科, 山东 济宁 272011;

3. 济宁市第一人民医院心血管病研究所, 山东 济宁 272011)

摘要:目的 评价吲哚布芬对比阿司匹林治疗不稳定型心绞痛的有效性和安全性, 为临床提供循证依据。方法 计算机检索万方、知网、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase、Cochrane Library、Medline 数据库, 检索吲哚布芬治疗不稳定型心绞痛的有效性和安全性且对照组为阿司匹林的研究, 检索时间从建库至 2019 年 11 月 20 日。应用 Rev Man5.3 软件对纳入的研究进行分析。结果 总共纳入 8 项研究, 合计 992 例患者, 随访时间为 4-6 周。Meta 分析结果显示: 吲哚布芬组相比于阿司匹林组心绞痛发作次数减少 [MD=-0.16, 95%CI (-0.27, -0.05), P=0.006], 发作持续时间降低 [MD=-2.36, 95%CI (-2.92, -1.80), P<0.00001]; 两组总不良反应发生率 [OR=0.11, 95%CI (0.06, 0.20), P<0.00001]、胃肠道反应 [OR=0.18, 95%CI (0.08, 0.42), P<0.0001]、消化道出血 [OR=0.14, 95%CI (0.02, 0.81), P=0.03] 比较, 差异有统计学意义, 两组心绞痛每次发作持续时间及皮疹发生率比较, 差异无统计学意义 (P>0.05)。结论 吲哚布芬治疗不稳定型心绞痛疗效优于阿司匹林, 且安全性更高。

关键词: 吲哚布芬; 阿司匹林; 不稳定型心绞痛; Meta 分析

中图分类号: R54; R743

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.14.023

文章编号: 1006-1959(2020)14-0080-05

Meta Analysis of the Efficacy and Safety of Indobufen in the Treatment of Unstable Angina

PAN Xiao-yu^{1,2}, ZHANG Zai-wei^{2,3}, LI Hu²

(1. Clinical Medical College, Jining Medical College, Jining 272067, Shandong, China;

2. Department of Cardiology, Jining No.1 People's Hospital, Jining 272011, Shandong, China;

3. Cardiovascular Research Institute, Jining No.1 People's Hospital, Jining 272011, Shandong, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of indobufen versus aspirin in the treatment of unstable angina pectoris, and to provide evidence-based evidence for clinical practice. Methods Computer search Wanfang, HowNet, China Biomedical Literature Database, PubMed, Embase, Cochrane Library, Medline database to search the efficacy and safety of indobufen for unstable angina pectoris and the control group was aspirin. The time interval is from the construction of the library to November 20, 2019. The Rev Man5.3 software was used to analyze the included studies. Results A total of 8 studies were included and a total of 992 patients were followed up for 4-6 weeks. Meta analysis results showed that the number of angina attacks decreased in the indobufen group compared to the aspirin group [MD=-0.16, 95%CI (-0.27, -0.05), P=0.006], and the duration of attacks decreased [MD=-2.36, 95%CI (-2.92, -1.80), P<0.00001]; the total incidence of adverse reactions in both groups [OR=0.11, 95%CI (0.06, 0.20), P<0.00001], gastrointestinal reactions [OR=0.18, 95%CI (0.08, 0.42), P<0.0001], gastrointestinal bleeding [OR=0.14, 95%CI (0.02, 0.81), P=0.03], the duration of each episode of angina and the incidence of rash in comparison, the difference was not statistically significant (P>0.05). Conclusion Indobufen is better than aspirin in the treatment of unstable angina pectoris, and it is more safe.

Key words: Indobufen; Aspirin; Unstable angina; Meta analysis

不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)是急性冠状动脉综合征(ACS)的一种类型, 主要是继发于动脉粥样硬化表面纤维斑破裂, 及此后的血小板粘附、血栓形成^[1]。在临床表现上与稳定型心绞痛相比, UA 症状通常出现在静息状态, 且心绞痛发作较前频繁或每次发作持续时间较前延长, 并且不会随休息或硝酸甘油而变化, 严重威胁患者生命, 影响生活质量。目前治疗主要是抗血小板、调脂、稳定斑块、扩张血管、降低心肌氧耗等综合治疗。其中抗血小板聚集在 UA 治疗中不可或缺。阿司匹林为冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗的基石, 但其使用受到胃溃疡和胃糜烂等消化道不良反应的限制, 这可能与阿司匹林抑制胃粘膜合成细胞保护性前列腺素。新型非甾

体抗炎药较阿司匹林有更强的抗血小板作用, 胃肠道不良反应较小^[2], 其中吲哚布芬(indobufen)是一种口服活性抗血小板药物, 可抑制血小板的活化、粘附和聚集, 其抗血小板作用是通过可逆抑制 Cox-1, 抑制血栓素产生和环氧化酶依赖的血小板聚集, 而不影响前列环素的产生。与阿司匹林持续 7 d 左右的不可逆作用相比, 吲哚布芬的抗血小板作用是短暂的, 停药后 24 h 内血小板功能恢复正常^[3]。目前已有大量研究表明吲哚布芬对于冠心病的治疗与阿司匹林相当, 而且其胃肠道不良反应显著减低, 但尚未达成统一的意见。因此, 本研究对吲哚布芬与阿司匹林在不稳定型心绞痛中疗效及安全性进行 Meta 分析, 为吲哚布芬的临床使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略 计算机检索万方、知网、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase、Cochrane Library、

作者简介: 潘小玉 (1995.11-), 男, 安徽马鞍山人, 硕士研究生, 主要从事冠心病基础研究

通讯作者: 张再伟 (1970.3-), 男, 山东济宁人, 博士, 主任医师, 主要从事心血管内科疾病研究

Medline 等数据库,采用自由词的检索策略,包括吡布芬、辛贝、Indobufen、Xinbei、Ibustrin,并手工纳入参考文献有关的研究。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①研究类型:随机对照实验(RCT)、队列研究及病例对照研究;②研究对象:患有不稳定型心绞痛的患者,其年龄、种族、其他合并症不限;③干预措施:实验组采用吡布芬联合或不联合氯吡格雷,对照组采用阿司匹林联合或不联合氯吡格雷,其他药物不做具体要求;④结局指标:心绞痛发作频率、持续时间;胃肠道反应、消化道出血、皮疹。

1.2.2 排除标准 ①非随机对照实验(RCT)、非队列研究或非病例对照研究;②重复文献、未获得全文、综述、无主要结局指标的文献。

1.3 资料提取和质量评价 对检索到的文献有两名研究者按照纳入及排除标准独立筛选文献。筛选首先阅读标题和摘要进行初筛;其次阅读全文确定最后纳入文献并进行数据提取;最后研究者之间进行交叉核对,若出现分歧与第 3 名研究者进行讨论,并由第 3 名研究者裁决。质量评价:对于 RCT 采用 Cochrane 系统评价手册评判,主要有:①随机序列的产生;②分配隐藏;③对研究者和实施者施盲;④研究结局的盲法评价;⑤结局数据的完整性;⑥选择性报告研究结果;⑦其他偏倚。对于队列研究和病例对照研究采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)评价。

1.4 统计学分析 使用 Excel 对数据进行初步整理,后使用 Review Manager 5.3 软件进行分析。二分类变量用 OR 值表示,连续性变量用 MD 表示,区间估

计均采用 95%CI。研究间的异质性的 P 值表示, $P: 0 \sim 25\%$ 提示各研究间无异质性; $P: 25\% \sim 50\%$ 提示低异质性; $P: 50\% \sim 75\%$ 提示中等异质性; $P > 75\%$ 提示高度异质性。当 $P \leq 50\%$ 时采用固定效应模型,当 $P > 50\%$ 首先分析异质性原因,若无临床异质性采用随机效应模型。根据 Cochrane 手册^[4]纳入研究 <10 篇的不易行发表偏倚的检测,故本研究未进行发表偏倚检测。

2 结果

2.1 文献检索结果 根据检索策略初步检索文献为 1894 篇,在去除重复文献、阅读标题和摘要集阅读全文后排除不符合标准的文献后,最终纳入文献 8 篇,见图 1。总共 992 例患者,其中实验组 498 例,对照组 494 例。纳入研究的基本特征见表 1。

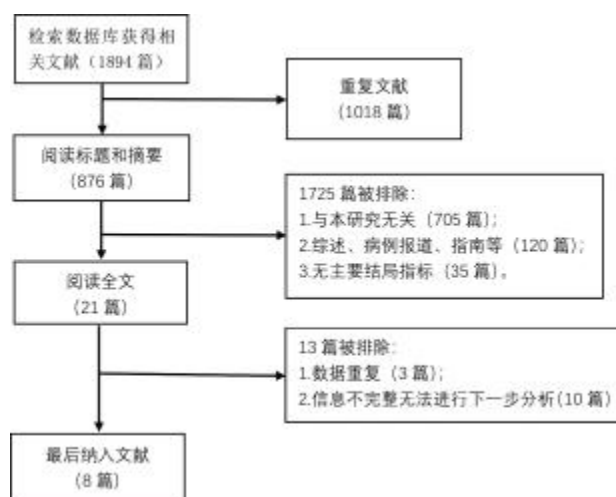


图 1 文献筛选流程

表 1 纳入研究基本特征

第一作者及发表年份	组别	n	男/女	年龄(岁)	干预措施	疗程
付仁清 ^[12] 2012	试验组	30	34/26	65~82	吡布芬+氯吡格雷	4 周
	对照组	30			阿司匹林+氯吡格雷	
姚瑶 ^[13] 2019	试验组	68	37/31	64.23±17.63	吡布芬+氯吡格雷	6 周
	对照组	68	35/33	63.52±17.78	阿司匹林+氯吡格雷	
安素红 ^[14] 2015	试验组	45	24/21	56.4±2.8	吡布芬	1 月
	对照组	45	23/22	54.5±2.4	阿司匹林	
宋巧 ^[15] 2014	试验组	76	49/27	53.86±12.25	吡布芬	1 月
	对照组	76	47/29	52.68±11.63	阿司匹林	
徐维佳 ^[16] 2012	试验组	34	36/32	68.95±8.57	吡布芬+氯吡格雷	4 周
	对照组	34			阿司匹林+氯吡格雷	
王福生 ^[17] 2012	试验组	120	76/44	56.14	吡布芬	1 月
	对照组	120	80/40	55.44	阿司匹林	
陈磊 ^[18] 2011	试验组	75	36/39	68.32±4.72	吡布芬+氯吡格雷	6 周
	对照组	75	40/35	69.46±5.72	阿司匹林+氯吡格雷	
黄秋永 ^[19] 2019	试验组	50	36/14	56.5±4.6	吡布芬	1 月
	对照组	46	30/16	57.1±4.3	阿司匹林	

注:NA 表示无数据,①为胃肠道反应,②为消化道出血,③为皮疹,④为白细胞减少,⑤为口腔出血,⑥为总不良反应

2.2 质量评价 纳入 8 篇研究的偏倚分析评价结果见图 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 两组心绞痛发作次数及持续时间比较 8 项研究均报道了吲哚布芬组与阿司匹林组的心绞痛发作次数,5 项研究报道了心绞痛持续时间,而有 3 项研究报道了每次心绞痛发作的持续时间。Meta 分析结果显示:试验组(吲哚布芬)相比于对照组(阿司匹林)心绞痛发作次数减少,差异有统计学意义 [MD=-0.16, 95% CI (-0.27, -0.05), $P=0.006$]。试验组比对照组心绞痛每天发作的总时间缩短,差异有统计学意义 [MD=-2.36, 95% CI (-2.92, -1.80), $P<0.00001$]。而 3 项研究分析了心绞痛每次的持续时间

发现两组比较,差异无统计学意义 [MD=-0.38, 95% CI (-0.91, 0.16), $P=0.17$], 见图 3-图 5。

2.3.2 两组安全性比较 安全性 5 项研究报导了两组的不良反应发生率,结果表明试验组总的不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义 [OR=0.11, 95% CI (0.06, 0.20), $P<0.00001$]。有 3 项研究分析了具体的不良事件,分别为胃肠道反应 [OR=0.18, 95% CI (0.08, 0.42), $P<0.0001$]、试验组消化道出血发生率低于对照组 [OR=0.14, 95% CI (0.02, 0.82), $P=0.03$], 两组皮疹发生率均较低,差异无统计学意义 [OR=0.26, 95% CI (0.04, 1.59), $P=0.14$], 见图 6、图 7。

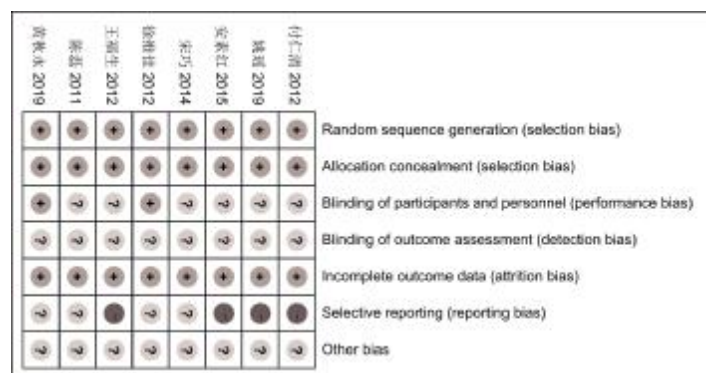


图 2 偏倚分析评价结果

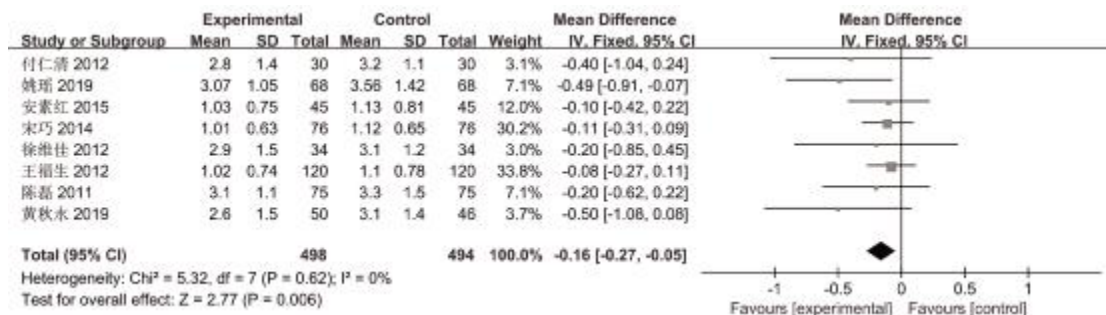


图 3 心绞痛每天发作次数的森林图

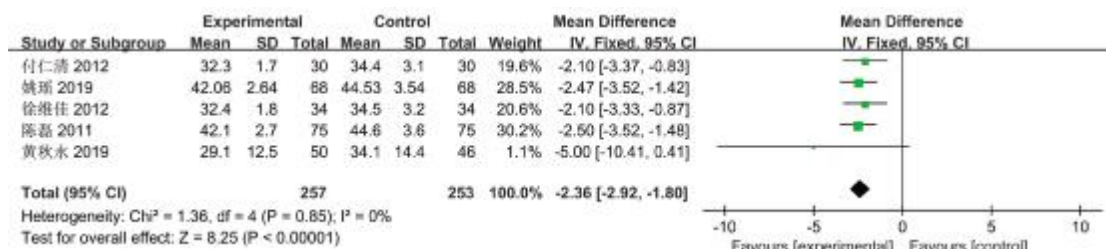


图 4 心绞痛发作持续时间的森林图

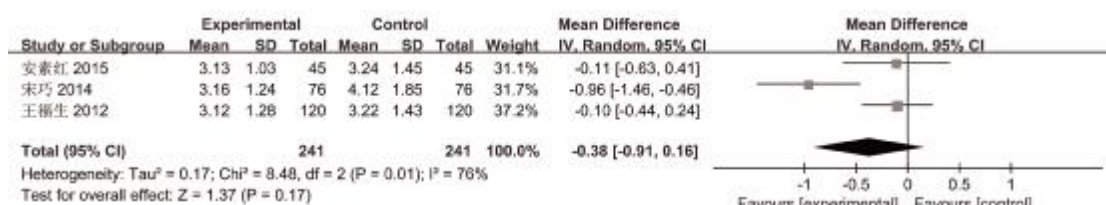


图 5 心绞痛每次发作持续时间

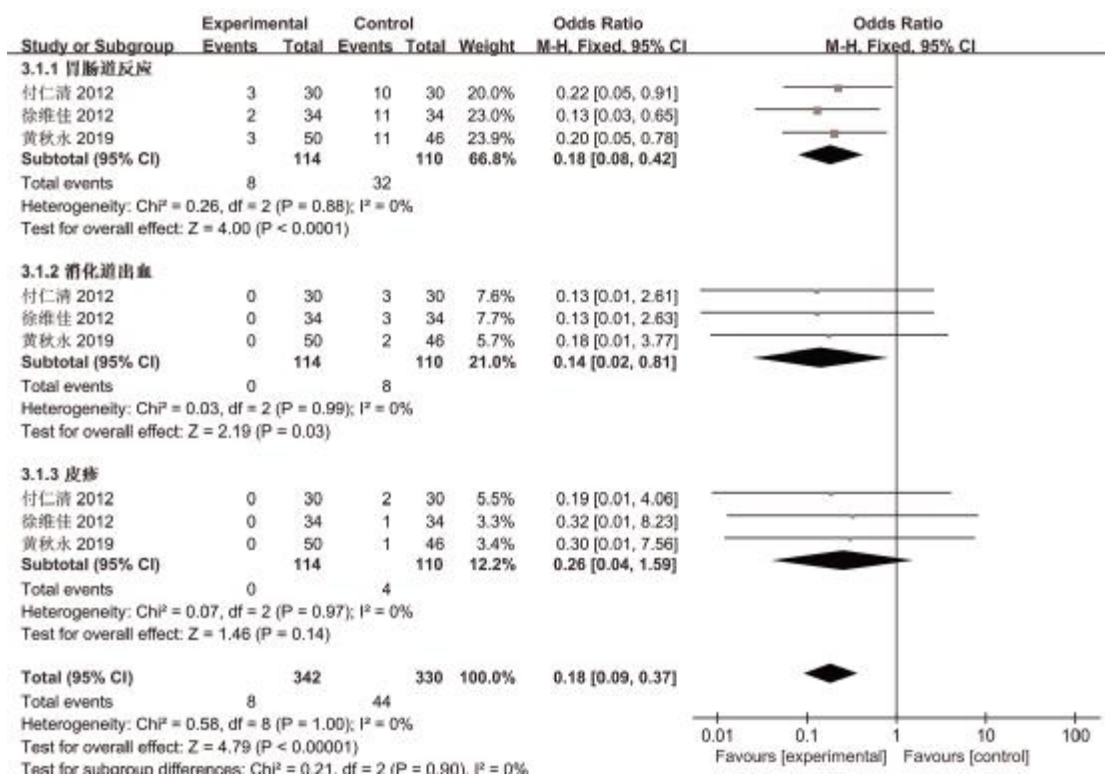


图 6 不良反应的森林图

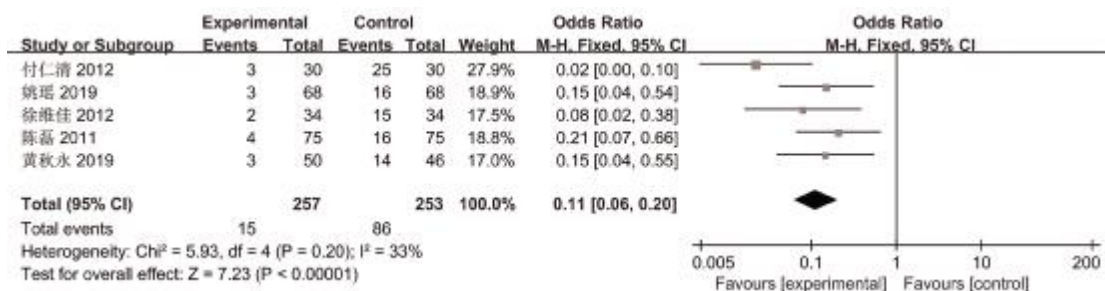


图 7 总不良反应森林图

3 讨论

吲哚布芬是一种苯丁酸衍生物,其抗血小板作用是通过可逆抑制 COX-1 的产生而不影响前列环素的产生,抑制血栓素的产生和环氧化酶(COX)依赖的血小板聚集。与不可逆地 ASA(如阿司匹林)不同,吲哚布芬的作用是短暂的,停药后 24 h 内血小板功能恢复。此外,吲哚布芬具有良好的耐受性,与过敏反应无关^[9]。目前指南推荐不稳定型心绞痛治疗的基石为抗血小板治疗,主要为阿司匹林加上氯吡格雷或替格瑞洛,有大量研究表明此种组合可明显降低患者死亡率^[6]。但部分患者不能长期坚持,原因是由于阿司匹林胃肠道反应、过敏及出血风险,尤其是对既往胃肠道疾患或出血的患者,在这部分患者中替代抗血小板治疗变得尤为重要,但这方面的详细数据是缺乏的。

本研究通过对吲哚布芬与阿司匹林的 Meta 分析,综合评价二者在治疗不稳定型心绞痛的有效性

及安全性。关于治疗不稳定型心绞痛有效性方便,吲哚布芬组相比于阿司匹林组能显著降低心绞痛发作次数和每天心绞痛持续总时间。而两组每次心绞痛发作持续时间比较,差异无统计学意义,其减少心绞痛每天持续总时间,可能是通过减少心绞痛发作次数实现。关于安全性方面,试验组低于对照组,且大多数研究合并结果异质性低,Meta 分析结果较为可靠。

有研究者发现对于阿司匹林不耐受的患者使用吲哚布芬也可降低心脏死亡率和心肌梗死发生率,且不良反应较低^[7],本研究结果与其相符。另有研究显示^[8],在阿司匹林过敏患者中有 56% 的患者改变治疗方案(如氯吡格雷单药和吲哚布芬),但并未说明其有效性及安全性。也有关于吲哚布芬预防心脑血管时间的研究显示^[9],其疗效与阿司匹林或华法林类似,但安全性增高。此外,吲哚布芬除了抗血小板作用外,有研究者分析其抗凝作用表明,吲哚布芬

具有很强的抗凝作用,其机制可能与外源性和内源性凝血系统有关^[10]。Lou X 等^[11]对于大鼠研究得出,吲哚布芬相比于华法林能降低肾纤维化程度,其抗血栓作用相当。尽管此类研究数量不多,但均显示出吲哚布芬的优越性。

本研究的局限性包括:①关于吲哚布芬治疗冠心病的报道仍然较少,而且缺乏大规模的随机临床对照实验,因此本研究纳入研究较少、样本量较少,并且存在发表偏倚;②由于样本量较小一些潜在混杂因素无法得到有效的控制,比如无法通过比较药物剂量、同时使用其他抗血小板药或抗凝药、基础疾病等的亚组分析,剔除混杂因素;③大多数研究随访期较短。无法观察两组用药的长期效果及不良反应。

综上所述,吲哚布芬临床上可作为阿司匹林的替代药物,尤其是在不耐受阿司匹林或使用阿司匹林出现严重不良反应患者中,更应该推广使用。本研究可作为临床用药的参考。但由于本研究受到样本量、混杂因素等的限制,结果仍需更多的大样本、多中心的 RCT 进行验证。对其临床上应用应综合考虑患者基本情况而定。

参考文献:

- [1]Puelacher C,Gugala M,Adamson PD,et al.Incidence and outcomes of unstable angina compared with non-ST-elevation myocardial infarction[J].Heart,2019,105(18):1423-1431.
- [2]Lee JY,Sung KC.Comparison of aspirin and indobufen in healthy volunteers[J].Platelets,2016,27(2):105-109.
- [3]Marzo A,Crestani S,Fumagalli I,et al.Endoscopic evaluation of the effects of indobufen and aspirin in healthy volunteers[J].American Journal of Therapeutics,2004,11(2):98-102.
- [4]Alderson P,Green S,Higgins JPT.Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.2[M].The Cochrane Library,2004.
- [5]Barillà F,Pulcinelli FM,Mangieri E,et al.Clopidogrel plus indobufen in acute coronary syndrome patients with hypersensitivity to aspirin undergoing percutaneous coronary intervention[J].Platelets,2013,24(3):183-188.
- [6]Xu J,Song Y,Gao Z,et al.Long-term outcomes of extending dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation for acute coronary syndrome:a large single-center study[J].Platelets,2019,22(1):1-8.
- [7]Latib A,Ielasi A,Ferri L,et al.Aspirin intolerance and the need for dual antiplatelet therapy after stent implantation:a proposed alternative regimen [J].International Journal of Cardiology,2013,165(3):444-447.
- [8]Bianco M,Bernardi A,D'Ascenzo F,et al.Efficacy and Safety of Available Protocols for Aspirin Hypersensitivity for Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention:A Survey and Systematic Review[J].Circ Cardiovasc Interv,2016,9(1):e002896.
- [9]徐荣彬,杨俊,韩晟等.吲哚布芬预防心脑血管事件效果和安全性 Meta 分析 [J].中国循证心血管医学杂志,2017,9(5):532-538.
- [10]Liu J,Xu D,Xia N,et al.Anticoagulant Activities of Indobufen,an Antiplatelet Drug[J].Molecules,2018,23(6):1452.
- [11]Lou X,Jin J,Gong J,et al.Comparison of the Effects of Indobufen and Warfarin in a Rat Model of Adenine-Induced Chronic Kidney Disease[J].Med Sci Monit,2019(25):3566-3572.
- [12]付仁清.吲哚布芬联合氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛的临床疗效分析[J].中外医疗,2012,31(31):101,103.
- [13]姚瑶.吲哚布芬联合氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛的临床观察[J].中国医药指南,2019,17(27):192-193.
- [14]安素红.吲哚布芬治疗不稳定型心绞痛的疗效观察[J].临床合理用药杂志,2015,(26):37-38.
- [15]宋巧.吲哚布芬在不稳定型心绞痛治疗中的疗效分析[J].药物与人,2014,27(9):347.
- [16]徐维佳,陈敏锋,何小莉,等.吲哚布芬联合氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J].湖南中医药大学学报,2012,32(2):19-20.
- [17]王福生.吲哚布芬在不稳定型心绞痛治疗中的应用[D].山西医科大学,2012.
- [18]陈磊.吲哚布芬联合氯吡格雷治疗不稳定性心绞痛的临床观察[J].中国卫生产业,2014,(18):16-17,20.
- [19]黄秋永,郑建清.吲哚布芬对比阿司匹林治疗不稳定型心绞痛的疗效观察[J].吉林医学,2019,40(3):546-548.

收稿日期:2019-12-12;修回日期:2020-01-15

编辑/肖婷婷