

心绞痛治疗新药的研究进展

王 琼

天士力研究院, 天津 300410

摘 要: 心绞痛是心脏冠状动脉供血不足引起的心肌急剧性、暂时性的缺血与缺氧综合征, 主要原因是心脏氧供需之间的失衡。尽管临床治疗有效, 但在心绞痛控制方面仍存在显著性差异, 这不仅对病人的生活质量产生影响, 同时造成医疗费用的增加。为了对心绞痛治疗临床试验的开展及研究提供参考, 笔者查阅国内外最新研究报告, 分析总结了目前心绞痛的治疗药物, 包括已上市药物的最新临床试验和在研药物, 为治疗心绞痛提供参考。

关键词: 心绞痛; 心脏冠状动脉; 治疗药物; 临床试验; 研究进展

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2019) 05-1014-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.05.040

Research progress on new drugs in treatment of angina pectoris

WANG Qiong

Tasly Academy, Tianjin 300410, China

Abstract: Angina pectoris is the acute temporary ischemia and hypoxia syndrome of myocardium caused by insufficient coronary blood supply, mainly due to the imbalance between supply and demand of cardiac oxygen. Although effective, there are significant differences in the control of angina pectoris, which can affect life quality and increase medical expenses. In order to provide reference for the development and research of clinical trials, the authors reviewed the latest domestic and foreign research reports, summarize the current treatment drugs for angina pectoris, including the latest clinical trials of approved drugs and investigational. In this paper, the representative drugs are reviewed.

Key words: angina pectoris; coronary artery; therapeutic drugs; clinical trials; research progress

目前关于心绞痛的发病情况、危险因素以及临床研究进展较多^[1], 心绞痛患病比率大, 在全世界影响人群约1亿以上^[2]。尽管临床治疗是有效的, 但是在心绞痛控制方面仍存在显著性差异, 这不仅对病人的生活质量产生了影响, 同时还造成医疗费用的增加^[3]。

心血管疾病是导致死亡的主要原因, 全球每年约有1 730万人死亡, 预计到2030年, 将达到2 360万人^[4]。心绞痛是心脏冠状动脉供血不足引起的心肌急剧性、暂时性缺血与缺氧综合征, 主要是由于心脏氧供需之间的不平衡^[5]。慢性稳定型心绞痛占所有冠状动脉疾病的50%, 它与动脉粥样硬化斑块的发展密切相关, 同时也会阻碍心外膜冠状动脉, 引发心肌氧气供需的失衡^[6-7]。

一般情况下, 采用裸臂指数(ABI)和动脉内膜

中层厚度(IMT)来表示稳定型心绞痛中, 外周动脉疾病程度(PAD)与冠状动脉疾病(CAD)的复杂相关性。Bryniarski博士对101例因心肌梗死(MI)接受原发性诊断治疗的患者进行了ABI和IMT测试, 通过SYNTAX积分来表示冠状动脉疾病的程度^[8]。

为了对心绞痛治疗临床试验的开展及研究提供参考, 笔者查阅国内外最新研究报告, 分析总结了目前心绞痛的治疗药物, 包括已上市药物的最新临床试验和在研药物, 分别进行论述。

1 β 受体阻断剂类

β 受体阻断剂被推荐作为冠状动脉疾病、心绞痛、心脏衰竭和高血压合并心脏病的一线治疗药物, 其中对冠心病的治疗最为有效, 主要通过控制心率来发挥作用^[9]。对于患有稳定型心绞痛但没有禁忌症的病人推荐使用^[10]。

1.1 伊伐布雷定(Ivabradine)

Amgen公司的伊伐布雷定是第一个窦房结If电流选择性抑制剂^[11],分子式为 $C_{27}H_{36}N_2O_5$,2015年4月被美国FDA批准上市,主要用于慢性心衰患者的治疗。伊伐布雷定通过抑制特定的窦房结起搏电流而发挥作用,可以降低静息心率,同时不影响动作电位时程^[12]。在对多个随机试验的综合分析中,可以证明伊伐布雷定能够改善运动持续时间和心绞痛发作时间,然而,这种效果在治疗3个月后才能被注意到^[13-15]。

评估伊伐布雷定对于冠心病患者,在降低发病率和死亡率的研究(SIGNIFY)中,共有19,102例受试者入组,均为有稳定型冠状动脉疾病而不伴随临床心脏衰竭的患者,此试验为III期临床试验(NCT02446990),于2014年1月完成。受试者被随机分到伊伐布雷定组和安慰剂对照组,伊伐布雷定组分别有5 mg、7.5 mg和10 mg 3种剂量,早晚各1次,随餐服用,时间间隔为12 h,试验周期为48个月。主要考察指标为:发生心血管死亡或非致命性心肌梗死事件的首个时间节点。统计方法分别采用回归分析和Cox比例风险回归模型分析。

根据试验结果:伊伐布雷定组和对照组无统计学差异($P=0.1969$);Cox比例风险模型系数为1.085(95%置信区间:0.96~1.2;标准误差:0.06)。试验结果表明伊伐布雷定未能减少心脏不良反应事件。因此欧洲药监局建议,伊伐布雷定仅用于缓解心绞痛症状,如果3个月后心绞痛症状没有改善,或者改善有限,则应考虑停止治疗^[16]。

1.2 奈必洛尔(Nebivolol)

奈必洛尔是一种选择性的 β 受体阻断剂,通过产生一氧化氮起到扩血管作用^[17-18],分子式为 $C_{22}H_{25}F_2NO_4$,2007年12月被FDA批准上市,主要用于高血压治疗,后期经试验证明可以改善冠状动脉血流储备,对冠状动脉微循环有促进作用^[19]。

对于患有微血管性疾病的妇女,奈必洛尔缓解心绞痛(NIRVANA)的IV期临床试验(NCT01665508),于2015年5月完成,研究结果于2017年4月公布。此试验共招募12名受试者,为非盲试验。结果采用西雅图心绞痛评分问卷(SAQ)作为考察工具,考察周期3个月。试验结果显示,在心绞痛稳定状态方面,基线评分为29.2,奈必洛尔组评分为83.3,具有统计学显著性差异($P=0.034$)。经临床试验验证,奈必洛尔在心绞痛稳定性状态方面改善明显,具有潜在的应用前景。

1.3 美托洛尔(Metoprolol)

美托洛尔是一种选择性的 β 受体阻断剂,分子式为 $C_{15}H_{25}NO_3$,1993年12月被FDA批准上市,主要用于心绞痛及左心室收缩功能异常的慢性心力衰竭患者^[20]。但Jiang等^[21]经过调研发现,近些年来在中国,对于冠心病患者, β 受体阻断剂类使用剂量通常较低,未达到较好的使用效果,因此进行了琥珀酸美托洛尔95 mg/d和190 mg/d,两种剂量,药物耐受性和控制心率(HR)作用的考察(NCT01213173),本试验于2011年9月完成,研究结果于2014年9月公布。

该项研究为多中心、随机、非盲、平行对照的IV期临床试验,受试者入组标准为:服用低剂量 β 受体阻断剂(相当于琥珀酸美托洛尔23.75~47.50 mg/d);安静心率 ≥ 65 次/min的稳定型心绞痛患者。在试验中,通过动态心电图(Holter)记录24 h心率变化,同时统计安静心率 ≤ 60 次/min的受试者比例,来进行两组之间的比较。考察周期为八周,共231名受试者完成试验。

考察结果如下:24 h心率变化平均值与基线相比,95 mg组为 (-0.62 ± 0.66) 次/min,190 mg组为 (-2.99 ± 0.62) 次/min,具有统计学显著性差异($P=0.0077$);安静心率 ≤ 60 次/min的受试者百分比,95 mg组为24.1%(95%置信区间:16.35%~31.93%),190 mg组为40.0%(95%置信区间:31.05%~48.95%),具有统计学显著性差异($P=0.0019$)。

试验结果显示,对于稳定型心绞痛,在心率控制方面,琥珀酸美托洛尔190 mg/d剂量优于95 mg/d剂量,且两种剂量耐受性均良好^[21]。这将为我国在 β 受体阻断剂类使用剂量上提供参考。

2 钙离子通道阻断剂类

钙离子通道阻断剂(CCBs)通过阻断心肌和血管平滑肌细胞膜上的钙离子通道,使细胞内钙离子水平降低,从而引起心血管等组织器官功能改变。主要包括二氢吡啶类(如硝苯地平和氨氯地平等)和非二氢吡啶类(如维拉帕米和地尔硫卓等),研究结果表明此类药物可以降低心血管疾病的发病率^[22]。

2.1 哌克昔林(Perhexiline)

哌克昔林是一种钙离子通道非选择性阻断剂,分子式为 $C_{19}H_{33}N$,具有抑制 Ca^{2+} 内流的作用,能够舒张血管平滑肌,增加冠状动脉血流量,对心绞痛治疗效果较好。但是由于肝毒性和周围神经病变等方面的问题,限制了它作为首选的抗心绞痛药

物^[23],目前只在欧洲市场销售,鉴于欧洲市场的肝毒性报告,此药物在FDA未获批准^[24]。

哌克昔林主要用于治疗严重心绞痛,在心绞痛患者和急性冠脉综合征患者中,可以提高心肌缺血期间的氧效率,同时增强血小板对一氧化氮的反应能力,能够缓解心绞痛症状,提高运动耐受性^[25]。

经文献报道,英国的两个三级中心,对其中151名慢性心力衰竭和心绞痛患者,进行了回顾性临床分析。结果显示,对于60%的患者,哌克昔林的治疗缓解了心绞痛症状,且耐受性良好^[26]。因此对于进行冠状动脉血管再生,且伴有严重缺血的病人,哌克昔林主要为短期治疗(少于3个月)。但对于伴有缺血性症状且对其他治疗方式耐药的病人,需要进行长期治疗^[27]。

2.2 非洛地平(Felodipine)

非洛地平是由瑞典Astra公司研制的,第二代1,4-二氢吡啶类长效钙离子通道阻断剂,分子式为 $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$,于2008年4月被FDA批准上市,主要用于轻中度原发性高血压的治疗,后期研究表明,其对心绞痛治疗有促进作用^[28]。它主要作用于血管平滑肌细胞,通过稳定电压门控的L型钙通道,抑制平滑肌细胞中钙的流入,从而起到防止钙依赖性的肌细胞收缩和血管收缩作用^[29-30]。

非洛地平是最有效的钙通道阻滞剂,其独特之处在于具有荧光活性。除与L型钙通道结合外,非洛地平还与许多钙结合蛋白结合,表现出对盐皮质激素受体的竞争性拮抗作用,抑制钙调素依赖性环核苷酸磷酸二酯酶的活性,并通过电压门控T型钙通道阻断钙流入^[31]。

由于低水溶性和较高的首过代谢,非洛地平的生物利用度较低。Shah等^[32]使用PLGA纳米颗粒(NPs)通过淋巴集结的M细胞靶向,来提高非洛地平的生物利用度。他们使用纳米沉淀法来制备NPs,其中粒度(PS)和包封率(%EE)的评估,取决于药物和PLGA的比值(X_1)以及普朗尼克F-68(X_2)的浓度。

优化后的%EE,PS和Zeta电位分别为 $(91.56 \pm 3.21)\%$ 、 (161.3 ± 2.23) nm和 (-25.7 ± 2.52) mV。DSC、XRD和FTIR研究也证实了PLGA和药物的相容性,同时TEM图像证实其为球形,大鼠胃和肠段等离体组织也验证了纳米颗粒的持续释放,大鼠的药效学研究显示其对血压有控制作用,同时心电图显示会持续较长时间。因此,PLGA纳米颗

粒(NPs)可以作为当前一个比较合适的替代方案,通过提高生物利用度来治疗高血压和心绞痛。

3 抗血小板类

抗血小板药是用于抑制血小板环氧化酶生长的药物,主要用于经皮冠状动脉介入治疗,能够显著减少病人的发病率和死亡率^[33]。噻吩并吡啶类,特别是氯吡格雷,被广泛用于抗血小板治疗和抑制二磷酸腺苷受体 $P2Y_{12}$ ^[34]。

依诺格雷能够直接、可逆地作用于 $P2Y_{12}$ 受体,分子式为 $C_{20}H_{15}ClFN_5O_5S_2$,目前处于研究阶段^[35]。评估非紧急性经皮冠状动脉介入治疗(PCI)中,安全性和有效性(INNOVATE-PCI)的II期临床试验已完成(NCT00751231)。此试验共招募受试者652名,为多中心、随机、双盲、三模拟临床试验,阳性对照药采用氯吡格雷,考察周期120 d,此项研究预先并没有设定明确的观测指标,旨在通过试验数据的分析,来考察依诺格雷在非紧急性PCI患者中的临床疗效、生物活性、耐受性和安全性。

在此试验中,652名受试者随机分组进行考察,阳性药物对照组接受300 mg或600 mg氯吡格雷负荷剂量,之后每天1次口服氯吡格雷75 mg;实验组静脉注射80 mg或120 mg依诺格雷,之后每天2次口服依诺格雷,3个实验组口服剂量分别为50 mg、100 mg和150 mg。

试验中,依诺格雷组用于心肌梗死的溶栓,伴有出血趋势(风险系数:1.98;95%置信区间:1.10-3.57),同时发生需要进行治疗的出血事件(依诺格雷:47/408,11.5%;氯吡格雷:13/208,6.3%),出血事件主要发生在经皮冠状动脉介入部位。

试验疗效终点与术后心肌酶指标相似,依诺格雷组,围手术期心肌梗死的发生率增加趋势不明显(风险系数:1.59;95%置信区间:0.79~3.48)。但依诺格雷组,呼吸困难的发生率呈增加趋势(依诺格雷:50/408,12.3%;氯吡格雷:8/208,3.8%),同时转氨酶升高(丙氨酸氨基转移酶/天门冬氨酸氨基转移酶>3倍正常上限;依诺格雷:18/408,4.4%;氯吡格雷:2/208,1.0%),但没有发生心脏阻滞、心动过缓、低血压和肝功能衰竭等。

试验结果显示:在接受非紧急性经皮冠状动脉介入治疗的患者中,与氯吡格雷相比,依诺格雷在伴有出血或轻微出血的情况下,未显著增加用于心肌梗死的溶栓,这些重要的发现需要在未来的III期试验中进一步确认^[36]。

4 其他治疗药物

4.1 雷诺嗪(Ranolazine)

雷诺嗪是一种新型的脂肪酸氧化酶抑制剂,分子式为 $C_{24}H_{33}N_3O_4$,在缺血状态下,使心肌血流向缺血区域分布,这样可以减少细胞内钙超载,缓解心绞痛症状^[37]。2006年被美国FDA批准上市,作为有症状的慢性心绞痛患者的一线治疗药物^[38]。临床结果表明,雷诺嗪可用于单一治疗,也可作为其他抗心绞痛治疗的辅助药物,对于慢性稳定型心绞痛,可以缓解症状,提高运动耐受性^[39]。

雷诺嗪结合运动对日常身体活动影响(EREDA)的IV期临床试验(NCT01948310),于2016年10月完成,研究结果于2017年12月公布。该项研究为随机、平行试验,共招募38名受试者,首要观察指标是峰值耗氧量的变化($VO_{2\text{Max}}$),考察周期为基线、2周和14周。试验期间,受试者进行跑步机锻炼,进行最大运动耐受量考察,同时会对受试者的呼吸和耗氧量进行持续测试。受试物剂量为1000 mg/次×2次/d,有氧运动时间45 min/次×3次/周,强度为10~20次/min(低于心绞痛阈值)。

研究结果显示,第2周时, $VO_{2\text{Max}}$ 安慰剂组0.03,雷诺嗪组0.38,第14周时,安慰剂组0.9,雷诺嗪组2.1。结果表明:雷诺嗪对运动耐受力及耗氧量有改善;第14周时,最大运动耐受时间呈增加趋势,具有统计学显著和临床显著双重意义($P=0.005$)。

4.2 Telcagepant

CGRP是一种有效的血管扩张剂,可以增加跑步机运动锻炼时间(TET),同时在出现心肌梗死后其浓度会升高。在心肌缺血时,心肌感觉神经释放的神经肽(包括CGRP、肽物质、神经激肽A等)可以起到缓解心肌缺血的效果^[40]。

Merck公司的Telcagepant是CGRP受体拮抗剂,分子式为 $C_{26}H_{27}F_5N_6O_3$,目前处于研究阶段。MK-0974(Telcagepant),对于稳定型心绞痛运动耐受性和安全性研究的I期临床试验已完成(NCT01294709)。该项研究为双盲、随机、安慰剂对照、双周期交叉的临床试验,共招募64名受试者,包括稳定型心绞痛和运动诱导的心绞痛患者,首要疗效指标为最大运动耐受时间(TED),考察时间点为给药后2.5 h,受试物剂量分别为600 mg(300 mg/片×2)和900 mg(300 mg/片×3)。

研究结果显示:在最大运动耐受时间(TED)方面,600 mg组为405.38 s(95%置信区间:375.91~434.85),900 mg组为412.28 s(95%置信区间:

382.72~441.85)。结果表明:在最大运动耐受时间上没有显著差异(最小二乘均值:-6.90 s),Telcagepant耐受性良好,可以作为治疗方案进一步探索。

4.3 法舒地尔(Fasudil)

Rho激酶通过对Rho/ROCK通路的抑制,显示出抗高血压活性,与Rho相关的GTP结合蛋白,通过调节血管平滑肌对钙的敏感性,从而使得血管平滑肌收缩性降低^[41-42],在这一分类中,法舒地尔是最有潜力的药物,分子式为 $C_{14}H_{17}N_3O_2S$,目前已在日本和中国上市销售,但尚未通过FDA和欧洲药品管理局审批。在临床研究中,法舒地尔冠状动脉内给药,对于血管造影显示为冠心病的受试者,增加了冠状窦静脉的血氧饱和度,但同时正常受试者却不受影响,冠状动脉的血氧饱和度没有发生改变^[43]。因此法舒地尔具有潜在的应用的前景,可进一步考察。

4.4 植物药类

传统亚洲医学中,丹参根茎提取物被用于治疗冠心病、心绞痛、动脉粥样硬化、心肌梗死和心肌缺血等^[44]。丹参是属于鼠尾草属的一种多年生本地植物,因消炎、抗氧化、促进血液循环等作用被应用于植物药中^[45],其中重要的活性物质是丹参酮、丹酚酸B和丹参素^[46]。复方丹参药物是由草本制剂组成,包含丹参,三七和冰片,在临床上被广泛用于改善冠状动脉疾病、心绞痛和动脉粥样硬化^[47]。

天士力医药集团的复方丹参滴丸,预防和治疗稳定型心绞痛(CAESA)的III期临床试验(NCT01659580),于2016年12月完成。该项研究为多国、多中心、双盲、随机、安慰剂和拆方组双对照的大样本临床研究。研究结果表明:在第6周时,高剂量组复方丹参滴丸的最大运动耐受时间(TED)与安慰剂组相比,具有统计学显著性差异($P<0.05$);复方丹参滴丸高、低剂量组的最大运动耐受时间增加趋势均显著优于三七拆方组、安慰剂组($P<0.01$),证明了中药配伍的科学性与合理性;试验中3个不同生产批次的复方丹参滴丸在疗效上未见明显差异,充分证明其质量可控性、一致性。

5 结语

新药的研发和申报上市从来都不是一帆风顺的,这是一条曲折的、充满荆棘的道路。目前的研究显示,对于 β 受体阻断剂类,剂量的优化对治疗效果可以起到很好的促进作用。奈必洛尔用于伴随有微血管疾病的心绞痛患者,在心绞痛稳定状态方

面有较明显的优势。伊伐布雷定对于心绞痛的治疗,应考虑时间因素,若治疗3个月后改善有限或没有改善,则考虑其他治疗方式。非洛地平与PLGA的结合,对于心绞痛治疗生物利用度的提高,可进一步考察。Telcagepant可作为治疗方案进一步探讨,同时植物药也在临床上显示出重要的应用价值。

笔者认为,目前还存在许多知识空白,需要进一步创新疗法的推动来治疗顽固性心绞痛,同时随着临床研究的不断深入,一些新的安全性高、疗效好、副作用少的药物也将不断出现,并最终使患者受益。

参考文献

- [1] Srinivas S K, Sunil B, Bhat P, et al. Incidence, predictors, clinical profile, management and outcome of patients with isolated left main coronary artery ostial disease[J]. Indian Heart J, 2018, 70(2): 214-219.
- [2] Beltrame J F, Weekes A J, Morgan C, et al. The prevalence of weekly angina among patients with chronic stable angina in primary care practices: the Coronary Artery Disease in General Practice (CADENCE) Study [J]. Arch Intern Med, 2009, 169(16): 1491 - 1499.
- [3] Mozaffarian D, Benjamin E J, Go A S, et al. Heart disease and stroke statistics 2015 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2015, 131 (4): e29 - 322.
- [4] Guterbaum T J, Øvrehus K A, Veien K T, et al. Angina pectoris in young male due to agenesis of left circumflex artery[J]. Am J Case Rep, 2018, 19: 517-522.
- [5] Qintar M, Supertus J A, Gosch K L, et al. Effect of angina under-recognition on treatment in outpatients with stable ischaemic heart disease[J]. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes, 2016, 2(3): 208 - 214.
- [6] Berliner D, Maier L S, Wollenberg U, et al. Clinical care for patients with recurrent myocardial ischemia in Germany-the VOICES trial[J]. J Thorac Dis, 2018, 10 (Supple 15): S1777 - S1784.
- [7] Özkaramanli Gür D, Akyüz A, Alpsoy Ş, et al. Tools to improve the diagnostic accuracy of exercise electrocardiograms in patients with atypical angina pectoris[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2018, 46(5): 375 - 384.
- [8] Bryniarski K L, Tokarek T, Bryk T, et al. Intima-media thickness and ankle-brachial index are correlated with the extent of coronary artery disease measured by the SYNTAX score[J]. Postepy Kardiol Interwencyjne, 2018, 14(1): 52-58.
- [9] Dézsi C A, Szentes V. The real role of β -blockers in daily cardiovascular therapy[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2017, 17(5): 361-373.
- [10] Cordero A, Bertomeu-González V, Mazón P, et al. Differential effect of β -blockers for heart rate control in coronary artery disease[J]. Clin Cardiol, 2011, 34(12): 748 - 754.
- [11] Tagliamonte E, Cirillo T, Rigo F, et al. Ivabradine and bisoprolol on Doppler derived coronary flow velocity reserve in patients with stable coronary artery disease: Beyond the heart rate[J]. Adv Ther, 2015, 32(8): 757 - 767.
- [12] 马彦东, 陆皞然, 陈雪梅. 治疗心绞痛药物伊伐布雷定相关专利分析[J]. 广东化工, 2017, 44(18): 124 - 125.
- [13] Lodhi M, Dubey A, Narayan R, et al. Formulation and evaluation of buccal film of Ivabradine hydrochloride for the treatment of stable angina pectoris[J]. Int J Pharm Investig, 2013, 3(1): 47 - 53.
- [14] Ye L, Ke D, Chen Q, et al. Effectiveness of ivabradine in treating stable angina pectoris[J]. Medicine (Baltimore). 2016, 95(14): e3245 - e3255.
- [15] Fox K, Ford I, Steg P G, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure[J]. N Engl J Med, 2014, 371(12): 1091 - 1099.
- [16] European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends measures to reduce risk of heart problems with Corlentor/Procoralan (ivabradine). [2015-01-15]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Corlentor_and_Procoralan/human_referral_prac_000044.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f.
- [17] Winchester D E, Pepine C J. Usefulness of beta blockade in contemporary management of patients with stable coronary heart disease[J]. Am J Cardiol, 2014, 114(10): 1607 - 1612.
- [18] Elgendy I Y, Mahmoud A, Conti C R. Beta-blockers in the management of coronary artery disease: are we on the verge of a new paradigm shift[J]. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov, 2014, 9(1): 11 - 21.
- [19] Bangalore S, Steg G, Deedwania P, et al. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease[J]. JAMA, 2012, 308 (13): 1340 - 1349.
- [20] Ajam T, Ajam S, Devaraj S, et al. Effect on Mortality of Higher Versus Lower β -Blocker (Metoprolol Succinate or Carvedilol) Dose in Patients With Heart Failure[J]. Am J Cardiol, 2018, 18(3): 1221 - 1229.
- [21] Jiang J, Cong H, Zhang Y, et al. Effects of metoprolol succinate in patients with stable angina and elevated heart rate receiving low-dose β -blocker therapy[J]. Inter J Med Sci, 2017, 14(5): 477-483.
- [22] Basile J. The role of existing and newer calcium channel blockers in the treatment of hypertension[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2004, 6(11): 621-629.

- [23] Camilleri P, Zhang D, Medei Q, et al. The validation of an LC-MS/MS assay for perhexiline and major hydroxy metabolites, and its application to therapeutic monitoring in patient plasma[J]. *Bioanalysis*, 2017, 9 (13):1011-1025.
- [24] FDA. Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. [2009-07].<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm174090.pdf>.
- [25] Tseng C C, Noordali H, Sani M, et al. Development of Fluorinated Analogues of Perhexiline with Improved Pharmacokinetic Properties and Retained Efficacy[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(7): 2780 - 2789.
- [26] Phan T T, Shivu G N, Choudhury A, et al. Multi-centre experience on the use of perhexiline in chronic heart failure and refractory angina: old drug, new hope[J]. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11(9): 881 - 886.
- [27] Chong C R, Sallustio B, Horowitz J D. Drugs that Affect Cardiac Metabolism: Focus on Perhexiline[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2016, 30(4): 399 - 405.
- [28] Navadiya K, Tiwari S. Pharmacology, Efficacy and Safety of Felodipine with a Focus on Hypertension and Angina Pectoris[J]. *Curr Drug Saf*, 2015, 10(3): 194 - 201.
- [29] Sueta D, Tabata N, Hokimoto S. Clinical roles of calcium channel blockers in ischemic heart diseases[J]. *Hypertens Res*, 2017, 40(5): 423 - 428.
- [30] Shen T, Wang J, Yu Y, et al. Comparison of real-world effectiveness between valsartan and non-RAS inhibitor monotherapy on the incidence of new diabetes in Chinese hypertensive patients: An electronic health recording system based study[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2018, 21: 1 - 11.
- [31] Jia Y, Leung S W. Drug efficacy in treating stable angina pectoris: a protocol for network meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *BMJ Open*, 2014, 4(6): e005453 - e005457.
- [32] Shah U, Joshi G, Sawant K. Improvement in antihypertensive and antianginal effects of felodipine by enhanced absorption from PLGA nanoparticles optimized by factorial design[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2014, 35:153-163.
- [33] Kurz D J, Eberli F R. Medical therapy of coronary artery disease after percutaneous intervention[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2013, 13(2): 287 - 293.
- [34] Holmes M V, Perel P, Shah T, et al. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2011, 306(24): 2704 - 2714.
- [35] Klonaris C, Patelis N, Drebes A, et al. Antiplatelet Treatment in Peripheral Arterial Disease: The Role of Novel Antiplatelet Agents[J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22 (29): 4610 - 4616.
- [36] Welsh R C, Rao S V, Zeymer U, et al. A randomized, double-blind, active-controlled phase 2 trial to evaluate a novel selective and reversible intravenous and oral P2Y12 inhibitor elinogrel versus clopidogrel in patients undergoing nonurgent percutaneous coronary intervention: the INNOVATE-PCI trial[J]. *Circ Cardiovasc Drugs Interv*, 2012, 5(3): 336 - 346.
- [37] Khera S, Kolte D, Aronow W S. Use of ranolazine in patients with stable angina pectoris[J]. *Cardiology*, 2014, 128(3): 251-258.
- [38] Chaitman B R, Pepine C J, Parker J O, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2004, 291(3): 309 - 316.
- [39] Weisz G, G  n  reux P, Iniguez A, et al. Ranolazine in patients with incomplete revascularization after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10014): 136 - 145.
- [40] Erdling A, Sheykhzade M, Edvinsson L. Differential inhibitory response to telcagepant on α CGRP induced vasorelaxation and intracellular Ca^{2+} levels in the perfused and non-perfused isolated rat middle cerebral artery[J]. *J Headache Pain*, 2017, 18(1): 61-67.
- [41] Feng Y, LoGrasso P V, Defert O, et al. Rho kinase (ROCK) inhibitors and their therapeutic potential[J]. *J Med Chem*, 2016, 59(6): 2269 - 2300.
- [42] Vicari R M, Chaitman B, Keefe D, et al. Efficacy and safety of fasudil in patients with stable angina: a double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(10): 1803 - 1811.
- [43] Fukumoto Y, Mohri M, Inokuchi K, et al. Anti-ischemic effects of fasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, in patients with stable effort angina[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2007, 49(3): 117 - 121.
- [44] 邓中龙, 罗海明, 符德玉等. 急性冠脉综合征长期丹参治疗预后评价[J]. *中成药*, 2005, 27(6): 682-684.
- [45] 张俊华, 商洪才, 高秀梅等. 复方丹参方制剂治疗稳定型心绞痛随机对照试验的评价系统[J]. *天津中医药*, 2007, 24(3): 195 - 200.
- [46] Guo Y, Li Y, Xue L, et al. *Salvia miltiorrhiza*: an ancient Chinese herbal medicine as a source for anti-osteoporotic drugs[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 155(3): 1401 - 1416.
- [47] Chen A D, Wang C L, Qin Y, et al. The effect of Danshen extract on lipoprotein-associated phospholipase A2 level in patients with stable angina pectoris: study protocol for a randomized controlled trial - the DOLPHIN study[J]. *Trials*, 2017, 18(1): 606-613.