

· 临床研究 ·

不同剂型美托洛尔片治疗扩张型心肌病 100 例临床疗效分析*

秦敬莉, 顾凯, 邵秀琴, 蔡琦, 徐东杰, 张海峰, 李新立, 曹克将, 周蕾[△]

(南京医科大学附属第一医院心血管内科, 南京 210029)

摘要:目的 探讨酒石酸美托洛尔和琥珀酸美托洛尔缓释片治疗扩张型心肌病的临床疗效。方法 将 100 例扩张型心肌病患者分为两组。在标准心力衰竭治疗基础上, 分别给予酒石酸美托洛尔 6.25 mg 每日 2 次, 或琥珀酸美托洛尔缓释片 11.875 mg 每日 1 次, 如无特殊, 每周加倍, 直至靶剂量或最大耐受剂量, 并维持治疗 12 周, 观察临床疗效。结果 治疗后两组患者的纽约心功能分级均明显改善, 琥珀酸美托洛尔组优于酒石酸美托洛尔组 ($P < 0.05$)。两组收缩压、舒张压均降低 ($P < 0.05$), 左室舒张末内径 (LVEDd)、左房内径 (LAD) 明显缩小, 左室射血分数 (LVEF) 明显增加 ($P < 0.01$), 琥珀酸美托洛尔组更为明显, 但组间差异尚无统计学意义。最快心率、最慢心率及平均心率在两组均有下降趋势, 但仅平均心率在琥珀酸美托洛尔组下降有统计学意义 ($t = 2.186, P = 0.035$); 琥珀酸美托洛尔组治疗后 24 h 室性早搏次数明显下降 ($t = 2.637, P = 0.012$), 室性心动过速心搏数及发生阵数亦呈明显下降趋势。两组最长 RR 间期延长的差异均无统计学意义。结论 酒石酸美托洛尔和琥珀酸美托洛尔缓释片均可改善扩张型心肌病患者心功能, 琥珀酸美托洛尔缓释片还可减少室性心律失常发生率, 疗效更佳, 安全性好。

关键词: 心肌病, 扩张型; 心力衰竭, 充血性; 酒石酸美托洛尔; 琥珀酸美托洛尔

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.23.011

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)23-2315-03

Observation of curative effect with different formulations of metoprolol on 100 cases in the treatment of dilated cardiomyopathy

Qin Jingli, Gu Kai, Shao Xiuqin, Cai Qi, Xu Dongjie, Zhang Haifeng, Li Xinli, Cao Kejiang, Zhou Lei[△]

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

Abstract: **Objective** To investigate the curative effect of metoprolol tartrate and metoprolol succinate sustained-release tablets in the treatment of dilated cardiomyopathy. **Methods** On the basis of optimal anti-heart failure therapy, 100 patients with dilated cardiomyopathy were randomized to receive either metoprolol tartrate tablet at an initial dose of 6.25 mg 2 times a day or metoprolol succinate sustained-release tablet 11.875 mg once daily. Patients well tolerated were administered uptitrated to double dose every week until the target dose or maximum tolerated dose. Then maintained for 12 weeks to observe clinical responses. **Results** After treatment, addition of metoprolol sustained-release tablets provided a better improvement in New York Heart Association classification compared with metoprolol tartrate ($\chi^2 = 7.71, P < 0.05$) tablets. In both groups, systolic and diastolic blood pressure were decreased ($P < 0.05$), and LVEDd, LAD were reduced while LVEF increased significantly ($P < 0.01$), with Metoprolol sustained-release tablets group more obvious but no significant difference between groups. The fastest, the slowest and average heart rate also had declining trends in two groups, but only the average heart rate was decreased significantly in metoprolol sustained-release tablets group ($t = 2.186, P = 0.035$). In addition, the 24-hour beats of premature ventricular contractions were reduced obviously only in metoprolol sustained-release tablets group ($t = 2.637, P = 0.012$). Occurrence of ventricular tachycardia was also found decreased although with no significant difference. None group presented statistical significance in the longest RR interval prolongation. **Conclusion** Both metoprolol tartrate and metoprolol succinate sustained-release tablets can improve cardiac function in dilated cardiomyopathy. Especially, metoprolol succinate sustained-release tablets could also reduce the incidence of ventricular arrhythmias, revealing a better efficacy and safety.

Key words: Dilated cardiomyopathy; Chronic congestive heart failure; Metoprolol tartrate tablets; metoprolol succinate sustained-release tablets

扩张型心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM) 是一种以心脏扩大、心肌收缩功能障碍为主要特征的原因不明的心肌疾病, 其一旦发生心力衰竭常呈进行性进展, 治疗棘手, 预后极差, 平均 6.2 年生存率仅 40%^[1]。近年来, β 受体阻滞剂已成为治疗慢性收缩性心力衰竭的最基本药物, 可显著逆转疾病病程, 改善患者预后, 降低住院率和病死率^[2]。但 β 受体阻滞剂种类与剂型多样, 其不同剂型如何选择国内研究尚少, 本研究旨在探讨酒石酸美托洛尔 (metoprolol tartrate tablets, MT) 和琥珀酸美托洛尔缓释片 (metoprolol succinate sustained-release

tablets, MS) 治疗 DCM 心力衰竭的临床疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008 年 1 月至 2010 年 1 月在本院住院的扩张型心肌病患者 100 例, 其中, MT 组 50 例, 其中男 37 例, 女 13 例; 年龄 (56.32 ± 13.54) 岁; 心功能分级: II 级 6 例, III 级 35 例, IV 级 9 例; MS 组 50 例, 其中男 34 例, 女 16 例; 年龄 (51.30 ± 16.04) 岁; 心功能分级: II 级 8 例, III 级 32 例, IV 级 10 例。两组患者性别、年龄及心功能等基本临床资料差异无统计学意义。纳入标准: 以左心室或双心室扩张并伴收缩功能

* 基金项目: 2008 年江苏省“六大人才高峰”第五批高层次人才项目 (苏人通 [2008] 329 号); 2008 年度临床诊疗新技术新项目 (院发 [2008] 201 号)。 [△] 通讯作者, Tel: 13815853376; E-mail: zhoulei7005@hotmail.com。

受损为主,有心力衰竭症状、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF) $<40\%$;超声心动图示全心扩大,左心室舒张期末内径大于 55 mm 或大于 2.7 cm/m²,符合 WHO 诊断标准。纽约心脏病协会(New York Heart Association,NYHA)纽约心功能标准分级 II~IV 级。所有病例均排除以下情况:(1)心率小于 55 次/min;血压小于 90/60 mm Hg;(2)支气管哮喘及慢性阻塞性肺病;(4)无起搏保护的 II 度及 II 度以上房室传导阻滞;(4)合并全身重要器官疾病。

1.2 研究方法

1.2.1 所有入选病例均常规给予血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor,ACEI)、利尿剂、血管扩张剂等治疗。待患者无液体滞留、体质量稳定后,在常规治疗的基础上,MT 组加用酒石酸美托洛尔片(阿斯利康公司生产,规格:25 mg/片),小剂量开始,6.25 mg 每日 2 次;MS 组加用琥珀酸美托洛尔片(阿斯利康公司生产,规格:47.5 mg/片)11.875 mg 每日 1 次,如无特殊,均每周加倍,直至靶剂量(酒石酸美托洛尔:50 mg 每天 3 次);琥珀酸美托洛尔:190 mg 每天 1 次)或最大耐受剂量(如心率小于 55 bpm,收缩压小于 90 mm Hg,心功能明显恶化者,则返回上一个剂量为最大耐受剂量),维持治疗并观察 12 周。两组患者均于入选时及第 12 周末记录 NYHA 分级、血压、12 导联心电图,24 h 动态心电图(Holter)及超声心动图。观察终点为发生不良事件,包括栓塞事件、心力衰竭加重、死亡等。

1.2.2 疗效评定 显效:治疗后心功能恢复为 I 级或改善 II 级;有效:治疗后心功能较改善 I 级;无效:治疗后心功能无明显改善或恶化者。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数。

1.3 统计学处理 采用 SPSS11.5 统计分析软件。计数资料比较采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。组间比较采用成组设计 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗后心功能改善情况,MS 组优于 MT 组(表 1)。

2.2 两组患者治疗前后各临床参数比较(表 2)。

2.3 主要心血管事件发生率与安全性 两组均无死亡病例,均未出现严重心动过缓和 II、III 度房室传导阻滞。MS 组发生低血压者 4 例,均经减量后好转;因心力衰竭加重而再次住院治疗者,MT 组 3 例,MS 组 2 例;MT 组 3 例患者 Holter 检测夜间出现长间歇,最长为 2.85 s,因患者无不不适,未予特殊治疗。

表 1 两组患者治疗后临床症状改善比较情况

组别	<i>n</i>	显效(<i>n</i>)	有效(<i>n</i>)	无效(<i>n</i>)	总有效率(%)
MT 组	50	6	29	15	70
MS 组	50	15	29	6	88

表 2 两组治疗前后心室率、血压、心功能及室性心律失常发生次数的比较($\bar{x}\pm s$)

临床参数	MT 组		MS 组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
HRmax(bpm)	134.47±42.57	137.84±42.80	137.14±32.72	130.51±40.71
HRmin(bpm)	54.00±12.31	53.42±12.11	53.05±10.22	52.35±9.84
HRave(bpm)	77.11±13.46	74.21±13.21	76.70±15.93	72.11±10.09*
SBP(mm Hg)	116.02±21.16	110.90±13.97*	112.02±15.69	108.45±15.03*
DBP(mm Hg)	73.67±13.79	69.60±8.81*	74.14±10.81	68.65±8.16**
LVEDd(mm)	72.14±11.01	67.74±11.51**	71.72±9.15	68.28±11.86**
LAD(mm)	50.00±8.18	46.94±8.10**	50.16±8.40	45.86±8.67**
LVEF(%)	34.36±7.75	41.20±9.95**	33.35±6.06	43.08±9.69**
PVCs(次)	2 398.68±3 048.12	2 595.42±4 751.56	5 005.41±7 249.52 [△]	2 250.46±5 129.24*
VTs(次)	210.16±949.91	70.16±151.85	527.16±1757.51	152.05±837.61
VTs'(阵)	46.85±176.24	17.22±40.36	179.39±626.72	40.37±222.32
RRmax(ms)	1.47±0.32	1.54±0.51	1.50±0.45	1.56±0.37

*: $P<0.05$,**: $P<0.01$,与同组治疗前比较;[△]: $P<0.05$,与 MT 组比较;HRmax:最快心率;HRmin:最慢心率;HRave:平均心率;LVEDd:左室舒张末内径;LAD:左房内径;LVEF:左室射血分数;PVCs:24 h 室性期前收缩次数;VTs:24 h 室性心动过速的总心搏数;VTs':24 h 室性心动过速发生阵数;RRmax:24 h 最长 RR 间期。

3 讨 论

DCM 主要特征是心腔扩大伴收缩性心力衰竭,其发生、发展的基本机制是交感神经系统与肾素-血管紧张素-醛固酮系统的长期慢性激活促进心肌重塑^[3],造成心功能恶化,其中,神经-内分泌的过度激活扮演着重要角色^[4],是造成心力衰竭恶性循环的最重要机制^[5],因此,阻断过度激活的神经-内分泌系统、阻断心肌重塑是 DCM 治疗的关键。

β 受体阻滞剂阻断过度激活的神经-内分泌系统,缓解心力衰竭症状并改善预后^[6],其治疗慢性充血性心力衰竭(conges-

tive heart failure,CHF)的优越性在 CIBIS-II、MERIT-HF、CO-PERNICUS 等大规模研究中已得到证实,据此,ESC、AHA/ACC 和中国的指南都将 β 受体阻滞剂列为治疗 CHF 的 I A 类适应证^[7]。目前临床证实有效的制剂主要有美托洛尔、比索洛尔和卡维地洛,自 2002 年中国慢性收缩性心力衰竭治疗建议公布后,国内主要应用美托洛尔治疗心力衰竭,MERIT-HF 研究证实,在已应用 ACEI 基础上,美托洛尔可减少病死率的 35%^[8]。

目前临床上应用的美托洛尔剂型主要有 MT 和 MS,MS

与 MT 的血浆半衰期均为 3~4 h,但 MS 采用了独立恒速释放的多单元微囊控释技术,吸收缓慢均衡,释放吸收过程持续大于 20 h,加上其自身半衰期,每天 1 次给药即可维持 24 h 平稳均衡的血药浓度和持续理想的 β_1 阻滞作用。其不被蛋白酶水解的乙基纤维素多聚体外膜使之不受进食、体液 pH、肠蠕动等生理因素影响^[9]。每天服药 1 次,患者依从性高,治疗效果良好。

本研究以 MT 和 MS 治疗 DCM 心力衰竭,结果显示:两组患者的纽约心功能分级均明显改善,MS 组明显优于 MT 组 ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者收缩压、舒张压均降低 ($P < 0.05$);左室舒张末内径(LVEDd)、左房内径(LAD)明显缩小,左室射血分数(LVEF)明显增加 ($P < 0.01$),这同 Waagstein 等^[10]研究结果一致,MS 组疗效更为明显,但组间差异尚无统计学意义,提示:美托洛尔无论是平片还是缓释片,均对治疗 DCM 有效,不仅能协同控制心力衰竭,而且能够提高患者的生活质量。因此,对于无室性心律失常发生危险的患者,在应用 MS 有困难的前提下,合理使用 MT 也能获得较好的临床疗效^[11]。

两组患者最快心率、最慢心率及平均心率均有下降趋势,但是,仅平均心率在 MS 组下降有统计学意义 ($t = 2.186, P = 0.035$),这可能是由于平片吸收迅速,达峰时间(1~2 h)短,代谢迅速,6~8 h 后出现明显谷浓度,24 h 血药浓度及药物效应波动指数较大;而缓释片吸收缓慢均衡,达峰时间显著后移,24 h 药-时曲线呈“高原平台状”^[9],可平稳有效地减慢心率,进一步减少心血管事件发生。

Fox 等^[12]研究显示,美托洛尔还可通过选择性 β_1 受体阻滞作用,减低心肌自律性,降低儿茶酚胺及强心甙所致的迟后除极,延长房室结有效不应期,减慢传导速度,提高室颤阈值,防止室速、室颤的发生,从而降低病死率,提高生活质量。本研究进一步发现,治疗前 MS 组 24 h 室性早搏次数虽明显高于 MT 组 ($t = 2.007, P = 0.041$),但治疗后显著下降 ($t = 2.637, P = 0.012$),两组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$);MS 组无论是室性心动过速心搏数还是发生阵数均亦呈明显下降趋势,可见 MS 在改善室性心律失常发生方面更具优势。这可能与血药浓度始终维持在适宜的“治疗窗”内,与 MT 相比,没有明显的谷浓度,保证了对 β_1 受体 24 h 平稳有效的阻滞作用有关。此外,治疗后,最长 RR 间期延长在两组均无统计学意义,提示 MS 在显著改善心功能、降低室性心律失常发生率的同时,其对最长 RR 间期的不良影响并未明显增加。

对 β 受体阻滞剂长期、大规模、多中心的研究认为,无论心功能减退程度、缺血与否,在标准抗心衰治疗的同时,NYHA II~IV 级的患者均应使用 β 受体阻滞剂^[13]。本研究进一步肯定了美托洛尔在 DCM 心力衰竭中的应用价值,尤其是 MS 缓释片,吸收过程更加稳定持久,血药浓度更为均衡一致,每天服药 1 次,患者依从性高,疗效更佳,不仅可逆转心室重构,改善心功能^[14],还可减少恶性心律失常及心源性猝死的发生^[15],提高患者的生活质量,降低病死率。但本组例数较少,观察时间较短,对于临床终点指标注重不够,有一定的局限性,故上述结果仍需大规模临床试验进一步证实。

参考文献:

[1] Dimas VV, Denfield SW, Friedman RA, et al. Frequency

of cardiac death in children with idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. Am J Cardiol, 2009, 104(11): 1574-1577.

- [2] Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology [J]. Eur Heart J, 2005, 26(11): 1115-1140.
- [3] Hoogwerf BJ. Renin-angiotensin system blockade and cardiovascular and renal protection [J]. Am J Cardiol, 2010, 105(1 Suppl): 30A-35A.
- [4] Heist EK, Ruskin JN. Atrial fibrillation and congestive heart failure: risk factors, mechanisms, and treatment [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2006, 48(4): 256-269.
- [5] 黄振文, 汤建民, 刘瑞云, 等. 扩张型心肌病心力衰竭患者循环内分泌因子变化及 β 受体阻滞剂的治疗作用 [J]. 中国循环杂志, 2000, 15(3): 161-163.
- [6] 陈灏珠. 实用心脏病学 [M]. 4 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2007: 721.
- [7] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(12): 1076-1095.
- [8] MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) [J]. Lancet, 1999, 353(9169): 2001-2007.
- [9] Jagdale SC, Chede SM, Gulwady R, et al. Pulsatile multiparticulate drug delivery system for metoprolol succinate [J]. Arch Pharm Res, 2011, 34(3): 367-376.
- [10] Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group [J]. Lancet, 1993, 342(8885): 1441-1446.
- [11] Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleand JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial [J]. Lancet, 2003, 362(9377): 7-13.
- [12] Fox K, Borer JS, Camm AJ, et al. Resting heart rate in cardiovascular disease [J]. Am J Cardiol, 2007, 50(9): 823-830.
- [13] 吕卓人, 黄若文. 神经内分泌拮抗剂在慢性心力衰竭治疗中的常见问题 [J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(3): 293-296.
- [14] 刘敏. 琥珀酸美托洛尔缓释片治疗慢性充血性心力功能不全的疗效观察 [J]. 实用诊断与治疗杂志, 2008, 22(3): 175-179.
- [15] Fonarow GC. A review of evidence-based beta-blockers in special populations with heart failure [J]. Rev Cardiovasc Med, 2008, 9(2): 84-95.

(收稿日期: 2011-01-09 修回日期: 2011-03-22)