

不同 β -受体阻滞剂治疗心室收缩不同步特发性扩张型心肌病的临床疗效

谭惠芬, 韩凤珍, 吴玉娟

(青海省第五人民医院干部保健科, 西宁 810007)

摘要:目的 观察不同 β -受体阻滞剂治疗心室收缩不同步特发性扩张型心肌病(IDC)的临床疗效。方法 收集 2009 年 1 月至 2011 年 6 月, 该院收治的 65 例 IDC 患者, 分为卡维地洛组($n=33$ 例)和美托洛尔组($n=32$ 例)。分别于用药前和用药后 6 个月多普勒超声心动图检测患者心功能, ELISA 检测血浆中 N 末端原脑利钠肽(NT-pro-BNP)表达水平, 并做长期随访。结果 卡维地洛组较美托洛尔组左室收缩末内径降低和左室射血分数升高更明显, 在改善心室收缩不同步状况和促进生存率方面卡维地洛组优于美托洛尔组。但是, 两组血浆 NT-pro-BNP 在用药前后比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 卡维地洛可以有效改善心室收缩不同步 IDC 患者的心功能, 提高患者生存率。

关键词: 心肌疾病; 卡维地洛; 美托洛尔; 心室收缩失同步; 特发性扩张型心肌病

中图分类号: R842.2

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2015)06-0780-03

Evaluation of beta-blockers on left ventricular dyssynchrony in idiopathic dilated cardiomyopathy

Tan Hui fen, Han Fengzhen, Wu Yujuan

(Department of Cadre Health, Qinghai Fifth People's Hospital, Xi'ning, Qinghai 810007, China)

Abstract: Objective To evaluate the impact of carvedilol and metoprolol on left ventricular (LV) dyssynchrony in idiopathic dilated cardiomyopathy(IDC). **Methods** In this study, we randomly assigned 65 IDC patients from January 2009 to June 2011 to receive carvedilol or metoprolol succinate. All patients were divided into carvedilol group($n=33$) and metoprolol group($n=32$). Echocardiographic measurements and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels were obtained at baseline and 6 months after therapy. Then long-term follow up the survival rate of patients were observed. **Results** In carvedilol group, reduction in LVEDS and increase in LVEF was higher compared to metoprolol group. Also improvement in LV dyssynchrony achieved and survival rate with carvedilol was higher than metoprolol. However, improvements in LV mechanical dyssynchrony was similar in two groups. Improvements in LV mechanical dyssynchrony achieved with both drugs were accompanied by reduction in NT-pro-BNP levels in both carvedilol and metoprolol groups($P>0.05$). **Conclusion** Carvedilol is an effective drug improves the intraventricular dyssynchrony for IDC patients with left ventricular dyssynchrony, and could increase the survival rate.

Key words: cardiomyopathies; carvedilol; metoprolol; intraventricular dyssynchrony; idiopathic dilated cardiomyopathy

扩张型心肌病常引起左心室收缩能力下降, 诱发心力衰竭, 当左室外侧部电位传导延迟, 在心电图显示 QRS 综合波间期大于 120 ms 时, 常导致左心室逆重构, 增加扩张型心肌病老年患者的发病率和病死率。卡维地洛、美托洛尔等 β -受体阻滞剂可以通过左心室逆向扩张和改善心脏功能有效降低扩张型心肌病心力衰竭患者的病死率^[1]。目前还没有研究显示, β -受体阻滞剂是否对心室收缩不同步心室收缩不同步特发性扩张型心肌病(idiopathic dilated cardiomyopathy, IDC)有作用, 因此, 本研究拟观察 β -受体阻滞剂卡维地洛和美托洛尔对左室收缩不同步 IDC 患者的长期疗效。

1 资料与方法

1.1 一般材料 选择 2009 年 1 月至 2011 年 6 月, 本院收治的 65 例心室收缩不同步 IDC 患者。入选患者签署知情同意后, 分成 2 组, 分别接受卡维地洛(天衡制药有限公司)和琥珀酸美托洛尔(阿斯利康制药有限公司)治疗。卡维地洛组 33 例, 其中男 20 例, 女 13 例, 平均年龄(64.7 ± 5.2)岁, 心功能分级 II 级 15 例, III 级 18 例。美托洛尔组 32 例, 其中男 21 例, 女 11 例, 平均年龄(65.2 ± 4.8)岁, 心功能分级 II 级 13 例, III 级

19 例。纳入标准: 所有患者均采用常规超声心电图测量指标, 并通过 Simpson 公式计算左室射血分数(LVEF)小于 40%, 左室舒张末期内径(LVEDD)大于或等于 60 mm, 左室收缩末内径(LVEDS)大于 35 mm, QRS 波宽度小于 120 ms 为心室收缩不同步扩张型心脏病标准; 根据 NYHA 慢性心力衰竭分级 II 级或 III 级; 冠状动脉造影检查无冠状动脉狭窄; 心脏窦性心律不齐; 未用过 β -受体阻滞剂治疗和非洋地黄类正性肌力药。排除标准: 冠状动脉疾病、心脏手术、急性心肌梗死、急性病毒性心肌炎、瓣膜性心脏病、先天性心脏病、起搏器安装患者、急性肺水肿、高血压性心脏病、严重肝肾功能不全和恶性肿瘤及有 β -受体阻滞剂禁忌患者。两组患者性别、年龄、心功能分级等基础资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 根据两组患者的具体情况, 分别给予利尿药、洋地黄、雷米普利、醛固酮受体拮抗剂等药物基础治疗。卡维地洛组患者在基础治疗基础上, 口服卡维地洛 3.125 mg/次(起始剂量), 2 次/d, 并每周加量 1 倍, 直至卡维地洛最大耐受剂量 25 mg/次, 2 次/d。美托洛尔组在基础治疗基础上, 口服

琥珀酸盐美托洛尔 25 mg/次, 2 次/d, 并每周加量 1 倍, 目标剂量 100 mg/次, 1 次/d。两组均密切观察血压和心率变化, 在用药量逐渐增加的过程中, 如果患者出现症状性低血压和心动过缓应随时调整用药剂量。所有患者使用最大耐受量, 两组均治疗 6 个月, 并随访至 2 年。

1.2.2 临床观察 两组用药前和用药后 6 个月分别按照 NYHA 分级评定心力衰竭分级, 多普勒超声心动图 (GE 公司, VIVID 7) 进行心功能评价, 检测血压、心率、左侧卧位 LVEF、LVEDD、LVESD、心室收缩不同步等指标。随时观测两组患者用药后的不良反应情况。

1.2.3 生物学分析 收集两组患者用药前和用药后 6 个月的血液样本, 离心提取血浆, 按照 N 末端原脑利钠肽 (NT-pro-BNP) ELISA 试剂盒 (英国公司 Oxford Biomedica) 说明书检测。

1.2.4 随访 为了评价 β -受体阻滞剂的对患者生存率的影响, 连续 2 年电话随访的形式询问患者是否存活, 如果死亡则明确死亡日期。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 治疗前后比较采用配对 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 心功能测定结果 65 例 IDC 患者中只有 60 例 (卡维地洛组 31 例, 美托洛尔组 29 例) 完成了全部试验过程, 其中有 3 例死亡, 2 例失去随访。其中, 卡维地洛组出现头晕、恶心 2 例, 1 周后自行消失, 1 例发展为窦性心动过缓, 用药剂量减少后心率逐渐恢复。美托洛尔组出现恶心、疲乏无力 3 例, 1 周后自行消失, 1 例发展为窦性心动过缓, 用药剂量减少后心率逐渐恢复。两组均无因不良反应而停药。卡维地洛组平均用药量为 (16 ± 7) mg/d, 美托洛尔组平均用药量为 (55 ± 16) mg/d。两组患者用药前后的血流动力学参数、心室收缩不同步延迟及心室重塑临床数据观察, 见表 1。

表 1 两组治疗心室收缩不同步临床疗效比较

评价指标	卡维地洛组 (n=31)	美托洛尔组 (n=29)	P
心力衰竭评级			
用药前	2.5 ± 0.3	2.4 ± 0.5	>0.05
用药 6 个月后	1.7 ± 0.4**	1.7 ± 0.5**	>0.05
收缩压 (mm Hg)			
用药前	115 ± 17	114 ± 18	>0.05
用药 6 个月后	108 ± 14	103 ± 15*	>0.05
舒张压 (mm Hg)			
用药前	74 ± 12	74 ± 14	>0.05
用药 6 个月后	70 ± 13	71 ± 9	>0.05
心率 (次/min)			
用药前	80 ± 12	79 ± 14	>0.05
用药 6 个月后	71 ± 9**	70 ± 11**	>0.05
LVEF (%)			
用药前	32 ± 6	31 ± 5	>0.05
用药 6 个月后	38 ± 4**	35 ± 6*	>0.05

续表 1 两组治疗心室收缩不同步临床疗效比较

评价指标	卡维地洛组 (n=31)	美托洛尔组 (n=29)	P
LVEDV (mL)			
用药前	214 ± 40	208 ± 38	>0.05
用药 6 个月后	165 ± 47**	164 ± 39**	>0.05
LVESV (mL)			
用药前	141 ± 25	139 ± 34	>0.05
用药 6 个月后	117 ± 36*	121 ± 20*	>0.05
心室收缩失同步程度 (ms)			
用药前	53 ± 15	52 ± 17	>0.05
用药 6 个月后	43 ± 16*	45 ± 14	>0.05

** : $P < 0.01$, * : $P < 0.05$, 与用药前比较。

结果分析发现, 两组患者与用药前相比, 用药 6 个月后 NYHA 心衰评级和心率均有明显改善 ($P < 0.01$), 并且两组间在用药前后症状改善差异不显著。用药 6 个月后, 卡维地洛组收缩压由用药前的 (115 ± 17) mm Hg 下降到 (108 ± 14) mm Hg ($P > 0.05$), 美托洛尔组收缩压由用药前的 (114 ± 18) mm Hg 下降到 (103 ± 15) mm Hg ($P < 0.05$)。两组治疗 6 个月后, 均可以显著增加患者 LVEF, 其中卡维地洛组用药后 LVEF 由 $(32 \pm 6)\%$ 上升到 $(38 \pm 4)\%$ ($P < 0.01$); 美托洛尔组用药后 LVEF 由 $(31 \pm 5)\%$ 上升到 $(35 \pm 6)\%$ ($P < 0.05$)。而且, 两组用药 6 个月后, LVEDV 和 LVESV 均有明显降低。但是, 在改善心室收缩不同步效果方面, 与美托洛尔组相比, 卡维地洛组患者用药 6 个月后心室收缩不同步程度由 (53 ± 15) ms 降低到 (43 ± 16) ms, 用药前后心室收缩不同步程度改善显著。

2.2 NT-pro-BNP 表达水平分析 ELISA 检测用药前后两组患者血清 NT-pro-BNP 的水平, 卡维地洛组 31 例患者用药前平均表达水平为 $(1\ 626 \pm 625)$ pg/L, 用药 6 个月后降至 (656 ± 482) pg/L ($P < 0.05$); 美托洛尔组 29 例 IDC 患者用药前平均表达水平为 $(1\ 679 \pm 746)$ pg/L, 用药 6 个月后降至 (578 ± 471) pg/L ($P < 0.05$)。但两组患者 NT-pro-BNP 表达水平在用药前后比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 生存率比较 连续 2 年电话随访两组患者的生存率和生活质量, 卡维地洛组 33 例 IDC 患者中, 有 2 例失去随访, 在随后 2 年的电话随访中, 死亡 12 例, 存活 19 例, 生存率达 61.2%。美托洛尔组 32 例 IDC 患者有 2 例失去随访, 在随后 2 年的电话随访中, 死亡 13 例, 存活 16 例, 生存率为 55.2%。

3 讨 论

IDC 是一种以双侧心室、双房扩大及心脏收缩功能障碍, 引起左心室收缩能力下降, 诱发心力衰竭为病理特征的一种复合型心脏病。 β 受体-阻滞剂通过调节交感神经-去甲肾上腺素分泌轴, 阻滞血管紧张素的增高和去甲肾上腺素的释放, 降低交感神经兴奋性^[2]。有研究报道, 临床上在利用强心、利尿、扩血管药物治疗 IDC 的同时, β 受体-阻滞剂可降低儿茶酚胺浓度和心肌细胞毒性, 增加心肌细胞收缩力, 改善心力衰竭, 提高左心室射血分数和左室收缩末期内径, 有效预防心室重构, 改善预后^[3]。但也有研究显示, 由于 β 受体-阻滞剂存在阻滞肾

上腺素能 β 受体的作用,有一定的负性肌力和负性传导作用,对心肌收缩力的显著降低,可能会加重患者的临床症状^[4]。但是,对于 β 受体-阻滞剂对于心室收缩不同步 IDC 治疗效果尚无报道,本研究对不同 β 受体-阻滞剂对心室收缩不同步 IDC 患者的临床疗效。

本研究对 65 例在常规抗心力衰竭治疗基础上,分别采用卡维地洛和美托洛尔进行治疗。所有 IDC 患者于试验前后进行心力衰竭评级,结果发现两组患者的心力衰竭均有明显改善,虽然卡维地洛组的心力衰竭改善程度优于美托洛尔组,但两组差异无统计学意义($P>0.05$)。徐蔓等^[5]对相关文献研究认为,卡维地洛在提高心力衰竭患者左心室功能方面优于美托洛尔,两组有无显著性差异这可能与卡维地洛和美托洛尔的用量有关。随后,作者对参与试验的两组患者进行了血流动力学和心脏多普勒彩超检测,结果发现,与美托洛尔组相比,卡维地洛组 IDC 患者在服用卡维地洛 6 个月后左室舒张末期容积(LVEDV)显著下降,LVEF 明显升高。而且,在改善患者心室收缩不同步上,卡维地洛优于美托洛尔,说明 β -受体阻滞剂卡维地洛对心室收缩不同步症状治疗效果较好。

本研究比较了卡维地洛和美托洛尔对左心收缩不同步 IDC 患者 NT-pro-BNP 表达水平的影响,两组患者用药后与用药前相比,NT-pro-BNP 表达水平均显著下降($P<0.05$),同时 NT-pro-BNP 水平与同期测定的心脏超声指标有很好的相关性,说明卡维地洛和美托洛尔均能显著改善 IDC 患者的心功能,而且两组差异无统计学意义($P>0.05$)。说明卡维地洛与美托洛尔治疗扩张型心肌病患者伴中或重度慢性心力衰竭 6 个月后,IDC 患者的心功能均有改善,NT-pro-BNP 水平降低^[6]。

Hoshikawa 等^[7]认为 β -受体阻滞剂治疗 IDC 患者 1~6 个月后,左心室逆转重塑的程度影响患者的长期预后。本研究对接受 β -受体阻滞剂治疗的 60 例患者进行长期随访,评估了不同 β -受体阻滞剂对生存率的影响。用药 2 年后随访发现,卡维地洛组患者生存率 61.2%,美托洛尔组患者生存率 55.2%,在维持患者的生存率方面卡维地洛优于美托洛尔,而且有助于改善预后,不良反应也比较少^[8],卡维地洛可以最大程度地降低患者病死率和增强患者的耐受力^[9]。然而,Lazarus 等^[10]比较了不同 β -受体阻滞剂对平均年龄 77 岁左右老年女性心力衰竭患者的治疗作用,发现在维持患者的生存率方面,美托洛尔疗效优于卡维地洛。对于以上研究不同结果,作者认为可能因为研究对象性别、数量和统计学方法的差异而不同。

综上所述,通过对不同 β -受体阻滞剂治疗左心室收缩不同步 IDC 患者疗效发现,总体来说,卡维地洛在改善心功能,逆转心室重塑,降低 NT-pro-BNP 水平和维持生存率等长期疗效方面优于美托洛尔^[11]。另外,除患者的遗传因素、感染、自身免疫异常等因素影响外,扩张型心肌病患者的其他伴发心脏疾病和全身性疾病,医院的医疗保健制度,医务人员的专业性等均影响患者的健康进程^[12]。同时,做好 IDC 患者的护理对提高患者的生活质量和生存率有很大的影响^[13-14]。

参考文献:

[1] Takemoto Y, Hozumi T, Sugioka K, et al. Beta-Blocker

therapy induces ventricular resynchronization in dilated cardiomyopathy with narrow QRS[J]. J Am Coll Cardiol, 2007,49(7):778-783.

- [2] 甘玉君. 卡维地洛美托洛尔治疗充血性心力衰竭临床疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2011,40(9):909-910.
- [3] Tigen K, Cevik C. β -blockers in the treatment of dilated cardiomyopathy: which is the best[J]. Curr Pharm Des, 2010,16(26):2866-2871.
- [4] 董巍. 扩张型心肌病患者的临床治疗进展[J]. 当代医学, 2012,18(19):25-26.
- [5] 徐蔓,唐其柱,卞洲艳. 卡维地洛与美托洛尔对扩张型心肌病疗效比较的 Meta 分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012,4(2):106-111.
- [6] 龚金龙,吴婷竹,朱乃训,等. 卡维地洛与美托洛尔治疗扩张型心肌病心力衰竭患者的临床疗效观察[J]. 临床荟萃, 2009,24(19):1687-1690.
- [7] Hoshikawa E, Matsumura Y, Kubo T, et al. Effect of left ventricular reverse remodeling on long-term prognosis after therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers and β blockers in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. Am J Cardiol, 2011,107(7):1065-1070.
- [8] 买买提·艾则孜. 卡维地洛与美托洛尔治疗扩张型心肌病心力衰竭患者效果分析[J]. 心血管病防治知识, 2012(9):24-25.
- [9] Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis[J]. BMJ, 2013, 346: 55.
- [10] Lazarus DL, Jackevicius CA, Behloul H, et al. Population-based analysis of class effect of β blockers in heart failure[J]. Am J Cardiol, 2011,107(8):1196-1202.
- [11] 陈瑜,李德剑,陈丽芬,等. 不同 β -受体阻滞剂对扩张型心肌病的长期疗效比较[J]. 中国医药导报, 2009,6(27):35-37.
- [12] Kim JY, Kim HJ, Jung SY, et al. Utilization of evidence-based treatment in elderly patients with chronic heart failure: using Korean Health Insurance claims database[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2012,12:60.
- [13] 廖艳玲. 扩张型心肌病心力衰竭临床观察及护理[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2012,32(22):3732-3733.
- [14] 陈艳. 扩张型心肌病合并心力衰竭 28 例舒适护理[J]. 齐鲁护理杂志, 2012,18(28):38-39.

(收稿日期:2014-10-31 修回日期:2014-12-10)