

两种剂型美托洛尔治疗慢性阻塞性肺疾病合并慢性心力衰竭的临床观察

解立刚^{1*}, 平泽¹, 陈赫军¹, 刘丽娜^{1#}, 邢佳²(1.哈励逊国际和平医院药学部, 河北衡水 053000; 2.哈励逊国际和平医院呼吸科, 河北衡水 053000)

中图分类号 R563 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)06-0760-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.06.15

摘要 目的:比较琥珀酸美托洛尔缓释片与酒石酸美托洛尔片治疗慢性阻塞性肺病(COPD)合并慢性心力衰竭(CHF)的疗效和安全性。方法:将88例COPD合并CHF患者随机均分为A、B两组。在常规治疗的基础上,A组给予酒石酸美托洛尔片100 mg, bid; B组给予琥珀酸美托洛尔缓释片47.5 mg, qd。每2周调节1次剂量,直到最大治疗量,维持治疗6个月。观察治疗前后两组患者心功能改善的疗效、肺功能指标变化、生活质量评分及治疗过程中的不良反应。结果:B组患者心功能改善的总有效率显著高于A组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者治疗后生活质量评分均显著改善($P < 0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者治疗后肺功能指标均无显著变化($P > 0.05$);两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:琥珀酸美托洛尔缓释片治疗COPD合并CHF改善心功能的疗效较酒石酸美托洛尔片更佳,二者安全性相似。

关键词 琥珀酸美托洛尔缓释片;酒石酸美托洛尔片;慢性阻塞性肺疾病;慢性心力衰竭;疗效;安全性

Clinical Observation of Two Dosage Forms of Metoprolol in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicating with Chronic Heart Failure

XIE Li-gang¹, PING Ze¹, CHEN He-jun¹, LIU Li-na¹, XING Jia² (1.Dept. of Pharmacy, Harrison International Peace Hospital, Hebei Hengshui 053000, China; 2.Dept. of Respiratory Medicine, Harrison International Peace Hospital, Hebei Hengshui 053000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the therapeutic efficacy and safety of Metoprolol succinate sustained-release tablet and Metoprolol tartrate tablet in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicating with chronic heart failure (CHF). METHODS: 88 COPD patients complicating with CHF were randomized into group A and B. On the basis of routine treatment, group A received Metoprolol tartrate tablet 100 mg, bid; group B received Metoprolol succinate sustained-release tablet 47.5 mg once a day. They were adjusted every two weeks until the maximum does, for 6 months of maintained treatment. Therapeutic efficacy of heart function improvement, lung function index and life quality score were all observed in 2 groups before and after treatment, and ADR was also observed during treatment. RESULTS: Total effective rate of cardiac function improvement in group B was significantly higher than in group A; there was statistical significant difference between 2 groups ($P < 0.05$). After treatment, quality score of life in two groups were significantly improved ($P < 0.05$), but the difference between two groups had no statistical significance ($P > 0.05$). After treatment, lung function of patients had no significant change in 2 groups ($P > 0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Metoprolol succinate sustained-release tablet is the better one than Metoprolol tartrate tablet in the improvement of cardiac function in COPD patients with CHF, but both have similar safety.

KEYWORDS Metoprolol succinate sustained-release tablet; Metoprolol tartrate tablet; Chronic obstructive pulmonary disease; Chronic heart failure; Therapeutic efficacy; Safety

慢性阻塞性肺疾病(COPD)目前居全球死亡原因第4位,COPD合并慢性心力衰竭(CHF)的发病率呈逐年升高趋势,并且COPD患者发展为CHF的风险高于其他患者4.5倍^[1]。近年来,越来越多的研究报道推荐β受体阻滞药尤其是第二代具有高度选择性的β受体阻滞药用于COPD合并CHF患者^[2]。美托洛尔是一种高选择性的β₁受体阻滞药,其剂型较多,其中使用较广的有酒石酸美托洛尔片和琥珀酸美托洛尔缓释片^[3-4]。但

对COPD合并CHF患者分别口服两种不同剂型的美托洛尔后,对心功能、肺功能影响的差异却很少有文献报道。本研究旨在探讨琥珀酸美托洛尔缓释片与酒石酸美托洛尔片治疗COPD合并CHF对患者心功能、肺功能的影响及安全性等方面的差异。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2012年6月—2013年6月在我院呼吸科就诊的COPD合并CHF的住院患者88例。所有患者均符合《慢性心力衰竭诊断治疗指南》诊断标准^[5],确诊为CHF,按纽约心脏病

* 主管药师。研究方向:医院药学。E-mail:37143579@qq.com

通信作者:副主任医师。研究方向:药物临床应用。E-mail:157408333@qq.com

协会(NYHA)标准分级为Ⅱ~Ⅳ级,并符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》诊断标准^[6],确诊为COPD,严重程度分级为Ⅱ~Ⅲ级。排除标准:COPD处于急性加重期的患者;1个月以内曾发生急性心肌梗死和急性心肌炎所致的心力衰竭;窦性心动过缓、二度及以上房室传导阻滞禁用酒石酸美托洛尔者;未经手术治疗的先天性心脏病或者心脏瓣膜病患者;耐受性及依从性较差、不愿意配合治疗的患者。将入选患者按随机数字表法均分为A、B两组,A组男性30例、女性14例,年龄45~75岁,平均(53.4±6.4)岁,COPD病程4~16年,平均(7.5±2.3)年;B组男性32例、女性12例,年龄46~77岁,平均(54.8±7.3)岁,COPD病程3~15年,平均(7.2±3.1)年。两组患者性别、年龄、病程、肺功能等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者了解本研究并签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

所有患者均给予血管紧张素转换酶抑制剂、螺内酯、硝酸酯类药物、洋地黄制剂等抗心衰和规则吸入长效支气管舒张剂解痉等常规治疗。A组在常规治疗的基础上给予酒石酸美托洛尔片(阿斯利康制药有限公司,规格:25 mg/片)100 mg口服,bid;B组在常规治疗的基础上给予琥珀酸美托洛尔缓释片(阿斯利康制药有限公司,规格:47.5 mg/片)47.5 mg口服,qd。每2周调节1次剂量,直到最大治疗量,维持治疗6个月。治疗过程中若患者出现COPD急性发作,暂停服用美托洛尔制剂,待病情稳定1周后继续服用。

1.3 观察指标及疗效评价

测定两组患者治疗前及治疗后的左心室射血分数(LVEF)、平均1 s用力呼气容积(FEV1)、平均1 s用力呼气容积/用力肺活量(FEV1/FVC)、1 s用力呼气容积占预测值百分比(FEV1%)。同时询问患者服药后感觉及服药情况,记录不良反应。

心功能改善的疗效评价标准^[7]。显效:心功能改善2级以上,LVEF $\geq 50\%$ 或者恢复为NYHA分级1级;有效:心功能改善1级,LVEF较治疗前增加 $\geq 20\%$;无效:心功能改善 < 1 级,LVEF无明显变化或者心力衰竭加重或死亡。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

生活质量评分标准。采用美国乔治医院呼吸问卷(SGRQ)评分^[8],包括呼吸症状(咳嗽、咳痰、气喘及呼吸困难等)、活动受限、疾病影响(穿衣、家务、户外活动、社交、焦虑等)3个部分,总分为0~100分,分值越低,生活质量越高。

1.4 统计学方法

应用SPSS 15.0统计分析软件对数据进行处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者心功能改善的疗效比较

治疗后,B组患者心功能改善的总有效率显著高于A组,

两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者心功能改善的疗效比较(例)

Tab 1 Comparison of the improvement of cardiac function in 2 groups(case)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率,%
A组	44	15	18	11	75.00
B组	44	18	22	4	90.91

2.2 两组患者肺功能指标比较

两组患者治疗后肺功能指标均无显著变化,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of lung function index between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	FEV1,L		FEV1/FEV ₁ ,%		FEV1%,%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	1.38±0.35	1.48±0.41	57.3±4.7	61.3±5.2	46.4±3.6	51.3±4.2
B组	1.35±0.39	1.47±0.37	54.1±5.4	60.7±3.8	44.1±2.7	48.7±3.2

2.3 两组患者生活质量评分比较

两组患者治疗后生活质量评分较治疗前均显著改善,组内比较差异均有统计学意义($P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后生活质量评分比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of the quality score of life between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

项目	时间	A组	B组
呼吸症状	治疗前	65.1±11.8	66.2±15.3
	治疗后	50.8±13.4*	51.7±14.6*
活动受限	治疗前	59.7±13.5	60.3±12.8
	治疗后	42.4±11.8*	44.1±13.3*
疾病影响	治疗前	66.3±16.8	67.4±18.3
	治疗后	52.1±18.6*	53.7±17.4*
SGRQ总分	治疗前	54.1±13.2	55.7±14.5
	治疗后	40.3±14.3*	41.5±12.8*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$

2.4 两组患者不良反应比较

A组患者出现不良反应4例,不良反应发生率为9.09%。其中出现血压降低2例,经减量后好转;恶心1例,经采用饭后服用后好转;头痛、头晕1例。B组出现不良反应2例,不良反应发生率为4.54%。其中血压降低1例,头痛、失眠1例。两组均无死亡病例,均未出现严重心动过缓或Ⅱ、Ⅲ度房室传导阻滞等。

3 讨论

β 受体阻滞药用于治疗CHF已被广泛认可,其可降低CHF的死亡率,提高临床生存率^[9]。非选择性 β 受体阻滞药用于COPD患者,可能会引起支气管平滑肌收缩而增加气道阻力,甚至可诱发喘息加重,因此非选择性 β 受体阻滞药较少用于COPD患者。而选择性 β 受体阻滞药(美托洛尔、比索洛尔、阿替洛尔等)对 β_1 受体亲和力远高于 β_2 受体,这使得其在合并肺

部疾病中应用占有优势。研究显示,对于 COPD 合并 CHF 患者应用选择性 β 受体阻滞药所获得的长远益处远超过其风险^[10]。近年来临床上已达成共识:CHF 合并 COPD 患者长期使用选择性 β 受体阻滞药是安全的,能缓解患者心悸症状,提高患者的运动耐量和生活质量,降低死亡率,但对气道阻力无明显不良影响;而非选择性 β 受体阻滞药则应尽量避免在该类患者中使用,除非有明确证据显示心衰患者能从中获益^[9]。本研究结果也显示,酒石酸美托洛尔片和琥珀酸美托洛尔缓释片均能改善 COPD 合并 CHF 患者的心功能和生活质量,且对肺功能无明显不良影响。

酒石酸美托洛尔片和琥珀酸美托洛尔缓释片系美托洛尔分别与酒石酸和琥珀酸两种不同酸根按不同制剂原理制成,主要药理作用均为选择性阻滞 β_1 受体。本研究结果显示,两组 COPD 合并 CHF 患者使用不同剂型的美托洛尔后,肺功能指标变化和生活质量评分改善的差异均无统计学意义($P > 0.05$),但琥珀酸美托洛尔缓释片对心功能改善的总有效率显著高于酒石酸美托洛尔片($P < 0.05$)。李勤等^[11]报道,琥珀酸美托洛尔缓释片在改善 CHF 患者的 LVEF、血 B 型尿钠肽(BNP)及降低心血管事件发生率方面均优于酒石酸美托洛尔片。秦敬莉等^[12]也报道,琥珀酸美托洛尔缓释片对扩张型心肌病患者在减少室性心律失常方面明显优于酒石酸美托洛尔片。可能原因为:(1)琥珀酸的溶解度较酒石酸小,可以保证药物在足够长的时间内以零级速率释放,血药浓度稳定、峰谷波动微小;(2)琥珀酸美托洛尔缓释片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,加上其自身半衰期长,每日 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 受体阻滞作用;(3)琥珀酸美托洛尔缓释片由不被蛋白酶水解的乙基纤维素多聚体外膜包裹,使之不受进食、体液、肠蠕动等生理因素影响^[13]。

本研究观察过程中未发现出现呼吸困难、喘息加重、肺部啰音增多等不良反应。但美托洛尔制剂使用时仍应注意以下几点:喘息急性加重期或出现哮喘发作、症状性低血压、心动过缓、二度二型以上房室传导阻滞时禁用,需经充分的常规治疗,在水钠潴留缓解、血流动力学稳定后方可应用^[13]。

综上所述,琥珀酸美托洛尔缓释片治疗 COPD 合并 CHF 改善心功能的疗效较酒石酸美托洛尔片更佳,二者安全性相似。然而,本研究也有一定局限性,包括纳入病例数较少、未采用盲法、观察时间较短、临床观察终点指标不完全,因此仍需要大规模、高质量的临床试验进一步证实。

参考文献

- [1] Curkendall SM, Deluise C, Jones JK, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients [J]. *Ann Epidemiol*, 2006, 16(1): 63.
- [2] 赵开健, 吴小庆. β 受体阻滞剂治疗慢性心力衰竭合并慢性阻塞性肺病[J]. *国际心血管病杂志*, 2012, 39(2): 71.
- [3] 陈胜海, 寿华达, 钟琴娟. 酒石酸美托洛尔片用于慢性阻塞性肺疾病合并慢性心力衰竭患者的临床观察[J]. *中国临床药理学杂志*, 2013, 29(2): 91.
- [4] 刘洋. 美托洛尔治疗慢性阻塞性肺疾病合并心力衰竭 60 例疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2013, 8(5): 188.
- [5] 中华医学会心血管病学分会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(12): 1 076.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南: 2007 年修订版[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(1): 8.
- [7] 梁镜海. 比索洛尔联合氨茶碱对慢性心力衰竭合并慢性阻塞性肺病的疗效观察[J]. *广东医学院学报*, 2009, 29(6): 614.
- [8] Katsura H, Yamada K, Wakabayashi R, et al. The impact of dyspnoea and leg fatigue during exercise on health-related quality of life in patients with COPD[J]. *Respirology*, 2005, 10(4): 485.
- [9] 周俊, 程齐俭, 李敏. 肾上腺素 β 受体阻滞药在慢性阻塞性肺疾病合并慢性心力衰竭患者中的应用[J]. *中国新药与临床杂志*, 2011, 30(11): 815.
- [10] Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 19(4): CD003566.
- [11] 李勤, 夏云鹤. 琥珀酸美托洛尔缓释片与酒石酸美托洛尔片治疗慢性心力衰竭疗效对比[J]. *中国医药科学*, 2011, 1(15): 114.
- [12] 秦敬莉, 顾凯, 邵秀琴, 等. 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[J]. *重庆医学*, 2011, 40(23): 2 315.
- [13] 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. β 肾上腺素能受体阻滞剂在心血管疾病应用的专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2009, 37(3): 19.

(收稿日期:2014-02-12 修回日期:2015-01-08)

(编辑:周 箐)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅