

曲美他嗪治疗扩张型心肌病心力衰竭研究

乌日罕¹ 刘萨仁²(通讯作者)

(1.内蒙古民族大学 内蒙古通辽 028000 2.内蒙古民族大学附属医院 内蒙古通辽 028000)

摘要: 笔者从扩张型心肌病(DCM)心力衰竭出发,首先阐述曲美他嗪作用机制,回顾曲美他嗪用于冠心病及PCI围手术期的相关研究,然后评价曲美他嗪常规剂量在围手术期的效果。以及6MWT、LVEF、左室舒张末期直径、左室收缩内径等指标对DCM心力衰竭患者的影响,强调大剂量曲美他嗪对DCM心力衰竭的影响,为临床观察大剂量曲美他嗪提供了DCM心力衰竭治疗的基本理论和研究基础。

关键词: 曲美他嗪;扩张型心肌病;心力衰竭

一、前言

目前,心力衰竭的患病率逐年上升,尽管使用药物及辅助装置,患者住院率及经济负担依然很高。近年来,相关医学工作者不断尝试并改进心力衰竭的治疗方案,已得出在 β 受体阻滞剂基础上加用曲美他嗪可使心力衰竭患者临床获益,并已写入2016年欧洲心脏病学会心力衰竭指南。扩张型心肌病(DCM)是一类以单侧(左心室)或双侧心室扩大伴收缩功能障碍为特征的心肌病,伴充血性心力衰竭。该病较为常见,病因多样,主要与病毒感染、免疫功能异常、遗传基因、交感神经异常等因素相关。DCM预后差,确诊后1年心功能I级者的病死率为10%,心功能II级者为10%~15%,心功能III级者为20%~25%;5年存活率约为50%,10年存活率约为25%。近年来,在限制活动、低盐饮食、应用常规治疗药物(洋地黄、利尿剂、血管扩张剂、 β 受体阻滞剂及血管紧张素转换酶抑制剂血管紧张素II受体阻滞剂)对于治疗DCM心力衰竭也取得突破性进展^[1-2]。曲美他嗪在缺血性心肌细胞中抑制游离脂肪酸的氧化,从而改善心肌代谢,缓解心力衰竭症状,并提高射血分数^[3]。通过曲美他嗪治疗DCM心力衰竭的研究现状,为临床上对应用高剂量曲美他嗪治疗DCM心力衰竭的进一步研究提供理论依据。

二、曲美他嗪的作用机制

DCM的特点是弥漫性心肌损伤、心肌纤维化和心脏进行性扩大、毛细血管数量相对减少、氧扩散距离增加和心肌相对缺氧状态,进而增加糖酵解和代谢,耗氧量增加,高游离脂肪酸抑制Na-K-ATPase并进一步抑制线粒体氧化过程,影响三磷酸腺苷的水解能力和肌质网对钙离子的吸收。导致细胞内钙超载和酸中毒,极大地影响了心肌细胞的结构和功能^[4-5]。另一项研究表明,DCM患者左心衰竭程度是影响患者预后的重要因素,DCM患者球形左心室扩张和心室重构与心功能和心率密切相关。DCM患者的主要病理变化是神经内分泌系统过度激活引起的心肌能量产生障碍和慢性能量耗竭。曲美他嗪哌嗪二盐酸盐,商品名万双利,规格为20mg/片剂,控释片剂规格为35mg/片。它是一种作用于心肌代谢的药物,可以有效利用氧气产生三磷酸腺苷,维持

心肌细胞中三磷酸腺苷的含量,增加磷脂合成,维持心肌细胞电活动和非酯化脂肪酸代谢的稳定性,从而减少游离脂肪酸,间接促进心肌细胞对葡萄糖的摄取,减少代谢心肌缺血引起的障碍,促进心肌细胞功能的恢复,从而改善心肌舒张细胞功能和收缩心肌,改善心功能和运动耐量。既往研究表明,曲美他嗪可通过抑制3-酮酯酰-CoA 硫解酶活性,阻止 β -氧化,降低心肌耗氧量,改善心肌能量耗竭,促进有氧葡萄糖代谢。缺血缺氧引起的酸中毒和继发性细胞间钙超负荷,有效提高乳酸摄取率,大大减少酮体的产生,有效减少酸中毒的发生。钙超载是促进活动性心律失常的重要机制,也是心功能不全甚至猝死的重要危险因素^[6]。此外,多项研究表明,曲美他嗪除了可以减少细胞间酸中毒和钙超载外,还可以清除自由基并具有抗氧化作用。

三、既往曲美他嗪的相关研究

根据对2031名患者的调查,近50%的缺血性心脏病患者仍有心绞痛和心肌缺血症状,优化心肌能量代谢是减轻患者缺血症状的重要手段。曲美他嗪(20mg口服,3次/天)联合血流动力学药物可进一步减少67%至77%的心绞痛发作^[7-8]。一项研究报告称,大约32.3%的患者在经皮冠状动脉介入治疗的一年内出现心绞痛症状,运动耐量下降近40%。对来自9篇文献的778名患者进行的分析显示,曲美他嗪可使PCI后肌钙蛋白降低31%,左心室射血分数(LVEF)提高3.11%。研究表明,术后早期曲美他嗪可进一步减少25%的心绞痛和无症状心肌缺血。两种曲美他嗪均可显著提高1MET运动耐量并将死亡率降低12%,但连续释放曲美他嗪片(35mg,口服,0.2倍td)对清晨心肌有较强的抗缺血作用^[9]。与传统药片相比,它可以提高患者依从性11.1%(113)并改善患者流量并增加31.0%的血浆浓度,同时将每周心绞痛发作次数减少77.0%^[10-11]。

四、常规剂量曲美他嗪治疗DCM心力衰竭的研究现状

几位研究人员研究曲美他嗪在DCM心功能II-IV阶段的使用,并根据心功能改善程度、6分钟步行试验(6MWT)、超声心动图和LVEF确定了评估有效性的标准^[12-13]。显著有效的治疗心功

能改善至 1 级或以上, 症状和临床体征几乎消失, 6MWT>400m, 超声心动图显示心输出量, LVEF 增加>10%; 治疗无效, 心功能改善不大, 6MWT<100m; 治疗有效: 症状和临床体征改善, 6MWT 约 200m; 得出结论曲美他嗪可以降低左心室舒张直径, 显著增加 LVEF 值, 使 6MWT 增加 70mm^[14]。

曲美他嗪可显著改善患者的 6MWT 和 LVEF, 6MWT 是目前评估慢性心力衰竭患者运动能力和生活质量的最重要的研究方法之一^[15-16]。LVEF 读数与纽约心脏协会分类呈负相关, 可以预测心力衰竭的严重程度, 曲美他嗪可显著降低患者的左心室舒张内径和左心室收缩末期内径。研究表明, 除上述临床外, 曲美他嗪还可显著增加室间隔厚度, 缩短左心室晚期和左心室舒张晚期容积, 增加心输出量并增强血脂和免疫学指标, 如: 密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、总胆固醇和转化生长因子 β 、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素等^[17]。

五、高剂量曲美他嗪治疗 DCM 心力衰竭的研究现状

在曲美他嗪治疗急性稳定型心绞痛的 VASCO 研究中, 将曲美他嗪分为对照组、常规剂量组和高剂量组, 曲美他嗪最大剂量为 140mg, 对患者有临床益处^[18]。对 2014 年某医院心内科出院的 150 例 DCM 心力衰竭患者的临床资料进行了分析, 对患者进行了 1-2 年的内部随访, 并按剂量分组曲美他嗪剂量。对照 (未接受), 比较三组治疗前后心功能影像学变化及代谢相关指标的差异。结果显示, 高剂量组患者的年龄和 LVEF 值较低, 左心室、心脏的收缩直径较低。主要药物包括 ACEIARB、利尿剂和洋地黄; 服药后 1~2 年, 高剂量组 BNP、FS、LVEF 均显著低于常规剂量组, 左心室收缩内径较对照组显著增加。在常规剂量中, 曲美他嗪的剂量和常规剂量在降低心脏 MP 和每搏输出量的变化方面均大于对照组^[19]。

分析某医院 60 例老年 DCM (年龄 ≥ 60 岁) 住院和门诊患者的临床资料, 随机分为高剂量组、常规剂量组和对照组, 对患者进行了 16 周的随访, 比较大剂量组和常规剂量组的治疗效果水平, 无统计学意义 ($P>0.05$); 在 6MWT 的距离提升方面, 高剂量组和常规剂量组均长于对照组, 高剂量组长于标准剂量组, 但没有变化有统计学意义在生理生化指标中 ($P>0.05$)^[20]。

六、结语

通过以上研究曲美他嗪治疗扩张型心肌病心力衰竭具有比较好的效果, 与四联药, 扩血管药, 贝塔受体阻滞剂等药物相比, 具有效果更好, 副作用更小, 作用时间快等优点。从曲美他嗪作用机理出发, 针对部分样本病例研究了曲美他嗪治疗扩张型心肌病心力衰竭的效果, 为临床提供了指导经验。

参考文献:

[1]徐伟丽,刘勇先,朱华强.左卡尼汀联合曲美他嗪治疗老年扩张型心肌病患者的效果观察[J].广西医学,2021,43(21):2544-2548.

[2]鲍骏.重组人脑利钠肽与曲美他嗪联合应用于扩张型心肌病心力衰竭患者中的效果研究[J].系统医学,2021,6(20):98-100+107.

[3]李竹.冻干重组人脑利钠肽治疗老年扩张型心肌病合并心力衰竭的效果及对血清指标的影响[J].中国医学创新,2021,18(29):10-13.

[4]孙玉贞,闫奎坡,孙彦琴,等.曲美他嗪治疗扩张型心肌病心力衰竭临床疗效的 meta 分析[C]//中医/中西医结合循证医学方法研讨会会议材料.2015.

[5]郎旭东,黄伟.曲美他嗪治疗扩张型心肌病心力衰竭患者心功能的影响分析[J].中国地方病防治杂志,2017,32(2):3.

[6]刘瑞浩.曲美他嗪联合起搏器植入对扩张型心肌病合并心力衰竭的治疗效果[J].中国冶金工业医学杂志,2015,32(1):2.

[7]苏林博,王芳洁.美托洛尔并曲美他嗪治疗小儿扩张型心肌病心衰的疗效[J].医药论坛杂志,2020,41(11):3.

[8]李聪,高永红.曲美他嗪联合稳心颗粒治疗扩张型心肌病所致心衰合并室性心律失常疗效评价[J].中国现代医药杂志,2019,21(5):3.

[9]魏俊俊.曲美他嗪改善扩张型心肌病心衰患者 LVEF,LVEDD,CO 水平的作用[J].国际医药卫生导报,2016,22(8):3.

[10]农大雄,NO NG, Da-xiong,等.曲美他嗪治疗扩张型心肌病的疗效分析[J].中外医疗,2017,36(14):3.

[11]蒋建光,李本玲,丁志坚,等.曲美他嗪改善原发性扩张性心肌病患者心功能和运动耐量的临床研究[J].实用临床医药杂志,2016,20(17):2.

[12]佚名.高剂量曲美他嗪对扩张型心肌病心衰患者预后影响[J].临床军医杂志,2017,45(5):4.

[13]夏志强.缺血性心肌病心力衰竭治疗中曲美他嗪的应用及疗效探究[J].心血管防治知识:学术版,2020,10(27):2.

[14]李明臣,李锴,邓德莉.增强型体外反搏联合曲美他嗪治疗老年慢性充血性心力衰竭的临床研究[J].中国冶金工业医学杂志,2020,37(2):2.

[15]杜玉红.大剂量曲美他嗪联合左卡尼汀治疗高龄扩张型心肌病心力衰竭患者的疗效观察[J].医学理论与实践,2020,33(6):2.

[16]阙冰冰,屈福超,岳文伟.扩张型心肌病患者植入心脏再同步化治疗除颤器心房静止 1 例[J].岭南心血管病杂志,2021,27(6):3.

[17]赵海双,李永东.曲美他嗪在冠心病治疗中的应用进展[J].医学综述,2020,26(1):6.

[18]白成斌,郭亚妮.芪苈强心胶囊联合曲美他嗪治疗缺血性心肌病心力衰竭的效果[J].2022(10).

[19]李婷婷,夏代伟,叶创新.比索洛尔结合曲美他嗪治疗冠心病合并慢性阻塞性肺疾病心力衰竭疗效研究[J].中国现代药物应用,2020,14(14):3.

[20]李彦芳,吴媚.曲美他嗪在缺血性心肌病心力衰竭治疗中的效果分析[J].中西医结合心血管病电子杂志,2020,8(23):2.