

• 临床研究 •

曲美他嗪治疗扩张型心肌病患者左心功能不全的疗效观察

许冬秀 周利平 纪翠玲 刘俊法 朴晶燕

【摘要】 目的 评价曲美他嗪对扩张型心肌病患者左心功能不全的治疗效果。方法 选择冠状动脉造影正常的78例患者,左室射血分数(LVEF) $<40\%$,左室扩大、左心室舒张末期左室内径(LVDD)在 (63.61 ± 10.32) mm,心功能Ⅱ~Ⅳ级(NYHA)。随机将患者分为治疗组40例,对照组38例,治疗组在常规治疗基础上加用曲美他嗪20mg 3次/d,服用6个月,对照组仅用常规治疗。治疗前、治疗后1个月、6个月观察患者临床情况及多普勒超声指标的变化。结果 LVEF由 $(31.8 \pm 6.1)\%$ 上升至 $(41.3 \pm 10.3)\%$,较治疗前明显提高($P < 0.01$),与对照组比较也有显著提高($P < 0.05$),运动耐量(NYHA分级)较治疗前明显改善($P < 0.001$),与对照组比差异显著($P < 0.01$)。LVDD两组都较治疗前明显下降($P < 0.01$),组间差异不显著($P > 0.05$)。结论 在常规治疗基础上加用曲美他嗪长期治疗,可明显改善扩张型心肌病患者的左心功能,增加患者运动耐量。

【关键词】 曲美他嗪; 心肌病,扩张型; 心室功能

Efficacy of trimetazidine on left ventricular dysfunction of
dilated cardiomyopathy patients

XU Dongxiu, ZHOU Liping, JI Cuiling, et al

Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University,
Harbin 150001, China

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of trimetazidine on left ventricular dysfunction in dilated cardiomyopathy patients. Methods Seventy-eight patients with normal coronary arteriography, left ventricular ejection fraction (LVEF) $<40\%$, left ventricular end diastolic dimension (LVDD) (63.61 ± 10.32) mm and stage of NYHA classification Ⅱ~Ⅳ were randomized to therapy group ($n=40$) and control group ($n=38$). The patients in therapy group were given both the routine treatment and trimetazidine 20 mg 3 times daily for 6 months. The patients in control group were given only the routine treatment. The patients were followed up for 6 months and assessment included clinical evaluation, electrocardiography and echocardiography before treatment, one and six months after treatment. Results The LVEF of therapy group was increased from $(31.8 \pm 6.1)\%$ before treatment to $(41.3 \pm 10.3)\%$ after treatment ($P < 0.01$), and was also increased obviously compared with that of control group ($P < 0.05$). Stage of NYHA classification was significantly improved ($P < 0.001$), and the difference was remarkable compared with that of control group ($P < 0.01$). The LVDD of both groups was obviously decreased ($P < 0.01$), but there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). Conclusion For patients with dilated cardiomyopathy, long-time treatment with trimetazidine in combination with routine therapy can significantly improve the left cardiac function and increase the exercise capacity.

【Key words】 trimetazidine; cardiomyopathy, dilated; ventricular function

扩张型心肌病是一种原因未明的疾病,可能与感染、遗传、代谢及免疫调节异常等有关,其病理改

变表现为心肌细胞肥大、缺氧、变性等。由于血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受

收稿日期:2007-10-24

作者单位:150001,哈尔滨医科大学第一临床医学院心内科

作者简介:许冬秀,女,1962年12月生,黑龙江哈尔滨人,医学博士,副主任医师

通讯作者:朴晶燕, Tel:13936333996

体阻滞剂、保钾利尿剂的应用,使扩张型心肌病患者的生存率明显提高,心功能有一定的改善,但由于扩张型心肌病患者的血压正常或偏低,上述药物均有血流动力学效应,患者受到一定的限制,不能完全控制症状和预防疾病的进展。目前尚未有针对扩张型心肌病细胞保护水平干预的药物。曲美他嗪作为一种哌嗪类的新型代谢类细胞保护剂,由于其有良好的药效和极少的不良反应,成为各国学者研究代谢调节剂的首选药。曲美他嗪具有保护线粒体的功能,减轻细胞内酸中毒、钙超载、清除氧自由基和抗氧化作用,具有细胞保护作用,是值得关注的治疗心肌缺血抗损伤的新药^[1]。动物试验及临床试验证明其对急性缺血及慢性缺血合并心功不全患者具有保护作用^[2]。曲美他嗪对扩张型心肌病患者的治疗是否也有它对缺血性心肌病同样的疗效,目前报道的较少,本研究旨在观察它对扩张型心肌病合并左心功能不全患者心脏的保护作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2005年1月至2006年6月在哈尔滨医科大学第一临床医学院住院患者78例,其中男57例,女21例,年龄45~72(56.6±9.3)岁,病程2~4年,平均(2.8±1.2)年。所有患者均给予心电图、X线胸片、冠状动脉造影、超声心动图、血常规及生化检查,超声心动图检查左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) < 40%,左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic dimension, LVDD) 平均在(63.61±10.32)mm,心功能Ⅱ~Ⅳ级(NYHA),心功能评定应用美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级,冠状动脉造影显示冠脉正常,排除肝肾功能障碍和其他心脏病。在患者知情同意下,采取随机、开放、对照性研究,分为治疗组40例,对照组38例,两组在年龄、性别及病情上无统计学意义。

1.2 方法 入选患者均服用血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂或血管紧张素转换酶抑制剂、β受体阻滞剂(卡维地洛)、保钾利尿剂(螺内酯)及必要的强心剂,治疗组在上述治疗基础上加用曲美他嗪(商品名:万爽力 由法国施维雅药厂生产)20mg,3次/d,连续6个月,对照组维持原有治疗方案。

1.3 观察及临床指标 所有入选患者在入选时、入

选后1个月、6个月分别进行临床随访,进行心电图、胸片、血常规、生化检查及超声心动图检查,超声心动指标采用Sohos7500型诊断仪,试验前后由同一名医师测量完成。采用M型超声心动仪测量LVDD及收缩末期内径,计算机自动计算出LVEF,每次患者取值3次,取其平均值。心功能不全指标为LVEF < 50%,测定LVDD,左室扩大为LVDD > 55mm。

1.4 统计学处理 计量资料均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间资料采用完全随机设计方差分析,计数资料的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 治疗组有3例患者有上腹部不适,但均完成实验,对照组1例失访,余37例均完成实验。用药前后两组患者血压、心率变化均无显著性,血尿分析及生化检查指标均无明显改变,组间无显著性差异($P > 0.05$)。

2.2 超声心动指标的变化 服药1个月后,两组LVEF值都略有升高,但与治疗前比较及组间比较均无显著性差异($P > 0.05$)。两组LVDD皆比治疗前缩小,但差异不显著($P > 0.05$)。服药6个月后,治疗组LVEF由(31.8±6.1)%上升至(41.3±10.32)%,较治疗前明显升高($P < 0.01$),与对照组比较差异显著($P < 0.05$)。对照组LVEF由(32.1±6.8)%上升至(38.7±8.3)%,与治疗前比较差异显著($P < 0.01$)。治疗组LVDD由(63.61±10.3)mm降至(55.47±11.21)mm,较治疗前显著缩小($P < 0.01$),对照组LVDD由(61.92±9.84)mm降至(54.61±9.93)mm,较治疗前显著缩小($P < 0.01$),两组间相比差异不显著($P > 0.05$)。见表1。

表1 治疗组与对照组LVEF及LVDD的比较

组别	LVEF (%)	LVDD (mm)
治疗组(n=40)		
治疗前	31.8±6.1	63.61±10.32
治疗后1个月	32.9±7.0	61.70±9.93
治疗后6个月	41.3±10.3* [△]	55.47±11.21 [#]
对照组(n=37)		
治疗前	32.1±6.8	61.92±9.84
治疗后1个月	33.2±7.4	60.78±10.28
治疗后6个月	38.7±8.3 [#]	54.61±9.93 [*]

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,[#] $P < 0.01$;与组间比较,[△] $P < 0.05$

2.3 临床心功能观察 治疗组(40 例):治疗前心功能 I 级、II 级、III 级、IV 级的例数分别为 0、16、15、9,治疗后 1 个月的例数分别为 1、16、17、6,治疗后 6 个月心功能分级的例数分别为 6、28、6、0,治疗后 6 个月与治疗前比较 $P < 0.001$ 。对照组(37 例):治疗前心功能 I 级、II 级、III 级、IV 级的例数分别为 0、14、13、10,治疗后 1 个月的例数分别为 1、15、14、7,治疗后 6 个月的例数分别为 3、20、12、3,治疗后 6 个月与治疗前比较 $P < 0.01$,治疗组与对照组比较 $P < 0.05$ 。

3 讨论

本研究发现,对于扩张型心肌病心功能不全的患者,在常规治疗上加用曲美他嗪 20mg,3 次/d,半年后可明显改善心功能。曲美他嗪是一种新型的抗心肌缺血、缺氧的药物。它是通过改变心肌的能量代谢底物,使脂肪酸转变为葡萄糖,产生保护作用。文献报道^[3],严重缺血性心肌病患者在原有治疗基础上加用曲美他嗪较安慰剂组患者的 LVEF、心室容量以及临床状态都得到改善。本实验结果与文献报道类似。这可能是因为扩张型心肌病心衰的患者和缺血性心肌病心衰患者的心肌细胞缺血、缺氧及能量代谢异常的病理生理特点是相似的。曲美他嗪促进细胞内能量代谢,由脂肪酸氧化为主型转化为葡萄糖氧化为主型可能是其作用的基础。有些学者^[4]认为,曲美他嗪可与线粒体膜上可通透性蛋白结合并使之失活,抑制缺氧时钙离子内流所引起的线粒体肿胀,从而增加线粒体抗缺血能力。Kantor 等^[5]研究发现,曲美他嗪主要通过选择性抑制线粒体酶-长链 3-酮酰辅酶 A 硫解酶直接抑制细胞内脂肪酸氧化途径,间接增加葡萄糖氧化分解,有利于改善缺血、缺氧时的葡萄糖酵解与葡萄糖氧化失偶联,减轻细胞内酸中毒和钙超载,减少高能磷酸盐生成过程中对氧的需求,维持 ATP 的产生,从而维持细胞的基本功能。扩张型心肌病合并心功能不全的患

者用曲美他嗪能明显改善心功能,主要由于它发挥了低氧状况下增加葡萄糖氧化,优化线粒体能量代谢的保护作用,促进 ATP 合成^[5]。

曲美他嗪动物实验与临床资料均证明对冠状动脉疾病有确切疗效,但它对心肌病变能否因增加葡萄糖代谢减少心肌耗氧而有助于心功能的改善尚需更多的临床观察。心肌病变实质上是心肌代谢性疾病,减少心肌耗氧、增加心能量对慢性心功能障碍患者有一定辅助治疗效果。笔者在相同治疗条件下加用曲美他嗪 6 个月,证实其能够改善心功能、增加 LVEF 值、减少左室容量而并无特殊副作用,可作为治疗扩张性心肌病的辅助手段应用于临床。

参考文献

- [1] Banani H, Bernard M, Baetz D, et al. Changes in intracellular sodium and pH during ischemia-reperfusion are attenuated by trimetazidine. comparison between low-and zero-flow ischaemia cardioprotection. Cardiovas Res, 2000, 47: 637-639.
- [2] 曲美他嗪 IV 期临床实验协作组. 曲美他嗪治疗冠心病合并左心功能不全患者的疗效研究. 中华心血管病杂志, 2005, 33: 793-795.
- [3] Aussedat J, RAY A, Kay L, et al. Improvement of long-term preservation of isolated rat heart beneficial effect of the antiischemic agent trimetazidine. J Cardiovasc Pharmacol, 1993, 21: 128-135.
- [4] Minners J, Vandenbos EJ, Yellon DM, et al. Dinitrophenol, cyclosporine A, and trimetazidine modulate preconditioning in the isolated rat heart: support for a mitochondrial role in cardioprotection. Cardiovasc Res, 2000, 47: 68-73.
- [5] Kantor PF, Lucien A, Kozak R, et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain-3-ketoacyl coenzyme A thiolase. Circ Res, 2000, 86: 580-588.