

# 琥珀酸美托洛尔缓释片与酒石酸美托洛尔片 治疗慢性心力衰竭临床疗效的 Meta 分析

柯子立, 陈芬, 陈志强

**【摘要】** 目的 评价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的临床疗效。方法 计算机检索 PubMed、中国知网 (CNKI)、维普网 (VIP)、万方数据知识服务平台等数据库, 检索时间为 2000 年 1 月—2016 年 4 月, 筛选有关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临床疗效的随机对照试验 (RCT), 其中琥珀酸美托洛尔缓释片组 (MS 组) 患者予以琥珀酸美托洛尔缓释片治疗, 酒石酸美托洛尔片组 (MT 组) 患者予以酒石酸美托洛尔片治疗; 采用 Rev Man 5.2 统计学软件进行 Meta 分析。比较两组患者临床疗效、不良反应发生率、脑钠肽 (BNP)、左心室射血分数 (LVEF)、左心室舒张末期径 (LVEDD)、左心室收缩末期径 (LVESD)。结果 共纳入 11 篇文献, 包括 1 150 例患者。Meta 分析结果显示, MS 组患者临床疗效优于 MT 组 [ $RR = 1.17$ , 95%  $CI$  (1.10, 1.24),  $P < 0.000 01$ ], 不良反应发生率 [ $RR = 0.52$ , 95%  $CI$  (0.38, 0.71),  $P < 0.000 1$ ] 低于 MT 组, LVEDD [ $MD = -3.96$ , 95%  $CI$  (-5.23, -2.68),  $P < 0.000 01$ ]、LVESD [ $MD = -4.39$ , 95%  $CI$  (-6.85, -1.92),  $P = 0.000 5$ ] 小于 MT 组, LVEF 高于 MT 组 [ $RR = 4.96$ , 95%  $CI$  (4.25, 5.66),  $P < 0.000 01$ ]。结论 琥珀酸美托洛尔缓释片治疗慢性心力衰竭的临床疗效和安全性优于酒石酸美托洛尔片, 在改善患者心功能方面优势明显。

**【关键词】** 心力衰竭; 琥珀酸美托洛尔缓释片; 酒石酸美托洛尔片; Meta 分析

**【中图分类号】** R 541.6 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.09.001

柯子立, 陈芬, 陈志强. 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临床疗效的 Meta 分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (9): 1-5. [[www.syxnf.net](http://www.syxnf.net)]

KE Z L, CHEN F, CHEN Z Q. Meta-analysis on clinical effect of metoprolol succinate sustained-release tablets versus metoprolol tartrate tablets in treating chronic heart failure [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (9): 1-5.

**Meta-analysis on Clinical Effect of Metoprolol Succinate Sustained-release Tablets versus Metoprolol Tartrate Tablets in Treating Chronic Heart Failure** KE Zi-li, CHEN Fen, CHEN Zhi-qiang. Huangshi Central Hospital of Edong Healthcare Group, the Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Huangshi 435000, China  
Corresponding author: CHEN Zhi-qiang, Huangshi Central Hospital of Edong Healthcare Group, the Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Huangshi 435000, China; E-mail: zk9620@163.com

**【Abstract】** **Objective** To compare the clinical effect of metoprolol succinate sustained-release tablets versus metoprolol tartrate tablets in treating chronic heart failure. **Methods** Computer was used to screen the RCTs about clinical effect of metoprolol succinate sustained-release tablets versus metoprolol tartrate tablets in treating chronic heart failure in PubMed, CNKI, VIP and Wangfang Data, the RCTs were reported from January 2000 to April 2016. Of the RCTs, patients of A group received metoprolol succinate sustained-release tablets, while patients of B group received metoprolol tartrate tablets. Rev Man 5.2 statistical software was used to conduct the meta-analysis; clinical effect, incidence of adverse reactions, BNP, LVEF, LVEDD and LVESD were compared between the two groups. **Results** A total of 11 RCTs were involved in the meta-analysis, including 1 150 patients. Meta-analysis results showed that, clinical effect of A group was statistically significantly better than that of group [ $RR = 1.17$ , 95%  $CI$  (1.10, 1.24),  $P < 0.000 01$ ], incidence of adverse reactions [ $RR = 0.52$ , 95%  $CI$  (0.38, 0.71),  $P < 0.000 1$ ] of A group was statistically significantly lower than that of B group, LVEDD [ $MD = -3.96$ , 95%  $CI$  (-5.23, -2.68),  $P < 0.000 01$ ] and LVESD [ $MD = -4.39$ , 95%  $CI$  (-6.85, -1.92),  $P = 0.000 5$ ] of A group were statistically significantly shorter than those of B group, while LVEF of A group was statistically significantly higher than that of B group [ $RR = 4.96$ , 95%  $CI$  (4.25, 5.66),  $P < 0.000 01$ ]. **Conclusion** The clinical

作者单位: 435000 湖北省黄石市, 鄂东医疗集团黄石市中心医院 (湖北理工学院附属医院)

通信作者: 陈志强, 435000 湖北省黄石市, 鄂东医疗集团黄石市中心医院 (湖北理工学院附属医院); E-mail: zk9620@163.com

effect and safety of metoprolol succinate sustained - release tablets are significantly better than metoprolol tartrate tablets in treating chronic heart failure, has advantageous performance in improving the cardiac function.

**【Key words】** Heart failure; Metoprolol succinate sustained - released tablets; Metoprolol tartrate tablets; Meta - analysis

慢性心力衰竭是中老年人临床常见的心血管疾病之一,也是各种心脏病的终末阶段,具有发病率及病死率高的特点。 $\beta_1$ -受体阻滞剂是国内外慢性心力衰竭临床治疗指南推荐的药物之一。美托洛尔是慢性心力衰竭治疗指南推荐的 $\beta_1$ -受体阻滞剂。近年研究表明,在常规治疗基础上加用美托洛尔治疗老年慢性心力衰竭,可提高患者临床疗效及心功能指标,降低致残率和病死率<sup>[1]</sup>。目前,我国美托洛尔口服制剂的种类较多,其中琥珀酸美托洛尔缓释片和酒石酸美托洛尔片的临床应用最广泛<sup>[2]</sup>。国内外相关学术期刊公开发表的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的随机对照研究由于纳入样本量较小、评价指标不完善等而导致其临床价值有限。目前尚未检索到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的循证医学研究。本研究采用 Meta 分析方法,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心力衰竭的临床疗效,为慢性心力衰竭的治疗药物选择提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 文献纳入标准 (1) 研究类型:随机对照试验(RCT),盲法、语种不限。(2) 研究对象:临床症状及体征均符合慢性心力衰竭的诊断标准<sup>[3]</sup>,心功能分级 II ~ IV 级,左心室增大、左心室收缩末期容量增加及左心室射血分数(LVEF)  $\leq 40\%$ ;排除存在 $\beta$ -受体阻滞剂禁忌证及终末期心力衰竭患者。(3) 干预措施:琥珀酸美托洛尔缓释片组(MS组)患者在强心、利尿、扩张血管及血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂(ARB)等常规治疗基础上加用琥珀酸美托洛尔缓释片;酒石酸美托洛尔片组(MT组)患者在常规治疗基础上加用酒石酸美托洛尔片。(4) 结局指标:临床疗效、不良反应、脑钠肽(BNP)、LVEF、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)。

1.1.2 文献排除标准 (1) 未公开发表的文献;(2) 非 RCT、基础研究;(3) 数据前后矛盾、原始数据不完整的文献;(4) 综述、重复报道文献等。

1.2 检索策略 计算机检索 PubMed、中国知网(CNKI)、维普网(VIP)、万方数据知识服务平台等数据库,检索时间为 2000 年 1 月—2016 年 4 月。中文检索词为琥珀酸美托洛尔缓释片、酒石酸美托洛尔片、心力衰竭、心功能不全、心功能衰竭、慢性、随机对照试验,英文检索词为 metoprolol succinate sustained - release tablets、metoprolol tartrate tablets、heart failure、chronic、randomized controlled trial。

1.3 数据提取 由 2 名研究员交叉独立评价文献及提取数据,如出现分歧,由第三位研究员或咨询相关专业人士解决。提取内容包括以下几个方面:(1) 纳入文献的基本情况:包括第

一作者姓名、发表时间及期刊名称等;(2) 受试人群的基本特征:包括性别、年龄、干预措施、临床疗效及结局指标;(3) 干预措施的基本情况:包括琥珀酸美托洛尔缓释片、酒石酸美托洛尔片的用法用量,干预时间等。

1.4 文献质量评价 分别由 2 名研究员根据 Cochrane 系统评价员手册对纳入文献的质量进行评价,如出现分歧,由第三位研究人员或咨询相关专业人士解决。按照随机方法、分配隐藏、盲法和失访/退出及其处理 4 个方面进行盲评,(1) 随机方法是否正确,正确:采用随机数字表法或计算机统计软件等产生的随机序列分组;不正确:以入院顺序、住院号、出生日期等分组。(2) 是否采用分配隐藏,正确和充分:产生分配序列者不参与病例纳入,采用密封、随机数字表法或计算机产生随机序列;不充分:未按上述方法隐藏随机序列;未使用:未隐藏随机序列。(3) 是否采用盲法,盲法包括单盲、双盲或三盲。(4) 是否全程随访,是否报告失访人数,失访人数是否控制在 10% 以内。将研究质量分为 A、B、C 3 级,其中完全满足上述 4 条质量标准者为 A 级,表示低度偏倚,发生各种偏倚的可能性最小;完全满足  $\geq 1$  条上述质量标准为 B 级,中度偏倚; $\geq 1$  条上述质量标准完全不满足为 C 级,有发生偏倚的高度可能性。

1.5 统计学方法 采用 Rev Man 5.2 统计学软件进行数据处理,计数资料采用相对危险度(RR)及其 95% CI 表示,计量资料采用标准均数差(MD)及其 95% CI 表示。各纳入文献间的统计学异质性分析采用 $\chi^2$ 检验,若 $P \geq 0.05$ 且 $I^2 \leq 50\%$ ,表明各文献间无统计学异质性,采用固定效应模型;若 $P < 0.05$ 且 $I^2 > 50\%$ ,表明各文献间存在统计学异质性,分析异质性来源,如异质性来源为统计学异质性,采用随机效应模型,否则采用固定效应模型。绘制倒漏斗图以分析发表偏倚。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 文献检索结果 共检索出相关文献 75 篇,通过阅读文题及摘要排除叙述性研究、重复研究、非临床研究 21 篇,进一步阅读全文排除不符合纳入标准的文献 25 篇,排除质量较低文献 18 篇,最终纳入 11 篇文献<sup>[4-14]</sup>,均为中文文献,共 1 150 例患者,其中 MS 组与 MT 组各 575 例。文献筛选流程见图 1,纳入文献的基本特征见表 1。

2.2 文献质量评估 11 篇文献均提到“随机”分组,其中 3 篇文献<sup>[5,13-14]</sup>采用随机数字表法,1 篇文献<sup>[6]</sup>采用计算机随机分组,其余文献均未提具体随机分组方法;3 篇文献<sup>[5-7]</sup>存在“脱落/失访”病例,失访/脱落人数均控制在 10% 以内;纳入文献均未采用分配隐藏和盲法;11 篇文献均进行了基线资料分析,具有可比性。综合评价文献质量,5 篇文献<sup>[5-7,13-14]</sup>质量为 B 级、6 篇文献<sup>[4,8-12]</sup>质量为 C 级。纳入文献的方法学质量评价见表 2。

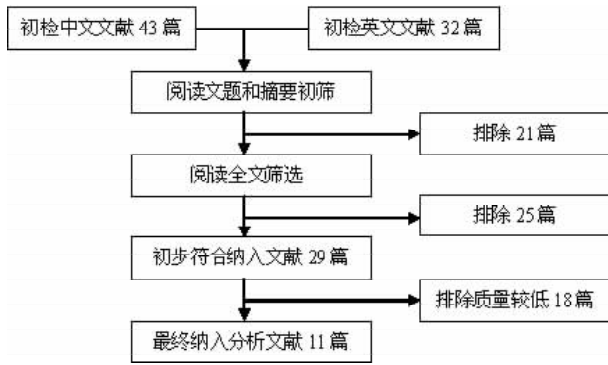


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of literature screening

表 2 纳入文献的方法学质量评价

Table 2 Methodological quality assessment of the involved literatures

第一作者	发表时间	随机方法	分配隐藏	盲法	脱落/失访	选择性报告研究结果	文献质量等级
张玉英 <sup>[4]</sup>	2010 年	不清楚	不清楚	不清楚	无	无	C
徐高峰 <sup>[5]</sup>	2016 年	随机数字表	不清楚	不清楚	有	无	B
朱彬 <sup>[6]</sup>	2012 年	计算机随机	不清楚	不清楚	有	无	B
李轶男 <sup>[7]</sup>	2011 年	不清楚	不清楚	不清楚	有	无	B
李勤 <sup>[8]</sup>	2011 年	未提及	不清楚	不清楚	无	无	C
李海英 <sup>[9]</sup>	2013 年	不清楚	不清楚	不清楚	无	无	C
杨东伟 <sup>[10]</sup>	2013 年	不清楚	不清楚	不清楚	无	无	C
毕磊 <sup>[11]</sup>	2014 年	不清楚	不清楚	不清楚	无	无	C
秦广民 <sup>[12]</sup>	2013 年	不清楚	不清楚	不清楚	无	无	C
秦敬莉 <sup>[13]</sup>	2011 年	随机数字表	不清楚	不清楚	无	无	B
解立刚 <sup>[14]</sup>	2015 年	随机数字表	不清楚	不清楚	无	无	B

2.3 Meta 分析结果

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 General information of the involved literatures

第一作者	发表时间	例数	性别(男/女)		年龄(岁)		干预措施		疗程(月)	结局指标
			MS 组	MT 组	MS 组	MT 组	MS 组	MT 组		
张玉英 <sup>[4]</sup>	2010 年	50	14/11	14/11	63.1 ± 3.8	62.7 ± 4.5	初始剂量 11.875 mg, 1 次/d, 每 2 周增加 1 倍至病情稳定	初始剂量 12.5 mg, 2 次/d, 每 2 周增加 1 倍至目标剂量 75 mg, 2 次/d	4	①④⑤⑥
徐高峰 <sup>[5]</sup>	2016 年	190	63/32	68/27	56.3 ± 10.2	58.4 ± 9.4	初始剂量 23.75 mg, 1 次/d, 每 3 周增加 1 倍至目标剂量	初始剂量 6.25 mg, 2 次/d, 每 2 周增加 1 倍至目标剂量	3	①②⑤⑥
朱彬 <sup>[6]</sup>	2012 年	120	-	-	-	-	初始剂量 23.75 mg, 1 次/d, 每 2~4 周增加 1 倍至目标剂量	初始剂量 6.25 mg, 3 次/d, 每 2~4 周增加 1 倍至目标剂量	3	①②
李轶男 <sup>[7]</sup>	2011 年	95	26/21	28/20	63.2 ± 11.5	62.6 ± 12.7	初始剂量 11.875 mg, 1 次/d, 每 2 周增加 1 倍至目标剂量 142.5 mg	初始剂量 6.25 mg, 2 次/d, 每 2 周增加 1 倍至目标剂量 75 mg, 2 次/d	6	④⑤⑥
李勤 <sup>[8]</sup>	2011 年	165	47/36	44/38	64.2 ± 6.6	62.9 ± 5.6	初始剂量 11.875 mg, 1 次/d, 每 1~2 周增加剂量至目标剂量 190 mg/d	初始剂量 6.25 mg, 2 次/d, 每 1~2 周增加剂量至目标剂量 200 mg/d	12	②③④
李海英 <sup>[9]</sup>	2013 年	116	36/22	33/25	65.3 ± 7.4	65.1 ± 7.2	初始剂量 11.875 mg, 1 次/d, 每 1~2 周增加剂量至目标剂量 190 mg/d	初始剂量 6.25 mg, 2 次/d, 每 1~2 周增加剂量至目标剂量 200 mg/d	6	①②③④⑤
杨东伟 <sup>[10]</sup>	2013 年	54	16/11	14/13	55.4 ± 10.6	53.1 ± 8.9	初始剂量 11.875 mg, 1 次/d, 每周增加 1 倍直至目标剂量 142.5 mg/d	初始剂量 6.25 mg, 2 次/d, 每周增加 1 倍直至目标剂量 150 mg/d	6	①②③④⑤⑥
毕磊 <sup>[11]</sup>	2014 年	64	-	-	-	-	初始剂量 11.875 mg, 每日 1 次, 每 2 周增加 1 倍直至病情平稳	初始剂量 6.25 mg, 2 次/d, 每 2 周增加 1 倍直至病情平稳	6	②③④
秦广民 <sup>[12]</sup>	2013 年	108	29/25	31/23	63.8 ± 6.6	63.8 ± 6.3	初始剂量 11.875 mg, 1 次/d, 常规剂量 95 mg/次, 最大剂量 190 mg/次	初始剂量 6.25 mg, 2 次/d, 常规剂量 50 mg/次, 最大剂量 100 mg/次	6	②③④⑤
秦敬莉 <sup>[13]</sup>	2011 年	100	34/16	37/13	51.3 ± 16.1	56.3 ± 13.5	初始剂量 11.875 mg, 1 次/d, 每周增加 1 倍直至目标剂量 190 mg/d	初始剂量 6.25 mg, 2 次/d, 每周增加 1 倍直至目标剂量 150 mg/d	6	①②④
解立刚 <sup>[14]</sup>	2015 年	88	32/12	30/14	54.8 ± 7.3	53.4 ± 6.4	常用剂量 47.5 mg, 1 次/d, 每 2 周增加剂量至病情稳定	常规剂量 100 mg, 2 次/d, 每 2 周增加剂量至病情稳定	6	①②

注: MS = 琥珀酸美托洛尔缓释片, MT = 酒石酸美托洛尔片; ①为临床疗效; ②为不良反应发生率; ③为脑尿钠肽; ④为左心室射血分数; ⑤为左心室舒张末期径; ⑥为左心室收缩末期径; “-”表示无相关数据

2.3.1 临床疗效 7 篇文献<sup>[4-6,9-10,13-14]</sup>报道了临床疗效, 各文献间无统计学异质性 ( $P = 0.70, I^2 = 0\%$ ), 采用固定效应模型; Meta 分析结果显示, MS 组患者临床疗效优于 MT 组, 差异有统计学意义 [ $RR = 1.17, 95\% CI (1.10, 1.24), P < 0.000 01$ , 见图 2]。

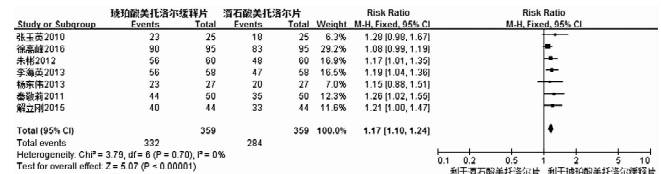


图 2 MS 组与 MT 组患者临床疗效比较的森林图

Figure 2 Forest plot for comparison of clinical effect between MS group and MT group

2.3.2 不良反应 9 篇文献<sup>[5-6,8-14]</sup>报道了不良反应发生率, 各文献间无统计学异质性 ( $P = 0.79, I^2 = 0\%$ ), 采用固定效应模型; Meta 分析结果显示, MS 组患者不良反应发生率低于 MT 组, 差异有统计学意义 [ $RR = 0.52, 95\% CI (0.38, 0.71), P < 0.000 1$ , 见图 3]。

2.3.3 BNP 5 篇文献<sup>[8-12]</sup>报道了 BNP, 各文献间存在统计学异质性 ( $P < 0.00001, I^2 = 87\%$ ), 采用随机效应模型; Meta 分析结果显示, MS 组患者 BNP 水平低于 MT 组, 差异有统计学意义 [ $MD = -280.85, 95\% CI (-367.94, -193.75), P < 0.000 01$ , 见图 4]。

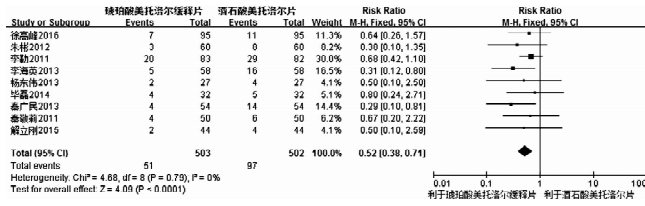


图3 MS组与MT组患者不良反应发生率比较的森林图

Figure 3 Forest plot for comparison of incidence of adverse reactions between MS group and MT group

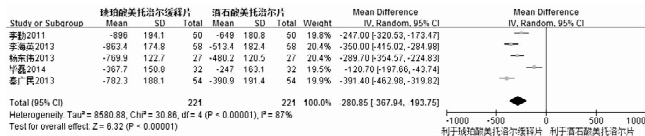


图4 MS组与MT组患者BNP水平比较的森林图

Figure 4 Forest plot for comparison of BNP level between MS group and MT group

2.3.4 LVEF 8 篇文献<sup>[4,7-13]</sup>报道了LVEF, 各文献间无统计学异质性 ( $P = 0.18$ ,  $I^2 = 31%$ ), 采用固定效应模型; Meta分析结果显示, MS组患者LVEF高于MT组, 差异有统计学意义 [ $MD = 4.96$ ,  $95\% CI (4.25, 5.66)$ ,  $P < 0.000 01$ , 见图5]。

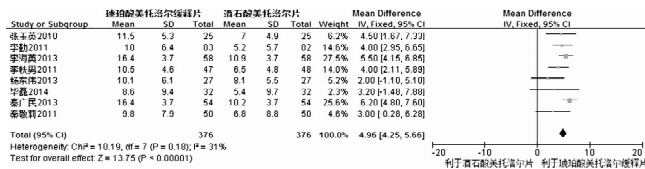


图5 MS组与MT组患者LVEF比较的森林图

Figure 5 Forest plot for comparison of LVEF between MS group and MT group

2.3.5 LVEDD 6 篇文献<sup>[4-5,7,9-10,12]</sup>报道了LVEDD, 各文献间存在统计学异质性 ( $P = 0.02$ ,  $I^2 = 64%$ ), 采用随机效应模型; Meta分析结果显示, MS组患者LVEDD小于MT组, 差异有统计学意义 [ $MD = -3.96$ ,  $95\% CI (-5.23, -2.68)$ ,  $P < 0.000 01$ , 见图6]。

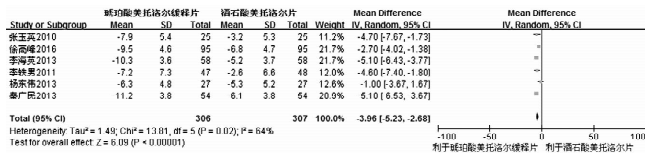


图6 MS组与MT组患者LVEDD比较的森林图

Figure 6 Forest plot for comparison of LVEDD between MS group and MT group

2.3.6 LVESD 4 篇文献<sup>[4-5,7,10]</sup>报道了LVESD, 各文献间存在统计学异质性 ( $P = 0.006$ ,  $I^2 = 76%$ ), 采用随机效应模型; Meta分析结果显示, MS组患者LVESD小于MT组, 差异有统

计学意义 [ $MD = -4.39$ ,  $95\% CI (-6.85, -1.92)$ ,  $P = 0.000 5$ , 见图7]。

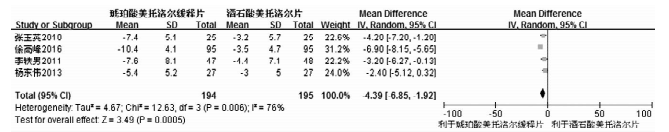


图7 MS组与MT组患者LVESD比较的森林图

Figure 7 Forest plot for comparison of LVESD between MS group and MT group

2.4 发表偏倚分析 针对报道临床疗效和LVEF的文献发表偏倚绘制倒漏斗图显示, 散点基本呈对称分布, 大部分数据位于漏斗图顶部和中部, 提示根据临床疗效和LVEF纳入的文献发表偏倚较小, 见图8~9。

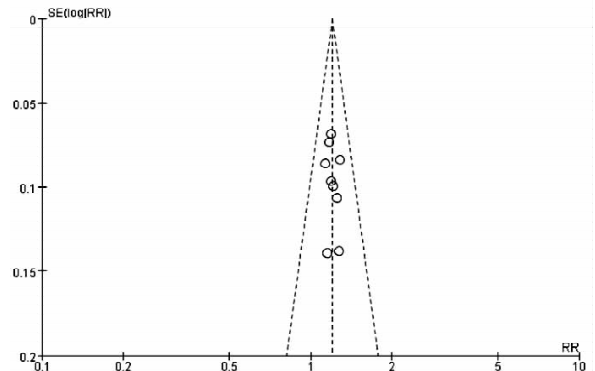


图8 报道临床疗效文献发表偏倚的倒漏斗图

Figure 8 Inverted funnel plot for publication bias of involved literatures reported clinical effect

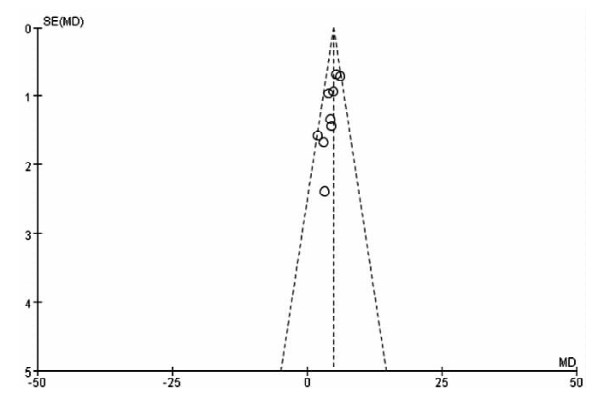


图9 报道LVEF文献发表偏倚的倒漏斗图

Figure 9 Inverted funnel plot for publication bias of involved literatures reported LVEF

### 3 讨论

慢性心力衰竭是各种心脏损伤终末阶段的一组症状群, 其发病率较高, 5年存活率与恶性肿瘤相似, 已成为21世纪危害最大的心血管疾病, 其发病机制是心肌重构, 造成心肌重构的基本原因是交感神经和肾素-血管紧张素-醛固酮系统

(RAAS) 活性增高, 其激活的神经内分泌和细胞因子与心肌持续损伤形成恶性循环。2005 年美国心脏病学院/美国心脏学会 (ACC/AHA) 和欧洲心脏病学会 (ESC) 心力衰竭指南均将以抑制 RAAS 和交感神经系统活性为代表作用的  $\beta$ -受体阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 作为慢性心力衰竭治疗的基础, 列为慢性心力衰竭治疗的 I 类 A 级推荐证据<sup>[15]</sup>。

美托洛尔治疗慢性心力衰竭时起始剂量较低, 后根据患者耐受情况逐渐增加至目标剂量, 分析原因为美托洛尔产生的不良反应与体内药物浓度呈正相关。琥珀酸美托洛尔缓释片和酒石酸美托洛尔片是美托洛尔与琥珀酸和酒石酸两种不同酸根根据制剂原理制成的。琥珀酸的溶解度较酒石酸小, 可使药物在长时间内以零级速率释放, 血药浓度稳定、峰谷波动微小。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, 释放吸收过程持续时间 > 20 h, 加之其  $t_{1/2}$  较长, 每天给药 1 次即可维持 24 h 平稳均衡的血药浓度和持续理想的  $\beta_1$  受体阻滞作用。酒石酸美托洛尔片吸收迅速、达峰时间短、代谢迅速,  $t_{1/2}$  短 (3~4 h), 6~8 h 出现明显谷浓度<sup>[14-15]</sup>。故与速释制剂酒石酸美托洛尔比较, 琥珀酸美托洛尔缓释片具有血药浓度峰值较低等优势, 可避免因体内药物浓度波动范围大导致的体液滞留等。

陈结霞等<sup>[16]</sup>进行的 Meta 分析结果显示, 在常规治疗基础上联用美托洛尔治疗可提高老年慢性心力衰竭患者临床疗效及心功能指标, 但会增加不良反应发生风险。黎伟强<sup>[17]</sup>研究表明, 在胺碘酮的基础上加用琥珀酸美托洛尔缓释片能有效改善患者左心室功能, 促进患者心功能恢复, 且安全性较高。吕先光等<sup>[18]</sup>研究表明, 在小剂量阿司匹林基础上加用酒石酸美托洛尔片治疗老年慢性心力衰竭具有抗血栓形成和促进心功能恢复的作用。

本研究结果显示, 琥珀酸美托洛尔缓释片治疗慢性心力衰竭的临床疗效优于酒石酸美托洛尔片, 不良反应发生率低于酒石酸美托洛尔片, LVEDD、LVESD 小于酒石酸美托洛尔片, LVEF 高于酒石酸美托洛尔片。提示琥珀酸美托洛尔缓释片可有效改善慢性心力衰竭患者心功能。廖梅<sup>[19]</sup>和李智等<sup>[20]</sup>研究表明, 琥珀酸美托洛尔缓释片在降低不稳定型心绞痛患者收缩压与舒张压、心率变异性与 QT 间期离散度等方面的效果优于酒石酸美托洛尔片, 且耐受药量更小。

综上所述, 琥珀酸美托洛尔缓释片治疗慢性心力衰竭的临床疗效和安全性优于酒石酸美托洛尔片, 在改善患者心功能方面优势明显。但本研究受纳入研究质量限制, 结果仍需大样本量、高质量的 RCT 进一步证实。本研究的局限性: (1) 各研究在用药剂量和随访时间方面存在一定差异, 随访时间最短为 3 个月, 最长为 12 个月; (2) 未检索到相关外文文献, 可能是由于国外选用美托洛尔缓释/控释制剂较多, 国内因价格原因选用美托洛尔速释制剂较多; (3) 个别研究观察指标报告形式不统一, 无法合并分析, 提示在今后的 RCT 中应尽量采用国际通用的疗效量表和终点测量指标, 计量单位采用国际通用单位; (4) 纳入研究的样本量较小, 且各研究的样本量差异较大, 最少 50 例, 最多 190 例; (5) 所有研究未采用“分配隐藏”和“盲法”, 不排除人为因素删掉某些阴性研究结果的可能性。

#### 参考文献

[1] 陈洁霞, 唐海沁, 李瑾. 美托洛尔治疗中国老年慢性心力衰竭患者的 Meta 分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2013, 5 (1):

- 10-14.
- [2] 王聿杰, 黄带发, 张晓琳.  $\beta$  受体阻滞剂在老年心衰患者中的应用现状及安全性分析 [J]. 临床军医杂志, 2015, 43 (7): 712-716.
- [3] 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): 1076-1095.
- [4] 张玉英, 唐志红. 美托洛尔缓释片与平片治疗慢性心力衰竭的临床观察 [J]. 当代医学, 2010, 16 (7): 142-143.
- [5] 徐高峰. 琥珀酸美托洛尔缓释片和酒石酸美托洛尔片治疗慢性收缩性左心功能衰竭的疗效比较 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16 (3): 338-340.
- [6] 朱彬, 唐佳, 杨加秀. 琥珀酸美托洛尔缓释片与酒石酸美托洛尔片治疗慢性收缩性左心功能衰竭 120 例对比研究 [J]. 中国医药指南, 2012, 10 (15): 539-540.
- [7] 李轶男, 宋晓. 美托洛尔缓释片与平片治疗慢性心力衰竭的疗效观察 [J]. 中国冶金工业医学杂志, 2011, 28 (2): 封 3.
- [8] 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): 114-115.
- [9] 李海英. 美托洛尔缓释片治疗扩张性心肌病心力衰竭的疗效与安全性观察 [J]. 中国实用医药, 2013, 8 (25): 169-170.
- [10] 杨东伟, 刘新叶, 池豪, 等. 不同剂型美托洛尔治疗慢性心力衰竭的临床疗效观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21 (3): 15-16.
- [11] 毕磊, 曹丹阳. 不同剂型美托洛尔对慢性心力衰竭患者 B 型尿钠肽影响的临床观察 [J]. 浙江临床医学, 2014, 16 (5): 762-763.
- [12] 秦广民. 美托洛尔不同剂型治疗扩张性心肌病心力衰竭的疗效与安全性观察 [J]. 中国现代药物应用, 2013, 7 (16): 132-133.
- [13] 秦敬莉, 顾凯, 邵秀琴, 等. 不同剂型美托洛尔片治疗扩张性心肌病 100 例临床疗效分析 [J]. 重庆医学, 2011, 40 (23): 2315-2317.
- [14] 解立刚, 平泽, 陈赫军, 等. 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 [J]. 中国药房, 2015, 26 (6): 760-762.
- [15] 史大卓. 慢性心力衰竭的发病机制及中西医治疗 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28 (11): 1053-1056.
- [16] 陈洁霞, 唐海沁, 李瑾. 美托洛尔治疗中国老年慢性心力衰竭患者的 Meta 分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2013, 5 (1): 10-14.
- [17] 黎伟强. 胺碘酮联合琥珀酸美托洛尔对慢性心力衰竭合并快速性房颤临床观察 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8 (2): 189-191.
- [18] 吕先光, 吴伯祥, 朱茜, 等. 小剂量阿司匹林联合美托洛尔对老年慢性心力衰竭患者血液高凝和心功能的研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29 (4): 393-396.
- [19] 廖梅. 美托洛尔缓释片治疗冠心病不稳定型心绞痛的临床观察 [J]. 广东医学院学报, 2012, 30 (3): 281-282.
- [20] 李智, 李庆淑, 于俊. 美托洛尔剂型选择对老年不稳定型心绞痛患者心率变异性及 QT 间期离散度的影响分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8 (2): 186-188.

(收稿日期: 2016-05-10; 修回日期: 2016-09-06)

(本文编辑: 李洁晨)