

曲美他嗪缓释剂型

——更全面优化冠心病治疗的新选择

高润霖



〔作者简介〕 高润霖,中国医学科学院阜外心血管病医院研究员,博士生导师,中国工程院院士,美国心脏病学院院士,亚太介入心脏病学会前任主席,中国医师协会副会长。1965 年毕业于北京医科大学,1981 年在中国协和医科大学获硕士学位。1986 年始在国内较早开展了经皮冠状动脉腔成形术(PTCA)、冠状动脉内支架置入术及其他介入治疗新技术,为我国冠心病介入治疗的先驱者之一。在国内率先开展急性心肌梗死及并发心源性休克的急诊 PTCA,使病死率明显降低,达国际先进水平。积极促进国内及国际学术交流,为我国冠心病介入治疗的普及、推广及规范化并扩大我国在国际介入学界的影响做出了重要贡献。参与领导的“心血管病介入性治疗技术及应用研究”获国家科技进步二等奖。

一、独特的药代动力学特点

曲美他嗪的作用机制主要是选择性抑制脂肪酸 β 氧化过程中的线粒体酶——长链 3-酮酰辅酶 A-硫解酶(3-KAT),部分抑制脂肪酸 β 氧化(高耗氧产能途径),增强葡萄糖氧化(低耗氧产能途径),提高心肌细胞氧利用率,从而增加 ATP 合成,同时可显著减轻细胞内酸中毒和 Ca^{2+} 超载,从而发挥抗心肌缺血作用。

曲美他嗪缓释片的主要优势为显著改善药代动力学特点,从而使抗心肌缺血疗效更持久,有效地覆盖清晨危险时段。人体药代动力学试验表明,与曲美他嗪普通制剂(20mg,3 次/天)相比,缓释片(35mg,2 次/天)血浆谷浓度提高了 31%,峰-谷浓度波动缩小 35%。该结果是基于曲美他嗪缓释剂独特的制剂工艺:缓释片主要由亲水基质及曲美他嗪有效成分两部分构成,当缓释片遇到胃液时,小部分有效成分迅速溶解吸收,随着水分不断渗入缓释剂,基质凝胶化,有效成分持续释放,75% 最大血浆浓度时间(T_{75})长达 11h,即按每日 2 次服药计算,75% 最大曲美他嗪血浆浓度可基本覆盖全天 24h。

二、进一步强化抗心肌缺血疗效:从抗心绞痛、提高左心室功能到改善预后

曲美他嗪缓释片在欧洲的注册研究证实了改善剂型带来的临床获益, Sellier 等进行的多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究评价了曲美他嗪缓释片在

血浆谷浓度时的抗心肌缺血和抗心绞痛疗效,共纳入 223 例稳定性心绞痛患者,在阿替洛尔基础上随机分为曲美他嗪缓释片组(35mg,2 次/天)和安慰剂组。治疗 8 周后,于服药后 12h 血药达到谷浓度时(下次服药前)行运动心电图检查。结果表明:曲美他嗪缓释片组至出现 ST 段压低 1mm 时间较安慰剂组显著延长 41s($P=0.05$),诱发心绞痛时间显著延长($P<0.05$)。与基线相比,每周心绞痛发作次数降低 50%,并显著低于安慰剂组($P<0.05$),证实即使在谷血浆浓度水平(清晨危险时段),曲美他嗪缓释片能显著提高心肌缺血阈值,具有良好的抗心肌缺血和抗心绞痛作用。

除了覆盖清晨时段外,缓释片对难治性心绞痛患者的抗心绞痛作用有了进一步提升。2005 年发表于《美国心血管药物杂志(Am J Cardiovasc Drugs)》的一项前瞻性研究共入选 267 例稳定性心绞痛患者,所有受试者已接受包括曲美他嗪普通片在内的联合抗心绞痛治疗但仍无法控制症状,改用曲美他嗪缓释片(其他治疗不变)治疗 3 个月后,每周心绞痛发作次数及硝酸甘油用量均显著降低($P<0.05$),特别是曲美他嗪联合 4 种血流动力学药物亚组,每周心绞痛发作次数降低最为明显,提示即使对于顽固性心绞痛患者,缓释片具有更佳的疗效。

与曲美他嗪普通片一样,多项研究证实了缓释剂同样具有改善左心室功能,提高生活质量等方面的临床获益。2008 年, Tuunanen 等在《Circulation》发表的随机对照研究显示,曲美他嗪缓释片能显著改善特发

性扩张型心肌病合并心力衰竭患者的左心功能,治疗3个月后左心室射血分数显著改善(30.8% vs 34.8%, $P=0.027$)。纳入906例稳定性心绞痛患者的TRIUMPH研究显示,在常规治疗基础上联合曲美他嗪缓释片(35mg, 2次/天),8周后进行西雅图心绞痛调查问卷评价患者的生活质量。调查结果表明,患者活动受限程度、心绞痛稳定性、心绞痛发作、治疗满意度、疾病认识程度5项指标得到了显著而全面改善。

近期部分研究提示,曲美他嗪改善冠心病患者心肌缺血症状的同时还可改善预后。METRO研究连续纳入353例心肌梗死存活患者,采用多因素Logistic回归分析方法,评价心肌梗死前使用的抗心绞痛药物与6个月时全因死亡风险关系。结果表明,硝酸酯、钙拮抗剂、尼可地尔及曲美他嗪组的全因死亡危险比(HR)分别为0.52、0.76、0.62、0.36。其中仅曲美他嗪组死亡风险降低有统计学意义($P=0.022$)。研究者认为,曲美他嗪的生存获益得益于其改善代谢作用,而其他药物均作用于血流动力学途径。此前Napoli及Kady等的研究也得到了类似的结果,提示长期使用曲美他嗪可以改善稳定性冠心病患者的预后。

三、联合用药的优选

临床实践中单一药物控制心绞痛多不理想,联合两种或两种以上药物往往是常用的治疗策略。在我国进行的曲美他嗪缓释片Ⅲ期临床研究不仅证明了曲美他嗪缓释片在抗心绞痛联合用药中的疗效,同时表明曲美他嗪缓释片疗效优于长效硝酸酯类药物,提示曲美他嗪缓释片在抗心绞痛联合用药中可作为优

先选择之一。该研究入选全国38家医疗中心244例稳定性心绞痛患者,在接受阿替洛尔的基础上,随机给予单硝酸异山梨酯(20mg, 2次/天)或万爽力缓释片(35mg, 2次/天),治疗8周。结果表明,在非劣效性检验中,曲美他嗪降低每周心绞痛发作次数不低于单硝酸异山梨酯。在随后进行的优效性检验中,证明曲美他嗪明显优于单硝酸异山梨酯($P=0.019$)。

四、卓越的安全性

传统的抗心绞痛药物多作用于血流动力学途径,大多具有类似的不良反应(如低血压、乏力、心动过速或过缓等),而曲美他嗪作用于心肌细胞代谢途径,无负性肌力、负性传导作用,也无血管活性作用,而且在与传统血流动力学药物联合使用时患者具有良好的耐受性,这也是代谢治疗药物的优点之一。

五、展望

曲美他嗪缓释片提升了药物谷浓度,有效填补了清晨心绞痛的治疗空窗期,并且进一步强化了曲美他嗪的抗心肌缺血疗效。与此同时,曲美他嗪不断积累的临床证据已经形成了从抗心绞痛到抗心肌缺血再到改善左心室功能的“证据链”,初步证据显示曲美他嗪可以提高部分冠心病患者的生存率,这也是欧美及我国等多个指南推荐曲美他嗪的原因。相信随着人们对心肌代谢研究的进一步深入,在不久的将来,新型的代谢类治疗药物能够提供给我们更多的选择。

(转载自2010年12月16日《医师报》)

(接第5页)

断标准基于制定标准的人对疾病的关注角度不同,有的关注生育问题也有的关注其对患者长期健康的影响,只有有确实依据的诊断标准才是有说服力的,诊断标准的制定最终要有利于对PCOS所引起代谢、生殖功能异常的解决,哪一个诊断标准能够代表真正的PCOS还需要进一步证实。

参考文献

- 1 Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach[M]. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. Polycystic ovary syndrome. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1992:377-384
- 2 The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. Human Reproduction, 2004, 19(1):41-47

- 3 Ricardo Azziz. Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature[J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006, 91(3):781-785
- 4 Norman RJ, Hague WM, Masters SC, et al. Subjects with polycystic ovaries without hyperandrogenaemia exhibit similar disturbances in insulin and lipid profiles as those with polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 1995, 10:2258-2261
- 5 Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(11):4237-4245
- 6 March WA, Moore VM, Willson KJ, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria[J]. Hum Reprod, 2010, 25(2):544-551

(收稿:2011-02-17)

(修回:2011-05-23)