DOI：10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20160925

·论　　著·

2001—2011 年辽宁省三级医院适宜急性心肌梗死患者早期接受 β 受体阻滞剂的治疗趋势

陈丽波[1,2△]，李晓菲[2△]，那荣妹[2]，尹　力[1]，涂文程[2]，李　竹[2]，孟莉莉[2]，李倩晓[2]，刘百亭[2]，于　勤[2*]

1. 遵义医学院，遵义　563000

2. 大连大学附属中山医院心血管内科，大连　116001

［摘要］　**目的**：评估 2001—2011 年急性心肌梗死（acute myocardial infarction，AMI）住院患者中适宜使用 β 受体阻滞剂（β-blocker，βB）的人群在住院早期（入院 24 h 内）使用 βB 的情况。**方法**：随机抽取辽宁省 10 家协作医院（均为三级医院）2001 年、2006 年、2011 年诊断为 AMI 的住院患者，提取其临床信息，分析其中无 βB 禁忌症患者的相关情况，分析上述 3 年 βB 的使用率、种类和剂量。**结果**：入选的 1 365 例 AMI 患者中，296 例（21.68%）为住院早期 βB 适宜人群（2001 年、2006 年、2011 年分别为 26 例、57 例、213 例）。在适宜人群中 βB 使用率为 2001 年 53.10%、2006 年 68.70%、2011 年 78.00%（$P<0.001$）。Logistic 回归分析显示，心率与早期 βB 的使用有关。3 年中，使用率最高的 βB 为美托洛尔（90.73%），但其剂量达到指南推荐的 50 mg 以上者仅为 1.46%。**结论**：2001—2011 年辽宁省 AMI 患者适宜人群中住院早期 βB 的使用率呈逐年增长的趋势，但使用情况与指南推荐之间存在明显的差距。虽然早期 βB 应用可减少心血管事件的发生，但患者的心率等影响其应用，因此应遵循循证医学证据结合个体化原则早期应用。

［关键词］　β 受体阻滞剂；急性心肌梗死；适宜人群；趋势；患者特征

［中图分类号］　R 542.2+2　　［文献标志码］　A

Trend in early β-blocker use in patients with acute myocardial infarction in Class Ⅲ hospital in Liaoning Province from 2001 to 2011

CHEN Li-bo[1,2△], LI Xiao-fei[2△], NA Rong-mei[2], YIN Li[1], TU Wen-cheng[2], LI Zhu[2], MENG Li-li[2], LI Qian-xiao[2], LIU Bai-ting[2], YU Qin[2*]

1. Zunyi Medical College, Zunyi 563000, Guizhou, China

2. Department of Cardiology, Zhongshan Hospital Affiliated to Dalian University, Dalian 116001, Liaoning, China

［**Abstract**］　**Objective**: To assess the usage of β-blocker in patients with acute myocardial infarction (AMI) in early hospitalization period (admission within 24 hours) in Liaoning Province from 2001 to 2011. **Methods**: By convenience sampling, patients from 10 hospitals in 3 study years (2001, 2006, and 2011) were randomly selected and clinical data were extracted, the usage frequency, types and dosage of β-blocker were analyzed. **Results**: A total of 1 365 AMI patients from ten hospitals were included in this analysis, and about 296 cases (21.68%) were considered as ideal patients for early β-blocker use (53.10% cases in 2001, 68.70% cases in 2006, and 78% cases in 2011, $P<0.001$). Logistic regression analysis showed that the heart rate was related to the early usage of β-blocker. The most frequently used β-blocker was metoprolol (90.73%) within 3 years, only 1.46% had the dosage above 50 mg. **Conclusions**: During the past decade, the utilization rate of βB among the appropriate patients with AMI during the early-phase hospitalization in Liaoning Province present the increasing trend. However, there is a distinct gap between the utilization status and guideline. Although the early application can reduce the occurrence of cardiovascular event, the heart rate of patients and so on are the main causes that influence its application. Therefore, regarding the early application, it is necessary to comply with the evidence-based medical science and combine it with the individualization principle.

［收稿日期］　2016-09-29　　［接受日期］　2016-12-29

［基金项目］　卫生公益性行业科研专项基金（201202025）. Supported by Special Fund for Scientific Research in the Public Health Industry (201202025).

［作者简介］　陈丽波，硕士生. E-mail：1300531174@qq.com；李晓菲，硕士，现就职于临朐县检察院控申科. E-mail：xiaofeileewf@163.com

△共同第一作者（Co-first authors）.

*通信作者（Corresponding author）. Tel：0411-62887018，E-mail：yuqin060621@126.com

[**Key Words**] β-blockers; acute myocardial infarction; ideal patients; trend; patient characteristics

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患病率不断增加而且致死率高,患者容易猝死[1]。早在 20 世纪 70 年代 β 受体阻滞剂(β-blocker, βB)就被应用于 AMI 治疗,被认为是治疗心血管疾病的基石。近 20 年来,βB 在不断更新的国际指南中仍然作为 AMI 的ⅠA 类推荐。

βB 通过抑制心肌收缩,降低心脏指数、心率和动脉血压,而显著减少心肌耗氧量,从而有效改善梗死心肌血氧供求平衡,减轻患者的临床症状。发病早期使用 βB 可减小梗死面积,预防恶性心律失常的发生[2]。βB 对心肌梗死患者的保护作用并不局限在抗心律失常和降低心率,还与其抑制粥样硬化斑块破裂和微弱的抗血小板作用有关,其通过抑制儿茶酚胺引起的脂肪分解作用,使血中游离脂肪酸浓度降低从而减轻儿茶酚胺类物质对心肌的损伤,保护血管,防止其破裂,进而减少斑块破裂复发的危险性。βB 能调节交感活性,通过抑制交感神经活性升高,从而阻断 AMI 后心脏结构重塑的病理过程[3]。

本研究采用有辽宁省内 10 家协作医院参与的“冠心病医疗结果评价和临床转化研究回顾性 AMI 研究(简称 China PEACE 回顾性 AMI 研究)”[4]中的数据,回顾性分析 2001—2011 年辽宁省 AMI 患者中适宜人群住院早期 βB 的使用情况,以期进一步指导临床实践,使急性 AMI 的治疗更加规范与合理。

1 资料与方法

1.1 *一般资料* China PEACE 回顾性 AMI 研究包含全国 31 个省的冠心病医疗结果,本研究采用其中辽宁省 10 家协作医院的数据。选择 2001 年、2006 年和 2011 年在这 10 家医院接受住院治疗且出院时诊断为 AMI 的患者中无心源性休克风险者为本研究的适宜人群[5]。排除标准:(1)从其他医院转入的 AMI 患者;(2)入院 24 h 内转出、出院或死亡的患者;(3)曾经参加过 COMMIT 研究[6]的患者;(4)有 βB 绝对禁忌证的患者,包括收缩压<100 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)、心动过缓(心率<60 次/min)、Ⅱ度和Ⅲ度房室传导阻滞且未植入起搏器、心源性休克、住院期间心衰等不适用 βB 的患者;(5)有早期使用 βB 导致心源性休克高风险史的患者,包括年龄>70 岁、入院收缩压<120 mmHg 或入院心率>110 次/min 的患者。本研究通过医院伦理委员会审核。

1.2 *病例选择方法* 首先,通过病历检索获得在上述医院中特定年份的 AMI 患者。依据国际疾病分类临床编码(ICD-9 编码 410.xx 或 ICD-10 编码 I21.xx)检索;若无 ICD 编码,则检索院诊断的关键词。然后,按照事先设定的比例随机抽取病例。对抽取的病例,由专人进行集中式病历信息提取[7]。在病历信息提取过程中,随机抽取 5%进行质量核查,确保准确率>98%。

1.3 *观察指标* 收集患者特征、诊疗经过、患者结局等信息,βB 药物的种类、剂量和治疗途径(来源于医嘱,仅住院早期口服)。进一步分析患者入院 24 h 内口服美托洛尔的累计剂量。

1.4 *统计学处理* 采用 SAS 9.2 和 R 3.0.2 软件进行分析。计数资料采用频数及百分比表示,组间比较采用卡方检验。采用 Cochran-Armitage 法对 βB 早期使用率的年份变化进行趋势检验。采用多因素 Logistic 回归模型分析影响药物使用的因素,进一步进行变量(包括患者人口学特征、危险因素、既往病史、临床特征、AMI 分型、入院年份等)筛选,计算比值比(OR)及 95%可信区间(95%CI)。所有统计分析均采用双侧检验,检验水准(α)为 0.05。

2 结 果

2.1 *患者入选情况* 共随机抽取 1 365 份 AMI 住院病历,其中(2001 年 26 例,2006 年 57 例,2011 年 213 例,共 296 例)21.68%的患者为早期 βB 适宜人群。具体纳入排除过程见图 1。首先抽样选取 1 365 例 AMI 患者,根据筛选原则排除 180 例;在用于分析的 1 185 例患者中,排除有 βB 禁忌证者 584 例;在剩余的 601 例患者中,排除有早期使用 βB 导致心源性休克高危因素的患者 306 例;最终入选 296 例患者,作为本研究早期 βB 治疗情况的适宜人群。

2.2 *患者一般特征* 接受与未接受早期 βB 治疗的两组患者的年龄分布、性别比例差异无统计学意义;两组胸部不适、心率(60~89 次/min)差异有统计学意义($P<0.05$,表 1)。

2.3 *3 个研究年份中接受早期 βB 治疗的患者比例及影响因素* 2001 年、2006 年、2011 年接受早期 βB 治疗的患者比例分别为 53.10%、68.70%、78.00%,3 个年份间差异均有统计学意义($P<0.01$)。

采用 Logistic 回归分析发现,心率与早期应用

βB 治疗相关(2001 年:OR=2.5, 95% CI 1.2～5.3;2006 年:OR=2.1, 95% CI 1.0～4.4;2011 年:OR=3.2, 95% CI 1.6～6.4),差异有统计学意义(P<0.01)。

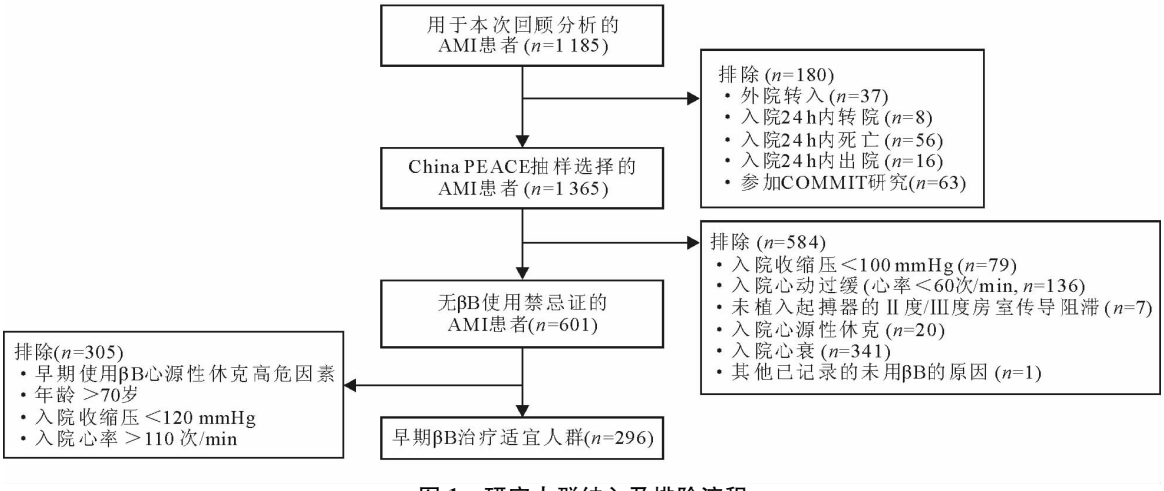

图 1　研究人群纳入及排除流程

表 1　早期 β 受体阻滞剂适宜 AMI 患者一般特征

n(%)

项　目	接受早期 βB 治疗的患者(n=211)	未接受早期 βB 治疗的患者(n=85)	P 值
人口学特征			0.142
年龄 <60 岁	124(58.77)	42(49.41)	
年龄 60～70 岁	87(41.23)	43(50.59)	
男性	164(77.73)	64(75.29)	0.6528
心血管危险因素			
高血压	122(57.82)	49(57.65)	0.9783
糖尿病	46(21.80)	19(22.35)	0.9173
目前吸烟	84(39.81)	30(35.29)	0.4700
其他既往史			
缺血性卒中	22(10.43)	7(8.24)	0.5661
慢性肺病	1(0.47)	1(1.18)	0.5044
心肌梗死	19(9.00)	10(11.76)	0.4699
院内临床特征			
胸部不适	202(95.73)	76(89.41)	0.0395
心率 f/(次·min^{-1})			0.0137
60～89	159(75.36)	75(88.24)	
90～110	52(24.64)	10(11.76)	
收缩压 p/mmHg			0.2857
120～139	85(40.28)	40(47.06)	
≥140	126(59.72)	45(52.94)	
心梗类型			0.7529
STEMI	173(81.99)	71(83.53)	
NSTEMI	38(18.01)	14(16.47)	
年份			0.0026
2001	26(12.32)	23(27.06)	
2006	57(27.01)	26(30.59)	
2011	213(60.67)	36(42.35)	

STEMI:ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction);NSTEMI:非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction). 1 mmHg=0.133 kPa

2.4　3 个研究年份中 βB 的应用种类和剂量　接受早期 βB 治疗的患者中,选择口服用药的患者作为药物种类和剂量研究的对象,共纳入 211 例。结果发现,美托洛尔的使用率最高,3 年平均为 82.90%(2001 年 76.0%、2006 年 87.04%、2011 年 85.71%);部分患者采用阿替洛尔,3 年平均使用率 6.21%(2001 年 16%、2006 年 1.85%、2011 年 0.79%);部分患者采用比索洛尔,3 年平均使用率 4.85%(2001 年 0、2006 年 7.41%、2011 年 7.14%);而其他 βB 如普萘洛尔、卡维地洛及阿罗洛尔等 3 年的使用率均为零。

在接受口服美托洛尔治疗的患者中,3 年中有 84.88%在入院 24 h 内口服美托洛尔累积剂量不超过 25 mg,仅有 1.46%为 50 mg 及以上(图 2)。出院时美托洛尔的平均使用剂量分别为 2001 年 13.67 mg、2006 年 15.63 mg、2011 年 22.72 mg。

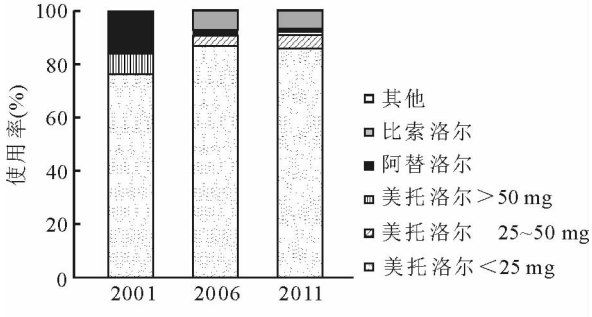

图 2　入院 24 h 内口服药物的种类

3　讨　论

本研究首次通过严格随机抽样方式,获得具有代表性的患者样本,分析了 2001—2011 年辽宁省

AMI 患者中适宜人群早期应用 βB 治疗的趋势。在治疗 AMI 中，βB 长期为国际指南的 Ⅰ A 类推荐。正确合理使用该类药可以有效控制患者症状。AMI 由冠状动脉血管持续、完全性阻塞而引起，早期及时治疗可提高患者生存率并改善左心室收缩功能[8]。本研究依据 China PEACE 回顾性 AMI 研究，首先选取在辽宁省 10 家三级医院治疗的 1 365 例 AMI 患者，排除存在 βB 使用禁忌证及心源性休克高危因素的患者，最终入选 296 例患者作为本研究早期 βB 治疗的适宜人群。

早期应用 βB 可以预防心室重塑、有效缩小梗死面积，减少室性恶性心律失常及心绞痛发作，从而降低 AMI 病死率。AMI 治疗时要求在尽可能短的时间完全达到 β 受体阻断作用，这是因为通过阻断 β 受体来缩小梗死面积的过程具有明显的时限性。有研究[9]证实，冠状动脉闭塞 6 h 内，梗死面积为 50%，闭塞 12 h 时梗死面积扩大至 75%，闭塞 18～24 h 后梗死不可逆。然而，本调查显示，AMI 的适宜人群中有部分并未接受早期 βB 的治疗。另外，AMI 合并高血压者早期用药率较高(57.82%)，这是因为此类患者不用担心 βB 引起低血压，但差异无统计学意义。本研究还显示，心率偏慢是影响 βB 早期应用的主要因素($P<0.01$)。

本研究中，AMI 患者使用 βB 的剂量明显偏低，未达到指南推荐的 50 mg[10]。临床上造成 βB 使用普遍不足的原因是多方面的：一方面是 AMI 患者在住院期间由于病情不稳定，需要严密观察患者的临床情况，结合血压、心率、心脏功能逐步调整剂量，这易造成 βB 剂量使用不足；另一方面，AMI 患者的病情变化快，而 βB 可导致低血压、心动过缓和房室传导阻滞等不良反应，因此临床医师采取谨慎态度，导致用药剂量不足[11]。但本研究显示，10 年间入院 24 h 内 βB 使用率呈逐年上升趋势，出院时患者口服 βB 的剂量也逐年增加(图 3)，这同时说明临床医师对 AMI 早期应用 βB 的指征和对指南把握程度提高。

因此，在实际临床工作中，加强对 AMI 患者血流动力学和心电监测，有助于临床医师更好地把握 βB 的应用指征，并遵循指南安全、合理地用药。如何将循证医学已经证实的有关 AMI 患者早期应用 βB 治疗有效的证据应用于临床，以合适的剂量、正确的方法，更广泛用于适宜人群值得临床医师关注。本研究的局限是：研究设计为 2001 年、2006 年、2011 年度的横断面研究，未对入选患者进行长期随访，未获得预后资料。在以后的研究中，应完善对终点事件以及 βB 早期、足量使用对患者远期预后的影响的观察。

参考文献

[1] STRANDMARK R, HERLITZ J, AXELSSON C, et al. Determinants of pre-hospital pharmacological intervention and its association with outcome in acute myocardial infarction [J]. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2015, 23: 105.

[2] HORIUCHI Y, TANIMOTO S, AOKI J, et al. Effects of β-blockers on left ventricular remodeling in patients with preserved ejection fraction after acute myocardial infarction [J]. Int J Cardiol, 2016, 221: 765-769.

[3] KEZERASHVILI A, MARZO K, DE LEON J. Beta blocker use after acute myocardial infarction in the patient with normal systolic function: when is it "ok" to discontinue? [J]. Curr Cardiol Rev, 2012, 8(1): 77-84.

[4] LI J, LI X, WANG Q, et al. ST-segment elevation myocardial infarction in China from 2001 to 2011 (the China PEACE-Retrospective Acute Myocardial Infarction Study): a retrospective analysis of hospital data[J]. Lancet, 2015, 385 (9966): 441-451.

[5] ZHANG H, MASOUDI F A, LI J, et al. National assessment of early β-blocker therapy in patients with acute myocardial infarction in China, 2001-2011: The China Patient-centered Evaluative Assessment of Cardiac Events (PEACE)-Retrospective AMI Study[J]. Am Heart J, 2015, 170(3): 506-515, e1.

[6] 赵明中，黄宏星. CLARITY-TIMI 28 和 COMMIT/CCS-2 研究简介[J]. 中国医药导刊，2005，7(2):154-154.

[7] DHARMARAJAN K, LI J, LI X, et al. The China Patient-Centered Evaluative Assessment of Cardiac Events (China PEACE) retrospective study of acute myocardial infarction: study design[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2013, 6 (6): 732-740.

[8] 李 静，李 希，胡 爽，等. 2001—2011 年中西部城市 ST 段抬高型心肌梗死诊疗趋势[J]. 中国心血管杂志，2016，21 (3): 177-183.

[9] 蒋立新. 静脉 β 受体阻滞剂在心血管急症中的应用[J]. 中华心血管病杂志，2004，32(9): 93-96.

[10] DI BARTOLOMEO S, MARINO M, GUASTAROBA P, et al. Self-controlled case-series study to verify the effect of adherence to Beta-blockers in secondary prevention of myocardial infarction [J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4 (1): e001575.

[11] 沈卫峰，张 奇，张瑞岩. 2015 年急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南解析[J]. 国际心血管病杂志，2015，42 (4): 217-219.

[本文编辑] 姬静芳