

我院2017年1—6月住院患者曲美他嗪使用合理性评价^Δ

杨晓娟*,王磊,恽艳琴,文爱东[#](空军军医大学西京医院药剂科,西安 710032)

中图分类号 R541;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)16-2273-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.16.24

摘要 目的:为临床合理使用曲美他嗪提供参考。方法:对我院2017年1—6月住院患者曲美他嗪的使用情况进行回顾性分析,并评价其使用的合理性。结果:使用曲美他嗪的患者共有3 934例,集中于60~80岁年龄段,男性多于女性,主要疾病类型为冠心病,集中于心血管内科、心血管外科、老年科等科室;其中,合理病例1 252例(占31.83%),不合理病例2 682例(占68.17%)。不合理用药主要表现为超适应证用药(1 163例,占43.36%)、禁忌证用药(119例,占4.44%)、给药时机不适宜(1 180例,占44.00%)、用法用量不适宜(适应证合理且无禁忌证,220例,占8.20%)。结论:我院住院患者曲美他嗪用药仍存在较为明显的不合理现象。临床医师应严格把握其禁忌证和适应证,医院应通过多种途径及时向临床医师传递最新用药信息,进行合理用药教育,此外还可通过信息化手段限制曲美他嗪的适应证及用法用量,采取多种措施保障患者的用药安全。

关键词 曲美他嗪;合理性评价;超适应证;禁忌证;给药时机;合理用药;用法用量

Rationality Evaluation of Trimetazidine Use in the Inpatients of Our Hospital during Jan.-Jun. 2017

YANG Xiaojuan, WANG Lei, YUN Yanqin, WEN Aidong (Dept. of Pharmacy, Xijing Hospital, Medical University of Air Force, Xi'an 710032, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide reference for rational use of trimetazidine in clinic. **METHODS:** Clinical application of trimetazidine in our hospital during Jan.-Jun. 2017 was analyzed retrospectively to evaluate the rationality of trimetazidine use. **RESULTS:** Totally 3 934 patients received trimetazidine and mainly aged 60-80-year old; the male was more than female; main type of disease was coronary heart disease; main departments were cardiovascular medicine department, cardiovascular surgery department and geriatric department. There were 1 252 rational cases (accounting for 31.82%) and 2 682 irrational cases (accounting for 68.18%). Main manifestations of irrational drug use included hyper-indication medication (1 163 cases, 43.36%), contraindication (119 cases, 4.44%), unsuitable medication timing (1 180 cases, 44.00%), unsuitable usage and dosage (rational indications without contraindication, 220 cases, 8.20%). **CONCLUSIONS:** In our hospital, there is still obvious unreasonable use of trimetazidine in the patients. The clinicians should strictly grasp the indications and contraindications. It is necessary to deliver the latest medication information to clinicians in a variety of ways. The clinicians also should provide rational drug use education, inhibit the indications, usage and dosage of trimetazidine by means of information method, and take a variety of measures to ensure the safety of the patients.

KEYWORDS Trimetazidine; Rationality evaluation; Hyper-indication; Contraindication; Medication timing; Rational drug use; Usage and dosage

近年来,在冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称“冠心病”)患者药物治疗中,优化心肌能量代谢途径成为新的干预手段。曲美他嗪[Trimetazidine,化学名为1-(2,3,4-三甲氧苄基)哌嗪二盐酸盐]可通过阻断长链3-酮酰辅酶A 硫解酶抑制脂肪酸的 β 氧化,从而促进葡萄糖氧化,降低缺血心肌细胞的耗氧量,优化心肌细胞的能量代谢,进而发挥抗心肌缺血作用,是目前冠心病治疗的二线药物^[1]。尽管该药在改善心肌细胞能量代谢方面

有一定效果,但其安全性问题仍不容忽视,尤其是其严重不良反应如神经系统症状(帕金森症状、步态不稳、不宁腿综合征等)^[2]。此外,该药主要以原型经肾排泄,故常规剂量下肾功能减退患者曲美他嗪的暴露量增加,相应严重药品不良反应事件的发生风险也随之增高^[3]。鉴于此,其说明书中明确指出,有震颤症、帕金森病、不宁腿综合征、肌酐清除率低于30 mL/min者禁用;欧洲药品管理局(EMA)亦在一系列严密的安全性及有效性评价数据基础上于2012年6月22日发布信息,建议限制使用含曲美他嗪的药物,仅将其作为心绞痛治疗的二线用药和辅助治疗用药^[1]。我国国家食品药品监督管理总局于2014年8月亦发布安全通告,要求限制该药适应证,并

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81373947)

* 主管药师,博士。研究方向:临床药学、医学伦理学。E-mail: 125991722@qq.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:临床药学、药事管理学。E-mail: adwen-2012@hotmail.com

密切关注其不良反应^[2]。为了解曲美他嗪的临床使用情况, 以期为其临床合理使用提供参考, 笔者采用回顾性研究方法, 对我院2017年1月1日—6月30日住院患者曲美他嗪的使用情况进行了分析和评价。

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用医院信息系统(HIS), 由我院信息科协助调取2017年1月1日—6月30日使用了曲美他嗪的全部住院患者的病历资料, 包含患者基本信息(姓名、性别、年龄、体质量、诊断、血肌酐水平、入出院时间、科室)和使用药品信息(名称、厂家、剂量、频次、途径、开始时间、结束时间等)。

1.2 研究方法

逐份查阅电子病历, 提取患者的血肌酐和体质量信息, 据此计算肌酐清除率。依据曲美他嗪(万爽力)药品说明书、国家食品药品监督管理局药品不良反应信息通报(第62期)^[2]中有关曲美他嗪禁忌证、适应证、用法用量和注意事项的规定进行使用合理性评价。禁忌证界定为: 对药品任一组分过敏者禁用; 帕金森病、帕金森综合征、震颤症、不宁腿综合征以及其他相关的运动障碍者禁用; 严重肾功能损害者(肌酐清除率 <30 mL/min)禁用。适应证界定为: 在成年人中仅作为附加疗法对一线抗心绞痛疗法控制不佳或无法耐受的稳定型心绞痛患者进行对症治疗。用法用量界定为: 口服, 每日3次, 每次1片(20 mg), 三餐时服用; 中度肾功能损害者(肌酐清除率 $30\sim60$ mL/min)推荐剂量为每日2次, 每次1片(20 mg)。注意事项界定为: 不适用于对不稳定型心绞痛或心肌梗死的初始治疗, 不应用于入院前或入院后最初几日的治疗。

评价标准: (1) 如诊断中有帕金森病、帕金森综合征、震颤症、不宁腿综合征, 或计算所得肌酐清除率 <30 mL/min者, 均直接判定为“禁忌证用药”; (2) 排除第(1)项后, 剩余病例诊断中如有冠状动脉粥样硬化性心脏病、心绞痛、冠脉支架植入术后则判定为“适应证适宜”, 反之则为“超适应证用药”; (3) 对“适应证适宜”处方再次进行点评, 如诊断中并含急性心肌梗死、急性冠脉综合征、不稳定型心绞痛且在入院第1日给予曲美他嗪者判定为“给药时机不适宜”, 其余判定为“给药时机适宜”; 肌酐清除率 >60 mL/min, 用法用量为口服, 每日3次, 每次20 mg, 或肌酐清除率 $30\sim60$ mL/min, 用法用量为口服, 每日2次, 每次20 mg, 判定为“用法用量适宜”, 其余判定为“用法用量不适宜”。评价结果判定: 不

存在“禁忌证用药”, 同时满足“适应证适宜”“给药时机适宜”“用法用量适宜”3项者判定为“合理”, 其余判定为“不合理”。

采用Excel 2013软件进行数据统计和分析。

2 结果

2.1 曲美他嗪使用整体情况分析

我院2017年1月1日—6月30日使用曲美他嗪的住院患者共计3 934例, 其中年龄最小的2岁, 最大的96岁, 平均59.4岁; 男性2 778例, 女性1 156例; 使用科室以心血管内科为主, 共3 097例(占78.72%); 临床诊断主要包括冠心病、各型心律失常、先天性心脏病、病毒性心肌炎、心力衰竭、扩张型心肌病、高血压性心脏病、糖尿病、肿瘤、眩晕综合征等。患者性别和年龄分布见表1; 使用曲美他嗪的患者科室分布见表2。

表1 患者性别和年龄分布

Tab 1 Distribution of patients' sex and age

| 年龄, 岁 | 男性 | | 女性 | | 合计 | |
|-------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|
| | 例数 | 构成比, % | 例数 | 构成比, % | 例数 | 构成比, % |
| <18 | 18 | 0.46 | 15 | 0.38 | 33 | 0.84 |
| 18~40 | 210 | 5.34 | 102 | 2.59 | 312 | 7.93 |
| 41~59 | 1 165 | 29.61 | 367 | 9.33 | 1 532 | 38.94 |
| 60~80 | 2 223 | 31.09 | 589 | 14.97 | 2 812 | 46.06 |
| >80 | 162 | 4.12 | 83 | 2.11 | 245 | 6.23 |
| 合计 | 2 778 | 70.62 | 1 156 | 29.38 | 3 934 | 100 |

表2 使用曲美他嗪的患者科室分布

Tab 2 Distribution of departments of patients with trimetazidine

| 排序 | 科室 | 性别 | | 总例数 | 构成比, % |
|----|-------|-------|-------|-------|--------|
| | | 男性, 例 | 女性, 例 | | |
| 1 | 心血管内科 | 2 230 | 867 | 3 097 | 78.72 |
| 2 | 心血管外科 | 245 | 126 | 371 | 9.43 |
| 3 | 老年科 | 112 | 40 | 152 | 3.86 |
| 4 | 肾脏内科 | 68 | 34 | 102 | 2.59 |
| 5 | 神经内外科 | 33 | 16 | 49 | 1.25 |
| 6 | 中医科 | 23 | 22 | 45 | 1.14 |
| 7 | 内分泌科 | 19 | 13 | 32 | 0.81 |
| 8 | 血液免疫科 | 9 | 18 | 27 | 0.69 |
| 9 | 呼吸科 | 18 | 5 | 23 | 0.58 |
| 10 | 肿瘤科 | 4 | 7 | 11 | 0.28 |
| 11 | 消化科 | 6 | 2 | 8 | 0.20 |
| 12 | 骨科 | 3 | 2 | 5 | 0.13 |
| 13 | 泌尿外科 | 4 | 0 | 4 | 0.10 |
| 14 | 耳鼻喉科 | 2 | 1 | 3 | 0.08 |
| 14 | 妇产科 | 0 | 3 | 3 | 0.08 |
| 16 | 放疗科 | 2 | 0 | 2 | 0.05 |
| 合计 | | 2 778 | 1 156 | 3 934 | 100 |

2.2 曲美他嗪使用合理性评价

3 934例使用曲美他嗪的病例中, 使用合理者为1 252例(占31.82%), 使用不合理者为2 682例(占68.17%)。不合理用药涉及禁忌证用药、超适应证用药、给药时间不适宜、用法用量不适宜等类型。

2.2.1 禁忌证用药 禁忌证用药病例为119例,占总用药例数的3.02%,占不合理用药总例数的4.44%。其中,肌酐清除率 $<30\text{ mL/min}$ 仍使用该药的患者有114例,占95.80%;合并帕金森病仍使用该药的有5例,占4.20%。

2.2.2 超适应证用药 超适应证用药病例为1163例,占总用药例数的29.56%,占不合理用药总例数的43.36%。超适应证用药的病种主要涉及心力衰竭、各型心律失常、病毒性心肌炎、心肌病(包括扩张型、肥厚型、儿茶酚胺性、结缔组织病性、尿毒症性)、风湿性心脏病、先天性心脏病、高血压性心脏病等。

2.2.3 给药时机不适宜 给药时机不适宜病例为1180例,占总用药例数的29.99%,占不合理用药总例数的44.00%。

2.2.4 用法用量不适宜 用法用量不适宜病例为220例,占总用药例数的5.59%,占不合理用药总例数的8.20%。曲美他嗪用法用量不适宜的类型分布见表3。

表3 曲美他嗪用法用量不适宜的类型分布

Tab 3 Distribution type and composition ratio of contraindication drug use

| 类型 | 肌酐清除率 $>60\text{ mL/min}$ | | 肌酐清除率 $30\sim60\text{ mL/min}$ | | 合计 | |
|---------|------------------------------|--------|-----------------------------------|--------|-----|--------|
| | 例数 | 构成比, % | 例数 | 构成比, % | 例数 | 构成比, % |
| 单次剂量不适宜 | 5 | 2.27 | 4 | 1.82 | 9 | 4.09 |
| 给药频次不适宜 | 14 | 6.36 | 197 | 89.55 | 211 | 95.91 |
| 合计 | 19 | 8.63 | 201 | 91.37 | 220 | 100 |

3 讨论

3.1 曲美他嗪的整体使用情况

曲美他嗪通过调节心肌能量底物,抑制脂肪酸氧化,优化心肌能量代谢,改善心肌缺血及左心功能,缓解心绞痛症状^[3-4]。流行病学调查显示,冠心病好发于中老年人群,男性多于女性,目前该病已成为欧美国家最常见的一种疾病,近10余年来该病发病率在我国也呈明显的上升趋势^[3,5]。本研究显示,我院使用曲美他嗪的患者主要集中于60~80岁年龄段,其次为41~59岁年龄段;主要疾病类型为冠心病,且男性、女性比例约为2.40:1;使用科室集中于心血管内科、心血管外科、老年科等。这与老年患者常常具有冠心病、糖尿病等多种疾病共存的特点相符^[5]。

3.2 曲美他嗪使用的合理性

3.2.1 禁忌证用药问题 曲美他嗪主要通过肾以原型清除。文献报道,老年患者可能由于生理性或病理性的肾功能降低,从而增加曲美他嗪的暴露量,导致血浆药物浓度升高,使发生严重不良反应的概率增加^[1-2],因此该药

应禁用于严重肾功能损害(肌酐清除率 $<30\text{ mL/min}$)的老年患者。Martí Massó JF等^[6]报道,130例接受曲美他嗪治疗的患者中有56例(43%)出现运动功能障碍,其中20例出现药物导致的帕金森症状,15例出现步态紊乱行为,9例出现震颤行为,12例患有帕金森病者用药之后症状加重。Masmoudi K等^[7]报道,曲美他嗪撤药之后,帕金森症状呈去激发阳性(撤除曲美他嗪后症状减轻或消失)和再激发阳性(再次使用曲美他嗪后症状再次出现);曲美他嗪与抗帕金森病药物联合使用时不良反应发生率明显升高;与单纯服用抗帕金森病药物相比,加服曲美他嗪后,服用抗帕金森病药物的患者人数明显增多。因而EMA和我国食品药品监督管理局发布的安全通告以及曲美他嗪说明书均明确指出:有帕金森病、震颤、不宁腿综合征等运动障碍和严重肾功能损害(肌酐清除率 $<30\text{ mL/min}$)者禁用该药。而本研究结果显示,仍有114例严重肾功能损害患者和5例合并帕金森病患者使用了曲美他嗪。禁忌证用药会增加患者发生严重不良反应的风险,临床应规避。

3.2.2 超适应证用药问题 本研究结果提示,曲美他嗪的超适应证用药主要表现为用于心力衰竭、各型心律失常、病毒性心肌炎、心肌病(包括扩张型、肥厚型、儿茶酚胺性、结缔组织病性、尿毒症性)、风湿性心脏病、先天性心脏病、高血压性心脏病等。其原因可能与目前不断有曲美他嗪应用于上述疾病的研究报道误导了临床医师用药有关。

心力衰竭是各种心脏疾病的严重和终末阶段,心肌细胞能量代谢障碍在心力衰竭的发生和发展中可能发挥一定作用。而有关曲美他嗪在心力衰竭治疗方面的价值国内外的多项研究报道结论不一。多项荟萃分析研究显示,曲美他嗪可以增加慢性心力衰竭患者的运动耐量,降低心力衰竭分级,改善缺血性心力衰竭和非缺血性心力衰竭患者的左室射血分数(LVEF),改善临床症状和心脏功能,减少血清B型钠尿肽和C反应蛋白含量,降低不良心血管事件发生率及再入院率,降低总体死亡率^[8-10];一项多中心回顾性研究结果显示,与冠心病治疗的一线药相比,曲美他嗪可降低患者心血管病复发再入院率、相关死亡率以及总体死亡率^[11]。而也有研究持相反观点。Winter JL等^[12]在非缺血性心力衰竭患者中进行的一项随机双盲对照研究结果显示,额外添加曲美他嗪并不能改善患者LVEF、运动耐量、氧摄取以及生活质量。尽管曲美他嗪在心力衰竭治疗方面取得了一些有意义的研究结果,但基于其总体证据强度不

够,且缺少大样本前瞻性研究数据,因而无论是国内和国际指南^[13-14]均未将其作为心力衰竭的一线治疗措施,仅推荐其在心力衰竭合并冠心病心绞痛控制不佳时可考虑使用。

有关曲美他嗪在各型心律失常治疗中的价值国内外报道较少。国外有研究报道了曲美他嗪对慢性心力衰竭患者心电图变化的影响,发现其可通过影响窦房结节律变化和P波持续时间,校正Q-T间隔持续时间,从而降低心房和心室心律失常及心源性猝死的发生风险^[15-18]。但目前缺乏曲美他嗪对不合并慢性心力衰竭的单纯性心律失常(如阵发性室上速、病态窦房结综合征、房室传导阻滞等)影响的研究。国内有报道指出,曲美他嗪联合其他治疗心律失常的药物能改善快速型及缓慢型心律失常患者的临床症状^[19-20],但研究例数较少,观察指标较为单一,证据级别不高。

有关曲美他嗪在病毒性心肌炎、心肌病、风湿性心脏病、高血压性心脏病等疾病治疗中的价值国内外报道亦少见。于昆等^[21]的荟萃分析结果显示,曲美他嗪治疗急性病毒性心肌炎可以提高患者治疗总有效率、心肌酶谱转阴率、心律失常改善率、心电图ST-T异常改善率,以及提高心功能改善的总体效应。Tuunanen H等^[22]报道,曲美他嗪可改善扩张型心肌病患者的LVEF,增加血清高密度脂蛋白水平,以及通过降低血糖水平改善胰岛素抵抗。然而,由于该研究仅纳入19例患者(其中12例接受曲美他嗪治疗),故不足以证实曲美他嗪在治疗扩张型心肌病方面的价值。李海燕等^[23]报道,厄贝沙坦联合曲美他嗪可改善扩张型心肌病患者超声心动图各项指标。但该研究为联合用药治疗,且研究对象较少,故难以评价曲美他嗪治疗效果。孙立勤等^[24]报道,曲美他嗪可改善肥厚型心肌病患者心肌缺血和能量代谢,提高治疗总有效率。杨艳^[25]报道,曲美他嗪可改善风湿性心脏病慢性心力衰竭患者的LVEF及心功能分级,提高治疗总有效率;黄伟等^[26]报道,曲美他嗪能改善老年高血压性心脏病慢性心力衰竭患者的心功能,降低再住院率,改善临床症状及预后;彭夫松等^[27]报道,曲美他嗪联合美托洛尔可能通过抑制p38丝裂原活化蛋白激酶活化,降低炎症因子水平,从而改善高血压性心脏病患者的心肌重构状态。但相关研究文献量仍显不足。

总之,曲美他嗪虽在治疗上述疾病方面积累了一定的研究证据,但迄今为止仍缺乏大规模的临床研究来确证其治疗价值。鉴于该药并未获批上述适应证,且其安全性问题仍不容忽视,故笔者认为临床实践中将曲美他

嗪用于上述疾病的治疗不妥当。

3.2.3 给药时机不适宜问题 曲美他嗪的说明书中明确指出,此药不适用于不稳定型心绞痛或心肌梗死患者的初始治疗,不应用于入院前或入院后最初几日的治疗。而本研究结果显示,共有1 180例急性心肌梗死或不稳定型心绞痛患者在入院第1日即使用曲美他嗪。提示存在较为严重的给药时机不适宜问题。临床医师对此应加以重视,需认识到应于患者病情稳定后或冠脉血运重建后再在必要时使用该药。

3.2.4 用法用量不适宜问题 本研究结果显示,肌酐清除率 >60 mL/min的患者中有5例单次剂量不适宜,有14例给药频次不适宜;肌酐清除率 $30\sim 60$ mL/min的患者中有4例单次剂量不适宜,有197例给药频次不适宜。体现出曲美他嗪临床使用中仍存在较为严重的不按说明书推荐的用法用量使用的问题。众所周知,说明书中的用法用量是经过大量的临床前研究和临床研究得出的结论,在保证治疗有效的同时能够较好地确保用药的安全性。曲美他嗪说明书中明确规定了“中度肾功能损害”常规用法和用量。

本研究发现,我院曲美他嗪临床应用中仍存在较明显的不合理现象,主要表现为禁忌证给药、超适应证用药、给药时机不适宜、用法用量不适宜等。为确保该药合理使用,临床医师应严格把握其禁忌证和适应证,对于有适应证且存在肾功能减退的患者宜调整给药剂量。同时,医院应通过多种途径及时向临床医师传递最新用药信息,进行合理用药教育。此外,还可通过信息化手段限制曲美他嗪的适应证及用法用量,采取多种措施保障患者的用药安全。

参考文献

- [1] European Medicines Agency Science Medicines Health. *Questions and answers on the review of medicines containing trimetazidine (20 mg tablets, 35 mg modified release tablet and 20 mg/mL oral solution)* [EB/OL]. (2012-06-21) [2017-08-10]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Trimetazidine_31/WC500129195.pdf.
- [2] 国家食品药品监督管理总局. 药品不良反应信息通报: 第62期: 限制曲美他嗪适应证并警惕其引起的运动障碍等安全性风险[EB/OL]. [2017-08-10]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/102614.html>.
- [3] The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary ar-

- tery disease[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(38):2949-3003.
- [4] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 冠心病合理用药指南[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2016, 8(6):19-108.
- [5] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等.《中国心血管病报告2016》概要[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(6):521-530.
- [6] MARTÍ MASSÓ JF, MARTÍ I, CARRERA N, et al. Trimetazidine induces parkinsonism, gait disorders and tremor[J]. *Therapie*, 2005, 26(2):419-422.
- [7] MASMOUDI K, MASSON H, GRAS V, et al. Extrapyramidal adverse drug reactions associated with trimetazidine: a series of 21 cases[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2012, 26(2):198-203.
- [8] Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta analysis of randomised controlled trials in heart failure[J]. *Heart*, 2011, 97(4):278-286.
- [9] ZHANG L, LU Y, JIANG H, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(10):913-922.
- [10] FRAGASSO G, ROSANO G, BAEK SH, et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an international multicenter retrospective cohort study[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 163(3):320-325.
- [11] ZHOU X, CHEN J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure?[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5):e94660.
- [12] WINTER JL, CASTRO PF, QUINTANA JC, et al. Effects of trimetazidine in nonischemic heart failure: a randomized study[J]. *J Card Fail*, 2014, 20(3):149-154.
- [13] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2):98-122.
- [14] The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *European Journal of Heart Failure*, 2016, 37(27):2129-2200.
- [15] GUNES Y, GUNTEKIN U, TUNCER M, et al. The effects of trimetazidine on heart rate variability in patients with heart failure[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2009, 93(2):154-158.
- [16] GUNES Y, TUNCER M, GUNTEKIN U, et al. The effects of trimetazidine on p-wave duration and dispersion in heart failure patients[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009, 32(2):239-244.
- [17] MARISCALCO G, KLERSY C, ZANOBINI M, et al. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival[J]. *Circulation*, 2008, 118(16):1612-1618.
- [18] ZEMLJIC G, BUNC M, VRTOVEC B. Trimetazidine shortens QTc interval in patients with ischemic heart failure[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2010, 15(1):31-36.
- [19] 张美玲, 穆托航. 稳心颗粒联合曲美他嗪治疗快速心律失常的疗效观察[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2016, 4(22):181-184.
- [20] 仲伟智. 宁心宝胶囊联合曲美他嗪治疗老年缓慢型心律失常的临床效果分析[J]. 中国医药指南, 2016, 14(4):182-183.
- [21] 于昆, 汪英男, 任毅, 等. 曲美他嗪治疗急性病毒性心肌炎疗效的荟萃分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(24):6139-6141.
- [22] TUUNANEN H, ENGBLOM E, NAUM A, et al. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2008, 118(12):1250-1258.
- [23] 李海燕, 蒋瑞宏. 厄贝沙坦联合曲美他嗪治疗扩心病心力衰竭的疗效观察[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2015, 3(7):59-60.
- [24] 孙立勤, 陈杰, 于春艳, 等. 曲美他嗪对肥厚型心肌病伴室性心律失常的影响[J]. 心脑血管病防治, 2012, 12(2):158-160.
- [25] 杨艳. 曲美他嗪治疗风湿性心脏病慢性心力衰竭的临床疗效[J]. 吉林医学, 2016, 37(6):1444-1445.
- [26] 黄伟, 姜桂花, 常颂桔, 等. 曲美他嗪对老年高血压性心脏病慢性心力衰竭患者心功能及预后的影响[J]. 中国医药导报, 2013, 10(1):76-80.
- [27] 彭夫松, 王本荣, 杨磊磊, 等. 曲美他嗪联合美托洛尔对高血压性心脏病患者心肌重构及 p38MAPK 影响的研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 60(4):1291-1294.

(收稿日期:2017-09-22 修回日期:2017-11-01)

(编辑:张 静)