

# مقایسه متوپرولول و کارودیلول در درمان بیماران با نارسایی قلبی

دکترهما فال سلیمان<sup>۱</sup> - دکتر افسانه محمدی<sup>۲</sup>

## چکیده

زمینه و هدف: نارسایی قلبی یکی از شایعترین بیماریهای قلبی-عروقی با میزان بالای مرگ و میر و ناتوانی می‌باشد. بتابلوکرها یکی از ارکان اساسی درمان این بیماران محسوب و موجب کاهش مرگ و میر و بهبود علائم و عملکرد بطن چپ می‌شوند. با توجه به شیوع روزافزون این بیماری در کشور، مطالعه حاضر با هدف تعیین مقایسه‌ای متوپرولول و کارودیلول در درمان بیماران با نارسایی قلبی انجام شد.

روش تحقیق: در این مطالعه کارآزمایی بالینی که از فروردین سال ۱۳۸۴ لغایت خرداد سال ۱۳۸۵ انجام شد، تعداد ۷۳ بیمار با نارسایی قلبی پیشرفته ( $EF=30-35\%$ ) و در فانکشنال کلاس ۱ تا ۳ به مدت شش ماه مورد بررسی شدند. از این تعداد ۳۸ بیمار با متوپرولول تارترا و ۳۳ بیمار با کارودیلول تحت درمان قرار گرفتند. دوز مصرفی متوپرولول ۷۵ میلیگرم روزانه (۲ بار در روز) و دوز کارودیلول ۲۵ میلیگرم روزانه (۲ بار در روز) بود. علائم بالینی بیمار و شاخصهای عملکرد سیستولیک بطن چپ دراکوکاردیوگرافی قبل و پس از مطالعه در پرسشنامه ثبت شد و سپس با کمک نرم‌افزار آماری SPSS (۱۱/۵) این تغییرات مورد مقایسه قرار گرفتند.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران در گروه متوپرولول  $57 \pm 6$  و در گروه کارودیلول  $56 \pm 7/3$  سال بود. کاهش ضربان قلب و فشارخون با درمان در دو گروه مشابه بود. فانکشنال کلاس بیماران در دو گروه به اندازه یک کلاس بهبود داشت ( $P < 0/001$ ). در گروه متوپرولول  $LVEDD^3$  به میزان  $8/78$  میلیمتر ( $P < 0/001$ ) و  $LVED^4$  به میزان  $2/33$  میلیمتر کاهش داشت ( $P = 0/001$ ). مقدار  $LVEDV^5$   $4/3$  سی‌سی و  $LVESV^6$   $7/3$  سی‌سی کاهش داشت (به ترتیب  $P = 0/008$  و  $P < 0/001$ ) و متوسط  $LVEF^7$   $3/3\%$  افزایش داشت ( $P = 0/001$ ). در گروه کارودیلول مقدار  $LVEDD$   $2/78$  میلیمتر و  $LVEDS$   $1/57$  میلیمتر کاهش داشت (به ترتیب با  $P < 0/001$  و  $P = 0/045$ ).  $LVEDV$  به میزان  $2/3$  سی‌سی ( $P = 0/53$ ) و  $LVESV$  به میزان  $7/3$  سی‌سی ( $P = 0/007$ ) کاهش داشت و متوسط  $LVEF$   $2/2\%$  افزایش داشت ( $P = 0/004$ ). مقایسه این تغییرات در دو گروه با هم تفاوت آماری قابل توجهی نداشت. نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های این مطالعه در بیماران با نارسایی قلبی و فانکشنال کلاس ۱ تا ۳، تجویز متوپرولول تارترا و کارودیلول سبب بهبود علائم بیمار و عملکرد بطن چپ می‌شود و تفاوت مهمی بین این دو دارو از این نظر وجود ندارد.

واژه‌های کلیدی: متوپرولول؛ کارودیلول؛ نارسایی قلبی؛ بتابلوکر

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند (دوره ۱۵؛ شماره ۲؛ تابستان ۱۳۸۷)

دریافت: ۱۳۸۶/۱۱/۲۳ اصلاح نهایی: ۱۳۸۷/۳/۱۹ پذیرش: ۱۳۸۷/۴/۴

<sup>۱</sup> نویسنده مسؤول؛ متخصص بیماریهای قلب و عروق؛ فلوشیپ اینترنشنال کاردیولوژی؛ استادیار گروه آموزشی قلب، دانشکده پزشکی و عضو مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی مشهد

آدرس: مشهد- بیمارستان قائم (عج)- بخش قلب تلفن و نامبر: ۰۵۱۱-۸۴۲۲۵۵۱ پست الکترونیکی: homafalsoleiman@yahoo.com

<sup>۲</sup> متخصص بیماریهای قلب و عروق، بیمارستان رضوی مشهد

<sup>۳</sup> Left Ventricular End Diastolic Diameter

<sup>۴</sup> Left Ventricular End Systolic Diameter

<sup>۵</sup> Left Ventricular End Diastolic Volume

<sup>۶</sup> Left Ventricular End Systolic Volume

<sup>۷</sup> Left Ventricular Ejection Fraction

## مقدمه

نارسایی قلبی یک بیماری شایع و رو به افزایش قلبی-عروقی با میزان بالای ناتوانی و مرگ و میر در همه جوامع می‌باشد. این بیماری به علت هزینه‌های بالای تشخیصی، درمانی، ناتوانی و ازکارافتادگی بار اقتصادی سنگینی به کشورها تحمیل می‌کند. نظر به جنبه‌های اقتصادی و نیز قابلیت دسترسی محدود به روشهای درمانی تهاجمی (مانند استفاده از پیس میکر سه حفره‌ای،<sup>\*</sup> ICD، پیوند سلول‌های بنیادی، قلب مصنوعی و پیوند قلب) هنوز از درمان دارویی به عنوان شایعترین و مؤثرترین روش درمانی استفاده می‌شود (۲،۱).

علاوه بر درمان متداول شامل دیورتیک‌ها، ACE I<sup>†</sup> و دیگوکسین، مدتهاست اثر بتابلوکرها در بهبود کیفیت زندگی و افزایش طول عمر بیماران با نارسایی قلبی به اثبات رسیده است و این دسته دارویی از یک کنتراندیکاسیون مصرف به یکی از پایه‌های اساسی درمان نارسایی قلب تبدیل شده است (۴،۳).

فعالیت افزایش یافته سیستم عصبی خودکار و سطح بالای نوراپی نفرین در نارسایی قلب، اثرات توکسیک مستقیم روی میوسیت‌ها داشته و با تولید ژن‌های کشنده<sup>‡</sup>، موجد هیپرتروفی، فیبروز، آپوپتوزیس و در نهایت ریمودلینگ می‌شوند که روند تشدید و تسریع مراحل پیشرفته نارسایی قلب را به دنبال دارد (۶،۵).

ایجاد آریتمی‌های کشنده از دیگر اثرات تحریک سیستم سمپاتیک است (۷).

اثرات کاردیوتوکسیک نوراپی نفرین به طور عمده از طریق تحریک طولانی رسپتورهای B1 اعمال می‌شود؛ بنابراین مهار این رسپتورها، در جلوگیری از پیشرفت نارسایی قلبی نقش اساسی دارد که از طریق بهبود عملکرد سیستمی میوکارد نارسا و برگشت ریمودلینگ صورت می‌گیرد (۹،۸).

کارودیلول (و نه متوپرولول) بیشتر از آن که باعث حذف پلاسماهی کاتکولامین‌ها شود، پاسخ به آنها را کاهش می‌دهد که می‌تواند توجه‌کننده اثرات مطلوبتر آن در نارسایی قلبی باشد (۱۰).

از بین انواع متنوع بتابلوکرها تنها سه نوع آن در نارسایی قلبی خفیف تا متوسط (کارودیلول، متوپرولول، بیزوپرولول) و تنها کارودیلول در نارسایی شدید قلبی اثر مهمی در کاهش مرگ و میر نشان داده است (۱۱).

در مطالعات بزرگی مثل CIBIS-II، کاهش مرگ و میر به میزان ۳۴٪ در گروه بیزوپرولول (۱۱،۱۲) MERIT-HF، ۳۴٪ با متوپرولول (۱۳) و US CARVEDILOL و ۶۵٪ با کارودیلول گزارش شده است (۱۴). اثر بارزتر کارودیلول در افزایش سوریوال مربوط به مهار هر سه رسپتور آدرنرژیک شامل B1 و B2 و اثرات آنتی‌اکسیدانی آن می‌باشد (۱۵)؛ در حالی که متوپرولول و بیزوپرولول به طور عمده روی B1 مؤثرند (۱۶،۱۷).

در مطالعه‌ای کاهش مرگ و میر به میزان ۳۵٪ با کارودیلول در عرض ۲۸ ماه گزارش شده است (۱۸).

با توجه به شیوع بالا و روز افزون نارسایی قلبی در جامعه، در مطالعه حاضر اثرات کلینیکی و اکوکاردیوگرافیک کارودیلول (در زمان انجام مطالعه تولید داخلی نداشته است) با متوپرولول که تولید داخل، ارزان‌تر و در دسترس‌تر می‌باشد، مورد مقایسه قرار گرفت.

## روش تحقیق

در این مطالعه کارآزمایی بالینی شاهد دار تصادفی شده که از فروردین ۱۳۸۴ تا خرداد ۱۳۸۵ انجام شد، ۷۳ بیمار مبتلا به نارسایی قلبی شامل ۵۸ نفر مرد و ۱۵ نفر زن مراجعه‌کننده به کلینیک قلب بیمارستان قائم (عج) مشهد مورد ارزیابی قرار گرفتند.

معیار ورود به مطالعه، وجود نارسایی سیستمیک میوکارد (LVEF < ۴۰٪) ایسکمیک و غیرایسکمیک با فانکشنال

\* Implantable Cardiac Defibrillator

† Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors

‡ Fatal Gene

و جداول فراوانی استفاده گردید. در تحلیل داده‌ها از آزمونهای کای اسکوئر و  $t$  مستقل و زوج‌شده، در سطح معنی‌داری  $P \leq 0/05$  استفاده شد.

### یافته‌ها

از تعداد ۷۳ بیمار، ۳۸ بیمار تحت درمان با متوپرولول و ۳۵ بیمار تحت درمان با کارودیلول قرار گرفتند. مشخصات پایه‌ای دو گروه در جدول ۱ نشان داده شده است.

بیماران دو گروه از نظر سنی، فانکشنال کلاس، فشار خون و ضربان قلب اولیه تقریباً مشابه بودند. تفاوت جنسیت در دو گروه قابل توجه بود که در مورد نتایج به دست آمده جز در مورد تفاوت ESV قبل و پس از مطالعه عامل مخدوش‌کننده نمی‌باشد.

متوسط دوز مصرفی متوپرولول ۷۵ میلی‌گرم روزانه و دوز متوسط کارودیلول ۲۵ میلی‌گرم بود. تغییرات کلینیکی و اکوکاردیوگرافیک قبل و پس از مطالعه در گروه متوپرولول و کارودیلول به ترتیب در جدول ۲ و ۳ ارائه شده‌اند.

همان‌طور که ملاحظه می‌شود در هر دو گروه فانکشنال کلاس به میزان یک کلاس بهبود داشت که در هر دو مورد این تفاوت معنی‌دار بود؛ کاهش فشار خون با درمان در هر دو گروه تفاوت قابل ملاحظه‌ای نداشت ولی بر عکس ضربان قلب به طور معنی‌داری با درمان در هر دو گروه کاهش یافت.

شاخصهای عملکرد بطن چپ (ESV, ESD و EDD)

در هر دو گروه با درمان کاهش نشان داد که از نظر آماری معنی‌دار بود. EDV نیز با درمان کاهش داشت ولی این تغییر در گروه کارودیلول فاقد ارزش آماری بود. میزان EF نیز با درمان در هر دو گروه افزایش معنی‌داری نشان داد.

تغییرات کلینیکی و اکوکاردیوگرافیک قبل و پس از درمان در هر دو گروه در جدول ۴ مقایسه شده‌اند و همان‌طور که ملاحظه می‌شود در هیچ مورد تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

کلاس ۱ تا ۳ در نظر گرفته شد. فانکشنال کلاس ۴، عدم تحمل به دارو و وجود هر گونه کنترااندیکاسیون مصرف بتابلوکر شامل آسم، بلوک پیشرفته قلبی، برادی آریتمی و هیپوتانسیون ( $SBP < 90$ ) معیارهای خروج از مطالعه بودند.

تمام بیماران تحت درمان معمول نارسایی قلبی شامل ACEI (کاپتوپریل یا انالاپریل) یا ARBS (لوزارتان)، دیورتیک (فورسماید، هیدروکلروتیازید) و دیگوکسین و آتاگونیسست آلدوسترون (اسپیرونولاکتون) قرار داشتند. ابتدا شرح حال کامل و معاینه فیزیکی انجام شد و تمام بیماران تحت اکوکاردیوگرافی قرار گرفتند. اکوکاردیوگرافی به وسیله دستگاه ۳-VIVID شرکت GE انجام و شاخصهای  $LVEDD^*$ ,  $LVESD^\dagger$ ,  $LVEDV^\ddagger$ ,  $LVESV^\S$  و  $LVEF^{**}$  به روش SIMPSON اندازه‌گیری شد. تمام یافته‌ها در پرسشنامه ثبت و این اقدامات شش ماه بعد نیز تکرار شد.

انتخاب نمونه‌ها به روش نمونه‌گیری غیراحتمالاتی آسان انجام شد و بیماران به طور تصادفی در دو گروه متوپرولول (۳۸ نفر) و کارودیلول (۳۵ نفر) قرار گرفتند. دوز شروع متورال (متورال تارترات- شرکت دارویی البرز دارو) ۱۲/۵ میلی‌گرم دو بار در روز بود که هر ۲-۳ هفته و در صورت تحمل تا ۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز افزایش می‌یافت. دوز شروع کارودیلول (هگزال آلمان)، ۳/۱۲۵ میلی‌گرم دو بار در روز با هدف رسیدن به ۵۰ میلی‌گرم روزانه بود. حداکثر دوز قابل تحمل در بیماران ۳۷/۵ میلی‌گرم بود.

بررسی کلینیکی (فانکشنال کلاس، فشار خون و ضربان قلب) و اکوکاردیوگرافیک در پایان شش ماه انجام شد و موارد فوق در دو گروه متورال و کارودیلول با هم مقایسه شدند. ارزیابی آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS (11.5) انجام شد. در توصیف داده‌ها از مقادیر میانگین، انحراف معیار

\* Left Ventricular End Diastolic Diameter

† Left Ventricular End Systolic Diameter

‡ Left Ventricular End Diastolic Volume

§ Left Ventricular End Systolic Volume

\*\* Left Ventricular Ejection Fraction

جدول ۱- مشخصات کلینیکی پایه‌ای دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه متوپرولول	گروه کارودیلول	سطح معنی‌داری
سن	۵۷/۱±۶/۶	۵۶/۸±۷/۳	۰/۱۲
جنس مرد	۶۸/۴	۹۱/۴	۰/۰۳۷*
ضربان قلب (در دقیقه)	۷۶±۱۳/۸	۷۴±۱۳/۷	۰/۰۹۱
فشار خون سیستولیک (mmHg)	۱۲۸/۷۵±۲/۸۶	۱۱۸±۰/۸۴	۰/۰۶۷
فشار خون دیاستولیک (mmHg)	۷۵±۰/۸۴	۷۱/۲۲±۳/۳	۰/۰۷۶
فانکشنال کلاس	۱/۸±۰/۲۱	۲/۲±۰/۳۶	۰/۰۵۵
LVEDD (mm)	۵۹/۳۶±۰/۶	۶۶/۲۷±۰/۲	۰/۰۵۲
LVESD (mm)	۴۵/۶۸±۰/۳	۵۱/۱۱±۰/۲۷	۰/۰۶۸
LVEDV (cc)	۱۹۴/۶±۴۲	۲۳۳/۲۵±۵۵	۰/۰۶۹
LVESV (cc)	۱۲۸/۱۳±۷/۱	۱۵۵/۸۵±۱/۲	۰/۰۷
LVEF (%)	۳۴/۷±۶/۱	۳۳/۵±۴/۴	۰/۰۵۹

\* در سطح  $\alpha=0/05$  معنی‌دار است.

جدول ۲- مقایسه میانگین شاخصهای کلینیکی و اکوکاردیوگرافیک قبل و پس از مطالعه در گروه متوپرولول

متغیر	قبل	بعد	نتیجه آماری
فانکشنال کلاس	۱/۸±۰/۲۱	۱/۱±۰/۳۳	$P<0/001^*$
فشارخون سیستولی (mmHg)	۱۲۸/۷۵±۲/۸۶	۱۲۵/۷۴±۳	$P=0/29$
فشارخون دیاستولی (mmHg)	۷۵±۰/۸۴	۷۴±۵/۱	$P=0/64$
ضربان قلب (در دقیقه)	۷۶±۱۳/۸	۷۰/۱۵±۹/۶	$P=0/003^*$
EDD (mm)	۵۹/۳±۶/۶	۵۰/۵±۱۰/۶	$P<0/001^*$
ESD (mm)	۴۵/۶±۸/۳	۴۳/۴±۷/۲	$P=0/001^*$
EDV (cc)	۱۹۴/۶±۴۲	۱۹۰/۳±۳۹/۹	$P=0/008^*$
ESV (cc)	۱۲۸/۱±۳۷/۱	۱۱۸/۳۹±۳۴/۷	$P<0/001^*$
EF (%)	۳۴/۷±۶/۱	۳۸/۱±۶/۷	$P<0/001^*$

\* در سطح  $\alpha=0/05$  معنی‌دار است.

جدول ۳- مقایسه میانگین شاخصهای کلینیکی و اکوکاردیوگرافیک قبل و پس از مطالعه در گروه کارودیلول

متغیر	قبل	بعد	نتیجه آماری
فانکشنال کلاس	۲/۲±۰/۳۶	۱/۲±۰/۴۷	$P<0/001^*$
فشارخون سیستولی (mmHg)	۱۱۸±۸/۴	۱۱۶/۴±۶/۵	$P=0/52$
فشارخون دیاستولی (mmHg)	۷۱/۲±۳/۳	۷۱/۶±۴/۷	$P=0/75$
ضربان قلب (در دقیقه)	۷۴/۱۲±۱۳/۷	۶۸/۶±۷/۹	$P=0/015^*$
EDD (mm)	۶۶/۲±۷/۲	۶۳/۴±۷/۷	$P=0/001^*$
ESD (mm)	۵۱/۱±۱۰/۲۷	۴۹/۵±۹/۷	$P=0/045^*$
EDV (cc)	۲۳۳/۲±۵۵/۵	۲۳۰/۹±۵۶	$P=0/53$
ESV (cc)	۱۵۵/۸±۵۱/۲	۱۴۸/۴±۵۲	$P=0/007^*$
EF (%)	۳۳±۵/۴	۳۵/۲±۷/۲	$P=0/004^*$

\* در سطح  $\alpha=0/05$  معنی‌دار است.

جدول ۴- مقایسه میانگین تغییرات شاخصهای کلینیکی و اکوکاردیو رافی دو گروه متورال و کارودیلول قبل و بعد از درمان

نتیجه آماری	گروه کارودیلول	گروه متوپرولول	تغییر شاخصها
P=۰/۹۳	۰/۹۷±۰/۲۱	۰/۷۶±۰/۱۸	تغییر فانکشنال کلاس
P=۰/۵۸	۱/۶۳±۰/۷۵	۲/۸۶±۰/۹۴	تغییر فشار سیستولی
P=۰/۶۶	۰/۶±۰/۳۲	۰/۸۴±۰/۵۶	تغییر فشار دیاستولی
P=۰/۶	۶±۲/۲	۵/۸±۳/۴	تغییر ضربان قلب
P=۰/۱۷	۲/۷۸±۰/۸۸	۸/۷۸±۱/۶۵	تغییر EDD
P=۰/۱۹	۱/۵۷±۰/۷۸	۲/۲۳±۰/۶۱	تغییر ESD
P=۰/۱۵	۳±۰/۵۸	۴/۳۶±۱/۸۴	تغییر EDV
P=۰/۸۱	۷/۳±۱/۰۱	۹/۷۳±۲/۷۲	تغییر ESV
P=۰/۲۰۵	۲/۲±۰/۵۲	۳/۳۶±۰/۹۴	تغییر EF

## بحث

مصرفی متوپرولول تارترات ۷۵ میلیگرم و دوز متوسط مصرفی کارودیلول نیز ۲۵ میلیگرم روزانه بود که در دو دوز منقسم تجویز می‌شد. مدت زمان متوسط پیگیری شش ماه بود. در این بیماران تجویز بتابلوکر سبب بهبود علائم بیمار و کیفیت زندگی و کاهش ضربان قلب زمینه‌ای شد. در رابطه با بهبود عملکرد بطن چپ هر دو دارو سبب کاهش اندازه بطن چپ و افزایش کسر جهشی به میزان ۳/۳۶٪ و ۲/۲٪ شدند که از نظر آماری معنی‌دار بود.

در مطالعه MDC (Metoprolol In DEM) نیز نشان داده شد که تجویز متوپرولول تارترات سبب بهبود علائم بیمار و کیفیت زندگی، تحمل به ورزش و بهبود فونکسیون بطن چپ می‌شود؛ هر چند در مطالعه حاضر دوز مصرفی متوپرولول کمتر از مطالعه MDC (۱۰۸ میلیگرم) بود و مدت پیگیری نیز کوتاهتر بود؛ در حالی که در همین مطالعه استفاده از متوپرولول معمولی روی بیماران با کاردیومیوپاتی دیلاته کلاس ۲ و ۳ و در مدت ۱۸ ماه با وجود بهبود EF و کیفیت زندگی، تفاوت مهمی در مرگ و میر و میزان بستری شدن بیماران نشان نداد (۲۰).

در مقایسه با مطالعه Comet، در مطالعه حاضر تفاوت قابل توجهی بین کاهش ضربان قلب و فشار خون در دو گروه مشاهده نشد که شاید توجه‌کننده نتایج مشابه مصرف دو دارو باشد. (با توجه به دوز مصرفی پایین‌تر کارودیلول نسبت به

نارسایی مزمن قلبی یک بیماری شایع، ناتوان‌کننده و با مرگ و میر بالا می‌باشد. به علت کاهش علائم نارسایی قلبی، خطر مرگ و میر، مرگ ناگهانی و همچنین مرگ به هر دلیل بر تجویز بتابلوکرها در درمان بیماران نارسایی قلبی که شرایط پایدار دارند، تأکید شده است (۴،۳). با توجه به اثرات فارماکولوژیک متفاوت، همه بتابلوکرها در درمان نارسایی قلبی اثرات یکسان ندارند و انواع خاصی از آنها در درمان نارسایی قلبی مؤثر شناخته شده‌اند (۱۹).

عمده مطالعات در این زمینه به مقایسه اثرات دو داروی کارودیلول و متوپرولول پرداخته‌اند.

با وجود آن که مفید بودن این داروها به اثبات رسیده است، هنوز استفاده گسترده از آن در بیماران نارسایی قلبی مشاهده نمی‌شود؛ با توجه به به شیوع بالا و روزافزون نارسایی قلبی در جامعه، هزینه بالا و عدم تولید داخلی کارودیلول (در زمان انجام پژوهش)، در این تحقیق اثرات کلینیکی و اکوکاردیوگرافیک این دارو با متوپرولول که تولید داخل، ارزان‌تر و در دسترس‌تر می‌باشد، مورد مقایسه قرار گرفتند.

در مطالعه حاضر اثرات تجویز متوپرولول و کارودیلول در بیماران با نارسایی قلبی که در فانکشنال کلاس ۱ تا ۳ با متوسط کسر جهشی ۳۰-۳۵٪ بودند، بررسی شد. متوسط دوز

متوپرولول).

در این اثر بین این دو وجود نداشته است (۲۲).

در رابطه با کاهش مرگ و میر و میزان بستری شدن با توجه به حجم کم مطالعه و مدت زمان کوتاه پیگیری بررسی این اثر بتایلوکرها امکان پذیر نبود. در یک مطالعه ۲۹٪ میزان بستری شدن بیماران مبتلا نیز با این دسته دارویی کاهش نشان داده است (۲۳).

ارجحیت کارودیلول بر متوپرولول در کاهش حوادث عروقی و کاهش بروز دیابت نیز در مطالعات مختلف نشان داده شده است (۲۴، ۲۵).

در مطالعه Poole-Wilson و همکاران نیز علت کاهش بیشتر در بستری و مرگ و میر بیماران قلبی نارسایی با کارودیلول نسبت به متوپرولول افزایش حساسیت به انسولین و اثرات آنتی اکسیدان آن بر اندوتلیوم ذکر شده است (۲۶).

### نتیجه گیری

بر اساس یافته‌های این مطالعه تجویز متوپرولول تارترا با دوز متوسط ۷۵ میلیگرم در مقایسه با تجویز کارودیلول با دوز متوسط ۲۵ میلیگرم روزانه اثرات مشابهی از نظر بهبود فانکشنال کلاس و عملکرد بطن چپ دارد که با توجه به قیمت کمتر می‌تواند جایگزین مناسبی برای کارودیلول در مصرف طولانی مدت باشد.

### تقدیر و تشکر

ضمن قدردانی از حمایت معاونت پژوهشی و مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی مشهد که تأمین مالی طرح را به عهده داشتند، از شرکت دارویی هگزال که کارودیلول مورد مصرف در این مطالعه را تأمین نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد؛ همچنین از همکاری صمیمانه جناب آقای دکتر اسماعیلی مشاور محترم آماری نیز سپاسگزاری می‌گردد.

در مطالعه Merit HF استفاده از متوپرولول آهسته رهش در بیماران با نارسایی قلب و فانکشنال کلاس II تا IV با متوسط کسر جهشی ۲۸٪ موجب ۳۲٪ کاهش میزان بستری و ۳۴٪ کاهش مرگ و میر کلی در عرض یک سال شد (۱۳). سودمندی متوپرولول (CR-XL) نسبت به متوپرولول معمولی سطح خونی ثابت‌تر و در نتیجه جلوگیری از افت ناگهانی بتابلوکر در خون بود که عمدتاً در افراد Non-Slow Metabolizer مشاهده شد؛ البته در این مطالعه مشخص شد که تأثیر این دو دارو بر روی عملکرد بطن چپ و سمپوم‌های بالینی کاملاً مشابه است. با توجه به این که نژاد شرقی اغلب Slow Metabolizer می‌باشند، شاید این تفاوت قابل اغماض باشد.

مطالعه US Carvedilol در بیماران کلاس ۲ و ۳ نارسایی قلبی با علل ایدیوپاتیک یا ایسکمیک به علت کاهش مهم (۶۵٪) مرگ و میر و بستری شدن بیماران در گروه کارودیلول نسبت به دارونما بطور زودرس پایان یافت (۱۴). همچنین در مطالعه‌ای بر روی ۲۲۰۰ بیمار نارسایی قلبی کلاس IV نیز به علت شواهد بهبود مهم سورویوال با کارودیلول به طور زودرس متوقف شد (۲۰).

مطالعه Metra و همکاران بعد از ۱۵ ماه، ۴٪ افزایش EF در گروه کارودیلول را نشان داد ولی تفاوت مهم مرگ و میر و نیاز به پیوند قلب بین دو گروه کارودیلول و متوپرولول مشاهده نشد (۱۷).

در مطالعه دیگری نشان داده شد که مصرف کارودیلول ۱۷٪ بیش از متوپرولول موجب کاهش مرگ و میر می‌شود. دوز مصرفی کارودیلول در این مطالعه ۴۲ میلیگرم و دوز متوسط متوپرولول ۸۵ میلیگرم بود و این تأثیر بالاتر به علت افت بیشتر ضربان قلب یا فشارخون در بیماران تحت درمان کارودیلول بود و کسر جهشی به میزان ۵-۶٪ افزایش داشت (۲۱)؛ با این حال مطالعاتی نیز نشان داده‌اند که گرچه هر دو داروی فوق عملکرد بطن چپ را بهبود بخشیده‌اند ولی تفاوتی

## منابع:

- 1- Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22 (4 Suppl A): 6A-13A.
- 2- O'Connell JB, Bristow MR. Economic impact of heart failure in the United State: time for different approach. *J Heart Lung Transplant.* 1994; 13 (S): 107.
- 3- Hash TW 2nd, Prisant LM. Beta-blocker use in systolic heart failure and dilated cardiomyopathy. *J Clin Pharmacol.* 1997; 37 (1): 7-19.
- 4- Bristow MR, O'Connell JB, Gilbert EM, French WJ, Leatherman G, Kantrowitz NE, et al. Dose-response of chronic beta-blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Bucindolol Investigators. Circulation.* 1994; 89 (4): 1632-42.
- 5- Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1984; 311 (13): 819-23.
- 6- Engelhardt S, Hein L, Wiesmann F, Lohse MJ. Progressive hypertrophy and heart failure in beta1-adrenergic receptor transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96 (12): 7059-64.
- 7- Liggett SB, Tepe NM, Lorenz JN, Canning AM, Jantz TD, Mitarai S, et al. Early and delayed consequences of beta(2)-adrenergic receptor overexpression in mouse hearts: critical role for expression level. *Circulation.* 2000; 101 (14): 1707-14.
- 8- Bristow MR. B- Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation.* 2000; 101: 558-69.
- 9- Schnabel P, Maack C, Mies F, Tyroller S, Scheer A, Böhm M. Binding properties of beta-blockers at recombinant beta1-, beta2-, and beta3-adrenoceptors. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000; 36 (4): 466-71.
- 10- Kindermann M, Maack C, Schaller S, Finkler N, Stephanie S. Carved-ilol but Not Metoprolol reduces  $\beta$ -adrenergic responsiveness after compel- ete elimination from plasma In-vivo. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 963-71.
- 11- Newton GE, Parker JD. Acute effects of B1-selective and nonselective B-adrenergic receptor blockade on cardiac sympathetic activity in congestive heart failure. *Circulation.* 1996; 94: 353-58.
- 12- CIBIS II Investigators. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet.* 1999; 353: 9-13.
- 13- Lechat P, Escolano S, Golmard JL, Lardoux H, Witchitz S, Henneman JA, et al. Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation.* 1997; 96 (7): 2197-205.
- 14- Merit HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT HF). *Lancet.* 1999; 353: 2001-2007.
- 15- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 334 (21): 1349-55.
- 16- Nakamura K, Kusano K, Nakamura Y, Kakishita M, Ohta K, Nagase S, et al. Carvedilol decreases elevated oxidative stress in human failing myocardium. *Circulation.* 2002; 105 (24): 2867-71.
- 17- Sanderson JE, Chan SK, Yip G, Yeung LY, Chan KW, Raymond K, et al. Beta-blockade in heart failure: a comparison of carvedilol with metoprolol. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34 (5): 1522-28.
- 18- Packer M, Fowler MB, Roecker EB. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe heart failure: Results of the Carvedilol prospective Randomized cumulative study (Copernicus) study. *Circulation.* 2002; 106: 2194-98.
- 18- Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation.* 2002; 106 (17): 2194-99.
- 19- Metra M, Giubbini R, Nodari S, Boldi E, Modena MG, Dei Cas L. Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: A prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation.* 2000; 102 (5): 546-51.

- 20- Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet*. 1993; 342 (8885): 1441-46.
- 21- Packer M, Antonopoulos GV, Berlin JA, Chittams J, Konstam MA, Udelson JE. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of a meta-analysis. *Am Heart J*. 2001; 141 (6): 899-907.
- 22- Maack C, Elter T, Nickenig G, LaRosee K, Crivaro M, Stäblein A, et al. Prospective crossover comparison of carvedilol and metoprolol in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38 (4): 939-46.
- 23- Dargie HJ. Beta blockers in heart failure. *Lancet*. 2003; 362 (9377): 2-3.
- 24- Remme WJ, Torp-Pedersen C, Cleland JG, Poole-Wilson PA, Metra M, Komajda M, et al. Carvedilol protects better against vascular events than metoprolol in heart failure: results from COMET. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49 (9): 963-71.
- 25- Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, et al. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart*. 2007; 93 (8): 968-73.
- 26- Poole-Wilson PA. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the (COMET). *Lancet*. 2003; 362: 7-13.
- 26- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 362 (9377): 7-13.



**Title:** Comparison of carvedilol and metoprolol in heart failure management

**Authors:** H. Fal Soleiman<sup>1</sup>, A. Mohammadi<sup>2</sup>

### Abstract

**Background and Aim:** Heart failure is one of the most prevalent diseases with high mortality and disability. Beta blockers are among basic drugs treating the disorder and leading to reduction in cardiovascular mortality, and improvement of symptoms and left ventricular function. Regarding the increasing prevalence of this disease, the present study was carried out to compare carvedilol with metoprolol in the treatment of patients with heart-failure.

**Material and Methods:** In this analytical and prospective study, which was carried out between March 2005 and June 2006, 73 patients with advanced heart failure (ejection fraction=EF= %30-35%) and functional class (FC) I to III were followed up for 6 months. 38 cases of the patients received metoprolol tartrate and 33 cases received carvedilol. Clinical data and left ventricular (LV) function indices before and after treatment as shown in echocardiography were recorded in a questionnaire. Then, these changes were compared statistically by means of SPSS (11.5).

**Results:** Mean age of the patients in the metoprolol group was  $57\pm 6.6$  and in the carvedilol was  $56.8\pm 7.3$  years. Average daily dose of metoprolol and carvedilol was 75 mg and 25 mg respectively. Heart rate and blood pressure reduction due to respective treatments (NYHA class) Improvement was similar in two groups. Functional class of patients in both groups improved one degree ( $P<0.001$ ). In metoprolol treated patients. Left Ventricular End Diastolic Diameter (LEDD) and Left Ventricular End Systolic Diameter (LVESD) reductions were 8.7mm and 2.3mm ( $P<0.001$ ,  $P<0.001$ ) as well as Left Ventricular End Diastolic Volume (LVEDV) and Left Ventricular End Systolic (LVES) reductions were 4.3 cc and 7.3 cc ( $P=0.008$ ,  $P<0.001$ ), respectively. Mean EF increased 3.3%. ( $P=0.000$ ). In carvedilol treated patients LEDD and LESD reduced 2.78 mm ( $P<0.001$ ) and 1.57 mm ( $P=0.045$ ) and LVEDV & LVES reduced 2.3 cc ( $P=0.53$ ) and 7.3 cc ( $P=0.007$ ), respectively, and mean EF Increased 2.2% ( $P=0.004$ ). There were no statistically significant differences between the two groups.

**Conclusion:** In heart failure patients with FC I to III both metoprolol tartrate and carvedilol administration improves symptoms of the disease and LV function. In this study no significant differences were observed between the effects of the two drugs.

**Key Words:** Carvedilol; Metoprolol; Heart failure; Beta blocker

<sup>1</sup> Corresponding Author; Cardiologist; Assistant Professor, Department of Cardiovascular, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran homafalsoleiman@yahoo.com

<sup>2</sup> Cardiologist