

•临床研究•

[文章编号] 1007-3949(2007)15-03-0224-03

静脉应用地尔硫卓和美托洛尔治疗老年心功能衰竭伴心房颤动快速心室率的疗效和安全性比较

叶显华¹, 袁洪², 凌峰¹, 王宁夫¹, 张邢炜¹

(1. 杭州市第一人民医院心内科, 浙江省杭州市 310006; 2. 中南大学湘雅三医院心内科, 湖南省长沙市 410013)

[关键词] 内科学; 心功能衰竭; 心房颤动; 心室率; 地尔硫卓; 美托洛尔; 有效性; 安全性

[摘要] 目的 比较在中重度心功能衰竭伴心房颤动快速心室率的老年患者静脉注射地尔硫卓和美托洛尔控制心室率的有效性和安全性。方法 采用随机单盲方法, 将72例中重度心功能衰竭伴心房颤动快速心室率的老年患者分为2组, 分别给予地尔硫卓和美托洛尔静脉注射, 观察有效率及血压、症状和体征变化。结果 地尔硫卓组有效率为94.6%, 用药前心室率为149±26次/min, 用药后120 min降至97±19次/min, 下降幅度为35%; 美托洛尔组有效率为97.1%, 用药前后心室率分别为150±27、95±18次/min, 下降幅度为37%。两组血压均有下降但多在正常范围, 地尔硫卓组无心功能恶化, 美托洛尔组1例心功能恶化。结论 静脉注射地尔硫卓和美托洛尔均能有效地控制老年中重度心功能衰竭患者的心房颤动快速心室率, 且相对安全。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

A Comparative Study on the Efficacy and Safety of Intravenous Diltiazem and Metoprolol in Elderly Heart Failure Patients with Rapid Atrial Fibrillation

YE Xiarr-Hua, YUAN Hong, LING Feng, WANG Ning-Fu, and ZHANG Xing-Wei

(Department of Cardiology, The First Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310006, China; Department of Cardiology, The Third hospital of Xiangya, Central South University, Changsha 410013, China)

[KEY WORDS] Heart Failure; Atrial Fibrillation; Ventricular Rate; Diltiazem; Metoprolol; Efficacy; Safety

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the efficacy and safety of intravenous diltiazem and metoprolol for treatment of rapid ventricular rate in elderly heart failure (HF) patients with rapid atrial fibrillation. **Methods** A single-blind, randomized study on 72 elderly HF patients with rapid atrial fibrillation was conducted by comparing intravenous diltiazem and metoprolol. **Results** The efficacy was 94.6% in the diltiazem group, and the ventricular rate decreased from 149±26 bpm to 97±19 bpm, with a mean decrease by 35% 120 min after treatment; Simultaneously, the efficacy was 97.1% in the metoprolol group, and the ventricular rate decreased from 150±27 bpm to 95±18 bpm, with a mean decrease by 35%. 3 and 2 patients developed asymptomatic hypotension respectively. No patient developed worsening of HF due to diltiazem, but one patient developed worsening of HF in metoprolol group. **Conclusions** Diltiazem and metoprolol are all efficacious and relatively safe to control the rapid ventricular rate in elderly HF patients with rapid atrial fibrillation.

心功能衰竭伴心房颤动(房颤)快速心室率时, 快速有效地控制心室率, 是治疗心功能衰竭的关键环节之一。由于此时交感神经高度兴奋, 毛花甙C往往疗效不佳。地尔硫卓和美托洛尔是临床常用的控制房颤心室率的药物, 但临床上顾虑其负性变力作用, 应用于中重度心功能衰竭患者(尤其是老年患者)受到限制。本研究旨在比较地尔硫卓和美托洛尔治疗老年中重度心功能衰竭伴房颤快速心室率的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2004年6月至2006年4月在本院住院患者中选择病例, 随机分为2组: 地尔硫卓组和美托洛尔组。入选条件: 年龄≥60岁; 心功能(按NYHA分级)Ⅲ或Ⅳ级; 房颤持续时间超过1h, 静脉注射毛花甙C 0.2 mg或0.4 mg(近1周末用洋地黄者应用0.4 mg) 30 min后心室率仍≥120次/min。排除条件: ①低血压, 收缩压≤100 mmHg和舒张压≤60 mmHg; ②急性肺水肿; ③房颤伴预激综合征显性旁路下传; ④哮喘或支气管痉挛性慢性阻塞性肺病; ⑤未安装心脏起搏器的Ⅲ、Ⅳ度房室传导阻滞或病态窦房结综合征者。共入选72人, 高血压性心脏病29人, 冠心病23人, 心肌病8人, 肺心病6人, 风湿性心瓣膜病

[收稿日期] 2006-07-03 [修回日期] 2006-11-30

[作者简介] 叶显华, 硕士, 副主任医师, 研究方向为心功能衰竭和冠心病介入, 联系电话为13958039023, E-mail为yexianwa@yahoo.com.cn。袁洪, 博士, 主任医师, 教授, 研究方向为高血压和动脉硬化, 联系电话为0731-8638386, E-mail为yuanhong@sina.com.cn。凌峰, 学士, 主任医师, 研究方向为心律失常和心电生理, 联系电话为0571-87065701, E-mail为lingfeng41402@163.com。

5 人, 甲亢性心脏病 1 人。地尔硫卓组入选 37 人, 平均年龄为 71.3 ± 10.6 岁, 男女比例为 23: 14, 心功能 ③级 11 例(29.7%); 美托洛尔组入选 35 人, 平均年龄为 72.1 ± 10.1 岁, 男女比例为 23: 12, 心功能 ③级 10 例(28.6%), 两组患者各项特征具有可比性。

1.2 给药方法

地尔硫卓组: 地尔硫卓注射液(合贝爽, 天津田边制药) 10 mg, 以 10 mL 生理盐水稀释, 5 min 静脉注射, 观察期间(间隔 15 min 以上) 心室率仍 ≥ 120 次/分者再重复 1~2 次, 总剂量不超过 30 mg; 美托洛尔组: 美托洛尔注射液(倍他乐克, 阿斯利康制药) 5 mg 静脉注射, 观察期间(间隔 15 min 以上) 心室率仍 ≥ 120 次/分者再重复 1~2 次, 总剂量不超过 15 mg。所有入选患者均口服地高辛 0.25 mg, 常规口服或静脉应用利尿剂、扩血管药物抗心功能衰竭治疗, 可根据病情需要使用或不使用正性肌力药物米力农静脉滴注。

1.3 监测方法

于用药前及治疗期间, 所有患者均持续心电、血压和末梢血氧饱和度监测, 每 5 分钟记录一次心率、血压、氧饱和度, 直至用药后 120 min。120 min 后每 20~30 min 记录一次心率、血压、血氧饱和度, 同时观察临床表现和其它体征, 持续时间不少于 24 h。

1.4 疗效评价

有效: 心室率降至 100 次/min 以下, 或较基础值下降 $\geq 20\%$, 或转为窦性心律; ④无效: 未达上述要求者。

表 1. 用药前后心率和血压变化

分 组	地尔硫卓组			美托洛尔组		
	心率 (次/min)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	心率 (次/分)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)
给药前	149 ± 26	139 ± 31	76 ± 16	150 ± 27	140 ± 32	76 ± 17
给药后						
5 min	128 ± 24 ^a	131 ± 28	72 ± 14	127 ± 25 ^a	120 ± 24 ^a	76 ± 10
10 min	116 ± 23 ^a	124 ± 24 ^a	70 ± 13	114 ± 22 ^a	114 ± 24 ^a	74 ± 10
15 min	106 ± 22 ^a	120 ± 22 ^a	68 ± 12 ^a	102 ± 21 ^a	110 ± 22 ^a	70 ± 10
30 min	101 ± 24 ^a	118 ± 22 ^a	66 ± 10 ^a	98 ± 20 ^a	120 ± 22 ^a	74 ± 8
60 min	99 ± 21 ^a	116 ± 24 ^a	65 ± 10 ^a	96 ± 20 ^a	120 ± 24 ^a	66 ± 10 ^a
90 min	97 ± 20 ^a	115 ± 22 ^a	65 ± 9 ^a	95 ± 18 ^a	122 ± 22 ^a	66 ± 8 ^a
120 min	97 ± 19 ^a	115 ± 20 ^a	65 ± 8 ^a	95 ± 18 ^a	120 ± 20 ^a	66 ± 8 ^a

a 为 $P < 0.05$, 与给药前比较。

2.3 对心功能的影响

随着心室率的下降, 绝大多数(地尔硫卓组为 100%, 美托洛尔组为 97%) 自觉症状好转, 肺部罗音减少, 心功能得到改善。仅美托洛尔组中有 1 例

1.5 统计方法

所有资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 统计方法用方差分析及 q 检验, 率的比较用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有显著性意义。

2 结果

2.1 有效性

地尔硫卓组总有效率为 94.6%, 用药前心室率为 149 ± 26 次/min, 用药后 120 min 降至 97 ± 19 次/min, 心室率下降幅度为 35%。美托洛尔组总有效率为 97.1%, 用药前心室率 150 ± 27 次/min, 用药后 120 min 心室率降至 95 ± 18 次/min, 下降幅度为 37%。两组心室率用药前后比较差异有显著性($P < 0.001$), 但两组间心室率变化差异无显著性(表 1)。

2.2 对血压的影响

地尔硫卓组用药前收缩压为 139 ± 31 mmHg, 舒张压为 76 ± 16 mmHg, 用药后 120 min 分别降至 115 ± 20 mmHg、 65 ± 8 mmHg; 美托洛尔组用药前收缩压为 140 ± 32 mmHg, 舒张压为 76 ± 17 mmHg, 用药后 120 min 分别降至 120 ± 20 mmHg 和 66 ± 8 mmHg。两组血压治疗前后比较差异有显著性($P < 0.05$), 但两组间血压变化差比较差异无显著性(表 1)。地尔硫卓组中有 3 例出现无症状性低血压, 美托洛尔组中 2 例出现无症状性低血压。

用药(美托洛尔 15 mg) 后 10 h 出现临床心功能恶化, 经过积极药物抢救后好转。但比较两组间心功能恶化的比率差异无显著性。

3 讨论

快速心律失常是诱发和加重心功能衰竭的常见因素之一。对心功能衰竭伴房颤快速心室率的患者,快速有效地控制房颤的快速心室率,保持血流动力学稳定,是治疗心功能衰竭的重要环节。毛花甙C是正性肌力药物,无疑是治疗心功能衰竭伴房颤快速心室率的首选用药,但因其增高迷走神经张力的作用易被激活的交感神经所抵消,大多疗效不佳。

地尔硫卓直接阻滞房室结细胞钙通道,延长其有效不应期,从而降低房颤/房扑心室率。因增加隐匿性传导,地尔硫卓不能用于经房室旁路下传的房颤/房扑。地尔硫卓对心脏的负性频率作用具有二种依赖性:一是剂量依赖性,即在一定范围内剂量越大,心率下降的幅度越大;二是频率依赖性,即起搏频率越快,对心脏慢反应细胞(窦房结、房室结等)的阻滞作用越强,被激活的通道开放愈多或激活刺激频率愈高时,则其阻滞作用越显著^[1]。地尔硫卓对心脏的负性变力作用也呈剂量依赖性,即在一定范围内剂量越大,负性变力作用越强^[2];另外与心功能衰竭的严重程度有关,即心功能衰竭越重,负性变力作用越明显。但总的来说,地尔硫卓的负性变力作用弱于维拉帕米和 β 受体阻滞剂。在使用地尔硫卓后,心室率减慢、左心室舒张期充盈增加、肺循环淤血减轻;并扩张外周血管、降低全身血管阻力、降低血压、明显降低心脏负荷;同时扩张冠状动脉和缓解其痉挛,增加冠状动脉血液灌注,可增强冠心病患者的左心室泵血功能。尽管对心脏做功有抑制作用,但其快速减慢心室率带来的效益超过了负性变力作用带来的弊端,还不至于使充血性心功能衰竭症状进一步恶化,现国内外均有报道可较安全地应用于心功能衰竭伴房颤快速心室率患者^[3-6]。本研究进一步证实其应用于中重度心功能衰竭伴房颤快速心室率的老年患者的安全性和有效性。

美托洛尔是一种选择性 β_1 受体阻滞剂,能延长房室结文氏点及房室结有效不应期,常用于控制房颤心室率。因有潜在的支气管收缩作用,不能用于伴哮喘或支气管痉挛性慢性阻塞性肺气肿的患者。心功能衰竭患者的交感神经大多处于高度兴奋状态(交感风暴),美托洛尔能非常快速有效地降低心功能衰竭伴房颤的快速心室率,同时拮抗交感神经兴奋引起的神经内分泌紊乱。但美托洛尔的负性变力作用较强,不推荐应用于重度心功能衰竭患者,应用于相对稳定的心功能衰竭患者也应从极小剂量开始,逐步缓慢增加剂量。对伴房颤的中重度心功能

衰竭患者,极快和不规则的心室率本身引起急性血流动力学障碍,造成左心室充盈和泵血功能急剧下降,是诱发和加剧心功能衰竭的直接原因。此时快速有效地控制心室率,是治疗的关键环节之一。凌峰等^[7]用美托洛尔注射液 10 mg 稀释后经微泵静注 1 h 治疗心功能衰竭伴快室率房颤取得显著疗效。本研究探索性地通过静脉注射美托洛尔控制老年中重度心功能衰竭伴房颤患者的快速心室率,取得一定经验:一方面证实了其控制快速心室率的有效性,另一方面也说明少数病例有可能出现心功能恶化,虽然与地尔硫卓组比较心功能恶化的比率差异无显著性,但仍提示临床应用于重度心功能衰竭患者需谨慎。建议在足量应用毛花甙C和磷酸二酯酶抑制剂的基础上再使用,将其副作用降至最低。

大量文献表明给予地尔硫卓静注负荷量后需持续静脉维持,作者以往研究亦证实此法可安全有效地应用于老年中重度心功能衰竭伴房颤快速心室率患者^[8,9]。本研究的主要目的是比较美托洛尔在治疗老年中重度心功能衰竭患者伴房颤快速心室率的安全性和有效性是否与地尔硫卓相同或近似,但心室率得到有效控制后如果美托洛尔组仍持续静脉维持,显然与国内外心功能衰竭治疗指南相违背。本研究给药方法参考了向小平等^[4]的报道,结果也相近,缺点是观察时间短。对美托洛尔组复发的病例,参考凌峰等^[7]的方法,是否可以间歇性地给予美托洛尔持续静脉用药值得进一步探讨。

[参考文献]

- Medonald TF. Regulation and modulation of calcium channels in cardiac, skeletal, and smooth muscle cells [J]. *Physiol Rev*, 1994, **74**: 365-367.
- Aristizabal D, Frohlich ED. Calcium antagonists. Cardiovascular pharmacology and therapeutics [M]. New York: Churchill Livingstone, 1994; 185-189.
- Goldenberg IF, Lewis WR, Dias VC, Weir SJ, Ellenbogen KA. Intravenous diltiazem for the treatment of patients with atrial fibrillation on flutter and mode rate to severe congestive heart failure [J]. *Am J Cardiol*, 1994, **74**: 884-889.
- 向小平, 胡大一, 崔亮. 静脉注射地尔硫卓、美托洛尔和毛花甙C控制快速心房纤颤心室率的疗效和安全性的比较[J]. *中华心血管病杂志*, 1995, **23** (增刊): 11-13.
- 向晓平, 胡大一, 洪和秀, 崔亮, 刘岩, 刘士英, 等. 静脉注射地尔硫卓对心功能的影响[J]. *中华心血管病杂志*, 1998, **26** (2): 123-125.
- 地尔硫卓协作组. 静脉应用地尔硫卓与控制心房颤动快速心室率的安全性及有效性评价[J]. *中华心律失常学杂志*, 1998, **2** (1): 7-9.
- 凌峰, 彭文辉, 杨俊, 潘浩, 徐海鹰, 王宁夫. 倍他乐克注射液对快室率房颤伴心衰的疗效观察[J]. *心脑血管病防治*, 2006, **6** (6): 353-355.
- 叶显华, 李佩璋, 王宁夫, 凌峰, 吴欣, 马辉. 地尔硫卓注射液治疗老年心力衰竭伴快速房性心律失常的疗效和安全性研究[J]. *心脑血管病防治*, 2006, **6** (6): 359-361.
- 叶显华, 王宁夫, 凌峰, 李佩璋, 吴欣. 静脉应用地尔硫卓治疗老年重度心力衰竭伴心房颤动快速心室率的疗效和安全性研究[J]. *浙江临床医学*, 2006, **8** (12): 1301-302.

(此文编辑 李小玲)