

· 论著 ·

比索洛尔联合胺碘酮治疗充血性心力衰竭并快速心律失常的疗效观察

张红霞, 何桂钧

(上海松江区中心医院 干部科, 上海 201600)

摘要: 目的 观察比索洛尔联合胺碘酮治疗充血性心力衰竭并快速性心律失常的治疗效果。方法 选择充血性心力衰竭伴快速性心律失常的患者 86 例, 随机分为治疗组 43 例与对照组 43 例。对照组给予胺碘酮, 治疗组在对照组基础上使用比索洛尔。观察并比较两组治疗前后心率(HR), 左心室射血分数(LVEF), 校正后 QT 间期(QTc)和药物不良反应。结果 治疗组临床有效率 86.0%(37/43), 对照组的有效率 62.8%(27/43), 两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组对室上性心律失常及室性心律失常的疗效明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗组治疗前后的心率分别为(90.12±11.20)次/min 和(65.87±8.34)次/min; 而对照组分别为(89.93±10.98)次/min 和(72.23±9.43)次/min。两组治疗后较治疗前心率均明显下降, 但治疗组下降更为明显($P < 0.01$)。治疗组治疗前后 LVEF 分别为(31.34±4.58)% 和(48.03±5.48)%, 对照组分别为(32.03±4.92)% 和(40.38±5.29)%。治疗组治疗前后的 QTc 分别为(401.93±54.30) ms 和(437.37±63.54) ms, 对照组分别为(418.37±58.49) ms 和(487.65±66.48) ms; 两组 LVEF 和 QTc 较治疗前明显增高($P < 0.01$), 但治疗组 LVEF 较对照组增高更为明显($P < 0.01$), 而治疗组的 QTc 增高较对照组少($P < 0.01$)。结论 比索洛尔联合胺碘酮治疗充血性心力衰竭合并快速心律失常疗效显著, 比单独用胺碘酮效果好, 使用安全, 耐受性好, 不良反应少。

关键词: 心力衰竭; 充血性; 心动过速; 胺碘酮; 比索洛尔

中图分类号: R541.61 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-583X(2011)24-2117-04

Effect observation on bisoprolol combined with amiodarone in patients with congestive heart failure and tachyarrhythmia

ZHANG Hong-xia, HE Gui-jun

Department of Cadre, Shanghai Songjiang District Central Hospital, Shanghai 201600, China

ABSTRACT: Objective To investigate the curative effect of bisoprolol combined with amiodarone in patients with congestive heart failure and tachyarrhythmia. **Methods** 86 patients with congestive heart failure and tachyarrhythmia were randomly divided into treatment group (43 cases) and control group (43 cases). In control group, patients were treated with amiodarone; in treatment group, they were treated with bisoprolol in the basis of therapy for control group. Before and after treatment, the markers of heart rate, left ventricular ejection fraction (LVEF), corrected QT interval (QTc) and drug side effects were compared. **Results** The clinical effective rate was 86.0% in treatment group, while that was 62.8% in control group, the difference was statistically significant ($P < 0.01$). The effects of supraventricular arrhythmias or ventricular arrhythmias in treatment group were significantly better than those in control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The heart rates before and after treatment were (90.12±11.20) beats/min and (65.87±8.34) beats/min in treatment group, (89.93±10.98) beats/min and (72.23±9.43) beats/min in control group. After treatment, the heart rates apparently declined in two groups compared with before treatment, but decreased more significantly in treatment group ($P < 0.01$). LVEF before and after treatment were (31.34±4.58)% and (48.03±5.48)% in treatment group, (32.03±4.92)% and (40.38±5.29)% in control group. QTc before and after treatment were (401.93±54.30) ms and (437.37±63.54) ms in treatment group, (418.37±58.49) ms and (487.65±66.48) ms in control group. LVEF and QTc in both groups increased obviously compared with before treatment ($P < 0.01$), however, LVEF in treatment group increased more significantly than that in control group ($P < 0.01$), while QTc in treatment group increased less than that in control group ($P < 0.01$). **Conclusion** The efficacy of bisoprolol combined with amiodarone in patients with congestive heart failure and tachyarrhythmia is very obvious, and the therapy is better than that of amiodarone alone. The therapy is safe, well tolerated with less side effect.

KEY WORDS: heart failure, congestive; tachycardia; amiodarone; bisoprolol

充血性心力衰竭 (congestive heart failure, CHF) 是由于心脏器质性或功能性疾病损害心室充盈和射血能力而引起的一组临床综合征, 是多种心脏病的终末阶段, 是临床较为常见的危重病症, 如何改善 CHF 患者的心肌缺血及抗心律失常是其治疗的关键。本研究运用比索洛尔联合胺碘酮治疗 CHF 伴快速心律失常疗效显著, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 2009年1月至2011年6月在我科住院和门诊就诊的 CHF 伴快速心律失常患者 86 例, 男 52 例, 女 34 例, 年龄 37~88 岁, 平均 (60.2±11.3) 岁。其中缺血性心脏病 52 例, 心脏瓣膜病 18 例, 肺源性心脏病 9 例, 扩张性心肌病 6 例, 病毒性心肌炎 1 例。患者就诊时纽约心脏病协会心功能分级 (NYHA 分级) II~IV 级, 其中心功能 II 级 50 例 (58.1%)、III 级 34 例 (39.5%)、IV 级 2 例 (2.3%)。病例选择标准: ①心率大于 90 次/min; ②左心室射血分数 (LVEF) 小于 50%; ③期前收缩大于 30 次/h, 呈各种快速心律失常心电图表现, 包括室性期前收缩 (51 例)、房性期前收缩 (23 例)、阵发性室上性心动过速 (25 例)、心房纤颤 (27 例)、交界性期前收缩 (6 例) 和短阵室性心动过速 (9 例)。除外以下情况: ①电解质紊乱, 酸碱失调和药物中毒所致心律失常; ②II 度以上房室传导阻滞、窦性心动过缓及窦房传导阻滞等缓慢心律失常及病窦综合征; ③甲状腺功能亢进或减退; ④严重慢性阻塞性肺疾病; ⑤重度二尖瓣关闭不全、主动脉瓣狭窄。所有病例随机分为治疗组 (43 例) 和对照组 (43 例), 两组患者性别、年龄、病因和心律失常类型等方面比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 治疗前停用其他抗心律失常药物 5 个半衰期, 入院后均接受积极的抗心力衰竭治疗, 两组均根据心功能情况采取卧床休息、吸氧、限盐, 并给予洋地黄、利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂等常

规治疗。对照组加用胺碘酮 200 mg 口服, 每日 3 次, 1 周后调整为 200 mg, 每日 2 次, 第 3 周后调整为 200 mg, 每日 1 次, 以后每日 100~200 mg 维持。治疗组在对照组的基础上口服比索洛尔 1.25~5.0 mg, 每日 1 次口服 (起始剂量为 1.25 mg), 患者能耐受后每周剂量增加 1.25 mg, 逐渐增至最大剂量 5 mg, 疗程 4 周。

1.3 疗效判定 显效: 治疗结束后心力衰竭患者的临床症状、体征缓解, 心功能改善 II 级以上, 心律失常基本消失; 有效: 心力衰竭的临床症状、体征部分改善, 心功能提高 I 级以上, 心律失常发作频度较前减少 50% 以上; 无效: 心功能未改善或改善不足 I 级, 临床症状未缓解或加重, 心律失常无变化或出现新的心律失常。

1.4 观察指标 治疗前后进行动态心电图、超声心动图检查, 将 LVEF 和校正后 QT 间期 (QTc) 进行比较。记录药物不良反应。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 15.0 软件处理数据。计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用成组设计的 t 检验, 治疗前后采用配对 t 检验。等级资料采用秩和检验。率的比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 临床疗效 治疗组的临床有效率 86.1%, 对照组的有效率 62.8%, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组对室上性心律失常或者室性心律失常的疗效明显优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1、2。

表 1 两组临床疗效的比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	43	13 (30.2)	24 (55.8)	6 (14.0)	37 (86.1)
对照组	43	8 (18.6)	19 (44.2)	16 (37.2)	27 (62.8)

注: $u_c = 2.276$, $P < 0.05$

表 2 两组室上性心律失常和室性心律失常的疗效分析 [例 (%)]

组别	室上性心律失常					室性心律失常				
	例数	显效	有效	无效	总有效	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	40	13 (32.5)	23 (57.5)	4 (10.0)	36 (90.0)	31	11 (35.5)	17 (54.8)	3 (9.7)	28 (87.1)
对照组	41	8 (19.5)	21 (51.2)	12 (29.3)	29 (70.7)	29	7 (24.1)	12 (41.4)	10 (34.5)	19 (65.5)
χ^2 值			4.742					5.432		
P 值			< 0.05					< 0.05		

2.2 治疗前后的心率、LVEF 和 QTc 的变化 两组治疗后, 较治疗前的心率均明显下降, 但治疗组下降更为明显 ($P < 0.01$); 两组的 LVEF 和 QTc 较治疗

前明显的增高 ($P < 0.01$), 但治疗组的 LVEF 较对照组增高更为明显 ($P < 0.01$), 而治疗组的 QTc 增高较对照组少 ($P < 0.01$), 见表 3。

表3 两组治疗前后心率、LVEF和QTc的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	心率(次/min)		LVEF(%)		QTc(ms)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	43	90.12±11.20	65.87±8.34**	31.34±4.58	48.03±5.48**	401.93±54.30	437.37±63.54**
对照组	43	89.93±10.98	72.23±9.43**	32.03±4.92	40.38±5.29**	418.37±58.49	487.65±66.48**
t值		0.080	3.313	0.673	6.586	0.223	3.715
P值		>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

2.3 不良反应 治疗组7例、对照组5例服药后出现轻度头昏、恶心,未给予任何处理,自行缓解,未影响疗程;监测心电图无诱发心肌缺血、心律失常的证据,检测肝、肾功能均未发现异常变化。

3 讨论

CHF是心肌收缩力减弱和(或)舒张功能障碍,使心排血量不能满足机体代谢需要,导致器官和组织灌注不足,同时出现体循环和(或)肺循环淤血的表现,是各种心脏病的终末阶段,是心脏病患者的主要死亡原因^[1-2]。CHF患者由于存在心肌细胞受损及纤维化,出现折返、触发活动和异位起搏细胞自律性异常增高,心肌细胞的扩张缩短了动作电位时程和不应期。心力衰竭伴室性心律失常易致心源性猝死。心脏猝死约占心力衰竭总病死率的30%~70%,主要与心力衰竭时的快速心律失常有关^[3]。迅速、有效地控制并纠正CHF并发症一直是从事心血管病治疗的医务工作者致力攻克的课题。

目前应用于临床的抗心律失常药物众多,但大多具有不同程度的不良反应。胺碘酮系Ⅲ类抗心律失常药物,同时具有Ⅰ、Ⅱ、Ⅳ类抗心律失常药的电生理效应,其最重要的直接电生理作用是延长动作电位时程、复极时间及不应期,这是通过抑制钾离子外流延长动作电位的2、3相实现的^[4-5]。在心室水平则表现为QT间期延长,常比用药前延长30%,QT间期延长的主要原因是T波时限的增宽,但过度延长时,心室肌不应期的离散度也会增加,致心律失常的作用也会出现^[6]。因此,用药期间需监测体表心电图QT间期,当QT间期延长到550ms时应当减药,延长到600ms时应当停药^[7]。而比索洛尔是第三代的 β_1 受体阻滞剂,对 β_1 受体的亲和力比 β_2 受体强11~34倍^[8-9],与阿替洛尔及美托洛尔相比,有较强的 β_1 受体选择性抑制作用,无内在拟交感活性,生物利用度可达50%,其缩短QT间期,不但可降低器质性心脏病,尤其是心力衰竭伴室性心律失常患者病死率,同时也降低器质性心脏病或不伴心力衰竭时心源性猝死的发生率,由于其有负性肌

力作用,因此,不宜用于急性心力衰竭治疗,适用于器质性心脏病无心力衰竭或慢性心力衰竭或慢性心力衰竭失代偿期治疗,治疗中需从小剂量开始,逐渐滴定剂量直至达到靶剂量^[10]。上述两种药物合用治疗充血性心力衰竭并快速心律失常患者时,首先给予胺碘酮可使其很快达到血药浓度,较快起效控制心律失常、改善心功能,此后胺碘酮片渐减量至停用、比索洛尔渐调整达个体化目标剂量时,由于前者延长QT间期但剂量渐减少,后者缩短QT间期且剂量在增加,从而减少了QT间期延长而继发的心律失常,药物所致脏器毒性等不良反应的发生。本研究显示比索洛尔联合胺碘酮治疗治疗心力衰竭并快速心律失常,疗效显著,治疗组的临床有效率,室上性心律失常或者室性心律失常的疗效明显优于对照组。两组治疗后较治疗前的心率均明显的下降,但治疗组下降更为明显($P < 0.01$);两组的LVEF和QTc较治疗前明显的增高($P < 0.01$),但治疗组的LVEF较对照组增高更为明显($P < 0.01$),而治疗组的QTc增高较对照组少($P < 0.01$)。两组的不良反应均较少,尚能忍受。

综上所述,比索洛尔与胺碘酮联用治疗充血性心力衰竭合并快速心律失常疗效显著,使用安全,耐受性好,不良反应少。但需注意严密观察心率变化,定期复查肝肾功能、电解质、甲状腺功能,以便早期发现和处理相关的不良反应。

参考文献:

- [1] Clarke M, Shah A, Sharma U. Systematic review of studies on telemonitoring of patients with congestive heart failure: a meta-analysis[J]. J Telemed Telecare, 2011, 17(1): 7-14.
- [2] Leykum LK, Parchman M, Pugh J, et al. The importance of organizational characteristics for improving outcomes in patients with chronic disease: a systematic review of congestive heart failure[J]. Implement Sci, 2010, 5: 66.
- [3] Stellbrink C, Auricchio A, Diem B, et al. Potential benefit of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and ventricular tachyarrhythmia[J]. Am J Cardiol, 1999, 83(5B): 143D-150D.

(下转第2122页)

3 讨论

自1975年 Waagstein 等^[3]首次报道成功地应用 β 受体阻滞剂治疗 CHF 以来,这一方面的临床观察已有诸多报道,多数作者认为, β 受体阻滞剂至少能使一个亚性的 CHF 获得较好的疗效,之所以目前仍停留在临床观察阶段,原因是多方面的,其中之一是部分患者不能耐受该药物的负性肌力/心率作用,如能增加这一部分患者对 β 受体阻滞剂的耐受性,则有可能提高用药的安全性,增进疗效。另一方面 CHF 患者存在有甲状腺激素异常的现象,临床早有认识^[4],主要表现为不同程度的 T_3 降低,近半数患者 T_4 也降低, rT_3 增高, TSH 正常。本研究两组患者治疗前均伴有典型的甲状腺激素改变,与其他作者报道的结果一致^[5]。目前认为 CHF 时甲状腺激素水平发生改变的机制可能是:①CHF 时组织缺氧,使 5'-脱碘酶活性降低,致 T_3 生成减少;② CHF 时儿茶酚胺抑制外周组织 T_4 向 T_3 转换;③CHF 时肾血流量减少, rT_3 清除率下降;④CHF 时机体营养缺乏,致甲状腺激素合成减少。近来还认为血浆 T_3 下降可能与原癌基因 C-erbA 过度表达,产生 T_3 高亲和力的核受体数目增多有关。近年来一些学者短期应用甲状腺激素治疗 CHF,使心功能获得明显改善^[6],生活质量显著提高。

因此,如能在 β 受体阻滞剂治疗 CHF 的基础上,短期加用小剂量甲状腺激素,既有利于纠正患者的低 T_3 状态,又可提高患者对 β 受体阻滞剂的耐受性。本研究 M 组中有 3 例出现低血压反应,其中 1 例出现心力衰竭加重;而 MT 组仅 1 例出现一过性低血压,提示小剂量甲状腺激素与美托洛尔合用时,对后者负性肌力/心率确有一定的拮抗效应,可提高患者的耐受性。MT 组患者的心功能改善也明显优于单纯的 M 组, LVEF、CO 明显增加, LVEDV、LVESV 显著降低。同时 MT 组在应用甲状腺激素后, T_3 渐渐接近正常水平,不仅起到了替代作用,还可能包括:

①甲状腺激素的正性肌力和美托洛尔的负性肌力作用在一定程度上相互抵消;②降低外周血管阻力,减轻心脏后负荷;③甲状腺激素引起心肌的生理性肥厚有助于改善 CHF 患者的心功能。且 MT 组患者没有 1 例发生甲状腺中毒症状,也没有诱发心绞痛和心律失常,为了防止发生甲状腺功能亢进的可能,故临床上诸多学者^[7-8]建议:根据血浆甲状腺激素水平,对于 CHF 患者应用甲状腺激素治疗要掌握小剂量、短疗程原则,同时要注意:①与常规抗心力衰竭疗法联合使用;②剂量宜小,疗程要短;③密切检测甲状腺激素浓度;④一旦出现不良反应,应立即减量或停药。因本研究病例较少,用药时间较短,确切临床意义尚有待于长期观察,但初步结果表明,联用小剂量甲状腺激素有利于减轻 β 受体阻滞剂的早期不良反应,增加治疗的安全性和患者的耐受性,值得临床推广。

参考文献:

- [1] Pingitore A, Lervasi G. Thyroid function and heart failure: from the new clinical evidences to the potential therapeutical implications[J]. Recent Prog Med, 2005, 96(11):535-541.
- [2] 齐欣,孙跃民,万征,等.急性冠脉综合征患者血清甲状腺激素变化及意义[J].中国慢性病预防与控制,2010,18(1):52-54.
- [3] Waagstein F, Hjalmarson A, Waagstein F, et al. Effect of chronic beta adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy[J]. Br Heart J, 1975, 37(10):1022-1035.
- [4] 王进,宁艳丽,武志芳,等.不同心功能分级慢性心力衰竭患者甲状腺激素改变的临床意义[J].中西医结合心脑血管病杂志,2009,7(8):968-969.
- [5] 吴远先,张成武.甲状腺激素在充血性心力衰竭中的变化及意义[J].实用心脑血管病杂志,2010,18(4):403-404.
- [6] 王晓霞,黄伟.小剂量甲状腺素对老年慢性心力衰竭伴低甲状腺素水平患者心功能的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2005,7(2):100-102.
- [7] 王立志,孔祥泉,王美丽,等.小剂量甲状腺素治疗慢性心力衰竭的临床研究[J].中华心血管病杂志,2002,30(8):468.
- [8] 张崇新,王琼.小剂量甲状腺激素治疗慢性心力衰竭的临床观察[J].华北煤炭医学院学报,2008,10(4):482.

收稿日期:2011-03-09 修回日期:2011-08-22 编辑:姜恒丽

(上接第 2119 页)

- [4] 祝聪聪,陈志坚,刘坤,等.胺碘酮与普罗帕酮治疗阵发性心房颤动的疗效比较[J].临床荟萃,2008,23(1):50-51.
- [5] 王蔓莉,李丽华,赵红,等.胺碘酮治疗室性心律失常对心室复极的影响[J].临床荟萃,2007,22(21):1529-1530.
- [6] Papiris SA, Triantafyllidou C, Kolilekas L, et al. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity[J]. Drug Saf, 2010, 33(7):539-558.
- [7] Marot A, Morelle J, Chouinard V A, et al. Concomitant use of simvastatin and amiodarone resulting in severe rhabdomyolysis: a case report and review of the literature[J].

Acta Clin Belg, 2011, 66(2):134-136.

- [8] Papadopoulos DP, Papademetriou V. Low-dose fixed combination of bisoprolol/hydrochlorothiazide as first line for hypertension: a review of the rationale and clinical evidence[J]. Angiology, 2009, 60(5):601-607.
- [9] 李卫,苏晓灵,常容.比索洛尔对慢性肺源性心脏病心力衰竭患者血气指标的影响[J].临床荟萃,2007,22(1):50-51.
- [10] McGavin JK, Keating GM. Bisoprolol: a review of its use in chronic heart failure[J]. Drugs, 2002, 62(18):2677-2696.

收稿日期:2011-07-01 修回日期:2011-08-11 编辑:姜恒丽