

静脉注射美托洛尔对快室率房颤伴心衰的疗效观察

凌峰,杨俊*,彭文辉,潘浩,徐海鹰,王宁夫,李佩璋,张邢炜,吴欣(浙江省杭州市第一人民医院心内科,杭州 310006)

摘要:目的 探讨静脉注射美托洛尔对房颤快速心室率伴心衰的疗效及安全性。方法 对房颤快室率伴心衰的患者经常规治疗,观测 0.5 h,如心率仍 $>100 \text{ beat} \cdot \text{min}^{-1}$,血压 $\geq 100/60 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)以上的患者,随机分三组,1组为美托洛尔注射液 10 mg 稀释后经微泵静注(微泵组)1 h;2组为美托洛尔注射液 5 mg,10 min 缓慢静脉推注(推注组),观察 10

作者简介:凌峰,男,主任医师 * 通讯作者:作者简介:杨俊,女,主治医师

Tel: 13777486380

E-mail: feitian_bird@163.com

m in, 如心率仍大于 $100 \text{ beat} \cdot \text{min}^{-1}$, 血压 $\geq 90/60 \text{ mmHg}$ 则再重复给药一次; 3组为生理盐水对照组。当心率 $\leq 60 \text{ beat} \cdot \text{min}^{-1}$, 血压 $< 90/60 \text{ mmHg}$ 时停止; 各组静注药物前及开始给美托洛尔注射液或生理盐水后 1 h, 观察症状、体征、心率、血压、肺部罗音、血流动力学和 ANP、BNP 等指标。结果 静脉注射美托洛尔后大多数患者心衰症状、体征明显改善, 心率、BNP 和 ANP 显著下降且比对照组明显, 收缩压、舒张压有所降低但与对照组无显著差异, 无创心功能参数中 CO, SI, SV, LVET 显著增加并且比对照组明显。结论 美托洛尔静脉注射治疗快室率房颤伴心衰是有效和安全的。

关键词: 美托洛尔; 静脉注射; 房颤; 心力衰竭

中图分类号: R972 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2008)02-0161-04

Observation of Effectiveness and safety of Intravenous Metoprolol on Atrial Fibrillation of Rapid Ventricular Rates with Heart Failure

LING Feng, YANG Jun^{*}, PENG Wen-hui, PAN Hao, XU Hai-ying, WANG Ning-fu, LI Pei-zhang, ZHANG Xing-wei, WU Xin (Department of Cardiology, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effectiveness and safety of intravenous metoprolol on the patients with atrial fibrillation of rapid ventricular rates complicated by heart failure. **METHODS** Patients with atrial fibrillation of rapid ventricular rates complicated by heart failure, who were treated by heart failure therapy regularly for half an hour, were divided into three groups, whose heart rate was above 100 beats/min and blood pressure was above $100/60 \text{ mmHg}$. The first group was administered Metoprolol 10 mg by minipump in an hour; the second group was administered metoprolol 5 mg in 10 minutes by injection directly, adding other 5 mg if heart beats was still above $100 \text{ beats} \cdot \text{min}^{-1}$ and blood pressure was above $100/60 \text{ mmHg}$ after 10 minutes; the third group was administered normal saline as the control group. If either ventricular rate was down to $60 \text{ beats} \cdot \text{min}^{-1}$ or blood pressure was down to $90/60 \text{ mmHg}$, experiments would be terminated. Symptom, physical sign, heart rate, blood pressure, parameters of haemodynamics, blood BNP and ANP were observed at 0 hour and 1 hour after injection of metoprolol or normal saline. **RESULTS** The clinical symptom and physical sign were improved significantly in both intravenous metoprolol treated groups. Compared with control group, the heart rate and BNP of both intravenous metoprolol treated groups were decreased significantly ($P < 0.05$), the decrease of blood pressure in both intravenous metoprolol treated groups was not statistically significant compared with control group. In the parameters of haemodynamics, CI, CO, SV, SI, LVET were increased significantly in minipump group compared with the control group ($P < 0.05$), but the injection group did not have the similar effect. **CONCLUSION** Intravenous metoprolol is effective and safe for the management of rapid ventricular rates of atrial fibrillation with heart failure.

KEY WORDS: Metoprolol injection; atrial fibrillation; heart failure

近年来 β 受体阻滞剂治疗慢性充血性心力衰竭(CHF)日益受重视。多中心大规模临床试验的结果证实, β 受体阻滞剂不仅可以改善慢性 CHF 患者的症状, 而且也改善预后, 减少病死率, 提高生存率^[1]。目前静脉注射美托洛尔已被广泛用于急性心肌梗死、心绞痛、高血压、严重心律失常等疾病的治疗, 其疗效和安全性已得到认可。笔者对快室率房颤伴心力衰竭在常规治疗的基础上, 采用静脉注射美托洛尔治疗以观察其疗效及安全性, 并比较不同静脉给药方式的差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2004年6月至2006年4月在我院心内科因快室率房颤伴心力衰竭住院患者。接受常规抗心衰治疗后心率仍 $> 100 \text{ beat} \cdot \text{min}^{-1}$ 的患者列为入选对象。如有下列情况者均不入选: ①支气管哮喘; ②病态窦房结综合征; ③急性肺水肿发作; ④严重浮肿; ⑤预激综合征。共入选 90 例, 年龄 33 岁 ~ 93 岁, 平均 (65 ± 23) 岁。其中男性 42 例, 女性 48 例; 病因为单纯高血压 14 例, 单纯冠心病 20 例, 风心病 8 例, 扩心 10

例, 冠心病合并高血压 38 例; 心功能分级(NY 分级): II 级 32 例, III 级 37 例, IV 级 21 例。心超检查左室舒张末直径(LVDd) $(5.46 \pm 0.73) \text{ cm}$, 左室收缩末直径(LVDs) $(3.51 \pm 0.29) \text{ cm}$, 左房直径(LVAs) $(4.28 \pm 0.32) \text{ cm}$, 射血分数(EF) 0.54 ± 0.05 。

1.2 方法

所有因房颤快室率伴心力衰竭住院患者, 接受常规治疗, 包括利尿剂(呋塞米注射液 20 mg 静脉注射)、硝酸酯类(单硝酸异山梨酯注射液 20 mg 稀释后缓慢静滴), 毛花苷丙(0.2 mg 稀释后缓慢静脉注射)等, 观察 0.5 h, 对心率仍 $> 100 \text{ beat} \cdot \text{min}^{-1}$, 血压 $\geq 100/60 \text{ mmHg}$ 以上的患者, 随机分 3 组, 1 组 ($n = 30$) 为微泵组: 美托洛尔注射液 10 mg , 用生理盐水稀释后经微泵静注 1 h; 2 组 ($n = 30$) 为推注组: 美托洛尔注射液 5 mg , 10 min 缓慢静脉推注, 观察 10 min 如心率仍大于 $100 \text{ beat} \cdot \text{min}^{-1}$, 血压 $\geq 90/60 \text{ mmHg}$ 则再予以美托洛尔 5 mg , 10 min 缓慢静脉推注; 1 组和 2 组 ($n = 60$) 合为治疗组。3 组 ($n = 30$) 为对照组: 生理盐水 20 mL 缓慢静脉推注。当

患者心率 $\leq 60 \text{ beat} \cdot \text{min}^{-1}$ 或 (和) 血压 $< 90/60 \text{ mmHg}$ 时停止静注。各组静脉给药前及开始给美托洛尔注射液或 NS 1 h 后, 观察症状、体征、心率、血压、血流动力学指标和血清 BNP(脑钠肽)、ANP(心钠肽) 等指标。

血流动力学监测(采用 CardioDynamics 公司数字化无创血流动力学监测系统), 监测指标有: 心脏指数 (Cardiac index, CI)、心输出量 (Cardiac Output, CO)、每搏指数 (Stroke Index, SI)、每搏输出量 (Stroke Volume, SV)、外周血管阻力指数 (Systemic Vascular Res. Index, SVRI)、外周血管阻力 (Systemic Vascular Res, SVR)、加速指数 (Acceleration Index, ACI)、速度指数 (Velocity Index, VI)、胸腔液体量 (Thoracic Fluid Content, TFC)、左室射血时间 (Left Ventricular Ejection Time, LVET)。其中 ACI 和 VI 反映心肌收缩力, TFC 反映心脏前负荷。由于心房颤动时, 心率绝对不规则, 为减少取样误差, 本研究测定的上述各项无创血流动力学指标为半分钟平均值。

ANP(心钠肽) 试剂盒购自解放军总院科技开发中心研究所, 测定采用放射免疫分析法, γ 测量仪为上海核所日光电有限公司 SN-695B 型放免 γ 测量仪。BNP(脑钠肽) 试剂盒购自 AXSYM 公司 (批号: 19520HN00), 测定采用微粒子酶免分析法, 使用 AXSYM 全自动化学发光分析仪。

1.3 观察指标

症状、体征、心率、血压、无创血流动力学参数和血清 BNP、ANP。

1.4 统计方法

各数值均以 $\bar{x} \pm s$ 表达。其中治疗组症状缓解例数与对照组比较采用卡方检验, 各用药组自身前后比较采用配对 t 检验, 微泵组、静推组与对照组用药前后差异比较采用协方差分析。并将微泵组和推注组组合为治疗组与对照组进行用药前后自身前后变化和组间变量比较。所有统计均采用双侧检验, $P \leq 0.05$ 以为差异有统计学意义。所有数据采用 SPSS 12.0 版统计软件进行处理。

2 结果

2.1 症状、体征比较: 美托洛尔静脉注射后所有患者均未有心衰加重, 并且由于心率的减少, 心悸、胸闷、气促缓解, 与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。其中微泵组 (1 组) 和推注组 (2 组) 各有 1 例出现干啰音, 但与对照组比较无统计学意义, 气急情况并未加重。

2.2 心率血压变化比较

治疗组 (1+2 组) 用药前后对比, 心率明显下降幅度达 $26 \text{ beat} \cdot \text{min}^{-1}$ ($P < 0.01$), 与对照组 (3 组) 下降幅度 $4 \text{ beat} \cdot \text{min}^{-1}$ 相比差异有显著统计学意义 ($P < 0.01$); 1 组、2 组自身前后对比, 心率明显下降并有显著统计学意义 ($P < 0.01$), 分别与 3 组组间比较心率下降之差异有显著统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗组用药后比用药前收缩压和舒张压也降低 ($P < 0.05$), 幅度 $6/6 \text{ mmHg}$, 但与对照组下降幅度 $1/1 \text{ mmHg}$ 相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 1 组、2 组自身前后对比, 收缩压和舒张压也下降 ($P < 0.05$), 分别与 3 组组间比较

血压下降之差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 无创血流动力学指标变化比较

治疗组用药前后对比, CI, SI, SV 和 LVET 增加 ($P < 0.05$), CO 显著增加 ($P < 0.01$), SVRI 降低 ($P < 0.05$); 治疗组与对照组组间比较, CO, SI, SV 和 LVET 增加之差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其余无创血流动力学参数变化不大。其中 1 组自身前后比较, CI, CO, SV 和 LVET 增加 ($P < 0.05$), SI 显著增加 ($P < 0.01$); 1 组与 3 组组间比较, CI, CO, SV 和 LVET 增加之差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组则未见类似的效应 ($P > 0.05$)。

2.4 ANP, BNP 变化比较

治疗组用药前后自身比较 ANP, BNP 明显下降, 与对照组比较下降更明显。其中微泵组和推注组自身前后比较和用药后与对照组比较仅 BNP 明显下降, ANP 则未见下降。

3 讨论

快速房颤时, 心脏舒张期缩短, 心充盈量减少使心输出量减少, 心室率过快使心肌氧耗量增加, 造成心脏负荷加重, 对心衰患者产生不利影响, 尤其是心功能不全伴房颤快室率时。对此类患者的治疗首先要控制心室率, 才能较好的改善血流动力学。临床上常采用西地兰静脉注射减慢心率, 但效果并不理想^[2-3], 而且剂量不易掌握, 尤其用于老年人, 特别对交感神经张力增高引起的房颤快速心室率疗效差^[4]。 β 受体阻滞剂能使房室结有效不应期和传导时间延长, 能抑制肾上腺素能的刺激, 减慢心室率, 当交感神经张力增高尤其伴有交感风暴导致血压及心率明显增高时效果更显著。但由于它有负性肌力作用, 在严重左室功能不全的患者应当慎用或禁用, 尤其是心脏收缩功能不全伴明显水钠潴留时^[5]。

口服美托洛尔对心力衰竭伴房颤的疗效已得到充分肯定, 美托洛尔片剂联合地高辛治疗充血性心衰伴房颤快室率在临床上也已广泛应用^[6-7]。笔者应用静脉注射美托洛尔治疗房颤快室率伴心衰的患者, 心超未提示患者有严重收缩功能不全, 但是许多患者心衰症状明显, 提示大多为舒张功能不全或以舒张性心功能不全为主的混合性心衰。研究中未发现患者出现心功能恶化或明显的心动过缓现象, 虽然收缩压、舒张压有所下降 ($P < 0.05$), 但用药后收缩压仍在 120 mmHg 以上, 保证了重要器官的血供。除 2 例出现了干啰音但临床症状未见加重外, 余均未出现其他严重不良反应。

无创血流动力学监测的各项指标中, 治疗组用药前后对比, 反映心输出量的指标如 CI, CO, SI, SV 和 LVET 显著增加, 其中微泵组自身前后比较, 明显增加 CI, CO, SI, SV 和 LVET, 且与对照组比较组间变量更明显, 推注组则未见类似的效应。推测是房颤快室率伴心衰时心室容量较心衰伴正常心率时小, 心脏前负荷仍处于 Starling 曲线升段, 随着心室率减慢, 心室容量增加, 通过 Starling 机制使心输出量增加, 同时心室舒张末期压力下降致使肺组织淤血减轻, 降低肺毛细血管嵌压。这种血流动力学效应机制在微泵组更明显, 其机制尚不清楚, 可能的原因是微泵给药单位时间内剂量较小, 减慢心室率的同时对心肌收缩力抑制不很明显, 而推注

时短时间剂量比微泵给药大,是否对心肌收缩力抑制稍大一些,因而抵消了心率减慢所引起的心输出量增加所致。反映心肌收缩力指标 ACI没有显著下降,最大可能是静脉注射美托洛尔的剂量和浓度较小而不至于产生心肌收缩力明显抑制。而且,微泵组用药剂量均为 10 mg,静推组剂量有 5 mg 和 10 mg 两种,可能剂量增加和缓慢匀速静脉给药能够获得更好的疗效。故静脉注射美托洛尔,掌握合适的剂量和单位时间的给药速度,用于房颤快速心室率伴心衰时,不会明显抑制心功能,相反通过心功能的改善而降低外周血管阻力,进一步增加每搏输出量来改善心衰患者的血流动力学,用于心功能不全合并房颤快速心室率是安全和有效的。

循环利钠肽家族由心钠肽 (ANP)、脑钠肽 (BNP)、C-型利钠肽 (CNP)组成,其中 ANP 和 BNP 分别由心房和心室分泌。ANP 在心房负荷过重或扩张时分泌增加,主要反映肺血管压力的变化。引起 BNP 释放的刺激是左室壁张力的改变和容量负荷改变,因此 BNP 反映心室功能改变更敏感,更具特异性^[8]。BNP 的半衰期很短 (22 min),可以比较准确的反映当时心室的负荷情况^[9]。通常,随着心衰症状加重, LVEF 的降低, BNP 水平增加。国外研究表明,左心功能不全患者中,随着心功能严重程度增加,血浆 BNP 水平增加^[10],并随治疗后心衰减轻而下降^[11-12]。本研究中入选患者 BNP 平均值为 $(935.54 \pm 102.87) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$,说明心衰程度较重。在使用静脉注射美托洛尔后未见 ANP, BNP 增加,相反呈下降趋势,尤以 BNP 下降明显。本结果说明静脉注射美托洛尔房颤快速心室率伴心衰时,没有因心肌收缩力抑制导致室壁张力及肺毛细血管嵌压明显增加,反而显示具有改善心脏功能,包括收缩和舒张功能的作用。

笔者还比较两种静脉给药方式的疗效和安全性,两种方式都未表现出严重的不良反应。微泵组显示出更明显的血流动力学效应, BNP 下降更明显。通过本组观察认为静脉注射美托洛尔治疗房颤快速心室率伴心衰是有效和安全的,可达到减慢心室率,改善血流动力学的作用。无论是微泵还是一般静脉推注给药均有较好的疗效,其中微泵给药更方便,有更好的血流动力学效应。本研究所选病例相对较少,观察时间较短,对其进一步的疗效和安全性评价还需要扩大样本量,延长观察时间来确定。

REFERENCES

- [1] MIDDLEKAUFF H R, STEVENSON W G, STEVENSON L W. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure: a study of 390 patients[J]. *Circulation*, 1991, 84(1): 40-48.
- [2] FANG Q, ZHU W L, CHENG K A, *et al*. Metoprolol for ventricular rate control of paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Chin Circ J* (中国循环杂志), 1998, 13(6): 358-359.
- [3] FALK K H, LEAVITT J T. Digoxin for atrial fibrillation: A drug whose time has gone[J]. *Ann Intern Med*, 1991, 114(7): 573-575.
- [4] XIE S L, XIANG X P, LIU J X, *et al*. Intravenous metoprolol and cedilanid for rapid atrial fibrillation[J]. *Chin J Arrhyth* (中华心律失常学杂志), 2000, 4(1): 42.
- [5] DAIG Z. Guideline for treatment of chronic systolic heart failure [J]. *Chin J Cardiol* (中华心血管病杂志), 2002, 30(1): 7-23.
- [6] LI Y Y, SONG Y Z. Clinical observation of digoxin and metoprolol in treatment of congestive heart failure with atrial fibrillation[J]. *Med Inf* (医学信息杂志), 2004, 17(3): 176-177.
- [7] ZHANG Y. The efficacy and safety of the therapy using betaloc combined with digoxin for rapid atrial fibrillation in rheumatic heart disease[J]. *South China J Cardiovasc Dis* (岭南心血管病杂志), 1988, 4(4): 258-260.
- [8] YASUE H, YOSHIMURA M, SUMIDA H, *et al*. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure[J]. *Circulation*, 1994, 90(1): 195-203.
- [9] Marc Vandenheden, Jozef Bartunek, Marc Goethals. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects[J]. *Eur J Heart Failure*, 2004, 6(3): 261-268.
- [10] LUKOWICZA T V, FISCHERA M, HENSEB H W, *et al*. BNP as a marker of diastolic dysfunction in the general population: Importance of left ventricular hypertrophy[J]. *Eur J Heart Failure*, 2005, 7(4): 525-531.
- [11] GOENNING B A, NILSSON J C, SONDERGAARD L, *et al*. Evaluation of impaired left ventricular ejection fraction and increased dimensions by multiple neurohumoral plasma concentrations[J]. *Eur J heart failure*, 2001, 3(6): 699-708.
- [12] ZHAO L, WU X S, HAN Z H, *et al*. Clinical evaluation of patients with heart failure by B-type natriuretic peptide[J]. *Chin J Cardiol* (中华心血管病杂志), 2004, 32(1): 51-52.

收稿日期: 2007-03-27