

• 临床研究 •

慢性心力衰竭急性失代偿患者口服小剂量 β 受体阻滞剂的血流动力学变化

陈崔敏, 张健, 韦丙奇, 刘冰, 黄燕, 安涛, 苏文亭

【摘要】 目的 探索口服 β 受体阻滞剂对慢性心力衰竭急性失代偿患者的血流动力学的影响。方法 将应用Swan-Ganz导管监测治疗的慢性心力衰竭急性失代偿患者按照是否在使用 β 受体阻滞剂分成 β 受体阻滞剂组和无 β 受体阻滞剂组,对比分析院内死亡率、住院时间、住监护室时间及血流动力学监测指标。结果 共152例患者,男127例,女25例, β 受体阻滞剂组131例,无 β 受体阻滞剂组21例, β 受体阻滞剂组与无 β 受体阻滞剂组的性别、年龄、NYHA心功能分级、心率、血压、病因、伴随疾病、用药情况等基线资料基本一致。两组间 β 受体阻滞剂的使用不会增加院内死亡率($P=0.14$),延长住院时间($P=0.54$)及住监护室时间($P=0.716$)。对肺毛细血管楔压、心指数、肺血管阻力指数、体循环阻力指数等的影响无统计学差异,能明显降低肺动脉收缩压($P=0.018$)、肺动脉舒张压($P=0.031$)、平均肺动脉压($P=0.042$)、肺血管阻力($P=0.044$)、中心静脉压($P=0.000$)。结论 口服低剂量的 β 受体阻滞剂不会恶化慢性心力衰竭急性失代偿患者血流动力学状态,在心率较快,血压可耐受的情况下可谨慎地使用。

【关键词】 心力衰竭;肾上腺素 β 受体拮抗剂;医院死亡率

【中图分类号】 R541.6

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2010)03-04

Hemodynamic change in patients with acutely decompensated chronic heart failure undergoing low-dose of oral administration of beta-blocker

CHEN Quemín, ZHANG Jian, WEI Bingqi, et al

Heart Failure Care Unit, Emergency & Intensive Care Center, Cardiovascular Institute and Fuwai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing 100037, China

【Abstract】 Objective To evaluate the hemodynamic effect of oral administration of beta-blocker in patients with acutely decompensated chronic heart failure. Methods Acutely decompensated chronic heart failure patients who had Swan-Ganz catheter were divided into beta-blocker group and no-beta-blocker group according to whether beta-blocker was used. The data, including hospital mortality, length of hospital stay, length of intensive care unit stay and hemodynamic parameters, were compared between the two groups. Results Totally 152 patients (127 males, 25 females) were included. There were 131 patients in beta-blocker group and 21 patients in no-beta-blocker group. There was no significant difference between two groups in baseline data, such as sex, age, NYHA functional class, heart rate, blood pressure, etiology of heart failure, medical history and medications, and so on. Oral administration of beta-blockers did not prolong total length of hospital stay ($P=0.54$), length of intensive care unit stay ($P=0.716$) or increase hospital mortality ($P=0.14$). Beta-blockers decreased pulmonary artery systolic pressure ($P=0.018$), pulmonary artery diastolic pressure ($P=0.031$), mean pulmonary arterial pressure ($P=0.042$), pulmonary vascular resistance ($P=0.044$) and central venous pressure ($P=0.000$). Conclusion Oral administration of low dose of beta-blockers does not exacerbate the hemodynamic parameters in patients with acutely decompensated chronic heart failure, which may not be forbidden in case with tolerable blood pressure and faster heart rate.

【Key words】 heart failure; β -adrenergic receptor antagonists; hospital mortality

近几十年,对于慢性收缩性心力衰竭的病理和 病理生理机制的认识,特别是对交感神经系统和肾

项目基金:国家十一五支撑项目(2006BA101A04)资助

作者单位:100037 北京市,北京协和医学院 中国医学科学院 阜外心血管病医院 心血管病研究所 急重症中心心衰病房

通讯作者:张健, E-mail: zhangjian62@medmail.com.cn

万方数据

素-血管紧张素-醛固酮系统在其中所起的作用有了很大的进步^[1]。血管紧张素转换酶抑制剂^[2]、血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂^[3,4]、醛固酮受体拮抗剂^[5]和β受体阻滞剂^[6~9]能降低患者的死亡率已是共识,但在急性失代偿期是否使用、怎样使用β受体阻滞剂尚存在有很大的争议,本研究回顾性地分析了阜外医院心力衰竭重症监护病房应用 Swan-Ganz 导管监测治疗的慢性心力衰竭急性失代偿患者的临床资料,探索β受体阻滞剂对慢性心力衰竭急性失代偿患者血流动力学、住院时间及住监护室时间的影响。

1 方法

1.1 研究对象 2005年6月至2008年6月间在阜外医院心力衰竭重症监护病房住院并在入院后24 h内行 Swan-Ganz 导管血流动力学检查的慢性心力衰竭急性失代偿患者,年龄在18~80岁且NYHA心功能分级Ⅲ~Ⅳ级的患者。排除瓣膜性心脏病术前患者、限制型心肌病患者、急性心肌梗死患者、休克患者、及合并急性脑梗死、脑出血、呼吸衰竭患者。

1.2 方法 按照患者进行 Swan-Ganz 导管检查时是否口服β受体阻滞剂分两组:β受体阻滞剂组和无β受体阻滞剂组。其中无β受体阻滞剂组患者为未规范治疗或初次诊治未能使用β受体阻滞剂患者,β受体阻滞剂组是入院前已确诊为慢性心力衰竭并规范使用β受体阻滞剂,此次心力衰竭加重入院后未停用者。收集患者的临床资料如:住院时间、住监护室时间、出院情况、性别、年龄、心率、血压、病因、伴随疾病、用药情况、既往史、NYHA心功能分级、超声结果等。患者放置 Swan-Ganz 导管时获取的血流动力学指标如:心率、平均动脉压、中心静脉压、肺动脉压、肺动脉毛细血管楔压、心输出量、心指数、体循环阻力指数、肺循环阻力指数。其中β受体阻滞剂组所用β受体阻滞剂包括卡维地洛83例,剂量为(12±10) mg/d、比索洛尔12例,剂量为(3±2) mg/d、阿替洛尔9例,剂量为(15±9) mg/d和美托洛尔27例,剂量为(28±16) mg/d,均为低于欧洲心力衰竭指南要求目标剂量使用,其余治疗均是按规范抗心力衰竭治疗,包括休息、吸氧、应用洋地黄、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、抗心律失常药物、消除心力衰竭诱因等综合措施^[9]。

1.3 统计学方法 用 SPSS11.5 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,因两组间样本量相差较大,行方差齐性检验,方差齐性者组间比较用独立样本 t 检

验,方差不齐性者组间比较用独立样本 t' 检验。计数资料以百分数表示,两组间比较采用卡方检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般资料(表1) 共入选152例患者,男127例(83.6%),女25例(16.4%),年龄

表1 患者入院时的一般临床资料

项目	β受体阻滞剂组 (n=131)	无β受体阻滞剂组 (n=21)	P值
一般情况			
男性[例(%)]	110(84.0)	17(81.0)	0.729
年龄(岁)	49±14	54±15	0.866
体表面积(m ²)	1.79±0.22	1.65±0.21	0.547
NYHA Ⅳ级[例(%)]	59(45.0)	14(66.7)	0.066
心率(次/min)	79±15	77±18	0.919
收缩压(mmHg)	105±16	102±19	0.774
舒张压(mmHg)	71±12	68±11	0.738
病因[例(%)]			0.215
扩张型心肌病	94(71.8)	10(47.6)	
缺血性心肌病	26(19.8)	5(23.8)	
瓣膜性心脏病术后	11(8.4)	6(28.6)	
伴随疾病[例(%)]			
既往心肌梗死	20(15.3)	4(19.0)	0.666
心律失常	87(66.4)	14(66.7)	0.982
房颤	26(19.8)	6(28.6)	0.378
室速	24(18.3)	3(14.3)	0.646
高血压	29(22.1)	6(28.6)	0.516
糖尿病	23(17.6)	4(19.0)	1
高脂血症	25(19.1)	1(4.8)	0.128
用药情况[例(%)]			
地高辛	110(84.0)	19(90.5)	0.416
利尿剂	130(99.2)	20(95.2)	0.219
螺内酯	124(94.7)	18(85.7)	0.168
ACEI/ARB	101(77.1)	13(61.9)	0.135
硝普钠	66(50.4)	14(66.7)	0.165
多巴胺	63(48.1)	16(76.2)	0.017
吸烟[例(%)]	75(57.3)	10(47.6)	0.409
肥胖史[例(%)]	12(9.2)	1(4.8)	0.503
超声结果			
LVEF(%)	28±8	33±10	0.01
LVEDD(mm)	72±11	63±10	0.000

注:1 mmHg=0.133 kPa。ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂;ARB:血管紧张素受体拮抗剂;LVEF:左室射血分数;LVEDD:左心室收缩末期径

(50±14)岁。其中出院时存活147例;死亡5例,总院内死亡率为3.3%。使用β受体阻滞剂131例(86.2%);未使用β受体阻滞剂21例(13.8%)。病因主要为扩张型心肌病104例(68.4%),缺血性心肌病31例(20.34%),瓣膜性心脏病术后17例(11.2%),NYHA心功能分级Ⅲ级79例(52.0%),Ⅳ级73例(48.0%)。体表面积为(1.77±0.22)m²;住院时间(23±26)d;住监护室时间(12±16)d。β受体阻滞剂组与无β受体阻滞剂组的性别、年龄、NYHA心功能分级、心率、收缩压、舒张压、病因、伴随疾病、用药情况等基线资料基本一致,无β受体阻滞剂组中多巴胺使用较用药组多,多为血压偏低,心率较慢不宜使用β受体阻滞剂的患者,但患者无末梢循环障碍表现,对血流动力学参数影响不大。而β受体阻滞剂组的左室射血分数较无β受体阻滞剂组低且左心室收缩末期内径较无β受体阻滞剂组高。

2.2 两组患者血流动力学指标和住院时间、住监护室时间和死亡率的比较(表2) 使用独立样本t检验、

表2 两组血流动力学指标和住院时间、死亡率的比较

项目	β受体阻滞剂组 (n=131)	无β受体阻滞剂组 (n=21)	P值
住院时间(d)	24±27	20±18	0.540
住监护室时间(d)	12±17	13±9	0.716
院内死亡率[例(%)]	3(2.3)	2(9.5)	0.140
心率(次/min)	77±14	80±16	0.407
收缩压(mmHg)	103±17	105±16	0.542
舒张压(mmHg)	68±12	67±9	0.580
平均动脉压(mmHg)	79±13	79±10	0.940
肺动脉收缩压(mmHg)	45±18	53±20	0.018
肺动脉舒张压(mmHg)	20±10	25±11	0.031
平均肺动脉压(mmHg)	29±12	35±14	0.042
心输出量(L/min)	4.4±1.2	4.2±1.7	0.530
心指数[L/(min·m ²)]	2.5±0.6	2.4±0.8	0.447
心搏量(ml)	58±21	53±24	0.240
心搏指数(ml/m ²)	33±10	31±14	0.457
肺血管阻力(dyne·s/cm ²)	184±141	256±203	0.044
肺血管阻力指数(dyne·s·m ² /cm ²)	292±253	324±242	0.594
体循环阻力(dyne·s/cm ²)	1408±463	1439±432	0.769
体循环阻力指数(dyne·s·m ² /cm ²)	2099±1002	1889±890	0.331
肺毛细血管楔压(mmHg)	19±11	24±12	0.063
中心静脉压(mmHg)	6±6	12±8	0.000

注:1 mmHg=0.133 kPa;dyne:达因

万方数据

独立样本t检验及卡方检验发现是否使用β受体阻滞剂两组的院内死亡率、住院时间、住监护室时间、心率、平均动脉压、心输出量、心指数、心搏指数、体循环阻力、体循环阻力指数、肺血管阻力指数、肺毛细血管楔压均无统计学差异。使用β受体阻滞剂组的肺动脉收缩压、肺动脉舒张压、平均肺动脉压、肺血管阻力、中心静脉压都明显低于未用β受体阻滞剂组。

3 讨论

如今已有许多大规模的临床试验表明β受体阻滞剂可减轻儿茶酚胺对心肌的毒性作用,长期使用能减缓心肌重构,减少室性或室上性心律失常的发生,减少二尖瓣反流,减低慢性收缩性心力衰竭死亡率,可作为慢性收缩性心力衰竭的常规用药^[6-9]。但因其有负性肌力作用,有可能使急性失代偿患者血流动力学状态恶化,故是否能在急性失代偿时使用存在争议,指南也建议在临床稳定状态下才能使用β受体阻滞剂^[9]。现阶段对于β受体阻滞剂对慢性心力衰竭急性失代偿患者血流动力学的确切影响尚未见有报道。我们通过对分析服用或未服用β受体阻滞剂两组患者资料发现,尽管β受体阻滞剂组患者左室射血分数低,左心室收缩末期内径大,但血流动力学监测指标未见到恶化,甚至心输出量、心指数、心搏量及心搏指数都稍好于无β受体阻滞剂组,可见在慢性心力衰竭急性失代偿时继续口服使用β受体阻滞剂不会恶化血流动力学状态,甚至改善部分血流动力学参数。同时,β受体阻滞剂组的院内死亡率低,住院时间、住监护室时间短,两组之间差异虽无统计学意义,但至少可由此推论β受体阻滞剂不会增加院内死亡率或延长住院和住监护室时间。

回顾文献,潘平等^[10]的动物实验表明美托洛尔(倍他乐克)能明显降低急性心衰大鼠心率和左心室舒张末期压,缓解左心室收缩末期压,从而改善大鼠的血流动力学状态。张健等^[11]对2例缺血性心肌病慢性心力衰竭急性失代偿患者静脉注射β受体阻滞剂发现能明显改善缺血性心肌病急性失代偿心力衰竭患者临床症状。还有文献报道认为静脉用艾司洛尔能改善术后急性心力衰竭^[12,13]和甲亢危象合并急性心力衰竭^[13]的临床症状。这些结论基本与本研究一致。而且最近意大利多中心实验研究也表明慢性心力衰竭急性失代偿患者入院时使用β受体阻滞剂能明显降低患者的院内死亡率^[14]。

在缺血性心力衰竭中使用β受体阻滞剂能减慢

心率并降低血压从而降低心肌耗氧量,推测扩张型心肌病 β 受体阻滞剂也是通过此机制起作用。同时本研究中的 β 受体阻滞剂低于指南推荐目标剂量(比索洛尔 10 mg/d,卡维地洛 50~100 mg/d,美托洛尔 200 mg/d)^[9],都是在规范药物治疗基础上依据血压和心率调整剂量使用的。推测交感兴奋和肾素-血管紧张素-醛固酮系统活化是所有心力衰竭的必然代偿机制,但两者在代偿的同时还附带有心肌毒性作用。低剂量的 β 受体阻滞剂阻断了交感神经兴奋和肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度活化的毒性作用,在使心率、血压等小幅下降的同时降低了中心静脉压和肺血管阻力,从而避免恶性心律失常的发生,轻微改善急性失代偿期的临床症状。使用 β 受体阻滞剂的关键是要掌握好剂量,过大剂量可能会完全阻断代偿机制,恶化心力衰竭。在研究中笔者还发现无论在用药组还是对照组中大部分患者的心率都是偏快的(>75 次/min),可能心率过快也是使用 β 受体阻滞剂受益的因素之一。

综上所述,口服低剂量的 β 受体阻滞剂不会恶化慢性心力衰竭急性失代偿患者血流动力学状态,在心率较快,血压可耐受的情况下可谨慎地使用。

本研究为回顾性分析,未能采用随机分组,两组间患者可能在病情一致性上存在一定程度的差异,需行进一步的前瞻性的、随机的、双盲对照研究以确定本研究结果。但本研究结果至少能提示慢性心力衰竭急性失代偿时并不是使用 β 受体阻滞剂的禁忌证。

【参考文献】

- [1] Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(8): 577-585.
- [2] Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, *et al.* Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators[J]. *Circulation*, 1992, 86(2): 431-438.
- [3] Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(23): 1667-1675.
- [4] Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, *et al.* Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials[J]. *Circulation*, 2004, 110(17): 2618-2626.
- [5] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(10): 709-717.
- [6] Anonymous. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)[J]. *Lancet*, 1999, 353(9169): 2001-2007.
- [7] Anonymous. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial[J]. *Lancet*, 1999, 353(9146): 9-13.
- [8] Packer M, Fowler MB, Roecker EB, *et al.* Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study[J]. *Circulation*, 2002, 106(17): 2194-2199.
- [9] Dickstein K, Cohen Solal A, Filippatos G, *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008; the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(19): 2388-2442.
- [10] 潘平,邱俏娜. β_1 受体阻滞剂对急性左心衰大鼠血流动力学的影响[J]. *浙江医学*, 2007, 29(1): 26-30.
- [11] 张健,窦克非,杨跃进,等. 静脉注射 β 受体阻滞剂治疗缺血性心脏病慢性心力衰竭急性加重临床经验总结[J]. *中国循环杂志*, 2006, 21(3): 175-177.
- [12] 王留启,崔华庆,孙广海. 艾司洛尔用于治疗术后急性心力衰竭病人的体会[J]. *中国麻醉与镇痛*, 2005, 7(1): 41-42.
- [13] 张丽威,王庆国,李桂兰,等. 艾司洛尔在甲亢危象合并急性心力衰竭时的应用[J]. *中华现代内科学杂志*, 2007, 4(3): 226-227.
- [14] Orso F, Baldasseroni S, Fabbri G, *et al.* Role of beta-blockers in patients admitted for worsening heart failure in a real world setting: data from the Italian Survey on Acute Heart Failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11(1): 77-84.

(收稿日期:2010-01-28;修回日期:2010-05-21)