

门冬氨酸钾镁联合卡维地洛治疗冠心病慢性心力衰竭并发室性心律失常的临床观察^{*}

十堰市人民医院 张正楠 赵继先 张焕鑫 冯怡 和文博^{*}, 十堰 442000

摘要 目的:观察门冬氨酸钾镁联合卡维地洛治疗对冠心病慢性心力衰竭(CHF)并发室性心律失常(VA)患者的疗效。方法:选择冠心病 CHF 并发 VA 患者 120 例,随机分为对照组和观察组,每组 60 例。对照组在常规治疗基础上连续口服卡维地洛 12 周,观察组在对照组治疗的基础上联合使用门冬氨酸钾镁,连续使用 12 周。治疗前和治疗 12 周后行 24h 心电图、多导联心电图检测、心脏超声检测,分析患者左心室射血分数(LVEF)、VA 类型、QT 离散度(QTd)及血浆 N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平,比较 2 组患者疗效。结果:观察组总有效率高于对照组(90.0% vs 76.7%, $P < 0.05$)。治疗后 2 组 LVEF 显著高于治疗前,且观察组高于对照组;室性期前收缩(PVC)、QTd、血浆 NT-proBNP 水平显著低于治疗前,且观察组较对照组更低(均 $P < 0.05$)。结论:门冬氨酸钾镁联合卡维地洛治疗比单独使用卡维地洛治疗对冠心病 CHF 并发 VA 患者疗效更好,且能明显降低 VA 发生,改善患者心功能。

关键词 卡维地洛; 门冬氨酸钾镁; 冠心病; 慢性心力衰竭; 室性心律失常

中图分类号 R541.4

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20200509

Clinical observation of potassium and magnesium aspartate combined with carvedilol in the treatment of chronic heart failure complicated with ventricular arrhythmia in coronary heart disease ZHANG Zheng-nan, ZHAO Ji-xian, ZHANG Huan-xin, FENG Yi, HE Wen-bo^{*}. Shiyan City People's Hospital, Shiyan 442000, China

Abstract Objective: To observe the effect of potassium-magnesium aspartate combined with carvedilol in the treatment of patients with chronic heart failure (CHF) of coronary heart disease complicated with ventricular arrhythmia (VA). Methods: A total of 120 CHF patients of coronary heart disease complicated with VA were selected and randomly divided into control group and observation group, with 60 patients in each group. The control group received carvedilol orally for 12 weeks on the basis of conventional treatment, and the observation group received potassium-magnesium aspartate orally for 12 weeks on the basis of treatment of the control group. Before and 12 weeks after treatment, 24-h electrocardiogram, multi-lead electrocardiogram monitoring and cardiac ultrasound detection were performed to analyze the left ventricular ejection fraction (LVEF), VA type, QT dispersion (QTd) and plasma N-terminal brain natriopeptide precursor (NT-proBNP) levels. The cardiac function and efficacy of patients were compared in the two groups. Results: The total efficacy rate in the observation was significantly higher than that in the control group (90.0% vs 76.7%, $P < 0.05$). After treatment, LVEF was significantly higher in both groups than that before treatment, and that in the observation group was higher than in the control group; premature ventricular contraction (PVC), QTd and plasma NT-proBNP were significantly lower than those before treatment, and those in the observation group were significantly lower than those in the control group (all $P < 0.05$). Conclusions: The curative effect of potassium-magnesium aspartate combined with carvedilol in the treatment of patients with CHF of coronary heart disease complicated with VA is more satisfactory than the use of carvedilol alone. Potassium-magnesium aspartate combined with carvedilol can decrease the incidence of VA and improve the cardiac function of patients.

Key words Carvedilol; Potassium-magnesium aspartate; Coronary heart disease; Chronic heart failure; Ventricular arrhythmia

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是一种慢性进行性心功能不全综合征^[1]。卡维地洛是非选择性 β 受体阻滞剂,研究证实服用卡维地洛使 CHF 患者生存率提高^[2]。门冬氨酸钾镁也常用于抗心律失常治疗,目前尚未有研究证明门冬氨酸钾

镁联合卡维地洛对 CHF 并发室性心律失常(ventricular arrhythmia, VA)患者的疗效。本研究观察门冬氨酸钾镁联合卡维地洛治疗冠心病 CHF 并发 VA 患者的疗效。

资料与方法

一般资料 选取 2017 年 10 月~2019 年 1 月在十堰市人民医院心内科诊治的 120 例冠心病 CHF

^{*}基金项目:十堰市市级引导性科研项目(No:19Y79)

^{*}通信作者:和文博, E-mail:313905968@qq.com

并发 VA 患者,按随机数字表法分为对照组和观察组,每组 60 例。纳入标准:①符合中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 中心力衰竭诊断标准^[3];②CHF 患者病程 5 个月~10 年;③按美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级为Ⅱ~Ⅲ级;④左心室射血分数(LVEF) ≤ 0.40 。排除标准:①心率(HR) < 60 次/min,收缩压(SBP) < 90 mmHg;②血管扩张剂、 β 受体阻滞剂禁忌者;③心源性休克;④肝、肾功能异常;⑤其他躯体严重疾病。本研究经医院伦理委员会审批,患者及家属知情同意并签署同意书。

方法 对照组和观察组均给予常规抗 CHF 治疗,如血管扩张剂、血管紧张素转换酶抑制剂、利尿剂、限水或限盐等。在此基础上对照组口服卡维地洛(齐鲁制药有限公司,批号:国药准字 H20020535,规格:6.25 mg、12.5 mg),起始剂量为 3.125 mg,2 次/d,此剂量持续治疗 2 周,如耐受,则从 6.250 mg,2 次/d 开始,每 2 周剂量增加 1 倍。连续治疗 12 周,期间最大目标剂量为 25 mg,2 次/d。观察组在对照组治疗的基础上给予门冬氨酸钾镁(西安安健药业有限公司,国药准字 H20053542,规格:20 mL)静脉注射:将 20 mL(0.904 g)门冬氨酸钾镁加入 5% 的葡萄糖注射液 250 mL 中,1 次/d,4 周为 1 疗程。

分别于治疗前、治疗 12 周后通过 24 h 动态心电图监测患者 VA 情况,记录室性期前收缩(pre-mature ventricular contraction, PVC),多导联心电图机

检测 QT 离散度(QTd)^[4],超声检测患者 LVEF,并于对应时间点清晨采集空腹静脉血,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血浆 NT-proBNP 水平。其中,QTd 计算方式为:每一导联连续 5 个心动周期内,测量 QT 间期,QT 间期自 QRS 波起点开始测至 T 波下降至等位线,用 QT/RR-1 进行校正,取最大值减去最小值即为 QTd。

根据 NYHA 心功能分级及 24 h 动态心电图结果进行疗效评判^[5]。如患者临床症状基本消失,心功能分级 I 级或改善幅度 ≥ 2 级,成对室性早搏 $\geq 80\%$,短阵室速消失 $\geq 90\%$,频发室早减少 $\geq 70\%$ 则视为治疗显效。如患者临床症状得到改善,心功能分级未达 I 级或改善幅度 1 级,连发室早减少 $\geq 90\%$,频发室早减少 $\geq 70\%$ 则视为治疗有效。未达到上述标准的均视为治疗无效。

统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验和配对 t 检验;计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。2 组疗效比较采用非参数秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

一般资料 2 组患者性别、年龄、病程、VA 类型比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	例	性别(例)		年龄(岁)	病程(年)	VA 类型(例)	
		男	女			PVC	室性心动过速
观察组	60	34	26	61.87 $\pm$ 7.05	5.32 $\pm$ 4.07	27	33
对照组	60	31	29	62.05 $\pm$ 6.06	5.08 $\pm$ 3.88	28	32

疗效 治疗 12 周后,观察组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$),说明使用门冬氨酸钾镁联合卡维地洛的疗效比单独用卡维地洛更好,见表 2。

表 2 2 组患者疗效比较 [例(%)]

组别	例	显效	有效	无效	总有效
观察组	60	43(71.67)	11(18.33)	6(10.00)	54(90.0)*
对照组	60	30(50.00)	16(26.67)	14(23.33)	46(76.7)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

心功能 治疗前 2 组患者 LVEF 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 2 组患者 LVEF 显著高于治疗前,且观察组高于对照组(均 $P < 0.05$)。治疗前 2 组患者 24 h PVC 次数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 2 组 24 h PVC 次数显著低于治疗前,且观察组低于对照组(均 $P < 0.05$)。治

疗前 2 组患者 QTd 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 2 组 QTd 显著低于治疗前,且观察组较对照组更低(均 $P < 0.05$),见表 3。

血浆 NT-proBNP 水平 治疗前 2 组患者血浆 NT-proBNP 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 2 组血浆 NT-proBNP 水平显著低于治疗前,且观察组较对照组更低(均 $P < 0.05$),见表 4。

讨论

心力衰竭(heart failure, HF)发展过程中,左心室会经历结构和功能的改变,包括心肌细胞坏死、血管收缩和电生理重构^[6]。冠心病合并 HF 患者通常心肌收缩力减弱,心输出量大量减少,同时心肌细胞 ATP 合成减少,其内能量代谢异常,血氧无法满足

表 3 2 组患者心功能比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	LVEF (%)		PVC(24 h)		QTd(ms)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	31.9 ± 6.3	47.3 ± 6.9 ^{*#}	3880.1 ± 540.9	1015.4 ± 185.5 ^{*#}	47.2 ± 4.5	37.7 ± 3.9 [*]
对照组	60	30.7 ± 5.9	37.6 ± 7.8 [*]	3826.7 ± 555.6	1428.9 ± 277.2 [*]	41.6 ± 5.9	38.4 ± 3.2 ^{*#}

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P < 0.05$ 表 4 2 组患者 NT-proBNP 水平比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	治疗前	治疗后
观察组	60	2290.0 ± 604.3	919.6 ± 265.7 ^{*#}
对照组	60	2326.1 ± 598.8	1315.0 ± 295.5 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P < 0.05$

人体正常需要^[7]。HF 患者可能由于心肌受损引起心肌细胞传导缓慢或是单向阻滞,从而出现 VA,也有可能因为 HF 时室壁张力升高,引起动作电位时长变短,心肌细胞不应期变短,从而导致 VA。再者, HF 时交感神经兴奋,儿茶酚胺升高,使得内向钙电流增加,诱发 VA。还有其他诸如电解质紊乱、心肌缺血、药物作用等原因都有可能引起 HF 患者并发 VA^[8]。

临床研究证实 β 受体阻滞剂能减少 30% CHF 患者的病死率,尤其是针对左心室收缩功能障碍的 CHF 患者^[9]。卡维地洛是第三代 β 受体阻滞剂,能同时抑制 α_1 、 β_1 、 β_2 受体,还兼具抗氧化活性,服用卡维地洛显著增加 CHF 患者 LVEF,缩短 QTd,降低血浆 NT-proBNP 水平,提高生存率^[10,11]。本文发现对照组患者服用卡维地洛后 LVEF 显著升高,QTd 缩短、血浆 NT-proBNP 水平及 24 h PVC 次数显著下降(均 $P < 0.05$)。QTd 升高通常意味着患者心率出现异常。 β 受体阻滞剂可以通过抑制肾上腺素能受体,改善心肌弛缓性、顺应性,同时能减慢心率,增加冠脉血流灌注。另一方面还可以降低心肌收缩,减少耗氧量,恢复机体对儿茶酚胺的敏感性,防止过高水平的儿茶酚胺造成的折返现象,进而增加患者 LVEF,缩短患者 QTd,减少 PVC 发生率^[12]。血浆 NT-proBNP 水平通常因患者心脏充血、心肌重构、心律失常等升高,可以作为 CHF 患者的预后标志^[13]。

门冬氨酸钾镁是一种电解质溶液,主要由门冬氨酸和钾、镁两种盐组成。心肌细胞内外的钾离子、镁离子浓度与细胞传导、兴奋、自律相关。低钾和低镁都会导致心律失常。补充门冬氨酸钾镁能提高细胞内钾、镁离子的浓度,同时还能纠正由利尿剂引起的低钾血症和低镁血症。牛美芝等^[13]研究发现门冬氨酸钾镁联合 β 受体阻滞剂胺碘酮治疗可显著

提高 CHF 并发 VA 患者的 LVEF,且效果比单独用胺碘酮更好。

参考文献

- Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T, et al. Heart failure with reduced ejection fraction[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3:17058.
- Ajam T, Ajam S, Devaraj S, et al. Effect of carvedilol vs metoprolol succinate on mortality in heart failure with reduced ejection fraction [J]. Am Heart J, 2018, 199:1-6.
- 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10):760-789.
- 齐欣, 郭书文, 黄琨, 等. 早搏性心律失常的多重危险因素及病理特征临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2017(1):81-84.
- 张美丽. 门冬氨酸钾镁联合胺碘酮治疗慢性心力衰竭并室性心律失常的效果[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2017(29):63-63.
- Regina PE, Araújo Raquel Rosa Candebat Vallejo, Cesar SR, et al. Relationship of polymorphisms in the tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-1 and -2 genes with chronic heart failure[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):9446.
- 顾丽萍, 胡菁, 严蜀华. 美托洛尔与曲美他嗪治疗老年冠心病心力衰竭的疗效及对患者心功能、心肌重塑和炎症因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017(1):89-91.
- Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial [J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(1):69-77.
- 杨艳敏. β 受体阻滞剂在急性心力衰竭中的应用策略[J]. 中国急救医学, 2018(1):21-22.
- Ying, Cao, Shujun Chen, Yiemei Liang, et al. Inhibition of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels by beta-blocker carvedilol. [J]. Br J Pharmacol, 2018, 175(20):3963-3975.
- Oflaz MB, Balli S, Kibar AE, et al. Effects of carvedilol therapy on cardiac autonomic control, QT dispersion, and ventricular arrhythmias in children with dilated cardiomyopathy [J]. Med Science Monit, 2013, 19:366-372.
- 叶志荣, 林勇军, 洪娜娇, 等. 卡维地洛片治疗慢性收缩性心力衰竭的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(268):10-12.
- 牛美芝, 解静, 刘宁, 等. 门冬氨酸钾镁联合胺碘酮对慢性心力衰竭并室性心律失常患者心功能的影响[J]. 中国临床保健杂志, 2017, 20(4):393-396.

(2019-07-26 收稿 2020-06-11 修回)