

米力农联合西地兰治疗慢性心力衰竭的疗效评估

姚亚军, 陈维明, 施益忠, 丁颖楠

(肥东县人民医院心内科, 安徽 肥东 236400)

摘要: **目的** 观察米力农联合西地兰治疗慢性心力衰竭(CHF)的疗效, 探寻一种时效性高及疗效可靠的 CHF 治疗方案。 **方法** 选择心功能Ⅲ~Ⅳ级慢性心力衰竭患者, 参考患者意愿及某类基础病情分成西地兰组 32 例、米力农组 28 例、联合用药组 40 例, 记录患者 N 末端原脑利钠肽(NT-proBNP)、有无疗效、住院期间心力衰竭发生率、药物副作用发生率, 以心功能Ⅱ级为出院标准给予出院, 记录住院天数、住院总费用和日均费用。 **结果** (1) 各组间治疗有效率差异无统计学意义($P > 0.05$); (2) 米力农组住院期间心力衰竭发生率大于西地兰组及联合用药组($P < 0.05$); (3) 西地兰组洋地黄中毒发生率大于联合用药组($P < 0.05$); (4) 住院天数及住院总费用按米力农组、西地兰组及联合用药组依次递减($P < 0.05$)。 **结论** 短期使用米力农治疗失代偿期 CHF 安全、有效, 其联合西地兰能显著减少洋地黄中毒发生率, 减少住院时间, 降低 CHF 患者的医疗经济负担。

关键词: 慢性心力衰竭; 西地兰; 米力农; 住院天数

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2017.10.040

The efficacy of milrinone combined with digilanid cin the treatment of the chronic heart failure

YAO Yajun, CHEN Weiming, SHI Yizhong, DING Yingnan

(Department of Cardiovascular Medicine, Feidong County People's Hospital, Hefei, Anhui 236400, China)

Abstract: **Objective** To observe the efficacy of milrinone combined with digilanid C in the treatment of the chronic heart failure and to explore a treatment program with high timeliness and reliable results. **Methods** The patients of chronic heart failure with NYHA III-IV were divided into the digilanid C group (32 cases), the milrinone group ($n=28$) and the combined group ($n=40$). The NT-proBNP, the incidence of adverse events and side effects of drugs were recorded. The number of hospital days, the total cost of hospitalization and the average daily cost were recorded, when the patients of chronic heart failure with NYHA II were discharged. **Results** (1) There was no significant difference in the rate of treatment between the three groups ($P > 0.05$). (2) The incidence of heart failure during the hospitalization of the milrinone group was higher than that of the digilanid C group and the combined group ($P < 0.05$). (3) The incidence of digitalis poisoning in the digilanid C group was greater than that in the combined group ($P < 0.05$). (4) The total hospitalization days and the total cost of hospitalization were decreased according to the order of the milrinone group, the digilanid C group and the combined group ($P < 0.05$). **Conclusions** The short-term use of milrinone in the treatment of decompensated CHF patients is safe and effective. It can significantly reduce the incidence of digitalis poisoning, hospital stay and the medical burden combined with digilanid C.

Key words: Chronic heart failure; Digilanid C; Milrinone; Hospital days

慢性心力衰竭(CHF)是一种由于心脏结构或功能性疾病所致心室充盈及(或)射血分数减少的复杂临床综合征。由于心室收缩功能下降射血功能受损,心排血量不能满足机体代谢的需要,器官、组织血液灌注不足,同时出现肺循环和(或)体循环淤血,其主要临床表现为运动耐量降低、呼吸困难、疲劳、液体潴留,是各种心脏疾病的终末阶段,预后差^[1-2]。随着人口老龄化进程的加快,高血压、冠心病、糖尿病等常见心血管病发病率的上升,CHF的患病率正逐渐升高。我国对 15 518 例 35~74 岁城乡居民的随机抽样调查结果显示,CHF 的患病率为

0.9%^[3]。由此可见 CHF 的治疗在城乡医疗服务中至关重要。

随着人们对 CHF 病理生理机制的深入研究,正性肌力药物的应用使 CHF 特别是失代偿性 CHF 疗效明显提高。既往研究发现洋地黄类药物(如西地兰、地高辛、毒毛旋花子苷 K 等)能明显改善症状,减少住院率,提高运动耐量,增加心排血量,长期应用对总病死率影响为中性^[4]。然而,地高辛半衰期为 36 h,连续口服相同剂量经 5 个半衰期(约 7 d 后)血清浓度才达稳态;静脉注射西地兰 10 min 起效,1~2 h 作用达高峰,作用持续 2~5 h,然而易出

现洋地黄中毒,且禁用于心率较慢、窦房传导阻滞、Ⅱ度或高度房室传导阻滞的患者。因此,探寻一种时效性高及疗效可靠的 CHF 治疗方案成为医疗技术急需突破的难题。近年来研究发现,对于慢性心力衰竭进行性加重阶段、难治性终末期心力衰竭患者、心脏手术后心肌抑制所致心力衰竭患者,米力农短期应用,能明显改善患者症状、缓解心力衰竭危重状态^[5-10]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对象及分组:2013年5月—2015年5月在肥东县人民医院住院心功能Ⅲ~Ⅳ级患者,共100例,男性43例,女性57例,年龄48~91岁,平均年龄(76.9±9.5)岁,其中45~<60岁5例,60~<75岁26例,75~<91岁69例。部分患者参考其意愿和重要的基础疾病分组,一般患者则按照随机数字表法分组,分为西地兰组32例,米力农组28例,联合用药组40例。本研究得到了肥东县人民医院医学伦理委员会批准,患者或其近亲属均签署了知情同意书。

排除标准:合并内分泌系统疾病(糖尿病除外)、肝肾疾病、精神疾病、脑出血、血液系统疾病。年龄、性别及多数基础病因三组之间差异无统计学意义($P>0.05$),但扩张型心肌病以米力农组为多($P<0.05$)。这是因为有此类病变者,临床上更注意少用洋地黄类药物,因此患者更适合或更有意愿加入米力农组所致。见表1。

1.2 方法 患者入院后给予利尿、扩管等常规治疗,西地兰组给予西地兰0.2~0.4 mg 静脉注射(2~

3 d);米力农组给予米力农5 mg 静脉注射或静脉滴注(5~7 d);联合用药组给予西地兰0.2~0.4 mg 静脉注射(2~3 d)同时给予米力农组5 mg 静脉注射或静脉滴注(3~5 d)。记录患者N末端原脑利钠肽(NT-proBNP)、有无疗效、住院期间心力衰竭发生率、药物副作用发生率,以心功能Ⅱ级为出院标准给予出院,记录住院天数、住院总费用和日均费用。

1.3 统计学方法 采用SPSS17.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较为LSD- t 检验。计数资料以例数及百分率表示,组间比较采用整体+分割 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

(1)治疗有效率:各组间差异无统计学意义。(2)住院期间心力衰竭发生率:米力农组大于西地兰组及联合用药组($P<0.05$),西地兰组与联合用药组组间比较差异无统计学意义。(3)洋地黄中毒发生率:西地兰组大于联合用药组,但整体比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(4)住院天数:西地兰组小于米力农组($P<0.05$),联合用药组小于西地兰组及米力农组($P<0.05$)。(5)住院总费用:米力农组大于西地兰组及联合用药组($P<0.05$),西地兰组与联合用药组差异无统计学意义。(6)日均费用:各组间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

3 讨论

心力衰竭的治疗经历了3个里程碑性阶段:20世纪40年代初对于心力衰竭的治疗限于认识的局

表1 三组年龄、性别及基础病因比较

组别	例数	年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	性别/例		基础病因/例		
			男	女	冠心病	扩张型心肌病	高血压心脏病
西地兰组	32	76.6±10.5	43	57	28	1	3
米力农组	28	78.2±10.6	43	57	19	7	2
联合用药组	40	76.4±7.8	43	57	32	2	6
整体比较	$F(\chi^2)$ 值	0.348	(2.392)		(3.513)	(15.001)	(1.166)
	P 值	0.707	0.302		0.173	0.001	0.558

表2 各指标组间比较

组别	例数	有效/例(%)	心力衰竭/例(%)	洋地黄中毒/例(%)	住院天数/(d, $\bar{x}\pm s$)	住院总费用/(元, $\bar{x}\pm s$)	日均费用/(元 $\bar{x}\pm s$)
西地兰组	32	31(96.9)	13(40.6)	4(12.5)	8.3±2.4	5 824.6±1 380.9	759.4±162.3
米力农组	28	26(92.9)	26(92.9)	0	10.6±4.3	7 575.8±3 206.1	847.1±428.0
联合用药组	40	39(97.5)	18(45.0)	2(5.0)	6.4±1.8	5 263.3±1 196.7	860.0±179.3
整体比较	$F(\chi^2)$ 值	(1.018)	(20.539)	(1.555)	17.188	11.176	1.417
	P 值	0.601	0.000	0.460	0.000	0.000	0.247

限性,主要集中于对临床症状的改善;20世纪60年代后随着对心力衰竭血流动力学认识的不断深入,开始通过改变血流动力学来改善临床症状,将心力衰竭的治疗推上了一个新的水平;20世纪80年代后的研究证明,心力衰竭时神经-内分泌的变化对心力衰竭的发生与发展起到了重要作用^[1]。

近年的研究表明^[2],CHF发生时肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)被激活,导致血浆中儿茶酚胺、血管紧张素Ⅱ(AⅡ)及醛固酮分泌增加,使心肌、血管平滑肌、血管内皮细胞等发生一系列变化,即为细胞和组织的重塑,致使心脏前后负荷增大,心肌收缩力降低。这些不利因素的长期作用,加重心肌损伤和心功能恶化,后者又进一步激活神经体液机制,如此形成恶性循环,使病情日趋恶化。因此,CHF目前的治疗方案为:抗RAAS系统的激活如血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体阻滞剂(ARB)及醛固酮受体拮抗剂(螺内酯),联合改变血流动力学药物如利尿剂、正性肌力药物及扩管药物。当CHF处于失代偿期时,改变血流动力学药物特别是洋地黄类药物及非洋地黄类正性肌力药物能快速减轻症状,疗效显著。

米力农为非洋地黄类正性肌力药物,其作用机制是抑制磷酸二酯酶活性,增加心肌细胞内的cAMP浓度,促进Ca²⁺通道膜蛋白磷酸化,Ca²⁺通道激活使Ca²⁺内流增加,心肌收缩力增强。研究证实^[11-14],米力农短期应用对改善心力衰竭症状效果显著。本研究米力农组28例中无效2例,有效率为92.9%。表明短期使用米力农治疗失代偿期CHF是合理而有效的选择之一。

既往研究证实,米力农对于急性心力衰竭疗效大于西地兰^[15-16],其联合小剂量多巴胺、曲美他嗪等药物能快速改善难治性心力衰竭的临床症状^[17-22]。本研究结果显示,米力农组住院期间心力衰竭发生率明显高于西地兰组及联合用药组($P < 0.05$),其住院天数大于西地兰组($P < 0.05$)。表明,米力农药物持续作用时间小于西地兰,对于维持心力衰竭患者稳态弱于西地兰;本研究发现,联合用药组住院天数小于西地兰组及米力农组($P < 0.05$)。结果表明,米力农联合西地兰治疗失代偿期CHF在快速缓解心力衰竭症状的同时能更好地维持心力衰竭患者的稳态,提高CHF患者的运动耐量,减少住院时间,且能显著减少洋地黄中毒发生率($P < 0.05$)。

综上,短期使用米力农治疗失代偿期CHF是安全而有效的,其联合西地兰能快速缓解CHF患者临

床症状、提高CHF患者的运动耐量,且能显著减少洋地黄中毒发生率,减少住院时间,降低CHF患者的医疗经济负担。米力农联合西地兰作为CHF治疗新方案,其时效性高、疗效可靠。

参考文献

- [1] HUNT SA, ABRAHAM WT, CHIN MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines; developed in collaboration with the international society for heart and lung transplantation[J]. *Circulation*, 2009, 119(14): 391-479.
- [2] 中华医学会心血管病学分会, 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2014[J]. *中国实用乡村医生杂志*, 2014(24): 3-10.
- [3] 顾东风, 黄光勇, 何江, 等. 中国心力衰竭流行病学调查及其患病率[J]. *中华心血管病杂志*, 2003, 31(1): 3-6.
- [4] 王凤芝. 洋地黄类药物的临床应用[C]//第六届华北长城心脏病学会议暨河北省心血管病学2013年会. 石家庄, 2013.
- [5] BAYRAM M, DE LUCA L, MASSIE MB, et al. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96(6): 47-58.
- [6] 李玉兰, 冷玉芳, 周丕均, 等. 米力农在肺动脉高压心脏直视手术中的应用[J]. *中华麻醉学杂志*, 2001, 21(7): 436-437.
- [7] 李中云, 陆健君. 术中置入左心房导管用于合并中重度肺动脉高压患儿先天性心脏病修复术后管理的效果[J]. *中华麻醉学杂志*, 2013, 33(1): 55-57.
- [8] 刘丽娟, 王强, 高修仁, 等. 磷酸二酯酶Ⅲ抑制剂的临床应用及进展[J]. *新医学*, 2006, 37(10): 677-679.
- [9] 陈玲, 徐卓明, 史珍英, 等. 新生儿先天性心脏病术后处理[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2003, 19(4): 212-214.
- [10] 景舒南, 张小勇, 卢静, 等. 米力农治疗急性心肌梗死后心力衰竭的疗效观察[J]. *昆明医学院学报*, 2010, 31(8): 124-126.
- [11] 陈国荣, 王小勤, 蔡小东, 等. 米力农微量泵治疗顽固性心力衰竭的疗效[J]. *实用临床医学*, 2013, 14(10): 30-31, 33.
- [12] 姚健辉. 米力农治疗顽固性心力衰竭疗效观察[J]. *中国误诊学杂志*, 2009, 9(33): 8114-8115.
- [13] 陈天平, 张乃菊, 陈耀, 等. 米力农治疗充血性心力衰竭25例疗效观察[J]. *中华全科医学*, 2012, 10(9): 1337-1338.
- [14] 俞志刚, 张代民, 洪怡, 等. 米力农治疗老年充血性心力衰竭的疗效和安全性[J]. *实用老年医学*, 2006, 20(1): 66-67.
- [15] 李颖庆, 柳娜, 符晖, 等. 米力农与洋地黄治疗充血性心力衰竭的疗效比较[J]. *中国心血管病研究杂志*, 2008, 6(12): 891-893.
- [16] 李小霞, 单艳华, 王喜梅, 等. 急诊应用米力农治疗老年心力衰竭患者的疗效及安全性[J]. *中国实用医药*, 2015, 22(7): 159-161.
- [17] 易容松, 韦拔, 张森雄, 等. 米力农、多巴胺联合治疗小儿重症肺炎合并心力衰竭的疗效观察[J]. *海南医学*, 2009, 20(4): 69-71.
- [18] 祁家驹, 于洋. 米力农与前列腺素E1防治心脏术后右心力衰竭[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2006, 22(5): 308-310.