

持续静脉滴注常咯啉对心律失常病人心脏功能和血浆浓度的变化

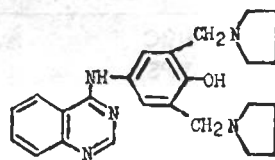
徐济民¹、应秀玲、陈元美、戚华铭、李传福、沈兰英

(上海第二医科大学附属第九人民医院内科, 上海 200011; 上海第二医科大学临床药理研究中心¹, 上海 200025)

陈维洲、汪长根 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

提要 37例心律失常病人连续 iv 滴注 CRL 4 或 8 h/d × 2 d, 显效率 78%, 总有效率 89%; 大多数病人在给药后 30 min 内起效, 滴注后 1, 2, 3, 4 h 的有效血药浓度分别为 2.6 ± 0.4 , 2.5 ± 0.3 , 2.4 ± 0.6 及 $2.7 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$. 持续 iv 滴注 2.5 mg/min 可维持疗效. 心功能除有轻度负性肌力作用外, 余无明显影响. 表明 CRL 安全有效, 期望可用于急性心肌梗塞病人.

常咯啉对心功能的影响和血浆中常咯啉浓度的变化.



Changrolin

关键词 常咯啉; 抗心律失常药; 心律失常; 阻抗心动描记术; 血液动力学

常咯啉(changrolin, CRL)化学名为 4-[3', 5'-双(N-吡咯甲基)-4'-羟基]苯氨基喹唑啉, 是我国首创的一种新型化学结构的抗心律失常药物.

临床病人口服常咯啉对治疗各种心律失常有良好疗效^(1,2). 据观察 iv 滴注常咯啉 1 h 出现疗效时, 有一定负性肌力作用, 但无明显不良的心血管反应⁽³⁾. 本文旨在观察持续 iv 滴注

对象和方法

心律失常病人 37 人, 男性 26 人, 女性 11 人, 年龄 $45 \pm \text{SD } 18$ 岁. 临床诊断为心肌炎后遗症 15 人, 冠心病 12 人, 急性心肌炎 10 人. 心律失常类型: 室性早搏 17 人, 房性早搏 9 人, 室性平行心律 4 人及交界性早搏、室上性心动过速、心房颤动等 7 人. 病程为 1 月至 10 年, 大多曾用其他抗心律失常药物, 如美西律(慢心律)、丙二吡胺(双异丙吡胺)、维拉帕米(异搏定)、胺碘酮等效果不满意者.

常咯啉注射液, 每支 2 ml 含 100 mg(批号

840412),由上海天丰制药厂、上海第十六制药厂和中国科学院上海药物研究所联合试制供给。常咯啉 500 mg 加于 5% 葡萄糖注射液 500 ml 中 iv 滴注,初始以 3.0-3.5 mg/min 速度点滴,待心律失常消失或减少后改为 2.5 mg/min iv 滴注。滴注 4 h 者 9 人, 8 h 连用 2 d 者 25 人, 8 h 者 2 人, 静脉推注后再滴注 8 h 者 1 人。滴注前后作血白细胞计数,肝、肾功能,阻抗心动图。在给药前及给药后 $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{2}$, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 及 8 h 分别记录心电图,测血压。另 12 人在给药前及给药后 1, 2, 3 和 4 h 分别由静脉抽血测定血浆中常咯啉的浓度。测定方法⁽⁴⁾先用苯提取血浆中常咯啉,然后从苯中转回至 HCl 0.1 mol/l 溶液中。用 752 型分光光度计测定,波长 329 nm。

疗效评定:(1) 显效:治疗后心律失常完全消失;(2) 有效:治疗后心律失常较治疗前减少 50%;(3) 无效:治疗后心律失常减少不到 50% 或治疗后心律失常不变。

结 果

疗效

1. 抗心律失常疗效 37 人在治疗后属显效者 29 人(78%), 有效 4 人(11%)及无效 4 人(11%), 总有效率为 89%。

2. 心律失常类型与疗效关系 本药静脉推注对中止室上性心动过速有明显效果。对房性、室性和交界性早搏、室性平行心律、房性或交界性早搏伴短阵室上性心动过速也有较好效果,对房颤伴快速室率者可减慢室率,但不能复律(表 1)。

3. 病因与疗效关系 本药对冠心病及心肌炎后遗症引起的早搏有明显效果,对急性心肌炎引起的房性早搏有效,但对室性早搏的效果不明显(表 1)。

4. iv 滴注后的起效和持续时间 本组有效的 33 人中 iv 滴注后起效时间最短者 5 min, 最长达 2 h 左右, 平均为 37 ± 25 min, 大多在

Tab 1. Etiology and therapeutic efficacy of changrolin.

Etiology	Type of arrhythmia	n	Highly effective	Effective	Ineffective
coronary heart disease (n = 12)	PVC	5	5	0	0
	VPS	2	2	0	0
	PAC	2	0	2	0
	PST	1	1	0	0
	PJC	1	1	0	0
	Af	1	0	1	0
acute myocarditis (n = 10)	PVC	3	0	0	3
	PAC	5	4	0	1
	PJC	1	1	0	0
	PJC & PST	1	1	0	0
sequelae of myocarditis (n = 15)	PVC	9	8	1	0
	VPS	2	2	0	0
	PJC & PVC	1	1	0	0
	PAC	2	2	0	0
	PAC & NPAT	1	1	0	0
Sum		37	29	4	4

PVC = premature ventricular contraction, VPS = ventricular parasystole, PAC = premature atrial contraction, PST = paroxysmal supraventricular tachycardia, PJC = premature A-V junctional contraction, Af = atrial fibrillation, NPAT = nonsustained paroxysmal atrial tachycardia.

Tab 2. Hemodynamic effects of continuous iv drip of changrolin 2.5 mg/min in 26 patients with arrhythmia. $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$

	Dripping time h × d	n	Before drip	After drip
Stroke volume (ml/beat)	4 8 × 2	9 17	92 ± 25 85 ± 38	80 ± 42* 84 ± 28*
Cardiac output (L/min)	4 8 × 2	9 17	7.6 ± 1.7 7.0 ± 3.3	6.4 ± 2.7* 6.1 ± 1.7*
Cardiac Index (L/min/m ²)	4 8 × 2	9 17	4.3 ± 1.3 4.3 ± 1.9	4.0 ± 1.9* 4.0 ± 0.1*
Blood pressure (kPa)	4 8 × 2	9 17	11.7 ± 1.1 11.2 ± 1.3	11.1 ± 0.9* 10.8 ± 1.3*
TPR (N·s·cm ⁻⁵)	4 8 × 2	9 17	0.012 ± 0.006 0.012 ± 0.004	0.015 ± 0.008* 0.011 ± 0.004*
Q-Z interval (s)	4 8 × 2	9 17	0.16 ± 0.01 0.16 ± 0.03	0.18 ± 0.01** 0.17 ± 0.02*
Heather Index	4 8 × 2	9 17	16 ± 7 13 ± 4	12 ± 6** 12 ± 3*
PEP (ms)	4 8 × 2	9 17	0.10 ± 0.01 0.12 ± 0.01	0.10 ± 0.01* 0.10 ± 0.01*
LVET (ms)	4 8 × 2	9 17	0.27 ± 0.02 0.27 ± 0.03	0.27 ± 0.02* 0.27 ± 0.03*
PEP/LVET	4 8 × 2	9 17	0.36 ± 0.04 0.39 ± 0.06	0.40 ± 0.05* 0.39 ± 0.07*
Heart rate (bpm)	4 8 × 2	9 17	78 ± 8 84 ± 10	76 ± 9* 81 ± 10*

1 kPa = 7.501 mm Hg, 1 dyne = 10⁻⁵ N

30 min 内起效(约 70%), 说明本药在 iv 滴注后起效时间较快, 且在起效后持续滴注 4 或 8 h, 不再出现心律失常。

副作用观察 在持续 iv 滴注过程中, 未见任何副作用。

对心脏血流动力学作用和心电图影响 本组 26 人在治疗前后作阻抗心动图检查, 观察滴注前后每搏量、每分输出量、心脏指数、Heather 指数(HI), 总外周阻力(TPR), Q-Z 间期喷血前期(PEP)、左室喷血时间(LVET)及收缩时间间期(PEP/LVET)等改变, 结果除 9 人在滴注 4 h 后 HI 及 Q-Z 间期有改变, 并有统计学意义外($p < 0.05$), 其余各项参数在滴注后虽有降低, (包括滴注 4 h 9 人及 8 h 连用 2 d 的 17 人), 但不显著($p > 0.05$), 说明持续 iv 滴注常咯啉对心功能的影响不大, 对心率及平均动脉压也无影响(表 2)。

本组中 37 人在治疗前后均作心电图, 其中 31 人心电图示 P-R 间期延长者, 有 5 人超过 0.20 s, 最长达 0.24 s; QRS 间期增宽者 15 例, 其中 1 人超过 0.12 s; Q-T 间期延长者 8 人, 均超过 0.40 s, 最长者达 0.44 s。说明持续滴注常咯啉对心电图可有轻度改变, 似有轻

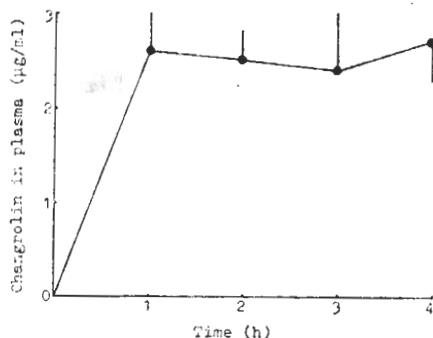


Fig 1. Changrolin concentrations in plasma after iv drips of 2.5 mg/min for 4 h to 12 patients with arrhythmia. $\bar{x} \pm SD$

度延长房室传导和室内传导的作用。

血药浓度 12个心律失常病人在iv滴注常咯啉后1,2,3及4h测得血浆中常咯啉浓度分别为 2.6 ± 0.4 , 2.5 ± 0.3 , 2.4 ± 0.6 及 $2.7 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$ (图1),均稳定在有效的血药浓度范围内。说明在持续iv滴注过程中,当生效后,即使减量仍能维持有效的血药浓度水平。

讨 论

一个可供静脉内使用的抗心律失常药,要符合以下几方面的要求:(1)起效要快,疗效要高;(2)毒副反应要小,尤其心脏功能的抑制要轻;(3)可持续静脉内滴注而保持血药浓度稳定有效。

本文观察12例心律失常病人持续iv滴注常咯啉4h每隔1h的血浆常咯啉浓度,均在有效血药浓度范围内⁽⁴⁾。无任何毒副作用,并能维持疗效。在iv滴注4和8h/d \times 2d的试验中,测得的各项心脏功能指标,除有轻度负性肌力作用外,其他各项指标均无明显改变。且这种负性肌力作用比同一类抗心律失常药双异丙吡胺要小,这与文献报道iv滴注常咯啉1h后心脏功能变化的结果⁽⁵⁾相一致,并不严重影响循环功能。另外,在临床试验中曾有一病人,iv滴注常咯啉剂量高达7mg/kg,也无明显副作用。说明以静滴治疗心律失常病人,安全范围较宽,符合临床用药要求。因此,综合以前的试验结果⁽⁴⁾,可认为,一次iv推注,继以iv滴注,使短时间内达到有效血浓度,迅速产生疗效,而后以iv滴注维持或以较大剂量iv滴注,待产生疗效后再适当减小剂量持续滴注,不失

为临床上常咯啉治疗心律失常病人的可行较佳给药方案。

心律失常在急性心肌梗塞患者中的发生率可高达90%,有人认为要降低急性心肌梗塞患者的死亡率,在于及早控制室性早搏,防止室速、室颤的进一步发生。动物实验结果也证明,一次iv推注常咯啉,可使犬急性心肌梗塞后的室性异位心律明显减少,窦性心律增加,甚至室性心律完全消失,而且不出现明显的心电图改变⁽⁶⁾。在大鼠,iv常咯啉也能有效防止结扎冠状动脉引起的心律失常的出现。临床上,常咯啉对室性心律失常的疗效也较好,又可iv推注和iv滴注,起效快,作用强,也无不良心血管反应。似颇符合治疗、控制心肌梗塞后室性心律失常的要求。据此,我们期望常咯啉有可能用于急性心肌梗塞并发严重室性心律失常病人的早期抢救。

参 考 文 献

- 1 常咯啉临床协作组. 抗心律失常药——常咯啉的临床观察. 中华医学杂志 1978; 58: 84
- 2 陈维洲、李良泉. 抗心律失常新药——常咯啉. 新药与临床 1982; 1: 16
- 3 沈幼棠、许乃珊、顾双林、吴培明、陈维洲. 静脉滴注常咯啉对心律失常病人心脏功能的影响. 中国药理学报 1983; 4: 251
- 4 陈维洲、汪长根、杨学义、蔡迺绳、诸骏仁. 抗心律失常药常咯啉的临床药代动力学. 药理学报 1985; 20: 505
- 5 沈幼棠、吴培明、万粉娣、陈维洲、董月丽. 抗心律失常药常咯啉对麻醉狗心肌力学的影响. 中国药理学报 1981; 2: 23
- 6 陈维洲、董月丽、汪长根、丁光生、杨学义. 常咯啉对狗冠脉循环和心肌梗塞后室性心律失常的作用. 生理学报 1979; 31: 382

Plasma drug concentration and cardiac function in arrhythmic patients during continuous drip of changrolin

XU Ji-Min¹, YIN Xiu-Lin, CHEN Yuan-Mei, QI Hua-Min, LI Chuan-Fu, SHEN Lan-Yin
(Dept Medicine, The Ninth People's Hospital of Shanghai Second Medical University, Shanghai 200011;
¹Clinical Pharmacology Research Center of Shanghai Second Medical University, Shanghai 200025)

CHEN Wei-Zhou, WANG Chang-Gen

(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

ABSTRACT After changrolin was administered (2.5-3.5 mg/min) by iv drip for 4 or 8 h/d × 2 d to 37 patients with rapid arrhythmia, the significant effective rate was 78% and a total effective rate 89%. Therapeutic effect was maintained by continuous drip at 2.5 mg/min. The changrolin concentrations in plasma in 12 patients during iv drip were 2.9 ± 0.4 , 2.5 ± 0.3 , 2.4 ± 0.6 and 2.7 ± 0.4 µg/ml at 1, 2, 3 and 4 h, respectively. All these concentrations were within the effective levels.

Hemodynamic changes were observed

by impedance cardiogram and systolic time interval method. Except Heather Index and Q-Z interval, there were no significant changes in cardiac function.

Our results suggest that changrolin is a safe and reliable antiarrhythmic agent and may be used in patients with acute myocardial infarction.

KEY WORDS changrolin; anti-arrhythmic agent; arrhythmia; impedance cardiography; hemodynamics