

奥曲肽对肝硬化门脉高压患者心率的影响

王大力¹,顾掌生¹,刘玲² (1.浙江省湖州市中心医院,浙江 湖州 313000; 2.浙江省湖州市中医院,浙江 湖州 313000)

摘要:目的 观察奥曲肽在治疗肝硬化门脉高压症过程中对心率的影响。方法 对 301 例住院的肝硬化门脉高压症合并食管胃底静脉曲张破裂出血患者进行观察,分成奥曲肽组 and 对照组。对两组患者在治疗前、治疗后 24、72 h、1 周和停药后 72 h 内的血压和心率,通过心电监护仪进行监测。结果 两组患者病情的严重程度差异无显著性,治疗前后两组之间的血压及治疗前、治疗后 24 h 时两组之间的心率均无差异,而治疗后 72 h 及 1 周时奥曲肽组的心率均明显低于对照组,停药 48 h 后心率恢复到用药前水平。结论 奥曲肽可明显降低肝硬化门脉高压症患者的 心率,心率降低可能是本品降低门脉压力的机制之一,但奥曲肽降低心率的机制尚未明确,有待于进一步探讨。

关键词:奥曲肽;心率;药物;不良反应

中图分类号:R575.210.53 文献标识码:B 文章编号:1007-7693(2007)03-0235-03

Influence of Octreotide on the Heart Rate of C irrhosis Patients with Portal Hypertension

WANG Da-li¹, GU Zhang-sheng¹, LIU Ling² (1. The Centml Hospital of Huzhou of Zhe jiang, Huzhou 313000, China; 2. Huzhou T. C. M. of Zhe jiang, Huzhou 313000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the influence of octreotide on the heart rate of cirrhosis patients with portal hypertension. METHODS 301 esophaged-gastric varices bleeding with portal hypertension were divided into octreotide group (185 cases) and control group (116 cases). The blood pressure and heart rate were observed by ECG monitor at five steps (before treatment, 24 h, 72 h, 1 week after treatment and 72 h after stopping adm inistration). RESULTS The situation was similar in both octreotide group and control group. Before and after treatment the blood pressure were similar in both groups. The heart rate was similar in both groups before treatment and 24 h after treatment. However, 72 h and 1 w after treatment the heart rate in octreotide group were significantly lower than that of control group. CONCLUSION The heart rate of patients with cirrhosis portal hypertension may be significantly reduced by octreotide. The reduced heart rate was probably one of the mechanisms to decrease the portal pressure via octreotide. The reduce mechanism of heart rate caused by octreotide was unclear and should be further studied.

KEY WORDS: octreotide; heart rate; drug; side effect

奥曲肽是 1982 年 Baue 等人工合成的 8 肽生长抑素,目前已广泛地用于治疗门脉高压症并食管胃底静脉曲张破裂出血,急、慢性胰腺炎,消化道应激性溃疡,肿瘤等,取得了满意的效果,且不良反应小^[1]。已有研究表明奥曲肽可引起糖代谢紊乱^[2],对心率影响的研究国内外均主要在异位节律^[3-4],而对窦性心律的作用研究甚少,为了解奥曲肽对窦性心律的影响,笔者对 301 例患者进行了观察,报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

自 1998 年 2 月至 2006 年 2 月,确诊为肝硬化门脉高压症合并上消化道出血病例均为初步入选对象,进一步的剔除标准:①原有窦性心动过缓、传导阻滞等心律失常者;②合并应用普萘洛尔(心得安)等影响心率的药物。共有 301 例患者符合上述条件,其中男性 198 例,女性 103 例,年龄 19~84 岁,平均(53.4±18.0)岁。

根据是否应用奥曲肽,将所有患者分成奥曲肽组和对照

组。两组之间各项基本资料见表 1。

表 1 两组患者入院时情况

Tab 1 The basic conditions of two groups

	例数	性别 (男:女)	年龄	心率 次·min ⁻¹	收缩压 /mmHg
奥曲肽组	185	122:63	52.2±17.5	98.4±26.1	102.7±46.6
对照组	116	76:40	55.3±19.2	95.9±24.9	104.8±44.2

注:两组之间在性别、年龄、入院时心率和收缩压,其差异均无显著性。

Note: There are no significantly differences in sex, age, the heart rate and the blood pressure in two groups.

1.2 研究方法

所有患者均给予补充血容量、制酸、止血等综合治疗,根据病情变化考虑是否给予奥曲肽。奥曲肽剂量为 0.3~0.7 mg·d⁻¹ (商品名善宁,北京诺华制药有限公司,批号:362MFD0798;S54700),分次皮下注射或加入液体中静脉滴

注。出血不止者酌情进行三腔二囊管压迫止血。

两组患者在治疗过程中严密监测血压、心率以及出血量的变化。通过心电监护仪进行监测心率、血压,24,72 h和1周时心率及血压,及停用奥曲肽后进行连续72 h的心率监测(指此时间前后1 h,心电监护仪显示的平均值)。

1.3 统计方法

两组之间窦性心动过缓发生例数用 χ^2 检验,平均心率用t检验。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血压、心率的变化见表2、表3。

表2 两组患者治疗前后收缩压的变化 (mmHg)

Tab2 The change of the blood pressure before or after treatment in two groups (mmHg)

时 间	奥曲肽组 (n=185)	对照组 (n=116)
入 院 时	102.7 ±46.6	104.8 ±44.2
住院 24 h	101.7 ±41.5	105.8 ±45.2
住院 72 h	109.6 ±46.7	113.5 ±49.6
住院 1周	115.5 ±45.0	117.8 ±46.7

注:两组患者之间治疗前后收缩压差异均无显著性。

Note: There are no significantly differences in the blood pressure before or after treatment in two groups.

表3 两组患者治疗前后心率的变化 (次·min⁻¹)

Tab3 The change of the heart rate at before or after treatment in two groups (b·min⁻¹)

时 间	奥曲肽组 (n=185)	对照组 (n=116)
入 院 时	98.4 ±26.1	95.9 ±24.9
住院 24 h	91.3 ±22.5	87.7 ±23.4
住院 72 h	72.4 ±18.8	80.5 ±20.9
住院 1周	67.5 ±18.0	74.9 ±21.1

注:入院时和住院24 h两组患者的心率差异无显著性,而住院72 h和1周奥曲肽组患者的心率均低于对照组,差异有高度显著性。

Note: No statistical differences of the heart rate in both groups before treatment and at 24 h after treatment. But 72 h and 1 w after treatment the heart rate in octreotide group were significantly lower than that in comparison group.

表2、表3中,住院24 h,因转外科手术治疗、死亡、自动出院失去追踪观察者奥曲肽组3例,对照组3例;住院72 h,因上述原因失去追踪观察者奥曲肽组累计15例,对照组累计11例;住院1周,因上述原因失去追踪观察者奥曲肽组29例,对照组25例。

2.2 停用奥曲肽后心率的变化

对156例患者停用奥曲肽后进行连续72 h的心率观察,结果见表4。

3 讨论

奥曲肽治疗食管静脉曲张破裂出血,其止血率达53%~100%,张泰昌等^[1]报道72 h内稳定止血率为68.2%。本品在控制出血方面的作用与Sengstaken-Blakemore管压迫相似,但不良反应明显少于后者^[5]。

表4 两组患者停用奥曲肽后心率的变化 (b·min⁻¹)

Tab4 The change of the heart rate after end-treated in two groups (b·min⁻¹)

时 间	心率 (n=156)
用药后1周	67.5 ±18.0
停药后24 h	69.3 ±21.0
停药后48 h	73.9 ±22.2 ¹⁾
停药后72 h	76.7 ±23.8 ¹⁾

注:停药后24 h心率与停药前无明显区别,停药后48 h和72 h时心率均明显高于用药时,¹⁾P<0.01

Note: There are no significantly differences of the heart rate at treating and at 24 h after end-treated by octreotide. The heart rates at 48 h and 72 h after end-treated are significantly higher than that at treating by octreotide

本组资料的结果显示,应用奥曲肽,经治疗后心率均逐渐减慢,其中之一的原因与血容量得到纠正有关。同时也显示,连续使用奥曲肽72 h后,其心率均低于未使用该药的患者,说明该药可引起心率减慢。停用本药48 h后各病种的心率均逐渐恢复到用药前,也进一步证明该药可影响窦性心率。先前有作者研究也发现应用本品后导致严重窦性心动过缓和房室传导阻滞^[6-8]。有资料表明应用奥曲肽治疗阵发性室上性心动过速取得满意疗效^[3-4],Suyama等^[9]报道1例肢端肥大症患者,在接受奥曲肽治疗后室性早搏减少了91.5%,Padayatty等^[10]报道,奥曲肽治疗12个月后,患者平静时心率减慢。说明奥曲肽对心脏的窦性节律和异位兴奋灶以及传导组织均有明显抑制作用。

在本组资料中,奥曲肽对心率的影响存在一定的剂量依赖性,使用时间越长,总剂量越大,心率越慢,随着应用时间的进一步延长,剂量的进一步增加,是否继续加重心率减慢的程度,尚有待于进一步研究。

奥曲肽引起心率减慢是属于其作用还是不良反应尚不明。目前对生长抑素降低门脉压力的机制众说纷纭,生长抑素及其衍生物具有抑制多种消化液和消化道激素分泌,减少内脏血流以及降低门脉压力的作用,降低食管曲张静脉及奇静脉的血流和压力^[11],但影响肝硬化门脉高压症血流动力学的机制尚不清楚,研究证实胰高血糖素、血管活性肠肽、一氧化氮等对维持门脉高压动力循环及降低血管对缩血管物质的敏感性中具有重要的作用^[12],奥曲肽可能抑制了这些舒血管因子的作用,从而改善内脏及全身高动力循环状态。从本组资料的结果推测,奥曲肽治疗门脉高压症,很可能发挥如 β 受体阻滞剂一样的作用——通过降低心率是其降低门脉压力的机制之一。但本品引起心率下降的确切机制尚未明了,是否通过抑制某些舒血管因子,间接地降低心率,抑或心脏传导系统可能存在生长抑素的受体,通过抑制这些受体的功能,直接降低心率。Bubinski等^[13]的研究发现在窦房结及房室结组织存在高浓度的生长抑素受体,从其同类产品14肽的施他宁也能引起严重窦性心动过缓^[14]可以推测本品可能通过抑制这些受体的功能发挥作用。有研究发现奥曲肽可降低肝脏星状细胞内的Ca²⁺浓度而影响其功能^[15],本

品是否也影响心肌细胞的 Ca^{2+} 浓度从而使心肌细胞的动作电位时间延长。奥曲肽对心率及心律的作用机制尚需进一步研究。

鉴于奥曲肽可能引起心率下降甚至严重的心动过缓,因此笔者建议,在使用本品时应进行心电监护,严格观察心率的变化。一方面可参考心得安等 β 受体阻滞剂,根据心率调整剂量的方法,调整奥曲肽用量;另一方面,对中老年患者更应高度重视,以便能尽早发现严重的窦性心动过缓,一旦发现严重的窦性心动过缓,应及时停药并给予对症处理。根据本组资料的结果,使用本品过程中发生心动过缓的患者,绝大多数经停药及对症处理后能逐渐缓解。

参考文献

- [1] ZHANG TC, TU YP, ZHANG LP, *et al.* Combination of sandostatin and sclerotherapy in treating hemorrhage caused by ruptured esophageal varices[J]. Chin J Dig Endosc(内镜), 1996, 13(2): 76-77.
- [2] XU L, ZHENG X L. The effects of octreotide on metabolism of plasma glucose in patients with variceal bleeding[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2004, 13(5): 455-457.
- [3] WEBB S C, KRIKLER D M, HENDRY W G, *et al.* Electrophysiological actions of somatostatin on the atrioventricular junction in sinus rhythm and reentry tachycardia[J]. Br Heart J, 1986, 56(3): 236-241.
- [4] LAIQ Y, LIU D X, WEI C L. The clinical influence of paroxysmal tachycardia treated by octreotide [J]. J Emerg Med(急诊医学), 2000, 9(4): 253-254.
- [5] CELLO J P, CHAN M F. Octreotide therapy for variceal hemorrhage[J]. Digestion, 1993, 54(Suppl): 20-26.
- [6] ZHEN Y C, XIE D X. Arrhythmia caused by intravenous infusion of octreotide [J]. ADRJ(in Chinese), 2001, 3(2): 119-120.
- [7] HERRINGTON A M, GEORGE K W, MOULDS C C. Octreotide-induced bradycardia[J]. Pharmacotherapy, 1998, 18(2): 413-416.
- [8] GU Z S, WANG D L. 11 cases serious arrhythmia caused by octreotide [J]. Chin J Hosp Pharm(in Chinese), 2004, 24(11) 661-662.
- [9] SUYAMA K, UCHIDA D, TANAKA T, *et al.* Octreotide improved ventricular arrhythmia in an acromegalic patient[J]. Endocr J, 2000, 47(Suppl): S73-S75.
- [10] PADAYATTY S J, PERRINS E J, BELCHETZ P E. Octreotide treatment increases exercise capacity in patients with acromegaly [J]. Eur J Endocrinol, 1996, 134(5): 554-559.
- [11] GINSBURG J. Looking ahead[J]. Digestion, 1993, 54(Suppl 1): 121.
- [12] SIEDER C, MOSCA P G, GROSZMANN R J. Effect of somatostatin on mesenteric vascular resistance in normal and portal hypertension rats[J]. Am J Physiol, 1992, 262: G274.
- [13] BUBINSKI R, KUS W, GOCH J. Effects of somatostatin on the conduction system of the heart[J]. Kardio Pol, 1993, 38(4): 258-262.
- [14] LIN H S. One cases serious arrhythmia caused by stilam in [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2004, 13(11): 1053.
- [15] XUE X L, LIN J S, SUN X M, *et al.* Effect of octreotide on regulation of intracellular free Ca^{2+} concentration of hepatic stellate cells in rats[J]. World Clin J Digestol(世界华人消化杂志), 2005, 13(16) 1974-1977.

收稿日期: 2006-09-25