

# 维拉帕米治疗射血分数正常心力衰竭患者的近期疗效及安全性研究

周萍, 刘秀红, 杜亚军, 韩晓霞, 但国梅

**【摘要】 目的** 探讨维拉帕米治疗射血分数正常心力衰竭 (HFNEF) 患者的近期疗效及安全性。**方法** 选取 2013 年 1 月—2015 年 1 月枣阳市第一人民医院内科收治的 HFNEF 患者 96 例, 按照随机数字表法分为对照组和试验组, 每组 48 例。对照组患者给予常规血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 联合利尿剂治疗, 试验组患者在对照组基础上给予维拉帕米; 两组患者均治疗 30 周。比较两组患者临床疗效, 治疗前及治疗后 10、30 周 6 分钟步行距离、血浆脑钠肽 (BNP) 水平、心脏超声检查指标, 不良反应发生情况。**结果** 试验组患者临床疗效优于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗前, 两组患者 6 分钟步行距离、血浆 BNP 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后 10、30 周, 试验组患者 6 分钟步行距离均长于对照组, 血浆 BNP 水平均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗前、治疗后 10 周, 两组患者左心室舒张早期左房室瓣血流峰值 (E<sub>max</sub>)、左心室舒张晚期左房室瓣血流峰值 (A<sub>max</sub>)、E/A 比值及左心室等容舒张时间 (IVRT) 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后 30 周, 试验组患者 E<sub>max</sub>、E/A 高于对照组, A<sub>max</sub> 低于对照组, IVRT 短于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组患者均未出现严重不良反应。**结论** 维拉帕米治疗 HFNEF 的近期疗效确切, 可有效改善患者心功能, 且安全性较高。

**【关键词】** 心力衰竭; 维拉帕米; 治疗结果; 安全性

**【中图分类号】** R 541.6 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.07.006

周萍, 刘秀红, 杜亚军, 等. 维拉帕米治疗射血分数正常心力衰竭患者的近期疗效及安全性研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (7): 20-23. [[www.syxnf.net](http://www.syxnf.net)]

ZHOU P, LIU X H, DU Y J, et al. Short-term curative effect and safety of verapamil on heart failure with normal ejection fraction [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (7): 20-23.

作者单位: 441200 湖北省枣阳市第一人民医院心内科

通信作者: 周萍, 441200 湖北省枣阳市第一人民医院心内科; E-mail: 445082792@qq.com

[3] 张新超. 急性心力衰竭临床诊断和治疗的若干进展 [J]. 中国急救医学, 2013, 33 (3): 205-209.

[4] 胡安义, 梅尚文, 胡曙阳, 等. 慢性心力衰竭患者心率震荡与左室射血分数、N 末端脑钠肽前体的相关性研究 [J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31 (1): 77-79.

[5] 陈薇, 胡汉宁, 黎安玲, 等. 慢性心力衰竭患者血浆 NGAL 水平变化及与 NT-proBNP 相关性的研究 [J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31 (8): 864-867.

[6] 汪兵, 吴继雄, 王晓晨, 等. 慢性心力衰竭患者血清心肌钙蛋白 I 与心脏结构功能的关系及其对预后的影响 [J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48 (6): 652-655.

[7] 翦林昊, 黄怡, 罗立. 慢性心力衰竭炎症及相关因素的临床研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25 (11): 86-89.

[8] 可海霞, 张金盈, 刘瑾春, 等. 托拉塞米对重度顽固性心力衰竭患者 BNP 及胱抑素 C 的影响 [J]. 重庆医学, 2015, 44 (22): 3134-3136.

[9] NAKADA Y, KAWAKAMI R, NAKANO T, et al. Sex differences in clinical characteristics and long-term outcome in acute decompensated heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016, 310 (7): H813-820.

[10] RUOCCO G, PELLEGRINI M, DE GORI C, et al. The prognostic combined role of B-type natriuretic peptide, blood urea nitrogen and congestion signs persistence in patients with acute heart failure [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2015. [Epub ahead of print].

[11] MENTZ R J, HASSELBLAD V, DEVORE A D, et al. Torsemide Versus Furosemide in Patients with Acute Heart Failure (from the ASCEND-HF Trial) [J]. Am J Cardiol, 2016, 117 (3): 404-411.

[12] MAIR J, LINDAHL B, GIANNITSIS E, et al. Will sacubitril-valsartan diminish the clinical utility of B-type natriuretic peptide testing in acute cardiac care? [J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2016 [Epub ahead of print].

[13] 孙凯, 李文玲, 朱力, 等. MRI 对肥厚型心肌病左右心室整体功能变化的研究 [J]. 磁共振成像, 2015, 6 (2): 120-124.

(收稿日期: 2016-04-02; 修回日期: 2016-07-19)

(本文编辑: 李洁晨)

**Short-term Curative Effect and Safety of Verapamil on Heart Failure with Normal Ejection Fraction** ZHOU Ping, LIU Xiu-hong, DU Ya-jun, HAN Xiao-xia, DAN Guo-mei. Department of Cardiology, the First People's Hospital of Zaoyang, Zaoyang 441200, China

Corresponding author: ZHOU Ping, Department of Cardiology, the First People's Hospital of Zaoyang, Zaoyang 441200, China; E-mail: 445082792@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the short-term curative effect and safety of verapamil on heart failure with normal ejection fraction. **Methods** From January 2013 to January 2015, a total of 96 heart failure patients with normal ejection fraction were selected in the Department of Cardiology, the First People's Hospital of Zaoyang, and they were divided into control group and experiment group according to random number table, each of 48 cases. Patients of control group received ACEI combined with diuretic, while patients of experiment group received extra verapamil based on that of control group; both groups continuously treated for 30 days. Clinical effect, 6-minute walk-distance, plasma BNP level and cardiac ultrasound examination results before treatment, after 10 weeks and 30 weeks of treatment, incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The clinical effect of experiment group was statistically significantly better than that of control group ( $P < 0.05$ ). No statistically significant differences of 6-minute walk distance or plasma BNP level was found between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ); after 10 weeks and 30 weeks of treatment, 6-minute walk distance of experiment group was statistically significantly longer than that of control group, respectively, while plasma BNP of experiment group was statistically significantly lower than that of control group, respectively ( $P < 0.05$ ). No statistically significant differences of Emax, Amax, E/A ratio or IVRT was found between the two groups before treatment or after 10 weeks of treatment ( $P > 0.05$ ); after 30 weeks of treatment, Emax and E/A ratio of experiment group were statistically significantly higher than those of control group, Amax of experiment group was statistically significantly lower than that of control group, while IVRT of experiment group was statistically significantly shorter than that of control group ( $P < 0.05$ ). No one of the two groups occurred any serious adverse reactions during the treatment. **Conclusion** Verapamil has certain short-term curative effect in treating heart failure with normal ejection fraction, can effectively improve the cardiac function, and is relatively safe.

**【Key words】** Heart failure; Verapamil; Treatment outcome; Safety

临床上将具有明显心力衰竭症状而左心室射血分数(LVEF)正常或LVEF $\geq 45\%$ 称为射血分数正常心力衰竭(HFNEF)。流行病学资料显示, HFNEF患者占所有心力衰竭患者的30%~70%<sup>[1]</sup>;国内文献报道显示, HFNEF患者占全部心力衰竭住院患者的34%<sup>[2]</sup>。近年来随着我国人口老龄化进程加剧,心力衰竭发病率逐年上升。维拉帕米是一种罂粟碱衍生物,为钙离子通道阻滞剂,在1962年被用作冠状动脉扩张剂,其在高血压、心绞痛、脑血管病、心律失常等心血管疾病方面具有较好的疗效。本研究旨在探讨维拉帕米治疗HFNEF的近期疗效及安全性,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年1月—2015年1月枣阳市第一人民医院心内科收治的HFNEF患者96例。纳入标准:符合HFNEF诊治中国专家共识中的诊断标准;纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为II~III级;自愿参与本研究,并签署知情同意书。排除标准:妊娠期、哺乳期女性;过敏体质及有药物过敏史者;心动过缓、重度心力衰竭、II度以上房室传导阻滞患者;合并肝肾、造血系统、内分泌系统等严重原发性疾病患者;智力及精神障碍,无法配合本研究患者。按照随机数字表法将所有患者分为对照组和试验组,各48例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,见表

1),具有可比性。

1.2 治疗方法 要求患者均在研究开始前服用钙拮抗剂并进行至少5个 $t_{1/2}$ 的洗脱期。对照组患者给予血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)联合利尿剂治疗,试验组患者在对照组基础上口服盐酸维拉帕米片〔诺德药业(江苏)有限公司生产,国药准字H32020150,规格:40 mg $\times$ 30 s〕,80~120 mg/次,3次/d,服药后8 h根据疗效与安全评估适当调整剂量,总剂量不超过480 mg/d。两组患者均治疗30周。

### 1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 临床疗效判定标准参照NYHA分级,显效:心功能达到I级或心功能进步2级;进步:心功能进步1级以上但不足II级;无效:心功能进步不足I级;恶化:心功能恶化I级及以上<sup>[3]</sup>。

1.3.2 6分钟步行距离 分别于治疗前、治疗后10、30周测量并比较两组患者的6分钟步行距离。6分钟步行距离试验要求患者在通风良好、安静整洁、温度适宜、平直无障碍的走廊尽可能地行走。取4次步行距离的平均值。

1.3.3 血浆脑钠肽(BNP)水平 分别于治疗前、治疗后10、30周应用乙二胺四醋酸钠(EDTA)试管收集患者清晨空腹肘静脉全血标本2 ml,应用全自动免疫分析仪测定血浆BNP水平,并采用美国雅培专用BNP检

测试剂盒，严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.4 心脏超声检查指标 分别于治疗前、治疗后10、30周应用美国惠普5500型超声诊断仪，由专人测量并记录两组患者的左心室舒张早期左房室瓣血流峰值(Emax)、左心室舒张晚期左房室瓣血流峰值(Amax)以及两者比值(E/A比值)、左心室等容舒张时间(IVRT)。

1.3.5 不良反应 观察并记录两组患者治疗期间出现的不良反应。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析，计量资料以(x̄ ± s)表示，组间比较采用两独立样本t检验，组内比较采用配对t检验；计数资料以相对数表示，采用χ²检验；等级资料采用秩和检验。以P < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 试验组患者临床疗效优于对照组，差异有统计学意义(Z = 5.761, P = 0.013, 见表2)。

表2 两组患者临床疗效比较(例)

Table 2 Comparison of clinical effect between the two groups

Table with 5 columns: 组别, 例数, 显效, 进步, 无效. Rows for 对照组 and 试验组.

2.2 两组患者治疗前后6分钟步行距离比较 治疗前，两组患者6分钟步行距离比较，差异无统计学意义(P > 0.05)；治疗后10、30周，试验组患者6分钟步行距离长于对照组，差异有统计学意义(P < 0.05, 见表3)。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups

Table with 8 columns: 组别, 例数, 性别, 平均年龄, 血压, LVEF, 心功能分级, 心率. Rows for 对照组, 试验组, t值, P值.

注: a 为χ²值; 1 mm Hg = 0.133 kPa; LVEF = 左心室射血分数

表5 两组患者治疗前后心脏超声检查指标比较(x̄ ± s)

Table 5 Comparison of cardiac ultrasound examination results between the two groups before and after treatment

Table with 13 columns: 组别, 例数, Emax, Amax, E/A比值, IVRT. Rows for 对照组, 试验组, t值, P值.

注: Emax = 左心室舒张早期左房室瓣血流峰值; Amax = 左心室舒张晚期左房室瓣血流峰值; IVRT = 左心室等容舒张时间

表3 两组患者治疗前后6分钟步行距离比较(x̄ ± s, m)

Table 3 Comparison of 6-minute walking distance between two groups before and after treatment

Table with 5 columns: 组别, 例数, 治疗前, 治疗后10周, 治疗后30周. Rows for 对照组, 试验组, t值, P值.

注: 与治疗前比较, aP < 0.05

2.3 两组患者治疗前后血浆BNP水平比较 治疗前，两组患者血浆BNP水平比较，差异无统计学意义(P > 0.05)；治疗后10、30周，试验组患者血浆BNP水平低于对照组，差异有统计学意义(P < 0.05, 见表4)。

表4 两组患者治疗前后血浆BNP水平比较(x̄ ± s, ng/L)

Table 4 Comparison of plasma BNP level between the two groups before and after treatment

Table with 5 columns: 组别, 例数, 治疗前, 治疗后10周, 治疗后30周. Rows for 对照组, 试验组, t值, P值.

注: 与治疗前比较, aP < 0.05

2.4 两组患者治疗前后心脏超声检查指标比较 治疗前、治疗后10周，两组患者Emax、Amax、E/A比值及IVRT比较，差异无统计学意义(P > 0.05)；治疗30周后，试验组患者Emax、E/A比值高于对照组，Amax低于对照组，IVRT短于对照组，差异有统计学意义(P < 0.05, 见表5)。

2.5 两组患者不良反应发生情况 试验组患者出现轻微头晕 1 例, 对照组患者出现轻微头晕 2 例, 对症治疗后均缓解。两组患者均未发生严重不良反应。

### 3 讨论

HFNEF 是因心室顺应性下降导致左心室舒张末期压力增高而引发的心力衰竭, 其代表收缩功能的射血分数正常, 与既往提出的舒张性心力衰竭是否等同尚存在争议。研究表明, 近年来射血分数下降的心力衰竭发病率逐渐降低, 而 HFNEF 发病率却逐渐上升<sup>[4-5]</sup>, 且好发于老年人、女性与肥胖者, 同时常合并高血压或心房颤动。目前, HFNEF 的发病机制尚不完全明确, 一般认为该病的发生可能与肌钙网对钙的摄取障碍有关。心肌缺血缺氧时存在  $\beta_1$ -AR-环磷酸腺苷缺乏、钙调素不足或酸中毒<sup>[6-7]</sup>, 因此钙泵活性降低、能量供应不足均会导致钙离子转运障碍, 肌质中钙离子不能转移, 最终导致心脏主动舒张功能异常<sup>[8-9]</sup>。

维拉帕米作为一种 L 型钙离子通道阻滞剂, 可抑制钙离子内流、降低细胞内钙离子浓度, 减轻心脏舒张期细胞内钙离子超负荷<sup>[10-11]</sup>, 加速舒张期钙离子复位, 改善心脏主动舒张功能。HFNEF 患者中合并高血压者较多, 外周血管阻力增加及继发心肌细胞增生、肥大, 导致心室向心性肥厚, 室壁硬度增加, 导致左心室顺应性下降, 产生左心室舒张功能异常。既往研究认为, 维拉帕米还可通过扩张外周血管, 减轻左心室后负荷, 逆转特发性肥厚性心肌病与高血压引起的心肌肥厚, 改善心肌僵硬度<sup>[12-13]</sup>。同时维拉帕米还可通过扩张冠状动脉而改善心肌缺血状态, 恢复心肌细胞对钙离子的良性转运, 增强心肌去收缩活动<sup>[14-15]</sup>。

ACEI 联合利尿剂是治疗心力衰竭的标准治疗方法<sup>[16]</sup>。本研究结果显示, 试验组患者临床疗效优于对照组; 治疗后 10、30 周, 试验组患者 6 分钟步行距离均长于对照组。6 分钟步行距离试验简便、重复性好、安全性高, 适用于评估心力衰竭患者心功能, 需要注意的是, 在场医护人员应具备心肺复苏能力。血浆 BNP 水平是预测左心室舒张功能不全的敏感指标之一, 其可作为评价心力衰竭病情与预后的指标, 随着心功能分级的升高而升高, 本研究结果显示, 两组患者治疗前血浆 BNP 水平无明显差异; 治疗 10、30 周后, 试验组患者血浆 BNP 水平明显低于对照组。心脏超声检查指标可反映心脏舒张功能, 两组患者治疗前、治疗 10 后周  $E_{max}$ 、 $A_{max}$ 、 $E/A$  比值及 IVRT 比较无明显差异; 治疗后 30 周, 试验组患者  $E_{max}$ 、 $E/A$  比值高于对照组,  $A_{max}$  低于对照组, IVRT 短于试验组, 且治疗过程中两组患者均未发生严重不良反应, 提示维拉帕米治疗 HFNEF 患者的安全性较高。但由于时间及条件有限, 本研究只选取了 6 分钟步行距离、血浆 BNP 水平与心脏超声检查指标作为病情进展的观察指标, 研究结论存在一定局限性, 后续将对维拉帕米的远期疗效及安全性

进行更为全面深入的研究。

综上所述, 维拉帕米治疗 HFNEF 的近期疗效确切, 可有效改善患者心功能, 且安全性较高。

作者贡献: 周萍进行实验设计与实施、资料收集整理、撰写论文、成文对文章负责; 杜亚军、韩晓霞、但国梅进行实验实施、评估、资料收集; 刘秀红进行质量控制及审核。

本文无利益冲突。

### 参考文献

- [1] 尹书会, 孙妍. 射血分数正常的心力衰竭患者临床特点分析 [J]. 浙江临床医学, 2010, 12 (6): 620-621.
- [2] 肖杰, 顾晔, 成忠, 等. 维拉帕米对左室舒张期心力衰竭患者的疗效观察 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30 (16): 1377-1379.
- [3] 朱建刚, 廖志坚. 冠心病快速房颤合并急性心衰临床药物治疗 86 例疗效观察 [J]. 当代医学, 2010, 16 (31): 148-149.
- [4] 许慧娟. NT-proBNP 在心力衰竭中的诊断意义及预后价值探讨 [J]. 按摩与康复医学: 下旬刊, 2012, 3 (2): 40-41.
- [5] 许浩军, 于宗良, 顾明, 等. 经改制球囊导管冠脉内注射维拉帕米治疗无复流及慢血流的临床研究 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2015, 7 (4): 495-497.
- [6] 赵瑞富. 防控钙通道相关室性心律失常的新靶点——钙库超载诱导钙释放 (SOICR) [D]. 武汉: 华中科技大学, 2014.
- [7] 李诗文, 杨军, 李潭, 等. 射血分数正常的心力衰竭患者临床及超声指标特点分析 [J]. 中国医科大学学报, 2013, 42 (12): 1109-1112.
- [8] 董兆强, 郭静, 蒋卫东, 等. 6 分钟步行运动训练对射血分数正常的心力衰竭患者运动耐力及左室舒张功能的影响 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2013, 35 (1): 17-20.
- [9] 任雅琦, 王宁夫, 潘浩, 等. 射血分数正常的心力衰竭患者心肺运动试验与心脏多普勒超声检测的相关性 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92 (44): 3104-3107.
- [10] 陈广胜, 徐崇利, 张郁青, 等. 射血分数正常的心力衰竭患者全血 N-末端脑钠肽前体浓度变化 [J]. 岭南心血管病杂志, 2012, 18 (6): 619-622.
- [11] 钱彩珍, 顾国清. 卡维地洛治疗老年射血分数正常的心力衰竭疗效观察 [J]. 浙江医学, 2010, 32 (6): 872-874.
- [12] 张晓红, 张君良. E/E' 指数与射血分数正常的心力衰竭 [J]. 心血管病学进展, 2012, 33 (3): 417-420.
- [13] 周文君, 姚亚丽, 邓爱云, 等. 血浆 N-末端脑钠肽前体对射血分数正常心力衰竭患者诊断价值 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26 (3): 254-256, 259.
- [14] 何文明, 朱海波, 周忠, 等. 阿利吉仑对射血分数正常的心力衰竭患者的疗效 [J]. 心脑血管病防治, 2013, 13 (2): 104-107.
- [15] 闫伟, 何昆仑, 李伟聪, 等. 射血分数正常的老年心力衰竭患者临床特点分析 [J]. 解放军医学院学报, 2014, 35 (2): 101-104, 108.
- [16] 王银荣, 颜社平, 庄磊, 等. 二维斑点追踪超声心动图评价心力衰竭患者左心房功能 [J]. 中国医学影像技术, 2012, 28 (10): 1819-1823.

(收稿日期: 2016-03-24; 修回日期: 2016-07-11)

(本文编辑: 李越娜)