

呼吸与危重症

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.001408

沙丁胺醇联合异丙托溴铵雾化吸入致心律失常监测的前瞻性研究

赵倩如, 张霞, 潘龙芳, 杨相梅

(重庆医科大学附属第一医院呼吸内科, 重庆 400015)

【摘要】目的:监测沙丁胺醇联合异丙托溴铵雾化吸入致心律失常发生的规律和特点,促进临床合理用药。**方法:**采用前瞻性研究方法观察某三甲医院呼吸科 56 例患者应用沙丁胺醇联合异丙托溴铵雾化吸入前后心率的变化,对结果进行综合分析。**结果:**本研究共发生心律失常 7 例(12.50%),心律失常的发生与年龄及性别均无相关性,大多发生在雾化开始 8 min 后,发生心律失常的患者中有 71.43%存在基础心电图异常。**结论:**为加强临床用药的安全性,医护人员应警惕沙丁胺醇联合异丙托溴铵雾化后心律失常这一不良反应的发生,根据患者病情合理用药,加强联合雾化后的观察及心率的监测,尽量减少和避免心律失常的发生。

【关键词】前瞻性研究;沙丁胺醇;异丙托溴铵;雾化吸入

【中图分类号】R473.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2017-03-10

Prospective study of arrhythmia induced by aerosol inhalation of ventolin combined with ipratropium bromide

Zhao Qianru, Zhang Xia, Pan Longfang, Yang Xiangmei

(Department of Respiratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To monitor the rules and characteristics of arrhythmia induced by aerosol inhalation of ventolin combined with ipratropium bromide, and to promote clinical rational drug use.

作者介绍: 赵倩如, Email: 405199884@qq.com,

研究方向: 呼吸内科临床护理。

通信作者: 杨相梅, Email: numei@126.com。

基金项目: 重医大附一院护理科研基金项目(编号: HLJJ2013-12)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20171116.1024.002.html>
(2017-11-16)

Methods: A prospective study was conducted to observe the changes of heart rate before and after inhalation of ventolin combined with ipratropium bromide in 56 patients in Department of Respiratory Medicine of a three grade hospital. **Results:** Arrhythmia occurred in 7 cases (12.50%). The occurrence of

Opin Crit Care, 2013, 19(2): 83-91.

[6] Hare GMT, Mazer CD, Hutchison JS, et al. Severe hemodilutional anemia increases cerebral tissue injury following acute neurotrauma[J]. J Appl Physiol, 2007, 103(3): 1021-1029.

[7] Robertson CS, Valadka AB, Hannay HJ, et al. Prevention of secondary ischemic insults after severe head injury[J]. Crit Care Med, 1999, 27(10): 2086-2095.

[8] Sekhon M, McLean N, Henderson WR, et al. Association of hemoglobin concentration and mortality in critically ill patients with severe traumatic brain injury[J]. Critical Care, 2012, 16(4): R128.

[9] Litofsky NS, Martin S, Diaz J, et al. The negative impact of anemia in outcome from traumatic brain injury[J]. World Neurosurg, 2016, 90: 82-90.

[10] Yang CJ, Hsiao KY, Su IC, et al. The association between anemia and the mortality of severe traumatic brain injury in emergency department[J]. J Trauma, 2011, 71(6): E132-135.

[11] Al-Dorzi HM, Al-Humaid W, Tamim HM, et al. Anemia and blood transfusion in patients with isolated traumatic brain injury[J]. Crit Care Res Pract, 2015, 2015: 672639.

[12] Melo JR, Di Rocco F, Blanot S, et al. Acute hyperglycemia is a reliable outcome predictor in children with severe traumatic brain injury[J]. Acta Neurochir (Wien), 2010, 152(9): 1559-1565.

[13] Tepas JJ 3rd, Mollitt DL, Talbert JL, et al. The pediatric trauma score as a predictor of injury severity in the injured child[J]. J Pediatr Surg, 1987, 22(1): 14-18.

[14] Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, et al. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery[J]. Br J Surg, 2015, 102(11): 1314-1324.

[15] Carlson AP, Schermer CR, Lu SW. Retrospective evaluation of anemia and transfusion in traumatic brain injury[J]. J Trauma, 2006, 61(3): 567-571.

[16] Smith MJ, Stiefel MF, Magge S, et al. Packed red blood cell transfusion increases local cerebral oxygenation[J]. Crit Care Med, 2005, 33(5): 1104-1108.

[17] Zygun DA, Nortje J, Hutchinson PJ, et al. The effect of red blood cell transfusion on cerebral oxygenation and metabolism after severe traumatic brain injury[J]. Crit Care Med, 2009, 37(3): 1074-1078.

(责任编辑: 冉明会)

arrhythmia was not correlated with age and sex. Most arrhythmia occurs in 8 min after the start of atomization and 71.43% of the patients with arrhythmia had abnormal ECG. **Conclusion:** In order to strengthen the safety of clinical medication, physicians and nurses should be aware of the adverse effects of inhalation of ventolin combined with ipratropium bromide on cardiac arrhythmias. And health care workers should be aware of rational use of drugs according to the patients' condition. Observation of combined atomization should be strengthened to reduce and avoid the occurrence of arrhythmia.

[Key words] prospective study; ventolin; ipratropium bromide; aerosol inhalation

沙丁胺醇为短效选择性 β_2 受体激动剂,选择性作用于 β_2 肾上腺素受体(主要分布于小气道),具有舒张支气管平滑肌、增强黏膜纤毛的清除活动、降低血管通透性、调节肥大细胞和嗜碱细胞过敏反应介质释放、有利于气道分泌物排出、缓解气道阻塞等作用。异丙托溴铵也是一种支气管扩张剂,然而其作用机制是阻断乙酰胆碱与 M 受体的相互作用所引起的呼吸道收缩,对大气道的解痉作用优于周围支气管^[1-2], β_2 受体激动剂主要作用于小气道,起效快。在作用部位和起效时间上两者互补,已有研究证实 2 种药物联合应用具有良好疗效^[3-6]。因此,临床上广泛应用两者联合雾化吸入改善慢性阻塞性肺疾病和支气管哮喘患者的肺功能。

近年来, β_2 受体激动剂的临床应用日益广泛,但其使用剂量及不良反应在临床上一直存在争议^[7],其不良反应主要有过敏反应、心律失常、尿潴留、低钾血症、青光眼、药疹等^[8]。异丙托溴铵气雾剂类似阿托品,可引起心悸、头痛、头晕、神经质、恶心、呕吐、消化道疼痛、震颤、视物模糊、口干、咳嗽、排尿困难、呼吸道症状加重以及皮疹等^[9]。临床上两者联合应用过程中时常有心律失常的发生。本研究应用前瞻性研究的方法,对两者联合雾化所致心律失常发生的规律和特点进行监测与分析,对医务人员起预警作用,增加临床用药的安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取某三甲医院呼吸内科患者共 56 例,纳入标准:采用沙丁胺醇联合异丙托溴铵雾化吸入这一治疗措施;排除标准:患有恶性心律失常的患者,心脏功能大于 3 级的患者。其中男性 45 例,女性 11 例。年龄 52~85 岁。慢性阻塞性肺疾病患者 32 例,支气管哮喘患者 9 例,肺炎患者 7 例,肺癌患者 8 例。

1.2 方法

运用前瞻性研究方法监测应用沙丁胺醇联合异丙托溴

铵雾化患者雾化前后的心率、脉搏及心电图的变化。具体方法是:所有患者均采用沙丁胺醇 1 mg 加异丙托溴铵 1 mg 联合雾化,监测雾化前、雾化开始后 8 min、15 min、30 min、90 min、2 h、4 h、6 h 患者的脉率/心率(有心脏病史者测心率)、呼吸、血压、氧饱和度、心电图、心悸、胸闷、呼吸困难的变化情况。

1.3 判定标准

根据国家药品不良反应监测中心所颁布的具体评价原则,依照患者临床运用雾化药进行治疗的种类、用药频率、时间、顺序以及相应的临床表现进行判定与分析,进而观察患者在停止用药后的不良反应症状是否消失或减轻。再次用药后再监测不良反应情况是否还会发生,最后再结合患者的既往病史等一些基本资料来对患者的具体情况进行相应的分析与判断。判定患者是否发生心律失常是根据患者的心电图,分析 P 波的变化、P 波的频率与节律、PR 间期以及患者的主诉症状等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组的均数比较采用 *t* 检验,计数资料用百分率表示,率的比较采用卡方检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。其中心率变化与年龄的关系作 Pearson 相关分析,采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 性别与年龄分布

接受联合雾化的 56 例患者中,出现快速性心律失常的患者共 7 例,心律失常发生率为 12.50%,其中男性 6 例,占 85.71%,女性 1 例,占 14.29%;发生心律失常的患者年龄最小 60 岁,最大 85 岁。不良反应发生后均立即停止雾化吸入,卧床休息,观察呼吸、心率等。一般 30 min 左右症状逐渐消失。

2.2 心率与年龄

心率与年龄 Pearson 相关分析:由表 1 可见,经 Pearson 显著性检验,年龄与各阶段心率变化的相关系数(*r*)绝对值均较小,且显著性均大于 0.05 ($P>0.05$),认为两者之间的相关性无统计学意义,即心率变化与年龄没有关系。各年龄段心律失常发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$),详见表 2。

表 1 心率变化与年龄的关系

指标	年龄	
	相关系数(<i>r</i>)	显著系数(<i>P</i> 值)
雾化前心率	-0.124	0.364
雾化后心率		
8 min	-0.005	0.969
15 min	0.026	0.850
30 min	-0.037	0.787
90 min	-0.038	0.780
120 min	-0.053	0.696
240 min	-0.027	0.844
360 min	-0.050	0.712

表 2 各年龄段心律失常发生率比较

心律失常	50~59	60~69	70~79	>80	χ^2 值	<i>P</i> 值
总人数(<i>n</i>)	6	16	31	3		
心律失常发生人数(<i>n</i>)	0	1	5	1	2.283	0.516
心律失常发生率(%)	0.00	6.25	16.10	33.30		

2.3 心率与性别

以性别分组,比较不同性别的心率变化,差异无统计学意义(*P*>0.05),详见表 3;不同性别心律失常发生率差异无统计学意义(*P*>0.05),详见表 4。

表 3 心率变化与性别的关系

指标	性别	人数	心率	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
雾化前心率	男	45	83.42 ± 11.72	-0.392	0.696
	女	11	84.91 ± 9.01		
雾化后心率	男	45	86.53 ± 14.54	-0.350	0.728
	女	11	88.18 ± 11.44		
15 min	男	45	87.49 ± 13.55	-0.183	0.856
	女	11	88.27 ± 8.50		
30 min	男	45	85.47 ± 12.83	-0.288	0.775
	女	11	86.64 ± 7.98		
90 min	男	45	84.44 ± 11.51	-0.420	0.677
	女	11	86.00 ± 8.56		
120 min	男	45	84.04 ± 11.74	-0.819	0.416
	女	11	87.09 ± 7.37		
240 min	男	45	84.33 ± 10.84	0.173	0.864
	女	11	83.73 ± 8.46		
360 min	男	45	83.71 ± 11.09	-0.130	0.897
	女	11	84.18 ± 9.43		

表 4 不同性别心律失常发生率的比较

心律失常	女	男	χ^2 值	<i>P</i> 值
总人数(<i>n</i>)	11	45		
心律失常发生人数(<i>n</i>)	1	6	0.116	0.599
心律失常发生率(%)	9.09	13.30		

2.4 潜伏期及心律失常类型分布

快速性心律失常均发生在患者首次用药后。心律失常发生在用药后 8 min 为 4 例(57.14%),15 min 为 2 例(28.57%),30 min 为 1 例(14.29%),见表 5。

表 5 潜伏期分布情况

分布	潜伏期(min)			合计
	8	15	30	
例数(<i>n</i>)	4	2	1	7
构成比(%)	57.14	28.57	14.29	100

2.5 基础心电图情况

7 例发生快速性心律失常的病例中有 2 例基础心电图显示正常,5 例基础心电图有异常,其中 1 例为偶发室性早搏,2 例为偶发房性早搏,2 例为窦性心动过速。基础心电图均为快速性心律失常,雾化后患者发生心率失常加重。雾化前后心电图变化见表 6。

表 6 发生心律失常患者雾化前后心电图变化情况

病例编号	雾化前心电图	雾化后心电图
1	正常	窦性心动过速
6	偶发室性早搏	室性早搏
7	偶发房早	窦性心动过速
9	偶发房早	窦性心动过速
10	正常	室上性心动过速
11	窦性心动过速	窦性心动过速
12	窦性心动过速	窦性心动过速

3 讨论

雾化吸入治疗是呼吸疾病患者重要的治疗手段,沙丁胺醇、异丙托溴铵联合应用能明显改善慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者呼吸困难症状,缩短患者急性发作期的治疗时间,显著提高第一秒用力呼气容积水平^[10],2006 年全球慢性阻塞性肺疾病防治倡议推荐使用 β_2 受体激动剂联合抗胆碱药物治疗 COPD 急性加重期^[11]。沙丁胺醇虽属选择性肾上腺素 β_2 受体激动药,但剂量较大时亦可激动 β_1 受体,兴奋心脏作用增强,易诱发心律失常,尤其是快速型心律失常最常见。异丙托溴铵为胆碱受体拮抗剂,可通过阻断窦房结 M 受体,使迷走神经对心脏的抑制作用被减弱或阻断,导致心率加速。两者联合应用时,兴奋心脏作用增强,诱发心律失常的可能性增大。呼吸道疾病大多为老年患者,常常合并其他基础

疾病,特别是 COPD 到失代偿期多合并有心功能不全的表现,心脏耐受能力减弱,更易发生心律失常,虽停药后症状逐渐消失,但可加重患者的缺氧状态及心功能不全的表现,甚至诱发心力衰竭,临床上应密切关注。

本研究结果显示,两者联合用药可能引起心律失常,类型多为快速性心律失常,发生率为 12.50%,引起心律失常基本出现在首次用药的患者。心律失常的发生与年龄及性别没有关系,任何年龄段及性别都有可能发生。57.14%的心律失常发生在用药后 8 min,故在雾化治疗开始后应严密监测患者心率变化。发生快速性心律失常的患者中大部分的患者基础心电图有异常,并且基础心电图异常均表现为快速性心律失常,这提示本身患有快速性心律失常的心脏病患者使用联合雾化可能会进一步使心率增快,这可能由于患者本身心脏兴奋性较高,对药物更为敏感。2009 年 10 月 29 日,欧洲药品管理局发出警告,认为沙丁胺醇在治疗有严重心脏疾病患者的呼吸道疾病时存在引发心肌缺血的风险,可能出现心脏病恶化的症状^[12]。

综上所述,临床医护人员应熟知两者的不良反应及作用机制,对患者合理选用雾化药物或调整药剂量。在雾化前应为患者做心电图检查,评估患者是否患有快速性心律失常,对有快速性心律失常的患者应更谨慎选择雾化用药。在雾化开始后加强对患者的观察及心率的监测,避免或减少心律失常的发生,保证患者的用药安全。本次研究病例数较少,研究结果可能存在偏倚,并且未对何种剂量能减少心律失常的发生进行研究,存在一定的局限性,希望以后能在药物的安全剂量方面做进一步研究。但研究结果对两者联合雾化引起心律失常的危险因素有一定的指向性,对心律失常这一副作用的研究存在一定价值。

参 考 文 献

- [1] Wood-Baker R, Khalil R, Gergis M. Ipratropium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. John Wiley & Sons, 2011.
- [2] Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013, 19(2):217.
- [3] 李光亮,吴志峰,孙永梅. 万托林联合布地奈德雾化吸入治疗 AECOPD 疗效观察[J]. 中国药物经济学, 2013, 8(19):119.
- [4] 苏爱峰. 联合沙丁胺醇、异丙托溴铵雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的效果评价[J]. 中国社区医师(医生专业), 2013, 15(8):164-165.
- [5] 苑东明. 沙丁胺醇气雾剂和异丙托溴铵气雾剂联用治疗慢性阻塞性肺病的临床研究[J]. 中国医药导报, 2011, 8(36):69-70.
- [6] 王芳,张永建,陆娟英. 布地奈德、沙丁胺醇联合异丙托溴铵雾化吸入在慢性阻塞性肺疾病急性加重期中应用的临床观察[J]. 中国药房, 2014, 25(44):4150-4152.
- [7] Jenny NS, Solomon C, Cushman M, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2)(Lp-PLA2) and risk of cardiovascular disease in older adults: results from the cardiovascular Health Study[J]. Atherosclerosis, 2010, 209(2):528-532.
- [8] 杨玉珍. 沙丁胺醇雾化吸入治疗支气管哮喘的不良反应[J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(2):154-155.
- [9] Afonso AS, Verhamme KM, Stricker BH, et al. Inhaled anticholinergic drugs and risk of acute urinary retention[J]. BJU Int, 2011, 107(8):1265-1272.
- [10] 沈宁,蔡柏蕾,姚婉真. 支气管舒张剂联合雾化吸入在慢性阻塞性肺疾病中的应用[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(10):766-767.
- [11] Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176(10):532-555.
- [12] 姜琛璐,李林. 沙丁胺醇毒性及检测研究新进展[J]. 现代预防医学, 2013, 40(2):227-230.

(责任编辑:张辉洁)