

· 指南与共识 ·

静脉 β 肾上腺素能受体阻滞剂临床规范化应用中国专家建议

中国医师协会心力衰竭专业委员会

一、前言

β 肾上腺素能受体阻滞剂(β 受体阻滞剂)是心血管疾病治疗领域中最常使用和循证医学证据最充分的药物之一。2009 年中华医学会心血管病学分会和中华心血管病杂志编辑委员会共同制定了“ β 肾上腺素能受体阻滞剂在心血管疾病应用专家共识”,对规范应用 β 受体阻滞剂起到了积极作用。当时对静脉 β 受体阻滞剂应用争议较大,故在该专家共识中主要讨论了 β 受体阻滞剂的口服制剂,而对静脉制剂仅作了简单概括的推荐。新近静脉 β 受体阻滞剂在一些临床研究中取得了一些新证据,其疗效和安全性得到一定的肯定,适用人群和用法也有了进一步的拓展和认识。静脉 β 受体阻滞剂与口服制剂在药理作用、临床应用、疗效评价等方面存在差异,静脉 β 受体阻滞剂起效快、而且部分品种半衰期短,可更快地发挥作用,也易于调节剂量。如

何在中国合理应用静脉 β 受体阻滞剂已成为目前临床需要解决的紧迫议题。因此,建议制定专家组结合国内外循证医学新证据以及我国实践经验,制定了本建议,旨在指导和规范静脉 β 受体阻滞剂的临床应用。

二、常用静脉 β 受体阻滞剂的种类、药学特点和注意事项

目前在我国可应用的静脉 β 受体阻滞剂有拉贝洛尔、美托洛尔、艾司洛尔、阿替洛尔和噻吗洛尔 5 种。其中前 3 种使用较多。

1. 常见静脉 β 受体阻滞剂的种类、药学特点(表 1)。

2. 常见静脉 β 受体阻滞剂的应用方法(表 2)。

3. β 受体阻滞剂静脉制剂的作用特点:可迅速起效并达到治疗目标,如缓解心肌缺血、降低血压、减慢心率、控制严重的快速性心律失常及防止心原

表 1 常见静脉 β 阻滞剂种类和药学特点

药物	受体选择性	代谢	$t_{1/2}$	起效时间	作用持续时间
阿替洛尔注射液	β_1	肾脏	5~8 h	5 min 血药浓度达到峰值	-
盐酸拉贝洛尔注射液	β_1, α_1	肝脏	3.4~4.5 h	注射后 5 min 内出现最大作用	约维持 6 h
酒石酸美托洛尔注射液	β_1	肝脏	3.2 h	5 min	4~6 h
盐酸艾司洛尔注射液	β_1	红细胞	9 min	5 min	10~20 min
马来酸噻吗洛尔注射液	β_1, β_2	肝脏	2~5 h	-	2~3 h

表 2 常见静脉 β 阻滞剂用法用量

药物	用法用量
阿替洛尔注射液	起始 5 min 内缓慢静注 5 mg, 10 min 后再重复给予 5 mg。注射后 10 min 时可改口服。严重肾功能不全的患者应调整剂量
盐酸拉贝洛尔注射液	5~10 min 内一次缓慢推注 25~50 mg, 可重复给药; 静脉滴注 100 mg, 静滴速度为 1~4 mg/min, 直至取得较好效果; 嗜铬细胞瘤患者可能需 300 mg 以上
酒石酸美托洛尔注射液	快速型心律失常: 起始 1~2 mg/min 静脉注射, 用量可达 5 mg, 间隔 5 min 可重复注射, 总剂量 10~15 mg; 可疑急性心肌梗死患者立即静脉给药 5 mg, 间隔 2 min 后可重复给予, 直到最大剂量 15 mg
盐酸艾司洛尔注射液	控制心室率, 负荷量: $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 维持量 $0.05 \sim 0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 4 min 后若疗效不佳可重复给予负荷量, 维持量以 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的幅度递增 围手术期即刻控制剂量: 1 mg/kg, 30 s 内静注, 继续予 $0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉滴注, 最大维持量为 $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
马来酸噻吗洛尔注射液	初始剂量 1 mg 静注, 10 min 后静注 1.5 mg, 维持量 1 mg/h 静脉滴注, 持续 3 h, 总剂量 5.5 mg

性猝死。采用静脉微量泵输注,可实现匀速给药,剂量可控,从而达到稳定的血药浓度。而且,部分静脉 β 受体阻滞剂半衰期短,如出现不良反应立即停用,可迅速从体内清除,避免发生严重不良事件。通常,在达到预期效果后即可减量并逐渐停用,同时改为口服 β 受体阻滞剂,可继续维持体内稳定和有效的血药浓度,持续发挥治疗作用。

4. 静脉 β 受体阻滞剂临床应用注意事项:需注意患者病史、用药前血压、心率、PR 间期等情况,严格评估和判断,掌握其适应证和禁忌证。当患者同时存在适应证和禁忌证时,要在把握患者疾病特征、药物特性的基础上,权衡利弊合理应用,方能发挥最大临床效应并避免不良反应。静脉 β 受体阻滞剂的主要不良反应是低血压,一般停药后可恢复,必要时可合并使用升压药物。用药期间注意观察患者血压、心率及肺部体征,使患者在获益的同时确保安全。

心力衰竭患者应用静脉 β 受体阻滞剂要强调治疗的个体化,起效后尽早逐渐过渡为口服制剂。要严密监测病情,如出现心力衰竭加重,则需鉴别是否为 β 受体阻滞剂的不良反应。 β 受体阻滞剂引起心力衰竭加重一般出现于初始静脉用药时或剂量较大或给药速度较快时,如考虑与此相关,应予减量或停用。

三、静脉 β 受体阻滞剂临床应用

(一) 快速性心律失常

1. 心房颤动/心房扑动伴快速心室率的急性期心率控制:心房颤动/心房扑动伴有快速心室率需要迅速治疗,目标心率取决于患者特点、症状、左心室射血分数(LVEF)和血流动力学状态。以下情况可考虑优先静脉应用 β 受体阻滞剂:

(1) 不伴心力衰竭、低血压或预激综合征的心房颤动患者^[1-3]。(2) 急性冠状动脉综合征(ACS)合并心房颤动,血流动力学稳定、无明显心力衰竭、无支气管痉挛^[3,5]。(3) LVEF 正常的心力衰竭合并心房颤动的患者。(4) 心脏手术后/非心脏手术围术期心房颤动伴快速心室率。

2. 室上性心动过速:静脉 β 受体阻滞剂可用于终止房室结折返性心动过速、房室折返性心动过速(房室结前传型)。但终止室上性心动过速疗效劣于其他抗心律失常药物(如维拉帕米、腺苷、地尔硫草)及食道调搏。 β 受体阻滞剂还可用于诊断不明的室上性心律失常的鉴别诊断。

3. 室性心动过速(室速)

持续单形性室速:血流动力学稳定的单形性室速可应用口服 β 受体阻滞剂及经典的抗心律失常药,也可行电复律术。如患者基础疾病较重,并有低血压潜在风险时,可选用超短效静脉 β 受体阻滞剂艾司洛尔试探性治疗。静脉 β 受体阻滞剂和非二氢吡啶类钙拮抗剂终止无器质性心脏病的持续性单形性室速均中等有效,且不良反应较小。

多形性室速:(1) 伴 QT 间期延长的多形性室速(尖端扭转性室速):获得性 QT 间期延长的尖端扭转室速(TdP)较常见,治疗包括纠正危险因素;静脉注射硫酸镁、补钾或应用异丙肾上腺素,必要时可置入临时心脏起搏。部分患者可能存在遗传基因异常,上述治疗无效时,在临时心脏起搏基础上可考虑静脉应用 β 受体阻滞剂和(或)利多卡因。不推荐使用其他抗心律失常药物。先天性 QT 间期延长伴 TdP 为少见的遗传性心脏疾病,心电图可见发作前 QTU 间期进行性延长,T、U 波振幅极易发生周期性变化,但间歇依赖现象少见。不能自行终止者,应给予电复律治疗。静脉 β 受体阻滞剂可作为首选药物,急性发作期即可开始应用。(2) QT 间期正常的多形性室速:常见于器质性心脏病合并心肌缺血、心力衰竭、低氧血症或其他诱发因素的患者。静脉应用 β 受体阻滞剂、胺碘酮或利多卡因可终止或减少室速发作。(3) 某些特殊类型的多形性室速:儿茶酚胺敏感性多形性室速, β 受体阻滞剂是目前唯一有效的药物并被推荐用于此类患者心源性猝死(SCD)的一级和二级预防。儿茶酚胺敏感性多形性室速患者如有自发性或应激诱发的室性心律失常, β 受体阻滞剂更为适用^[6-7]。

4. 室速/心室颤动(室颤)风暴:室速/室颤风暴(又称为交感电风暴)是指 24 h 内自发的室速/室颤 ≥ 3 次,并需紧急治疗的临床症候群^[8]。室速/室颤风暴发作时若血流动力学不稳定,应尽快行电复律。已经口服 β 受体阻滞剂的室速/室颤风暴患者,同时静脉应用 β 受体阻滞剂可进一步减少电风暴发作。 β 受体阻滞剂与胺碘酮联用具有协同作用^[9]。此外,可给予镇静,抗焦虑等治疗,必要时行冬眠疗法。对持续单形性室速(心率 < 180 次/min),且血流动力学相对稳定者,可置入心室临时起搏电极,在发作时进行快速刺激终止室速。对于反复发作者,也可考虑射频消融术治疗。

(二) ACS

ACS 发作引起患者交感神经系统过度激活,加重心肌缺氧,引发恶性心律失常。 β 受体阻滞剂通

过拮抗儿茶酚胺的心肌毒性,降低心率和心室壁张力,减少心肌氧耗,促进心肌血液重新分布,使血液从非缺血区进入缺血区,从而挽救濒临坏死心肌,缩小梗死面积,改善心肌电不稳定状况,减少室速/室颤等恶性室性心律失常的发生。

20 世纪 80 年代初,研究表明早期静脉注射短效 β 受体阻滞剂能够显著减轻急性心肌梗死患者胸痛症状,缓解心肌缺血,缩小心肌梗死面积,有良好的安全和耐受性^[10]。METOCARD-CNIC 研究显示:在 ST 段抬高型前壁心肌梗死患者(<6 h),同时 Killip 分级 ≤ 2 级,收缩压 ≥ 120 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),在接受经皮冠状动脉介入(PCI)前,尽早予以静脉美托洛尔的患者,心肌梗死 5~7 天后行心脏核磁评价心肌梗死范围较对照组降低,并且 6 个月后心脏核磁评价 LVEF 更高^[11-12]。EARLY-BAMI 研究中,683 例发病 12 h 内的 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者被随机分配至静脉美托洛尔研究组(入组时予以 5 mg,PCI 前再予以 5 mg),主要研究终点显示:早期予以静脉美托洛尔并没有在减少梗死心肌范围(以心脏核磁共振成像评价)和降低心肌梗死标志物水平上显示任何益处。但是早期予以静脉美托洛尔可轻度降低恶性室性心律失常的发生。并且静脉美托洛尔没有增加血流动力学不稳定、房室传导阻滞及 30 天主要不良心脏事件的风险^[13]。COMMIT(CCS-2)^[14] 研究入选 45 852 例在 24 h 内诊断为急性心肌梗死(AMI)的患者,随机分为美托洛尔组(共 15mg 静脉注射,随后 200 mg/d 口服)和安慰剂组,结果表明美托洛尔早期使用可以减少心肌梗死复发和室颤,但增加住院后 0~1 天心源性休克的发生率。将涵盖 COMMIT 研究中的低危患者与其他研究共 52 000 例患者进行荟萃分析,结果表明心肌梗死后即刻给予静脉 β 受体阻滞剂及后续口服治疗,可显著降低死亡率。另一纳入 73 396 例 ACS 患者的荟萃分析也证实,ACS 早期(12 h 之内)使用静脉 β 受体阻滞剂能显著降低室性快速性心律失常和心血管事件包括院内死亡率的风险,且不增加心源性休克和卒中的风险^[15]。在 ACS 患者中评价艾司洛尔应用的研究较少。早期研究证实艾司洛尔可减少动物模型的梗死心肌范围^[16]。艾司洛尔在左心室功能降低的 ACS 患者中显示出良好的耐受性^[17-19]。对于 ACS 患者,超短效 β 受体阻滞剂如艾司洛尔可以减少不良反应从而扩大适合接受 β 受体阻滞剂治疗的患者范围。BEAT-AMI 研究^[20] 显示持续静脉注射艾司洛尔能够显著

减少心肌损伤,降低肌钙蛋白、肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)和 N 末端前脑利钠肽(NT-proBNP)水平。EMIT 研究^[21] 显示对 β 受体阻滞剂相对禁忌的 ACS 患者,艾司洛尔组与对照组不良反应发生率接近,提示艾司洛尔可以作为此类患者的选择药物之一。

ACS 患者使用静脉 β 受体阻滞剂之前必须首先排除以下禁忌证:(1)伴急性心力衰竭(Killip > II 级)。(2)伴低心排血量和低灌注。(3)伴心源性休克。(4)伴可能发生心源性休克的高危因素包括年龄 > 70 岁、基础收缩压 < 110 mmHg、窦性心率 > 110 次/min 等。(5)其他相对禁忌证包括 P-R 间期 > 0.24 s,二、三度房室传导阻滞,活动性哮喘或反应性气道疾病等。

(三)急性失代偿性心力衰竭

口服 β 受体阻滞剂在慢性收缩性心力衰竭的治疗中证据充分,目前尚缺乏静脉 β 受体阻滞剂在心力衰竭治疗中应用的大规模随机对照临床研究。但针对某些特殊原因所致的急性失代偿性心力衰竭,或当心力衰竭伴某些特殊合并症时,特别对于舒张性心力衰竭患者,恰当应用静脉 β 受体阻滞剂可取得良好的疗效,但应用前提是无明显低心排、低灌注和低血压等禁忌证。

1. 心房颤动伴快速心室率导致的急性心力衰竭:急性心力衰竭如其诱因为心房颤动伴快速心室率,多见于风湿性二尖瓣狭窄、其他心脏瓣膜疾病、扩张性心肌病等。此时快速心室率使心力衰竭难以控制,需尽快降低心室率或转复为窦性心律,传统治疗如静脉给予毛花甙 C(西地兰)往往效果不佳,建议应用静脉艾司洛尔或美托洛尔从小剂量开始(普通剂量之半),并酌情加量,直至心室率得到有效控制^[22]。近期研究发现,抗心力衰竭治疗基础上加用静脉艾司洛尔,也可有效减低其他室上性心律失常的快速心室率^[23-24]。

2. 慢性缺血性心力衰竭急性失代偿:缺血性急性失代偿性心力衰竭的重要原因是心肌缺血导致急性心肌收缩功能障碍,交感神经系统代偿性激活可引起血压升高、心率增快,同时一氧化氮合成减少,交感神经系统过度激活又进一步加重心肌缺血,呈现“缺血-心力衰竭-交感神经系统过度兴奋-缺血”的恶性循环。此时应用硝酸酯、利尿剂等常规治疗可能效果不佳,恰当应用 β 受体阻滞剂可有效阻断这一恶性循环^[25]。

2004 欧洲心脏病学会专家共识指出,急性心力衰竭时使用静脉 β 受体阻滞剂应非常慎重,但如有

进行性心肌缺血和心动过速可考虑使用^[26]。有研究比较噻吗洛尔和艾司洛尔治疗纽约心功能分级(NYHA) IV级的急性失代偿性心力衰竭,发现患者的心率和血压有剂量依赖性短期下降,在大剂量组心输出量有短期下降,不论缺血或非缺血患者,静脉注射超短效 β_1 受体阻滞剂均可产生有益效果^[27]。缺血性心力衰竭患者应用静脉注射、序贯口服卡维地洛者可发现其急性血流动力学情况和症状都得到了明显改善^[28]。对严重急性失代偿性心力衰竭患者在正性肌力药物基础上早期应用 β 受体阻滞剂,其31天及180天全因死亡率均显著低于对照组^[29]。国内研究显示,针对慢性缺血性急性失代偿性心力衰竭患者,在常规抗心力衰竭治疗疗效不佳的基础上,尝试缓慢静脉注射 β 受体阻滞剂,获得了较好临床效果^[25,30-31]。中国心力衰竭诊断和治疗指南2014^[32]指出,因心肌缺血诱发的急性失代偿性心力衰竭,符合血压升高、心率加快、有心肌缺血证据的患者,可在基础治疗上应用静脉 β 受体阻滞剂。

3. 急性失代偿性心力衰竭合并高血压急症:高血压急症时可表现为急性失代偿性心力衰竭,治疗时优先选择利尿剂和血管扩张剂。但针对某些特殊类型的高血压急症(如急性主动脉夹层,嗜铬细胞瘤,重度先兆子痫、子痫等妊娠期高血压疾病等)所致的急性失代偿性心力衰竭,静脉应用 β 受体阻滞剂有利于迅速有效控制血压和心率,预防进行性或不可逆性的靶器官损害,降低患者死亡率,详细内容见相关章节。

4. 应激性心肌病(Takotsubo综合征)^[33]所致的心力衰竭:对于伴有心力衰竭高危的Takotsubo综合征患者,若血流动力学稳定且合并房性/室性心律失常伴快速心室率,可考虑应用 β 受体阻滞剂拮抗交感神经活性的增强。若出现严重的左心室流出道梗阻(左心室流出道压力阶差 >40 mmHg且收缩压 <110 mmHg),在无禁忌证情况下,建议应用静脉 β 受体阻滞剂治疗。

(四) 高血压急症

高血压急症多数需要住院并采用静脉降压治疗,以尽快控制血压,阻止靶器官损害,降低死亡及致残风险。在处理高血压急症时,应制定个体化的抢救治疗方案,包括根据病情使用静脉降压药物。一般情况下,初始阶段(数分钟到1 h内)治疗目标为平均动脉压下降25%;并在随后的2~6 h内将血压降至160/100 mmHg左右;如患者能耐受,且临床

静脉 β 受体阻滞剂应用主要适应证(1)

严重的心律失常

- (1) 心房颤动/心房扑动伴快速心室率时用于控制心室率,证据充分,疗效确切,应为首选。
- (2) 终止室上性心动过速或室速,证据相对较少,疗效逊于胺碘酮、普罗帕酮等,但仍可推荐使用。
- (3) 预防和减少室速/室颤的反复发作,疗效确切,应联合胺碘酮或利多卡因应用,可发挥协同作用,减少电风暴发作。

血流动力学稳定的急性冠脉综合征

- (1) STEMI 尤其广泛前壁心肌梗死伴剧烈胸痛或血压升高,其他处理不能缓解。
- (2) STEMI 合并顽固性多形性室速,或同时伴有交感电风暴者。
- (3) 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征(NSTE-ACS)伴快速心室率的心房颤动且血流动力学稳定者,目的为有效减慢心室率。
- (4) NSTE-ACS 患者伴心绞痛发作频繁、心动过速或血压显著增高,且其他药物和治疗方法未奏效。
- (5) NSTE-ACS 合并多形性室速。首选静脉 β 受体阻滞剂,也可静脉注射胺碘酮或两药合用。
- (6) ACS 患者使用静脉 β 受体阻滞剂之前必须首先排除各种禁忌证。

血流动力学稳定的心力衰竭

- (1) 心房颤动伴快速心室率导致的急性心力衰竭。
- (2) 严重心肌缺血导致的心力衰竭。
- (3) 高血压急症导致的急性心力衰竭。
- (4) 应激性心肌病患者有发生心力衰竭的高危风险,或伴严重左心室流出道梗阻(压力阶差 >40 mmHg且收缩压 <110 mmHg)。
- (5) 心力衰竭患者使用静脉 β 受体阻滞剂之前必须首先排除各种禁忌证。

注:未指明首选静脉 β 受体阻滞剂者,可首选其他静脉降压药物,亦可用静脉 β 受体阻滞剂

情况稳定,在之后24~48 h逐步降低血压至正常水平^[34]。

高血压急症初始降压治疗便需静脉用药,待血压趋于平稳,可开始口服降压药物,静脉用药逐渐减量至停用。静脉 β 受体阻滞剂是高血压急症常用的降压药之一,可用于无禁忌证的所有高血压急症的降压治疗,尤其适用于伴交感神经兴奋或心肌缺血的高血压急症。国内外多个高血压防治指南,推荐使用静脉 β 受体阻滞剂如艾司洛尔和拉贝洛尔等。下面介绍不同的高血压急症患者的降压处理和静脉 β 受体阻滞剂的应用。

1. 主动脉夹层:为防止夹层破裂,应充分镇痛,并尽快将血压和心率控制在可耐受的最低水平。首选 β 受体阻滞剂,口服剂量应达到使收缩压降至 100 ~ 110 mmHg,静息心率 50 ~ 60 次/min。如患者血压显著升高或伴剧烈胸痛,可首先使用静脉 β 受体阻滞剂如艾司洛尔,降压速度可适当加快,在 24 ~ 48 h 内将血压逐渐降至基线水平。待病情稳定,再改为口服 β 受体阻滞剂维持。

2. 高血压脑病:高血压脑病是由于血压突然重度升高,而引起的一种暂时性急性脑功能障碍综合征。主要表现为颅内压增高及神经、精神症状,并需要与高血压伴脑出血、缺血性脑梗死、蛛网膜下腔出血等鉴别,鉴别的主要方法除影像学检查外,还需考虑高血压脑病的特点是随着血压的降低,临床症状、体征会逐渐好转。因此,常选用作用强、起效快、维持时间短、剂量易调节的静脉 β 受体阻滞剂,如艾司洛尔、拉贝洛尔等。

3. 高血压合并卒中:高血压合并急性脑卒中的降压问题仍存在较大争议。目前多部指南仍偏于保守及谨慎降压,仅对有高血压病史且神经功能平稳的脑卒中患者,在 24 h 后可重新开始应用抗高血压药物,包括 β 受体阻滞剂。(1) 急性缺血性脑卒中:如血压持续升高(收缩压 ≥ 200 mmHg 或舒张压 ≥ 110 mmHg),或准备溶栓的患者,应开始降压治疗,将血压控制在 $< 180/110$ mmHg。(2) 急性脑出血:如患者收缩压 > 180 mmHg,可开始降压治疗;收缩压 > 220 mmHg,应积极降低血压;降压目标值为 160/90 mmHg。早期积极降压是安全的,但其改善预后的有效性还有待进一步验证。降压治疗期间应严密观察血压的变化,每隔 5 ~ 15 min 进行 1 次血压监测。

对于上述有降压指征的脑卒中患者,起初治疗主要使用静脉降压药物, β 受体阻滞剂(如拉贝洛尔、艾司洛尔)、尼卡地平,以及硝酸甘油等均适用。降压过程中应严密观察血压变化,避免血压骤降。

4. 围手术期高血压:在围手术期血压升高超过基线 20%,或在短时间内血压超过 180/110 mmHg 时称为围手术期高血压,其发生率为 4% ~ 35%^[35]。此时需要立即给予降压药物,在 30 ~ 60 min 内使舒张压降至 110 mmHg,或降低 10% ~ 15% (不宜超过 25%)。如患者可以耐受,在随后 2 ~ 6 h 内将血压降低至 160/100 mmHg。应选用那些起效迅速的药物,且静脉给予。静脉 β 受体阻滞剂是围手术期高血压常用降压药之一,有减少并发症、降低猝死的益处^[36]。围手术期高血压如伴心动过速、心肌缺血时,静脉 β 受体阻滞剂如艾司洛尔、拉贝洛尔为首选^[37-38]。

5. 重度先兆子痫与子痫:妊娠期重度先兆子痫及子痫属急症,当血压大于 160/110 mmHg,一般需要住院治疗,并在口服降压药无效时采用静脉降压药物治疗。静脉 β 受体阻滞剂拉贝洛尔是重度先兆子痫与子痫的首选降压药物,尽管妊娠期高血压的降压治疗,其疗效及安全性尚缺少随机对照研究,但长期积累的丰富临床经验表明,拉贝洛尔静脉制剂对胎盘-胎儿和肾脏影响较小,降压平稳,值得推荐应用^[39]。

(五) 围术期综合应用

1. 防治气管插管、拔管引起的心血管反应及麻醉术中的应用:气管插管引起的心血管反应包括血压升高、心率加快、儿茶酚胺分泌增加等,艾司洛尔既能有效预防插管引起的心动过速和血压升高,抑制儿茶酚胺毒性,又能减少冠心病患者心肌缺血的发生^[40-41]。拔管期患者已经苏醒,心血管反应剧烈,艾司洛尔能有效防治拔管期的心血管反应。艾司洛尔能够有效控制术中血流动力学的过度改变,使患者术中的血压、心率变化维持在平均值的 20% 左右,减少手术中的伤害性刺激引起的心血管反应。在麻醉维持期间,术者为减少出血,在术中给予肾上腺素和垂体后叶素等药物引发的心动过速,治疗可单次静脉注射或持续输注艾司洛尔^[42]。

2. 冠心病患者心脏手术和非心脏手术中的应用:无禁忌证患者术前使用 β 受体阻滞剂,特别是对 LVEF $> 30\%$ 者,可减少住院死亡率、减少术中心肌缺血发生。口服困难的患者可应用静脉制剂,艾司洛尔为首选^[43]。艾司洛尔可以减少心脏手术围术期的缺血发生率^[44],亦可降低非心脏手术心肌缺血的发生率。有冠状动脉疾病和心脏缺血患者接受非心脏手术时,术前静脉输注 β 受体阻滞剂控制心率和血压,预估心脏风险中等或高级别的患者应用

静脉 β 受体阻滞剂是合理的^[45]。

3. 嗜铬细胞瘤围术期应用:手术切除肿瘤是治疗嗜铬细胞瘤最有效的方法,术前应积极抗高血压治疗同时补充血容量。术中一旦血压超过基础血压 1/3 或达到 200 mmHg,同时心率 > 100 次/min,除分析、排除诱发因素外,应立即采取措施降血压、降心率,同时提示外科医师暂停手术操作,减少对瘤体的挤压,可静脉注射艾司洛尔,将心率控制在 100 次/min 以下,术中应尽量避免使用刺激交感神经系统的药物。此外应注意,一旦瘤体切除,体内肾上腺素水平将急剧下降,应及时停用 β 受体阻滞剂及其他降血压、降心率药物,备好升压药、扩容及提升心率药物,避免血流动力学不稳定^[46]。

4. 甲状腺机能亢进及甲状腺危象围术期应用:甲状腺机能亢进患者具有肾上腺素能活性增强的症状和体征,应用 β 受体阻滞剂可以对抗肾上腺素能效应,可使心动过速、精神紧张等症状得以改善,艾司洛尔作为最常用的 β 受体阻滞剂还可以抑制 T4 向 T3 转化。术前可口服 β 受体阻滞剂,将心室率控制在 80 次/min 左右。术中如果心率超过 100 次/min,可静脉注射艾司洛尔,必要时持续静脉输入。一旦出现甲状腺危象,心率无法有效控制时,可将药物剂量调至最大耐受量,且可与其他降心率药物如钙离子通道阻滞剂等合用,目标是将心率控制在 100 次/min 以内,避免因心率过快造成灌注不足、心肌耗氧量过大、心力衰竭等严重后果^[47]。

(六) 严重脓毒症/脓毒性休克

严重脓毒症和脓毒性休克是重症医学面临的重要临床问题,合并脓毒症心肌损伤患者病死率高达 70% ~ 90%,有效防治脓毒症心脏损伤对改善脓毒症预后具有重要意义。 β 受体阻滞剂能改善脓毒症患者的代谢、心血管功能、免疫功能和凝血功能,降低氧耗,抑制炎症反应^[48]。其对脓毒症的保护作用在体内外实验及临床研究中均得到证实。近年来系列研究提示应用静脉 β 受体阻滞剂艾司洛尔治疗严重脓毒症及脓毒性休克患者,可以改善脓毒症患者的 28 天生存率^[49-52]。在血容量得到纠正的前提下,对出现窦性心动过速或室上性心动过速的感染性休克患者(心率 > 120 次/min)给予负荷剂量的艾司洛尔 24 h,可使心率减慢,既不影响全身血流动力学,也不引起氧输送与氧消耗的失衡。

β 受体阻滞剂能抑制交感神经的过度兴奋,降低心率。鉴于 β 受体阻滞剂的负性肌力作用,2014 年中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南明确指

出^[53],如果充足的液体复苏后心输出量不低,心率较快(心率 > 120 次/min)可考虑使用短效 β 受体阻滞剂如艾司洛尔。

静脉 β 受体阻滞剂应用主要适应证(2)

高血压危象

- (1) 主动脉夹层首选静脉 β 受体阻滞剂使收缩压降至 100 ~ 110 mmHg,静息心率 50 ~ 60 次/min。
- (2) 确诊的高血压脑病。
- (3) 急性缺血性脑卒中伴血压持续升高(收缩压 \geq 200 mmHg 或舒张压 \geq 110 mmHg)。急性脑出血患者收缩压 > 180 mmHg。
- (4) 围手术期血压超过 180/110 mmHg。
- (5) 妊娠期重度先兆子痫及子痫患者血压大于 160/110 mmHg,且口服降压药无效。首选静脉 β 受体阻滞剂。

围术期的应用

- (1) 防治气管插管、拔管引起的心血管反应。
- (2) 冠心病患者心脏手术和非心脏手术的围术期患者预估心脏风险为中危或高危,为了控制心率和血压,减少缺血发生。
- (3) 嗜铬细胞瘤围术期患者术中血压显著升高收缩压达到 200 mmHg,心率 > 100 次/min。
- (4) 甲状腺机能亢进及甲状腺危象围术期伴严重状态(症状重、心率高、血压高)。

严重脓毒症/脓毒性休克

充足的液体复苏后心输出量不低,心率较快(心率 > 120 次/min)持续应用。

注:未指明首选静脉 β 受体阻滞剂者,可首选其他静脉降压药物,亦可用静脉 β 受体阻滞剂

撰写组成员(按姓氏笔画排序):左明章 严 静 杨艳敏 初少莉 张宇辉 张 健 胡才宝 顾 晴 蔡国龙 翟 玫 戴秋艳
专家组成员(按姓氏笔画排序):马爱群 左明章 朱文玲 朱 俊 许顶立 严 静 李小鹰 杨艳敏 吴学思 沈潞华 初少莉 张 健 张宇辉 陈玉国 陈鲁原 唐其柱 黄 峻 董吁钢

参 考 文 献

- [1] 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. β 肾上腺素能受体阻滞剂在心血管疾病应用专家共识[J]. 中华心血管病杂志,2009,37(3):195-209. DOI:10.3760/cma.j.

- issn. 0253-3758. 2009. 03. 002.
- [2] 中华医学会心血管病学分会, 中国生物医学工程学会心律分会, 中国医师协会循证医学专业委员会, 等. 心律失常紧急处理专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41: 363-375. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2013. 05. 004.
- [3] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议——2015 [J]. 中华心律失常学杂志, 2015, 19 (5): 321-384. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-6638. 2005. 05. 001.
- [4] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64 (21): e1-76. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2014. 03. 022.
- [5] Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. G Ital Cardiol (Rome), 2016, 17: 831-872. DOI: 10. 1714/2464. 25804.
- [6] Priori SG, Altiot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology [J]. Eur Heart J, 2001, 22 (1): 1374-1450. DOI: 10. 1053/ehj. 2001. 2824.
- [7] Nof E, Belhassen B, Arad M, et al. Postpacing abnormal repolarization in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia associated? with a mutation in the cardiac ryanodine receptor gene [J]. Heart Rhythm, 2011, 8 (10): 1546-1552. DOI: 10. 1016/j. hrthm. 2011. 05. 016.
- [8] 黄峻. 遵循专家共识推动 β 肾上腺素能受体阻滞剂的规范应用 [J]. 中华心血管病杂志, 2009, 37 (3): 193-194. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2009. 03. 001.
- [9] Pedersen CT, Kay GN, Kalman J, et al. EHRA/HRS/APHS expert consensus on ventricular arrhythmias [J]. Europace, 2014, 16 (9): 1257-1283. DOI: 10. 1093/europace/euu194.
- [10] International Collaborative Study Group. Reduction of infarct size with the early use of timolol in acute myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 1984, 310 (1): 9-15. DOI: 10. 1056/NEJM198401053100103.
- [11] Ibanez B, Macaya C, Sánchez-Brunete V, et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the effect of metoprolol in cardioprotection during an acute myocardial infarction (METOCARD-CNIC) trial [J]. Circulation, 2013, 128 (14): 1495-1503. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 113. 003653.
- [12] Pizarro G, Fernández-Friera L, Fuster V, et al. Long-term benefit of early pre-reperfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction: results from the METOCARD-CNIC trial (effect of metoprolol in cardioprotection during an acute myocardial infarction) [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63 (22): 2356-2362. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2014. 03. 014.
- [13] Roolvink V, Ibanez B, Ottervanger JP, et al. Early intravenous beta-blockers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction before primary percutaneous coronary intervention [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67 (23): 2705-2715. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2016. 03. 522.
- [14] Garton M. COMMIT/CCS-2 studies [J]. Lancet, 2006, 368 (9536): 642, author reply 642-3. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (06)69235-0.
- [15] Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, et al. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome—a meta-analysis of randomized trials [J]. Int J Cardiol, 2013, 168 (2): 915-921. DOI: 10. 1016/j. ijcard. 2012. 10. 050.
- [16] Lange R, Kloner RA, Braunwald E. First ultrashort-acting beta-adrenergic blocking agent: its effect on size and segmental wall dynamics of reperfused myocardial infarcts in dogs [J]. Am J Cardiol, 1983, 51 (10): 1759-1767.
- [17] Mooss AN, Hillerman DE, Mohiuddin SM. Safety of esmolol in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy who had relative contraindications to beta-blocker therapy [J]. Ann Pharmacother, 1994, 28 (3): 701-703. DOI: 10. 1177/106002809402800610.
- [18] Kirshenbaum JM, Kloner RF, McGowan N. Use of an ultrashort-acting beta-receptor blocker (esmolol) in patients with acute myocardial ischemia and relative contraindications to beta-blockade therapy [J]. J Am Coll Cardiol, 1988, 12: 773-780.
- [19] Kirshenbaum JM, Kloner RA, Antman EM, et al. Use of an ultra short-acting beta-blocker in patients with acute myocardial ischemia [J]. Circulation, 1985, 72 (4): 873-880.
- [20] Er F, Dahlem KM, Nia AM, et al. Randomized control of sympathetic drive with continuous intravenous esmolol in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the BEAT-AMI trial [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2016, 9 (3): 231-240. DOI: 10. 1016/j. jcin. 2015. 10. 035.
- [21] Mitchell RG, Stoddard MF, Ben-Yehuda O, et al. Esmolol in acute ischemic syndromes [J]. Am Heart J, 2002, 144 (5): E9.
- [22] 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. 急性心力衰竭诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38: 195-208. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2010. 03. 002.
- [23] Kobayashi S, Murakami W, Myoren T, et al. A low-dose β 1 blocker effectively and safely slows the heart rate in patients with acute decompensated heart failure and rapid atrial fibrillation [J]. Cardiology, 2014, 127 (2): 105-113. DOI: 10. 1159/000355312.
- [24] Adachi T, Sato A, Baba M, et al. Novel use of the ultra-short-acting intravenous β 1-selective blocker landiolol for supraventricular tachyarrhythmias in patients with congestive heart failure [J]. Heart Vessels, 2014, 29 (4): 464-469. DOI: 10. 1007/s00380-013-0377-3.
- [25] 张健, 窦克非, 杨跃进, 等. 静脉注射 β 受体阻滞剂治疗缺血性心脏病慢性心力衰竭急性加重临床经验总结 [J]. 中国循环杂志, 2006, 21 (3): 175-177.
- [26] López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers [J]. Eur Heart J, 2004, 25 (15): 1341-1362. DOI: 10. 1016/j. ehj. 2004. 06. 002.
- [27] Felix SB, Stangl V, Kieback A, et al. Acute hemodynamic effects of beta-blockers in patients with severe congestive heart failure: comparison of celiprolol and esmolol [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2001, 38: 666-671.
- [28] DasGupta P, Lahiri A. Can intravenous beta blockade predict long-term haemodynamic benefit in chronic congestive heart failure secondary to ischaemic heart disease? A comparison between intravenous and oral carvedilol [J]. Clin Investig, 1992, 70 (Suppl 1): S98-104.
- [29] Böhm M, Link A, Cai D, et al. Beneficial association of β -blocker therapy on recovery from severe acute heart failure treatment: data from the survival of patients with acute heart failure in need of intravenous inotropic support trial [J]. Crit Care Med, 2011, 39 (5): 940-944. DOI: 10. 1097/CCM. 0b013e31820a91ed.
- [30] 李佳, 窦克非, 张健, 等. 静脉 β 受体阻滞剂在缺血导致急性心力衰竭中应用的临床经验总结 [J]. 中国循环杂志, 2010, 25 (6): 449-452. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3614. 2010. 06. 013.
- [31] 周琼, 黄燕, 张宇辉, 等. 静脉注射艾司洛尔治疗急性心肌梗死并发心力衰竭的疗效及安全性 [J]. 中国心血管病杂志, 2012, 17: 15-17.
- [32] 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]. 中华心血管病杂志, 2014, 42 (2): 98-122. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2014. 02. 004.
- [33] Lyon AR, Bossone E, Schneider B, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a position statement from the taskforce on Takotsubo syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(1): 8-27. DOI: 10. 1002/ehf. 424.
- [34] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7): 579-616. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2011. 07. 002.
- [35] Varon J, Marik PE. Perioperative hypertension management [J]. Vasc Health Risk Manag, 2008, 4(3): 615-627.
- [36] Getsios D, Wang Y, Stolar M, et al. Improved perioperative blood pressure control leads to reduced hospital costs [J]. Expert Opin Pharmacother, 2013, 14 (1): 1285-1293. DOI: 10. 1517/14656566. 2013. 798646.
- [37] van den Born BJ, Beutler JJ, Gaillard CA, et al. Dutch guideline for the management of hypertensive crisis--2010 revision [J]. Neth J Med, 2011, 69(5): 248-255.
- [38] Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension [J]. 2014, 16 (1): 14-26. DOI: 10. 1111/jch. 12237.
- [39] 顾宁, 胡娅莉. 拉贝洛尔治疗妊娠期轻中度高血压对胎儿结局影响的 meta 分析 [J]. 中华围产医学杂志, 2014, 17(10): 682-688. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-9408. 2014. 10. 007.
- [40] Miller DR, Martineau RJ, Wynands JE, et al. Bolus administration of esmolol for controlling the haemodynamic response to tracheal intubation: the canadian multicentre trial [J]. Can J Anaesth, 1991, 38(7): 849-858. DOI: 10. 1007/BF03036959.
- [41] Dyson A, Isaac PA, Pennant JH, et al. Esmolol attenuates cardiovascular responses to extubation [J]. Anesth Analg, 1990, 71(6): 675-678.
- [42] Landoni G, Turi S, Biondi-Zoccai G, et al. Esmolol reduces perioperative ischemia in noncardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2010, 24(2): 219-229. DOI: 10. 1053/j. jvca. 2009. 07. 008.
- [43] Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice Guidelines [J]. Circulation, 2011, 124 (23): e652-735. DOI: 10. 1161/CIR. 0b013e31823c074e.
- [44] Zangrillo A, Turi S, Crescenzi G, et al. Esmolol reduces perioperative ischemia in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2009, 23(5): 625-632. DOI: 10. 1053/j. jvca. 2009. 01. 003.
- [45] Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines [J]. Circulation, 2014, 130 (24): 2215-2245. DOI: 10. 1161/CIR. 000000000000105.
- [46] Chung C. Management of neuroendocrine tumors [J]. Am J Health Syst Pharm, 2016, 73 (21): 1729-1744. DOI: 10. 2146/ajhp150373.
- [47] Chopra HK, Sambhi RS, Krishna CK, et al. Peri-operative cardiac assessment & rationale for use of beta-blockers [J]. Indian Heart J, 2010, 62(2): 158-167.
- [48] Sanfilippo F, Santonocito C, Morelli A, et al. Beta-blocker use in severe sepsis and septic shock: a systematic review [J]. Curr Med Res Opin, 2015, 31 (10): 1817-1825. DOI: 10. 1185/03007995. 2015. 1062357.
- [49] Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2013, 310(16): 1683-1691. DOI: 10. 1001/jama. 2013. 278477.
- [50] 刘新强, 黄伟平, 温妙云, 等. 艾司洛尔通过控制心室率改善感染性休克患者临床预后和组织氧代谢 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (9): 759-763. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2059-4352. 2015. 09. 012.
- [51] 王曾庚, 吴清华, 聂祥碧, 等. 艾司洛尔联合米力农对严重脓毒症患者心功能炎症因子及预后的影响 [J]. 中国急救医学, 2015, 35(7): 580-584. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-1949. 2015. 07. 002.
- [52] 高雪花, 曹雯, 关银, 等. 艾司洛尔对脓毒症患者心肌损伤的保护作用 [J]. 中国急救医学, 2015, 35 (8): 678-682. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-1949. 2015. 08. 002.
- [53] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014) [J]. 中华内科杂志, 2015, 54 (6): 557-581. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1246. 2015. 06. 021.

(收稿日期: 2017-08-23)

(本文编辑: 王茜 宁田海)