

急性非侵入性评价抗室性心律失常 药物疗效方法的探讨^①

伍卫^{1,②} 张旭明¹ 梅伯英¹ 谭俊文²

(1. 中山医科大学孙逸仙纪念医院心内科,广州,510120 2. 本院计算机室)

摘要 本文通过连续记录24~48h动态心电图,探讨22例病者室性早搏(VPC)自发变动的特点,发现相邻小时与小时之间VPC密度存在着自相关和直线相关关系。以相邻小时之间VPC密度自发变动之预测值的99%可信限,建立个体化药物疗效评价标准。采用安慰剂对照的单盲交叉法进行单次大剂量口服和静脉注射普罗帕酮、单次大剂量口服氟卡胺的临床急性药物试验,同时与目前国内外有关药效评价方法或标准作比较。结果表明,本文设计的方法和标准可靠、安全,较少出现假性药效,不但适用于个体病人选药,而且可为临床提供一种新的更合理的急性非侵入性药物疗效评价方法。

关键词 心律失常; 心室; 动态心电图; 抗心律失常药物; 药物评价; 直线回归

中图分类号 R541.7;195.1

非侵入性方法评价抗心律失常药物疗效所面临的棘手问题是室性心律失常自身存在显著的自发变动。在药效评价中如何消除或减少此因素的影响,是研究非侵入性药物试验方法的重要关键。作者曾对室性早搏(VPC)密度自发变动特点作探讨性研究^[1]。本文在进一步探讨VPC自发变动特点的基础上,应用数理统计方法,建立一种新的、适用于个体化药效评价的急性非侵入性药物试验方法,并通过临床来验证。

1 材料与方 法

1.1 病例选择

VPC病者22例(男性10例,女性12例),平均年龄 38.5 ± 16.0 岁(15~68岁)。临床诊断冠心病4例,高血压心脏病1例,17例未发现明显心脏病。每例VPC平均密度均 >30 次/h。凡有心力衰竭、电解质紊乱、药物过量或中毒、急性感染、肝、肾功能不全以及3个月内曾有急性心肌梗塞者均予除外。在22例中,1例因给药前出现显著窦性心动过缓而仅有安慰剂评价资料,2例因欠合作,而

缺氟卡胺药效评价资料。

1.2 研究方法

试验前,停用所有抗心律失常药物至少4~5个半衰期。每例以双极双通道记录动态心电图(DMI Holter recorder 6100),记录磁带置于美国DMI cardio view 5/86型动态心电图分析系统上进行分析,并以人工校正,记录VPC密度(次/h)。

急性药物试验分别应用普罗帕酮(propafenone,广州明兴制药厂)单次大剂量口服及静脉注射、氟卡胺(flecainide,英国Riker Laboratories)单次大剂量口服法。设计自身对照,单盲交叉法给药,并以安慰剂对照。

1.2.1 急性药物试验程序 试验第1、2天连续记录48h动态心电图,作为空白对照。第3、4、5天,每天随机给予安慰剂口服,或普罗帕酮400mg一次口服,或普罗帕酮静脉注射(首先70mg静脉推注,随后1.2mg/min静脉滴注,2h滴毕,总剂量210mg)。此外,口服后的第2、3小时以及静脉推注后1h需分别采静脉血,用高效液相色谱仪分析

^① 本课题由本院科研基金资助

^② 第一作者,36岁,女,博士,副教授

(Beckman)并测定血浆普罗帕酮浓度,内标物为盐酸达克罗宁。因氟卡胺血浆半衰期较长,故于试验最后1d(第6天)给予氟卡胺200mg一次口服。试验第3~6天于给药前1h始至给药后6h需连续记录动态心电图。

1.2.2 自相关分析和直线回归分析 VPC密度呈偏态分布,故先予以对数变换,公式 $\log(\text{VPC密度}+1)$ 。以每例病人空白对照期VPC密度(次/h)作自相关分析,并建立自身相邻小时与小时之间VPC密度相互关系的直线回归方程。每小时VPC密度既视为其前1h VPC密度(自变量 x_1)的因变量 y_1 ,又作为其滞后1h VPC密度(因变量 y_2)的自变量 x_2 ,即 $x=x_n, y=x_{n+1}$ 。确定相邻小时与小时之间VPC密度自发变动预测值的95%、99%可信区间,制定药物疗效评价标准。空白对照期第1天24h动态心电图记录简称 C_1 记录(22/22例);第2天记录简称 C_2 记录(19/22例);连续48h记录简称 C_{1-2} 记录(19/22例)。12/22例在 C_1 记录之前8d以内(平均 4.5 ± 1.6 d)另有一次24h记录(简称 C_0 记录),由于该次记录仍符合本研究的要求,故一并加以分析。

1.2.3 药物疗效评价标准 以给药前后VPC密度的函数值作连续对比,标准为:①在药物起效时间内,至少连续2h VPC密度的函数值超出预测之99%可信限下限或VPC密度连续2h为零值(下称双点标准),认为药物有效;②单1h VPC密度的函数值超出预测之99%可信限下限(下称单点标准),认为药物可疑有效;③VPC密度的函数值未超出预测之99%可信限下限,认为药物无效;④至少连续2h VPC密度的函数值超出预测之99%可信限上限,认为药物有促心律失常作用。

1.2.4 计算机分析 将本文设计的药物疗效评价程序编写成计算机软件,上述所有数据分析和运算均通过该程序在IBM PC/AT上完成。

1.2.5 统计学处理 计量资料以均数±标

准差($\bar{x} \pm s$)表示。两组计数资料构成比差异的比较用 χ^2 检验,两组计量资料均数差异的比较用 t 检验。显著性水平 P 值界限为0.05。

2 结果

2.1 小时与小时之间VPC密度的相关关系

相邻小时与小时之间VPC密度存在自相关关系。若以22例53次24h动态心电图分析:一阶自相关占96.2%(51/53);二阶自相关占41.5%(22/53);三阶自相关占3.8%(2/53);无自相关占3.8%(2/53)。若以19例19次连续48h动态心电图分析:一阶自相关占100%(19/19);二阶自相关占47.4%(9/19);三阶自相关占5.3%(1/19)。

相邻小时与小时之间VPC密度存在直线相关关系,见表1。

表1 小时与小时之间室性早搏密度直线相关分析

	C_1 记录 ($n=22$)	C_2 记录 ($n=19$)	C_{1-2} 记录 ($n=19$)	C_0 记录 ($n=12$)
有直线相关例数	21	13	19	12
无直线相关例数	1	6	0	0
相关系数	0.65 ± 0.16	0.68 ± 0.14	0.64 ± 0.17	0.72 ± 0.13

注: C_1, C_2, C_{1-2}, C_0 记录意义见正文

2.2 急性药物试验方法和药物疗效评价标准

根据本文设计的方法和标准,可以明确显示安慰剂与抗心律失常药物(普罗帕酮、氟卡胺)对VPC抑制作用的差异($P < 0.01$)(表2)。

表2 抗心律失常药物疗效的比较¹⁾

	安慰剂	氟卡胺	普罗帕酮	
			口服	静脉
有效例数(%)	1(4.8)	17(94.4) ²⁾	18(90) ²⁾	18(90) ²⁾
无效例数(%)	20(95.2)	1(5.6)	2(10)	2(10)
合计	21(100)	18(100)	20(100)	20(100)

1)以 C_1 记录建立药物疗效评价标准

2)与安慰剂组比较, $P < 0.01$

分别比较 95% 与 99% 可信限、单点标准与双点标准判断药效的差异在统计学上无显著性意义 ($P > 0.05$)。但对于个体病人而言,采用 99% 可信限、双点标准显然可以减少假性药效的判断(表 3)。

将几种国外学者提出的以及国内目前沿用的方法或标准^[2~6]分别应用于本组药物疗效评价。结果发现,在 21 例 61 次普罗帕酮或

氟卡胺急性药物试验中,依据本文个体化药效评价标准,认为 2 例 3 次药物无效,4 例 4 次药效可疑。若以国外或国内的非个体化标准^[2~6],则认为药物对所有病例均有效。非个体化标准至少有 3/61 次过高估计了药物疗效。此外,本文建立的方法和标准较少出现假性药效(表 4)。

表 3 不同标准判断安慰剂疗效的分析

		C ₁ 记录 (n=21)	C ₂ 记录 (n=13)	C ₁₋₂ 记录 (n=19)	C ₀ 记录 (n=12)
单点标准	95% 可信限	5(23.8)	2(15.4)	3(15.8)	2(16.7)
	99% 可信限	4(19.0)	1(7.8)	1(5.3)	2(16.7)
双点标准	95% 可信限	2(9.5)	1(7.8)	1(5.3)	1(8.3)
	99% 可信限	1(4.8)	1(7.8)	1(5.3)	1(8.3)

注:表中数字为给药后 VPC 密度超出预测值下限的例数,括号内数字表示%

表 4 几种方法或标准判断安慰剂疗效的比较

应用的评价方法或标准	n	有效例数	P 值 ¹⁾
Gaughan ^[2] (1976 年)	21	9	<0.01
Winkle ^[3] (1978 年)	21	3	>0.05
Podrid ^[4] (1986 年)	21	9	<0.01
国内标准 ^[5] (1988 年)	21	9	<0.01
Reader ^[6] (1989 年)	21	6	<0.05
Reader ^[6] (1989 年) ¹⁾	21	5	>0.05
本文标准(1991 年) ¹⁾³⁾	21	1	

1)个体化标准;2)与本文标准比较;3)从 C₁ 记录建立药物疗效评价标准

依据本文方法和标准所提示的药物起效时间:单次口服 400mg 普罗帕酮为 2.4 ± 0.8h,单次口服 200mg 氟卡胺为 2.3 ± 0.7h,静脉注射普罗帕酮立即起效(1 例除外)。

根据不同空白对照期(如 C₁ 记录、C₂ 记录、C₁₋₂ 记录、C₀ 记录)相邻小时与小时之间 VPC 密度自发变动特点制定的标准,在判断药效结果及药物起效时间上无明显差异 ($P > 0.05$)。

本研究未发现药物有促心律失常作用及

其他严重的副作用。

2.3 血浆普罗帕酮浓度

普罗帕酮 400mg 单次口服后 2h 平均血药浓度为 848.7 ± 434.3ng/ml,3h 为 880.2 ± 372.2ng/ml,静脉滴注中为 857.4 ± 349.1ng/ml ($P > 0.05$)。

3 讨论

以室性心律失常密度变化作为药物疗效评价指标所面临的主要问题是室性心律失常

本身具有极大的自发变动性^[3]。个体之间的自发变动尤为显著^[1],对此采用划一的药效评价标准显然缺乏合理性。近年来,国外不少学者为此进行了许多有益的探索,特别是将数理统计理论和方法应用于评价抗心律失常药物疗效^[6~9]。以Morganroth^[8]、Sami^[9]等学者为代表的数理统计方法着重考虑群体病人VPC密度天与天之间的自发变动,适用于慢性药物试验。关于数理统计方法应用于急性药物试验的报道极少。本文设计的方法侧重考虑每一个体病人自身VPC密度小时与小时之间自发变动的趋势和程度,不但适用于急性药物试验,而且强调了药物疗效评价标准个体化。在建立预测VPC密度变化可信区间时,充分估计个体病人自身24h,甚至48h VPC密度相邻小时与小时之间的自发变动,可见本文方法和标准从理论上、实践上均优于借助于群体标准评价个体病人药物疗效。

Raeder等^[7]学者及本研究均表明,相邻小时与小时之间VPC密度存在自相关关系,即后1小时VPC密度变化将受前1小时(一阶)和/或前2小时(二阶)VPC密度变化的影响。如果外来干预(如药物)对VPC密度无影响,或其影响未超出其自发变动范围,VPC密度小时之间的相关性将依然存在,否则自相关关系消失。可以说,自相关是本文方法设计的基础。

本试验采用单次大剂量口服或静脉注射的优点是血药浓度能在短期内迅速抵达峰值,使VPC密度小时与小时之间的变化差值增大,易清楚显示药物效应^[2,4]。若采用常规剂量分次给药,血药浓度需经一定时间始达有效浓度,VPC密度降低可能呈渐进性,难于与VPC密度自发变动区别,将无法达到本文设计的药效评价标准。

国内类似的研究报道极少。迄今,国内评价抗心律失常药物疗效仍然沿用划一的早搏密度减少百分比作为疗效指标^[5]。本研究尝试建立的方法和标准,将不仅有助于指导个

体病人选药,而且可以为临床提供一种新的更合理的药物疗效评价方法。

(本文承蒙北京协和医院内科方圻教授及本院内科严荣教授悉心指导,特此致谢)

参 考 文 献

- 1 伍卫,张旭明,梅伯英.室性早搏密度的自发变动.中山医科大学学报,1993,14(1):58
- 2 Gaughan CE, Lown B, Lanigan J, et al. Acute oral testing for determining antiarrhythmic drug efficacy. I. quinidine. Am J Cardiol, 1976, 38 : 677
- 3 Winkle RA. Antiarrhythmic drug effect mimicked by spontaneous variability of ventricular ectopy. Circulation, 1978, 57 : 1116
- 4 Podrid PJ, Lown B, Graboyes TB, et al. Use of shortterm drug testing as part of a systematic approach for evaluation of antiarrhythmic drugs. Circulation, 1986, 73(suppl 1) : 181
- 5 卫生部心血管系统药物临床药理基地. 心血管系统药物临床研究指导原则. 中国临床药理学杂志, 1988, 4(4) : 245
- 6 Raeder EA, Hohnloser SH, Vlay SC, et al. Short term variability of ventricular arrhythmia and rapid assessment of drug efficacy. J Am Coll Cardiol, 1989, 13 : 140A
- 7 Raeder EA, Hohnloser SH, Graboyes TB, et al. Spontaneous variability and circadian distribution of ectopic activity in patients with malignant ventricular arrhythmia. J Am Coll Cardiol, 1988, 12 : 656
- 8 Morganroth J, Michelson EL, Horowitz LN, et al. Limitation of routine long-time electrocardiographic monitoring to assess ventricular ectopic frequency. Circulation, 1978, 58 : 408
- 9 Sami M, Kraemer H, Harrison DC, et al. A new method for evaluating antiarrhythmic drug efficacy. Circulation, 1980, 62 : 1172

(1993-10-04 收稿 1994-03-24 修回)

A STUDY ON NON-INVASIVE ACUTE DRUG TESTING FOR ASSESSMENT OF ANTIARRHYTHMIC EFFECT ON VENTRICULAR TACHYARRHYTHMIAS

Wu Wei Zhang Xuming Mei Boying Tan Junwen

(Division of Cardiology, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen
University of Medical Sciences, Guangzhou, 510120)

The population studied consisted of 22 patients with ventricular premature contraction (VPC). Consecutive 48-hour Holter electrocardiographic monitoring recordings were performed during baseline control period. Linear regression analysis, in which VPC density hourly serves as the dependent variable (y_1) for its predecessor (x_1) and the independent variable (x_2) for its successor (y_2) as well, was used to establish 99% two-tailed confidence intervals for individual criteria distinguishing antiarrhythmic agents efficacy from spontaneous variability of VPC density. The drug was given in either a single large oral dose of propafenone (400mg) or flecainide (200mg) and an intravenous infusion of propafenone (210mg). Placebo was given for comparison. Holter recordings were obtained for 1 hour before and 6 hours after drug administration. We concluded that autocorrelation and linear correlation of VPC density between successive hours were well demonstrated. A new acute drug testing proposed by the authors was a reliable method giving less false efficacy for antiarrhythmic agents. The statistical procedure of this design was put into computer software ready for clinical application.

Key words arrhythmia; ventricle; ambulatory electrocardiography; anti-arrhythmia agents; drug evaluation; linear regression