

伊伐布雷定治疗中重度慢性心力衰竭 伴窦性心动过速的临床研究*

黄琨¹ 马威¹ 郑川燕¹ 张静怡¹ 穆怀彬¹
李斯¹ 张宇¹ 孙淑娴¹ 吴峥² 张春来¹

【摘要】 **目的:**观察并探讨伊伐布雷定(IVB)治疗Ⅲ~Ⅳ级老年慢性心力衰竭(CHF)伴窦性心动过速的临床疗效与安全性。**方法:**将2015-07-2016-10收治的95例患者按照随机数字表分为观察组(42例)和对照组(44例),在常规抗心力衰竭(心衰)的治疗基础上,对照组加服富马酸比索洛尔,观察组加服盐酸IVB,疗程2个月,治疗前后测定超声心动图参数[左心室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD)、左室射血分数(LVEF)]、血清生物标志物[B型脑钠肽(BNP)、半乳糖凝集素-3(Gal-3)]、心率(HR)及6min步行距离(6MWD),记录治疗期间药物相关不良反应。**结果:**治疗后,2组超声心动图参数、生物标志物水平、HR、6MWD均较治疗前改善。2组治疗后LVEDD、LVESD、LVEF差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗后BNP、Gal-3下降数值均显著高于对照组[(482.6±53.5)pg/ml:(457.6±48.7)pg/ml,(13.9±4.1)ng/ml:(12.5±3.6)ng/ml]($P<0.05$);观察组治疗后HR下降数值[(56.6±4.9)次/min:(54.4±4.2)次/min]与6MWD提高数值[(212.8±41.5)m:(193.7±35.2)m]均显著高于对照组($P<0.05$);对照组4例比索洛尔达最大推荐剂量但HR仍未达标者,改服IVB后达到目标HR;观察组光幻视发生率23.8%,对照组低血压或心动过缓发生率11.4%,组间差异均有统计学意义($P<0.05$),其余不良反应无显著性差异($P>0.05$)。**结论:**IVB较β受体阻滞剂治疗中重度心衰伴窦性心动过速短期内在减缓HR、提高运动耐力及临床安全性方面具有比较优势,为β受体阻滞剂反应性不佳患者提供了另一种选择。

【关键词】 伊伐布雷定;心力衰竭;窦性心动过速;心率;6min步行距离;生物标志物

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.09.007

【中图分类号】 R541.6 **【文献标志码】** A

Clinical study of ivabradine in the treatment of moderate and severe chronic heart failure complicated with sinus tachycardia

HUANG Kun¹ MA Wei¹ ZHENG Chuanyan¹ ZHANG Jingyi¹ MU Huaibin¹
LI Si¹ ZHANG Yu¹ SUN Shuxian¹ WU Zheng² ZHANG Chunlai¹

(¹Department of Cardiology, Tangshan worker Hospital, Tangshan, 063000, China; ²Department of Cardiology, Beijing AnZhen Hospital affiliated to Capital Medical University, Beijing Institute of cardio pulmonary vascular diseases)

Corresponding author: ZHANG Chunlai, E-mail: huangkun_hk@sina.com

Abstract Objective: To observe and explore the efficacy and safety of ivabradine (IVB) in the treatment of heart function of grade Ⅲ~Ⅳ elderly chronic heart failure patients with sinus tachycardia. **Method:** Ninety-five patients in July 2015 to October 2016 were randomly divided into observation group (42 cases) and control group (44 cases), based on routine anti heart failure treatment. Control and observation group were given bisoprolol and IVB hydrochloride respectively for 2 months. Ultrasound echocardiography parameters (LVEDD, LVESD, LVEF), serum biomarkers (BNP, Gal-3), heart rate (HR), 1min heart rate(HR) and 6min walking distance (6MWD) before and after the treatment were examined, and drug related adverse reactions during the treatment were record. **Result:** After treatment, echocardiography parameters, biomarker levels, 1 minHR, 6MWD of two groups were significantly improved compared with those before treatment ($P<0.05$). The two groups after treatment showed no significant differences on LVEDD, LVESD and LVEF ($P>0.05$). The decreased value of BNP and Gal-3 in observation group after treatment were significantly lower than those in the control group[(482.6±53.5)pg/ml vs (457.6±48.7)pg/ml, (13.9±4.1)ng/ml vs (12.5±3.6)ng/ml]($P<0.05$); the observation group after treatment with The decreased value of HR[(56.6±4.9)bpm vs (54.4±4.2)bpm] and increased

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81070227);北京市自然科学基金(No:7142048);唐山市科技指令科学技术研究与发展项目(No:12150222B-15)

¹唐山工人医院心内科(河北唐山,063000)

²首都医科大学附属北京安贞医院北京市心肺血管疾病研究所心内科

通信作者:张春来, E-mail: huangkun_hk@sina.com

value of 6MWD [(212.8±41.5)min vs (193.7±35.2)min] observation group were both significantly higher than the control group ($P<0.05$), whereas was significantly higher than the control group (398.3±56.8)m vs (372.6±59.0)m ($P<0.05$); 4 cases in control group with the maximum recommended dose bisoprolol but not yet achieved target HR had taken IVB reached the target HR; the observation group with phosphene incidence was 23.8%, control group of hypotension or bradycardia was 11.4%, differences between groups were statistically significant ($P<0.05$), there were no significant differences on other adverse reactions ($P>0.05$). **Conclusion:** Compared with β blocker, IVB in treatment of moderate and severe heart failure complicated with sinus tachycardia showing comparative advantages in slowing HR, improving exercise tolerance and clinical safety, which provides another choice for patients with poor responsive to β blocker.

Key words ivabradine; heart failure; sinus tachycardia; heart rate; 6min walking distance; biological markers

心力衰竭(心衰)是由于心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血能力受损的临床综合征,是各种心脏疾病的终末阶段。心衰多伴心率(heart rate, HR)加快,HR较基线每增加3次/min,心血管事件风险增加3%,每增加5次/min,心血管事件风险增加16%^[1]。临床常用 β 受体阻滞剂或钙离子拮抗剂来减缓HR,降低心肌耗氧量^[2],但这2种药物的降压和负性肌力作用可加重心衰症状^[3]。伊伐布雷定(ivabradine, IVB)是已知的第1个特异性窦房结起搏电流(If)抑制剂,可在不影响心肌收缩性的同时降低患者窦性心律,《心衰治疗指南》推荐在 β 受体阻滞剂不耐受或达到最大剂量HR仍控制不佳前提下才启动IVB治疗^[4],对IVB能否替代 β 受体阻滞剂成为第一选择尚缺乏足够临床证据。本文通过随机对照研究,对IVB与 β 受体阻滞剂治疗Ⅲ~Ⅳ级心衰伴窦性心动过速的疗效进行了比较,结果如下。

1 对象与方法

1.1 对象及分组

入选2015-07-2016-10收治的95例慢性中重度心衰伴窦性心动过速患者为研究对象,所有患者根据随机数字表分为观察组(46例)和对照组(49例),2组共有9例因服药依从性差或HR未达标被剔除研究,实际纳入对比分析的观察组为42例、对照组为44例。观察组中男23例,女19例;年龄61~73岁;纽约心脏学会(NYHA)心功能分级Ⅲ级27例、Ⅳ级15例,扩张性心肌病16例,高血压性心脏病14例,缺血性心脏病12例。对照组中男28例,女16例;年龄63~74岁;NYHA心功能分级Ⅲ级32例、Ⅳ级12例,扩张性心肌病21例;高血压性心脏病15例;缺血性心脏病8例。心衰诊断标准与治疗原则均依据中华医学会心血管病学分会2014年修订的《中国心力衰竭诊断和治疗指南》^[4]。本研究获得唐山工人医院医学伦理委员会批准。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:≥60~≤75岁,既往有心衰史,左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)

<35%, NYHA心功能分级Ⅲ~Ⅳ级,6min步行距离(6 minutes walking distance, 6MWD)<300m, HR>100次/min,患者本人知情同意。排除标准:急性心肌梗死、心源性休克、病态窦房结综合征、室(房)颤、Ⅱ度及以上房室传导阻滞、心瓣膜病、肥厚型心肌病、体位性低血压、已行冠状动脉介入术或搭桥术者,合并癌症、肺栓塞、肾动脉狭窄、肝肾功能不全、甲亢、哮喘、慢性阻塞性肺部疾病者。剔除标准: β 受体阻滞剂不耐受者或已达最大剂量,HR仍然>70次/min,服药依从性差者。

1.3 方法

患者入组后均给予卧床休息、限钠(钠摄入量<2g/d)、限水(液体使用量<2L/d)、吸氧等一般处理,此外,均予襻利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类药物、醛固酮受体拮抗剂、正性肌力药物、改善心肌代谢类药物等正规抗心衰治疗,对合并心绞痛者予硝酸酯类药物扩张血管,对糖尿病、高血压患者积极控制血糖、血压。对照组在上述用药方案中加用富马酸比索洛尔(5mg/片,德国默克公司,批号:197121),起始剂量2.5mg/d,每天1次,每周逐步增加2.5mg/d,最大剂量不超过10mg/d,疗程2个月,静息状态下目标HR60~70次/min,不低于55次/min。观察组在基础抗心衰治疗基础上加用盐酸IVB(5mg/片,法国施维雅公司,批号:973861),初始剂量2.5mg/次,每天2次,据HR调整剂量,最大7.5mg/次,每天2次,疗程2个月。

1.4 评价指标

治疗前与治疗2个月后,采用西门子Sequoia 512型超声心动图测定患者左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左心室收缩末期内径(left ventricular end systolic diameter, LVESD)、LVEF等参数;采用西门子centaur xp光化学发光免疫分析及配套试剂盒测定血清B型脑钠肽(B type brain natriuretic peptide, BNP),日立7060型全自动生化分析仪用ELISA法测定血清半乳糖凝集素-3(galactin-3, Gal-3)水平(试剂盒购自美国Aviscera Biosci-

ence);此外,测定治疗前后静息状态下 HR 及 6MWD,评价临床疗效。

1.5 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件建立数据库并进行统计学分析,年龄、超声心动图参数、生物标记物、HR、6MWD 均符合正态分布,组间上述数据治疗前后差异比较采用 *t* 检验,组间不良反应发生率与临床

特征构成比较采用 χ^2 检验或四格表数据比较的 fisher 精确概率法,统计学显著性水平取 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基线资料比较

2 组患者治疗前基线临床特征差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 2 组治疗前基线临床特征比较

组别	例数	性别		年龄/岁	NYHA 心功能分级		基础心脏病			并发症		BMI/(kg·m ⁻²)	
		男	女		III级	IV级	扩张性 心脏病	高血压性 心脏病	缺血性 心脏病	糖尿病	高血压	BMI/(kg·m ⁻²)	
												<25	≥25
观察组	42	23(54.8)	19(45.2)	62.8±7.5	27(64.3)	15(35.7)	16(38.1)	14(33.3)	12(28.6)	11(26.2)	19(45.2)	23(54.8)	
对照组	44	28(63.6)	16(36.4)	64.6±6.8	32(72.7)	12(27.3)	21(47.7)	15(34.1)	8(18.2)	8(18.2)	18(40.9)	20(45.5)	

2.2 超声心动图参数比较

治疗后,2 组超声心动图参数均较治疗前改善,2 组治疗后 LVEDD、LVESD、LVEF 改善数值差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 2 组部分超声心动图参数比较

组别	LVEDD/mm	LVESD/mm	LVEF/%
观察组(42 例)			
治疗前	64.3±6.1	50.9±5.3	31.1±4.2
治疗后	59.2±4.6	45.8±4.8	42.2±5.8
对照组(44 例)			
治疗前	63.9±5.8	50.5±5.7	31.6±4.6
治疗后	59.6±4.9	46.1±5.0	41.9±5.2

2.3 BNP、Gal-3 比较

治疗后,2 组患者血清 BNP、Gal-3 均较治疗前下降,观察组治疗后 BNP、Gal-3 下降数值均显著高于对照组($P<0.05$),见表 3。

表 3 2 组 BNP、Gal-3 比较

组别	BNP/(pg·ml ⁻¹)	Gal-3/(ng·ml ⁻¹)
观察组(42 例)		
治疗前	758.3±87.2	26.5±5.3
治疗后	275.5±37.7	12.5±3.1
对照组(44 例)		
治疗前	773.3±76.6	27.2±4.7
治疗后	315.6±55.0	14.8±3.6

2.4 HR 与 6MWD 比较

治疗后,2 组患者尿量增加,呼吸困难、外周水肿等心衰症状好转,静息 HR、6MWD 均较治疗前

改善,观察组治疗后 HR 下降数值与 6MWD 提高数值显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。对照组剔除分析的 4 例比索洛尔达最大剂量但 HR 仍持续未达标者,改服 IVB,2~3 周后均达到目标 HR,心衰症状亦明显好转。见表 4。

表 4 2 组 HR、6MWD 比较

组别	HR/(次·min ⁻¹)	6MWD/m
观察组(42 例)		
治疗前	119.5±13.1	185.4±30.5
治疗后	62.8±5.5	398.3±56.8
对照组(44 例)		
治疗前	122.5±15.6	178.8±34.3
治疗后	68.1±5.3	372.6±59.0

2.5 不良反应比较

治疗中,观察组出现光幻视 10 例、心悸 1 例、恶心 2 例,均耐受,未予特殊处理。对照组轻度转氨酶升高 1 例、血钾升高 1 例、心悸 5 例、低血压或心动过缓 5 例。见表 5。

3 讨论

慢性心衰通过启动代偿机制引起交感神经系统与肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)激活,引发静息 HR 增高,舒张期缩短,心肌耗氧量增加和灌注不足,进而全身症状加重。静息 HR 增高是心衰患者预后的独立危险因素^[5],降低 HR 可减少心肌氧耗,延长舒张期充盈时间,增加心肌血液灌注,改善心肌缺血和泵血功能,故控制静息 HR 是临床治疗心衰的主要靶向方法之一。 β 受体阻滞剂是目前临床应用最广泛的减慢 HR 和降压药物,但因其负性肌力作用,房室传导阻滞、失代偿性心衰、心源性休克、

支气管痉挛等是其绝对禁忌证,很大程度限制了其临床应用。

表 5 2 组药物相关不良反应比较

Table 5 Comparison of adverse drug reactions between the two groups

例(%)

组别	例数	光幻视	心悸	恶心	转氨酶升高	血钾升高	低血压或心动过缓
观察组	42	10(23.8)	1(2.4)	2(4.8)	0	0	0
对照组	44	0	4(9.1)	0	1(2.3)	1(2.3)	5(11.4)
P 值		<0.001	0.361	0.236	1.000	1.000	0.031

IVB 是迄今发现的第 1 个特异性 If 抑制剂,If 通道是一种通过超极化激活的 Na^+ 、 K^+ 阳离子内向电流通道,在窦房结细胞的自律性活动调节中起关键作用,当 HR 较高时 If 才被激活,IVB 以剂量依赖性方式特异性阻断窦房结起搏细胞动作电位 0 时相 Na^+ 通道,减缓动作电位舒张期去极化,延长静息电位到动作电位阈值时程,从而降低窦房结冲动发放频率,减慢 HR,进而减轻心肌氧耗,增加心肌血液灌注,直接改善心功能,同时,HR 与心室容量呈正相关,HR 降低同时减轻了心室负荷,减轻了心肌做功^[6]。当 HR<60 次/min 时,上述作用并不明显,不会引起心脏负性肌力作用、对心肌细胞传导和心室复极等也不会产生直接影响^[7]。小鼠造模实验证明,IVB 具有减缓 HR、减轻心肌炎症反应与心室重塑、改善心功能等作用^[8];窦性心动过速、异常窦性心动过速、窦房结折返性心动过速、室颤患者应用 IVB,能调节患者窦房结自律性,提高室颤发生阈值^[9-10]。

大样本 SHIFT 研究发现,对 NYHA II~IV 级心衰患者在“黄金三角”抗心衰基础上,IVB 联合用药较安慰剂组心血管事件或心衰住院风险下降 18%^[11]。目前,《美国 2016 心力衰竭新型药物治疗指南》^[12]与《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》均推荐对接受常规抗心衰治疗且 β 受体阻滞剂已达到推荐剂量或最大耐受剂量、HR>70 次/min, NYHA 心功能分级 II~III 级患者启动 IVB 治疗,但未将 IVB 作为一线抗心衰药物对待^[11]。Tardif 等^[13]研究报道 IVB 对慢性稳定型心绞痛的抗缺血、抗心绞痛作用至少不劣于阿替洛尔。Ptaszynski 等^[14]通过小样本对比了美托洛尔与 IVB 对既往治疗无效的异常窦性心动过速患者的治疗效果,结果表明 IVB 在减轻患者静息 HR 与缓解临床症状方面更具优势,进一步研究表明二者序贯联合用药较单独应用美托洛尔效果更佳^[15]。笔者将 IVB 用作一线药物用于中重度心衰伴窦性心动过速的治疗,并与 β 受体阻滞剂疗效的对比结果表明,2 组治疗后再提高 LVEF 方面差异不明显,但观察组在减缓 HR、提高运动耐力方面具有明显优势,这与 Tardif 等^[13-15]的研究结果相似;血清 BNP、Gal-3 均是心衰辅助诊断与治疗效果评价、预后评价的重要

定量标志物,与 NYHA 心功能分级、心肌纤维化、心室重构呈显著正相关^[16],本结果亦从分子生物学角度表明 IVB 疗效较 β 受体阻滞剂具有比较优势;此外,4 例服用比索洛尔达最大剂量 HR 仍不能达标者,改服 IVB 后均达到目标 HR。据此可推测:尽管单独使用 IVB 不会对左心室收缩功能和心脏其他生理学参数产生影响^[17],但基础 HR 的降低有效减轻了心肌能耗,舒张期延长增加了心肌灌注,且 IVB 没有 β 受体阻滞剂的负性肌力作用,故常规心衰治疗联合 IVB 也可获得不劣于 β 受体阻滞剂改善心功能的目的。其他研究亦有证实,IVB 在降低 HR 的同时,可提高 NYHA III 级左心衰患者的每搏输出量^[18],提高心肌梗死后 LVEF^[19],扭转冠心病心肌纤维化与左室重构^[20],且该作用并不依赖于 β 受体阻滞剂的使用。

临床安全方面,国内对健康受试者口服 IVB 的临床研究表明,IVB 下调 HR、缩短校正 QTc 间期均呈现时间和剂量依赖性,20 mg 剂量范围内耐受性良好^[21]。本研究中,IVB 主要特异性不良反应为光幻视(23.8%),恶心、心悸发生率分别为 4.8%、2.4%,未出现低血压或心动过缓病例,上述症状均较轻耐受。对照组则有 11.4% 的患者出现低血压或心动过缓,9.1% 患者出现心悸。二者相比,IVB 耐受性更好,不良反应更少。

综上所述,IVB 较 β 受体阻滞剂治疗中重度心衰伴窦性心动过速短期内在减缓 HR、提高运动耐力及临床安全性方面具有比较优势;由于 IVB 无负性肌力作用,对心肌收缩功能与细胞传导无明显影响,对 β 受体阻滞剂反应性不佳者、禁忌证者提供了新的选择。

参考文献

- [1] BORER J S, BÖHM M, FORD I, et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure(from the SHIFT study)[J]. Am J Cardiol, 2014, 113:497-503.
- [2] MÜLLER-WERDAN U, STÖCKL G, WERDAN K, et al. Advances in the management of heart failure; the role of ivabradine[J]. Vasc Health Risk Manag, 2016, 12:453-470.
- [3] 张文颖. β -受体阻断剂剂量对伊伐布雷定在心衰患者治疗中疗效的影响[J]. 成都医学院学报, 2016, 11

- (4):515-518,522.
- [4] 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[S].中华心血管病杂志,2014,42(2):98-122.
- [5] 何亚菲,林文华.伊伐布雷定对慢性非缺血性心力衰竭患者心率变异性的影响[J].中国循环杂志,2016,31(11):1111-1113.
- [6] ANNAMARIA M, LUPO P P, FORESTI S, et al. Treatment of inappropriate sinus tachycardia with ivabradine[J]. J Interv Card Electrophysiol, 2016,46:47-53.
- [7] TARDIF J C, O'MEARA E, KOMAJDA M, et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy[J]. Eur Heart J, 2011,32:2507-2515.
- [8] 周娜丹,张腾,李岳春.伊伐布雷定对病毒性心肌炎小鼠心肌炎症细胞因子的影响[J].中华微生物学和免疫学杂志,2013,33(10):734-739.
- [9] ANNAMARIA M, LUPO P P, FORESTI S, et al. Treatment of inappropriate sinus tachycardia with ivabradine[J]. J Interv Card Electrophysiol, 2016,46:47-53.
- [10] VAILLANT F, DEHINA L, DIZERENS N, et al. Ivabradine but not propranolol delays the time to onset of ischaemia-induced ventricular fibrillation by preserving myocardial metabolic energy status[J]. Resuscitation, 2013,84:384-390.
- [11] SWEDBERG K, KOMAJDA M, BÖHM M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study[J]. Lancet, 2010,376:875-885.
- [12] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: An update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America[J]. J Am Coll Cardiol, 2016,68:1476-1488.
- [13] TARDIF J C, FORD I, TENDERA M, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina[J]. Eur Heart J, 2005,26:2529-2536.
- [14] PTASZYNSKI P, KACZMAREK K, RUTA J, et al. Metoprolol succinate vs. ivabradine in the treatment of inappropriate sinus tachycardia in patients unresponsive to previous pharmacological therapy[J]. Europace, 2013,15:116-121.
- [15] PTASZYNSKI P, KACZMAREK K, RUTA J, et al. Ivabradine in combination with metoprolol succinate in the treatment of inappropriate sinus tachycardia[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2013,18:338-344.
- [16] COBURN E, FRISHMAN W. Comprehensive review of the prognostic value of galectin-3 in heart failure [J]. Cardiol Rev, 2014,22:171-175.
- [17] PERRY C M. Ivabradine in adults with chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction [J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2012,12:415-426.
- [18] DE FERRARI G M, MAZZUERO A, AGNESINA L, et al. Favourable effects of heart rate reduction with intravenous administration of ivabradine in patients with advanced heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2008,10:550-555.
- [19] MILLIEZ P, MESSAOUDI S, NEHME J, et al. Beneficial effects of delayed ivabradine treatment on cardiac anatomical and electrical remodeling in rat severe chronic heart failure [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009,296:H435-441.
- [20] CECONI C, FREEDMAN S B, TARDIF J C, et al. Effect of heart rate reduction by ivabradine on left ventricular remodeling in the echocardiographic substudy of BEAUTIFUL [J]. Int J Cardiol, 2011,146:408-414.
- [21] 谢爽,娄莹,许莉,等.盐酸伊伐布雷定对中国健康受试者的心率及QTc间期的影响[J].中华心律失常学杂志,2013,17(2):91-94.

(收稿日期:2017-03-27;修回日期:2017-06-02)