

伊伐布雷定在急性前壁心肌梗死患者中的早期应用探索*

华中科技大学同济医学院附属同济医院 贺行巍 阿力木江·阿布都热依 赵虎 曾和松 徐昶*, 武汉 430030

摘要 目的:探索伊伐布雷定在急性前壁心肌梗死患者中早期应用的有效性和安全性。方法:选取20例急性前壁心肌梗死且成功施行直接经皮冠状动脉介入(PPCI)治疗的患者,所有患者均为窦性心律且静息心率 >80 次/min,收缩压 >90 mmHg,射血分数 $<50\%$ 。患者均在接受标准的急性心肌梗死药物治疗的基础上,院内早期联合应用伊伐布雷定(起始剂量5 mg,2次/d),比较患者入院时、出院前以及术后6个月时的心率、血压、射血分数变化,并观察不良反应发生的情况。结果:20例患者中,男性占75%(15例),平均年龄 (56.8 ± 15.5) 岁。50%患者合并高血压病,55%患者有吸烟史,15%患者合并糖尿病,25%患者合并慢性阻塞性肺疾病,20%患者合并慢性肾功能不全。入院时平均心率 (89.4 ± 4.9) 次/min,收缩压 (121.6 ± 18.1) mmHg,舒张压 (74.9 ± 9.7) mmHg,射血分数 $(38.7 \pm 4.0)\%$ 。12例(60%)患者在PPCI术后第2天加用伊伐布雷定。出院前心率比入院时降低 $[(75.9 \pm 5.3)$ 次/min vs (89.4 ± 4.9) 次/min, $P < 0.01$],术后6个月心率比出院前降低 $[(67.2 \pm 5.3)$ 次/min vs (75.9 ± 5.3) 次/min, $P < 0.01$],术后6个月射血分数较入院时显著提升 $[(45.0 \pm 5.5)\%$ vs $(38.7 \pm 4.0)\%$, $P < 0.01$]。收缩压和舒张压在各时段无明显变化(均 $P > 0.05$)。观察期间未发生药物相关不良反应。结论:伊伐布雷定在急性前壁心肌梗死患者中早期应用有效、安全,尤其适用于合并心功能不全和/或 β 受体阻滞剂不能耐受的患者,其远期疗效和安全性需进一步观察。

关键词 伊伐布雷定;急性心肌梗死;心率;射血分数

中图分类号 R541.4 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20200404

Early use of ivabradine in patient with acute anterior myocardial infarction HE Xing-wei, Alimujiang. Abudoureyimu, ZHAO Hu, ZENG He-song, XU Chang*. Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of early use of ivabradine in patients with acute anterior myocardial infarction (AMI). Methods: 20 patients with AMI received treatment with primary percutaneous coronary intervention (PPCI). All patients were characteristic of sinus rhythm with resting heart rate (HR) >80 beats/min, systolic pressure >90 mmHg and ejection fraction (EF) $<50\%$. In addition to the fundamental AMI medical treatment, ivabradine (initial dose-5 mg twice daily) was also administered. Data about the HR, blood pressure (BP) and EF at three periods were compared: on admission, at discharge and 6 months after AMI. Side effects were also evaluated. Results: In 20 patients, the males accounted for 75% with the average age of 56.8 ± 15.5 years old. Hypertension was present in 50%, smoking in 55%, diabetes mellitus in 15%, COPD in 25%, and renal insufficiency in 20% patients. The average HR on admission was 89.4 ± 4.9 beats/min, and the systolic BP, diastolic BP and EF were (121.6 ± 18.1) mmHg, (74.9 ± 9.7) mmHg and $38.7\% \pm 4.0\%$ respectively. The HR at discharge was significantly lower than that on admission ($P < 0.001$). At 6th month after AMI, the HR was also significantly lower than that at discharge ($P < 0.001$). The EF significantly increased at 6th month after admission. There were no significant changes in the systolic and diastolic BP during the study period ($P > 0.05$). No medicine-related side effect was observed during the follow-up period. Conclusion: The early application of ivabradine in anterior AMI is effective and safe, especially for the AMI patients who are not able to tolerate beta blockers and/or accompanied by cardiac dysfunction. It remains to be further observed in regard to its long-term effectiveness and safety.

Key words Ivabradine; Acute myocardial infarction; Heart rate; Ejection fraction

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)

是较为常见而严重的心血管疾病之一,致死、致残率高^[1]。及时有效的血运重建是提高AMI患者生存率、改善预后的关键。积极的心率控制(窦性心率 <70 次/min)也是降低AMI患者心血管不

*基金项目:湖北省自然科学基金(No.2016CFB374)

*通信作者:徐昶, E-mail:foreversun96@163.com

良事件发生率、改善远期预后的重要措施^[2]。心率已成为评估 AMI 患者预后的重要指标之一。本文探讨前壁 AMI 患者早期应用伊伐布雷定的疗效。

资料与方法

一般资料 纳入 2017 年 2 月~12 月在华中科技大学同济医学院附属同济医院诊治的急性前壁心肌梗死患者。所有患者诊断均符合 2010 年中华医学会心血管病学分会制定的《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断与治疗指南》^[3],且心肌梗死定位为前壁或广泛前壁导联 ($V_1 \sim V_6$)。所有患者均在起病的急诊时间窗内行直接经皮冠状动脉介入治疗 (primary percutaneous coronary intervention, PPCI)。同时,患者均需符合以下条件:①窦性心率且心室率 >80 次/min;②收缩压 >90 mmHg;③射血分数 $<50\%$ 。排除患有原发性心源性休克、二度或三度房室传导阻滞、病态窦房结综合征、中度或重度的肝功能不全、中度及以上的慢性肾功能不全的患者。

方法 所有患者均在成功施行 PPCI 术后,给予指南推荐的标准药物治疗基础上,加用伊伐布雷定(施维雅公司)治疗。伊伐布雷定的起始剂量为 5 mg,2 次/d,使用后严密观察患者的心率和血液动力学变化。若出院前静息心率 <60 次/min,则改为 2.5 mg,2 次/d;若静息心率下降仍不满意,视病情可加至 7.5 mg,2 次/d;若出现明显血液动力学恶化,则直接停用。所有患者出院后均密切随访,动态观察患者心率、血压变化。出院后 6 个月查肝肾功能、心脏超声、动态心电图等。本研究方案经医院伦理委员会批准,所有患者均知情并签署同意书。

观察指标 观察患者入院时、出院前以及术后 6 个月的心率、血压、平均左室射血分数 (left ventricular ejection fractions, LVEF) 的指标变化差异,以及用药后的相关不良反应(闪光现象、视力模糊、视觉障碍、眩晕、心房颤动、严重心动过缓以及严重的肝肾功能损害等)。

统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件包。非正态分布计量资料用 $M(Q1, Q3)$ 表示,组间比较采

用秩和检验;正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分数 (%) 表示,组间比较采用确切概率法或 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

入院基线资料 共入选 20 例急性前壁心肌梗死患者,其中男性 15 例,女性 5 例,平均年龄 (56.8 ± 15.5) 岁。10 例(50%)患者合并高血压病、11 例(55%)患者吸烟、3 例(15%)患者合并糖尿病、5 例(25%)患者合并慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、4 例(20%)患者合并慢性肾功能不全。入院平均心率 (89.4 ± 4.9) 次/min,平均收缩压 (121.6 ± 18.1) mmHg,舒张压 (74.9 ± 9.7) mmHg, LVEF $(38.7 \pm 4.0)\%$ 。

冠脉病变情况及治疗 20 例患者本次发病之罪犯血管均为左前降支,表现为左前降支的急性闭塞。合并有非左前降支病变的比例分别为:左主干(5%)、左回旋支(40%)、右冠状动脉(45%)。所有患者均在急诊时间窗内行 PPCI 术,开通左前降支,介入治疗的成功率为 100%。50% 的患者术中植入支架 1 枚,25% 植入 2 枚,25% 植入 3 枚。无并发症和院内死亡发生。

心率、血压的变化及不良反应 12 例(60%)患者在 PPCI 术后第 2 天即加用伊伐布雷定,其余患者术后 3 d 内加用伊伐布雷定。平均住院日 (10.6 ± 7.9) d,与入院时静息心率比较,出院前及术后 6 个月明显下降,且术后 6 个月心率明显低于出院前(均 $P < 0.01$)。术后 6 个月时 LVEF 较入院时显著提升($P < 0.01$)。收缩压和舒张压在各时段均无明显变化(均 $P > 0.05$)。无药物相关不良反应发生,见表 1。

讨论

随着我国胸痛中心建设的日益发展,越来越多的急性 ST 段抬高型心肌梗死患者(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)得到了及时有效

表 1 患者平均血压和心率的变化情况

($\bar{x} \pm s$)

	静息心率 (次/min)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	LVEF 值 (%)	丙氨酸转氨酶 (U/L)	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)
入院时	89.4 ± 4.9	121.6 ± 18.1	74.9 ± 9.7	38.7 ± 4.0	33.3 ± 15.7	89.6 ± 63.2
出院前	$75.9 \pm 5.3^*$	119.6 ± 17.2	73.5 ± 8.6	-	-	-
术后 6 个月	$67.2 \pm 5.3^{**}$	119.9 ± 15.4	75.1 ± 8.0	$45.0 \pm 5.5^*$	28.0 ± 9.5	101.5 ± 86.6

注:与入院时比较,* $P < 0.01$;与出院前比较,** $P < 0.01$

的救治, PPCI 的比例逐年提高, 平均首次医疗接触到球囊扩张 (first medical contact to balloon, FMC to B) 时间显著缩短和院内死亡率显著降低^[4]。研究表明, 冠心病患者静息心率的升高会伴随全因死亡、心血管原因死亡以及心血管原因再次住院率的显著增加^[5]。积极的心率控制不仅可以减少心肌耗氧量, 延长心肌舒张灌注时间, 增加冠脉供血, 更重要的是可以改善冠心病患者的远期预后。伊伐布雷定在心率控制方面有其独特的优势, 其通过对窦房结 I_f 电流特异性抑制而导致单纯的心率减慢, 且无负性肌力和降压作用。目前伊伐布雷定已在心力衰竭、稳定型心绞痛患者中得到了广泛应用, 具有良好的临床疗效和安全性^[6]。一系列的动物实验研究结果均显示出伊伐布雷定在急性心肌梗死中应用的有效性和安全性^[7]。2013 年一项来自法国的随机、双盲、对照研究^[8]显示: 在行 PPCI 术后的 STEMI 患者中, 静脉应用伊伐布雷定在显著减慢心率的同时, 不影响血液动力学参数, 具备良好的有效性和安全性。Gerbaud 等^[9]在对已行 PPCI 的 STEMI 患者的研究中, 比较在当前指南推荐应用冠心病药物治疗的基础上 (包括倍他乐克), 加或不加用伊伐布雷定的临床疗效, 结果显示加用伊伐布雷定组患者 LVEF 较对照组显著提高 ($P = 0.04$)。Barilla 等^[10]研究发现, 在心肌梗死合并原发性休克的患者中加用伊伐布雷定比单纯应用标准治疗的患者, LVEF 明显提高 ($P < 0.01$), 院内病死率一定程度上降低 (14.3 vs 6.7%, $P > 0.05$), 同时没有药物不良反应的发生。

本研究中, 在急性前壁心肌梗死患者 PPCI 术后早期应用伊伐布雷定, 在减慢心率的同时, 并没有影响血液动力学, 且无药物相关不良反应发生, 具有良好的临床疗效和安全性。尤其适用于心肌梗死后心功能不全或合并严重支气管哮喘、COPD 以及其他 β 受体阻滞剂不耐受或禁忌的患者。本研究中选择急性前壁心肌梗死患者 (均为左前降支急性闭塞) 是因为左室的血液供应约 50% 以上来自于左前降支, 此类患者心肌梗死后合并左心功能不全的比例高。尤其是伴有 LVEF 值严重降低的患者, 一方面心室率可出现代偿性的增快, 另一方面 β 受体阻滞剂可能在短期内难以滴定至目标剂量, 在心肌梗死急性期内为了有效管控心率而应用足够剂量的 β 受体阻滞剂可能影响患者的血液动力学。另外, 如

合并重度支气管哮喘、COPD、严重外周血管疾病的患者, 长期应用 β 受体阻滞剂也存在一定的障碍。

对于 AMI 患者使用 β 受体阻滞剂的同时联用伊伐布雷定或有 β 受体阻滞剂使用的禁忌而单用伊伐布雷定的情况, 除了能更好地控制心率外, 还可能额外的临床获益。研究显示: 伊伐布雷定在急性冠脉综合征 (动物模型或人) 中应用, 还可以提高 LVEF、减少心肌梗死面积、减轻炎症反应和氧化应激、增加冠脉血流、抑制心肌梗死后恶性心律失常的发生以及保留心室肌细胞的生存能力等^[7]。

由于本研究的样本量偏小, 随访时间短且没有对照组比较, 结论也存在一定的局限性。在临床实践中, 对于 STEMI 患者应用伊伐布雷定的时机、获益、安全性以及联用 β 受体阻滞剂的方案仍然值得进一步探讨。

参考文献

- 1 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 中国心血管病报告 2017 概要 [J]. 中国循环杂志, 2018, 33(1): 1-8.
- 2 王春梅, 吴学思, 韩智红, 等. 心率对急性心肌梗死患者住院期间病死率的影响 [J]. 中华心血管病杂志, 2008, 36(7): 594-597.
- 3 中华医学会心血管病学分会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志. 2010, 38(8): 675-690.
- 4 贺行巍, 赵虎, 丁晨, 等. 微信平台在优化急诊直接经皮冠状动脉介入治疗救治流程中的应用 [J]. 中国介入心脏病学杂志. 2017, 25(1): 27-30.
- 5 Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease [J]. Eur Heart J, 2005, 26(10): 967.
- 6 时珊珊, 吴晓羽. 伊伐布雷定在心血管疾病中的临床研究进展 [J]. 中国循环杂志. 2015, 30(6): 613-616.
- 7 Niccoli G, Borovac JA, Vetrugno V, et al. Ivabradine in acute coronary syndromes: Protection beyond heart rate lowering [J]. Int J Cardiol. 2017, 236(1): 107-112.
- 8 Steg PG, Lopez-Sendon JL, Steg PG, et al. Safety of intravenous ivabradine in acute ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention: a randomized placebo-controlled double-blind pilot study [J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2013, 2(3): 270-279.
- 9 Gerbaud E, Montaudon M, Chasseriaud W, et al. Effect of ivabradine on left ventricular remodelling after reperfused myocardial infarction: A pilot study [J]. Arch Cardiovasc Dis, 2014, 107(1): 33-41.
- 10 Barillù F, Pannarale G, Torromeo C, et al. Ivabradine in Patients with ST-Elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a preliminary randomized prospective study [J]. Clin Drug Investig, 2016, 36(10): 849-856.

(2019-05-31 收稿 2020-07-25 修回)