中国临床医学
Chinese Journal of Clinical Medicine
ISSN 1008-6358
CN 31-1794/R

美托洛尔联合伊伐布雷定对稳定型心绞痛患者的疗效分析

路薇薇，刘博

引用本文:
路薇薇, 刘博. 美托洛尔联合伊伐布雷定对稳定型心绞痛患者的疗效分析[J]. 中国临床医学, 2021, 28(4): 661–664.

在线阅读 View online: https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2021.20210253

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

应用冠状动脉CTA和计算流体力学无创性评价心肌桥对冠状动脉血流动力学的影响

Noninvasive evaluation of hemodynamic changes of myocardial bridge using coronary CTA and computational fluid dynamics

中国临床医学. 2021, 28(3): 396–401 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2021.20210278

盐酸右美托咪定复合罗哌卡因对超声引导下臂丛神经阻滞效果的影响

Influence of dexmedetomidine combined ropivacaine on nerve block effect in ultrasound–guided brachial plexus block

中国临床医学. 2016, 23(6): 808–811 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2016.20160689

托伐普坦对左室射血分数降低心衰患者预后的影响

Effects of tolvaptan treatment on prognosis of heart failure patients with reduced left ventricular ejection fraction

中国临床医学. 2018, 25(6): 872–878 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2018.20180895

缺血修饰清蛋白、胱抑素C及氨基末端脑钠肽前体对急性冠状动脉综合征的联合诊断价值

Diagnostic value of IMA, CysC, and NT–proBNP in acute coronary syndrome

中国临床医学. 2017, 24(3): 416–419 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2017.20161006

瑞替普酶联合华法林在慢性阻塞性肺疾病合并急性中危肺栓塞治疗中的有效性

Efficacy of reteplase combined with warfarin in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease complicated with acute middle–risk pulmonary embolism

中国临床医学. 2020, 27(5): 827–830 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2020.20201195

DOI：10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210253

·短篇论著·

美托洛尔联合伊伐布雷定对稳定型心绞痛患者的疗效分析

路薇薇[1]，刘　博[2*]

1. 上海交通大学医学院附属新华医院全科医学科，上海　200092

2. 上海交通大学医学院附属新华医院心内科，上海　200092

引用本文　路薇薇，刘　博. 美托洛尔联合伊伐布雷定对稳定型心绞痛患者的疗效分析[J]. 中国临床医学，2021，28(4)：661-664. LU W W，LIU B. Effect of metoprolol combined with ivabradine on patients with stable angina pectoris[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine，2021，28(4)：661-664.

［**摘要**］　**目的**：探讨美托洛尔与伊伐布雷定联合使用对稳定型心绞痛的临床疗效影响。**方法**：选择 2019 年 1 月至 2020 年 1 月上海交通大学医学院附属新华医院收治的稳定型心绞痛患者 126 例，随机分为对照组（n=63）和试验组（n=63），进行前瞻性观察、单中心试验。对照组使用美托洛尔（每天 1 次，初始剂量 23.75 mg，2 周内加量至 47.50 mg），试验组联合使用美托洛尔和伊伐布雷定（初始计量为 5 mg，每天 2 次），治疗 8 周后，对比 2 组患者心率、心绞痛症状及预后。**结果**：治疗前 2 组患者性别、年龄、体质量指数、血压、心率、合并症等基线资料差异均无统计学意义。治疗后，试验组和对照组的心率分别为（59.13±9.26）次/min 和（67.13±8.43）次/min，较治疗前均明显降低（P<0.05），试验组效果更佳（P<0.05）。同时，试验组的心绞痛疗效显著优于对照组，总有效率差异有统计学意义（87.3% *vs* 76.2%；χ^2=4.79，P=0.039）。治疗 8 周后，讨验组恶性心律失常及再发心梗的发生率低于对照组（P<0.05）。**结论**：美托洛尔和伊伐布雷定联合应用可显著改善稳定型心绞痛患者的心绞痛症状，有助于改善预后。

［**关键词**］　美托洛尔；伊伐布雷定；稳定型心绞痛；心率

［**中图分类号**］　R 541.4　　［**文献标志码**］　A

Effect of metoprolol combined with ivabradine on patients with stable angina pectoris

LU Wei-wei[1]，LIU Bo[2*]

1. Department of General Practice，Xinhua Hospital，Shanghai Jiao Tong University School of Medicine，Shanghai 200092，China

2. Department of Cardiology Medicine，Xinhua Hospital，Shanghai Jiao Tong University School of Medicine，Shanghai 200092，China

［**Abstract**］　**Objective**：To explore the effect of metoprolol combined with ivabradine on patients with stable angina pectoris. **Methods**：From January 2019 to January 2020，126 patients with stable angina pectoris were selected from Xinhua Hospital，Shanghai Jiao Tong University School of Medicine，and were randomly divided into the control group（n=63）and experimental group（n=63）. The prospective observation and single-center trial were conducted. The patients in the control group was treated with metoprolol(once a day，the initial dose was 23.75 mg，and the dosage was increased to 47.5 mg within 2 weeks)，and patients in the experimental group was treated with ivabradine based on the treatment of the control group(the initial dose was 5 mg and twice daily). After 8 weeks of treatment，the heart rate，angina symptoms，and prognosis of patients between the two groups were compared. **Results**：Before treatment，there was no statistically significant difference in the base data between the two groups. After treatment，the heart rates in the experimental group and the control group were（59.13±9.26）times/min and（67.13±8.43）times/min，respectively，which were significantly lower than before treatment（P<0.05），and the effect in the experimental group was better（P<0.05）. At the same time，the curative effect on angina pectoris in the experimental group was significantly better than that in the control group，and the difference in the total effective rate was statistically significant（87.3% *vs* 76.2%；χ^2=4.79，P=0.039）. In short-term prognosis monitoring，the incidences of

［**收稿日期**］　2021-02-04　　［**接受日期**］　2021-07-06

［**基金项目**］　上海市综合医院中西医结合专项（ZHYY-ZXYJHZX-201914）. Supported by Special Project of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine in Shanghai General Hospital(ZHYY-ZXYJHZX-201914).

［**作者简介**］　路薇薇，博士生，主治医师. E-mail：luweiwei@xinhuamed.com.cn

*通信作者(Corresponding author). Tel：021-25076751，E-mail：liubo@xinhuamed.com.cn

malignant arrhythmia and recurrent myocardial infarction decreased significantly in the experimental group than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusions**: Metoprolol combined with ivabradine can significantly improve angina symptoms, and is helpful to further improve the prognosis.

[**Key Words**] metoprolol; ivabradine; stable anginapectoris; heart rate

缺血性心脏疾病仍然是全民健康损失的主要因素,全球范围内每年心绞痛发生率逐年升高[1]。稳定型心绞痛是稳定性冠心病患者最常见的症状。由于反复出现心肌缺血,心绞痛症状会严重限制患者每天的活动量及活动耐力,为其生活质量带来巨大负面影响。

心率是心肌氧耗的主要影响因素,心率增快会缩短心脏周期,从而减少收缩期灌注,进一步降低心肌氧供。心肌氧耗平衡失调可导致心肌缺血,从而诱发心绞痛症状[2]。美托洛尔是β受体阻滞剂(beta-blockers,BB),是抗心绞痛治疗、改善心绞痛症状的一线药物。但在CLARIFY注册研究[3]中,只有25%的心绞痛患者心率达标(<60次/min)。伊伐布雷定可选择性抑制窦房结的钾离子通道,从而减慢窦性心律,本研究旨在探讨联合使用美托洛尔和伊伐布雷定对稳定型心绞痛患者的临床预后影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年1月至2020年1月上海交通大学医学院附属新华医院收治的稳定型心绞痛患者126例,随机分为试验组($n=63$)和对照组($n=63$)。纳入标准:平均年龄>18岁;诊断为冠心病及稳定型心绞痛;病史≥3个月。排除标准:静息心率<60次/min;存在房室传导阻滞及房颤、房扑;对试验药物有过敏史者;已使用维拉帕米或地尔硫卓等减慢心率的药物;既往有心肌梗死病史;合并有终末期疾病,例如癌症,严重肝脏、呼吸系统及肾脏疾病,严重神经及精神性疾病,严重脑血管狭窄;怀孕及哺乳期、有生育需求的女性患者。本研究经上海交通大学医学院附属新华医院医学伦理委员会审批(XHEC-D-2021-015),所有患者均知情且签署知情同意书。

1.2 治疗方案 对照组在常规治疗基础上加用美托洛尔缓释片(47.5 mg/片;J20150044,阿斯利康公司,美国),每天1次,初始剂量23.75 mg,2周内加量至47.50 mg。试验组联合使用美托洛尔和伊伐布雷定口服治疗。伊伐布雷定(5 mg/片;H20150217,施维雅,法国),初始计量为5 mg,每天2次。临床医师根据心率特点调整其用量。所有患者治疗8周后评价效果。

1.3 观察指标

1.3.1 心率 测量试验组和对照组在药物治疗前后的心率。

1.3.2 心绞痛疗效判定 (1)显效:症状消失或基本消失;(2)有效:疼痛发作次数减少、程度减弱及持续时间缩短;(3)无效:症状基本同前;(4)加重:疼痛发作次数、程度增加及持续时间延长。

1.3.3 短期预后 治疗8周后,统计所有患者的不良心血管事件发生情况,包括心源性猝死、再发心梗、室壁瘤形成及恶性心律失常等。

1.4 统计学处理 采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。根据统计学变量分析要求,通过文献回顾、统计我院既往手术量,应用组间均数差别的方法估测样本量为116例。根据纳入及排除标准,选择126例合格患者。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,治疗前后心率对比采用配对t检验。计数资料以n(%)表示,采用Fisher确切概率法检验。检验水准(α)为0.05。

2 结 果

2.1 一般资料分析 结果(表1)显示:2组患者性别、年龄、体质量指数、血压、合并症等基线资料差异均无统计学意义。

2.2 治疗前后心率对比 结果(表2)显示:治疗前,试验组和对照组的心率差异无统计学意义($t=0.273$,$P=0.479$)。治疗8周后,试验组心率显著降低,与对照组差异有统计学意义($t=3.279$,$P=0.037$),无患者美托洛尔不耐受或不能加到47.50 mg。

2.3 心绞痛疗效比较 结果(表3)显示:治疗8周后,试验组心绞痛疗效显著优于对照组,总有效率为87.3%,对照组有效率为76.2%,差异有统计学意义($\chi^2=4.79$,$P=0.039$)。

表 1　稳定型心绞痛患者的一般资料分析

指标	试验组(n=63)	对照组(n=63)	t/χ^2 值	P 值
男性 n(%)	33(52.4)	35(55.6)	0.037	0.837
年龄/岁	67.2±4.3	67.5±4.1	0.316	0.579
体质量指数/(kg·m^{-2})	25.3±2.3	25.6±2.5	0.097	0.613
收缩压/mmHg	136.3±10.5	134.2±11.2	0.031	0.861
舒张压/mmHg	84.7±8.6	82.3±9.2	0.029	0.829
血肌酐/(mmol·L^{-1})	79.65±13.47	78.27±15.36	3.635	0.063
尿素氮/(mmol·L^{-1})	4.83±0.76	4.96±0.82	0.817	0.283
合并症 n(%)				
高血压	41(65.1)	44(69.8)	0.039	0.832
2 型糖尿病	40(63.5)	42(66.7)	0.030	0.819
高脂血症	43(68.3)	42(62.3)	0.253	0.793

表 2　2 组患者治疗前后心率对比

次/min

组别	治疗前	治疗后	t 值	P 值
试验组(n=63)	84.93±9.17	59.13±9.26	11.247	0.029
对照组(n=63)	85.37±8.92	67.13±8.43	9.027	0.043

表 3　2 组患者心绞痛疗效对比

组别	显效	有效	无效	加重	有效率/%
试验组(n=63)	50	5	8	0	87.3
对照组(n=63)	40	8	15	0	76.2

2.4　*短期预后随访*　结果(表 4)显示:随访 8 周后,2 组患者的心源性死亡及室壁瘤形成率差异无统计学意义(P=0.327、0.523);而试验组再发心梗及恶性心律失常的发病率显著下降,与对照组差异有统计学意义(P=0.030、0.011)。

表 4　2 组患者治疗后 8 周随访不良事件对比

n(%)

组别	心源性死亡	再发心梗	室壁瘤形成	恶性心律失常
试验组(n=63)	1(1.6)	3(4.8)	4(6.3)	1(1.6)
对照组(n=63)	2(3.2)	9(14.3)	5(7.9)	7(11.1)

3　讨　论

心率是心肌细胞氧供的决定因素,心率增加,心肌细胞缺血及心绞痛会因增加的氧供需求和舒张期灌注时间减少而进展。因此,减慢心率是改善心肌缺血症状及慢性心绞痛患者生活质量的主要治疗策略[4]。

伊伐布雷定治疗慢性心绞痛有循证学依据[5]。伊伐布雷定可通过选择性抑制钾离子通道降低舒张期去极化斜率而减慢心率,并且呈剂量依赖性,但此过程并不影响心肌收缩功能及冠脉紧张度、全身血管阻力[6]。伊伐布雷定联合 BB 的优势在既往多项验[7-10]中已得到证明。ASSOCISTE 研究[11]表明,阿替洛尔联合伊伐布雷定可改善运动负荷试验的参数。而在 ADDITION 研究[12]中,超过 2 000 例患者 4 个月随访后发现,伊伐布雷定联合 BB 可减慢稳定型心绞痛患者心率,减少每周心绞痛发作次数及使用硝酸酯类药物次数。本研究针对 126 例患者的小样本亦得出一致结论,发现联合用药可有效降低心率及明显改善心绞痛症状。同时,一项前瞻性、观察性、开放性研究[13]亦表明,慢性稳定型心绞痛患者接受联合治疗后可发挥抗心绞痛效应及改善生活质量,与本研究结论一致。

联合治疗的优势可能与伊伐布雷定可影响冠脉灌注有关。BB 可直接降低心率,影响心肌收缩力及减慢房室传导、延长心脏舒张期,但会增加非缺血区域的血管阻力[14],从而抵消其带来的优势。与 BB 不同,伊伐布雷定在减慢心率的同时,对心肌的收缩及松弛无影响,可协同 BB 发挥延长舒张期效应[15]。此外,与 BB 引起运动中患者(暴露 α 肾上腺素能)血管收缩效应不同,伊伐布雷定可保持冠脉扩张,同时增加冠脉血流储备及侧支灌注,促进侧支循环形成[16],因而减少了心绞痛的发作。本研究亦表明,联合治疗组心绞痛缓解有效率显著高于 BB 单药治疗(87.3% *vs* 76.2%)。此外,一项针对伊伐布雷定联合比索洛尔治疗的稳定型心绞痛患者的观察研究[17]也表明,在减慢心率的基础上,伊伐布雷定可较大程度改善冠脉流速储备,进而带来额外

的抗心绞痛效应。

综上所述,伊伐布雷定联合 BB 使用在心绞痛患者人群中有效且安全。对于稳定型心绞痛患者,联合治疗可带来更多临床获益,尤其可用于单独使用 BB 不能控制心绞痛发作或不能耐受最大剂量 BB 的患者。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] HAAGSMA J A, POLINDER S, LYONS R A, et al. Improved and standardized method for assessing years lived with disability after injury[J]. Bull World Health Organ, 2012, 90(7):513-521.

[2] HEUSCH G. Pleiotropicaction(s) of the bradycardic agent ivabradine: cardiovascular protection beyond heart rate reduction[J]. Br J Pharmacol, 2008, 155(7):970-971.

[3] TENDERA M, FOX K, FERRARI R, et al. Inadequate heart rate control despite widespread use of beta-blockers in outpatients with stable CAD: findings from the international prospective CLARIFY registry[J]. Int J Cardiol, 2014, 176(1):119-124.

[4] SANTUCCI A, RICCINI C, CAVALLINI C. Treatment of stable ischaemic heart disease: the old and the new[J]. Eur Heart J Suppl, 2020, 22(Suppl E): E54-E59.

[5] KALVELAGE C, STOPPE C, MARX N, et al. Ivabradine for the therapy of chronic stable angina pectoris: a systematic review and meta-analysis[J]. Korean Circ J, 2020, 50(9): 773-786.

[6] BARUSCOTTI M, BUCCHI A, DIFRANCESCO D. Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker ("funny") current[J]. Pharmacol Ther, 2005, 107(1): 59-79.

[7] GLEZER M, VASYUK Y, KARPOV Y. Efficacy of ivabradine in combination with beta-blockers versus uptitration of beta-blockers in patients with stable angina (CONTROL-2 Study) [J]. Adv Ther, 2018, 35(3): 341-352.

[8] DIVCHEV D, STÖCKL G, Study Investigators. Treatment of stable angina with a new fixed-dose combination of ivabradine and metoprolol: effectiveness and tolerability in routine clinical practice[J]. Cardiol Ther, 2017, 6(2): 239-249.

[9] ZARIFIS J, KALLISTRATOS M, KATSIVAS A, et al. Antianginal efficacy of ivabradine/metoprolol combination in patients with stable angina[J]. Clin Cardiol, 2016, 39(12): 697-702.

[10] DIVCHEV D, STÖCKL G, Study Investigators. Effectiveness and impact on adherence of a new fixed-dose combination of ivabradine and metoprolol in a wide range of stable angina patients in real-life practice[J]. Cardiol Ther, 2019, 8(2): 317-328.

[11] TARDIF J C, PONIKOWSKI P, KAHAN T, et al. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronicstable angina receiving beta blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial[J]. Eur Heart J, 2009, 30(5):540-548.

[12] WERDAN K, EBELT H, NUDING S, et al. Ivabradine in combination with beta-blocker improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: results from the ADDITIONS study[J]. Clin Res Cardiol, 2012, 101(5):365-373.

[13] ZARIFIS J, GRAMMATIKOU V, KALLISTRATOS M, et al. Treatment of stable angina pectoris with ivabradine in everyday practice: a pan-Hellenic, prospective, noninterventional study[J]. Clin Cardiol, 2015, 38(12):725-732.

[14] Task Force Members, MONTALESCOT G, SECHTEM U, ACHENBACH S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2013, 34(38):2949-3003.

[15] HEUSCH G. Heart rate in the pathophysiology of coronary blood flow and myocardial ischaemia: benefit from selective bradycardic agents[J]. Br J Pharmacol, 2008, 153(8): 1589-1601.

[16] CAMICI P G, GLOEKLER S, LEVY B I, et al. Ivabradine in chronic stable angina: Effects by and beyond heart rate reduction[J]. Int J Cardiol, 2016, 215:1-6.

[17] TAGLIAMONTE E, CIRILLO T, RIGO F, et al. Ivabradine and bisoprolol on doppler-derived coronary flow velocity reserve in patients with stable coronary artery disease: beyond the heart rate[J]. Adv Ther, 2015, 32(8): 757-767.

[本文编辑] 翟铖铖