

伊伐布雷定对老年心力衰竭患者心功能、心率变异性及NT-proBNP水平的影响

王 京¹, 赵 莉¹, 赵婷婷^{2*}

1. 延安大学附属医院 心内科, 陕西 延安 716000

2. 西安市第一医院 心血管内科, 陕西 西安 710002

摘要:目的 探讨伊伐布雷定对老年心力衰竭患者心功能、心率变异性及NT-proBNP水平的影响。方法 选择2016年4月—2019年4月延安大学附属医院治疗的老年心力衰竭患者92例作为研究对象, 根据入院单双号分为对照组($n=46$)和观察组($n=46$)。对照组接受常规的标准化抗心衰治疗, 观察组在对照组的基础上口服盐酸伊伐布雷定片, 初始剂量2.5 mg/次, 2次/d, 之后根据患者心率调整给药剂量, 最大剂量不超过7.5 mg/次, 2次/d, 控制患者静息心率在55~65次/min, 两组均连续治疗2个月。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的心功能、心率变异性和N末端B型钠尿肽原(NT-proBNP)水平。结果 治疗后, 观察组总有效率为93.48%, 显著高于对照组的78.26%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组左心室射血分数(LVEF)、6 min步行距离(6 MWT)均明显升高, 左室收缩末期内径(LVESD)和左室舒张末期内径(LVEDD)均显著降低($P<0.05$); 且观察组心功能指标显著优于对照组($P<0.05$)。治疗后两组各心率变异性指标及NT-proBNP水平均明显改善($P<0.05$), 且观察组各指标显著优于对照组($P<0.05$)。结论 伊伐布雷定可有效改善患者的心功能及心率变异性, 降低NT-proBNP水平, 疗效确切, 安全性高, 对控制老年心力衰竭患者病情进展有积极意义。

关键词: 伊伐布雷定; 心力衰竭; 心功能; 心率变异性; N末端B型钠尿肽原

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)11-2250-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.11.017

Effects of ivabradine on heart function, heart rate variability and NT-proBNP levels in elderly patients with heart failure

WANG Jing¹, ZHAO Li¹, ZHAO Tingting²

1. Department of Cardiology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, China

2. Department of Cardiology, Xi'an NO. 1 Hospital, Xi'an 710002, China

Abstract: Objective To investigate the effects of ivabradine on cardiac function, heart rate variability and NT-proBNP levels in elderly patients with heart failure. **Methods** A total of 92 elderly patients with heart failure treated in Yan'an University Affiliated Hospital from April 2016 to April 2019 were selected as the study subjects, and were divided into the control group ($n=46$) and the observation group ($n=46$) according to the odd-even number of admission. Patients in the control group were received routine standardized anti-heart failure therapy, patients in the observation group were administered with Ivabradine Hydrochloride Tablets on the basis of control group, the initial dose was 2.5 mg/time, twice daily, and then the dose was adjusted according to the patient's heart rate. The maximum dose was not more than 7.5 mg/time, twice daily. The resting heart rate of the patient was controlled at 55 — 65 times/min. Both groups were treated continuously for two months. The clinical efficacy in two groups was observed, and the cardiac function, heart rate variability, and NT-proBNP levels before and after treatment were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 93.48%, which was significantly higher than 78.26% in the control group, and the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, LVEF and 6 MWT were significantly increased in two groups, while LVESD and LVEDD were significantly decreased ($P < 0.05$).

收稿日期: 2020-02-11

基金项目: 延安市科学技术项目(7902015Y0011)

第一作者: 王 京(1982—),男,陕西延安人,硕士,副主任医师,研究方向为介入心脏病学。E-mail: wj13399118@163.com.

*通信作者: 赵婷婷(1985—),女,山西太原人,硕士,主治医师,研究方向为高血压、心力衰竭的治疗。E-mail: 291241869@qq.com

Moreover, the cardiac function index of the observation group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the indicators of heart rate variability and NT-proBNP levels in two groups were significantly improved ($P < 0.05$), and the indicators in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Ivabradine can effectively improve the cardiac function and heart rate variability in patients, reduce the level of NT-proBNP, the efficacy is accurate, high safety, to control the disease progression of elderly heart failure patients has a positive significance.

Key words: ivabradine; heart failure; cardiac function; heart rate variability; NT-proBNP

心力衰竭是因心脏结构或功能异常导致心室充盈、射血能力受损的综合征,也是各类心血管疾病的最终发展阶段及导致患者死亡的主要原因。近年来,随着我国老龄化程度的加剧及冠心病、高脂血症、高血压等多种危险因素的增加使得心力衰竭的发生率也在逐年增长,随着病情进展还可诱发心源性猝死、心律失常等,给患者的生命安全带来极大的威胁^[1]。针对心力衰竭目前临床上尚无治愈方法,仅通过利尿剂、醛固酮拮抗剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)、血管转换酶抑制剂(ACEI)等药物进行治疗,但疗效常难以达到临床预期^[2]。伊伐布雷定作为If通道选择性特异性抑制剂,可有效降低静息及运动状态下心率,在改善心力衰竭预后方面具有积极意义^[3]。因此,本研究以延安大学附属医院92例老年心力衰竭患者作为研究对象,探讨伊伐布雷定对老年心力衰竭患者心功能、心率变异性及N末端B型钠尿肽原(NT-proBNP)水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年4月—2019年4月延安大学附属医院治疗的老年心力衰竭患者92例作为研究对象。其中男52例,女40例;年龄62~85岁,平均年龄(74.37 ± 15.24)岁;病程5个月~3年,平均病程(1.74 ± 0.25)年。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:患者均符合《中国心力衰竭诊断与治疗指南2018》中相关的诊断标准^[4],年龄60岁以上,NYHA分级在II~IV级,自愿参与本次研究。

排除标准:严重的肝肾功能障碍、近3个月内发生急性心肌梗死、药物耐受性差、心源性休克、安装永久性起搏器、过敏体质、治疗依从性差及临床资料不完整者。

1.3 分组和治疗方法

根据入院单双号分为对照组(46例)和观察组(46例)。对照组男27例,女19例;年龄62~83岁,平均年龄(72.16 ± 15.36)岁;病程5个月~3年,

平均病程(1.71 ± 0.37)年。观察组男25例,女21例;年龄65~85岁,平均年龄(75.41 ± 15.38)岁;病程6个月~3年,平均病程(1.75 ± 0.33)年。两组的一般资料对比无差异,有可比性。

对照组接受常规的标准化抗心衰治疗,包括应用利尿剂、 β 受体阻滞剂、螺内酯、ARB/ACIE等药物,观察组在对照组的基础上口服盐酸伊伐布雷定片(Les Laboratoires Servier Industrie,批准文号H20150273,规格:5 mg/片,生产批号:20160224、20170312、20180533)治疗,初始剂量2.5 mg/次,2次/d,之后根据患者心率调整给药剂量,最大剂量不超过7.5 mg/次,2次/d,控制患者静息心率在55~65次/min,两组均连续治疗2个月。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效评价标准^[5] 显效:临床症状基本消失,NYHA分级改善II级以上;有效:临床症状明显改善,NYHA分级改善I~II级;无效:临床症状及NYHA分级均无明显改善或病情恶化。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4.2 心功能指标 通过心脏多普勒超声检查检测左室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左心室射血分数(LVEF)。根据《6分钟步行试验指南》,选择地表平坦坚硬的走廊40 m,明确起点及折返点,3 m做一标记,测试前向患者讲解检查方法及注意事项,测试6 min步行距离(6 MWT)^[6]。

1.4.3 NT-proBNP水平 取患者空腹下外周静脉血3 mL,抗凝处理后于-80℃冰箱内保存,之后采用FIA8000免疫定量分析仪与胶体金法试剂盒严格按照说明书测定血浆中N末端B型钠尿肽原(NT-proBNP)水平。

1.4.4 心率变异性 通过24 h动态心动图检查测定心率(HR)、R-R间期、全窦性心搏间期总体标准差(SDNN)、SDNN指数(SDNN index)、相邻正常R-R间期差值均方根(RMSDD)、连续5 min R-R间期均值标准差(SDANN)及相邻正常NN间期差值在50 ms以上的百分比(PNN50)。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件,以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,以百分比表示计数资料,行 t 检验及 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗总有效率比较

治疗后,观察组总有效率为93.48%,显著高于对照组的78.26%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组心功能指标比较

治疗后,两组患者的LVEF、6 MWT均明显升

高,LVESD和LVEDD均显著降低($P < 0.05$);且观察组心功能指标显著优于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组心率变异性指标和NT-proBNP水平比较

治疗后两组各心率变异性指标及NT-proBNP水平均明显改善($P < 0.05$),且观察组各指标显著优于对照组($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组用药安全性比较

两组的不良反应发生率比较无统计学意义,见表4。

表1 两组治疗总有效率比较

Table 1 Comparison of total effective rate between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	46	22	14	10	78.26
观察	46	27	16	3	93.48*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of cardiac function indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	LVEF/%	LVESD/mm	LVEDD/mm	6 MWT/m
对照	46	治疗前	45.25 $\pm$ 5.87	49.84 $\pm$ 8.11	60.98 $\pm$ 7.33	278.33 $\pm$ 50.64
		治疗后	60.43 $\pm$ 4.56*	40.43 $\pm$ 7.35*	50.65 $\pm$ 6.48*	330.42 $\pm$ 60.74*
观察	46	治疗前	44.59 $\pm$ 5.68	49.92 $\pm$ 7.73	61.34 $\pm$ 7.72	275.25 $\pm$ 48.32
		治疗后	70.66 $\pm$ 6.43**	35.68 $\pm$ 6.14**	42.75 $\pm$ 7.13**	395.88 $\pm$ 61.27**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组心率变异性指标及NT-proBNP水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of heart rate variability and NT-proBNP levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	HR/(次·min ⁻¹)		RR间期/ms		RMSSD/(t·ms ⁻¹)		SDNN/(t·ms ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	76.22 $\pm$ 7.98	67.82 $\pm$ 7.25*	834.67 $\pm$ 75.76	933.46 $\pm$ 66.42*	14.92 $\pm$ 4.09	16.87 $\pm$ 4.87*	60.86 $\pm$ 15.13	78.54 $\pm$ 16.26*
观察	76.12 $\pm$ 8.35	60.65 $\pm$ 5.83**	835.44 $\pm$ 79.68	1012.43 $\pm$ 84.52**	14.88 $\pm$ 4.16	19.21 $\pm$ 5.03**	60.93 $\pm$ 14.72	92.33 $\pm$ 18.14**
组别	SDANN/(t·ms ⁻¹)		SDNN index/(t·ms ⁻¹)		PNN50/%		NT-proBNP/(ng·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50.64 $\pm$ 15.16	78.53 $\pm$ 18.17*	24.57 $\pm$ 7.04	31.66 $\pm$ 10.55*	2.02 $\pm$ 0.81	2.78 $\pm$ 0.69*	2571.33 $\pm$ 86.42	1576.52 $\pm$ 57.85*
观察	50.32 $\pm$ 14.97	80.85 $\pm$ 17.82**	24.32 $\pm$ 6.98	41.23 $\pm$ 10.37**	1.98 $\pm$ 0.76	3.56 $\pm$ 1.29**	2559.63 $\pm$ 90.28	1022.67 $\pm$ 51.43**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组用药安全性比较

Table 4 Comparison of security between two groups

组别	n/例	胃肠道反应/例	心悸/例	心动过缓/例	总发生率/%
对照	46	3	2	3	17.39
观察	46	1	1	2	8.70

3 讨论

心力衰竭是心血管疾病中的常见类型,以活动耐量下降、呼吸困难、水肿为主要临床症状,其基本发病机制为心室重构,而重构则取决于心肌室壁厚度及心室内直径^[7]。以往临床治疗心力衰竭的标准用药方案为利尿剂、 β 受体阻滞剂、ARB/ACIE等,以上药物均通过激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统、活化交感神经来改善心力衰竭症状,但仍无法降低其死亡率,为此不断探寻新的治疗药物及方法一直是心内科临床研究的热点。

伊伐布雷定是近年来抗心衰治疗的新药,临床试验得出伊伐布雷定可有效降低心血管疾病的发生率及死亡率。有研究证实,伊伐布雷定在抑制心室重构、改善心衰方面有明显效果^[8]。其主要作用机制为:伊伐布雷定可通过细胞内部与环核苷酸门控(HCN)通道相互作用来阻断If电流,缓解舒张期去极化的斜率,从而减慢心率,增加氧供^[9]。

心率是衡量心肌耗氧量最为重要的指标,心率减慢则可提高心肌泵血功能和能量平衡的效率。伊伐布雷定在研究中被证实,无论在静息状态还是运动状态均可降低心率。另外伊伐布雷定可使能量消耗最优化和逆转心脏电生理及结构重构,有效抑制心室重构^[10]。还有研究表明,伊伐布雷定可减少心室后负荷,改善心室动脉耦合,在改善血流动力学、提高心室功能方面具有积极意义^[11]。心功能指标LVEF、6 MWT, LVESD和LVEDD不仅可以显示心脏储备功能,而且LVESD和LVEDD也能够提示心力衰竭患者心室重构的逆转情况。本研究结果表明,观察组治疗效率显著高于对照组,治疗后两组各心功能指标均明显改善,且观察组显著优于对照组,提示伊伐布雷定可有效改善患者的心功能,提高治疗效果。

心率变异性是目前评价心脏自主神经功能及其动态变化较为常见的无创指标,通过测量连续正常R-R间期变化的变异性来计算各项参数指标,PNN50可以反映交感神经功能的敏感性,其值越低,说明交感神经功能的敏感性越低;SDNN是检测心脏自主神经总的调节情况,反映交感神经与交感总张力的大小;SDANN与交感神经活性及自主神经平衡有关;SDNNindex、RMSDD则反映的是副交感神经的活性^[12]。血浆NT-proBNP水平与心室的容量负荷及压力负荷有密切关系,而心率变异性与

患者的交感神经、迷走神经及结构神经调节功能呈正相关^[13]。治疗后,两组各心率变异性指标及NT-proBNP水平均明显改善,且观察组显著优于对照组,提示伊伐布雷定可通过改善患者的心率变异性,降低NT-proBNP水平来改善预后。另外,两组药物不良反应发生率比较无统计学差异,提示伊伐布雷定安全性高,耐受性较好。

综上所述,伊伐布雷定可有效改善患者的心功能及心率变异性,降低NT-proBNP水平,疗效确切,安全性高,对控制老年心力衰竭患者病情进展有积极意义。

参考文献

- [1] 戴国柱. 心力衰竭诊断与治疗研究进展 [J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31(9): 641-645.
- [2] 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. 慢性心力衰竭诊断治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(12): 1076-1095.
- [3] 陈光. 伊伐布雷定治疗老年心力衰竭患者的疗效观察 [J]. 中国医药科学, 2017, 7(17): 82-84.
- [4] 中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断与治疗指南2018 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 77-85.
- [6] 张萍. 6分钟步行试验 [J]. 临床心电学杂志, 2007, 16(3): 236-237.
- [7] 汤文莉, 毕伏龙. 心力衰竭发病机制的研究现状 [J]. 母婴世界, 2015(8): 428.
- [8] 王琦. 参松养心胶囊联合伊伐布雷定治疗慢性心力衰竭的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(7): 1398-1402.
- [9] 侯鹏高, 吕长淮. 伊伐布雷定药理机制研究概述 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(20): 3071-3072.
- [10] 易日霞, 李朋, 李睿, 等. 伊伐布雷定对缺血性心脏病患者心功能及心率变异性的影响 [J]. 中国心血管病研究, 2017, 15(11): 1030-1033.
- [11] 李维, 陈绍良. 伊伐布雷定对心力衰竭及心室重构的影响 [J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(4): 411-415.
- [12] 谢震君, 付友生. 慢性心力衰竭患者心率变异性改变及其临床意义 [J]. 南华大学学报: 医学版, 2003, 31(2): 213-214.
- [13] 王红, 张春霞, 阎丽, 等. 老年慢性心力衰竭患者N末端钠尿肽前体和心率变异性与心功能的相关性 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(11): 1146-1148.