

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.08.026

伊伐布雷定联合美托洛尔用于 CCTA 检查中心率控制临床评价*

李国熊¹, 贺锐¹, 涂永波¹, 杜倩¹, 周涛^{2△}

(1. 重庆市人民医院, 重庆 401147; 2. 重庆医药高等专科学校附属第一医院, 重庆 400060)

摘要:目的 探讨伊伐布雷定联合美托洛尔用于冠状动脉计算机断层扫描血管成像(CCTA)检查中控制心率的有效性和安全性。方法 选取2019年至2020年在重庆市人民医院门诊拟行CCTA检查且心率高于75次/分的受试者125例,随机分为联合给药组(45例)、伊伐布雷定组(42例)和美托洛尔组(38例),CCTA检查前分别给予盐酸伊伐布雷定片5mg+酒石酸美托洛尔片25mg、盐酸伊伐布雷定片5mg、酒石酸美托洛尔片25mg,均嚼服,1h后心率仍未达标者重复给药1次。观察给药后1h和2h时CCTA检查完成情况,血压、心率的变化及不良反应发生情况。结果 给药后1h和2h,3组受试者CCTA检查完成率、心率、收缩压、舒张压比较,均有显著差异($P < 0.05$)。CCTA检查完成率,给药后1h和2h联合给药组均显著高于伊伐布雷定组和美托洛尔组($P < 0.05$);心率、收缩压、舒张压,给药后1h和2h联合给药组均显著低于伊伐布雷定组($P < 0.05$),伊伐布雷定组2h的心率,1h和2h的收缩压、舒张压显著高于美托洛尔组($P < 0.05$),且联合给药组1h和2h的心率显著低于美托洛尔组($P < 0.05$)。共收集到10例不良反应,3组间发生率比较,无显著差异($P > 0.05$),症状均较轻,总体安全且受试者耐受性良好。结论 与单用伊伐布雷定或美托洛尔比较,联合给药可显著且快速降低心率,从而缩短受试者CCTA检查等待时间。

关键词:伊伐布雷定;美托洛尔;冠状动脉计算机断层扫描血管成像;心率;血压;药品不良反应

中图分类号:R969.4;R972

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)08-0102-04

Clinical Evaluation of Ivabradine Combined with Metoprolol Control the Heart Rate in CCTA Examination

LI Guoxiong¹, HE Rui¹, TU Yongbo¹, DU Qian¹, ZHOU Tao²

(1. Chongqing People's Hospital, Chongqing, China 401147; 2. The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing, China 400060)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of ivabradine combined with metoprolol in controlling the heart rate in coronary artery computed tomography angiography (CCTA) examination. **Methods** A total of 125 subjects whose heart rate were higher than 75 beats/min and planned to undergo CCTA examination at the outpatient clinic of Chongqing People's Hospital were selected and randomly divided into the combined medication group (45 cases), the ivabradine group (42 cases) and the metoprolol group (38 cases). Before the CCTA examination, the subjects in the three groups were treated with Ivabradine Hydrochloride Tablets of 5 mg + Metoprolol Tartrate Tablets of 25 mg, Ivabradine Hydrochloride Tablets of 5 mg, Metoprolol Tartrate Tablets of 25 mg respectively, and they all took the corresponding drugs by chewing. The subjects whose heart rate failed to reach the standard rate after 1 h were treated with corresponding drugs again. The completion of CCTA examination, changes in the blood pressure and heart rate at 1 h and 2 h after the treatment and adverse drug reaction (ADR) were observed. **Results** The completion rates of CCTA examination, heart rates, systolic pressure and diastolic pressure at 1 h and 2 h after the treatment in the three groups had a significant difference ($P < 0.05$). The completion rates of CCTA examination at 1 h and 2 h after medication in the combined medication group were significantly higher than those in the ivabradine group and the metoprolol group ($P < 0.05$). The heart rates, systolic pressure and diastolic pressure at 1 h and 2 h after medication in the combined medication group were significantly lower than those in the ivabradine group ($P < 0.05$). The heart rates at 2 h after medication in the ivabradine group and systolic pressure and diastolic pressure at 1 h and 2 h after medication were significantly higher than those in the metoprolol group ($P < 0.05$). The heart rates at 1 h and 2 h after medication in the combined medication group were significantly lower than those in the metoprolol group ($P < 0.05$). A total of ten cases of ADR were collected, and the difference of incidence of ADR among the three groups had no significant difference ($P > 0.05$), ADR syndromes were light, and the subjects were safe and well tolerated. **Conclusion** Compared with ivabradine or metoprolol medication, combined medication can significantly and quickly reduce the heart rate, then shorten the CCTA examination waiting time of subjects.

Key words: ivabradine; metoprolol; coronary artery computed tomography angiography; heart rate; blood pressure; adverse drug reaction

*基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目[2018MSXM056]。

第一作者:李国熊,男,硕士,副主任药师,研究方向为心血管临床药学,(电话)023-63532458(电子信箱)liguoxiong@ucas.ac.cn。

△通信作者:周涛,女,硕士,副主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)404936076@qq.com。

冠状动脉计算机断层扫描血管成像(CCTA)检查是冠状动脉疾病最常见的一种无创检查方式,具有费用较低、操作简便、诊断价值较高等特点^[1]。尽管64排CT提高了CCTA图像质量,但部分患者因心动过速产生运动伪影而不能精确成像。因此,适宜且稳定的心率是保障CCTA图像质量的前提条件^[2]。临床常使用 β 受体阻滞剂(如美托洛尔)来控制心率,近年来开始尝试将伊伐布雷定应用于CCTA检查时心率的控制。伊伐布雷定属窦房结 I_f 电流选择特异性抑制剂,仅减慢心率,对心肌收缩力和心脏传导无明显影响^[3]。本研究为随机、单盲、单中心研究,以美托洛尔为对照,评估伊伐布雷定联合美托洛尔用于CCTA检查中对心率控制的有效性和安全性,为临床决策提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:心绞痛、冠状动脉支架术后,门诊拟行CCTA检查;窦性心律,心率 >75 次/分;空腹。本研究经医院医学伦理委员会批准。

排除标准:纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级IV级;心房颤动或心房扑动;病态窦房结综合征;房室传导阻滞(二度或三度);肝、肾功能不全;哮喘或慢性阻塞性肺疾病;正使用能减慢心律或延长QT间期的药物;植入永久性起搏器。

病例选择与分组:选取重庆市人民医院2019年至2020年在门诊进行CCTA检查的受试者125例,根据入组编号,按随机数字表法分为联合给药组(45例)、伊伐布雷定组(42例)、美托洛尔组(38例)。

1.2 方法

受试者入组后先在CT准备间安静休息10 min,然后取坐姿,采用动态血压监护仪测量并记录血压和心率,随即给药(嚼服)。伊伐布雷定组受试者给予盐酸伊伐布雷定片(法国施维雅药厂,进口药品注册证号H20150217,规格为每片5 mg)1片,美托洛尔组受试者给予酒石酸美托洛尔片(阿斯利康制药有限公司,国药准字H32025391,规格每片25 mg)1片,联合给药组受试者同时给予前述两药(用量同前)。服药后受试者在室内安静休息,每隔0.5 h测量血压及心率,若心率达到目标值(65次/分),记录血压及心率及时间,静脉植入留置针,随即送入CT单元准备扫描;心率 >65 次/分者,继续观察至1 h,然后进行第2次给药,给药剂量和方式同首次给药,再继续监测血压及心率1 h。2 h内心率达到目标值并完成CCTA扫描视为成功,否则视为失败。2 h心率仍未达标者由心内科医师判断是否进行下一步处理或择期检查。所有的受试者均在同一台CT设

备完成扫描,检查完后继续留院观察0.5 h,心内科医师再次问诊和查体,电话随访7 d,收集不良事件发生情况及转归。

1.3 评价指标

有效性:给药后1 h和2 h内完成CCTA检查的比例;给药后患者心率、血压的变化。

安全性:不良事件的收集,包括异常的血压、心率,以及患者主诉症状等。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,呈正态分布且方差齐性的多组数据采用单因素方差分析(One-way ANOVA);计数资料以频数或率(%)表示,行 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

125例受试者均按要求完成用药与随访,其中,联合给药组45例,伊伐布雷定组42例,美托洛尔组38例。男性占58.40%,女性占41.60%;平均年龄(63.99 ± 10.04)岁。3组患者年龄、性别、体质量指数,以及吸烟、饮酒等的比例比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。门诊行CCTA检查的主要原因是有胸痛症状(84.00%),其次是术后随访(10.40%)和健康体检(5.60%)。合并症中尤其以高血压(66.40%)和高脂血症(57.60%)居多,3组差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 3组受试者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of subjects' general data among the three groups

项目	联合给药组 (n=45)	伊伐布雷定组 (n=42)	美托洛尔组 (n=38)	F/ χ^2 值	P值
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	63.13 $\pm$ 11.03	63.24 $\pm$ 9.64	66.5 $\pm$ 8.31	0.955	0.388
性别(男/女,例)	28/17	23/19	22/16	0.503	0.777
体质量指数($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	23.12 $\pm$ 2.72	23.12 $\pm$ 2.72	23.12 $\pm$ 2.72	0.158	0.854
吸烟[例(%)]	14(31.11)	13(30.95)	9(23.68)	0.697	0.706
饮酒[例(%)]	17(37.78)	15(35.71)	10(26.32)	1.340	0.512
心率($\bar{x} \pm s$,次/分)	82.64 $\pm$ 7.16	83.52 $\pm$ 6.32	82.13 $\pm$ 6.79	0.436	0.647
收缩压($\bar{x} \pm s$,mmHg)	130.91 $\pm$ 18.01	133.17 $\pm$ 17.33	132.61 $\pm$ 13.82	0.218	0.804
舒张压($\bar{x} \pm s$,mmHg)	83.40 $\pm$ 7.95	85.00 $\pm$ 9.09	84.76 $\pm$ 8.37	0.452	0.638
检查原因[例(%)]	胸痛症状	36(80.00)	35(83.33)	3.473	0.482
	术后随访	5(11.11)	6(14.29)		
	健康体检	4(8.89)	1(2.38)		
主要合并症[例(%)]	高血压	31(68.89)	28(66.67)	0.305	0.858
	高脂血症	24(53.33)	26(61.90)		
	糖尿病	10(22.22)	9(21.43)		
	心力衰竭	5(11.11)	4(9.52)		
			5(13.16)	0.265	0.876

表2 3组受试者有效性指标比较

Tab. 2 Comparison of efficacy indicators of subjects among the three groups

组别	CCTA完成[例(%)]		心率(次/分)		收缩压(mmHg)		舒张压(mmHg)	
	给药后1 h	给药后2 h	给药后1 h	给药后2 h	给药后1 h	给药后2 h	给药后1 h	给药后2 h
联合给药组(<i>n</i> = 45)	21(46.67)*	43(95.56)*	71.01 ± 6.95*	65.88 ± 2.88*	122.53 ± 17.35*	119.77 ± 13.08*	79.04 ± 7.71*	78.08 ± 7.36*
伊伐布雷定组(<i>n</i> = 42)	8(19.05)	18(42.86)	76.07 ± 6.53	71.73 ± 5.12*	130.81 ± 16.9*	128.00 ± 15.05*	83.79 ± 8.91*	82.18 ± 8.29*
美托洛尔组(<i>n</i> = 38)	8(21.05)	22(57.89)	73.92 ± 6.19	68.48 ± 4.44	123.61 ± 12.51	121.04 ± 11.17	79.68 ± 7.62	77.12 ± 6.27

注:与伊伐布雷定组比较,**P* < 0.05;与美托洛尔组比较,**P* < 0.05。

Note:Compared with those in the ivabradine group,**P* < 0.05;Compared with those in the metoprolol group,**P* < 0.05.

2.2 有效性评价

2.2.1 CCTA 完成率

给药后1 h,37例(29.60%)心率达标并完成CCTA检查,3组完成率有显著差异(*P* = 0.007);两组间比较,联合给药组完成率显著高于伊伐布雷定组或美托洛尔组(*P* < 0.05),而伊伐布雷定组和美托洛尔组间无显著差异(*P* > 0.05)。给药后2 h,83例(66.40%)心率达标并完成CCTA检查,3组完成率比较有显著差异(*P* = 0.000);两组间比较结果与给药后1 h一致。详见表2。

2.2.2 心率和血压

结果见表2。

心率,给药后1 h,3组比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05);联合给药组显著低于伊伐布雷定组或美托洛尔组(*P* < 0.05),而伊伐布雷定组和美托洛尔组之间无显著差异(*P* = 0.147)。给药后2 h,3组有显著差异(*P* = 0.000);联合给药组显著低于美托洛尔组或伊伐布雷定组(*P* < 0.05),且伊伐布雷定组显著高于美托洛尔组(*P* < 0.05)。

收缩压,给药后1 h,3组有显著差异(*P* < 0.05);伊伐布雷定组显著高于联合给药组或美托洛尔组(*P* < 0.05);而联合给药组和美托洛尔组间无显著差异(*P* > 0.05)。给药后2 h,3组间有显著差异(*P* < 0.05);伊伐布雷定组显著高于联合给药组或美托洛尔组(*P* < 0.05),而联合给药组和美托洛尔组间无显著差异(*P* > 0.05)。

舒张压,给药后1 h,3组间有显著差异(*P* < 0.05);伊伐布雷定组显著高于联合给药组或美托洛尔组(*P* < 0.05),而联合给药组和美托洛尔组间无显著差异(*P* > 0.05)。给药后2 h,3组有显著差异(*P* > 0.05),伊伐布雷定组显著高于联合给药组或美托洛尔组(*P* < 0.05),而联合给药组和美托洛尔组间无显著差异(*P* > 0.05)。

2.3 安全性评价

患者不良反应发生情况见表3。不良事件还包括

皮疹,经临床医师判断与使用造影剂有关,予依巴斯汀对症处理。除出现皮疹患者外,其余患者检查完后仅适量增加饮水。电话随访中,7 d内患者的不良症状均好转。

表3 3组受试者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 3 Comparison of incidence of adverse reactions among the three groups[case(%)]

组别	视觉异常	乏力	头晕	合计
联合给药组(<i>n</i> = 45)	1(2.22)	1(2.22)	2(4.44)	4(8.89)
伊伐布雷定组(<i>n</i> = 42)	2(4.76)	0(0)	1(2.38)	3(7.14)
美托洛尔组(<i>n</i> = 38)	0(0)	2(5.26)	1(2.63)	3(7.89)
χ ² 值				0.207
<i>P</i> 值				1.000

3 讨论

目前,冠状动脉造影术(CAG)仍是诊断冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)的“金标准”。CCTA作为无创性检查手段,不仅可评估冠状动脉管腔狭窄程度,还可定量评估斑块大小和易损性,对疑似冠心病患者具有重要的临床诊断价值,逐渐成为诊断冠状动脉疾病的一线检查方法^[4]。尽管推出64,128及320个探测器的新型CT扫描仪,但成像效果仍高度依赖扫描过程中心率和心律的稳定性^[5]。持续较高的心率在门诊较常见,通常采用药物来降低心率,控制冠状动脉的运动伪影,提高CCTA图像质量^[6]。如何在快速降低心率、缩短患者等待时间的同时,避免药品不良反应,提高患者的就诊体验,是门诊CCTA面临的挑战。临床推荐用β受体阻滞剂(如美托洛尔)来降低心率等^[7]。但对于部分心率较高(100次/分)的患者,要在短时间内使心率达到目标值,常需较高剂量的β受体阻滞剂,甚至需静脉注射。而短时间内大剂量β受体阻滞剂易引起血压下降、乏力、疲劳、头晕、肢端发冷等不适^[8]。近年来开始尝试使用伊伐布雷定控制心率,其在降低心率的同时不影响心肌收缩力、冲动的传导及血压。但伊伐布雷定常引起闪光现象(光幻视),大剂量使用时还会增加房颤的发生风险^[9]。

本研究中,基于重庆市人民医院门诊CCTA检查的

实践经验,设计了小剂量伊伐布雷定和美托洛尔联合给药方案。结果显示,用药后1 h和2 h内 CCTA 完成率及心率降低程度,联合给药组均明显优于单用伊伐布雷定组或美托洛尔组,提示伊伐布雷定和美托洛尔间可能存在协同增效作用,其潜在的药理学机制是,伊伐布雷定可减慢节律,美托洛尔减慢传导。但伊伐布雷定组与美托洛尔组间比较并未显示出优势,给药后2 h心率甚至高于美托洛尔组,这与部分报道^[10]不一致。可能原因,一方面是给药时间和剂量不一样,如 GUARICCI 等^[11]的研究中从 CCTA 检查前5 d开始给药(5 mg,每日2次),伊伐布雷定血药浓度已达稳态;PICHLER 等^[12]的研究中使用的伊伐布雷定单次剂量较大(15 mg)。而本研究中的受试者均来自门诊,很难实现提前几天给药。加之本研究中为了安全,按指南推荐^[13],从小剂量开始逐渐加量。另一方面,本研究还排除了长期使用 β 受体阻滞剂的患者,长期使用会产生一定的耐受,而初次使用 β 受体阻滞剂更加敏感,心率降幅更大^[12]。 β 受体阻滞剂除负传导作用外,还有负性肌力作用,也是导致乏力、疲倦的主要原因。本研究结果显示,伊伐布雷定对血压的影响很小,联合给药组和美托洛尔组收缩压和舒张压降低程度相当。

本研究中10例不良反应症状均较轻。美托洛尔主要引发头晕乏力症状,伊伐布雷定可引发短暂的视觉症状,由于它阻滞窦房结中 I_f 通道的同时阻滞了视网膜中的超极化激活和环核苷酸门控通道(HCN),HCN与窦房结中 I_f 通道密切相关^[14]。

本研究尚存在一定的局限性,首先是样本量偏小,有赖更多的前瞻性研究进一步证实。其次,有效性评价指标设置观察时间为2 h,主要考虑到受试者等待2 h后依从性会变差,如长时间等待后进食则会影响药物吸收^[15]。且2 h仍未达标者多需个体化处理,不能按原有方案给药。再次,所有完成检查的受试者的影像尽管均能满足临床诊断要求,但缺少图像质量评分。

综上所述,伊伐布雷定联合美托洛尔可有效降低心率,在 CCTA 检查的患者中显示出快速的疗效,有助于患者保持良好的耐受性,缩短等待时间,改善就诊体验。

参考文献

- [1] SCOT - HEART Investigators. Coronary CT angiography and 5 - year risk of myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 2018, 379(10):924 - 933.
- [2] MUSHTAQ S, CONTE E, MELOTTI E, et al. Coronary CT Angiography in Challenging Patients: High Heart Rate and Atrial Fibrillation. A Review [J]. Acad Radio, 2019, 26(11): 1544 - 1549.
- [3] BOUABDALLAOUI N, O'MEARA E, BERNIER V, et al. Beneficial effects of ivabradine in patients with heart failure, low ejection fraction, and heart rate above 77 b. p. m [J]. ESC Heart Fail, 2019, 6(6): 1199 - 1207.
- [4] ABDELRAHMAN KM, CHEN MY, DEY AK, et al. Coronary Computed Tomography Angiography From Clinical Uses to Emerging Technologies: JACC State - of - the - Art Review [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(10): 1226 - 1243.
- [5] GIUSCA S, SCHÜTZ M, KRONBACH F, et al. Coronary computer tomography angiography in 2021 - acquisition protocols, tips and tricks and heading beyond the possible [J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(6): 1072.
- [6] CADEMARTIRI F, MAFFEI E. Pivotal role of cardiac computed tomography in chronic coronary syndrome [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2020, 21(12): 1363 - 1365.
- [7] ABBARA S, BLANKE P, MAROULES CD, et al. SCCT guidelines for the performance and acquisition of coronary computed tomographic angiography [J]. Journal of Cardiovascular Computed Tomography, 2016, 10(6): 435 - 449.
- [8] ROTELLA JA, GREENE SL, KOUTSOGIANNIS Z, et al. Treatment for beta - blocker poisoning: a systematic review [J]. Clin Toxicol (Phila), 2020, 58(10): 943 - 983.
- [9] HELLENBART EL, GRIFFIN T, DIDOMENICO RJ. Beyond heart failure and ischemic heart disease: a scoping review of novel uses of ivabradine in adults [J]. Pharmacotherapy, 2020, 40(6): 544 - 564.
- [10] QIU S, SHI S, PING H, et al. Efficacy of ivabradine versus β - blockers for heart rate reduction during computed tomography coronary angiography: a meta - analysis of randomized controlled trials [J]. Cardiology, 2016, 135(3): 133 - 140.
- [11] GUARICCI AI, SCHUIJF JD, FILIPPO C, et al. Incremental value and safety of oral ivabradine for heart rate reduction in computed tomography coronary angiography [J]. Int J Cardiol, 2012, 156(1): 28 - 33.
- [12] PICHLER P, PICHLER - CETIN E, VERTESICH M, et al. Ivabradine versus metoprolol for heart rate reduction before coronary computed tomography angiography [J]. Am J Cardiol, 2012, 109(2): 169 - 173.
- [13] SEFEROVIC PM, PONIKOWSKI P, ANKER SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(10): 1169 - 1186.
- [14] MARCISZEK M, PATEREK A, OKNIŃSKA M, et al. Effect of ivabradine on cardiac arrhythmias: Antiarrhythmic or proarrhythmic? [J]. Heart Rhythm, 2021, 18(7): 1230 - 1238.
- [15] BOCCHI EA, SALEMI VMC. Ivabradine for treatment of heart failure [J]. Expert Opin Drug Saf, 2019, 18(5): 393 - 402.

(收稿日期: 2021 - 08 - 31; 修回日期: 2021 - 12 - 14)