

脓毒症及脓毒性心肌病患者的心率控制

——伊伐布雷定的作用

沈智丹^{1,2} 周喆^{1,2} 方洪格^{1,2} 张月辉² 王立军²

¹南方医科大学第二临床医学院,广东广州 510280; ²南方医科大学附属深圳宝安医院重症医学科,广东深圳 518101

通信作者:王立军, Email: wanglj63@163.com

【摘要】 心动过速作为脓毒症及多器官功能障碍综合征(MODS)患者院内死亡的独立危险因素,近年来受到广泛重视。伊伐布雷定作为窦房结起搏细胞超极化激活的环核苷酸门控通道(HCN)特异性抑制剂,通过与该通道特异位点结合发挥心率依赖性心率减慢(HRR)作用,使舒张期延长,心室充盈改善,而无负性肌力、负性传导作用,对外周循环阻力无影响。伊伐布雷定已在众多有关心力衰竭治疗的随机对照研究中凸显其独特优势,故以其治疗脓毒症及脓毒性心肌病(SCM)备受关注。初步研究显示,伊伐布雷定可显著降低脓毒症患者的的心率、改善血流动力学。此外,伊伐布雷定还具有改善微循环、抗炎症等作用。现就脓毒症及SCM患者的心率控制和伊伐布雷定的作用进行综述。

【关键词】 脓毒症; 脓毒性心肌病; 心动过速; 心率控制; 伊伐布雷定

基金项目:广东省临床重点专科建设项目(2012-994);广东省科技计划项目(2014A020212705);广东省深圳市科技计划项目(JCYJ201504022152005625, JCYJ20190809160001751);广东省深圳市医学重点学科(2020-06);广东省深圳市宝安区医学重点专科基金(2018-124)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200817-00629

Heart rate control in patients with sepsis and septic cardiomyopathy: the role of Ivabradine

Shen Zhidan^{1,2}, Zhou Zhe^{1,2}, Fang Hongge^{1,2}, Zhang Yuehui², Wang Lijun²

¹The Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510280, Guangdong, China;

²Department of Critical Care Medicine, the Affiliated Bao'an Hospital of Shenzhen, Southern Medical University, Shenzhen 518101, Guangdong, China

Corresponding author: Wang Lijun, Email: wanglj63@163.com

【Abstract】 Tachycardia is an independent risk factor for mortality of patients with sepsis and multiple organ dysfunction syndrome (MODS), and has attracted extensive attention in recent years. Ivabradine, a specific blocker of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) channel in sinoatrial node, is capable of inducing heart rate reduction (HRR) via binding specific sites of the channel and promotes ventricular filling because of prolongation of the diastolic period. Ivabradine has no negative effect on inotropic contractility, conductivity, and systemic vascular resistance. While Ivabradine has recently shown its beneficial effects in diverse randomized controlled trials on heart failure, this medicine may be a potential option to treat tachycardia in patients with sepsis and septic cardiomyopathy (SCM). Preliminary findings demonstrate that Ivabradine can remarkably lower heart rate and improve hemodynamic stability in patients with sepsis. In addition, Ivabradine has been reported to ameliorate microcirculation perfusion and suppress the inflammatory response. This review discusses the effects of Ivabradine on heart rate control in patients with sepsis and SCM.

【Key words】 Sepsis; Septic cardiomyopathy; Tachycardia; Heart rate control; Ivabradine

Fund program: Guangdong Provincial Key Clinical Foundation (2012-994); Science and Technology Planning Project of Guangdong Province of China (2014A020212705); Science and Technology Program of Shenzhen, Guangdong Province, China (JCYJ201504022152005625, JCYJ20190809160001751); Key Clinical Subject of Shenzhen, Guangdong Province, China (2020-06); Key Clinical Foundation of Bao'an District, Shenzhen City, Guangdong Province (2018-124)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200817-00629

根据最新定义,脓毒症(Sepsis)是宿主对入侵病原体的反应失控而导致危及生命的器官功能障碍。心脏是脓毒症的易损器官,心功能不全是患者死亡的危险因素^[1]。脓毒性心肌病(SCM)是由脓毒症导致的以急性心功能不全和(或)心律失常为主要表现的可逆性心肌抑制或心肌损伤,其他命名包括“脓毒症诱发的心功能异常”“脓毒性心肌损伤”“脓毒性心肌抑制”,早期还有“感染中毒性心肌炎”“脓毒性心

肌炎”等。由于脓毒症及其所诱发的心功能障碍的病理生理机制尚未完全明确,而此类心功能障碍又有其独特性,故以SCM命名较为妥当。

脓毒症患者一旦并发SCM,病死率明显升高。在脓毒症患者中,约44%出现心功能障碍,其病死率约为70%,而未出现心功能障碍患者的病死率仅为20%^[2]。虽经不懈努力,但SCM的预后仍未能根本改善。因此,早期识别并积极寻

求有效的治疗措施,对改善脓毒症患者的预后具有重要意义。

心动过速是脓毒症及多器官功能障碍综合征(MODS)患者的重要临床表现,也是重症患者院内死亡的独立危险因素,近年来受到广泛重视。伊伐布雷定是窦房结起搏细胞超极化激活的环核苷酸门控通道(HCN)的特异性抑制剂,通过与HCN通道特异位点的结合抑制起搏电流 I_h (亦称“奇异电流” I_f)发挥心率依赖性心率减慢(HRR)作用,使心室舒张期延长,心室充盈改善,而不伴负性肌力作用,也不降低外周循环阻力^[3]。 β 受体阻滞剂具有包括HRR作用在内的多重效应,在脓毒症及MODS的治疗中有一定价值,但由于负性肌力和血管扩张的作用,使 β 受体阻滞剂在治疗脓毒症诱发的心功能不全、血流动力学不稳定时受到极大限制。伊伐布雷定作为高选择性的HRR药物,在众多有关心力衰竭(心衰)治疗的随机对照研究中已凸显其优势^[4-5],故以其治疗脓毒症及SCM备受关注。初步研究显示,伊伐布雷定可显著降低脓毒症患者的心率,增加心室每搏量(SV),提高心室射血分数(EF),改善血流动力学^[6]。此外,动物实验研究显示,伊伐布雷定还具有改善微循环、拮抗炎症反应的作用^[7]。现就脓毒症及SCM患者的心率控制(指将脓症患者窦性心动过速的心率降至适当范围,不涉及脓毒症诱发的心室纤颤、折返性心动过速等)和伊伐布雷定的作用进行综述。

1 心动过速与脓毒症及SCM

SCM的诊断至少应具备:①心肌内在的收缩力下降;②液体反应性下降;③对心动过速不耐受,正常情况下,随着心率的加快心排量增加,SCM时相同的心率却使心排量降低;④心衰的可逆性,若患者得以存活,心功能在7~10 d后逐渐恢复;⑤除外冠状动脉(冠脉)狭窄所致的心肌缺血^[8-10]。

由于对SCM的认识尚不充分,目前对SCM在脓毒症中的地位尚存争议。汪宗昱等^[11]的研究表明,SCM可直接导致左室收缩功能降低、左心室扩大,但不引起心排量降低,不影响其他器官功能,也不会增加患者病死率。因该研究未充分评估心脏前后负荷,单纯以EF作为SCM的诊断标准,亦未充分考虑脓毒症时可能发生的左心室-动脉脱耦联,极可能导致SCM的漏诊。Werdan等^[12]曾提出后负荷相关心功能的概念(ACP),并进行了临床研究,结果显示,ACP能更可靠、更敏感地诊断SCM,并能一定程度上反映心功能的受损程度。

人们对脓症患者发生的心动过速历来重视不够,认为心动过速只是脓毒症的一种代偿反应。迄今为止,只有几项小规模研究关注到脓毒性休克时心动过速与病死率的关系,这些研究表明,心率相对较低或入住重症监护病房(ICU)后24 h内心率下降者存活率较高,反映血流动力学已改善,入住ICU后0~24 h心率未下降者的病死率增加^[13-14]。Azimi等^[14]观察到,即使患者血流动力学稳定,若心率仍持续加快[至(102±6)次/min],后续24 h仍需加大去甲肾上腺素的使用剂量。另一项对48例脓毒性休克患者的研究显示,若

患者在入ICU时心率<106次/min,24 h后心率<95次/min,或在24 h内心率降低18次/min以上,其预后较好^[13]。对部分脓症患者,即使已给予积极的液体复苏,其心率仍持续加快,行动态心电图检查发现,此类患者的心率变异性显著降低,提示存在自主神经功能不全^[15]。现在认识到在SCM或MODS中,心动过速不仅是预后不良的标志,还是预后不良的危险因素,即心率加快本身即可导致病死率的增加。Hoke等^[16]对89例脓毒症或非脓毒症所致MODS〔急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)≥20分〕患者的研究发现,与心率<90次/min者相比,心率>90次/min者28 d病死率明显升高(61%比32%)。而行HRR(心率<80次/min)则可改善预后^[17]。对此有学者尚存质疑,Wei等^[18]就曾通过动物实验发现,单纯HRR作用并不能改善SCM时的心功能。因该实验未能充分测定实验动物心脏的前后负荷,无法判定当时的心功能状态,故尚不能下此结论。

其他证据也表明,脓毒性休克患者在经充分液体复苏、应用血管活性药物后,仍存在心动过速且持续24 h以上者为脓毒症的危重亚型,这些高危患者可从心率控制中获益。鉴于此,降低心率已成为脓毒症及SCM治疗的靶点^[15]。

2 脓毒症时心脏HCN的变化及伊伐布雷定的作用特点

HCN通道分为4个亚型,特异性表达于神经系统与心脏,在心脏中表达的亚型主要为HCN1、HCN2、HCN4,在窦房结起搏细胞中表达的主要是HCN4^[19]。HCN通道的启闭受电压和环磷酸腺苷(cAMP)的调控,对阳离子无选择性,生理状态下HCN通道允许 K^+ 、 Na^+ 及 Ca^{2+} 通过,其中对 K^+ 、 Na^+ 的通透性比为1:3~1:5^[20]。 I_f 电流是超极化缓慢激活的内向 Na^+ 、外向 K^+ 的混合离子流,当窦房结细胞的膜电位升高到-55 mV时,激活ICaT通道,引起 Ca^{2+} 内流, Ca^{2+} 的内流使跨膜电位进一步升高至-40 mV时,激活ICaL通道,大量 Ca^{2+} 内流将形成一次新的0相除极。

心率受自主神经系统与窦房结冲动的双重调节。一方面,窦房结存在自律性,通过较为快速的动作电位4期自动去极化实现对心率的直接控制;另一方面,自主神经系统通过对窦房结动作电位4期自动去极化速度的调控,实现对心率的间接控制。上述两个方面在脓毒症时都发生了显著的改变。新近一项研究表明,脂多糖(LPS)对心脏窦房结HCN通道具有直接抑制作用,在去除自主神经调节作用的前提下,可导致心脏起搏细胞起搏频率降低,心率减慢;而在自主神经参与的前提下,由于LPS使HCN通道对儿茶酚胺的敏感性增加,超过了LPS对HCN通道的直接抑制作用,表现为心动过速,即脓毒症时发生的心动过速是“不全性心动过速”^[21]。Scheruebel等^[22]的研究表明,LPS的O-侧链对HCN通道有一定抑制作用,而无O-侧链的LPS(R595)则无此作用。有关LPS对HCN通道的具体作用机制目前认为取决于LPS对通道的直接作用,且依赖于LPS分子的完整性,与细胞内信号转导无关^[23]。此外,还有研究表明,内毒素可使窦房结起搏细胞对乙酰胆碱的敏感性下降,促进心动过速的发生^[24],而脓毒症时大量内源性及外源性儿茶酚胺直接

作用于窦房结也可使心率显著加快^[25]。

伊伐布雷定以剂量依赖性方式抑制起搏电流 *I_f*, 从而减慢心率, 而无负性传导、负性肌力作用, 其作用显著优于 β 受体阻滞剂。伊伐布雷定治疗收缩性心衰的国际多中心临床研究 (SHIFT) 结果显示, 与标准治疗组比较, 伊伐布雷定可使心血管死亡和心衰恶化住院患者的相对风险降低 18%, 绝对风险降低 4.2%, 患者的左心室功能和生活质量均显著改善^[4]。一项亚组分析表明, 联合伊伐布雷定治疗平均 15 个月, 心血管死亡或心衰住院复合终点的风险降低 44%, 且未发现明显不良反应^[26]。2016 年 5 月及 2017 年 8 月, 美国心脏病学会 (ACC)/ 美国心脏协会 (AHA)/ 美国心力衰竭协会 (HFSA) 更新的心衰诊疗指南均将伊伐布雷定提高到 II a 类推荐^[27], 我国心衰诊疗指南亦给予推荐^[28]。

此后, 伊伐布雷定的适应证范围不断扩大, 包括急性心肌梗死、急性失代偿性收缩性心衰、微血管性绞痛以及慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 等^[29]。在心脏重症方面, 包括重症心肌炎^[30]、围生期心肌病^[31]、心源性休克^[32-33] 等, 经初步观察疗效满意。

3 伊伐布雷定对血流动力学的影响

多数基础实验及临床研究证实, 伊伐布雷定可显著改善休克患者的血流动力学。一项有关伊伐布雷定对慢性心衰影响的研究表明, 伊伐布雷定在使心率减慢的同时, 能增加 SV, 使左室收缩期末容积 (LVESV) 减小, 心室纤维化程度减轻, 毛细血管密度增加^[34]。其后, 同一研究小组观察伊伐布雷定对心肌梗死动物模型远期 (90 d) 心室重构的影响, 结果表明, 心肌缺氧诱导因子- α (HIF- α) 表达降低, 内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 表达增加, 认为伊伐布雷定显著改善心室重构的作用与此有关^[35]。临床研究方面, 有关伊伐布雷定应用于急性心衰或心源性休克治疗的研究, 最初只见个案报告。Zwicker 等^[33] 报告 1 例心脏移植术后并发心动过速性心肌病、心源性休克的患者, 排除病毒性心肌炎及心脏急性排斥反应, 小剂量艾司洛尔使血流动力学迅速恶化, 而伊伐布雷定 (5 mg, 每日 2 次口服) 可使心率由 130 次/min 降至 90 次/min, 心功能显著改善, 随访 3 个月, 心功能大致正常。Franke 等^[30] 报告 2 例重症心肌炎伴心衰患者, 结果显示, 伊伐布雷定均可使心率降低, 收缩压升高, SV、心排血量和左室射血分数 (LVEF) 增加, N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 明显下降, 很快撤除儿茶酚胺类正性肌力药及缩血管药, 远期预后良好。De Ferrari 等^[36] 对 10 例纽约心脏病协会 (NYHA) 心功能 III 级 (LVEF 为 0.21 ± 0.07) 伴窦性心动过速 [心率为 (93 ± 8) 次/min] 的患者, 以伊伐布雷定 0.1 mg/kg 静脉注射, 90 min 后改为 0.050 ~ 0.075 mg/kg, 持续 90 min, 结果显示, 注射 1 h 后, 患者血流动力学改善达到最大效应, 心率平均下降 27%, 并持续 24 h, SV 增加 51%, 左右心室每搏量分别增加 49%、42%, 外周血管阻力下降 15%, 而收缩压无明显变化, 且对心电图 P-R、QRS 及 QT 无影响, 提示伊伐布雷定的静脉制剂安全、有效。Barilla 等^[32] 进行了一项前瞻性随机对照研究, 将 58 例急性心肌梗死合并心源性休克患者随机

分为标准治疗组 (28 例) 和伊伐布雷定组 (30 例), 一级终点为 NT-proBNP; 二级终点为心血管死亡、心衰加重再入院和临床血流动力学变化。结果显示, 伊伐布雷定可显著降低心率和 NT-proBNP 水平, 改善左室舒张功能, 且标准治疗组病死率约为伊伐布雷定组的 2 倍 (分别为 14.3%、6.7%), 但因样本量小, 统计学分析无显著差异。

多巴酚丁胺是抢救各类心源性休克包括 SCM 的常用药物, 其明显的不良反应是使心率加快, 而心率加快可使心肌缺血加重, 导致心功能减退, 伊伐布雷定可抵消其加快心率的不良反应, 二者合用起到协同增效的作用。Bakkehaug 等^[37] 为观察伊伐布雷定逆转多巴酚丁胺所致心率加快的作用, 通过复制心肌梗死伴心源性休克猪模型, 结果显示, 给予多巴酚丁胺后, 动物心率由 (102 ± 21) 次/min 增加至 (131 ± 16) 次/min, 给予伊伐布雷定 ($0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) 可使心率降至 (100 ± 9) 次/min, 心室充盈改善, 左室舒张期末内径增加, SV 由 (30 ± 5) mL 增加至 (36 ± 5) mL, 心排血量未减少。提示伊伐布雷定可抵消多巴酚丁胺加快心率的作用, 随着心率的减慢, 舒张期延长, 使多巴酚丁胺的作用达到最优。Gallet 等^[38] 进行了一项临床研究, 选择稳定性心衰 (22 例) 和顽固性心源性休克 (9 例) 患者, 在应用多巴酚丁胺前后口服伊伐布雷定 5 mg。结果显示, 二者合用, 心率较单用多巴酚丁胺显著降低, 心室充盈时间延长, LVEF 增加更为显著。在 24 h 时, 收缩压升高, 尿量增加, 组织氧合改善, NT-proBNP 显著下降。9 例患者中 2 例死亡, 与历史数据对照, 病死率显著降低 (22% 比 78%, $P=0.017$), 表明伊伐布雷定治疗心源性休克安全有效。

以上实验及临床研究均提示, 伊伐布雷定可显著改善心脏重症患者的血流动力学, 且安全、有效, 为脓毒症及 SCM 的心率控制治疗奠定了坚实的基础。

4 脓毒症及 SCM 的心率控制: 伊伐布雷定的作用

当心脏收缩和舒张功能正常时, 在一定范围内提高心率, 可使心排血量增加; 但脓毒症及 SCM 时, 由于心脏收缩和舒张功能存在严重障碍, 心率加快, 使心室充盈期缩短, SV 减少, 最终使心排血量下降, 故应积极地将心率控制在合适的范围内, 以改善血流动力学。伊伐布雷定可降低心率, 使心室舒张期延长, 进而改善心室充盈, 并通过 Frank-Starling 机制使心肌收缩力增加, 从而增加 SV, 降低左心室收缩期末内径, 增加左心室收缩压, 改善心肌灌注。但迄今为止, 脓毒性休克时的最佳心率范围尚未确定^[39]。Kumar 等^[40] 通过对 23 例脓毒症患者的研究认为, 心率 95 次/min 为区分存活或死亡的最佳截断值。Gore 等^[41] 及 Schmittinger 等^[42] 的研究也表明, 将脓毒症患者的心率从基础值降低 20%, 并不影响组织灌注, 口服美托洛尔使心率降至 95 次/min 以下是安全的。Balik 等^[43] 的研究表明, 将心率 ≥ 110 次/min 患者的心率降低 20% ~ 30%, 对血流动力学、组织灌注无不良影响。提示将脓毒症患者的心率控制在 95 次/min 以下是必要的, 也是可行的。目前, 反复床旁心脏超声联合血流动力学监测可以为每例患者确定最佳心率, 从而做到高度个

体化。同时,脓毒症患者的最佳心率范围也需大规模临床研究加以确定。目前将伊伐布雷定用于脓毒症患者心率控制的临床研究甚少。De Santis 等^[44]以固定剂量的伊伐布雷定治疗 3 例心脏术后脓毒性休克患者,结果表明,伊伐布雷定可有效降低患者心率,并使平均动脉压(MAP)及混合静脉血氧饱和度升高,动脉血乳酸下降,所需去甲肾上腺素剂量减少,但并不改变肺毛细血管楔压和右房压。该研究中伊伐布雷定的初始剂量为 10 mg,尽管样本小,但已证明伊伐布雷定在脓毒症患者中的安全性。有关以伊伐布雷定控制 MODS 患者心率的研究并不多,Nuding 等^[6]以伊伐布雷定治疗 22 例 MODS 患者后,发现伊伐布雷定能持续有效降低心率(≥ 10 次/min),且不伴有血流动力学的恶化,并可减少患者儿茶酚胺类药物的使用剂量;在随后进行的一项随机对照研究(MODIFY 研究, NCT 01186783)^[45]中却发现,伊伐布雷定不能改善 MODS 患者的血流动力学。正如该研究作者提及的,该研究存在以下局限性:① 样本量小,且治疗组仅 55.6%(20/36)的患者心率降低 ≥ 10 次/min,伊伐布雷定的 HRR 效应未能充分显现,使研究结果的说服力不强;应采用伊伐布雷定的静脉制剂,以滴定的方式使心率达标;② 入组的高龄患者及冠心病所致的 MODS 患者比例较高,部分患者入组时病情过于危重,之后分析发现伊伐布雷定可显著降低 3 个亚组患者(年龄 < 70 岁、初始 APACHE II 评分 < 35 分以及非冠心病所致 MODS)的心率。因此,尚不能得出伊伐布雷定不能改善重症患者病情及血流动力学的结论。有关脓毒症及 SCM 的心动过速及伊伐布雷定的心率控制作用见图 1。

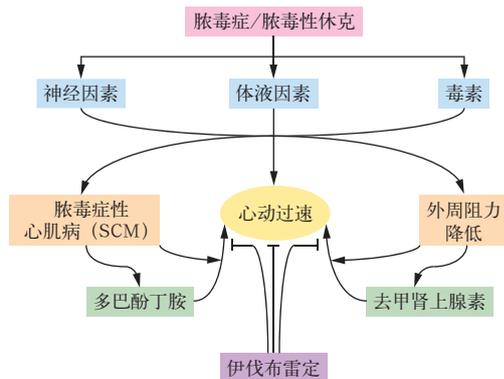


图 1 脓毒性心肌病(SCM)中心动过速的作用机制及伊伐布雷定的治疗作用

5 伊伐布雷定血流动力学以外的作用

有关降低心率作用之外的研究,目前主要集中在伊伐布雷定对微循环及血中炎症因子水平的影响。

利用最新的微循环影像技术观察脓毒症动物皮肤皱褶处的毛细血管, Miranda 等^[7]发现,伊伐布雷定可改善液体复苏后实验动物的微循环,降低器官功能不全的发生率,提示伊伐布雷定具有改善脓毒症诱发的微循环障碍的作用;此外,还发现伊伐布雷定有改善血管内皮功能、减轻毛细血管渗漏及组织水肿的作用。考虑到脓毒症中发生的组织水

肿不仅降低了心脏前负荷,还增加了氧弥散距离,导致氧输送受损,是组织缺氧及器官功能不全的重要促进因素;伊伐布雷定对血管内皮屏障功能的保护作用可能比单纯改善微循环指标更有价值。

此外, Rohm 等^[46]在一项关于慢性心衰的研究中发现,伊伐布雷定可在改善患者症状及 LVEF 的同时,降低血中炎症因子水平,此作用独立于其降低心率的作用之外。在另一项研究中, Li 等^[47]证实,伊伐布雷定可通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 2/蛋白激酶 B(mTORC2/Akt)通路及抑制 mTORC1/eNOS 通路,减少低血流剪切力诱发的内皮炎症和氧化应激;但 Luong 等^[48]认为,伊伐布雷定对血管内皮的保护作用是通过 HRR 作用实现的,与其对血管内皮细胞的直接药理学效应无关。目前,对于伊伐布雷定是否具有减慢心率、改善血流动力学以外的效应仍需进一步研究探讨。

6 心率控制的注意事项

如何治疗脓毒症患者的心动过速是摆在重症医师面前的实际问题。笔者认为,在行心率控制之前应注意以下几点:① 首先应区分心动过速的原因,即代偿性或非代偿性。前者为贫血、前负荷不足或心肌收缩力降低所致;后者为交感神经过度激活、疼痛、躁动所致。脓毒性休克早期通常存在血容量不足,故心动过速是代偿性的,此时降低心率会打断代偿反应,引起心排量降低而加重休克。因心室充盈是被动的,良好的心室充盈有赖于前负荷充足,故实施心率控制之前,应确定前负荷是否充足。若心动过速是由非代偿性因素所致,可在不降低组织灌注的前提下降低心率;② 因目前最佳心率范围(目标心率)尚未确定,应根据血流动力学状态以及合并疾病确定目标心率,做到高度个体化;③ 胃肠道功能障碍可影响伊伐布雷定的吸收,可以用静脉制剂替代,但作用血浆清除半衰期长(为 11 h),不像艾司洛尔那样易于滴定;④ 妊娠或哺乳期、急性肝或肾衰竭以及病态窦房结综合征、完全性房室传导阻滞和起搏器依赖者禁用。⑤ 禁止与三唑类抗真菌药、大环内酯类抗菌药物、茶法唑酮合用;⑥ 对电解质紊乱者,应预先纠正电解质紊乱。

7 现状与展望

最近一项对法国 259 名重症医师的调查发现,当疑诊 SCM 时,多巴酚丁胺是首选的正性肌力药,当疗效不满意时,52% 的医师选择增加多巴酚丁胺剂量;在应用多巴酚丁胺的过程中,若出现心动过速,29% 的医师选择停用多巴酚丁胺;当脓毒症患者(不管是否应用正性肌力药物)出现窦性心动过速时,41% 的医师认为应减慢心率,其中多数医师(占 60%)采用液体冲击试验,只有 25% 的医师考虑以药物减慢心率[其中选择胺碘酮(52%)、 β 受体阻滞剂(42%)],只有 11 名(占 4.2%)医师选择伊伐布雷定^[49]。提示人们对脓毒症及 SCM 心动过速的认识不充分,对如何进行心率控制存在疑惑。尽管未进行详细调查,根据目前脓毒症治疗现状,国内的实际情况与之相似。

伊伐布雷定使我们摆脱了 β 受体阻滞剂负性肌力、降

低血压不良反应的困扰,在处理脓毒症尤其是SCM伴血流动力学不稳定的心动过速时多了一种选择。可以预见,脓毒症和SCM的心率控制将逐渐受到重视,伊伐布雷定的应用也越来越广泛,开展大规模临床研究的时机已经成熟。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 万林骏, 廖庚进, 万晓红, 等. 严重脓毒症和感染性休克患者早期复苏时器官功能障碍的回顾性分析[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (5): 418-422. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.05.008.
Wan LJ, Liao GJ, Wan XH, et al. The incidences of organ dysfunction in the early resuscitation of severe sepsis and septic shock patients: a retrospective analysis [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (5): 418-422. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.05.008.
- [2] Romero-Bermejo FJ, Ruiz-Bailen M, Gil-Cebrian J, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy [J]. Curr Cardiol Rev, 2011, 7 (3): 163-183. DOI: 10.2174/157340311798220494.
- [3] Bedet A, Voirot G, Ternacle J, et al. Heart rate control during experimental sepsis in mice: comparison of ivabradine and β -blockers [J]. Anesthesiology, 2020, 132 (2): 321-329. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003045.
- [4] 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 (9744): 875-885. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
- [5] Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2008, 372 (9641): 807-816. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61170-8.
- [6] Nuding S, Ebel H, Hoke RS, et al. Reducing elevated heart rate in patients with multiple organ dysfunction syndrome by the I (f) (funny channel current) inhibitor ivabradine: MODI(f)Y trial [J]. Clin Res Cardiol, 2011, 100 (10): 915-923. DOI: 10.1007/s00392-011-0323-2.
- [7] Miranda ML, Balarini MM, Balthazar DS, et al. Ivabradine attenuates the microcirculatory derangements evoked by experimental sepsis [J]. Anesthesiology, 2017, 126 (1): 140-149. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001431.
- [8] 王书鹏, 李刚. 脓毒性心肌病的临床研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (12): 1019-1021. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.12.021.
Wang SP, Li G. Clinical research progress of septic cardiomyopathy [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (12): 1019-1021. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.12.021.
- [9] Martin L, Derwall M, Al Zoubi S, et al. The septic heart: current understanding of molecular mechanisms and clinical implications [J]. Chest, 2019, 155 (2): 427-437. DOI: 10.1016/j.chest.2018.08.1037.
- [10] Sanfilippo F, Orde S, Oliveri F, et al. The challenging diagnosis of septic cardiomyopathy [J]. Chest, 2019, 156 (3): 635-636. DOI: 10.1016/j.chest.2019.04.136.
- [11] 汪宗昱, 李宏亮, 么改琦, 等. 脓毒症心肌抑制对脓毒性休克患者血流动力学和器官功能及预后的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (3): 180-184. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.03.005.
Wang ZY, Li HL, Yao GQ, et al. Impacts of sepsis-induced myocardial dysfunction on hemodynamics, organ function and prognosis in patients with septic shock [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (3): 180-184. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.03.005.
- [12] Werdan K, Oelke A, Hettwer S, et al. Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications [J]. Clin Res Cardiol, 2011, 100 (8): 661-668. DOI: 10.1007/s00392-011-0292-5.
- [13] Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, et al. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis [J]. Crit Care Med, 1987, 15 (10): 923-929. DOI: 10.1097/00003246-198710000-00006.
- [14] Azimi G, Vincent JL. Ultimate survival from septic shock [J]. Resuscitation, 1986, 14 (4): 245-253. DOI: 10.1016/0300-9572(86)90068-7.
- [15] Rozec B. How to slow down septic hearts? [J]. J Mol Cell Cardiol, 2014, 74: 112-114. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.05.005.
- [16] Hoke RS, Müller-Werdan U, Lautenschläger C, et al. Heart rate as an independent risk factor in patients with multiple organ dysfunction: a prospective, observational study [J]. Clin Res Cardiol, 2012, 101 (2): 139-147. DOI: 10.1007/s00392-011-0375-3.
- [17] Beesley SJ, Wilson EL, Lanspa MJ, et al. Relative bradycardia in patients with septic shock requiring vasopressor therapy [J]. Crit Care Med, 2017, 45 (2): 225-233. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002065.
- [18] Wei C, Al Kattani N, Louis H, et al. If channel inhibition with ivabradine does not improve cardiac and vascular function in experimental septic shock [J]. Shock, 2016, 46 (3): 297-303. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000593.
- [19] 刘金凤, 彭杰, 汪艳丽, 等. 窦房结细胞起搏与超极化激活的环核苷酸门控通道关系的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13 (14): 1622-1625. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2015.14.013.
Liu JF, Peng J, Wang YL, et al. Research Progress on the relationship between pacing of sinoatrial node cells and hyperpolarization activated cyclic nucleotide gated channels [J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis, 2015, 13 (14): 1622-1625. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2015.14.013.
- [20] Ludwig A, Zong X, Jeglitsch M, et al. A family of hyperpolarization-activated mammalian cation channels [J]. Nature, 1998, 393 (6685): 587-591. DOI: 10.1038/31255.
- [21] Ebel H, Geißler I, Ruccius S, et al. Direct inhibition, but indirect sensitization of pacemaker activity to sympathetic tone by the interaction of endotoxin with HCN-channels [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2015, 42 (8): 874-880. DOI: 10.1111/1440-1681.12415.
- [22] Scheruebel S, Koyani CN, Hallström S, et al. I(f) blocking potency of ivabradine is preserved under elevated endotoxin levels in human atrial myocytes [J]. J Mol Cell Cardiol, 2014, 72: 64-73. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.02.010.
- [23] Klöckner U, Rueckschloss U, Grossmann C, et al. Inhibition of cardiac pacemaker channel hHCN2 depends on intercalation of lipopolysaccharide into channel-containing membrane microdomains [J]. J Physiol, 2014, 592 (6): 1199-1211. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.268540.
- [24] Gholami M, Mazaheri P, Mohamadi A, et al. Endotoxemia is associated with partial uncoupling of cardiac pacemaker from cholinergic neural control in rats [J]. Shock, 2012, 37 (2): 219-227. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318240b4be.
- [25] Werdan K, Schmidt H, Ebel H, et al. Impaired regulation of cardiac function in sepsis, SIRS, and MODS [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2009, 87 (4): 266-274. DOI: 10.1139/Y09-012.
- [26] 胡大一, 黄德嘉, 袁祖贻, 等. 盐酸伊伐布雷定治疗中国慢性心力衰竭患者的有效性及安全性评价: SHIFT研究中国亚组数据分析 [J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45 (3): 190-197. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.03.005.
Hu DY, Huang DJ, Yuan ZY, et al. Efficacy and safety analysis of ivabradine hydrochloride treatment of Chinese patients with chronic heart failure: subgroup analysis of Chinese patients in the SHIFT study [J]. Chin J Cardiol, 2017, 45 (3): 190-197. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.03.005.
- [27] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused 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, 2017, 70 (6): 776-803. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.025.
- [28] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 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. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志(中英文), 2018, 2 (4): 196-225. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-3076.2018.12.002.
Heart Failure Group of Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Chinese Heart Failure Association of Chinese Medical Doctor Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2018 [J]. Chin J Heart Failure Cardiomyopathy, 2018, 2 (4): 196-225. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-3076.2018.12.002.
- [29] Bonadei I, Vizzardi E, Sciatti E, et al. Is there a role for ivabradine beyond its conventional use? [J]. Cardiovasc Ther, 2014, 32 (4): 189-192. DOI: 10.1111/1755-5922.12080.
- [30] Franke J, Schmahl D, Lehrke S, et al. Adjuvant use of ivabradine in acute heart failure due to myocarditis [J]. Case Rep Med, 2011, 2011: 203690. DOI: 10.1155/2011/203690.
- [31] Haghikia A, Tongers J, Berliner D, et al. Early ivabradine treatment in patients with acute peripartum cardiomyopathy: subanalysis of the German PPCM registry [J]. Int J Cardiol, 2016, 216: 165-167. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.04.143.
- [32] Barillà 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. DOI: 10.1007/s40261-016-0424-9.

[33] Zwicker C, Becker M, Lepper W, et al. Cardiogenic shock due to tachycardiomyopathy after heart transplantation: successful treatment with ivabradine [J]. Cardiology, 2010, 116 (3): 174–177. DOI: 10.1159/000318530.

[34] Mulder P, Barbier S, Chagraoui A, et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective I(f) current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure [J]. Circulation, 2004, 109 (13): 1674–1679. DOI: 10.1161/01.CIR.0000118464.48959.1C.

[35] Fang Y, Debonne M, Vercauteren M, et al. Heart rate reduction induced by the if current inhibitor ivabradine improves diastolic function and attenuates cardiac tissue hypoxia [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2012, 59 (3): 260–267. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31823e5e01.

[36] De Ferrari GM, 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 (6): 550–555. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.04.005.

[37] Bakkehaug JP, Naesheim T, Torgersen Engstad E, et al. Reversing dobutamine-induced tachycardia using ivabradine increases stroke volume with neutral effect on cardiac energetics in left ventricular post-ischaemia dysfunction [J]. Acta Physiol (Oxf), 2016, 218 (2): 78–88. DOI: 10.1111/apha.12704.

[38] Gallet R, Ternacle J, Damy T, et al. Hemodynamic effects of ivabradine in addition to dobutamine in patients with severe systolic dysfunction [J]. Int J Cardiol, 2014, 176 (2): 450–455. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.07.093.

[39] DellaVolpe JD, Moore JE, Pinsky MR. Arterial blood pressure and heart rate regulation in shock state [J]. Curr Opin Crit Care, 2015, 21 (5): 376–380. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000239.

[40] Kumar A, Schupp E, Bunnell E, et al. Cardiovascular response to dobutamine stress predicts outcome in severe sepsis and septic shock [J]. Crit Care, 2008, 12 (2): R35. DOI: 10.1186/cc6814.

[41] Gore DC, Wolfe RR. Hemodynamic and metabolic effects of selective beta1 adrenergic blockade during sepsis [J]. Surgery, 2006, 139 (5): 686–694. DOI: 10.1016/j.surg.2005.10.010.

[42] Schmittinger CA, Dünsner MW, Haller M, et al. Combined milrinone and enteral metoprolol therapy in patients with septic myocardial depression [J]. Crit Care, 2008, 12 (4): R99. DOI: 10.1186/cc6976.

[43] Balik M, Rulisek J, Leden P, et al. Concomitant use of beta-1 adrenoreceptor blocker and norepinephrine in patients with septic shock [J]. Wien Klin Wochenschr, 2012, 124 (15–16): 552–556. DOI: 10.1007/s00508-012-0209-y.

[44] De Santis V, Frati G, Greco E, et al. Ivabradine: a preliminary observation for a new therapeutic role in patients with multiple organ dysfunction syndrome [J]. Clin Res Cardiol, 2014, 103 (10): 831–834. DOI: 10.1007/s00392-014-0722-2.

[45] Nuding S, Schröder J, Presek P, et al. Reducing elevated heart rates in patients with multiple organ dysfunction syndrome with the if (funny channel current) inhibitor ivabradine [J]. Shock, 2018, 49 (4): 402–411. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000992.

[46] Rohm I, Kretzschmar D, Pistulli R, et al. Impact of ivabradine on inflammatory markers in chronic heart failure [J]. J Immunol Res, 2016, 2016 : 6949320. DOI: 10.1155/2016/6949320.

[47] Li B, Zhang J, Wang Z, et al. Ivabradine prevents low shear stress induced endothelial inflammation and oxidative stress via mTOR/eNOS pathway [J]. PLoS One, 2016, 11 (2): e0149694. DOI: 10.1371/journal.pone.0149694.

[48] Luong L, Duckles H, Schenkel T, et al. Heart rate reduction with ivabradine promotes shear stress-dependent anti-inflammatory mechanisms in arteries [J]. Thromb Haemost, 2016, 116 (1): 181–190. DOI: 10.1160/TH16-03-0214.

[49] Bedet A, Razazi K, Carteaux G, et al. Management of septic myocardial dysfunction in intensive care unit: a survey of French speaking intensivists [J]. J Crit Care, 2017, 42: 107–108. DOI: 10.1016/j.jccr.2017.07.023.

(收稿日期: 2020-08-17)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊常用不需要标注中文的缩略语

心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI)
 肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)
 脓毒症相关性急性肾损伤
 (sepsis associated-acute kidney injury, SA-AKI)
 早期目标导向治疗
 (early goal-directed therapy, EGDT)
 去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE)
 乳酸 (lactic acid, Lac)
 乳酸清除率 (clearance of lactic acid, LCR)
 心率 (heart rate, HR)
 呼吸频率 (respiratory rate, RR)
 收缩压 (systolic blood pressure, SBP)
 脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP)
 总胆红素 (total bilirubin, TBil)
 血肌酐 (serum creatinine, SCr)
 远端灌注导管 (distal perfusion catheter, DPC)
 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)
 相对危险度 (relative risk, RR)
 NOD 样受体蛋白 3
 (NOD like receptor protein 3, NLRP3)
 丙酮酸乙酯 (ethyl pyruvate, EP)
 人脐静脉内皮细胞
 (human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)
 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 1
 (aspartate specific cysteine protease 1, caspase-1)
 白细胞介素 (interleukin, IL)

核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)
 血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1)
 高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1)
 Nrf2 基因敲除型 (Nrf2 knockout, Nrf2-KO)
 菌落数 (colony forming unit, CFU)
 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)
 二甲亚砜 (dimethyl sulfoxide, DMSO)
 12-羟基二十碳四烯酸 (12-hydroxyeicosatetraenoic acid, 12-HETE)
 γ-干扰素 (interferon-γ, IFN-γ)
 花生四烯酸-15-脂氧合酶 (arachidonate 15-lipoxygenase, Alox15)
 实时定量反转录-聚合酶链反应
 (quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction, qRT-PCR)
 丝裂素活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK)
 急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)
 计算机 X 线摄影 (computed radio graphy, CR)
 多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)
 超极化激活的环核苷酸门控通道
 (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated, HCN)
 心率减慢 (heart rate reduction, HRR)
 脓毒性心肌病 (septic cardiomyopathy, SCM)
 缺血 / 再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R)
 改善全球肾脏病预后组织
 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)
 酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)
 静脉-动脉体外膜肺氧合
 (venous-arterial extracorporeal membrane pulmonary oxygenation, VA-ECMO)