

· 论著 ·

伊伐布雷定对肺动脉高压致右心功能不全伴窦性心动过速患者心功能及血流动力学的影响*

芮明艳* 马 磊

郑州市第七人民医院心内科(郑州市心血管病医院, 南方医科大学附属河南心血管病医院, 河南省心律失常医学重点实验室)

(河南 郑州 450016)

【摘要】目的 探索伊伐布雷定对肺动脉高压致右心功能不全伴窦性心动过速患者心功能及血流动力学的影响。方法 选取我院2021年8月至2023年3月期间93例肺动脉高压致右心功能不全伴窦性心动过速患者作为研究对象, 依照治疗方式分为基础组和联用组。基础组46例给予规范治疗, 联用组47例给予加用伊伐布雷定, 对比两组患者心率, 心功能, 血流动力学, 不良反应。结果 两组治疗2个月后运动最大心率水平经比较无差异($P>0.05$); 基础组治疗前、治疗2个月后运动最大心率水平经比较无差异($P>0.05$); 两组治疗2个月后静息心率水平较治疗前降低, 联用组低于基础组($P<0.05$)。两组治疗2个月后LVEF水平较治疗前升高, 联用组高于基础组; LVEDD、LVESD水平较治疗前降低, 联用组低于基础组($P<0.05$)。两组治疗2个月后MAP水平经比较无差异($P>0.05$); 两组治疗2个月后MAP、CO水平较治疗前升高, 联用组CO水平高于基础组($P<0.05$)。经Fisher确切概率法检验, 联用组不良反应发生率6.38%(3/47)与基础组2.17%(1/46)经比较无差异(双侧 $P=0.6168$, $P>0.05$)。结论 伊伐布雷定可调节肺动脉高压致右心功能不全伴窦性心动过速患者血流动力学, 稳定心率及改善心功能, 有良好的安全性。

【关键词】伊伐布雷定; 右心功能不全; 窦性心动过速; 血流动力学

【中图分类号】R54

【文献标志码】A

【基金项目】河南医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20203074)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.1.026

Effects of Ivabradine on Cardiac Function and Hemodynamics in Patients with Right Ventricular Insufficiency Caused by Pulmonary Hypertension and Sinus Tachycardia*

RUI Ming-yan*, MA Lei.

Department of Cardiology, Zhengzhou Seventh People's Hospital (Zhengzhou Cardiovascular Hospital, Henan Cardiovascular Hospital Affiliated to Southern Medical University, Henan Key Laboratory of Arrhythmia Medicine), Zhengzhou 450016, Henan Province, China

Abstract: **Objective** To explore the effects of ivabradine on cardiac function and hemodynamics in patients with right ventricular insufficiency caused by pulmonary hypertension and sinus tachycardia. **Methods** 93 patients with right ventricular insufficiency caused by pulmonary hypertension with sinus tachycardia in our hospital from August 2021 to March 2023 were selected as the study objects, and were divided into basic group and combined group according to treatment methods. Standard treatment was given to 46 patients in the basic group and ivabradine was given to 47 patients in the combined group. Heart rate, cardiac function, hemodynamics and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** There was no difference in the maximum heart rate of exercise between the two groups after 2 months of treatment ($P>0.05$). There was no difference in the maximal heart rate before and after 2 months of treatment in the basic group ($P>0.05$). The resting heart rate of the two groups after 2 months of treatment was lower than that before treatment, and the combined group was lower than the basic group ($P<0.05$). After 2 months of treatment, LVEF level of the two groups was higher than before treatment, and the combined group was higher than the basic group. The levels of LVEDD and LVESD in combination group were lower than those in basic group ($P<0.05$). There was no difference in MAP level between the two groups after 2 months of treatment ($P>0.05$). After 2 months of treatment, the levels of MAP and CO in the two groups were higher than before treatment, and the level of CO in the combined group was higher than that in the basic group ($P<0.05$). By Fisher's exact probability test, there was no difference in the incidence of adverse reactions between the combined treatment group (6.38% (3/47)) and the basic group (2.17% (1/46)) (bilateral $P=0.6168$, $P>0.05$). **Conclusion** Ivabradine can regulate hemodynamics, stabilize heart rate and improve cardiac function in patients with right ventricular dysfunction caused by pulmonary hypertension and sinus tachycardia, and has a good safety.

Keywords: Ivabradine; Right Heart Dysfunction; Sinus Tachycardia; Hemodynamics

肺动脉高压指肺动脉压力升高超过一定阈值的一种血流动力学和病理生理状态, 其血流动力学诊断标准为海平面静息状态下, 右心导管检测肺动脉平均压不小于25 mmHg。长期的肺动脉高压会导致右心室的肥厚和扩张, 最终导致右心功能不全。未经治疗的肺动脉高压和右心功能不全可能导致心肌的进一步损害, 最终引起心力衰竭。肺动脉高压会导致肺循环血液流动受阻, 影响了氧气在肺内的交换, 刺激窦房结, 导致窦性心动过速。如果不及治疗, 心律失常可能变得更加严重, 甚至可能导致心脏停搏或其他更严重的心律失常^[1]。美托洛尔常被临床应用于心功能不全患者的治疗中, 可调节心功能, 但远期效果尚不明确^[2]。有关专家共识指出, 伊伐布雷定可减慢心率, 并对心肌收缩力和心

脏传导无明显影响, 且有关研究证实, 伊伐布雷定确可改善临床患者心率, 利于疾病预后^[3-4]。本研究旨在探讨伊伐布雷定在肺动脉高压致右心功能不全伴窦性心动过速患者中的临床应用价值, 现具体如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院2021年8月至2023年3月期间93例肺动脉高压致右心功能不全伴窦性心动过速患者作为研究对象, 依照治疗方式分为基础组和联用组。基础组46例, 男26例, 女20例; 年龄51-72(60.93±6.64)岁; NYHA心功能分级为II级7例, III级27例, IV级12例。联用组47例, 男29例, 女18例; 年龄53-

【第一作者】芮明艳, 女, 住院医师, 主要研究方向: 肺动脉高压。E-mail: 18224512710@163.com

【通讯作者】芮明艳

71(61.23±5.96)岁；NYHA心功能分级为II级7例，III级28例，IV级12例。两组基线资料经比较无差异(P>0.05)，组间可比。

纳入标准：符合肺动脉高压诊断标准^[5]；经超声心动图、X线胸片等检查显示右心结构或(和)功能异常；心率大于100次/min；患者及家属签署知情同意书。排除标准：肝肾功能障碍；对本研究药物存在禁忌证；有高度房室传导阻滞；存在房扑或房颤；病态窦房结综合征。

1.2 方法

1.2.1 基础组 给予规范治疗。行酒石酸美托洛尔片(阿斯利康制药有限公司，国药准字H32025391，规格：25 mg/片)口服治疗，初始剂量为6.25 mg，2次/d，持续服用1周后，剂量增加12.5 mg，之后增加1次/周，直至最大剂量50 mg，持续治疗2个月。

1.2.2 联用组 给予加用伊伐布雷定。行盐酸伊伐布雷定片(北京百奥药业有限责任公司，国药准字H20213404，规格：5 mg/片)口服治疗，初始剂量为5 mg，2次/d，静息时，若心率连续不低于60次/min，剂量增加2.5 mg，若心率连续低于50次/min，或出现心动过缓，应将剂量减少2.5 mg，若心率始终保持在50-60次/min的状态，则不需调整记录，持续治疗2个月。

1.3 观察指标 (1)心率：比较两组治疗前、治疗2个月后心率。采用欧姆龙HEM-1000型，测定静息心率，功率设置为自行车功率，速度设置为10-30 W/min，在6-10 min内获得症状限制性最大极限心肺功能，以获取运动最大功率。(2)心功能：比较两组治疗前、治疗2个月后心功能。西门子 ACUSONSC2000 型超声心动图仪测定左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室舒张末期内径

(LVEDD)、左心室射血分数(LVEF)水平。(3)血流动力学：比较两组治疗前、治疗2个月后血流动力学水平。飞利浦GS20型心电监护仪测定平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)和心输出量(cardiac output, CO)水平。(4)不良反应：于治疗2个月期间，比较两组不良反应，如心动过缓、光幻视等。

1.4 统计学方法 依据SPSS 26.0统计学软件进行数据分析，以($\bar{x} \pm s$)表示心功能、血流动力学等计量资料，比较以t检验，%表示计数资料，比较以 χ^2 检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心率 两组治疗2个月后运动最大心率水平经比较无差异(P>0.05)；基础组治疗前、治疗2个月后运动最大心率水平经比较无差异(P>0.05)；两组治疗2个月后静息心率水平较治疗前降低，联用组低于基础组(P<0.05)，见表1。

2.2 心功能 两组治疗2个月后LVEF水平较治疗前升高，联用组高于基础组；LVEDD、LVESD水平较治疗前降低，联用组低于基础组(P<0.05)，见表2。

2.3 血流动力学 两组治疗2个月后MAP水平经比较无差异(P>0.05)；两组治疗2个月后MAP、CO水平较治疗前升高，联用组CO水平高于基础组(P<0.05)，见表3。

2.4 不良反应 基础组心动过缓1例；联用组光幻视1例、心动过缓2例。经Fisher确切概率法检验，联用组不良反应发生率6.38%(3/47)与基础组2.17%(1/46)经比较无差异(双侧P=0.6168，P>0.05)。

表1 心率(次/min)

组别	静息心率		运动最大心率	
	治疗前	治疗2个月后	治疗前	治疗2个月后
基础组(n=46)	126.57±12.74	86.73±6.92●	121.82±17.32	126.39±23.54
联用组(n=47)	126.61±12.81	71.41±5.23●	121.87±17.29	134.67±30.23●
t	0.0151	12.0612	0.0139	1.4716
P	0.9880	0.0000	0.9889	0.1446

注：与同组治疗前相比，●P<0.05。

表2 心功能

组别	LVEF(%)		LVEDD(mm)		LVESD(mm)	
	治疗前	治疗2个月后	治疗前	治疗2个月后	治疗前	治疗2个月后
基础组(n=46)	32.64±5.17	37.28±5.34●	59.57±6.43	55.73±5.36●	46.59±3.62	41.63±1.82●
联用组(n=47)	32.71±5.13	47.32±5.91●	59.62±6.37	51.27±5.11●	46.64±3.54	37.91±1.65●
t	0.0655	8.5901	0.0377	4.1077	0.0673	10.3310
P	0.9479	0.0000	0.9700	0.0000	0.9465	0.0000

注：与同组治疗前相比，●P<0.05。

表3 血流动力学

组别	MAP(mmHg)		CO(L/min)	
	治疗前	治疗2个月后	治疗前	治疗2个月后
基础组(n=46)	94.78±8.46	102.73±8.84●	4.57±1.08	5.04±1.06●
联用组(n=47)	94.82±8.41	103.69±9.02●	4.62±1.04	5.63±1.02●
t	0.0229	0.5182	0.2274	2.7354
P	0.9818	0.6055	0.8206	0.0075

注：与同组治疗前相比，●P<0.05。

3 讨论

肺动脉高压时,右心室需要克服肺动脉阻力来推动血液流动,这增加了右心室的负荷,随着时间的推移,心肌受损,右心功能逐渐下降。肺动脉高压使得心脏受到交感神经系统的兴奋和副交感神经系统的抑制失衡,这种自主神经调节紊乱可能会导致窦性心动过速的发生。如果不及时治疗肺动脉高压并纠正右心功能不全,患者可能出现心力衰竭,甚至威胁患者生命^[6-10]。目前,临床对于心功能异常患者常应用美托洛尔治疗,可改善其心功能水平,但部分患者可能出现心动过缓^[11]。研究指出,伊伐布雷定可调节临床患者心功能指标,改善其生活质量^[12]。

美托洛尔可对 β_1 -受体行阻断作用,减慢窦房结的节律,降低心率,对心率水平有一定的调节作用^[13]。联合伊伐布雷定可对窦房结起搏电流进行抑制,以促使心率减慢;具有钠通道阻滞和抑制迟滞型K⁺电流的作用,促使心肌细胞的动作电位持续时间得以延长,从而使得心肌细胞的兴奋性降低,并促使传导速度减慢,从而减少心律失常的发生;且可双重作用于交感神经系统和副交感神经系统,使得副交感神经系统活动得以增强,交感神经系统活动得以抑制,这种平衡作用可使心率保持在正常范围内,有效调节心率^[14]。结果发现基础组治疗前、治疗2个月后运动最大心率水平经比较无差异;两组治疗2个月后静息心率水平较治疗前降低,联用组低于基础组,表明伊伐布雷定可调节心率。

研究显示两组治疗2个月后LVEF水平较治疗前升高,联用组高于基础组;LVEDD、LVESD水平较治疗前降低,联用组低于基础组,表明伊伐布雷定可调节心功能。美托洛尔可使得心肌收缩力降低,并降低心率,减轻右心的工作负荷,减少右室肥厚和收缩功能障碍,但在改善心功能方面作用效果较为有限^[15]。而伊伐布雷定通过增加环磷酸鸟苷的浓度,抑制肺动脉平滑肌细胞的增殖,减少血管壁的改变,有助于改善肺动脉的结构和功能,减轻肺血管阻力,改善右心功能;并通过抑制磷酸二酯酶-5酶,它可以增加肺动脉平滑肌细胞内环磷酸鸟苷的浓度,产生肺血管扩张作用,减轻肺动脉血管的收缩,促使肺动脉高压得以改善,减轻右心负荷,改善右心功能;具有心脏保护作用,可促使心肌细胞内环磷酸鸟苷水平升高,抑制心肌细胞线粒体内的磷酸二酯酶-2,使得心肌细胞内的磷酸二酯酶活性得以降低,减少心肌细胞内钙离子的浓度,降低心肌收缩的强度和心肌耗氧量,改善心肌能力;且可减慢窦房结的自律性,减少窦性心动过速的发生,利于心脏舒张功能的改善,从而促使心脏负荷得以减轻;具有抗纤维化作用,可减少心脏中纤维组织的增加,改善心脏收缩和舒张功能,进而调节心功能^[16]。

美托洛尔可促使心肌耗氧量降低,有助于改善心脏的氧供需平衡,缓解心脏负担,但部分患者可能出现心动过缓,致使血流动力学的改善作用不明显^[17]。与伊伐布雷定联合应用,通过作用于细胞内的二氢吡啶类钙通道阻滞剂,能够促进血管平滑肌细胞内环磷酸鸟苷的积累,利于松弛血管平滑肌细胞,使得肺血管阻力减少,减轻右心负荷,改善肺血流动力学;并抑制血栓素A₂的合成和释放,导致肺动脉平滑肌细胞扩张,减少肺血管阻力,促使心肌细胞的细胞内环磷酸鸟苷含量增加,提高心肌收缩力,进而增加心输出量;通过扩张肺动脉和系统动脉,减少左右心室的后负荷;可扩张冠状动脉,利于心肌血供的改善,便于维持心脏正常功能,调节血流动力学水平^[18]。结果显示经Fisher确切概率法检验,联用组不良反应发生率与基础组经比较无差异;两组治疗2个月后MAP水平经比较无差异;两组治疗2个月后MAP、CO水平较治疗前升高,联用组CO水平高于基础组,表明两种方式治疗

肺动脉高压致右心功能不全伴窦性心动过速患者均有良好的安全性,伊伐布雷定可调节血流动力学。

综上所述,伊伐布雷定可调节肺动脉高压致右心功能不全伴窦性心动过速患者心率,改善心功能,调控血流动力学,安全性良好,疗效优于单纯美托洛尔治疗,对相关疾病患者的预后有一定借鉴价值。

参考文献

- [1] 王意丹,彭格红,杨光旭.心脏磁共振成像及经胸三维超声对肺动脉高压患者右心室功能的评价效果[J].临床和实验医学杂志,2021,20(19):2113-2116.
- [2] 蔡昭和,许江涛.沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔治疗慢性心功能不全合并房颤的临床疗效[J].海峡药学,2021,33(1):171-172.
- [3] 中国药学会医院药学专业委员会.《伊伐布雷定临床与药学实践专家共识》编写组.伊伐布雷定临床与药学实践专家共识[J].中国医院药学杂志,2021,41(10):979-990.
- [4] 孙军奎,薛兴翠,贺连栋,等.伊伐布雷定治疗慢性心力衰竭的效果及对患者B型脑钠肽和N末端B型脑钠肽前体水平的影响[J].中国医药,2020,15(2):182-186.
- [5] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European society of cardiology (ESC) and the European respiratory society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. Eur Heart J, 2016, 37(1): 67-119.
- [6] Shuang M, Jie L, Ruixia Z, et al. Proteomic profile analysis of pulmonary artery in a rat model under hypoxic pulmonary hypertension [J]. Current proteomics, 2022, 19(3): 262-273.
- [7] 晏露,赵智慧,赵青,等.左西孟旦治疗重症肺动脉高压合并右心衰竭患者的有效性和安全性观察[J].中国循环杂志,2022,37(3):239-242.
- [8] 张玉海,李力兵,王亮,等.间充质干细胞治疗肺动脉高压所致右心衰竭的研究进展[J].中华胸心血管外科杂志,2022,38(8):504-507.
- [9] 孟庆强,孙丽.心脏MRI、心脏超声对慢性肺动脉高压心脏功能监测价值[J].中国CT和MRI杂志,2020,18(2):23-25.
- [10] 赵亚楠,张秀英,董静,等.一氧化氮吸入对新生儿重度肺动脉高压患儿PaO₂、PaCO₂、SaO₂及SPAP、SBP的影响[J].罕少疾病杂志,2023,30(5):4-5.
- [11] 时彬,卢运,魏晶晶.酒石酸美托洛尔联合贝那普利对高血压合并心力衰竭患者心功能指标、血压昼夜节律变化及心率变异性的影响[J].中南医学科学杂志,2022,50(1):93-97.
- [12] 饶春燕,张莉,杜娟.茯苓温肾胶囊联合伊伐布雷定治疗慢性心力衰竭的疗效及对炎症因子、血管内皮功能的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(19):3366-3369.
- [13] 黄涛,黄伟,程仁力.参芪扶正注射液联合美托洛尔对心肌梗死PCI术后心力衰竭患者的疗效[J].临床和实验医学杂志,2021,20(10):1069-1072.
- [14] 赵晓琴,范耀东.伊伐布雷定联合美托洛尔治疗稳定型心绞痛临床研究[J].现代药物与临床,2021,36(4):787-792.
- [15] 樊向雷,刘淑丽.参松养心胶囊联合酒石酸美托洛尔缓释片治疗慢性心功能不全伴快速性心律失常的效果[J].河南医学研究,2021,30(10):1874-1876.
- [16] 彭丽艳,张婉馨,贺巍,等.伊伐布雷定联合美托洛尔对缺血性心脏病PCI术患者心功能、预后及血清炎症因子的影响[J].现代生物医学进展,2021,21(6):1069-1072,1098.
- [17] 范辉,马骏,省格丽.参松养心胶囊联合胺碘酮及美托洛尔对冠心病合并心律失常患者血流动力学、B型利钠肽及超敏C-反应蛋白的影响[J].世界中西医结合杂志,2021,16(12):2289-2293.
- [18] 邱涛,曹红涛,王永,等.伊伐布雷定对糖尿病伴冠心病患者的效果观察[J].中国心血管病研究,2020,18(2):146-150.

(收稿日期:2023-08-25)

(校对编辑:谢诗婷)