

伊伐布雷定临床应用进展

张梦雅 蔡 鑫

【摘要】 伊伐布雷定是临床用于心绞痛及心力衰竭患者稳定心率的药物,可减少患者心源性死亡的风险,并改善长期预后、提高生活质量。对合并哮喘、慢性阻塞性肺病以及其他 β 受体阻滞剂禁忌证的患者,可考虑使用伊伐布雷定。伊伐布雷定耐受性良好、不良反应少,但对快心室率异位心律无效。

【关键词】 伊伐布雷定;心率;心绞痛;心力衰竭
doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.06.012

研究表明,随着心率增快,心血管疾病风险会增加^[1]。有研究显示,健康人群静息心率降低 >4 次/分,20 年内死亡风险可降低 14%;静息心率增加 >3 次/分,死亡风险则增 19%^[2]。Rotterdam 试验表明,55 岁以上健康人群中,基础静息心率增快是心力衰竭(心衰)发病的独立危险因素^[3]。静息心率增快可产生损伤血管内皮细胞的剪切力及冲击力,促进粥样斑块形成、不稳定斑块破裂或血栓形成,导致心肌缺血甚至心肌梗死。静息心率增快还可致心肌耗氧量增加,诱发心绞痛、促发心衰^[4]。

根据 2012 年欧洲心脏病学会(ESC)心衰治疗指南,对于窦性心律、左室射血分数(LVEF) $\leq 35\%$ 、心率持续 ≥ 70 次/分且症状迁延的心衰(NYHA II~IV 级)患者,在应用循证剂量(或低于循证剂量的最大耐受剂量)的 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、醛固酮拮抗剂基础上,应考虑加用伊伐布雷定。

1 伊伐布雷定概述

在正常心脏传导系统中窦房结自律性最高。 I_f 是窦房结的主要起搏电流,它是一种以钠离子(Na^+)内流为主的净内向电流, I_f 为电压门控,由超极化激活,通过改变窦房结细胞动作电位 4 期除极的斜率,影响窦性心律的频率。伊伐布雷定以剂量依赖性方式抑制 I_f ,控制连续动作电位时间间隔,降低窦房结节律,最终减慢心率。兼具解剖选择性(窦房结)与功能选择性(I_f 通道)使其特异性地减慢心率而不影响传导系统及其他脏器功能。

伊伐布雷定经口服后从胃肠道吸收,在禁食状

态下给药后 1 h 即达到最大血药浓度;食物的摄取将延迟吸收约 1 h,并增加药物血浆暴露约 20%~30%。70% 的伊伐布雷定与血浆蛋白结合,主要通过肝脏和小肠内细胞色素 P450(CYP)3A4 氧化。因此,强效抑制剂或 CYP3A4 诱导物可能影响伊伐布雷定的血浆浓度。其代谢产物在粪便及尿液中排泄比例相当,约 4% 以原型从尿液排出。年龄不影响其药代动力学特性。

2 伊伐布雷定的临床应用

2.1 抗心绞痛

伊伐布雷定早在 2005 和 2009 年即在欧洲获得 2 项用于稳定型冠心病抗心肌缺血治疗的适应证。INITIATIVE 研究表明,伊伐布雷定抗心绞痛疗效不亚于 β 受体阻滞剂,且安全性更佳^[5]。ASSOCIATE 研究在应用 β 受体阻滞剂基础上比较伊伐布雷定组与安慰剂组患者的平板试验结果,随访 4 个月时,伊伐布雷定组总运动时长延长了 24.3 s,显著优于安慰剂组^[6]。BEAUTIFUL 研究^[7] 纳入 10 917 例患有稳定的冠状动脉疾病、LVEF $< 40\%$ 的患者,平均随访 19 个月,结果显示,伊伐布雷定组的主要复合终点,即心血管死亡率、急性心肌梗死住院率、心衰住院率并未降低。而在基础心率 ≥ 70 次/分的患者中,伊伐布雷定降低了致死性和非致死性心肌梗死住院风险达 36% ($P = 0.001$),降低冠脉血运重建风险达 30% ($P = 0.016$),降低冠脉事件发生率达 22% ($P = 0.023$)。

2.2 抗心力衰竭

根据 ESC 心衰管理指南,心衰患者的主要治疗目标是减轻相关症状、降低住院率、提高生存率^[8],专家共识的另一个重要目标是控制心率至最低可耐受的 50 次/分^[9]。SHIFT 试验^[10] 入选了 6 505

例来自 37 个国家年龄 ≥ 18 岁、窦性心律且心率 > 70 次/分、有稳定的慢性心衰症状(NYHA II ~ IV 级)患者,中位随访时间 22.9 个月,结果证实,伊伐布雷定可有效降低心率。经安慰剂校正后在 28 d 时心率下降了 10.9 次/分,1 年降低了 9.1 次/分,研究结束时降低了 8.1 次/分。伊伐布雷定复合终点即心血管死亡及心衰恶化再住院风险降低 18%,疗效在最初 3 个月就很明显,并一直延续到最后。伊伐布雷定降低心衰患者死亡风险达 26%,降低心衰恶化再住院风险达 26%。在基线心率 > 75 次/分的亚组中,心血管事件死亡风险($P = 0.0166$)及整体死亡率($P = 0.0109$)均下降 17%。伊伐布雷定还可降低二次、三次心衰恶化再住院和全因及心血管事件住院风险^[11]。既往研究证实,左心室重构是心衰发生、发展的主要病理生理学机制,它受神经内分泌系统(肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统)等多种因素影响,与心衰预后关系十分密切^[12]。SHIFT 试验的超声心动图分支研究首次证实,单纯降低心率就能显著延缓左室重构,研究纳入 411 例有完整超声心动图记录的受试者,伊伐布雷定组较安慰剂组可显著降低左室收缩末期容积指数(LVESVI),为 -7.0 ml/m^2 对 -0.9 ml/m^2 , $P < 0.001$,且这一结果不受 β 受体阻滞剂影响^[13]。Ekman 等^[14]采用 Kansas 心肌病问卷(KCCQ)评估收缩性心衰患者健康相关生活质量(HQoL),结果发现低 HQoL 与心血管死亡率及心衰再住院率有关,伊伐布雷定引起的心率降低可使 HQoL 升高,且变化程度有相关性。Riccioni 等^[15]采用 SF-36 问卷评估伊伐布雷定组及 β 受体阻滞剂(比索洛尔 + 卡维地洛)组的生活质量(QOL),结果显示,与 β 受体阻滞剂相比,伊伐布雷定可显著提高 QOL,且不影响血流动力学状态,无明显不良反应。Volterrani 等^[16]发现,心衰患者单用伊伐布雷定或用伊伐布雷定 + 卡维地洛,均比单用卡维地洛能更显著地提高运动耐量和 QOL。

β 受体阻滞剂已成为心衰和低 LVEF 患者的一线治疗药物。而其实际应用往往受到不良反应、禁忌证的限制^[17]。Majewski 等^[18]研究了伊伐布雷定在合并哮喘及慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者中的有效性及安全性。结果显示,伊伐布雷定组比安慰剂组能更显著地降低心率,且两组早晚呼气流量峰值、呼气流量峰值昼夜差异性、急救药物的使用及每日症状评分无显著差异。SHIFT 试验的分支研

究显示,合并 COPD 的心衰患者的心衰恶化再住院率更高,但无论有无 COPD 合并症,伊伐布雷定都可以相同程度地降低心血管死亡率,且无明显不良反应^[19]。因此,对于合并呼吸系统疾病或存在 β 受体阻滞剂禁忌证的心衰患者,可考虑使用伊伐布雷定。

3 耐受性

SHIFT 试验表明,伊伐布雷定具有良好的耐受性,其严重不良反应发生率较低。常见的不良反应有心动过缓(3.3% ~ 10%)和眼内闪光(3%)。SHIFT 试验的亚组分析证实了伊伐布雷定在降低心率方面的获益不限受试对象基础临床状态及心衰病情的严重程度。重度与轻、中度心衰患者的用药安全性及疗效相似^[20]。Sargento 等^[21]发现,伊伐布雷定在心率 > 70 次/分的急性失代偿收缩性心衰患者中应用也是安全、有效的;且年龄不会限制其适用性^[22]。上述研究对象均非亚洲患者,Jiang 等^[23]评估了 36 名无吸烟史的中国成人健康受试者对伊伐布雷定的耐受性,结果发现,伊伐布雷定血药浓度峰值与剂量有关,可稳定地降低心率,且在这部分人群中耐受良好。

4 结语

伊伐布雷定能安全、有效地控制心率,可改善心绞痛及心衰患者的预后,还可降低不适当性窦性心动过速患者的心率,并提高其生活质量^[24]。伊伐布雷对于快心室率的异位心律失常无治疗效果,这方面相比于 β 受体阻滞剂、钙通道拮抗剂及洋地黄类(如地高辛等)存在局限性。

参 考 文 献

- [1] Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, et al. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women[J]. Am Heart J, 2010, 159(4):612-619.
- [2] Jouven X, Empana JP, Escolano S, et al. Relation of heart rate at rest and long-term (> 20 years) death rate in initially healthy middle-aged men[J]. Am J Cardiol, 2009, 103(2): 279-283.
- [3] Nanchen D, Leening MJ, Locatelli I, et al. Resting heart rate and the risk of heart failure in healthy adults: the Rotterdam Study[J]. Circ Heart Fail, 2013, 6(3):403-410.
- [4] 李有信,王燕慧,张 灏. 静息心率增快的研究现状[J]. 国际心血管病杂志, 2013, 40(5):309-311.
- [5] Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina[J]. Eur Heart J, 2005, 26

- (23): 2529-2536.
- [6] Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T, et al. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(5):540-548.
- [7] 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.
- [8] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur J Heart Fail*, 14(8):803-869.
- [9] European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology (ESC), Heart Rhythm Society, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management[J]. *Europace*, 2012, 14 (9):1236-1286.
- [10] 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.
- [11] Borer JS, Böhm M, Ford I, et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study [J]. *Eur Heart J*, 2012; 33(22):2813-2820.
- [12] Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, et al. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56 (5): 392-406.
- [13] Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy[J]. *Eur Heart J*, 2011; 32(20): 2507-2515.
- [14] Ekman I, Chassany O, Komajda M, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study[J]. *Eur Heart J*, 2011; 32(19):2395-2404.
- [15] Riccioni G, Masciocco L, Benvenuto A, et al. Ivabradine improves quality of life in subjects with chronic heart failure compared to treatment with β -blockers: results of a multicentric observational APULIA study[J]. *Pharmacology*, 2013, 92(5-6):276-280.
- [16] Volterrani M, Cice G, Caminiti G, et al. Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure (the CARVIVA HF trial)[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 151(2):218-224.
- [17] Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15 (10): 1173-1184.
- [18] Majewski S, Slomka S, Zielinska-Wyderkiewicz E, et al. Heart rate-lowering efficacy and respiratory safety of ivabradine in patients with obstructive airway disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2012, 12(3):179-188.
- [19] Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M, et al. Clinical profiles and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an efficacy and safety analysis of SHIFT study[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 170 (2): 182-188.
- [20] Borer JS, Böhm M, Ford I, et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure (from the SHIFT study)[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113 (3):497-503.
- [21] Sargento L, Satendra M, Longo S, et al. Heart rate reduction with ivabradine in patients with acute decompensated systolic heart failure [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2014, 14 (3): 229-235.
- [22] Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M, et al. Efficacy and safety of ivabradine in chronic heart failure across the age spectrum: insights from the SHIFT study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15 (11):1296-1303.
- [23] Jiang J, Tian L, Huang Y, et al. Pharmacokinetic and safety profile of ivabradine in healthy Chinese men: a phase I, randomized, open-label, increasing single- and multiple-dose study[J]. *Clin Ther*, 2013, 35(12):1933-1945.
- [24] Benezet-Mazuecos J, Rubio JM, Farré J, et al. Long-term outcomes of ivabradine in inappropriate sinus tachycardia patients: appropriate efficacy or inappropriate patients[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2013, 36(7):830-836.

(收稿:2014-07-25 修回:2014-09-25)

(本文编辑:孙雯)