

伊伐布雷定在心血管疾病中的应用

王檬 张洁 赵继义

【摘要】 伊伐布雷定的主要作用是降低心率,而不影响心内传导、心肌收缩力或心室复极。对于有 β 受体阻滞剂使用禁忌或不能耐受的心力衰竭患者,可作为降低心率的有效药物,使舒张期的持续时间延长。该文介绍伊伐布雷定对心力衰竭、冠状动脉粥样硬化性心脏病、肺动脉高压和病毒性心肌炎等疾病的疗效及安全性。

【关键词】 伊伐布雷定;心率;心力衰竭;冠状动脉粥样硬化性心脏病

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.02.013

伊伐布雷定是超级化激活环核苷酸门控通道的选择性抑制剂,调节窦房结的 I_f 起搏电流,伊伐布雷定通过调节 I_f 电流,影响窦房结舒张期去极化,降低心率^[1],进而使心脏舒张期的持续时间延长^[2]。无论是静息或运动状态,伊伐布雷定均不影响左室舒缩功能和相关电生理参数。伊伐布雷定可使心率下降,但不延长 QT 间期,不改变 PR 间期和 QRS 间期,且不影响心脏传导系统的传导性和不应期^[3]。心力衰竭是绝大多数心血管疾病的最终结局,死亡率和再入院率较高^[4-5],伊伐布雷定的临床安全性高于 β -受体阻滞剂^[6-7],为临床应用提供了新的选择。基于上述特性,伊伐布雷定可广泛应用于心血管疾病的治疗。

1 伊伐布雷定在心力衰竭中的应用

心力衰竭使神经内分泌系统过度激活,具体表现为交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活^[8],作用于心脏和肾脏的 β -受体后引起心率加快、心肌收缩力增强、耗氧量增加及水钠潴留等变化。Framingham 研究^[9]表明,心率加快会增加心力衰竭和全因死亡风险。伊伐布雷定通过降低心率改善心力衰竭患者的临床症状和长期预后。

1.1 伊伐布雷定在慢性射血分数降低的心力衰竭中的应用

静息心率与心力衰竭预后显著相关^[10]。SHIFT 试验^[11]纳入了 6 505 例纽约心脏病协会 (NYHA) 心功能分级 II~IV 级、左室射血分数 (LVEF) $\leq 35\%$ 、窦性心律且心率 ≥ 70 次/min 的慢性稳定型心

力衰竭患者,随访时间的中位数为 22.9 个月,发现伊伐布雷定不仅可提高心力衰竭患者的预后和生活质量,还改善患者心功能。治疗期间心率降低的程度越大,患者预后改善越明显。获益最大的为初始窦性心律且心率 > 75 次/min,在使用伊伐布雷定后心率降至 60 次/min 左右的患者。而 SHIFT 亚组分析表明,在基线心率 < 75 次/min 的患者中,伊伐布雷定的疗效无显著改善^[5]。INTENSIFY^[12]、LIVE : LIFE^[13] 等研究也证实伊伐布雷定可提高慢性心力衰竭患者的生活质量。

基于循证医学证据,2017 年美国心脏病学会 (ACC) / 美国心脏协会 (AHA) / 美国心力衰竭学会 (HFSA) 发布心力衰竭管理指南^[14],2018 年欧洲心脏病学会 (ESC) 发布急性慢性心力衰竭诊断和治疗指南^[15],均推荐伊伐布雷定用于射血分数降低的心力衰竭 (HFrEF) 患者的管理 (推荐级别 II a, 证据水平 B 级)。中国心力衰竭诊断和治疗指南 (2018 年)^[5]、伊伐布雷定临床与药学实践专家共识^[16]和伊伐布雷定临床应用中国专家共识^[17]推荐伊伐布雷定的应用如下:在使用循证剂量或低于最大耐受剂量的 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂和醛固酮受体阻滞剂后,心率仍 ≥ 70 次/min 的患者,建议使用伊伐布雷定降低心力衰竭住院和心血管死亡风险。上述研究、共识及指南均证实伊伐布雷定可以改善慢性心力衰竭患者的预后,并且安全性和耐受性良好。

1.2 伊伐布雷定在急性 HFrEF 中的应用

急性 HFrEF 患者的心率可代偿性加快,但会造成心肌耗氧量增加和心脏舒张间期缩短,损害心功能^[18]。在现有急性心力衰竭治疗方案中, β 受

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一临床医学院 (王檬);150001 哈尔滨医科大学附属第一临床医学院心血管内科 (赵继义)
通信作者:赵继义, E-mail: vinzhao@126.com

体阻滞剂常被用于控制心率,但服用该类药物后会产生产低血压等不良反应,降低了患者依从性,限制了药物应用。对急性缺血性心力衰竭动物模型的研究发现,多巴酚丁胺与伊伐布雷定的联合应用可增加心脏每搏输出量,增强左室早期舒张功能,延长左室舒张时间,改善心功能^[19-20]。CONSTATHE-DHF 研究^[21]表明,伊伐布雷定组的心率明显降低,LVEF 明显改善,但收缩压、舒张压、左室每搏输出量、脑钠肽(BNP)、肌钙蛋白和肌酐无明显变化。进一步分析表明,伊伐布雷定组的左室舒张晚期容积增加,右室整体纵向应变、右室收缩期峰值速度、三尖瓣环平面收缩运动变化均得到改善。ETHIC-AHF 研究^[22]证明伊伐布雷定通过降低急性心力衰竭患者的心率,改善 LVEF 和 BNP。伊伐布雷定在急性心力衰竭患者治疗中效果显著,有良好的应用前景,但仍需大规模循证医学研究证明^[23]。

ACC/AHA/HFSA 及 ESC 均未明确推荐伊伐布雷定用于急性 HFrEF^[14-15]。2021 年发布的伊伐布雷定临床与药理学实践专家共识^[16]推荐,对于不耐受 β 受体阻滞剂的急性心力衰竭患者,在血流动力学稳定后,可考虑使用小剂量伊伐布雷定(2.5 mg/次,每日 2 次)治疗,并根据患者血压、心率等综合状况调整伊伐布雷定的剂量。

1.3 伊伐布雷定在射血分数中间值的心力衰竭和射血分数保留的心力衰竭中的应用

射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)的发病率逐年上升,约占心力衰竭总数的 50%^[24],可能成为最常见的心力衰竭^[25-26]。EDIFY 研究^[24]结果显示,加用伊伐布雷定治疗后,HFpEF 患者的心脏充盈压力、运动能力未得到明显改善,N 末端脑钠肽前体水平无明显降低。目前指南及共识不建议射血分数中间值的心力衰竭(HFmrEF)或 HFpEF 患者使用伊伐布雷定^[5,14-17]。

2 伊伐布雷定在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的应用

伊伐布雷定是一种抗心绞痛药物,它通过降低心率增加心室舒张时间和冠状动脉血流量^[27-28],维持冠状动脉扩张状态,使冠状动脉血流储备增加^[29],改善侧支循环灌注。虽然 SIGNIFIE 研究^[30]显示伊伐布雷定未影响非致死性心肌梗死或复合心血管病死亡等主要终点,在全因死亡率等次要终点方面,伊伐布雷定组与安慰剂组也无显著差异,但是 RIVENDEL 研究^[31]表明,伊伐布雷定可改善冠

状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者在经皮冠状动脉介入术(PCI)后血管重建的内皮功能。BEAUTIFUL 研究^[32]纳入 LVEF<40% 的冠心病患者,经过伊伐布雷定治疗,患者心肌梗死住院率显著降低。ASSOCIATE 研究^[33]入选稳定性冠心病患者,发现在 β 受体阻滞剂基础上加用伊伐布雷定抗心肌缺血治疗,效果优于单用 β 受体阻滞剂。1 项小型研究纳入 636 例采用伊伐布雷定与美托洛尔联合治疗的稳定性心绞痛患者,发现患者心绞痛发作次数和硝酸甘油使用次数减少,生活质量评分显著提升^[34]。

2018 年中国发布的稳定型冠心病诊断与治疗指南^[35]和 2019 年 ESC 发布的慢性冠状动脉综合征指南^[36]中推荐伊伐布雷定可作为慢性稳定性心绞痛患者的二线治疗药物,以降低患者心绞痛发作频率,提高运动耐力,提升生活质量。

3 伊伐布雷定在肺动脉高压中的应用

目前,关于伊伐布雷定治疗肺动脉高压的大型临床试验数据较为有限。谭萃妍等^[37]发现,伊伐布雷定可降低肺动脉高压人群的心率,改善患者心功能,提高运动耐量及生活质量。

4 伊伐布雷定在病毒性心肌炎中的应用

Li 等^[38]研究表明,伊伐布雷定通过抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶减轻炎症反应,减少柯萨奇病毒所致病毒性心肌炎小鼠的心肌纤维化程度,延缓病情发展。关于伊伐布雷定对慢性病毒性心肌炎小鼠心肌细胞凋亡的研究发现,伊伐布雷定治疗组小鼠在第 72 天时心率显著降低,左心功能障碍减轻^[39]。伊伐布雷定可能通过下调 B 淋巴细胞瘤-2 相关蛋白(Bax)和上调 B 淋巴细胞瘤-2 蛋白(Bcl-2),抑制胱天蛋白酶-3(caspase-3)的表达,预防心肌细胞凋亡引起的心功能恶化。因此,伊伐布雷定有助于治疗病毒性心肌炎。

综上所述,伊伐布雷定在心力衰竭及冠心病、肺动脉高压等心血管疾病的治疗中有良好的应用前景,但仍需大规模临床研究加以验证。

参考文献

- [1] 于晓斌,张豪英,邢冬杰.伊伐布雷定治疗扩心病心力衰竭的疗效观察[J].中国卫生标准管理,2019,10(22):68-71.
- [2] 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.
- [3] 张明惠.新型控制心率药物伊伐布雷定临床应用研究进展[J].临床荟萃,2011,26(21):1919-1921.

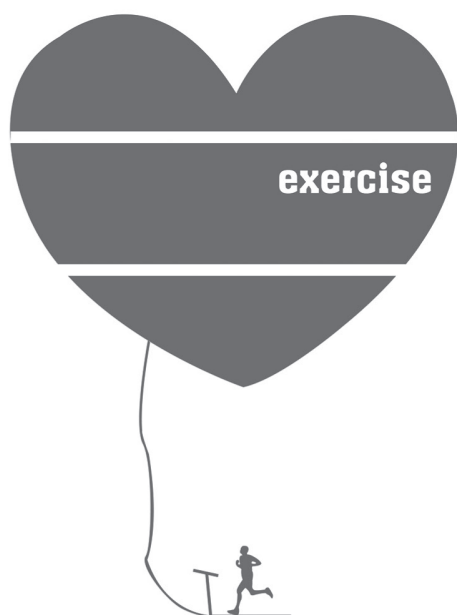
- [4] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3):209-220.
- [5] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10):760-789.
- [6] 黄峻. 心力衰竭“易损期”及其心率管理的新认识新理念[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2018, 2(2):111-113.
- [7] 刘春萍, 宫彦婷, 贡玉苗, 等. 伊伐布雷定对血压偏低患者临床疗效及安全性观察[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(12):1527-1533.
- [8] Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond[J]. Circulation, 2005, 111(21):2837-2849.
- [9] Ho JE, Larson MG, Ghorbani A, et al. Long-term cardiovascular risks associated with an elevated heart rate: the Framingham Heart Study[J]. J Am Heart Assoc, 2014, 3(3):e000668.
- [10] Deedwania P. Selective and specific inhibition of if with ivabradine for the treatment of coronary artery disease or heart failure[J]. Drugs, 2013, 73(14):1569-1586.
- [11] Böhm M, Robertson M, Ford I, et al. Influence of cardiovascular and noncardiovascular co-morbidities on outcomes and treatment effect of heart rate reduction with ivabradine in stable heart failure (from the SHIFT trial)[J]. Am J Cardiol, 2015, 116(12):1890-1897.
- [12] Zugck C, Martinka P, Stöckl G. Ivabradine treatment in a chronic heart failure patient cohort: symptom reduction and improvement in quality of life in clinical practice[J]. Adv Ther, 2014, 31(9):961-974.
- [13] Zachariah D, Stevens D, Sidorowicz G, et al. Quality of life improvement in older patients with heart failure initiated on ivabradine: results from the UK multi-centre LIVE:LIFE prospective cohort study [J]. Int J Cardiol, 2017, 249:313-318.
- [14] 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 Card Fail, 2017, 23(8):628-651.
- [15] Corrigendum to: '2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure'[J]. Eur Heart J, 2018, 39(14):1206.
- [16] 中国药学会医院药专业委员会, 《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.
- [17] 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会, 中华心力衰竭和心肌病杂志编辑委员. 伊伐布雷定临床应用中国专家共识[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2020, 4(2):84-91.
- [18] Bocchi EA, Salemi V. Ivabradine for treatment of heart failure[J]. Expert Opin Drug Saf, 2019, 18(5):393-402.
- [19] Pascual IM, Alonso SG, Sanmartín FM, et al. Clinical experience with ivabradine in acute heart failure[J]. Cardiology, 2016, 134(3):372-374.
- [20] Patel PH, Nguyen M, Rodriguez R, et al. Omecamtiv mecarbil: a novel mechanistic and therapeutic approach to chronic heart failure management[J]. Cureus, 2021, 13(1):e12419.
- [21] Lofrano-Alves MS, Issa VS, Biselli B, et al. Control of sinus tachycardia as an additional therapy in patients with decompensated heart failure (CONSTATHE-DHF): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Heart Lung Transplant, 2016, 35(10):1260-1264.
- [22] Hidalgo FJ, Anguita M, Castillo JC, et al. Effect of early treatment with ivabradine combined with beta-blockers versus beta-blockers alone in patients hospitalised with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (ETHIC-AHF): a randomised study[J]. Int J Cardiol, 2016, 217:7-11.
- [23] Bocchi EA, Salemi VMC. Ivabradine for treatment of heart failure[J]. Expert Opin Drug Saf, 2019, 18(5):393-402.
- [24] Armstrong PW, Lam C, Anstrom KJ, et al. Effect of vericiguat vs placebo on quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the VITALITY-HFpEF randomized clinical trial[J]. JAMA, 2020, 324(15):1512-1521.
- [25] Pieske B, Tschöpe C, De Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(3):391-412.
- [26] Udelsion JE, Lewis GD, Shah SJ, et al. Effect of pralidoxime on peak rate of oxygen consumption in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the CAPACITY HFpEF randomized clinical trial[J]. JAMA, 2020, 324(15):1522-1531.
- [27] 邸涛, 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.
- [28] 李福平, 陈明祥, 高凌云. 伊伐布雷定对冠心病大鼠心肌损伤的保护作用[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(11):2065-2067.
- [29] 黎士娣, 张仁丹. 伊伐布雷定在冠心病患者中的应用进展[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(5):504-506.
- [30] Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure[J]. N Engl J Med, 2014, 371(12):1091-1099.
- [31] Tardif JC. Clinical results of if current inhibition by ivabradine[J]. Drugs, 2007, 67(2):35-41.
- [32] Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease, left-ventricular SD. (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2008, 372(9641):807-816.
- [33] Ageev FT, Makarova GV, Patrusheva IF, et al. The efficacy and safety of the combination of β -blocker bisoprolol and if inhibitor I(f) ivabradine in patients with stable angina and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Kardiologiia, 2010, 50(10):22-26.

- [8] Yan HY, Bu SZ, Zhou WB, et al. TUG1 promotes diabetic atherosclerosis by regulating proliferation of endothelial cells via Wnt pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(20):6922-6929.
- [9] Hock AK, Vigneron AM, Carter S, et al. Regulation of p53 stability and function by the deubiquitinating enzyme USP42[J]. EMBO J, 2014, 30(24):4921-4930.
- [10] Cao RY, Eves R, Jia L, et al. Effects of p53-knockout in vascular smooth muscle cells on atherosclerosis in mice[J]. PLoS ONE, 2017, 12(3):e0175061.
- (收稿:2021-06-15 修回:2021-09-22)
(本文编辑:丁媛媛)

=====

(上接第 108 页)

- [34] Zarifis J, Kallistratos M, Katsivas A, et al. Antianginal efficacy of ivabradine/metoprolol combination in patients with stable angina[J]. Clin Cardiol, 2016, 39(12):697-702.
- [35] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9):680-694.
- [36] Ferrari R, Rosano G. 2019 guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: congratulations and criticism[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2020, 6(5):331-332.
- [37] 谭萃妍, 王孔丘, 李松彪. 伊伐布雷定对慢性阻塞性肺疾病所致慢性肺源性心脏病失代偿期患者心肺功能的影响[J]. 中国心血管病研究, 2018, 16(11):1044-1047.
- [38] Yue-Chun L, Guang-Yi C, Li-Sha G, et al. The protective effects of ivabradine in preventing progression from viral myocarditis to dilated cardiomyopathy[J]. Front Pharmacol, 2016, 7:408.
- [39] Li-Sha G, Li L, De-Pu Z, et al. Corrigendum: ivabradine treatment reduces cardiomyocyte apoptosis in a murine model of chronic viral myocarditis[J]. Front Pharmacol, 2019, 10:1126.
- (收稿:2021-04-09 修回:2021-12-10)
(本文编辑:胡晓静)
- =====



运动演绎精彩

健康成就未来