

• 专家论坛 •

I_f 电流抑制剂伊伐布雷定在心血管疾病中的临床应用进展*

李景东¹ 甘婷¹

【摘要】 伊伐布雷定通过选择性抑制超极化激活环核苷酸门控阳离子通道(HCN)介导的 I_f 电流,降低窦房结 4 期自动去极化速率而减慢心率。此外,伊伐布雷定还能通过降低心率来改善心肌能量供应,预防心脏重构并改善远期预后,目前在心力衰竭、冠心病心绞痛和不当窦性心动过速三方面具有明确的治疗作用。本文仅就伊伐布雷定的电生理作用特点及其在临床应用中的重要研究进展作扼要介绍。

【关键词】 I_f 电流抑制剂;伊伐布雷定;冠心病;心力衰竭;心律失常

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.03.004

【中图分类号】 R54 **【文献标志码】** C

The clinical application of I_f current inhibitor ivabradine

LI Jingdong GAN Ting

(Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: LI Jingdong, E-mail: jingdong-li@mail. hust. edu. cn

Summary Ivabradine can selectively inhibit I_f current by mediating hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated cation (HCN) channel, resulting in the decreased rate of phase 4 automatic depolarization in the sinoatrial node and consequently, the heart rate. Recent studies have found that ivabradine can not only improve myocardial energy supply by lowering heart rate, but also prevent heart remodeling and improve long-term prognosis. Currently, ivabradine has definite therapeutic effect on heart failure, angina pectoris and inappropriate sinus tachycardia. Here, we aim to introduce the electrophysiological mechanisms of action of ivabradine and the progress of salient studies that lead to its current clinical use.

Key words I_f current inhibitor; Ivabradine; coronary artery disease; heart failure; arrhythmia

伊伐布雷定作为一种特异性减慢心率的药物,对血压、心肌收缩、房室传导、支气管平滑肌等无影响,在心血管疾病中已逐渐被广泛应用^[1]。本述评将介绍伊伐布雷定的电生理作用机制和临床上在心力衰竭、冠心病心绞痛和不当窦性心动过速三方面的应用进展。

1 伊伐布雷定的电生理作用机制和药理学特性

1.1 电生理作用机制

目前对窦房结的起搏机制以“钙钟学说”(Calcium Clock)和“膜钟学说”(Membrane Clock)及二者的协同作用来解释。“膜钟学说”意指超极化时会激活起搏细胞特有的超极化激活的环核苷酸门控阳离子通道(Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channel, HCN)介导的内向电流(Funny current, I_f); I_f 电流是按 3 : 1 到 5 : 1 比例的 Na⁺ 内流和少量 K⁺ 外流形成的内向电

流^[2],逐渐升高静息电位达阈电位(-40 mV 左右),激活 I_{Ca-T} 和 I_{Ca-L} 通道,产生节律性的动作电位^[2]。伊伐布雷定在窦房结细胞内侧与 HCN 通道的结合位点特异性结合而抑制 I_f 电流,从而减慢心率^[1]。膜钟在窦房结的起搏功能中起着约 30% 的作用,而另一机制钙钟占到约 70% 的起搏作用。“钙钟学说”意指局部肌浆网雷诺定受体(RyR2)的自动钙释放(Local Ca²⁺ leases, LCRs)形成“钙钟”,可触发内向 Na⁺/Ca²⁺ 交换电流(I_{NCX}); I_{NCX} 以排出 1 个 Ca²⁺ 和摄入 3 个 Na⁺ 的比例形成内向电流,使膜电位达阈电位水平^[2]。

HCN 家族有 HCN1~4 四种,心脏中主要表达 HCN1、HCN2 和 HCN4。HCN 通道为 4 个亚基形成的四聚体,每个亚基均由 6 个跨细胞膜 α-螺旋形片段(S1~S6)构成,其中 S4 带正电荷起电压传感器作用,S6 通过环核苷酸结合域(Cyclic nucleotide-binding domain, CNBD)与羧基端相连,cAMP 通过与 CNBD 结合调节 I_f 电流的大小。HCN 通道含有以下独特的电生理特性^[2]: ①非选择性阳离子通道:为混合性的 Na⁺ 和 K⁺ 离子流,对

* 基金项目:国家自然科学基金项目(No:81873476)

¹ 华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科(武汉, 430022)

通信作者:李景东, E-mail: jingdong-li@mail. hust. edu. cn

Ca²⁺也有通透性;②电压门控:HCN在细胞膜超极化至膜电位-65 mV~-40 mV区间被激活,翻转电位为-20 mV~-10 mV;③化学门控:HCN通道可由cAMP直接激活或通过cAMP依赖性蛋白酶(PKA)激活;④受胆碱能2型受体(M₂-R)调控:乙酰胆碱激活M₂-R,通过抑制型G蛋白(Giα)信号系统,减少cAMP形成,抑制HCN。

1.2 药理学特性

①频率依赖性:药物在HCN通道开放时才能到达细胞内的作用位点;基础心率越高,其降低心率幅度越大^[2]。②电压依赖性和电流依赖性:电压依赖性指去极化时,进入细胞内的伊伐布雷定分子(因含带正电荷的叔铵离子)倾向于移向细胞外而易到达HCN通道孔的结合位点^[2]。电流依赖性与电流方向有关,低钠时,膜电位为-30 mV的I_f电流为外向电流,伊伐布雷定分子易被“踢向”HCN通道孔的结合位点,增强其抑制作用;而高钠时,在-30 mV的I_f电流为内向电流,药物分子易被“踢离”HCN通道孔的结合位点^[2]。③剂量依赖性:每天口服0.5~24 mg时,心率下降与血浆浓度呈线性关系;在更高剂量或窦性心律偏低时,阻滞作用处于平台状态^[1]。④高度选择性:在低和中等剂量时(<3 μmol/L),对其他离子通道无影响;>3 μmol/L时,其选择性会丧失,对其他离子通道产生影响^[2]。药代动力学特点:禁食状态下口服后迅速吸收,约1 h内达血浆药物浓度峰值,在肠道和肝脏中有首过效应,食物会导致药物吸收延迟1 h并使血浆暴露量增加20%~30%。该药大部分在肝脏中经细胞色素P450酶系统的CYP3A4氧化代谢,药物消除半衰期为11 h,总清除率约400 ml/min,肾清除率约70 ml/min,代谢物在粪便和尿液中的排泄量相等^[1]。

2 伊伐布雷定与冠心病

伊伐布雷定可能通过降低心率,减少心肌耗氧量,延长舒张期灌注时间,改善心肌灌注;并在运动中维持冠状动脉扩张,增加冠状动脉血流储备^[1]。INITIATIVE多中心随机双盲对照研究(伊伐布雷定对比阿替洛尔对慢性稳定性心绞痛疗效的研究)纳入939例慢性稳定性心绞痛患者,发现伊伐布雷定能显著减少慢性稳定性心绞痛患者的心绞痛发作次数和持续时间,其抗心绞痛和抗缺血功效不劣于阿替洛尔^[3]。BEAUTIFU多中心随机双盲对照研究(减慢心率对于减少冠心病和左室收缩功能不全患者心血管事件的影响),纳入10 917例稳定性冠心病合并射血分数(EF)<40%的患者,平均随访19个月,结果发现伊伐布雷定对主要终点和其他预定的次要终点(包括死亡、心力衰竭和冠状动脉终点)事件发生率无影响,但可降低心率≥70次/min患者的次要终点事件(致死性和非致死

性心肌梗死)以及冠状动脉血运重建的发生率^[4]。ASSOCIATE多中心随机安慰剂对照研究(伊伐布雷定对接受β受体阻滞剂治疗的慢性稳定性心绞痛患者疗效的研究)纳入889例稳定性心绞痛患者,治疗4个月后,发现联合伊伐布雷定和β受体阻滞剂能进一步改善患者运动耐力^[5]。SIGNIFY多中心随机双盲对照研究(伊伐布雷定治疗冠心病获益研究)纳入19 012例心率≥70次/min、无心力衰竭的稳定性冠心病患者,采用标准治疗加伊伐布雷定使目标心率达55~60次/min,中位随访27.8个月时,伊伐布雷定可改善患者心绞痛CCS分级,但不能降低主要复合终点(心血管病死亡或非致命心肌梗死)的发生风险,而且在活动受限的心绞痛患者有增加原发终点事件的风险^[6]。ADDITIONS多中心非干预性、前瞻性随机开放性研究(伊伐布雷定联合美托洛尔改善稳定性心绞痛患者生活质量研究),纳入2 330例稳定性心绞痛患者,发现联合伊伐布雷定和β受体阻滞剂可显著降低心绞痛发作次数及硝酸酯类用量,提高患者的生活质量^[7]。综上所述,伊伐布雷定可用于心率≥70次/min、不能耐受或禁忌使用β受体阻滞剂,以及已使用最佳剂量β受体阻滞剂仍不能缓解症状的慢性稳定性心绞痛患者^[1]。对不稳定型心绞痛和急性心肌梗死患者,伊伐布雷定可改善左室重构,但多属小规模临床研究^[1]。

3 伊伐布雷定与心力衰竭

我国心力衰竭指南、FDA、EMA、ESC、AHA/ACC/HRS等均推荐伊伐布雷定用于抗心力衰竭优化治疗后仍有症状、静息窦性心率≥70次/min且已接受最大剂量的β受体阻滞剂、心功能II~III级的慢性稳定性射血分数下降的心力衰竭[HF_rEF,左室射血分数(LVEF)≤35%]患者(IIa类推荐)^[1]。INTENSIFY前瞻开放性多中心队列研究(伊伐布雷定治疗慢性心力衰竭患者队列研究:减轻症状和改善生活质量临床实践)纳入1 956例慢性心力衰竭患者,常规治疗加伊伐布雷定治疗4个月后,有呼吸困难或外周水肿等心力衰竭症状的患者比例减少76%,生活质量显著改善^[8]。SHIFT多中心随机双盲对照研究(伊伐布雷定与慢性心力衰竭结局研究)纳入6 558例心率≥70次/min、LVEF≤35%、1年内因心力衰竭加重而入院的慢性稳定性心力衰竭(NYHA II~IV级)患者,在抗心力衰竭标准治疗基础上加用伊伐布雷定,平均随访23个月,可使主要复合终点事件的风险降低18%、心力衰竭死亡降低26%、全因住院降低11%、心血管原因住院降低11%,但可能导致心房颤动和心动过缓^[9];亚组分析发现窦率>75次/min的患者获益最明显。这些研究提示,伊伐布雷定可进一步改善心力衰竭患者的预后,且安

全性和耐受性良好。

伊伐布雷定在射血分数保留的心力衰竭(HF-pEF, LVEF>50%)患者中治疗作用有限。EDIFY多中心随机双盲对照研究(伊伐布雷对 HFpEF 疗效的研究)纳入 179 例心率≥70 次/min 的 HFpEF 患者,与安慰剂组相比,伊伐布雷定治疗 8 个月后并未改善患者的 3 个主要终点[超声多普勒 E/e' 比、6 min 步行距离和血浆 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)浓度]^[10]。

目前缺乏伊伐布雷定在急性心力衰竭患者中疗效的大规模研究,据报道伊伐布雷定可降低多巴酚丁胺输注引起的心率增加,改善左室舒张功能,增加 LVEF^[1]。ETHIC-AHF 随机对照研究(伊伐布雷定与 β 受体阻滞剂对住院心力衰竭患者疗效的对比研究),仅纳入 71 例心率≥70 次/min、LVEF<40% 的急性心力衰竭患者,与单用 β 受体阻滞剂组相比,β 受体阻滞剂加伊伐布雷定组在出院后 28 d 和出院后 4 个月心率显著降低,LVEF 和 BNP 显著改善,但出院后 4 个月总病死率和心力衰竭再入院率无明显差异^[11]。

4 伊伐布雷定与不适当窦性心动过速

伊伐布雷定可显著降低不适当窦性心动过速(inappropriate sinus tachycardia, IST)患者平均心率、最低心率和最高心率,缓解与 IPST 相关的症状,提高运动耐量,具有良好的耐受性^[1,12]。体位性心动过速综合征(postural orthostatic tachycardia syndrome, POTS)以体位直立状态下心率加快且不伴血压下降为特征。伊伐布雷定可显著降低 POTS 患者心率和缓解症状,而不影响血压^[1]。

5 伊伐布雷定的安全性和不良事件

使用伊伐布雷定最常见的不良反应是心动过缓,从而出现头晕或疲劳等;极少的可能会导致心房颤动和尖端扭转性室性心动过速(特别是 QT 间期延长时)。光幻视是最常见的非心血管不良反应,表现为视野内局部区域出现短暂的亮度增强,与视网膜内超极化激活电流影响有关,通常是温和而短暂的,并且随着时间的推移逐渐改善。还有可能引起胎儿毒性,因此禁用于孕妇和哺乳期妇女^[1]。伊伐布雷定通过 CYP3A4 代谢,需注意药物相互作用。伊伐布雷定不得用于静息状态下有窦性心动过缓(<60 次/min),严重病态窦房结综合征和 II 度或以上的房室传导阻滞患者。伊伐布雷定不得与非二氢吡啶类钙拮抗剂联用,与 β 受体阻滞剂联用需严格观察心率^[1]。

6 展望

伊伐布雷定是 I_f 电流特异性抑制剂,减慢心率的同时对血流动力学无影响,越来越多的循证医学证据支持伊伐布雷定在心血管疾病中的所取得的

疗效,但仍需要大规模临床试验研究进一步证实伊伐布雷定在各类心血管疾病患者中应用的有效性、安全性以及治疗效果,以最大程度改善患者的临床获益。

参考文献

- [1] Koruth J S, Lala A, Pinney S, et al. The Clinical Use of Ivabradine[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(14): 1777-1784.
- [2] Difrancesco D. The role of the funny current in pacemaker activity[J]. Circ Res, 2010, 106(3): 434-446.
- [3] Tardif J C, 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.
- [4] Fox K, Ford I, Steg P G, 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.
- [5] Tardif J C, Ponikowski P, Kahan T. 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. European heart journal [J]. 2009, 30(5): 540-548.
- [6] Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. The New England journal of medicine[J]. 2014, 371(12): 1091-1099.
- [7] Werdan K, Ebelt H, Nuding S, et al. Ivabradine in Combination with Metoprolol Improves Symptoms and Quality of Life in Patients with Stable Angina Pectoris: A post hoc Analysis from the ADDITIONS Trial [J]. Cardiology, 2016, 133(2): 83-90.
- [8] 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. Advances in therapy [J]. 2014, 31(9): 961-974.
- [9] Gupta A, Sharma YP. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study[J]. Lancet, 2010, 376(9758): 875-885.
- [10] Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial[J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(11): 1495-1503.
- [11] 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.
- [12] Cappato R, Castelvichio S, Ricci C, et al. Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover evaluation [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(15): 1323-1329.

(收稿日期:2020-03-03)