

伊伐布雷定临床与药学实践专家共识*

Expert consensus on the clinical and pharmaceutical application of ivabradine

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

[关键词] 伊伐布雷定;临床应用;药学实践;专家共识

Key words ivabradine; clinical application; pharmaceutical practice; expert consensus

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.05.001

[中图分类号] R972 [文献标志码] A

心率是心血管疾病的独立危险因素,心率增快不仅易引起心肌缺血,也会加速动脉粥样硬化、心律失常和心力衰竭(心衰)等疾病的进程。伊伐布雷定(Ivabradine)是首个窦房结 I_f 电流选择特异性抑制剂,具有单纯减慢心率的作用,对心肌收缩力和心脏传导无明显影响。伊伐布雷定最早于2005年在欧洲被批准上市,于2015年在我国被批准用于慢性心衰的治疗。鉴于伊伐布雷定独特的作用机制,其在临床中的应用日益广泛,可以单独使用或与 β 受体阻滞剂联用治疗多种原因引起的窦性心动过速。然而,伊伐布雷定在不同类型疾病中的应用依据、启用时机、用法用量、药物相互作用、不良反应识别和应对措施等目前尚缺乏具体的指导意见。因此,特邀请临床、药学和循证医学等多学科领域专家基于现有的循证医学证据和临床经验共同撰写本共识,为伊伐布雷定的临床合理应用与患者用药监护提供指导。

本共识在国际实践指南注册平台完成注册(注册编号:IPGRP-2020CN14)。共识编写成员由临床、药学和循证医学等多学科领域专家组成,经线上和线下会议讨论后最终确定了共识的总体框架和内容。

本共识中的推荐级别和证据水平见表1和表2。按照改良Delphi法,所有推荐意见均经过临床、药学和循证医学等多学科领域专家无记名投票,超过80%的专家意见一致定义为达成共识。

1 药物概述

1.1 药物作用机制

1979年,Di Francesco等^[1]发现了窦房结细胞因过度极化而激活的内向离子流,由于它和一般的

电压依赖性离子通道因除极而激活截然相反,十分奇特(funny),故将其命名为 I_f 电流。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,从而影响动作电位4期自动除极,发挥降低心率的作用^[2](图1)。伊伐布雷定具有以下药理学特性^[1]: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剂量依赖性:每天口服0.5~24 mg时,心率下降幅度与血浆浓度呈线性关系;在更高剂量或心率偏低时,阻滞作用处于平台状态;③高度选择性:在低和中等剂量时,对其他离子通道无影响;但浓度过高时其选择性会丧失,对其他离子通道产生影响。

表1 推荐级别

Table 1 Recommend level

推荐级别	定义	含义
I级	指已证实和(或)一致公认有益、有用和有效的操作或治疗	推荐使用
II级	指有用和(或)有效的证据尚有矛盾或存在不同观点的操作或治疗	
II a级	有关证据/观点倾向于有用和(或)有效,应用这些操作或治疗是合理的	应当考虑使用
II b级	有关证据/观点尚不能被充分证明有用和(或)有效	可以考虑使用
III级	指已证实和(或)一致公认无用和(或)无效,并对一些病例可能有有害的操作或治疗	不推荐使用

表2 证据水平

Table 2 Evidence level

证据水平	定义
A	资料来源于多项随机对照研究或荟萃分析
B	资料来源于单项随机对照研究或大型非随机对照研究
C	专家共识和(或)小型研究、回顾性分析、注册研究

*基金项目:湖北省重点研发计划(No:2020BCA060);国家重点研发计划(No:2017YFC0909900)
通信作者:张玉, E-mail: whxhzy@163.com, 华中科技大学同济医学院附属协和医院,湖北省重大疾病精准用药临床医学研究中心;廖玉华, E-mail: liaoyh27@163.com, 华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科

本专家共识中常见英文缩略词及释义

英文缩写	英文全称	中文全称
ACC	American College of Cardiology	美国心脏病学会
ACEI	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor	血管紧张素转化酶抑制剂
AEPC	Association of European Pediatric Cardiology	欧洲儿科心脏病学会
AHA	American Heart Association	美国心脏协会
ARB	Angiotensin Receptor Blocker	血管紧张素 II 受体阻滞剂
ARNI	Angiotensin Receptor Enkephalin Enzyme Inhibitors	血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂
AUC	Area Under the Concentration-time Curve	药物浓度-时间曲线下面积
bid	Bis in Die	2 次/d
BNP	Brain Natriuretic Peptide	脑钠肽
CCB	Calcium Channel Blockers	钙离子通道阻滞剂
Child Pugh	Child Pugh	肝脏储备功能量化评估分级标准
C _{max}	Maximum Blood Concentration	最大血药浓度
CTA	CT Angiography	CT 血管成像
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4 Enzyme	细胞色素 P450 3A4 酶
Delphi	Delphi Method	德尔菲
EMA	European Medicines Agency	欧洲药品管理局
ESC	European Society of Cardiology	欧洲心脏病学会
FDA	Food and Drug Administration	美国食品药品监督管理局
HCN	Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide	超极化激活的环核苷酸门控的阳离子
HFrEF	Heart Failure with Reduced Ejection Fraction	射血分数降低的心衰
HFSA	Heart Failure Society of America	美国心衰学会
HMG CoA	3-hydroxy-3-methyl Glutaryl Coenzyme A Reductase	3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶
HRS	American Heart Rhythm Society	美国心律学会
IST	Idiopathic Sinus Tachycardia	特发性窦性心动过速
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction	左室射血分数
MRA	Mineralocorticoid Receptor Antagonists	醛固酮受体拮抗剂
NT-proBNP	N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide	N 末端 B 型利钠肽原
NYHA	New York Heart Association	纽约心脏病学会
PCI	Percutaneous Coronary Intervention	经皮冠状动脉介入治疗
tid	Ter in Die	3 次/d

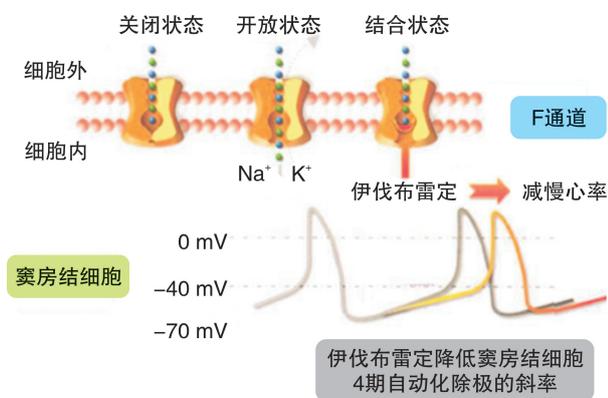


图 1 伊伐布雷定的药物作用机制示意图
Figure 1 Mechanism of ivabradine

目前,临床上最常用于控制心率的药物包括伊伐布雷定和 β 受体阻滞剂,但两者在药物作用机制上有着明显的差异^[3-4](表 3)。

表 3 伊伐布雷定与 β 受体阻滞剂的比较

药理作用	伊伐布雷定	β 受体阻滞剂
减慢心率的机制	选择性、特异性抑制窦房结 I _f 电流	通过抑制 β 肾上腺素能受体
基础心率依赖性	有	无
对心肌收缩力的影响	无	负性
对心输出量的影响	不影响	短期内降低,长期增加
对心内传导的影响	仅选择性作用于窦房结,无其他作用	延缓窦房结和房室结的传导,心电图 PR 间期延长
对冠状动脉阻力的影响	无	增加
对外周血管的影响	无	收缩倾向
对血压的影响	无	降低

1.2 药动学特点^[3]

在 0.5~24 mg 口服剂量范围内伊伐布雷定的药动学呈线性。

1.2.1 吸收 在禁食状态下,口服给药后伊伐布雷定血浆药物浓度达峰时间约为 1 h。由于肠道和肝脏的首过清除,伊伐布雷定薄膜衣片的绝对口服生物利用度约为 40%。食物会使其延迟吸收约 1 h,并使血浆暴露增加 20%~30%。

1.2.2 分布 伊伐布雷定血浆蛋白结合率约为 70%,稳态时的分布容积约为 100 L。

1.2.3 代谢 伊伐布雷定在肝脏和肠道通过细胞色素 P450A4(CYP3A4)的氧化作用被广泛代谢,主要活性代谢物为 N-去甲基衍生物(S18982),S18982 的暴露量约为原型药物的 40%,CYP3A4 也参与该活性代谢物的代谢。伊伐布雷定对 CYP3A4 亲和力和低,无临床相关的诱导或抑制作用。因此,伊伐布雷定不太可能影响 CYP3A4 底

物的代谢或其血浆浓度。与之相反,强效 CYP3A4 抑制剂和诱导剂对伊伐布雷定的血药浓度影响很大。药物间相互作用的研究结果显示,CYP3A4 抑制剂增加伊伐布雷定的血浆浓度,而诱导剂则作用相反。伊伐布雷定血浆浓度的增加与过度心动过缓风险相关。

1.2.4 消除 伊伐布雷定的血浆清除半衰期为 11 h。总清除率约为 400 mL/min,肾清除率为 70 mL/min。经粪便和尿液排泄的代谢物的量相似,约 4%口服剂量的药物以原型经尿排出。

1.3 国内外批准的适应证

伊伐布雷定片最先于 2005 年由 EMA 批准了稳定性冠心病适应证,随后在 2012 年 3 月批准了慢性心衰的适应证。2015 年 4 月,CFDA 和 FDA 同时批准了伊伐布雷定用于慢性心衰的治疗适应证。2019 年 4 月,FDA 批准了儿童扩张型心肌病引起的稳定性心衰的适应证(表 4)。

表 4 伊伐布雷定在中国和欧美国家获批的适应证

Table 4 Indications of ivabradine in China, Europe and America

批准机构	批准时间	适应证
EMA	2005 年	适用于无法耐受或存在 β 受体阻滞剂禁忌证,或者 β 受体阻滞剂最大耐受剂量控制不佳的窦性心律且心率 ≥ 70 次/min 的成年冠心病患者的慢性稳定性心绞痛治疗
	2012 年	适用于窦性心律且心率 ≥ 75 次/min、伴有心脏收缩功能障碍的 NYHA II~IV 级慢性心衰患者,与 β 受体阻滞剂联合用药,或者用于禁忌或不能耐受 β 受体阻滞剂治疗时
CFDA	2015 年	适用于窦性心律且心率 ≥ 75 次/min、伴有心脏收缩功能障碍的 NYHA II~IV 级慢性心衰患者,与标准治疗包括 β 受体阻滞剂联合用药,或者用于禁忌或不能耐受 β 受体阻滞剂治疗时
FDA	2015 年	可降低 β 受体阻滞剂达到最大剂量或存在使用禁忌证的窦性心律且心率 ≥ 70 次/min、伴有 LVEF $\leq 35\%$ 的稳定、有症状的成年慢性心衰患者因心衰恶化而住院的风险
	2019 年	治疗扩张型心肌病引起的稳定性心衰,适用于年龄 ≥ 6 个月的窦性心律且心率增高的小儿患者

1.4 禁忌证

根据伊伐布雷定药品说明书^[3],结合临床应用经验,禁忌证主要有以下几类:

(1)对药品活性成分或者任何一种辅料过敏者禁止使用;

(2)禁止与强效和中效的 CYP3A4 抑制剂联用;

(3)孕妇、哺乳期妇女及未采取适当避孕措施的育龄妇女禁止使用;

(4)在确诊以下疾病的患者中禁止使用:心源性休克、急性心肌梗死(血流动力学不稳定期)、不稳定性心绞痛(血流动力学不稳定期)、急性心衰失代偿期、重度低血压($< 90/50$ mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa)、重度肝功能不全、病态窦房结综合征、窦房传导阻滞以及三度房室传导阻滞;

(5)因含有乳糖,患有罕见的遗传性半乳糖不耐受症、原发性肠乳糖酶缺乏或葡萄糖-乳糖吸收不良的患者禁用。

2 临床应用

2.1 心衰

2.1.1 慢性心衰稳定期 《2018 中国心力衰竭诊断和治疗指南》^[5] 推荐:NYHA II~IV 级、LVEF $\leq 35\%$ 的窦性心律患者,且合并以下情况之一:①已使用 ACEI/ARB/ARNI、 β 受体阻滞剂和 MRA 治疗, β 受体阻滞剂已达到目标剂量或最大耐受剂量,心率仍 ≥ 70 次/min(II a, B);②心率 ≥ 70 次/min,对 β 受体阻滞剂禁忌或不能耐受(II a, C)。《2016 ESC 急慢性心力衰竭诊治指南》^[6] 推荐:伊伐布雷定可用于已接受靶剂量或最大耐受剂量 β 受体阻滞剂、ACEI/ARB 和 MRA 治疗后仍有症状、LVEF $\leq 35\%$ 、窦性心律且心率 ≥ 70 次/min 的心衰患者,以降低其住院风险或心血管死亡风险(II a, B)。对于不能耐受或者存在 β 受体阻滞剂禁忌的有症状、LVEF $\leq 35\%$ 、窦性心律且心率 ≥ 70 次/min 的心衰患者,应考虑使用伊伐布雷定来降低心衰住院风险和心血管死亡风险,患者还应接受

ACEI/ARB 和 MRA 治疗(II a, C)。《2017 ACC/AHA/HFSA 心力衰竭治疗指南》^[7]重点更新伊伐布雷定可用于降低经最大耐受剂量 β 受体阻滞剂在内的指南推荐药物治疗后仍然心功能 NYHA II~IV 级、LVEF $\leq 35\%$ 、窦性心律且心率 ≥ 70 次/min 的稳定性慢性心衰患者的心衰住院风险(IIa, B)。

以上指南推荐主要依据来自 SHIFT 研究^[8], 该研究纳入 6505 例心衰患者, LVEF $\leq 35\%$, 窦性心律, 心率 ≥ 70 次/min, 心功能 NYHA II~IV 级, 伴有或不伴有缺血性疾病, 入选前 12 个月内曾因心衰住院治疗并规律服用抗心衰药物。随机分为伊伐布雷定组($n=3241$)和安慰剂组($n=3264$), 平均随访 22.9 个月。根据患者的心率和耐受性滴定伊伐布雷定剂量, 最高剂量 7.5 mg bid。结果显示:伊伐布雷定使心血管死亡和心衰恶化住院的复合终点相对风险降低 18%, 患者左心室功能和生活质量均显著改善。SHIFT 中国亚组分析显示联合伊伐布雷定平均治疗 15 个月, 心血管死亡或心衰住院复合终点的风险降低 44%^[9]。一项西班牙南部地区为期 10 年的社区观察性队列研究, 纳入 2364 例窦性心律且心率 >70 次/min 的 HFrfEF 患者, 平均随访 57.5 个月, 依据其治疗分为伊伐布雷定组、地高辛组和对照组, 结果显示:伊伐布雷定可降低 10 年全因死亡率 12%、心血管死亡率 17%, 降低心衰住院率 13%^[10]。

本共识基于现有临床指南^[5-7]、研究^[8-10]及实践推荐:NYHA II~IV 级、LVEF $\leq 35\%$ 的窦性心律患者, 且合并以下情况之一:①已使用 ACEI/ARB/ARNI、 β 受体阻滞剂、MRA, β 受体阻滞剂已达到目标剂量或最大耐受剂量, 心率仍 ≥ 70 次/min;②心率 ≥ 70 次/min, 对 β 受体阻滞剂禁忌或不能耐受, 考虑使用伊伐布雷定。长期联合伊伐布雷定治疗有助于改善心衰患者左心室功能, 提高生活质量, 并且进一步降低心衰患者远期心血管死亡或心衰住院复合终点的风险。

2.1.2 急性心衰血流动力学稳定后 现阶段临床指南并未对伊伐布雷定在急性心衰血流动力学稳定后的使用进行推荐。

ETHIC-AHF 研究^[11]是一项前瞻性随机对照研究, 纳入 71 例因急性心衰入院、LVEF $<40\%$ 、入院 24~48 h 后病情稳定、窦性心律、心率 ≥ 70 次/min 的患者, 随机分为 β 受体阻滞剂常规使用组($n=38$)和 β 受体阻滞剂+伊伐布雷定联合治疗组($n=33$), 随访 4 个月~1 年, 分析早期联合 β 受体阻滞剂和伊伐布雷定与仅使用 β 受体阻滞剂对心率、心功能和临床预后的影响。结果显示, 因急性心衰恶化入院患者, 血流动力学稳定后, 在出院前联合伊伐布雷定治疗可显著降低心率、改善 LVEF、降低 BNP 水平。此外, OPTIMIZE 研究^[12]是一个全

球多中心心衰管理项目, 旨在改进指南中推荐的药物治疗方案、提高患者教育以及改进心衰患者出院后的长期管理, 如今此项目已开展于 45 个国家。其中来自哥伦比亚的研究纳入 436 例心衰患者, 出院时平均 LVEF 32%, 其中 94% 的患者接受 β 受体阻滞剂, 42% 的患者出院前联合伊伐布雷定治疗, 观察出院后 30 d 时联合或者不联合伊伐布雷定方案对患者预后的影响。研究结果显示, 急性心衰患者血流动力学稳定后, 在出院前联合伊伐布雷定治疗同样可显著提高 LVEF、改善心功能, 并显著降低心衰失代偿症状和再住院发生率。另一项艾因夏姆斯大学医院的前瞻性随机对照研究^[13], 纳入入住重症监护室治疗的 40 例急性心衰患者, 窦性心律、心率 ≥ 80 次/min, NYHA II~III 级, LVEF $\leq 40\%$, 随机分为单用 β 受体阻滞剂组和单用伊伐布雷定组, 结果显示单用伊伐布雷定在安全性、改善心率、改善心功能与增加运动耐量等方面与单用 β 受体阻滞剂相当。

本共识基于现有临床研究^[11-13]及实践推荐:对于急性心衰患者, 经住院治疗血流动力学稳定后, 当 β 受体阻滞剂暂时无法耐受, 可考虑小剂量(2.5 mg bid)起始使用伊伐布雷定, 并根据患者心率、血压等调整伊伐布雷定的剂量。同时, 及时评估 β 受体阻滞剂的使用时机, 最终达到两者合理的联合使用, 可进一步改善心衰失代偿症状, 降低再住院风险。

2.1.3 心衰易损期 心衰“易损期”是 2015 年 Greene 在 *Nature Reviews Cardiology* 首次提出的概念^[14]。心衰住院患者出院后前 3 个月内死亡率和再入院率分别达 15% 和 30%, 这一出院后早期阶段被定义为“易损期”。《2018 中国心力衰竭诊断和治疗指南》^[5]也首次引用了这一概念。在这一时期, 慢性心衰患者仍然存在心功能差、伴随心衰相关症状以及药物使用未达标和心率控制不佳的问题。临床指南重点针对慢性心衰患者稳定期如何使用伊伐布雷定进行了推荐, 但并未针对慢性心衰患者易损期如何使用伊伐布雷定进行推荐。

SHIFT 研究^[15]易损期亚组分析了 1186 例出院后再住院的患者, 其中 334 例(28%)再住院发生在出院后 3 个月内, 联合伊伐布雷定治疗的患者在 1 个月和 3 个月内的再住院发生率明显减少。OPTIMIZE 研究^[12]同样也证实, 联合使用伊伐布雷定可显著降低心衰患者易损期心衰失代偿症状和再住院率。另有一项易损期的研究, 纳入了 187 例慢性心衰患者, 随机分成 2 组, 一组为标准治疗, 另一组在标准治疗基础上联用伊伐布雷定, 结果显示, 易损期联合伊伐布雷定可显著降低心衰患者 BNP 水平, 改善症状, 提高生活质量, 改善超声心动图参数^[16]。另一项前瞻性、开放标签的临床研究, 纳入了 69 例慢性心衰患者, 分为卡维地洛组($n=36$)和

联合伊伐布雷定组($n=33$),比较2组患者在出院后5个月内的的心率和心功能变化,研究结果显示,联合治疗组患者较单药组心率明显降低,心功能明显改善,同时研究结果显示联合治疗组中 β 受体阻滞剂剂量上调更为显著^[17]。

本共识基于现有临床研究^[15-17]及实践推荐:心衰易损期患者,窦性心律且心率 ≥ 70 次/min,及早联合伊伐布雷定有助于改善心衰患者左心室功能,改善心衰症状,降低心衰患者易损期内再住院风险,并且有利于这一时期内 β 受体阻滞剂剂量上调。

2.2 冠心病

2.2.1 稳定性冠心病 《2018中国稳定性冠心病诊断与治疗指南》^[18]推荐:在慢性稳定性冠心病患者中,如不能耐受 β 受体阻滞剂或 β 受体阻滞剂效果不佳时,窦性心律且心率 >60 次/min的患者可选用伊伐布雷定(II a, B)。《2019 ESC慢性冠状动脉综合征诊断和管理指南》^[19]推荐:在不能耐受或 β 受体阻滞剂存在禁忌,或者 β 受体阻滞剂、CCB、长效硝酸酯类药物不能充分控制心绞痛症状时,建议加用尼可地尔、雷诺嗪、伊伐布雷定或曲美他嗪作为二线治疗,以减少心绞痛发作频率并提高运动耐力(II a)。

ASSOCIATE研究^[20]入选889例稳定性冠心病患者,结果显示 β 受体阻滞剂联合伊伐布雷定抗心肌缺血疗效优于单独应用 β 受体阻滞剂。BEAUTIFUL研究^[21]纳入10 917例LVEF $<40\%$ 的冠心病患者,使用伊伐布雷定患者的致死或非致死性心肌梗死入院风险显著降低36%,冠状动脉血运重建风险显著降低30%。SIGNIFY研究^[22]显示伊伐布雷定能改善心功能正常的冠心病患者相关症状,但研究未达主要终点;而其他大量研究均表明:伊伐布雷定联合 β 受体阻滞剂可有效降低稳定性冠心病患者心率,减少心绞痛发作,降低硝酸酯类药物用量,提高运动耐力,改善患者生活质量^[23-27]。

本共识基于现有临床指南^[18-19]、研究^[20-27]及实践推荐:对于慢性稳定性冠心病患者,在基础抗心绞痛药物使用基础上仍然存在心绞痛症状,窦性心律且心率 >60 次/min,可考虑使用伊伐布雷定改善心肌缺血症状,改善患者生活质量。

2.2.2 急性冠状动脉综合征 中国及欧美临床指南均未对伊伐布雷定在急性冠状动脉综合征中的应用进行推荐。

一项单中心随机临床研究,纳入464例急性下壁ST段抬高型心肌梗死患者,按1:1随机分为伊伐布雷定组和美托洛尔组,伊伐布雷定组入院后即给予伊伐布雷定2.5 mg bid,24 h后加量至5 mg bid,48 h后加量至7.5 mg bid,美托洛尔

组入院后给予美托洛尔25 mg bid起始,48 h后加量至100 mg bid,采用超声心动图和12导联心电图比较两种药物的有效性和安全性。结果显示伊伐布雷定耐受性良好,与美托洛尔疗效相当,并降低房室传导阻滞的风险^[28]。另一项纳入58例ST段抬高型心肌梗死合并心源性休克患者的研究,患者血流动力学稳定后,起始给予伊伐布雷定2.5 mg bid,依据心率和耐受性调整剂量为5 mg bid和7.5 mg bid,结果显示伊伐布雷定组患者心率、血压、NT-proBNP及LVEF显著改善,左室舒张功能明显优于对照组^[29]。国内一项研究纳入了66例急性ST段抬高型心肌梗死的患者,在直接PCI术后12 h使用伊伐布雷定联合 β 受体阻滞剂控制心率,可有效改善心肌梗死患者左室重构,保护心功能,且安全性和耐受性良好^[30]。国外一项临床研究纳入155例前壁ST段抬高型心肌梗死伴左室功能受损患者,研究结果显示,冠状动脉介入术后12 h加用伊伐布雷定可显著降低NT-proBNP水平,改善患者心脏功能^[31]。国外另一项配对队列研究^[32],纳入124例ST段抬高型心肌梗死患者,结果显示,冠状动脉介入术后1~3 h即联合使用伊伐布雷定,显著改善LVEF,提升左室舒张末期容积指数。

本共识基于现有临床研究^[28-32]及实践推荐:

①对于急性冠状动脉综合征患者,窦性心律且心率 ≥ 70 次/min,如存在 β 受体阻滞剂禁忌或不耐受,推荐使用伊伐布雷定控制心率;②对于 β 受体阻滞剂已达到靶剂量,但心率仍 ≥ 70 次/min的急性冠状动脉综合征患者,可考虑联合伊伐布雷定治疗;③急性冠状动脉综合征行冠状动脉介入治疗的患者,如血流动力学状态稳定,可在术后12 h联合使用伊伐布雷定控制心率;如禁忌或不耐受 β 受体阻滞剂,可考虑单独使用伊伐布雷定治疗。

2.3 心律失常

2.3.1 不适当窦性心动过速 不适当窦性心动过速又称IST,是一种至今尚无明确定义的临床综合征,是指当活动或精神紧张时,静息心率过度加快的反应,窦性心律且心率 >100 次/min,而无其他导致心动过速的原因,是一种少见的特殊类型的窦性心动过速。目前临床指南对室上性心动过速患者使用伊伐布雷定进行了推荐,其中《2019 ESC/AEPC室上性心动过速患者管理指南》^[33]推荐:对于有症状的不适当窦性心动过速患者,应当考虑伊伐布雷定单用或与 β 受体阻滞剂联用(II a, B)。《2015 ACC/AHA/HRS成人室上性心动过速患者管理指南》^[34]推荐:对于有症状的不适当窦性心动过速患者,使用伊伐布雷定进行持续治疗是合理的(II a, B)。可以考虑 β 受体阻滞剂与伊伐布雷定联用于不适当的窦性心动过速患者(II b, C)。

一项纳入 21 例不适当窦性心动过速患者的研究显示:伊伐布雷定显著降低患者的静息心率和运动心率,并且改善大部分患者的疲劳、晕厥、体位不耐症、焦虑等与不适当窦性心动过速相关的不适症状,47%的患者得到完全缓解^[35]。另一项纳入 24 例不适当窦性心动过速患者的研究结果表明,伊伐布雷定不仅可以控制患者的心率,还可以改善患者远期生活质量^[36]。Mathew 等^[37]对 9 项小样本前瞻性研究的合并分析显示,伊伐布雷定可有效降低不适当窦性心动过速心率和改善临床症状。

本共识基于现有临床指南^[33-34]、研究^[35-37]及实践推荐:对于有症状的不适当窦性心动过速患者,应考虑伊伐布雷定单用或与 β 受体阻滞剂联用改善患者心动过速相关症状和生活质量。

2.3.2 局灶性房性心动过速 室上性心动过速是最常见的心律失常之一,是异位激动形成的部位或折返环路在希氏束分叉以上的一组快速性心律失常,局灶性房性心动过速属于室上性心动过速中的一种类型。《2019 ESC/AEPC 室上性心动过速患者管理指南》^[33]推荐:可以考虑用伊伐布雷定治疗体位性心动过速综合征;伊伐布雷定联用 β 受体阻滞剂用于局灶性房性心动过速的长期治疗(II b)。

一项纳入 28 例局灶性房性心动过速患者的研究显示,伊伐布雷定可有效终止心动过速并恢复窦性心律,或者将心率控制在 100 次/min 以下^[38]。此外,亦有局灶性房性心动过速病例报道^[39-40]显示了类似结果。

本共识基于现有临床指南^[33]、研究^[38-40]及实践推荐:符合局灶性房性心动过速诊断标准的患者,患者不愿意或条件不允许进行导管消融,导管消融治疗效果不理想,或者使用 β 受体阻滞剂和非二氢吡啶类 CCB 等无法达到满意效果,可以考虑加用伊伐布雷定长期治疗。

2.3.3 体位性心动过速综合征 体位性心动过速综合征是一种与体位变化有明确关系的窦性心动过速,临床特点主要表现为站立时常出现头晕、心悸、震颤、全身乏力、视野模糊等症状,不能耐受运动和疲劳;从卧位转为站立位时,心率加快 ≥ 30 次/min(12~19 岁:心率加快 ≥ 40 次/min)并持续至少 30 s;无直立性低血压。目前针对体位性心动过速综合征尚缺乏有效的治疗措施,也尚无统一的具体治疗方法建议,通常需联合几种治疗手段,建议多学科联合治疗。临床指南未对伊伐布雷定在体位性心动过速综合征中的使用进行推荐。

Ge 等^[41]对 2017 年以前发表的 13 篇伊伐布雷定相关文章进行了系统回顾,包括 2 项前瞻性开放性试验、3 项回顾性队列研究和 8 项病例报道,共计 132 例患者,结果显示:伊伐布雷定显著降低体位性心动过速综合征患者的心率,不影响血压并且

显著缓解各项症状。此后,Ruzieh 等^[42]对 49 例患者的回顾性队列研究显示,78%的患者症状得到明显改善且耐受性良好;Delle Donne 等^[43]对 22 例儿童患者的回顾性研究显示,有 68%的患者症状显著改善。

本共识基于现有临床研究^[41-43]及实践推荐:确诊体位性心动过速综合征的患者,可考虑启用伊伐布雷定,或联合 β 受体阻滞剂使用,以控制心率,改善心动过速相关症状。

2.4 心脏移植术后

临床指南未对伊伐布雷定在心脏移植术后患者中的使用进行推荐。

心脏去神经支配是心脏移植患者术后出现窦性心动过速的主要原因。德国学者针对心脏移植术后患者进行了长期随访并发表了多项研究结果。在纳入 30 例心脏移植术后患者的 12 个月随访研究中,研究者发现心脏移植术后患者使用伊伐布雷定可有效降低心率并且安全性良好,并且有益于改善心脏移植术后患者的左室重构^[44];在 36 个月随访研究中,研究者发现伊伐布雷定可能带来持续的左室重塑获益^[45];5 年随访研究显示,伊伐布雷定显著降低心脏移植患者的心率,改善左室舒张功能,提高 5 年生存率^[46]。其他一些伊伐布雷定在心脏移植术后患者中的临床研究同样提示,伊伐布雷定在此类患者中的使用能够有效降低心率,改善左室功能紊乱状态,提高术后生存率,并且安全有效且耐受性良好^[47-51]。

本共识基于现有临床研究^[44-51]及实践推荐:对于心脏移植术后的患者,可考虑尽早小剂量启用伊伐布雷定,控制心率,根据心率调整伊伐布雷定剂量,改善患者心动过速相关症状,抑制心脏重构,改善心功能,提高患者术后生存率。

2.5 冠状动脉 CTA 检查前的心率预处理

冠状动脉 CTA 是一项用于检查冠状动脉血管是否正常的非侵入性辅助检查。心率过快是影响 CTA 检查成功率和图像质量的主要因素之一。国内外的研究发现,心率控制在 65 次/min 以下时,冠状动脉 CTA 与冠状动脉造影术相比,其诊断管腔狭窄的敏感性可达 99%、特异性达 95%^[52]。目前,临床指南未对伊伐布雷定在拟行冠状动脉 CTA 检查的患者中进行推荐。

多项研究显示:伊伐布雷定可快速、安全、持续降低患者心率^[53-54],为 CTA 操作提供便利并减少放射线照射、提高影像质量,是降低 CTA 检查患者心率药物的潜在更优选择^[55]。一项纳入 8 项随机对照研究、共 1324 例患者的 Meta 分析同样指出,伊伐布雷定可显著减慢心率,且与 β 受体阻滞剂相比,更多患者达到 <65 次/min 目标心率,并且不会降低收缩压或舒张压,可替代 β 受体阻滞剂用于心

率的控制^[56]。另一项新发表的纳入 5955 例冠状动脉 CTA 序贯患者的回顾性研究显示,89% 使用伊伐布雷定方案的患者达到 ≤ 65 次/min 目标心率,显著优于美托洛尔静脉注射组(77%)^[57]。

本共识基于现有临床研究^[53-57]及实践推荐:拟行冠状动脉 CTA 检查的患者,如心率未达到 CT 仪所要求的检查心率,可考虑单独使用伊伐布雷定,或者联合 β 受体阻滞剂控制心率。推荐伊伐布雷定 5 mg bid 提前一天预处理,或 7.5 mg bid 当日预处理。

3 药学实践

3.1 用法用量

伊伐布雷定片以口服方式为主,推荐起始剂量为 5 mg bid。目前国内上市的伊伐布雷定药物剂型是普通片剂,有 5 mg 和 7.5 mg 两个规格可供选择。和食物同服能使药物血浆暴露增加 20%~30%,因此建议在早、晚进餐时服用。

维持剂量应根据患者静息心率调整:①静息心率持续高于 60 次/min,剂量增加至 7.5 mg bid;②心率控制在 50~60 次/min,维持 5 mg bid;③心率 < 50 次/min,或出现心动过缓症状,剂量减少至 2.5 mg bid。

老年(≥ 65 岁)或高龄患者(≥ 75 岁)与总体人群之间未见药动学(AUC 和 C_{max})存在差异^[3,58]。但老年心血管疾病患者往往同时服用多种药物,应考虑可能有药物相互作用问题,因此应以较低的起始剂量(2.5 mg bid)开始给药,必要时调整剂量。

药物漏服的建议:如果漏服或吐药,不需要补服,下次服药时按时按量服用^[57]。

当过量服用伊伐布雷定后,首先停药,如发生严重和长时间的心动过缓、出现晕倒或呼吸困难等严重症状时,应立即就医;对于血流动力学耐受性差的心动过缓患者,对症治疗可以考虑包括静脉注射阿托品、 β 受体激动剂如异丙肾上腺素;如有必要,可进行临时性的心脏电起搏^[58]。

3.2 特殊人群用药注意事项

3.2.1 肾功能不全患者 肾功能不全且肌酐清除率 > 15 mL/min 的患者无需调整剂量;肌酐清除率 < 15 mL/min 的患者临床应用经验有限,建议此类人群谨慎使用伊伐布雷定。血液透析和腹膜透析均不会清除伊伐布雷定^[59],根据患者的心率情况,2.5~7.5 mg bid 治疗,同时严密监测心率,及时调整剂量。

3.2.2 肝功能不全患者 轻度肝功能不全患者无需调整剂量;中度肝功能不全患者无需调整剂量或降低剂量,同时严密监测肝功能;重度肝功能不全患者禁用伊伐布雷定^[58]。伊伐布雷定主要通过肝脏和肠道的 CYP3A4 代谢与清除,与肝功能正常者相比,轻度肝损害(Child Pugh ≤ 7 分)导致血浆

蛋白结合率降低,患者体内非结合型伊伐布雷定升高 26%,非结合型 S18982 升高 2.4 倍。尚无重度肝损害患者的药动学数据^[60],理论上此类患者使用伊伐布雷定后全身暴露量可能明显增加,因此重度肝功能不全患者禁用伊伐布雷定^[3,58]。

3.2.3 儿童患者 目前国内资料显示,18 岁以下儿童用药的有效性和安全性尚不明确。国外资料有用于 6 个月及以上儿童的剂量信息。根据 FDA 说明书:体质量超过 40 kg 的儿童,与成年人用药剂量相似,片剂起始剂量为 2.5~5 mg bid,2 周后根据心率情况调整剂量;年龄 6 个月及以上、体质量低于 40 kg 的儿童患者,口服液起始剂量为 0.05 mg/kg bid 随餐服用,之后每 2 周基于心率调整剂量,调整幅度为 0.05 mg/kg。单次最大剂量为 0.2 mg/kg(6 个月~1 岁)或 0.3 mg/kg(≥ 1 岁),不宜超过 7.5 mg^[58]。

当基于年龄与体质量的剂量滴定方案给药时,年龄 6 个月~18 岁慢性心衰患者的伊伐布雷定及其代谢物药动学特征与成人的药动学特征相似^[58]。伊伐布雷定口服液目前仅在国外上市。在生理状态下,伊伐布雷定水溶性高(10 mg/mL),能快速从片剂中释放,在室温、pH 值较大范围(1~13)和氧化性介质中稳定^[58],在无法获得口服液时,可考虑自行制备后 2 h 内给药,使降解风险降至最低。制备方法如下:使用合适的工具/设备碾碎药片,并将其放入干净的容器中,加入 15~30 mL 水混合均匀即可^[61]。

3.2.4 孕妇及哺乳期妇女 动物研究显示伊伐布雷定具有生殖毒性、胚胎毒性和致畸作用,可分泌至乳汁^[3]。动物研究证实伊伐布雷定可以通过胎盘屏障,可在怀孕小鼠的羊水中被发现^[62]。分泌乳汁的小鼠连续服药 14 d 后,乳汁中伊伐布雷定及其代谢物的浓度是血浆的 1.5~1.8 倍,提示口服伊伐布雷定可以通过乳汁排泄^[58]。育龄妇女在治疗过程中应采取适当的避孕措施,孕妇、哺乳期妇女禁用,需使用伊伐布雷定治疗的妇女应停止哺乳,选择适合的哺育方式^[3,58]。

3.3 药物相互作用注意事项

伊伐布雷定仅通过 CYP3A4 代谢,也是该细胞色素酶的弱抑制剂。伊伐布雷定对 CYP3A4 的其他底物(弱效、中效和强效 CYP3A4 抑制剂)的代谢和血浆浓度没有影响。CYP3A4 的抑制剂和诱导剂,易与伊伐布雷定发生相互作用,对伊伐布雷定代谢和药动学的影响有临床意义^[3,58]。药物相互作用研究证实,CYP3A4 抑制剂增加伊伐布雷定的血浆药物浓度,而 CYP3A4 诱导剂则降低伊伐布雷定的血浆药物浓度。伊伐布雷定血浆药物浓度升高与心动过缓的风险相关。表 5 为可能与伊伐布雷定合并使用的药物及合并用药建议。

表 5 可能与伊伐布雷定合并使用的药物及合并用药建议

Table 5 Suggestions for possible drugs in combination with ivabradine

合并药物	作用机制	建议
强效 CYP3A4 抑制剂		
唑类抗真菌药物(如酮康唑、伊曲康唑)	唑类抗真菌药物(如酮康唑、伊曲康唑)为强效 CYP3A4 抑制剂,会抑制伊伐布雷定及 S18982 的代谢与清除,导致血浆浓度升高。酮康唑(200 mg qd)可使伊伐布雷定的平均血浆暴露量增加 7.7 倍,S18982 的平均血浆暴露量增加 1.3 倍 ^[60] 。	禁止合并使用
大环内酯类抗生素(如克拉霉素、口服红霉素、交沙霉素、泰利霉素)	大环内酯类抗生素(如克拉霉素、口服红霉素、交沙霉素、泰利霉素)为强效 CYP3A4 抑制剂,会抑制伊伐布雷定及 S18982 的代谢与清除,导致血浆浓度升高。交沙霉素(1 g bid)可使伊伐布雷定的平均血浆暴露量增加 7~8 倍,S18982 的平均血浆暴露量增加 1~2 倍 ^[60] 。	禁止合并使用
HIV 蛋白酶抑制剂(如奈非那韦、利托那韦)	HIV 蛋白酶抑制剂(如奈非那韦、利托那韦)为强效 CYP3A4 抑制剂,会抑制伊伐布雷定及 S18982 的代谢与清除,可使伊伐布雷定暴露增加 ^[60] 。	禁止合并使用
中效 CYP3A4 抑制剂		
氟康唑	氟代三唑类抗真菌药为中效 CYP3A4 抑制剂,可使伊伐布雷定暴露量增加 ^[60] 。	静息心率>70 次/min,并且对心率进行监测的情况下,可以考虑伊伐布雷定与中效 CYP3A4 抑制剂氟康唑合并用药,起始剂量为 2.5 mg bid。
西柚汁	西柚汁是 CYP3A4 的抑制剂,伊伐布雷定与西柚汁同服会导致伊伐布雷定的暴露量增加 2 倍,S18982 的平均血浆暴露量增加 1~2 倍 ^[60] 。	避免合并使用
地尔硫草	地尔硫草是非二氢吡啶类 CCB。在健康志愿者和患者中进行的相互作用研究显示,与地尔硫草合并使用时,可导致伊伐布雷定的暴露量增加(AUC 增加 2~3 倍),活性代谢物 S18982 暴露增加(AUC 增加 1.2 倍) ^[60] ,以及心率额外降低 5 次/min。	禁止合并使用
维拉帕米	维拉帕米是非二氢吡啶类 CCB。在健康志愿者和患者中进行的相互作用研究显示,伊伐布雷定与具有降低心率作用的维拉帕米合并使用时,可导致伊伐布雷定的暴露量增加(AUC 增加 2 倍),S18982 暴露量增加(AUC 增加 1.5 倍) ^[60] ,以及心率额外降低 5 次/min。	禁止合并使用
CYP3A4 诱导剂		
利福平、巴比妥类、苯妥英、贯叶金丝桃	常见的 CYP3A4 诱导剂包括利福平、巴比妥类、苯妥英等,会降低伊伐布雷定的暴露和活性 ^[58] 。贯叶金丝桃也是 CYP3A4 诱导剂,降低伊伐布雷定的暴露和活性 ^[58] 。连续服用贯叶金丝桃(300 mg, tid)14 d 后,伊伐布雷定 10 mg 与贯叶金丝桃合用时,伊伐布雷定和活性代谢产物 S18982 的 AUC 显著降低(伊伐布雷定 114 ng·h/mL vs 43.7 ng·h/mL, $P<0.01$; S18982 56.2 ng·h/mL vs 38.3 ng·h/mL, $P<0.01$) ^[63] 。	与具有 CYP3A4 诱导作用的药物合并使用时,可能需要对伊伐布雷定的剂量进行调整,建议适当增加剂量。在伊伐布雷定治疗期间应限制贯叶金丝桃的摄入。
延长 QT 间期的药物		
心血管药物(如奎尼丁、丙吡胺、苄普地尔、索他洛尔、伊布利特、胺碘酮);非心血管类药物(如匹莫齐特、齐拉西酮、舍吡喹、甲氟喹、卤泛群、喷他脞、注射用红霉素)	对于使用 QT 间期延长药物的患者,伊伐布雷定导致的心率减慢可加重其 QT 间期延长,继而引发严重心律失常,特别是尖端扭转型室性心动过速。有研究显示,伊伐布雷定 5 mg bid, QT 间期 ≥ 500 ms 的发生率为 1.2%,伊伐布雷定 7.5 mg bid, QT 间期 ≥ 500 ms 的发生率为 1.6% ^[64] ,整体发生率较低。	不推荐与延长 QT 间期的药物合并使用。如果有必要合并用药时,须对心电图进行严密监测。
排钾利尿剂		
噻嗪类利尿剂、髓祥利尿剂	噻嗪类利尿剂和髓祥利尿剂等排钾利尿剂易导致低钾血症,低钾血症会增加心律失常的危险。伊伐布雷定可能会引发心动过缓,低钾血症和心动过缓的联合作用是发生严重心律失常的易感因素,特别是长 QT 综合征(不论先天性或药物诱发性)的患者。动物研究证实,在低血钾的情况下, β 受体阻滞剂的基础上联合伊伐布雷定治疗,尖端扭转型室性心动过速的发生率增加 20% ^[65] 。	合并用药需慎重,尤其是与大剂量排钾利尿剂和 β 受体阻滞剂合用时,应监测心电图和 QT 间期延长现象。
其他常见合并用药		
质子泵抑制剂、西地那非、HMG CoA 还原酶抑制剂、二氢吡啶类 CCB、地高辛、华法林、ACEI/ARB、MRA、硝酸酯类药物、贝特类降脂药、口服降糖药、抗血小板药物	非 CYP3A4 抑制剂或诱导剂,对心率无影响	无需调整剂量

3.4 药物不良反应的识别与应对

近 45 000 例患者参与伊伐布雷定的临床研究,研究期间报告的不良反应涉及多个器官和系统。最常见的不良反应为闪光现象和心动过缓,为

剂量依赖性,其与伊伐布雷定的药理作用有关。其中较为常见且需要重点关注的不良反应及其应对措施建议见表 6。

表 6 伊伐布雷定常见不良反应及其应对措施建议
Table 6 Common adverse reactions and countermeasures of ivabradine

不良反应名称	发生率	诱发机制	应对措施建议
闪光现象(光幻视)	很常见 (14.5%) ^[66]	在诱发条件下(如光亮度快速改变),伊伐布雷定对视网膜 I _h 电流(与心脏的 I _f 电流相似)的部分抑制导致患者偶尔出现光幻视,表现为视野的局部区域内出现短暂的光亮度增强。	伊伐布雷定治疗期间出现闪光现象一般无需调整剂量。
头痛和头晕	常见 (5.6%) ^[67]	可能与心动过缓后伴随心脏射血量减少、脑部供血不足有关。	如果患者静息心率持续低于 50 次/min,或者出现与心动过缓有关的症状(如头晕、乏力或低血压),应将 7.5 mg 或 5 mg bid 的剂量下调至下一个较低的剂量;减量后症状仍未缓解则须停药。
心动过缓	常见 (3.3%) ^[66]	伊伐布雷定选择性、特异性抑制窦房结 I _f 电流,从而减慢心率,剂量过大或联合使用其他对心率有影响的药物时易引起心动过缓。另外,伊伐布雷定可能导致 HCN 通道结合位点功能障碍或异常表达,从而抑制离子通道或肌浆网系统。	如果患者静息心率持续低于 50 次/min,或者出现与心动过缓有关的症状,应将 7.5 mg 或 5 mg bid 的剂量下调至下一个较低的剂量;如果心率持续低于 50 次/min 或心动过缓症状持续存在,则须停药。
一度房室传导阻滞	常见 (不超过 2%) ^[64]	伊伐布雷定主要作用于窦房结,对房室传导无明显影响。一度房室传导阻滞通常无症状,大多为暂时性的,可迅速消失或经过一段时间后消失。	一度房室传导阻滞患者无需调整剂量,如果存在二~三度房室传导阻滞,建议停用该药 ^[68] 。
室性期前收缩	常见 (1.9%) ^[9]	可能是伊伐布雷定抑制窦房结节律,导致窦房结冲动尚未抵达心室之前,由心室中的任何一个部位或室间隔的异位节律点提前发出电冲动引起心室的除极。	使用伊伐布雷定治疗期间出现室性期前收缩无需调整剂量。
心房颤动	常见 (5.34%) ^[69]	可能原因是心率减慢后,心房不应期延长,不应期离散度增加,易于受到外来刺激(房性期前收缩)后诱发心房颤动。此外,心率减慢后,窦房结对异位节律点的超速抑制作用减弱,可能间接导致房性期前收缩的数量增加。	应用伊伐布雷定后,如发生心房颤动,应重新评估药物治疗方案。
血压控制不佳	常见 (8.9%) ^[66]	一方面与改善心功能、增加射血分数有关,另一方面也可能与降低心率导致交感神经激活引起血压升高有关。	轻度血压升高无需调整剂量,应严密监测血压是否进一步升高。如果血压持续升高应考虑联合其他降压药物。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突

本专家共识与《中国医院药学杂志》2021 年 41 卷 10 期共同发布

《伊伐布雷定临床与药学实践专家共识》编写组

编写组长:张 玉

编写组成员名单(按姓氏拼音排序):

卞晓岚(上海交通大学医学院附属瑞金医院)

陈 孝(中山大学附属第一医院)

陈牧雷(首都医科大学附属北京朝阳医院)

陈耀龙(兰州大学健康数据科学研究院)

程 翔(华中科技大学同济医学院附属协和医院)

董亚琳(西安交通大学第一附属医院)

高 申(海军军医大学第一附属医院)

郭玉全(济宁市第一人民医院)

韩 勇(华中科技大学同济医学院附属协和医院)

何兆初(广州医科大学第一附属医院)

胡晓晟(浙江大学医学院附属第一医院)

- 蒋学俊(武汉大学人民医院)
 廖玉华(华中科技大学同济医学院附属协和医院)
 林 阳(首都医科大学附属北京安贞医院)
 刘皋林(上海交通大学附属第一人民医院)
 刘高峰(哈尔滨医科大学附属第二医院)
 刘向红(山东大学齐鲁医院)
 卢晓阳(浙江大学医学院附属第一医院)
 吕迁洲(复旦大学附属中山医院)
 吕永宁(华中科技大学同济医学院附属协和医院)
 缪丽燕(苏州大学附属第一医院)
 史 琛(华中科技大学同济医学院附属协和医院)
 史凯蕾(复旦大学附属华东医院)
 隋忠国(青岛大学附属医院)
 田 庄(北京协和医院)
 王静林(华中科技大学同济医学院附属协和医院)
 王振兴(江苏省中医院)
 武新安(兰州大学第一医院)
 夏培元(陆军军医大学第一附属医院)
 徐 琰(四川大学华西医院)
 颜小峰(浙江大学医学院附属第二医院)
 杨 敏(广东省人民医院)
 袁 璟(华中科技大学同济医学院附属协和医院)
 苑海涛(山东省立医院)
 曾 芳(华中科技大学同济医学院附属协和医院)
 张毕奎(中南大学湘雅二医院)
 张晓坚(郑州大学第一附属医院)
 张 玉(华中科技大学同济医学院附属协和医院)
 赵荣生(北京大学第三医院)
 周 莹(华中科技大学同济医学院附属协和医院)

审核组成员名单(按姓氏拼音排序):

- 敖海莲(和睦家医疗集团)
 陈剑鸿(中国人民解放军陆军特色医学中心)
 陈世才(首都医科大学附属北京潞河医院)
 陈维红(山西白求恩医院)
 丛洪良(天津市胸科医院)
 崔一民(北京大学第一医院)
 董得时(大连医科大学第一附属医院)
 杜 光(华中科技大学同济医学院附属同济医院)
 冯 欣(北京妇产医院)
 高传玉(阜外华中心血管病医院)
 郭 澄(上海交通大学附属第六人民医院)
 韩方璇(海南省人民医院)
 侯锐钢(山西医科大学第二医院)
 胡 欣(北京医院)
 胡建新(江西省人民医院)
 黄品芳(福建医科大学附属第一医院)
 黄振光(广西医科大学第一附属医院)
 贾乐川(宁夏医科大学总医院)
- 李国辉(中国医科院肿瘤医院)
 李朋梅(中日友好医院)
 李新立(江苏省人民医院)
 李正翔(天津医科大学总医院)
 李智平(复旦大学附属儿科医院)
 刘 班(同济大学附属上海市第十人民医院)
 卢海儒(青海省人民医院)
 马 娟(昆明市第一人民医院)
 马满玲(哈尔滨医科大学附属第一医院)
 马瑞莲(内蒙古医科大学附属医院)
 潘静薇(上海交通大学附属第六人民医院)
 邱 峰(重庆医科大学附属第一医院)
 沈爱宗(中国科学技术大学附属第一医院)
 宋燕青(吉林大学第一医院)
 索郎欧珠(西藏自治区第二人民医院)
 童荣生(四川省人民医院)
 王家伟(北京同仁医院)
 王建华(新疆医科大学第一附属医院)
 文爱东(第四军医大学西京医院)
 吴东方(武汉大学中南医院)
 吴延庆(南昌大学第二附属医院)
 谢 娟(贵州省人民医院)
 徐贵丽(成都军区昆明总医院)
 徐 验(中国医学科学院阜外医院深圳医院)
 许杜鹃(安徽医科大学第一附属医院)
 姚 毅(江苏省中医院)
 尹东锋(新疆军区总医院)
 于 倩(吉林大学中日联谊医院)
 泽 碧(西藏自治区人民医院)
 曾和松(华中科技大学同济医学院附属同济医院)
 翟所迪(北京大学第三医院)
 张 波(北京协和医院)
 张 健(上海交通大学医学院附属新华医院)
 张 兰(首都医科大学宣武医院)
 张 波(大连医科大学附属第一医院)
 张惠娟(天津市人民医院)
 张伶俐(四川大学华西第二医院)
 张 庆(四川大学华西医院)
 张 彦(福建医科大学附属福州市第一医院)
 张艳华(北京肿瘤医院)
 张志清(河北医科大学第二医院)
 赵志刚(北京天坛医院)
 肇丽梅(中国医科大学第二临床学院)
 周五生(南华大学附属第二医院)
 左笑丛(中南大学湘雅三医院)

参考文献

- [1] DiFrancesco D. The role of the funny current in pacemaker activity[J]. Circ Res, 2010, 106(3):434-446.

- [2] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会.心力衰竭合理用药指南(第2版)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2019,11(7):1-78.
- [3] 伊伐布雷定中国说明书.核准日期:2017年9月12日.
- [4] Pereira-Barretto AC. Cardiac and Hemodynamic Benefits: Mode of Action of Ivabradine in Heart Failure [J]. *Adv Ther*, 2015, 32(10):906-919.
- [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] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(27):2129-2200.
- [7] 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]. *Circulation*, 2017, 136(6):e137-e161.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Guzman M, Gomez R, Romero SP, et al. Prognosis of heart failure treated with digoxin or with ivabradine: A cohort study in the community [J]. *Int J Clin Pract*, 2018, 72(11):e13217.
- [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] Saldarriaga CI, Gonzalez G, Navarrete S, et al. Effect of ivabradine in the vulnerable phase: results from de optimize Colombia project [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(S1):231.
- [13] Othman K, Mostafa M, Yosef AE, et al. Safety and efficacy of off-label use of ivabradine in patients with acute heart failure [J]. *J Saudi Heart Assoc*, 2019, 31(4):179-187.
- [14] Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, et al. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(4):220-229.
- [15] Komajda M, Tavazzi L, Swedberg K, et al. Chronic exposure to ivabradine reduces readmissions in the vulnerable phase after hospitalization for worsening systolic heart failure: a post-hoc analysis of SHIFT [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(9):1182-1189.
- [16] Raja DC, Kapoor A, Sinha A, et al. Heart rate manipulation in dilated cardiomyopathy: Assessing the role of Ivabradine [J]. *Indian Heart J*, 2018, 70(2):246-251.
- [17] Bagriy AE, Schukina EV, SamoiloVA OV, et al. Addition of ivabradine to β -blocker improves exercise capacity in systolic heart failure patients in a prospective, open-label study [J]. *Adv Ther*, 2015, 32(2):108-119.
- [18] 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.
- [19] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(3):407-477.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Koester R, Kaehler J, Ebelt H, et al. Ivabradine in combination with beta-blocker therapy for the treatment of stable angina pectoris in every day clinical practice [J]. *Clin Res Cardiol*, 2010, 99(10):665-672.
- [26] Werdan K, Ebelt H, Nuding S, et al. Ivabradine in combination with beta-blocker improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: results from the ADDITIONS study [J]. *Clin Res Cardiol*, 2012, 101(5):365-373.

- [27] Glezer M, Vasyuk Y, Karpov Y. Efficacy of Ivabradine in Combination with Beta-Blockers Versus Uptitration of Beta-Blockers in Patients with Stable Angina (CONTROL-2 Study) [J]. *Adv Ther*, 2018, 35(3): 341-352.
- [28] Priti K, Ranwa BL, Gokhroo RK, et al. Ivabradine vs metoprolol in patients with acute inferior wall myocardial infarction-" Expanding arena for ivabradine" [J]. *Cardiovasc Ther*, 2017, 35(4).
- [29] 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.
- [30] 张文颖, 徐验, 钟新波, 等. 伊伐布雷定早期应用对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者左心室重构影响的探索性研究 [J]. *中华心力衰竭和心肌病杂志*, 2020, 04(2): 92-97.
- [31] Fasullo S, Cannizzaro S, Maringhini G, et al. Comparison of ivabradine versus metoprolol in early phases of reperfused anterior myocardial infarction with impaired left ventricular function: preliminary findings [J]. *J Card Fail*, 2009, 15(10): 856-863.
- [32] Gerbaud E, Montaudon M, Chasseraud W, et al. Effect of ivabradine on left ventricular remodelling after reperfused myocardial infarction: A pilot study [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2014, 107(1): 33-41.
- [33] Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(5): 655-720.
- [34] Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [J]. *Circulation*, 2016, 133(14): e506-574.
- [35] Cappato R, Castelvécchio 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.
- [36] 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.
- [37] Mathew ST, Po SS, Thadani U. Inappropriate sinus tachycardia-symptom and heart rate reduction with ivabradine: A pooled analysis of prospective studies [J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(2): 240-247.
- [38] Banavalikar B, Shenthathar J, Padmanabhan D, et al. Clinical and Electrophysiological Correlates of Incessant Ivabradine-Sensitive Atrial Tachycardia [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2019, 12(8): e007387.
- [39] Meles E, Carbone C, Maggolini S, et al. A case of atrial tachycardia treated with ivabradine as bridge to ablation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2015, 26(5): 565-568.
- [40] Bohora S, Lokhandwala Y, Parekh P, et al. Reversal of tachycardiomyopathy due to left atrial tachycardia by ivabradine [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22(3): 340-342.
- [41] Gee ME, Watkins AK, Brown JN, et al. Ivabradine for the Treatment of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: A Systematic Review [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2018, 18(3): 195-204.
- [42] Ruzieh M, Sirianni N, Ammari Z, et al. Ivabradine in the treatment of postural tachycardia syndrome (POTS), a single center experience [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2017, 40(11): 1242-1245.
- [43] Delle Donne G, Rosés Noguera F, Till J, et al. Ivabradine in Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: Preliminary Experience in Children [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2018, 18(1): 59-63.
- [44] Doesch AO, Ammon K, Konstandin M, et al. Heart rate reduction for 12 months with ivabradine reduces left ventricular mass in cardiac allograft recipients [J]. *Transplantation*, 2009, 88(6): 835-841.
- [45] Doesch AO, Mueller S, Erbel C, et al. Heart rate reduction for 36 months with ivabradine reduces left ventricular mass in cardiac allograft recipients: a long-term follow-up study [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2013, 7: 1323-1328.
- [46] Rivinius R, Helmschrott M, Rahm AK, et al. Five-year results of heart rate control with ivabradine or metoprolol succinate in patients after heart transplantation [J]. *Clin Res Cardiol*, 2020.
- [47] Lage-Gallé E, Romero-Rodríguez N, Nevado-Portero J, et al. Safety and effectiveness of ivabradine after cardiac transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(8): 3191-3192.
- [48] Doesch AO, Celik S, Ehlermann P, et al. Heart rate reduction after heart transplantation with beta-blocker versus the selective If channel antagonist ivabradine [J]. *Transplantation*, 2007, 84(8): 988-996.
- [49] Kurpesa M, Trzos E, Wierzbowska-Drabik K, et al. Ivabradine as a heart rate-lowering agent in a patient with end-stage renal failure after heart transplantation [J]. *Kardiologia Pol*, 2010, 68(6): 684-686.
- [50] 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.
- [51] Zhang R, Bobylev D, Stiefel P, et al. Lasting reduction

- of heart transplant tachycardia with ivabradine is effective and well tolerated: results of 48-month study [J]. *Clin Res Cardiol*, 2012, 101(8): 631-636.
- [52] 费舒扬, 邢娜, 裘毅刚, 等. 依伐布雷定在冠状动脉 CT 检查中应用的 Meta 分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(2): 159-163.
- [53] Celik O, Atasoy MM, Ertürk M, et al. Single dose ivabradine versus intravenous metoprolol for heart rate reduction before coronary computed tomography angiography (CCTA) in patients receiving long-term calcium channel-blocker therapy [J]. *Acta Radiol*, 2014, 55(6): 676-681.
- [54] Cademartiri F, Garot J, Tendera M, et al. Intravenous ivabradine for control of heart rate during coronary CT angiography: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2015, 9(4): 286-294.
- [55] Adile KK, Kapoor A, Jain SK, et al. Safety and efficacy of oral ivabradine as a heart rate-reducing agent in patients undergoing CT coronary angiography [J]. *Br J Radiol*, 2012, 85(1016): e424-e428.
- [56] Qiu S, Shi S, Ping H, et al. Efficacy of Ivabradine versus β -Blockers for Heart Rate Reduction during Computed Tomography Coronary Angiography: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. *Cardiology*, 2016, 135(3): 133-140.
- [57] Guler EC, Yam Y, Jia K, et al. Effectiveness of point-of-care oral ivabradine for cardiac computed tomography [J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2020.
- [58] 伊伐布雷定美国 FDA 说明书. 核准日期: 2019 年 4 月.
- [59] Ashley C, Currie A. *The Renal Drug Handbook* [M]. 3rd ed. UK: Radcliffe Publishing Ltd, 2009: 404-404.
- [60] Internal data: CLINICAL PHARMACOLOGY AND BIOPHARMACEUTICS REVIEW (S). Reference ID: 3730050.
- [61] The International Pharmacopoeia: Liquid preparations for oral use. 2019.
- [62] Kockova R, Svatunkova J, Novotny J, et al. Heart rate changes mediate the embryotoxic effect of antiarrhythmic drugs in the chick embryo [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304(6): H895-902.
- [63] Portolés A, Terleira A, Calvo A, et al. Effects of Hypericum perforatum on ivabradine pharmacokinetics in healthy volunteers: an open-label, pharmacokinetic interaction clinical trial [J]. *J Clin Pharmacol*, 2006, 46(10): 1188-1194.
- [64] Savelieva I, Camm J. Comparison of the effects of a selective If current inhibitor ivabradine and atenolol on the QT interval in patients with coronary artery disease [J]. *Heart Rhythm*, 2005, 2(5): S145-S146.
- [65] Frommeyer G, Weller J, Ellermann C, et al. Ivabradine Aggravates the Proarrhythmic Risk in Experimental Models of Long QT Syndrome [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2019, 19(2): 129-135.
- [66] Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9744): 886-894.
- [67] European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human European Public Assessment Report (EPAR), Procoralan [online]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/procoralan>.
- [68] Iliuta L, Rac-Albu M. Ivabradine Versus Beta-Blockers in Patients with Conduction Abnormalities or Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery [J]. *Cardiol Ther*, 2014, 3(1-2): 13-26.
- [69] Tanboga İH, Topçu S, Aksakal E, et al. The Risk of Atrial Fibrillation With Ivabradine Treatment: A Meta-analysis With Trial Sequential Analysis of More Than 40000 Patients [J]. *Clin Cardiol*, 2016, 39(10): 615-620.

(收稿日期: 2021-02-08)