

- polyol pathway in the early neuroretinal apoptosis and glial changes induced by diabetes in the rat[J]. Diabetes, 2003,52(2):506-511.
- [6] Xu Z, Yang H, Zhou M, et al. Inhibitory effect of total lignan from fructus arctii on aldose reductase[J]. Phyt Res, 2010,24(3):472-473.
- [7] 王海颖,陈以平. 牛蒡子提取物对糖尿病大鼠作用机制的实验研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2004,5(7):379-383.
- [8] 王海颖,陈以平. 牛蒡子及其提取物对大鼠肾皮质糖基化终产物的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2004,18(3):48-51.
- [9] 王桂霞,李汶娟,王秀军,等. 牛蒡子对糖尿病大鼠蛋白非酶糖化的影响及对糖尿病神经病变的防治作用[J]. 医学信息:下旬刊, 2010(1):49-50.
- [10] Hardie DG. AMP-activated protein kinase-an energy sensor that regulates all aspects of cell function[J]. Genes Dev, 2011,25(18):1895-1908.
- [11] Carling D, Mayer FV, Sanders MJ, et al. AMP-activated protein kinase:nature's energy sensor[J]. Nat Chem Biol, 2011,7(8):512-518.
- [12] 王海颖,朱戎,邓跃毅,等. 牛蒡子提取物对糖尿病大鼠肾脏蛋白激酶 C 活性作用的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2002,8(3):47-49.
- [13] Pokharel YR, Liu QH, Oh JW, et al. 4-Hydroxykobusoin inhibits the induction of nitric oxide synthase by inhibiting NF- κ B and AP-1 activation[J]. Biol Pharm Bull, 2007,30(6):1097-1101.
- [14] Hyam SR, Lee IA, Gu W, et al. Arctigenin ameliorates inflammation in vitro and in vivo by inhibiting the PI3K/AKT pathway and polarizing M1 macrophages to M2-like macrophages[J]. Eur J Pharmacol, 2013,708(1/3):21-29.
- [15] Zhao F, Wang L, Liu K. In vitro anti-inflammatory effects of arctigenin, a lignan from arctium lappa L through inhibition on iNOS pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2009,122(3):457-462.
- [16] Kim BH, Hong SS, Kwon SW, et al. Diarctigenin, a lignan constituent from arctium iappa, down-regulated zymosan-induced transcription of inflammatory genes through suppression of DNA binding ability of nuclear factor- κ B in macrophages[J]. J Pharmacol Exper Ther, 2008,327(2):393-401.
- [17] 卢来春,周世文. 牛蒡子苷分离,纯化及其对实验性糖尿病大鼠血管内皮细胞保护机制的初步探讨[D]. 重庆:第三军医大学, 2007.
- [18] 杨明正,张小如. 牛蒡子改善糖尿病大鼠肾脏病变机制的探讨[J]. 海峡药学, 2009,21(12):49-50.
- [19] 王海颖,陈以平. 牛蒡子提取物减轻糖尿病大鼠肾脏病变的机理研究[J]. 中医学杂志, 2004,22(7):1250-1252.
- [20] 贺学林,章素云,陈以平. 牛蒡子防治 STZ 糖尿病大鼠早期肾脏病变的实验研究[J]. 浙江中医杂志, 2003,38(2):88-90.
- [21] 鞠家星,徐朝晖,冯怡. 牛蒡子总木脂素对自发性糖尿病大鼠肾脏病变的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2012,31(7):397-401.
- [22] 蔡景英,王育斌,李华,等. 牛蒡子对糖尿病大鼠肾组织基质细胞衍生因子 1 表达的影响[J]. 武汉大学学报:医学版, 2010,6:12.
- [23] Lu L, Zhou W, Li Z, et al. Effects of arctiin on streptozotocin-induced diabetic retinopathy in sprague-dawley rats[J]. Plan Med, 2012,78(12):1317-1323.
- [24] 刘冬恋,莫正纪,马松涛,等. 牛蒡子苷对糖尿病肾病大鼠肾小球滤过屏障损伤的保护作用[J]. 华西药学杂志, 2011,26(6):536-539.
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.21.049

(收稿日期:2014-02-25 修回日期:2014-03-22)

伊伐布雷定治疗心力衰竭的研究进展

尚亚东¹综述,张家美^{2△}审校

(1. 蚌埠医学院,安徽蚌埠 233004;2. 上海市中西医结合医院心内科 200082)

关键词:心力衰竭;伊伐布雷定; β -受体阻滞剂

中图分类号:R541.6

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)21-2815-03

目前,越来越多的证据发现,心率是一个非常重要和独立的影响心血管疾病预后的因素。心动过速往往被认为对心肌有直接的不利影响。随着 2012 年欧洲心力衰竭指南的颁布,控制心力衰竭患者的心率成为了大家治疗心力衰竭的又一个关注的切入点,而伊伐布雷定作为一种单纯降低心率的 If 离子通道抑制剂受到大家的关注;同样, β -受体阻滞剂在治疗心力衰竭的过程中也能够减慢患者的心率。本文仅从伊伐布雷定的作用机制及临床证据与 β -受体阻滞剂进行对比,来探讨伊

伐布雷定在心力衰竭治疗中的可能性。

1 作用机制

1.1 伊伐布雷定的作用机制 心脏的细胞包括自律心肌细胞和工作心肌细胞,前者包括窦房结、房室交界、所有的传导束和普肯耶纤维系统;后者包括组成心房和心室壁的细胞。正常情况下,窦房结的自律心肌细胞决定着心脏的搏动频率。窦房结细胞的舒张期自动除极化作用的机制与 Ik 通道、If 通道、ICaT 通道、ICaL 通道等的开放与关闭有关。If 通道是一种超极化

激活的阳离子通道,该通道允许钠离子和钾离子通过,因此 If 电流是一种内向钠离子流和外向钾离子流的混合离子流,但以钠离子内流为主。If 通道开放时表现为内向电流,引起自律细胞的自动除极,它决定舒张期除极化曲线趋向于阈电位的斜率,即 If 电流越大,舒张期动作电位上升的斜率越大,越早到达阈电位,下一次除极来的越早。

伊伐布雷定是一个窦房结 If 电流选择性特异性抑制剂,从细胞内侧进入“开放性”If 通道的核心,到达作用的结合位点,降低 If 通道的开放数量,阻滞 If 离子流的跨膜运动,减慢舒张期动作电位上升的斜率,延长静息电位到阈电位的时程从而使下一次除极来得较晚,减慢窦房结的自律性来达到减低心力衰竭患者的心率^[1]。使用伊伐布雷定可以使患者的心率减慢来减低心肌氧耗量。

1.2 β -受体阻滞剂的作用机制 人体内 β 受体分布广泛,在心肌细胞上主要是 β_1 受体分布, β_1 受体被激动引起心率和心肌收缩力增加。心力衰竭患者体内的交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的激活,导致 β_1 受体激活,从而使患者的心率及氧耗量增加;使用 β -受体阻滞剂能够阻断 β_1 受体激活,拮抗过量儿茶酚胺对心脏的毒性作用,防止过量儿茶酚胺所导致的大量钙离子内流,并减轻由此导致的大量能量消耗与线粒体损伤,避免心肌细胞坏死;改善心肌重构;减少肾素释放,抑制 RAAS,防止高浓度 Ang II 对心脏的损害;上调心肌 β 受体的数量,恢复其信号转导能力;改善 β 受体对儿茶酚胺的敏感性。

1.3 伊伐布雷定与 β -受体阻滞剂比较 伊伐布雷定和 β -受体阻滞剂虽然其作用的机制与位点不同,但是在控制心率的作用上,伊伐布雷定并不逊色于 β -受体阻滞剂,这点已经得到了动物实验的证明^[2],同样有临床实验证明了伊伐布雷定可剂量依赖性降低患者静息和运动心率^[3]。Carom^[4]通过研究发现:伊伐布雷定可以剂量依赖性地降低心率,但对 QTc、PR、QRS 间期没有作用,也不影响心房、房室结、希氏束、浦肯野纤维系统、心室的传导性和不应期等参数,比 β -受体阻滞剂的影响小。同时目前单病种的疾病越来越少,大多数都合并一种或几种其他的疾病,这样在使用药物的过程中就存在着矛盾,例如当患者出现呼吸系统疾病或者有使用 β -受体阻滞剂的禁忌证时,就可以使用伊伐布雷定来代替 β -受体阻滞剂使用^[5]。Parakh 等^[6]通过实验研究发现:伊伐布雷定可以比阿替洛尔更有效的控制心率。在安全性方面,伊伐布雷定作为 If 通道特异阻断剂没有 β -受体阻滞剂显著降低血压的作用,这点同样通过临床实验得到了验证^[7-9]。

2 心力衰竭治疗的临床证据

2.1 伊伐布雷定治疗心力衰竭证据 在 2012 年欧洲颁布的心力衰竭治疗指南中明确表明:伊伐布雷定是抑制窦房结通道的一种药物,其惟一已知的药理作用是减缓患者窦性心律。2008 年公布的一项随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究^[10],纳入了 10 917 例患有冠状动脉疾病且左心室射血分数小于 40% 的患者,随机分入伊伐布雷定治疗组和安慰剂对照组,主要观察心血管意外等复合终点,结果表明在窦性心律大于或等于 70 次/分患者的亚组分析中,伊伐布雷定对于复合终点无明显显著影响,但是有下降趋势。根据该结论再次进行了 SHIFT 研究^[11],并将结果发表在 2010 年的柳叶刀杂志上。SHIFT 研究纳入了 6 588 例患者(按照 NYHA 分级为 II~IV 级,窦性心律大于或等于 70 次/分且左室射血分数小于或等于 35%),同时这些患者因心力衰竭入院治疗。随机分到伊伐布雷定治疗

组或者安慰剂对照组,并进行跟踪随访,发现伊伐布雷定组的首要终点事件(心血管死亡)的发生率和心力衰竭的再住院率明显低于对照组。研究结果表明:窦性心律大于或等于 70 次/分的心力衰竭患者的并发症发生率在使用伊伐布雷定后可以明显下降。2011 年 SHFIT 研究又公布了两个亚组的研究结果表明伊伐布雷定能够降低左室收缩末期容积与舒张末期容积,能够改善心力衰竭患者的生活质量^[12-13]。故伊伐布雷定在新的欧洲治疗指南中为二线用药,当有使用 β -受体阻滞剂和 ACEI 的禁忌证时可以考虑使用伊伐布雷定。

2.2 β -受体阻滞剂治疗心力衰竭证据 心力衰竭患者交感神经长期处于代偿性兴奋状态,因而其血中儿茶酚胺浓度明显升高,易诱发心肌细胞凋亡。 β -受体阻滞剂可以针对心肌细胞损伤所致的心肌纤维化及能量利用障碍,做到阻断心力衰竭时心肌对高浓度儿茶酚胺的过度反应,保护心肌细胞免受伤害,改变心力衰竭时心肌 β 受体密度,上调心肌细胞的 β 受体并恢复其敏感性,降低心肌容量负荷和工作负荷,同时具有减慢心率,降低血压,使肥厚的心肌逆转,降低室壁张力,增加心室顺应性,降低心肌耗氧量的作用。有几项大型临床实验入选了近 9 000 例患者进行研究发现选择性和非选择性 β -受体阻滞剂均能降低心力衰竭患者的病死率^[14-16]。在我国的心力衰竭指南中指出: β -受体阻滞剂应该尽早应用,且终身服用,除非有禁忌证或不能耐受。在 2012 年的欧洲心力衰竭指南中 β -受体阻滞剂使用证据为 IA。

3 展望

目前的心力衰竭治疗中,使用 β -受体阻滞剂已经成为国内外公认的共识:对于 NYHA 分级为 II~IV 级、病情稳定及心力衰竭 B 阶段、无症状心力衰竭或 NYHA I 级但左室射血分数小于 40% 的患者均需要使用 β -受体阻滞剂。对于使用 β -受体阻滞剂后心率仍大于 70 次/分或者使用 β -受体阻滞剂有禁忌证的患者可以考虑使用伊伐布雷定来进行心率控制。 β -受体阻滞剂作为心力衰竭治疗的一线药物其作用能够逆转心室重构作用,这一点,伊伐布雷定的临床研究也同时得到了证明:伊伐布雷定可扭转冠心病患者的左室重构和左心室收缩功能不全^[17],该研究只是从入组的患者临床指标得出该观点,但是没有更多的有效分子生物学的证据证明该观点。最新研究表明心率大于 70 次/分的心力衰竭患者使用伊伐布雷定减慢心率的以后,If 离子通道抑制剂有更多的有益于心脏的影响来改善心力衰竭患者的远期表现^[18],但作用机制仍没有明确。对于伊伐布雷定的研究仍在继续,虽然机制仍未明确,但从目前的相关证据来看,伊伐布雷定在心力衰竭治疗方面提了一个新型抗心力衰竭方案的可能性^[19],在患者使用 β -受体阻滞剂等减低心率药物后仍未能有效控制心率的情况下可以使用伊伐布雷定。但是在临床工作中,If 离子通道抑制剂是否能代替 β -受体阻滞剂作为第一选择,或者说当使用 β -受体阻滞剂的同时加入伊伐布雷定来联合控制心率结果会怎样,有实验证明了这点:在伊伐布雷定单独或联合卡维地洛比单独使用卡维地洛在改善心力衰竭患者的运动耐力和生活质量的方面有更优异的效果^[20-21]。Swedberg 等^[22]对 SHIFT 数据库的资料进行分析发现:伊伐布雷定组在充血性心脏衰竭患者的心率降低的结果与使用 β -受体阻滞剂有一定的关系,在使用 β -受体阻滞剂直接控制心率的过程中,加入伊伐布雷定能够更好地控制心率,这也是与伊伐布雷定本身的药理作用有很大的关系。Amosova 等^[23]也得出了这样的观点。

综上所述,伊伐布雷定选择性作用于窦房结,并对传导系

统、心室收缩功能及血压等都没有不利的影响,同时还能适用于 β -受体阻滞剂禁忌证患者或左室功能不全的患者,可以有逆转心室重构的可能,在联合用药盛行的今天,给了临床医生又一个选择的机会。但是 If 离子通道抑制剂是否能代替 β -受体阻滞剂作为第一选择,这个问题还需要更多的研究来发现和证明。但是就目前阶段,给予心力衰竭患者第一选择仍然为 β -受体阻滞剂。随着 If 离子通道抑制剂研究的深入,相信会对伊伐布雷定作用机制及临床应用有更多、更好的报道出现。

参考文献:

- [1] 张萍. 新型减慢心率的药物: If 离子流抑制剂[J]. 中国心血管杂志, 2009, 14(3): 246-247.
- [2] Riesen SC, Schober KE, Cervenec RM, et al. Comparison of the effects of ivabradine and atenolol on heart rate and echocardiographic variables of left heart function in healthy cats[J]. J Vet Intern Med, 2011, 25(3): 469-476.
- [3] Borer JS, Fox K, Jaillon P, et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an If inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial[J]. Circulation, 2003, 107(6): 817-823.
- [4] Carom AJ. Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradine in adult patients with normal baseline electrophysiology[J]. Drugs, 2003(4): 82-89.
- [5] Majewski S, Slomka S, Zielinska 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.
- [6] Parakh N, Chaturvedi V, Kurian S, et al. Effect of ivabradine vs atenolol on heart rate and effort tolerance in patients with mild to moderate mitral stenosis and normal sinus rhythm[J]. J Card Fail, 2012, 18(4): 282-288.
- [7] 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(10): 424-428.
- [8] Pichler P, PichlerCetin E, Vertesich M, et al. Ivabradine versus metoprolol for heart rate reduction before coronary computed tomography angiography[J]. Am J Cardiol, 2012, 109(2): 169-173.
- [9] 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.
- [10] Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2008, 372(9641): 817-821.
- [11] Swedberg K, Komajda M, Bhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study[J]. Lancet, 2010, 376(9744): 875-885.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Krumholz HM. Beta-blockers for mild to moderate heart failure[J]. Lancet, 1999, 353(9146): 9-13.
- [15] Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, et al. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the copernicus study[J]. JAMA, 2003, 289(6): 712-718.
- [16] Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). merit-hf study group[J]. JAMA, 2000, 283(10): 1295-1302.
- [17] Ceconi C, Freedman SB, Tardif JC, et al. Effect of heart rate reduction by ivabradine on left ventricular remodeling in the echocardiographic substudy of beautiful[J]. Int J Cardiol, 2011, 146(3): 408-414.
- [18] Becher PM, Lindner D, Miteva K, et al. Role of heart rate reduction in the prevention of experimental heart failure: comparison between If-channel blockade and β -receptor blockade[J]. Hypertension, 2012, 59(5): 949-957.
- [19] Kanorski SG, Pokrovski VM. Alternative therapy with ivabradine in patients with functional class III chronic heart failure[J]. Kardiologia, 2011, 51(8): 39-44.
- [20] 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.
- [21] Sarullo FM, Fazio G, Puccio D, et al. Impact of "off-label" use of ivabradine on exercise capacity, gas exchange, functional class, quality of life, and neurohormonal modulation in patients with ischemic chronic heart failure[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2010, 15(4): 349-355.
- [22] Swedberg K, Komajda M, Bhm M, et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose: findings from the SHIFT (systolic heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine trial) study[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(22): 1938-1945.
- [23] Amosova E, Andrejev E, Zaderey I, et al. Efficacy of ivabradine in combination with Beta-blocker versus uptitration of Beta-blocker in patients with stable angina[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2011, 25(6): 531-537.