

伊伐布雷定在心律失常中的研究进展

徐腾琪¹,王小飞²

(1 天津医科大学一中心临床学院,天津 300070; 2 天津市第一中心医院国际诊疗中心,天津 300192)

[摘要] 心律失常的药物治疗一直存在许多不确定性。伊伐布雷定是一种新型药物,除了具有降低心率而不影响血流动力学的特点以外,还具有潜在的抗心律失常益处。然而,由于其潜在的致心律失常风险,目前尚未被批准用于除窦性心律失常以外的心律失常治疗。在本综述中,我们分别总结了伊伐布雷定用于窦性、房性、交界性及室性心律失常中的基础及临床研究证据,其对于窦性心律失常以外的其他类型心律失常的益处是否大于风险,目前尚无定论,需要更多研究进一步支持。

[关键词] 伊伐布雷定;心律失常;抗心律失常药物;研究进展

[中图分类号] R961 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)09-0911-05

Research progress of ivabradine in arrhythmia

XU Teng-qi¹, WANG Xiao-fei²

(1 The First Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China;

2 International Medical Center of Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China)

[Abstract] There has been much uncertainty existing in the pharmacological treatment of cardiac arrhythmias. Ivabradine is a novel drug with potential anti-arrhythmic benefits in addition to its ability of reducing heart rate without affecting hemodynamics. However, it is not currently approved for the treatment of arrhythmias other than sinus arrhythmias because of its potential arrhythmogenic risk. This review summarizes the evidence from basic and clinical studies regarding the use of ivabradine in sinus, atrial, junctional, and ventricular arrhythmias. Whether its benefits outweigh the risks for other types of arrhythmias except sinus arrhythmias is inconclusive and needs further proofs from additional studies.

[Key words] ivabradine; arrhythmia; antiarrhythmic drugs; research progress

心律失常是心血管疾病中的一种重要疾病,是心源性猝死的最主要原因^[1]。近年来,心律失常在非药物疗法上已取得很大进展,而抗心律失常药物仍然是其治疗的基础。伊伐布雷定是一种心率降低剂,作用于窦房结,已被用药指南推荐用于心力衰竭和冠状动脉疾病^[2]。最近研究发现,伊伐布雷定还可作用于房室结、心室等部位并发挥相应的抗心律失常作用,而一些研究也报道了其潜在的致心律失常

风险。本文针对伊伐布雷定在心律失常中的研究进展作一综述,以期为未来的临床应用提供依据。

1 伊伐布雷定的药理作用机制

伊伐布雷定是一种独特的药物,其药理作用机制可能包括以下几个方面:① 它通过选择性阻断由超极化激活的环核苷酸门控(hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated,HCN)通道编码的 I_f 电流,抑制窦房结中自发的舒张期去极化,从而降低心率。② 伊伐布雷定可能抑制电压门控钠通道(voltage-gated Na^+ channels, VGSC)或钾通道,在不依赖心率的情况下降低房室结和心室的传导速度。③ 它还可能抑制 KCNH2 编码的人类 ether-a-go-go-相关基因(human ether-a-go-go-related-gene, hERG)钾通道,

[基金项目] 天津市卫生健康科技项目(ZC20159)

[作者简介] 徐腾琪,女,硕士研究生,研究方向:老年心血管疾病。E-mail: xutengqi@163.com。

[通讯作者] 王小飞,男,教授,硕士生导师,研究方向:老年心血管疾病。E-mail: 450066160@qq.com。

延长心室复极^[3]。伊伐布雷定对上述通道的抑制作用存在相似性,且可能共同影响并发挥其抗心律失常效力。此外,伊伐布雷定可能通过激活肌浆/内质网钙 ATP 酶 2 抗体,增加肌浆网的钙负荷,从而增加心脏收缩力,以抵消 VGSC 阻断可能导致的负性肌力作用^[4],显示出区别于其他降心率药物的独特优点。

2 伊伐布雷定的抗心律失常作用

2.1 伊伐布雷定与窦性心律失常

2.1.1 持续性窦性心动过速(persistent sinus tachycardia, PST) Hellenbart 等^[5]总结了先前伊伐布雷定治疗 PST 的 9 项研究,结果表明,伊伐布雷定能有效降低成年 PST 患者的心率,且疗效可能优于美托洛尔,也较少发生不良反应。总体而言,伊伐布雷定在 PST 患者中耐受性良好。

2.1.2 不适当窦性心动过速(inappropriate sinus tachycardia, IST) IST 被定义为静息或极少活动时发生的快速窦性心律(>100 次 \cdot min⁻¹),与身体、情绪、病理或药理学压力水平不成比例^[6]。其发病机制目前尚未明确。2019 年《欧洲心脏病学会(ESC)指南》已推荐首选单独使用伊伐布雷定或伊伐布雷定与受体阻滞剂联用治疗 IST,而联用 2 种药物可能比单用一种药物获益更多^[7]。最近一项回顾性研究显示,伊伐布雷定在 IST 相关的处方药中获益最多^[8]。而由于 IST 个体患者的差异以及大型研究数据的缺乏,导致其最佳治疗方案仍存在不确定性。

2.1.3 体位直立性心动过速综合征(postural orthostatic tachycardia syndrome, POTS) POTS 常见于年轻人,其特征为在没有直立性低血压的情况下,心率增加 ≥ 30 次 \cdot min⁻¹(20 岁或以上患者)或 ≥ 40 次 \cdot min⁻¹(12~19 岁患者),其病理生理学和机制尚不明确^[9]。最近一项随机交叉试验显示,伊伐布雷定显著降低了体位性心动过速($P < 0.001$)及平均站立心率($P < 0.001$),且与安慰剂相比,身体机能($P = 0.008$)和社会功能($P = 0.021$)的生活质量指标也明显改善^[10]。伊伐布雷定可能是治疗 POTS 的一个良好选择,需开展更多高质量的研究以支持未来指南和共识的发展。

2.2 伊伐布雷定与交界性心律失常

2.2.1 交界性异位心动过速(junctional ectopic tachycardia, JET) JET 通常起源于房室结、房室交界处或希氏束,其典型特征是超过 170 次 \cdot min⁻¹的

心率以及房室分离或 1:1 逆行心房传导模式。其机制与房室结或房室交界区的自律性增加有关^[11]。伊伐布雷定可通过阻断 HCN 通道降低心律失常部位的自律性,而 HCN3 异构体主要存在于房室结,这很可能使伊伐布雷定在交界性心律失常中发挥益处^[12]。一些小型研究和病例报告显示,在常规疗效不佳时,伊伐布雷定可有效控制术后 JET 患者的心律失常,且未观察到由该药引起的除心动过缓以外的不良反应^[13-15]。最近一项纳入 94 例术后 JET 儿童患者的试验表明,伊伐布雷定似乎可以考虑用作胺碘酮的替代方案,而其究竟适合单药还是辅助治疗,需要更多研究去评估^[16]。

2.3 伊伐布雷定与房性心律失常

2.3.1 异位房性心动过速(ectopic atrial tachycardia, EAT) EAT 是一种罕见的室上性心动过速,可导致心动过速诱发的心肌病^[17],其发病机制也是由心脏传导组织的自律性增强引起的。一些病例报告显示了伊伐布雷定可用于治疗成人和年龄较大的儿童 EAT 患者^[18]。最近 Michel 等^[19]报道了伊伐布雷定联合 β 受体阻滞剂成功治疗了 1 岁的 EAT 患者。由于临床数据非常少,有待更多证据支持。

2.3.2 局灶性房性心动过速(focal atrial tachycardia, FAT) FAT 是一种电脉冲起源并局限在心房内特定解剖位置的心律失常,多发生在没有结构性心脏病的健康个体中。起源于右心耳的 FAT 易被误诊为不适当窦性心动过速^[20];持续 FAT(持续时间 > 24 h)可能导致心肌病,引发心源性猝死。一项小型研究显示,64.3%的持续 FAT 患者在伊伐布雷定第 1 次给药后 6 h 内有改善,其机制尚未明确,可能与伊伐布雷定对 HCN 通道的抑制作用有关^[21]。

2.3.3 心房颤动(atrial fibrillation, AF) AF 简称房颤,近年来在非药物治疗方面已取得很多进展,而药物治疗仍然是房颤的重要选择。伊伐布雷定可能是一种有前途的房颤治疗药物,潜在机制如下:①伊伐布雷定可通过抑制房室结的 I_r 电流而发挥抗房性心律失常作用。②自主神经系统的调节可能是房颤治疗的靶点,伊伐布雷定可显著增加迷走神经张力^[22],并降低交感神经过度激活所致的心动过速反应。③伊伐布雷定可能抑制 hERG 介导的钾电流发挥抗房颤作用^[23]。④源自肺静脉心肌套管结构的异位节律是房颤发生和维持的重要来源^[24],伊伐布雷定可能通过降低肺静脉心肌套管细胞的异位电活动而改善房颤。先前一些小型研究和

病例报告已显示出伊伐布雷定在房颤治疗中获益,目前正在进行的 BRAKE-AF 研究^[25],旨在评估伊伐布雷定用于房颤的心率控制,其研究可能允许将伊伐布雷定纳入用于房颤心率控制的药物库中。然而,与上述结论相反的是,伊伐布雷定可能存在明显的致心律失常风险(详见下文“3”项),这使其安全性有待进一步探讨。

2.4 伊伐布雷定与室性心律失常

2.4.1 I_f 相关的室性心律失常

在健康的心脏中, I_f 电流仅在窦房结中表达;而在病变或衰竭的心室肌中, I_f 电流可出现病理性表达,促进心室肌细胞自发的舒张期去极化,增强异位电活动,促进室性心律失常的发生。伊伐布雷定可通过与窦房结相同的作用模式作用于心室肌而发挥抗心律失常作用^[26]。在兔模型中,伊伐布雷定可减少洋地黄诱发的室性心律失常,而不影响 QT 间期或动作电位时程^[27]。在临床研究中,伊伐布雷定可减轻中低剂量多巴胺诱发的失代偿心力衰竭患者中室性早搏的发生率^[28]。这些证据都表现出伊伐布雷定的潜在抗室性心律失常价值。

2.4.2 儿茶酚胺能多形性室性心动过速 (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, CPVT)

CPVT 是一种由编码心脏兰尼碱受体的 *RYR2* 基因突变引起的疾病,其机制可能是儿茶酚胺触发活动介导的延迟后去极化。先前研究报道了伊伐布雷定可预防 CPVT 小鼠模型中的室性心律失常。最近一项病例报告显示,伊伐布雷定可能是常规治疗欠佳或失败的 CPVT 患者的重要附加疗法^[29]。但在另一项研究中,与 SK4 通道阻滞剂相比,伊伐布雷定在 CPVT 中未表现出抗心律失常特性^[30]。

2.4.3 短 QT 综合征 (short QT syndrome, SQTs)

SQTs 是一种遗传性心脏病,其特征是室性快速性心律失常,可导致晕厥和心源性猝死^[31]。3 个钾通道基因 (*KCNH2*, *KCNQ1*, *KCNJ2*) 的突变分别导致了该综合征的 QT 综合征 1 型 (SQTs1)、SQTs2 和 SQTs3 类型。其中,短 SQTs1 与 hERG 通道突变有关^[32]。研究显示,伊伐布雷定可通过抑制 hERG 通道介导的钾电流,在遗传型 SQT1 患者中表现出抗心律失常作用^[33]。先前在兔模型中也发现伊伐布雷定可延长 QT 间期,逆转药理模拟的 SQTs 的电生理效应^[34]。一项研究从 1 例 *KCNH2* 突变的 SQTs1 患者中生成了人诱导多能干细胞衍生的心肌细胞

(hiPSC-CM),随后发现,伊伐布雷定可通过抑制 hERG 通道电流,延长 SQTs1 中 hiPSC-CM 的动作电位时程,减少心律失常事件^[35]。然而,某些类型的 SQTs 可表现出病态窦房结综合征或心动过缓,使用伊伐布雷定可能会加剧这些情况^[36],使用前应谨慎评估。

2.4.4 结构性心脏病中的室性心律失常

缺血性和非缺血性心肌病是与室性心律失常相关的最常见结构性心脏病,目前可用的药物有限。研究表明,心脏代谢异常与心律失常环境的形成之间存在相关性,可通过改变调节离子通道或转运蛋白而诱发心律失常^[37]。在动物模型中,伊伐布雷定显示出对重构心室肌的电生理和代谢调节方面的多效作用,可减少室性心律失常的发生。由于它不影响心肌收缩力、血管张力或血压,因此有望被安全地用于心脏病治疗^[38]。

3 伊伐布雷定的致心律失常作用

一些临床数据分析表明,伊伐布雷定增加了致心律失常的风险。在房性心律失常中,先前的 SHIFT 研究^[39]以及 BEAUTIFUL 试验和 SHIFT 试验^[40]的汇总分析都显示,伊伐布雷定组房颤的发生率高于安慰剂组;SIGNIFY 试验^[41]显示了伊伐布雷定组的房颤和心动过缓的发生率更高。其原因有以下几种解释:① 一些荟萃分析纳入的患者在基线特征中已表现出房颤高危因素。② 伊伐布雷定作用于 HCN 通道,而 HCN 的遗传变异可能增加房颤的风险。③ 伊伐布雷定引起的心动过缓可能增加迷走神经张力,促进房性心律失常的发展^[42]。而一些亚组分析显示伊伐布雷定组和安慰剂组的房颤发生率都很罕见,无明显差异。总体而言,其在房性心律失常中显示出中性影响。在室性心律失常中,伊伐布雷定的额外输注会增加长 QT 综合征兔模型中早期后去极化或多形性室性心动过速的发生次数,其潜在机制可能与 hERG 钾电流的过度抑制有关。一项体外研究显示,伊伐布雷定会延长心室复极并改变电恢复,从而可能导致尖端扭转型室性心律失常^[43]。在临床研究中,SIGNIFY 试验^[41]的亚组中观察到 1.9% 的伊伐布雷定组患者和 0.7% 的安慰剂组患者的 QT 间期延长,但导致停药的严重室性心律失常并不常见。此外,有病例报告显示了伊伐布雷定与阿奇霉素等 QT 间期延长剂联合给药会诱发已有长 QT 间期的心衰患者出现尖端扭转型室速的证据^[44]。综上表明,在长 QT 综合征中或已使用 QT

间期延长剂治疗的情况下,使用伊伐布雷定治疗可能会增加致室性心律失常的风险^[45-46]。

4 总结与展望

综上所述,伊伐布雷定可能成为一种有前途的抗心律失常药物,但由于其在该领域的疗效证据相对不足,以及其潜在的致心律失常风险,目前仍未经正式批准用于除窦性心律失常以外的心律失常治疗。我们期待更多的研究及更大规模的临床试验去评估其在心律失常治疗中的风险和益处。

[参 考 文 献]

- [1] GOETTE A, AURICCHIO A, BORIANI G, *et al.* EHRA White Paper: knowledge gaps in arrhythmia management-status 2019 [J]. *Europace*, 2019, 21(7): 993-994.
- [2] MCDONAGH TA, METRA M, ADAMO M, *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36): 3599-3726.
- [3] HAECHL N, EBNER J, HILBER K, *et al.* Pharmacological profile of the bradycardic agent ivabradine on human cardiac ion channels[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 53(1): 36-48.
- [4] XIE M, HUANG HL, ZHANG WH, *et al.* Increased sarcoplasmic/endoplasmic Reticulum calcium ATPase 2a activity underlies the mechanism of the positive inotropic effect of ivabradine[J]. *Exp Physiol*, 2020, 105(3): 477-488.
- [5] HELLENBART EL, GRIFFIN T, DIDOMENICO RJ. Beyond heart failure and ischemic heart disease: a scoping review of novel uses of ivabradine in adults[J]. *Pharmacotherapy*, 2020, 40(6): 544-564.
- [6] OLSHANSKY B, SULLIVAN RM. Inappropriate sinus tachycardia[J]. *Europace*, 2019, 21(2): 194-207.
- [7] 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.
- [8] SHABTAIE SA, WITT CM, ASIRVATHAM SJ. Efficacy of medical and ablation therapy for inappropriate sinus tachycardia: a single-center experience [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2021, 32(4): 1053-1061.
- [9] MAR PL, RAJ SR. Postural orthostatic tachycardia syndrome: mechanisms and new therapies[J]. *Annu Rev Med*, 2020, 71(1): 235-248.
- [10] TAUB PR, ZADOURIAN A, LO HC, *et al.* Randomized trial of ivabradine in patients with hyperadrenergic postural orthostatic tachycardia syndrome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(7): 861-871.
- [11] KYLAT RI, SAMSON RA. Junctional ectopic tachycardia in infants and children [J]. *J Arrhythm*, 2019, 36(1): 59-66.
- [12] DIFRANCESCO D, BORER JS. The funny current: cellular basis for the control of heart rate [J]. *Drugs*, 2007, 67(Suppl 2): S15-S24.
- [13] SHARMA D, SUBRAMANIAM G, SHARMA N. Use of ivabradine for treatment of junctional ectopic tachycardia in post congenital heart surgery [J]. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 37(3): 323-325.
- [14] KUMAR V, KUMAR G, TIWARI N, *et al.* Ivabradine as an adjunct for refractory junctional ectopic tachycardia following pediatric cardiac surgery: a preliminary study [J]. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2019, 10(6): 709-714.
- [15] ERGUL Y, OZTURK E, OZGUR S, *et al.* Ivabradine is an effective antiarrhythmic therapy for congenital junctional ectopic tachycardia-induced cardiomyopathy during infancy: case studies [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2018, 41(10): 1372-1377.
- [16] ARVIND B, KOTHARI SS, JUNEJA R, *et al.* Ivabradine versus amiodarone in the management of postoperative junctional ectopic tachycardia: a randomized, open-label, noninferiority study [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2021, 7(8): 1052-1060.
- [17] MARTIN CA, LAMBIASE PD. Pathophysiology, diagnosis and treatment of tachycardiomyopathy [J]. *Heart*, 2017, 103(19): 1543-1552.
- [18] JANSON CM, TAN RB, IYER VR, *et al.* Ivabradine for treatment of tachyarrhythmias in children and young adults [J]. *Heart Rhythm Case Rep*, 2019, 5(6): 333-337.
- [19] MICHEL H, HEIBENHUBER F, WELLMANN S, *et al.* Ectopic atrial tachycardia in a 12-month-old girl treated with ivabradine and beta-blocker, a case report [J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 313.
- [20] ADABIFIROUZJAEI F, DEMARIA AN, HO G. Focal atrial tachycardia originating from the right atrial appendage masquerading as inappropriate sinus tachycardia [J]. *JACC Case Rep*, 2021, 3(11): 1379-1381.
- [21] BANAVALIKAR B, SHENTHAR J, PADMANABHAN D, *et al.* Clinical and electrophysiological correlates of incessant ivabradine-sensitive atrial tachycardia [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2019, 12(8): e007387.
- [22] SCRIDON A, HALA \U0163IU VB, BALAN AI, *et al.* Long-term effects of ivabradine on cardiac vagal parasympathetic function in normal rats [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 596956.
- [23] FROMMEYER G, STERNEBERG M, DECHERING DG, *et al.* Effective suppression of atrial fibrillation by ivabradine: novel target for an established drug? [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 236: 237-243.
- [24] HAÏSSAGUERRE M, JAÏS P, SHAH DC, *et al.* Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(10): 659-666.
- [25] FONTENLA A, LÓPEZ-GIL M, TAMARGO-MENÉNDEZ J, *et al.* Ivabradine for chronic heart rate control in persistent atrial fibrillation. Design of the BRAKE-AF project [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2020, 73(5): 368-375.
- [26] DIFRANCESCO D. The role of the funny current in pacemaker activity [J]. *Circ Res*, 2010, 106(3): 434-446.
- [27] FROMMEYER G, WELLER J, ELLERMANN C, *et al.* Ivabradine reduces Digitalis-induced ventricular arrhythmias [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2017, 121(6): 526-530.
- [28] MERT KU, MERT GÖ, MORRAD B, *et al.* Effects of ivabradine and beta-blocker therapy on dobutamine-induced ventricular arrhythmias [J]. *Kardiol Pol*, 2017, 75(8): 786-793.
- [29] KOHLI U, AZIZ Z, BEASER AD, *et al.* Ventricular arrhythmia suppression with ivabradine in a patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia refractory to nadolol, flecainide, and sympathectomy [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2020, 43(5): 527-533.
- [30] BUENO-LEVY H, WEISBROD D, YADIN D, *et al.* The hyperpolarization-activated cyclic-nucleotide-gated channel blocker ivabradine does not prevent arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10: 1566.
- [31] GUO FF, SUN YX, WANG XC, *et al.* Patient-specific and gene-corrected induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes elucidate single-cell phenotype of short QT syndrome [J]. *Circ Res*, 2019, 124(1): 66-78.

- [32] HANCOX JC. Could ivabradine be a new treatment for the short QT syndrome? [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2017, 44(9): 907–908.
- [33] HUANG MY, LIAO ZX, LI X, *et al.* Effects of antiarrhythmic drugs on hERG gating in human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes from a patient with short QT syndrome type 1 [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 675003.
- [34] FROMMEYER G, WELLER J, ELLERMANN C, *et al.* Antiarrhythmic properties of ivabradine in an experimental model of Short-QT-Syndrome [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2017, 44(9): 941–945.
- [35] ZHAO ZH, LI X, EL-BATRAWY I, *et al.* Drug testing in human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes from a patient with short QT syndrome type 1 [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 106(3): 642–651.
- [36] HARRELL DT, ASHIHARA T, ISHIKAWA T, *et al.* Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 190: 393–402.
- [37] YANG KC, KYLE JW, MAKIELSKI JC, *et al.* Mechanisms of sudden cardiac death: oxidants and metabolism [J]. *Circ Res*, 2015, 116(12): 1937–1955.
- [38] CHAKRABORTY P, ROSE RA, NAIR K, *et al.* The rationale for repurposing funny current inhibition for management of ventricular arrhythmia [J]. *Heart Rhythm*, 2021, 18(1): 130–137.
- [39] 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.
- [40] FOX K, KOMAJDA M, FORD I, *et al.* Effect of ivabradine in patients with left-ventricular systolic dysfunction; a pooled analysis of individual patient data from the BEAUTIFUL and SHIFT trials [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(29): 2263–2270.
- [41] 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.
- [42] LU Y, LI K, LIU XS, *et al.* Ivabradine and atrial fibrillation: a double-edged sword [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 223: 182–185.
- [43] MELGARI D, BRACK KE, ZHANG C, *et al.* hERG potassium channel blockade by the HCN channel inhibitor bradycardic agent ivabradine [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(4): e001813.
- [44] BELTRAME JF. Ivabradine and the SIGNIFY conundrum [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(46): 3297–3299.
- [45] 贾雪冬, 张婉, 李卓伦, 等. 基于 UHPLC-Q-Orbitrap HRMS 的伊伐布雷定有关物质结构鉴定 [J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(15): 1992–2000.
- [46] 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.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022-05-18