

伊伐布雷定在儿童心血管疾病中的应用进展

蒋露 综述 孙慧超 审校

(重庆医科大学附属儿童医院心血管科/国家临床重点专科/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 重庆 400014)

[摘要] 伊伐布雷定作为特异性 I_f 电流抑制剂, 因其在降低心率的同时不影响心肌收缩力和血压, 已广泛应用于成人慢性心力衰竭的治疗, 并且在多种快速性心律失常中亦展现出良好的治疗效果。但伊伐布雷定在儿童心血管疾病的应用还有很多限制, 该文就目前国内外关于伊伐布雷定治疗儿童心血管疾病的研究进展进行综述, 以期为儿童心血管医生提供指导。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (7): 782-788]

[关键词] 心力衰竭; 伊伐布雷定; 心律失常; 心脏移植; 儿童

Research progress in the application of ivabradine in children with cardiovascular diseases

JIANG Lu, SUN Hui-Chao. Department of Cardiology, Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Key Clinical Specialty/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing 400014, China (Sun H-C, Email: 670850009@qq.com)

Abstract: Ivabradine, as a specific I_f current inhibitor, has been widely used in the treatment of chronic heart failure in adults due to its ability to reduce heart rate without affecting myocardial contractility and blood pressure. It has also shown good effects in various types of tachyarrhythmias. However, the application of ivabradine in pediatric cardiovascular diseases still faces many limitations. This article reviews the current research progress on the use of ivabradine in treating pediatric cardiovascular diseases both domestically and internationally, aiming to provide guidance for pediatric cardiologists.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(7): 782-788]

Key words: Heart failure; Ivabradine; Arrhythmia; Heart transplantation; Child

伊伐布雷定是首个选择性、特异性窦房结 I_f 通道阻滞剂, 通过抑制窦房结 I_f 电流, 抑制窦房结起搏细胞去极化, 在不影响心肌收缩力的情况下降低心率, 对于慢性心力衰竭(以下简称“心衰”)患者可以安全且有效地降低心肌耗氧^[1]。自2017年美国心脏病学会/美国心脏协会/美国心衰学会联合发布的心衰管理指南^[2]中推荐将伊伐布雷定用于治疗射血分数降低的心衰之后, 伊伐布雷定的适应证范围越来越宽, 目前已广泛应用于多种成人心血管疾病的治疗, 并取得了较好的临床效果。因为儿童群体的特殊性, 伊伐布雷定在儿童心

管疾病中的应用还有一定的局限性, 本文就目前伊伐布雷定在儿童心血管疾病中的应用进行综述, 希望对儿童心血管医生提供帮助。

1 伊伐布雷定的药理机制

伊伐布雷定是一种特异性降低心率的药物, 目前发现其药理作用机制可能包括以下几个方面^[3]: (1) 通过选择性阻断由超极化激活的环核苷酸门控通道编码的 I_f 电流, 抑制窦房结自发的舒张期去极化, 从而降低心率。(2) 抑制电压门控

[收稿日期] 2024-01-15; [接受日期] 2024-05-31

[基金项目] 中华国际医学交流基金会中华心血管病发展专项基金(Z-2019-42-1908-2)。

[作者简介] 蒋露, 女, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 孙慧超, 女, 副教授。Email: 670850009@qq.com。

钠通道或钾通道,在不依赖心率的情况下降低房室结和心室的传导速度。(3)抑制 *KCNH2* 编码的人类 ether-a-go-go 相关基因钾通道,延长心室复极。(4)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,以抵消电压门控钠通道可能导致的负性肌力作用。基于上述特点,伊伐布雷定可在不影响血压的前提下降低心率,是其在心血管疾病中区别于其他药物的一大优势。

2 伊伐布雷定在儿童慢性心衰中的应用

心衰是一种由于心脏结构和/或功能异常引起的复杂临床综合征,心室的收缩和/或舒张功能受损,心排出量绝对或相对不能满足机体需求而引起一系列症状。心衰过程中伴随神经内分泌系统的过度激活,尤其是交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活,一定程度上可以通过增强心肌收缩力作为代偿,但是同时导致心率加快,心肌耗氧量增加、水钠潴留等不良影响。2014年Framingham心脏研究发现,心率加快是增加心衰再住院和全因死亡风险的独立危险因素^[4]。传统治疗中,对于心率的控制主要依赖于 β 受体阻滞剂,但是由于 β 受体阻滞剂的负性心力作用及扩血管作用,导致其在重度心衰及低血压患者中的应用受到限制。

伊伐布雷定是选择性窦房结 I_f 电流抑制剂,具有特异性降低心率的作用,且不影响心脏收缩功能及血流动力学。其在心衰治疗中的应用始于2010年的一项分析伊伐布雷定与慢性心衰预后的研究(SHIFT研究),该研究表明,伊伐布雷定可显著降低心血管疾病病死率和成年心衰患者的住院率^[5]。后来越来越多的临床研究为伊伐布雷定在成人慢性心衰治疗中的作用提供了更多的循证医学证据。基于这些循证医学的证据,2018年中国心衰诊断和治疗指南、2019年中国心衰合理用药指南以及2022年美国心脏病学会/美国心脏协会/美国心衰学会联合更新发布的心衰管理指南,均将伊伐布雷定作为成人射血分数降低的心衰药物治疗的IIa类强推荐^[6-8]。

2017年一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心II/III期临床研究显示,在常规抗心衰药物治疗的基础上,加用伊伐布雷定可安全有效降低心衰儿童的静息心率,且左心室射血分数、临床状态心功能分级和生活质量均有改善。同时,由于其

降心率的效果呈剂量依赖性,药物活性依赖于 I_f 电流通道的开放和关闭,可达到饱和状态,防止心率无限降低的不良事件发生^[9]。该研究为伊伐布雷定在年龄6个月以上儿童扩张性心肌病和症状性心衰中的应用奠定了循证医学基础。基于此项研究,2019年美国食品药品监督管理局批准伊伐布雷定用于治疗6个月及以上年龄的儿童扩张型心肌病所致的稳定症状性心衰^[1]。2020年中国《儿童心力衰竭诊断和治疗建议(2020年修订版)》亦推荐伊伐布雷定用于窦性心律且心率正常或心动过速的纽约心脏病协会心功能分级II~IV级的慢性心衰儿童,可与 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂和利尿剂联合用药,或用于 β 受体阻滞剂禁忌或不耐受的慢性心衰儿童^[10]。但目前国内伊伐布雷定在儿童慢性心衰中的使用仍属于超说明书用药,而且伊伐布雷定在儿童心衰中的适用病种比较局限,主要是关于扩张型心肌病引起的稳定性心衰,尚无用于治疗其他病因所致心衰的相关研究。

3 伊伐布雷定在儿童心律失常中的应用

3.1 不恰当窦性心动过速

不恰当窦性心动过速(inappropriate sinus tachycardia, IST),是指静息或活动时出现与生理状态不相符的心率增快,并除外心脏器质性疾病或其他引起心动过速的继发性原因的一组临床综合征,临床可以没有症状,亦可以出现心悸、胸闷、胸痛、疲劳、头晕、晕厥等症状,又称为非阵发性窦性心动过速。IST的发病机制尚不完全清楚,可能与窦房结自主兴奋性增高、 β 肾上腺素能受体超敏、副交感/迷走神经功能抑制等多种因素有关^[11]。

成人IST的诊断标准为静息心率>100次/min或24h平均心率>90次/min,儿童因年龄不同正常心率范围不同,目前儿童IST尚没有统一的诊断标准。有学者提出,IST在儿童中发病主要以6岁以上的年长儿多见,所以可以将成人24h平均心率>90次/min的标准作为儿童IST的诊断标准^[12]。2020年德国有学者提出将24h平均心率 ≥ 95 次/min作为青少年IST的诊断标准可能更合适^[13]。2022年美国学者发表关于IST定义的文章,建议细化儿童不同年龄组的IST诊断标准,将超过各自年龄组静息窦性心率正常范围高限作为不同年龄儿童IST的诊断标准^[14]。

针对IST的治疗, β 受体阻滞剂是目前使用最

广泛的药物,但其治疗效果并不是非常理想,一项回顾性分析显示,只有约25%的患者在使用 β 受体阻滞剂后症状有部分改善,症状完全缓解的仅有约4%^[15]。一项涉及145例患者的9项前瞻性研究的汇总分析显示,伊伐布雷定可以通过抑制 I_f 电流降低窦房结起搏,显著降低静息心率和峰值心率,显著改善症状,与 β 受体阻滞剂相比耐受性更好^[16]。另外一项观察性非随机化研究比较了伊伐布雷定和琥珀酸美托洛尔的长期疗效,结果亦显示伊伐布雷定在降低心率的同时,能更好地缓解症状,增加运动时间和最大工作量,并具有更好的安全性^[17]。Martino等^[18]报告一项前瞻性研究,分别使用伊伐布雷定和比索洛尔治疗IST,并随访24个月,随访结果显示,伊伐布雷定在降低白天和夜间平均心率、增加运动能力和改善生活质量方面优于比索洛尔,研究表明,伊伐布雷定耐受性更好。

目前,已有多项研究发现伊伐布雷定在治疗IST方面显示出更好的效果,并且比其他降低心率的药物耐受性更好。2019欧洲心脏病学会室上性心动过速指南推荐将伊伐布雷定单用或与 β 受体阻滞剂联合用于治疗有症状的IST患者(IIa类推荐,B级证据),可以作为合并低血压的IST患者的首选用药^[19]。儿童IST的治疗策略主要借鉴成人治疗的经验,包括非药物治疗、药物治疗及心脏电生理治疗,药物治疗中以 β 受体阻滞剂为主,目前关于伊伐布雷定在儿童IST中应用的研究报告比较少。2011年国外学者报告了1例16岁患儿由于IST诱发的心肌病,开始使用伊伐布雷定治疗3个月后,射血分数改善和心率降低,提示伊伐布雷定可考虑作为有症状和难治性IST患者的二线治疗药物^[20],但该研究结果为个案报道,尚需要更大范围的临床研究来证明伊伐布雷定对儿童IST治疗的安全性和有效性。

3.2 体位性心动过速综合征

体位性心动过速综合征(postural orthostatic tachycardia syndrome, POTS)是一种与体位变化有明确关系的窦性心动过速,临床主要表现为在体位变动,尤其是从卧位或坐位突然变成站立位时,出现心悸、胸闷、胸痛、头晕、视物模糊,甚至晕厥等症状。POTS的诊断需要除外其他器质性疾病,并且在直立试验或直立倾斜试验的10 min内,立位心率较平卧位增加 ≥ 40 次/min,或心率超过该年龄段最大值(6~12岁儿童 ≥ 130 次/min, $>12\sim 18$

岁儿童 ≥ 125 次/min),且立位心率所达最大值须持续30 s以上;同时收缩压下降幅度 <20 mmHg且舒张压下降幅度 <10 mmHg^[21]。

POTS的发病机制主要与相对低血容量、血管调节功能障碍及高肾上腺素能有关,相对低血容量及外周血管调节功能障碍时,直立状态下回心血量明显减少,导致直立后代偿性的心率过度增加,而高肾上腺素能状态时,会导致直立状态下交感神经显著激活,从而导致心率过度增加。

针对POTS的发病机制,POTS的传统治疗策略主要包括体育锻炼、增加水盐摄入和使用 β 受体阻滞剂等。而伊伐布雷定可以通过特异性地抑制 I_f 电流来降低心率,同时不影响交感神经系统。在一些单中心的回顾性研究、随机对照研究及病例报告中均表明伊伐布雷定可降低直立心率并改善与直立性不耐受相关的症状^[22-23]。近年来,有多个医学中心研究回顾性分析了伊伐布雷定治疗儿童POTS的有效性及安全性,监测症状的缓解、心率、血压的变化,均取得了较好的治疗效果,且没有明显的不良反应,不影响血压,提示在物理治疗无效,且不能耐受其他药物治疗的情况下,伊伐布雷定可以作为儿童POTS的安全用药选择之一^[24-25]。

3.3 局灶性房性心动过速

局灶性房性心动过速(focal atrial tachycardia, FAT)是儿童慢性、持续性室上性心动过速最常见的原因,是心房肌细胞自律性增加引起的,占儿童室上性心律失常的10%~12%^[26]。持续的FAT,如果不治疗,可导致心衰或心动过速性心肌病(tachycardia-induced cardiomyopathy, TIC)。

治疗FAT的传统抗心律失常药物包括 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、胺碘酮和Ic类药物,但治疗效果往往不理想。射频消融术可根治FAT,但并非对所有患者都是成功或可行的,尤其是在儿童患者中射频消融术的限制更多。

2011年Bohora等^[27]报道1例伊伐布雷定治疗FAT的病例,提出伊伐布雷定可以用于发生于窦房结以外部位心律失常的治疗。2019年Banavalikar等^[28]单用伊伐布雷定对28例心脏结构正常的FAT患者进行治疗,发现64%的患者成功转复窦性心律,随后的电生理检查证实对伊伐布雷定有效的患者中,有46%的患者FAT来源于右心耳,提示部分自律性FAT的发生可能与超极化激活的环核苷酸门控通道和 I_f 电流有关,而这部分FAT患者可

以选择伊伐布雷定进行治疗。2019年ESC室上性心动过速指南推荐伊伐布雷定联合 β 受体阻滞剂应用于慢性FAT患者（Ⅱb类推荐，C级证据）^[19]。我国在2021年《伊伐布雷定临床与药学实践专家共识》中亦提出对于符合FAT诊断标准的患者，若患者不愿意或条件不允许进行射频消融，或射频消融治疗效果不理想，而使用其他传统抗心律失常药物不能达到满意效果的，可以考虑加用伊伐布雷定治疗^[29]。

2020年Cohen等^[30]成功使用伊伐布雷定将5月龄的危重婴儿的多灶性房性心动过速转化为只单个异位心房病灶的模式，使该患儿成功进行射频消融，该结果证实了伊伐布雷定治疗儿童房性心动过速的有效性。2023年Xu等^[31]单用伊伐布雷定治疗12例对常规抗心律失常药物耐药的FAT儿童，发现伊伐布雷定耐受性良好，并且可在48 h内为因房性心动过速导致严重心衰的儿童提供心率的早期控制和维持血流动力学稳定。近年来大量研究观察到伊伐布雷定成功治疗儿童FAT及TIC，均提示伊伐布雷定有望成为儿童FAT的安全有效的替代药品^[32-36]。

3.4 交界性逸搏性心动过速

交界性逸搏性心动过速（junctional ectopic tachycardia, JET）是指起源于房室交界区的心律失常，儿童JET可分为先天性和先天性心脏病术后性，也有个别病毒性心肌炎（viral myocarditis, VMC）后出现JET的报道^[37]，其中先天性心脏病术后JET更为常见。目前，胺碘酮和普鲁卡因酰胺是JET的一线治疗药物。但有心衰、心室功能下降或心率过快的先天性JET患儿，各种抗心律失常药物的治疗常常效果不佳，虽有射频消融根治的病例，但该手术致房室传导阻滞的风险高^[38]。

近年来关于伊伐布雷定用于治疗JET的相关报道发现，伊伐布雷定可作为胺碘酮或普鲁卡因酰胺的联合药物或者直接单药用于治疗JET^[39-40]。2013年Al-Ghamdi等^[41]报道1例在胺碘酮及 β 受体阻滞剂治疗下仍频繁发作的先天性JET患儿，在使用第二剂伊伐布雷定时成功转复窦性心律。研究报道，在常规治疗效果不佳的JET患儿中，加用伊伐布雷定后均在短期内获得良好的临床效果，包括转复窦性心律和/或控制心率^[42-44]，另外也有单用伊伐布雷定治疗早产儿JET的成功病例^[45]，说明伊伐布雷定用于儿童JET的辅助治疗可有效且安全地控制心律/心率，因此有望推荐其早期用于

先天性JET患儿。然而，目前关于伊伐布雷定在JET患者中应用的研究主要是病例报告和小型研究，缺乏大规模的随机对照研究来进一步验证其有效性和安全性。

4 伊伐布雷定在儿童心脏移植术后的应用

心脏移植（heart transplantation, HTx）后患者因移植心脏去神经支配而容易出现窦性心动过速（以下简称“窦速”），从而引起患者不适，需要药物控制，可选择的药物包括 β 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂，但上述药物有血压降低等不良反应。而伊伐布雷定具有在不影响血流动力学的前提下降低心率的优点，且其有效性已在慢性心衰及其他多种快速性心律失常患者中得到验证。国内外多个医学中心均开展了伊伐布雷定治疗HTx后窦速的研究，初步验证了伊伐布雷定在HTx后患者中长期应用的有效性、安全性，并提出伊伐布雷定的使用可能与HTx后患者5年生存率提高相关^[46-47]。

以上研究均为伊伐布雷定在HTx后成人患者中的应用，目前关于伊伐布雷定在HTx后儿童患者中应用的报道较少，2022年日本东京儿童医院报道了一例10岁患儿在HTx术后1年4个月出现抗体介导的排斥反应，经免疫抑制等治疗后仍有难以控制的心衰和窦速， β 受体阻滞剂和钙离子拮抗剂控制心率效果不佳，加用伊伐布雷定后纠正了窦速，并在治疗4个月好转出院^[48]，表明伊伐布雷定可能是治疗儿童HTx后出现心衰和窦速的更佳选择，伊伐布雷定在HTx后患儿中的应用仍需更多大规模前瞻性研究加以证实。

5 伊伐布雷定在儿童VMC中的应用

VMC临床表现异质性较强，可基本无症状，亦可有胸闷、胸痛，甚至心源性休克、猝死等^[49]。目前无特异性的治疗方案，主要是针对抗病毒、调节免疫和心肌营养代谢治疗。有研究表明，自主神经系统参与调节心肌炎的过程，降低心肌炎患者心率，可能有助于减轻心肌炎症，缓解心肌细胞凋亡以及逆转心室重塑^[50]。在多项国内外动物实验中发现伊伐布雷定可减轻VMC模型鼠的心肌炎症性损伤^[51]，减少心肌细胞凋亡^[52]，同时改善心功能，逆转心室重构^[53]。此外，还有研究表明伊伐布雷定在预防VMC向炎症性心肌病转化中发挥着治疗作用^[54]。上述动物研究均表明伊伐布

雷定有希望用于治疗VMC。王志军等^[49]将84例VMC患儿分为对照组和观察组（各42例），分别予以不同剂量伊伐布雷定（对照组2.5 mg，观察组5 mg，2次/d），2周后比较两组疗效和不良反应，结果表明伊伐布雷定治疗VMC患儿具有显著的临床疗效，且较大剂量的伊伐布雷定治疗效果更好。周沫^[55]的研究得到了相同的结论，伊伐布雷定治疗VMC患儿的效果显著，并且能够改善心功能，增加冠状动脉血流，抑制心肌损伤因子表达水平，且疗效与剂量成正比。但目前关于伊伐布雷定用于治疗VMC的临床研究数量少，且均为小样本研究，仍需更多的大样本临床研究证实伊伐布雷定在儿童VMC治疗中的有效性及安全性。

6 伊伐布雷定在儿童中的用法用量及不良反应

目前伊伐布雷定在我国仅批准用于成人慢性心衰，在儿童中的应用仍属于超说明书使用，但2019年美国食品药品监督管理局批准伊伐布雷定用于年龄6个月及以上儿童患者因扩张型心肌病导致的稳定性心衰的儿童适应证，具体用法为：（1）6月龄及以上、体重<40 kg患儿：起始剂量0.05 mg/kg，2次/d，随餐服，根据心率及耐受情况每2周调整1次剂量，最大单次剂量为0.2 mg/kg（6月龄~<1岁）或0.3 mg/kg（≥1岁），总剂量不超过每次7.5 mg。（2）体重≥40 kg的患儿剂量与成人相同，即起始剂量每次2.5 mg/kg，最大不超过7.5 mg，2次/d^[1]。目前国内上市的伊伐布雷定药物剂型为普通片剂，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。

伊伐布雷定最常见的不良反应为光幻视和心动过缓，为剂量依赖性。其他常见不良反应包括心房颤动、高血压、晕厥等。研究显示伊伐布雷定在6月龄至18岁儿童的药物代谢动力学特征与成人相似，未发现该药物与儿童生长发育等相关的不良反应^[56]。但伊伐布雷定上市时间短，尤其尚未在儿童中广泛应用，因此在临床使用中需严格把握适应证，规范用药时机，同时使用过程中须严密监测相关不良反应。

7 总结与展望

伊伐布雷定作为心血管疾病治疗的新药，在

心衰、心律失常的治疗方面均表现出优越的前景，但在儿童心血管疾病中的应用目前还有较多局限性，除扩张型心肌病相关心衰外，目前其他大部分疾病仍属于未被批准的超说明书用药，还需要大量的临床研究来支持。

作者贡献声明：蒋露负责收集、分析文献和文章撰写；孙慧超负责确定选题及文章审阅。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
DOI: 10.3760/cma.j.cn101460-20200529-00055.
- [2] 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. PMID: 28461259.
DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.04.014.
- [3] 徐腾琪, 王小飞. 伊伐布雷定在心律失常中的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(9): 911-915.
DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2023.09.008.
- [4] 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. PMID: 24811610. PMCID: PMC4309047.
DOI: 10.1161/JAHA.113.000668.
- [5] 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. PMID: 20801500. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
- [6] 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. DOI: 10.12037/YXQY.2019.07-01.
- [7] 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. PMID: 30369168.
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [8] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 79(17): e263-e421. PMID: 35379503.

- DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.
- [9] Bonnet D, Berger F, Jokinen E, et al. Ivabradine in children with dilated cardiomyopathy and symptomatic chronic heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(10): 1262-1272. PMID: 28859790. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.725.
- [10] 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中国医师协会心血管内科医师分会儿童心血管专业委员会, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童心力衰竭诊断和治疗建议 (2020年修订版) [J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(2): 84-94. PMID: 33548953. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200619-00737.
- [11] Ahmed A, Pothineni NVK, Charate R, et al. Inappropriate sinus tachycardia: etiology, pathophysiology, and management: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(24): 2450-2462. PMID: 35710196. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.04.019.
- [12] Ugan Atik S, Dedeoğlu R, Koka A, et al. Our experience in the diagnosis and treatment of postural orthostatic tachycardia syndrome, vasovagal syncope, and inappropriate sinus tachycardia in children[J]. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 2017, 45(3): 227-234. PMID: 28429690. DOI: 10.5543/tkda.2017.36517.
- [13] Buchhorn R, Baumann C, Gündoğdu S, et al. Diagnosis and management of an inappropriate sinus tachycardia in adolescence based upon a Holter ECG: a retrospective analysis of 479 patients[J]. *PLoS One*, 2020, 15(8): e0238139. PMID: 32845894. PMCID: PMC7449400. DOI: 10.1371/journal.pone.0238139.
- [14] Hou CR, Olshansky B, Cortez D, et al. Inappropriate sinus tachycardia: an examination of existing definitions[J]. *Europace*, 2022, 24(10): 1655-1664. PMID: 35851637. DOI: 10.1093/europace/euac057.
- [15] 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. PMID: 33566447. DOI: 10.1111/jce.14942.
- [16] 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. PMID: 29017929. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.10.004.
- [17] Ali M, Haji AQ, Kichloo A, et al. Inappropriate sinus tachycardia: a review[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2021, 22(4): 1331-1339. PMID: 34957774. DOI: 10.31083/j.rcm2204139.
- [18] Martino A, Rebecchi M, Sette A, et al. Ivabradine versus bisoprolol in the treatment of inappropriate sinus tachycardia: a long-term follow-up study[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2021, 22(11): 892-900. PMID: 34747925. DOI: 10.2459/JCM.0000000000001203.
- [19] Brugada J, Katriotis 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. PMID: 31504425. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz467.
- [20] Romeo E, Grimaldi N, Sarubbi B, et al. A pediatric case of cardiomyopathy induced by inappropriate sinus tachycardia: efficacy of ivabradine[J]. *Pediatr Cardiol*, 2011, 32(6): 842-845. PMID: 21479666. DOI: 10.1007/s00246-011-9964-1.
- [21] 廖莹. 儿童体位性心动过速综合征诊治策略[J]. *临床儿科杂志*, 2022, 40(7): 488-493. DOI: 10.12372/jcp.2022.22e0412.
- [22] Mar PL, Raj SR. Postural orthostatic tachycardia syndrome: mechanisms and new therapies[J]. *Annu Rev Med*, 2020, 71: 235-248. PMID: 31412221. DOI: 10.1146/annurev-med-041818-011630.
- [23] 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. PMID: 33602468. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.12.029.
- [24] Delle Donne G, Rosés Noguer 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. PMID: 29027608. DOI: 10.1007/s40256-017-0248-x.
- [25] Towheed A, Nesheiwat Z, Mangi MA, et al. Ivabradine in children with postural orthostatic tachycardia syndrome: a retrospective study[J]. *Cardiol Young*, 2020, 30(7): 975-979. PMID: 32498748. DOI: 10.1017/S1047951120001341.
- [26] 江河, 李小梅, 李梅婷, 等. 儿童局灶性房性心动过速 125 例临床特征及射频消融效果分析[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(11): 900-904. PMID: 33120461. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200308-00199.
- [27] 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. PMID: 20653812. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2010.01860.x.
- [28] Banavalikar B, Shenthur J, Padmanabhan D, et al. Clinical and electrophysiological correlates of incessant ivabradine-sensitive atrial tachycardia[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2019, 12(8): e007387. PMID: 31345093. DOI: 10.1161/CIRCEP.119.007387.
- [29] 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. 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. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2021.10.01.
- [30] Cohen MI, Cohen JA, Shope C, et al. Ivabradine as a stabilising anti-arrhythmic agent for multifocal atrial tachycardia[J]. *Cardiol Young*, 2020, 30(6): 899-902. PMID: 32519627. DOI: 10.1017/S1047951120001195.
- [31] Xu X, Guo Y, Gao W, et al. Ivabradine monotherapy in pediatric patients with focal atrial tachycardia: a single-center study[J]. *Eur J Pediatr*, 2023, 182(5): 2265-2271. PMID: 36869903. DOI: 10.1007/s00431-023-04891-8.
- [32] 徐欣怡, 郭颖, 刘廷亮, 等. 伊伐布雷定治疗儿童房性心动过速致心肌病一例[J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(1): 64-66. PMID: 33397009. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200615-00623.
- [33] Tasci O, Karadeniz C. Ivabradine in a 15-day-old male neonate with refractory focal atrial tachycardia[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2023, 46(8): 924-927. PMID: 37428945. DOI: 10.1111/pace.14781.
- [34] Tolani D, Ramdat Misier NL, Alqahtani M, et al. Early experience with ivabradine for focal atrial tachycardia in

- pediatric patients with congenital heart disease[J]. *Heart Rhythm*, 2024, 21(1): 115-116. PMID: 37852564. DOI: 10.1016/j.hrthm.2023.10.013.
- [35] Gul O, Kafali HC, Ergul Y. Successful treatment of the focal ectopic atrial tachycardia in an infant with a single dose of ivabradine[J]. *Cardiol Young*, 2023, 33(9): 1750-1752. PMID: 36959114. DOI: 10.1017/S1047951123000409.
- [36] Karmegaraj B, Balaji S, Raju PN, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy secondary to incessant ectopic atrial tachycardia in two infants: potential new indication for early initiation of enteral ivabradine[J]. *Ann Pediatr Cardiol*, 2021, 14(3): 422-427. PMID: 34667421. PMCID: PMC8457284. DOI: 10.4103/apc.apc_37_21.
- [37] Sasikumar N, Kumar RK, Balaji S. Diagnosis and management of junctional ectopic tachycardia in children[J]. *Ann Pediatr Cardiol*, 2021, 14(3): 372-381. PMID: 34667411. PMCID: PMC8457265. DOI: 10.4103/apc.apc_35_21.
- [38] Dieks JK, Klehs S, Müller MJ, et al. Adjunctive ivabradine in combination with amiodarone: a novel therapy for pediatric congenital junctional ectopic tachycardia[J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(6): 1297-1302. PMID: 27216242. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.03.015.
- [39] Dasgupta S, Johnsrude C. Combination therapy of ivabradine with procainamide for the management of pediatric postoperative junctional ectopic tachycardia[J]. *J Innov Card Rhythm Manag*, 2023, 14(7): 5528-5532. PMID: 37492694. PMCID: PMC10364659. DOI: 10.19102/icrm.2023.14075.
- [40] Krishna MR, Kunde MF, Kumar RK, et al. Ivabradine in post-operative junctional ectopic tachycardia (JET): breaking new ground[J]. *Pediatr Cardiol*, 2019, 40(6): 1284-1288. PMID: 31317219. DOI: 10.1007/s00246-019-02149-5.
- [41] Al-Ghamdi S, Al-Fayyadh MI, Hamilton RM. Potential new indication for ivabradine: treatment of a patient with congenital junctional ectopic tachycardia[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2013, 24(7): 822-824. PMID: 23373720. DOI: 10.1111/jce.12081.
- [42] Di Marco GM, De Nigris A, Pepe A, et al. Ivabradine-flecainide as breakthrough drug combination for congenital junctional ectopic tachycardia: a case report and literature review[J]. *Pediatr Rep*, 2021, 13(4): 624-631. PMID: 34842781. PMCID: PMC8629013. DOI: 10.3390/pediatric13040074.
- [43] 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. PMID: 33812837. DOI: 10.1016/j.jacep.2021.01.020.
- [44] Devaprasath S, Buddhavarapu S, Mariam S, et al. Ivabradine monotherapy in congenital junctional ectopic tachycardia[J]. *Ann Pediatr Cardiol*, 2022, 15(1): 61-63. PMID: 35847400. PMCID: PMC9280110. DOI: 10.4103/apc.apc_264_20.
- [45] Asfour SS, Al-Omran KA, Alodhaidan NA, et al. Ivabradine monotherapy for the treatment of congenital junctional ectopic tachycardia in a premature neonate[J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2021, 26(4): 414-417. PMID: 34035688. PMCID: PMC8139562. DOI: 10.5863/1551-6776-26.4.414.
- [46] 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. PMID: 24235815. PMCID: PMC3821694. DOI: 10.2147/DDDT.S53705.
- [47] 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*, 2022, 111(2): 141-153. PMID: 32572551. PMCID: PMC8816306. DOI: 10.1007/s00392-020-01692-z.
- [48] Ogawa Y, Urata S, Inuzuka R. Successful use of ivabradine in a 10-year-old patient with graft failure after heart transplantation [J]. *Cardiol Young*, 2023, 33(4): 649-651. PMID: 35864814. DOI: 10.1017/S1047951122002335.
- [49] 王志军, 程艳超, 范旭芳, 等. 不同剂量伊伐布雷定治疗病毒性心肌炎患儿的临床疗效及安全性[J]. *儿科药杂志*, 2020, 26(7): 27-30. DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.07.009.
- [50] Guang-Yi C, Li-Sha G, Yue-Chun L. Role of heart rate reduction in the management of myocarditis[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(3): 365-378. PMID: 29332571. DOI: 10.2174/138161282466618011105923.
- [51] Li-Sha G, Li L, De-Pu Z, et al. Ivabradine treatment reduces cardiomyocyte apoptosis in a murine model of chronic viral myocarditis[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 182. PMID: 29556195. PMCID: PMC5844961. DOI: 10.3389/fphar.2018.00182.
- [52] 陈小霞, 程齐尧, 詹磊, 等. 伊伐布雷定对病毒性心肌炎大鼠 Bcl-2 基因启动子区甲基化及 mRNA 表达的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(12): 1991-1995. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2021.12.007.
- [53] 李岳春. 伊伐布雷定对延缓病毒性心肌炎向扩张型心肌病演变的作用及机制研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2017.
- [54] 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. PMID: 27847478. PMCID: PMC5088506. DOI: 10.3389/fphar.2016.00408.
- [55] 周沫. 不同剂量伊伐布雷定治疗病毒性心肌炎患儿的效果分析[J]. *中国医学创新*, 2023, 20(12): 62-66. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2023.12.015.
- [56] Peigné S, Fouliard S, Decourcelle S, et al. Model-based approaches for ivabradine development in paediatric population, part II: PK and PK/PD assessment[J]. *J Pharmacokin Pharmacodyn*, 2016, 43(1): 29-43. PMID: 26578442. DOI: 10.1007/s10928-015-9452-y.

(本文编辑: 杨丹)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)