

新藥介紹 Ivabradine(Coralan®)

廖淑眉 柯榮川

一、前言

慢性心衰竭被認為具有高度發病率及死亡率，心衰竭的原因可能是高血壓、主動脈瓣或二尖瓣心臟瓣膜病、主動脈縮窄、肺動脈高壓、肺動脈瓣或三尖瓣心臟瓣膜病，可能導致缺血性心臟病、心肌壞死、心律失常、心肌病、心肌間質纖維化、貧血、甲狀腺等疾病，在有冠狀動脈疾病(coronary artery disease, CAD)病人當中，其心肌壞死的大小是決定預後的主要因素，故可藉由減少壞死的大小進而減少心血管死亡率，心肌壞死的大小受冠狀動脈閉塞時間長短、缺血面積、缺乏側支血液供應缺血區，或在梗塞時沒有給予缺血預處理以減少心血管疾病的死亡率和心肌耗氧量^[1]。

巴黎一篇前瞻性研究指出休息心臟速率增加大於4bpm (beat per minute)超過5年，總死亡率(all-cause mortality)會增加19% (95%信賴區間：4-37%; $p < 0.012$)^[2]。

β -阻斷劑是心衰竭藥物治療選擇中最常被用來避免心臟因代償機制而導致心臟衰竭的藥品，不僅能降低心臟速率，而且能減少心臟耗氧量。而本篇所介紹的藥物Ivabradine亦具有降低心臟速率之效果，並讓患者在休息和運動時，能保持心肌收縮力和房室傳導功能，當患者對 β -阻斷劑為禁忌症或使用後產生不耐受時，此藥可做為心衰竭和心肌梗塞治療之另一選擇。

二、作用機轉

β -阻斷劑用於治療心衰竭和心肌梗塞的主要是由於其降低心跳速率；而Ivabradine為選擇性且專一性地抑制心肌竇房結(sinoatrial node)節律細胞上的If離子通道，藉由控制If電流而達到

降低心跳速率、增加心肌血流的作用。但其對心臟的效果只限在竇房結上，對於心房內、房室間或心室內的傳導時間，或是心肌收縮、心室的再極化作用等都沒有影響。

三、治療劑量與調整

心衰竭疾病嚴重程度	建議劑量
起始劑量	1次5毫克，每日2次。
治療2週後，	
若靜態心跳持續超過60 bpm	劑量可以增加至每日2次7.5毫克(最大劑量)
若靜態心跳持續低於50 bpm，或表現出與心跳緩慢相關的症狀如眩暈、疲倦或低血壓	劑量可降低至2.5毫克每日2次。(最低劑量)
若心跳在50 bpm至60 bpm之間	應維持5毫克每日2次的劑量。
對於以7.5毫克每日2次或5毫克每日2次治療的患者，若於治療期間，靜態心跳持續低於50 bpm或患者出現與心跳緩慢相關症狀	應向下調整到次一較低劑量。
對於以每日2.5毫克每日2次或5毫克每日2次治療的患者，若靜態心跳持續超過60 bpm	劑量應向上調整到次一較高劑量
若心跳仍然低於50 bpm，或心跳緩慢的症狀持續	應停藥
對於75歲以上老年人	在向上調整劑量前，應考慮較低的起始劑量(2.5毫克每日2次)
腎功能不全之患者	
對於腎功能不全的患者或肌酸酐(creatinine)清除率超過15 ml/min的患者	毋需調整劑量
肌酸酐清除率低過15 ml/min的患者	尚無可得的資料，因此應謹慎用於此類患者
肝功能不全之患者	
對於輕度肝功能不全的患者	毋需調整劑量
對於中度肝功能不全的患者	應謹慎
對於重度肝功能不全的患者	禁止使用
對於18歲以下兒童的療效與安全性資料尚未確立，目前無可得資料	

註bpm: beat per minute.

四、不良反應與注意事項^[3,4]

常見的不良反應為幻視(14.5%)、心室早期收縮心律不整(1-10%)、第一度房室傳導阻滯(1-10%)、頭暈(1-10%)、頭痛(1-10%)、視力模糊(1-10%)、血壓升高(7.1%)、緩慢性心律不整(3.3%)；嚴重的不良反應為暈厥(0.1-1%)、血管性水腫(0.1-1%)、嚴重心跳過緩(0.5%)、第2度房室傳導阻滯(<0.01%)、完全性房室傳導阻滯(<0.01%)、病竇症候群(<0.01%)。

於SHIFT試驗中，相較於安慰組(6.1%)，Ivabradine組有較多病人(7.1%)發

生血壓上升情況。調整降壓療法不影響Ivabradine的治療效果。因此以Ivabradine治療的心衰竭病人需要調整降壓療法時，應於適當期間監測血壓。

對於先天性QT延長症候群或接受延長QT間期藥物治療之患者，應避免使用Ivabradine。如果併用是必需的，則需要密切的心臟監測。Ivabradine所導致的心跳減緩可能加重QT延長的程度，因而產生嚴重的心律不整，由其是Torsade de Points。

五、藥物交互作用與禁忌症^[3]

Ivabradine僅經由肝臟CYP3A4代謝，併用CYP3A4誘導劑及抑制劑容易與Ivabradine有交互作用。CYP3A4抑制劑會增加Ivabradine血漿濃度，而誘導劑則降低之。Ivabradine禁止與強效CYP3A4抑制劑併用，如azole抗黴菌劑(ketoconazole, itraconazole)、macrolide抗生素(clarithromycin, 口服用erythromycin, josamycin, telithromycin)、HIV蛋白酶抑制劑(nelfinavir, ritonavir)與nefazodone為禁忌。Ivabradine不建議與中度CYP3A4抑制劑併用，如降低心跳藥物diltiazem或verapamil，會導致Ivabradine濃度增加(曲線下面積AUC增加2至3倍)，且心跳額外降低5 bpm。若病人靜態心跳超過60 bpm，可以考慮併用Ivabradine與其他中度CYP3A4抑制劑(如fluconazole)，以2.5毫克每日2次的起始劑量並監測其心跳。與葡萄柚汁併服後，Ivabradine濃度會增

加2倍，因此在Ivabradine治療期間應限制葡萄柚汁之攝取。CYP3A4誘導劑，如Rifampicin, Barbiturates, Phenytoin, St. John's wort (拉丁文為Hypericum perforatum)會降低Ivabradine的濃度及作用。Ivabradine 10毫克每日2次與St John's Wort併用會降低Ivabradine的AUC達一半，因此在Ivabradine治療期間最好限制St John's Wort之使用，若與CYP3A4誘導藥物併用則可能需要調整Ivabradine劑量。

治療前靜態心跳低於60 bpm、心因性休克、急性心肌梗塞、重度肝功能不全、病竇症候群、竇房阻斷、不穩定或急性心衰竭、使用心律調整器者、不穩定的狹心症者、第3度房室傳導阻斷患者、嚴重低血壓患者(血壓<90/50 mmHg)、懷孕期間或授乳婦女皆為Ivabradine使用禁忌族群。

六、臨床研究

在一項多國多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗(SHIFT)^[5]，使用於6,505位患有穩定性慢性心衰竭(穩定CHF症狀至少4週，治療CHF藥物最佳化且未改變劑量 \geq 4週)、紐約心臟協會(NYHA)分級第II到V級、左心室射出功能低下(LVEF \leq 35%)且休息心跳速率 $>$ 70 bpm的成年病人進行隨機分組研究(Ivabradine組：3,241位；安慰劑組：3,264位)評估Ivabradine選擇性抑制竇房

結、降低心臟速率之療效，主要試驗終點為心血管原因死亡率及因心衰竭惡化而住院之複合指標。主要複合指標結果發現Ivabradine組相較安慰劑組顯著地降低相對危險性達18% (Hazard ratio=0.82，95%信賴區間=0.75~0.9， $p<$ 0.0001)；於病人次群體分析，無論性別、年齡、NYHA分級、缺血性或非缺血性心衰竭，以及是否有糖尿病或高血壓病史，都一致地觀察到主要指標下降。

七、署核適應症與健保給付規定

衛生福利部食品藥物管理署102年7月核准的適應症為治療慢性心衰竭：Ivabradine適用於治療紐約心臟協會(NYHA)分級第II到III級、收縮性功能不全、竇性心律且每分鐘心跳速率 \geq 75的慢性心衰竭患者，且須使用對 β -阻斷劑為禁忌症或不耐受時。

健保給付規定Ivabradine限符合下列

各項條件之慢性心衰竭患者使用：(1) 依紐約心臟協會(NYHA)衰竭功能分級為第二級或第三級。(2) 心臟收縮性功能不全，且Ejection Fraction \leq 35%。(3) 竇性心律且每分鐘心跳速率 \geq 75。(4) 對使用 β -阻斷劑為禁忌症或不耐受時。每日使用二次，每次用量限不超過一粒。

八、結論

根據SHIFT試驗證實Ivabradine能夠透過降低心臟速率來幫助降低心衰竭的風險。目前指引建議對於非 β -阻斷劑禁忌族群者， β -阻斷劑仍然是收縮性心衰竭藥物治療的降低心跳速率的首選。2012年歐洲心臟學會的最新心臟衰竭治療指引^[6]認同SHIFT試驗結果，將Ivabradine之使用加入標準治療建議：儘管病人接受

β -阻斷劑標準治療劑量(或低於最大耐受劑量)或當病人無法耐受 β -阻斷劑時，Ivabradine能夠減少竇性心律射出率 \leq 35%、心跳速率持續 \geq 70 bpm和症狀持續的患者因心臟衰竭而住院的風險。未來針對 β -阻斷劑無法耐受或使用禁忌者，可以選擇Ivabradine具選擇性且專一性減緩心跳速率之標靶治療。

九、參考資料

1. Reimer KA, Ideker RE, Jennings RB. Effect of coronary occlusion site on ischaemic bed size and collateral blood flow in dogs. *Cardiovasc Res* 1981;15:668–74.
2. Jouven X, Empana JP, Escolano S et al. Relation of heart rate at rest and long-term (>20 years) death rate in initially healthy middle aged men. *Am. J. Cardiol.*103(2),279–283 (2009).
3. Ivabradine(Coralan®)仿單
4. Ivabradine—Lexicomp
5. Karl Swedberg, Michel Komajda, Michael Böhm, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study.*Lancet.*2010;376(9744):875-85.
6. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur. Heart J.*14(8),803–869 (2012).