

# 盐酸伊伐布雷定治疗心力衰竭的快速卫生技术评估<sup>△</sup>

陈静\*, 成华, 刘洋, 孙文芳, 庞晶瑶, 刘宪军<sup>#</sup>(首都医科大学附属北京潞河医院药学部, 北京 101149)

中图分类号 R972 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)02-0213-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.02.022

**摘要** 目的:通过快速卫生技术评估的工具和方法,对盐酸伊伐布雷定治疗心力衰竭的有效性、安全性和经济性进行评估。方法:通过计算机检索 PubMed、the Cochrane Library、中国知网和万方数据库,纳入盐酸伊伐布雷定治疗心力衰竭的卫生技术评估报告、系统评价或 Meta 分析和药物经济学研究,由 2 名评价者独立根据纳入和排除标准筛选文献,评价文献质量并进行分析。结果:共纳入 8 篇系统评价/Meta 分析和 7 篇药物经济学研究。有效性方面,与标准治疗相比,盐酸伊伐布雷定联合标准治疗可显著降低患者的心率和 N 末端 B 型利钠肽原水平,缩小左心室舒张末期内径,减少左心室舒张末期和收缩末期容积,降低左心室收缩末期容积指数,提高左心室射血分数、6 min 步行试验距离、生活质量和活动耐力,但对全因死亡率、心血管死亡率和心力衰竭住院率无显著影响。安全性方面,盐酸伊伐布雷定组患者的不良反应发生率与对照组相近。经济性方面,盐酸伊伐布雷定更具有成本-效果优势。结论:盐酸伊伐布雷定治疗心力衰竭,在心功能改善方面有良好的有效性、安全性和经济性。应开展更多的高质量研究,进一步探讨其临床使用价值。

**关键词** 盐酸伊伐布雷定;心力衰竭;快速卫生技术评估

## A Rapid Health Technology Assessment of Ivabradine Hydrochloride in the Treatment of Heart Failure<sup>△</sup>

CHEN Jing, CHENG Hua, LIU Yang, SUN Wenfang, PANG Jingyao, LIU Xianjun (Dept. of Pharmacy, Beijing Luhe Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To rapidly evaluate the efficacy, safety and economical efficiency of ivabradine hydrochloride in treatment of heart failure by rapid health technology assessment (HTA). **METHODS:** PubMed, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data were retrieved to collect the HTA reports, systematic reviews/Meta-analysis and pharmacoeconomic studies related to ivabradine hydrochloride in treatment of heart failure. Two evaluators independently screened the literature according to inclusion and exclusion criteria, literature quality was evaluated and analyzed. **RESULTS:** A total of 8 systematic reviews/Meta-analysis and 7 pharmacoeconomic studies were enrolled. Compared with standard therapy, ivabradine hydrochloride combined with standard therapy can significantly reduce the patients' heart rate and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level, reduce left ventricular end-diastolic diameter, reduce left ventricular end-diastolic and end-systolic volumes, reduce ventricular end-systolic volume index, improved left ventricular ejection fraction, 6-min walking test distance, quality of life and activity tolerance, yet had no significant effect on all-cause mortality, cardiovascular mortality, and hospitalization for heart failure. The incidence of adverse drug reactions in patients in the ivabradine hydrochloride group was similar to that in the control group. Ivabradine hydrochloride had more cost-effectiveness advantages. **CONCLUSIONS:** It is effective, safe and economical for ivabradine hydrochloride in the treatment of heart failure to improve cardiac function. More high-quality studies should be carried out to explore its clinical value.

**KEYWORDS** Ivabradine hydrochloride; Heart failure; Rapid health technology assessment

△ 基金项目:首都临床特色应用研究项目(No. Z181100001718144);北京市通州区科委专项基金项目(No. KJ2021CX008-37)

\* 主管药师, 硕士。研究方向:临床药学。E-mail: jing\_chen2010@163.com

# 通信作者:主任药师, 硕士。研究方向:临床药学。E-mail: 13910228100@163.com

盐酸伊伐布雷定通过选择性和特异性抑制窦房结起搏 I<sub>c</sub> 电流而单纯降低心率,2015 年在我国获批上市,其适应证为:窦性心律且心率≥75 次/min、伴有心脏收缩功能障碍的纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为 II—IV 级的慢性心力衰竭患者,与标准治疗包括 β 受体阻断剂联合用药,或者用于禁忌

或不能耐受β受体阻断剂治疗时。由于该药临床使用的时间较短,因此,对药品的有效性、安全性和经济性进行综合评估显得尤为重要。随着循证医学方法的发展,快速评估作为一种证据合成的方法,可通过迅速获取并分析证据,为决策者提供决策依据<sup>[1]</sup>。由于快速卫生技术评估(health technology assessment, HTA)时间短、时效性强,因此,其逐渐被应用于医院的新药遴选<sup>[2]</sup>。本研究对盐酸伊伐布雷定治疗心力衰竭进行快速HTA,从而为医院药物遴选提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准:(1)研究人群为心力衰竭患者。(2)干预措施为盐酸伊伐布雷定单用或联合其他常规药物治疗,剂量和疗程不限。(3)对照措施为安慰剂、其他阳性对照药单用或联合其他常规药物治疗,剂量和疗程不限。(4)结局指标。①有效性指标,包括心率(HR)、左心室射血分数(LVEF)、N-末端B型利钠肽原(NT-proBNP)、左心室舒张末期容积(LVEDV)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期容积(LVESV)、左心室收缩末期容积指数(LVESVI)、左心室收缩末期内径(LVESD)、静息收缩压(SBP)和舒张压(DBP)、6 min步行试验距离(6MWD)、生活质量、运动耐量、因心力衰竭的(再)住院率和死亡率;②安全性指标,主要为不良反应;③经济性指标,包括治疗成本、节约的花费。(5)研究类型包括既往发表的HTA报告;系统评价/Meta分析;药物经济学研究。

1.1.2 排除标准:综述、通讯、评论、会议摘要等;非英文或中文文献;无法获取全文的文献。

### 1.2 文献检索策略

系统检索PubMed、the Cochrane Library等英文数据库和中国知网(CNKI)、万方数据库等中文数据库。英文数据库PubMed;检索式为“(ivabradine) AND (systematic review OR

meta-analysis); (ivabradine) AND (cost)”; the Cochrane Library;检索式为“ivabradine”。中文数据库CNKI、万方数据库;检索式为“‘伊伐布雷定’AND(‘系统评价’or‘Meta分析’or‘荟萃分析’)”;‘伊伐布雷定’AND‘成本’”。检索时间:各数据库建库至2021年10月。语种为中文和英文。同时辅以文献追溯的方法,追踪已检出文献的参考文献,以提高查全率。

### 1.3 数据提取和质量评价

按照预先设计好的数据提取表,由2名评价者独立提取数据;如遇分歧,通过双方讨论来解决。提取的数据包括研究的患者人群、用药方案(干预措施、对照措施)及研究结论。对于HTA报告,采用国际HTA协会制定的“HTA checklist”评价其质量;对于系统评价/Meta分析,采用方法学质量评价工具(AMSTAR)量表进行评价;对于经济学研究,采用健康经济评估报告标准(CHEERS)量表评价其质量。

### 1.4 数据分析

对于纳入的HTA报告、系统评价/Meta分析和经济学研究,采用描述性分析方式对研究结论进行分类汇总。

## 2 结果

### 2.1 文献检索和筛选结果

初检后共获得相关文献854篇,经筛选后确定纳入本研究的文献,最终纳入15篇文献,其中系统评价/Meta分析文献8篇<sup>[3-10]</sup>,药物经济学文献7篇<sup>[11-17]</sup>,见图1。

### 2.2 纳入文献的基本特征及其质量评价

纳入文献的基本特征见表1—2。文献总体质量良好。

### 2.3 分析结果

2.3.1 有效性:(1)HR。4项研究<sup>[3,5-7]</sup>结果显示,与标准治疗或安慰剂相比,盐酸伊伐布雷定联合标准治疗可显著降低患者的HR,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。(2)LVEF。4项研究<sup>[4,6-8]</sup>结果表明,与对照方案相比,盐酸伊伐布雷定可显著提

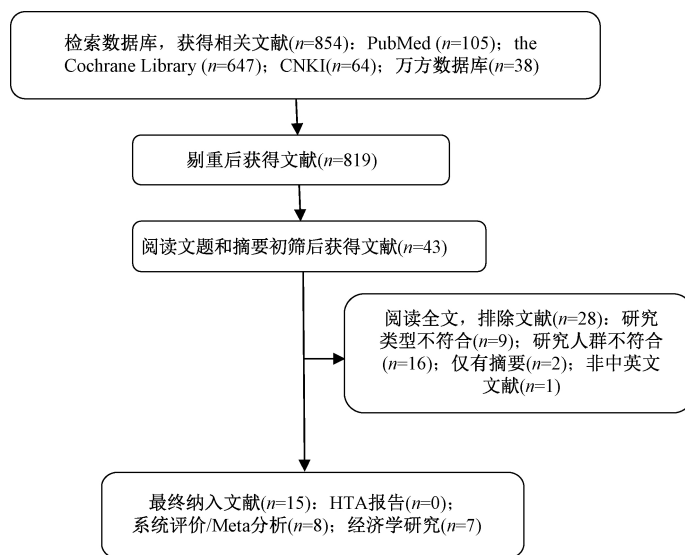


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening screening

表1 纳入的系统评价/Meta 分析文献的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of included systematic reviews/Meta-analysis

文献	研究人群	纳入研究数/个	病例数	干预措施		结局指标
				观察组	对照组	
Anantha Narayanan 等(2017年) <sup>[3]</sup>	射血分数<40%的心力衰竭患者	6	17 671	盐酸伊伐布雷定+β受体阻滞剂	β受体阻滞剂	心力衰竭再入院率和心血管死亡率的复合终点; HR;全因死亡率;心血管死亡率或心力衰竭住院率
罗颖等(2017年) <sup>[4]</sup>	NYHA 心功能分级 II—IV 级的慢性心力衰竭患者	12	1 607	标准治疗+盐酸伊伐布雷定	标准治疗(+安慰剂)	LVEF; LVEDV; LVESV; SBP; DBP; NT-proBNP
Hartmann 等(2018年) <sup>[5]</sup>	射血分数<40%的心力衰竭患者	7	17 747	盐酸伊伐布雷定	安慰剂/卡维地洛/比索洛尔	全因死亡率;心血管死亡率和住院率;HR
屈巧芳等(2018年) <sup>[6]</sup>	NYHA 心功能分级 II—IV 级,窦性心律且 HR≥70 次/min, LVEF≤40% 的心力衰竭患者	12	883	标准治疗+盐酸伊伐布雷定	标准治疗	HR; LVEF; LVEDD; 心力衰竭终点事件; 不良反应
负利新等(2019年) <sup>[7]</sup>	NYHA 心功能分级 II—IV 级的慢性心力衰竭患者	22	2 010	标准治疗+盐酸伊伐布雷定	标准治疗(+安慰剂)	临床总有效率; HR; 不良反应发生率; 心血管死亡率; 心力衰竭加重再入院率; NT-proBNP; LVEF; LVEDV; LVEDD; 6MWD; 血压变化
Wan 等(2020年) <sup>[8]</sup>	LVEF<45%, HR≥60 次/min 的心力衰竭患者	9	1 523	盐酸伊伐布雷定	标准治疗	LVEF; LVESVI; LVESV; LVEDV
Koroma 等(2020年) <sup>[9]</sup>	心力衰竭患者	13	881	盐酸伊伐布雷定	标准治疗或其他对照方案	6MWD; MLHFQ; 心力衰竭恶化再入院率; 全因死亡率
Benstoem 等(2020年) <sup>[10]</sup>	慢性心力衰竭患者	19	19 628	盐酸伊伐布雷定	安慰剂/标准治疗/未用药	心血管病死亡率; 生活质量; 首次因心力衰竭住院的时间; 心力衰竭住院时间; 严重不良反应发生率; 6MWD

表2 纳入的经济学研究文献的基本特征

Tab 2 Basic characteristics of the included cost-effectiveness studies

文献	所在国家	研究视角	患者人群	药物治疗方案	
				观察组	对照组
Kourlaba 等(2014年) <sup>[11]</sup>	希腊	第三方支付机构	慢性心力衰竭患者	盐酸伊伐布雷定+标准治疗	标准治疗
Griffiths 等(2014年) <sup>[12]</sup>	英国	国家健康体系	慢性心力衰竭患者	盐酸伊伐布雷定	标准治疗
Kansal 等(2016年) <sup>[13]</sup>	美国	商业或医保支付者	心力衰竭患者	盐酸伊伐布雷定+标准治疗	标准治疗
Borer 等(2016年) <sup>[14]</sup>	美国	商业保险	慢性心力衰竭患者	盐酸伊伐布雷定+标准治疗	标准治疗
傅洁等(2017年) <sup>[15]</sup>	中国	中国医疗卫生服务体系	心力衰竭患者	盐酸伊伐布雷定+标准治疗	标准治疗
Taheri 等(2018年) <sup>[16]</sup>	伊朗	医保支付者	心力衰竭患者	盐酸伊伐布雷定+标准治疗	标准治疗
Adena 等(2019年) <sup>[17]</sup>	澳大利亚	医保支付者	HR≥77 次/min 的心力衰竭患者	盐酸伊伐布雷定+标准治疗	标准治疗

高患者的 LVEF, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 其中 1 项研究<sup>[8]</sup> 结果显示, 对于 HR ≥ 70 次/min 的患者, 与对照方案相比, 盐酸伊伐布雷定提高 LVEF 的效果更明显。(3) 左心室舒张/收缩末期容积 (指数/内径)。3 项研究<sup>[4,7-8]</sup> 结果显示, 与标准治疗或安慰剂相比, 盐酸伊伐布雷定可显著减少患者的 LVEDV, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。2 项研究<sup>[4,8]</sup> 结果显示, 与标准治疗或安慰剂相比, 盐酸伊伐布雷定可显著减少患者的 LVESV, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。2 项研究<sup>[6,7]</sup> 结果表明, 与标准治疗或安慰剂相比, 盐酸伊伐布雷定可有效缩小患者的 LVEDD, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。1 项研究<sup>[8]</sup> 结果显示, 与标准治疗比较, 盐酸伊伐布雷定可显著降低患者的 LVESVI, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 尤其对于 HR ≥ 70 次/min 的患者, 盐酸伊伐布雷定对 LVESVI 的改善效果更显著。(4) NT-proBNP。2 项研究<sup>[4,7]</sup> 结果表明, 与标准治疗或安慰剂相比, 盐酸伊伐布雷定可显著降低患者的 NT-proBNP 水平, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。(5) 6MWD。1 项研究<sup>[7]</sup> 结果显示, 与对照方案相比, 盐酸伊伐布雷定可明显改善 NYHA 心功能分级 II—IV 级心力衰竭患者的 6MWD, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。1 项研究<sup>[9]</sup> 结果显示, 与标准治疗或其他对照方案相比, 盐酸伊伐布雷定可明显改善射血分数降低的心力衰竭

患者的 6MWD, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。1 项研究<sup>[10]</sup> 结果显示, 射血分数保留的心力衰竭患者长期使用 (≥ 6 个月) 盐酸伊伐布雷定联合标准治疗, 与标准治疗相比, 6MWD 有改善, 但差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。(6) 生活质量。2 项研究采用明尼苏达心力衰竭生活质量量表 (MLHFQ) 评分进行生活质量评价。其中, 1 项研究<sup>[9]</sup> 结果显示, 与对照组相比, 盐酸伊伐布雷定组患者的 MLHFQ 评分明显降低, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。另 1 项研究<sup>[10]</sup> 结果显示, 射血分数降低的心力衰竭患者使用盐酸伊伐布雷定 3 个月时, 其生活质量较基线状况明显改善, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 而标准治疗组患者的生活质量与基线状况比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。1 项研究<sup>[10]</sup> 还采用了堪萨斯城心脏病问卷 (KCCQ) 评分进行评价, 结果显示, 射血分数降低的心力衰竭患者使用盐酸伊伐布雷定联合标准治疗 6 个月后, 其临床评分和综合评分与标准治疗组相比明显提高, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 而对于射血分数保留的心力衰竭患者, 使用盐酸伊伐布雷定对患者的生活质量无明显影响。(7) 活动耐力。1 项研究<sup>[10]</sup> 结果表明, 射血分数降低的心力衰竭患者使用盐酸伊伐布雷定 6 个月时, 与标准治疗组相比, 活动耐力改善, 但差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 射血分数降低的心力衰竭患者使用盐酸伊伐布雷

定3个月时,与对照组相比,活动耐力有显著提高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );射血分数保留的心力衰竭患者使用盐酸伊伐布雷定3个月时,活动耐力较基线明显提高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。(8)终点事件。1项研究<sup>[3]</sup>结果表明,与单用 $\beta$ 受体阻断剂相比,盐酸伊伐布雷定联合 $\beta$ 受体阻断剂可降低心力衰竭再入院率和心血管死亡复合终点事件的发生率,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。3项研究<sup>[3,5,9]</sup>结果表明,盐酸伊伐布雷定对全因死亡率、心血管死亡率和心力衰竭住院率无显著影响。1项研究<sup>[10]</sup>结果显示,长期使用盐酸伊伐布雷定联合常规治疗( $\geq 6$ 个月)的射血分数降低的心力衰竭患者,其心血管死亡率与常规治疗组、安慰剂组或不治疗组的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

2.3.2 安全性:盐酸伊伐布雷定最常见的不良反应为光幻视和心动过缓。1项研究<sup>[6]</sup>结果表明,盐酸伊伐布雷定组与对照组患者不良反应发生率的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。1项研究<sup>[7]</sup>结果表明,与对照组相比,盐酸伊伐布雷定组患者的不良反应发生率稍高,但差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组患者均未发生严重不良反应。1项研究<sup>[10]</sup>结果表明,使用盐酸伊伐布雷定长期治疗( $\geq 6$ 个月)的射血分数降低的心力衰竭患者,其严重不良事件发生率高于常规治疗组和安慰剂组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ );短期使用( $<6$ 个月)盐酸伊伐布雷定2.5和5mg的射血分数降低的心力衰竭患者,其心力衰竭、光幻视和腹泻的发生率均显著高于安慰剂组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.3.3 经济性:本研究共纳入7篇经济学评价文献,包含了中国、希腊、英国、美国、伊朗和澳大利亚6个国家的研究,研究结果均表明,使用盐酸伊伐布雷定可以提高心力衰竭患者的质量调整生命年,且其增量成本-效果比均低于意愿支付阈值,具有良好的成本-效用。

### 3 讨论

在盐酸伊伐布雷定治疗慢性心力衰竭的有效性方面,关于盐酸伊伐布雷定与慢性心力衰竭预后研究(SHIFT研究)中国亚组数据显示,对于窦性心律,静息HR $\geq 70$ 次/min、LVEF $\leq 35\%$ 的患者,盐酸伊伐布雷定组患者的HR降低,发生心血管死亡或心力衰竭恶化再入院的比例显著低于安慰剂组,差异有统计学意义( $P=0.039$ ),NYHA心功能明显改善,且安全性较好,与SHIFT总体研究结果一致<sup>[18]</sup>。本研究中发现,对于射血分数保留的心力衰竭患者,盐酸伊伐布雷定在6MWD、生活质量改善方面的效果不明显;对于射血分数降低的心力衰竭患者,长期使用盐酸伊伐布雷定( $\geq 6$ 个月)对于活动耐力的提高效果与对照方案相当。安全性方面,本研究纳入的研究结果表明,盐酸伊伐布雷定组患者的不良反应发生率与标准治疗组相近,但样本量较小。2项包含61 571例样本的研究结果表明,使用盐酸伊伐布雷定患者的心房颤动发生率高于对照组<sup>[19-20]</sup>。国内一项安全性研究结果表明,盐酸伊伐布雷定组患者的心动过缓、光幻视等2个不良反应发生率显著高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )<sup>[21]</sup>。因此,使用盐酸伊伐

布雷定时应权衡利弊,使用过程中应密切监测。

本研究的局限性在于未进行定量分析,各研究的评价指标不一,随访时间长短不同,导致可能存在一定偏倚。在有效性研究时,对不良反应的关注度不高,导致安全性数据较少。

综上所述,盐酸伊伐布雷定用于窦性心律且HR $\geq 75$ 次/min、LVEF $<40\%$ 的心力衰竭患者,其有效性、经济性较好,安全性有待大样本的研究。

### 参考文献

- [1] TRICCO A C, ANTONY J, ZARIN W, et al. A scoping review of rapid review methods[J]. BMC Med, 2015, 13: 224.
- [2] 唐惠林, 门鹏, 翟所迪. 药物快速卫生技术评估方法及应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(2): 1-4.
- [3] ANANTHA NARAYANAN M, REDDY Y N V, BASKARAN J, et al. Ivabradine in the treatment of systolic heart failure—a systematic review and meta-analysis[J]. World J Cardiol, 2017, 9(2): 182-190.
- [4] 罗颖, 胡鹏飞, 俞炜炜, 等. 伊伐布雷定治疗慢性心力衰竭临床疗效 Meta 分析[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(10): 960-964.
- [5] HARTMANN C, BOSCH N L, DE ARAGÃO MIGUITA L, et al. The effect of ivabradine therapy on heart failure patients with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Clin Pharm, 2018, 40(6): 1443-1453.
- [6] 屈巧芳, 张国红, 韩慧媛. 伊伐布雷定治疗慢性心力衰竭疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(3): 377-379.
- [7] 负利新, 朱洁云, 钟枝梅, 等. 伊伐布雷定治疗慢性心力衰竭有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(11): 1276-1285.
- [8] WAN H B, HUANG T Q, ZHANG H Z, et al. Effects of ivabradine on cardiac remodeling in patients with stable symptomatic heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Ther, 2020, 42(12): 2289-2297. e0.
- [9] KOROMA T R, SAMURA S K, CHENG Y G, et al. Effect of ivabradine on left ventricular diastolic function, exercise tolerance and quality of life in patients with heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Cardiol Res, 2020, 11(1): 40-49.
- [10] BENSTOEM C, KALVELAGE C, BREUER T, et al. Ivabradine as adjuvant treatment for chronic heart failure[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 11(11): CD013004.
- [11] KOURLABA G, PARISSIS J, KARAVIDAS A, et al. Economic evaluation of ivabradine in the treatment of chronic heart failure in Greece[J]. BMC Health Serv Res, 2014, 14: 631.
- [12] GRIFFITHS A, PARACHA N, DAVIES A, et al. The cost effectiveness of ivabradine in the treatment of chronic heart failure from the U. K. National Health Service perspective[J]. Heart, 2014, 100(13): 1031-1036.
- [13] KANSAL A R, COWIE M R, KIELHORN A, et al. Cost-effectiveness of ivabradine for heart failure in the United States[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(5): e003221.

(下转第 223 页)