

# 伊伐布雷定联合 $\beta$ 受体阻断剂治疗慢性心力衰竭的有效性和安全性的 Meta 分析<sup>△</sup>

陈琮玲<sup>1,2,\*</sup>, 杨 贤<sup>1</sup>, 吴 韩<sup>3</sup>, 张若彬<sup>1,2</sup>, 殷嘉晨<sup>1,2</sup>, 兰 希<sup>3</sup>, 张晋萍<sup>1#</sup> (1. 南京鼓楼医院药学部, 南京 210008; 2. 中国药科大学基础医学与临床药学学院, 南京 211198; 3. 南京鼓楼医院心脏科, 南京 210008)

中图分类号 R972 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)04-0459-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.04.017



**摘要** 目的: 系统评价伊伐布雷定(IVA)联合  $\beta$  受体阻断剂治疗慢性心力衰竭(CHF)的有效性和安全性。方法: 计算机检索 PubMed、Embase、the Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据库、维普数据库和中国生物医学文献数据库等, 搜集 IVA 联合  $\beta$  受体阻断剂治疗 CHF 的随机对照试验(观察组患者予以 IVA 联合  $\beta$  受体阻断剂治疗, 对照组患者单纯使用  $\beta$  受体阻断剂治疗), 检索时限为建库至 2023 年 4 月 12 日, 应用 RevMan 5.4 和 Stata 16 软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 39 项研究, 涉及 3 794 例患者。Meta 分析结果显示, 观察组患者总有效率显著高于对照组, 心率显著低于对照组, 心功能指标显著优于对照组(左心室射血分数高于对照组, 左心室收缩末期内径、左心室舒张末期内径低于对照组, 6 min 步行距离长于对照组), 不良反应发生率显著低于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: IVA 联合  $\beta$  受体阻断剂在提高 CHF 患者总有效率、降低心率和改善心功能方面疗效显著, 安全性好, 值得临床推广应用。

**关键词** 慢性心力衰竭; 伊伐布雷定;  $\beta$  受体阻断剂; 随机对照试验; Meta 分析

## Meta-Analysis on Efficacy and Safety of Ivabradine Combined with $\beta$ -Blockers in the Treatment of Chronic Heart Failure<sup>△</sup>

CHEN Congling<sup>1,2</sup>, YANG Xian<sup>1</sup>, WU Han<sup>3</sup>, ZHANG Ruobin<sup>1,2</sup>, YIN Jiachen<sup>1,2</sup>, LAN Xi<sup>3</sup>, ZHANG Jinping<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210008, China; 2. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 3. Dept. of Cardiology, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210008, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To systematically review the efficacy and safety of ivabradine (IVA) combined with  $\beta$ -blockers in the treatment of chronic heart failure (CHF). **METHODS:** PubMed, Embase, the Cochrane Library, Web of Science, CNKI, Wanfang Data, VIP and CBM were retrieved to collect randomized controlled trials of IVA combined with  $\beta$ -blockers in the treatment of CHF (the observation group was treated with IVA combined with  $\beta$ -blocker, while the control group received  $\beta$ -blocker alone). The retrieval time was from the establishment of the database to Apr. 12th, 2023. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.4 and Stata 16 software. **RESULTS:** A total of 39 studies including 3 794 patients were enrolled. Meta-analysis showed that the total effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group, the heart rate was significantly lower than that in the control group, and the cardiac function indicator was significantly better than that in the control group (left ventricular ejection fraction was higher than that in the control group, left ventricular end-systolic diameter and left ventricular end-diastolic diameter were lower than that in the control group, 6 min walking distance was longer than that in the control group), and the incidence of adverse reactions was significantly lower than that in the control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). **CONCLUSIONS:** IVA combined with  $\beta$ -blocker has significant efficacy and good safety in improving the total effective rate, reducing heart rate and improving cardiac function in patients with CHF, which is worthy of clinical promotion and application.

**KEYWORDS** Chronic heart failure; Ivabradine;  $\beta$ -Blocker; Randomized controlled trial; Meta-analysis

△ 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(No. 81970296); 南京市卫生科技发展专项资金项目(No. JQX20006)

\* 硕士研究生。研究方向: 临床药学。E-mail: 1259791348@qq.com

# 通信作者: 主任药师。研究方向: 临床药学。E-mail: zjp16500@163.com

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是大多数心血管疾病的终末发展阶段,其临床症状复杂多样,具有较高的发病率和病死率<sup>[1-2]</sup>。据统计,我国约有1 370万例心力衰竭患者<sup>[3]</sup>。CHF的患病率呈持续升高趋势,已成为我国心血管领域重要的公共问题之一。研究表明,心率增快是心血管疾病的独立危险因素<sup>[4]</sup>;CHF患者心率每增加5次/min,可增加18%的死亡风险<sup>[5]</sup>。传统的降心率药物β受体阻断剂是目前指南推荐的常用药物之一,但其存在负性肌力、低血压等不良反应,限制了CHF患者从控制心率中获益<sup>[6]</sup>。有研究发现,尽管多数CHF患者服用β受体阻断剂,但心率控制仍不理想<sup>[7]</sup>。目前,我国CHF患者心率达标率低,探寻更优的降心率方案具有重要的临床意义。伊伐布雷定(IVA)是一种新型降心率药物,通过特异性抑制窦房结起搏电流实现单纯的降心率作用<sup>[8]</sup>。《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》<sup>[9]</sup>中推荐IAV在β受体阻断剂达到靶剂量或最大耐受剂量时才使用,而临床实际应用中能达到这一目标的患者比例很低。近年来有研究指出,相比于单纯使用β受体阻断剂,早期联合IVA可有效降低心率,提高CHF治疗效果。因此,本研究通过Meta分析,综合评价IVA联合传统β受体阻断剂治疗CHF的临床疗效及用药安全性,为临床治疗方案提供参考和指导。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)研究注册:本研究已在国际前瞻性系统评价注册数据库(PROSPERO)中注册,注册号为CRD42023416608。(2)研究类型:本研究纳入的研究类型为随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法或分配隐藏。(3)研究对象:临床确诊为CHF的患者。(4)干预措施:观察组予以IVA联合β受体阻断剂治疗,对照组单用β受体阻断剂治疗。(5)结局指标:包含以下至少1项。①总有效率,患者心功能美国纽约心脏病学会(NYHA)等级达到Ⅰ级或改善2级以上,视为显效;NYHA等级改善1级,视为有效;NYHA等级未变化,视为无效;总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。②心率。③心功能指标,包括左心室射血分数(LVEF)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、6 min步行距离(6 MWD)。④不良反应发生率。(6)排除标准:研究受试者处于心力衰竭失代偿期;非中英文文献;资料不全或数据存在明显错误或缺失;重复发表的文献;未提及随机分组的可疑RCT;研究方案仅笼统说明进行常规治疗,未能明确两组均使用β受体阻断剂治疗的文献。

1.2 文献检索策略

通过计算机检索8个外文和中文数据库,检索时限为建库至2023年4月12日。检索的数据库包括PubMed、Embase、the Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据库、维普数据库和中国生物医学文献数据库。检索采用主题词和自由词相结合的方式。中文检索词包括“伊伐布雷定”“心力衰竭”“β受体阻滞剂”“美托洛尔”“比索洛尔”和“卡维地洛”等;英文检索词包括“Ivabradine”“heart failure”“adrenergic

beta-blockers”“Metoprolol”“Bisoprolol”和“Carvedilol”等。

1.3 文献筛选与资料提取

2名研究者根据纳入与排除标准独立筛查文献,提取相关资料,并交叉审核;如遇分歧,则与第三者商量裁决。提取资料的内容包含第一作者、发表年份、样本量、干预措施、随访时间及结局指标等。

1.4 文献质量评价

采用Cochrane偏倚评估工具2.0版本(RoB 2.0)<sup>[10]</sup>来评估RCT研究的质量。评估偏倚时考虑的因素:(1)随机化过程中的偏差;(2)偏离既定干预措施的偏差;(3)结局数据缺失的偏差;(4)结局测量的偏差;(5)选择性报告结果的偏差。由2名评价人员独立评价,如有分歧,由第三方评论员商讨决定。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.4和Stata 16软件进行分析。分类变量采用相对危险度(RR)表示;连续性变量结局采用均数差(MD)/标准化均数差(SMD)表示,区间估计采用95%CI表示。以I<sup>2</sup>检验评估异质性的<sup>大小</sup>,通过X<sup>2</sup>检验分析各研究间的异质性,若P>0.05,I<sup>2</sup>≤50%,表明研究间无统计学异质性,采用固定效应模型;若P≤0.05,I<sup>2</sup>>50%,表明有统计学异质性,采用随机效应模型。应用敏感性分析评价结果稳健性,采用漏斗图和Egger's检验判断是否存在发表偏倚。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入文献的基本特征

数据库检索得到文献1 120篇,经逐层筛选后最终有39篇RCT文献<sup>[6,11-48]</sup>纳入分析。其中,28篇文献联合应用的β受体阻断剂为美托洛尔,7篇文献联合应用的β受体阻断剂为比索洛尔,2篇文献联合应用的β受体阻断剂为卡维地洛,有2篇文献未描述具体的β受体阻断剂种类。文献筛选流程及结果见图1;纳入研究的基本特征见表1。

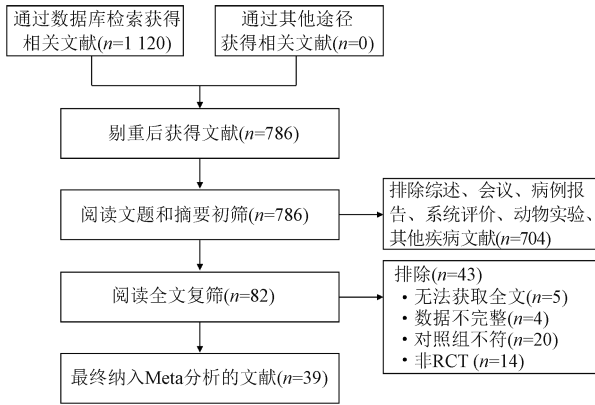


图1 文献筛选流程

2.2 文献偏倚风险评价

纳入的39篇文献中,有17篇文献采用随机数字表法分组,3篇采用抽签法进行随机分组,其余文献仅提及了随机,并未具体描述使用的随机方法;2篇文献采用随机信封法分配隐藏;1篇文献报告了对结果评价者施盲;2篇文献描述了退出/

表 1 纳入研究的基本特征

| 文献                                  | 病例数 |     | 干预措施       |        | 随访时间 | 结局指标 |
|-------------------------------------|-----|-----|------------|--------|------|------|
|                                     | 观察组 | 对照组 | 观察组        | 对照组    |      |      |
| 丁国斌等(2022年) <sup>[6]</sup>          | 55  | 55  | 美托洛尔+IVA   | 美托洛尔   | 3个月  | ①③④  |
| 赵少华等(2022年) <sup>[11]</sup>         | 62  | 62  | 美托洛尔+IVA   | 美托洛尔   | 2个月  | ②③④  |
| 王璐(2022年) <sup>[12]</sup>           | 36  | 36  | 美托洛尔+IVA   | 美托洛尔   | 3个月  | ①②③④ |
| 刘晓云(2022年) <sup>[13]</sup>          | 44  | 44  | 美托洛尔+IVA   | 美托洛尔   | 3个月  | ③④   |
| 邓佳慧等(2022年) <sup>[14]</sup>         | 25  | 25  | 美托洛尔+IVA   | 美托洛尔   | 2个月  | ①②③  |
| 周文杰等(2021年) <sup>[15]</sup>         | 51  | 51  | 美托洛尔+IVA   | 美托洛尔   | 3个月  | ③    |
| 孙经超(2021年) <sup>[16]</sup>          | 59  | 59  | 美托洛尔+IVA   | 美托洛尔   | 10周  | ①③   |
| 刘金林等(2021年) <sup>[17]</sup>         | 68  | 68  | 美托洛尔+IVA   | 美托洛尔   | 3个月  | ①③   |
| 刘爱根(2021年) <sup>[18]</sup>          | 30  | 30  | 美托洛尔+IVA   | 美托洛尔   | 2个月  | ③④   |
| 周海涛等(2020年) <sup>[19]</sup>         | 43  | 43  | 美托洛尔+IVA   | 美托洛尔   | 2个月  | ①②③④ |
| 薛丹(2020年) <sup>[20]</sup>           | 45  | 45  | 美托洛尔+IVA   | 美托洛尔   | 3个月  | ④    |
| 苏大理等(2020年) <sup>[21]</sup>         | 40  | 30  | 美托洛尔+IVA   | 美托洛尔   | 3个月  | ①③   |
| 聂娣等(2020年) <sup>[22]</sup>          | 60  | 55  | 美托洛尔+IVA   | 美托洛尔   | 15 d | ②④   |
| 李博(2020年) <sup>[23]</sup>           | 55  | 55  | 美托洛尔+IVA   | 美托洛尔   | 2个月  | ③    |
| 邸涛等(2020年) <sup>[24]</sup>          | 63  | 63  | 美托洛尔+IVA   | 美托洛尔   | 3个月  | ①②③④ |
| 张新娟(2019年) <sup>[25]</sup>          | 55  | 55  | 美托洛尔+IVA   | 美托洛尔   | 3个月  | ②③④  |
| 王佳(2019年) <sup>[26]</sup>           | 39  | 39  | 美托洛尔+IVA   | 美托洛尔   | 2个月  | ②    |
| 黄英杰(2021年) <sup>[27]</sup>          | 30  | 30  | 美托洛尔+IVA   | 美托洛尔   | 2个月  | ①③   |
| 毕静等(2020年) <sup>[28]</sup>          | 99  | 99  | 美托洛尔+ IVA  | 美托洛尔   | 45 d | ③    |
| 李玲玲等(2021年) <sup>[29]</sup>         | 30  | 30  | 美托洛尔+IVA   | 美托洛尔   | 3个月  | ①②③④ |
| 靳晓琴(2019年) <sup>[30]</sup>          | 51  | 51  | 美托洛尔+IVA   | 美托洛尔   | 2个月  | ③④   |
| 兰旭(2021年) <sup>[31]</sup>           | 27  | 27  | 美托洛尔+IVA   | 美托洛尔   | 3个月  | ②③④  |
| 李峰(2022年) <sup>[32]</sup>           | 29  | 29  | 美托洛尔+IVA   | 美托洛尔   | 10周  | ①②③④ |
| 李慧(2022年) <sup>[33]</sup>           | 39  | 39  | 美托洛尔+IVA   | 美托洛尔   | 2个月  | ③④   |
| 罗智等(2020年) <sup>[34]</sup>          | 50  | 50  | 美托洛尔+IVA   | 美托洛尔   | 1个月  | ③    |
| 夏立斌(2022年) <sup>[35]</sup>          | 79  | 78  | 美托洛尔+IVA   | 美托洛尔   | 2个月  | ①③   |
| 张庆(2021年) <sup>[36]</sup>           | 60  | 60  | 美托洛尔+IVA   | 美托洛尔   | 3个月  | ③④   |
| 梁妍等(2023年) <sup>[37]</sup>          | 45  | 45  | 比索洛尔+IVA   | 比索洛尔   | 6个月  | ①③④  |
| 张勉等(2022年) <sup>[38]</sup>          | 50  | 50  | 比索洛尔+IVA   | 比索洛尔   | 3个月  | ①②③④ |
| 梁蔓逸等(2022年) <sup>[39]</sup>         | 39  | 39  | 比索洛尔+IVA   | 比索洛尔   | 6个月  | ③④   |
| 陈焕霞等(2021年) <sup>[40]</sup>         | 30  | 30  | 比索洛尔+IVA   | 比索洛尔   | 1个月  | ③    |
| 张晶等(2019年) <sup>[41]</sup>          | 45  | 41  | 比索洛尔+IVA   | 比索洛尔   | 2周   | ②③④  |
| 姜海涛等(2018年) <sup>[42]</sup>         | 103 | 103 | 比索洛尔+IVA   | 比索洛尔   | 2周   | ②③   |
| 黄琨等(2017年) <sup>[43]</sup>          | 42  | 44  | 比索洛尔+IVA   | 比索洛尔   | 2个月  | ②③④  |
| 唐凯等(2018年) <sup>[44]</sup>          | 31  | 31  | β受体阻断剂+IVA | β受体阻断剂 | 7 d  | ②③④  |
| 王群等(2018年) <sup>[45]</sup>          | 39  | 37  | β受体阻断剂+IVA | β受体阻断剂 | 3个月  | ②③   |
| 李倩(2020年) <sup>[46]</sup>           | 48  | 48  | 卡维地洛+IVA   | 卡维地洛   | 3个月  | ②③④  |
| Volterrani 等(2011年) <sup>[47]</sup> | 42  | 38  | 卡维地洛+IVA   | 卡维地洛   | 3个月  | ②③   |
| Yin 等(2022年) <sup>[48]</sup>        | 71  | 71  | 美托洛尔+IVA   | 美托洛尔   | 3个月  | ①③④  |

注:①总有效率;②心率;③心功能指标,包括 LVEF、LVESD、LVEDD、6MWD;④不良反应发生率。

剔除病例数;纳入文献结果数据均完整。纳入研究的偏倚风险评价结果见图 2。

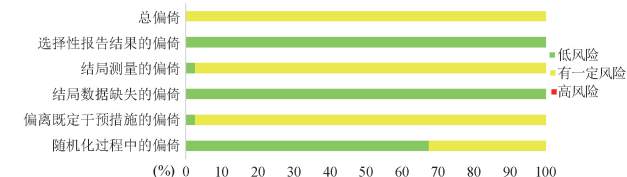


图 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

## 2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率:共纳入 15 项 RCT<sup>[6,12,14,16-17,19,21,24,27,29,32,35,37-38,48]</sup>,包括 1 410 例患者。固定

效应模型的 Meta 分析结果显示,观察组患者的总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义( $RR = 1.21, 95\% CI = 1.16 \sim 1.26, P < 0.000\ 01$ ),见图 3。

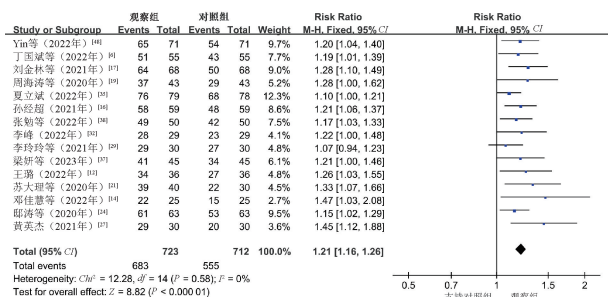


图 3 总有效率的 Meta 分析

2.3.2 心率:共纳入 19 项 RCT<sup>[11-12,14,19,22,24-26,29,31-32,38,41-47]</sup>,包括 1 725 例患者。随机效应模型的 Meta 结果显示,观察组患者的心率显著低于对照组,差异有统计学意义( $MD = -8.53, 95\% CI = -9.73 \sim -7.33, P < 0.000\ 01$ ),见图 4。

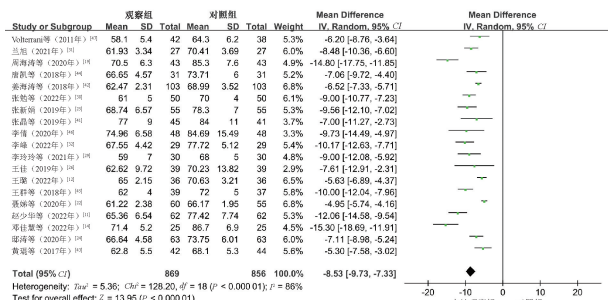
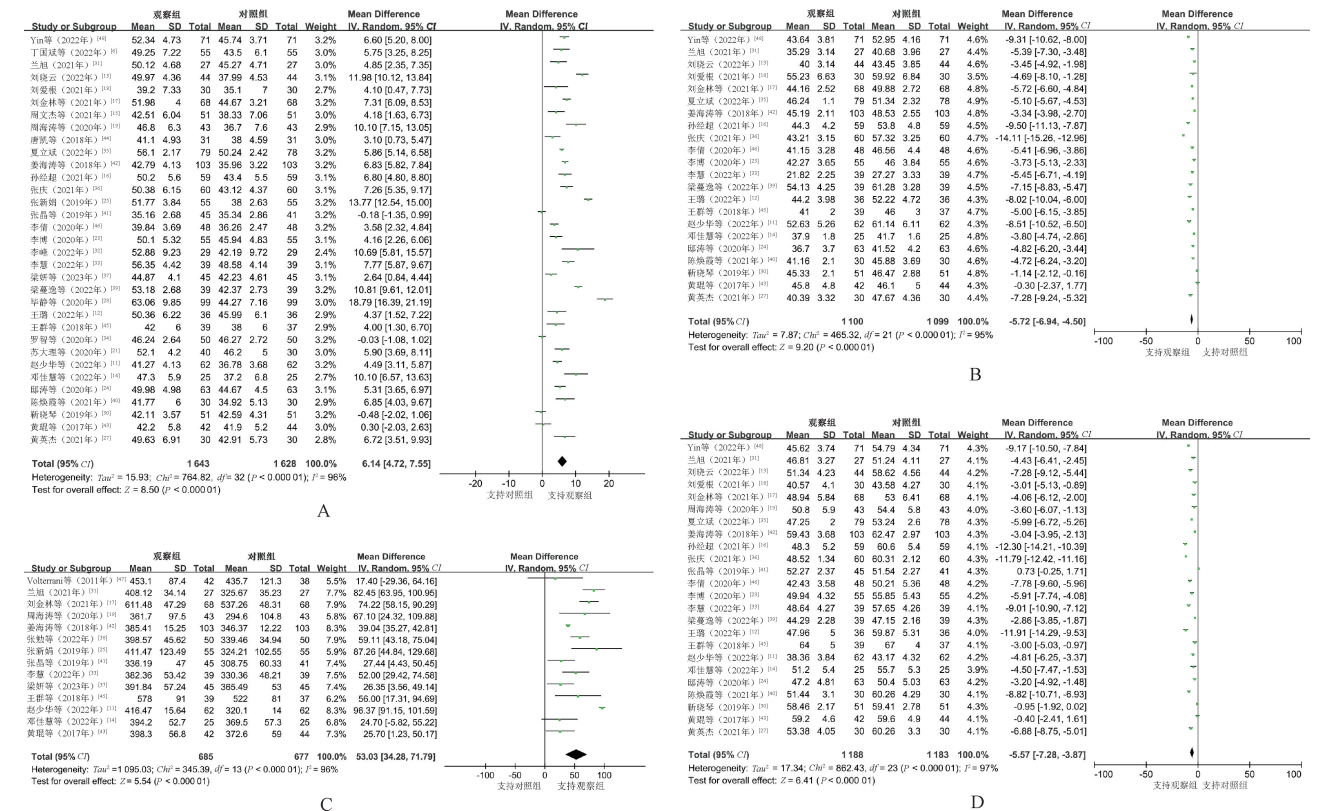


图 4 心率的 Meta 分析

2.3.3 心功能指标:(1) LVEF。共纳入 33 项 RCT<sup>[6,11-19,21,23-25,27-28,30-37,39-46,48]</sup>,包括 3 271 例患者。随机效应模型的 Meta 分析结果显示,观察组患者的 LVEF 水平显著高于对照组,差异有统计学意义( $MD = 6.14, 95\% CI = 4.72 \sim 7.55, P < 0.000\ 01$ ),见图 5(A)。(2) LVESD。共纳入 22 项 RCT<sup>[11-14,16-18,23-24,27,30-31,33,35-36,39-40,42-43,45-46,48]</sup>,包括 2 285 例患者。随机效应模型的 Meta 分析结果显示,观察组患者的 LVESD 水平显著低于对照组,差异有统计学意义( $MD = -5.72, 95\% CI = -6.94 \sim -4.50, P < 0.000\ 01$ ),见图 5(B)。(3) 6 MWD。共纳入 14 项 RCT<sup>[11,14,17,19,25,31,33,37-38,41-43,45,47]</sup>,包括 1 362 例患者。随机效应模型的 Meta 分析结果显示,观察组患者的 6 MWD 显著长于对照组,差异有统计学意义( $MD = 53.03, 95\% CI = 34.28 \sim 71.79, P < 0.000\ 01$ ),见图 5(C)。(4) LVEDD。共纳入 24 项 RCT<sup>[11-14,16-19,23-24,27,30-31,33,35-36,39-43,45-46,48]</sup>,包括 2 371 例患者。随机效应模型的 Meta 分析结果显示,观察组的 LVEDD 水平显著低于对照组,差异有统计学意义( $MD = -5.57, 95\% CI = -7.28 \sim -3.87, P < 0.000\ 01$ ),见图 5(D)。

2.3.4 不良反应发生率:共纳入 24 项 RCT<sup>[6,11-13,18-20,22,24-25,29-33,36-39,41,43-44,46,48]</sup>,包括 2 193 例患者。随机效应模型的 Meta 分析结果显示,观察组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义( $RR = 0.74, 95\% CI =$



A. LVEF; B. LVESD; C. 6MWD; D. LVEDD。

图 5 心功能比较的 Meta 分析

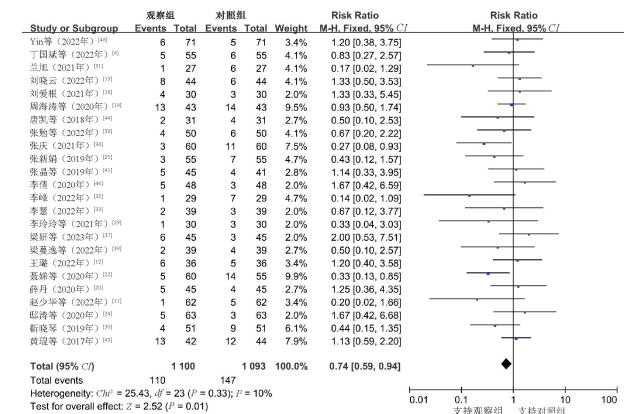


图 6 不良反应发生率的 Meta 分析

0.59~0.94,  $P=0.01$ ), 见图 6。

## 2.4 敏感性分析

采用逐一剔除法进行敏感性分析, 结果均未发生明显改变, 表明结果相对稳健, 见图 7。

## 2.5 发表偏倚

针对结局指标 LVEF 进行发表偏倚检验, 漏斗图中各研究点左右分布基本对称, 见图 8; Egger's 检验结果为  $P=0.572$  ( $P>0.05$ ), 提示存在发表偏倚的可能性较小。

## 3 讨论

CHF 病程长、易反复发作、病情进展速度快, 严重威胁患者的生命健康。研究结果显示, CHF 患者的 1 年住院率为

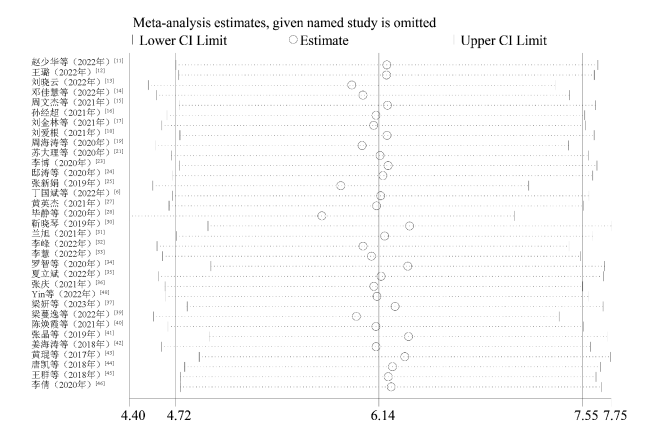


图 7 LVEF 的敏感性分析

31.9%, 1 年死亡率高达 7.2%<sup>[49]</sup>。心力衰竭患者的再入院率和死亡率与其心率呈正相关<sup>[50]</sup>。因此, 心率管理已成为 CHF 治疗的关键。

目前, 国内外的心力衰竭相关指南均推荐在  $\beta$  受体阻断剂不耐受或达到最大剂量而心率仍控制不佳时才启用 IVA 治疗<sup>[9,51]</sup>。而有研究结果表明, CHF 患者的临床结局与  $\beta$  受体阻断剂的剂量不相关<sup>[5,52-53]</sup>。提示在药物治疗中, 应致力于早期更好地控制心率, 而非必须将  $\beta$  受体阻断剂滴定至靶剂量。  $\beta$  受体阻断剂从阻滞交感神经层面增大静息电位和上移阈点位, IVA 则从阻滞 II 通道层面减慢心率, 两者在疗效上可能存在协同作用<sup>[54]</sup>。而对于上述 2 种药物联合应用的有效性和安全性, 尚无 Meta 分析进行验证。

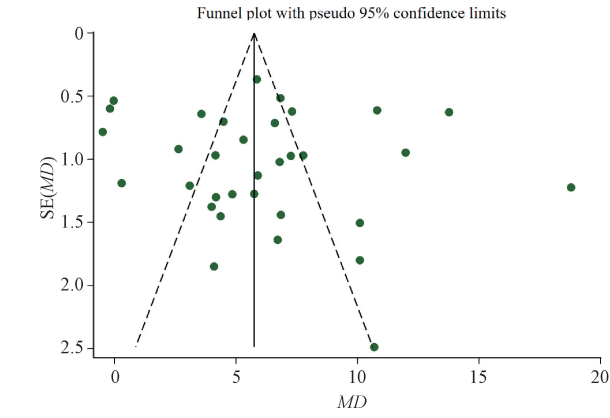


图8 发表偏倚漏斗图

本次 Meta 分析结果显示,观察组患者在总有效率、心率、心功能指标的改善方面均优于对照组,不良反应发生率也更低。 $\beta$ 受体阻断剂可有效拮抗交感神经兴奋性增加,从而避免心肌细胞损伤,并在一定程度上减轻心肌细胞重塑。IVA 可以对窦房结自发性节律起调节作用,同时延长心脏的舒张期,增加冠状动脉灌注和心肌供氧量<sup>[55]</sup>。联合用药能够发挥协同增效作用,进而改善  $\beta$ 受体阻断剂负性肌力情况,有效提升心功能。

本研究的局限性:(1)本研究仅纳入中英文文献,未对其他语种文献进行检索纳入,存在一定的选择偏倚;(2)纳入患者的病因病程和药物干预疗程不尽相同,可能增加研究间的异质性,本研究未对异质性来源进行解释;(3)纳入研究的方法学质量偏低,部分研究未详尽描述随机分组方法,仅少部分研究描述了分配隐藏和盲法实施的具体细节。

总之,基于目前的研究,IVA 与  $\beta$ 受体阻断剂联合治疗 CHF 的效果优于单独使用  $\beta$ 受体阻断剂,且具有较好的临床安全性,可以作为伴有高心率 CHF 患者的一种较好的治疗方案。

参考文献

[1] 中华医学会老年医学分会心血管疾病学组,《老年慢性心力衰竭诊治中国专家共识》编写组. 老年人慢性心力衰竭诊治中国专家共识(2021)[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(5): 550-561.

[2] EDELMANN F, KNOSALLA C, MÖRIKE K, et al. Chronic heart failure[J]. Dtsch Arztebl Int, 2018, 115(8): 124-130.

[3] HAO G, WANG X, CHEN Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China hypertension survey, 2012-2015[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(11): 1329-1337.

[4] GREENE S J, VADUGANATHAN M, WILCOX J E, et al. The prognostic significance of heart rate in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction in sinus rhythm: insights from the EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study With Tolvaptan) trial[J]. JACC Heart Fail, 2013, 1(6): 488-496.

[5] MCALISTER F A, WIEBE N, EZEKOWITZ J A, et al. Meta-

analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure[J]. Ann Intern Med, 2009, 150(11): 784-794.

[6] 丁国斌. 伊伐布雷定联合倍他乐克治疗慢性心衰的疗效分析[J]. 中外医疗, 2022, 41(2): 115-118.

[7] 孙艺红, 余金明, 胡大一. 中国稳定性冠心病患者心率控制与  $\beta$ 受体阻滞剂使用状况分析[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(1): 19-26.

[8] 黄慧超. 伊伐布雷定在心血管疾病中的应用[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2022.

[9] 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.

[10] MINOZZI S, CINQUINI M, GIANOLA S, et al. The revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2) showed low interrater reliability and challenges in its application[J]. J Clin Epidemiol, 2020, 126: 37-44.

[11] 赵少华, 宋欢欢, 张宁. 伊伐布雷定联合美托洛尔治疗慢性心力衰竭的疗效观察[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(11): 37-38, 43.

[12] 王璐. 伊伐布雷定联合美托洛尔在改善慢性心衰患者病情中的效果[J]. 临床研究, 2022, 30(10): 96-99.

[13] 刘晓云. 伊伐布雷定联合美托洛尔对慢性心力衰竭患者心功能指标及血浆生化指标的影响研究[J]. 中国实用医药, 2022, 17(6): 173-175.

[14] 邓佳慧, 朱建宏, 陈晓东. 美托洛尔联合伊伐布雷定对重度心力衰竭合并窦性心动过速患者心功能的影响[J]. 北方药学, 2022, 19(5): 15-17, 21.

[15] 周文杰, 谢仁兵, 罗正义. 采用伊伐布雷定对慢性心力衰竭患者实行严格心率管理的临床效果研究[J]. 中国医药科学, 2021, 11(24): 181-183, 224.

[16] 孙经超. 依伐布雷定联合美托洛尔在慢性心衰治疗中的临床应用效果观察[J]. 中国实用医药, 2021, 16(2): 130-132.

[17] 刘金林, 赵世林, 肖竹青, 等. 伊伐布雷定联合美托洛尔治疗 CHF 及对 SCysC、Tei 指数的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(10): 1722-1725, 1730.

[18] 刘爱根. 伊伐布雷定联合美托洛尔对慢性心衰患者心功能及心率变异性的影响评价[J]. 中国社区医师, 2021, 37(33): 42-43.

[19] 周海涛, 毕剑波, 张定国. 美托洛尔联合伊伐布雷定对重度心力衰竭合并窦性心动过速患者心功能的影响[J]. 心脑血管病防治, 2020, 20(5): 460-463.

[20] 薛丹. 伊伐布雷定联合美托洛尔对心力衰竭患者心率变异性和 QT 离散度的影响[J]. 中国医药科学, 2020, 10(14): 85-87.

[21] 苏大理, 廖健香, 林绮芬. 盐酸伊伐布雷定片联合美托洛尔缓释片治疗慢性心力衰竭的效果观察[J]. 吉林医学, 2020, 41(5): 1126-1128.

[22] 聂娣, 姜焕堃. 伊伐布雷定联合美托洛尔在慢性心力衰竭治疗中的临床价值体会[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(26): 51-52.

- [23] 李博. 伊伐布雷定联合美托洛尔在慢性心衰治疗中的效果评价[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(11): 129-130.
- [24] 邸涛, 高小丽, 高江彦, 等. 伊伐布雷定联合美托洛尔治疗心力衰竭的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(21): 3613-3616.
- [25] 张新娟. 伊伐布雷定联合小剂量酒石酸美托洛尔在慢性心力衰竭患者中的应用效果[J]. 河南医学研究, 2019, 28(7): 1247-1248.
- [26] 王佳. 用美托洛尔联合伊伐布雷定对慢性心力衰竭患者进行治疗的效果评价[J]. 当代医药论丛, 2019, 17(9): 62-63.
- [27] 黄英杰. 伊伐布雷定对慢性心力衰竭患者心功能及炎症因子的影响[J]. 海峡药学, 2021, 33(5): 183-185.
- [28] 毕静, 侯云. 伊伐布雷定对慢性心力衰竭患者血清 NT-proBNP MMP-9 水平的影响[J]. 基层医学论坛, 2020, 24(11): 1529-1530.
- [29] 李玲玲, 李慧娟, 马骁. 伊伐布雷定联合  $\beta$  受体阻滞剂治疗射血分数减低慢性心力衰竭的临床效果[J]. 吉林医学, 2021, 42(4): 856-859.
- [30] 靳晓琴. 伊伐布雷定联合美托洛尔治疗 102 例慢性心衰伴窦性心动过速的临床效果[J]. 特别健康, 2019(24): 27.
- [31] 兰旭. 伊伐布雷定联合美托洛尔在慢性心衰治疗的临床评价[J]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生, 2021(6): 51-52.
- [32] 李峰. 伊伐布雷定联合美托洛尔在慢性心衰治疗中的临床疗效分析[J]. 科学养生, 2022, 25(16): 61-63.
- [33] 李慧. 伊伐布雷定对慢性心衰伴窦性心动过速的疗效分析[J]. 中文科技期刊数据库(引文版)医药卫生, 2022(6): 95-98.
- [34] 罗智, 过勇. 伊伐布雷定联合美托洛尔对 CHF 患者血气及 LVEF、NF-proBNP 影响[J]. 康颐, 2020(15): 95.
- [35] 夏立斌. 依伐布雷定联合美托洛尔治疗慢性心衰及对心功能的影响分析[J]. 科学养生, 2022, 25(6): 51-52.
- [36] 张庆. 伊伐布雷定联合美托洛尔对慢性心衰患者的临床治疗分析[J]. 益寿宝典, 2021(11): 43-45.
- [37] 梁妍, 陈俊先, 张芝帅, 等. 伊伐布雷定联合比索洛尔在老年慢性射血分数降低心力衰竭合并慢性阻塞性肺疾病中的应用价值[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(4): 781-784.
- [38] 张勉, 万玲. 比索洛尔、伊伐布雷定治疗射血分数保留心力衰竭的效果及安全性探究[J]. 药品评价, 2022, 19(2): 117-119.
- [39] 梁蔓逸, 陈东伟, 邱薰锐. 盐酸伊伐布雷定片联合比索洛尔片治疗慢性心力衰竭的效果观察[J]. 黑龙江中医药, 2022, 51(1): 21-23.
- [40] 陈焕霞, 邓仁生. 伊伐布雷定治疗中重度慢性心力衰竭伴窦性心动过速的药学观察[J]. 中国社区医师, 2021, 37(7): 16-17.
- [41] 张晶, 郭卿, 张丽红, 等. 伊伐布雷定治疗慢性阻塞性肺病急性加重合并心衰的效果分析[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(19): 1471-1475.
- [42] 姜海涛, 杨华志, 吕纳强, 等. 伊伐布雷定治疗慢性心力衰竭伴窦性心动过速的疗效[J]. 中国继续医学教育, 2018, 10(27): 127-129.
- [43] 黄琨, 马威, 郑川燕, 等. 伊伐布雷定治疗中重度慢性心力衰竭伴窦性心动过速的临床研究[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(9): 841-845.
- [44] 唐凯, 赵季红. 伊伐布雷定联合  $\beta$  受体阻滞剂在慢性心衰早期治疗中有效性及安全性分析[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2018, 27(5): 407-410.
- [45] 王群, 林文华. 伊伐布雷定治疗慢性收缩性心力衰竭的效果[J]. 心脏杂志, 2018, 30(2): 192-195.
- [46] 李倩. 伊伐布雷定联合卡维地洛对慢性心衰患者心功能及血清 NT-pro BNP、Ang II 水平的影响[J]. 湖北民族大学学报(医学版), 2020, 37(4): 77-79.
- [47] 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.
- [48] YIN J F, WU X K, GENG Y, et al. Effect of ivabradine combined with metoprolol on serum gal-3, CTNI levels, and cardiac structure and function in patients with chronic heart failure[J]. Acta Medica Mediterr, 2022, 38: 313-317.
- [49] MAGGIONI A P, DAHLSTRÖM U, FILIPPATOS G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) [J]. Eur J Heart Fail, 2013, 15(7): 808-817.
- [50] LASKEY W K, ALOMAR I, COX M, et al. Heart rate at hospital discharge in patients with heart failure is associated with mortality and rehospitalization [J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4(4): e001626.
- [51] YANCY C W, 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 Am Coll Cardiol, 2017, 70(6): 776-803.
- [52] SWEDBERG K, KOMAJDA M, BÖHM 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 f inhibitor ivabradine Trial) study [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(22): 1938-1945.
- [53] CULLINGTON D, GOODE K M, CLARK A L, et al. Heart rate achieved or beta-blocker dose in patients with chronic heart failure: which is the better target? [J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(7): 737-747.
- [54] 易日霞, 李朋, 李睿, 等. 美托洛尔与伊伐布雷定联合控制心率对急诊 PCI 患者短期预后的影响[J]. 中国医药导报, 2018, 15(5): 54-57.
- [55] KAMISAH Y, CHE HASSAN H H. Therapeutic use and molecular aspects of ivabradine in cardiac remodeling: a review [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 2801.

(收稿日期:2023-07-20 修回日期:2023-11-13)