

伊伐布雷定对慢性阻塞性肺疾病合并心血管疾病心肺功能影响的系统评价*

齐海军¹ 张安臣¹ 杨飞燕¹ 邱爽¹ 周长治² 吴嫣然³

[摘要] 目的:系统评价伊伐布雷定对慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并心血管疾病患者心肺功能的影响及安全性。方法:计算机检索 PubMed、MEDLINE、Elsevier ScienceDirect、Cochrane Library、中国知网、万方数据库,收集 2005 年 1 月—2020 年 1 月发表的有关伊伐布雷定在 COPD 合并心血管疾病中应用的随机对照研究文献,应用 RevMan5.3 软件、Stata12.0 软件进行数据统计分析。结果:最终纳入 12 篇文献,包括 756 例患者。系统评价结果显示,与对照组比较,伊伐布雷定组在控制心率(WMD=-15,95%CI:-19.47~-11.11, P<0.05)、提高 6 min 步行距离(6MWD)(WMD=61.25,95%CI:45.8~76.69, P<0.05)、改善 Borg 呼吸困难评分(WMD=-0.68,95%CI:-0.93~-0.43, P<0.05)、降低 COPD 合并心力衰竭的 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平(SMD=-2.18,95%CI:-3.57~-0.79, P<0.05)、减少 COPD 合并冠心病的心绞痛发作次数(WMD=-1.78,95%CI:-2.21~-1.35, P<0.05)方面差异均有统计学意义;同时不影响患者肺功能第 1 秒用力呼气容积(FEV1)(WMD=-0.04,95%CI:-0.15~0.07, P=0.52)、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1%预计值)(WMD=1.62,95%CI:-3.23~6.47, P=0.51)、第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量比值(FEV1/FVC)(WMD=2.09,95%CI:-3.53~7.72, P=0.47)。与对照组比较,伊伐布雷定组不良反应发生率无明显统计学差异(RD=0.01,95%CI:-0.00~0.02, P=0.19),包括心动过缓(RD=0.03,95%CI:-0.01~0.08, P=0.13)、心房颤动(RD=0.00,95%CI:-0.03~0.03, P=0.97)、头晕头痛(RD=0.00,95%CI:-0.03~0.04, P=0.98)、视觉症状(RD=0.02,95%CI:-0.01~0.06, P=0.22)。结论:伊伐布雷定在 COPD 合并心血管疾病中疗效肯定,安全性高,值得临床推广。

[关键词] 伊伐布雷定;慢性阻塞性肺疾病;心肺功能;不良反应;Meta 分析

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.08.012

[中图分类号] R54 **[文献标志码]** A

The effect of ivabradine on cardiopulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease complicated with cardiovascular disease: a Meta-analysis

QI Haijun¹ ZHANG Anchen¹ YANG Feiyan¹
QIU Shuang¹ ZHOU Changzhi² WU Yanran³

(¹Department of Cardiology;²Department of Respiratory, The Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430014, China;³Department of Traditional Chinese Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology)

Corresponding author: WU Yanran, E-mail: wuyanran196512@163.com

Abstract Objective: To analyze the effect and safety of ivabradine on cardiopulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with cardiovascular disease. **Method:** PubMed, MEDLINE, Elsevier ScienceDirect, Cochrane Library, CNKI and Wanfang database were searched to collect randomized controlled studies on the application of ivabradine in COPD complicated with cardiovascular diseases published from January 2005 to January 2020. RevMan5.3 software and Stata12.0 software were used for statistical analysis of the data. **Result:** A total of 12 articles with 756 patients were included in this Meta-analysis. The results showed that there were statistically significant differences between the ivabradine group and the control group in lowering heart rate (WMD=-15, 95%CI:-19.47~-11.11, P<0.05), increasing 6 minute walking distance (6MWD) (WMD=61.25, 95%CI: 45.8~76.69, P<0.05), and improving Borg dyspnea score (WMD=-0.68, 95%CI:-0.93~-0.43, P<

* 基金项目:国家自然科学基金项目(No:8180061018)

¹华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院心内科(武汉,430014)

²华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院呼吸科

³华中科技大学同济医学院附属同济医院中医科

通信作者:吴嫣然, E-mail: wuyanran196512@163.com

0.05), reducing the level of NT-proBNP in COPD patients with heart failure (SMD = -2.18, 95% CI: -3.57 - -0.79, $P < 0.05$), and reducing the number of angina in COPD patients with coronary heart disease (WMD = -1.78, 95% CI: -2.21 - -1.35, $P < 0.05$). At the same time, FEV1 (WMD = -0.04, 95% CI: -0.15 - 0.07, $P = 0.52$), FEV1% predicted value (WMD = 1.62, 95% CI: -3.23 - 6.47, $P = 0.51$), and FEV1/FVC (WMD = 2.09, 95% CI: -3.53 - 7.72, $P = 0.47$) were not affected. Compared with the control group, there was no significant statistical difference in the incidence of adverse reactions in the ivabradine group (RD = 0.01, 95% CI: -0.00 - 0.02, $P = 0.19$), including bradycardia (RD = 0.03, 95% CI: -0.01 - 0.08, $P = 0.13$), atrial fibrillation (RD = 0.00, 95% CI: -0.03 - 0.03, $P = 0.97$), dizziness and headache (RD = 0.00, 95% CI: -0.03 - 0.04, $P = 0.98$), and visual symptoms (RD = 0.02, 95% CI: -0.01 - 0.06, $P = 0.22$). **Conclusion:** Ivabradine has positive efficacy and high safety in COPD patients with cardiovascular diseases, worthy of clinical promotion.

Key words ivabradine; chronic obstructive pulmonary disease; cardiopulmonary-function; Meta analysis

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见病和多发病,严重影响患者的劳动力及生活质量,造成了巨大的社会经济负担。因机体长期缺氧,容易合并肺部感染、酸碱失衡、电解质紊乱、交感神经亢进等原因,该类患者常合并窦性心动过速;此外, β 受体激动剂、抗胆碱能等支气管舒张药物的应用,亦可诱发心动过速,进而增加心肌氧耗,加重心肌缺血,导致心脏不良事件发生^[1-2]。研究证实,COPD患者的静息心率独立于肺功能之外,可以预测其全因死亡及心血管事件发生率的危险因素^[3-4]。 β 受体阻滞剂是临床应用最广泛的控制心率药物,然而这类药物可能增加气道反应,甚至发生气管痉挛,因此在临床某些患者中应用受限,尤其是在COPD患者中相对禁忌^[5-8]。

伊伐布雷定是目前应用于临床的首个窦房结If通道抑制剂,是一种单纯的控制窦性心律的药物,因其不与 β 受体结合,无负性肌力作用,对血流动力学无不良影响,临床中的应用范围可能更广。COPD患者常合并心血管疾病,近年来国内外有关研究报道了伊伐布雷定在COPD合并心脏病患者中的应用,但是否具有临床获益仍不清楚。本文对相关研究进行荟萃分析,探讨伊伐布雷定在COPD合并心血管疾病中的临床疗效及安全性。

1 对象与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①研究对象既往明确诊断COPD病史;②合并心血管疾病,包括心力衰竭、冠心病、窦性心动过速等;③窦性心律,静息心率 ≥ 60 次/min;④伊伐布雷定组干预措施为在对照组常规治疗基础上加用伊伐布雷定控制心率;⑤入选研究类型为随机对照研究。

排除标准:①对伊伐布雷定药物过敏;②心房颤动、二度及以上房室传导阻滞等严重心律失常;③低血压或血流动力学不稳定;④严重肝肾功能损伤;⑤不符合以上纳入标准。

1.2 结局指标

结局指标包括平均心率、肺功能指标[第1秒用力呼气容积(FEV1)、第1秒用力呼气容积占预

计值百分比(FEV1%预计值)、第1秒用力呼气容积占用力肺活量比值(FEV1/FVC)、6 min步行试验(6MWT)、Borg呼吸困难评分、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平、心绞痛发作次数及不良反应。

Borg呼吸困难评分量表,0分为无感觉,1分为非常轻微,2分为轻度,3分为中度,4分为略微严重,5分为重度,6~8分为非常困难。

1.3 文献检索策略及数据提取

在PubMed、MEDLINE、Elsevier ScienceDirect、Cochrane Library、中国知网、万方数据库及维普中文科技期刊数据库等检索2005年1月-2020年1月发表的文献资料。英文检索词:“ivabradine”、“chronic obstructive pulmonary disease”、“COPD”、“obstructive airway disease”。中文检索词:“伊伐布雷定”、“慢性阻塞性肺疾病”。检索及文献提取过程由2名研究者进行,如存在争议,则双方讨论决定是否纳入。

1.4 文献质量评价

对纳入的随机对照研究应用Cochrane风险偏倚评估工具进行质量评价和分级,按照序列产生、分配隐藏、盲法、不完整结局资料、选择性报告、其他偏倚源这6个方面进行评价。

1.5 统计学处理

采用Cochrane协作网提供的RevMan5.3版本软件进行Meta分析,对纳入本次研究的连续性变量采用加权均数差(WMD),变量单位不同或数值差异较大时采用标准化均数差(SMD),二分类变量采用率差(RD)为效应量,同时应用95%可信区间(95%CI)进行描述。研究结果间的异质性评估采用 χ^2 检验,当统计学异质性较小时($P > 0.05$, $I^2 < 50\%$)采用固定效应模型进行Meta分析;当统计学异质性较大时($P < 0.05$, $I^2 > 50\%$)采用随机效应模型进行Meta分析。若各研究间异质性过大需行描述性分析,必要时进行Meta回归分析探讨异质性。应用Stata12.0软件进行Egger检验定量评价发表偏倚,当 $P < 0.05$ 时采用剪补法进行校正。采用逐篇文献排除方法进行敏感性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索相关文献 125 篇,通过审查题目、摘要并排除重复后剔除 98 篇文献,进一步阅读全文后排除综述类、试验设计不符、缺乏具体数据、干预措施模糊及信息不全文章共 15 篇,最终纳入随机对照研究共 12 项^[9-20]。筛选流程见图 1,纳入研究基本特征见表 1。

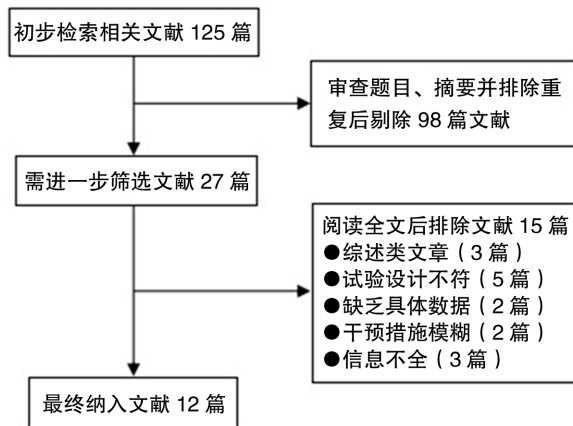


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 The flow chart of literature screening

2.2 纳入文献质量评价

根据 Cochrane 风险偏倚评估工具对纳入研究进行质量评价,结果为中等。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 对平均心率的影响 纳入的 12 篇文献(共 756 例患者)报道了伊伐布雷定对 COPD 合并心血管疾病患者心率的影响。总体研究显示,伊伐布雷定组患者心率控制明显优于对照组(WMD = -15, 95% CI: -19.47 ~ -11.11, P < 0.05),见图 2。

因研究存在较大异质性,依次剔除每一项研究进行敏感性分析,合并效应量前后无明显变化。对可能影响异质性的因素(随访时间、样本量、病例对照比值、年龄、用药剂量、合并症)进行 Meta 回归分析,结果显示样本量(P = 0.05)、最大用药剂量(P = 0.036)与异质性相关。按照样本量及最大用药剂量进行亚组分析,结果显示,各亚组中伊伐布雷定组与对照组比较差异有统计学意义。分组后研究间异质性有所下降,但仍较高,考虑与样本量较少、无伊伐布雷定控制心率的阴性结果报道有关。经 Egger 检验定量评价发表偏倚 P = 0.713,偏倚无统计学意义,提示伊伐布雷定可改善患者的平均心率。

表 1 纳入研究基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	样本量/例		男/女比例		平均年龄/岁		用药剂量	疗程/周	结局指标
	总数	T/C	T	C	T	C			
Mahmoud K 2016 ^[9]	80	40/40	38/2	40/0	57.4 ± 8.4	60.3 ± 8.1	7.5 mg bid	2	①②③④⑦
Majewski DS 2012 ^[10]	40	20/20	10/10	10/10	61.8 ± 7.5	61.8 ± 7.5	7.5 mg bid	2	①④⑦
刘海珍 2019 ^[11]	96	48/48	22/26	25/23	65.2 ± 9.5	62.3 ± 8.3	2.5~7.5 mg bid	8	①②⑤
张家豪 2019 ^[12]	60	30/30	15/15	16/14	63.5	64.8	2.5~7.5 mg bid	8	①②③⑤
张晶 2019 ^[13]	86	45/41	21/24	23/18	66.69 ± 4.69	65.68 ± 4.89	2.5~5 mg bid	2	①②③⑤⑥⑦
李松彪 2017 ^[14]	42	21/21	16/5	15/6	62.81 ± 6.60	62.10 ± 7.73	2.5~7.5 mg bid	16	①②③
洪靖 2017 ^[15]	60	30/30	25/5	24/6	60.3 ± 8.1	57.4 ± 8.3	7.5mg bid	2	①②③④⑥⑦
王克 2018 ^[16]	72	36/36	23/13	21/15	61.6 ± 8.0	62.9 ± 8.0	2.5~7.5 mg bid	12	①③④⑦
谭翠妍 2018 ^[17]	62	31/31	22/9	24/7	63.06 ± 6.43	63.51 ± 5.24	2.5~7.5 mg bid	12	①②③⑤
郝骥 2016 ^[18]	32	16/16	9/7	10/6	56 ± 10	55 ± 11	5 mg bid	16	①③④⑥
陈晨 2017 ^[19]	64	32/32	21/11	19/13	40.1 ± 3.4	41.3 ± 3.2	5 mg bid	16	①③④⑥
陈江红 2018 ^[20]	62	32/30	23/9	20/10	68.2 ± 2.0	67.7 ± 1.8	2.5~7.5 mg bid	12	①③⑤⑦

①:心率;②:肺功能指标;③:6 min 步行试验;④:Borg 呼吸困难评分;⑤:NT-proBNP 水平;⑥:心绞痛发作次数;⑦:不良反应;T:治疗组;C:对照组。

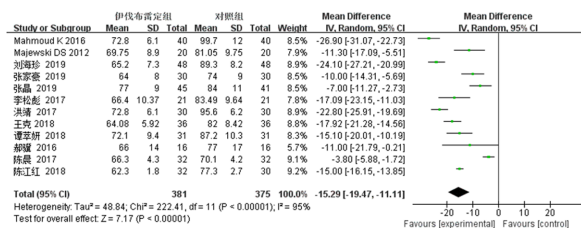


图 2 伊伐布雷定对心率的影响

Figure 2 The effect of ivabradine on heart rate

2.3.2 对肺功能及呼吸困难评分的影响 FEV1 (L):共纳入 3 项研究^[9,12,15],200 例患者。研究结果显示,伊伐布雷定组治疗后 FEV1 与对照组比较差异无统计学意义(WMD = -0.04, 95% CI: -0.15 ~ 0.07, P = 0.52)。

FEV1% 预计值:共纳入 6 项研究^[9,11-14,17],426 例患者。研究结果显示,与对照组治疗后相比较,伊伐布雷定组治疗后的 FEV1% 预计值无显著差异(WMD = 1.62, 95% CI: -3.23 ~ 6.47, P = 0.51)。

研究间存在较大异质性 ($P < 0.05$, $I^2 = 84\%$), 进行敏感性分析显示, 剔除刘海珍等^[11]的研究后, 异质性显著下降 ($P = 0.76$, $I^2 = 0\%$), 合并效应量前后无变化, 原因可能为该研究入组患者肺功能较好, 但未具体描述, 存在发表偏倚。经 Egger 检验定量评价发表偏倚 $P = 0.006 < 0.05$, 提示存在发表偏倚, 但应用剪补法后结果未发生逆转, 提示伊伐布雷定不影响 FEV1% 预计值。

FEV1/FVC(%): 共纳入 5 项研究^[11,13-15,17], 346 例患者。结果显示, 与对照组相比较, 伊伐布雷定组治疗后的 FEV1/FVC 差异无统计学意义 ($WMD = 2.09$, $95\% CI: -3.53 \sim 7.72$, $P = 0.47$)。因研究间存在较大异质性 ($P < 0.05$, $I^2 = 91\%$), 敏感性分析显示, 剔除刘海珍等^[11]的研究后, 异质性显著下降 ($P = 0.61$, $I^2 = 19\%$), 合并效应量无变化, 原因可能为该研究存在发表偏倚。经 Egger 检验定量评价发表偏倚 $P = 0.815$, 发表偏倚无统计学意义, 提示伊伐布雷定不影响 FEV1%/FVC(%).

Borg 呼吸困难评分: 共纳入 6 项研究^[9-10,15-16,18-19], 348 例患者。总体研究显示, 与对照组比较, 伊伐布雷定组患者 Borg 呼吸困难评分明显改善 ($WMD = -0.68$, $95\% CI: -0.93 \sim -0.43$, $P < 0.05$)。研究间存在较大异质性 ($P < 0.05$, $I^2 = 87\%$), 进行敏感性分析, 当剔除陈晨等^[19]的研究, 异质性显著下降 ($P = 0.13$, $I^2 = 0\%$), 原因可能为该研究存在发表偏倚。经 Egger 检验定量评价发表偏倚 $P = 0.550$, 发表偏倚无统计学意义, 提示伊伐布雷定可改善呼吸困难评分。

2.3.3 对 6MWT 的影响 共纳入 10 项研究^[9,12-20], 620 例患者。结果显示, 与对照组比较,

伊伐布雷定组患者 6MWD(m) 显著改善 ($WMD = 61.25$, $95\% CI: 45.80 \sim 76.69$, $P < 0.05$), 见图 3。研究间存在较大异质性, 依次剔除每一项研究进行敏感性分析, 合并效应量前后无明显变化。经 Egger 检验定量评价发表偏倚 $P = 0.087$, 无发表偏倚。以样本量、随访时间、合并症、最大用药剂量 4 个特征进行亚组分析(表 2), 研究结果显示, 伊伐布雷定在各亚组中均可提高患者 6MWD, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。在随访时间小于 12 周、COPD 合并心力衰竭、COPD 合并窦性心动过速、用药最大剂量(7.5 mg bid)亚组中存在较大异质性。在样本量各亚组、随访时间 ≥ 12 周亚组及 COPD 合并心绞痛亚组中无较大异质性 ($I^2 < 50\%$), 提示在此类亚组中伊伐布雷定可有效改善 6MWD。

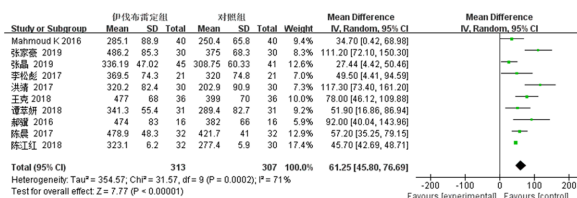


图 3 伊伐布雷定对 6MWD 影响
Figure 3 The effect of ivabradine on 6MWD

2.3.4 对 COPD 合并心力衰竭 NT-proBNP 的影响 纳入 COPD 合并心力衰竭文献共 6 篇, 其中 5 项研究^[11-13,17,20]报道了治疗前后 NT-proBNP 水平的变化, 结果显示, 与对照组治疗后比较, 伊伐布雷定组 COPD 合并心力衰竭患者的 NT-proBNP 水平显著降低 ($SMD = -2.18$, $95\% CI: -3.57 \sim -0.79$, $P < 0.05$), 见图 4。因研究间存在较大异质性, 敏感性分析剔除每一项研究后合并效应量无

表 2 伊伐布雷定都对 6MWD 影响的亚组分析结果
Table 2 The effect of ivabradine on 6MWD in subgroup

亚组	WMD	95% CI	P_z 值	I^2 值	P_I 值	P_D 值
样本量						<0.05
≤60 例	93.42	62.97~123.87	<0.05	46.0	0.13	
>60 例	47.29	36.82~57.75	<0.05	37.0	0.16	
随访时间						0.53
<12 周	70.44	23.90~116.97	<0.05	87.0	<0.05	
≥12 周	54.98	42.47~67.48	<0.05	37.0	0.16	
合并症						0.51
心力衰竭	50.03	30.54~69.53	<0.05	71.0	<0.05	
心绞痛	64.74	48.77~80.71	<0.05	0.0	0.46	
窦性心动过速	54.67	20.02~89.32	<0.05	77.0	<0.05	
用药剂量						0.45
最大剂量 5 mg	52.58	22.26~82.90	<0.05	69.0	0.04	
最大剂量 7.5 mg	66.92	44.88~88.96	<0.05	76.0	<0.05	

P_z 值为统计学 P 值, P_I 值为异质性 P 值, P_D 值为亚组间差异 P 值。

明显变化,但当剔除陈江红等^[20]的研究,异质性显著下降($P=0.46, I^2=0\%$),原因可能为该研究存在发表偏倚。经 Egger 检验定量评价发表偏倚 $P=0.011$,提示存在发表偏倚,但应用剪补法后结果未发生逆转,提示伊伐布雷定可改善 COPD 合并心力衰竭患者 NT-proBNP 水平。

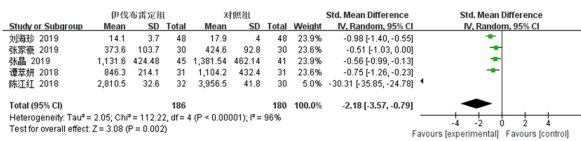


图 4 伊伐布雷定对 COPD 合并心力衰竭患者 NT-proBNP 水平的影响

Figure 4 The effect of ivabradine on NT-proBNP levels in COPD patients with heart failure

2.3.5 对 COPD 合并冠心病心绞痛发作次数的影响 共 4 项研究^[14,16,18-19]报道了伊伐布雷定对 COPD 合并冠心病患者症状的影响,研究结果显示,与对照组比较,伊伐布雷定组患者心绞痛发作次数(次/周)显著降低(WMD = -1.78, 95% CI: -2.21 ~ -1.35, $P < 0.05$),见图 5。

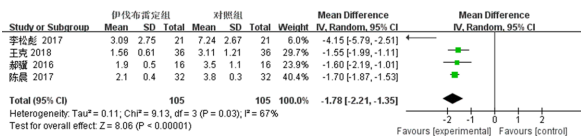


图 5 伊伐布雷定对 COPD 合并冠心病患者心绞痛发作次数的影响

Figure 5 The effect of ivabradine on the number of angina in COPD patients with coronary heart disease

2.3.6 不良反应 共有 6 项研究^[9-10,13,15-16,20]报道了不良反应情况,研究结果显示,伊伐布雷定组与对照组不良反应发生率无明显统计学差异($RD=0.01, 95\% CI: -0.00 \sim 0.02, P=0.19$),见图 6。不良反应差异在心动过缓($RD=0.03, 95\% CI: -0.01 \sim 0.08, P=0.13$)、心房颤动($RD=0.00, 95\% CI: -0.03 \sim 0.03, P=0.97$)、头晕头痛($RD=0.00, 95\% CI: -0.03 \sim 0.04, P=0.98$)、视觉症状($RD=0.02, 95\% CI: -0.01 \sim 0.06, P=0.22$)各亚组中均无统计学意义。进行敏感性分析,依次剔除每一项研究后合并效应量无明显变化。经 Egger 检验定量评价发表偏倚 $P > 0.05$,无统计学意义,提示伊伐布雷定组与对照组相比不良反应的发生率不增加。

3 讨论

COPD 患者常合并多种疾病,其中冠心病、心

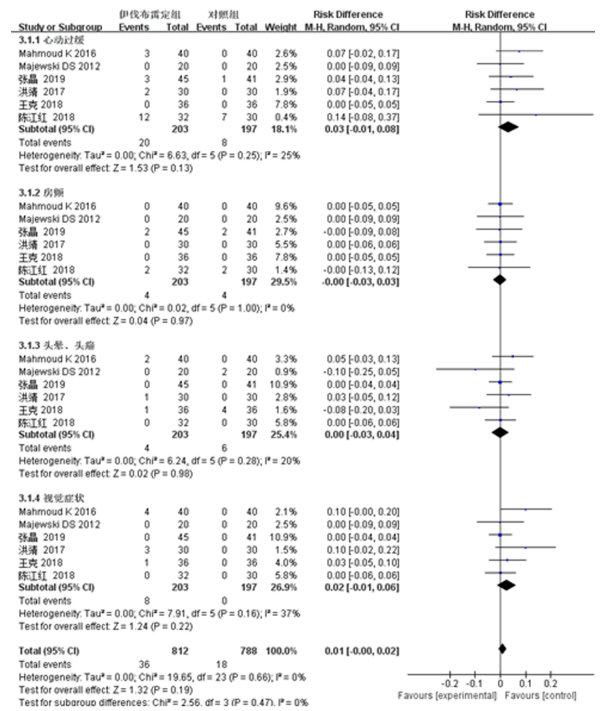


图 6 伊伐布雷定组与对照组不良反应发生率比较

Figure 6 The incidence of adverse reactions between ivabradine group and control group

力衰竭、心律失常等心脏疾病尤为多见。COPD 患者经常应用含有 β 受体激动剂的支气管扩张剂、茶碱类等平喘药,而这些药物也被证实有增加心律失常的风险,其中窦性心动过速最为常见^[21-22]。研究证实,COPD 合并冠心病患者平均心率 >70 次/min 时生活质量明显下降^[23];COPD 合并心力衰竭患者心率加快亦可导致病情恶化,再入院及死亡风险显著增加^[24]。 β 受体阻滞剂作为治疗心血管疾病的基石用药已在临床应用数十年,虽然高选择性的 β 受体阻滞剂减少了气道痉挛等不良反应的发生,但因 COPD 患者的用药特殊性及其病情复杂性,依然限制了其在临床中的应用。伊伐布雷定通过阻断窦房结 If 通道而特异性降低窦性心率,研究表明,其在改善心力衰竭、心绞痛、窦性心动过速患者的临床预后中发挥着重要作用^[25]。对于 COPD 合并心血管疾病这类特殊群体来说,选择一种安全有效的药物控制心率具有重要的临床意义。

本次 Meta 分析研究结果显示,伊伐布雷定可显著降低 COPD 合并心血管疾病患者的心率,提升 6MWD,改善运动耐量,改善呼吸困难评分,同时对患者肺功能无影响。此外,伊伐布雷定可降低 COPD 合并心力衰竭患者 NT-proBNP 水平,有效减少 COPD 合并冠心病患者心绞痛发作次数。在不良反应方面,伊伐布雷定未增加心动过缓、心房颤动、头晕头痛、视觉症状等发生率,进一步提示其耐受性及安全性较高。

本次 Meta 分析也存在某些局限性: 纳入的文献多为国内研究; 某些观察指标无阴性结果发表, 可能引起发表偏倚; 纳入研究的样本量均较少, 随访时间较短, 可能影响本文的论证强度。

综上所述, 伊伐布雷定在 COPD 合并心血管疾病中疗效肯定, 安全性高, 拓宽了其在临床中的使用范围。但结论还需要更多国内外的大规模试验加以证实, 从而为此类患者的治疗提供更加可靠的科学依据。

参考文献

- [1] Shih HT, Webb CR, Conway WA, et al. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease[J]. *Chest*, 1988, 94(1): 44—48.
- [2] Zulkarneev R, Zagidullin N, Abdrahmanova G, et al. Ivabradine prevents heart rate acceleration in patients with chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease after salbutamol inhalation[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2012, 5(4): 398—404.
- [3] Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure; the CHARM-Overall programme[J]. *Lancet*, 2003, 362(9386): 759—766.
- [4] Byrd JB, Newby DE, Anderson JA, et al. Blood pressure, heart rate, and mortality in chronic obstructive pulmonary disease; the SUMMIT trial[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(33): 3128—3134.
- [5] Yvette Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD, et al. Impact of cardioselective beta-blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(7): 695—700.
- [6] Benson MK, Berrill WT, Cruickshank JM, et al. A comparison of four beta-adrenoceptor antagonists in patients with asthma[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1978, 5(5): 415—419.
- [7] Schwartz S, Davies S, Juers JA. Life-threatening cold and exercise-induced asthma potentiated by administration of propranolol[J]. *Chest*, 1980, 78(1): 100—101.
- [8] Chang CL, Mills GD, Mclachlan JD, et al. Cardio-selective and non-selective beta-blockers in chronic obstructive pulmonary disease: effects on bronchodilator response and exercise[J]. *Intern Med J*, 2010, 40(3): 193—200.
- [9] Mahmoud K, Kassem HH, Baligh E, et al. The effect of ivabradine on functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clin Med*, 2016, 16(5): 419—422.
- [10] Majewski S, Slomka S, Zielinska-Wyderkiewicz E, et al. Heart rate-lowering efficacy and respiratory safety of ivabradine in patients with obstructive airway disease; a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2012, 12(3): 179—188.
- [11] 刘海珍, 李昌, 宗文霞, 等. 伊伐布雷定对慢性肺源性心脏病心力衰竭患者血浆 H2S 和 BNP 的影响[J]. *川北医学院学报*, 2019, 34(2): 270—272.
- [12] 张家豪, 孙超峰. 伊伐布雷定治疗冠心病合并慢性阻塞性肺病心力衰竭临床疗效研究[J]. *陕西医学杂志*, 2019, 48(2): 256—258.
- [13] 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.
- [14] 李松彪, 谭萃妍. 伊伐布雷定在稳定型心绞痛合并慢性阻塞性肺疾病患者中的应用[J]. *中国当代医药*, 2017, 24(28): 39—41.
- [15] 洪靖. 伊伐布雷定对心动过速的慢性阻塞性肺病患者功能状态的影响[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2017, 25(12): 940—942.
- [16] 王克, 齐喜英, 鲁桃桃. 伊伐布雷定用于稳定型心绞痛合并慢性阻塞性肺疾病患者的疗效评价[J]. *中国新药与临床杂志*, 2018, 37(1): 53—57.
- [17] 谭萃妍, 王孔丘, 李松彪. 伊伐布雷定对慢性阻塞性肺疾病所致慢性肺源性心脏病失代偿期患者心肺功能的影响[J]. *中国心血管病研究*, 2018, 16(11): 1044—1047.
- [18] 郝骥, 李新立, 祁春梅, 等. 伊伐布雷定治疗慢性阻塞性肺疾病合并心绞痛患者的临床观察[J]. *中国心血管杂志*, 2016, 21(6): 475—477.
- [19] 陈晨. 伊伐布雷定治疗稳定型心绞痛合并慢性阻塞性肺疾病的效果[J]. *大医生*, 2017, 2(10): 67—68.
- [20] 陈江红, 张铮, 孙述昱, 等. 伊伐布雷定治疗慢性阻塞性肺疾病合并心力衰竭患者的疗效观察[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(12): 1530—1533.
- [21] Macie C, Wooldrage K, Manfreda J, et al. Cardiovascular morbidity and the use of inhaled bronchodilators[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2008, 3(1): 163—169.
- [22] Kallergis EM, Manios EG, Kanoupakis EM, et al. Acute electrophysiologic effects of inhaled salbutamol in humans[J]. *Chest*, 2005, 127(6): 2057—2063.
- [23] Andrikopoulos G, Pastromas S, Kartalis A, et al. Inadequate heart rate control is associated with worse quality of life in patients with coronary artery disease and chronic obstructive pulmonary disease. The RYTHMOS study[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2012, 53(2): 118—126.
- [24] Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction; the EDIFY randomized placebo-controlled trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(11): 1495—1503.
- [25] Lala A, Dukkipati SR, Pinney S, et al. The clinical use of ivabradine[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(14): 1777—1784.

(收稿日期: 2020-03-31)