

伊伐布雷定联合美托洛尔治疗稳定型心绞痛的临床研究

赵晓琴, 范耀东

天津市第二医院 心血管内科, 天津 300150

摘要:目的 探讨盐酸伊伐布雷定片联合酒石酸美托洛尔片治疗稳定型心绞痛的临床疗效。方法 选取 2019 年 9 月—2020 年 4 月天津市第二医院收治的 84 例稳定型心绞痛患者为研究对象。所有患者均口服酒石酸美托洛尔片, 25 mg/次, 2 次/d。治疗 4 周后静息心率 < 70 次/min 的患者为对照组 (34 例), 对照组继续口服酒石酸美托洛尔片, 25 mg/次, 2 次/d。静息心率 ≥ 70 次/min 的患者继续口服上述剂量酒石酸美托洛尔片的基础上口服盐酸伊伐布雷定片, 5 mg/次, 2 次/d, 根据患者心率变化调整用药量, 最大耐受度 7.5 mg/次, 2 次/d。治疗 12 周后心率 < 70 次/min 的患者为治疗组 (38 例)。两组患者均连续治疗 12 周。观察两组的临床疗效, 比较两组静息和最大运动量时心率、心绞痛发作情况和生活质量评分。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 92.11%, 高于对照组的 79.41%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组静息心率、最大运动量时心率均较治疗前明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组最大运动量时心率较对照组降低更显著, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者发作频率、持续时间、硝酸甘油消耗量均较治疗前显著下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗组发作频率、持续时间、硝酸甘油消耗量较对照组下降更显著, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组西雅图心绞痛量表 (SAQ) 中各维度评分较治疗前均显著升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗组 SAQ 中除对疾病的认识外, 其他各维度评分均显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 盐酸伊伐布雷定片联合酒石酸美托洛尔片治疗稳定型心绞痛疗效良好, 可能明显降低患者的心率, 改善患者的心绞痛发作情况, 保护心脏功能, 提高患者的生活质量。

关键词: 盐酸伊伐布雷定片; 酒石酸美托洛尔片; 稳定型心绞痛; 临床症状; 生活质量

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2021)04 - 0787 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.04.031

Clinical study on ivabradine combined with metoprolol in treatment of stable angina pectoris

ZHAO Xiao-qin, FAN Yao-dong

Department of Cardiovascular Medicine, Tianjin Second Hospital, Tianjin 300150, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Ivabradine Hydrochloride Tablets combined with Metoprolol Tartrate Tablets in treatment of stable angina pectoris. **Methods** Patients (84 cases) with stable angina pectoris in Tianjin Second Hospital from September 2019 to April 2020 were selected as research subjects. All patients were treated with Metoprolol Tartrate Tablets, 25 mg/time, twice daily. After 4 weeks of treatment, patients with resting heart rate less than 70 times/min were selected as the control group (34 cases). Patients with resting heart rate ≥ 70 times/min were *po* administered with Ivabradine Hydrochloride Tablets on the basis of the control group, 5 mg/time, twice daily, adjusted the dosage according to the change of heart rate, and the maximum tolerance could be given 7.5 mg/time, twice a day. Patients whose heart rates were less than 70 times/min after 12 weeks of treatment were selected as treatment group (38 cases). Patients in the control group were *po* administered with Metoprolol Tartrate Tablets, 25 mg/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and resting heart rate and maximal exercise rate, the attack of angina pectoris, and quality of life score in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 92.11%, which was higher than 79.41% of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the resting heart rate and maximum exercise heart rate of two groups were significantly lower than before treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the maximum exercise heart rate of the treatment group was significantly lower than that of the control group, and the difference was statistically

收稿日期: 2020-12-24

作者简介: 赵晓琴 (1978—), 女, 副主任医师, 硕士, 主要从事冠心病的诊治。E-mail: 15822746297@163.com

significant ($P < 0.05$). After treatment, the frequency, duration and nitroglycerin consumption of angina pectoris in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the frequency, duration and nitroglycerin consumption of the treatment group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of each dimension in SAQ of two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the scores of other dimensions in SAQ of the treatment group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Ivabradine Hydrochloride Tablets combined with Metoprolol Tartrate Tablets has good effect in the treatment of stable angina pectoris, can significantly reduce the heart rate of patients, improve the attack of angina pectoris, protect the heart function and improve the quality of life of patients.

Key words: Ivabradine Hydrochloride Tablets; Metoprolol Tartrate Tablets; stable angina pectoris; clinical symptoms; quality of life

稳定型心绞痛是冠状动脉疾病的常见类型, 症状反复发作, 影响患者的生活质量。心率增快是其独立的危险因素, 贯穿心肌缺血的发生发展, 已成为心血管疾病和心衰治疗的重要靶点^[1]。临床上常通过降低心率来减少心肌耗氧、增加舒张灌注时间, 改善心肌缺血症状。 β 受体阻滞剂有明显的降低心率、抗心绞痛作用, 尤其对于心肌梗死后患者可以显著降低心血管事件的危险性^[2]。欧洲心脏调查显示, 只有 2/3 的稳定型心绞痛患者使用 β 受体阻滞剂治疗, 而且大部分患者使用的剂量低于推荐剂量。稳定型心绞痛患者仍存在心率不达标、症状反复发作等情况, 治疗有效性仍存在缺陷^[3]。伊伐布雷定是一种选择性、特异性窦房结 If 电流抑制剂, 可减慢窦性心率, 延长舒张期, 改善左心室功能和生活质量。《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》已推荐伊伐布雷定用于射血分数下降的心衰患者^[4], 但对于无心衰的稳定型心绞痛患者来说, 非选择性地使用伊伐布雷定并没有证据支持。欧洲药品管理局建议伊伐布雷定仅用于有心绞痛症状且心率 > 70 次/min 患者, 3 个月后症状仍未缓解则停止使用^[5]。本研究选取天津市第二医院收治的 84 例稳定型心绞痛患者为研究对象, 对美托洛尔使用后心率未达标的患者加用伊伐布雷定, 观察二者联合治疗后稳定型心绞痛患者心率达标情况、心绞痛的发作情况以及生活质量的改善情况。

1 资料和方法

1.1 一般临床资料

选取 2019 年 9 月—2020 年 4 月天津市第二医院收治的 84 例稳定型心绞痛患者为研究对象。男 48 例, 女 36 例; 年龄 46~75 岁, 平均 (62.45 ± 6.18) 岁; 病程 7 个月~12 年, 平均病程 (7.26 ± 4.68) 年; 美国纽约心脏病协会 (NYHA) 分级: I 级 36 例, II 级 48 例; 危险因素分布: 吸烟 38 例, 饮酒 32 例, 高血压 66 例, 高脂血症 70 例, 糖尿病 32 例。本研究获得医院医学伦理委员会批准, 经患者

或家属签订知情同意书。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: (1) 患者符合稳定型心绞痛的诊断标准^[6], 病史在 3 个月以上; (2) 年龄 18~75 岁; (3) 经病史、动态心电图检查证实, 24 h 平均静息心率 ≥ 90 次/min, NYHA 分级为 I~II 级; (4) 具有心绞痛症状, 满足下列条件中的 1 项或多项: 冠脉搭桥术 6 个月以上; 冠脉介入术 6 个月以上; 心肌梗死 3 个月以上; 冠状动脉造影显示 1 条或 1 条以上主要冠状动脉狭窄口径 $\geq 50\%$; 缺血心电图改变 (心绞痛发作时, 心电图 R 波为主导联上自 J 点后 80 ms 测得 ST 段呈水平或下斜压低; 与 PR 段相比 ST 段升高 0.1 mV 以上或下降不少于 0.1 mV); (5) 超声心动图示左室射血分数 $\geq 50\%$; (6) 运动平板试验 (ETT) 阳性。

排除标准: (1) 急性心肌梗死、不稳定型心绞痛或其他疾病致胸痛者; (2) 有肝、肾等其他脏器严重疾病者; (3) 心源性休克、重度低血压、病窦综合征、窦房传导阻滞等疾病者; (4) 有先天性心脏病、有临床意义的瓣膜疾病, 夹层动脉瘤、肥厚型心肌病等疾病者; (5) 对本研究用药物存在过敏史者。

1.3 药物

盐酸伊伐布雷定片由施维雅 (天津) 制药有限公司分包装, 规格 5 mg/片, 产品批号 6009995; 酒石酸美托洛尔片由阿斯利康制药有限公司生产, 规格 25 mg/片, 产品批号 2010 A20。

1.4 分组和治疗方法

两组患者均给予基础治疗, 包括调节饮食、戒烟限酒、调整日常生活和工作量、减轻精神负担、适当的体力运动。同时给予阿司匹林、氯吡格雷、他汀类药物、血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧张素受体阻滞剂 (ARB) 等预防心肌梗死、改善预后的药物。第一阶段治疗: 所有患者均口服酒石酸美托洛尔片, 25 mg/次, 2 次/d。治疗 4 周后

静息心率 <70 次/min患者为对照组(34例)。第二阶段治疗:经第一阶段治疗后静息心率 ≥ 70 次/min的患者继续口服上述剂量酒石酸美托洛尔片的基础上口服盐酸伊伐布雷定片,5 mg/次,2次/d,根据患者心率变化调整用药量,最大耐受度可给予7.5 mg/次,2次/d。继续治疗12周后心率 <70 次/min的患者为治疗组(38例)。静息心率仍 ≥ 70 次/min的患者心率未达标剔除出本试验(12例)。对照组继续口服酒石酸美托洛尔片,25 mg/次,2次/d。两组患者均连续治疗12周。

1.5 临床疗效判定标准^[7]

显效:治疗后,患者无心绞痛症状,心绞痛发作频率比治疗前下降 $\geq 75\%$,且心电图基本恢复正常;有效:治疗后,患者基本无心绞痛症状,心绞痛发作频率较治疗前下降50%~75%,且心电图明显改善;无效:治疗后,患者心绞痛症状无改善,心绞痛发作频率较治疗前下降 $\leq 50\%$,且心电图无明显改善;加重:患者心绞痛症状、心绞痛发作频率及心电图均较治疗前加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 静息和最大运动量时心率 统计两组患者治疗前后静息和最大运动量时心率的变化。使用美国Parker AUBURN AL 36832型机,QRS-232运动平板软件,运动试验采用Bruce方案,运动前休息10 min,测量静息心率,运动中每3分钟增加运动负荷一级,在达最大运动量或运动终止即刻测量最大运动量时心率。

1.6.2 心绞痛发作情况 统计两组患者治疗前后心绞痛发作情况,包括发作频率、持续时间、硝酸甘油消耗量。

1.6.3 生活质量评价 采用西雅图心绞痛量表(SAQ)进行评价。该量表适用于冠心病患者特异性健康状况、生活质量的评估。该问卷量表与冠心病有关的5个健康状态领域相关,5个维度分别为躯体活动受限程度、心绞痛稳定程度、心绞痛发作频率、治疗满意程度、对疾病的认识程度。通过公式计算将5个维度中各评分转换为0~100分,评分越高代表被调查者生活质量越好^[8]。

1.7 不良反应观察

治疗期间检测患者的血常规;肝、肾功能;大、小便常规,记录治疗期间的药物不良反应发生情况,如视力模糊、心悸、头晕、恶心、呕吐、腹胀等。

1.8 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间行独立 t 检验,组内行配对 t 检验;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性,见表1。

表1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison on general data between two groups

特征	对照组($n=34$ 例)	治疗组($n=38$ 例)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	63.20 \pm 5.46	62.78 \pm 7.21
性别(男/女)	20/14	21/17
病程(年, $\bar{x} \pm s$)	7.45 \pm 5.13	6.58 \pm 4.49
近2周心绞痛发作/%	93.28	94.17
既往心梗/%	16.72	15.48
既往心律失常/%	18.25	17.48
既往心力衰竭/%	3.10	2.48
吸烟/%	46.42	48.07
饮酒/%	38.25	36.48
高血压/%	78.72	74.18
高脂血症/%	83.18	84.29
糖尿病/%	36.49	37.15
左室射血分数(%, $\bar{x} \pm s$)	67.45 \pm 36.28	65.82 \pm 41.38
I级	38.06	40.62
II级	61.94	59.38

2.2 两组临床疗效比较

治疗后,对照组的显效13例,有效14例,总有效率为79.41%;治疗组的显效15例,有效20例,总有效率为92.11%;两组总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组静息和最大运动量时心率比较

治疗后,两组静息心率、最大运动量时心率均较治疗前明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组静息心率比较,差异无统计学意义,但治疗组最大运动量时心率较对照组降低更显著,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 两组心绞痛发作情况比较

治疗后,两组患者发作频率、持续时间、硝酸甘油消耗量均较治疗前显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$),且治疗组发作频率、持续时间、硝

酸甘油消耗量较对照组下降更显著, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组 SAQ 评分比较

治疗后, 两组 SAQ 中各维度评分较治疗前均

显著升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗组 SAQ 中除对疾病的认识外, 其他各维度评分均显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 2 两组临床疗效比较

Table 2 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	加重/例	总有效率/%
对照	34	13	14	5	2	79.41
治疗	38	15	20	2	1	92.11*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组静息和最大运动量时心率比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on resting heart rate and maximal exercise rate between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	静息心率/(次·min ⁻¹)	最大运动量时心率/(次·min ⁻¹)
对照	34	治疗前	96.18 ± 5.60	126.47 ± 5.38
		治疗后	65.28 ± 4.28*	104.35 ± 4.64*
治疗	38	治疗前	98.15 ± 4.82	128.08 ± 6.58
		治疗后	64.04 ± 3.36*	96.63 ± 5.24*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组心绞痛发作情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on the attack of angina pectoris between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	发作频率/(次·周 ⁻¹)	持续时间/(min·次 ⁻¹)	硝酸甘油消耗量/(mg·周 ⁻¹)
对照	34	治疗前	3.56 ± 1.26	4.85 ± 1.60	24.16 ± 4.70
		治疗后	2.12 ± 1.31*	2.78 ± 2.18*	10.28 ± 5.36*
治疗	38	治疗前	3.62 ± 1.43	5.02 ± 2.03	23.83 ± 5.73
		治疗后	1.86 ± 1.56*▲	2.03 ± 1.94*▲	7.08 ± 4.18*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 5 两组 SAQ 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on SAQ scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	躯体活动受限程度评分	心绞痛稳定状态评分	心绞痛发作频率评分	治疗满意度评分	对疾病的认识评分
对照	34	治疗前	68.22 ± 15.12	61.22 ± 11.09	26.08 ± 5.14	57.29 ± 7.14	50.27 ± 10.26
		治疗后	77.37 ± 10.83*	78.22 ± 8.34*	68.62 ± 14.60*	73.27 ± 10.82*	64.58 ± 12.80*
治疗	38	治疗前	69.51 ± 13.46	60.22 ± 12.61	28.52 ± 4.58	58.64 ± 8.54	48.64 ± 6.40
		治疗后	84.28 ± 9.65*▲	90.22 ± 14.25*▲	76.16 ± 11.37*▲	80.59 ± 13.48*▲	65.47 ± 9.68*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.6 两组不良反应比较

两组治疗前后均行血常规、肝肾功能、大小便常规检查, 治疗前后两组各项化验结果均未见异常改变, 同时两组治疗过程中均未出现严重不良反应。

3 讨论

心绞痛是由心肌灌注和氧需求不平衡引起的心肌缺血症状。心率是心肌耗氧量的决定性因素, 高心率与各种心脏疾病的预后恶化独立相关, 包括高血压、冠状动脉疾病和心力衰竭。INVEST 临床试验发现在控制其他危险因素后, 静息心率每增加 5 次/min, 其新发冠心病事件危险可增加 1.14 倍, 心血管病死亡的风险增加 8%^[9]。Framingham 研究数据也表明, 较快的心率会增加心血管事件风险, 尤其会增加心衰和全因死亡风险^[10]。美国心脏病学会基金会/美国心脏协会 (ACCF/AHA) 指南强调了静息心率 55~60 次/min 的重要性^[11]。事实上, 临床上许多患者都存在心率不达标的情况, 且鉴于 β 受体阻滞剂的副作用、禁忌症其推荐剂量很难达到。

伊伐布雷定是一种新型且唯一的 HCN 通道抑制剂, 可以直接选择性抑制 If 电流, 降低心率和心肌耗氧量, 增加舒张时间, 且不影响心肌收缩力或冠状动脉血管舒缩张力。本实验选取了使用美托洛尔治疗后心率未达标的患者, 给予伊伐布雷定联合治疗, 12 周后静息心率控制达标的患者为治疗组, 静息心率与单纯使用美托洛尔的对照组无差异, 但最大运动量时心率与对照组比较降低明显, 说明伊伐布雷定与美托洛尔的联合使用对于运动状态下的心率控制更具优越性。ADD-IFI 研究在冠心病标准治疗方案基础上联用伊伐布雷定评估患者运动基线和 4 个月后运动能力, 结果发现, 与安慰剂相比, 伊伐布雷定组患者的运动总时间增加, 心绞痛发作和 ST 段压低的总时间均减少^[12]。ASSOCIATE 研究在使用 β 受体阻滞剂基础上比较伊伐布雷定组与安慰剂组患者的平板试验结果, 随访 4 个月时, 伊伐布雷定组总运动时长延长了 24.3 s, 显著优于安慰剂组^[13]。本实验结论与上述研究结论相符, 说明联合使用伊伐布雷定的患者运动后更容易达到有氧状态, 最大运动量时心率降低、运动时间的延长均代表了患者有氧耐力的提高。

对于无心衰的稳定型心绞痛患者, 在心率控制达标的基础上, 伊伐布雷定有无额外的改善缺血、抗心绞痛作用? 本实验通过观察两组患者的心绞痛发作情况发现, 相对于对照组, 治疗组的心绞痛发

作频率、持续时间有明显减少, 硝酸甘油的消耗量也明显减少, 生活质量评分明显提高, 说明伊伐布雷定可降低心肌的耗氧量, 减少心肌局部缺血和心绞痛的发作, 并且一定范围内提高了患者的生活质量。在 ADDITIONS 研究^[14]中, 2 330 名稳定型心绞痛患者在 β 受体阻滞剂的治疗基础上接受伊伐布雷定治疗, 4 个月后患者心绞痛发作次数和硝酸甘油消耗量均减少, 生活质量指数有所改善。本研究与其结论相符, 提示了伊伐布雷定在除外了静息心率对心肌耗氧的影响后仍有抗心绞痛改善缺血效果。Skalidis 等^[15]选择了经冠状动脉造影确诊的 21 例稳定型心绞痛患者, 通过多普勒导丝分别测定静息状态和通过腺苷达到最大充血时非罪犯血管的血流速度, 同时也测定使用 1 周伊伐布雷定 (5 mg, 2 次/d) 后罪犯血管的血流速度, 显示伊伐布雷定可以通过其特异性降低心率作用提高血管的微血管功能, 还可以减少静息时血流量, 改善充血血流量, 从而增加冠脉血流储备。说明伊伐布雷定不仅可以降低心率来改善心绞痛症状, 还可以通过提高冠状动脉血流速度及其血流储备来改善临床症状。

至于盐酸伊伐布雷定的安全性, 本实验就 SIGNIFY 研究^[9]提到的新发房颤、心动过缓和视力模糊等不良反应进行观察, 仅 1 例患者出现视物模糊, 并未退出试验, 安全性、耐受性尚好。本实验选取的研究对象因为除外了心功能不全的患者, 观察时间亦较短, 未就左心室重塑及心血管事件的复合终点等进行观察, 后期会扩大入选对象、延长实验时间, 期待有意义的结果出现。

综上所述, 伊伐布雷定联合使用美托洛尔治疗稳定型心绞痛疗效良好, 可能明显降低患者的心率, 改善患者的心绞痛发作情况, 保护心脏功能, 提高患者的生活质量, 具有一定是临床推广价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Custodis F, Reil J C, Laufs U, *et al*. Heart rate: a global target for cardiovascular disease and therapy along the cardiovascular disease continuum [J]. *J Cardiol*, 2013, 62(3): 183-187.
- [2] Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial-infarction [J]. *N Engl J Med*, 1981, 304(14): 801-807.
- [3] Daly C A, Clemens F, Sendon J L, *et al*, Inadequate

- control of heart rate in patients with stable angina: results from the European heart survey [J]. *Postgrad Med J*, 2010, 86(1014): 212-217.
- [4] 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]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2018, 2(4): 196-225.
- [5] Fox K, Ford I, Steg P G, *et al.* Rationale, design, and baseline characteristics of the Study assessing the morbidity-mortality benefits of the If inhibitor Ivabradine in patients with coronary artery disease (SIGNIFY trial): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Ivabradine in patients with stable coronary artery disease without clinical heart failure [J]. *Am Heart J*, 2013, 166(4): 654-661.
- [6] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会. 稳定性冠心病诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9): 680-694.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 72-73.
- [8] 陆益花, 孙臻贤, 严健华, 等. 西雅图心绞痛问卷对冠心病患者生活质量的评估 [J]. 中华医学杂志, 2009, 89(40): 2827-2830.
- [9] Kolloch R, Legler U F, Champion A, *et al.* Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the international verapamil-SR/trandolapril study (INVEST) [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(10): 1327-1334.
- [10] Ho J E, Larson M G, 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.
- [11] Fihn S D, Gardin J M, Abrams J, *et al.* 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(24): 2564-2603.
- [12] O'Riordan M. ADD-IFI: Improved exercise tolerance with ivabradine in stable angina patients [J]. *Medscape*, <http://www.medscape.com/viewarticle/582789>.
- [13] Tardif J C, Ponikowski P, Kahan T, *et al.* Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(5): 540-548.
- [14] Werdan K, Ebelt H, Nuding S, *et al.* Ivabradine in combination with beta-blockers improves symptoms and quality of life in patients with stable angina: results from the ADDITIONS study [J]. *Clin Res Cardiol*, 2012, 101(5): 365-373.
- [15] Skolidis E I, Hamilos M I, Chlouverakis G, *et al.* Ivabradine improves coronary flow reserve in patients with stable coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 215(1): 160-165.

[责任编辑 解学星]