

# 药师随访助力慢性心衰患者药物治疗管理

史轶<sup>1</sup>, 李晓霞<sup>2\*</sup> (1.首都医科大学附属北京世纪坛医院, 北京 100038; 2.内蒙古通辽市第二人民医院, 内蒙古 通辽 028000)

**摘要:** **目的** 建立慢性心衰患者药师门诊急诊随访管理体系, 探讨药师指导患者规范化药物治疗的效果。**方法** 在首都医科大学附属北京世纪坛医院及内蒙古通辽市第二人民医院建立门急诊心衰患者药师随访体系, 医师与药师共同制定慢性心衰患者个体化的药物治疗方案, 分别评价肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)抑制剂及 $\beta$ 受体阻滞剂使用整体情况及用量达靶剂量的比率, 治疗前后患者心功能及心脏结构变化情况、生化指标变化、安全性等。**结果** 随访患者 RAAS 抑制剂和 $\beta$ 受体阻滞剂用量达靶剂量的比率均为 80.0%。规范化药物治疗后患者心功能较治疗前显著改善; 初始左室舒张末期径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)增大的患者治疗后左室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF)显著升高, LVEDD 显著减小。药师随访干预后患者心率、血压、NT-proBNP、白蛋白、血钾水平指标较干预前显著改善。随访期间 3 例患者因恶性心衰死亡, 其余患者无一过症状性低血压发生, 耐受良好。**结论** 建立门急诊慢性心衰患者药师随访指导患者规范化药物治疗, 大部分患者 RAAS 抑制剂及 $\beta$ 受体阻滞剂等药物用量能达到指南推荐的靶剂量, 并获得满意临床疗效及安全性。

**关键词:** 慢性心力衰竭; 药师随访; RAAS 抑制剂;  $\beta$ 受体阻滞剂; 规范化治疗; 疗效; 安全性

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2021)15-1855-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.15.010

引用本文: 史轶, 李晓霞. 药师随访助力慢性心衰患者药物治疗管理[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(15): 1855-1859.

## Pharmacist Follow-up Aid in the Medication Therapy Management for Patients with Chronic Heart Failure

SHI Yi<sup>1</sup>, LI Xiaoxia<sup>2\*</sup> (1.Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100038, China; 2.Tongliao Second People's Hospital of Inner Mongolia, Tongliao 028000, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To establish the pharmacist's management system of chronic heart failure patient in outpatient and emergency room, and to explore the effect of pharmacist's instruction of standardized medication therapies for patients. **METHODS** To establish the pharmacist's management system of chronic heart failure patient in Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University and Tongliao Second People's Hospital of Inner Mongolia. Physicians and pharmacists cooperated in making individualized medication treatment plans for patients with chronic heart failure, to evaluate the renin angiotensin aldosterone system(RAAS) inhibitors and  $\beta$  receptor blockers usage and ratio of treatment dose reached target dose, the changes of cardiac function and cardiac structure, biochemical indexes and drug safety before and after treatment. **RESULTS** The ratio of RAAS inhibitor treatment dose and the  $\beta$  receptor blockers treatment dose reached target dose in follow up patients were all 80.0%. After standardized drug treatment, the patients' cardiac function was significantly improved compared with before treatment, and the left ventricular ejection fractions(LVEF) of the patients with increased left ventricular end diastolic diameter(LVEDD) increased significantly and LVEDD decreased significantly. After the pharmacists' follow-up intervention, the parameter of heart rate, blood pressure, NT-proBNP, albumin and blood potassium were significantly improved compared with before intervention. During the follow-up period, 3 patients died of malignant heart failure; other patients had no symptomatic hypotension and were well tolerated. **CONCLUSION** With the establishment of the pharmacists' follow-up to instruct the standardized medication therapy of chronic heart failure patients in outpatient and emergency room, most patients' RAAS inhibitors and  $\beta$  receptor blockers and other medications' usage can reach the target dose recommended by the guidelines, and obtain satisfactory clinical efficacy and safety.

**KEYWORDS:** chronic heart failure; pharmacists followed up; RAAS inhibitor;  $\beta$ -blockers; standardized treatment; curative effect; safety

心衰是各种心脏疾病严重和终末阶段<sup>[1]</sup>, 病死率较高。近年来, 尽管心衰患者生存率有所改善, 但其仍是一种致命性疾病, 有研究表明心衰患者出院 6 个月内的再住院率高达 50%<sup>[1]</sup>。随着人们对

心衰发生发展的病理生理机制的认识, 从最早的“水钠潴留、血流动力学异常”原理, 到现在的“神经内分泌系统异常激活”原理, 心衰的治疗也从“强心、利尿、扩血管”的治疗理念过渡到

作者简介: 史轶, 女, 主管药师 Tel: 15811256538 E-mail: sjtyxyk@163.com

E-mail: sjtyxyk@163.com

\*通信作者: 李晓霞, 女, 副主任药师

Tel:

13789756361 E-mail: 4401243@qq.com

神经内分泌阻滞之“黄金搭档”[肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)抑制药联合 $\beta$ 受体阻滞药的治疗方案]和“金三角”(“黄金搭档”基础上加用醛固酮拮抗药的治疗方案)治疗。但在中国,神经内分泌拮抗药应用目标剂量达标率仍较低,因此规范门诊慢性心衰患者药物治疗尤其重要。本研究建立心衰患者门诊随访体系,指导患者个体化用药,以此验证规范化药物治疗和门诊随访对心衰患者药物治疗的有效性及安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

分别选取首都医科大学附属北京世纪坛医院与内蒙古通辽市第二人民医院 2 家医院门诊 2018 年 1 月—5 月期间就诊的慢性心衰患者进行随访,随访截至 2019 年 5 月 30 日,保证随访结束时每例患者实施药物治疗周期及随访至少 1 年。病例纳入标准:患者满 18 岁且病情稳定者;左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $<45\%$ ;患者依从性好,能定期来院随访,并能提供治疗前后相关辅助检查结果。排除标准:具有 RAAS 抑制药及 $\beta$ 受体阻滞药禁忌证的患者;急性冠脉综合征者;肝肾功能不全者;难治性终末期心衰患者;反复住院治疗者。失访标准:治疗期间超 4 周末调整药物,电话联系后仍不依从者;电话随访失访者;不能明确患者生存情况者。本研究经 2 家医院伦理委员会审批均通过,所有患者知情同意并签署知情同意书。

### 1.2 门诊随访系统的建立

药师门诊与心内科门诊联合,建立患者随访档案,由药师对既往来心内科门诊诊疗的慢性心衰患者进行电话随访,嘱其定期复诊,并进行病史采集及信息录入,既往住院的患者,病史信息根据住院病历信息采集,如门诊首次发现 LVEF 减低,无住院史,可不统计患者既往伴随疾病及个人史;医师将患者每次复诊时的检查结果及药物调整情况记录于患者门诊病历中;药师根据患者药物治疗方案对患者实施用药教育,指导患者正确服用药物及进行用药安全性监测,提高用药依从性。

### 1.3 干预方法

**1.3.1 药物治疗** 药师与医师根据患者的具体情况共同制定患者的个体化药物治疗及调整方案,

具体方案如下:①指导患者个体化应用 RAAS 抑制药及 $\beta$ 受体阻滞药等神经内分泌拮抗药,并逐渐滴定至指南推荐的靶剂量或最大耐受量;②存在水钠潴留的患者给予利尿剂口服;③NYHA II-IV 级的患者、LVEF $\leq 35\%$ 的患者、已用“黄金搭档”[血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)+ $\beta$ 受体阻滞药]治疗但仍有症状者给予醛固酮受体拮抗药,必要时予洋地黄类强心药;④对于已用“金三角”(ACEI+ $\beta$ 受体阻滞药+醛固酮拮抗药)药物达靶剂量或最大耐受量,但每分钟静息心率仍 $>70$ 次者,可加用伊伐布雷定;⑤指导患者从小剂量开始应用 RAAS 抑制药及 $\beta$ 受体阻滞药,剂量见表 1;⑥指导患者进行血压及心率的家庭自测,方法见表 2;⑦在疗效满意且安全情况下,逐渐调整 RAAS 抑制药及 $\beta$ 受体阻滞药等药物剂量至指南推荐的靶剂量或最大耐受量。最大耐受量定义为患者血压达到接近和(或) $\geq 90/60$  mmHg 时所对应的剂量。

表 1 RAAS 抑制药及 $\beta$ 受体阻滞药初始给药剂量及目标剂量

Tab. 1 Initial dose and target dose of RAAS inhibitors and  $\beta$ -blockers

治疗药物		每日初始剂量/mg	目标剂量/mg
$\beta$ 受体阻滞剂	美托洛尔缓释片	11.875 mg, qd	190 mg, qd
	比索洛尔	1.25 mg, qd	10 mg, qd
	卡维地洛	3.125 mg, bid	50 mg, bid
ACEI	贝那普利	2.5 mg, qd	20 mg, qd
	缬沙坦	2 mg, qd	8 mg, qd
血管紧张素 II 受体阻滞剂 (angiotensin II receptor blocker, ARB)	缬沙坦	20~40 mg, qd	160 mg, bid
	氯沙坦	25 mg, qd	150 mg, qd
	厄贝沙坦	75 mg, qd	300 mg, qd
	坎地沙坦	4 mg, qd	32 mg, qd

**1.3.2 随访指导** 患者应用 RAAS 抑制药及 $\beta$ 受体阻滞药剂量达指南推荐的靶剂量或最大耐受量之前,嘱患者每 2 周至药师及心内科门诊随访 1 次,最长不超过 4 周,随访时根据患者血压、心率及临床症状调整药物用法用量;达靶剂量或最大耐受量后,半年到 1 年随访 1 次,复查患者心脏超声、血生化、肝肾功能、NT-proBNP 等指标。此后均按此剂量长期维持治疗,期间出现任何不适即刻随诊。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 24.0 统计软件进行数据分析,符合

表 2 慢性心衰患者血压及心率的自测方法参考

Tab. 2 Reference of home self-measurement methods of blood pressure and heart rate in patients with chronic heart failure

指标	自测方法
血压	①清醒身体无不适情况下测量, 安静、坐位; ②连续测量 3 次, 每次间隔>1 min; ③去掉第 1 次测量值, 取后 2 次测量的血压平均值, 作为该次血压测量数值
心率	合并房颤患者 ①睡前听诊器放床头; ②次日晨醒后不起身, 卧位用听诊器听心前区心率 1 min, 并记录每分钟心跳次数(次)
	未合并房颤患者 清晨醒后不起身, 卧位时手测脉搏 1 min, 记录每分钟脉搏次数(次)

正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 非正态分布的资料用中位数及四分位数间距的形式表示, 计数资料采用频率或率(%)表示, 采用  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2 家医院共 110 例患者完成了随访, 随访期间患者总病死率为 2.7%(3/110), 再入院率为 28.2%(31/110)。

### 2.1 RAAS 抑制药及 $\beta$ 受体阻滞药使用整体情况及用量达靶剂量的比率

110 例患者均应用了 RAAS 抑制药和  $\beta$  受体阻滞药, RAAS 抑制剂用量达靶剂量的比率为 80.0%(88/110), 未达靶剂量但达 1/2 靶剂量以上患者占 20.0%(22/110), 所有应用 RAAS 抑制药的患者用量均未达到 1/4 靶剂量;  $\beta$  受体阻滞药用量达靶剂量的比率也为 80.0%(88/110), 达 1/2 靶剂量患者占 14.5%(16/110), 5.5%(6/110) 的患者用量达 1/4 靶剂量, 结果见表 3。

表 3 应用 RAAS 抑制药及  $\beta$  受体阻滞药使用情况

Tab. 3 Usage of RAAS inhibitors and  $\beta$ -blockers

药物	用药例数/例	用量达靶剂量例数/例(%)	1/2 靶剂量~1/4 靶剂量~1/2 靶剂量例数/例(%)	
			靶剂量例数/例(%)	靶剂量例数/例(%)
$\beta$ 受体阻滞剂	110	88(80.0)	16(14.5)	6(5.5)
美托洛尔缓释片	93	74(79.6)	13(14.0)	6(20.4)
比索洛尔	14	14(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
卡维地洛	3	0(0.0)	3(100.0)	0(0.0)
ACEI	62	59(92.2)	3(4.8)	0(0.0)
贝那普利	21	20(100.0)	1(4.8)	0(0.0)
培哌普利	41	39(97.5)	2(4.9)	0(0.0)
ARB	48	29(60.4)	19(39.6)	0(0.0)
缬沙坦	22	14(63.6)	8(36.4)	0(0.0)
氯沙坦	13	9(69.2)	4(30.8)	0(0.0)
厄贝沙坦	11	4(36.4)	7(63.6)	0(0.0)
坎地沙坦	2	2(100.0)	0(0.0)	0(0.0)

## 2.2 药师随访指导对患者药物治疗的助力效果

2.2.1 治疗前后患者心功能及心脏结构变化情况 药师随访指导患者规范化药物治疗后患者 NYHA 分级主要以 I~II 级为主, 较治疗前分级显著降低;

治疗后患者 LVEF 显著升高 [(47.0 $\pm$ 8.3)% vs (33.9 $\pm$ 6.7)%], LVEDD 显著减小 [(56.3 $\pm$ 8.4)mm vs (60.5 $\pm$ 7.9)mm], 有 59 例患者 LVEF 指标恢复至正常 (LVEF  $\geq$  50%), 结果见表 4。

表 4 治疗前后患者心功能及心脏结构变化情况(n=110)

Tab. 4 Changes in cardiac function and cardiac structure of patients before and after treatment(n=110)

治疗前后	NYHA 分级情况/例(%)				LVEF/%	LVEDD/mm
	I 级	II 级	III 级	IV 级		
治疗前	0(0.0)	47(42.7)	38(34.5)	25(22.7)	33.9 $\pm$ 6.7	60.5 $\pm$ 7.9
治疗后	71(64.5)	31(28.2)	8(7.3)	0(0.0)	47.0 $\pm$ 8.3	56.3 $\pm$ 8.4
$P$		0.000			0.000	0.000

2.2.2 初始 LVEDD 增大的患者治疗前后心功能及心脏结构变化情况 初始 LVEDD 增大的 94 例患者治疗后 LVEF 显著升高 [(46.0 $\pm$ 13.4)% vs (33.8 $\pm$ 7.5)%], LVEDD 显著减小 [(62.7 $\pm$ 6.6)mm vs (57.6 $\pm$ 8.1)mm], 其中有 28 例年龄 $<$ 50 岁的患者 LVEDD 恢复至正常水平, 结果见表 5。

表 5 初始 LVEDD 正常及增大的患者治疗前后心脏功能及结构变化情况( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 5 Changes in cardiac function and structure of patients with normal and increased initial LVEDD before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别		LVEF/%	LVEDD/mm
LVEDD 正常的患者(n=16)	治疗前	36.0 $\pm$ 5.4	48.7 $\pm$ 3.5
	治疗后	52.9 $\pm$ 10.01 <sup>1)</sup>	46.8 $\pm$ 4.3 <sup>1)</sup>
LVEDD 增大的患者(n=94)	治疗前	33.8 $\pm$ 7.5	62.7 $\pm$ 6.6
	治疗后	46.0 $\pm$ 13.4 <sup>1)</sup>	57.6 $\pm$ 8.1 <sup>1)</sup>

注: 与治疗前相比, <sup>1)</sup> $P < 0.01$ 。

Note: Compared with before treatment, <sup>1)</sup> $P < 0.01$ .

2.2.3 药师随访指导前后患者生化指标变化 药师随访干预后患者心率、血压、NT-proBNP、白蛋白(albumin, ALB)、血钾水平指标较干预前显著改善, 结果见表 6。

## 2.3 患者药物治疗的安全性

随访期间 3 例患者因恶性心衰死亡, 其余患者无一过症状性低血压发生, 耐受良好, 6 例出现心动过缓, 3 例出现一过性低血钾, 2 例出现一过性高血钾, 3 例患者出现一过性低钠血症。

表 6 干预前后患者心率、血压、NT-proBNP、ALB、血钾水平指标变化情况

Tab. 6 Changes of heart rate, blood pressure, NT-proBNP, ALB and potassium levels before and after intervention

检测指标	每分钟心率/次 (n=110)	SBP/mmHg (n=110)	DBP/mmHg (n=110)	NT-proBNP(M, IQR) (n=66)	ALB/g·L <sup>-1</sup> (n=83)	血钾/mmol·L <sup>-1</sup> (n=80)
治疗前	75.2±14.3	125.1±21.6	76.1±12.0	1 856.1(649.0~4 170.0)	41.2±4.7	4.1±0.4
治疗后	64.3±8.7	118.3±14.7	71.8±10.7	373.0(115.8~1 248.0)	46.5±3.6	4.4±0.4
P	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000

### 3 讨论

#### 3.1 慢性心衰治疗理念的发展历程

ACEI 早在 20 世纪 80 年代中期即作为血管扩张药而应用于心衰的治疗, 研究证实<sup>[2]</sup>ACEI 可逆转心室重构, 具有神经内分泌拮抗作用, 是公认的治疗心衰首选药物, 被称作治疗心衰的基石, 得到各国指南一致高级别 IA 级推荐。

在过去, 人们认为心衰的治疗是“强心、利尿、扩血管”, 在未认识到神经内分泌系统异常激活可导致心衰的发生与进展时, 认为 β 受体阻滞药的抑制心肌收缩、减慢心率作用, 会加重心衰, 后来人们发现 β 受体阻滞药长期使用可改善心肌重构, 具有与其药理作用相反的神经内分泌系统过度激活抑制作用<sup>[3]</sup>。正因为 β 受体阻滞药具有不可替代的降低心源性猝死率的有益作用, 同样得到各国心衰指南的一致高水平 IA 级推荐。

众所周知, 醛固酮具有促进水钠潴留及心肌纤维化进展的作用, 导致心室重构, 对心衰发展产生不利影响。而心源性猝死在慢性心衰患者中十分常见, 醛固酮受体拮抗药与 β 受体阻滞药一样可降低心源性猝死的风险, 权威研究证实醛固酮受体拮抗药螺内酯及依普利酮在“黄金搭档”的基础上联合应用, 可进一步降低心衰患者心血管死亡风险<sup>[4]</sup>。

目前更多的观点认为神经内分泌阻滞加整体调控, 在心衰控制中更为重要, 窦房结特异性选择药物伊伐布雷定, 可选择性特异性抑制心脏起搏, 减慢心率。其改善左室功能, 降低心源性事件发生的循证证据主要基于 BEAUTIFUL<sup>[5]</sup>和 SHIFT 两大研究, 因此欧洲 2005 年批准了伊伐布雷定用于治疗冠心病心绞痛的适应证, 而中国 2014 年心衰指南也推荐了伊伐布雷定。

综上所述, RAAS 拮抗药及 β 受体阻滞药等神经内分泌拮抗药在治疗慢性心衰的基石地位目前得到了各国指南的认可与高级别推荐。

#### 3.2 建立药师随访管理体系, 指导心衰患者规范化药物治疗, 提高神经内分泌拮抗药的使用率和靶剂量达标率

现有循证医学证明, 大剂量 β 受体阻滞药联合大剂量 ACEI 相比常规剂量联合治疗更加有利于阻滞神经激素、阻断心肌重塑<sup>[6-7]</sup>。但中国流行病学调查显示, 心衰患者 ACEI/ARB、β 受体阻滞药的使用量与指南推荐的靶剂量差距较大<sup>[8]</sup>, 与欧美发达国家相比更是差距显著。更有研究显示 ACEI/ARB 的使用率在急性非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者中应用甚至 <1/3<sup>[9]</sup>。日常工作中笔者也发现很多慢性心衰患者在治疗过程中, 尽管已经应用了 β 受体阻滞药, 但剂量往往较小, 且在后续治疗过程中临床医师不敢递增 β 受体阻滞药剂量, 这样十分不利于心衰治疗。其实, 慢性心衰患者 β 受体密度下调, 此受体下调与心衰严重程度成正比, 心衰越重, 对 β 受体阻滞药的需求剂量就会越低, 因此, 严重心衰患者 β 受体阻滞药需从小剂量开始。对于严重心衰患者, 美托洛尔多从 6.25 mg, bid 开始给药, 比索洛尔多从 1.25 mg, qd 开始给药, 卡维地洛多从 3.125 mg 开始给药, 以每 2~4 周剂量加倍的速度逐渐加量, 直至患者达最大耐受剂量或靶剂量; 如出现乏力、低血压、心动过缓、体液潴留等不良反应时, 则延缓加量时间或减少用药剂量直至不良反应消失; 如应用 β 受体阻滞药过程中心功能进一步恶化, 则首先调整利尿剂或 ACEI 的剂量, 调整以上两药剂量心功能仍不好转, 才考虑减少 β 受体阻滞药剂量; 不主张突然停用 β 受体阻滞药, 因可加重心肌缺血, 增加心衰失代偿危险, 使心衰进一步恶化, 只要 β 受体阻滞药适应证合理, 谨慎选择应用剂量, 即使在应用初期出现一些不良反应, 也不代表心衰患者不耐受 β 受体阻滞药治疗, 一般随着应用时间的延长, 多数患者不良反应可逐渐消失, 但如果用药过程患者出现心衰明显加

重、严重心动过缓、收缩压<80 mmHg、II度以上房室传导阻滞等征象，经减少 $\beta$ 受体阻滞药仍不能纠正，应逐渐减量直至停止 $\beta$ 受体阻滞药治疗。

因此，为使药物治疗更规范，本研究中药师与医师联合门诊，建立了患者随访档案，由药师对慢性心衰患者进行电话随访，嘱其定期复诊；医师将患者每次复诊时的检查结果及药物调整情况记录于患者门诊病历中；药师根据患者药物治疗方案对患者实施用药教育，指导患者正确服用药物及进行用药安全性监测，提高用药依从性；药师与医师根据患者的具体情况共同制定患者的个体化药物治疗及调整方案，大大提高了神经内分泌系统拮抗药及 $\beta$ 受体阻滞药使用率及达标率，RAAS拮抗药和 $\beta$ 受体阻滞药达靶剂量的比率均为80%。

**3.3 建立药师随访管理体系，指导心衰患者规范化药物治疗，可显著改善心功能及心室重构，降低病死率**

有研究显示，规范化药物治疗后，40%的心衰患者LVEF可达60.4%，22.4%的患者LVEDD可恢复至正常<sup>[10]</sup>。本研究结果显示，经ACEI、 $\beta$ 受体阻滞药、醛固酮拮抗药等规范化治疗后，患者心率、血压、NT-proBNP、ALB、血钾水平指标显著改善，LVEF及LVEDD指标也显著改善，53.6%的患者LVEF恢复到了正常，初始LVEDD增大的患者29.8%也恢复正常。病死率方面，有研究显示<sup>[11]</sup>，联合应用ACEI和 $\beta$ 受体阻滞药治疗的心衰患者，年平均病死率分别为7.2%和8.9%。本研究随访期间3例患者因恶性心衰死亡，死亡率为2.7%，其余患者耐受性良好。

综上所述，本研究建立慢性心衰患者门诊随访管理体系，经过药师定期随访与规范化药物治疗的指导，提醒督促患者定期门诊复查，及时调整药物用法用量，评估治疗效果，提高了患者用药及治疗依从性，大部分患者神经内分泌拮抗药物用量能达到指南推荐的靶剂量，显著改善了

患者心功能心室重构，降低病死率，获得了满意临床疗效及安全性。

## REFERENCES

- [1] HOWLETT J G. Acute heart failure: Lessons learned so far[J]. *Can J Cardiol*, 2011, 27(3): 284-295.
- [2] VERMES E, DUCHARME A, BOURASSA M G, et al. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: Insight from the Studies of Left Ventricular Dysfunction(SOLVD)[J]. *Circulation*, 2003, 107(9): 1291-1296.
- [3] PCKER M, FOWLER M B, ROECKER E B, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: Results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival(COPERNICUS) study[J]. *Circulation*, 2002, 106(17): 2194-2199.
- [4] PITT B, REMME W, ZANNAD F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(14): 1309-1321.
- [5] FOX K, FORD I, STEG P G, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction(BEAUTIFUL): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9641): 807-816.
- [6] KOSTIN S, POOL L, ELSÄSSER A, et al. Myocytes die by multiple mechanisms in failing human hearts[J]. *Circ Res*, 2003, 92(7): 715-724.
- [7] PANKUWEIT S, RUPPERT V, MAISCH B. Inflammation in dilated cardiomyopathy[J]. *Herz*, 2004, 29(8): 788-793.
- [8] ZHANG J, ZHANG Y H. China heart failure registry study—A multicenter, prospective investigation for preliminary analysis on etiology, clinical features and treatment in heart failure patients[J]. *Chin Circ J(中国循环杂志)*, 2015, 30(5): 413-416.
- [9] GENT M, BEAUMONT D, BLANCHARD J, et al. CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events(CAPRIE)[J]. *Lancet*, 1996, 348(9038): 1329-1339.
- [10] DUAN H Y, WU X S, HAN Z H, et al. Optimal pharmacotherapy according to guideline improved prognosis of outpatients with chronic heart failure[J]. *Chin J Cardiol(中华心血管病杂志)*, 2011, 39(1): 26-29.
- [11] GOLDSTEIN S, FAGERBERG B, HJALMARSON A, et al. Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: Analysis of the experience in the MERIT-HF study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38(4): 932-938.

收稿日期: 2020-05-13

(本文责编: 曹粤锋)