



(扫描二维码查看原文)

· 述评 ·

【编者按】心力衰竭是心血管疾病的严重和终末阶段，致残率和致死率高，已成为全球的重要公共卫生问题。钙增敏剂不增加心率且对血管有一定扩张作用，左西孟旦作为钙增敏剂的代表，已成为全球第一个被指南推荐的钙增敏剂。薛嘉虹等从临床与循证角度分析提示，重复或间断使用新型钙增敏剂——左西孟旦治疗晚期心力衰竭可降低患者再住院率和死亡率，改善患者心功能和生活质量，可以作为晚期心力衰竭患者治疗的新策略。

从临床与循证角度看新型钙增敏剂在晚期心力衰竭患者中合理应用策略

薛嘉虹, 马改改, 栗园

【摘要】心力衰竭是各种心脏疾病的严重表现或终末阶段，晚期心力衰竭预后更差，如何改善晚期心力衰竭患者的生存质量，降低晚期心力衰竭患者反复住院率成为当前心力衰竭治疗的研究热点。本文首先介绍了晚期心力衰竭的识别及指南对诊断的推荐，随后总结在晚期心力衰竭治疗中，新型钙增敏剂——左西孟旦的作用机制及治疗优势，并通过几项随机临床试验及荟萃分析的研究结论，提示重复或间断使用左西孟旦可以作为晚期心力衰竭治疗的新策略。

【关键词】心力衰竭；钙增敏剂；左西孟旦；合理用药

【中图分类号】R 541.6 【文献标识码】A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.175

薛嘉虹, 马改改, 栗园. 从临床与循证角度看新型钙增敏剂在晚期心力衰竭患者中合理应用策略 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (8): 1-5. [www.syxnf.net]

XUE J H, MA G G, LI Y. From the clinical and evidence-based perspective: the rational application strategy of new calcium sensitizers in patients with advanced heart failure [J]. Practica Journal of Cardiac Cerebral Pneuam and Vascular Disease, 2021, 29 (8): 1-5.

From the Clinical and Evidence-based Perspective: the Rational Application Strategy of New Calcium Sensitizers in Patients with Advanced Heart Failure XUE Jiahong, MA Gaigai, LI Yuan

Department of Cardiovascular Medicine, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710000, China

Corresponding author: MA Gaigai, E-mail: magai@zju.edu.cn

【Abstract】Heart failure (HF) is a serious manifestation or terminal stage of various cardiac diseases. There is a worse prognosis for advanced HF. How to improve the quality of life and reduce the repeated hospitalization rate of patients with advanced HF have become a popular issue in the treatment of HF. In the review, we firstly introduce the identification of advanced HF and the recommendations of the guidelines for its diagnosis. Furthermore, we summarize the mechanism and therapeutic advantages of levosimendan, a new calcium sensitizer, in the treatment of advanced HF. Additionally, by several randomized controlled clinical trials, such as LION-HEART and some meta-analyses, it is suggested that intermittent repeated application of levosimendan can be used as a new strategy for the treatment of advanced HF.

【Key words】Heart failure; Calcium sensitizer; Levosimendan; Rational drug use

心力衰竭是各种心脏疾病的严重表现或终末阶段，被称为心血管疾病的最后战场。随着老龄化社会的到来，伴随而来的心血管疾病发病率逐年增高，心力衰竭发病率有不断升高的趋势，病死率和再住院率居高不下。据估计，2017年全球心力衰竭年龄标化患病率为831.0/10万人，与1990年相比，心力衰竭患者绝对数量增加了91.9%，达6430万例，且这一数字在今后数十年间预计还将持续增加^[1-2]。《中国心血管

健康与疾病报告2019概要》显示，我国心力衰竭的患病率在过去15年间增加44%，心力衰竭患者增加900多万人；加权后心力衰竭患病率为1.3%，即约1370万人患慢性心力衰竭^[3]。研究显示，心力衰竭患者1年内死亡率为22%，急性心力衰竭患者5年内死亡率为60%，晚期心力衰竭预后更差，严重者5年存活率不足20%。而且，晚期心力衰竭患者生活质量严重下降，因心力衰竭1年内反复住院率达32.8%^[4]。因此，如何改善晚期心力衰竭患者的生活质量，降低患者反复住院率成为当前心力衰竭治疗研究的热点。



专家介绍: 薛嘉虹, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 西安交通大学第二附属医院。专业领域: 起搏和电生理、心脏康复。学术任职: 陕西省医学会起搏与电生理分会青委会副主委、心血管病预防与康复专业委员会陕西联盟常委、陕西省医学会心血管内科分会青委会委员、陕西省国际医学交流促进会心血管专业委员会

委员、陕西省康复医学会心肺康复专业委员会委员、陕西省房颤联盟理事会理事,《实用心脑血管病杂志》编委、《中国心血管病研究》杂志青年编委、《实用心电学杂志》青年编委。

1 晚期心力衰竭的识别及指南对诊断的推荐

如何明确慢性心力衰竭患者已经处于晚期不稳定的状态? 在临床中, 经常能遇到一些晚期心力衰竭患者, 尽管使用大剂量利尿剂、强心剂及“金三角”等药物, 心力衰竭失代偿症状仍反复发作、需要反复住院, 而且每次住院时间较长, 患者生活质量明显下降。早在 2007 年欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC) 关于急性和慢性心力衰竭诊断和治疗指南就提出, 当使用传统的治疗 (如指南推荐的药物治疗、器械、传统的外科手术) 仍不能控制患者的症状, 需要进一步的治疗 (如心脏移植或机械循环支持) 或采用一些保守治疗和姑息治疗 (如静脉输注强心药物、超滤、腹膜透析控制容量或终末期舒适护理) 时, 提示患者已经进入晚期心力衰竭阶段^[5]。2018 年 ESC 发布了关于晚期心力衰竭的立场声明^[6], 提出诊断晚期心力衰竭的标准如下: 即使经过最优的治疗指导方案, 仍然存在以下情况: (1) 严重和持续的心力衰竭症状 [美国纽约心脏病协会 (New York Heart Association, NYHA) 分级 III 级或 IV 级]。(2) 严重心功能障碍 [左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) $\leq 30\%$]; 或根据 ESC 对射血分数保留的心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 和射血分数中间值的心力衰竭 (heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF) 的定义, 存在孤立性右心衰竭 [如致心律失常性右室心肌病 (arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC)] 或严重的瓣膜异常或先天性异常或脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) /N 末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 水平持续升高或严重舒张功能不全或左心室结构及功能不全。(3) 12 个月内因肺循环或体循环淤血而需要使用大剂量利尿剂或小剂量正性肌力药或血管活性药物, 或因恶性心律失常导致就诊或住院 > 1 次。(4) 因心源性因素导致运动功能严重受损或无运动能力, 或 6 分钟步行距离 (6-minute walk distance, 6MWD) < 300 m 或峰值摄氧量 (peak VO_2 , pVO_2) $< 12 \sim 14$ $ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ 。除此之外, 可能存在因心力衰竭引起的其他器官功能障碍 (如心源性恶病质、肾脏或肝脏功能障碍) 或 2 型肺动脉高压, 但这些因素不是诊断必需的。可以使用容易记忆的首字母缩写符号 “I NEED HELP” 帮助识别晚期心力衰竭患者, 见表 1^[6]。

表 1 晚期心力衰竭的标志—“I NEED HELP”

Table 1 Clinical makers of advanced heart failure—“I NEED HELP”

I	正性肌力药	既往或需要持续使用多巴酚丁胺、米力农、多巴胺或左西孟旦
N	NYHA 分级或尿钠肽	NYHA 分级 III 或 IV 级和 / 或 BNP 或 NT-proBNP 水平持续升高
E	终末器官功能障碍	肾脏和肝脏功能障碍
E	射血分数	LVEF $< 20\%$
D	除颤器放电	反复发生适宜的除颤器放电
H	住院治疗	在过去 12 个月内, 因心力衰竭住院 > 1 次
E	水肿 / 增加利尿剂	持续液体超负荷和 / 或需要增加利尿剂
L	低血压	收缩压 $< 90 \sim 100$ mm Hg, 血压持续低
P	预后用药	无法耐受指南导向药物治疗 (GDMT): 不能上调剂量 (或需要减少 / 停用) ACEI、 β -受体阻滞剂、ARNI 或 MRA

注: NYHA= 纽约心脏病协会, BNP= 脑钠肽, NT-proBNP=N 末端脑钠肽前体, LVEF= 左心室射血分数, ACEI= 血管紧张素转换酶抑制剂, ARNI= 血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂, MRA= 醛固酮受体拮抗剂; 1 mm Hg=0.133 kPa

2 新型钙增敏剂——左西孟旦独特作用机制在晚期心力衰竭治疗中的优势

为改善晚期心力衰竭患者症状, 减少反复住院, 短期使用正性肌力药物可以改善血流动力学, 帮助逆转晚期心力衰竭患者恶化的终末器官。尽管一些随机临床试验提示, 正性肌力药物并不能改善晚期心力衰竭患者临床结局甚至会使患者病情恶化^[7-10], 但正性肌力药物仍是晚期心力衰竭患者治疗的选择之一。无论是 2016 年 ESC 指南还是 2017 年美国心脏病协会 (American Heart Association, AHA) 指南均提示, 对于临床症状恶化或等待心脏移植的晚期心力衰竭患者, 短期药物治疗特别是重复或间断使用正性肌力药物可作为心脏移植和左心室辅助装置置入的一个过渡桥接治疗, 也可以作为不能进行心脏移植和左心室辅助装置置入患者的临终治疗, 以维持患者的生活质量^[11]。

传统正性肌力药物包括洋地黄类、 β -肾上腺素受体激动剂、磷酸二酯酶抑制剂等, 均通过增加细胞内 Ca^{2+} 浓度、增强心肌收缩力进而发挥其正性肌力作用, 但细胞内 Ca^{2+} 浓度增加又会引起细胞内钙超载及耗氧量增加, 进而影响心室舒张功能、易导致恶性心律失常, 甚至会增加患者远期病死率^[12-13]。左西孟旦作为一种新型钙增敏剂, 其作用机制源于浓度依赖型的选择性收缩期钙增敏作用和 ATP 敏感钾离子通道开放剂, 因而具有强心作用的同时, 还具有扩张血管和心肌保护的作用。左西孟旦可直接与肌动蛋白上的心肌肌钙蛋白 C (cardiac troponin C, cTnC) 的氨基酸氨基末端结合, 并且增加 cTnC 与 Ca^{2+} 复合物的构象稳定性, 促进横桥与细肌丝的结合, 增加心肌收缩力。收缩期细胞内 Ca^{2+} 浓度从 10^{-7} mol/L 上升至 10^{-5} mol/L 时, 左西孟旦与 cTnC 结合, 舒张期细胞内 Ca^{2+} 浓度从 10^{-5} mol/L 降低至 10^{-7} mol/L 时, 药物从 cTnC 上解离下来, 即所谓“选择性收缩期 Ca^{2+} 增敏作用”, 因此, 其在增加心肌收缩力的同时不影响舒张功能。左西孟旦增加心肌收缩力的同时不影响细胞内 Ca^{2+} 浓度, 因此, 左西孟旦

不会引起因细胞内 Ca^{2+} 超载导致的心律失常, 并且避免了因需要增加细胞内 Ca^{2+} 转运能而引起的心肌耗氧量增加和交感神经激活。另一方面, 左西孟旦还可以直接作用于 ATP 敏感钾通道并使其开放, 进而增加 K^+ 外流, 使细胞膜超极化, 分别引起细胞膜上电压依赖性钙离子通道钙泵关闭, 钠钙交换泵激活, 最终使得 Ca^{2+} 内流减少, 从而引起血管扩张, 平滑肌松弛。ATP 敏感钾离子通道广泛存在于人体外周血管、冠状动脉和微血管上, 因此, 左西孟旦可以同时扩张冠状动脉、外周血管和微血管, 增加冠状动脉血流和肾脏灌注, 改善多器官微循环。此外, 左西孟旦还有心肌保护作用, 源于其开放线粒体膜上的 ATP 敏感钾离子通道, 从而扩张冠状动脉、增加冠状动脉血流和心肌供血, 产生抗缺血效应和抗凋亡效应^[14-16]。左西孟旦原药 $t_{1/2}$ 为 1 h, 其活性代谢产物 OR-1896、OR-1855 $t_{1/2}$ 大约为 80 h, 由于左西孟旦的活性代谢产物的作用持久, 故左西孟旦输注 24 h 效果可持续 2 周, 血流动力学效应更长, 为晚期心力衰竭患者重复或间断使用提供方向。

3 重复或间断使用左西孟旦成为晚期心力衰竭治疗的新策略

多项循证研究证据证明, 左西孟旦可改善晚期心力衰竭患者预后。作为门诊重复或间断使用左西孟旦对晚期心力衰竭患者的最新研究, 2018 年 LION-HEART 研究^[17] 为首个在主要终点 (NT-proBNP 水平降低) 和住院等次要终点均得出阳性结果的多中心试验, 该研究为多中心、双盲、随机、平行、安慰剂对照研究, 共纳入 69 例西班牙患者, 按照 2 : 1 随机接受静脉滴注左西孟旦 ($0.2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ /次静脉滴注 6 h, 1 次/2 周, 共 6 次) (治疗组) 和安慰剂治疗 (安慰剂组), 随访 6 个月。12 周后治疗组 NT-proBNP 水平明显降低, 心力衰竭入院及全因死亡明显减少, 心功能和生活质量明显改善。同时, 该研究显示左西孟旦安全性及耐受性良好, 治疗组不良事件发生情况与安慰剂组相比无差异, 输注期间发生暂停和终止输注的情况与安慰剂相似。研究证实, 对于非住院患者, 重复或间断静脉滴注左西孟旦是安全的, 能降低 NT-proBNP 水平, 并带来临床益处。

2012 年, BONIOS 等^[18] 比较了 3 种不同方案重复或间断使用正性肌力药物对晚期心力衰竭患者的治疗效果, 研究入选 63 例 NYHA 分级 IV 级、标准方案治疗效果不佳的心力衰竭患者, 按照 1 : 1 : 1 随机分为多巴酚丁胺组 ($10 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 静脉滴注 6 h, 1 次/周, 共 6 个月), 左西孟旦组 ($0.3 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, 静脉滴注 6 h, 1 次/周, 共 6 个月) 和多巴酚丁胺 + 左西孟旦组 (多巴酚丁胺 $10 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ + 左西孟旦 $0.2 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 静脉滴注 6 h, 1 次/周, 共 6 个月), 结果显示: 治疗 6 个月后, 左西孟旦组的无事件 (无死亡或者紧急左心室辅助设备置入事件) 生存率高于其余两组; 治疗 3 个月时, 3 组患者的 NYHA 分级均较基线时有所改善, 但仅左西孟旦组患者的肺毛细血管楔压明显降低 [(27 ± 4) mm Hg 降低至 (19 ± 8) mm Hg, $P=0.008$]、心脏指数明显升高 [(1.5 ± 0.3) min/m^2 升高至 (2.1 ± 0.3) min/m^2 , $P=0.002$]。2014 年, TASAL 等^[19] 进行了一项比较单次使用和重复使用左西孟旦治疗晚期心力衰竭的随机开放

标签试验, 研究纳入 29 例 NYHA 分级 III ~ IV 级、LVEF < 35% 的急性失代偿期心力衰竭患者, 其中 16 例接受单剂量治疗 (左西孟旦 $6 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉滴注 10 min + $0.1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 静脉滴注 24 h), 13 例接受重复治疗 (左西孟旦 $6 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉滴注 10 min + $0.1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 静脉滴注 24 h, 试验开始、1 个月和 3 个月), 随访 6 个月, 结果显示: 重复治疗者 NYHA 分级和 LVEF 较单剂量治疗者均明显改善 ($P < 0.05$)。

此外, 多项荟萃分析也证实了重复或间断使用左西孟旦可改善晚期心力衰竭患者预后。如 2016 年一项纳入 7 项随机对照临床试验的 Meta 分析, 包含 257 例重复或间断使用左西孟旦的 LVEF < 35%、NYHA 分级 III 或 IV 级的晚期心力衰竭患者和 181 例对照患者, 随访 (8.0 ± 3.8) 个月, 结果显示: 重复或间断使用左西孟旦治疗晚期心力衰竭患者, 可使死亡率降低 46%^[20]。2017 年, 另外一项纳入 6 项临床研究的 Meta 分析, 包含 207 例接受左西孟旦治疗的晚期心力衰竭患者 (左西孟旦剂量为 $0.1 \sim 0.4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, 静脉滴注 6~24 h) 和 113 例对照患者, 结果显示: 重复或间断使用左西孟旦可使晚期心力衰竭患者 3 个月内再住院率降低 60%^[21]。

2020 年, MANITO LORITE 等^[22] 对于 LION-HEART 研究中重复或间断使用左西孟旦治疗晚期心力衰竭进行药物经济学分析, 是国际上首次分析重复或间断使用左西孟旦门诊治疗晚期心力衰竭患者对国家卫生系统成本影响的研究。该研究使用的经济学模型包括左西孟旦的使用费用、晚期心力衰竭患者的住院费用和静脉滴注左西孟旦的管理费用 (医院护士的护理费用), 分析的时间范围为 12 个月, 研究进行了确定性分析和概率分析 (二阶蒙特卡罗模拟) 两种分析方式。确定性分析结果显示: 使用左西孟旦治疗的每例患者节省的总费用为 698.48 欧元; 概率分析结果显示: 使用左西孟旦治疗的每例患者节省的总费用为 849.94 欧元。该研究给予临床以下启示: 一方面, 心力衰竭住院的费用远高于药物治疗的费用, 而重复或间断使用左西孟旦治疗所节省的费用主要来自心力衰竭住院次数的减少; 另一方面, 心力衰竭治疗的费用与患者的病情严重程度有相关性, 重复或间断使用左西孟旦是治疗频繁住院的晚期心力衰竭患者的有效方法。

基于上述循证研究证据, 多项指南和共识对于左西孟旦在晚期心力衰竭患者中的应用给出了推荐意见。2014 年, 《晚期心力衰竭患者左西孟旦重复或间断使用专家共识》指出, 在标准纠正心力衰竭药物治疗的基础上, 静脉使用左西孟旦治疗晚期心力衰竭, 并采用预定的重复治疗方案, 有可能避免急性失代偿和频繁的重复住院治疗, 并有可能改善患者生活质量、减少心力衰竭死亡, 为更多的患者赢得等待心脏移植的机会, 减少患者及社会的医疗花费等; 同时, 在已经进行或完成的临床研究中未发现重复或间断使用左西孟旦治疗晚期心力衰竭会增加死亡率、患病率等不良临床事件的报道, 也没有相关不良反应事件增加的证据, 重复或间断使用左西孟旦治疗具有积极有利趋势^[23]。2018 年 ESC 晚期心力衰竭立场声明肯定了重复或间断使用左西孟旦对晚期心力衰竭患者的治疗作用, 指出重复或间断使用血管扩张剂来长期改善或缓解症状已逐渐流行开来, 特别是使用左西孟旦, 静脉输注

12~24 h 后其血流动力学效应可持续 > 7 d^[6]。2019 年, 来自 21 个国家的专家在雅典举行小组会议, 旨在解决急性和晚期心力衰竭患者使用正性肌力药物的问题, 共识对于晚期心力衰竭患者重复或间断使用正性肌力药物仅推荐左西孟旦^[24]。2019 年, 中国《心力衰竭合理用药指南(第 2 版)》^[25] 对于晚期心力衰竭患者的管理中也提出: 短期静脉使用正性肌力药物(如左西孟旦)或血管扩张剂可缓解症状, 重复或间断使用左西孟旦可以维持晚期心力衰竭患者病情稳定, 减少住院次数。

4 小结

与其他正性肌力药物相比, 左西孟旦在治疗晚期心力衰竭方面具有独特优势, 多项循证研究证据证明了重复或间断使用左西孟旦治疗晚期心力衰竭可降低再住院率和死亡率, 并改善心功能及患者生活质量, 同时具有药物经济学意义, 能够减少患者经济费用和国家卫生系统成本。重复或间断使用左西孟旦已成为晚期心力衰竭治疗的新策略, 期待正在进行的临床试验 LeoDOR 研究^[26] 给予临床更多的循证证据。

作者贡献: 马改改进行文章的构思与设计, 研究的实施与可行性分析, 负责文章的质量控制及审校, 并对文章整体负责、监督管理; 马改改、栗园进行文献收集、整理; 薛嘉虹撰写、修订论文。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] BRAGAZZI N L, ZHONG W, SHU J X, et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017 [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2021. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa147.
- [2] 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. DOI: 10.1002/ehjhf.1629.
- [3] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要 [J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(9): 833–854. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.09.001.
The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2019: an updated summary [J]. *Chinese Circulation Journal*, 2020, 35(9): 833–854. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.09.001.
- [4] 王华, 李莹莹, 柴珂, 等. 中国住院心力衰竭患者流行病学及治疗现状 [J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(11): 865–874. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.11.004.
WANG H, LI Y Y, CHAI K, et al. Contemporary epidemiology and treatment of hospitalized heart failure patients in real clinical practice in China [J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2019, 47(11): 865–874. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.11.004.
- [5] METRA M, PONIKOWSKI P, DICKSTEIN K, et al. Advanced chronic heart failure: a position statement from the study group on advanced heart failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9(6/7): 684–694. DOI: 10.1016/j.ejheart.2007.04.003.
- [6] CRESPO-LEIRO M G, METRA M, LUND L H, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(11): 1505–1535. DOI: 10.1002/ehjhf.1236.
- [7] COWLEY A J, SKENE A M. Treatment of severe heart failure: quantity or quality of life? A trial of enoximone. Enoximone Investigators [J]. *Br Heart J*, 1994, 72(3): 226–230. DOI: 10.1136/hrt.72.3.226.
- [8] COHN J N, GOLDSTEIN S O, GREENBERG B H, et al. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(25): 1810–1816. DOI: 10.1056/NEJM199812173392503.
- [9] URETSKY B F, JESSUP M, KONSTAM M A, et al. Multicenter trial of oral enoximone in patients with moderate to moderately severe congestive heart failure. Lack of benefit compared with placebo. Enoximone Multicenter Trial Group [J]. *Circulation*, 1990, 82(3): 774–780. DOI: 10.1161/01.cir.82.3.774.
- [10] METRA M, EICHHORN E, ABRAHAM W T, et al. Effects of low-dose oral enoximone administration on mortality, morbidity, and exercise capacity in patients with advanced heart failure: the randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group ESSENTIAL trials [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(24): 3015–3026. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp338.
- [11] VAN DER MEER P, GAGGIN H K, DEC G W. ACC/AHA versus ESC guidelines on heart failure: JACC guideline comparison [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(21): 2756–2768. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.478.
- [12] PACKER M, CARVER J R, RODEHEFFER R J, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group [J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(21): 1468–1475. DOI: 10.1056/NEJM199111213252103.
- [13] TACON C L, MCCAFFREY J, DELANEY A. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(3): 359–367. DOI: 10.1007/s00134-011-2435-6.
- [14] PAPP Z, AGOSTONI P, ALVAREZ J, et al. Levosimendan efficacy and safety: 20 years of SIMDAX in clinical use [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 76(1): 4–22. DOI: 10.1097/jfc.0000000000000859.
- [15] MAACK C, LEHRKE M, BACKS J, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association–European Society of Cardiology [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(48): 4243–4254. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy596.
- [16] FARMAKIS D, ALVAREZ J, GAL T B, et al. Levosimendan

- beyond inotropy and acute heart failure: evidence of pleiotropic effects on the heart and other organs: an expert panel position paper [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 222: 303-312. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.202.
- [17] COMÍN-COLET J, MANITO N, SEGOVIA-CUBERO J, et al. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20 (7): 1128-1136. DOI: 10.1002/ejhf.1145.
- [18] BONIOS M J, TERROVITIS J V, DRAKOS S G, et al. Comparison of three different regimens of intermittent inotrope infusions for end stage heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2012, 159 (3): 225-229. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.03.013.
- [19] TASAL A, DEMIR M, KANADASI M, et al. Comparison of single-dose and repeated levosimendan infusion in patients with acute exacerbation of advanced heart failure [J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 276-282. DOI: 10.12659/msm.889767.
- [20] SILVETTI S, NIEMINEN M S. Repeated or intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure: an updated meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 202: 138-143. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.188.
- [21] SILVETTI S, BELLETTI A, FONTANA A, et al. Rehospitalization after intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure patients: a meta-analysis of randomized trials [J]. *ESC Heart Fail*, 2017, 4 (4): 595-604. DOI: 10.1002/ehf2.12177.
- [22] MANITO LORITE N, RUBIO-RODRÍGUEZ D, GONZÁLEZ COSTELLO J, et al. Economic analysis of intermittent intravenous outpatient treatment with levosimendan in advanced heart failure in Spain [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2020, 73 (5): 361-367. DOI: 10.1016/j.rec.2019.06.020.
- [23] NIEMINEN M S, ALTENBERGER J, BEN-GAL T, et al. Repetitive use of levosimendan for treatment of chronic advanced heart failure: clinical evidence, practical considerations, and perspectives: an expert panel consensus [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 174 (2): 360-367. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.111.
- [24] FARMAKIS D, AGOSTONI P, BAHOLLI L, et al. A pragmatic approach to the use of inotropes for the management of acute and advanced heart failure: an expert panel consensus [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 297: 83-90. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.09.005.
- [25] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 心力衰竭合理用药指南(第2版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11 (7): 1-78. DOI: 10.12037/YXQY.2019.07-01.
- [26] PÖLZL G. Repetitive levosimendan infusion for patients with advanced chronic heart failure (LeoDOR) [EB/OL]. (2018-02-19) [2021-06-01]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03437226>.
- (收稿日期: 2021-06-12; 修回日期: 2021-07-10)
(本文编辑: 陈素芳)

· 指南 · 共识 · 标准 ·

《沙库巴曲缬沙坦钠在基层心血管疾病临床应用的专家共识》 基层临床应用建议(一)

1 适用人群

1.1 心力衰竭 沙库巴曲缬沙坦钠可用于降低成年人慢性心力衰竭患者的心血管死亡和心力衰竭住院风险,包括:(1)既往使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)治疗、收缩压 > 95 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)、纽约心脏病协会(NYHA)分级Ⅱ~Ⅲ级、仍有症状的心力衰竭患者,可用血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)替代ACEI/ARB;(2)既往未使用ACEI/ARB、有沙库巴曲缬沙坦钠应用适应证、无禁忌证的射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)和射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)患者,可优先使用ARNI。

1.2 高血压 沙库巴曲缬沙坦钠可用于原发性高血压病患者的降压治疗,尤其是老年高血压、盐敏感性高血压、高血压合并心力衰竭、高血压合并左心室肥厚、高血压合并慢性肾脏病(1~3期)和高血压合并肥胖的患者。

2 绝对禁忌证

(1)对沙库巴曲或缬沙坦或任何辅料过敏;(2)血管性水肿病史;(3)双侧肾动脉重度狭窄;(4)患有顽固性低钠血症、高钾血症(> 6 mmol/L);(5)重度肝功能损伤(Child-Pugh C级)、胆汁性硬化和胆汁淤积;(6)妊娠期和哺乳期女性。

3 相对禁忌证

(1)血肌酐水平明显升高(≥ 221 μ mol/L)或估算肾小球滤过率(eGFR) < 30 ml \cdot min $^{-1}$ \cdot (1.73 m 2) $^{-1}$;(2)血钾 > 5.4 mmol/L;(3)症状性低血压、收缩压 ≤ 95 mm Hg。

(来源:中国全科医学教育平台)