

DOI : 10.12037/YXQY.2019.07-01



# 心力衰竭合理用药指南(第2版)

国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会

## 引言

心力衰竭(以下简称心衰)是各种心血管事件的最终结果和各种心脏异常的累积效应,最终导致心脏泵功能下降。心血管患者一旦出现心衰的临床表现,提示预后差。心衰越重,死亡风险越高。因此,在面对心衰这种严重的可以致死的疾病时,需要临床医生正确地诊断、准确地评估病情、深刻理解心衰的病理生理机制、及时和恰当地治疗。多个国家和学会都针对心衰制定了诊疗指南,需特别指出的是,指南提供的仅是治疗原则,临床医师在实践中,面对具体心衰患者时,应当根据个体化原则,制订诊疗策略、治疗方案及随访方案。

## 1 心力衰竭的概述

1.1 定义 心衰是多种原因导致心脏结构和(或)功能的异常改变,使心室收缩和(或)舒张功能发生障碍,从而引起的一组复杂的临床综合征,主要表现为呼吸困难、疲乏及液体潴留(肺淤血、体循环淤血及外周水肿)等。心衰患者心脏结构和功能存在较大差异,从左心室大小和左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)正常至重度心室扩张和(或)LVEF显著降低。心衰的病理生理机制主要是血流动力学障碍和神经内分泌系统的异常激活。血流动力学障碍表现为心排血量减少和肺循环或体循环淤血,其严重程度常与心衰的症状、体征相一致。神经内分泌系统[主要是交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)]的异常激活,参与并促进心肌重构,是心衰不断进展恶化的基础。部分患者无容量负荷增多的症状或体征,仅有活动耐力

下降,故用“心衰”优于既往常用的“充血性心衰”。心衰不是“心肌病”或“左心室功能不全”的同义词,后两个术语仅描述了发生心衰的结构或功能原因之一。

1.2 分类 可根据病理生理和临床特点对心衰进行分类,以利于临床诊断和治疗。

LVEF与心衰患者的病因、人口学特点、治疗及预后等密切相关。根据LVEF,心衰分为射血分数降低的心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)、射血分数保留的心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)及射血分数中间值的心衰(heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF),其诊断标准见表1。对于HFrEF患者,应尽早给予由大量随机对照临床试验证实的可改善预后的治疗;对于HFpEF患者,应针对症状、心血管基础疾病及合并症、心血管病危险因素,采取综合性治疗手段。HFmrEF为心衰分类中新增的一类,占心衰患者的10%~20%,其临床特征、病理生理学特点及治疗策略仍需进一步研究。HFrEF和HFpEF不能简单地等同于收缩性心衰和舒张性心衰,因HFrEF同时合并舒张功能异常,HFpEF同样存在一定程度的收缩功能下降。HFmrEF收缩功能障碍和舒张功能障碍并存的特点可能更加突出。部分HFrEF患者经治疗后LVEF改善,甚至完全恢复正常,同时伴有生活质量的改善及再住院率和病死率的降低,称为射血分数改善或恢复的心衰(heart failure with recovered ejection fraction, HFrecEF)。

根据心衰发生的时间、速度分为慢性心衰和急性心衰。慢性心衰是指在原有慢性心脏病基础上逐

表1 心力衰竭的分类和诊断标准

诊断标准	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
1	症状和(或)体征	症状和(或)体征	症状和(或)体征
2	LVEF < 40%	LVEF 40% ~ 49%	LVEF > 50%
3		利钠肽水平升高; 并符合以下至少1条: ①左心室肥厚和(或)左心房扩大; ②心脏舒张功能异常	利钠肽水平升高; 并符合以下至少1条: ①左心室肥厚和(或)左心房扩大; ②心脏舒张功能异常
备注	随机临床试验主要纳入此类患者, 有效的治疗已得到证实	此组患者临床特征、病理生理、治疗及预后尚不清楚, 单列此组有利于对其开展相关研究	需要排除患者的症状是由非心脏疾病引起的, 有效的治疗尚未明确

注: HFrEF: 射血分数降低的心衰; HFpEF: 射血分数保留的心衰; HFmrEF: 射血分数中间值的心衰; LVEF: 左心室射血分数; 利钠肽水平升高为B型利钠肽(BNP) > 35 ng/L和(或)N末端B型利钠肽原(NT-proBNP) > 125 ng/L; 心脏舒张功能异常指标包括E/e' ≥ 13或平均e' < 9 cm/s等, 见心衰的诊断和评估中的经胸超声心动图部分

渐出现心衰的症状和体征, 是缓慢进展的过程, 一般均有代偿性心脏扩大或肥厚及其他心脏代偿机制参与。经过治疗, 症状和体征稳定1个月以上的称稳定性心衰。急性心衰是因急性的严重心肌损害或突然加重的心脏负荷使心功能正常或处于代偿期的心脏在短时间内发生衰竭或使慢性心衰急剧恶化, 威胁生命, 通常需要紧急入院进行医疗干预, 以急性左心衰竭最常见。

区分心衰的急性和慢性主要是因为二者治疗的原则不同: 慢性心衰重在延缓心室重构, 降低再入院率和病死率, 长期规范的药物治是基石, 也是重点。急性心衰则需要尽快缓解症状, 稳定血流动力学, 降低死亡风险。急性心衰管理中强调应该尽量缩短确立诊断及开始治疗的时间, 尽快给予患者合适的治疗。急性心衰和慢性心衰是相对的, 在一定条件下可以相互转化: 多数急性心衰患者经治疗后症状部分缓解, 转为慢性心衰, 而慢性心衰患者常因各种诱因急性加重需要住院治疗。

心衰是一种复杂的临床综合征, 不是单一疾病, 这些分类从不同侧面反映了心衰的特点。治疗中应考虑患者的血流动力学和病理生理特点, 区分HFrEF、HFpEF、HFmrEF、急性心衰及慢性心衰, 从而给予恰当的治疗。

1.3 分期和分级 心衰是慢性、自发进展性疾病, 很难根治, 但可以预防。根据心衰发生、发展过程,

从心衰的高危因素进展为结构性心脏病, 出现心衰症状, 直至难治性终末期心衰, 分为4个阶段(表2)。病情一旦进展到下一阶段, 难以逆转, 心衰的防控重在预防, 即: ①预防从阶段A进展至阶段B, 即防止发生结构性心脏病, 2017年美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)/美国心脏协会(American Heart Association, AHA)心衰指南更新中推荐对A阶段人群进行利钠肽筛查, 接受专业团队的管理和以指南为导向的治疗, 预防左室功能障碍(收缩性或舒张性)或新发心衰; ②预防从阶段B进展至阶段C, 即预防出现心衰的症状和体征, 这对于已有心脏病的患者尤为重要。

表2 心力衰竭发生及发展的4个阶段

阶段	定义	患者群	NYHA心功能分级
阶段A (前心衰阶段)	患者为心衰的高危人群, 无心脏的结构或功能异常, 无心衰的症状和(或)体征	高血压、冠心病、糖尿病、肥胖、代谢综合征、使用心脏毒性药物史、酗酒史、风湿热史、心肌病家族史等	无
阶段B (前临床心衰阶段)	患者已发展为器质性心脏病, 但从无心衰的症状和(或)体征	左室肥厚、陈旧性心肌梗死、无症状心脏瓣膜病等	I
阶段C (临床心衰阶段)	患者有器质性心脏病, 既往或目前有心衰症状和(或)体征	器质性心脏病患者伴运动耐量下降(呼吸困难、乏力)和液体潴留	I~IV
阶段D (难治性终末期心衰阶段)	患者器质性心脏病不断进展, 虽经积极的内科治疗, 但休息时仍有症状, 且需要特殊干预	因心衰反复住院, 且不能安全出院者; 需要长期静脉用药者; 等待心脏移植者; 应用心脏机械辅助装置者	IV

注: NYHA: 纽约心脏协会

纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级是临床常用的心功能评估方法(表3)。NYHA心功能分级与预后密切相关, 经过治疗后患者的NYHA心功能分级可在短期内迅速发生变化, 可用于判断治疗效果, 临床上用于心衰B阶段至D阶段患者的症状评估。

表3 纽约心脏协会心功能分级

分级	症状
I级	活动不受限。日常体力活动不引起明显的气促、乏力或心悸
II级	活动轻度受限。休息时无症状, 日常活动可引起明显的气促、乏力或心悸
III级	活动明显受限。休息时无症状, 轻于日常活动即引起显著的气促、乏力、心悸
IV级	休息时也有症状, 任何体力活动均会引起不适。如无须静脉给药, 可在室内或床边活动者为IVa级; 不能下床并需静脉给药支持者为IVb级

1.4 流行病学 心衰发病率高、病死率高,已成为21世纪最重要的心血管疾病之一。经济发展和国民生活方式改变使冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)、高血压及糖尿病等患病人数不断增加;医疗技术进步使更多的急性心血管疾病患者幸存,并发展为慢性心衰;人口老龄化进一步增加了心衰患病人数。长期以来,我国心血管疾病诊治“重治疗、轻预防”,这些都使我国心衰防治面临愈加严峻的形势。

发达国家资料显示,人群中心衰患病率为1.5%~2.0%,70岁及以上人群患病率 $\geq$ 10%。2003年的流行病学调查显示,我国35~74岁人群慢性心衰患病率为0.9%。心衰患者中约50%为HFpEF,多见于老年、女性、高血压及心房颤动(房颤)患者。近30多年来,虽然针对心衰的发生机制、病理生理及防治均取得了显著成效,但心衰的整体预后仍较差,病死率和再住院率均较高。国外研究显示,心衰住院患者的30 d、1年、5年病死率

分别为10.4%、22%、42.3%。心衰患者5年生存率与某些恶性肿瘤相当。住院心衰患者和稳定期心衰患者1年再住院率分别为44%和32%。心衰患者死亡的首要原因是心血管死亡,包括猝死和泵衰竭。HFpEF患者非心血管因素死亡和入院的比例可能相对高一些。对国内10 714例住院心衰患者的调查显示:1980、1990、2000年心衰患者住院期间病死率分别为15.4%、12.3%、6.2%,主要死亡原因依次为左心衰竭(59%)、心律失常(13%)及心脏性猝死(13%)。

### 1.5 病因及病理生理机制

1.5.1 病因 原发性心肌损害和异常是引起心衰最主要的病因(表4)。除心血管疾病外,非心血管疾病也可导致心衰。识别这些病因是心衰诊断的重要部分,从而能尽早采取某些特异性或有针对性的治疗。

#### 1.5.1.1 原发性心肌损害

(1) 缺血性心脏病:冠心病所致心肌缺血、梗死及瘢痕形成是引起心衰的最常见原因,约占46.8%。

表4 心力衰竭的病因

病因分类	具体病因或疾病
心肌病变	
缺血性心脏病	心肌梗死(心肌瘢痕、心肌顿抑或冬眠)、冠状动脉病变、冠状动脉微循环异常、内皮功能障碍
心脏毒性损伤	
心脏毒性药物	抗肿瘤药物(如蒽环类、曲妥珠单抗)、抗抑郁药、抗心律失常药、非甾体抗炎药、麻醉药
药物滥用	酒精、可卡因、安非他命、合成代谢类固醇等
重金属中毒	铜、铁、铅、钴等
放射性心肌损伤	
免疫及炎症介导的心肌损害	
感染性疾病	细菌、病毒、真菌、寄生虫[美洲锥虫病(Chagas病)]、螺旋体、立克次体
自身免疫性疾病	巨细胞性心肌炎、自身免疫病(如系统性红斑狼疮)、嗜酸性粒细胞性心肌炎(Churg-Strauss综合征)
心肌浸润性病损	
非恶性肿瘤相关	系统性浸润性疾病(心肌淀粉样变、结节病)、贮积性疾病(血色病、糖原贮积病)
恶性肿瘤相关	肿瘤转移或浸润
内分泌代谢性疾病	
激素相关	糖尿病、甲状腺疾病、甲状旁腺疾病、肢端肥大症、生长激素缺乏、皮质醇增多症、醛固酮增多症、肾上腺皮质功能减退症、代谢综合征、嗜铬细胞瘤、妊娠及围生期相关疾病
营养相关	肥胖;缺乏维生素B <sub>1</sub> 、L-肉毒碱、硒、铁、磷、钙;营养不良
遗传学异常	遗传因素相关的肥厚型心肌病、扩张型心肌病及限制型心肌病、致心律失常右室心肌病、左心室致密化不全、核纤层蛋白病、肌营养不良症
应激	应激性心肌病
心脏负荷异常	
高血压	原发性高血压、继发性高血压
瓣膜和心脏结构异常	二尖瓣、三尖瓣、主动脉瓣、肺动脉瓣狭窄或关闭不全、先天性心脏病(先天性心内或心外分流)
心包及心内膜疾病	缩窄性心包炎、心包积液、嗜酸性粒细胞增多症、心内膜纤维化
高心排量状态	动静脉瘘、慢性贫血、甲状腺功能亢进症
容量负荷过度	肾衰竭、输液过多及过快
肺部疾病	肺源性心脏病、肺血管疾病
心律失常	
心动过速	房性心动过速、房室折返性心动过速、房室折返性心动过速、房颤、室性心律失常
心动过缓	窦房结功能异常、传导系统异常

(2) 心肌病和心肌炎: 各种类型的心肌病和心肌炎均可导致心衰, 以扩张型心肌病和病毒性心肌炎最为常见, 其中扩张型心肌病占比高达26.6%。

(3) 心肌毒性损害: 酒精和毒品滥用、铜及铅等重金属中毒以及肿瘤放射治疗、抗肿瘤药物(葱环类抗生素和曲妥珠单抗)等均可直接损害心肌, 进而导致心衰。

(4) 代谢障碍和免疫损害: 以糖尿病心肌病最为常见, 其他如甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症、妊娠及系统性红斑狼疮等。

(5) 其他: 包括肿瘤浸润、心脏淀粉样变性、结节病等。

#### 1.5.1.2 异常的心脏负荷

(1) 压力负荷(后负荷)过重: 见于高血压和主/肺动脉瓣狭窄等引起心室射血阻力增加的疾病。

(2) 容量负荷(前负荷)过重: 见于瓣膜性心脏病或引起全身循环高动力状态的疾病(贫血、肾衰竭、脓毒症及妊娠等)。此外, 缩窄性心包炎、心包积液甚至医源性液体输入过多也可引起心衰。

1.5.2 诱因 有基础心脏病的患者, 心衰症状多由各种因素诱发。

(1) 感染: 呼吸道等部位感染是心衰最常见、最重要的诱因。

(2) 心律失常: 房颤是诱发心衰最常见的心律失常, 其他各型快速性心律失常和严重缓慢性心律失常也可诱发心衰。

(3) 血容量增加: 钠盐摄入过多, 静脉液体输入过多及过快和妊娠等。

(4) 情绪激动或过度体力消耗: 如暴怒和分娩等。

(5) 治疗不当或原有心脏病加重: 停用降压药、利尿剂或风湿性心瓣膜病出现风湿活动。

1.5.3 病理生理机制 心衰是一种进展性病变, 神经体液因子的持续激活和心肌重构贯穿于心衰发生的全过程。心衰发生后的数个心脏周期内即可启动神经体液调节机制, 交感神经兴奋性增强, RAAS激活, 使心功能维持相对正常的水平。但是持续激活的神经体液因子(如去甲肾上腺素)可以直接对心脏产生毒性作用, 加重心衰。

现代医学认为, 心肌重构是心衰发生最关键的

病理生理机制。心肌重构是心脏在遭受应激的情况下, 心肌细胞的生物学特性异常及其与非心肌细胞相互作用失衡的动态病理过程。其在器官水平表现为心脏的增大或缩小, 在组织水平表现为心肌胶原沉积和纤维化加剧及新生血管的增加或减少, 在细胞水平表现为心肌细胞排列紊乱、单个心肌细胞肥大和凋亡、成纤维细胞增殖转变及胶原分泌增多, 在亚细胞水平表现为心肌重构相关信号通路的激活或抑制。心肌重构最初可以对心功能产生部分代偿, 但是随着重构的加剧, 心肌细胞的大量减少使心肌整体收缩力下降, 纤维化的增加又使心室壁顺应性下降, 使心功能逐渐由代偿向失代偿转变。

## 2 心力衰竭的诊断与评估

心衰的现代治疗能有效改善患者的症状和预后, 正确使用这些治疗方法的前提是对心衰患者进行准确的诊断和全面的评估。心衰患者诊断和评估的目的包括: ①确定是否存在心衰; ②确定心衰的病因(基础心脏病)和诱因; ③评估病情的严重程度及预后; ④判断是否存在并发症(影响患者的临床表现、病程、对治疗的反应及预后)。心衰的诊断和临床评估依赖于病史、体格检查、实验室检查、心脏影像学检查及功能检查, 完整准确的病史采集和全面仔细的体格检查是临床评估的基础。

2.1 症状与体征 详细的病史采集和体格检查可提供心衰的病因和诱因线索, 明确患者存在的心血管异常及非心血管异常(I类, C级)。应注意询问引起心衰的基础疾病、各种合并症及心血管疾病危险因素如糖尿病、心律失常、慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)、贫血、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、高脂血症、肥胖、高尿酸血症、高龄、心理和精神障碍等。注意有无累及心脏的全身性疾病(如淀粉样变、结节病及遗传性神经肌肉疾病等)、近期病毒感染或人类免疫缺陷病毒感染史、心衰或心脏性猝死家族史、心脏毒性药物使用史、吸毒史以及可能间接影响心脏的非心脏疾病(如贫血、甲状腺功能亢进症及动脉粥样硬化等)。对特发性扩张型心肌病患者, 应该询问3代家族史, 以帮助确定家族性扩张型心肌病的诊断(I类, C级)。有心衰典型症

状和体征,且既往罹患心血管疾病(尤其是心肌梗死和缺血性心肌病)或某些特定疾病(见表4),患者发生心衰的风险可显著增加。

心衰的主要症状是呼吸困难、运动耐量下降或不伴肺循环或体循环淤血。由于心衰的代偿程度和受累心室不同,心衰患者的症状和体征存在较大的个体差异,代偿良好的心衰患者可以无症状和体征。心衰最常见的症状是劳力性呼吸困难,一旦呼吸困难患者确诊为心衰,需行NYHA心功能分级,重点观察端坐呼吸、夜间阵发性呼吸困难的出现和伴随症状的变化,以明确心衰严重程度。近年来提出一种心衰患者的新症状,即俯身呼吸困难(bendopnea)。患者描述在穿鞋时易出现呼吸困难,这与俯身时回心血量增加有关,与夜间阵发性呼吸困难端坐位缓解的发生机制相似,提示患者可能存在液体潴留。

体格检查时除基础心脏病的体征外,可有心动过速、心律失常、心脏扩大、病理性第三心音、低血压、颈静脉充盈或怒张、肝颈静脉回流征阳性、肺部啰音、胸腔积液、肝大、腹水及水肿等。体格检查应评估患者的生命体征和判断液体潴留的严重程度,注意有无近期体重增加、颈静脉充盈、外周水肿、端坐呼吸等(I类, B级)。体征中颈静脉压升高、病理性第三心音、心尖冲动移位、心尖冲动弥散或抬举样搏动与心衰的相关性较强。与容量负荷增加有关的症状和体征在应用利尿剂后能很快消失,颈静脉压升高和心尖冲动位置改变更为特异。老年、肥胖、慢性肺部疾病患者的症状和体征不典型,鉴别诊断有时会比较困难。颈静脉压升高提示左室充盈压增高,可反映患者的容量状态。

如果将所有症状和体征单独考虑,并非每个征象均是心衰的特异表现。但多个症状和体征同时出现并进行综合考虑时,诊断准确率更高。因为其他疾病也可能表现为类似心衰的症状和体征,所以通常需要进一步实验室检查和辅助检查以明确诊断。

## 2.2 实验室检查和辅助检查

### 2.2.1 常规检查

2.2.1.1 心电图(I类, C级) 所有心衰以及怀疑心衰患者均应行心电图检查。心衰患者一般有心电

图异常,心电图完全正常的可能性极低。心电图部分异常可提示病因或治疗适应证(如房颤的抗凝治疗、运动不同步的再同步化治疗、心动过缓的起搏治疗等)。有心律失常或怀疑有无症状性心肌缺血时应行24 h动态心电图检查。

2.2.1.2 胸部X线片(I类, C级) 有呼吸困难的患者均应行胸部X线片检查,可提示肺淤血、肺水肿、肺部基础病变及心脏增大等信息,但胸部X线片正常并不能除外心衰。心衰患者胸部X线片表现有肺门血管充血、上肺血管影增粗、Kerley B线、胸腔积液。肺门“蝴蝶”征是典型的肺水肿征象。侧位片有助于判断心脏扩大。胸部X线片上心影正常提示可能是HFpEF或近期发生的收缩功能下降。明显的左心房扩大提示二尖瓣病变或心房肌弥漫性病变(如果存在双心房扩大)可能。单独右心室扩大征象提示肺动脉高压可能是右心衰的原因。胸部X线片还显示冠状动脉、心脏瓣膜、心包部位的钙化。

### 2.2.1.3 生物学标志物

(1) 血浆利钠肽[B型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)或N末端B型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)]测定:利钠肽检测是诊断和评估心衰必不可少的部分,推荐用于心衰筛查(IIa类, B级)、诊断和鉴别诊断(I类, A级)、病情严重程度和预后评估(I类, A级)。出院前的利钠肽检测有助于评估心衰患者出院后的心血管事件风险(I类, B级)。利钠肽主要由心室肌合成和分泌,当心室容量和压力负荷增加时,心肌受到牵张,心肌细胞内储存的前体肽proBNP即被释放出来,并很快分解为无活性的NT-proBNP和有活性的BNP。除心室壁张力增加外,其他因素如缺血、缺氧、神经激素[如血管紧张素II(Angiotensin II, Ang II)]及生理因素(如随年龄增加、男性较女性更高)也调控其合成和分泌。很多心血管和非心血管因素均会导致NT-proBNP水平升高(表5),尤其是房颤、高龄及肾功能不全。脑啡肽酶抑制剂使BNP降解减少,而NT-proBNP不受影响。

BNP或NT-proBNP的检测有助于诊断或排除心衰。BNP < 100 pg/ml、NT-proBNP < 300 pg/ml通常

表5 血浆脑利钠肽水平升高的常见原因

心脏疾病	非心血管情况
心衰	高龄
急性冠状动脉综合征	贫血
心肌病变, 如左心室肥厚	肾衰竭
心脏瓣膜病	睡眠呼吸暂停
心包疾病	重症肺炎
房颤	肺动脉高压
心肌炎	肺栓塞
心脏手术	严重全身性疾病
电复律	败血症
心肌毒性损伤	严重烧伤
	脑卒中

可排除急性心衰。BNP < 35 pg/ml、NT-proBNP < 125 pg/ml时通常可排除慢性心衰, 但其敏感性和特异性较急性心衰低。诊断急性心衰时, NT-proBNP水平应根据年龄和肾功能不全进行分层: 50岁以下患者NT-proBNP > 450 pg/ml, 50岁以上患者NT-proBNP > 900 pg/ml, 75岁以上患者NT-proBNP > 1800 pg/ml, 肾功能不全(肾小球滤过率 < 60 ml/min)时NT-proBNP应 > 1200 pg/ml。

在监测和指导心衰治疗方面, 经各项治疗后利钠肽水平较基线值明显下降, 即NT-proBNP较基线值降幅 ≥ 30%或绝对值 < 4000 pg/ml; BNP较基线值降幅 > 50%或绝对值 < 350 ~ 400 pg/ml, 提示治疗有效。建议在综合判断临床病情基础上, 至少监测包括基线(发作/住院时)和病情稳定(出院前)2个时间点的BNP/NT-proBNP水平; 如果患者病情变化或极度危重, 又缺乏血流动力学监测条件, 也可检测利钠肽水平。需要注意的是, 临床医师不应单纯依靠BNP/NT-proBNP水平进行心衰诊疗, 应结合患者整体临床情况作出判断。

在预后或危险评估方面, 急性心衰患者入院时BNP/NT-proBNP水平越高, 短期和长期不良临床事件(包括全因/心血管疾病死亡、全因/心衰/心血管疾病再住院)发生风险越高。BNP/NT-proBNP水平测定有助于判断慢性心衰患者预后(包括全因/心血管疾病死亡、全因/心衰/心血管疾病再住院)或病情严重程度, 慢性心衰患者应定期连续监测BNP/NT-proBNP水平, 检测值长期稳定提示心衰进展风险低, 检测值升高提示心衰恶化, 需更密切的临床监测和随访。

## (2) 心脏肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn):

推荐心衰患者入院时行cTn检测, 用于分析急性心衰患者的病因[如急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)]和评估预后(I类, A级)。严重心衰患者cTn水平可能会升高, 这是由于心肌供氧和需氧之间不平衡, 心肌局部发生缺血损伤, cTn水平升高的心衰患者死亡风险增加。BNP/NT-proBNP和cTn联合检测还有助于评估急性失代偿性心衰患者的预后。

(3) 其他生物学标志物: 反映心肌纤维化、炎症、氧化应激的标志物, 如可溶性ST2(soluble suppressor of tumorigenicity 2, sST2)、半乳糖凝集素3(galectin-3, Gal-3)及生长分化因子15(growth differentiation factor-15, GDF-15)也有助于心衰患者的危险分层和预后评估, 联合检测多种生物标志物可能是未来的发展方向。

2.2.1.4 实验室检查 血常规、尿液分析、血生化[包括钠、钾、钙、血尿素氮、肌酐或估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、肝酶、胆红素、血清铁、铁蛋白、总铁结合力]、空腹血糖、糖化血红蛋白、血脂、促甲状腺激素为心衰患者初始常规检查(I类, C级)。在病程发展中还需重复测定电解质、肾功能等。临床怀疑某些特殊病因导致的心衰(如血色病、自身免疫性疾病、淀粉样变性、嗜铬细胞瘤等), 应进行相应的筛查和诊断性检查(IIa类, C级)。

2.2.1.5 经胸超声心动图(I类, C级) 经胸超声心动图是评估心脏结构和功能的首选方法, 可提供房室容量、左/右心室收缩和舒张功能、室壁厚度、瓣膜功能及肺动脉高压的信息。LVEF可反映左心室收缩功能, 推荐改良双平面Simpson法。初始评估心衰或有可疑心衰症状患者均应测量LVEF, 当临床情况发生变化、评估治疗效果、考虑器械治疗时, 应重复测量。图像质量差时, 建议使用声学对比剂以清晰显示心内膜轮廓。组织多普勒和应变成像的可重复性和可行性已被证实, 对于存在心衰发生风险的患者, 应考虑采用, 以识别临床前的心肌收缩功能异常(IIa类, C级)。

超声心动图是目前临床上唯一可判断舒张功能不全的成像技术, 但单一参数不足以准确评估, 建

议多参数综合评估。HFpEF主要的心脏结构异常包括左房扩大(左心房容积指数 $> 34 \text{ ml/m}^2$ )、左室肥厚[左心室质量指数 $\geq 115 \text{ g/m}^2$ (男性)或 $95 \text{ g/m}^2$ (女性)];主要的心脏舒张功能异常指标包括 $E/e' \geq 13$ 、 $e'$ 平均值(室间隔和游离壁) $< 9 \text{ cm/s}$ ;其他间接指标包括纵向应变或三尖瓣反流速度。

2.2.2 心衰的特殊检查 用于需要进一步明确病因的患者。

2.2.2.1 心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR) CMR是测量左/右心室容量、质量及射血分数的“金标准”。当超声心动图未能作出诊断时,CMR是最好的替代影像检查。CMR是复杂性先天性心脏病(先心病)的首选检查方法(I类,C级)。延迟钆增强(late gadolinium enhancement, LGE)和 $T_1$ 成像是评估心肌纤维化或瘢痕负荷的首选影像检查,可以确定心衰的病因。对于扩张型心肌病患者,在临床和其他影像学检查不能明确诊断的情况下,应考虑采用LGE以鉴别缺血性与非缺血性心肌损害(IIa类,C级)。对于疑似心肌炎、淀粉样变、结节病、美洲锥虫病、法布里病、致密化不全心肌病及血色病患者,推荐采用CMR以显示心肌组织的特征(I类,C级)。

2.2.2.2 经食管超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE)和负荷超声心动图 TEE适用于经胸超声心动图声窗不佳且CMR不可用或有禁忌证时;高度怀疑主动脉夹层、心内膜炎或先心病;评估心房内或左心耳内血栓。运动或药物负荷超声心动图可用于心肌缺血和(或)存活心肌、部分瓣膜性心脏病患者的评估。对于劳力性呼吸困难、HFpEF、静息舒张功能参数不能准确评估的患者,负荷超声心动图有一定辅助作用。适应证、禁忌证及方法见《负荷超声心动图规范化操作指南》。

2.2.2.3 心脏计算机断层扫描(computed tomography, CT) CT能够有效评估冠状动脉病变,尤其是冠状动脉钙化情况,反映冠状动脉粥样硬化总负荷。对于低、中度可疑冠心病或非侵入性负荷试验未明确提示心肌缺血的心衰患者,可考虑行心脏CT以排除冠状动脉狭窄(IIb类,C级)。当需要时,CT可用于其他肺部疾病的鉴别诊断,其中肺水肿在心

衰患者中的表现至关重要,通常表现为间隔增厚与磨玻璃征共存征象。

2.2.2.4 冠状动脉造影 冠状动脉造影适用于:①对于经药物治疗后仍有心绞痛的患者(I类,C级);②合并症状性室性心律失常或有心脏停搏史患者(I类,C级);③存在冠心病危险因素、无创检查提示存在缺血的心衰患者(IIa类,C级)。

2.2.2.5 核素心室造影及核素心肌灌注和(或)代谢显像 当超声心动图未能作出诊断时,可建议使用核素心室造影评估左心室容量和LVEF(IIa类,C级)。核素心肌灌注显像包括单光子发射计算机断层成像(single-photon emission computed tomography, SPECT)和正电子发射计算机断层成像(positron emission computed tomography, PET),可用于诊断心肌缺血。代谢显像可判断心肌存活情况。对于心衰合并冠心病患者,在决定行血运重建前,可考虑采用心脏影像学检查(CMR、负荷超声心动图、SPECT、PET)评估心肌缺血和心肌存活情况(IIb类,B级)。

2.2.2.6 6 min步行试验 用于评估患者的运动耐力。6 min步行距离 $< 150 \text{ m}$ 为重度心衰, $150 \sim 450 \text{ m}$ 为中度心衰, $> 450 \text{ m}$ 为轻度心衰。

2.2.2.7 心肺运动试验 心肺运动试验能量化运动能力,可用于心脏移植和(或)机械循环支持的临床评估(I类,C级),指导运动训练处方的优化(IIa类,C级),原因不明呼吸困难的鉴别诊断(IIa类,C级)。适用于慢性心衰患者临床症状稳定2周以上,参照《慢性稳定性心力衰竭运动康复中国专家共识》。

2.2.2.8 基因检测 大多数临床确诊的心衰,常规基因检测对明确诊断缺乏肯定价值。对于肥厚型心肌病、特发性扩张型心肌病及致心律失常性右室心肌病患者,推荐基因检测和遗传咨询。限制型心肌病和孤立的致密化不全心肌病亦可能具有遗传起源,也可考虑基因检测。

肥厚型心肌病是一种主要经遗传获得的常染色体显性遗传病,大多数致病基因和突变位于编码 $\beta$ -肌球蛋白重链(MYH7)和心脏肌球蛋白结合蛋白C(MYBPC3)的肌小节基因。扩张型心肌病中

50%为特发性,约1/3是遗传所致。在已检出的50多个与扩张型心肌病相关的基因中,很多与细胞骨架相关,最常见的是肌联蛋白基因(*TTN*)、核纤层蛋白A基因(*LMNA*)及肌间线蛋白基因(*DES*)。致心律失常性右室心肌病大多数是由于编码细胞桥粒的成分基因突变所致。当前发现与此类心肌病相关的10个基因突变,可解释50%的病例。

**2.2.2.9 心肌活检** 推荐用于经规范治疗后病情仍快速进展,临床怀疑心衰是由可治疗的特殊病因所致且只能通过心肌活检明确诊断的患者(IIa类, C级)。有助于区分心肌炎症性或浸润性病变,如心肌淀粉样变性、结节病、巨细胞性心肌炎。不推荐用于心衰患者的常规评价(III类, C级)。

**2.2.2.10 生活质量(quality of life, QOL)评估** QOL评估采用心理学量表,对心理健康、躯体健康及社会功能等进行多维度量化评估。QOL量表可分为普适性量表和疾病特异性量表,前者最常使用的是36条简明健康状况问卷(36-item short-form health survey, SF-36)、12条简明健康状况问卷(12-item short-form health survey, SF-12)、6条简明健康状况问卷(6-item short-form health survey, SF-6)、世界卫生组织幸福指数-5(World Health Organization-5 well-being index, WHO-5)、欧洲5维健康指数(Europe quality of life 5-dimensional, EQ-5D)。心衰特异性QOL评估工具较常使用的有明尼苏达心衰生活质量量表(Minnesota living with heart failure questionnaire, MLHFQ)和堪萨斯城心肌病患者生活质量量表(Kansas city cardiomyopathy questionnaire, KCCQ)。

**2.2.2.11 有创性血流动力学检查** 在慢性心衰患者中,右心导管和肺动脉导管检查适用于:①考虑心脏移植或机械循环支持的重症心衰患者的术前评估(I类, C级);②超声心动图提示肺动脉高压的患者,在瓣膜/结构性心脏病干预治疗前评估肺动脉高压及其可逆性(IIa类, C级);③对于规范治疗后仍存在严重症状,或血流动力学状态不清楚的患者,为调整治疗方案可考虑行此检查(IIb类, C级)。

**2.3 诊断流程** 慢性心衰诊断流程见图1,首先根据病史、体格检查、心电图、胸部X线片判断有无心衰的可能性,通过利钠肽检测和超声心动图检查

进一步明确是否存在心衰,诊断标准见表1,然后进一步确定心衰的病因和诱因;还需要评估病情的严重程度及预后,是否存在并发症及合并症。

HFpEF的诊断依据包括:①有心衰的典型症状和体征。②LVEF  $\geq 50\%$ 。③BNP  $> 35$  pg/ml或NT-proBNP  $> 125$  pg/ml。④有心脏结构及功能异常的证据,包括左室肥厚和(或)左房扩大;舒张功能异常( $E/e' \geq 13$ 或平均 $e' < 9$  cm/s)等。⑤除外肺动脉疾病、先心病、瓣膜性心脏病及心包疾病等。超声心动图是目前常用的判断舒张功能不全的成像技术,但单一参数不足以准确评估,在诊断不明确时,可进行负荷超声心动图或有创检查明确左室充盈压是否升高。HFpEF的诊断关键在于明确基础心脏病因及排除其他疾病。HFpEF患者往往存在较多合并症,为鉴别诊断带来一定困难,鉴别诊断包括心脏原因、呼吸系统原因、高输出状态及心外容量负荷过重。在肥胖和房颤患者中,若超声声窗欠佳,无法准确评估LVEF,应考虑行其他影像学检查。

**2.4 预后评估** 下列临床参数与心衰患者的不良预后相关:LVEF下降、利钠肽水平持续升高、NYHA心功能分级恶化、低钠血症、运动峰值耗氧量减少、血细胞比容降低、心电图QRS波增宽、慢性低血压、静息心动过速、肾功能不全、不能耐受常规治疗、难治性容量超负荷。

### 3 心力衰竭的预防

近30年的医学发展使心衰成为可预防和可治疗的疾病,然而,我国传统的医疗模式重治轻防、疏于管理,大量的医疗资源被投入到终末期疾病的救治中。将心衰预防提高到与治疗同等的重视程度,以循证医学和精准医学的理念指导临床实践,是当今心脏病领域的重要方向。

疾病的三级预防策略包括:一级预防(primary prevention),亦称病因预防,是在疾病尚未发生时针对致病因素(或危险因素)采取的措施,也是预防疾病和消灭疾病的根本措施;二级预防(secondary prevention),亦称“三早”预防,即早发现、早诊断、早治疗,是在发病初期为防止或延缓疾病进展而采取的措施。三级预防(tertiary

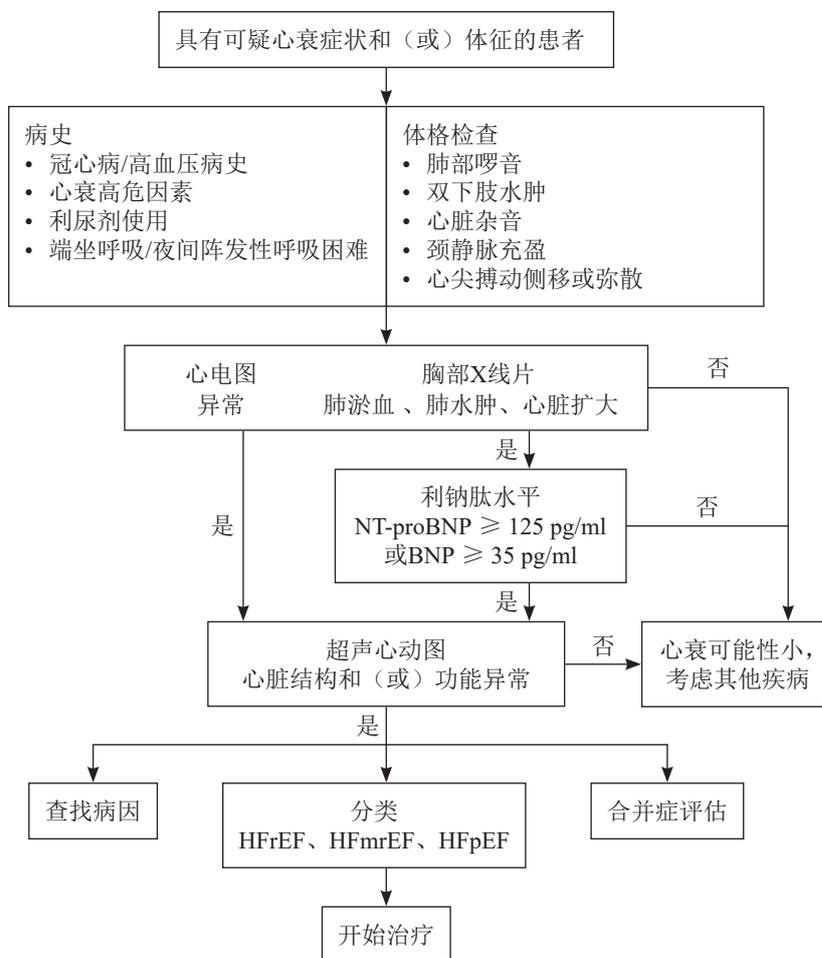


图1 慢性心力衰竭的诊断流程

注：HFrEF：射血分数降低的心力衰竭；HFpEF：射血分数保留的心力衰竭；HFmrEF：射血分数中间值的心力衰竭；BNP：B型利钠肽；NT-proBNP：N末端B型利钠肽原

prevention), 亦称临床预防, 是在疾病发生后为防止伤残、提高生存质量、降低病死率而采取的对症治疗和康复治疗措施。依据此防治策略, 心衰的三级预防包括预防阶段A进展至阶段B, 即防止有心衰危险因素者发生结构性心脏病; 预防阶段B进展至阶段C, 即防止无心衰症状的心脏病患者进展为症状性心衰, 有临床证据显示通过控制危险因素、治疗无症状的左心室收缩功能异常等有助于延缓或预防心衰的发生; 防止阶段C和阶段D的患者出现心衰加重、恶性心律失常、猝死等恶性心血管事件。

### 3.1 对心衰危险因素的控制与治疗

3.1.1 高血压治疗 治疗高血压能够帮助预防或延缓心衰的发生并延长患者寿命 (I类, A级)。高血压是心衰的首要危险因素, 其机制可能是长期增大的压力负荷引起心室肥厚、心肌损害, 继而激活神

经内分泌系统导致心肌细胞增生、基质纤维化、心肌重构, 从而导致心衰的发生。对于大多数高血压患者而言, 最重要的目标是“血压达标”, 然而目前国际上对于高血压的降压目标值尚未完全统一, 且不断被更正。宜依据患者实际情况制订个体化降压方案, 利用诊室血压、动态血压及家庭血压监测等方法及时发现血压升高患者, 并根据高血压的分型(勺型、非勺型)、血压晨峰、平滑指数、谷峰比值等指标制订科学的个体化治疗方案。心衰高危、存在多种心血管疾病危险因素、靶器官损伤或有心血管疾病的高血压患者, 血压应控制在130/80 mmHg以下 (I类, B级), 具体用药见9.4部分。

3.1.2 血脂异常 根据目前血脂异常防治指南控制血脂异常以降低心衰发生风险 (I类, A级), 对于冠心病患者或冠心病高危人群, 不论其是否出现左

心室收缩功能不全,均推荐使用他汀类药物预防或延缓心衰的发生并延长患者寿命(I类,A级)。

**3.1.3 糖代谢异常** 糖代谢异常(包括糖尿病、糖耐量异常及胰岛素抵抗)对于心衰发生、发展有促进作用。糖尿病是心衰发生的独立危险因素,尤其是女性患者,发生心衰的风险更高,应早期筛查、诊断及合理治疗糖尿病。推荐根据目前糖尿病指南控制糖尿病(I类,C级)。近来研究显示,钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(恩格列净或卡格列净)能够降低具有心血管高危风险的2型糖尿病患者的病死率和心衰住院率。

**3.1.4 其他危险因素** 健康的生活方式有助于降低心衰的发生率。戒烟和限酒也有助于预防和延缓心衰的发生(I类,C级)。肥胖可通过多种途径诱发和加重心衰。临床诊断肥胖的指标为体质指数(body mass index, BMI),计算公式为 $BMI = \text{体重}/\text{身高}^2$  ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )。根据我国的调查数据, BMI超过 $28 \text{ kg}/\text{m}^2$ 应考虑为肥胖。对肥胖、糖代谢异常的控制也可能有助于预防心衰发生(IIa类,C级)。

**3.1.5 利钠肽水平升高** Framingham Heart Study研究证实BNP可预测新发心衰的风险。心衰高危人群(高血压、糖尿病、心血管疾病患者)经利钠肽筛查( $\text{BNP} > 50 \text{ pg}/\text{ml}$ ),然后接受专业团队的管理和干预,可预防心衰发生。故建议对心衰高危人群(心衰A期)通过检测利钠肽进行筛查,控制危险因素并干预生活方式,有助于预防左室功能障碍或新发心衰(IIa类,B级)。

### 3.2 对无症状性左心室收缩功能障碍的干预

对心肌梗死后无症状性左心室收缩功能障碍[包括LVEF减低和(或)局部室壁活动异常]的患者,推荐使用血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)和 $\beta$ 受体阻滞剂以预防和延缓心衰发生,延长患者寿命;对不能耐受ACEI的患者,推荐血管紧张素II受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)(I类,A级)。在急性ST段抬高型心肌梗死早期行冠状动脉介入治疗以缩小梗死面积,可降低HFrEF的发生风险。在AMI后尽早使用ACEI/ARB、 $\beta$ 受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂,特别是存在左心室收缩功能障碍

的患者,可降低心衰住院率和病死率。稳定性冠心病患者可考虑使用ACEI预防或延缓心衰发生(IIa类,A级)。所有无症状的LVEF减低的患者,为预防或延缓心衰发生,推荐使用ACEI(I类,B级)和 $\beta$ 受体阻滞剂(I类,C级)。存在心脏结构改变(如左心室肥厚)的患者应优化控制血压,预防进展为有症状的心衰(I类,A级)。

## 4 慢性射血分数降低的心力衰竭的药物治疗

慢性HFrEF药物治疗目标是改善临床症状,提高生活质量,预防或逆转心脏重构,降低再住院率和病死率。

由A阶段至D阶段的治疗策略分别为:

(1) A阶段:主要针对心衰危险因素治疗。包括:①控制血压、血脂、血糖、肥胖等,戒烟限酒,规律运动;②避免心脏毒性药物;③药物:ACEI或ARB。

(2) B阶段:主要是预防及改善心室重构、预防心衰症状。①继续A阶段的治疗建议;②药物:ACEI/ARB、 $\beta$ 受体阻滞剂;③心脏性猝死高危患者植入型心律转复除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)。

(3) C阶段:①继续B阶段治疗;②有症状患者限制钠的摄入;③药物:利尿剂、ACEI/ARB/血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)、 $\beta$ 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、伊伐布雷定、地高辛;④治疗合并疾病;⑤有适应证者行心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)或植入ICD。

(4) D阶段:①继续C阶段药物治疗;②限水、正性肌力药、静脉用药、预防静脉血栓形成/栓塞;③应用机械辅助装置、心脏移植、超滤;④姑息治疗、临终关怀等。

### 4.1 一般治疗

**4.1.1 治疗病因和诱因** 初诊者应尽可能寻找致心衰的病因,积极处理原发疾病。各种感染、肺梗死、心律失常(尤其伴快速心室率的房颤)、电解质紊乱和酸碱失衡、贫血、肾功能损害、过量摄盐、过度静脉补液以及应用损害心肌或心功能的药物等均可引起心衰恶化,应注意预防并及时纠正。对有睡

眠呼吸暂停的患者,应根据病情于夜间给予连续气道正压通气治疗。

**4.1.2 限钠** 限钠( $< 3 \text{ g/d}$ )对控制NYHA心功能III~IV级患者的淤血症状和体征有帮助(IIa类, C级)。因氯化钠中有大约40%的钠和60%的氯,将盐的重量转化为等价的钠需乘以0.393。对于使用袢利尿剂者,则应适当放宽。不主张严格限制钠摄入和将限钠扩大至轻度或稳定期心衰患者,因限钠对血流动力学和神经内分泌系统有不利影响,并且可能与慢性代偿性HFrEF患者较差的预后相关。

**4.1.3 限水** 严重低钠血症(血钠 $< 130 \text{ mmol/L}$ )患者液体摄入量应 $< 2 \text{ L/d}$ 。严重心衰患者液体摄入量限制在 $1.5 \sim 2.0 \text{ L/d}$ 有助于减轻症状和充血。轻、中度症状患者常规限制液体并无益处。

**4.1.4 营养和饮食** 宜低脂饮食,戒烟限酒,酒精性心肌病患者应戒酒,肥胖患者应减轻体重。严重心衰伴明显消瘦(心脏恶病质)者应给予营养支持。

**4.1.5 休息和适度运动** 失代偿期需卧床休息,多做被动运动以预防深静脉血栓形成。临床情况改善后,在不引起症状的情况下,应鼓励体力活动,以防止肌肉的“去适应状态”(失用性萎缩)。NYHA心功能分级II~III级患者,可在康复专业人员指导下进行运动训练,能改善症状、提高生活质量。

**4.1.6 监测体重** 每日测量体重,早期发现液体潴留非常重要。如在3 d内体重突然增加2 kg以上,应考虑患者隐性水肿,需要利尿或加大利尿剂的用量。

**4.1.7 心理和精神治疗** 压抑、焦虑及孤独在心衰恶化中发挥重要作用,也是影响心衰患者死亡的因素。综合性情感干预包括心理疏导,可改善心功能

状态,必要时酌情应用抗焦虑或抗抑郁药物。

**4.2 利尿剂** 心衰时,心排血量减少及神经-内分泌系统过度激活是水钠潴留的重要病理生理基础,这些因素可导致肾血流灌注和尿钠排出减少、eGFR下降。利尿剂促进尿钠排泄,消除水钠潴留,有效缓解心衰患者呼吸困难及水肿症状,改善心功能和运动耐量。对于有液体潴留的心衰患者,利尿剂是唯一能充分控制和有效消除液体潴留的药物,是心衰标准治疗中必不可少的组成部分。恰当使用利尿剂是其他治疗心衰的药物取得成功的关键和基础。如利尿剂用量不足,会降低对ACEI的反应,增加使用 $\beta$ 受体阻滞剂的风险。另外,不恰当的大剂量使用利尿剂则会导致血容量不足,发生低血压、肾功能不全及电解质紊乱。

**4.2.1 适应证** 有液体潴留证据的心衰患者均应使用利尿剂(I类, C级)。

**4.2.2 利尿剂的分类** 临床常用利尿剂的分类及药代动力学特征总结见表6,其作用部位见图2。

(1) 袢利尿剂:作用于髓袢升支粗段髓质部,适用于大部分心衰患者,特别适用于有明显液体潴留或伴肾功能受损的患者,包括呋塞米、托拉塞米、布美他尼。40 mg呋塞米、20 mg托拉塞米、1 mg布美他尼三者利尿效果相当。袢利尿剂剂量与效应呈线性关系,严重肾功能受损患者[eGFR  $< 15 \text{ ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ ]需要增大剂量。临床最常用的利尿剂是呋塞米,其口服剂型生物利用度个体间差异很大(10%~90%),肠道淤血时吸收差。无严重肾功能受损时,呋塞米注射液的利尿作用相当于口服剂型的2倍(即静脉用呋塞米10 mg = 口服呋塞米20 mg)。

表6 常用利尿剂的药代动力学

利尿剂	类型	生物利用度 (%)	起效时间(口服/静脉滴注, min)	达峰时间 (h)	半衰期 (h)	清除途径 (%)
呋塞米	袢利尿剂	52	40/5	1.5	1.5	60R、40M
布美他尼	袢利尿剂	85	40/5	1.5	1	65R、35M
托拉塞米	袢利尿剂	85	40/10	1.5	3.5	30R、70M
氢氯噻嗪	噻嗪型利尿剂	60~80	120/-	4	15	50~70R、30M
吲达帕胺	噻嗪样利尿剂	93	60/-	2	14~18	60~80R、20F
美托拉宗	噻嗪样利尿剂	65	60/-	8	8	80R、10B、10M
阿米洛利	保钾利尿剂	50	120/-	6	6~9	100R
氨茶蝶啶	保钾利尿剂	30~70	120/-	6	2	50M、50R
螺内酯	醛固酮受体拮抗剂	90	120/-	4	1.3 <sup>&amp;</sup>	100M
托伐普坦	血管加压素V <sub>2</sub> 受体拮抗剂	$\geq 40^*$	120~240/-	4	12	100M

注: B: 胆道清除; R: 肾脏清除; M: 代谢途径清除; F: 粪便途径清除; \*: 绝对生物利用度不详; &: 螺内酯原型半衰期为1.3 h, 活性代谢产物半衰期为9~23 h

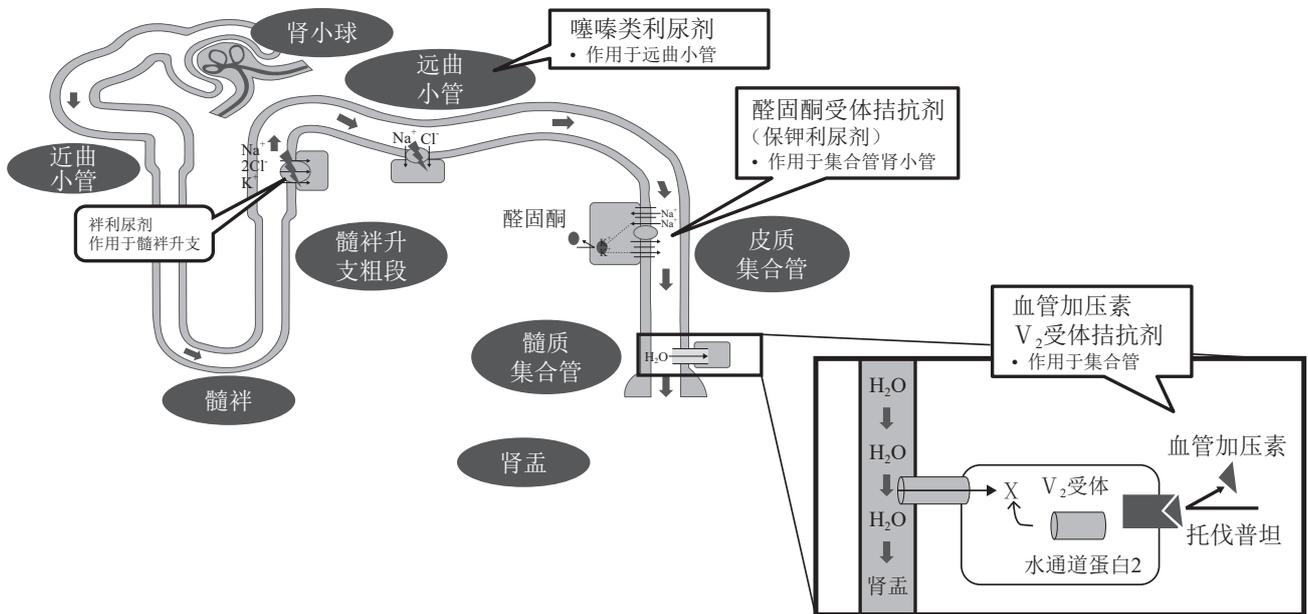


图2 常用利尿剂的作用机制

液体潴留明显时，静脉剂型作用更强。由于托拉塞米、布美他尼口服生物利用度更高，对部分患者利尿效果更好。口服布美他尼和托拉塞米生物利用度较高（80%～100%），受肠道淤血影响小，静脉和口服剂型药效相似。

（2）噻嗪类利尿剂：作用于远曲肾小管，较袢利尿剂弱，仅适用于有轻度液体潴留、伴高血压而肾功能正常的心衰患者。氢氯噻嗪100 mg/d已达最大效应（剂量-效应曲线已达平台期），再增量亦无效。在肾功能减退[eGFR < 30 ml/(min·1.73m<sup>2</sup>)]患者中，噻嗪类利尿剂作用减弱，不建议使用，但在顽固性水肿患者中（呋塞米每日用量超过80 mg），噻嗪类利尿剂可与袢利尿剂联用。

（3）保钾利尿剂：氨苯蝶啶和阿米洛利作用于远曲小管和集合管，抑制Na<sup>+</sup>重吸收，减少K<sup>+</sup>分泌，利尿作用弱，一般与其他利尿剂联合使用。醛固酮受体拮抗剂也是保钾利尿剂（具体在下文论述）。临床上主要应用非利尿作用的低剂量醛固酮受体拮抗剂，以改善心肌重构，如螺内酯20 mg或依普利酮25～50 mg。要达到利尿作用，需要使用高剂量醛固酮受体拮抗剂，如50～100 mg螺内酯。依普利酮是选择性醛固酮受体拮抗剂，对性激素受体作用小，不良反应少。

（4）血管加压素V<sub>2</sub>受体拮抗剂：精氨酸血管加

压素（又称抗利尿激素）由下丘脑视上核和室旁核分泌，通过神经干输送至垂体神经后叶中储存，需要时分泌入血液。血管加压素作用于肾脏集合管细胞基底膜侧的V<sub>2</sub>受体促进自由水吸收，其非渗透性分泌增高是心衰容量负荷过重的重要机制之一。血管加压素V<sub>2</sub>受体拮抗剂（普坦类药物）选择性与位于肾脏集合管血管面的血管加压素V<sub>2</sub>受体结合，导致水通道蛋白2从集合管顶端膜脱落，阻断水的重吸收，增加水排泄，故称为排水利尿剂。水排出后，血浆渗透压升高，组织间液向血管内转移，有利于消除器官组织水肿和维持血管内容量稳定。普坦类药物的代表药物为托伐普坦。临床研究显示在传统治疗（包括袢利尿剂）基础上加用托伐普坦，可增加尿量、减轻体重、改善淤血症状，短期临床症状改善，不影响神经激素、肾功能及电解质水平。托伐普坦不需要被分泌至肾小管腔内发挥作用，作用效率提高，利尿作用也不依赖于血钠和白蛋白水平。该药对伴顽固性水肿或低钠血症者疗效显著，对于老年、低血压、低蛋白血症、肾功能损伤等高危人群，托伐普坦依然有效。EVEREST、TACTIC等研究发现，在急性失代偿性心衰早期使用托伐普坦，可明显减轻患者体重、缓解淤血症状，无明显短期和长期不良反应。QUEST研究和在我国进行的研究均显示，使用常规利尿剂治疗后仍有液体潴

留的心衰患者,在常规治疗基础上联用托伐普坦片 15 mg/d,共7 d,可显著减轻体重,保持液体负平衡,减轻下肢水肿和颈静脉怒张体征,安全性良好。EVEREST研究事后分析表明,心衰合并低钠血症患者(血钠水平低于130 mmol/L)长期应用托伐普坦能降低病死率。推荐用于常规利尿剂治疗效果不佳、有低钠血症或有肾功能损害倾向患者。主要通过细胞色素P450 3A4 (cytochrome P450 3A4, CYP3A4)代谢,呈线性药代动力学效应,其不良反应主要为高钠血症。

**4.2.3 使用方法** 根据患者淤血症状和体征、血压、肾功能选择起始剂量,根据患者对利尿剂的反应调整剂量,以体重每天减轻0.5~1.0 kg为宜。一旦症状缓解、病情控制,即以最小有效剂量长期维持,预防再次液体潴留,并根据液体潴留的情况随时调整剂量。每日体重变化是最可靠的监测利尿剂效果和调整利尿剂剂量的指标。应用利尿剂前应首先检测患者肾功能和电解质,在开始应用或增加剂量1~2周后应复查血钾和肾功能。可以指导患者根据病情需要(症状、水肿、体重变化)调整剂量。利尿剂的使用可激活内源性神经内分泌系统,故应与ACEI/ARB、 $\beta$ 受体阻滞剂联用。常用利尿剂剂量见表7。

有明显液体潴留的患者,首选祥利尿剂,最常用为呋塞米,其剂量与效应呈线性关系。噻嗪类利尿剂仅适用于有轻度液体潴留、伴有高血压且肾功能正常的心衰患者。托伐普坦对顽固性水肿或低钠血症疗效更显著,推荐用于常规利尿剂治疗效果不佳、有低钠血症或有肾功能损害倾向的患者(II a类, B级)。

托伐普坦的应用方法:口服,1次/d,起始剂量为7.5~15 mg/d,疗效欠佳者逐渐加量至30 mg/d。短期可使用7~14 d,剂量调整之间至少有24 h的间隔时间。用药期间应监测血钠和容量状态。通常与祥利尿剂合用有协同利尿效果。部分患者用药后1~2 d即可见明显的利尿效果。

使用托伐普坦的注意事项:①不得紧接在其他治疗低钠血症的方法后应用,尤其是在应用3%NaCl之后。②治疗最初24~48 h不限制液体摄

表7 慢性HFrEF常用口服利尿剂及其剂量

药物	起始剂量	每日最大剂量	每日常用剂量
祥利尿剂			
呋塞米	20~40 mg, 1次/d	120~160 mg	20~80 mg
布美他尼	0.5~1 mg, 1次/d	6~8 mg	1~4 mg
托拉塞米	10~20 mg, 1次/d	200 mg	10~40 mg
噻嗪类利尿剂			
氢氯噻嗪	12.5~25 mg, 1~2次/d	100 mg	25~50 mg
美托拉宗	2.5 mg, 1次/d	20 mg	2.5~10 mg
吲达帕胺	2.5 mg, 1次/d	5 mg	2.5~5 mg
保钾利尿剂			
阿米洛利	2.5 mg <sup>a</sup> /5 mg <sup>b</sup> , 1次/d	20 mg	5~10 mg <sup>a</sup> / 10~20 mg <sup>b</sup>
氨苯蝶啶	25 mg <sup>a</sup> /50 mg <sup>b</sup> , 1次/d	200 mg	100 mg <sup>a</sup> /200 mg <sup>b</sup>
血管加压素V <sub>2</sub> 受体拮抗剂			
托伐普坦	7.5~15 mg, 1次/d	30 mg	15 mg

注:<sup>a</sup>:与ACEI或ARB联用时剂量;<sup>b</sup>:不与ACEI或ARB联用时剂量;HFrEF:射血分数降低的心衰;ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;ARB:血管紧张素II受体拮抗剂

入量,如果限制液体量,会使血钠纠正过快,且开始治疗的最初24~48 h应每6~8 h监测血钠浓度。③有症状的严重低钠血症应接受3%NaCl治疗,这比普坦类药物纠正血钠更加快速、有效。没有足够证据支持普坦类药物在重度(血Na<sup>+</sup><120 mmol/L)低钠血症中的应用,这类患者应慎用并加强监测。④服用托伐普坦时,应注意血钠升高过快导致继发渗透性脱髓鞘综合征。⑤使用超过1周需要监测肝功能。如果怀疑肝损伤是由托伐普坦引起,应迅速停药,给予适当的治疗,并进行检查以确定可能的因素。⑥初次用药建议在医院内进行,有利于检测血钠水平和容量状态。用药后,一般不需要限制水的摄入;停用托伐普坦后,患者应继续限制摄入量,并监测血钠和容量状况。⑦注意托伐普坦与其他药物的相互作用,如与酮康唑合用可显著增加托伐普坦的血药浓度、与地高辛合用时可增加地高辛的血药浓度。⑧肾功能不全无须调整用药,但其疗效降低。⑨对虚弱的老年患者,可以7.5 mg/d为起始剂量,48 h后血钠浓度仍低于135 mmol/L可加量至15 mg,维持量为15 mg/d;大多数情况下,第4天左右血钠恢复正常,可减半至7.5 mg维持应用。

**4.2.4 禁忌证** ①从无液体潴留的症状及体征;②痛风是噻嗪类利尿剂的禁忌证;③已知对某种利尿

剂过敏或者存在不良反应。

托伐普坦的禁忌证：低容量性低钠血症；对口渴不敏感或对口渴不能正常反应；与CYP3A4强效抑制剂（伊曲康唑、克拉霉素等）合用；无尿。

#### 4.2.5 不良反应及处理

(1) 电解质丢失：袢利尿剂及噻嗪类利尿剂常见的不良反应为电解质丢失，联用时电解质紊乱的发生风险更高。利尿剂导致的低钾血症、低镁血症是心衰患者发生严重心律失常的常见原因。出现低钾血症及低镁血症时可增加ACEI/ARB用量、加用醛固酮受体拮抗剂、补钾、补镁。血钾浓度为3.0~3.5 mmol/L，可给予口服补钾治疗，血钾浓度<3.0 mmol/L，应采取口服和静脉联合补钾，必要时经深静脉补钾。低钠血症（血钠浓度<135 mmol/L）时，应注意区别缺钠性低钠血症和稀释性低钠血症，后者按利尿剂抵抗处理。若低钠血症合并容量不足时，可考虑停用利尿剂。低钠血症合并容量过多时，应限制入量，考虑托伐普坦及超滤治疗。

(2) 低血压：在开始利尿剂治疗或增加剂量时易发生低血压。出现低血压（收缩压<90 mmHg）时，应区分容量不足和心衰恶化。多发生于使用强利尿剂治疗、限盐饮食、恶心或呕吐引起血容量不足或血钠水平过低的患者。应纠正低钠及低血容量水平。发生症状性低血压后，若无淤血症状及体征，利尿剂应减量。若仍伴有低血压症状，还应调整其他血管扩张剂[如硝酸酯、钙通道阻滞剂（calcium channel blocker, CCB）]的剂量。在体液丢失较多的情况下（腹泻、呕吐、出汗较多），利尿剂应减量。

(3) 肾功能恶化：利尿剂治疗中可出现肾功能损害（血肌酐/血尿素氮水平升高），可能原因包括：①利尿剂不良反应，如联合使用袢利尿剂和噻嗪类利尿剂者应停用噻嗪类利尿剂；②心衰恶化、肾脏低灌注及肾静脉充血均会导致肾功能损害；③容量不足；④某些肾毒性药物，如非甾体抗炎药，包括环氧合酶2（cyclooxygenase-2, COX-2）抑制剂，影响利尿剂的药效且导致肾功能损害和肾灌注下降，增加ACEI/ARB或醛固酮受体拮抗剂引起肾功能恶化的风险。利尿剂治疗中出现血肌酐/血尿素氮水平升高，可考虑减少ACEI/ARB用量，必要

时可考虑行血液滤过/血液透析。

(4) 高尿酸血症：对于高尿酸血症患者，可考虑改用袢利尿剂或加用降尿酸药。痛风发作时可用秋水仙碱，避免使用非甾体抗炎药。

(5) 托伐普坦的不良反应：主要为口渴和高钠血症。慢性低钠血症的纠正不宜过快，避免血浆渗透压迅速升高造成脑组织脱水而继发渗透性脱髓鞘综合征。偶有肝损伤，应检测肝功能。

(6) 利尿剂反应不佳或利尿剂抵抗：轻度心衰患者使用小剂量利尿剂即反应良好，心衰进展和恶化时常需加大利尿剂剂量，最终大剂量也无反应，即出现利尿剂抵抗。临床处理措施包括：①注意患者的依从性、液体及钠的摄入量，钠摄入过多导致利尿剂疗效差；②改变袢利尿剂的用量及用法：增加利尿剂用量和次数，空腹服用，将呋塞米改为布美他尼或托拉塞米；③加用醛固酮受体拮抗剂或增加其用量；④纠正低氧、酸中毒、低钠、低钾、低血容量；⑤联合使用不同种类的利尿剂（如袢利尿剂和噻嗪类利尿剂），有协同作用，但增加低血容量、低血压、低血钾、肾功能损害风险，仅适合短期应用，需更严密地监测；⑥改为静脉用药，可考虑静脉注射联合持续静脉滴注，避免因利尿剂浓度下降引起的水钠重吸收；⑦加用托伐普坦；⑧应用增加肾血流的药物，提高肾灌注，如静脉使用小剂量多巴胺或重组人利钠肽；⑨考虑超滤治疗。

4.3 RAAS抑制剂 RAAS在心室重塑和心衰的发展过程中具有重要作用。RAAS的激活情况与心衰的严重程度相关。RAAS激活对于短期维持循环稳态具有关键作用。然而，RAAS的持久激活却导致心脏功能和心脏重构的进行性恶化、肾脏及其他器官损伤。推荐HFrEF患者应用ACEI（I类，A级）或ARB（I类，A级）或ARNI（I类，B级）抑制RAAS，联合应用β受体阻滞剂及在特定患者中应用醛固酮受体拮抗剂的治疗策略，以降低心衰的发病率和病死率。

4.3.1 ACEI ACEI是被大量循证医学证据证实能降低心衰患者病死率的第一类药物，被公认是治疗心衰的基石和首选药物。ACEI属神经内分泌抑制剂，通过竞争性地抑制血管紧张素转化酶

(angiotensin converting enzyme, ACE) 而发挥作用。ACE是一种非特异的酶,除可使血管紧张素 I (angiotensin I, Ang I) 转换为Ang II外,还催化缓激肽等肽类扩血管物质的降解。ACEI逆转心室重构主要机制包括:①降低心室前、后负荷;②抑制Ang II刺激心肌细胞生长、心肌间质细胞增生的作用;③抑制醛固酮诱导的心脏肥厚、间质及血管周围纤维化;④预防压力负荷过重引起的心肌细胞凋亡;⑤逆转心肌重构,改善舒张功能。

随机临床试验证实ACEI对慢性HFrEF患者发挥有益的临床作用:①降低总病死率16%~28%;②降低因心衰再入院率;③改善左心室功能,提高LVEF;④缓解临床症状,提高运动耐力;⑤降低心衰的发病率;⑥无症状的左心室收缩功能降低患者同样获益于ACEI治疗;⑦与其他慢性HFrEF治疗药物如利尿剂、 $\beta$ 受体阻滞剂联用发挥协同作用。这些临床试验奠定了ACEI作为治疗心衰的基石和首选药物的地位。

常用ACEI的药代动力学特征见表8。

表8 常用ACEI的药代动力学

名称	锌结合配体	前体药物	生物利用度(%)	血浆蛋白结合率(%)	半衰期(h)	排泄途径
卡托普利	巯基	无	60~75	30	2~3	肾
依那普利	羧基	是	60*	50~60*	11	95%肾
赖诺普利	羧基	无	6~60	低	12	肾
培哚普利	羧基	是	60	10~20	3~10	75%肾
雷米普利	羧基	是	50~60*	73*	13~17	60%肾
群多普利	羧基	是	40~60*	80~94	16~24	33%肾
福辛普利	膦酸基类	是	75*	97~98	12	50%肝 50%肾
喹那普利	羧基	是	60	35	25	61%肾
贝那普利	羧基	是	40	95	11	主要肾

注:\*反映了活性药物数据;ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂

根据ACEI与ACE分子表面锌原子相结合的活性基团将其分为巯基类、羧基类及膦酸基类3类,其中羧基类ACEI的组织亲和力较高。大多数ACEI及其代谢产物主要经肾排泄,故肾功能异常时[eGFR  $\leq$  30 ml/(min $\cdot$ 1.73m<sup>2</sup>)]需要减少剂量;肾功能异常患者以选择经肝肾双通道排泄的ACEI(如福辛普利钠)为佳。根据ACEI的活性将其分为前体药物和非前体药物(如卡托普利,直接具有活性)。前体药物在体内肝脏和消化道黏膜水解为活性代谢

产物发挥作用,服用前体药物可改善吸收,但导致起效延迟。

(1) 适应证:所有HFrEF患者均应使用ACEI,除非有禁忌证或不能耐受(I类,A级)。

(2) 禁忌证:①使用ACEI曾发生血管神经性水肿(导致喉头水肿);②妊娠女性;③双侧肾动脉狭窄。

下列情况须慎用:①血肌酐水平 $>$  221  $\mu$ mol/L(2.5 mg/dl)或eGFR  $<$  30 ml/(min $\cdot$ 1.73m<sup>2</sup>);②血钾浓度 $>$  5.0 mmol/L;③症状性低血压(收缩压 $<$  90 mmHg);④左心室流出道梗阻(如主动脉瓣狭窄、梗阻性肥厚型心肌病)。

(3) 制剂和剂量见表9。

表9 慢性HFrEF患者常用肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂及其剂量

药物	起始剂量	目标剂量
ACEI		
卡托普利	6.25 mg, 3次/d	50 mg, 3次/d
依那普利	2.5 mg, 2次/d	10 mg, 2次/d
福辛普利	5 mg, 1次/d	20~30 mg, 1次/d
赖诺普利	5 mg, 1次/d	20~30 mg, 1次/d
培哚普利	2 mg, 1次/d	4~8 mg, 1次/d
雷米普利	1.25 mg, 1次/d	10 mg, 1次/d
贝那普利	2.5 mg, 1次/d	10~20 mg, 1次/d
ARB		
坎地沙坦	4 mg, 1次/d	32 mg, 1次/d
缬沙坦	40 mg, 1次/d	160 mg, 2次/d
氯沙坦	25~50 mg, 1次/d	150 mg, 1次/d
ARNI		
沙库巴曲缬沙坦	25~100 mg <sup>a</sup> , 2次/d	200 mg, 2次/d

注:HFrEF:射血分数降低的心衰;ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;ARB:血管紧张素II受体拮抗剂;ARNI:血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂;<sup>a</sup>:能耐受中/高剂量ACEI/ARB(相当于依那普利 $\geq$  10 mg, 2次/d,或缬沙坦 $\geq$  80 mg, 2次/d)的患者,沙库巴曲缬沙坦钠片规格:50 mg(沙库巴曲24 mg/缬沙坦26 mg), 100 mg(沙库巴曲49 mg/缬沙坦51 mg)

(4) 应用方法:应尽早使用,由小剂量开始,逐渐递增,直至达到目标剂量,一般每隔2周剂量倍增1次。住院患者在严密监测下可更快上调,滴定剂量及过程需个体化,常用ACEI剂量见表9。调整至合适剂量应终生维持使用,避免突然停药。ACEI突然停药会导致临床恶化。应监测血压,在开始治疗后1~2周检查血钾和肾功能,并每个月定期复查生化指标,尤其是低血压、低钠血症、糖尿病、氮质血症、补钾治疗的患者。目前已有证据表明:ACEI治疗慢性收缩性心衰是一类药物的效

应。在已完成的临床试验中,几种不同的ACEI并未显示对心衰患者的存活率和症状改善有所不同。在临床试验中,ACEI剂量并非由患者的治疗反应决定的,而是增加至预定的目标剂量。在临床实践中,可根据每例患者的具体情况而定,临床医师应使用在临床试验中被证明可以减少心血管事件的目标剂量,如不能耐受,也可使用中等剂量或患者能够耐受的剂量。临床较常见的错误是剂量偏小,即给予起始剂量后不再递增。更重要的是,切忌因不能达到ACEI的目标剂量而推迟β受体阻滞剂的使用。ACEI和β受体阻滞剂应尽早联合使用,再根据临床情况的变化分别调整各自的剂量。避免患者自行停药,应向其强调使用ACEI的目的,说明症状改善多于几周内,药物的可能不良反应(如头晕、低血压、咳嗽),避免服用非甾体抗炎药和高钾饮食。

#### (5) 不良反应

1) 肾功能恶化:心衰患者常合并肾功能不全。当肾灌注减少时,GFR依赖于Ang II介导的出球小动脉收缩,使用ACEI后可引起肾灌注下降,使肾功能恶化,尤其是重度心衰(NYHA心功能分级IV级)和低钠血症患者。起始治疗后1~2周内应监测患者肾功能,并定期复查。ACEI治疗初期,肌酐水平可有一定程度的增高,如肌酐水平增高<30%,不需特殊处理,但应加强监测;如肌酐水平增高>30%,应减量;若肌酐水平升高>50%或>310 μmol/L(3.5 mg/dl)[或eGFR<20 ml/(min·1.73m<sup>2</sup>)],应停用。大多数患者停药后肌酐水平趋于稳定或降至治疗前水平。避免使用肾毒性药物如非甾体抗炎药。如无淤血表现,可减少利尿剂剂量。

2) 高血钾:使用ACEI可能发生高钾血症,肾功能恶化、补钾、联用保钾利尿剂、合并糖尿病患者易发生高钾血症。用药后1周应复查血钾,并定期监测,如血钾浓度>5.5 mmol/L,应停用ACEI。血钾浓度>6.0 mmol/L时,应采取降低血钾的措施,如口服钾结合剂。ACEI与醛固酮受体拮抗剂联用时,应同时使用袪利尿剂。通常使用ACEI时不应同时加用钾盐,除非存在低钾血症。

3) 低血压:很常见,在治疗开始几天或增加

剂量时易发生。无症状性低血压通常无须任何改变,首次剂量给药如出现症状性低血压,重复给予同样剂量时不一定再出现症状。症状性低血压的处理方法:①调整或停用其他有降压作用的药物,如硝酸酯类药物、CCB或其他血管扩张剂;②如无液体潴留,考虑利尿剂减量或暂时停用;③减少ACEI剂量;④严重低钠血症患者(血钠浓度<130 mmol/L)可酌情增加食盐摄入。

4) 咳嗽:ACEI引起的咳嗽特点为干咳,见于治疗开始的几个月内,停药后咳嗽消失,再次使用后干咳重现,高度提示ACEI是引起咳嗽的原因。咳嗽不严重可耐受者,应鼓励继续使用ACEI;如持续咳嗽,影响正常生活及睡眠,可考虑停用ACEI,并改用ARB。需注意排除其他原因如吸烟、肺部淤血所致的咳嗽。

5) 血管性水肿:血管性水肿较为罕见(发生率<1%),但可出现声带甚至喉头水肿等致命情况,多见于首次用药或治疗最初24 h内,应予注意;发生血管性水肿患者终生禁用ACEI。

#### 4.3.2 ARB

ARB可阻断Ang II与Ang II的1型受体(Ang II type 1 receptor, AT1)结合,从而阻断或改善因AT1过度兴奋导致的诸多不良作用。ARB在血流动力学方面的作用与ACEI类似,可以降低肺毛细血管楔压及平均肺动脉压,减轻全身血管阻力,降低前负荷,增加心排血量。应用ARB治疗慢性心衰的临床试验,如ELITE II、OPTIMAL、CHARM-alternative、Val-HeFT及CHARM-Added试验等,证实此类药物有效。在未使用ACEI治疗的慢性心衰患者中,其中包括不能耐受ACEI的患者,ARB在降低心衰病死率和发病率方面的效果与ACEI相同。其中坎地沙坦、缬沙坦、氯沙坦有效降低病死率和病残率的相关证据最为充分。HEAAL研究显示大剂量氯沙坦(150 mg)降低住院危险性的作用优于小剂量(50 mg)。

(1) 适应证:推荐用于不能耐受ACEI的HFrEF患者(I类,A级);对于因其他适应证已服用ARB的患者,如果随后发生HFrEF,可继续使用ARB(IIa类,A级)。

(2) 禁忌证:除血管神经性水肿外,其余同ACEI。

(3) 制剂和剂量见表9。

(4) 应用方法与不良反应监测:从小剂量开始,逐步将剂量增至推荐的目标剂量或可耐受的最大剂量(见表9)。开始应用及调整剂量后1~2周内,应监测血压(包括不同体位血压)、肾功能及血钾。不良反应包括低血压、肾功能恶化及高血钾等,极少数患者会发生血管性水肿。

**4.3.3 ARNI** ARNI具有ARB和脑啡肽酶抑制剂的作用。脑啡肽酶是一种中性内肽酶,降解几种内源性血管活性肽,包括利钠肽、缓激肽及肾上腺髓质素。脑啡肽酶抑制剂可升高这些内源性血管活性肽的水平,对抗神经内分泌过度激活导致的血管收缩、钠潴留及心脏重构。ARNI的代表药物是沙库巴曲缬沙坦钠片,临床试验代号为LCZ696(诺欣妥,Entresto)。沙库巴曲缬沙坦的化学结构包含缬沙坦部分及脑啡肽酶前体抑制剂AHU377部分,二者以1:1的比例通过化学反应连接在一起共同发挥药理作用。沙库巴曲缬沙坦中的缬沙坦较单用缬沙坦有更好的生物利用度。在50 mg和100 mg的沙库巴曲缬沙坦中有26 mg和51 mg的缬沙坦,相当于单用40 mg、80 mg缬沙坦。沙库巴曲及其代谢物和缬沙坦的稳态浓度在3 d内达到。

PARADIGM-HF试验纳入了8442例NYHA心功能II~IV级、LVEF < 40% (在试验1年后被修改为≤ 35%)的HFrEF患者,所有患者都接受了稳定剂量的β受体阻滞剂和ACEI(或ARB)至少4周,随机接受沙库巴曲缬沙坦钠及依那普利治疗,中位随访时间为27个月。结果显示,与依那普利相比,沙库巴曲缬沙坦钠使主要复合终点(心血管死亡和心衰住院)风险降低20%,包括心源性猝死减少20%。

(1) 适应证:对于NYHA心功能II~III级、有症状的HFrEF患者,若能够耐受ACEI/ARB,推荐以ARNI替代ACEI/ARB,以进一步降低心衰的发病率及病死率(I类, B级)。

(2) 禁忌证:①有血管神经性水肿病史;②双侧肾动脉严重狭窄;③妊娠期和哺乳期女性;④重度肝损害(肝功能Child-Pugh分级C级)、胆汁性肝硬化及胆汁淤积;⑤已知对ARB或ARNI过敏。

下列情况者须慎用:①血肌酐水平 > 221

μmol/L(2.5 mg/dl)或eGFR < 30 ml/(min·1.73m<sup>2</sup>);  
②血钾浓度 > 5.4 mmol/L; ③症状性低血压(收缩压 < 95 mmHg)。

(3) 应用方法:患者由服用ACEI/ARB转为ARNI前血压需稳定,并于停用ACEI 36 h后才可开始应用ARNI,因脑啡肽酶抑制剂和ACEI联用会增加血管性水肿的风险。由小剂量开始,每2~4周剂量加倍,逐渐滴定至目标剂量(见表9)。中度肝损伤(肝功能Child-Pugh分级B级)、≥ 75岁患者起始剂量要小。起始治疗和剂量调整后应监测血压、肾功能、血钾。如果患者出现不耐受本品的情况(收缩压 ≤ 95 mmHg、症状性低血压、高钾血症、肾功能损害),建议调整合并用药,暂时减量或停用。使用ARNI治疗心衰时,由于BNP是脑啡肽酶的作用底物,脑啡肽酶抑制剂使BNP降解减少,BNP水平也会升高,检测的BNP水平反映的是药物的代谢活动和心功能的双重结果,而NT-proBNP并不受影响,可以真实反映患者的心衰严重程度和辅助预后评估。在未使用ACEI或ARB的有症状HFrEF患者中,如血压能够耐受,首选ARNI也有效,但缺乏循证医学证据支持,因此从药物安全性方面考虑,临床应用需审慎。由于ARNI与ACEI合用时存在血管性水肿的潜在风险,因此禁止两药合用;因本品具有拮抗Ang II受体的活性,故不应与ARB合用。

(4) 不良反应:主要是低血压、肾功能恶化、高钾血症、血管神经性水肿。相关处理措施同ACEI。

1) 低血压:ARNI可降低血压并可能导致症状性低血压。RAAS被激活的患者(如血容量不足或电解质不足、正接受高剂量利尿剂治疗的患者)风险更大。PARADIGM-HF研究中,18%的沙库巴曲缬沙坦治疗患者和12%的依那普利治疗患者报告了低血压,两个治疗组大约1.5%的患者报告了低血压严重不良事件。为避免严重低血压发生,在给予沙库巴曲缬沙坦之前应纠正血容量不足或电解质不足,或以较低剂量开始给药。如果发生低血压,应考虑调整利尿剂、合用降压药的剂量,分析导致低血压的其他病因(如血容量不足)。如果在采取了这些措施之后低血压仍持续存在,则减少沙库巴曲缬沙坦剂量或暂停使用。

2) 肾功能恶化: 在PARADIGM-HF研究中, 沙库巴曲缬沙坦组和依那普利组均有5%的患者报告了肾衰竭不良事件。与ACEI和ARB类似, 在部分严重充血性心衰患者中(肾功能依赖于RAAS活性), 使用沙库巴曲缬沙坦可能导致肾功能恶化, 引起少尿、氮质血症、急性肾衰竭。应密切监测血肌酐, 根据血肌酐升高的水平停药或减少剂量。沙库巴曲缬沙坦可能会增加双侧或单侧肾动脉狭窄患者的血尿素氮和血肌酐水平。

3) 高钾血症: 由于作用于RAAS, 应用沙库巴曲缬沙坦治疗时可能发生高钾血症。在PARADIGM-HF研究中, 12%的沙库巴曲缬沙坦治疗患者和14%的依那普利治疗患者发生了高钾血症, 应定期监测血清钾浓度并进行适当治疗, 尤其是对存在高钾血症风险因素的患者(如重度肾功能损害、糖尿病、低醛固酮血症或正在接受高钾饮食), 可能需要减少剂量或暂停给药。

4) 血管性水肿: 在PARADIGM-HF研究中, 0.5%的沙库巴曲缬沙坦治疗患者和0.2%的依那普利治疗患者发生了血管性水肿。如果发生血管性水肿, 应立即停用, 给予适当的治疗并监测呼吸道受累情况。禁止再次应用沙库巴曲缬沙坦。对于局限于面部和唇部的血管性水肿患者, 一般无须治疗即可缓解, 应用抗组胺药有助于缓解症状。伴有喉头水肿的血管性水肿可能是致命性的。如果水肿累及舌、声门或喉, 可能会导致气道阻塞, 应给予适当治疗, 如皮下注射肾上腺素溶液1:1000(0.3~0.5 ml)并采取必要措施以确保患者气道通畅。有血管性水肿既往史的患者, 应用沙库巴曲缬沙坦时血管性水肿风险可能增加。已知有与ACEI或ARB治疗相关的血管性水肿既往史的患者不应使用沙库巴曲缬沙坦。

#### (5) 药物相互作用

1) 他汀类药物: 体外研究显示, 沙库巴曲具有抑制有机阴离子转运多肽1B1(organic anion transporting polypeptide 1B1, OATP1B1)和有机阴离子转运多肽1B3(organic anion transporting polypeptide 1B3, OATP1B3)的作用, 因此沙库巴曲缬沙坦可能会增加OATP1B1和OATP1B3底物(如他汀类药物)的全身暴露量。合用沙库巴曲缬沙坦

时可使阿托伐他汀及其代谢产物峰浓度最高增加至2倍, AUC最高增加至1.3倍。因此合用他汀类药物时应谨慎。

2) 西地那非: 与沙库巴曲缬沙坦单独给药相比, 高血压患者在沙库巴曲缬沙坦达到稳态时加用西地那非可出现更明显的血压降低。因此, 应用沙库巴曲缬沙坦的患者在开始应用西地那非或其他磷酸二酯酶V型抑制剂(phosphodiesterase type 5 inhibitor, PDE-5I)时应谨慎。

3) 钾: 在合用保钾利尿剂(如氨苯蝶啶、阿米洛利)、醛固酮受体拮抗剂(如螺内酯、依普利酮)、钾补充剂或含钾的盐替代品时, 可能会导致血清钾和血肌酐水平升高。

4) 非甾体抗炎药: 包括选择性COX-2抑制剂, 在老年、血容量不足(包括应用利尿剂治疗)或肾功能损害患者中, 沙库巴曲缬沙坦联合非甾体抗炎药时可能加重肾功能损害风险, 导致肾功能恶化, 包括可能出现急性肾衰竭。因此, 建议合用沙库巴曲缬沙坦和非甾体抗炎药的患者在开始治疗或调整治疗时监测肾功能。

4.4  $\beta$ 受体阻滞剂 交感神经兴奋性增强是心衰时机体的重要适应机制之一。心脏交感神经兴奋可产生正性变时作用、正性变力作用及正性变传导作用, 即心率加快、心肌收缩力加强、房室传导加速。但持续、过度的交感神经系统激活对心脏、肾脏及血管功能均产生不利影响。交感神经兴奋性增强促进心衰发生及发展的机制包括: ①儿茶酚胺释放增加, 对心肌具有直接的毒性作用,  $\beta_1$ 受体密度下调和功能受损, 对儿茶酚胺的敏感性降低, 导致心肌收缩力减弱; ②交感神经长期激活, 诱导炎症因子表达, 促进氧化应激, 心肌细胞肥大、坏死、凋亡及纤维化, 并导致心室重构; ③心肌电不稳定性增强, 促使心律失常发生; ④激活RAAS; ⑤血管收缩, 外周阻力增加, 并加重组织缺血、缺氧。

$\beta$ 受体阻滞剂可恢复 $\beta_1$ 受体的正常功能, 使之上调, 其药代动力学特点及作用位点见表10。 $\beta$ 受体阻滞剂治疗3个月后可改善患者心功能, 提高LVEF; 治疗6个月后还能降低心室肌重量和容量, 延缓或逆转心肌重构。4项经典的针对HFrEF

患者的大型临床试验(MERIT-HF、CIBIS II、US Carvedilol HF Study、COPERNICUS)已证实,与安慰剂相比, $\beta$ 受体阻滞剂(分别应用琥珀酸美托洛尔、比索洛尔及卡维地洛)降低患者全因死亡风险34%~65%、降低猝死风险41%~44%、降低心血管死亡或住院风险27%~38%,并提高患者的心功能分级和生活质量。

**4.4.1 适应证** 病情相对稳定的HFrEF患者均应使用 $\beta$ 受体阻滞剂,除非有禁忌证或不能耐受(I类,A级)。

**4.4.2 禁忌证** 心源性休克、病态窦房结综合征、二度及以上房室传导阻滞(无心脏起搏器)、心率 $< 50$ 次/min、低血压(收缩压 $< 90$  mmHg)、支气管哮喘急性发作期。

**4.4.3 应用方法** HFrEF患者确诊后应在病情相对稳定时尽早使用。推荐应用选择性 $\beta_1$ 受体阻滞剂琥珀酸美托洛尔、比索洛尔及非选择性 $\alpha_1/\beta_1/\beta_2$ 受体阻滞剂卡维地洛。NYHA心功能IV级患者应在血流动力学稳定后,在专科医生监护指导下使用。因 $\beta$ 受体阻滞剂的负性肌力作用可能诱发和加重心衰,治疗心衰的生物学效应需持续用药2~3个月才逐渐产生,故起始剂量要小,每隔2~4周可使剂量加倍,逐渐达到指南推荐的目标剂量或最大可耐受剂量,并长期使用。静息心率降至60次/min的剂量为 $\beta$ 受体阻滞剂应用的目标剂量或最大耐受剂量。滴定的剂量及过程需个体化,要密切监测心率、血压、体重、呼吸困难、淤血症状及体征。有液体潴留或最近曾有液体潴留的患者,必须同时使用利尿剂。突然停药会导致病情恶化。在慢性心衰急性失代偿时,可继续维持使用,心动过缓(50~60次/min)和血压偏低(收缩压85~90 mmHg)的患者可减少剂量,严重心动过缓( $< 50$ 次/min)、严重低血压(收缩压 $< 85$  mmHg)及休克患者应停用,但在出院前应再次启动 $\beta$ 受体阻滞剂治疗。

目标剂量的确定: $\beta$ 受体阻滞剂治疗心衰应达

到目标剂量或最大可耐受剂量,常用 $\beta$ 受体阻滞剂的剂量见图3。目标剂量是在既往临床试验中采用、达到证实有效的剂量。静息心率是评估心脏 $\beta$ 受体有效阻滞的指标之一,通常心率降至60次/min左右的剂量为 $\beta$ 受体阻滞剂应用的目标剂量或最大可耐受剂量。中国人群个体差异很大,因此 $\beta$ 受体阻滞剂的治疗宜个体化。

为增加用药的依从性,应告知患者:①症状改善常在治疗2~3个月后才出现,即使症状不改善,亦能防止疾病进展;②不良反应常发生在治疗早期,但一般不妨碍长期用药。

**4.4.4 不良反应** 常在药物应用初期或加量过程中出现。

(1) 心动过缓和房室传导阻滞:如心率低于50次/min,或伴头晕等症状,或出现二度及以上房室传导阻滞,应减量甚至停药。此外,应注意药物相互作用的可能性,停用其他可引起心动过缓的药物。

(2) 低血压:一般出现于首次剂量或加量的24~48 h内。若无症状,通常不需处理,重复用药后常可自动消失。与ACEI在不同时间服用可降低低血压的发生风险。处理方法为首先考虑停用硝酸酯类药物、CCB或其他不必要的血管扩张剂。如存在容量不足的情况,利尿剂应减量。如存在低血压伴低灌注的症状,则应将 $\beta$ 受体阻滞剂减量或停用,并重新评估患者的临床情况。

(3) 液体潴留和心衰恶化:应告知患者每日称体重,如在3 d内体重增加 $> 2$  kg,应立即增加利尿剂剂量。用药期间如心衰症状出现轻度或中度加重,应增加利尿剂剂量。如病情恶化且与 $\beta$ 受体阻滞剂应用或加量相关,宜暂时减量或退回至前一剂量。如病情恶化与 $\beta$ 受体阻滞剂应用无关,则无须停用。应积极控制加重心衰的诱因,并加强各种治疗措施,必要时可短期静脉应用正性肌力药,磷酸二酯酶抑制剂较 $\beta$ 受体激动剂更合适,因后者的作用可被 $\beta$ 受体阻滞剂拮抗。

表10 常用 $\beta$ 受体阻滞剂的药代动力学及作用位点

药物名称	生物利用度(%)	血浆蛋白结合率(%)	脂溶性(%)	半衰期(h)	代谢及清除途径	作用位点
琥珀酸美托洛尔	30~40	12	中等	3~4	肝脏代谢;小部分肾脏清除	$\beta_1$ 受体
比索洛尔	90	30	中等	10~12	50%肝脏代谢;肾脏清除	$\beta_1$ 受体
卡维地洛	25	98	中等	6~10	主要肝脏代谢;粪便排泄	$\alpha_1 + \beta_1 + \beta_2$ 受体

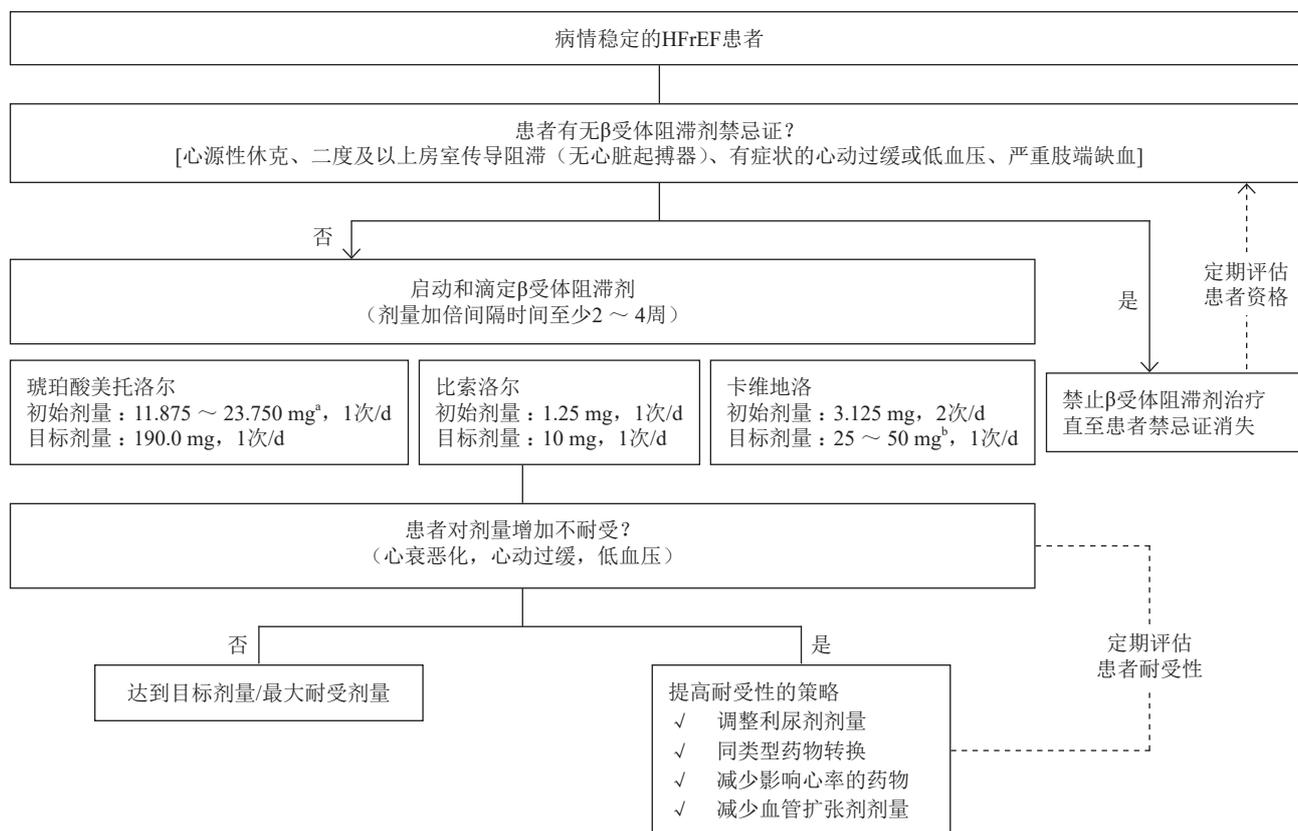


图3 HFrEF患者β受体阻滞剂应用方法

注：HFrEF：射血分数降低的心衰；<sup>a</sup>：纽约心脏协会（NYHA）心功能Ⅱ～Ⅲ级患者推荐起始剂量为23.75 mg，NYHA心功能Ⅳ级患者推荐起始剂量为11.875 mg；<sup>b</sup>：体重≤85 kg，推荐目标剂量为25 mg，2次/d；体重>85 kg，推荐目标剂量为50 mg，2次/d

（4）无力：应用β受体阻滞剂可伴无力，多数可于数周内自动缓解，某些患者症状较严重而需减量。如无力伴外周低灌注，则需停用β受体阻滞剂，稍后再重新应用，或改用其他β受体阻滞剂。但心衰患者出现无力是多因素的，应注意考虑其他原因造成的疲劳，包括睡眠呼吸暂停、利尿过度、抑郁等。

（5）其他：β受体阻滞剂还可引起外周血管痉挛导致外周肢体发冷，掩盖低血糖反应。

4.5 醛固酮受体拮抗剂 醛固酮对心肌重构，特别是促进心肌细胞外基质纤维增生的影响是独立和叠加于Ang II的。心衰患者的醛固酮生成及活化增加，且与心衰严重程度成正比。使用ACEI可以降低循环中醛固酮的水平，然而长期应用（3个月以上）ACEI后，醛固酮水平却不能保持稳定、持续地降低，即出现“醛固酮逃逸现象”。而醛固酮受体拮抗剂则具有防止心肌纤维化与心室重塑、抗心律失常作用，从而发挥心血管保护作用，降低慢性心衰患者病死率。因此，如能在ACEI基础上加用醛固酮受

体拮抗剂，进一步抑制醛固酮的有害作用，对心衰患者有益。

目前上市的醛固酮受体拮抗剂只有螺内酯和依普利酮两种，而依普利酮目前在国内暂缺。螺内酯化学结构与醛固酮类似，在远曲小管和集合管皮质部发挥竞争作用，干扰钠离子重吸收，促进钠或氯离子排出而产生利尿作用，同时使钾离子排出减少，故作为保钾利尿剂用于临床。醛固酮受体拮抗剂药代动力学特征见表11。

表11 醛固酮受体拮抗剂药代动力学

药物名称	生物利用度 (%)	血浆蛋白结合率 (%)	半衰期 (h)	代谢途径
螺内酯	90	90	1.3	活性药物代谢途径广泛
依普利酮	69	50	3~5	细胞色素P450 3A4

RALES研究证实，NYHA心功能分级Ⅲ～Ⅳ级、LVEF < 35%的慢性心衰患者，在标准心衰治疗基础上加用螺内酯可使死亡风险降低30%，心衰住院（2年）风险降低35%。EPHESUS研究证实，AMI 3～14 d以内、NYHA心功能分级Ⅲ～Ⅳ级、

LVEF < 40%的患者,应用依普利酮可使全因死亡率相对危险度降低15%,心源性猝死降低21%,心血管病死率和因心衰再住院率降低13%。亚组分析结果提示,在AMI后3~7 d内早期应用依普利酮的临床获益更大。EMPHASIS-HF研究纳入年龄≥55岁NYHA心功能分级II级的慢性收缩性心衰患者,LVEF < 30% (或LVEF ≤ 35%且QRS波时限>130 ms),结果提示,依普利酮显著降低心血管死亡率或因心衰住院率(27%)、全因死亡率(24%)及再住院率(23%)。

4.5.1 适应证 LVEF ≤ 35%、使用ACEI/ARB/ARNI和β受体阻滞剂治疗后仍有症状的HFrEF患者(I类,A级);AMI后且LVEF ≤ 40%,有心衰症状或合并糖尿病者(I类,B级)。

4.5.2 禁忌证 ①肌酐水平 > 221 mmol/L (2.5 mg/dl) 或eGFR < 30 ml/(min·1.73m<sup>2</sup>); ②血钾浓度 > 5.0 mmol/L; ③妊娠女性。

4.5.3 应用方法 螺内酯:初始剂量为10~20 mg,1次/d,至少观察2周后再加量,目标剂量为20~40 mg,1次/d,常用剂量为20 mg,1次/d。依普利酮:初始剂量为25 mg,1次/d,目标剂量为50 mg,1次/d。通常将醛固酮受体拮抗剂应与袢利尿剂合用,避免同时补钾及食用高钾食物(应注意市售的低钠盐中加有氯化钾),除非有低钾血症。使用醛固酮受体拮抗剂治疗后3 d和1周应监测血钾和肾功能,前3个月每个月监测1次,以后每3个月监测1次。

4.5.4 不良反应 主要是肾功能恶化和高血钾,如血钾浓度 > 5.5 mmol/L或eGFR < 30 ml/(min·1.73m<sup>2</sup>)应减量并密切观察,血钾浓度 > 6.0 mmol/L或eGFR < 20 ml/(min·1.73m<sup>2</sup>)应停用。螺内酯可引起男性乳房疼痛或乳腺增生症(10%),为可逆性,停药后消失。

4.6 伊伐布雷定 伊伐布雷定是心脏窦房结起搏电流(I<sub>f</sub>)的特异性抑制剂,以剂量依赖性方式抑制I<sub>f</sub>电流,降低窦房结发放冲动的频率,减慢心率,而对心内传导、心肌收缩力或心室复极化无影响。

SHIFT研究纳入了6588例NYHA心功能分级II~IV级、窦性心率≥70次/min、LVEF ≤ 35%的心衰患者,基础治疗为利尿剂、地高辛、ACEI(或

ARB)、β受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂。伊伐布雷定组患者心血管死亡和心衰恶化住院的相对风险降低18%,患者左心室功能和生活质量均显著改善。SHIFT研究中国亚组结果显示,联合伊伐布雷定平均治疗15个月,心血管死亡或心衰住院风险降低44%。OPTIMIZE研究显示,心衰患者在出院后2~3个月(心衰住院患者出院后2~3个月内病死率和再住院率高达15%和30%,因此将出院后早期心血管事件高发的这一时期称为心衰易损期),联合应用伊伐布雷定可减少心血管事件及30 d内因心衰再住院,同时还有利于β受体阻滞剂剂量上调。

4.6.1 适应证 窦性心率的NYHA心功能分级II~IV级HFrEF患者,LVEF ≤ 35%,合并下列情况之一可加用伊伐布雷定:①已使用ACEI/ARB/ARNI、β受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂,β受体阻滞剂已达到推荐剂量或最大耐受剂量,心率仍然≥70次/min(IIa类,B级);②心率≥70次/min,对β受体阻滞剂不能耐受或禁忌者(IIa类,C级)。

4.6.2 禁忌证 ①病态窦房结综合征、窦房传导阻滞、二度及以上房室传导阻滞;②治疗前静息心率低于60次/min;③重度肝功能不全;④血压 < 90/50 mmHg;⑤急性失代偿性心衰。

4.6.3 应用方法 起始剂量为2.5 mg,2次/d,治疗2周后,根据心率调整剂量,每次剂量增加2.5 mg,使患者的静息心率控制在60次/min左右,不宜低于55次/min,最大剂量为7.5 mg,2次/d。老年、伴有室内传导障碍的患者起始剂量应小。应监测静息心率,必要时可考虑行心电图、动态心电监测,尤其对心率较慢、伴有室内传导障碍的患者。因低钾血症和心动过缓合并存在是心衰患者发生严重心律失常的易感因素,先天性长QT综合征或已使用延长QT间期药物的患者应避免使用。避免与强效CYP3A4抑制剂(如唑类抗真菌药、大环内酯类抗生素、HIV蛋白酶抑制剂)合用。

因食物导致该药吸收延迟约1 h,并使血浆浓度增加20%~30%,建议早、晚进餐时服用,并避免同时服用西柚汁。还应注意监测有无房颤的发生,伊伐布雷定对房颤时的心室率控制无效,若患者变为持续性房颤后,应停用伊伐布雷定。

4.6.4 不良反应 最常见的不良反应为光幻症,表现为视野局部区域出现短暂的亮度增强,也可为光环、图像分解、彩色亮光或多重图像。一般为轻度至中度,多发生于治疗开始的2个月内,其中绝大部分可于治疗期间消失。若发生视觉功能恶化时,应考虑停药。其他不良反应还包括心动过缓,若心率低于50次/min或出现与心动过缓有关的症状(头晕、疲劳),应停用或减少剂量。

4.7 洋地黄类药物 洋地黄类药物是 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP酶抑制剂,其作用机制为:①抑制衰竭心肌细胞膜 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP酶,使细胞内 $\text{Na}^+$ 水平升高,促进 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换,提高细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 水平,发挥正性肌力作用;②抑制副交感传入神经的 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP酶,增强副交感神经活性,降低交感神经兴奋性,延缓房室传导,降低房颤患者的心室率;③抑制肾脏的 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP酶,使肾脏分泌肾素减少。目前认为其有益作用可能是通过抑制神经内分泌系统的过度激活,发挥治疗心衰的作用。

地高辛是口服洋地黄制剂,口服后经小肠吸收,2~3 h血清浓度达高峰,4~8 h达最大效应,85%以原型经肾脏清除,半衰期为36 h,连续口服相同剂量经5个半衰期(约7 d)后血清浓度可达稳态。

研究(PROVED、RADIANCE及DIG)显示,地高辛可改善心衰患者的症状和运动耐量。荟萃分析显示,心衰患者长期使用地高辛治疗对病死率的影响是中性的,但可降低住院风险。ARISTOTLE研究显示,房颤患者服用地高辛后,死亡风险与血清地高辛浓度独立相关,浓度 $\geq 1.2 \mu\text{g/L}$ 患者的死亡风险最高,无论是否伴心衰,启动地高辛治疗与房颤患者的病死率独立相关。

4.7.1 适应证 应用利尿剂、ACEI/ARB/ARNI、 $\beta$ 受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂仍持续有症状的HFrEF患者(IIa类,B级)。

4.7.2 禁忌证 ①病态窦房结综合征和二度及以上房室传导阻滞患者,除非已安置永久性心脏起搏器;②心肌梗死急性期( $< 24 \text{ h}$ ),尤其是有进行性心肌缺血者;③预激综合征伴房颤或心房扑动;④梗阻性肥厚型心肌病。

4.7.3 应用方法 地高辛0.125~0.25 mg/d,老年、

肾功能受损者、低体重患者可给予0.125 mg,1次/d或隔日1次,应监测地高辛血药浓度,建议维持在0.5~0.9  $\mu\text{g/L}$ 。

影响地高辛血药浓度的因素很多,包括剂量、年龄、性别(女性更应谨慎使用)、体重、肾功能、应用利尿剂、联用其他可影响地高辛血药浓度的药物(如胺碘酮)等。心肌缺血抑制 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP酶的活性,增加心肌组织对地高辛的敏感性,使血清地高辛浓度升高。冠心病心肌缺血患者应选择较低的初始剂量(较常规剂量减少25%~50%)。因此,使用地高辛时,必须个体化,考虑上述因素。NYHA心功能分级I级患者不宜使用地高辛。已使用地高辛者不宜轻易停用。已服用地高辛但尚未使用ACEI/ARB、 $\beta$ 受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂的患者,待上述药物逐渐加量后,无心衰症状,窦性心律、收缩功能改善后,可停用地高辛。

与能抑制窦房结或房室结功能的药物(如胺碘酮、 $\beta$ 受体阻滞剂)联用时须严密监测心率。奎尼丁、维拉帕米、胺碘酮、普罗帕酮、克拉霉素、伊曲康唑、环孢霉素、红霉素等与地高辛联用时,可增加地高辛血药浓度,且增加药物中毒风险,此时地高辛宜减量。

4.7.4 不良反应 ①心律失常:最常见为室性期前收缩,快速性房性心律失常伴传导阻滞是洋地黄中毒的特征性表现;②胃肠道症状(厌食、恶心和呕吐);③神经精神症状(视觉异常、定向力障碍、昏睡及精神错乱)。不良反应常出现于血清地高辛药物浓度 $> 2.0 \text{ ng/ml}$ 时,也见于地高辛水平较低时,如低钾、低镁、心肌缺血、甲状腺功能减退。当血清地高辛药物浓度升高时,应了解血样采集的时间,采样时间在末次服药6 h内,检测值反映地高辛的分布相,该值升高未必提示地高辛中毒。如血样检测时间在末次服药8 h后,建议减少地高辛剂量。

临床怀疑地高辛中毒时处理措施如下:①应立即停用地高辛;②纠正低钾血症和低镁血症,应予口服或静脉补钾,即使患者血钾水平在正常范围,除非患者是高钾血症或合并高度房室传导阻滞,补钾时也应监测血钾浓度;③出现室性快速性心律失常,尤其是存在血流动力学障碍时,可考虑使用对

房室传导影响最小的利多卡因或苯妥英钠；④出现缓慢性心律失常，无症状者可密切观察；有症状者可给予阿托品，必要时临时起搏；⑤电复律可诱发致命性心律失常，应尽量避免；⑥血液透析不能清除体内的地高辛；⑦地高辛中毒纠正后，建议仔细分析中毒原因，慎重选择剂量和血药浓度监测方案，避免再次发生中毒。

4.8 中药 药物是慢性心衰治疗的基础，慢性心衰亦为中药治疗的优势病种之一。在西药常规治疗基础上，合理加用中药治疗不仅有助于改善慢性心衰患者的临床症状，增强活动耐量，提高生活质量，甚至可改善部分患者的长期预后，为慢性心衰患者

的治疗提供新的途径与选择。

中医学认为慢性心衰属于本虚标实之证。本虚以气虚为主，日久可发展为气阴两虚、阳气亏虚、阴阳两虚；标实以血瘀为主，常兼痰浊、水饮等。气虚血瘀作为心衰的基本证候，可以贯穿整个心衰病程。本虚是心衰的基本要素，决定了心衰的发展趋势；标实是心衰的变动因素，影响心衰的病情变化；本虚和标实的消长决定了心衰发展演变，在慢性心衰的不同阶段出现不同的证候类型。

4.8.1 辨证分型 慢性心衰常见的中医证型有气虚血瘀证、气阴两虚证、阳虚水泛证、痰饮阻肺证、心阳亡脱证（图4）。

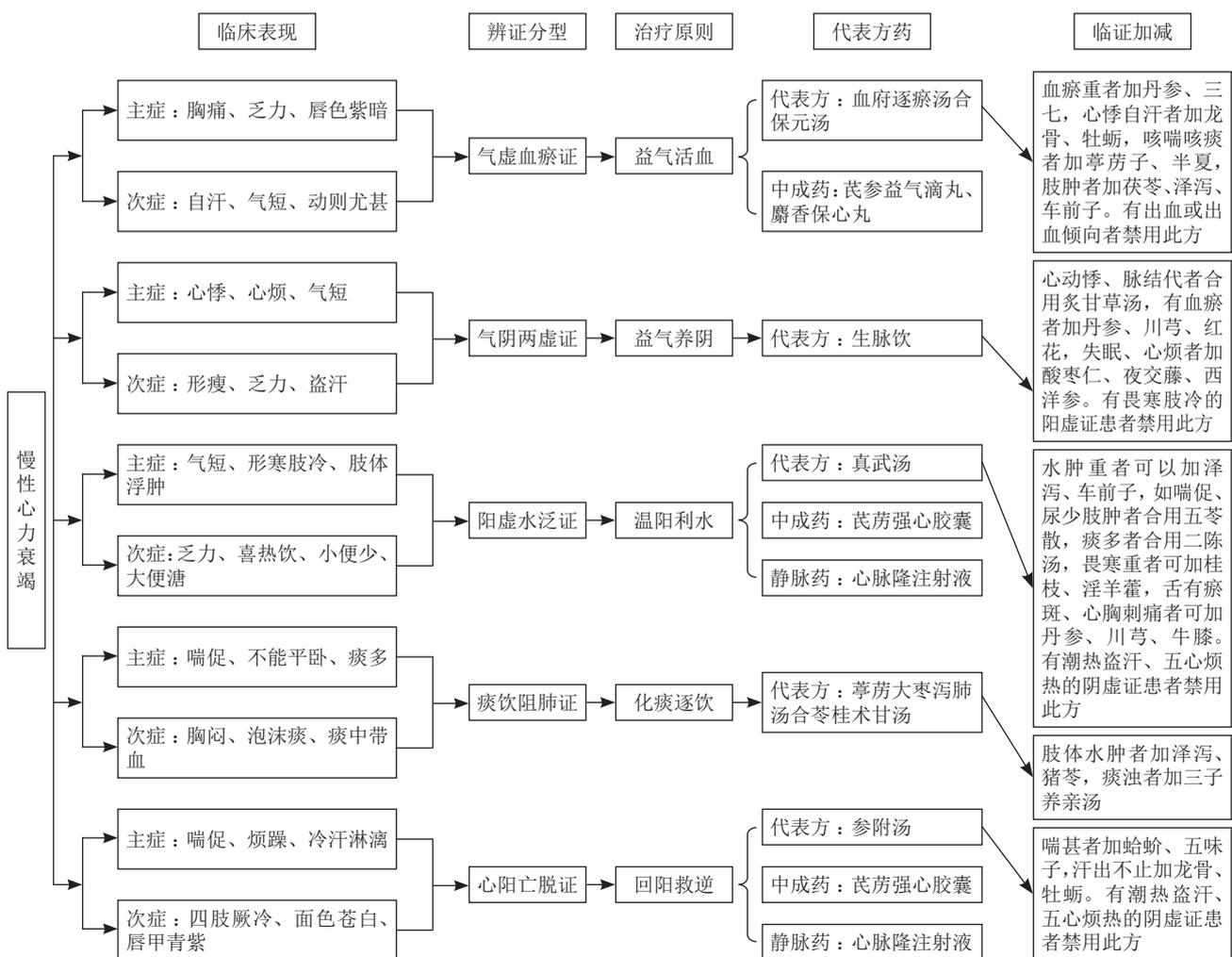


图4 慢性心力衰竭中医辨证论治流程图

气虚血瘀证多以胸痛、乏力、唇色紫暗为主要症状，兼有自汗、气短、动则尤甚、面色黧黑的临床表现。舌脉：舌青紫、有瘀斑及瘀点，脉沉无力

或细涩。

气阴两虚证多以心悸、心烦、气短为主要症状，兼有形瘦乏力、失眠盗汗、干咳少痰、口渴喜饮的

临床表现。舌脉：舌色淡少苔或色红少苔，脉细数无力。

阳虚水泛证多以气短、形寒肢冷、肢体浮肿为主要症状，兼有乏力、喜热饮、小便少、大便溏的临床表现。舌脉：舌淡白、胖大湿润、可有齿痕，脉沉。

痰饮阻肺证多以喘促、不能平卧、痰多为主要症状，兼有胸闷、泡沫痰、痰中带血的临床表现。舌脉：舌青紫、苔白厚腻，脉弦或滑。

心阳亡脱证可见于慢性心衰的急性发作，多以喘促、烦躁、冷汗淋漓为主要症状，兼有四肢厥冷、面色苍白、唇甲青紫的临床表现。舌脉：舌淡胖，脉微或浮数无根。

4.8.2 分期治疗 慢性心衰在现代医学中分为A、B、C、D 4期，从心衰的高危原发病进展为结构性心脏病，至出现心衰症状，直至难治性终末期心衰。不同阶段患者的临床表现和病理特征不尽相同，中医可以据此进行辨证论治，改善患者预后，提高生活质量，对慢性心衰的防治具有积极作用。

A期：以治疗原发病为主。对原发病进行辨证论治，减少心衰的危险因素，防止心衰的发生。针对缺血性心脏病气虚血瘀型，芪参益气滴丸、麝香保心丸在此阶段即可应用。

B期：在治疗原发疾病的同时，对已有结构性心脏病进行辨证治疗。部分患者会出现轻度心悸、气短、乏力的临床表现，可以按心气虚证给予相应治疗，可选用保元汤。此外，现代研究表明，一些中成药具有潜在的防止或逆转心室重构的作用，如芪蒡强心胶囊、芪参益气滴丸、麝香保心丸。

C、D期：慢性心衰常见证型多集中在此阶段，如气虚血瘀证、气阴两虚证、阳虚水泛证、痰饮阻肺证、心阳亡脱证。具体方药应用如下：

气虚血瘀证可用血府逐瘀汤合保元汤加减，如血瘀重者加丹参、三七，心悸自汗者加龙骨、牡蛎，咳喘咳痰者加葶苈子、半夏，肢肿者加茯苓、泽泻、车前子。有出血或出血倾向的患者禁用此方。中成药亦可选用芪参益气滴丸、麝香保心丸等。

气阴两虚证可用生脉饮加减，如心动悸、脉结代者合用炙甘草汤，有血瘀者加丹参、川芎、红花，

失眠、心烦者加酸枣仁、夜交藤、西洋参。有畏寒肢冷的阳虚证患者禁用此方。

阳虚水泛证可用真武汤加减，如水肿重者可以加泽泻、车前子，如喘促、尿少肢肿者合用五苓散，痰多者合用二陈汤，畏寒重者可加桂枝、淫羊藿，舌有瘀斑、心胸刺痛者可加丹参、川芎、牛膝。有潮热盗汗、五心烦热的阴虚证患者禁用此方。芪蒡强心胶囊具有益气温阳、活血通络、利水消肿的功效，多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验结果显示，在标准抗心衰治疗基础上加用芪蒡强心胶囊（4粒，每日3次，共12周）可显著降低慢性心衰患者（NYHA心功能分级II~IV级）的NT-proBNP水平，还可显著改善患者心功能和生活质量，提高LVEF和6 min步行距离，适用于慢性心衰（NYHA心功能分级II~IV级）患者；特别是中医辨证阳虚水泛证患者更为适用。亦可选用心脉隆注射液等。

痰饮阻肺证可用葶苈大枣泻肺汤合苓桂术甘汤加减，如肢体水肿者加泽泻、猪苓，痰浊盛者加三子养亲汤。

心阳亡脱证可用参附汤加减，如喘甚者加蛤蚧、五味子，汗出不止加龙骨、牡蛎。有潮热盗汗、五心烦热的阴虚证患者禁用此方。中成药亦可选用芪蒡强心胶囊、心脉隆注射液等。

常用中成药的使用方法见表12。

表12 常用中成药的使用方法

中成药	用法
芪参益气滴丸	口服：0.5 g/次，3次/d，口服，4周为1个疗程或遵医嘱
麝香保心丸	口服：1~2丸/次，3次/d，口服，或症状发作时服用或遵医嘱
芪蒡强心胶囊	口服：4粒/次，3次/d，4周为1个疗程或遵医嘱
心脉隆注射液	静脉滴注：每次5 mg/kg，加5%葡萄糖注射液或生理盐水200 ml，滴速为20~40滴/min（为1~2 ml/min）；若静脉泵入时，5%葡萄糖注射液或生理盐水稀释至50 ml，泵入速度为15~30 ml/h。2次/d，2次间隔6 h以上，5 d为1个疗程，根据病情可以应用1~3个疗程（使用前需皮试，连续使用2个疗程后是否继续使用应做详细的临床评估）

4.8.3 中西药相互作用 慢性心衰患者中西药联合应用可能会出现药效增强、减弱及不良反应的增加，因此在中西医结合治疗慢性心衰时需要充分考虑药物间的相互作用。常用治疗心衰的中药药理作用及其与西药联用可能出现的相互作用见表13。

表13 中西药配伍效应一览表

常用中药	现代药理作用	与西药配伍效应
人参	强心	增强地高辛作用 减弱华法林作用
丹参	强心 抗凝 扩冠	增强地高辛作用 增强华法林作用 增强硝酸酯类药物作用
附子	强心	增强地高辛作用
桃仁	抗凝	增强华法林作用
川芎	抗凝	增强华法林作用
当归	抗心律失常	对抗地高辛所致心律失常
桂枝	利尿	增强利尿剂作用
麻黄	强心	增加地高辛的心脏毒性 减弱 $\beta$ 受体阻滞剂的作用
黄芪	利尿	增强利尿剂作用
肉桂	抗血小板聚集	增强阿司匹林作用
猪苓	利尿	增强利尿剂作用
木通	强心	增强地高辛作用
	利尿	增强利尿剂作用
茯苓	利尿	增强利尿剂作用
山楂	扩张血管	增强硝酸酯类药物作用 增强钙通道阻滞剂作用

4.9 改善能量代谢药物 心肌细胞能量代谢障碍在心衰的发生和发展中发挥一定作用。能量代谢治疗是药物在不改变心率、血压及冠状动脉血流的前提下,通过改善心肌细胞的能量代谢过程,使心肌细胞获得更多的能量物质,来满足保存细胞完整性、实现其生理功能需要的一种治疗方法。与传统治疗方法不同,能量代谢治疗主要是促进人体自身产生更多的能源,同时消除代谢产物的不良影响,是对传统治疗的补充与完善。能量代谢过程中的3个环节是能量代谢治疗的关键点,分别为调节底物利用、刺激氧化磷酸化及促进三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)转运和利用。改善能量代谢的药物在心衰治疗方面进行了有益的探索,但尚缺少大样本的前瞻性研究,常用药物有以下几种:

4.9.1 曲美他嗪 曲美他嗪属于抗缺血性药物,可抑制长链线粒体3-酮酰辅酶A硫代酶活性,减少脂肪酸吸收和氧化,促进葡萄糖有氧化,进而提高心衰患者的能量代谢效率。另外,曲美他嗪可通过增强丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)活性来促进葡萄糖有氧化,使糖酵解途径中的丙酮酸进入有氧化途径,继而改善心肌细胞的能量代谢。对缺血性心衰患者,曲美他嗪可通过恢复血管内皮依赖性舒张功能、下调血浆炎症反应及心肌钙蛋白水平以减轻心肌损伤。冠心病合并心

衰患者应用曲美他嗪有助于改善其LVEF、NYHA心功能分级、运动耐量及生活质量,降低心血管再入院和远期死亡风险,故曲美他嗪可用于合并冠心病的HFrEF患者(IIb类, B级)。对于帕金森病、帕金森综合征、震颤以及其他相关的运动障碍和严重肾功能损害者,禁用曲美他嗪。

4.9.2 辅酶Q<sub>10</sub> 辅酶Q<sub>10</sub>直接参与氧化磷酸化及能量的生成,并具有抗氧自由基及膜稳定作用。其在电子传递链中氧化还原物质之间转移电子,以此产生穿过生物膜的电子梯度,通过这一过程促进氧化磷酸化及电子的主动转移,由此形成机体能量贮存的主要物质ATP,并通过减少心肌单磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)损失,提高ATP水平,减少钙离子流失,稳定细胞膜及维持钙离子通道完整。Q-SYMBIO研究入选了420例NYHA心功能分级III或IV级的心衰患者,当时均正在接受标准的心衰药物治疗,将其随机分为辅酶Q<sub>10</sub>组(100 mg, 3次/d, n = 202)和安慰剂组(n = 218)。治疗2年后,与安慰剂组相比,辅酶Q<sub>10</sub>组的主要不良心血管事件发生率(15% : 26%)、心血管病死率(9% : 16%)及全因死亡率(10% : 18%)均更低,并改善NYHA心功能分级。用法:辅酶Q<sub>10</sub> ≥ 20 mg, 3次/d。

4.9.3 辅酶 I (NAD<sup>+</sup>) 心血管疾病过程中伴随辅酶 I (NAD<sup>+</sup>) 代谢失衡。研究表明,补充辅酶 I (NAD<sup>+</sup>) 可特异性提升组蛋白去乙酰化酶Sirtuins活性,对组蛋白进行去乙酰化修饰及由此产生的染色质重构与基因转录调控作用(即表观遗传调控作用),抑制心肌凋亡、纤维化、心肌肥大和恢复线粒体稳态,全面抑制心肌重构进程,有效改善心功能,延缓疾病进展。可用于治疗冠心病、心肌炎。

4.9.4 左卡尼汀 左卡尼汀又称左旋肉毒碱,属维生素类生理活性物质,是哺乳动物能量代谢中必需的体内天然物质。左卡尼汀早期在临床上较广泛地用于治疗血液透析后肉碱缺乏症。研究显示,大剂量左卡尼汀可改善合并严重心脏病的血液透析患者心衰、心律失常、缺血症状及心功能,帮助患者更好地耐受血液透析治疗。

4.9.5 注射用磷酸肌酸钠 磷酸肌酸是参与细胞能量代谢的重要物质之一,在氧化代谢减慢时为能量

供给不足的心肌细胞提供ATP再合成的底物,临床上多将注射用磷酸肌酸钠用于治疗心肌损伤。

**4.9.6 雷诺嗪** 雷诺嗪结构与曲美他嗪类似,可减少脂肪酸氧化,提高葡萄糖有氧氧化和心肌PDH的活性,从而改变心肌能量供应,改善心功能。雷诺嗪还可用于冠心病心绞痛及心律失常的治疗。

**4.10 血管扩张剂** 硝酸酯类药物常被用于缓解心绞痛或呼吸困难症状,但治疗慢性心衰尚缺乏证据。在常规心衰治疗基础上合用硝酸酯类药物与胍屈嗪对重度心衰的非洲裔美国人有益(A-HeFT试验)。但尚无证据表明硝酸酯类药物和胍屈嗪可改善中国心衰患者的预后。对于有症状但无法使用ACEI、ARB或ARNI的HFrEF患者,也可考虑合用硝酸酯类药物与胍屈嗪。

**4.11 抗血栓药物** 慢性心衰患者的血栓栓塞事件发生率较低,为每年1%~3%,一般无须常规抗血栓治疗。抗血小板药物在不伴有冠心病的心衰患者中获益不明确,且增加消化道出血风险(尤其是老年人),不建议常规使用。尚无证据显示华法林能使慢性心衰(不伴房颤)患者获益(与安慰剂或阿司匹林相比)。如心衰患者伴发房颤、冠心病等基础疾病或血栓栓塞高危因素时,则视具体情况应用抗血栓药物(参见相关指南)。

**4.12 心衰患者应避免使用或慎用的药物**

**4.12.1  $\alpha$ 肾上腺素能受体拮抗剂  $\alpha$ 受体拮抗剂** (如多沙唑嗪和哌唑嗪)会导致低血压和水钠潴留,HFrEF患者应慎用。

**4.12.2 抗心律失常药物** 大部分抗心律失常药物有负性肌力作用,其可导致心衰恶化。抗心律失常药物还有促心律失常作用,特别是I类抗心律失常药物,应避免使用。合并室上性或室性心律失常的HFrEF患者可用胺碘酮,但禁用决奈达隆,因其增加中重度心衰患者的病死率。

**4.12.3 CCB** 心衰患者合并严重高血压或心绞痛时,可使用氨氯地平和非洛地平,但需注意引起腿部水肿的可能。大多数的CCB(除氨氯地平和非洛地平外)有负性肌力作用,会引起心衰失代偿和病死率增加,应避免使用。

**4.12.4 非甾体抗炎药或COX-2抑制剂** 非甾体抗

炎药或COX-2抑制剂会增加心衰恶化和心衰住院的风险,心衰患者应避免使用。非甾体抗炎药通过收缩血管,引起心衰症状的恶化,还可引起肾功能损害,增加ACEI、ARB或醛固酮受体拮抗剂引起肾功能下降的风险。

**4.12.5 糖皮质激素** 糖皮质激素可引起水钠潴留,使用前应权衡用药的获益和水钠潴留不利作用。

**4.12.6 西洛他唑** 西洛他唑是有扩张动脉血管作用的磷酸二酯酶抑制剂,用于间歇性跛行的治疗。因其他磷酸二酯酶抑制剂的研究显示此类药物会增加充血性心衰患者的病死率,建议心衰患者避免使用。

**4.12.7 口服降糖药** 噻唑烷二酮类(罗格列酮和吡格列酮)可引起水钠潴留,避免用于充血性心衰患者。

**4.13 慢性HFrEF的治疗流程** 初诊HFrEF患者的治疗流程见图5。

(1)所有新诊断的HFrEF患者应尽早使用ACEI/ARB和 $\beta$ 受体阻滞剂(除非有禁忌证或不能耐受),有淤血症状和(或)体征的心衰患者应先使用利尿剂以减轻液体潴留。先用 $\beta$ 受体阻滞剂和先用ACEI/ARB并无区别。当患者处于淤血状态时,ACEI/ARB耐受性更好;若患者无明显水肿而静息心率较快时, $\beta$ 受体阻滞剂耐受性更好。部分HFrEF患者可同时给予小剂量 $\beta$ 受体阻滞剂和ACEI/ARB。两药合用后可交替和逐步递增剂量,分别达到各自的目标剂量或最大耐受剂量。

(2)患者接受上述治疗后应进行临床评估,根据相应的临床情况选择以下治疗方法:①若仍有症状, $eGFR > 30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 、血钾浓度 $< 5.0 \text{ mmol/L}$ ,推荐加用醛固酮受体拮抗剂;②若仍有症状,血压能耐受,建议用ARNI代替ACEI/ARB;③若 $\beta$ 受体阻滞剂已达到目标剂量或最大耐受剂量,窦性心率 $\geq 70 \text{ 次}/\text{min}$ , $LVEF \leq 35\%$ ,可考虑加用伊伐布雷定;④若符合CRT/ICD的适应证,应予推荐。以上治疗方法可联合使用,不分先后。

若患者仍持续有症状,可考虑加用地高辛。经上述治疗后病情进展至终末期的心衰患者,根据病情选择心脏移植、姑息治疗、左心室辅助装置治疗。

在优化药物治疗过程中应根据用药指征（表14）合理选择药物及起始剂量，逐渐滴定至各自的目标剂

量或最大耐受剂量，以使患者最大获益，治疗中应注意监测患者症状、体征、肾功能及电解质等。

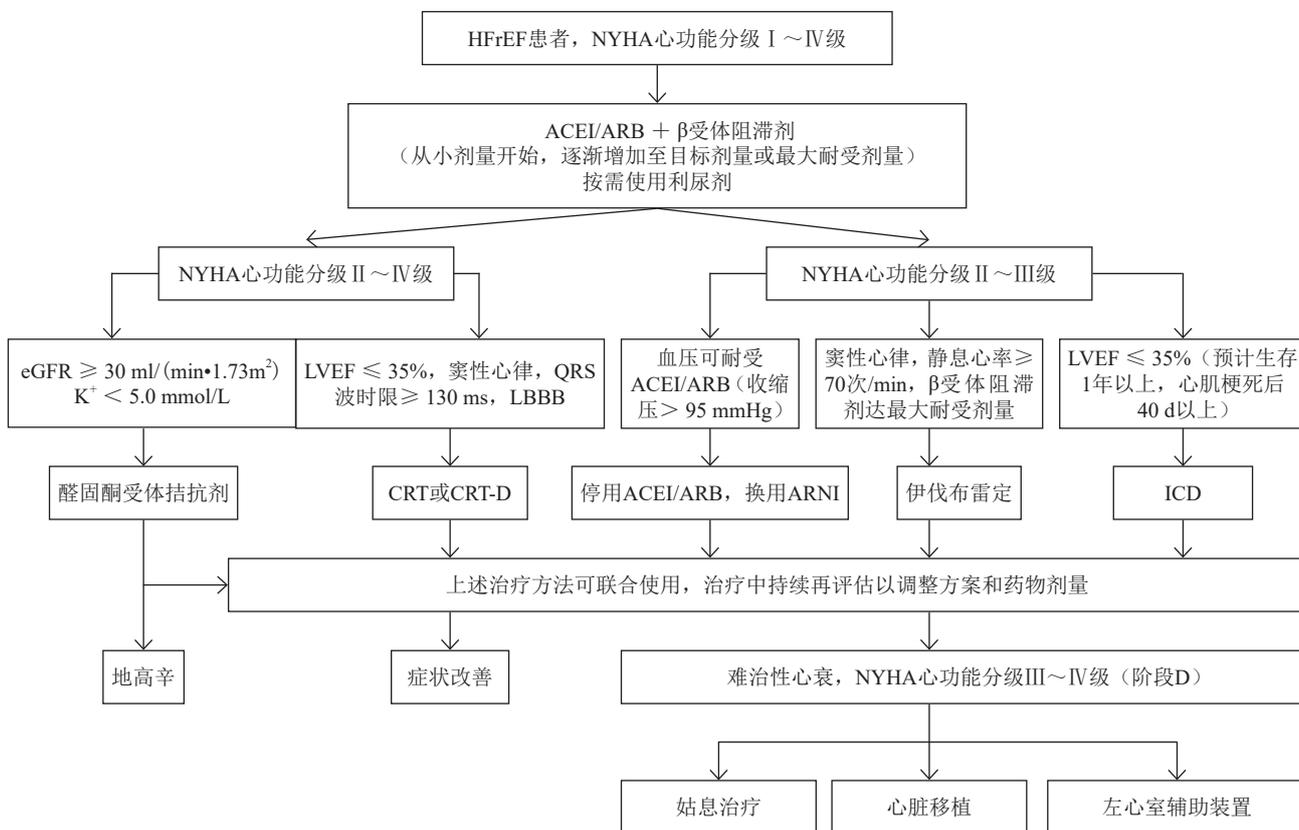


图5 初诊HFrEF患者的治疗流程

注：HFrEF：射血分数降低的心衰；ACEI：血管紧张素转化酶抑制剂；ARB：血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂；ARNI：血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂；CRT：心脏再同步化治疗；CRT-D：具有心脏转复除颤功能的CRT；eGFR：估算的肾小球滤过率；ICD：植入型心律转复除颤器；LBBB：左束支传导阻滞；LVEF：左心室射血分数；NYHA：纽约心脏协会

表14 慢性HFrEF患者药物治疗推荐

药物	推荐	推荐等级	证据质量
利尿剂	有液体滞留证据的心衰患者均应使用利尿剂	I	C
ACEI	所有HFrEF患者均应使用，除非有禁忌证或不能耐受	I	A
β受体阻滞剂	病情相对稳定的HFrEF患者均应使用，除非有禁忌证或不能耐受	I	A
醛固酮受体拮抗剂	LVEF ≤ 35%、使用ACEI/ARB/ARNI和β受体阻滞剂后仍有症状的慢性HFrEF患者	I	A
ARB	不能耐受ACEI的HFrEF患者推荐用ARB	I	A
ARNI	对于NYHA心功能分级Ⅱ～Ⅲ级，有症状的HFrEF患者，若能够耐受ACEI/ARB，推荐以ARNI替代ACEI/ARB，以进一步降低心衰的发病率及病死率	I	B
伊伐布雷定	LVEF ≤ 35%的窦性心律患者，已使用ACEI/ARB/ARNI、β受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂，β受体阻滞剂已达到推荐剂量或最大耐受剂量，心率仍 ≥ 70次/min	Ⅱa	B
地高辛	应用利尿剂、ACEI/ARB/ARNI、β受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂后，仍持续有症状的HFrEF患者	Ⅱa	C

注：HFrEF：射血分数降低的心衰；ACEI：血管紧张素转化酶抑制剂；ARB：血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂；ARNI：血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂；LVEF：左心室射血分数

### 5 射血分数保留的心力衰竭和射血分数中间值的心力衰竭的治疗

《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》根据LVEF

将心衰患者分为3类：HFpEF（LVEF ≥ 50%）、HFmrEF（LVEF 40% ~ 49%）、HFrEF（LVEF < 40%），其诊断标准见表1。HFpEF患者有着不同的基础心脏

病，如房颤、高血压、冠心病、肺动脉高压以及非心血管疾病合并症，如糖尿病、CKD、贫血、铁缺乏、COPD及肥胖。这些疾病往往是导致HFpEF患者住院和死亡的重要因素。故建议对HFpEF和HFmrEF患者进行心血管疾病和非心血管疾病合并症的筛查，并行相应的治疗，以改善症状及预后（I类，C级）。

HFpEF的临床研究（PEP-CHF、CHARM-Preserved、I-Preserve、J-DHF、TOPCAT等）均未能证实对HFrEF有效的药物如ACEI、ARB、 $\beta$ 受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂等可改善HFpEF患者的预后。因为缺乏足够的循证医学证据，目前尚无特别有效的治疗方案和药物，指南推荐有限。HFpEF患者的治疗主要针对症状、心血管基础疾病和合并症、心血管疾病危险因素，采取综合性治疗手段，治疗流程见图6。治疗的主要目的是减轻症状和改

善患者生活状态。

**5.1 利尿剂** 液体潴留是引起HFpEF患者心衰症状和体征的重要因素，利尿剂能够控制液体潴留、纠正充血、缓解肺淤血，从而改善HFpEF患者症状和心功能。有液体潴留和水肿的HFpEF和HFmrEF患者应使用利尿剂（I类，B级）。利尿剂剂量应合理，用量不足时液体潴留控制不充分；也不宜过度利尿，避免前负荷过度降低而致低血压和肾灌注不足。

### 5.2 基础疾病及合并症的治疗

**(1) 高血压：**高血压是HFpEF最重要和最常见的病因。有效控制血压可减少因心衰住院、心血管事件及降低病死率（I类，B级）。按照目前高血压指南，使患者血压控制在130/80 mmHg以下（I类，C级）。ALLHAT研究显示，高血压患者中，使用噻嗪利尿剂（氯噻酮）心衰的发生率较使用氨氯地平或赖诺普利低。降压药物优选ACEI、ARB、 $\beta$

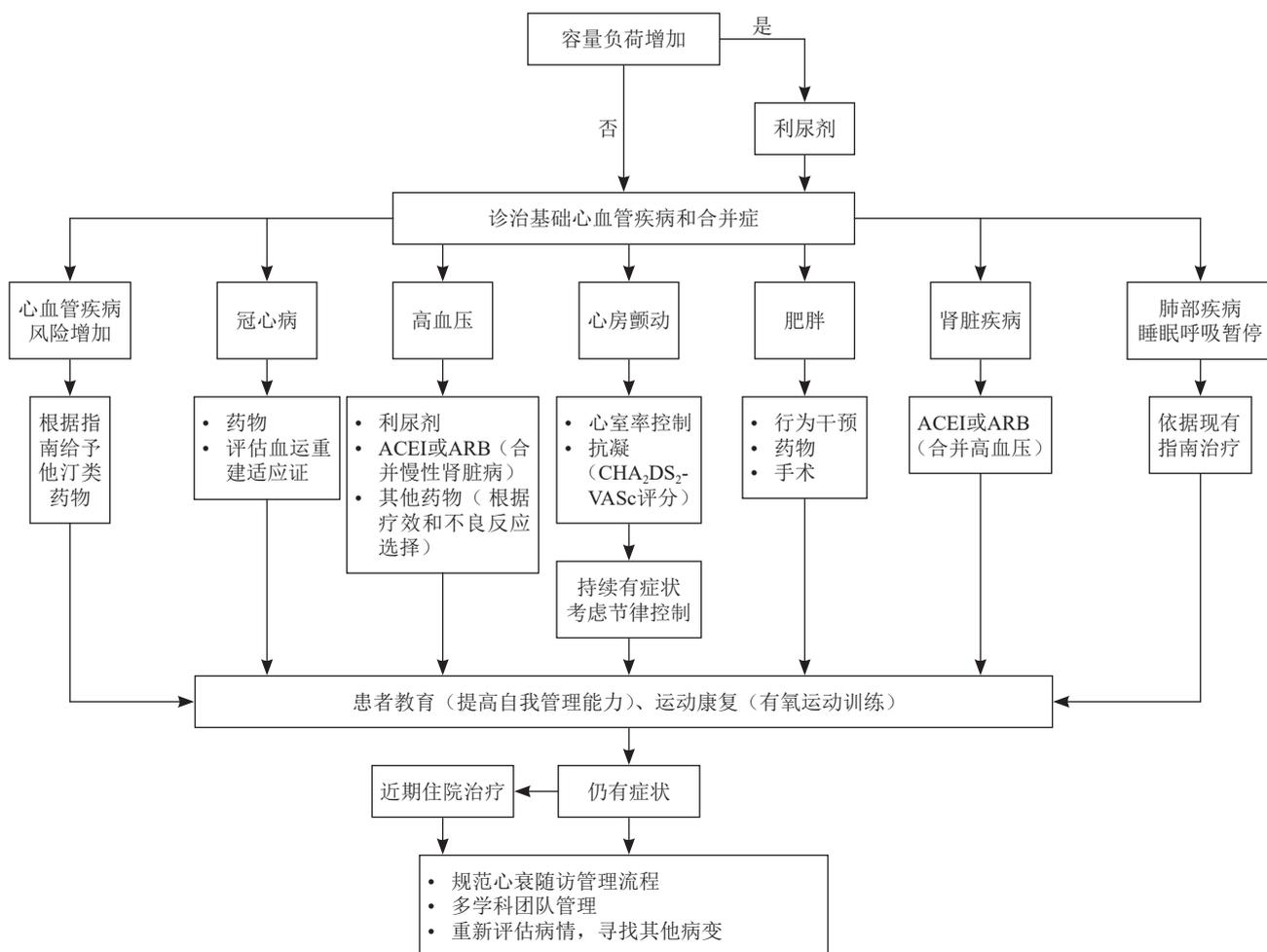


图6 HFpEF患者的治疗流程

注：ACEI：血管紧张素转化酶抑制剂；ARB：血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂；HFpEF：射血分数保留的心衰

受体阻滞剂(IIa类, C级), 有容量潴留症状和体征的HFpEF患者首选利尿剂控制血压。

(2) 冠心病: 心肌缺血可以损害心室的舒张功能, 合并冠心病的HFpEF患者应按冠心病相关指南进行治疗, 经规范的药物治疗后仍有心肌缺血症状或存在心肌缺血, 应考虑行冠状动脉血运重建术(IIa类, C级)。

(3) 房颤: 合并房颤的HFpEF患者根据相关指南进行房颤治疗, 可以改善心衰的症状(IIa类, C级)。房颤的治疗见“心力衰竭常见合并症的处理”中房颤部分。可使用 $\beta$ 受体阻滞剂或非二氢吡啶类CCB(地尔硫草或维拉帕米)控制慢性房颤患者的心室率。如有可能, 转复并维持窦性心律, 对患者有益。地高辛不能增加心肌的松弛性, 不推荐使用, 仅用于快速房性心律失常心室率的控制。

(4) 其他: 积极治疗糖尿病并控制血糖, 肥胖者需减轻体重。糖尿病的治疗见“心力衰竭常见合并症的处理”中糖尿病部分。

5.3 醛固酮受体拮抗剂 TOPCAT研究亚组分析提示, 螺内酯可减少HFpEF患者因心衰住院。对LVEF  $\geq 45\%$ 、BNP水平升高或1年内因心衰住院的HFpEF患者, 并且eGFR  $> 30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 、肌酐  $< 2.5 \text{ mg}/\text{dl}$ 、血钾  $< 5.0 \text{ mmol}/\text{L}$ , 可考虑使用醛固酮受体拮抗剂以降低住院风险(IIb类, B级)。使用中应该监测患者血钾和肾功能。

5.4 射血分数中间值的心衰 HFmrEF为心衰分类中新增的一类, 其临床特征、病理生理学特点及治疗策略还需进一步研究。HFmrEF占心衰的10%~20%, HFmrEF与HFpEF的临床表型不尽相同, 目前关于其临床特点、病理生理、治疗及预后的临床证据有限。HFmrEF在病因学、临床特点、影像学表现、合并症、治疗及预后等方面介于HFrEF与HFpEF之间。研究显示, HFmrEF中缺血性心脏病患者比率与HFrEF相似, 明显高于HFpEF患者。部分HFmrEF可转变为HFpEF或HFrEF, 从HFmrEF进展至HFrEF的患者预后劣于保持为HFmrEF或转变为HFpEF的患者。对一些随机对照试验的回顾性分析以及荟萃分析表明, ACEI/ARB、 $\beta$ 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂可能改善HFmrEF患者的预后。

## 6 急性心力衰竭的药物治疗

急性心衰是由多种病因引起的急性临床综合征。心衰症状和体征迅速发生或急性加重, 伴有血浆利钠肽水平升高, 常危及生命, 需要立即进行医疗干预, 通常需要紧急入院。急性心衰是年龄  $> 65$ 岁患者住院的主要原因, 其中15%~20%为新发心衰, 大部分则为原有慢性心衰的急性加重, 即急性失代偿性心衰。急性心衰预后很差, 住院病死率为3%, 6个月的再住院率约为50%, 5年病死率高达60%。急性心衰分为急性左心衰竭和急性右心衰竭, 前者最常见, 属本部分重点讨论范畴。急性左心衰竭是指急性发作或加重的心肌收缩力明显降低、舒张受限或心脏负荷加重, 造成急性心排量骤降、肺循环压力突然升高、周围循环阻力增加, 从而引起肺循环充血而出现急性肺淤血、肺水肿, 严重者表现为组织器官灌注不足的心源性休克。

对于急性心衰患者, 应积极查找病因和诱因。新发心衰的常见病因为急性心肌梗死和(或)损伤[如急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)、重症心肌炎等]和急性血流动力学障碍(如急性瓣膜关闭不全、高血压危象、心脏压塞)。慢性心衰急性失代偿常有1个或多个诱因, 如血压显著升高、ACS、心律失常、感染、治疗依从性差、急性肺栓塞、贫血、COPD急性加重、围术期、肾功能恶化、甲状腺功能异常、药物(如非甾体抗炎药、皮质激素、负性肌力药物)等。

6.1 急性心衰的诊断 应根据基础心血管疾病、诱因、临床表现(病史、症状和体征)以及各种检查结果(心电图、X线胸片、超声心动图、利钠肽)作出急性心衰的诊断, 并评估严重程度、分型及预后。

6.1.1 病史、症状及体征 急性心衰的临床表现是以肺淤血、体循环淤血以及组织器官低灌注为特征的各种症状及体征。大多数患者既往有心血管疾病及危险因素。既往心功能正常的患者出现不明原因的疲乏或运动耐力明显减低及心率增加15~20次/min, 可能是左心功能降低的最早期征兆。呼吸困难是急性心衰最主要的表现, 根据病情的严重程度表现为劳力性呼吸困难、夜间阵发性呼吸困难、端坐呼吸等。查体可发现心脏增大、舒张早期或中期奔马律、

P<sub>2</sub>亢进、肺部湿啰音、干啰音、体循环淤血体征(颈静脉充盈、肝颈静脉回流征阳性、下肢和骶部水肿、肝大、腹水)。

6.1.2 急性肺水肿 突发严重呼吸困难、端坐呼吸、烦躁不安,并有恐惧感,呼吸频率可达30~50次/min,咳嗽并咳出粉红色泡沫痰,心率快,心尖部常可闻及奔马律,两肺满布湿啰音和哮鸣音。

6.1.3 心源性休克 在血容量充足的情况下存在低血压(收缩压<90 mmHg),伴有组织低灌注的表现[(尿量<0.5 ml/(kg·h)、四肢湿冷、意识状态改变、血乳酸>2 mmol/L,代谢性酸中毒(pH<7.35)]。

## 6.2 急性心衰的评估

6.2.1 院前急救阶段 尽早进行无创监测,包括经皮脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO<sub>2</sub>)、血压、呼吸及连续心电监测。若SpO<sub>2</sub><90%,给予常规氧疗。呼吸窘迫者可给予无创通气。根据血压和(或)淤血程度决定应用血管扩张剂和(或)利尿剂。尽快转运至最近的大中型医院(具备心脏专科/心脏监护室/重症监护室)。

6.2.2 急诊室阶段 到达急诊科时,应及时启动查体、检查及治疗,尽快明确循环、呼吸是否稳定,必要时进行循环和(或)呼吸支持。迅速识别出需要紧急处理的临床情况,如ACS、高血压急症、严重心律失常、心脏急性机械并发症、急性肺栓塞,尽早给予相应处理。

## 6.3 辅助检查

6.3.1 常规检查 所有患者均需急查心电图、利钠肽、cTn、尿素氮(或尿素)、肌酐、电解质、血糖、全血细胞计数、肝功能、促甲状腺激素、D-二聚体、X线胸片(I类, C级)。利钠肽有助于急性心衰的诊断和鉴别诊断(I类, A级)。所有急性呼吸困难和疑似急性心衰患者均推荐检测血浆利钠肽水平(详见“心力衰竭的诊断和评估”中生物标志物部分)。血清中cTn水平可持续升高,为急性心衰的危险分层提供信息,有助于评估其严重程度和预后(详见“心力衰竭的诊断和评估”中生物标志物部分)。怀疑并存感染的患者,可检测降钙素原水平,指导抗生素治疗。

6.3.2 超声心动图和肺部超声 对于血流动力学不稳定的急性心衰患者,推荐立即进行超声心动图检查;对心脏结构和功能不明或临床怀疑自既往检查以来可能有变化的患者,推荐在48 h内进行超声心动图检查(I类, C级)。床旁胸部超声检查可发现肺间质水肿的征象。

6.3.3 动脉血气分析 血气分析视临床情况而定,不能通过指脉氧仪监测氧合情况,需要明确酸碱状态、CO<sub>2</sub>分压时可进行检测,尤其是伴有急性肺水肿、COPD者。心源性休克患者应行动脉血气分析(IIa类, C级)。

## 6.4 监测

6.4.1 无创监测 急性心衰患者需要严密监测血压、心率、心律、呼吸频率、SpO<sub>2</sub>,监测每日出入量及体重,每日评估心衰症状和体征变化(I类, C级)。根据病情严重程度及用药情况决定肝肾功能和电解质监测频率。出院前可检测利钠肽水平以评估预后。

6.4.2 血流动力学监测 血流动力学监测分为无创性和有创性两类。有创性血流动力学监测包括动脉内血压监测、肺动脉导管、脉搏波指示连续心排量(pulse indicator continuous cardiac output, PiCCO)等,主要适用于血流动力学不稳定、病情严重且治疗效果不理想的患者:①患者存在呼吸窘迫或低灌注,但临床上不能判断心内充盈压力情况(I类, C级);②急性心衰患者经治疗后仍持续有症状,伴有以下情况之一者:容量状态、灌注或肺血管阻力情况不明、持续低血压、肾功能进行性恶化、需血管活性药物维持血压、考虑机械辅助循环或心脏移植(IIa类, C级)。在二尖瓣狭窄、主动脉瓣反流、肺动脉闭塞病变以及左心室顺应性不良等情况下,肺毛细血管楔压往往不能准确反映左心室舒张末压。对于伴严重三尖瓣反流的患者,热稀释法测定心排量不可靠。注意避免导管相关并发症,如感染等。

6.5 急性心衰的分型和分级 根据是否存在淤血(分为“湿”和“干”)和外周组织低灌注情况(分为“暖”和“冷”)的临床表现,可将急性心衰分为4型:“干暖”“干冷”“湿暖”及“湿冷”,其中“湿暖”型最常见。大多数急性心衰患者表现为收

缩压正常或升高 (> 140 mmHg, 高血压性急性心衰), 仅少数(5% ~ 8%)患者表现为收缩压低(< 90 mmHg, 低血压性急性心衰)。低血压性急性心衰患者预后差, 尤其是同时存在低灌注时。AMI出现急性心衰时可应用Killip分级, 因其与患者的近期病死率相关。

**6.6 治疗原则** 急性心衰治疗目标: 稳定血流动力学状态, 纠正低氧, 维护脏器灌注和功能; 纠正急性心衰的病因和诱因, 预防血栓栓塞; 改善急性心衰症状; 避免急性心衰复发; 改善生活质量和远期预后。急性心衰治疗原则: 减轻心脏前后负荷, 改善心脏收缩和舒张功能, 积极治疗诱因和病因。

急性心衰危及生命, 对疑诊急性心衰的患者, 应尽量缩短确诊及开始治疗的时间, 在完善检查的同时即应开始药物和非药物治疗。在急性心衰的早期阶段, 如果患者存在心源性休克或呼吸衰竭, 需尽早提供循环支持和(或)通气支持。应迅速识别威胁生命的临床情况(ACS、高血压急症、心律失常、急性机械并发症、急性肺栓塞), 并给予相关指南推荐的针对性治疗。根据临床评估(如是否存

在淤血和低灌注), 选择最优化的治疗策略, 急性心衰早期治疗流程见图7。

**6.6.1 一般处理**

(1) 体位: 静息时明显呼吸困难者应取半卧位或端坐位, 双腿下垂以减少回心血量, 降低心脏前负荷。

(2) 吸氧: 无低氧血症的患者不应常规应用。适用于低氧血症和明显呼吸困难, 尤其指端血氧饱和度 < 90% 或氧分压 < 60 mmHg 的患者, 使患者动脉血氧饱和度 (arterial oxygen saturation, SaO<sub>2</sub>) ≥ 95% (伴COPD者SaO<sub>2</sub> > 90%) (I类, C级)。可采用不同方式: ①鼻导管吸氧, 低氧流量 (1 ~ 2 L/min) 开始, 如仅为低氧血症, 动脉血气分析未见CO<sub>2</sub>潴留, 可采用高流量给氧 (6 ~ 8 L/min)。②面罩吸氧, 适用于伴呼吸性碱中毒患者。③如果呼吸窘迫、呼吸性酸中毒和(或)低氧血症持续存在, 建议在无禁忌证的情况下优先使用无创正压通气 (non-invasive positive ventilation, NIPV) 行初始辅助通气 (IIa类, B级)。心源性肺水肿患者使用NIPV可降低气管插管的概率且可改善呼吸参数, 如呼吸困

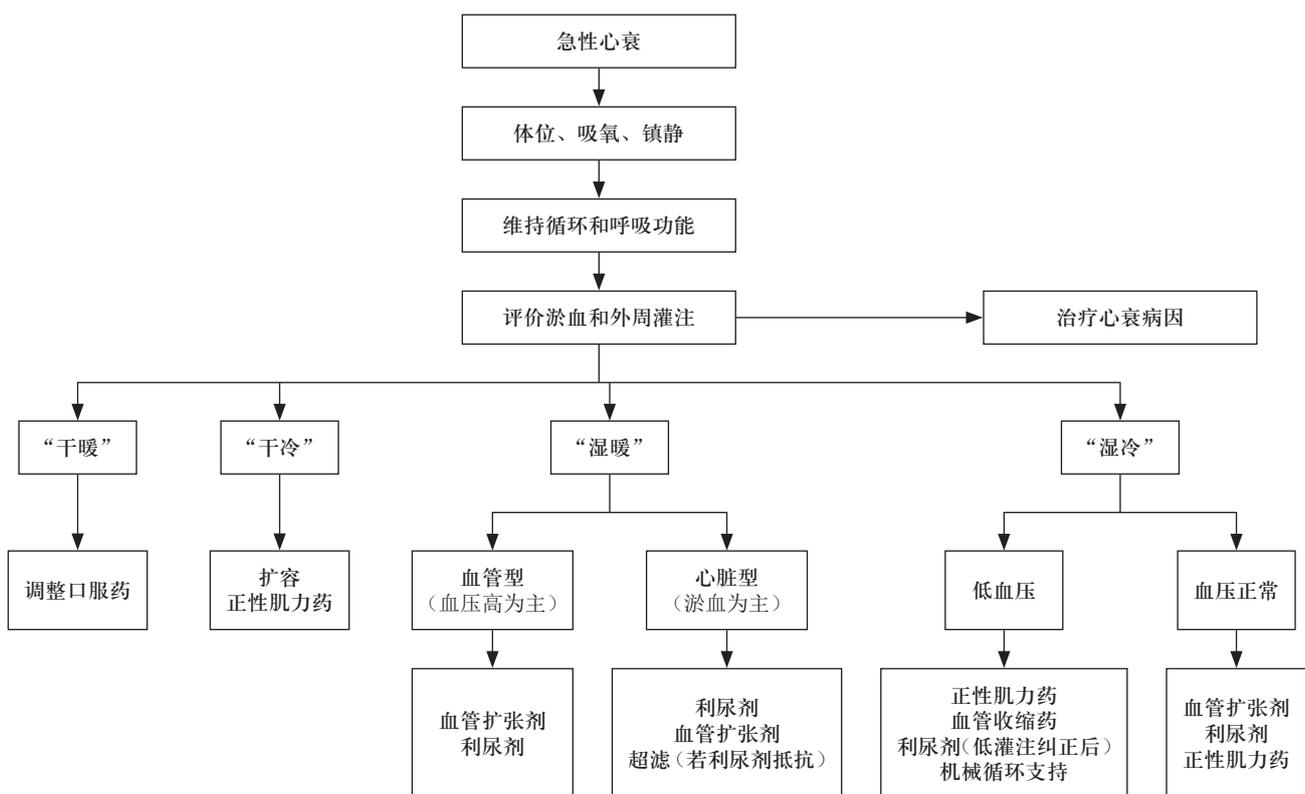


图7 急性左心衰竭治疗流程

难、高碳酸血症、酸中毒及心率,改善心功能乃至降低病死率。高碳酸血症患者可能对NIPV获益尤为明显。④呼吸衰竭患者NIPV治疗失败或不能耐受者或有治疗禁忌证时,应采用气管插管行常规机械通气。此类患者常使用呼气末正压通气来改善氧合。

(3) 镇静:阿片类药物如吗啡可缓解焦虑和呼吸困难(IIb类, B级),急性肺水肿患者慎用,应密切观察疗效和呼吸抑制的不良反应。伴明显和持续低血压、休克、意识障碍、COPD等患者禁用。苯二氮草类药物是较安全的抗焦虑药和镇静剂。

6.6.2 根据急性心衰临床分型确定治疗方案,同时治疗心衰病因。

(1) “干暖”:最轻的状态,机体容量状态和外周组织灌注尚可,只要调整口服药物即可。

(2) “干冷”:机体处于低血容量状态,出现外周组织低灌注,首先适当扩容,如低灌注仍无法纠正,可给予正性肌力药。

(3) “湿暖”:分为血管型和心脏型,前者由液体血管内再分布引起,高血压为主要表现,首选血管扩张剂,其次为利尿剂;后者由液体潴留引起,淤血为主要表现,首选利尿剂,其次为血管扩张剂,如利尿剂抵抗可行超滤治疗。

(4) “湿冷”:最危重的状态,提示机体容量负荷重且外周组织灌注差,如收缩压 $\geq 90$  mmHg,则给予血管扩张剂、利尿剂,若治疗效果欠佳,可考虑使用正性肌力药;如收缩压 $< 90$  mmHg,则首选正性肌力药,若无效可考虑使用血管收缩剂,当低灌注纠正后再使用利尿剂。对药物治疗无反应的患者,可行机械循环支持治疗。心源性休克患者应积极寻找病因,如由ACS引起,一旦确诊,应行直接急诊冠状动脉造影,争取行冠状动脉血运重建术。

6.6.3 容量管理 容量管理是急性心衰治疗中的关键环节之一。肺淤血、体循环淤血及水肿明显者,应严格限制饮水量和静脉输液速度。无明显低血容量因素(大出血、严重脱水、大汗淋漓等)者,每日摄入液体量一般宜在1500 ml以内,不应超过2000 ml。保持每日出入量负平衡约500 ml。严重

肺水肿者,水负平衡为1000~2000 ml/d,甚至可达3000~5000 ml/d,以减少水钠潴留,缓解症状。3~5 d后,如肺淤血、水肿明显消退,应减少水负平衡量,逐渐过渡至出入量大体平衡。在负平衡下应注意防止发生低血容量、低血钾及低血钠等,同时限制钠摄入量 $< 2$  g/d。在急性心衰患者中95%存在肺循环和(或)体循环明显淤血和容量负荷过重(“湿”),但也有5%左右的急性心衰患者表现为容量负荷正常或低血容量(“干”)。容量负荷正常或低血容量的急性心衰患者应慎用利尿剂。

## 6.7 药物的选择和合理使用

### 6.7.1 利尿剂(I类, B级)

(1) 袢利尿剂应用指征:有液体潴留证据的急性心衰患者均应使用利尿剂。袢利尿剂如呋塞米、托拉塞米、布美他尼静脉应用可在短时间内迅速降低容量负荷,应首选并及早应用。对伴有低灌注的急性心衰患者,袢利尿剂应在达到充分灌注后再使用。

(2) 袢利尿剂的种类和用法:推荐静脉给予利尿剂而非口服,因为静脉给药生物利用度更高。常用呋塞米静脉注射20~40 mg,亦可应用托拉塞米10~20 mg。如果患者既往已使用袢利尿剂治疗,最初静脉剂量应等于或超过长期每日所用剂量。对于严重容量负荷过重的患者,可使用呋塞米40~160 mg或长期每日所用口服剂量的2.5倍(5~40 mg/h输注)或者托拉塞米20~200 mg(5~20 mg/h输注)。通过监测患者症状、尿量、肾功能及电解质的变化来决定是否需要增加剂量,可选择推注或持续静脉注射的方式。通常在用药30 min左右出现利尿作用,最大利尿作用出现在用药后1~2 h。如果初始用药后没有反应或利尿作用很弱,可在初次静脉使用袢利尿剂2 h倍增剂量,如果需要也可用至最大推荐剂量。肾功能不全的心衰患者常需更大剂量的利尿剂才能发挥作用。静脉呋塞米剂量超过120 mg时建议静脉注射速度不超过4 mg/min。DOSE研究发现,利尿剂每12 h推注或持续静脉输注,低剂量(与之前口服剂量相等)或高剂量(口服剂量的2.5倍)之间主要复合终点(患者的症状评价和血肌酐变化)无明显差异;高剂量组可更好地改善包括呼吸困难等一些次要终点,但

同时会出现更多的一过性肾功能不全。

(3) 托伐普坦: EVEREST研究结果显示, 该药可快速有效减轻体重, 并在整个研究期间维持肾功能正常, 对长期病死率和心衰相关患病率无不良影响。托伐普坦可降低心衰伴低钠血症患者心血管疾病所致病死率。推荐用于常规利尿剂治疗效果不佳、有低钠血症或有肾功能损害倾向的患者(IIa类, B级)。建议起始剂量为7.5~15 mg/d, 疗效欠佳者逐渐加量至30 mg/d。

(4) 利尿剂抵抗的机制及处理策略: 心衰进展和恶化对常规剂量利尿剂反应不佳, 剂量增加到一定程度时利尿效果仍不明显; 或更大剂量的利尿剂无法进一步改善利尿效果时, 认为出现利尿剂抵抗。利尿剂抵抗的发生率为20%~35%, 增加了近期和远期病死率。

出现利尿剂抵抗的原因和机制可能有: 高盐饮食抵消利尿作用; 低钠血症; 低蛋白血症及胶体渗透压降低; 药物相互作用如非甾体抗炎药降低利尿效果; 低心排量及低血压; 利尿剂的药物效应动力学和药物代谢动力学发生改变, 如肠道淤血致吸收障碍; 肾功能不全; 神经体液因素的影响: 交感激活促肾小管对水钠重吸收、RAAS激活使肾血流减少、醛固酮增加致水钠潴留等。此时, 可尝试以下方法: ①增加袢利尿剂剂量, 在严密监测肾功能和电解质的情况下, 根据临床情况增加剂量, 不推荐呋塞米日剂量大于200 mg, 应用过程中应监测尿量, 并根据尿量和症状的改善状况调整袢利尿剂剂量。②静脉推注联合持续静脉滴注, 静脉持续和多次应用可避免因袢利尿剂浓度下降引起的水钠重吸收。使用方法为呋塞米40 mg静脉推注后5~40 mg/h维持, 托拉塞米20 mg静脉推注后给予5~20 mg/h维持。③2种及以上利尿剂联合使用, 如在袢利尿剂基础上联合噻嗪类利尿剂或醛固酮受体拮抗剂, 联合应用利尿剂仅适合短期应用, 以避免低钾血症、肾功能不全及低血容量。也可加用血管加压素V<sub>2</sub>受体拮抗剂(详见慢性HFrEF的药物疗法中利尿剂部分)。④应用增加肾血流的药物, 如小剂量多巴胺或重组人脑利钠肽, 改善利尿效果和肾功能, 提高肾灌注。⑤纠正低血压、低氧、酸中毒、低钠、低

蛋白、感染等, 尤其注意纠正低血容量。⑥超滤治疗, 符合急性血液透析指征者应行血液透析治疗。⑦避免应用非甾体抗炎药、肾上腺皮质激素、雌激素等。

### 6.7.2 血管扩张剂(IIa类, B级)

(1) 应用指征: 收缩压是评估患者是否适宜应用此类药物的重要指标。收缩压>90 mmHg的患者可使用以缓解症状, 尤其适用于伴有高血压的急性心衰患者; 收缩压<90 mmHg或症状性低血压患者禁用。有明显二尖瓣或主动脉瓣狭窄的患者应慎用。因HFpEF患者对容量更加敏感, 使用血管扩张剂应谨慎。应用过程中需密切监测血压, 根据血压情况调整合适的维持剂量。

(2) 药物种类和用法: 主要包括硝酸酯类药物、硝普钠及重组人脑利钠肽。用法见表15。

1) 硝酸酯类药物(IIa类, B级): 硝酸酯类药物扩张静脉和动脉, 减少心脏前、后负荷, 降低左、右心室充盈压, 减轻肺淤血, 改善冠状动脉血流, 降低心肌耗氧量。适用于急性心衰合并高血压、冠心病、二尖瓣反流的患者。推荐静脉滴注硝酸酯类药物, 紧急时亦可选择舌下含服硝酸甘油。硝酸甘油可每10~15 min喷雾1次(400 μg), 或舌下含服0.3~0.6 mg/次。硝酸酯类药物持续应用可能发生耐药。

2) 硝普钠(IIb类, B级): 适用于严重心衰、后负荷增加以及伴肺淤血或肺水肿的患者, 特别是高血压危象、急性主动脉瓣反流、急性二尖瓣反流及急性室间隔缺损合并急性心衰等需快速减轻后负荷的疾病。硝普钠(使用不应超过72 h)停药应逐渐减量, 并加用口服血管扩张剂, 以避免反跳现象。

3) 重组人脑利钠肽(IIa类, B级): 重组人脑利钠肽通过扩张静脉和动脉(包括冠状动脉), 降低心脏前、后负荷; 同时具有一定的促进钠排泄、利尿及抑制RAAS和交感神经系统的作用。该药对急性心衰患者安全, 可明显改善患者血流动力学和呼吸困难的相关症状。

4) 乌拉地尔: 为α受体阻断剂, 可有效降低血管阻力, 增加心排量, 可用于高血压合并急性心衰、主动脉夹层合并急性心衰患者。

(3) 注意事项: ①收缩压水平是评估血管扩张

剂是否适宜的重要指标,收缩压 $< 90$  mmHg,或持续症状性低血压,尤其合并肾功能不全时禁用,因可能增加急性心衰病死率。②严重阻塞性心脏瓣膜疾病,如主动脉瓣狭窄或梗阻性肥厚型心肌病禁用,因应用该类药物可能出现显著低血压。③二尖瓣狭窄患者应用该类药物可能造成心排血量明显降

低,须慎用。④应用该类药物期间应监测血压,尤其是硝酸酯类药物和硝普钠,需密切监测并根据血压调整合适剂量,直至肺水肿缓解或动脉收缩压降至 $100$  mmHg。⑤该类药物可改善急性心衰患者血流动力学和临床表现,不改善预后。一旦病情允许,尽早加用改善心衰预后的药物。

表15 急性心力衰竭常用血管扩张剂及其剂量

药物	剂量	剂量调整与疗程
硝酸甘油	初始剂量为 $5 \sim 10 \mu\text{g}/\text{min}$ ,最大剂量为 $200 \mu\text{g}/\text{min}$	$5 \sim 10$ min增加 $5 \sim 10 \mu\text{g}/\text{min}$
硝酸异山梨酯	初始剂量为 $1 \text{ mg}/\text{h}$ ,最大剂量为 $5 \sim 10 \text{ mg}/\text{h}$	逐渐增加剂量
硝普钠	初始剂量为 $0.2 \sim 0.3 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ,最大剂量为 $5 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$	$5 \sim 10$ min增加 $5 \mu\text{g}/\text{min}$ ,疗程 $\leq 72$ h
重组人脑利钠肽	负荷量 $1.5 \sim 2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉缓推或不用负荷量,继 $0.0075 \sim 0.01 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 维持	根据血压调整剂量
乌拉地尔	$100 \sim 400 \mu\text{g}/\text{min}$ ,严重高血压者可缓慢静脉注射 $12.5 \sim 25 \text{ mg}$	根据血压调整剂量

### 6.7.3 正性肌力药物(Ⅱb类, C级)

(1) 应用指征:适用于低血压(收缩压 $< 90$  mmHg)和(或)组织器官低灌注的患者。短期静脉应用正性肌力药物可增加心排血量,升高血压,缓解组织低灌注,维持重要脏器的功能。

(2) 注意事项:①血压降低伴低心排血量或低灌注时应尽早使用,当器官灌注恢复和(或)淤血减轻时则应尽快停用;②药物剂量和静脉滴注速度应根据患者的临床反应作调整,强调个体化治疗;③常见不良反应有低血压、心动过速、心律失常等,用药期间应持续监测心电和血压;④血压正常、无器官和组织灌注不足的急性心衰患者不宜使用;⑤因低血容量或其他可纠正因素导致的低血压患者,需先去除这些因素再权衡使用。

(3) 药物种类和用法:急性心衰常用正性肌力药物及其剂量见表16。

1) 儿茶酚胺类:多巴胺和多巴酚丁胺是目前临床上应用最普遍的儿茶酚胺类正性肌力药物。多巴胺在以 $< 3 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的小剂量应用时,主要作用于多巴胺受体,具有选择性扩张肾动脉、促进利尿及扩张肠系膜动脉的作用;在以 $3 \sim 10 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 给药时,多巴胺还可激动 $\beta_1$ 肾上腺素能受体,具有正性肌力作用,可增加心排血量,但是对心率的作用并不确定;中至高剂量给药时,多巴胺还可激动 $\alpha$ 肾上腺素能受体,具有血管收缩作用。但一项小样本研究表明,随着多巴胺剂量上调至 $10 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ,肾动脉血管舒张和心排血量改善仍可以持续。但该药个体差异较大,一般从小剂量起

始,逐渐增加剂量,短期应用。不良反应方面,可引起低氧血症,应监测患者 $\text{SaO}_2$ ,必要时给予吸氧治疗。部分研究显示,多巴胺与利尿剂联用可明显增加尿量、改善肾功能,但未在较大型随机对照研究中获得证实,可能与多巴胺血药浓度的个体间差异有关。心衰病情越严重,患者对多巴胺反应性越低,需应用更大剂量才可增加肾脏血流、降低肾血管阻力。多巴胺有水针剂和粉针剂两种,前者辅料为亚硫酸氢钠,后者为甘露醇。亚硫酸氢钠作为一种抗氧化剂,国内外有报道少数患者可引起过敏反应,如诱发或加重哮喘,既往有亚硫酸氢钠过敏史者禁用含此类物质的多巴胺水针剂。

多巴酚丁胺主要作用于 $\beta_1$ 肾上腺素能受体,而对 $\beta_2$ 和 $\alpha$ 受体的作用极小。多巴酚丁胺的血流动力学效应包括轻度降低全身血管阻力和肺毛细血管楔压,增加每搏输出量和心排血量,改善外周灌注,缓解心衰症状。用法:起始剂量为 $2.5 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ,如果患者能够耐受且有需要,则可逐渐加量至 $20 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。使用时应监测血压,常见不良反应有心律失常、心动过速,偶尔可因加重心肌缺血而出现胸痛。对于重症心衰患者,连续静脉应用会增加死亡风险。

部分急性心衰为慢性心衰急性失代偿,患者往往已长期、大剂量使用 $\beta$ 受体阻滞剂,此时心脏 $\beta$ 受体已受到严重抑制。多巴酚丁胺和多巴胺通过兴奋心脏 $\beta_1$ 受体产生正性肌力作用,故正在应用 $\beta$ 受体阻滞剂的患者不首先推荐应用多巴酚丁胺和多巴胺。

2) 磷酸二酯酶抑制剂:这类药物主要通过抑

制磷酸二酯酶活性,使细胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)浓度增加,促进 $\text{Ca}^{2+}$ 内流,增加心肌收缩力,同时有舒张周围血管的作用,可以降低全身和肺血管阻力,改善左心室舒张顺应性,这些改变可增加心脏指数并降低左心室后负荷及充盈压。由于慢性心衰急性失代偿患者长期应用 $\beta$ 受体阻滞剂,不适合使用多巴酚丁胺和多巴胺,而磷酸二酯酶抑制剂的作用位点在 $\beta_1$ 受体的下游,不受 $\beta$ 受体阻滞剂的限制,从药理学的角度而言是一种合适的选择。其中主要药物是米力农,负荷剂量 $25 \sim 75 \mu\text{g}/\text{kg} (> 10 \text{ min})$ ,随后 $0.375 \sim 0.75 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静脉滴注。不良反应为低血压和心律失常。对于存在肾功能不全、低血压或心律失常的患者,应用时需要调整剂量。

3) 左西孟旦:是钙离子增敏剂,通过结合于心肌细胞上的cTnC亚基,促进 $\text{Ca}^{2+}$ 与cTn结合,发挥促进心肌细胞收缩的作用,改善心衰患者的血流动力学指标,缓解症状。治疗剂量时不影响细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度,在增强心肌收缩力的同时,不影响心肌舒张功能,不增加心肌耗氧量,不激活交感神经系统。左西孟旦还通过介导ATP敏感的钾通道而发挥血管舒张作用和轻度抑制磷酸二酯酶的效应。其正性肌力作用独立于肾上腺素能刺激,可用于正在接受 $\beta$ 受体阻滞剂治疗的患者。左西孟旦的消除半衰期为 $1 \sim 1.5 \text{ h}$ ,其代谢产物OR-1896也有生物活性,且OR-1896的半衰期为 $75 \sim 80 \text{ h}$ 。输注左西孟旦 $24 \text{ h}$ ,停止用药后其心血管效应仍可持续长达 $7 \sim 9 \text{ d}$ 。左西孟旦在严重肾功能不全或中度肝功能不全受试者中的药代动力学分布无改变,但其代谢产物的消除时间延长。

用法:负荷剂量 $6 \sim 12 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉推注( $> 10 \text{ min}$ ),此后继以 $0.1 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静脉滴注,患者用药剂量可据病情酌情减半或加倍。对于收缩压 $< 100 \text{ mmHg}$ 的患者,不需负荷剂量,可直接用维持剂量静脉滴注,防止发生低血压。应用时需监测患者血压和心电图,避免血压过低和心律失常的发生。

6.7.4 血管收缩药物 对外周动脉有显著缩血管作

用的药物,如去甲肾上腺素、肾上腺素等,适用于应用正性肌力药物后仍出现心源性休克或合并显著低血压的患者,可升高血压,维持重要脏器的灌注。SOAP II研究显示,去甲肾上腺素治疗组心源性休克患者 $28 \text{ d}$ 病死率和心律失常发生率均明显低于多巴胺治疗组。心源性休克时,首选去甲肾上腺素维持收缩压(IIb类,B级)。急性心衰常用血管收缩药物及其剂量见表16。血管收缩药物可能导致心律失常、心肌缺血及其他器官损害,用药过程中应密切监测血压、心律、心率、血流动力学及临床状态变化,当器官灌注恢复和(或)循环淤血减轻时应尽快停用。去甲肾上腺素主要作用于 $\alpha_1$ 受体,对 $\beta_1$ 受体作用较弱,所以升血压作用明显,对心率影响较小。肾上腺素对 $\alpha_1$ 受体和 $\beta_1$ 受体均有很强的激动作用,所以能显著升高血压、增快心率。复苏时可予 $1 \text{ mg}$ 静脉注射,效果不佳时可每 $3 \sim 5 \text{ min}$ 重复用药,静脉滴注剂量为 $0.05 \sim 0.5 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。血管收缩药物可以收缩外周血管并升高血压,使血液重新分配至重要脏器,但以增加左心室后负荷为代价。血管收缩药物和正性肌力药物同样可能导致心律失常、心肌缺血及其他器官损害,用药过程中应密切监测血压、心律、心率、血流动力学及临床状态变化,当器官灌注恢复和(或)循环淤血减轻时应尽快停用。

6.7.5 洋地黄类(IIa类,C级)可轻度增加心排量、降低左心室充盈压及改善症状。主要适应证是房颤伴快速心室率( $> 110$ 次/min)的急性心衰。毛花苷C(西地兰)是静脉注射洋地黄制剂,作用快而蓄积性小,治疗量与中毒量之间的差距大于其他洋地黄类强心苷,绝大部分以原型经肾排出。使用剂量为毛花苷C $0.2 \sim 0.4 \text{ mg}$ 缓慢静脉注射 $10 \text{ min}$ , $2 \sim 4 \text{ h}$ 后可再用 $0.2 \text{ mg}$ 。AMI后 $24 \text{ h}$ 内、严重心肌缺血、重症心肌炎伴严重心肌损伤的疾病早期应尽量避免使用。低钾血症和低镁血症易引起洋地黄中毒,应监测血钾、镁水平。

6.7.6 抗凝治疗(I类,B级)急性心衰患者,由于活动受限、卧床以及体循环淤血等原因,是静脉血栓栓塞症的高危人群。因此,深静脉血栓和肺栓塞发生风险较高,无抗凝禁忌证的患者,需用低剂

量普通肝素或低分子肝素或磺达肝癸钠来预防静脉血栓栓塞症。因急性心衰入院的患者如有抗凝禁忌证,则建议使用机械装置,如间歇性充气加压装置预防静脉血栓栓塞症。

6.7.7 改善预后的药物(I类,C级) 慢性HFrEF患者出现失代偿和心衰恶化,如无血流动力学不稳定或禁忌证,可继续原有的优化药物治疗方案,包括 $\beta$ 受体阻滞剂、ACEI/ARB/ARNI、醛固酮受体拮抗剂,可根据病情适当调整用量。但血流动力学不稳定(收缩压 $< 85$  mmHg,心率 $< 50$ 次/min),血钾 $> 5.5$  mmol/L或严重肾功能不全时应停用。 $\beta$ 受体阻滞剂在急性心衰患者中可继续使用,但存在心源性休克时应停用。对于新发心衰患者,在血流动力学稳定后,应给予改善心衰预后的药物。急性心衰患者口服药物治疗管理见表17。

6.8 心源性休克的处理 心源性休克的短期预后与血流动力学障碍的严重程度直接相关,患者最常见的死亡原因是器官持续灌注不足导致的多器官功能障碍。对心源性休克的患者应迅速进行评估和治疗,治疗目标是增加心排血量和血压,改善重要脏

器的灌注。具体如下:对所有疑似心源性休克的患者立即行心电图、超声心动图检查(I类,C级);应迅速将患者转移至有条件的医疗机构(有心脏监护室/重症监护室、可进行心导管治疗、机械循环辅助装置治疗)(I类,C级);积极寻找病因,如由ACS引起,推荐行急诊冠状动脉造影,争取行冠状动脉血运重建术(I类,C级);给予持续心电和血压监测(I类,C级),推荐进行动脉内血压监测(IIa类,C级)。心源性休克患者需重视乳酸检测,血乳酸水平与不良预后密切相关。

治疗主要包括容量复苏与管理、正性肌力药物和血管收缩药物(见急性心衰治疗的药物治疗部分),应持续监测脏器灌注和血流动力学,及时调整治疗。应严格掌握补液量及补液速度,在血流动力学监测下指导补液更佳。如果患者无明确的急性肺水肿或明显容量负荷过重的表现,快速补液(生理盐水或乳酸林格液, $> 200$  ml/15~30 min)。进行容量负荷试验时,心排血量增加至少10%~15%提示患者对扩容有反应。正性肌力药物和血管收缩药物见前文所述。

表16 急性心力衰竭常用正性肌力药物、血管收缩药物及其剂量

药物	剂量	剂量调整与疗程
<b><math>\beta</math>肾上腺素能激动剂</b>		
多巴胺	$< 3$ $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ : 激动多巴胺受体, 扩张肾动脉 $3 \sim 5$ $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ : 激动心脏 $\beta_1$ 受体, 正性肌力作用 $> 5$ $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ : 激动心脏 $\beta_1$ 受体、外周血管 $\alpha$ 受体	小剂量起始, 根据病情逐渐调节, 最大剂量为20 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ , $> 10$ $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 外周血管收缩明显, 增加脏器缺血风险
多巴酚丁胺	2.5 ~ 10 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 维持	一般持续用药时间不超过3 ~ 7 d
<b>磷酸二酯酶抑制剂</b>		
米力农	负荷剂量25 ~ 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉注射 ( $> 10$ min), 继以0.375 ~ 0.75 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静脉滴注维持	一般用药时间为3 ~ 5 d
<b>钙离子增敏剂</b>		
左西孟旦	负荷剂量6 ~ 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉注射 ( $> 10$ min), 继以0.05 ~ 0.2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静脉滴注, 维持24 h	低血压时不推荐予以负荷剂量
<b>血管收缩药物</b>		
去甲肾上腺素	0.2 ~ 1.0 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静脉滴注维持	
肾上腺素	复苏时首先1 mg 静脉注射, 效果不佳时可每3 ~ 5 min 重复静脉注射用药, 每次1 ~ 2 mg, 总剂量通常不超过10 mg	

表17 急性心力衰竭患者口服药物治疗管理

药物	血压正常/ 高血压	低血压 (mmHg)		心率低 (次/min)		血钾 (mmol/L)		eGFR[ml/(min $\cdot$ 1.73m $^2$ )]	
		85 ~ 100	$< 85$	50 ~ 60	$< 50$	$\leq 3.5$	$> 5.5$	$\geq 30$	$< 30$
ACEI/ARB	复查/加量	减量/停药	停药	不变	不变	复查/加量	停药	复查	停药
$\beta$ 受体阻滞剂	不变	减量/停药	停药	减量	停药	不变	不变	不变	不变
醛固酮受体拮抗剂	不变	不变	停药	减量	不变	复查/加量	停药	减量	停药
利尿剂	加量	减量	停药	减量	不变	复查/不变	复查/加量	不变	复查
其他血管扩张剂(硝酸酯类)	加量	减量/停药	停药	减量	不变	不变	不变	不变	不变
其他减慢心率药物(胺碘酮、CCB、伊伐布雷定)	复查	减量/停药	停药	减量	停药	复查/停药*	不变	不变	不变

注: eGFR: 估算的肾小球滤过率; ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB: 血管紧张素II受体拮抗剂; CCB: 钙通道阻滞剂; \*胺碘酮

心源性休克的非药物治疗手段日益丰富,包括主动脉球囊反搏、体外膜肺氧合、经皮心室辅助装置及针对AMI患者的血运重建治疗等。对于难治性心源性休克,应根据患者年龄、合并症及神经系统功能综合考虑是否进行短期机械循环辅助治疗(IIb类,C级)。心源性休克相关并发症的治疗在诊治中占有非常重要的地位,主要包括:①血栓栓塞性疾病:心源性休克患者存在血液高凝状态,易于血栓形成,住院的心衰患者发生症状性肺动脉血栓栓塞的风险为非心衰患者的2.15倍,发生症状性深静脉血栓栓塞的风险为非心衰患者的1.21倍,需考虑预防性抗凝治疗;②酸中毒:检查动脉血气变化,必要时以碳酸氢钠纠正酸中毒;③呼吸衰竭:心源性休克患者出现心跳呼吸骤停进行心肺复苏时、严重呼吸衰竭经常规治疗不能改善者,特别是出现明显的呼吸性和代谢性酸中毒并影响意识状态时,宜积极行气管插管、机械通气支持;④急性肾功能不全:纠正水、电解质紊乱及酸碱失衡,及时补充血容量,酌情使用利尿剂,必要时可行肾脏替代治疗。

**6.9 急性心衰稳定后的后续处理** 患者病情稳定后仍需监测,每日评估心衰相关症状、容量负荷、治疗的不良反应。根据心衰的病因、诱因、合并症,调整治疗方案。对于无基础疾病的急性心衰患者,消除诱因后,无需继续心衰的相关治疗,应注意避免再次诱发急性心衰,对各种可能的诱因要及早控制。对于伴基础心脏病变的急性心衰患者,应针对原发疾病进行积极有效的治疗、康复及预防。对于慢性心衰失代偿的患者,应恢复或启动慢性心衰的治疗方案,评估有无器械治疗的适应证,制订随访计划。

## 7 终末期心力衰竭的药物治疗

终末期心衰是指经规范化内科治疗(包括外科干预治疗后),严重心衰症状仍持续存在或进展,常伴有心源性恶病质,且需反复或长期住院的阶段,即D阶段。终末期心衰是顽固性难治性心衰,患者对常规内科治疗药物反应性较差或不能耐受,可能需要特殊的治疗,如持续输注正性肌力药、肾脏替代治疗、机械循环支持及心脏移植等,预后差,

病死率高,1年生存率仅为6%~25%。在治疗过程中,正确和多次评估疾病状态对终末期心衰患者的治疗至关重要:①明确诊断,排除继发性心衰和严重合并症所导致的全身衰竭;②积极去除可逆转因素,包括潜在诱因、患者依从性及合并症的治疗等;③合理用药。

**药物的选择和合理应用:**随着心衰病情进展,心功能代偿期的药物治疗方案可能不得不出调整,“金三角”药物可能因为低血压、肺淤血或肾功能恶化而停用,血压降低至边缘状态仍然需要更大剂量的利尿剂以及必须使用正性肌力药维持血流动力学,这些治疗措施可能进一步加重终末器官功能障碍,使得终末期心衰的药物治疗矛盾重重且效果有限。

**7.1 利尿剂** 终末期心衰患者通常有明显水钠潴留和电解质紊乱,控制水钠潴留是成功治疗终末期心衰的关键。利尿剂可以减轻症状,减少住院次数。合理使用利尿剂的同时应注意:①控制24 h出入量:每日入量为1500~2000 ml,保持出量多于入量500~1500 ml(I类,C级);②限制钠盐摄入:每日钠摄入量<2 g;③纠正低钠、低钾及低蛋白血症等。

终末期心衰易合并利尿剂抵抗,处理措施同前所述(见急性心衰药物治疗部分)。常需要多种利尿剂联合应用,需注意由于呋塞米和托拉塞米(托拉塞米与血浆蛋白结合率为97%~99%)是与白蛋白结合发挥生物效应,而布美他尼是与血球蛋白结合发挥作用,终末期心衰患者代谢紊乱,白蛋白水平低,前两种药物疗效不佳时,可换用布美他尼治疗;袂利尿剂与多巴胺可联合使用,但二者存在配伍禁忌,须分开应用。可考虑超滤治疗减轻液体潴留(IIa类,B级)。2013年美国心脏病学会基金会(American College of Cardiology Foundation, ACCF)/AHA心力衰竭管理指南中明确提到,心衰或休克患者静脉使用正性肌力药时,应警惕亚硫酸盐过敏。因此,为了提高用药的安全性和药物成分的稳定性,应优先选择原料进口纯度更高的多巴胺粉针剂。

**7.2 神经内分泌阻滞剂** 严重心衰患者心排量

低, 体液潴留明显, 血压普遍较低, 对ACEI/ARB和 $\beta$ 受体阻滞剂耐受性差, 建议如无禁忌, 体液潴留一旦减轻, 从极小剂量起使用, 血流动力学稳定是使用此类药物的前提。

**7.3 静脉正性肌力药物** 此类患者可考虑静脉滴注正性肌力药物和血管扩张剂, 作为姑息疗法短期(3~5 d)治疗, 以缓解症状(IIa类, C级)。长期连续使用正性肌力药物会增加心衰患者死亡风险(洋地黄类除外), 因此以上药物在纠正终末期心衰患者血流动力学紊乱后, 应立即减量、尽快停用。如果患者依赖于静脉正性肌力药物, 在连续使用3~5 d后应中断, 以后再根据病情间断使用。早期的LIDO和CASINO研究显示, 左西孟旦治疗终末期心衰患者6个月生存率明显高于接受多巴酚丁胺治疗者, 但这种使用的合理性还需大型随机临床试验予以验证。使用较大剂量 $\beta$ 受体阻滞剂时, 可与无内在拟交感活性的米力农或左西孟旦合用, 不影响正性肌力药物疗效。

**7.4 静脉血管扩张剂** 虽然终末期心衰患者因为泵衰竭而血压普遍偏低, 静脉使用的血管扩张剂对血压影响明显, 但是在监测生命体征、配合使用利尿剂和正性肌力药物的前提下, 扩张静脉血管有利于进一步减轻心脏前负荷, 缓解症状; 扩张小动脉有利于降低外周阻力, 减轻心脏后负荷和心脏做功, 增加心排量, 改善心功能。短期使用扩血管药物有助于改善终末期患者症状, 长时间应用会增加低血压等不良事件, 因此以上药物均应在症状缓解后尽快减量和停用。虽然FUSION II和ASCEND研究显示, 重组人脑利钠肽治疗不能降低严重心衰患者的病死率, 甚至可能有增加急性心衰患者死亡和肾功能不全的风险争议, 但是VMAC等国外研究和我国多中心研究均显示了重组人脑利钠肽治疗重症心衰患者的有效性和安全性, 国内外指南仍然推荐重组人脑利钠肽在短时间内改善心衰症状方面的应用。RELAX-AHF研究发现, 重组人松弛素-2在治疗急性心衰中具有扩张血管、减轻心脏负荷、增加心排量及肾血流量等多种生物学和血流动力学效应, 但其在终末期心衰中的使用尚需更多的循证医学证据。

**7.5 中药治疗** 中药治疗心衰已有一些研究和报道, 但仍缺少可靠的证据。在良好的心衰管理和西药充分应用的基础上, 晚期心衰治疗可借助中药如黄芪等缓解症状。

综上所述, 目前尚无临床证据表明间断使用利尿剂、正性肌力药物及血管扩张剂能够改善终末期心衰患者预后, 它们均为终末期心衰患者的姑息或替代治疗。一小部分患者经治疗可能有所好转, 应立刻停用静脉用药, 改为口服药物治疗, 以减少不良事件, 提高生存率; 如果上述方法仍不能控制症状或病情持续恶化, 则需考虑采用非药物治疗措施, 如机械辅助装置的植入和心脏移植等。

## 8 右心衰竭的药物治

右心衰竭是指任何原因导致的右心室充盈和(或)射血障碍, 不足以提供机体所需要的心排量时出现的临床综合征。主要临床表现为体循环淤血相关的外周水肿、腹胀、腹水, 心排量减低相关的运动耐量下降、乏力以及房性或室性心律失常。根据右心衰竭发生和发展的过程, 可分为慢性右心衰竭和急性右心衰竭。右心衰竭的合理诊疗流程应包括右心衰竭的诊断和鉴别诊断、病情评估, 积极治疗导致右心衰竭的原发性疾病, 针对不同病因所致的右心衰竭采取相应处理措施。

### 8.1 右心衰竭的诊断和评估

**8.1.1 诊断标准** ①存在可能导致右心衰竭的病因。②存在右心衰竭的症状和体征。③心脏影像学检查显示存在右心结构和(或)功能异常以及心腔内压力增高。所有怀疑右心衰竭的患者首选经胸超声心动图检查, CMR是评价右心功能的最重要方法, 右心导管检查是确诊肺动脉高压的金标准(在静息状态下经右心导管检查测得平均肺动脉压 $\geq 25$  mmHg), 对于难治性右心衰竭或通过无创检查不能明确诊断时, 建议行右心导管检查。利钠肽和cTn水平升高等可提供病情严重程度和预后信息。④急性右心衰竭可根据其诱发疾病(如急性肺血栓栓塞或急性右心室梗死)导致的急性低血压和休克而诊断。需与其他休克状态相鉴别, 特别是由左心衰竭所致的心源性休克。

**8.1.2 鉴别诊断** 右心衰竭的症状、体征不具特异

性,需要鉴别临床表现与之相似的其他疾病。颈静脉怒张需除外腔静脉系统疾病(如上腔静脉综合征等),但颈静脉压升高的征象又是右心衰竭与其他非心源性水肿的主要鉴别点。慢性右心衰竭需与缩窄性心包炎相鉴别。肝大需与原发肝脏疾病或其他原因引起的肝大相鉴别。外周水肿可能由多种原因导致,如肝脏疾病、肾脏疾病、低蛋白血症、甲状腺功能减退、腔静脉或下肢静脉疾病和药物作用(如CCB)等。右心衰竭导致的浆膜腔积液(腹水和胸腔积液等)多为漏出液,积液的性质以及积液细菌培养、脱落细胞学检查有助于鉴别感染、肿瘤、自身免疫病等其他病因。识别引起右心衰竭的疾病是关键,还需注意右心衰竭患者可合并其他可能引起体循环淤血的并发症,如低蛋白血症、肝肾功能不全等,使相关临床表现进一步加重或更复杂。

**8.1.3 病情评估** 与左心衰竭相同,右心衰竭患者需评估心衰的严重程度(应用NYHA心功能分级、6 min步行试验等)、合并症和并发症情况、治疗反应及长期预后、生活状态等,评估容量状态对右心衰竭患者十分重要,在容量状态不明或者存在血流动力学不稳定或肾功能恶化时,可采用有创血流动力学监测帮助维持合适的前负荷。除前文介绍的心衰常规检查手段外,常需呼吸系统的相关检查辅助以鉴别诊断和病情评估,如胸部CT、肺通气灌注扫描及肺功能检查等。其中右心导管检查是确诊肺动脉高压的金标准,可较为准确地了解右心功能和前、后负荷状态。能够用于:①确诊患者是否存在肺动脉高压;②鉴别是否存在左向右分流的先心病;③检测心排血量和肺血管阻力;④进行急性肺血管扩张试验,指导肺动脉高压患者的治疗;⑤肺动脉高压患者的疗效判断;⑥监测肺毛细血管楔压,指导危重心衰患者的抢救和治疗。心肺运动试验可帮助评价人体运动状态下的心肺功能,鉴别呼吸困难和运动受限的原因,以正确诊断右心衰竭的病因。可提供客观指标判断患者运动能力的受损程度,用于评价患者心衰的严重程度,对预后判断有一定的价值。

**8.2 治疗原则** 由于大部分右心衰竭继发于左心疾病,尚无针对单纯急性和慢性右心衰竭的药物随

机临床试验,缺乏促进右心室功能稳定和恢复的特异性治疗。目前的治疗原则是积极治疗导致右心衰竭的原发疾病,减轻右心前、后负荷,增强心肌收缩力,维持心脏收缩同步性。同时纠正诱发因素,如感染、发热、劳累、情绪激动、妊娠或分娩、长时间乘飞机或高原旅行等。

急性右心衰竭的管理流程见图8,治疗中最关键的是容量管理。在治疗初期,应确定患者的容量状态,如容量状态不明或血流动力学不稳定或肾功能恶化,可采用有创血流动力学监测以帮助确定和维持合适的前负荷。其中非常重要是遵循已有指南对右心衰竭的病因进行治疗和容量管理。

### 8.3 药物选择和合理应用

(1)利尿剂是唯一能够充分控制右心衰竭液体潴留的药物,可使肺水肿和外周水肿在数小时或数天内消退,有效降低前负荷,为迅速缓解症状的首选药物,除传统利尿剂外,新型利尿剂如托伐普坦亦可考虑。

(2)血管活性药物在急性右心衰竭的治疗中具有重要作用,目的在于降低右心室后负荷,增加前向血流和右心室灌注。主要根据血流动力学评估结果选择药物。血管扩张剂(硝酸酯类药物和硝普钠)适用于左心收缩和(或)舒张功能不全发展导致的右心衰竭患者。对于肺动脉高压导致的右心衰竭,硝酸酯类药物和硝普钠不能选择性地扩张肺动脉,反而降低主动脉及外周动脉血压而加重右心缺血、缺氧,增加肺动脉阻力,加剧心衰,应避免使用。研究显示,在拟行心脏移植的患者中使用米力农能降低肺血管阻力,增加心排血量,尤其对于严重肺动脉高压的患者疗效更为明显。洋地黄类尤其适合房颤伴快速心室率的患者。

(3)改善HFrEF患者预后的药物:ACEI和 $\beta$ 受体阻滞剂能改善右心室功能,但对于动脉性肺动脉高压导致的右心衰竭患者,ACEI不能增加其运动耐量,亦不能改善血流动力学,反而可能因动脉血压下降而使病情恶化, $\beta$ 受体阻滞剂亦会使动脉性肺动脉高压患者的运动耐量下降和血流动力学不稳定,因此需根据右心衰竭的病因合理用药。

(4)动脉性肺动脉高压伴发右心衰竭的治疗:

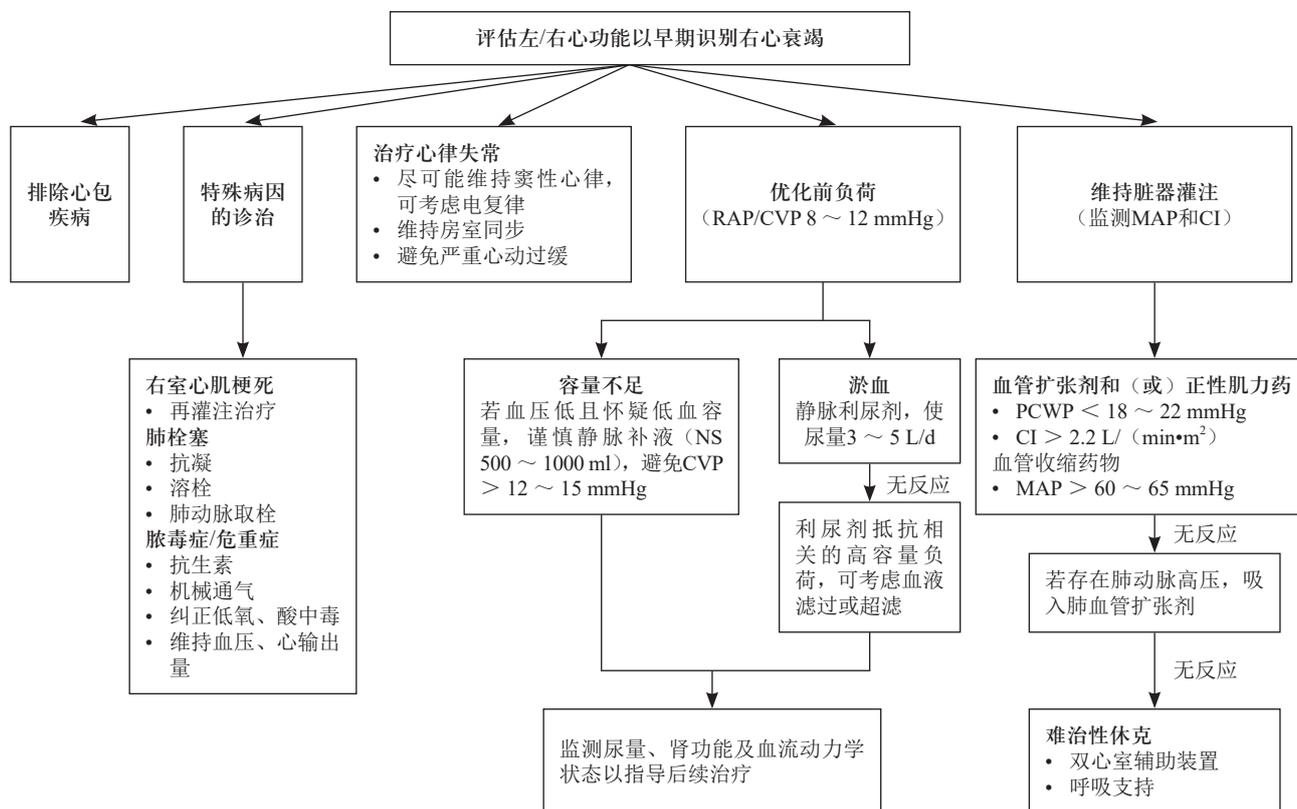


图8 急性右心衰竭的管理流程

注：RAP：右房压；CVP：中心静脉压；MAP：平均动脉压；CI：心脏指数；PCWP：肺毛细血管楔压；NS：生理盐水

利尿剂效果不佳的患者，可考虑短期应用正性肌力药物。避免应用非选择性血管扩张剂。特发性肺动脉高压、遗传性和药物毒物相关性肺动脉高压患者需要进行急性血管反应试验。阳性者可给予大剂量CCB治疗，通常3～4个月后应再次评估。对CCB反应不佳者，应予以选择性的肺血管扩张药物，如内皮素受体拮抗、磷酸二酯酶-5抑制剂、磷酸鸟苷环化酶激动剂、前列环素类似物及前列环素受体激动剂。

## 9 心力衰竭病因及合并疾病的药物治疗

心衰患者常合并多种疾病，需尽早识别并进行评估，判断其与心衰预后的相关性，进行合理转诊或遵循相关指南进行治疗，常见合并症的相关处理原则见表18。

**9.1 心衰合并心律失常** 心衰患者可并发不同类型的心律失常，首先要治疗基础疾病，改善心功能，纠正神经内分泌过度激活，并注意寻找、纠正诱发因素，如感染、电解质紊乱（低钾血症、低镁血症、高钾血症）、心肌缺血、低氧、高血压、甲状腺功

能亢进或减退症等。

**9.1.1 房颤** 房颤是心衰患者最常合并的心律失常，二者具有共同的危险因素，常同时存在，相互促进，互为因果。Framingham心脏研究显示，在新发心衰患者中超过1/2合并房颤，在新发房颤患者中超过1/3患有心衰，二者同时存在时死亡风险更高。

(1) 心室率控制：研究表明，治疗心衰患者心室率控制与节律控制预后相似，与心室率控制相比，节律控制并不能降低慢性心衰患者的病死率和发病率。目前建议心室率控制以缓解运动和静息时的症状为目的，可以控制在60～100次/min，不超过110次/min。

根据患者的症状、心脏瓣膜病（valvular heart disease, VHD）、心功能、是否合并预激综合征等情况决定心室率控制目标。具体建议如下：①NYHA心功能分级I～III级的患者，首选口服β受体阻滞剂（I类，A级）；若对β受体阻滞剂不耐受、有禁忌证、反应欠佳，HFrEF患者可使用地高辛（IIa类，B级），HFpEF患者可使用非二氢吡啶类CCB（维

表18 心力衰竭常见合并症的处理原则

合并症	与心衰预后的相关性	改善合并症的临床证据	建议
<b>心脑血管疾病</b>			
冠心病	强	强	进行评估, 适合的患者进行血运重建
房颤/房扑	强	中	根据现行国内外房颤指南进行治疗
二尖瓣关闭不全	强	中	转诊给心脏瓣膜病治疗团队, 根据现行心脏瓣膜病指南进行治疗
主动脉瓣狭窄	强	强	转诊给心脏瓣膜病治疗团队, 根据现行心脏瓣膜病指南进行治疗
高血压	不确定	强(预防)	根据现行国内外高血压指南进行治疗
血脂异常	不确定	强(预防)	根据现行国内外血脂异常指南进行治疗
脑血管疾病	中	弱	根据现行国内外卒中指南进行治疗
<b>非心脑血管疾病</b>			
慢性肺病	强	弱	优化治疗, 考虑呼吸科医生会诊
糖尿病	强	中	优化治疗, 考虑SGLT2i, 考虑内分泌科医生会诊, 根据现行国内外糖尿病指南进行治疗
慢性肾脏病	强	弱	优化肾素血管紧张素系统抑制剂治疗, 考虑肾内科医生会诊
贫血	中	弱	明确贫血原因, 严重时考虑输血
铁缺乏症	强	中	静脉补铁以改善症状
甲状腺功能异常	强	弱	考虑内分泌科医生会诊
睡眠呼吸障碍	强	中	行睡眠相关检查, 治疗严重阻塞性睡眠呼吸暂停以改善睡眠质量, 考虑转诊给相关专业人士
高尿酸血症和痛风	中	弱	参考国内外相关指南和专家共识进行治疗

注: SGLT2i: 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂

拉帕米、地尔硫草)(II a类, B级); 以上均不耐受者可以考虑胺碘酮(II b类, C级), 或在β受体阻滞剂或地高辛的基础上加用胺碘酮(II b类, C级)。②NYHA心功能IV级的患者, 应考虑静脉应用胺碘酮或洋地黄类药物(II a类, B级)。

用药注意事项: ①房颤合并预激综合征的患者不能使用地高辛、非二氢吡啶类CCB、胺碘酮注射液; ②急性失代偿性心衰患者, 应避免使用非二氢吡啶类CCB; ③避免β受体阻滞剂、地高辛及胺碘酮三者联用, 因其具有导致严重心动过缓、三度房室传导阻滞及心搏骤停的风险; ④LVEF ≤ 40%的心衰患者应避免使用决奈达隆及长期口服I类抗心律失常药物(III类, A级)。

(2) 节律控制: 指尝试恢复并且维持窦性心律, 即在适当抗凝和控制心室率的基础上进行心脏电复律、抗心律失常药物治疗及射频消融治疗等。

适应证: ①有可逆继发原因或明显诱因的房颤患者; ②经心室率控制和心衰治疗后仍有症状的慢性心衰患者(II a类, B级); ③房颤伴快速心室率, 导致或怀疑导致心动过速性心肌病的患者(II a类, B级); ④药物治疗不理想或不耐受, 拟行房室结消融和起搏器治疗或CRT的患者(II b类, C级)。

若房颤导致血流动力学异常, 需要紧急电复律(I类, C级); 如无需紧急恢复窦性心律, 且房颤

首次发作、持续时间 < 48 h或经食管超声心动图检查未见心房血栓证据, 应电复律或药物复律(I类, C级)。胺碘酮和多非利特可用于心衰患者转复房颤和维持窦性心律(II b类, B级)。对于存在心衰和(或)LVEF下降的房颤患者, 当症状和(或)心衰与房颤相关时, 可选择导管消融(II a类, B级)。对房颤转复窦律患者, 应在转复前有效抗凝治疗至少3周(如经食管超声心动图检查除外心房血栓, 可应用肝素或低分子肝素后复律), 转复后还应抗凝治疗至少4周。

(3) 预防血栓栓塞: 心衰合并房颤时, 血栓栓塞风险显著增加, 抗凝治疗需要权衡获益与出血风险, 建议使用CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc和HAS-BLED评分分别评估患者血栓栓塞和出血风险(I类, B级)。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分 ≥ 2分的男性或 ≥ 3分的女性房颤患者均应长期接受抗凝治疗(I类, A级)。一般情况下, 对于依从性较好的CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分为1分的男性和2分的女性房颤患者也应接受抗凝治疗(II a类, B级)。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分为0的男性和1分的女性房颤患者, 不使用抗凝或抗血小板药物预防卒中(III类, B级)。对于肥厚型心肌病合并房颤患者, 无需进行CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分, 应直接给予口服抗凝药物治疗(I类, B)。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分见表19, HAS-BLED评分见表20。

表19 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分

危险因素	分值
充血性心衰/左室功能障碍 (C)	1
高血压 (H)	1
年龄 ≥ 75岁 (A)	2
糖尿病 (D)	1
卒中/TIA/血栓栓塞病史 (S)	2
血管疾病 (V)	1
年龄65 ~ 74岁 (A)	1
性别 (女性) (Sc)	1
总分值	9

注：TIA：短暂性脑缺血发作；血管疾病指心肌梗死、复合型主动脉斑块及外周动脉疾病；总分 ≥ 2分为高危，1分为中危，0分为低危

表20 HAS-BLED评分

临床特点	分值
高血压 (H)	1
肝功能或肾功能异常 (各1分) (A)	1或2
卒中 (S)	1
出血 (B)	1
INR值易波动 (L)	1
老年 (年龄 > 65岁) (E)	1
药物或嗜酒 (各1分) (D)	1或2
总分值	9

注：INR：国际标准化比值；高血压定义为收缩压 > 160 mmHg；肝功能异常定义为慢性肝病（如肝纤维化）或胆红素 > 2倍正常值上限，谷丙转氨酶 > 3倍正常值上限；肾功能异常定义为慢性透析或肾移植或血清肌酐 ≥ 200 μmol/L；出血指既往出血史和（或）出血倾向；INR值易波动指INR不稳定，在治疗窗内的时间 < 60%；药物指合并应用抗血小板药物或非甾体抗炎药。评分 ≤ 2分为出血风险低，评分 ≥ 3分提示出血风险高

口服抗凝药物包括：①华法林：口服华法林时国际标准化比值（international normalized ratio, INR）的调整应遵循个体化原则，使INR维持在2.0 ~ 3.0。华法林初始剂量一般为2 ~ 3 mg/d，老年、肝功能受损、心衰及出血高风险患者初始剂量可适当降低。2 ~ 4 d起效后开始监测INR，多数患者在5 ~ 7 d达治疗高峰。在开始治疗时，每周至少监测1 ~ 2次，抗凝强度稳定后（连续3次INR均在监测窗内），每月复查1 ~ 2次，可于2 ~ 4周达到目标范围INR。INR在2.0 ~ 3.0时华法林剂量不变，如超出范围则应调整华法林原服用剂量的10% ~ 15%，调整后重新监测INR。华法林药物代谢受基因组学、多种食物及药物的影响，故需长期监测和随访，尽量保证INR达标。②新型口服抗凝药物适用于非瓣膜病房颤患者，主要包括II因子抑制剂达比加群酯和Xa因子抑制剂利伐沙班、阿哌沙班及依度沙班，可在保证抗凝效果的同时降低出血风险，无需频繁监测抗凝强度，颅内出血的风险

低于华法林。因其应用时间较短，在特殊房颤人群如80岁以上人群中尚缺乏足够的循证医学证据。达比加群酯每次110 mg、每日2次的抗凝效果与华法林相似，并可降低大出血发生率；每次150 mg、每日2次的大出血发生率与华法林相似，但可进一步减少卒中和系统性血栓栓塞事件，故可以根据患者的血栓栓塞风险和出血风险选择适当剂量。对于高龄（≥ 75岁）、中度肾功能损害[eGFR 30 ~ 50 ml/(min·173m<sup>2</sup>)]以及存在其他出血高危因素者可以选择低剂量（每次75 mg，每日2次）。利伐沙班常用剂量为每次20 mg，每日1次，中度肾功能损害者建议选择低剂量（每次15 mg，每日1次）。新型口服抗凝药物的临床应用为房颤患者血栓栓塞并发症的预防提供了安全有效的新选择，但对于中度以上二尖瓣狭窄及机械瓣置换术后的房颤患者只能应用华法林进行抗凝。

9.1.2 室性心律失常 心衰患者易合并各种室性心律失常，尤其是左室收缩功能减低的患者，常合并不同类型室性心律失常，包括频发室性期前收缩、非持续性或持续性室性心动过速（室速）、尖端扭转型室性心动过速（torsade de pointes, TdP）及室颤（室颤），是导致心功能恶化、心源性猝死最主要的因素。在心衰治疗过程中，防治室性心律失常是重要的举措。

首先要寻找并纠正导致室性心律失常的诱因（如低钾血症、低镁血症、心肌缺血、使用了致心律失常药物等）（IIa类，C级）及治疗心衰本身。β受体阻滞剂是唯一可减少HFrEF患者猝死的抗心律失常药物（I类，A级）。有症状或持续性室速、室颤患者，推荐植入ICD以提高生存率（I类，A级）。已植入ICD的患者，经优化药物治疗后，仍有症状性心律失常发生或反复放电，可考虑胺碘酮（IIa类，C级）和（或）行导管射频消融术（IIa类，C级）。对于非持续性、无症状的室性心律失常患者，除β受体阻滞剂外，不建议应用其他抗心律失常药物（III类，A级）。

急性心衰合并持续性室性心律失常（包括室速、室颤）是严重的症候群之一，常伴随血流动力学不稳定，治疗以缓解心衰症状、改善血流动力学

为主要目的。急性心衰患者出现血流动力学不稳定的持续性室速或室颤,首选电复律或电除颤,复律或除颤后可联合静脉使用胺碘酮预防复发(I类,C级)。胺碘酮150 mg静脉注射( $\geq 10$  min),然后静脉滴注1 mg/min,维持6 h,继以0.5 mg/min维持18 h。还可加用 $\beta$ 受体阻滞剂,尤其适用于伴“交感风暴”的患者。以上药物无效时,也可应用利多卡因(IIb类,C级),75~150 mg在3~5 min内静脉注射,继以微量泵入2~4 mg/min,维持时间不宜过长,24~30 h。

发生TdP时,静脉应用硫酸镁是有效的终止方法。10%~20%硫酸镁1.0~2.0 g加入5%葡萄糖或生理盐水,稀释至10~20 ml,10~20 min缓慢注射,如果TdP发作仍持续,可再重复静脉注射硫酸镁2.0 g,方法同前。以后可以将2.0 g硫酸镁加入100~250 ml液体中维持静脉滴注,直至TdP消失。使用硫酸镁时一般无需监测血镁水平。禁用于肾功能不全、高镁血症、昏迷及呼吸循环中枢抑制的患者;主要不良反应为血压下降,严重者导致呼吸抑制、麻痹,镁盐过量可使用10%葡萄糖酸钙或氯化钙10 ml,稀释后静脉注射。建议血钾水平维持在4.5~5.0 mmol/L,血镁水平补充至 $\geq 2.0$  mmol/L,可通过临时起搏或药物(静脉异丙肾上腺素)使心室率提高至 $\geq 70$ 次/min。异丙肾上腺素适用于临床表现为心动过缓,反复发生间歇性依赖性TdP,而暂时不能植入起搏器者,不宜用于先天性长QT综合征、缺血性心脏病及高血压患者。具体用法:异丙肾上腺素1 mg溶于5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液100 ml,以1~10  $\mu$ g/min微量泵入,禁用于药物过敏、冠心病、心肌梗死、嗜铬细胞瘤患者,高血压、明显缺氧的哮喘患者应慎用。室速蜕变为室颤时应立即进行电复律。停用可能导致QT间期延长的药物。

**9.1.3 缓慢性心律失常** 心衰合并心动过缓在临床上并不少见。随着冠心病、心肌病等基础疾病进展,可能引起心脏传导系统不可逆性损害。 $\beta$ 受体阻滞剂、洋地黄类等药物的应用亦会进一步降低窦房结自律性和(或)加重房室传导阻滞,最终导致心率减慢,心脏排血量下降,加重心衰。

目前尚无有效的药物治疗心动过缓。急性可逆性缓慢性心律失常,应针对病因积极治疗。多数提高心率的药物均不同程度地兴奋交感神经,如阿托品及异丙肾上腺素,仅限于抢救和临时应用。症状性心动过缓及房室传导阻滞可酌情短期应用阿托品或异丙肾上腺素,但长期应用往往效果不确定,易发生严重不良反应。药物引起者应立即停用相关药物。心衰患者起搏治疗的适应证与其他患者相同,不同的是,在常规植入起搏器前,应考虑是否有植入ICD或心室同步化起搏器/心室同步化起搏-电复律除颤器(CRT-P/CRT-D)的适应证或希氏束起搏适应证。

**9.2 心脏瓣膜病** VHD是引起心衰恶化的常见病因。VHD的病因谱发生了很大变化,风湿性VHD的发病率降低,退行性VHD增多。VHD导致左和(或)右心室的血流动力学改变,如果这种血流动力学改变急性发作和持久存在,就会引起心衰和死亡。对于有症状的VHD伴慢性心衰、VHD伴急性心衰,有充分的证据表明患者可从手术治疗中获益。因此,应掌握手术指征,通过合理药物治疗为手术创造时机,由心内科医生、心脏外科医生、影像科医生、老年医学医生、重症监护医生及麻醉师组成的团队共同参与决策,包括诊断、病情评估、预后评估、治疗方案的制订。瓣膜损害均不能通过药物治疗消除,而应用神经内分泌抑制剂,如ACEI、 $\beta$ 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂治疗慢性心衰的临床试验,均未入选VHD伴心衰的患者,无证据表明药物治疗可提高此类患者的生存率,更不能替代手术治疗。关于VHD的评估及外科治疗指征,应参考VHD管理指南。

**9.2.1 二尖瓣病变** 单纯二尖瓣狭窄的患者左心室并无压力负荷或容量负荷过重,药物治疗重点是针对肺动脉高压、房颤和防止血栓栓塞并发症。中重度二尖瓣狭窄主要治疗措施是手术。利尿剂、 $\beta$ 受体阻滞剂、地高辛或CCB可以短暂改善症状。根据《2017 ESC/EACTS瓣膜性心脏病管理指南》,二尖瓣狭窄患者合并房颤或阵发性房颤,应进行抗凝治疗(INR达到2~3)。在窦性心律患者中,有系统性栓塞史或左房血栓时应口服抗凝药物(I类,C级),经食管超声心动图提示左心房高密度强回声

或者左心房增大(M超直径>50 mm或左心房容积>60 ml/m<sup>2</sup>)也应考虑口服抗凝药物(IIa类, C级)。中度至重度二尖瓣狭窄患者和持续性房颤患者应维持华法林治疗而非应用新型口服抗凝药物。对重度二尖瓣狭窄患者, 因为不能很好地持续维持窦性节律, 不建议在进行瓣膜干预前行电复律。对于近期新发房颤患者, 左心房仅中度增大, 则应在成功瓣膜干预后尽早行电复律。

二尖瓣脱垂不伴有二尖瓣关闭不全时, 治疗主要是预防心内膜炎和防止栓塞。 $\beta$ 受体阻滞剂可用于伴有心悸、心动过速或伴交感神经兴奋增加的症状, 以及有胸痛、忧虑的患者。

二尖瓣关闭不全分为原发性和继发性, 是否推荐手术治疗, 应当考虑症状、年龄、并存的房颤、左心室收缩功能降低、药物治疗反应、肺动脉高压及瓣膜修复的可行性等因素。急性二尖瓣反流可使用硝酸盐和利尿剂来降低心室充盈压。硝普钠盐可减少后负荷和反流量。正性肌力药物和主动脉内气囊反搏术可在低血压和血流动力学不稳定时使用。

慢性二尖瓣反流心室功能尚好的患者, 没有证据支持预防性使用血管扩张剂, 包括ACEI。然而, 对不适合行手术或术后症状持续的患者, 还应考虑使用ACEI、 $\beta$ 受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂。

继发性二尖瓣关闭不全是由于左心室形态改变导致瓣膜关闭和牵拉力失平衡引起的, 瓣叶和腱索结构正常, 常见于扩张型心肌病或缺血性心肌病。慢性房颤和左心房扩大患者的二尖瓣环扩张也可能是潜在的机制。优化的心衰药物治疗是继发性二尖瓣关闭不全患者管理的第一步, 并评估有无CRT适应证。

**9.2.2 主动脉瓣病变** 低手术风险的有症状的主动脉瓣狭窄患者推荐行主动脉瓣置换术。不适合主动脉瓣置换术的患者, 经心脏团队充分考虑后, 推荐行经导管主动脉瓣置入术(transcatheter aortic valve implantation, TAVI)。对于血流动力学不稳定、存在手术高风险的患者, 或对有症状的重度主动脉瓣狭窄、需要紧急非心脏手术的患者, 作为主动脉瓣置换手术或TAVI的一种过渡, 可以考虑主动脉瓣球囊扩张术。与疾病的自然病程相比, 没有药物可

以改善主动脉瓣狭窄患者的临床结局。对于不适合外科手术或TAVI, 或对于等待外科或介入治疗的患者, 应根据心衰指南给予药物治疗。对合并高血压患者, 药物治疗时应避免低血压, 注意反复评估患者病情变化, 维持窦性节律非常重要。应慎用血管扩张剂, 避免前负荷过度降低使心排量减少, 引起低血压、晕厥等。

对慢性严重主动脉瓣关闭不全不能行手术治疗的, 内科治疗可改善症状。已接受手术的患者仍合并心衰或高血压时, 可使用ACEI/ARB、 $\beta$ 受体阻滞剂。马方综合征患者使用 $\beta$ 受体阻滞剂和(或)氯沙坦, 可减慢主动脉根部扩张, 降低主动脉并发症发生风险, 应在手术前后考虑应用。虽然尚无足够研究证据, 对于二叶式主动脉瓣患者如果主动脉根部和(或)升主动脉扩张, 临床可考虑给予 $\beta$ 受体阻滞剂或氯沙坦治疗。

**9.3 冠心病** 冠心病是心衰最常见的病因。血运重建治疗提高了心肌梗死患者的急性期存活率, 心肌梗死后心室重构导致慢性心衰的发病率增加。对于心衰患者, 推荐考虑无创影像学技术明确是否存在冠心病(I类, C级)。

**9.3.1 慢性心衰合并冠心病** 应给予冠心病二级预防, 包括抗血小板药物、ACEI、 $\beta$ 受体阻滞剂及他汀类药物。HFrEF伴心绞痛的患者, 缓解心绞痛的药物首选 $\beta$ 受体阻滞剂(I类, A级); 若 $\beta$ 受体阻滞剂不耐受或到达最大剂量, 窦性心律且心率 $\geq 70$ 次/min, 可加用伊伐布雷定(IIa类, B级); 为进一步缓解心绞痛症状, 可考虑加用短效(IIa类, A级)或长效(IIa类, B级)硝酸酯类药物。HFrEF患者应避免使用地尔硫草和维拉帕米, 二氢吡啶类CCB(除氨氯地平和非洛地平外)因增加交感神经张力, 在心衰患者中的安全性均不确定。冠心病合并心衰患者应用曲美他嗪有助于改善LVEF、NYHA心功能分级、运动耐量及生活质量, 降低心血管再入院和远期死亡风险, 故曲美他嗪推荐用于合并冠心病的HFrEF患者(IIb类, B级)。经优化的药物治疗仍有心绞痛的患者应行冠状动脉血运重建术(I类, A级), 应遵循《中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)》。

**9.3.2 急性心衰合并冠心病** ACS导致的急性心衰

应遵循相应指南进行诊治,应遵循2015年我国《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》、2017年ESC《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》、我国《非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)》。因心肌缺血而诱发和加重的急性心衰,无低血压患者可静脉应用硝酸酯类药物(I类,C级)。如果患者血压偏高、心率增快,在静脉应用利尿剂和硝酸酯类药物的基础上慎用 $\beta$ 受体阻滞剂,减少心肌耗氧量,改善心肌缺血和心功能。

**9.4 高血压** 高血压是心衰的常见病因,是发生、发展为HFpEF和HFrEF的主要危险因素。我国心衰注册研究结果显示,心衰患者合并高血压的比率为54.6%。收缩压增加20 mmHg,舒张压增加10 mmHg,心衰的风险增加23%~27%。高血压导致的慢性心衰通常早期表现为HFpEF,晚期或合并其他病因时表现为HFrEF。前瞻性研究证实,心衰患者中较高的基线收缩压、舒张压及脉压水平与较高的不良事件发生率相关。控制血压有助于改善心衰患者预后,预防与高血压有关的并发症,长期积极的降压达标能够降低心衰的发生率50%。合并高血压的心衰患者应遵循高血压指南,优化血压控制。对于存在多种心血管疾病危险因素的高血压患者,即高危/很高危的患者,建议将血压降至130/80 mmHg以下,其他高血压患者血压控制为 $\leq$  140/90 mmHg。

5大类降压药物均可作为一线降压药物,延缓高血压患者心衰的发生,其中以长效利尿剂为基础的降压药物能够更有效地降低高血压患者新发心衰的风险。高血压心脏病不仅累及左心室和左心房,而且累及心电重构和冠状动脉血流储备等,一旦进入B阶段,即高血压心脏病阶段,降压药物优选ACEI或ARB,并联合选择性 $\beta_1$ 受体阻滞剂,达到逆转心脏重构和延缓心衰发生的目的,降压目标值 $\leq$  130/80 mmHg,同时将窦性心律控制在 $<$  80次/min。

心衰患者降压需综合管理,改善生活方式的措施包括限盐、健康饮食、运动及减重等。心衰患者的高血压治疗必须考虑心衰类型,不同类型的心衰降压药物选择不同。高血压合并HFrEF患者,建议将血压降至130/80 mmHg以下(I类,C级),降压药物首选ACEI/ARB、 $\beta$ 受体阻滞剂、醛固酮受体

拮抗剂(I类,A级)。若高血压仍持续存在,推荐使用噻嗪类利尿剂(如果患者已用噻嗪类利尿剂,转用袢利尿剂)(I类,C级)。部分CCB对患者的心功能有不良影响,但氨氯地平和非洛地平不会降低心功能或增加病死率,若血压仍不达标,推荐使用氨氯地平(I类,A级)或非洛地平(IIa类,B级)。HFrEF患者禁用 $\alpha$ 受体拮抗剂(III类,A级)、莫索尼定(III类,B级)、地尔硫草和维拉帕米(III类,C级)。

高血压是最重要和最常见的心衰病因,占60%~89%,但治疗的循证医学证据有限。高血压心脏病伴有HFpEF患者,建议将收缩压降至130 mmHg以下,对存在容量负荷过重的患者首选利尿剂降压,ACEI/ARB和选择性 $\beta_1$ 受体阻滞剂是相对优选的降压药物。鉴于部分患者存在心率储备降低(心脏变时功能不全,运动时心率不能相应增加), $\beta$ 受体阻滞剂的使用宜相对谨慎,不宜将心率降至过低。不推荐常规应用硝酸酯类药物。部分HFpEF患者合并肺动脉高压,通常是毛细血管后肺动脉高压,磷酸二酯酶-5抑制剂临床获益不明确,不推荐应用。

高血压危象可以表现为急剧或过度升高的血压( $>$  180/120 mmHg)触发急性左心衰竭,典型的表现急性肺水肿。快速降压是首要目标,推荐静脉应用血管扩张剂和利尿剂。通常,在初始几小时内将血压降低25%,然后逐渐平稳降至理想的水平。禁止应用正性肌力药。高血压危象合并主动脉夹层、子痫或先兆子痫以及嗜铬细胞瘤危象的患者,常伴有急性左心衰竭,第1个小时内将收缩压降至140 mmHg以下,主动脉夹层者收缩压降至 $<$  120 mmHg以下。高血压伴有快速心室率的房颤是急性心衰常见诱因,应遵循相应指南进行治疗。

相较于普通人群,心衰患者降压治疗具有其特殊性,用药需特别注意以下问题:①选择改善心室重构和心衰预后的药物,避免负性肌力药;②很多治疗心衰的药物本身就是降压药物,规范心衰药物治疗后血压仍不达标时才需启动进一步的降压治疗,药物达到最大耐受剂量仍不能使血压达标才考虑二线治疗药物;③应避免血压过低带来的不良事

件,特别是对于心功能严重下降的HFrEF。

9.5 心肌炎 心肌炎的治疗包括一般治疗、根据当前指南给予抗心衰和抗心律失常治疗、对某些患者给予抗凝治疗;另外有针对心肌炎病因给予特异性治疗。在急性炎症期,治疗包括维持血流动力学稳定、心律失常治疗以及免疫调节治疗。急性期尤其是有发热、活动性全身感染或心衰时,应该限制活动以减少心脏做功。心肌炎之后3~6个月,只应允许患者逐渐进行体力活动,不应参与竞技运动。所有心肌炎患者都应接受随访,最初应每1~3个月随访1次。在解除活动限制前,患者应该接受症状限制性运动试验、动态心电图监测及超声心动图评估。对于特定的自身反应性心肌炎患者,如巨细胞性心肌炎、结节病、非感染性嗜酸性粒细胞性心肌炎及自身免疫病相关的心肌炎,如狼疮性心肌炎,建议给予免疫抑制剂治疗。但免疫抑制剂治疗对不明原因急性心肌炎无益。非甾体抗炎药有诱发心衰发作和增加病死率的风险,大量饮酒可加重心肌炎,均应避免。

心肌炎伴心衰患者应接受标准的急性和慢性心衰治疗,具体取决于临床表现。中、重度急性失代偿性心衰患者应减少使用或停用 $\beta$ 受体阻滞剂。暴发性心肌炎患者发生严重心衰,常需要静脉使用正性肌力药,如多巴胺、多巴酚丁胺、左西孟旦及米力农等,或使用机械循环支持。地高辛在急性心肌炎患者中的有效性和安全性尚不确定,应避免在此情况下使用该药。

对于LVEF降低的血流动力学稳定的心衰,治疗方案包括:按需使用利尿剂,及早开始使用ACEI/ARB以及逐步滴定 $\beta$ 受体阻滞剂(卡维地洛、美托洛尔缓释剂或比索洛尔),并对持续症状性心衰且LVEF $\leq 35\%$ 的患者加用醛固酮受体拮抗剂。

对血流动力学不稳定的心衰患者可能需要机械循环支持,如心室辅助装置(ventricular assist device, VAD)或体外膜肺氧合,一些暴发性心肌炎患者通过这些装置能够成功过渡恢复。对于心源性休克患者,给予镇静、气管插管及机械通气来降低代谢需求。

慢性心肌炎接受3~6个月的免疫抑制剂治疗,

如糖皮质激素联合硫唑嘌呤,LVEF和NYHA心功能分级均可改善。对于表现为难治性心衰的慢性心肌炎患者,应考虑是否适合心脏移植。

心肌炎患者可出现快速性或缓慢性心律失常。建议治疗方法与相关指南基本一致。大多数心律失常药物有负性肌力作用,可能会引起心功能恶化,导致急性血流动力学不稳定,只有当预期获益超过风险之后,方可使用心律失常药物。心律失常药物可以选用胺碘酮、多非利特(需警惕潜在致心律失常作用),对于血流动力学稳定的心衰患者,可慎用 $\beta$ 受体阻滞剂或CCB。其他I类和III类抗心律失常药物具有致心律失常及负性肌力作用,一般避免用于急性心肌炎患者。心肌炎急性期出现完全性房室传导阻滞和(或)症状性心动过缓,即为心脏起搏的指征,因这种传导异常往往是暂时的,因此首选临时起搏器。对于有危及生命的室性心律失常、未处于心肌炎急性期、正接受最佳内科治疗且预计生存时间超过1年的患者,可植入ICD。

有体循环栓塞证据或存在急性左心室血栓、房颤患者应行抗凝治疗。如果房颤和心衰好转,应重新评估抗凝指征。一般认为,窦性心律患者心衰和(或)LVEF下降并非抗凝指征。

不推荐对心肌炎患者使用常规抗病毒治疗。糖皮质激素不能降低病毒性心肌炎患者的死亡风险,也不能改善其功能状态,但可改善LVEF。肠道病毒感染引起的心肌炎患者使用 $\alpha$ 干扰素可能有益。静脉用免疫球蛋白具有抗病毒和免疫调节作用,对慢性扩张型心肌病患者有益,可能有助于治疗病毒性心肌炎,但不作为常规推荐。采用黄芪注射液40g静脉滴注治疗急性病毒性心肌炎,可改善临床症状和心律失常,使外周血肠道病毒转阴。

特发性巨细胞性心肌炎(giant cell myocarditis, GCM)是一种罕见但常可以导致死亡的心肌炎。GCM常表现为左室收缩功能出现急性或暴发性恶化、室性心律失常频发及心脏传导阻滞。免疫抑制剂联合治疗有可能改善其预后。如果预期需要机械循环支持,患者可能需要使用双心室辅助装置。心脏移植是GCM的有效治疗手段。

嗜酸性粒细胞性心肌炎可见于多种临床情况,

过敏性心肌炎(hypersensitivity myocarditis, HSM)可表现为猝死或快速进展性心衰。坏死性嗜酸性粒细胞性心肌炎的预后极差。不同类型嗜酸性粒细胞性心肌炎的治疗包括大剂量糖皮质激素治疗以及去除致病药物(对于HSM病例)或者治疗基础疾病。

**9.6 特殊类型的心肌病** 心肌淀粉样变性(cardiac amyloidosis, CA)是由于异常折叠蛋白分子构成的不可溶性纤维沉积物在心肌聚集而导致的以心衰、心律失常及心肌缺血为主要表现的临床综合征。目前发现有30多种蛋白质可形成淀粉样纤维,其中常累及心脏引起心脏淀粉样变性的有5种:免疫球蛋白轻链(所致疾病也称为原发性淀粉样变性)、免疫球蛋白重链、淀粉样转甲状腺素蛋白、血清淀粉样蛋白A、载脂蛋白A I。其中最常见的是免疫球蛋白轻链型淀粉样变和甲状腺素运载蛋白型淀粉样变(transthyretin amyloidosis, ATTR)。ATTR分为家族性突变型转甲状腺素蛋白相关淀粉样变(hereditary, mutated transthyretin-related amyloidosis, ATTRm)和老年性野生型转甲状腺素蛋白相关淀粉样变(senile, wild-type transthyretin-related amyloidosis, ATTRwt)。ATTRm又称遗传性淀粉样变,是常染色体显性遗传,为甲状腺素运载蛋白(transthyretin, TTR)的基因发生突变所致。目前发现的TTR突变位点共120多个,其中Thr60Ala、Val30Met、Val122Ile是3个最主要的位点。Val30Met是最常见的突变类型,早期主要为神经系统受损,晚期可累及心脏,而Thr60Ala、Val122Ile主要累及心脏。ATTRwt又称老年性淀粉样变,较ATTRm更常见,多见于老年男性,平均诊断年龄为76岁,平均生存时间为3.5年。近来研究表明,ATTRwt可能参与老年HFpEF的发病机制,但仍需进一步研究。

各种不同病因的心肌淀粉样变性的病理生理机制都是由于异常折叠的蛋白质聚集成纤维状物质并沉积在组织细胞外,导致组织和器官功能障碍,但不同种类的淀粉样蛋白导致的心肌淀粉样变的自然病程和治疗不同。淀粉样物质在心脏不同部位的沉积导致多种临床表现。淀粉样物质在心肌间质的沉积使左右心室的室壁增厚和心室僵硬增加,表现为典型的限制型心肌病的特点。随着淀粉样蛋白沉

积程度的加重,通常会出现心脏收缩功能下降。淀粉样物质在冠状动脉的血管壁及周围沉积,多累及小血管,导致心肌灌注异常和微血管功能障碍,出现心绞痛,甚至心肌梗死。心房内淀粉样蛋白浸润可能导致房颤、心房静止,增加心房血栓形成和血栓栓塞的风险。淀粉样物质在心脏传导系统沉积,可能导致心律失常和传导阻滞,甚至发生心源性猝死。由于淀粉样物质在自主神经系统或血管的浸润,患者可出现直立性低血压。在免疫球蛋白轻链型淀粉样变中,除淀粉样蛋白在细胞外间质浸润所引起的病理生理作用外,免疫球蛋白轻链还能产生直接的心肌毒性作用,导致心肌细胞死亡和微血管功能障碍。

对存在不明原因心衰且超声心动图提示室壁增厚、左心室不扩张,或者室壁增厚伴心包积液、房室传导阻滞、房间隔和瓣膜增厚,心电图电压正常或较低的成人,应考虑心脏淀粉样变性可能。对于合并出现大量蛋白尿、低血压(尤其是直立性低血压),肝大伴碱性磷酸酶水平显著升高、膀胱或肠道功能不全的自主神经病变、腹泻与便秘交替、眶周紫癜、舌体和腺体增大等表现也应高度怀疑淀粉样变性。

免疫球蛋白轻链型淀粉样变初始治疗方法是对适合的患者给予高剂量美法仑,再予自体造血干细胞移植治疗。不适合自体造血干细胞移植的患者使用美法仑/地塞米松治疗或硼替佐米为基础的治疗。以硼替佐米为基础的治疗方案可能是伴严重心脏受累患者的首选,测量NT-proBNP和cTn的水平以监测治疗反应。

56%的左室心肌致密化不全(left ventricular noncompaction, LVNC)患者因心衰就诊。目前尚无针对LVNC的特异性治疗。对收缩性心衰和无症状性收缩功能障碍的LVNC患者应根据心衰指南进行治疗。对于合并房颤或发生过心源性栓塞事件的LVNC患者推荐抗凝治疗。存在持续性室性心动过速病史或心搏骤停病史的患者应接受ICD治疗作为二级预防,而LVEF  $\leq$  35%且NYHA心功能分级为II~III级的LVNC患者应接受ICD植入作为一级预防。终末期心衰的LVNC可行心脏移植。

应激性心肌病的临床表现类似于ACS,很多患

者表现为心电图ST段抬高和急性胸痛,因此在未明确诊断前按经典的急性前壁ST段抬高型心肌梗死处理,有条件时应积极进行冠状动脉造影以指导鉴别诊断和治疗。应激性心肌病的急性期治疗主要为支持治疗。在左室功能不全期间可应用 $\beta$ 受体阻滞剂、ACEI/ARB,但尚无随机试验来评价这些药物的有益作用以及应用时间和合适剂量。因患者存在儿茶酚胺过度释放, $\beta$ 受体阻滞剂有重要的作用。此外, $\beta$ 受体阻滞剂能减轻左室基部收缩增强引起的左室流出道梗阻。怀疑嗜铬细胞瘤引起的应激性心肌病避免单独使用 $\beta$ 受体阻滞剂。

应激性心肌病出现低血压时,需判定是左室功能不全引起或因左室流出道梗阻引起,如为左室功能不全所致,可使用主动脉内球囊反搏术,儿茶酚胺类正性肌力药禁用,因其进一步增加循环中的儿茶酚胺及其毒性,也可能加重左室流出道梗阻。左室流出道梗阻治疗时可增加液体量,不能耐受液体增加和 $\beta$ 受体阻滞剂的患者可用去氧肾上腺素。对左室流出道梗阻的患者,应避免应用血管扩张剂如硝酸酯类药物,以免加重左室流出道梗阻。镁制剂可抑制儿茶酚胺从肾上腺髓质释放,因而对心律失常有益。左室功能不全易致左室心尖部血栓形成,故建议应用低分子肝素,直至心功能恢复。

酒精性心肌病是一种获得性扩张型心肌病。除标准心衰治疗药物外,重要的治疗方法是完全并永久戒酒,戒酒的患者左室功能改善。患者应均衡饮食,纠正营养缺乏。维生素B<sub>12</sub>、维生素B<sub>6</sub>及叶酸补充是重要的辅助治疗。注意纠正电解质紊乱,包括低钾血症和低镁血症。

特发性限制型心肌病没有特异性治疗方法,而某些基础疾病(如结节病和血色病)的治疗可能对继发性限制型心肌病患者有益。通过以下方法获得最大限度的临床改善:降低静脉压、控制心率、延长充盈时间、维持心房收缩、纠正房室传导障碍以及避免贫血或电解质紊乱。给予中小剂量袪利尿剂以减轻体循环和肺静脉淤血,如出现无其他原因的血清肌酐和尿素氮水平升高提示灌注不足,应避免进一步利尿。降低心率的CCB,如维拉帕米,通过延长充盈时间来改善舒张功能。 $\beta$ 受体阻滞剂抑制

交感活性、控制心率、改善心室舒张功能。ACEI/ARB似乎能通过对抗心衰相关的代偿性神经激素变化来改善舒张期充盈。地高辛增加细胞内钙离子,因此应慎用。出现高度房室传导阻滞时,需要安置永久性双腔起搏器以维持适时的心房收缩,改善心室充盈。对难治性心衰的适合患者行心脏移植。

围生期心肌病(peripartum cardiomyopathy, PPCM)所致心衰的处理与其他心衰患者的治疗相似,但要特别注意妊娠期的特殊风险,包括胎儿的风险。需避免使用禁用的药物,如ACEI、ARB及醛固酮受体拮抗剂。一项小型随机初步研究和几项观察性报道表明,溴隐亭治疗对PPCM患者产生有益作用,但需要进一步的研究来确定其安全性和疗效。在PPCM患者中使用ICD和CRT的决策应考虑到疾病的自然病程,包括心室功能的恢复潜力。PPCM患者的分娩时机和方式应根据心脏科、产科、麻醉科及新生儿科综合意见决定。对于晚期心衰的PPCM女性,建议及时分娩。

9.7 先天性心脏病 心衰是先天性心脏病的一种常见、难处理的,且常常是晚期的并发症,因此注意长期保护先天性心脏病患者的心功能很重要。因相对缺乏药物治疗的证据,改善心肌重塑和功能需要矫正引起压力和容量超负荷病变、残余分流及血管畸形。对有心衰发生风险的中度或复杂先天性心脏病成人患者应强调至先天性心脏病中心启动心衰预防或治疗计划。心肺运动试验有助于成人先天性心脏病的危险分层和指导治疗变化。应对亚临床心衰患者进行早期治疗以减少不可逆心肌损害。 $\beta$ 受体阻滞剂常用于成人先天性心脏病患者心律失常的预防和治疗,对系统性左室先天性心脏病有益。依普利酮有助于改善大动脉转位患者大动脉换位手术后衰竭右心室的纤维化。对于症状性心衰患者,应用利尿剂和限盐,监测血压,减轻心室负荷,监测心率与节律,以减少对心肌缺血和心室舒张功能的影响,积极治疗睡眠呼吸暂停、贫血。避免使用非甾体抗炎药和CCB。对分流补片手术和瓣膜手术的患者,注意口腔卫生,预防心内膜炎和急性心衰的发生。对艾森曼格综合征患者应用肺血管扩张剂波生坦可提高运动耐力。

9.8 高原性心脏病 我国高原(海拔在3000 m以

上)幅员辽阔,人口众多,低气压致低氧是高原最大的气候特点。拉萨海拔3658 m,空气中氧含量约为平原地区的64%, $\text{SaO}_2$ 约为88%。此外,高原还有干燥、低温、昼夜温差大、辐射强等特点,特殊的高原环境尤其是低氧会对人体产生各种影响,使移居或世居人员出现各种病理生理改变。

高原性心脏病包括高原肺水肿(high altitude pulmonary edema, HAPE)和慢性高原性心脏病,前者一般发生于由平原地区快速进入高原或由较低海拔高原地区快速到达较高海拔地区的人员,有较高的发病率和一定的病死率。

**9.8.1 高原肺水肿** HAPE是一种非左心系统的肺水肿,是由于快速进入高原或从高原进入更高海拔地区,肺动脉压突然升高,肺毛细血管内皮和肺泡上皮细胞受损、通透性增加,液体漏至肺间质和(或)肺泡,严重时危及生命的高原地区特发病。未经治疗的HAPE患者病死率在50%左右,是高原病死亡的主要原因。

HAPE多发生于初入高原的低海拔人群,既往HAPE发病史患者再入高原后容易再发HAPE。上呼吸道感染、运动及寒冷天气是HAPE的常见诱发因素。我国研究发现,经过高原病防治宣教后,未习服人群从平原直接空运至3700 m高原,HAPE的发病率为0.16%,青年人发病率高于老年人,男性发病率高于女性。HAPE发病高峰在进入高原后12~72 h,超过4 d再发生的可能性明显减小。

根据《高原肺水肿诊断标准》,抵达高原后发病,出现静息时呼吸困难、咳嗽、咳白色或粉红色泡沫状痰,患者常伴疲乏、头痛;出现发绀及肺部湿啰音,于深吸气时啰音明显;X线胸片检查是诊断的主要依据。可见以肺门为中心向单侧或两侧肺野呈点片状或云絮状浸润阴影,常呈弥漫性、不规则性分布,亦可融合成大片阴影,心影多正常,但亦可见肺动脉高压及右心增大征象。经临床及心电图等检查排除心肌梗死、心衰、肺炎等其他心肺疾患。

应密切监测心电血压和指端氧饱和度,治疗措施包括低海拔转运(低转)、坐位、吸氧,氧疗应使 $\text{SaO}_2$ 达到90%以上。如果无条件低转,可使用便携式高压氧仓。药物治疗包括解痉平喘、糖皮质激素

素、利尿剂、硝苯地平缓释片、 $\beta_2$ 受体激动剂;必要时可给予气管插管和呼吸机辅助呼吸、血液超滤等治疗。

近年来,我国完成了一项全球最大规模的针对不同进驻方式、进入不同海拔高度的多类人群采取多种干预手段的高原研究,获得了目前全球最大的急性高原患者群数据库,该研究提出阶梯式登高、延长习服时间、避免冬季进入高原、吸入布地奈德可有效预防HAPE的发生。

**9.8.2 慢性高原性心脏病** 慢性高原性心脏病是由慢性低压、低氧引起肺组织结构和功能异常,肺血管阻力增加,肺动脉压力增高,右心肥厚、扩张,伴或不伴右心衰竭的心脏病。慢性高原性心脏病的发病率尚无确切统计。一般情况下,居住时间越长、海拔高度越高,其发病率越高。儿童发病率高于成人,男性高于女性。

慢性高原性心脏病的诊断需满足以下几点:①高原发病,移居者易患,世居者亦可患;②临床表现主要为心悸、胸闷、劳力性呼吸困难、乏力、咳嗽、发绀、 $\text{P}_2$ 音亢进或分裂,严重者出现少尿、肝大、下肢水肿等右心衰竭表现;③肺动脉高压征象,依据心电图(电轴右偏及明显右心室肥厚)、超声心动图(右室流出道增宽,右室壁增厚、扩大,肺动脉压力增高,三尖瓣、肺动脉瓣中重度反流)、X线检查(右下肺动脉 $\geq 17$  mm及右下肺动脉横径与气管横径比值 $\geq 1.10$ ),右心导管检查(肺动脉平均压 $\geq 25$  mmHg)为“金标准”,无右心导管压力测定时,需要有心电图、超声心动图、X线检查2项以上方可诊断;④排除其他心血管疾病,尤其是肺源性心脏病。

目前针对慢性高原性心脏病的药物治疗研究十分有限,在不脱离高原环境的情况下,尚无理想的药物治疗措施。患者确诊后,应当尽快低转至平原,由于重返高原常易复发,因此多数患者不宜再返高原。一般治疗包括吸氧、控制呼吸道感染、积极纠正右心衰竭。针对高原肺动脉高压的药物治疗,临床大多参考肺高血压的治疗药物,包括内皮素受体拮抗剂、前列环素类药物及磷酸二酯酶-5抑制剂等,但在特发性肺高血压中被证明有效的药物,对

慢性高原性心脏病是否同样有效值得探讨。

早期和轻症患者经低转和治疗后,心脏结构和心功能常可完全恢复。严重右心衰竭及肺动脉高压患者预后不佳。因此,早期识别慢性高原性心脏病、及时低转至平原,对于患者的预后十分重要。

9.9 糖尿病 心衰和糖尿病常同时存在,相互增加发生风险。心衰患者糖尿病的患病率为10%~47%,HFrEF住院患者约40%合并糖尿病。糖尿病患者心衰的患病率为9%~22%,是普通人群的4倍。糖尿病显著增加缺血性心脏病的心衰风险;糖尿病本身也可能引起心脏结构和功能改变,发生糖尿病性心肌病,后期也可能出现收缩功能障碍;糖尿病使心衰患者的预后进一步恶化。糖耐量异常和胰岛素抵抗也可能导致心衰发生风险增加。

对于心衰合并糖尿病患者应逐渐、适度进行血糖控制,目标应个体化(一般HbA<sub>1c</sub><8%)。虽然研究显示HbA<sub>1c</sub>每增加1%,心衰风险增加8%。但在血糖达标的情况下,更加严格的血糖控制并不能进一步降低心衰发生率,因此应尽量避免低血糖事件,因其能降低恶性心律失常阈值、增加猝死风险。无论是心衰前阶段或临床心衰阶段,美国心衰指南和糖尿病指南推荐不同人群HbA<sub>1c</sub>的控制目标不同,要综合考虑心血管疾病风险、低血糖风险及预期寿命等多种因素,制订个体化的治疗目标。如患者糖尿病病程短、预期寿命长,无严重心血管疾病,治疗后无显著低血糖和药物不良反应发生,HbA<sub>1c</sub>甚至可以低于6.5%,以减少微血管和大血管并发症,改善预后;若患者预期寿命短,已出现严重的合并症或并发症,或有严重低血糖发作,则HbA<sub>1c</sub><8%也认为达标。

常用降糖药物主要包括二甲双胍、磺脲类药物、胰岛素、二肽基肽酶4抑制剂(dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, DPP4i)、胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide 1, GLP1)受体激动剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i)等。不同降糖药物对心衰有不同影响。

目前尚无大型研究分析二甲双胍对2型糖尿病患者心衰风险的影响。近期一项纳入17项观察性研

究的荟萃分析表明,二甲双胍可降低充血性心衰患者的全因死亡率。大型观察性研究发现,与胰岛素和磺脲类药物相比,二甲双胍与患者病死率和心衰住院率降低有关。稳定性心衰患者应用二甲双胍相对安全,成为糖尿病合并稳定性充血性心衰患者的治疗首选(IIa类, C级),但急性或不稳定性心衰患者血流动力学不稳定、易合并肝肾功能异常,应慎用,禁用于有严重肝肾功能损害的患者,因为存在乳酸性酸中毒的风险。

磺脲类药物较二甲双胍增加心衰发生风险,应慎用。噻唑烷二酮类药物(格列酮类)可引起水钠潴留、增加心衰恶化或住院风险,对合并心衰的糖尿病患者不予推荐。胰岛素促进钠潴留,当伴有尿糖减少时,可加重液体潴留。胰岛素可能使糖尿病合并心衰患者预后恶化。但亦有研究表明,胰岛素与其他降糖药物联用不增加心衰发生风险。因此,应用胰岛素时应权衡利弊,在使用其他降糖药物无法有效控制血糖的情况下可使用,但要注意与口服降糖药物联用。

DPP4i是一类新型的口服降糖药物。通过多种机制发挥作用,主要是增加肠促胰岛素分泌,从而促进葡萄糖依赖的胰岛素分泌,代表性药物包括西格列汀、沙格列汀、阿格列汀及维格列汀。在SAVOR-TIMI 53试验中,沙格列汀组的心衰住院事件较对照组显著增多。而在TECOS试验中,西格列汀组的心衰住院事件较对照组无明显差异。另一项针对2型糖尿病合并AMI或需要近期住院的不稳定型心绞痛患者的研究显示,阿格列汀组和安慰剂组心衰所致住院率比较差异无统计学意义。现有的这些研究还不能确定DPP4i与心衰的关系,可能对糖尿病患者的心衰发生风险有中性影响,需更长期的临床试验对其作出确切评估。

GLP-1受体激动剂分为长效类和短效类,长效GLP-1受体激动剂利拉鲁肽可能增加心衰患者的死亡和心衰恶化风险,并引起心率增快。遗憾的是,关于GLP-1类似物对心衰患者的安全性,尚无更多的数据。

SGLT2i通过阻断肾近曲小管的钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2)

受体，从而促进葡萄糖和钠一同从尿路排出。EMPA-REG研究发现，恩格列净可使2型糖尿病患者的心血管死亡相对风险降低38%，全因死亡的相对风险降低32%，因心衰住院的相对风险降低约35%。CANVAS研究表明，坎格列净可使血糖控制不佳的2型糖尿病患者的主要心血管不良事件降低14%，心血管死亡的相对风险降低13%，全因死亡的相对风险降低26%，因心衰住院的相对风险降低约33%。CVD-REAL是评估初次使用SGLT2i的2型糖尿病患者心衰住院和全因死亡风险的大型真实世界研究，结果发现，相比于其他降糖药物，SGLT2i可使心衰住院风险降低39%，全因死亡风险降低51%，心衰住院和全因死亡的复合终点降低46%。CVD-REAL 2研究将人群扩展至亚太和中东地区，其中86.6%为亚洲人群，结果发现，SGLT2i可降低糖尿病患者死亡风险49%，因心衰住院风险降低36%。因此目前认为SGLT2i可降低糖尿病患者的的心衰住院风险及心血管复合终点（死亡、因心衰住院、心肌梗死、卒中）的发生风险，其机制可能包括促进排钠、降低体重和血压、减轻氧化应激、改善动脉僵硬及降低交感神经活性。

9.10 血脂异常 慢性心衰合并血脂异常是否启动或调整治疗需要结合心衰的基本病因和危险因素分

层综合分析，目前国人有关研究较少，治疗建议主要参考《中国成人血脂异常防治指南（2016年修订版）》。

9.10.1 动脉粥样硬化性心血管疾病合并心衰

(1) 危险分层：根据《中国成人血脂异常防治指南（2016年修订版）》，需首先对患者进行动脉粥样硬化性心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD）危险分层。按照低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterin, LDL-C）或总胆固醇（total cholesterol, TC）水平、有无高血压及其他ASCVD危险因素个数分成21种组合，并按照10年发病平均危险<5%、5%~9%及≥10%分别定义低危、中危及高危。在进行危险评估时，已诊断ASCVD者直接列为极高危人群；符合如下条件之一者直接列为高危人群：①LDL-C ≥ 4.9 mmol/L（190 mg/dl）；②1.8 mmol/L（70 mg/dl）≤ LDL-C < 4.9 mmol/L（190 mg/dl）且年龄 ≥ 40岁的糖尿病患者。符合上述条件的极高危和高危人群不需按危险因素个数进行ASCVD危险分层。不符合上述条件者，应按照图9进行未来10年ASCVD总体发病危险的评估。

(2) 调脂治疗目标：血脂异常治疗的宗旨是防控ASCVD，降低心肌梗死、缺血性卒中或冠心病

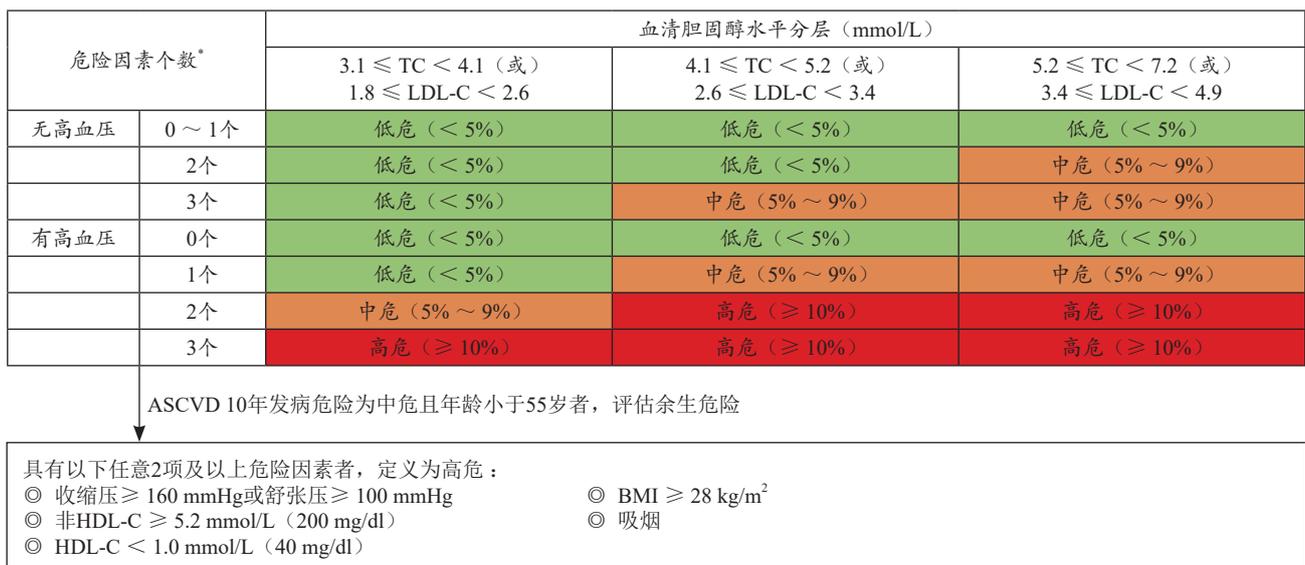


图9 ASCVD危险评估流程图

注：\*：包括吸烟、低HDL-C及男性 ≥ 45岁或女性 ≥ 55岁；慢性肾脏病患者的危险评估及治疗请参见特殊人群血脂异常的治疗；ASCVD：动脉粥样硬化性心血管疾病；TC：总胆固醇；LDL-C：低密度脂蛋白胆固醇；HDL-C：高密度脂蛋白胆固醇；非HDL-C：非高密度脂蛋白胆固醇；BMI：体质指数；1 mmHg = 0.133 kPa

死亡等心血管疾病临床事件发生危险。由于遗传背景和生活环境不同,个体罹患ASCVD危险程度显著不同,调脂治疗能使ASCVD患者或高危人群获益。临床应根据个体ASCVD危险程度,决定是否启动药物调脂治疗。

凡临床上诊断为ASCVD(ACS、稳定性冠心病、血运重建术后、缺血性心肌病、缺血性卒中、短暂性脑缺血发作、外周动脉粥样硬化病等)患者均属极高危人群。而在非ASCVD人群中则需由个体心血管疾病发病危险程度决定需要降低LDL-C的目标值。不同危险人群需要达到的LDL-C/非高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)目标值有很大不同(表21)。

表21 不同ASCVD危险人群降LDL-C/非HDL-C治疗达标值

危险等级	LDL-C	非HDL-C
低危、中危	< 3.4 mmol/L (130 mg/dl)	< 4.1 mmol/L (160 mg/dl)
高危	< 2.6 mmol/L (100 mg/dl)	< 3.4 mmol/L (130 mg/dl)
极高危	< 1.8 mmol/L (70 mg/dl)	< 2.6 mmol/L (100 mg/dl)

注:ASCVD:动脉粥样硬化性心血管疾病;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;非HDL-C:非高密度脂蛋白胆固醇

所有强化他汀治疗的临床研究结果均显示,数倍增量他汀确实可使ASCVD事件发生危险有所降低,但获益的绝对值小,且全因死亡率并未下降。在他汀联合依折麦布的研究中也得出相似的结果,将LDL-C从1.8 mmol/L降至1.4 mmol/L,能够使心血管事件的绝对危险进一步降低2.0%,相对危险降低6.4%,但心血管死亡或全因死亡危险未降低。提示将LDL-C降至更低,虽然存在临床获益空间,但绝对获益幅度已趋缩小。如果LDL-C基线值较高,现有调脂药物标准治疗3个月后,难以使LDL-C降至基本目标值,则可考虑将LDL-C至少降低50%作为替代目标。临床上也有部分极高危患者LDL-C基线值已在基本目标值内,此时可将其LDL-C从基线值降低30%左右。

(3)调整生活方式:①饮食结构调整,在满足每日必需营养和总能量需要的基础上,当摄入饱和脂肪酸和反式脂肪酸的总量超过规定上限时,应以不饱和脂肪酸来替代。建议每日摄入胆固醇少于300 mg,尤其是ASCVD等高危患者,摄入脂肪不应超过总能量的20%~30%。一般人群摄入饱和脂肪酸应少于总能量的10%;而高胆固醇血症者

饱和脂肪酸摄入量应少于总能量的7%,反式脂肪酸摄入量应少于总能量的1%。高甘油三酯(total triglyceride, TG)血症者更应尽可能减少每日摄入脂肪总量,每日烹调油应少于30 g。脂肪摄入应优先选择富含n-3多不饱和脂肪酸的食物(如深海鱼、鱼油、植物油)。②控制体重,减少每日食物总能量(每日减少300~500 kcal, 1 kcal = 4.184 kJ),改善饮食结构,增加身体活动,可使超重和肥胖者体重减少10%以上。维持健康体重,即BMI 20.0~23.9 kg/m<sup>2</sup>,有利于控制血脂。③适当运动,建议每周5~7 d、每次30 min中等强度代谢运动。合并心衰者应充分评估心功能后决定运动强度。④戒烟,完全戒烟和有效避免吸入二手烟,有利于预防ASCVD,并升高HDL-C水平。⑤限制饮酒,中等量饮酒(男性每日20~30 g乙醇,女性每日10~20 g乙醇)能升高HDL-C水平。但即使少量饮酒也可使高TG血症患者TG水平进一步升高。饮酒对于心血管事件的影响尚无确切证据,提倡限制饮酒。

#### (4)调脂药物

1)降低LDL药物:①他汀类药物:适用于高胆固醇血症、混合性高脂血症及ASCVD患者。目前国内临床上有洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀及匹伐他汀。不同种类与剂量的他汀类药物降胆固醇幅度有较大差别,但任何一种他汀类药物剂量倍增时,LDL-C进一步降低幅度仅约6%,即所谓“他汀疗效6%效应”。他汀类药物可使TG水平降低7%~30%,HDL-C水平升高5%~15%。他汀类药物可在任何时间段每日服用1次,但在晚上服用时LDL-C降低幅度可稍有增大。他汀类药物取得预期疗效后应继续长期应用,如能耐受应避免停用。有研究提示,停用他汀类药物有可能增加心血管事件的发生。绝大多数人对他汀类药物的耐受性良好,其不良反应多见于接受大剂量他汀类药物治疗者,肝功能异常、转氨酶水平升高,发生率为0.5%~3.0%,呈剂量依赖性。血清谷丙转氨酶和(或)谷草转氨酶水平升高达正常值上限3倍以上及合并总胆红素水平升高患者,应减量或停药。对于转氨酶水平升高在正

常值上限3倍以内者,可在原剂量或减量的基础上进行观察,部分患者经此处理后转氨酶水平可恢复正常。失代偿性肝硬化及急性肝功能衰竭是他汀类药物应用禁忌证。他汀类药物相关肌肉不良反应包括肌痛、肌炎及横纹肌溶解。患者有肌肉不适和(或)无力,且连续检测肌酸激酶呈进行性升高时,应减少他汀类药物剂量或停药。长期服用他汀类药物有增加新发糖尿病的危险,发生率为10%~12%,属他汀类效应。②胆固醇吸收抑制剂:依折麦布能有效抑制肠道内胆固醇的吸收。IMPROVEIT研究表明,ACS患者在辛伐他汀基础上加用依折麦布能够进一步减少心血管事件。SHARP研究显示,依折麦布和辛伐他汀联合治疗对改善CKD患者的心血管疾病预后具有良好作用。依折麦布推荐剂量为10 mg/d,安全性和耐受性良好,其不良反应轻微且多为一过性,主要表现为头痛和消化道症状,与他汀联用也可发生转氨酶水平增高和肌痛等不良反应,禁用于妊娠期和哺乳期女性。③普罗布考:通过掺入低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)颗粒核心中,影响脂蛋白代谢,使LDL易通过非受体途径被清除。普罗布考常用剂量为每次0.5 g, 2次/d。主要适用于高胆固醇血症,尤其是家族性高胆固醇血症纯合子及黄色瘤患者,有减轻皮肤黄色瘤的作用。常见不良反应为胃肠道反应,也可引起头晕、头痛、失眠、皮疹等;极为少见的严重不良反应为QT间期延长。室性心律失常、QT间期延长、血钾过低者禁用。④胆酸螯合剂:为碱性阴离子交换树脂,可阻断肠道内胆汁酸中胆固醇的重吸收。临床用法:考来烯胺,每次5 g, 3次/d;考来替泊,每次5 g, 3次/d;考来维仑,每次1.875 g, 2次/d。胆酸螯合剂与他汀类药物联用,可明显提高调脂疗效。常见不良反应有胃肠道不适、便秘及影响某些药物的吸收。此类药物的绝对禁忌证为异常β脂蛋白血症和血清TG > 4.5 mmol/L (400 mg/dl)。

2) 降低TG药物:①贝特类:通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体α(peroxisome proliferator activated receptor-α, PPARα)和激活脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)而降低血清TG水平和升高HDL-C水平。常用的贝特类药物有:非诺贝特片,

每次0.1 g, 3次/d;微粒化非诺贝特,每次0.2 g, 1次/d;吉非贝齐,每次0.6 g, 2次/d;苯扎贝特,每次0.2 g, 3次/d。常见不良反应与他汀类药物类似,包括肝脏、肌肉及肾毒性等,血清肌酸激酶和谷草转氨酶水平升高的发生率均<1%。临床试验结果荟萃分析提示,贝特类药物能使高TG伴低HDL-C人群心血管事件风险降低10%左右,以降低非致死性心肌梗死和冠状动脉血运重建术为主,对心血管死亡、致死性心肌梗死或卒中无明显影响。②烟酸:也称为维生素B<sub>3</sub>,属人体必需维生素。大剂量时具有降低TC、LDL-C和TG以及升高HDL-C的作用。调脂作用与抑制脂肪组织中激素敏感脂酶活性、减少游离脂肪酸进入肝脏和降低极低密度脂蛋白胆固醇分泌有关。烟酸有普通和缓释2种剂型,以缓释剂型更为常用。缓释片常用量为每次1~2 g, 1次/d。建议从小剂量(0.375~0.5 g/d)开始,睡前服用;4周后逐渐加量至最大常用剂量。最常见的不良反应是颜面潮红,其他不良反应有肝脏损害、高尿酸血症、高血糖、棘皮症及消化道不适等,慢性活动性肝病、活动性消化性溃疡及严重痛风者禁用。早期临床试验结果荟萃分析发现,烟酸无论是单用或与其他调脂药物联用均可改善心血管预后,心血管事件减少34%,冠状动脉事件减少25%。临床研究提示,与单用他汀类药物相比,在他汀类药物基础上联合烟酸无心血管保护作用,欧美多国已将烟酸类药物淡出调脂药物市场。③高纯度鱼油制剂:鱼油主要成分为n-3脂肪酸,即ω-3脂肪酸。常用剂量为每次0.5~1.0 g, 3次/d,主要用于治疗高TG血症。不良反应少见,发生率为2%~3%,包括消化道症状,少数病例出现转氨酶或肌酸激酶水平轻度升高,偶见出血倾向。早期有临床研究显示,高纯度鱼油制剂可减少心血管事件,但未被随后的临床试验证实。④新型调脂药物:近年来,国外已有3种新型调脂药物被批准在临床应用。a. 微粒体TG转移蛋白抑制剂,可使LDL-C水平降低约40%。该药不良反应发生率较高,主要表现为转氨酶水平升高或脂肪肝。b. 载脂蛋白B100合成抑制剂,可使LDL-C水平降低25%。该药最常见的不良反应为注射部位反应,包括局部红疹、肿胀、瘙痒、疼痛,

绝大多数不良反应属于轻中度。c. 前蛋白转化酶枯草溶菌素9/kexin9型(PCSK9)抑制剂。初步临床研究结果表明,该药可使LDL-C水平降低40%~70%,并可减少心血管事件。至今尚无严重或危及生命的不良反应报道。国内尚处于临床试验阶段。

#### 9.10.2 其他原因心衰合并血脂代谢异常

(1) 主动脉瓣狭窄增加心血管事件发生风险和病死率:有研究显示,主动脉瓣狭窄、LDL-C和脂蛋白a之间以及胆固醇与生物瓣钙化风险增加相关,积极降脂能有效减慢主动脉狭窄进展,但在随机临床对照试验中未能证实。

(2) 右心衰竭后肝淤血导致外源性血脂吸收和肝脏内源性血脂合成减少,心衰患者的TC和LDL-C水平低于无心衰患者。与无心衰患者相比,低TC预示着心衰预后不良。

(3) 不推荐心衰患者常规使用他汀类药物:在2项大型研究中(主要为收缩性心衰患者),尽管使用他汀类药物后住院率降低,LDL-C和高敏C反应蛋白(high sensitive C reaction protein, hs-CRP)水平显著降低,但硬终点如心血管病死率和非致命性心肌梗死和卒中无获益。在所有病例中,无证据表明发生心衰后用他汀类药物会对患者造成损害,因此,如患者已使用这种药物则无须停药。

9.11 痛风和高尿酸血症 高尿酸血症和痛风在心衰患者中非常常见,是由于导致心衰的基础疾病如高血压、糖尿病、动脉粥样硬化及冠心病易伴发高尿酸血症,心衰时肾小管滤过率下降导致尿酸的排泄减少以及利尿治疗引起或加重。心衰患者中高尿酸血症的患病率高达55%~60%。我国缺乏全国范围内的类似调查数据。高尿酸血症是心衰的独立危险因素,也是反映慢性心衰患者病情严重程度的指标之一。高尿酸血症与HFrEF患者的不良预后相关。

根据2013年中华医学会内分泌学分会、2016年中华医学会风湿病学分会、2017年中国医师协会肾脏内科医师分会对高尿酸血症和痛风治疗指南和专家共识,对于高尿酸血症合并心血管疾病患者应同时进行生活方式指导和药物降尿酸治疗,使血尿酸水平长期控制在 $< 360 \mu\text{mol/L}$ 。对有急性痛风关节炎频繁发作(每年 $> 2$ 次)、慢性痛风关节炎或痛风石

且合并CKD患者将血尿酸水平控制在 $< 300 \mu\text{mol/L}$ 。

治疗痛风药物包括减轻炎症反应和降低血尿酸水平两大类。减轻炎症反应药物主要包括秋水仙碱、非甾体抗炎药及类固醇激素。降低血尿酸水平类药物主要包括黄嘌呤氧化酶抑制剂别嘌醇、非布司他及苯溴马隆。

黄嘌呤氧化酶抑制剂(别嘌醇)可用于预防痛风,但临床研究显示其未能使心衰患者获益,且其在HFrEF患者中的安全性仍不确定。对肾功能正常者,别嘌醇宜从低剂量起始( $100 \text{ mg/d}$ ),每2~4周增加 $100 \text{ mg}$ ,直至达到靶目标(血尿酸 $< 6 \text{ mg/dl}$ 或 $< 360 \mu\text{mol/L}$ )。

非布司他为新型的黄嘌呤氧化酶抑制剂,欧美已将其作为一线降尿酸药物,其具有强效、安全、轻中度肾功能不全者无需调整剂量的优势。CARES研究在患有心血管疾病痛风人群中比较了非布司他(3098例)是否较别嘌醇(3092例)的疗效和安全性仍具有优势,结果显示,主要终点事件包括心血管死亡、心肌梗死、卒中及发生不稳定型心绞痛需紧急血运重建不劣于别嘌醇( $10.8\% : 10.4\%$ ,  $P = 0.66$ ,非劣效性 $P = 0.002$ ),两组由于心力衰竭、非缺血性心律失常、缺血事件需要住院治疗发生率相似;但非布司他全因死亡率和心血管性病死率较高(分别为 $7.8\% : 6.4\%$ ,  $P = 0.04$ ;  $4.3\% : 3.2\%$ ,  $P = 0.03$ ),病死率增高的原因尚不明确。对肾功能减低的高尿酸血症及痛风患者,别嘌醇需根据eGFR调整用量。

增加尿酸排泄的药物苯溴马隆适用于肾脏尿酸排泄减少患者,可联合口服碳酸氢钠碱化尿液,促进尿酸排泄,但长期大量服用可由于钠负荷增加诱发心衰加重。

秋水仙碱可用于痛风急性发作期,临床研究显示其未能改善心衰患者心功能,但也不能降低心衰病死率。痛风急性发作12 h内给予秋水仙碱,大部分可以缓解。初始剂量为 $1 \text{ mg}$ ,口服,1 h后再口服 $0.5 \text{ mg}$ 。秋水仙碱也可用于预防痛风发作,剂量为 $0.5 \sim 1 \text{ mg/d}$ ,口服。肾功能不全患者及应用强P-糖蛋白和(或)CYP3A4者禁用秋水仙碱。非甾体抗炎药及类固醇激素类药物对心衰患者不利。对单

个关节受累痛风,可给予关节腔内局部注射类固醇激素治疗,但全身性应用会致水钠潴留。

## 9.12 肥胖

**9.12.1 肥胖在心衰患者中的患病率和对预后的影响** 肥胖在心衰人群中常见,心衰患者肥胖的患病率为27%~41%。肥胖在HFpEF患者中较HFrEF患者更常见。肥胖患者发生心衰的风险增高。在Framingham心脏研究长达14年的随访中,BMI每增加1 kg/m<sup>2</sup>,男性和女性的心衰风险分别增加5%和7%,肥胖者发生心衰的风险约为正常体重者的2倍。多项研究表明,在心衰患者中,与正常体重者相比,肥胖者病死率反而更低、预后更佳;在一定范围内,心衰患者的BMI与病死率呈负相关,体重低于正常(BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup>)的患者预后最差。这一现象被称为心衰的肥胖悖论。

**9.12.2 肥胖引起心衰的机制** 肥胖引起心衰的机制是多方面的。肥胖是高血压、糖尿病、冠心病、睡眠呼吸暂停、肾脏病及房颤等疾病的危险因素,而上述疾病均可能促进心衰的发生。肥胖还直接导致心脏血流动力学、心功能的改变。肥胖时,过多的脂肪组织和去脂体重的代谢需求增加,引起高动力循环,使血容量和心排血量增加。血容量增加使双心室回心血量和室壁张力增加、心室扩张。由于肥胖时外周血管阻力和主动脉僵硬增加,导致左心室后负荷增加。长期肥胖,特别是合并高血压时,常导致左室肥厚、扩张,右心室也可能出现一定程度的肥厚、扩张。由于循环血容量、左室肥厚、左室僵硬及左室舒张末压增加等原因,肥胖常导致左心房扩大。肥胖时心肌纤维化加重,与肥胖程度成正比。肥胖患者常存在舒张功能障碍。肥胖一般不引起明显的LVEF减低,但近年研究表明,肥胖可能导致亚临床的左室收缩功能异常,如心肌整体和局部应变下降,且肥胖患者运动时射血分数可能无法代偿性增加。肥胖合并心衰时,利钠肽水平常较低。

**9.12.3 肥胖合并心衰的处理原则** 一些小型队列研究表明,对于BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>收缩功能减低的心衰患者,减重手术能够改善LVEF及功能状态、降低心衰住院率。但对于超重和轻度肥胖(BMI

25~35 kg/m<sup>2</sup>)的心衰患者而言,没有研究表明减轻体重能够改善生存率,不推荐减轻体重。

对有特定共存疾病(高血压、葡萄糖耐量受损、糖尿病、血脂异常及睡眠呼吸暂停)的心衰患者(BMI 35~45 kg/m<sup>2</sup>),可以考虑减轻体重。并尽量选择可能会减轻体重(而非增加体重)的药物治疗共存疾病。对于糖尿病或糖尿病高风险患者,二甲双胍是一种合理的选择,其不增加体重且可能会使部分患者体重减轻,且相对安全。SGLT2i(恩格列净、达格列净)可能通过促进排钠、减轻体重等机制降低高危糖尿病中一些心衰患者心衰住院和病死率风险。长效GLP1受体激动剂——利拉鲁肽在欧美建议高剂量(3 mg/d)治疗BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>或BMI ≥ 27 kg/m<sup>2</sup>且有至少1种与体重相关的疾病存在(如高血压、2型糖尿病、血脂异常)的成人患者。但利拉鲁肽可能增加心衰患者的死亡和心衰恶化风险,不建议心衰伴糖尿病肥胖患者选用(糖尿病具体用药参见9.9)。

## 9.13 电解质紊乱

**9.13.1 低钾与高钾血症** 低钾和高钾血症均可增加心衰患者发生心律失常尤其是室性心律失常的风险,对于心衰患者,血钾水平 < 3.5 mmol/L和 > 6.0 mmol/L会增加其病死率。因此,对心衰患者血钾水平的监测十分重要。血钾水平的维持标准和方法主要来源于经验和专家建议。

心衰患者常进食差,且经常使用的袢利尿剂和噻嗪类利尿剂均可降低血钾水平。保钾利尿剂联合排钾利尿剂预防低血钾是可行的,但预防作用可能存在个体差异。通过摄入富含钾离子的食物和钾的口服制剂补充钾离子也是预防低钾血症的重要方法。出现低钾血症、低镁血症时可增加ACEI/ARB剂量、加用醛固酮受体拮抗剂、补钾、补镁。而对于已经发生的低钾血症,应当积极寻找失钾原因予以纠正,并进行补钾治疗:①对于轻度低钾血症患者(血钾3.0~3.5 mmol/L),可给予口服补钾治疗;②而对于中度至重度低钾血症患者(血钾2.5~3.0 mmol/L及 < 2.5 mmol/L),应采取口服和静脉结合补钾,必要时可经深静脉补钾。口服氯化钾的常用剂量为60~100 mmol/d(4.5~7.5 g/d),分次服

用。通常口服40~60 mmol钾盐后血钾浓度可上升1.0~1.5 mmol/L。静脉补钾通常应用含钾20~40 mmol/L的溶液(含KCl 1.5~3 g),补钾速度不超过10~20 mmol/h(即KCl 0.75~1.5 g/h),超过10 mmol/L需要心电监护。对于因心衰患者需要严格限制液体入量且需要紧急补钾的患者,可采用中心静脉途径并应用微量泵泵入每100 ml含钾40 mmol(即3 g KCl)的溶液,最高速度可达40 mmol/h(一旦危重情况纠正,需减慢补钾速度)。

心衰患者合并高龄、CKD、糖尿病以及应用RAAS抑制剂(RAASi)等因素会增加高钾血症发生的可能。当血钾水平高于5.5 mmol/L时,应对RAASi进行减量,当发生明显的高钾血症(血钾>6.0 mmol/L)时,应适时停用保钾作用的药物和RAASi并采取降低血钾的措施,但应当尽量缩短停用的时间,重新使用时应严密监测血钾水平。高血钾的处理措施包括:注射葡萄糖酸钙注射液、静脉滴注碳酸氢钠、应用袢利尿剂、静脉应用葡萄糖加胰岛素以及透析等方法。具体用药建议如下:①葡萄糖酸钙:10%葡萄糖酸钙10~20 ml稀释后缓慢静脉注射,一般1~3 min可纠正心电异常,但持续时间短,10~20 min后可重复注射。②碳酸氢钠:5%碳酸氢钠静脉滴注,30~60 min起效,可持续数小时。可对抗高血钾对细胞膜的作用,同时促使钾进入细胞内,但水钠潴留重的心衰患者应慎用。③葡萄糖加胰岛素:胰岛素可促进细胞膜对K<sup>+</sup>的摄取,同时应用葡萄糖可防止低血糖出现。通常10 U胰岛素加30~50 g葡萄糖(10%葡萄糖300~500 ml)静脉滴注,效果可持续5 h左右,使血钾下降0.5~1.2 mmol/L。④袢利尿剂:常用呋塞米,促进钾经肾脏排出。可应用呋塞米40~100 mg静脉注射。目前有两种新型口服钾结合剂帕替柔莫(patiromer)和锆环状硅酸钠(sodium zirconium cyclosilicate 9, ZS-9)可用于心衰患者高钾血症的治疗,并预防心衰合并CKD患者使用RAASi后发生高钾血症。

**9.13.2 低钠血症** 心衰患者伴随的低钠血症(血钠浓度<135 mmol/L)可能存在两种可能:真性低钠血症(体内钠不足)和稀释性低钠血症(体内水潴留过多)。对于存在低钠血症的心衰患者,无论是

哪种低钠血症,均应慎用或停用排钠作用明显的利尿剂(主要是噻嗪类利尿剂和醛固酮受体拮抗剂)。对于真性低钠血症患者,应补充氯化钠;而对于稀释性低钠血症的心衰患者,应限制水的摄入并给予利尿剂排出潴留的“自由水”,可使用袢利尿剂、血管加压素拮抗剂及超滤治疗。血管加压素V<sub>2</sub>受体拮抗剂(如托伐普坦15~30 mg/d)的应用对心衰合并低钠血症具有积极作用,但这类药物的效果尤其是对远期效果和病死率的影响仍需大规模临床试验进一步证实。对于急性症状性低钠血症,可应用3%浓氯化钠进行钠盐的补充以快速解除症状,通常首先补充失钠量的1/3:总失钠量(mmole)=[142(mmole/L)-实际血钠浓度(mmole/L)]×体重(kg)×0.6(女性为0.5),根据血钠监测结果进一步补充。理想的血钠上升速度不应超过每小时2 mmol/L,在前12~24 h血钠浓度的增加不应超过12 mmol/L。

**9.14 缺铁和贫血** 贫血在心衰患者中很常见,慢性心衰患者贫血的发病率在不同研究中的差异较大,为15%~50%。其发病机制尚不完全明确,病因可能与血液稀释、铁摄入不足、胃肠道吸收障碍、ACEI/ARB的应用减少促红细胞生成素、炎症性免疫激活等因素有关。贫血与心衰的严重程度独立相关,合并贫血的心衰患者通常再住院率高且生存率低。所有心衰患者的常规基线评估中均包括对贫血的评估。对于心衰合并贫血的患者,应积极寻找贫血病因,如失血、铁缺乏、维生素B<sub>12</sub>/叶酸缺乏、恶病质等。由于给予轻中度贫血的HF<sub>r</sub>EF患者促红细胞生成素治疗不能改善临床预后且增加血栓风险,故不建议对这类患者进行该治疗(III类,B级)。而对于心衰合并贫血患者的输血治疗时机与获益尚缺乏充分的循证医学证据。

已有研究表明,对于NYHA心功能分级II~III级且铁缺乏(铁蛋白<100 μg/L或转铁蛋白饱和度<20%时铁蛋白为100~300 μg/L)的HF<sub>r</sub>EF患者,静脉补充铁剂有助于改善患者活动耐力、提高其生活质量(IIb类,B级)。HF<sub>p</sub>EF和HF<sub>m</sub>rEF以及血红蛋白>150 g/L的患者进行补铁治疗的安全性和有效性仍有待进一步研究。静脉补充铁剂通常每周给予200 mg铁剂,达到足量后改用每4周1次进行维持。

## 9.15 泌尿系统疾病

**9.15.1 心衰合并肾功能不全** 心脏和肾脏紧密联系,相互影响,共同调节及维持血压、血管张力、排钠利尿、细胞外液容积、外周组织灌注等。当一个器官功能受损时,另一器官也将会受到影响。据统计,超过40%的心衰患者合并肾脏疾病,二者除具有共同的危险因素(高血压、动脉粥样硬化、糖尿病等)外,心衰可引起肾脏血流灌注减少加剧肾功能恶化;心衰患者住院期间的药物治疗,可导致急性肾功能恶化;肾功能下降本身对心衰患者的预后影响也很大;静脉淤血、神经激素水平改变、贫血和肾交感神经系统激活等因素可加重心衰。心衰患者的存活率与肾功能密切相关。由于心脏病与肾脏病之间存在紧密联系,“心肾综合征”的概念被提出,并根据此概念将心肾综合征分为以下5型(表22)。

表22 心肾综合征分型

分型	分类	临床表现
1型	急性心肾综合征	心功能突然恶化(如急性心源性休克、失代偿性心衰等)引起急性肾损害。此型患者最常见
2型	慢性心肾综合征	慢性心功能异常(如慢性充血性心衰)引起的进行性慢性肾脏病。文献报道,约25%的慢性充血性心衰患者可能发生此型心肾综合征
3型	急性肾心综合征	指肾功能突然恶化(如急性肾小管坏死、急性肾小球肾炎等)引起的急性心功能损害(如心衰、心律失常、心肌缺血)
4型	慢性肾心综合征	慢性肾脏病(如慢性肾小球肾炎等)引起的心功能减退、心室肥厚、心室舒张功能不全和(或)心血管不良事件危险增加。此型患者也很常见
5型	继发性心肾综合征	系统性疾病(如糖尿病、系统性红斑狼疮、淀粉样变及败血症等)引起的心脏及肾功能损害

(1) 诊断和评估:肾功能不全是多种原因引起的机体在排泄代谢产物和调节水、电解质、酸碱平衡等方面出现紊乱的临床综合征。常见的引起肾功能不全的疾病主要包括CKD、急性肾损伤、心肾综合征以及前列腺梗阻引起的肾功能障碍等。主要病因除肾源性疾病(如急、慢性肾小球肾炎,肾盂肾炎,化学毒物引起的急性肾小管变性、坏死等),还包括低血压、体液潴留、右心功能衰竭、肾静脉淤血以及因呕吐、腹泻或过度应用利尿剂引起的体内水钠不足等。

肾功能不全常用eGFR进行评价,eGFR < 30 ml/(min·1.73m<sup>2</sup>)为严重肾功能不全。血尿素氮和血肌酐的轻度改变通常无临床意义,不需停用改善预

后的药物。血肌酐水平增至265.2 μmol/L以上,将严重影响现有药物的治疗效果。血肌酐水平 > 442.0 μmol/L可出现难治性水肿,需要及时调整药物治疗方案或进行血液超滤/透析治疗。BNP和NT-proBNP在心衰患者合并急性肾衰竭或终末期肾脏疾病时需谨慎解释。

(2) 治疗原则:包括基础疾病和诱发因素的治疗以及心衰和肾衰竭的治疗。合并重度肾功能不全的心衰患者的治疗缺乏指南依据。临床治疗的难点在于同时兼顾心脏和肾脏。治疗心衰时需充分利尿,而体液减少、低灌注易引起肾功能恶化,如何维持二者之间的平衡是治疗的关键。肾脏替代治疗的适应证见急性心衰的非药物治疗部分。经肾脏排泄的药物(如地高辛、胰岛素和低分子肝素等)在肾功能恶化时需要调整剂量。心衰患者使用造影剂时存在急性肾功能不全的风险。

ACEI/ARB除控制高血压、延缓心肌重塑、改善心功能、降低死亡风险外,也能降低肾小球内压,减少蛋白尿,抑制肾组织硬化,延缓肾功能恶化。推荐心衰合并轻度肾功能不全或接受透析治疗的患者应用ACEI和ARB。心衰患者开始应用ACEI或ARB以及递加药物剂量时,肾功能恶化比较常见,如果患者eGFR无显著降低(降低幅度超过30%),不需要中断治疗或调整剂量,以保证心衰患者治疗获得最大的益处。如果出现血清肌酐水平升高超过30%,需要对患者进行评估,包括潜在的肾动脉狭窄、血容量过高或过低、伴随药物等。

噻嗪类药物,也包括袢利尿剂,对低GFR患者效果可能不佳。如果应用,需要调整剂量,通常以加大剂量来达到相似的效果。洋地黄类药物在心衰并发肾功能不全时需慎用,因肾脏对其清除能力减低,易蓄积导致洋地黄中毒,应用时需要调整剂量。左西孟旦在肾功能损害患者体内活性代谢产物消除的数据有限,因此重度肾功能不全患者禁用。

**9.15.2 心衰合并前列腺梗阻** 前列腺梗阻在老年男性心衰患者中比较常见,可影响肾功能,因此在男性心衰合并肾功能不全的患者中应该排除此病。α-肾上腺素受体阻滞剂有一定疗效,但可导致低血压、水钠潴留,对HFrEF患者是不安全的。通常首

选5 $\alpha$ -还原酶抑制剂用于心衰合并前列腺梗阻患者的治疗。

**9.15.3 心衰合并勃起功能障碍** 勃起功能障碍影响男性心衰患者的生活质量。一些用于心衰治疗的药物(如噻嗪类利尿剂、螺内酯和 $\beta$ 受体阻滞剂)可能会增加勃起功能障碍。5型磷酸二酯酶抑制剂可以用于治疗勃起功能障碍,同时具有改善血流动力学和抗重塑作用,能够提高HFrEF患者的运动能力和生活质量,但禁用于接受硝酸酯类药物治疗的患者,亦不宜用于肥厚型心肌病患者。

**9.16 肺部疾病** 心衰合并肺部疾病尤其COPD和哮喘很常见,提示更差的功能状态和预后不良,COPD和哮喘急性发作时常使慢性稳定性心衰转变为急性心衰,增加心衰治疗的难度。

由于心衰和COPD、哮喘的临床症状有些重叠,均可引起呼吸困难和肺部啰音,尤其是对于HFpEF,因此在鉴别诊断上存在一些困难,时常被过度诊断。如果患者一般情况稳定,应当进行肺功能检测。有研究报道,肺部超声的“彗星尾征”,有助于鉴别COPD/哮喘和心衰引起的呼吸困难。特别在老年患者中,当呼吸困难加重,不仅要关注是否心衰加重,更要警惕是否合并肺部疾病。

某些治疗心衰的药物可引起或加重肺部症状,如ACEI可引起持续性干咳, $\beta$ 受体阻滞剂有可能加重哮喘患者的支气管痉挛症状。心衰合并COPD的患者,建议使用心脏选择性 $\beta_1$ 受体阻滞剂,如比索洛尔、美托洛尔,患者仍会从 $\beta$ 受体阻滞剂的治疗中获益。但临床实践中,当心衰合并COPD后,患者应用 $\beta$ 受体阻滞剂的比率明显降低且很多患者达不到靶剂量,这大大限制了患者的临床获益。

对于心衰合并哮喘的患者,既往指南规定 $\beta$ 受体阻滞剂是禁忌,这是基于20世纪80、90年代的小样本临床观察,且患者大多较年轻, $\beta$ 受体阻滞剂的用量也较大。后来出现了心脏选择性 $\beta_1$ 受体阻滞剂,有临床证据表明,对合并哮喘的患者是相对安全的。考虑到 $\beta$ 受体阻滞明确改善心衰预后,对于哮喘稳定期的患者可以考虑在专科医生的密切监护下,从小剂量开始应用,密切观察气道阻塞症状(哮鸣音、气短伴呼气相延长),患者获益大于潜在

风险。口服的类固醇类药物会引起水钠潴留,可能加重心衰,吸入的类固醇药物相对安全。

**9.17 睡眠障碍和睡眠呼吸暂停** 心衰患者常伴有夜间睡眠障碍,表现为睡眠和觉醒正常节律交替紊乱,入睡困难,睡眠质量差,降低患者生活质量,使心功能进一步下降。睡眠障碍与心衰患者脑部灌注下降,端坐呼吸和夜间阵发性呼吸困难,利尿治疗引起夜尿增加以及焦虑、抑郁等因素有关。应仔细询问心衰患者的睡眠情况,改善睡眠质量是心衰整体治疗中的重要一环,也是临床上常被忽略的问题。

心衰患者容易并发睡眠呼吸暂停,急性心衰更加常见。其中最常见的是中枢性睡眠呼吸暂停(central sleep apnoea, CSA),其次是阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnoea, OSA)和混合型。研究报道,心衰患者CSA和OSA的发生率高达61%。睡眠呼吸暂停可导致夜间间歇性低氧血症、高碳酸血症和交感兴奋,使血压难以控制,加重心衰,由此形成恶性循环,影响心衰患者的预后。心衰患者如怀疑存在睡眠呼吸障碍或白天嗜睡,需进行睡眠呼吸监测,并鉴别CSA与OSA(IIa类, C级)。

心衰伴睡眠呼吸暂停尚无有效的药物治疗方法。伴有心血管疾病的OSA患者,持续正压气道通气(continuous positive airway pressure, CPAP)可纠正缺氧状态,改善睡眠质量(IIb类, B级),提高LVEF和6 min步行距离,但不改善预后和心衰住院率。对于合并房颤的OSA患者,CPAP有助于降低永久性房颤发生率。NYHA心功能分级II~IV级的HFrEF患者伴有CSA时,给予伺服通气(adaptive servo-ventilation, ASV)会增加患者的病死率,因此不被推荐用于CSA患者(III类, B级)。其他CSA治疗方法,例如植入膈神经刺激仪的有效性和安全性还需要长期临床研究验证。

**9.18 神经系统疾病和心理疾病** 由于多项危险因素共存,心衰患者常合并脑卒中,提示预后不良。心衰患者发生脑卒中后会生活自理变得更加困难,同时患者会存在更严重的心理健康问题。心衰患者伴有高卒中风险时需要仔细评估抗凝剂和抗血小板药物的利弊。

自主神经功能失调在HFrEF患者中也比较常见,

尤其是严重心衰时。当合并低血压时，将会影响 $\beta$ 受体阻滞剂、ACEI、ARB及醛固酮受体拮抗剂的剂量滴定。为了避免直立性低血压，当容量负荷控制时，可以考虑适当减少利尿剂剂量。

合并抑郁的心衰患者很常见，且心功能越差，抑郁发生率越高，导致患者依从性差，较少接受健康的生活方式，难以进行有效的心衰自我管理，社会隔离，使临床状态更差，预后不良。有多种心理调查量表可用于评估患者的焦虑抑郁程度，包括Beck抑郁量表、心脏抑郁量表、老年抑郁量表、汉密尔顿抑郁量表及医院焦虑抑郁量表等。

心理社会干预及药物治疗有一定帮助。非药物治疗包括运动治疗和认知行为治疗，帮助减轻焦虑抑郁程度，缓解症状，改善社会能力和生活质量。选择性5-羟色胺抑制剂舍曲林和依地普仑虽然相对安全，但改善焦虑抑郁和心脏终点事件的证据不足。三环类抗抑郁药由于可能导致低血压、使心功能恶化和发生心律失常，应当避免使用。

**9.19 肿瘤治疗相关性心衰** 随着精准医学和放疗技术的不断进展，恶性肿瘤患者生存期明显延长，随之而来的是抗肿瘤治疗相关的心血管毒性日益凸显。其中，心肌毒性是放疗、化疗、靶向治疗最常见的不良反应之一，严重影响患者生存质量及预后。基于此，一门新兴的交叉性学科——肿瘤心脏病学（cardio-oncology）应运而生。肿瘤心脏病学是研究肿瘤患者心血管疾病发生、发展、风险评估、诊断治疗以及预后随访的学科，对有心血管高危因素的恶性肿瘤患者进行筛查，进而对其进行早期干预，以最大限度地保护患者的心功能。接受过蒽环类药物化疗和（或）纵隔放疗的儿童癌症幸存者，发生心功能不全的风险高达15倍。不同种类的化疗药物引起心功能不全的发生率不尽相同，《2016年欧洲心脏病学会癌症治疗与心血管毒性立场声明》报道了常见抗肿瘤药物所致心功能不全的流行病学数据，详见表23。

**9.19.1 抗肿瘤治疗前的基线心血管疾病风险评估与预测** 在抗肿瘤治疗前进行基线的心血管疾病风险评估至关重要，可早期识别可能出现心脏毒性的高危患者，以进行早期预防和干预。化疗相关心功

表23 化疗相关的左室功能不全发生率

化疗药	发生率 (%)
蒽环类（剂量依赖）	
多柔比星（阿霉素）	
400 mg/m <sup>2</sup>	3 ~ 5
550 mg/m <sup>2</sup>	7 ~ 26
700 mg/m <sup>2</sup>	18 ~ 48
伊达比星 (> 90 mg/m <sup>2</sup> )	5 ~ 18
表柔比星 (> 900 mg/m <sup>2</sup> )	0.9 ~ 11.4
脂质体蒽环类药物 (> 900 mg/m <sup>2</sup> )	2
烷化剂	
环磷酰胺	7 ~ 28
异环磷酰胺	
< 10 g/m <sup>2</sup>	0.5
12.5 ~ 16 g/m <sup>2</sup>	17
抗代谢药物	
克罗拉滨	27
抗微管药物	
多西他赛	2.3 ~ 13
紫杉醇	< 1
单克隆抗体	
曲妥珠单抗	1.7 ~ 20.1
贝伐单抗	1.6 ~ 4
帕妥珠单抗	0.7 ~ 1.2
小分子酪氨酸激酶抑制剂	
舒尼替尼	2.7 ~ 19
帕唑帕尼	7 ~ 11
索拉非尼	4 ~ 8
达沙替尼	2
甲磺酸伊马替尼	0.2 ~ 2.7
拉帕替尼	0.2 ~ 1.5
尼洛替尼	1
蛋白酶体抑制剂	
卡非佐米	11 ~ 25
硼替佐米	2 ~ 5
大环内酯类免疫抑制剂	
依维莫司	< 1
替西罗莫司	< 1

能不全危险因素见表24，放疗相关心功能不全常见危险因素包括前或上胸部放疗部位、放射剂量累积 > 30 Gy、年轻患者 (< 50岁)、高放射分数 (> 2 Gy/d)、肿瘤在心脏内或毗邻心脏、缺少防护、伴随化疗、同时并存心血管危险因素（如糖尿病、吸烟、肥胖、高血压、高胆固醇）、既往存在心血管疾病。在整个治疗过程中及治疗后，应建立详细的心血管管理计划，尽可能早期发现无症状心脏疾病，进而调整化疗方案，适时加用心脏保护药或者增加随访频率。通常是由肿瘤科医师对患者进行基线危险因素的评估，将高危患者转诊至心脏科医师处进行进一步评估，可根据危险因素个数和严重程度判断是否为高危患者，由心血管医师对患者进行评估检查，必要时可由心脏-肿瘤专家组共同评估病情，建议借鉴国内外一些中心的经验，推荐建立

肿瘤心脏病单元,以规范抗肿瘤治疗中对心血管疾病的全程管理。

表24 化疗相关心脏毒性危险因素

心脏病史	其他心血管风险
心衰 无症状左心室功能不全(LVEF < 50%或BNP升高 <sup>a</sup> ) 冠心病证据(既往心肌梗死、心绞痛、PCI或CABG、心肌缺血) 中重度心脏瓣膜病伴左室肥厚或者左室受损 高血压心脏病合并左室肥厚 肥厚型心肌病 扩张型心肌病 限制型心肌病 心脏结节病累及心肌 严重的心律失常(房扑、心室快速性心律失常)	年龄(< 18岁, 曲妥珠单抗治疗> 50岁, 蒽环类治疗> 65岁) 早发心血管疾病家族史(< 50岁) 高血压 糖尿病 高胆固醇血症
既往心脏毒性肿瘤治疗	生活方式危险因素
既往蒽环类治疗	吸烟
既往胸部或纵膈放疗	酗酒 肥胖 久坐

注: LVEF: 左室射血分数; BNP: B型利钠肽; PCI: 经皮冠状动脉介入治疗; CABG: 冠状动脉旁路移植术; <sup>a</sup>: BNP > 100 pg/ml或NT-proBNP > 400 pg/ml, 且不能用其他原因解释

9.19.2 抗肿瘤治疗相关心衰的筛查与诊断 抗肿瘤治疗相关心肌毒性的诊断方法包括心电图、心脏影像学(超声心动图、心脏磁共振)及生物标志物(脑钠肽、cTn)。

(1) 心电图: 心电图可用来检测部分心脏毒性的征象, 例如静息状态下的快心率、ST-T改变、传导系统异常、QT间期延长或心律失常。但是心电图的改变不具有特异性, 常受很多因素影响。心电图的改变有时为一过性的, 与慢性心肌病的进展无关。

(2) 超声心动图: LVEF是评估心功能最常用的参数。目前肿瘤相关性心功能不全定义为: LVEF下降幅度 > 10%, 且低于正常值下限。相对于二维超声, 三维超声重复性更高, 且测得的LVEF与心脏磁共振测得的LVEF存在较好的相关性, 被认为是监测癌症患者心功能和心脏毒性的首选技术。应用二维斑点追踪技术进行超声应变分析, 可发现早期心肌损伤。整体纵向应变可早期预测LVEF下降, 整体纵向应变较基线水平下降15%提示早期亚临床左室功能不全。

(3) 心脏磁共振: 心脏磁共振能在几周数月内检测出蒽环类药物和曲妥珠单抗导致的心脏毒性损伤, 包括心肌水肿和可能无症状的左心室收缩功

能降低, 是测量左心室容积、射血分数及左室质量的金标准。此外, 心脏磁共振能够检测出心肌是否已经发生纤维化及纤维化的程度、范围。

(4) 生物标志物: cTn升高可预测LVEF降低。BNP和NT-proBNP也是目前公认的心衰患者常用检测指标, 其血浓度与心衰程度相关, 是判断心衰及其严重程度的客观指标。BNP升高可见于成人及儿童人群化疗导致的左室功能不全。

9.19.3 抗肿瘤治疗相关心衰的监测与随访 抗肿瘤治疗出现心肌毒性的时间差异很大。一些抗肿瘤治疗早期即可出现心肌毒性, 因而影响肿瘤进一步治疗; 有些抗肿瘤治疗方案仅发生远期并发症。目前建议在化疗/胸部放疗前、中、后密切监测左心室功能来确定抗肿瘤治疗相关心脏毒性的发生。影像学和(或)生物标志物的精确监测时间和频次取决于肿瘤治疗方案、化疗药物的累积量以及基线时的心血管危险因素。

对于应用较大剂量蒽环类药物和高危患者, 当多柔比星累积剂量达到240 mg/m<sup>2</sup>时, 需尽早行心功能监测。基线状态至少检测1种生物标志物[肌钙蛋白I (troponin I, TnI)/肌钙蛋白T (troponin T, TnT)或BNP], 蒽环类药物化疗者建议每个化疗周期监测高敏TnI。已应用较高累积剂量的蒽环类药物联合/不联合胸部放疗, 都应接受终身的监测、随访; 儿童肿瘤幸存者亦应接受终身监测随访。患者在接受抗HER2治疗前, 常先应用蒽环类药物, 应监测基线临床情况。在抗HER2治疗期间每3个月及化疗结束时, 常规监测心功能。在曲妥珠单抗作为抗HER2化疗的辅助治疗期间, 每3个月行cTn和超声心动图斑点追踪, 有利于早期发现LVEF下降。对于基线存在高危因素的患者, 应用曲妥珠单抗时, 每个化疗周期均应测量cTn。对于低风险患者(基线超声心动图正常, 无临床危险因素), 抗HER2治疗每4个周期或多柔比星剂量达到200 mg/m<sup>2</sup>时需行超声心动图评估左室功能。

基线超声心动图异常者(低LVEF或LVEF处于正常值下限)和高危患者(有蒽环类用药史, 陈旧性心肌梗死, 正在接受治疗的心衰), 应当增加随访频率。已完成大剂量蒽环类化疗者(多柔比星或

类似物 $\geq 300 \text{ mg/m}^2$ )应接受终身监测随访。已出现心脏毒性损伤(例如左室功能受损)接受心脏药物治疗的患者,在抗肿瘤治疗结束的第1年和第5年监测超声心动图。为了便于对比评价病情变化,在整个治疗过程中应采用相同的影像学和(或)生物标志物作为监测指标;不建议更换监测指标。推荐将重复性稳定的影像学检查和化验指标作为监测指标。

**9.19.4 抗肿瘤相关心衰的药物治疗** 接受抗肿瘤治疗应被认为是心衰的A阶段。治疗决策需要平衡抗肿瘤的疗效和潜在的心脏毒性。对于接受高剂量蒽环毒素的患者,联合应用右丙亚胺或持续输注多柔比星脂质体可能是降低心脏毒性风险的选择。有关预防性使用ACEI/ARB、 $\beta$ 受体阻滞剂来预防化疗引起的心毒性的证据很有限。对于化疗后监测到心功能受损的患者,尤其对存在亚临床指标改变的患者,目前尚无充足的证据指导如何进行积极有效的干预。目前研究ACEI/ARB、 $\beta$ 受体阻滞剂、右丙亚胺、醛固酮受体拮抗剂、他汀类药物等对抗肿瘤治疗所致心肌损害有保护作用。右丙亚胺是螯合剂乙二胺四乙酸的类似物,抑制 $\text{Fe}^{3+}$ 蒽环类螯合物诱导的自由基的产生,进而抑制蒽环类药物的心脏毒性。右丙亚胺在无铁无酶的情况下,本身就具有清除自由基(超氧阴离子自由基、羟基自由基等)和抗氧化的作用。循证医学显示,右丙亚胺是唯一可以有效预防蒽环类药物所致心脏毒性的药物。尽管如此,美国肿瘤协会仅推荐其应用于肿瘤转移及应用多柔比星累积剂量 $> 300 \text{ mg/m}^2$ 的患者,这可能是因为右丙亚胺可能影响蒽环类药物的化疗效果、增加继发肿瘤的风险或可导致骨髓抑制。对于出现心功能不全的患者,心衰指南推荐的ACEI/ARB和 $\beta$ 受体阻滞剂是治疗HFrEF的基石性药物。醛固酮受体拮抗剂可预防LVEF降低及TnI、NT-proBNP水平升高。他汀类药物或可预防蒽环类药物化疗相关心肌毒性,这可能与他汀类药物的抗氧化、抗炎作用相关。

在抗肿瘤治疗前进行心血管风险评估是预防心衰的关键,可早期识别可能出现心脏毒性的高危患者,以进行早期预防和干预。此外,应加强在抗肿瘤治疗中及治疗后的长期随访和筛查。对于症状性

心衰,应按照已发布的心衰指南进行治疗,ACEI/ARB和 $\beta$ 受体阻滞剂是治疗HFrEF的基石药物。可根据患者的情况使用利尿剂、醛固酮受体拮抗剂及地高辛。如果患者发生D阶段心衰,应评估患者是否可采取以下方法:心脏移植、心室辅助装置、静脉注射心脏泵药物及临终(姑息或临终关怀)护理。建议LVEF降低 $> 10\%$ ,但绝对值 $< 50\%$ 的患者,若无禁忌证,推荐使用ACEI/ARB联合 $\beta$ 受体阻滞剂治疗,以延缓心功能不全进展或心衰症状的出现;若无禁忌证,推荐所有心功能不全患者,无论是否存在临床症状,都使用ACEI/ARB联合 $\beta$ 受体阻滞剂治疗。如果能早期发现化疗相关心肌毒性并尽早治疗,心功能可能完全恢复。否则,心功能可能进行性下降,进展至难治性心衰。目前,随着抗肿瘤治疗新药的推陈出新,抗肿瘤治疗相关心衰的预防与治疗还需要多学科综合评估和进一步深入研究。

**9.20 恶病质** 随着慢性心衰病程的进展,5%~15%的患者会出现全身性的消瘦,主要影响骨骼肌(肌肉容积和力量下降)、脂肪组织及骨组织(骨质疏松),常见于HFrEF和严重心衰患者。主要表现为消瘦、乏力、运动耐量下降,当患者在最近6~12个月内非水肿性体重降低 $\geq 6\%$ ,除外恶性肿瘤、甲状腺疾病及严重的肝肾疾病,即诊断为心源性恶病质。当心衰患者出现恶病质时,预示着更高水平的NT-proBNP、更差的心功能、更频繁的住院及更差的预后,18个月的病死率可达50%。

心衰恶病质的发生机制复杂,尚不明确。与免疫炎性因子激活、神经激素紊乱、合成代谢水平降低、分解代谢水平增强、骨骼肌细胞凋亡等因素有关。心衰患者食欲下降,肠壁水肿,胃肠道血供减少,导致营养物质消化吸收障碍亦是恶病质的一个重要原因。值得注意的是,当心衰患者合并肿瘤时,心源性恶病质可加速肿瘤性恶病质的发生,使患者对肿瘤治疗引起的心脏毒性更加敏感,由此形成恶性循环。

心衰恶病质患者首先要接受最优化的指南推荐药物治疗。COPERNICUS研究结果表明,卡维地洛有助于维持恶病质患者体重。适当的运动锻炼有

助于防治肌肉萎缩,增加肌肉力量。有小样本研究表明,高热量、高蛋白口服营养支持有助于缓解恶病质状态。可能有益的治疗还包括刺激食欲、补充必需氨基酸、生长激素、睾酮、生长激素释放肽及其类似物、筒箭毒碱抗体等。但上述治疗均未被证实有益,安全性也不清楚。

## 10 心力衰竭患者管理

虽然近年来心衰(主要是HFrEF)的药物和非药物治疗均取得了很大进展,但心衰患者再入院率和病死率仍很高。如何进一步提高心衰患者的生活质量,降低再入院率和病死率已成为心血管领域迫切需要解决的问题。缺乏自我管理的能力和技巧是心衰患者反复住院的重要原因。心衰患者的管理应遵循心衰指南及相关疾病指南,需要多学科协作,以患者为中心,涉及住院前、住院中、出院后的多个环节,包括急性期的救治、慢性心衰治疗的启动和优化、合并症的诊治、有计划和针对性的长期随访、运动康复、生活方式的干预、健康教育、患者自我管理、精神心理支持、社会支持等,对于改善患者生活质量、延缓疾病恶化、降低再住院率具有重要意义。做好此项工作是心衰诊治体系中必不可少的关键部分。

**10.1 心衰管理团队** 心衰是一种复杂的临床综合征,给予患者适当的诊治和长期管理需要由多学科成员组成的心衰管理团队来完成。研究显示,多学科参与的综合管理方案能显著减少心衰患者的住院次数,提高生活质量,甚至降低病死率。心衰的多学科管理方案是指将心脏专科医师、心理医师、康复治疗师、营养师、基层医生(城市社区和农村基层医疗机构)、护士、社会工作者、患者及其家庭成员共同努力结合在一起,按照一定的流程及规范相互协作,对患者进行整体(包括身心、运动、营养、社会和精神方面)治疗,以显著提高防治效果。存在再入院高风险的心衰患者推荐给予多学科参与的管理方案或参加相关的管理项目(I类,B级)。由于涉及的专业人员多,管理团队需要长期稳定的配合和良好的沟通,培训有能力的、接受专业教育的工作人员十分重要,团队成员亦需要定期培训,以确保管理方案的持续改进和实施的标准化。

**10.2 优化心衰管理流程** 心衰管理方案应覆盖诊治全程,通过优化流程实现从医院到社区的无缝衔接,包括:①住院期间心衰管理团队就应开始与患者进行接触和宣教,鼓励患者和家属参与随访;②根据病情和危险分层制订出院计划和随访方案;③出院后通过随访和患者教育,提高患者依从性和自我管理的能力,进行药物调整、心理支持,如果心衰症状加重,应及时处理。

建立心衰随访制度,为患者建立医疗健康档案。随访方式包括门诊随访、社区访视、电话随访、家庭监测、植入式或可穿戴式设备远程监控等,根据具体的医疗条件和患者的意愿及自我管理的能力采取适合的随访方式。采用新的信息技术能有效促进心衰多学科管理方案的构建和实施,也有助于患者的参与和自我管理。

**10.3 随访频率和内容** 需根据患者情况制订个体化方案。心衰住院患者出院后2~3个月内病死率和再住院率高达15%和30%,因此将这一出院后早期心血管不良事件的高发时期称为心衰的“易损期”。减少易损期不良事件的关键环节是遵循指南,优化慢性心衰的治疗。在此阶段,因病情不稳定和需药物调整,应适当增加随访频率,每2周1次,病情稳定后改为每1~2个月1次。病情不稳定和药物调整期应适当增加随访频率,有利于强化患者的健康管理意识,及时发现问题指导医疗。

随访内容包括:①监测症状、心功能分级、血压、心率、心律、体重、肾功能及电解质;②神经内分泌拮抗剂是否达到最大耐受或目标剂量;③调整利尿剂的种类和剂量;④经过3~6个月优化的药物治疗后,是否有ICD和CRT的适应证;⑤针对病因的治疗,如改善心肌缺血、控制血压和血糖、治疗心律失常;⑥治疗合并症,如贫血、COPD、睡眠呼吸暂停、甲状腺功能异常;⑦评估依从性和不良反应;⑧必要时行BNP/NT-proBNP、X线胸片、超声心动图、动态心电图等检查,通常在规范化治疗3个月后、临床状况发生变化、每6个月一次的病情评估时进行;⑨增加患者对治疗的依从性,关注有无焦虑和抑郁;⑩医生与患者应每年进行一次病情讨论,审查当前的治疗方案,评估预后,制订后

续治疗方案或实施心脏辅助装置或心脏移植。病情和治疗方案稳定的慢性心衰患者可在社区或基层医院进行随访管理。

**10.4 患者教育** 缺乏自我管理的知识和技巧是心衰患者频繁反复住院的重要原因之一。通过教育,能提高患者的自我管理能力和用药依从性,改善生活方式(I类,B级),减少再住院次数和住院天数。其主要内容需涵盖心衰的基础知识、症状监控、药物治疗及依从性、饮食指导及生活方式干预等方面(表25)。

表25 心衰患者教育内容

项目	主要涉及内容
疾病知识介绍	NYHA心功能分级、分期,心衰的病因、诱因、合并症的诊治和管理
限钠	心衰急性发作伴容量负荷过重,限制钠盐摄入 $< 2 \text{ g/d}$ ;轻度或稳定期心衰患者不主张严格限制钠盐摄入
限水	严重心衰患者 $1.5 \sim 2 \text{ L/d}$ ,轻中度症状心衰患者常规限制液体并无获益
监测体重、出入量	每天同一时间、同一条件下测量并记录体重
监测血压、心率	介绍血压、心率的测量方法,将血压、心率控制在合适范围
营养和饮食	低脂,戒烟限酒,酒精性心肌病患者戒酒,肥胖者减轻体重,营养不良患者给予营养支持
监测血脂、血糖、肾功能、电解质	将血脂、血糖、肾功能、电解质控制在合适范围
随访安排	详细讲解随访时间安排及目的,根据病情制订随访计划,根据随访结果,及时给予相应干预措施
家庭成员	心肺复苏训练
用药指导	详细讲解用药,药名、剂量、时间、频次、用药目的、不良反应、注意事项等。重点是指南推荐药物的治疗作用及不良反应,利尿剂使用及调整。给患者打印用药治疗单,提高患者用药依从性
症状自我评估及处理等	指导患者,尽早发现心衰症状恶化以及如何应对。出现心衰加重的症状和体征:疲乏加重、呼吸困难加重、活动耐量下降、静息心率增加 $\geq 15 \text{次/min}$ 、水肿(尤其下肢)再现或加重、体重增加(3 d内突然增加 $2 \text{ kg}$ 以上)时,应增加利尿剂的剂量并及时就诊
运动康复指导	根据心功能情况进行不同强度运动推荐。减少久坐,运动过程注意循序渐进;提供运动处方或建议,包括运动强度、何时停止运动
心理和精神指导	定期用评估量表筛查并评估焦虑和抑郁,建议患者保持积极乐观的心态,给予心理支持,必要时考虑抗焦虑或抗抑郁药。三环类抗抑郁药由于可能导致低血压和心律失常、使心功能恶化,应当避免使用
预防感染	每年接种流感疫苗、定期接种肺炎疫苗

注:NYHA:纽约心脏协会

**10.4.1 症状和体征的监控** 指导患者进行心衰症状和体征的自我监控有助于及时发现病情变化、及时治疗。如出现心衰加重的症状和体征,如疲乏加

重、呼吸困难加重、活动耐量下降、静息心率增加 $\geq 15 \sim 20 \text{次/min}$ 、水肿(尤其下肢)再现或加重、体重增加(3 d内突然增加 $2 \text{ kg}$ 以上)时,应增加利尿剂的剂量并及时就诊。

**10.4.2 饮食、营养和体重管理** 维持出入量平衡是心衰治疗的关键问题之一。容量负荷过重会加重心衰症状,相反,容量不足也会导致头晕、低血压等一系列症状。应鼓励心衰患者准备有刻度的水杯、尿壶,并每日记录饮水量、尿量。根据心衰症状的程度决定是否限水。相比监测入量和尿量,对于体重的监测更为重要。

肥胖是心衰发生的危险因素,可导致呼吸困难和运动耐量下降。许多严重慢性心衰患者合并营养不良,甚至呈现出心源性恶病质,严重影响患者的生存。心衰患者不但需要监测和预防营养不良,还应指导其均衡营养饮食,避免摄入高糖、高脂、高胆固醇食物,从而维持理想体重。

**10.4.3 运动** 研究证实了慢性心衰运动康复的安全性和有效性,其可降低慢性心衰(包括HFrEF和HFpEF)患者的病死率和再住院率,改善患者运动耐量及生活质量,合理控制医疗成本。应推荐心衰患者进行有规律的有氧运动,以改善症状、提高运动耐量(I类,A级)。稳定的HFrEF患者进行有规律的有氧运动可降低心衰住院风险(I类,A级)。

运动康复适应证为NYHA心功能分级I~III级的稳定性心衰。禁忌证包括ACS早期、恶性心律失常、高度房室传导阻滞、急性心肌炎、感染性心内膜炎、急性心衰、未控制的高血压、严重主动脉瓣狭窄、梗阻性肥厚型心肌病、心内血栓等。

安静卧床可以在短期内减轻心衰患者心脏做功,是心衰加重时治疗的基本原则。但长期过度卧床休息会导致骨骼肌萎缩、运动耐量下降、深静脉血栓形成等,故心衰症状改善后应鼓励患者适当运动。应向心衰患者讲解运动的益处,帮其树立长期运动的自信心。应指导其循序渐进地运动,逐渐增加运动强度,详细记录运动计划和实际情况,包括运动时间、强度等,逐渐培养定期进行运动训练的习惯。鼓励其保持愉快的心情,穿着舒适的服装,通过参加不同的运动以增加兴趣。禁忌剧烈运动及

饱餐后运动,如运动中出现胸痛、呼吸困难等症状,应立即停止运动,经休息或服药后症状仍无明显缓解者应立即就诊。伴有糖尿病的心衰患者需格外重视血糖监测。

国际上慢性心衰运动康复始于20世纪70年代末,多年来的循证医学证据已证明了其安全性和有效性,其可降低慢性心衰患者的病死率,减少反复住院次数,改善患者运动耐量及生活质量,2013年ACCF/AHA心力衰竭管理指南将运动康复列为慢性稳定性心衰患者I A类推荐。我国慢性心衰患者运动康复尚处于发展阶段,很多地区和医院及大量心衰患者对其重视不足,未能接受规范的运动康复指导,2014年相关领域专家共同讨论并撰写了《慢性稳定性心力衰竭患者运动康复中国专家共识》,以促进我国慢性心衰患者运动康复的发展。

稳定的心衰患者可以回归正常生活,和家人朋友一起外出游玩,但要避免劳累,量力而行。应建议患者旅行时携带记录既往病史和当前治疗方案的病历,可能的话携带一份近期的心电图。最好多带些药物并放在不同的行李箱中,以保证旅行期间用药的连续性。监测并调整水分摄入量,特别是飞行时和高温环境下。游玩中要注意防寒、防晒。

**10.5 老年心衰患者的管理** 截至2015年年底,我国60岁及以上老年人口已达2.22亿人,其中80岁以上者占老年人口总数的13.9%。据估计,心衰患者中80%以上年龄大于65岁,80岁以上人群心衰患病率接近12%。随着人口老龄化的到来,我国老年心衰患者将大幅度增加。老年心衰患者发生心衰恶化和再入院的风险高,高龄是心衰患者预后差的危险因素。

**10.5.1 老年心衰诊治特殊性** 相较于年轻心衰患者,老年心衰诊断评估有其特殊性:①老年人感觉减退,活动量减少,可能缺乏典型的心衰症状,而纳差、乏力等不典型症状更多见;更容易发生肺水肿、低氧血症及重要器官灌注不足。②老年心衰以HFpEF多见(40%~80%),常合并冠心病,但临床上易误诊和漏诊。尸检病理研究显示,高龄老年HFpEF患者中心肌淀粉样变检出率高。③多病因共存,合并症多。研究发现,65岁以上老年人中超过

40%有5种以上合并症,且随年龄增长,非心血管合并症增多。④X线胸片、超声心动图、BNP在老年心衰患者诊断中的特异性下降,诊断时需运用多种方法,细致鉴别诊断。增强CT和有创检查的风险增加,需选择安全有效的方式明确病因、评估病情。

老年心衰的治疗亦有其特殊性:①内环境稳定性差,易发生水、电解质及酸碱平衡失调。②合并用药多,发生药物相互作用和不良反应的概率大。③循证医学证据较为缺乏,临床医生顾忌多,治疗不够规范。④虚弱在老年心衰患者中很普遍,在80岁以上患者中这一比例甚至超过70%,随之而来的是生活质量下降和预后不良。要积极寻找和处理引起虚弱的可逆因素,尽早干预。另一个常与老年人共存的问题是认知功能障碍。约1/3的80岁以上心衰患者合并痴呆,此类患者不能及时识别心衰症状,治疗依从性差。抑郁也是很多老年心衰患者面临的问题,导致自我管理和获取社会帮助的能力下降,也与不良预后相关。运用客观手段如虚弱评分、认知评分及焦虑抑郁评分对上述情况进行客观评估和综合管理才能尽可能避免这些因素对心衰的不利影响。心衰是累及多系统的临床综合征,老年人在疾病状态下各器官功能下降更易表现出来,要重视对重要脏器和全身状态的评估,注意多学科评估和综合管理。老年综合评估能帮助临床医生更全面准确地了解病情和决定治疗方案,是老年慢性心衰危险分层的重要工具。

**10.5.2 一般治疗** 心衰的治疗原则是治疗病因的同时去除诱因。一些诱因对老年心功能的影响较年轻人明显,如房颤伴快速心室率、静脉输液速度过快和感染,要注意避免。预防感染推荐每年接种流感疫苗、定期接种肺炎疫苗。老年人特别是严重心衰患者容易合并消瘦甚至恶病质,应注意营养支持。运动康复治疗已被证实能改善心衰患者预后、提高生活质量,但对老年人的意义和适合老年人的运动强度还不明确。然而活动量不足甚至长期卧床无疑会增加老年人发生深静脉血栓和肺炎等并发症的风险,因此老年心衰患者也需要适量运动,争取回归正常生活。但老年人常面临肌肉萎缩和骨质疏松等问题,跌倒风险增加,一旦发生意外,不良影响极大,

因此老年心衰患者要特别注意运动安全,从运动时的穿着、陪同人员的状态再到环境是否明亮、有无障碍物等诸多细节均不容忽视。老年患者面临更多的经济社会问题,就医和随访难度大,医生需结合其生活状态选择合适的方式,适当运用电话随访和远程监护,鼓励患者家庭监测和社区随访。对于一部分疾病终末期、一般情况极差、病情难以逆转的老年患者,要给予临终关怀和姑息治疗。

**10.5.3 药物治疗** 老年人用药需遵循小剂量起始,避免复杂方案,出现不适及时暂停或调整治疗等原则。治疗既强调遵循指南,又要兼顾个体化,最佳药物剂量多低于年轻人的最大耐受剂量,药物宜从小剂量开始,密切观察药物的不良反应。①老年心衰患者大多数有不同程度的水钠潴留,故应用利尿剂是重要的一环。老年患者应用利尿剂应从小剂量开始,缓慢利尿。应注意的是,老年人用强利尿剂时发生尿失禁及尿潴留并不少见。老年人患有痛风及糖尿病的较多,要及时监测血尿酸和血糖,密切观察。老年人排钾功能减退,应用保钾利尿剂时要监测血钾。②ACEI/ARB是HFrEF治疗的基石,但老年人应用更需注意不良反应。③老年人窦房结功能下降,对 $\beta$ 受体阻滞剂的负性传导作用敏感,用药时易发生心率减慢,应加强用药监测。长期用药时注意其对糖脂代谢的影响。④老年心衰患者易发生洋地黄中毒,其原因是老年人肝肾功能差,合并低氧血症、心肌缺血等情况多见,这些情况使心肌对洋地黄类药物敏感性增加;另外,老年患者并发症多,同时服用多种药物,药物间相互作用可使地高辛浓度升高,故易发生洋地黄中毒,即使发生中毒,临床表现也不典型,多以胃肠道反应和中枢神经症状为主。所以对老年患者应严格监测地高辛中毒等不良反应,同时监测其血药浓度。⑤应提醒老年心衰患者添加或调整药物前咨询医生或药师。高龄老人面临预期寿命下降、手术风险增加等问题,选择非药物治疗需严格掌握适应证,仔细评估风险收益比。

**10.6 妊娠心衰管理** 心脏病患者妊娠期间常因心脏负荷加重而致心衰,妊娠合并心脏病是导致孕产妇死亡的主要原因,妊娠合并心衰的患病率、相关

因素和结局仍然未知。有研究分析了5000万例妊娠相关住院病例,整体心衰发生率为112/10万,约有60%的心衰发生在产后期,其次是分娩期(27.3%)和产前(13.2%)。诊断为心衰的产妇更易出现不良结局,另一项研究共对1519例肺动脉高压患者和6 757 582例无心脏病或肺动脉高压的患者进行分析,患有肺动脉高压的女性发生主要心血管不良事件的风险明显升高(24.8% : 0.4%,  $P < 0.0001$ )。由此可见,心衰与孕产妇死亡风险增加相关。在妊娠管理方面,如何及早识别心衰高危风险妊娠是诊治的关键,高危患者应在多学科管理模式下进行个体化处理(I类, A级)。目前妊娠期心衰的管理仍然处于以临床经验为主要指导的阶段,需要更多地考虑治疗对孕妇本身及其胎儿的影响,多学科联合诊治在妊娠期心衰的处理上尤为重要。

有妊娠高血压、糖尿病、甲状腺功能异常、结构性心脏病等的孕妇更容易发生心衰。对于妊娠合并心血管疾病或已有心血管疾病考虑妊娠的女性推荐使用中国《妊娠合并心脏病的诊治专家共识(2016)》或WHO心脏病妇女妊娠风险评估分类法制定的心脏病妇女妊娠风险分级表来明确孕妇的风险评估和专家随访的频率(I类, C级)。WHO危险分层除了评估不同心血管疾病对孕妇的影响,还提出了相应的处理策略。其中WHO III级及以上孕妇死亡风险显著增加。同时推荐对有可能影响心脏功能的遗传性心脏疾病包括遗传性心肌病的女性,预先进行遗传咨询。孕妇心功能的判断仍然以NYHA心功能分级为标准。建议对妊娠合并心衰患者常规行心脏彩色多普勒超声、心衰标志物监测。

应该告知HFrEF患者生产和围生期存在心衰恶化的风险(I类, C级)。围生期心肌病和扩张型心肌病患者不推荐在LVEF恢复正常前妊娠(III类, C级),即使左心室功能已经恢复,妊娠(或再次妊娠)前仍推荐进行心衰复发风险评估(I类, C级)。劝告左心室功能恢复正常的围生期心肌病患者,妊娠时左心室功能不全有复发的可能。

依据现有指南对妊娠期心衰患者进行治疗。需注意部分药物妊娠期禁用,如存在胚胎毒性的ACEI、ARB、ARNI和醛固酮受体拮抗剂、阿替洛

尔。 $\beta$ 受体阻滞剂(除阿替洛尔)、地高辛、利尿剂、硝酸酯类和肼苯哒嗪可酌情使用。妊娠前已应用 $\beta$ 受体阻滞剂的HFrEF患者推荐继续应用,妊娠期间出现用药适应证的HFrEF患者也推荐在密切监测下应用 $\beta$ 受体阻滞剂(I类,C级),并逐渐增加至最大耐受剂量。利尿剂可能引起胎盘血流下降,如无肺淤血表现,应避免妊娠期应用。过快地减停心衰治疗会导致围生期心肌病复发,治疗需持续至左心室功能完全恢复后至少6个月并逐渐减停。在标准心衰治疗基础上加用溴隐亭可改善围生期心肌病患者的左心室功能和预后,围生期心肌病患者可考虑溴隐亭治疗,以停止泌乳、促进左心室功能恢复(IIb类,B级),但溴隐亭应与预防性或治疗性抗凝药物联合使用(IIa类,C级)。垂体泌乳素被认为是围生期心肌病发病机制的一个潜在危险因素,溴隐亭能抑制垂体及组织中泌乳素的释放,有研究表明,使用溴隐亭2.5 mg, 2次/d, 2周+2.5 mg, 1次/d, 4周可以提高围生期心肌病患者的LVEF。但尚缺乏大量临床药物试验评估此项治疗。不推荐围生期心肌病患者常规使用溴隐亭。产后患者的心衰治疗应恢复通常情况下的心衰治疗策略。泌乳和哺乳的代谢消耗大,严重心衰患者可考虑停止母乳喂养(IIb类,B级),这也有利于尽早进行心衰规范化治疗,可考虑使用溴隐亭以停止泌乳。

急性心衰同样需依据现有指南进行相关评估,鉴别诊断时需注意一些妊娠相关并发症。因快速的诊断和干预对急性心衰的妊娠女性非常重要,应预先建立处理流程和多学科团队(IIa类,C级)。应尽早将心源性休克或依赖正性肌力药的患者转运至能提供循环机械支持的机构(IIa类,C级),开展循环机械支持的同时需考虑急诊剖宫产终止妊娠。围生期心肌病对 $\beta$ 受体激动剂非常敏感,需尽量避免应用,选择正性肌力药时可考虑左西孟旦。

有体循环栓塞或内心血栓的患者推荐抗凝治疗(I类,A级),LVEF明显降低的围生期心肌病患者需考虑预防性抗凝治疗,抗凝药物需依据妊娠阶段和患者情况选择。合并房颤的患者亦推荐根据妊娠分期选择低分子肝素或华法林进行抗凝治疗(I类,C级)。

识别出高危患者以后,处理原则还应根据孕周不同而做出相应调整。处理的关键有以下几点:①是否需要及时终止妊娠;②何时终止妊娠;③药物治疗对胚胎发育的影响。建议评估患者的心功能来选择分娩方式和时机(I类,C级)。无论孕周,经积极治疗仍失代偿或血流动力学不稳定时应该终止妊娠,而稳定期心衰患者可尝试顺产。肺动脉高压患者非顺产禁忌证,但特发性肺动脉高压围生期病死率高,建议育龄期女性避孕(IIb类,C级)。

**10.7 终末期心衰患者的管理** 心衰是一种慢性进展性疾病,患者最终将进入难治性终末期,也称为D阶段,晚期心衰本质上是一种恶性疾病,该阶段的管理重点包括以下内容。

**10.7.1 识别心衰终末期患者** 识别晚期心衰并明确何时治疗失败是具有挑战性的,在这个过程中,体征和症状、血流动力学、运动试验、生物标志物和风险预测模型都是有用的。此类患者往往表现为反复住院,进行性肾功能或肝功能障碍,增加利尿剂剂量后仍存在复发或持续性容量超负荷,减少RAASi及 $\beta$ 受体阻滞剂用量后仍存在低血压,右心衰竭和继发性肺动脉高压恶化、持续性低钠血症、复发性难治性快速性室上性心律失常、频繁的ICD电击并伴有活动量及社交减少、6 min步行距离<300 m、进展性持续性NYHA心功能分级III~IV级症状、需要静脉应用正性肌力药来减轻症状或维持器官功能等。

**10.7.2 与患者沟通** 对于患者及家属而言,将治疗重点从延长存活期转变为优化剩余存活时间需要一个过程,医生的引导有助于患者及家属更好地接受这一观念。患者及家属常因“还能活多久”的问题而备感压力,而经验最丰富的专家也无法回答这个问题,因为心衰预后不可预测。保守估计存活时间可能对患者造成伤害,医生应告知患者及家属死亡可能发生在任何时间,以便家属有足够的心理准备。此时应强化亲情、友情等人文关怀,进一步评估患者生理、心理以及精神方面的需求,强化心理安慰,让患者积极地面对生活,直至生命终点。患者有时不得不在延长寿命和维持可接受的生活质量之间做出选择,例如,一些患者可能决定不植入

ICD, 尽管他们知道这种选择可以提高存活率, 但是突然死亡也可能被认为是最理想的结果。已植入ICD的患者在临终前为避免ICD频繁的电击, 应停用ICD, 旨在使患者得到充分的临终关怀, 有尊严、无痛苦、安详地走向生命终点。

**10.7.3 治疗方法** 心衰终末期症状常由心室充盈压过高所致, 利尿剂与血管扩张剂可缓解患者症状, 提高患者生活质量。改善液体滞留是关键, 措施包括限水、限钠、使用利尿剂和超滤等。临床上急性心衰的利尿剂选择以袢利尿剂作为首选, 袢利尿剂呈剂量依赖性, 增加水、钠排泄, 在ADHERELM注册研究中, 93%的心功能D级患者需要长期口服利尿剂。血管加压素V<sub>2</sub>受体拮抗剂(托伐普坦)联合利尿剂对存在利尿剂抵抗、顽固性水肿、低钠血症的晚期心衰患者有较好疗效。ACEI/ARB及β受体阻滞剂可能降低肾血流量及尿量, 对终末期心衰患者神经激素干预已无法改变心衰末期的心室重构。ARNI可抑制脑啡肽酶和阻断ATI, 通过对RAAS及利钠肽系统的调节, 改善心衰患者预后, 降低再住院率, 对于经ACEI/ARB、β受体阻滞剂或醛固酮受体拮抗剂治疗后仍有症状的HFrEF患者, 可使用ARNI替代ACEI进行治疗, 以进一步降低心衰住院和死亡风险。神经激素抑制药物往往会降低血压并减少疾病终末期的大脑及内脏灌注, 且部分患者反而依赖神经体液因子的激活以维持基础血流动力学, 故应从最低剂量开始, 血流动力学稳定是使用前提。短期静脉应用正性肌力药(如多巴酚丁胺、米力农、左西孟旦)或血管扩张剂(如硝酸甘油、硝普钠、奈西立肽)可缓解症状; 一旦情况稳定, 即改为口服方案。能中断应用静脉正性肌力药者, 不推荐常规间歇静脉滴注正性肌力药。若

患者无法中断静脉治疗, 在LevoRep研究中, 重复多次输注左西孟旦可以改善终末期心衰患者6 min步行距离、堪萨斯城心肌病生活质量量表, 无事件生存率提高50%, 2016年荟萃分析提示, 重复或间断使用左西孟旦可以治疗进展性心衰, 显著降低病死率。2014 *International Journal of Cardiology*发表了《终末期心衰患者左西孟旦间断使用或重复使用专家共识》, 该共识表明间断使用或重复使用左西孟旦可以维持终末期心衰患者的稳定。抑郁是决定晚期心衰患者生活质量的重要因素, 急性和慢性心衰患者的抑郁患病率分别为35%~60%和11%~25%。既往研究表明, 抗抑郁药的使用可能与死亡和心血管住院增加相关, 但由于抑郁症也被证明与这些患者的病死率增加有关, 目前尚不清楚这种关联是否是由于使用抗抑郁药或抑郁症所引起。迄今为止, 对抗抑郁药治疗急性心衰的安全性和有效性的研究很少, 但前景广阔。在过去的近50年内, 心脏移植已经成为治疗终末期心衰的“金标准”, 根据国际心肺移植协会统计, 心脏移植后的中位生存期为10年, 对于已经存活1年的患者, 其中位生存期为14年。VAD可作为心脏移植的过渡或替代。但近年来机械辅助循环治疗终末期心衰已取得不错效果。尤其是轴流泵的广泛应用, VAD已成为治疗终末心衰的重要手段。目前VAD的临床研究重点已由移植过渡转向最终治疗。欧洲多中心前瞻性临床试验显示左心辅助装置HeartWare HVAD应用于移植过渡患者, 其6个月、1年及2年的生存率分别达90%、84%及79%。近10年来, VAD治疗的终末期心衰患者的生存率不断提高, VAD支持的移植过渡患者1年生存率接近心脏移植患者。

## 附录A 心力衰竭常用药物一览表

## 一、心力衰竭常用利尿药物

药物名称	用药方法及剂量	适应证	用药须知
<b>袢利尿剂</b>			
呋塞米 (速尿)	静脉注射: 20~40 mg, 2 min内注射完, 10 min内起效; 如用药30 min后症状未缓解, 肺部啰音未减少, 加大利尿剂用量, 静脉注射后以静脉滴注维持, 呋塞米最大用量为400 mg/d 口服: 20~40 mg起始, 必要时6~8 h追加, 一般控制在100 mg/d以内	水肿性疾病, 高血压, 预防急性肾衰竭, 高钾血症及高钙血症, 稀释性低钠血症, 急性药物中毒	不良反应见水及电解质紊乱、过敏反应、耳鸣、听力障碍, 多见于大剂量快速静脉注射, 与磺胺类或噻嗪类药物存在交叉过敏, 用药期间要监测血压、血生化、酸碱平衡及听力等
布美他尼	静脉注射: 0.5~1 mg/次, 间隔2~3 h, 最大10 mg/d 口服: 0.5~2 mg/次, 晨服, 必要时4~5 h重复, 可间隔给药		
托拉塞米 (泽通, 特苏尼, 益耐)	静脉注射: 10~20 mg, 缓慢推注, 最大用量为200 mg/d, 静脉疗程为1周 口服: 10~20 mg, 每日1次	水肿性疾病(充血性心衰、肝硬化、肾病), 原发性高血压	无尿、肝性脑病、低血容量、低钾低钠者、严重排尿困难者禁用; 不良反应见头痛、眩晕、乏力、食欲减退、高血糖、高尿酸血症、便秘, 长期使用可致水及电解质紊乱, 长期用药需监测电解质、尿酸、肌酐、血糖、血脂
<b>噻嗪类利尿剂</b>			
氢氯噻嗪 (双克)	起始剂量12.5~25 mg, 1~2次/d, 每日最大剂量100 mg	水肿性疾病, 高血压, 中枢性或肾性尿崩症, 肾结石	合并水电解质紊乱, 高血糖症, 高尿酸血症慎用; 无尿或肾功能严重减退者效果差; 用药期间需监测血生化
美托拉宗	起始剂量2.5 mg, 每日1次, 每日最大剂量20 mg	水肿及高血压	肝性脑病及前期患者禁用, 不良反应与噻嗪类药物类似, 本品不会使肾血流量和肾小球滤过率降低, 肾功能损害者尚可使用
呋达帕胺 (寿比山)	2.5 mg, 每日1次, 每日最大剂量5 mg	高血压	对磺胺类药物过敏、严重肾功能不全、肝性脑病或严重肝功能不全、低钾血症禁用, 不良反应见低钾血症、直立性低血压、尿酸血症增加、粒细胞缺乏、再生障碍性贫血, 服药期间避免饮酒, 不宜突然停药
<b>保钾利尿剂</b>			
阿米洛利 (必达疏)	起始剂量2.5 mg <sup>a</sup> /5 mg <sup>b</sup> , 每日1次, 每日最大剂量20 mg	水肿, 难治性低钾血症	与食物同服减少胃肠道反应, 其他不良反应见电解质紊乱、过敏等, 严重肾功能减退或高钾血症者禁用
氨苯蝶啶	起始剂量25 mg <sup>a</sup> /50 mg <sup>b</sup> , 每日1次, 每日最大剂量200 mg	水肿, 高血压	
<b>血管加压素V<sub>2</sub>受体拮抗剂</b>			
托伐普坦 (苏麦卡)	起始剂量7.5~15 mg, 每日1次, 服药至少24 h后可增加剂量, 根据血钠浓度最大剂量可至30 mg, 每日1次	明显的高容量性和正常容量性低钠血症, 包括心衰、肝硬化及抗利尿激素分泌异常综合征。用于袢利尿剂等其他利尿剂治疗效果不理想的心衰引起的体液滞留	过快纠正低钠血症可引起渗透性脱髓鞘作用导致严重不良后果, 初次服药和再次服药应在住院情况下进行, 避免在治疗最初24 h内限制液体摄入, 指导用药患者口渴时适时饮水; 不需根据年龄、心功能、肝功能调整剂量, 轻至重度肾功能低下不需调整剂量, 肌酐清除率<10 ml/min和透析患者未评估; 不良反应主要是口渴和高钠血症; 偶有肝损伤, 应监测肝功能

注: <sup>a</sup>: 与ACEI或ARB合用时剂量; <sup>b</sup>: 不与ACEI或ARB合用时剂量; ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB: 血管紧张素II受体拮抗剂

## 二、HFrEF常用改善预后药物一览表

药物名称	用药方法及剂量	适应证	用药须知
<b>ACEI</b>			
卡托普利 (开搏通)	起始剂量6.25 mg, 每日3次, 目标剂量50 mg, 每日3次	高血压, 心衰	主要不良反应有刺激性干咳、低血压、血管神经性水肿、头痛、高血钾、低血钠、肾功能损伤、皮疹; 妊娠、双侧肾动脉狭窄、肾功能恶化(血肌酐>221 mmol/L)、高血钾者禁忌; 避免用于主动脉狭窄或流出道梗阻以及肾血管疾病者; 使用前、使用期间应评估肾功能; 注意监测血电解质情况
依那普利 (依苏)	起始剂量2.5 mg, 每日2次, 目标剂量10 mg, 每日2次	高血压, 心衰, 预防症状性心衰	
福辛普利 (蒙诺)	起始剂量5 mg, 每日1次, 目标剂量20~30 mg, 每日1次	高血压, 心衰	
赖诺普利 (捷赐瑞)	起始剂量5 mg, 每日1次, 目标剂量20~30 mg, 每日1次	高血压, 心衰, 急性心肌梗死	

续表

药物名称	用药方法及剂量	适应证	用药须知
培哚普利 (雅施达)	起始剂量2 mg, 每日1次, 目标剂量4~8 mg, 每日1次	高血压, 心衰	
雷米普利 (瑞素坦, 瑞泰)	起始剂量1.25 mg, 每日1次, 目标剂量10 mg, 每日1次	原发性高血压, 心衰, 急性心肌梗死, 慢性肾脏病, 减少尿蛋白	
贝那普利 (洛汀新)	起始剂量2.5 mg, 每日1次, 目标剂量10~20 mg, 每日1次	高血压, 心衰	
<b>ARB</b>			
坎地沙坦 (必洛斯, 奥必欣)	起始剂量4 mg, 每日1次, 目标剂量32 mg, 每日1次	高血压	禁忌证除血管神经性水肿外, 其余同ACEI
缬沙坦 (代文, 穗悦, 维尔坦)	起始剂量40 mg, 每日1次, 目标剂量160 mg, 每日2次	高血压, 心衰, 糖尿病肾病	进餐或空腹服用
氯沙坦 (科素亚, 缓宁)	起始剂量25~50 mg, 每日1次, 目标剂量150 mg, 每日1次	高血压, 糖尿病肾病	服药不受进食影响
<b>ARNI</b>			
沙库巴曲 缬沙坦 (诺欣妥)	起始剂量25~100 mg <sup>a</sup> , 每日2次, 目标剂量200 mg, 每日2次	对于NYHA心功能分级II~III级、有症状的HFrEF患者, 若能耐受ACEI/ARB, 推荐以ARNI替代ACEI/ARB	对沙库巴曲、缬沙坦或任何辅料过敏者, 存在ACEI或ARB治疗相关的血管性水肿病史, 遗传性或特发性血管性水肿病史, 重度肝功能损害、胆汁性肝硬化和胆汁淤积, 中期和晚期妊娠患者禁用; 禁止与ACEI合用, 必须在停止ACEI治疗36 h之后才能服用本品; 在2型糖尿病患者中, 禁止诺欣妥与阿利吉仑合用
<b>β受体阻滞剂</b>			
琥珀酸美托洛尔缓释片 (倍他乐克缓释片)	起始剂量11.875~23.75 mg, 每日1次, 目标剂量190 mg, 每日1次	高血压, 心绞痛, 心衰	禁用于心源性休克、病态窦房结综合征、二度及以上房室传导阻滞(无心脏起搏器)、心率<50次/min、低血压(收缩压<90 mmHg)、支气管哮喘急性发作期、伴有坏疽危险的严重外周血管疾病。避免突然撤药。不良反应见心衰恶化、心动过缓、房室传导阻滞、低血压。琥珀酸美托洛尔缓释片不可咀嚼或压碎, 可掰开, 摄食不影响, 肾功能损害不需调整剂量。卡维地洛主要在肝脏代谢
富马酸比索洛尔 (康欣, 苏莱乐, 博苏)	起始剂量1.25 mg, 每日1次, 目标剂量10 mg, 每日1次	高血压, 心绞痛, 心衰	
卡维地洛(金络, 达利全)	起始剂量3.125 mg, 每日2次, 目标剂量25 mg, 每日2次	高血压, 心衰	
酒石酸美托洛尔 (倍他乐克)	起始剂量6.25 mg, 每日2次或3次, 目标剂量50 mg, 每日2次或3次	高血压, 心绞痛, 心肌梗死, 肥厚型心肌病, 主动脉夹层, 心律失常, 甲状腺功能亢进, 心衰	
<b>醛固酮受体拮抗剂</b>			
螺内酯 (安体舒通)	起始剂量10~20 mg, 每日1次, 至少观察2周后再加量, 最大剂量20~40 mg, 每日1次, 常用剂量20 mg, 每日1次	水肿性疾病, 高血压, 原发性醛固酮增多症, 低钾血症预防	肌酐>221 mmol/L(2.5 mg/dl)或eGFR<30 ml/(min·1.73m <sup>2</sup> )、血钾>5.0 mmol/L、妊娠女性禁用; 避免同时补钾及食用高钾食物, 除非有低钾血症; 使用醛固酮受体拮抗剂治疗后3 d和1周应监测血钾和肾功能, 前3个月每个月监测1次, 以后每3个月1次; 男性长期服用可导致乳腺发育; 进食或进食后服用, 以减少胃肠道反应
依普利酮	起始剂量25 mg, 每日1次, 目标剂量50 mg, 每日1次	LVEF≤35%、使用ACEI/ARB/ARNI和β受体阻滞剂治疗后仍有症状的HFrEF; 急性心肌梗死后且LVEF≤40%, 有心衰症状或合并糖尿病患者	禁忌证: ①肌酐>221 mmol/L(2.5 mg/dl)或eGFR<30 ml/(min·1.73m <sup>2</sup> ); ②血钾>5.0 mmol/L; ③妊娠女性; 无男性乳腺发育不良反应
伊伐布雷定 (可兰特)	起始剂量2.5 mg, 每日2次, 治疗2周后, 根据心率调整剂量, 每次剂量增加2.5 mg, 使患者的静息心率控制在60次/min左右, 不宜低于55次/min, 最大剂量7.5 mg, 每日2次	窦性心律且心率≥75次/min、伴有心脏收缩功能障碍的NYHA心功能分级II~IV级慢性心衰患者, 与β受体阻滞剂已达到目标剂量或最大耐受剂量, 或对β受体阻滞剂禁忌或不能耐受者	应监测静息心率, 建议早、晚进餐时服用, 避免同时服用西柚汁; 最常见不良反应为光幻症、心动过缓

注:<sup>a</sup>:能耐受中/高剂量ACEI/ARB(相当于依那普利≥10 mg, 2次/d或缬沙坦≥80 mg, 2次/d)的患者, 沙库巴曲缬沙坦片规格:50 mg(沙库巴曲24 mg/缬沙坦26 mg), 100 mg(沙库巴曲49 mg/缬沙坦51 mg); HFrEF:射血分数降低的心力衰竭; ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂; ARB:血管紧张素II受体拮抗剂; ARNI:血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂; NYHA:纽约心脏协会; eGFR:估算肾小球滤过率; LVEF:左室射血分数

## 三、心力衰竭常用其他药物一览表

药物名称	用药方法及剂量	适应证	用药须知
地高辛 (可力)	维持量0.125~0.25 mg, 每日1次, 老年或肾功能受损者宜减量, 可 0.125 mg, 每日1次或隔日1次	急、慢性心衰, 尤其适用于伴快 速心室率的房颤患者	禁忌证包括: ①病态窦房结综合征、二度及以上房 室传导阻滞患者; ②心肌梗死急性期(<24 h), 尤 其是有进行性心肌缺血者; ③预激综合征伴房颤或 心房扑动; ④梗阻性肥厚型心肌病 不良反应包括心律失常、胃肠道症状和神经精神症 状; 应严格监测地高辛中毒等不良反应及药物浓度, 建议地高辛血药浓度维持在0.5~0.9 ng/ml
盐酸曲美他嗪 (万爽力)	20 mg, 每日3次, 三餐时服用, 肌酐清除率30~60 ml/min, 推荐 20 mg, 每日2次; 缓释剂35 mg, 每日2次	在成年人中作为附加疗法对一线 抗心绞痛疗法控制不佳或无法耐 受的稳定性心绞痛	禁忌: 对药物组份过敏、帕金森病、帕金森综合征、 震颤、不宁腿综合征、相关运动障碍、严重肾功能 损害(肌酐清除率<30 ml/min)
辅酶Q <sub>10</sub> (能气朗)	每次1片, 每日3次, 餐后服	病毒性心肌炎、慢性心衰辅助治 疗	

## 四、急性心力衰竭常用扩血管药物一览表

药物名称	用药方法及剂量	适应证	用药须知
硝酸甘油	初始剂量5~10 μg/min, 5~10 min增加 5~10 μg/min, 最大剂量200 μg/min	心绞痛、降低血压、充血性心衰	不良反应见头痛、眩晕、直立性低血 压; 禁用于心肌梗死早期(有严重低 血压或心动过速时)、严重贫血、青 光眼、颅内压增高和对硝酸甘油过敏 者, 禁用于使用西地那非者
硝酸异山梨酯 (异舒吉, 爱倍)	初始剂量1 mg/h, 逐渐增加剂量, 最大剂量 5~10 mg/h	急性心肌梗死后心衰、各种病因所 致心衰及不稳定型心绞痛	警惕血压降低过快, 用药72 h后需注 意氰化物中毒, 代偿性高血压如动静 脉分流或主动脉瓣狭窄时禁用, 本品 对光敏感, 应避免, 不可直接推注, 使用时需密切监测血压
硝普钠注射液	初始剂量0.3 μg/(kg·min), 最大剂量 5 μg/(kg·min), 5~10 min增加5 μg/min, 疗程不超过72 h	急性心衰包括急性肺水肿、急性心 肌梗死或瓣膜(二尖瓣或主动脉瓣) 关闭不全时的急性心衰等; 高血压 急症	常见不良反应为低血压, 心源性休克 禁用
重组人脑利钠肽 (新活素)	负荷量1.5~2 μg/kg或不用负荷量, 继0.01 μg/(kg·min)维持, 根据血压调整剂量	休息或轻微活动时呼吸困难的急性 失代偿心衰患者	主动动脉狭窄或动静脉分流禁用, 哺乳期禁用, 根据血压调整剂量
乌拉地尔(亚宁 定, 利喜定)	100~400 μg/min, 严重高血压者可缓慢静 定, 利喜定) 脉注射12.5~25 mg, 疗程一般不超过7 d	高血压危象、重度及极重度高血压、 难治性高血压、围术期高血压	

## 五、急性心力衰竭常用正性肌力药、缩血管药物一览表

药物名称	用药方法及剂量	适应证	用药须知
<b>β肾上腺素能激动剂</b>			
多巴胺 (瑞巴斯)	<3 μg/(kg·min): 激动多巴胺受体, 休克, 心衰 扩张肾动脉 3~5 μg/(kg·min): 激动心脏β <sub>1</sub> 受体, 正性肌力作用 >5 μg/(kg·min): 激动心脏β <sub>1</sub> 受体、 外周血管α受体	低灌注状态需强心治 疗	小剂量起始, 根据病情逐渐调节, 最大剂量为20 μg/(kg·min), >10 μg/(kg·min) 外周血管收缩明显, 增加脏器缺血风险; 可因引起快速性心律失常加重心绞痛; 正在使用β受体阻滞剂 的患者不推荐; 嗜铬细胞瘤不宜使用; 闭塞性血管病慎用; 使用时监测血压、心排量、心电图和尿量, 用药前需纠正 低血容量, 突然停药可产生严重低血压, 停用时应逐渐减量
多巴酚丁 胺	2.5~10 μg/(kg·min) 维持, 最高可 至20 μg/(kg·min), 一般持续用药时 间不超过3~7 d	低灌注状态需强心治 疗	不良反应包括心率加快、血压升高和心室异位搏动, 偶见低 血压 使用时监测血压、心率和节律, 用药前需纠正低血容量
<b>磷酸二酯酶抑制剂</b>			
米力农 (护坦, 鲁南力康)	负荷量25~75 μg/kg静脉注射(>10 min), 继以0.375~0.75 μg/(kg·min) 静 脉滴注维持, 一般用药时间为3~5 d	适于对洋地黄、利尿 剂、血管扩张剂治疗 无效或效果欠佳的急、 慢性心衰	常见不良反应包括低血压、心律失常, 不宜长期使用, 低血压、 心动过速、心肌梗死慎用, 不宜用于严重瓣膜狭窄及肥厚型 梗阻性心肌病, 肾功能不全减量, 使用时监测血压、心率和 节律
<b>钙离子增敏剂</b>			
左西孟旦 (悦文)	负荷量6~12 μg/kg静脉注射(>10 min), 继以0.05~0.2 μg/(kg·min) 静 脉滴注维持24 h	合并慢性充血性心衰 反复急性发作、心排 血量降低, 用于其他 正性肌力药无效时	禁用于显著影响心室充盈和(或)射血功能的急性阻塞性疾病、 严重肝功能不全、严重低血压和心动过速、有尖端扭转型 室性心动过速病史者; 常见不良反应是头痛、低血压和室性 心动过速, 低血压时不推荐予以负荷剂量, 应用时需监测血 压和心电图, 避免血压过低或心律失常
<b>血管收缩药物</b>			
去甲肾上 腺素	0.2~1.0 μg/(kg·min) 静脉滴注维持	低血压, 心肺复苏后 血压维持	药物外漏可引起局部组织坏死, 强烈收缩血管, 持续大量使 用可使回心血量减少、外周阻力升高、心排量减少; 用药 中监测血压、中心静脉压、尿量、心电图

续表

药物名称	用药方法及剂量	适应症	用药须知
肾上腺素	复苏时首先1 mg静脉注射,效果不佳时可每3~5 min重复静脉注射,每次1~2 mg,总剂量通常不超过10 mg	心肺复苏抢救用药、支气管痉挛、过敏性休克	
洋地黄类			
毛花苷C(毛花苷丙注射液)	0.2~0.4 mg缓慢静脉注射,2~4 h后可再用0.2 mg	心衰;控制快速心室率的房颤、房扑	禁忌证包括:①病态窦房结综合征、二度及以上房室传导阻滞患者;②心肌梗死急性期(<24 h),尤其是有进行性心肌梗死患者;③预激综合征伴房颤或房扑;④梗阻性肥厚型心肌病不良反应包括心律失常、胃肠道症状及神经精神症状

## 六、心力衰竭合并疾病常用药物一览表

药物名称	用药方法及剂量	适应症	用药须知
氨氯地平(络活喜,压氏达)	2.5~10 mg,每日1次	高血压,冠心病	不良反应见外周水肿、头痛、潮红、心悸,严重肝功能不全者缓慢增量
非洛地平缓释片(波依定)	2.5~10 mg,每日1次	高血压,稳定型心绞痛	不良反应见踝部水肿、面部潮红、牙龈肿大,失代偿心衰、急性心肌梗死、妊娠、不稳定型心绞痛禁用;应空腹口服或少量清淡饮食
硝苯地平缓释片(纳欣同,侃福达)	10~20 mg,每日2次	高血压,心绞痛	短暂而多见的不良反应是踝、足、小腿水肿,需吞服,勿咀嚼,可沿片面中线完整分开服用
硝苯地平控释片(拜新同,欣然)	30~60 mg,每日1次	高血压,冠心病、慢性稳定型心绞痛	不良反应见水肿、头痛,对硝苯地平过敏、心源性休克患者、孕妇及哺乳期女性禁用,胃肠道严重狭窄者慎用,本品有不吸收外壳
拉西地平(乐息平,司乐平)	2~4 mg,每日1次	高血压	水肿、头痛,严重主动脉狭窄禁用,轻中度肝功能损害、肾脏损伤、老年人无须调整剂量
地尔硫革常释片(合心爽)	30~60 mg,每日3次	心绞痛,轻中度高血压	病态窦房结综合征未安装起搏器、二度或三度房室传导阻滞未安装起搏器、收缩压低于90 mmHg、充血性心衰禁用;具有负性肌力作用,心室功能受损者慎用
地尔硫革缓释片(合贝爽)	90~180 mg,每日1次或2次,每日不超过360 mg	轻中度高血压,心绞痛	
维拉帕米缓释片(缓释异搏定)	120~240 mg,每日1次或2次	心绞痛、心律失常、原发性高血压	心源性休克,急性心肌梗死伴心动过缓、低血压、左心衰,严重心脏传导功能障碍,充血性心衰,房扑或房颤与预激综合征并存禁用,禁与葡萄柚汁同服
胺碘酮(可达龙)	静脉:需给予负荷剂量同时精确调整剂量。房颤转复或控制心室率时150 mg静脉注射( $\geq 10$ min),1 mg/min维持6 h后,0.5 mg/min维持18 h或改为口服给药 口服:负荷量600 mg/d,可连续应用8~10 d;根据个体反应维持量100~400 mg/d,宜应用最小有效剂量,由于延长治疗作用,可200 mg隔日1次或100 mg每日1次,口服作用的发生与消除均缓慢	心律失常	注射液仅用等渗葡萄糖溶液配制,尽量通过中心静脉途径给药 不良反应包括心动过缓、恶心、肝损伤、眼部黄棕色色素沉着、皮肤石板蓝样色素沉着等,可见间质性肺炎、甲亢或甲减、过敏性休克;不良反应与剂量有关,需最小剂量维持并定期随诊监测 严重窦房结功能异常、二度或三度房室传导阻滞、甲状腺功能异常者禁用 用药期间监测血压、QT间期、甲状腺功能、肝功能、电解质、肺功能、X线胸片、眼科检查
华法林钠	初始剂量一般为2~3 mg/d,老年、肝功能受损、心衰和出血高风险患者初始剂量可适当降低;2~4 d起效后开始监测INR,每周监测至少1~2次,根据数值调整,每次增减幅度为原剂量的1/4左右或0.5 mg,调整后重新监测INR,可于2~4周达到目标范围	血栓栓塞性疾病,静脉血栓形成,有血栓风险的预防性用药	INR的调整应遵循个体化原则,使INR维持在2.0~3.0,择期手术需停药7 d,急诊手术需纠正INR $\leq 1.6$ ,严重出血可注射维生素K,必要时输全血、血浆或凝血酶原复合物
利伐沙班(拜瑞妥)	预防房颤患者发生脑卒中和血栓栓塞的风险:每次20 mg,每日1次,中度肾功能损害者建议选择低剂量(每次15 mg,每日1次)	非瓣膜性房颤,其他适应症包括择期髋关节或膝关节置换术成年患者,以预防静脉血栓;深静脉血栓和肺栓塞	10 mg剂型可与餐同服,也可单独服用,15 mg或20 mg剂型应与餐同服;禁用于明显活动性出血、具有大出血显著风险的、与其他抗凝药物伴随治疗、伴有凝血功能异常和临床出血风险的肝病者(包括肝功能Child-Pugh分级B和C级的肝硬化患者),肌酐清除率 $< 15$ ml/min的患者避免使用
达比加群酯(泰毕全)	150 mg,每日2次,对于高龄( $\geq 75$ 岁)、中度肾功能损害eGFR 30~50 ml/(min $\cdot 173$ m <sup>2</sup> )以及存在其他出血高危因素者可以选择低剂量(110 mg,每日2次)	非瓣膜性房颤预防卒中和全身性栓塞	餐时或餐后服用均可;禁用于肌酐清除率 $< 30$ ml/min、临床上显著活动性出血、机械人工瓣膜者;常见不良反应有出血、贫血、消化道反应(腹痛、腹泻、消化不良等)、肝功能异常等

续表

药物名称	用药方法及剂量	适应证	用药须知
硫酸镁	10%~20%硫酸镁1.0~2.0 g加入5%葡萄糖或生理盐水,稀释至10~20 ml,10~20 min缓慢注射,如果TdP发作仍持续,可再重复静脉注射硫酸镁2.0 g,方法同前;以后可以将2.0 g硫酸镁加入100~250 ml液体中维持静脉滴注,直至TdP消失	妊娠高血压,先兆子痫,子痫	使用硫酸镁时一般不需监测血镁水平,禁用于肾功能不全、高镁血症、昏迷和呼吸循环中枢抑制的患者;主要不良反应为血压下降,严重者导致腱反射消失、呼吸抑制、传导阻滞、麻痹,还可能有便秘;用药期间监测肾功能、腱反射、呼吸频率和尿量,镁盐过量可使用10%葡萄糖酸钙或氯化钙10 ml,稀释后静脉注射
辛伐他汀 (舒降之)	起始剂量20~40 mg,每晚1次,剂量范围5~80 mg,每晚1次	高胆固醇血症、冠心病	根据LDL-C个性化调整,间隔4周及以上调整;肝酶水平升高大部分呈一过性,不引起持续肝损伤,建议定期复查肝功能,肝酶高于正常值上限3倍以上应综合分析,排除其他原因引起肝功能变化,必要时停药;偶见肌病(血肌酸激酶超过正常值上限10倍),常规检测血肌酸激酶;需监测血糖;可能出现血小板减少
阿托伐他汀 (立普妥,阿乐)	10~80 mg,每晚1次		轻中度肾功能不全不需调整剂量 80 mg国人证据不足,建议采用20~40 mg中等剂量 重度肾功能不全禁用
瑞舒伐他汀 (可定,瑞旨)	5~20 mg,每晚1次		
普伐他汀 (美百乐镇)	10~40 mg,每晚1次		
氟伐他汀 (来适可)	20~40 mg,每晚1次		几乎完全从肝代谢,轻中度肾功能不全不需调整
匹伐他汀 (力清之,冠爽)	1~4 mg,每晚1次		
依折麦布 (益适纯)	10 mg,每日1次	高胆固醇血症,植物甾醇血症	可在任何时间空腹或与餐同服,老年人、肾功能不全、轻度肝功能不全无须调整剂量,可见胃肠道反应、疲倦、头痛、转氨酶水平升高、肌痛等不良反应
别嘌醇	常释制剂:起始50 mg,每日1次或2次,常规200~300 mg,分2~3次/d,最大剂量600 mg/d 缓释制剂:常规0.25 g,每日1次,可根据病情调整	高尿酸血症	不良反应见皮疹、胃肠道反应、肝肾功能损伤、骨髓抑制、致死性剥脱性皮炎,禁用于对本品过敏、严重肝肾功能不全和明显血细胞低下者;本品不能控制痛风急性炎症反应,可能诱发并加重急性炎症,必须在急性炎症症状消失后使用,服药期间多饮水,使尿液呈碱性利于尿酸排出,用药期间定期查血象、肝肾功能、血尿酸和24 h尿酸(调整剂量)。HLA-B*5801基因阳性、应用噻嗪类利尿剂和肾功能不全是别嘌醇发生不良反应的危险因素。推荐在服用别嘌醇治疗前进行HLA-B*5801基因筛查,阳性者禁用
苯溴马隆 (立加利仙)	起始50 mg,每日1次,早餐后服用,1~3周根据血尿酸调整剂量,50~100 mg,每日1次		不良反应见胃肠不适、皮疹,禁用于中重度肾功能不全、肾结石,本品不能控制痛风急性炎症反应,必须在急性炎症症状消失后使用,服药期间多饮水,使尿液呈碱性利于尿酸排出
非布司他 (瑞扬,风定宁)	40~80 mg,每日1次	痛风、高尿酸血症	禁用于正在接受硫唑嘌呤、巯嘌呤治疗患者;服药初期可能出现痛风发作频率增加,建议同时服用非甾体抗炎药或秋水仙碱,服药期间痛风发作不需停药
氯化钾	口服剂型:60~100 mmol/d(4.5~7.5 g/d),分次服用;通常口服40~60 mmol钾盐后血钾浓度可上升1.0~1.5 mmol/L 静脉补钾:通常应用含钾20~40 mmol/L的溶液(含KCl 1.5~3 g),补钾速度不超过10~20 mmol/h(即KCl 0.75~1.5 g/h),超过10 mmol/L需要心电图监护	低钾血症的预防和治疗,洋地黄中毒引起的频发性、多源性期前收缩或快速心律失常	不良反应见胃肠道刺激、高钾血症,禁用于高钾血症、少尿或无尿者;老年人肾脏排钾能力下降,用药期间监测血钾,缓释制剂不可嚼服 不良反应见静脉炎、高钾血症

注:INR:国际标准化比值;eGFR:估算肾小球滤过率;TdP:尖端扭转型室性心动过速;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇

## 附录B 药物相互作用一览表

## 一、血管紧张素转化酶抑制剂

药品名称	相互作用的药品	作用效果
卡托普利	补钾药和保钾利尿剂,如螺内酯、氨苯蝶啶 非甾体抗炎药,如吲哚美辛	可能引起血钾过高 使本品降压作用减弱,导致肾功能进一步减退,包括可能发生急性肾衰竭
	锂剂	可能使血清锂水平升高而出现毒性

续表

药品名称	相互作用的药品	作用效果
依那普利	普鲁卡因胺、胍屈嗪、丙磺舒及醋丁洛尔	禁忌合用
	抗精神病药, 如三环类抗抑郁药	增强降压作用和增加直立性低血压的风险
	糖皮质激素	减弱降压作用
	补钾药和保钾利尿剂, 如螺内酯、氨苯蝶啶	可能引起血钾过高
福辛普利	非甾体抗炎药, 如吲哚美辛	使本品降压作用减弱, 导致肾功能进一步减退, 包括可能发生急性肾衰竭
	锂剂	可能使血清锂水平升高而出现毒性
	降糖药物(胰岛素, 口服降血糖药物)	导致降血糖作用增强和增加低血糖的发生危险
	质子泵抑制剂	可能影响本品的吸收, 本品和抗酸药必须分开服用, 至少相隔2 h
赖诺普利	补钾药和保钾利尿剂, 如螺内酯、氨苯蝶啶	可能引起血钾过高
	非甾体抗炎药, 如吲哚美辛	使本品降压作用减弱, 导致肾功能进一步减退, 包括可能发生急性肾衰竭
	锂剂	可能使血清锂水平升高而出现毒性
	质子泵抑制剂	可能影响本品的吸收, 本品和抗酸药必须分开服用, 至少相隔2 h
培哚普利	补钾药和保钾利尿剂, 如螺内酯、氨苯蝶啶	可能引起血钾过高
	雌莫司汀(配伍禁忌)	血管神经性水肿的危险性增加
	非甾体抗炎药, 如吲哚美辛及阿司匹林(乙酰水杨酸) $\geq 3 \text{ g/d}$	使本品降压作用减弱, 导致肾功能进一步减退, 包括可能发生急性肾衰竭
	降糖药物(胰岛素, 口服降糖药物)	导致降血糖作用增强和增加发生低血糖的危险
雷米普利	噻嗪类利尿剂	在已有水钠丢失的病例, 有引起突发性低血压和(或)急性肾衰竭的危险
	氨磷汀、三环类抗抑郁药、糖皮质激素、泌尿道使用的 $\alpha$ 受体阻滞剂(阿夫唑嗪, 哌唑嗪, 特拉唑嗪, 坦洛新)	增强降压作用和增加直立性低血压的风险
	补钾药和保钾利尿剂, 如螺内酯、氨苯蝶啶	可能引起血钾过高
	非甾体抗炎药, 如吲哚美辛	使本品降压作用减弱, 导致肾功能进一步减退, 包括可能发生急性肾衰竭
贝那普利	锂剂	可能使血清锂水平升高而出现毒性
	催眠药、镇静剂、麻醉剂	血压明显下降
	别嘌醇、普鲁卡因胺、细胞生长抑制剂、免疫抑制剂、有全身作用的皮质醇类和其他能引起血象变化的药物	增加血液学反应的可能性, 尤其血液白细胞计数下降, 白细胞减少症
	降糖药物(胰岛素, 口服降糖药物)	导致降血糖作用增强和增加低血糖的发生危险
依那普利	肝素	可能增加血清钾浓度
	补钾药和保钾利尿剂, 如螺内酯、氨苯蝶啶	可能引起血钾过高
	非甾体抗炎药, 如吲哚美辛	使本品降压作用减弱, 导致肾功能进一步减退, 包括可能发生急性肾衰竭
	二肽基肽酶-IV抑制剂	可能增加血管性水肿的风险
依那普利	降糖药物(胰岛素, 口服降糖药物)	导致降血糖作用增强和增加低血糖的发生危险
	促红细胞生成素	患者对促红细胞生成素的反应可能降低

## 二、血管紧张素 II 受体拮抗剂

药品名称	相互作用的药品	作用效果
氯沙坦	补钾药和保钾利尿剂, 如螺内酯、氨苯蝶啶	可能引起血钾过高
	利福平、氟康唑	可降低氯沙坦活性代谢产物水平
	非甾体抗炎药, 如吲哚美辛	使本品降压作用减弱, 导致肾功能进一步减退, 包括可能发生急性肾衰竭
缬沙坦	补钾药和保钾利尿剂, 如螺内酯、氨苯蝶啶	可能引起血钾过高
	非甾体抗炎药, 如吲哚美辛	使本品降压作用减弱, 导致肾功能进一步减退, 包括可能发生急性肾衰竭
坎地沙坦	补钾药和保钾利尿剂, 如螺内酯、氨苯蝶啶	可能引起血钾过高
	非甾体抗炎药, 如吲哚美辛	使本品降压作用减弱, 导致肾功能进一步减退, 包括可能发生急性肾衰竭

## 三、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂

药品名称	相互作用的药品	作用效果
沙库巴曲缬沙坦	血管紧张素转化酶抑制剂（禁忌合用） 他汀类药物 西地那非 补钾药和保钾利尿剂，如螺内酯、氨苯蝶啶 非甾体抗炎药，如吲哚美辛 利福平、环孢素、利托那韦	增加血管性水肿的发生风险 合用增加阿托伐他汀及其代谢产物的浓度 血压降低 可能引起血钾过高 可能导致肾功能进一步减退，包括可能发生急性肾衰竭 增加沙库巴曲活性代谢产物（LBQ657）或缬沙坦的全身暴露量

## 四、β受体阻滞剂

药品名称	相互作用的药品	作用效果
琥珀酸美托洛尔/酒石酸美托洛尔	单胺氧化酶抑制剂 普罗帕酮 维拉帕米 胺碘酮 I类抗心律失常药物，如奎尼丁 非甾体抗炎药 苯海拉明 地尔硫革 西咪替丁、胍屈嗪、选择性5-羟色胺重摄取抑制剂如，帕罗西汀、氟西汀和舍曲林	合用可致极度低血压，应禁用 可增加美托洛尔浓度，引起卧位血压明显降低。如必须合用，应密切监测心功能，特别是血压，必要时调整美托洛尔用量 可能引起心动过缓和血压下降 合用可出现明显的心动过缓和窦性停搏 可使美托洛尔的清除下降，导致心动过缓、疲乏、气短等。如必须合用，应密切监测心功能，必要时调整两种药物的用量 可减弱β受体阻滞剂的降压作用 使美托洛尔的清除降低，作用因而增强 对于房室传导和窦房结功能有相加的抑制作用 美托洛尔的血浆浓度增加
比索洛尔	胺碘酮 二氢吡啶类钙通道阻滞剂	合用可出现明显的心动过缓和窦性停搏 增加低血压风险。有潜在心功能不全的患者，合并使用β受体阻滞剂可能会导致心力衰竭
卡维地洛	胰岛素和口服降糖药物 非甾体抗炎药，如吲哚美辛 地高辛 胰岛素或口服降糖药物 利福平 西咪替丁	增加降血糖效果；阻断β肾上腺素受体可能掩盖低血糖症状 使本品降压作用减弱 使地高辛的稳态谷浓度增加16% 增加降血糖效果 卡维地洛的血药浓度可能会降低 卡维地洛的血药浓度可能会增高

## 五、醛固酮受体拮抗剂

药品名称	相互作用的药品	作用效果
螺内酯	糖皮质激素 非甾体抗炎药，如吲哚美辛 补钾药、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂和环孢素A 地高辛 甘珀酸钠、甘草类制剂	减弱本药的利尿作用，而拮抗本药的潜钾作用 使本品利尿作用减弱，导致肾功能进一步减退，包括可能发生急性肾衰竭 可能引起血钾过高 使地高辛半衰期延长，增加地高辛血药浓度 减弱本药的利尿作用

## 六、伊伐布雷定

药品名称	相互作用的药品	作用效果
伊伐布雷定	延长QT间期的药物，如奎尼丁、丙吡胺、索他洛尔、伊布利特、胺碘酮、心率减慢，加重QT间期延长 西沙必利、注射用红霉素等 排钾利尿剂（噻嗪类利尿剂和祥利尿剂） 强效CYP3A4抑制剂，如唑类抗真菌药物（酮康唑、伊曲康唑）、大环内酯类抗生素（例如克拉霉素，口服红霉素，交沙霉素，泰利霉素）、HIV蛋白酶抑制剂（奈非那韦、利托那韦）等 CYP3A4诱导剂，如利福平、巴比妥类、苯妥英	可能导致低钾血症，增加心律失常的发生风险 增加本品的血浆药物浓度，增加心动过缓的风险 禁止合用 降低伊伐布雷定的暴露和活性

注：CYP：细胞色素P450；HIV：人类免疫缺陷病毒

## 七、洋地黄类药物

药品名称	相互作用的药品	作用效果
地高辛/毛花苷C注射液	两性霉素B、糖皮质激素或排钾利尿剂如布美他尼 β受体阻滞剂 奎尼丁 维拉帕米、地尔硫革、胺碘酮 血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂 吡喹酮 肝素 甲氧氯普胺	可引起低血钾而致洋地黄中毒 有导致房室传导阻滞发生严重心动过缓的可能 使本品血药浓度提高约1倍, 两药合用时应酌减地高辛用量1/3~1/2 降低肾及全身对地高辛的清除率而提高其血药浓度, 引起严重心动过缓 使本品血药浓度增高 可减少本品的肾清除, 使本品半衰期延长, 有中毒危险 可能抵消肝素的抗凝作用, 需调整肝素用量 因促进肠道运动而减少地高辛的生物利用度约25%

## 八、利尿剂

药品名称	相互作用的药品	作用效果
袢利尿剂		
呋塞米/布美他尼/ 托拉塞米	肾上腺皮质激素, 促肾上腺皮质激素及雌激素 非甾体抗炎药 两性霉素B、头孢子素、氨基糖苷类等抗生素 碳酸氢钠	降低本药的利尿作用, 并增加电解质紊乱尤其是低钾血症的发生概率 降低本药的利尿作用, 肾损害概率也增加 肾毒性和耳毒性增加 低氯性碱中毒概率增加
噻嗪类利尿剂		
氢氯噻嗪/美托拉宗/ 吲哒帕胺	肾上腺皮质激素、促肾上腺皮质激素、雌激素、 两性霉素B(静脉用药) 非甾体抗炎药	降低本药的利尿作用, 并增加电解质紊乱尤其是低钾血症的发生概率 降低本药的利尿作用, 肾损害概率也增加
保钾利尿剂		
阿米洛利/氨苯蝶啶	肾上腺皮质激素 非甾体抗炎药 补钾药、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂和环孢素A 地高辛	减弱本药的利尿作用, 而拮抗本药的潴钾作用 降低本药的利尿作用, 肾损害概率也增加 可能引起血钾过高 使地高辛半衰期延长, 需调整地高辛剂量或给药间期监测地高辛血药浓度
血管加压素V <sub>2</sub> 受体拮抗剂		
托伐普坦	酮康唑及其他强效CYP3A4抑制剂(如克拉霉素、伊曲康唑、泰利霉素、沙奎那韦、尼非那韦、利托那韦、奈法唑酮) 利福平及其他CYP3A4诱导剂(利福布汀、利福喷汀、巴比妥类药物、苯妥英、卡马西平、圣约翰草等) 地高辛 血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂、保钾利尿剂	禁忌与强效CYP3A4抑制剂联合应用, 合用使托伐普坦的暴露量增加 使托伐普坦的暴露量降低, 合用时应增加托伐普坦剂量 与地高辛合用, 可致地高辛的暴露量增加1.3倍 合用后, 高钾血症的发生率比与安慰剂合并应用时增加1%~2%, 合用时应监测血清钾浓度

注: CYP: 细胞色素P450

## 九、血管扩张剂

药品名称	相互作用的药品	作用效果
硝普钠	多巴酚丁胺 拟交感胺类 磷酸二酯酶抑制剂	使心排量增多而肺血管楔压降低 减弱本品降压作用 增强本品降压作用
重组人脑利钠肽	血管紧张素转化酶抑制剂	症状性低血压的发生率升高
盐酸乌拉地尔注射液	α受体阻断剂、血管舒张剂或其他抗高血压药物 西咪替丁	增强本品的降压作用 使本品的血药浓度上升, 最高达15%

## 十、正性肌力药

药品名称	相互作用的药品	作用效果
<b>β肾上腺素能激动剂</b>		
多巴胺	全身麻醉药(尤其是环丙烷或卤代碳氢化合物)	可使心肌对多巴胺异常敏感,引起室性心律失常
	单胺氧化酶抑制剂	延长及加强多巴胺的效应
多巴酚丁胺	苯妥英钠	产生低血压与心动过缓
	全身麻醉药(尤其是环丙烷、氟烷) 碳酸氢钠等碱性药物	室性心律失常发生的可能性增加 不得混用
<b>磷酸二酯酶抑制剂</b>		
米力农	丙吡胺	可致血压过低
	呋塞米	与呋塞米混合立即产生沉淀
<b>钙离子增敏剂</b>		
左西孟旦	单硝酸异山梨酯	发生直立性低血压的反应明显增强

## 十一、抗血小板药物

药品名称	相互作用的药品	作用效果
阿司匹林	其他水杨酸类	长期大量同用有引起肾脏病变的可能,包括肾乳头坏死、肾癌或膀胱癌。对氨基水杨酸钠的代谢受到阿司匹林的干扰,既影响疗效又增加不良反应,二者属于配伍禁忌
	甲氧蝶呤	增加甲氧蝶呤的血液毒性(水杨酸和甲氧蝶呤与血浆蛋白竞争结合,减少甲氧蝶呤的肾清除),禁忌合用
	布洛芬	合用布洛芬会干扰阿司匹林对血小板的不可逆抑制作用。具有心血管风险的患者使用布洛芬可使阿司匹林的心血管保护作用受限
	高剂量的其他含水杨酸盐的非甾体抗炎药	由于协同作用,增加溃疡和胃肠道出血的风险
	抗凝药物(肝素、双香豆素类药物、新型口服抗凝药物)	增加出血的风险
	促尿酸排泄的抗痛风药,如丙磺舒、磺吡酮(苯磺唑酮)	降低促尿酸排泄的作用(竞争肾管尿酸的消除)
	胰岛素或磺酰脲类降糖药物(醋酸己脲、格列本脲、格列吡嗪、格列齐特、格列喹酮)	合用可增加降糖效果
利尿药		螺内酯的利尿作用会受到阿司匹林的干扰,使疗效明显降低;呋塞米与阿司匹林合用会使药物蓄积在体内,加重不良反应;乙酰唑胺与阿司匹林合用,阿司匹林能使乙酰唑胺血药浓度增高,引起不良反应
	氯吡格雷	增加出血风险
	阿司匹林	氯吡格雷增强阿司匹林对胶原诱导的血小板聚集的抑制作用
	非甾体抗炎药	可能增加胃肠道隐性出血,应慎重
替格瑞洛	抑制CYP2C19的药物,包括奥美拉唑,埃索美拉唑,氟伏沙明,氟西汀,吗氯贝胺,伏立康唑,氟康唑,氟苯吡啶,环丙沙星,西咪替丁,卡马西平,奥卡西平,氯霉素	导致氯吡格雷活性代谢物水平的降低,减弱氯吡格雷的抗血小板作用
	CYP3A4强效抑制剂(酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、克拉霉素、奈法唑酮、利托那韦、沙奎那韦、奈非那韦、茚地那韦、阿扎那韦和泰利霉素等)	使替格瑞洛血药浓度增高,避免联合使用
	CYP3A4诱导剂(如地塞米松、苯妥英、卡马西平和苯巴比妥)	降低替格瑞洛的暴露
地高辛	辛伐他汀、洛伐他汀	替格瑞洛是CYP3A4/5和P-糖蛋白转运体的抑制剂,可使其血清浓度升高
		可使地高辛的C <sub>max</sub> 增加75%和AUC增加28%。因此建议替格瑞洛与治疗指数较窄的P-糖蛋白依赖性药物(如地高辛、环孢霉素)联合使用时,应进行适当的临床和(或)实验室监测

注: CYP: 细胞色素P450; C<sub>max</sub>: 药峰浓度; AUC: 曲线下面积

## 十二、抗凝药物

药品名称	相互作用的药品	作用效果
普通肝素	甲巯咪唑(他巴唑)、丙硫氧嘧啶等	与肝素有协同作用
	香豆素及其衍生物	合用可导致严重的凝血因子IX缺乏而致出血
	阿司匹林及非甾体抗炎药(包括甲芬那酸、水杨酸等)	合用能抑制血小板功能及诱发胃肠道溃疡出血
	双嘧达莫、右旋糖酐等	合用可抑制血小板功能
	肾上腺皮质激素、促肾上腺皮质激素等	合用易诱发胃肠道溃疡出血
	组织纤溶酶原激活物、尿激酶、链激酶等	合用加重出血风险
	碳酸氢钠、乳酸钠	促进肝素的抗凝作用
低分子肝素	卡那霉素、阿米卡星、柔红霉素、乳糖酸红霉素、硫酸庆大霉素、氯化可的松琥珀酸钠、多黏菌素B、多柔比星、妥布霉素、万古霉素、头孢孟多、头孢哌酮(头孢氧哌唑)、头孢噻吩钠、氯喹、氯丙嗪、异丙嗪、麻醉性镇痛药	配伍禁忌
	用于解热镇痛剂量的阿司匹林(及其衍生物),非甾体抗炎药(全身用药)	不推荐联合使用
磺达肝癸钠	口服抗凝药物,溶栓药,用于抗血小板凝集剂量的阿司匹林,糖皮质激素(全身用药)	联合应用时需谨慎
	西卢定(desirudin)、溶栓药物、糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂、肝素、肝素类似物或低分子肝素	出血的风险会增加
比伐卢定	肝素、华法林或溶栓药物	合用增加出血的危险
华法林	广谱抗生素(头孢哌酮、头孢噻吩等)、液状石蜡、考来烯胺等	影响维生素K吸收,增强华法林的抗凝作用
	水合氯醛、氯贝丁酯、磺胺类药物	与血浆蛋白结合率高,增强华法林的抗凝作用
	大环内酯类抗生素、胺碘酮、别嘌醇、单胺氧化酶抑制剂(如苯乙肼、苯丙胺等)、西咪替丁、三环类抗抑郁药(如丙米嗪、氯米帕明等)	抑制CYP酶系活性,增强华法林的抗凝作用
	奎尼丁、同化激素、苯乙双胍等	增加华法林与受体的亲和力,增强华法林的抗凝作用
	大剂量的阿司匹林、前列腺素合成酶抑制剂(如布洛芬、吲哚美辛等)、氯丙嗪、苯海拉明等	干扰血小板功能,增强华法林的抗凝作用
	丙硫氧嘧啶、口服降糖药、5-羟色胺再摄取抑制剂	可增强华法林抗凝作用,但作用机制不明
	苯巴比妥、格鲁米特、卡马西平、利福平、灰黄霉素等	CYP酶系诱导剂可使华法林代谢增加,减弱华法林的抗凝作用
	维生素K、口服避孕药、雌激素等	能竞争有关酶蛋白,促进凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ的生成,拮抗华法林的作用,减弱抗凝作用
	丹参	可通过抑制血小板聚集,增加凝血酶因子Ⅲ和纤维蛋白溶解的活性,并可降低华法林的清除率,增强华法林的抗凝作用
	当归	含有香豆素类衍生物,与华法林具有协同作用,能延长凝血酶原时间,增强抗凝作用
银杏制剂	可抑制血小板激活因子,使血小板聚集减少,与华法林合用能增加出血的危险性	
人参和西洋参	主要活性成分均为多种人参皂苷,可诱导CYP酶系,增加华法林代谢,并使其血药浓度和国际标准化比值显著下降,合用时应加大华法林剂量	
圣约翰草	主要有效成分是金丝桃素和贯叶金丝桃素,可增加CYP3A4或CYP2C9的活性,增加华法林的代谢清除	
葡萄柚	含有抑制肝脏CYP3A4活性的成分,可减少华法林的代谢,使抗凝作用增强	
鱼油	抑制血小板聚集,降低血栓素A <sub>2</sub> 和维生素K依赖性凝血因子Ⅶ的水平,增强华法林的抗凝作用	
利伐沙班	富含维生素K的食物,如绿叶蔬菜、蛋黄、猪肝、绿茶等	减弱华法林的抗凝作用
	鳄梨、豆奶、海藻	可通过改变华法林的代谢或影响其吸收,减弱华法林的抗凝作用
利伐沙班	CYP3A4和P-糖蛋白抑制剂的强效抑制剂,例如酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑)或HIV蛋白酶抑制剂	利伐沙班血药浓度显著提高,可能导致出血风险增加
	非甾体抗炎药(包括阿司匹林)和抗血小板药物	增加出血风险

续表

药品名称	相互作用的药品	作用效果
达比加群酯	强效CYP3A4诱导剂(例如利福平、苯妥英、卡马西平、苯巴比妥或圣约翰草)	使利伐沙班血药浓度降低
	其他抗凝血药和抗血小板聚集药	增加出血风险
	强效P-糖蛋白抑制剂(如胺碘酮、维拉帕米、奎尼丁、酮康唑、决奈达隆和克拉霉素)	联合使用会导致达比加群酯血药浓度升高
	P-糖蛋白抑制剂诱导物[如利福平、贯叶连翘(金丝桃)、卡马西平或苯妥英等]	联合使用会导致达比加群酯血药浓度降低
	选择性5-羟色胺再摄取抑制剂或选择性5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂	联合应用增加出血风险

注: CYP: 细胞色素P450; HIV: 人类免疫缺陷病毒



扫描二维码阅读“心力衰竭分级诊疗重点任务及服务流程图”  
“心力衰竭分级诊疗服务技术方案”

撰写委员会主任委员: 杨杰孚 张 健

撰写委员会副主任委员: 王 华 董 蔚

撰写委员会(以姓氏拼音排序):

艾力曼·马合木提 白 玲 柴 珂 陈牧雷

程雅琳 丁文惠 董 蔚 董吁钢 方理刚

葛志明 韩宏伟 郝国贞 侯 平 黄 峻  
金 玮 康俊萍 孔 洪 黎励文 李 勇  
李为民 李新立 李莹莹 李占全 梁延春  
廖玉华 刘 莹 刘博罕 刘闰男 刘金秋  
刘俊鹏 卢永昕 马爱群 马登峰 毛 威  
缪国斌 孙 健 孙志军 唐其柱 王 华  
王 江 王 洁 王长录 王冬梅 王贵松  
王小岗 魏毅东 吴平生 吴学思 徐东杰  
许顶立 杨 萍 杨杰孚 杨志明 袁 方  
袁 璟 袁戈恒 张 健 张 庆 张 瑶  
张宇辉 郑昭芬 周建中 周京敏

参考文献(略)