



(扫描二维码查看原文)

· 标准 · 方案 · 指南 ·



专家简介: 邹玉宝, 主任医师, 中国医学科学院阜外医院。专业领域: 难治性高血压、动脉硬化性心血管疾病和心肌病。学术任职: 国际心脏研究会中国转化医学工作委员会委员兼秘书(第一届), 中华医学会心血管病学分会精准心血管病学学组委员兼秘书(第九、十届), 中国医师协会高血压专业委员会委员(第三届)、中国医师协会高血压专业委员会青年委员会副主任委员(第二届)、中国医师协会腔内血管学专业委员会血管炎性疾病专家委员会委员, 中国医疗保健国际交流促进会难治性高血压与周围动脉病分会秘书长, 中国老年医学学会高血压分会委员, 中国老年保健医学研究会高血压防治分会常委, 国家心血管病中心血管外科专委会下肢动脉学组委员, 《实用心脑血管病杂志》编委, 《中国分子心脏病学杂志》编委, 《中华心血管病杂志》通讯编委。

关于射血分数降低的心力衰竭治疗的 10 个关键问题——《2021 ACC 专家共识决策路径: 优化心力衰竭的治疗》解读

邹玉宝, 王倩

【摘要】 自《2017 美国心脏病学会 (ACC) 专家共识决策路径: 优化心力衰竭的治疗》发布以来, 随着新的治疗方式的出现, 射血分数降低的心力衰竭 (HFrEF) 的治疗手段也不断扩展。《2021 ACC 专家共识决策路径: 优化心力衰竭的治疗》回答了 HFrEF 的 10 个关键问题, 本文就其主要内容和更新要点进行解读。

【关键词】 射血分数降低的心力衰竭; 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂; 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; 决策路径; 共识

【中图分类号】 R 541.6 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.036

邹玉宝, 王倩. 关于射血分数降低的心力衰竭治疗的 10 个关键问题——《2021 ACC 专家共识决策路径: 优化心力衰竭的治疗》解读 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (3): 1-10. [www.syxnf.net]

ZOU Y B, WANG Q. Answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction——interpretation of the 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29 (3): 1-10.

Answers to 10 Pivotal Issues about Heart Failure with Reduced Ejection Fraction——Interpretation of the 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment ZOU Yubao, WANG Qian

Department of Cardiology, Chinese Academy of Medical Sciences/Peking Union Medical College/National Center for Cardiovascular Diseases/Fuwai Hospital/State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Beijing 100037, China

Corresponding author: ZOU Yubao, E-mail: zouyb1973@sina.com

【Abstract】 Since the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment published, new therapies for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) have emerged clinically for the treatment of patients with HFrEF. As such, a focused update to the 2017 ECDP that incorporates these advances into the recommendations is warranted. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment answered 10 pivotal issues about HFrEF. This article introduced and interpreted the contents and updated points of the it.

【Key words】 Heart failure with reduced ejection fraction; Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors; Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor; Decision pathways; Consensus

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程计划协同创新团队项目 (2016-12M-3-006)

100037 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 心内科 心血管疾病国家重点实验室

通信作者: 邹玉宝, E-mail: zouyb1973@sina.com

2021年1月,美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)在其杂志 *Journal of the American College of Cardiology* 发布了《2021 ACC 专家共识决策路径:优化心力衰竭的治疗》〔以下简称2021年版专家共识决策路径(expert consensus decision pathway, ECDP)〕^[1],回答了射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)的10个关键问题,包括:HFrEF患者如何起始、滴定和转换指南指导的药物治疗(guideline-directed medical therapy, GDMT);如何实现最佳治疗;何时转诊至心力衰竭(heart failure, HF)专科治疗;如何应对多学科医疗挑战;如何提高患者依从性;如何进行特殊人群的管理;如何降低医疗费用;如何应对HF患者管理的复杂性;HF患者合并症管理;姑息治疗/临终关怀。2021年版ECDP分别从如何实现GDMT(问题1~2)、如何应对挑战(问题3~7)、如何管理(问题8~10)3个方面回答了优化HFrEF治疗的10个关键问题,相对《2017 ACC 专家共识决策路径:优化心力衰竭的治疗》(以下简称2017年版ECDP)^[2]做了较大的更新,尤其是血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI)和钠-葡萄糖共转运蛋白2(sodium-glucose cotransporter-2, SGLT2)抑制剂获得2021年版ECDP的推荐。现将2021年版ECDP的重点内容进行解读,以期对中国HFrEF患者的临床管理提供合理规范的指导。

1 HFrEF患者如何起始、滴定和启动GDMT

2021年版ECDP在2017年版ECDP基础上进行更新,补充了HFrEF治疗的新证据,特别是ARNI和SGLT2抑制剂的研究进展,基于这些研究对GDMT进行了相应调整,更新的建议包括:(1)在既往未行血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素II受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)治疗的情况下使用沙库巴曲缬沙坦;(2)SGLT2抑制剂用于伴或不伴糖尿病的HFrEF患者。这些建议均来源于近年来的循证医学证据。

1.1 ARNI治疗HFrEF的证据汇总 沙库巴曲缬沙坦是ARNI类的代表药物,系由缬沙坦和沙库巴曲两种成分组成的共晶体,同时抑制血管紧张素受体和脑啡肽酶,不仅能够降低HF患者心血管死亡或HF住院的风险,还具有改善左心室重构的作用。2014年发表的PARADIGM-HF研究是沙库巴曲缬沙坦治疗HF里程碑式的前瞻性随机对照研究,共纳入8442例美国纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)分级为II~IV级的HFrEF患者,随访27个月后发现,与依那普利相比,沙库巴曲缬沙坦能进一步降低HF患者心血管死亡风险20%、降低首次因HF住院风险21%,降低全因死亡风险16%,延缓生活质量恶化,同时不良反应(咳嗽、高钾血症、肾功能损伤)发生率也较低^[3]。对心血管死亡原因进行分析,与依那普利相比,沙库巴曲缬沙坦治疗组心源性猝死减少20%^[4],HF患者首次心血管病原因住院以及全因住院的风险均下降12%^[5],能够降低患者N末端脑钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)水平^[6],且这种作用从用药第4周开始持续了8个月。此外,沙库巴

曲缬沙坦的及早应用有助于改善生活质量,研究显示,沙库巴曲缬沙坦组堪萨斯城心肌病患者生活质量量表(The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ)评分改善程度优于依那普利组^[7]。2019年欧洲心脏病协会(European Society of Cardiology, ESC)大会上公布的PROVE-HF研究,首次将NT-proBNP与心脏重构相关联,并证明NT-proBNP与改善、逆转心脏重构相关,研究结果表明,HFrEF患者使用沙库巴曲缬沙坦治疗,从基线到治疗后12个月NT-proBNP水平的变化与心脏重构指标之间存在相关性,且早期NT-proBNP水平改变与随后的心脏重构逆转之间相关性强^[8-9]。2020年ACC/世界心脏病学会(World Congress of Cardiology, WCC)在线发布了2项新研究:PROVIDE-HF研究和CHAMP-HF研究,探讨了ARNI治疗HFrEF的更多细节,其中PROVIDE-HF研究是一项起始应用沙库巴曲缬沙坦治疗HFrEF患者的前瞻性研究,纳入沙库巴曲缬沙坦(沙库巴曲缬沙坦组, $n=151$)或ACEI/ARB(对照组, $n=119$)治疗的门诊患者共270例,两组的基线特征基本相似,患者在基线检查和治疗第2、4、8、12周时完成KCCQ评分;结果显示,沙库巴曲缬沙坦组中有23.8%的患者KCCQ评分改善 ≥ 20 分,而对照组仅有6.7%,差异有统计学意义[$OR=3.31$, 95% $CI(1.10, 9.95)$, $P=0.033$];研究证实,与ACEI/ARB相比,起始应用沙库巴曲缬沙坦治疗可改善HFrEF患者生活质量^[10]。CHAMP-HF研究探索了不同GDMT处方模式对HFrEF住院患者的影响,其纳入了4365例HFrEF患者,使用Cox比例风险回归模型评估HF住院与GDMT起始、剂量增加、停药、剂量减少和目标剂量之间的关系,并评估HF患者再住院与ACEI/ARB转用沙库巴曲缬沙坦之间的相互性,结果显示,GDMT停药、剂量减少与HF住院密切相关,同时与非HF住院患者相比,HF住院患者中从ACEI/ARB转用沙库巴曲缬沙坦的比例明显增高(9.3%比13.4%)^[11]。对CHAMP-HF研究的14个中心3918例HFrEF患者进行KCCQ评分,提示沙库巴曲缬沙坦能改善患者的症状和生活质量^[12]。近年随着越来越多的临床研究结果的公布,人们对这一药物的认识也不断深入,何时启用及如何滴定至目标剂量成为临床医生关注的问题。TITRATION研究比较了2种不同药物的滴定方法,结果发现,采用6周慢滴定策略(50 mg/次,2次/d,滴定3周;而后100 mg/次,2次/d,滴定3周;转为200 mg/次,2次/d)3个月,达到并维持目标剂量药物治疗的患者比例高于3周快速滴定策略(50 mg/次,2次/d,滴定1周;而后100 mg/次,2次/d,滴定2周;转为200 mg/次,2次/d)3个月,基线血压水平对结果无明显影响,采用6周慢滴定策略的患者药物依从性更好^[13],后续研究表明在收缩压 ≥ 100 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)的患者中,逐步滴定沙库巴曲缬沙坦,80%患者达到并维持了目标剂量^[14]。

PIONEER-HF研究是个将沙库巴曲缬沙坦用于急性失代偿HF患者的研究,该研究纳入血流动力学稳定的急性HF住院患者,结果显示,与依那普利相比,沙库巴曲缬沙坦组患者NT-proBNP水平降低更早、更明显,且不良反应发生率无差异^[15-16]。TRANSITION研究也在急性失代偿HF患者中

进行,结果显示,院内早期起始沙库巴曲缬沙坦治疗的血流动力学稳定的急性失代偿 HF 住院患者长期耐受性及安全性良好,其中超过半数可滴定至 200 mg/次,2 次/d 的目标剂量;沙库巴曲缬沙坦与指南推荐的 HF 药物联用并逐渐滴定至目标剂量安全可行,这一结果为临床医生结合指南推荐尽早开始沙库巴曲缬沙坦治疗提供了有力的证据支持^[17]。

沙库巴曲缬沙坦已经成为 HF 治疗领域近 20 年来最具突破性的创新药物,《2016 ESC 急、慢性 HF 诊断和治疗指南》^[18]和《2017 ACC/AHA/HFSA 指南:HF 的管理》^[19]以及《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[20]均对沙库巴曲缬沙坦在 HFrEF 中应用做了 I 类推荐,对于 NYHA 分级为 II ~ III 级的有症状的 HFrEF 患者,推荐沙库巴曲缬沙坦替代 ACEI/ARB,以进一步降低 HF 的发病率和死亡率。而在《2019 欧洲心脏病协会/心力衰竭协会专家共识:HF 药物、手术、器械治疗及患者管理临床实践更新》^[21]中,沙库巴曲缬沙坦已被列为急性失代偿 HF 住院患者院内起始治疗的 I 类推荐。

1.2 SGLT2 抑制剂治疗 HFrEF 的证据汇总 在评估 SGLT2 抑制剂达格列净对 HFrEF 患者获益的 DAPA-HF 研究收集合并或不合并 2 型糖尿病的 HFrEF 患者,与安慰剂相比,达格列净可降低 HF 恶化或心血管死亡复合终点风险 26% [$HR=0.74$, 95% CI (0.65, 0.85)]^[22]。EMPEROR-REDUCED 研究探究了 SGLT2 抑制剂恩格列净对慢性 HFrEF 患者的临床获益,结果显示,与安慰剂相比,恩格列净可降低合并或不合并 2 型糖尿病的慢性 HFrEF 患者 HF 住院或心血管死亡复合终点风险 25% [$HR=0.75$, 95% CI (0.65, 0.86)]^[23];此外,该研究提示,恩格列净可延缓估测肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 的降低^[23]。一项对 DAPA-HF 研究和 EMPEROR-REDUCED 研究的荟萃分析显示,恩格列净和达格列净对 HF 住院事件的影响一致,可降低患者的全因死亡和心血管死亡风险,并改善患者的肾脏结局^[24]。SGLT2 抑制剂对 HFrEF 的作用机制尚不清楚,可能的机制为: SGLT2 抑制剂促进钠排泄、渗透性利尿,改善水钠潴留;降低动脉压力和硬度,改善血管顺应性;可将新陈代谢从葡萄糖利用转变为对酮体和脂肪酸的利用,进而改善心肌能量代谢^[25],减轻左心室肥厚,抑制心肌纤维化。对于肾功能下降患者 SGLT2 抑制剂的使用剂量, DAPA-HF 研究未纳入 $eGFR < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者,但达格列净被批准用于治疗肾功能降低的 HFrEF 患者^[22]。在 EMPEROR-REDUCED 研究中,使用恩格列净治疗患者的 eGFR 下限为 $20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ^[23]。根据已有的研究结果,尚不能明确 SGLT2 抑制剂治疗严重肾功能不全的 HFrEF 患者的获益情况,考虑到 SGLT2 抑制剂使用初期与轻度肾功能损伤相关,因此对于 eGFR 低于已有研究纳入范围的患者,应谨慎使用。

1.3 启动 GDMT 对新诊断为 C 期 (有器质性心脏病,既往或现在有 HF 症状) HFrEF 患者起始 GDMT 的建议见图 1。对于新诊断为 C 期 HFrEF 患者应启动 β -受体阻滞剂和 ACEI/ARB/ARNI,任何顺序均可,在某些情况下可以同时启动。不论顺序如何,均应及时将每种药物滴定至最大耐受剂量或目

标剂量。当患者不存在淤血 (干暖型或干冷型),且静息心率较快时,启用 β -受体阻滞剂的耐受性更好;当患者存在淤血时 (湿暖型或湿冷型),启用 ACEI/ARB/ARNI 的耐受性更好。出现失代偿 HF 症状或体征时不应使用 β -受体阻滞剂。

在患者无低血压、电解质紊乱、肾功能异常、ACEI/ARB 相关的血管神经性水肿的情况下,肾素-血管紧张素受体抑制剂中首选 ARNI,用药指征及药物起始剂量见表 1~2。但对于无法接受 ARNI 治疗的患者,应在无禁忌证的情况下使用 ACEI/ARB。ARNI 使用禁忌证包括: 36 h 内使用 ACEI、血管神经性水肿、妊娠期、哺乳期、重度肝损伤 (Child-Pugh C 期)、2 型糖尿病患者中与阿利吉仑合用、已知对 ARB/ARNI 过敏,具体见表 3。

HFrEF 患者仅应使用 ECDP 推荐的并有循证医学证据支持的 β -受体阻滞剂,包括卡维地洛、琥珀酸美托洛尔或比索洛尔,药物起始剂量见表 1。

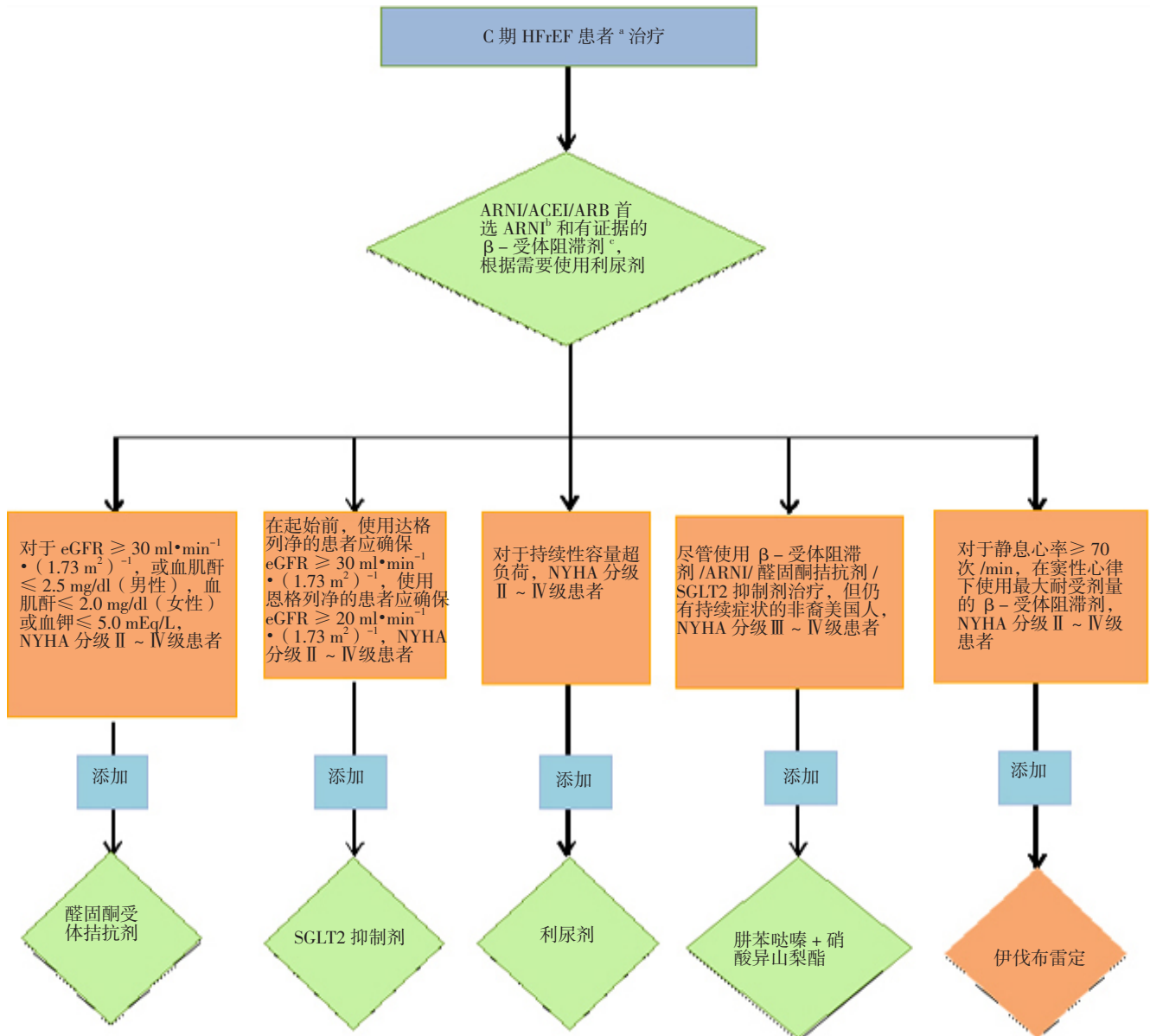
近期的临床证据支持在 GDMT 方案中添加 SGLT2 抑制剂以改善患者临床结局。对于 NYHA 分级 II ~ IV 级的 HFrEF 患者,应考虑加用 SGLT2 抑制剂,用药指征及药物起始剂量见表 1~2。使用达格列净的患者应确保 $eGFR \geq 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$,使用恩格列净的患者应确保 $eGFR \geq 20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。SGLT2 抑制剂使用禁忌证包括: 1 型糖尿病 (增加糖尿病酮症酸中毒风险)、已知对该药过敏、哺乳期、透析患者,见表 3。

接受 β -受体阻滞剂和 ARNI/ACEI/ARB 的慢性 HFrEF 患者,应考虑使用醛固酮受体拮抗剂,使用时无需等到其他药物达到目标剂量,用药期间注意监测肾功能和血钾。醛固酮受体拮抗剂禁止用于严重肾功能损伤 [$eGFR < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, 男性血肌酐 $> 2.5 \text{ mg/dl}$, 女性血肌酐 $> 2.0 \text{ mg/dl}$] 或血钾 $> 5.0 \text{ mEq/L}$ 的患者,药物起始剂量见表 1。在 HF 患者治疗中,使用胍苯哒嗪和硝酸异山梨酯的指征常被忽视,非裔美国人在 β -受体阻滞剂、ARNI/ACEI/ARB 和醛固酮受体拮抗剂达到目标或最大耐受剂量的时候可加用该类药物,这种药物组合尤其适合 NYHA 分级 III ~ IV 级且有症状的患者,药物起始剂量见表 1。

对于持续性容量超负荷的 NYHA 分级 II ~ IV 级患者加用利尿剂,药物起始剂量见表 1。

对于已使用目标剂量或最大耐受剂量 β -受体阻滞剂的患者,心率仍 $> 70 \text{ 次/min}$ 且为窦性心律时,可使用伊伐布雷定,用药指征及药物起始剂量见表 1~2。用药禁忌证包括: 射血分数保留的心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)、射血分数正常的心绞痛、过敏、重度肝损伤 (Child-Pugh C 期)、急性失代偿性 HF、血压 $< 90/50 \text{ mm Hg}$ 、无起搏器的病态窦房结综合征、窦房传导阻滞、无起搏器的 II / III 度房室传导阻滞、静息心率 $< 60 \text{ 次/min}$ 、持续性心房颤动或心房扑动、心房起搏依赖的患者,见表 3。

1.4 严重的左房室瓣反流与经导管左房室瓣反流介入治疗 对于严重的慢性原发性左房室瓣反流导致的 HFrEF 建议手术治疗^[26],对于功能性左房室瓣反流的治疗仍存在争议。经导管左房室瓣反流介入治疗对于优化 GDMT 后仍有症状反复



注: HFrEF= 射血分数降低的心力衰竭, ARNI= 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂, ACEI= 血管紧张素转换酶抑制剂, ARB= 血管紧张素受体拮抗剂, eGFR= 估算肾小球滤过率, NYHA= 纽约心脏病协会, SGLT2= 钠-葡萄糖共转运蛋白 2; 绿色框为 I 类推荐, 黄色框为 II 类推荐; ^a 为既往或目前有心力衰竭症状的结构心脏病; ^b 为 ACEI/ARB 仅应考虑在有禁忌证、不耐受或无法获得 ARNI 的患者中使用; ^c 为包括卡维地洛、琥珀酸美托洛尔或比索洛尔

图 1 对新诊断为 C 期 HFrEF 患者起始 GDMT 的建议

Figure 1 Treatment algorithm for guideline-directed medical therapy including novel therapies

发作的严重左房室瓣反流患者有益, 但介入治疗前应最优化 GDMT, 以确保患者最大获益。

1.5 新疗法可能不适用的患者 对于因为合并症预期寿命 < 1 年的患者, 一些植入设备的治疗不适用; 对于 NYHA 分级 IV 级或者 ACC/AHA HF 分期 D 期的晚期 HF 患者采用高级疗法 (如心脏移植或左心室辅助装置治疗)、家用正性肌力药物、临终关怀或启动新药治疗, 特别是尚缺乏有效证据的新疗法是不适用的。

2 如何实现最佳治疗

为了在慢性 HFrEF 患者中实现 GDMT 的最大获益, 必须

将药物剂量滴定到最大耐受剂量。但如果药物使用剂量高于随机临床试验的剂量, 即使可以耐受, 也可能不增加获益, 一般不推荐使用。达到 GDMT 的目标剂量或最大耐受剂量是滴定的目标, 目标剂量见表 1。

对于无失代偿性 HF、无更高剂量禁忌的患者, 应每 2 周调整一次 β-受体阻滞剂用药剂量; 对于体弱患者或血流动力学异常的患者, 需要延长间隔时间。而对于临床病情稳定的非低血压患者, 快速滴定可能是更为合理的。剂量调整后应告知患者, HF 症状可能会出现一过性恶化, 具体临床表现可能有呼吸困难、疲劳、勃起功能障碍、头晕等。

表1 GDMT的起始剂量及目标剂量

Table 1 Starting and target doses of select GDMT and novel therapies for HF

药物	起始剂量	目标剂量
β-受体阻滞剂		
比索洛尔	1.25 mg, 1次/d	10.00 mg, 1次/d
卡维地洛	3.125 mg, 2次/d	< 85 kg 25.00 mg, ≥ 85 kg 50.00 mg, 2次/d
琥珀酸美托洛尔	12.5-25.0 mg, 每日	200.0 mg, 每日
ARNI		
沙库巴曲缬沙坦	24/26-49/51 mg, 2次/d	97/103 mg, 2次/d
ACEI		
卡托普利	6.25 mg, 3次/d	50.00 mg, 3次/d
依那普利	2.5 mg, 2次/d	10.0-20.0 mg, 2次/d
赖诺普利	2.5-5.0 mg, 1次/d	20.0-40.0 mg, 1次/d
雷米普利	1.25 mg, 1次/d	10.00 mg, 1次/d
ARB		
坎地沙坦	4-8 mg, 1次/d	32 mg, 1次/d
氯沙坦	25-50 mg, 1次/d	150 mg, 1次/d
缬沙坦	40 mg, 2次/d	160 mg, 2次/d
醛固酮受体拮抗剂		
依普利酮	25 mg, 1次/d	50 mg, 1次/d
螺内酯	12.5-25.0 mg, 1次/d	25.0-50.0 mg, 1次/d
SGLT2 抑制剂		
达格列净	10 mg, 1次/d	10 mg, 1次/d
恩格列净	10 mg, 1次/d	10 mg, 1次/d
血管扩张药		
肼苯哒嗪	25 mg, 3次/d	75 mg, 3次/d
硝酸异山梨酯 ^a	20 mg, 3次/d	40 mg, 3次/d
肼苯哒嗪硝酸异山梨酯固定剂量复方制剂 ^b	20.0/37.5 mg (1片), 3次/d	2片, 3次/d
伊伐布雷定	2.5-5.0 mg, 2次/d	心率降至 50-60次/min, 最大剂量 7.5 mg, 2次/d

注: ARNI= 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂, ACEI= 血管紧张素转换酶抑制剂, ARB= 血管紧张素受体拮抗剂, SGLT2= 钠-葡萄糖共转运蛋白 2; ^a 为美国心脏病学会 (ACC) / 美国心脏协会 (AHA) / 美国心力衰竭协会 (HFSA) 指南未推荐硝酸异山梨酯; ^b 为 ACC/AHA/HFSA 指南认为固定剂量的复方制剂或者单药组合治疗心力衰竭是合理的

使用 ARNI 治疗可能会升高脑钠肽 (B-type natriuretic peptide, BNP) 水平, 但不影响 NT-proBNP 水平, 可 2 周调整一次用药剂量。在开始使用 ARNI/ACEI/ARB 的 1~2 周内或者目标剂量滴定时, 应监测肾功能、血钾和血压, 为了达到 ARNI/ACEI/ARB 最佳滴定治疗方案, 可适当使用利尿剂。对于合并肾脏疾病的患者, 在开始 GDMT 时需要谨慎, 轻中度肾功能损伤 [$\text{eGFR } 30\sim 59 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$], 不需要调整沙库巴曲缬沙坦起始剂量; 重度肾功能损伤 [$\text{eGFR} < 30 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$], 沙库巴曲缬沙坦的起始剂量应该减少至 24/26 mg, 2 次/d。ARNI/ACEI/ARB/β-受体阻滞剂目标剂量见表 1, 滴定策略见图 2A~C。

对于肾功能正常或轻中度肾功能损伤的患者 [$\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$], 在开始使用醛固酮受体拮抗

表2 ARNI、伊伐布雷定、SGLT2 抑制剂的应用指征

Table 2 Indications for ARNI, ivabradine, SGLT2 inhibitor use

药物	应用指征
ARNI	• HFrEF (EF ≤ 40%) • NYHA 分级 II ~ IV 级 • 在 GDMT 的 HF 治疗中替代 ACEI/ARB
伊伐布雷定	• HFrEF (EF ≤ 35%) • β-受体阻滞剂已达最大耐受剂量 • 窦性心律且静息心率 ≥ 70 次/min • NYHA 分级 II ~ III 级 HF
SGLT2 抑制剂	• HFrEF (EF ≤ 40%) 合并或不合并 2 型糖尿病 • NYHA 分级 II ~ III 级 HF • 在 GDMT 的 HF 治疗中联合应用

注: HFrEF= 射血分数降低的心力衰竭, EF= 射血分数, NYHA= 纽约心脏病协会, GDMT= 指南指导的药物治疗, HF= 心力衰竭

剂后 2~3 d 内评估肾功能和血钾, 并在 7 d 内再次评估。后续的监测计划应根据肾功能和容量状态来决定, 但应在前 3 个月至少每月进行一次, 之后每 3 个月进行一次。醛固酮受体拮抗剂目标剂量见表 1, 滴定策略见图 2D。

接受 ARNI/ACEI/ARB、β-受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂治疗的慢性 HFrEF 患者在无禁忌证的情况下, 加用 SGLT2 抑制剂获益更大。在添加 SGLT2 抑制剂时不必等其他药物滴定到最大剂量。在起始和滴定过程中 eGFR 降低 > 30% 或出现高钾血症, 提示应减少药物剂量。注意开始使用 SGLT2 抑制剂后, 在实现长期肾功能保护作用之前可能会出现早期轻度肾功能异常。SGLT2 抑制剂目标剂量见表 1, 滴定策略见图 2E。

肾功能异常和/或高钾血症是 GDMT 起始和滴定过程中的常见顾虑。对于高钾血症患者, 应嘱其低钾饮食。此外, 可考虑应用美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的新型钾结合剂 patiromer、环硅酸钠。治疗过程中应监测患者容量状态, 有低血容量迹象的患者, 应减少利尿剂用量。如果需要呋塞米 80 mg, 2 次/d, 则应考虑换用其他袢利尿剂或者加用噻嗪类利尿剂。利尿剂滴定策略见图 2F。

非裔美国人在 β-受体阻滞剂、ARNI/ACEI/ARB 和醛固酮受体拮抗剂达到目标剂量或最大耐受剂量时可加用肼苯哒嗪和硝酸异山梨酯, 目标剂量见表 1, 滴定策略见图 2G。

对于已使用目标剂量或最大耐受剂量 β-受体阻滞剂的患者, 心率仍 > 70 次/min 且为窦性心律时, 可使用伊伐布雷定辅助治疗, 伊伐布雷定目标剂量见表 1, 滴定策略见图 2H。

住院期间是 HFrEF 优化治疗的理想时间。门诊患者应每 2 周考虑调整治疗方案, 在初诊 3~6 个月内实现指南推荐的药物治疗。当慢性 HFrEF 患者开始接受 GDMT 后, 通常建议每隔 3~6 个月进行定期评估。根据病情需要, 部分患者需要更短的再评估时间间隔。

建议使用超声心动图应变成像来评估 HF 患者的心脏状况, 尤其是当患者出现病情变化时优先选用超声心动图。如

表 3 ARNI、伊伐布雷定、SGLT2 抑制剂的禁忌证及注意事项
Table 3 Contraindications and cautions for ARNI, ivabradine, SGLT2 inhibitors

药物	禁忌证	注意事项 / 慎用
ARNI	• 36 h 内使用 ACEI • 血管神经性水肿 • 妊娠期 • 哺乳期 • 重度肝损伤 (Child-Pugh C 期) • 2 型糖尿病患者中与阿利吉仑合用 • 已知对 ARB/ARNI 过敏	• 肾功能损伤 - 轻度肾功能损伤 [$\text{eGFR } 30\text{--}59 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]: 不需要调整起始剂量 - 重度肾功能损伤 [$\text{eGFR} < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]: 起始剂量应该减少至 24/26 mg, 2 次/d; 在可耐受的情况下, 每 2-4 周药物加倍直至 97/103 mg, 2 次/d • 肝损伤 - 轻度肝损伤 (Child-Pugh A 期): 不需要调整起始剂量 - 中度肝损伤 (Child-Pugh B 期): 起始剂量应该减少至 24/26 mg, 2 次/d; 在可耐受的情况下, 每 2-4 周药物加倍直至 97/103 mg, 2 次/d • 肾动脉狭窄 • 收缩压 $< 100 \text{ mm Hg}$ • 容量不足
伊伐布雷定	• HFpEF • 射血分数正常的心绞痛 • 过敏 • 重度肝损伤 (Child-Pugh C 期) • 急性失代偿性 HF • 血压 $< 90/50 \text{ mm Hg}$ • 无起搏器的病态窦房结综合征 • 窦房传导阻滞 • 无起搏器的 II / III 度房室传导阻滞 • 静息心率 $< 60 \text{ 次/min}$ • 持续性心房颤动或心房扑动 • 心房起搏依赖的患者	• 窦房结疾病 • 心脏传导阻滞 • QT 间期延长
SGLT2 抑制剂	• 未批准用于 1 型糖尿病 (增加糖尿病酮症酸中毒风险) • 已知对该药过敏 • 哺乳期 • 透析患者	• 达格列净治疗 HF, $\text{eGFR} < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ • 恩格列净治疗 HF, $\text{eGFR} < 20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ • 妊娠期 • 增加生殖道真菌感染的风险 • 可能导致容量不足, 可酌情调整利尿剂用量 • 糖尿病酮症酸中毒 - 在择期手术前建议暂停使用以避免潜在在糖尿病酮症酸中毒的风险 - 有糖尿病酮症酸中毒症状和体征, 无论血糖水平如何 • 在急性肾损伤、肾功能受损时, 暂停使用以减少口服摄入量及体液流失 • 尿毒症和肾盂肾炎: 评估患者泌尿系感染的症状和体征, 如有必要及时治疗 • 会阴坏死性筋膜炎: 女性和男性患者均有罕见、严重、危及生命的情况; 患者表现为生殖器或会阴部位疼痛或压痛、红斑或肿胀, 并伴有发热或不适

注: eGFR= 估测肾小球滤过率; * 为 PARADIGM-HF 试验未包括 $\text{eGFR} < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 人群, 该剂量为美国食品药品监督管理局批准剂量

果超声心动图不能很好地评估左心室射血分数, 推荐使用核素心室造影或磁共振成像。推荐检查 BNP 和 NT-proBNP 来评估 HF 患者的病情严重程度及预后恢复情况。判读结果时注意 ARNI 的使用会使 BNP 降解减少, 而 NT-proBNP 不受影响。

3 何时转诊至 HF 专科治疗

对于接受 GDMT 的患者, 如果高风险或治疗效果差, 应转诊至 HF 专科。高风险包括以下一种或多种因素: (1) 需要静脉使用正性肌力药物; (2) NYHA 分级 III ~ IV 级伴严重疲劳或淤血症; (3) 收缩压 $\leq 90 \text{ mm Hg}$ 或伴有症状性低血压; (4) 肌酐 $\geq 1.8 \text{ mg/dl}$ 或尿素氮 $\geq 43 \text{ mg/dl}$; (5) 心房颤动、室性心律失常、植入式心律转复除颤器 (implantable cardioverter defibrillator, ICD) 反复电击; (6) 过去 12 个月, 有 2 次或以上因 HF 恶化而急诊就诊或住院; (7) 不能耐受最佳剂量的 β -受体阻滞剂和 / 或 ACEI/ARB/ARNI 和 / 或醛固酮受体拮抗剂; (8) 病情恶化, 如水肿加重, 生物标志物 (BNP、NT-proBNP 等) 升高, 运动测试结果变差, 血流动力学失代偿或有影像学上的重塑表现; (9) 使用经验证的风

险模型 (如西雅图 HF 模型) 进一步评估病情时, 得到高死亡风险结果。

4 如何应对多学科医疗挑战

一半以上接受药物治疗的 HF 患者存在 ≥ 4 种心血管外的合并症, 1/4 以上的患者存在 ≥ 6 种心血管外的合并症^[27], 处理这些复杂病情常需要多学科合作, 但是专业间的沟通不畅会使治疗效率降低, 药物间相互作用及药物-疾病相互作用风险增加, 错过最佳治疗机会。团队医疗有可能是改善上述情况最好的方法之一。所谓团队医疗, 是由临床医生 (如初级保健人员、内分泌学家、心脏病学家、药剂师、护士、高级执业专家和药剂师) 组成的跨专业多学科小组共同制定治疗方案, 为患者、家庭或社区提供健康服务。随机试验表明, 团队治疗在 HF 患者的死亡风险、住院时间、生活质量等方面均优于常规治疗, 可能与实施团队医疗后 GDMT 依从性提高、接受有效药物剂量治疗的患者比例升高以及 HF 识别提前等有关^[28-29]。HF 患者的团队医疗已得到 HF 指南的推荐^[30]。

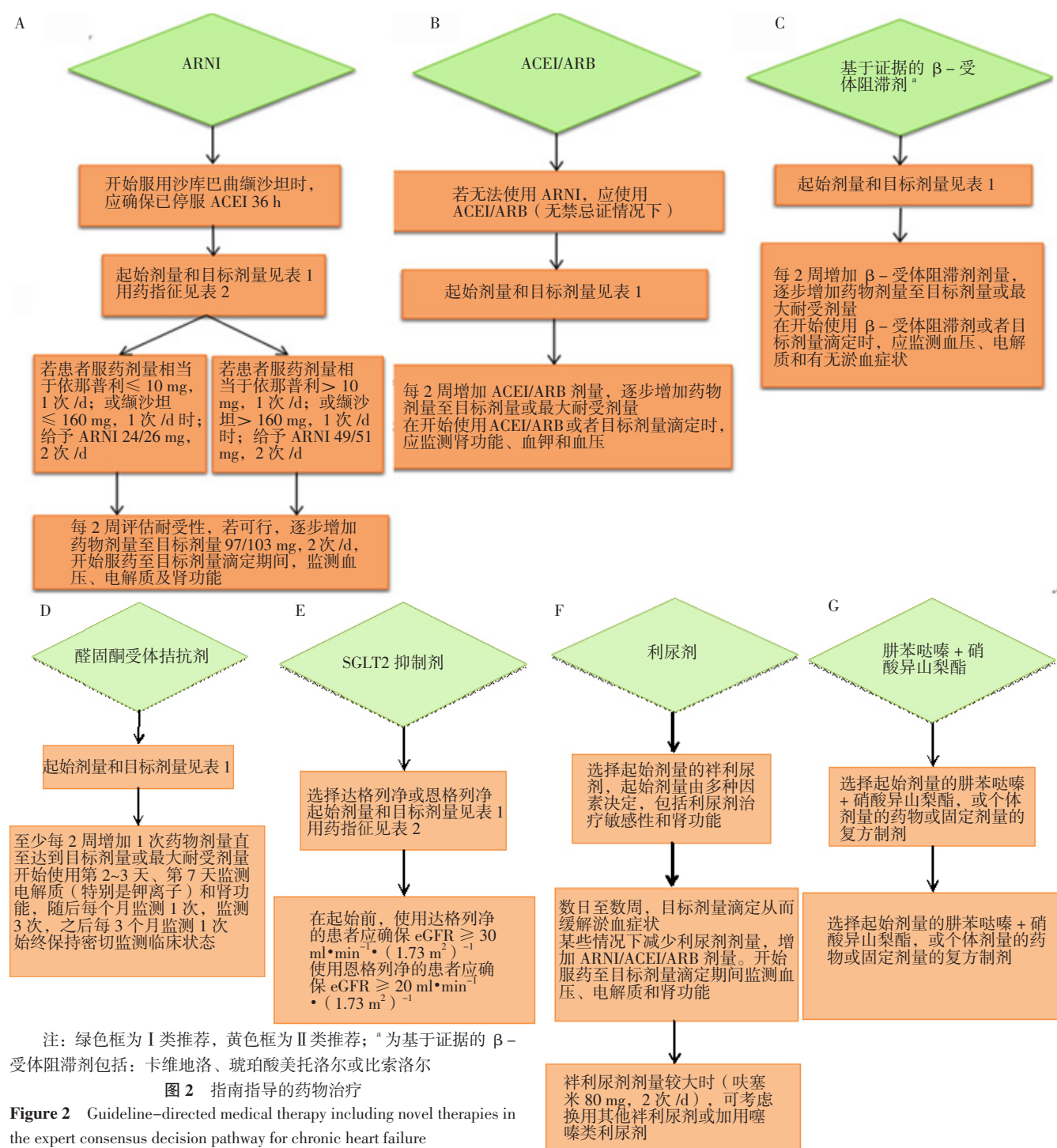
5 如何提高患者依从性

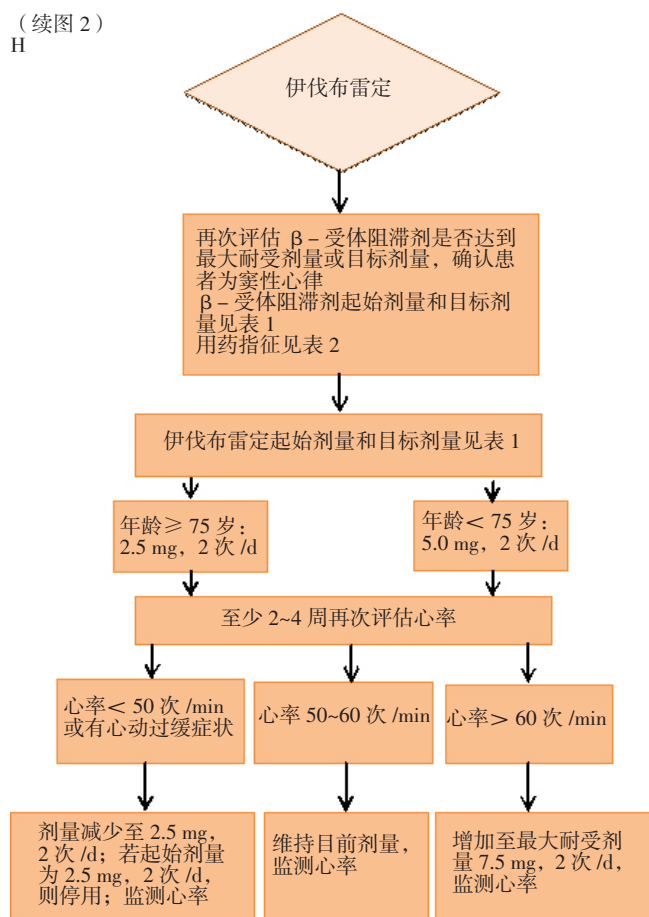
HF 患者治疗过程中存在依从性的问题。其中依从性差的原因主要包括 5 个方面: (1) 患者因素: 健康知识缺乏、抑郁或者焦虑状态、社会孤立、视力障碍、认知障碍等; (2) 药物因素: HF 治疗方案复杂, 因多种合并症引起的多重用药; (3) 治疗因素: 给药频率高、药物不良反应; (4) 社会经济因素: 费用、获取药物困难、缺少社会支持等; (5) 医疗体系因素: 沟通不畅、随访不足等。因此, 提高依从性就应该加强患者住院期间、出院前的宣教; 应该站在患者立场,

体会患者的想法; 尽可能地控制医疗费用; 注意交流中使用通俗易懂的语言; 尽量简化用药方案; 加强多学科互动; 使用移动医疗程序、工具提醒并记录患者数据等。

6 如何进行特殊人群的管理

特殊人群包括非裔美国人、老年人和体弱者。(1) 非裔美国人: 虽然 ARNI、SGLT2 抑制剂和伊伐布雷定的临床试验人群中只有少数甚至没有非裔美国人, 但目前试验结果显示 ARNI 或 SGLT2 抑制剂的疗效并没有因种族不同而观察到差异。建议非裔美国 HF 患者可以使用这些新药物。非裔美



(续图2)
H

国 HF 患者治疗中使用肼苯哒嗪和硝酸异山梨酯的指征常被忽视, 在 β -受体阻滞剂、ARNI/ACEI/ARB 和醛固酮受体拮抗剂达到目标剂量或最大耐受剂量时应加用该类药, 这种药物组合尤其适合 NYHA 分级 III ~ IV 级且有症状的患者。(2) 老年人: 目前临床研究中使用 GDMT 的年龄上限为 (75 ± 5) 岁, 对于 80 岁以上患者, 缺乏药物或器械治疗数据。这类患者不良事件风险较高, 最佳剂量可能低于年轻人的最大耐受剂量。(3) 体弱者: 80 岁以上的老年人群中, 20% 为体弱者, 其对 GDMT 的反应尚不确定, 对自然病程的影响也不确定。

7 如何降低医疗费用

对 HF 患者而言, 心血管药物花费是仅次于住院花费的第二大支出, 占直接费用的 15.6%^[31]。减少花费的策略包括临床医生间通力协作, 考虑医疗保险报销情况, 使用与 GDMT 等效的药物, 在不减少剂量的情况下适当分片, 和药剂师一起为患者制定援助计划, 若另一药店低价出售某种药物则采用低价药物。

8 如何应对 HF 患者管理的复杂性

GDMT 是 HF 治疗的基础, 应优先选择预期获益最高的 GDMT 方案。需要注意的是: 目标剂量与最佳疗效相关; 尽快启动 GDMT; 实现 GDMT 前要关注患者的临床、社会和经济问题; 密切监测容量状态, 因为及时调整容量状态可以减轻症状; 患者对治疗的耐受性和药物不良反应部分取决于 GDMT 开始的时机和方式; 持续使用优化的 GDMT 至少 3~6

个月, 注意重新检测左心室射血分数及评估器械植入 (ICD 和心脏再同步化治疗) 的指征; 对于优化 GDMT 后, 仍有症状性的慢性左房室瓣反流患者, 可考虑行经导管左房室瓣反流介入治疗; 对于左心室射血分数恢复到 40% 以上的 HF 患者, 若无明确导致左心室射血分数下降的病因 (如心动过速性心肌病) 时, 应继续 GDMT 的治疗; 关注患者的症状、活动能力和心功能情况; 治疗时不仅要考虑 HF 患者的临床获益, 还要考虑患者的就医负担; 团队医疗的护理包括密切的定期随访、电话随访和远程监控, 这对于优化 GDMT 至关重要。

9 HF 患者合并症管理

HF_{rEF} 合并 2 型糖尿病: 糖尿病是 HF 常见的合并症之一, 需要密切关注^[32-33]。糖尿病与发生 HF 和不良临床结局的风险密切相关, 也与其他相关的合并症如高血压、冠心病和慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 密切相关。使用 SGLT2 抑制剂治疗 2 型糖尿病患者可改善其血糖, 也可降低心血管疾病或具有心血管疾病危险因素患者的 HF 发生风险^[34-36]。如前所述, DAPA-HF 研究和 EMPEROR-REDUCED 研究显示, 无论 HF_{rEF} 患者是否合并 2 型糖尿病, SGLT2 抑制剂均可降低心血管死亡或 HF 恶化复合终点的风险^[22-23]。

HF_{rEF} 合并 CKD: CKD 与 HF 结局密切相关。在 CKD 患者中, SGLT2 抑制剂可联合肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂来降低肾脏疾病进展的风险^[37]。在 CKD 患者中, 无论患者是否合并糖尿病, 达格列净可降低疾病进展、终末期肾病、因肾病死亡或心血管疾病死亡的复合终点^[38]。同样, 在 EMPEROR-REDUCED 研究中, 使用恩格列净治疗可延缓患者肾功能下降^[20]。

10 姑息治疗 / 临终关怀

在 HF 的临床治疗过程中, 以生活质量为治疗目标十分重要; 重视 HF 的细致管理, 尤其是利尿治疗, 对症状缓解非常重要, 应该持续到生命终止; 有针对性的姑息治疗会诊对于病情复杂、症状难以缓解和生命终止能够有所帮助; 患者决策辅助和支持工具可以指导患者选择治疗方案, 并应动态追踪和个性化诊治; 患者和临床医生的病情交流应该至少每年进行 1 次, 这有助于治疗决策; 关注患者病情, 尤其是严重临床事件如低血压、肾功能障碍引起的反复住院和药物耐受不良, 患者和家属应做好充分准备, 由于 HF 病程不确定, 难以准确评估患者的寿命; 从积极治疗到临终关怀的过渡涉及生活质量, 可能不需要遵循常规推荐的治疗, 如不再使用除颤器行心肺复苏或者应用一些常规不推荐的治疗 (如顽固性呼吸困难的患者应用阿片类药物) 等。

总之, 2021 年版 ECDP 在 2017 年版 ECDP 基础上进行了更新, 尤其是补充了 ARNI 和 SGLT2 抑制剂的研究进展, 对 GDMT 进行了相应调整, 遵循实用性、有效性的原则, 对 HF 诊治手段提出了客观的建议。指南提供的仅是治疗原则, 临床医生在面对具体患者时, 应根据个体化原则, 制定恰当的诊疗方案。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] COMMITTEE W, MADDOX T M, JANUZZI J L Jr, et al. 2021

- Update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77 (6): 772–810. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.022.
- [2] YANCY C W, JANUZZI J L Jr, ALLEN L A, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71 (2): 201–230. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.025.
- [3] MCMURRAY J J, PACKER M, DESAI A S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (11): 993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.
- [4] DESAI A S, MCMURRAY J J, PACKER M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36 (30): 1990–1997. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv186.
- [5] PACKER M, MCMURRAY J J, DESAI A S, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure [J]. *Circulation*, 2015, 131 (1): 54–61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748.
- [6] MYHRE P L, VADUGANATHAN M, CLAGGETT B, et al. B-type natriuretic peptide during treatment with sacubitril/valsartan: the PARADIGM-HF trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73 (11): 1264–1272. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.018.
- [7] LEWIS E F, CLAGGETT B L, MCMURRAY J, et al. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF [J]. *Circ Heart Fail*, 2017, 10 (8): e003430. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003430.
- [8] JANUZZI J L, BUTLER J, FOMBU E, et al. Rationale and methods of the prospective study of biomarkers, symptom improvement, and ventricular remodeling during sacubitril/valsartan therapy for heart failure (PROVE-HF) [J]. *Am Heart J*, 2018, 199: 130–136. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.12.021.
- [9] JANUZZI J L Jr, PRESCOTT M F, BUTLER J, et al. Association of change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction [J]. *JAMA*, 2019, 322 (11): 1–11. DOI: 10.1001/jama.2019.12821.
- [10] MENTZ R J, XU H, O'BRIEN E C, et al. PROVIDE-HF primary results: patient-reported outcomes investigation following initiation of drug therapy with entresto (sacubitril/valsartan) in heart failure [J]. *Am Heart J*, 2020, 230: 35–43. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.09.012.
- [11] SRIVASTAVA P K, DEVORE A D, HELLKAMP A S, et al. Heart failure hospitalization and guideline-directed prescribing patterns among heart failure with reduced ejection fraction patients [J]. *JACC Heart Fail*, 2021, 9 (1): 28–38. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.08.017.
- [12] KHARITON Y, FONAROW G C, ARNOLD S V, et al. Association between sacubitril/valsartan initiation and health status outcomes in heart failure with reduced ejection fraction [J]. *JACC Heart Fail*, 2019, 7 (11): 933–941. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.05.016.
- [13] SENNI M, MCMURRAY J J, WACHTER R, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18 (9): 1193–1202. DOI: 10.1002/ehf.548.
- [14] SENNI M, MCMURRAY J, WACHTER R, et al. Impact of systolic blood pressure on the safety and tolerability of initiating and up-titrating sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from the TITRATION study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20 (3): 491–500. DOI: 10.1002/ehf.1054.
- [15] VELAZQUEZ E J, MORROW D A, DEVORE A D, et al. Rationale and design of the comparison of sacubitril/valsartan versus enalapril on effect on NT-pro-BNP in patients stabilized from an acute heart failure episode (PIONEER-HF) trial [J]. *Am Heart J*, 2018, 198: 145–151. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.01.004.
- [16] VELAZQUEZ E J, MORROW D A, DEVORE A D, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (6): 539–548. DOI: 10.1056/NEJMoa1812851.
- [17] WACHTER R, SENNI M, BELOHLAVEK J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21 (8): 998–1007. DOI: 10.1002/ehf.1498.
- [18] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (27): 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- [19] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America [J]. *Circulation*, 2017, 136 (6): e137–161. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509.
- [20] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心

- 力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2018, 2 (4): 196-225.
- [21] SEFEROVIC P M, PONIKOWSKI P, ANKER S D, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21 (10): 1169-1186. DOI: 10.1002/ehf.1531.
- [22] MCMURRAY J, SOLOMON S D, INZUCCHI S E, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (21): 1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
- [23] PACKER M, ANKER S D, BUTLER J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (15): 1413-1424. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.
- [24] ZANNAD F, FERREIRA J P, POCKOCK S J, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10254): 819-829. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 31824-9.
- [25] ZELNIKER T A, BRAUNWALD E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75 (4): 422-434. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.031.
- [26] BAUMGARTNER H, FALK V, BAX J J, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38 (36): 2739-2791. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391.
- [27] VADER J M, RICH M W. Team-based care for managing noncardiac conditions in patients with heart failure [J]. *Heart Fail Clin*, 2015, 11 (3): 419-429. DOI: 10.1016/j.hfc.2015.03.006.
- [28] RICH M W, GRAY D B, BECKHAM V, et al. Effect of a multidisciplinary intervention on medication compliance in elderly patients with congestive heart failure [J]. *Am J Med*, 1996, 101 (3): 270-276. DOI: 10.1016/s0002-9343 (96) 00172-6.
- [29] MCDONALD K, LEDWIDGE M, CAHILL J, et al. Elimination of early rehospitalization in a randomized, controlled trial of multidisciplinary care in a high-risk, elderly heart failure population: the potential contributions of specialist care, clinical stability and optimal angiotensin-converting enzyme inhibitor dose at discharge [J]. *Eur J Heart Fail*, 2001, 3 (2): 209-215. DOI: 10.1016/s1388-9842 (00) 00134-3.
- [30] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62 (16): e147-239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
- [31] MOZAFFARIAN D, BENJAMIN E J, GO A S, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2016, 133 (4): e38-360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350.
- [32] SEFEROVIC P M, PETRIE M C, FILIPPATOS G S, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20 (5): 853-872. DOI: 10.1002/ehf.1170.
- [33] DUNLAY S M, GIVERTZ M M, AGUILAR D, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update [J]. *Circulation*, 2019, 140 (7): e294-324. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000691.
- [34] ZINMAN B, WANNER C, LACHIN J M, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (22): 2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
- [35] NEAL B, PERKOVIC V, MAHAFFEY K W, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (7): 644-657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.
- [36] WIVIOTT S D, RAZ I, BONACA M P, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (4): 347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.
- [37] PERKOVIC V, JARDINE M J, NEAL B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (24): 2295-2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.
- [38] HEERSPINK H, STEFÁNSSON B V, CORREA-ROTTER R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (15): 1436-1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816.

(收稿日期: 2021-02-18)

(本文编辑: 陈素芳)