

## 托伐普坦联合左西孟旦治疗顽固性心力衰竭的疗效观察<sup>Δ</sup>

王晓琳<sup>1\*</sup>,周元丽<sup>2</sup>,孙伟<sup>3</sup>,李莉<sup>1#</sup>(1.山东大学附属济南市中心医院心内科,济南 250013;2.山东大学附属济南市中心医院保健科,济南 250013;3.山东省医学科学院心内科,济南 250062)

中图分类号 R541.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)08-1074-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.08.20

**摘要** 目的:评价托伐普坦联合左西孟旦治疗顽固性心力衰竭的临床疗效。方法:100例顽固性心力衰竭患者按照随机数字表法分为基础治疗组、托伐普坦组、左西孟旦组和联合用药组,各25例。基础治疗组患者给予洋地黄、血管紧张素转换酶抑制剂、螺内酯、呋塞米等综合治疗;托伐普坦组患者在基础治疗组基础上加用托伐普坦(每次15 mg, qd);左西孟旦组患者在基础治疗组基础上加用左西孟旦[0.1 μg/(kg·min),持续滴注24 h];联合用药组患者在基础治疗组基础上加用托伐普坦(每次15 mg, qd)和左西孟旦[0.1 μg/(kg·min),持续滴注24 h]。观察4组患者治疗前与治疗7 d后的血压、心率、呼吸困难和全身临床症状改善程度、24 h尿量变化;抽取静脉血,测定钠离子、钾离子、肾功能、脑钠肽(BNP)等相关指标的变化;采用超声心动图测定左室舒张末期内径(LVEDd)、左室收缩末期内径(LVESd)、左室射血分数(LVEF)、心脏指数(CI)等指标的变化。结果:给药7 d后,与基础治疗组比较,托伐普坦组、左西孟旦组和联合用药组患者的血压、心率显著下降,呼吸困难和全身临床症状显著改善,24 h尿量显著增加,BNP显著下降,LVEDd和LVESd均显著减小,LVEF明显改善,CI明显升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );其中,联合用药组患者改变尤为明显,与托伐普坦组、左西孟旦组比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );但血清电解质及肾功能没有明显差异。结论:托伐普坦和左西孟旦联用治疗顽固性心力衰竭疗效显著,其效果优于单一用药。

**关键词** 托伐普坦;左西孟旦;联合用药;顽固性心力衰竭;疗效

### Efficacy Observation of Tolvaptan Combined with Levosimendan in the Treatment of Severe Decompensated Heart Failure

WANG Xiaolin<sup>1</sup>, ZHOU Yuanli<sup>2</sup>, SUN Wei<sup>3</sup>, LI Li<sup>1</sup> (1.Dept. of Cardiology, Jinan Central Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250013, China; 2.Dept. of Health, Jinan Central Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250013, China; 3.Dept. of Cardiology, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate therapeutic efficacy of tolvaptan combined with levosimendan in the treatment of severe congestive heart failure (CHF). METHODS: 100 severe CHF patients were randomly divided into basic treatment group, tolvaptan group, levosimendan group and drug combination group, with 25 cases in each group. All groups were given Digitalis, ACEI, spiro-lactone, furosemidum and other comprehensive treatment; tolvaptan group was additionally given tolvaptan (15 mg/time, qd); levosimendan group given levosimendan [0.1 μg/(kg·min)] for consecutive 24 h; drug combination given tolvaptan (15 mg/time, qd) and levosimendan [0.1 μg/(kg·min)] for consecutive 24 h. Blood pressure, heart rate, dyspnea, the improvement of systemic clinical symptoms and 24 h urine volume were observed in 4 groups before and 7 d after treatment. The venous blood samples were collected to determine the change of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, renal function, BNP and other related indicators; the changes of LVEDd, LVESd, LVEF, CI and other indicators were determined by UCG. RESULTS: 7 days after administration, compared with basic treatment group, the blood pressure, heart rate, BNP, LVEDd and LVESd of tolvaptan group, levosimendan group and drug combination group decreased significantly, while dyspnea, systemic clinical symptoms and LVEF were improved significantly, and 24 h urine volume and CI increased significantly, with statistical significance ( $P<0.05$ ). The change of drug combination group was more significant, there was statistical significance, compared with tolvaptan group and levosimendan group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in serum electrolytes and renal function. CONCLUSIONS: Tolvaptan combined with levosimendan is effective and better than drug alone in the treatment of severe CHF.

**KEYWORDS** Tolvaptan; Levosimendan; Drug combination; Severe decompensated heart failure; Efficacy

### 本栏目协办

上海交通大学医学院附属新华医院  
国药控股凌云生物医药(上海)有限公司

Δ 基金项目:国家自然科学基金(青年基金)资助项目(No.81200211);山东省重点研发计划立项(No.2015GGA01027);山东省优秀中青年科学家科研奖励基金立项(No.2012BSA01018);济南青年科技明星计划项目(No.20120144)

\* 硕士研究生。研究方向:心力衰竭与动脉粥样硬化。电话:0531-68623312。E-mail:wangxiaolin989@yeah.net

# 通信作者:副主任医师,博士。研究方向:心力衰竭与动脉粥样硬化。电话:0531-68623312。E-mail:lili74@medmail.com.cn

顽固性心力衰竭是临床极为常见的危重症,部分患者经合理的治疗方案治疗后,症状仍不能得以改善或病情持续恶化,其中大剂量利尿药的使用常致患者电解质紊乱和肾功能受损,导致死亡率升高。精氨酸加压素(Argipressine, AVP)在肾脏的水代谢调节中发挥着重要作用。研究发现,左心室功能障碍患者的血浆 AVP 水平明显升高,容量负荷明显增加<sup>[1-2]</sup>;加压素拮抗药(托伐普坦)不仅可使充血和血钠过低现象迅速改善,还可阻碍左心室功能不全病情进展。另有研究发现,托伐普坦与常规利尿药合用可致患者体质量明显减轻而无血钠过低及肾功能恶化<sup>[3]</sup>。

左西孟旦作为一种新型钙离子(Ca<sup>2+</sup>)增敏药,可通过提高心肌细胞对Ca<sup>2+</sup>的敏感性并开放钾离子(K<sup>+</sup>)通道,增强心肌收缩力,但不提高细胞内的Ca<sup>2+</sup>浓度,对心率影响较小,心肌耗氧量亦未见明显增加。因此,左西孟旦可显著改善心力衰竭患者的症状及血流动力学指标。本研究主要观察托伐普坦与左西孟旦联用对顽固性心力衰竭的临床疗效,探索延缓衰竭心脏恶化的最佳治疗策略。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)顽固性心力衰竭诊断符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》诊断标准<sup>[4]</sup>;(2)入院时为美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级Ⅲ~Ⅳ级;(3)在合理使用利尿药、洋地黄类药物、血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体拮抗药、醛固酮受体阻滞药等情况下,仍有呼吸困难、肺部湿啰音、凹陷性水肿、尿量减少等症状及体征的患者。

排除标准:(1)严重感染、贫血、甲状腺功能亢进等病因或诱因诱发的心力衰竭者;(2)由使用左心室辅助装置、血容量不足、急性心肌梗死或急性心肌炎等原因造成的急性心力衰竭者;(3)严重室性心律失常及肝、肾功能不全的患者。

### 1.2 研究对象

选择2014年5月—2015年5月山东大学附属济南市中心医院收治的顽固性心力衰竭患者100例;其中男性52例,女性48例;年龄53~73岁,平均年龄(63.33±5.67)岁。按照随机数字表法分为基础治疗组、托伐普坦组、左西孟旦组和联合用药组,各25例。各组患者的性别、年龄、身高、既往史、心功能分级等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

表1 4组患者基本资料比较( $\bar{x}\pm s, n=25$ )

Tab 1 Comparison of basic data of patients among 4 groups( $\bar{x}\pm s, n=25$ )

组别	性别		年龄,岁	身高,cm	冠心病,例	高血压,例	心脏瓣膜病,例	心肌病,例	心功能分级,例	
	男性,例	女性,例							Ⅲ级	Ⅳ级
基础治疗组	13	12	63.5±9.1	167.5±7.8	17	5	2	1	19	6
托伐普坦组	12	13	63.7±8.9	167.8±7.3	16	5	3	1	18	7
左西孟旦组	14	11	62.9±8.8	168.3±7.5	16	6	2	1	19	6
联合用药组	13	12	63.2±9.3	166.9±6.9	20	4	1	0	17	8

### 1.3 治疗方法

基础治疗组患者给予洋地黄、血管紧张素转换酶抑制剂、螺内酯、呋塞米等综合治疗;托伐普坦组患者在基础治疗基础上加服托伐普坦片(浙江大冢制药有限公司,批准文号:国药准字H20110115,规格:15 mg)15 mg, qd;左西孟旦组患者在基础治疗基础上加用左西孟旦注射液(齐鲁制药有限公司,批准文号:国药准字H20100043,规格:5 ml:12.5 mg)静脉滴注,以0.1 μg/(kg·min)持续滴注24 h;联合用药组患者在基础治疗基

础上同时加用托伐普坦片和左西孟旦注射液,用法用量同上。

### 1.4 观察指标与疗效评估

观察4组患者呼吸困难、肺部湿啰音、下肢水肿、尿量等情况。采用4分度法评估呼吸困难(1无,2偶尔,3经常,4持续);4分度法评估肺部湿啰音(1无,2仅底部有,3底部到50%肺野有,4超过50%肺野有);4分度法评估下肢水肿(1无,2轻度,3中度,4明显);记录24 h尿量。治疗前及治疗后7 d观察患者的心率、血压、呼吸困难和全身临床症状改善程度;抽取静脉血,测定相关实验室检查指标;治疗前及治疗7 d后采用超声心动图测定心功能指标的变化。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 16.0软件包对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内和组间比较采用方差分析;计数资料以例数表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 4组患者治疗前后临床症状比较

与治疗前比较,治疗7 d后,4组患者的心率、血压、呼吸困难、肺部湿啰音、下肢水肿情况均显著改善,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与基础治疗组比较,托伐普坦组、左西孟旦组和联合用药组患者各临床症状改善得更为明显,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );联合用药组患者与托伐普坦组或左西孟旦组比较,差异也有统计学意义( $P<0.05$ )。4组患者治疗前后临床症状比较见表2、表3。

表2 4组患者治疗前后心率、血压比较( $\bar{x}\pm s, n=25$ )

Tab 2 Comparison heart rate and blood pressure among 4 groups( $\bar{x}\pm s, n=25$ )

组别	时期	心率,次/min	与基础治疗组比较		血压,mm Hg	与基础治疗组比较	
			t	P		t	P
基础治疗组	治疗前	86.2±14.6			139.2/94.8±10.4/6.3		
	治疗后	79.0±8.7			132.7/90.5±9.0/5.7		
	t	2.12			2.36/2.53		
	P	<0.05			<0.05		
托伐普坦组	治疗前	87.1±15.3			140.5/95.2±11.6/6.8		
	治疗后	73.2±9.0*	2.32	<0.05	127.7/85.1±7.8/5.7*	2.10/3.35	<0.05
	t	3.92			4.58/5.69		
	P	<0.05			<0.05		
左西孟旦组	治疗前	86.5±14.2			139.9/95.7±10.7/6.9		
	治疗后	72.6±8.9*	2.57	<0.05	127.3/84.8±7.6/5.4*	2.29/3.63	<0.05
	t	4.15			4.80/6.22		
	P	<0.05			<0.05		
联合用药组	治疗前	87.0±14.0			140.2/93.9±10.9/6.7		
	治疗后	70.5±8.2	3.55	<0.05	122.9/82.2±6.0/4.0	4.53/5.96	<0.05
	t	5.08			6.95/7.50		
	P	<0.05			<0.05		

注:1 mm Hg=0.133 kPa;与联合用药组比较,\* $P<0.05$

Note: 1 mm Hg=0.133 kPa; vs. drug combination group, \* $P<0.05$

### 2.2 4组患者治疗前后代谢参数和血液学参数比较

治疗7 d后,与基础治疗组比较,托伐普坦组、左西孟旦组和联合用药组患者24 h尿量显著增加,脑钠肽(BNP)含量显著降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );其中,联合用药组患者的改变最为显著,与托伐普坦组或左西孟旦组比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。托伐普坦、左西孟旦和联合用药对患者肾功能、电解质均无明显不利影响。4组患者治疗前后代谢参数和血液学参数比较见表4。

### 2.3 4组患者治疗前后超声心动图指标比较

表3 4组患者治疗前后其他临床症状比较(例,  $\bar{x} \pm s, n=25$ )Tab 3 Comparison of other clinical symptoms among 4 groups before and after treatment(case,  $\bar{x} \pm s, n=25$ )

组别	时期	呼吸困难		与基础治疗组比较		肺部湿啰音		与基础治疗组比较		下肢水肿		与基础治疗组比较	
		1~2度	3~4度	$\chi^2$	P	1~2度	3~4度	$\chi^2$	P	1~2度	3~4度	$\chi^2$	P
基础治疗组	治疗前	0	25			1	24			2	23		
	治疗后	13	12			12	13			14	11		
	$\chi^2$	17.22				10.40				11.12			
		<0.05				<0.05				<0.05			
托伐普坦组	治疗前	1	24			2	23			0	25		
	治疗后*	21	4	4.50	<0.05	22	3	7.45	<0.05	22	3	4.86	<0.05
	$\chi^2$	29.30				28.93				38.50			
		<0.05				<0.05				<0.05			
左西孟旦组	治疗前	0	25			2	23			1	24		
	治疗后*	20	5	4.37	<0.05	21	4	5.70	<0.05	22	3	4.86	<0.05
	$\chi^2$	32.67				26.09				32.21			
		<0.05				<0.05				<0.05			
联合用药组	治疗前	0	25			1	24			2	23		
	治疗后	22	3	6.10	<0.05	22	3	7.45	<0.05	23	2	6.65	<0.05
	$\chi^2$	38.50				32.21				32.00			
		<0.05				<0.05				<0.05			

注:与联合用药组比较, \* $P<0.05$ Note: vs. drug combination group, \* $P<0.05$ 表4 4组患者治疗前后代谢参数和血液学参数比较( $\bar{x} \pm s, n=25$ )Tab 4 Comparison of metabolic and hematology parameters among 4 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s, n=25$ )

组别	时期	24 h尿量, mmol/L	与基础治疗组比较		BNP, $\mu\text{g/L}$	与基础治疗组比较		钠离子( $\text{Na}^+$ ), mmol/L	$\text{K}^+$ , mmol/L	尿素, mmol/L	肌酐, $\mu\text{g/L}$
			t	P		t	P				
基础治疗组	治疗前	1 378.3±182.2			2 810±1 270			135.54±3.75	4.72±0.31	7.08±0.76	130.2±25.7
	治疗后	2 698.3±368.3			1 421±597			125.17±4.22	3.30±0.47	6.98±0.87	131.5±30.9
	t	16.06			4.95			9.18	12.17	0.43	0.16
		<0.05			<0.05			<0.05	<0.05	>0.05	>0.05
托伐普坦组	治疗前	1 451.6±218.6			2 895±1 297			135.81±3.12	4.80±0.36	7.03±0.69	129.9±24.6
	治疗后	3 527.8±478.4*	6.87	<0.05	477±142*	7.69	<0.05	136.69±3.58	4.66±0.64	6.97±0.62	128.5±20.4
	t	19.74			9.27			0.93	0.95	0.32	0.22
		<0.05			<0.05			>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
左西孟旦组	治疗前	1 424.3±207.5			2 920±1 390			136.64±3.55	4.76±0.39	7.05±0.81	131.3±26.3
	治疗后	3 186.3±382.3*	4.60	<0.05	468±137*	7.78	<0.05	138.89±4.72	4.63±0.39	7.01±0.79	132.7±33.9
	t	20.25			8.78			1.90	1.18	0.18	0.16
		<0.05			<0.05			>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
联合用药组	治疗前	1 396.7±198.1			2 898±1 457			137.11±3.97	4.78±0.33	7.09±0.85	130.7±24.1
	治疗后	3 798.8±578.4	8.02	<0.05	228±53	9.95	<0.05	138.34±4.12	4.67±0.38	6.95±0.54	130.5±20.4
	t	19.64			9.16			1.07	1.09	0.70	0.03
		<0.05			<0.05			>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:与联合用药组比较, \* $P<0.05$ Note: vs. drug combination group, \* $P<0.05$ 

与治疗前比较,治疗7 d后,4组患者的左室舒张末期内径(LVEDd)、左室收缩末期内径(LVESd)均明显减小,左心室射血分数(LVEF)、心脏指数(CI)均明显升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与基础治疗组比较,托伐普坦组、左西孟旦组和联合用药组患者的各心功能指标改善得更为明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ );其中联合用药组患者的改变最为明显,与托伐普坦组或左西孟旦组比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。4组患者治疗前后超声心动图指标比较见表5。

### 3 讨论

心力衰竭是一种复杂的临床症候群,高致死率和致残率使其已经成为迫切需要解决的重大公共卫生问题。顽固性心力衰竭的传统治疗策略是应用正性肌力药物、利尿药和血管扩张药使患者血液动力学稳定,缓解心力衰竭症状;最新的治疗策略则转变为以改善心室重构为主的长期修复性策略。顽

固性心力衰竭患者的症状常与过多的水钠潴留有关,因此合理的利尿和减轻心脏前负荷是改善症状的关键。托伐普坦与目前常用的利尿药不同,属于9肽 AVP-V2R拮抗药,是一种新型利尿药,其通过减少肾脏对水的重吸收,促进肾脏排出多余的水,从而有效减轻心脏的前负荷,但不增加 $\text{Na}^+$ 的排泄。研究发现,顽固性心力衰竭患者在常规治疗的基础上加用托伐普坦可明显改善水钠潴留和心力衰竭的充血症状<sup>[9]</sup>。心输出量严重降低的患者通常应用正性肌力药物。 $\beta$ 受体激动剂和磷酸二酯酶抑制剂是传统的正性肌力药物,但长期应用可增加心肌耗氧量、妨碍心肌舒张、诱发恶性心律失常,导致患者病死率增高。因此,顽固性心力衰竭患者治疗的首选药物是既能增加心肌收缩力,又不增加心肌耗氧量和提高心律失常发生率的药物。左西孟旦是一种新型的钙增敏正性肌力药物,主要通过增加心肌收缩蛋白对 $\text{Ca}^{2+}$ 的敏感性、开放细胞膜上三磷酸

表5 4组患者治疗前后超声心动图指标比较( $\bar{x} \pm s, n=25$ )Tab 5 Comparison of echocardiography indicators among 4 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s, n=25$ )

组别	时期	LVEDd,mm	与基础治疗组比较		LVESd,mm	与基础治疗组比较		LVEF,%	与基础治疗组比较		CI	与基础治疗组比较	
			t	P		t	P		t	P		t	P
基础治疗组	治疗前	66±3			51±4			28±3			2.10±0.29		
	治疗后	57±3			46±3			37±2			2.67±0.21		
	t	10.61			5.00			12.48			7.96		
	P	<0.05			<0.05			<0.05			<0.05		
托伐普坦组	治疗前	65±3			52±3			27±2			2.08±0.32		
	治疗后	51±3	7.07	<0.05	41±3	5.89	<0.05	43±4	6.71	<0.05	2.98±0.47	3.01	<0.05
	t	16.50			12.96			17.89			7.91		
	P	<0.05			<0.05			<0.05			<0.05		
左西孟旦组	治疗前	66±2			52±2			27±1			2.10±0.51		
	治疗后	50±4	8.25	<0.05	39±4	7.00	<0.05	45±3	11.09	<0.05	3.00±0.37		
	t	17.89			14.53			28.46			7.14	3.88	<0.05
	P	<0.05			<0.05			<0.05			<0.05		
联合用药组	治疗前	65±2			52±3			27±1			2.09±0.47		
	治疗后	47±3	11.79	<0.05	37±3	10.61	<0.05	47±4	11.18	<0.05	3.16±0.33	6.26	<0.05
	t	24.96			17.68			24.25			9.32		
	P	<0.05			<0.05			<0.05			<0.05		

注:与联合用药组比较,\* $P<0.05$ Note: vs. drug combination group, \* $P<0.05$ 

腺苷敏感型K<sup>+</sup>通道、促进一氧化碳(CO)的合成、大剂量下选择性抑制Ⅲ型磷酸二酯酶活性等作用来提高心肌收缩性,而不增加心肌耗氧量。左西孟旦还可以通过扩张血管减轻心脏前后负荷,增加心输出量,改善患者心功能。多项临床试验均表明,左西孟旦对治疗顽固性心力衰竭有显著疗效<sup>[6-8]</sup>。

本研究结果表明,与基础治疗组相比,治疗7 d后,托伐普坦组、左西孟旦组和联合用药组患者的24 h尿量显著增加,其中联合用药组患者的尿量增加最为显著,提示联合用药可有效改善患者水钠潴留,减轻心脏容量负荷。而且,联合用药还能更明显地改善患者呼吸困难、肺部湿啰音、下肢水肿等心力衰竭的症状及体征,而对肾功能、电解质无明显不利影响,这可能与托伐普坦利尿作用强大,能改善血流动力学和增加肾血流量,以及左西孟旦对肾功能本身的有益影响有关。BNP是反映心室压力及容量负荷的指标,目前被普遍用于判断心力衰竭的存在与否及其严重程度和预后。本研究结果表明,与基础治疗组相比,托伐普坦组、左西孟旦组和联合用药组患者的BNP含量显著下降,其中联合用药组患者下降得尤为明显,提示联合用药的短期预后效果良好。与基础治疗组相比,治疗7 d后,托伐普坦组、左西孟旦组和联合用药组患者的LVEDd、LVESd均明显降低,LVEF、CI均明显升高,其中联合用药组患者的改变更为显著。上述结果表明,托伐普坦和左西孟旦均能有效改善左心室收缩功能,且在一定程度上有改善心肌重构的作用,两者联用短期预后效果更佳。

有报道,托伐普坦和左西孟旦的不良反主要为低血压<sup>[9-10]</sup>,本研究中出现1例,经对症处理后好转。

本研究不足之处在于样本数量较少、观察时间较短、未跟踪监测患者远期疗效及各项实验室指标,有关托伐普坦和左西孟旦两药联用的其他疗效及最大获益尚需今后大量的循证医学证据进一步证实。

## 参考文献

[1] Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Cataliotti A, et al. Renal and anti-aldosterone actions of vasopressin-2 receptor antagonism and B-type natriuretic peptide in experimental heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2010,3(3):412.

[2] Gilotra NA, Russell SD. Arginine vasopressin as a target in the treatment of acute heart failure[J]. *World J Cardiol*, 2014,6(12):1252.

[3] 张炳蓉.托伐普坦在心衰治疗中的临床研究进展[J].*实用药物与临床*,2011,14(2):156.

[4] 中华医学会心血管病学分会,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2014[J].*中华心血管病杂志*,2014,42(2):98.

[5] 刘萍,边强,邓钦元,等.低钠血症治疗药物托伐普坦[J].*中国药房*,2010,21(13):1241.

[6] Moreno N, Tavares-Silva M, Lourenço AP, et al. Levosimendan: the current situation and new prospects[J]. *Rev Port Cardiol*, 2014,33(12):795.

[7] García-González MJ, de Mora-Martín M, López-Fernández S, et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo controlled multicenter trial to study efficacy, security, and long term effects of intermittent repeated levosimendan administration in patients with advanced heart failure: LAICA study[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2013,27(6):573.

[8] 王云飞,刘仁光,姜凤伟.左西孟旦治疗重度失代偿性心力衰竭的临床观察[J].*中国药房*,2011,22(30):2856.

[9] Suzuki S, Yoshihisa A, Yamaki T, et al. Acute heart failure volume control multicenter randomized (AVCMA) trial: comparison of tolvaptan and carperitide[J]. *J Clin Pharmacol*, 2013,53(12):1277.

[10] Husebye T, Eritsland J, Müller C, et al. Levosimendan in acute heart failure following primary percutaneous coronary intervention-treated acute ST-elevation myocardial infarction. Results from the LEAF trial: a randomized, placebo-controlled study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013,15(5):565.

(收稿日期:2015-09-28 修回日期:2015-11-17)

(编辑:胡晓霖)