

## 间歇性使用左西孟旦治疗难治性心力衰竭的临床研究

朱丹丹, 王 晶, 贺明轶

首都医科大学宣武医院 急诊科, 北京 100053

**摘要:** 目的 观察间歇性使用左西孟旦治疗难治性心力衰竭的临床疗效及安全性。方法 选取 2014 年 1 月—2015 年 12 月首都医科大学宣武医院收治的难治性心力衰竭患者 108 例,按随机数字表分为对照组、左西孟旦 1 周组和左西孟旦 2 周组,每组各 36 例。对照组患者给予抗心力衰竭基础治疗,包括血管扩张剂、利尿剂、醛固酮受体阻滞剂及血管紧张素转换酶抑制剂、传统正性肌力药物洋地黄等。左西孟旦 1 周组在对照组基础上于治疗第 1 天给予左西孟旦注射液 12  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , iv 10 min 后改为静脉滴注,速度为 0.1  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ,滴注 1 h 后如果没有出现严重低血压,将滴注速度上调为 0.2  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ,继续滴注 23 h。左西孟旦 2 周组在对照组基础上于治疗第 1 天及第 8 天给予左西孟旦注射液,具体用法同左西孟旦 1 周组。3 组连续治疗 14 d。观察 3 组的临床疗效,比较 3 组治疗前后的心功能指标和血流动力学参数。**结果** 治疗后,对照组、左西孟旦 1 周组及 2 周组的总有效率分别为 55.6%、77.8%、94.4%,3 组比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ );且左西孟旦 2 周组的总有效率优于左西孟旦 1 周组,两组比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。治疗后,3 组患者的左心室射血分数 (LVEF) 均明显升高,而收缩压 (SBP)、心率 (HR) 及 N-末端前体脑钠肽 (NT-proBNP) 均明显降低,同组治疗前后差异有统计学意义 ( $P<0.05$ );左西孟旦 1 周组及 2 周组这些观察指标改善程度明显优于对照组 ( $P<0.05$ );且左西孟旦 2 周组这些观察改善程度还明显优于左西孟旦 1 周组,两组比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。治疗后,3 组患者的心指数 (CI) 均明显升高,而 MPAP (平均肺动脉压)、SVR (体循环阻力)、PCWP (肺毛细血管楔压) 均明显降低,同组治疗前后差异有统计学意义 ( $P<0.05$ );左西孟旦 1 周组及 2 周组这些观察指标改善程度明显优于对照组 ( $P<0.05$ );且左西孟旦 2 周组这些观察改善程度还明显优于左西孟旦 1 周组,两组比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。**结论** 间歇性使用左西孟旦治疗难治性心力衰竭具有较好的临床疗效,能改善心脏功能和血流动力学,具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 左西孟旦注射液; 难治性心力衰竭; 左心室射血分数; N-末端前体脑钠肽

**中图分类号:** R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2016)08 - 1168 - 05

**DOI:**10.7501/j.issn.1674-5515.2016.08.010

## Clinical study on the intermittently administering with levosimendan in treatment of refractory heart failure

ZHU Dan-dan, WANG Jing, HE Ming-yi

Department of Emergency, Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of the intermittently administering with levosimendan in treatment of refractory heart failure. **Methods** Patients (108 cases) with refractory heart failure in Xuanwu Hospital Capital Medical University from January 2014 to December 2015 were divided into the control, levosimendan group for 1 week, and levosimendan group for 2 weeks, and each group had 36 cases. Patients in the control group were given the basic treatment of heart failure, including vascular expansion agent, diuretic, aldosterone receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors, traditional positive inotropic drugs such as digitalis. Patient in the levosimendan group for 1 week were iv administered with Levosimendan Injection on the basis of the control group at the first day of treatment, 12  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , iv for 10 min, and the method of administration were adjusted to intravenous drip of 0.1  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  for 1 h, then drip rate were adjusted to 0.2  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  for 23 h. Patients in the levosimendan group for 2 week were iv administered with Levosimendan Injection on the basis of the control group at the first and eighth day of treatment, and the method of administration was the same as levosimendan group for 1 week. Patients in three groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and heart function indexes and hemodynamic parameters in three groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control, levosimendan group for 1 week, and levosimendan group for 2 weeks were 55.6%,

收稿日期: 2016-05-24

作者简介: 朱丹丹 (1982—), 女, 博士, 研究方向 肝癌的基础与临床研究。Tel: 13466718426 E-mail: zhudandandan@163.com

77.8% and 94.4%, respectively, and there was difference among three groups ( $P < 0.05$ ). And the clinical efficacy in the levosimendan group for 2 weeks was better than that in the levosimendan group for 1 week, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the LVEF in three groups were significantly increased, but SBP, HR and NT-proBNP in three groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the observational indexes in the levosimendan group for 1 week and levosimendan group for 2 weeks were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). And the observational indexes in the levosimendan group for 2 weeks was better than that in the levosimendan group for 1 week, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the CI in three groups was significantly increased, but MPAP, SVR, and PCWP in three groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the observational indexes in the levosimendan group for 1 week and levosimendan group for 2 weeks were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). And the observational indexes in the levosimendan group for 2 weeks was better than that in the levosimendan group for 1 week, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The intermittently administering with levosimendan has the clinical curative effect in treatment of refractory heart failure, and can improve heart function and hemodynamic function, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Levosimendan Injection; refractory heart failure; LVEF; NT-proBNP

心力衰竭是临床常见的一种严重的多发病,是老年人住院和死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>,难治性心衰是指经过限制水钠摄入,去除诱因,强心、利尿、扩血管等药物常规治疗,心衰症状和体征没有明显缓解或呈进行性加重,是心脏病的终末期表现,左西孟旦是一类非环磷酸腺苷(cAMP)依赖性正性肌力药物,可以增加心肌收缩蛋白对 $Ca^{2+}$ 的敏感性,从而增加心肌收缩力,而不增加心脏能量消耗,所以无心律失常、心肌细胞损伤甚至坏死等严重不良反应<sup>[2]</sup>。国内大量研究表明左西孟旦对急性左心衰竭<sup>[3]</sup>、慢性心衰急性加重<sup>[4]</sup>、难治性心衰<sup>[5-8]</sup>有显著疗效,但这些研究中左西孟旦均只使用1次,而国外大量的临床试验<sup>[9-11]</sup>均提示重复或间歇性运用左西孟旦可提高终末期心衰患者左心室射血分数(LVEF)、改善血流动力学参数、降低其死亡率。本研究在心力衰竭临床常规治疗的基础上,间歇性加用左西孟旦治疗难治性心衰患者,取得了很好的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2014年1月—2015年12月首都医科大学宣武医院收治的难治性心力衰竭患者108例作为研究对象,其中男60例,女48例;年龄55~89岁,平均(75.0±8.5)岁;病程12~17d,平均(13.8±1.4)d。

纳入标准:(1)难治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>[12]</sup>;(2)心功能纽约心脏病协会(NYHA)分级III~IV级;

(3)超声心动图检查LVEF<40%;(4)传统的抗心衰药物治疗效果欠佳;(3)对本研究知情同意并签署知情同意书。

排除标准:(1)严重肝肾功能不全,需要透析治疗患者;(2)严重先天性心脏病、心脏瓣膜病及肥厚梗阻性心肌病;(3)心源性休克及血容量不足患者;(4)有室性心动过速、室扑或室颤患者;(5)因全身性疾病引起的继发性心力衰竭,如重度贫血血红蛋白(HGB)<60g/L、甲亢性心脏病等;(6)对左西孟旦过敏患者。

### 1.2 药物

左西孟旦注射液由齐鲁制药有限公司生产,规格5mL:12.5mg,产品批号201312387。

### 1.3 分组和治疗方法

所有患者按随机数字表分为对照组、左西孟旦1周组和左西孟旦2周组,每组各36例。对照组男21例,女15例;年龄55~89岁,平均(75.3±8.2)岁;病程12~16d,平均(14.0±1.3)d;收缩压(SBP)(130.4±17.3)mmHg;心功能III级29例,IV级7例。左西孟旦1周组男19例,女17例;年龄55~89岁,平均(74.9±8.7)岁;病程13~17d,平均(14.1±1.5)d;SBP(130.4±17.3)mmHg;心功能III级31例,IV级5例。左西孟旦2周组男20例,女16例;年龄55~89岁,平均(74.9±8.7)岁;病程13~17d,平均(13.9±1.2)d;SBP(131.9±16.2)mmHg;心功能III级30例,IV级6例。3组患者一般资料比较无显著差异,具有可比性。

对照组患者给予抗心力衰竭基础治疗,包括血

管扩张剂、利尿剂、醛固酮受体阻滞剂及血管紧张素转换酶抑制剂、传统正性肌力药物洋地黄等。左西孟旦1周组患者在对照组基础上于治疗第1天给予左西孟旦注射液 12  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , iv 10 min 后改为静脉滴注, 速度为 0.1  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ , 滴注 1 h 后如果没有出现严重低血压, 将滴注速度上调为 0.2  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ , 继续滴注 23 h<sup>[13]</sup>。左西孟旦2周组患者在对照组基础上于治疗第1天及第8天给予左西孟旦注射液, 具体用法同左西孟旦1周组。3组连续治疗 14 d。

#### 1.4 临床疗效评价标准

显效: 治疗后患者肺部罗音显著降低且无呼吸困难症状, 心功能改善 2 级或 2 级以上; 有效: 患者临床症状体征有所改善, 心功能改善 1 级; 无效: 患者症状体征无明显变化、心功能也无明显改善, 显效加有效为总有效率。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

#### 1.5 观察指标

所有患者入院后均评估心脏功能: 是否有胸闷、呼吸困难症状、肺部罗音情况, 进行 NYHA 心功能分级, 安静休息状态下测量 SBP、心率 (HR), 每位患者均测量 3 次取平均值; 时间分辨荧光免疫分析法测定血清 N-末端前体脑钠肽 (NT-proBNP) 水平; 行超声心动图检查 LVEF, 漂浮导管监测心脏指数 (CI)、肺动脉平均压 (MPAP)、体循环阻力 (SVR) 及肺毛细血管楔压 (PCWP)。

#### 1.6 不良反应

观察 3 组患者在治疗过程中低血压、心率失常、低血钾等不良反应发生情况。

#### 1.7 统计分析

采用 SPSS 18.0 统计学软件进行处理, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 *t* 检验或方差分析, 同一组治疗前后比较用配对 *t* 检验; 计数资料以百分数表示, 采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 3 组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 5 例, 有效 15 例, 总有效率为 55.6%; 左西孟旦 1 周组显效 15 例, 有效 13 例, 总有效率为 77.8%; 左西孟旦 2 周组显效 19 例, 有效 15 例, 总有效率为 94.4%, 3 组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且左西孟旦 2 周组的总有效率优于左西孟旦 1 周组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 3 组心功能指标比较

治疗后, 3 组患者的 LVEF 均明显升高, 而 SBP、HR 及 NT-proBNP 均明显降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 左西孟旦 1 周组及 2 周组这些观察指标改善程度明显优于对照组 ( $P < 0.05$ ); 且左西孟旦 2 周组这些观察改善程度还明显优于左西孟旦 1 周组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 3 组血流动力学参数比较

治疗后, 3 组患者的 CI 均明显升高, 而 MPAP、SVR 及 PCWP 均明显降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 左西孟旦 1 周组及 2 周组这些观察指标改善程度明显优于对照组 ( $P < 0.05$ ); 且左西孟旦 2 周组这些观察改善程度还明显优于左西孟旦 1 周组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 3 组不良反应比较

治疗中, 对照组发生低血压 1 例, 快速性心率失常 1 例, 低血钾 1 例, 其他不良反应 1 例, 不良反应发生率为 11.1%; 左西孟旦 1 周组低血压 2 例, 快速性心率失常 1 例, 低血钾 1 例, 其他不良反应 1 例, 不良反应发生率为 13.9%; 左西孟旦 2 周组低血压 3 例, 快速性心率失常 1 例, 低血钾 1 例, 其他不良反应 1 例, 不良反应发生率为 16.7%, 3 组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

表 1 3 组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies among three groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	36	5	15	16	55.6
左西孟旦 1 周	36	15	13	8	77.8*
左西孟旦 2 周	36	19	15	2	94.4* <sup>▲</sup>

与对照组比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$ ; 与左西孟旦 1 周组比较: \* $P < 0.05$

<sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group; \* $P < 0.05$  vs levosimendan 1 week group

表2 3组心功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 36$ )

Table 2 Comparison on heart function indexes among three groups ( $\bar{x} \pm s, n = 36$ )

组别	观察时间	SBP/mmHg	HR/(次·min <sup>-1</sup> )	LVEF/%	NT-proBNP/(pg·mL <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	130.4±17.3	126.3±18.5	33.1±3.6	11 044.7±4 887.1
	治疗后	122.4±9.7*	90.6±7.2*	38.1±3.5*	5 836.1±2 340.0*
左西孟旦 1 周	治疗前	130.4±17.3	128.4±17.8	32.8±3.4	10 371.4±4 781.4
	治疗后	115.2±5.6*▲	81.6±3.7*▲	42.0±3.6*▲	4 400.0±2 041.1*▲
左西孟旦 2 周	治疗前	131.9±16.2	127.5±18.2	32.4±3.5	10 009.4±4 392.9
	治疗后	109.0±5.5*▲#	70.4±5.8*▲#	48.8±3.2*▲#	2 977.8±1 985.8*▲#

与同组治疗前比较: \*P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05; 与左西孟旦 1 周组比较: #P<0.05 (1 mmHg=133 Pa)

\*P<0.05 vs same group before treatment; ▲P<0.05 vs control group after treatment; #P<0.05 vs levosimendan 1 week group (1 mmHg=133 Pa)

表3 3组血流动力学参数比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 36$ )

Table 3 Comparison on hemodynamic parameters among three groups ( $\bar{x} \pm s, n = 36$ )

组别	观察时间	CI/(L·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	MPAP/mmHg	SVR/(dyn·s <sup>-1</sup> ·cm <sup>-1</sup> )	PCWP/mmHg
对照	治疗前	2.2±0.3	32.6±6.5	1 930.4±268.2	24.4±5.6
	治疗后	2.7±0.2*	28.8±3.7*	1 639.0±312.5*	21.3±6.1*
左西孟旦 1 周	治疗前	2.2±0.1	32.5±7.3	1 950.3±278.5	24.6±6.2
	治疗后	3.1±0.3*▲	24.6±5.0*▲	1 446.8±282.1*▲	16.9±4.3*▲
左西孟旦 2 周	治疗前	2.1±0.3	32.7±6.8	1 978.3±283.7	24.1±5.9
	治疗后	3.4±0.2*▲#	20.6±4.4*▲#	1 186.8±272.0*▲#	12.8±2.2*▲#

与同组治疗前比较: \*P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05; 与左西孟旦 1 周组比较: #P<0.05 (1 mmHg=133 Pa)

\*P<0.05 vs same group before treatment; ▲P<0.05 vs control group after treatment; #P<0.05 vs levosimendan 1 week group (1 mmHg=133 Pa)

### 3 讨论

随着现代社会人口老龄化进展,心力衰竭成为老年人死亡的主要原因之一,发病率及死亡率呈逐渐上升趋势。心力衰竭为进展性疾病,早期经常规抗心衰治疗可缓解,病情逐渐进展常规抗心衰药物难以控制,发展为难治性心力衰竭,5年生存率与恶性肿瘤相似,严重影响患者生活质量,为患者及国家带来巨大经济及精神负担,因此研究和开发新的治疗心力衰竭的药物非常必要且意义深远。左西孟旦为III型钙离子增敏剂,直接作用于心肌细胞横桥,与心肌细胞肌丝上肌钙蛋白C结合,增加心肌收缩力而不增加心肌耗氧,且不会缩短心肌舒张时间,不影响心肌舒张功能,且同时又有钾通道开放的作用<sup>[14]</sup>,能引起细胞膜超极化,细胞内钙离子浓度降低,冠状动脉和外周血管扩张,增加心肌供血并降低心脏后负荷,可明显改善心衰患者的临床症状,具有心脏保护作用,是2008年欧洲心脏病学会的急性心力衰竭指南中推荐等级最高的正性肌力药物,而在国内2010年急性心力衰竭诊断与治疗指南中左西孟旦为IIa类建议、B级证据使用药物。

难治性心力衰竭治疗目前仍以药物治疗为主,左西孟旦的出现为顽固性心力衰竭的治疗提供了新的治疗方法,研究表明左西孟旦可以改善难治性心衰的预后,降低其再次住院率<sup>[15]</sup>,国内也有大量研究表明<sup>[5-8]</sup>左西孟旦治疗难治性心衰临床疗效显著,优于米力农、多巴酚丁胺等传统正性肌力药物,且无严重不良反应。然而目前左西孟旦在我国国内的使用还并不广泛,使用经验并不十分丰富,且关于左西孟旦重复或间隙性运用治疗心力衰竭的研究较少,而近10余年,国外关于左西孟旦重复或间隙性运用治疗终末期或进展性心力衰竭的大型临床试验很多,结果均提示重复或间隙运用左西孟旦可显著改善心衰患者心功能、血流动力学状况,降低其死亡率,减少其再住院率<sup>[9-11, 16-17]</sup>。本研究结果表明左西孟旦治疗难治性心力衰竭临床疗效显著,有效率高达77.8%,而间隔1周重复运用1次有效率高达94.4%,明显高于对照组(55.6%),而进一步通过对各组患者治疗前后的HR、SBP、LVEF、CI、MPAP、SVR及PCWP水平的测定及比较显示,左西孟旦可以提高LVEF及CI,降低HR、SBP、MPAP、

SVR 及 PCWP, 且间隔 1 周重复运用左西孟旦 1 次可显著提高上述作用, 这进一步证实了左西孟旦治疗难治性心力衰竭的临床疗效与其正性肌力作用及舒张外周血管、改善血流动力学状态的作用有关, 且间歇运用左西孟旦可提高其临床疗效使患者获益。研究表明血浆 NT-proBNP 水平能较好反映左心室的功能, 与心力衰竭的严重程度呈正相关, 随着患者左心室舒张末期内径和临床严重程度的增加而增加<sup>[18]</sup>, 本研究表明左西孟旦可显著降低难治性心衰患者 NT-proBNP 水平, 改善其心功能情况, 且疗程 2 周优于 1 周, 即间歇运用左西孟旦可进一步降低难治性心衰患者血清 NT-proBNP 水平, 改善其心功能。本研究显示左西孟旦主要不良反应为低血压、快速性心律失常及低血钾, 发生率较低, 且均能通过调整药物剂量及速度等很快纠正, 未造成严重后果, 且左西孟旦组与对照组相比, 药物不良反应的发生无显著差异, 疗程 2 周组药物副作用亦无明显增加。

综上所述, 左西孟旦注射液治疗难治性心力衰竭临床疗效确切, 可以改善左心收缩功能及扩张外周血管降低血压, 改善患者血流动力学状态, 缓解心衰症状, 且不良反应发生率低, 安全性好, 疗程 2 周临床疗效明显优于疗程 1 周, 而不良反应无明显增加, 间歇运用左西孟旦治疗难治性心力衰竭值得临床广泛推广。但是本研究样本量较小, 且无后期随访研究, 关于间歇运用左西孟旦治疗难治性心力衰竭还有待进一步深入研究。

#### 参考文献

- [1] Roger V L. Epidemiology of heart failure [J]. *Circ Res*, 2013, 113(6): 646-659.
- [2] Nieminen M S, Fruhwald S, Heunks L, et al. Levosimendan: current data, clinical use and future development [J]. *Heart Lung Vessels*, 2013, 5(4): 227-245.
- [3] 俞晓军, 石新木, 王红娜, 等. 左西孟旦治疗急性左心衰竭的临床研究 [J]. *心脑血管病防治杂志*, 2015, 15(2): 41-43.
- [4] 许三雄, 蒋学俊. 左西孟旦和米力农治疗慢性心衰急性发作的对比研究 [J]. *数理医药学杂志*, 2015, 28(6): 880-881.
- [5] 王丹丹, 赵一冰, 郭 稳, 等. 左西孟旦对老年性顽固性心力衰竭患者心脏功能及 N-末端前体脑钠肽水平的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(24): 7053-7054.
- [6] 李 丽. 左西孟旦治疗高龄老年难治性心力衰竭的临床评价 [J]. *中国现代医生杂志*, 2015, 53(24): 93-95.
- [7] 余振伟. 左西孟旦治疗难治性心力衰竭的疗效及安全性分析 [J]. *中国医药指南*, 2015, 13(36): 201-202.
- [8] 孟 竹, 朱 静, 庄 丽, 等. 左西孟旦对顽固性心衰的疗效研究 [J]. *中国老年保健医学杂志*, 2015, 13(5): 63-65.
- [9] Bonios M J, Terrovitis J V, Drakos S G, et al. Comparison of three different regimens of intermittent inotrope infusions for end stage heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2012, 159(3): 225-229.
- [10] Malfatto G, Della Rosa F, Villani A, et al. Intermittent levosimendan infusions in advanced heart failure: favourable effects on left ventricular function, neurohormonal balance, and one-year survival [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012, 60(5): 450-455.
- [11] Altenberger J, Parissis J T, Costard-Jaeckle A, et al. Efficacy and safety of the pulsed infusions of levosimendan in outpatients with advanced heart failure (LevoRep) study: a multicentre randomized trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(8): 898-906.
- [12] 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): 98-122.
- [13] 贾 志, 郭 牧, 张丽媛, 等. 左西孟旦与米力农治疗心力衰竭的疗效比较 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2014, 23(7): 740-745.
- [14] Rauch H, Motsch J, Böttiger B W. Newer approaches to the pharmacological management of heart failure [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006, 19(1): 75-81.
- [15] Yeo P S. Levosimendan in end-stage heart failure [J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(4): 365.
- [16] Nieminen M S, Altenberger J, Ben-Gal T, et al. Repetitive use of levosimendan for treatment of chronic advanced heart failure: clinical evidence, practical considerations, and perspectives: an expert panel consensus [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 174(2): 360-367.
- [17] Silvetti S, Greco T, Di Prima A L, et al. Intermittent levosimendan improves mid-term survival in chronic heart failure patients: meta-analysis of randomised trials [J]. *Clin Res Cardiol*, 103 (7) (2014) 505-513.
- [18] Vanderheyden M, Vrints C, Verstreken S, et al. B-typenatriuretic peptide as a marker of heart failure: new insights from biochemistry and clinical implications [J]. *Biomark Med*, 2010, 4(2): 315-320.