危重症诊疗专题

·综 述·

2023 欧洲心脏病学会心力衰竭协会《临床共识声明：慢性心力衰竭恶化的定义、流行病学、管理和预防》解读

张亚男，斯日古楞*，杨宏昕，郭小彬
（内蒙古自治区人民医院药学处，内蒙古呼和浩特 010017）

摘要：慢性心力衰竭（chronic heart failure，CHF）恶化不仅会降低患者生活质量，增加住院及死亡风险，且给医疗卫生资源增加沉重负担。为更好地管理 CHF，2023 年欧洲心脏病学会心力衰竭协会制定新的临床共识声明，对 CHF 恶化的定义、临床特征、管理及预防等观点进行更新。该共识强调利尿剂的重要性，临床需根据患者 CHF 严重程度选择静脉、口服或联合使用利尿剂；早期、快速给予指南推荐的药物治疗可预防 CHF 的首次恶化及反复发作。为缓解医疗压力，满足患者及时就诊的需求，建议对患者进行分级诊疗，轻中度患者在急诊或门诊治疗，重度患者需住院治疗。该文就相关内容作简要解读，以期为临床 CHF 的临床管理提供参考。

关键词：慢性心力衰竭；心力衰竭恶化；利尿剂；药物治疗；预防；分级诊疗
中图分类号：R983 ＋ .1；R972 ＋ .1；R541.6 ＋ 1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2023）10-1017-05
DOI：10.13683/j.wph.2023.10.001

Interpretation to the 2023 clinical consensus statement for definition, epidemiology, management and prevention by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology

ZHANG Yanan, Siriguleng*, YANG Hongxin, GUO Xiaobin
（*Department of Pharmacy, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China*）

Abstract: The deterioration of chronic heart failure（CHF） not only reduces the quality of life of patients, increases the risk of hospitalization and death, but also imposes a heavy burden on healthcare resources. In order to better manage CHF, the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology has developed a new clinical consensus statement in 2023, updating the definition, clinical characteristics, management, and prevention of CHF deterioration. The consensus highlights the importance of diuretics, and intravenous, oral or combined diuretics should be selected depending on the severity of the patient. It also emphasizes the importance of early and rapid administration of guideline recommended medical therapies to prevent first deterioration and repeated exacerbations of heart failure. In order to relieve the medical pressure and meet the needs of patients for timely treatment, it is recommended to carry out hierarchical diagnosis and treatment for patients, mild to moderate patients in emergency or outpatient treatment, severe patients need to choose hospital treatment. This article provided a brief interpretation of the relevant content in order to provide reference for the clinical management of CHF.

Key words: chronic heart failur; deterioration of heart failure; diuretics; drug therapy; prevention; graded diagnosis and treatment

收稿日期：2023-06-29
作者简介：张亚男，副主任药师，研究方向：心血管内科临床药学。
通信作者：斯日古楞，副主任药师，研究方向：临床药学。
基金项目：内蒙古自治区自然科学基金项目（2015MS08137）

慢性心力衰竭（chronic heart failure，CHF）的临床过程以症状和体征的反复恶化为特征。心力衰竭恶化（worsening heart failure，WHF）会导致患者住院及死亡风险增加，并加重家庭及社会经济负担。2023年，欧洲心脏病学会（European Society of Cardiology，ESC）心力衰竭协会（Heart Failure Association，HFA）发布《临床共识声明：慢性心力衰竭恶化的定义、流行病学、管理和预防》（以下简称“2023ESC-HFA临床共识”）[1]，其对WHF的定义和临床特征进行更新，并总结临床实践中管理和预防WHF的新近研究结果。本文就相关内容作简要解读，以期为CHF的临床管理提供参考。

1 WHF定义及分类

2023ESC-HFA临床共识[1]将WHF定义为已有CHF患者心力衰竭症状及体征恶化，需加强利尿剂治疗的疾病阶段。需要注意的是WHF是CHF患者疾病进展的临床过程，应与急性心力衰竭区别，后者是指合并有急性肺水肿（pulmonary edema）、右心衰竭和心源性休克（shock）等临床表现的新发心力衰竭。可根据诱发因素、合并症、疾病进展、严重程度、临床症状和体征的不同对WHF恶化程度进行分类。随着疾病恶化，应及时对患者进行实验室及影像学评估，根据恶化程度判断是否需要住院接受治疗、是否需要静脉给予利尿剂等药物。若患者病情进行性加重，其再入院风险及死亡风险会增加，生活质量下降，甚至需要接受心脏辅助装置或心脏移植治疗。

2 病理生理及流行病学

已知WHF病理生理机制主要为心内压力增加和左心室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）下降。这会导致患者充血、灌注不足、器官损伤及功能障碍，表现为双下肢水肿和体质量明显增加，进而减少指南推荐治疗药物（guideline recommended medication treatment，GRMT）及利尿剂的吸收，进一步加重病情。但很多因失代偿性心力衰竭住院患者在入院前体质量仅轻微增加（＜1 kg），这些患者可能由于交感神经受刺激引起短暂的血管收缩，导致容量突然从脏器和外周静脉系统转移到肺循环，出现肺充血症状。因此，内脏神经调节失衡导致的容量体积再分配已被确定为WHF患者的病理生理机制之一[2]，并被纳入到2023ESC-HFA临床共识中。

因WHF住院的患者再住院率及死亡率均远高于非WHF患者[3]。研究显示，射血分数降低、轻度减低及保留的WHF患者的住院死亡率分别为3.4%、2.1%和2.2%，1年病死率分别为22%、17%和17%，再住院率分别为29%、19%和17%。一项基于真实世界数据的分析结果显示，17%的患者在初次诊断为射血分数降低心力衰竭（heart failure with reduced ejection fraction，HFrEF）后18个月内发生WHF，其2年病死率和30天再住院率分别为22.5%和56%[4]。由于神经激素拮抗剂的大量使用，在过去的几十年里，WHF患者全因病死率有下降趋势。

研究显示，因WHF接受门诊治疗的患者死亡风险较高，而缬沙坦（valsartan）可显著降低WHF患者病死率，改善患者临床体征和症状[5]。PARADIGM-HF研究结果显示，门诊、急诊和住院治疗的WHF患者相关不良事件发生率相似，提示强化门诊治疗也可有效改善患者临床症状及预后[6]。鉴于此应对WHF尽早识别并治疗。

3 早期识别

3.1 临床症状和风险评估

体格检查无法准确、全面地评估WHF患者的临床症状及风险，故需借助一些评价量表及运动试验作为辅助。例如，堪萨斯城心肌病调查问卷（Kansas heart failure questionnaire，KCCQ）或运动试验（6分钟步行试验、心肺运动试验）可能较单用纽约心脏协会（New York Heart Association，NYHA）分级更能准确、客观地评价WHF[7—8]。虽然有学者就KCCQ用于评估心力衰竭预后的阈值开展研究[9]，但现有的相关风险评估量表仅可用于评估慢性心力衰竭患者远期结局及死亡风险，尚缺乏评估近期WHF发生风险

的量表。COACH 研究可为相关工作提供一定参考[10]。

3.2 生物标志物

血浆生物标志物水平变化可帮助尽早识别 WHF。虽然目前尚缺临床证据证实氨基末端脑钠肽前体（*N*-terminal pro-brain natriuretic peptide，NT-proBNP）可用于指导 WHF 患者的临床治疗，但近期的 STRONG-HF 研究显示，NT-proBNP 和肌钙蛋白水平升高提示心力衰竭患者有发生重大不良事件的风险，连续监测 NT-proBNP 水平结合体格检查、症状评估可加快心力衰竭患者实施 GRMT 的进程[11]。该研究结果提示有必要进一步评估 NT-proBNP 水平检测在 WHF 患者中的应用价值。

研究显示，糖类抗原 125、生物活性肾上腺髓质素及可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白等多种生物标志物均可用于心力衰竭患者的疾病严重程度、不良事件发生风险及预后评估[12—14]，对 WHF 的早期识别也有一定参考价值，但仍需更多临床研究验证。肾功能恶化在 WHF 患者中常见。PARAGON-HF 结果的事后分析显示，因心力衰竭住院的患者住院前及出院后 1 年内的肾小球滤过率估算值（estimated glomerular filtration rate，eGFR）会加速下降，而应用利尿剂后充血减轻时，其肾功能有明显的好转，eGFR 随之改善[15]。提示 eGFR 对评估 WHF 患者疾病严重程度及预后具有一定潜力。

3.3 影像学及其他检查

超声心动图可以全面评估患者充血症状，帮助早期发现亚临床充血；肺部超声通过非侵入性方法检测肺及全身淤血情况。植入式血流动力学监测系统能够每天向远程医疗保健中心传输记录，便于对心力衰竭患者进行家庭远程监测。多项研究证实，其可尽早识别 WHF，并能帮助及时调整治疗方案，预防 WHF 发生[16—17]。

心脏再同步化治疗和植入式心律转复除颤器可以测量胸腔积液量、心内压力、心率变异性、患者体力活动水平及心律失常等变化情况。一项系统性回顾和 meta 分析显示，与标准治疗相比，基于远程监测设备的血流动力学引导策略可有效降低患者因心力衰竭住院风险，而基于远程监测设备的阻抗引导策略则未使患者明显获益[18]。该研究结果提示，对心力衰竭患者进行远程监测能尽早发现发作症状，但对于能否改善患者预后还需进一步研究证实。

4 治疗

2023ESC-HFA 临床共识倡导心力衰竭的管理应在社区进行，以减少患者等待住院的时间，缓解医疗资源紧缺并减轻医疗负担；同时，还强调患者到达急诊科后应第一时间给予静脉注射呋塞米（frusemide），早期积极改善充血可减少 WHF 患者的住院天数、降低再住院率并改善预后。若患者出现灌注不足、心输出量低、低血氧饱和度（外周血氧饱和度＜ 92%）及静息症状（NYHA 分级Ⅳ级）须住院治疗。

4.1 住院治疗

住院期间治疗以改善充血症状为主，利尿剂为常用药物。乙酰唑胺（acetazolamide）是一种碳酸酐酶抑制剂，可减少钠在近端肾小管的重吸收，并具有利尿作用。ADVOR 研究显示，与单用呋塞米的患者相比，呋塞米联合乙酰唑胺者充血症状改善更为明显，但在死亡率方面无显著差异[19]。EMPULSE 研究显示，恩格列净（empagliflozin）联合呋塞米较单用呋塞米能更好地改善充血症状，且 90 天时临床获益最大[20]。CLOROTIC 研究显示，将呋塞米与氢氯噻嗪（hydrochlorothiazide）联用可增强利尿作用，但同时可能增加肾功能异常的发生风险[21]。

4.2 急诊治疗

急诊治疗只能作为 WHF 患者的临时过渡。在急诊科进行评估后，低风险患者可在观察 24 ～ 48 小时后回家。大部分患者在急诊期间接受静脉治疗（如利尿剂、血管扩张剂）24 小时内，呼吸困难、水肿等症状会得到改善。

4.3 门诊利尿剂治疗

由于充血在 WHF 的病理生理中起着至关重要的作用，因此静脉给予利尿剂是 WHF 治疗的基

础，静脉利尿剂疗程通常为 3 ～ 6 小时。用药后应评估治疗反应，包括出入量、尿钠、充血症状、血电解质及生物标志物等。对于非卧床 CHF 患者，需强化口服利尿剂治疗的情况包括：①过往未接受治疗的患者开始使用利尿剂。②髓袢利尿药的每日总剂量不能满足目前治疗需求，需增加剂量。③短期添加不同作用机制的利尿剂［如噻嗪类、美托拉宗（metolazone）］。

口服美托拉宗（2.5 ～ 5.0 mg）可用于有利尿剂抵抗的晚期心力衰竭序贯肾素阻断及 eGFR ≤ 30 ml/min·1.73 m^2 的患者。治疗期间需要密切监测血钾、血钠水平，也可以考虑将呋塞米改为布美他尼（bumetanide）或托拉塞米（torasemide）。值得注意的是，TRANSFORM-HF 研究显示，在改善全因死亡率方面，托拉塞米与呋塞米无显著差异[22]。

4.4 反复发作的 WHF 治疗

当反复发作的晚期 WHF 患者口服高剂量利尿剂后仍出现难治性症状和充血体征，则应给予利尿剂静脉给药治疗，必要时可间断使用正性肌力药物及其他药物治疗。WHF 患者对 GRMT 的反应性下降，此时需要选择机械循环支持、心脏移植和姑息治疗。在这些患者中，非卧床患者或较心源性休克、正性肌力药依赖的患者更受益于长期机械循环支持。ROADMAP 研究结果表明，左心室辅助装置可延长生存期和改善健康状况，但与较高的不良事件及住院风险相关[23]。

5 预防

目前，血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂、盐皮质激素受体拮抗剂、β 受体阻断剂和钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂已被推荐用于 CHF 患者的治疗，以降低因心力衰竭住院及死亡风险。研究表明，沙库巴曲缬沙坦（sacubitril valsartan）可减少射血分数保留的心力衰竭患者院外 WHF 发作，并降低因心力衰竭住院率及心血管相关死亡率[24]。而正在进行中的 PARAGLIDE-HF 研究或能为沙库巴曲缬沙坦治疗 WHF 的有效性、安全性及耐受性提供更多数据，以供临床决策参考[25]。此外，VICTORIA 研究结果提示，对于 LVEF ＜ 45%、有心力衰竭症状的 WHF 患者，可在治疗 HFrEF 的“新四联”药物基础上加用维立西呱（vericiguat）[26]。运动康复对 CHF 患者的活动耐力、疾病进程具有一定的改善作用。

6 展望

对于 WHF 患者的管理，应预防与治疗并重。预防 WHF 对于改善心力衰竭患者预后、减轻医疗资源压力十分必要。目前对于导致心力衰竭失代偿的机制仍不完全清楚。同样，对于生物标志物、成像技术和远程检测设备能否在早期识别充血症状及 WHF 仍缺乏前瞻性随机研究证明。而利尿剂缓解充血的最佳策略（包括剂量、联合用药及给药方式等）也需要进一步研究。为了更好地了解 WHF 的现状及其对医疗资源的影响程度，需要进一步的流行病学数据积累，以使患者得到规范治疗。最后，还需要制定全面的管理策略，纳入更多新的治疗方法以预防和减少 WHF 的发生。

参考文献：

[1] Metra M, Tomasoni D, Adamo M, *et al*. Worsening of chronic heart failure: definition, epidemiology, management and prevention. A clinical consensus statement by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. Eur J Heart Fail, 2023, 25(6): 776-791.

[2] Fudim M, Ponikowski PP, Burkhoff D, *et al*. Splanchnic nerve modulation in heart failure: mechanistic overview, initial clinical experience, and safety considerations[J]. Eur J Heart Fail, 2021, 23(7): 1076-1084.

[3] Greene SJ, Triana TS, Ionescu-Ittu R, *et al*. Patients hospitalized for de novo versus worsening chronic heart failure in the United States[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(7): 1023-1025.

[4] Butler J, Yang M, Manzi MA, *et al*. Clinical course of patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(8): 935-944.

[5] Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure[J]. N Engl J

Med, 2001, 345(23): 1667-1675.

[6] Okumura N, Jhund PS, Gong J, *et al*. Importance of clinical worsening of heart failure treated in the outpatient setting: evidence from the prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF) [J]. Circulation, 2016, 133(23): 2254-2262.

[7] Butler J, Khan MS, Lindenfeld J, *et al*. Minimally clinically important difference in health status scores in patients with HFrEF *vs* HFpEF[J]. J Am Coll Cardiol Heart Fail, 2022, 10(9): 651-661.

[8] Savarese G, Lindenfeld J, Stolfo D, *et al*. Use of patient-reported outcomes in heart failure: from clinical trials to routine practice[J]. Eur J Heart Fail, 2023, 25(2): 139-151.

[9] Butler J, Spertus JA, Bamber L, *et al*. Defining changes in physical limitation from the patient perspective: insights from the VITALITY-HFpEF randomized trial[J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24(5): 843-850.

[10] Lee DS, Straus SE, Farkouh ME, *et al*. Trial of an intervention to improve acute heart failure outcomes[J]. N Engl J Med, 2023, 388(1): 22-32.

[11] Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, *et al*. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial[J]. Lancet, 2022, 400(10367): 1938-1952.

[12] Davison BA, Senger S, Sama IE, *et al*. Is acute heart failure a distinctive disorder? An analysis from BIOSTAT-CHF[J]. Eur J Heart Fail, 2021, 23(1): 43-57.

[13] Ter Maaten JM, Kremer D, Demissei BG, *et al*. Bio-adrenomedullin as a marker of congestion in patients with new-onset and worsening heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(6): 732-743.

[14] Emdin M, Aimo A, Vergaro G, *et al*. sST2 predicts outcome in chronic heart failure beyond NT-proBNP and high-sensitivity troponin T[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(19): 2309-2320.

[15] Chatur S, Vaduganathan M, Peikert A, *et al*. Longitudinal trajectories in renal function before and after heart failure hospitalization among patients with heart failure with preserved ejection fraction in the PARAGON-HF trial[J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24(10): 1906-1914.

[16] Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, *et al*. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2011, 377(9766): 658-666.

[17] Mullens W, Sharif F, Dupont M, *et al*. Digital health care solution for proactive heart failure management with the Cordella Heart Failure System: results of the SIRONA first-in-human study[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(10): 1912-1919.

[18] Zito A, Princi G, Romiti GF, *et al*. Device-based remote monitoring strategies for congestion-guided management of patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24(12): 2333-2341.

[19] Mullens W, Dauw J, Martens P, *et al*. Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload[J]. N Engl J Med, 2022, 387(13): 1185-1195.

[20] Biegus J, Voors AA, Collins SP, *et al*. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial[J]. Eur Heart J, 2023, 44(1): 41-50.

[21] Trulls JC, Morales-Rull JL, Casado J, *et al*. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial[J]. Eur Heart J, 2023, 44(5): 411-421.

[22] Mentz RJ, Anstrom KJ, Eisenstein EL, *et al*. Effect of torsemide *vs* furosemide after discharge on all-cause mortality in patients hospitalized with heart failure: the TRANSFORM-HF randomized clinical trial[J]. J Am Med Assoc, 2023, 329(3): 214-223.

[23] Estep JD, Starling RC, Horstmanshof DA, *et al*. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: results from the ROADMAP study[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(16): 1747-1761.

[24] Vaduganathan M, Cunningham JW, Claggett BL, *et al*. Worsening heart failure episodes outside a hospital setting in heart failure with preserved ejection fraction: the PARAGON-HF trial[J]. J Am Coll Cardiol Heart Fail, 2021, 9(5): 374-382.

[25] Mentz RJ, Ward JH, Hernandez AF, *et al*. Rationale, design and baseline characteristics of the PARAGLIDE-HF trial: sacubitril/valsartan *vs* valsartan in HFmrEF and HFpEF with a worsening heart failure event[J]. J Card Fail, 2023, 29(6): 922-930.

[26] Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, *et al*. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. N Engl J Med, 2020, 382(20): 1883-1893.

（编辑：王　佳）