

参考文献

- [1] Levin ER, Gandner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*, 1998, 339: 321-328.
- [2] Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2005, 26: 384-416.
- [3] Morrison KL, Harrison A, Krishnaswamy P, et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating CHF from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39: 202-209.
- [4] Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*, 2002, 347: 161-167.
- [5] Januzzi JL, Kimmenade RV, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure; an international pooled analysis of 1256 patients. The international collaborative of NT-proBNP study. *Eur Heart J*, 2006, 27: 330-337.
- [6] Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency with dyspnea. *Ann Emerg Med*, 2002, 39: 131-138.
- [7] Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden deaths in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2002, 105: 595-601.

• 专题笔谈 •

血管扩张剂在急性心力衰竭中的应用

严松彪 陈晖 沈璐华

随着人口老龄化和急性心肌梗死后生存率的上升,因心力衰竭失代偿而入院的人数也相应增加。急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)常危及生命而需要紧急治疗,因此需对 AHF 尽快作出判断,迅速排除可能引起的病因及进行有效处理,否则可因延误治疗时机而使病情急转直下,导致严重后果。

对 AHF 治疗的基本原则是:(1)减轻心脏负荷,包括前负荷和后负荷;(2)增强心肌收缩力,使心排血量增加;(3)维持心肌供氧和耗氧的平衡,供氧主要取决于血液的氧合状态和冠状动脉血流,耗氧则主要与动脉压、心率、前负荷与心肌收缩力有关。笔者根据现有的临床试验资料和 2005 年发表的欧洲心脏学会(ESC)“诊断和治疗急性心力衰竭指南”,对 AHF 的血管扩张药物的治疗现状和进展作

一简要评述^[1]。

心力衰竭时,由于心排血量减少,反射性交感-肾上腺系统兴奋,导致外周血管收缩,左室射血阻抗增加,后负荷加重。心力衰竭的病人应用血管扩张药对改善血流动力学具有重要价值,可使心排血量增加,肺毛细血管压下降,但心率改变甚少。其机制一方面是由于减少周围小动脉的阻力,从而减轻心脏后负荷,使心搏出量和心排血量增加,另一方面还可扩张小静脉,使小静脉容纳的血量增加,以减少回心血量,从而减少心脏的前负荷,而血液重新分布亦必然有利于肺毛细血管压的降低。如果 AHF 患者存在低灌注和少尿的心力衰竭体征但血压适当,或者为了降低前负荷,血管扩张剂是大多数患者的一线治疗指征。ESC 推荐的常用血管扩张药如下(表 1)。

1 硝酸酯^[1,2,4~7]

主要通过扩张静脉使前负荷降低。在 AHF,特别是急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者,硝酸酯能缓解肺充血而不减少心输出量或增加心肌对氧的需求。它降低心脏的前、后负荷,

收稿日期:2006-11-15

作者单位:100050 北京市,首都医科大学附属北京友谊医院心血管病诊治中心

作者简介:严松彪,男,1961年3月生,吉林省长春市人,医学硕士,教授,主任医师,友谊医院副院长,心血管中心副主任。Tel:010-63138280

表 1 AHF 时血管扩张剂的指征和剂量

血管扩张剂	指征	剂量	主要副作用	其它
硝酸甘油, 5-单硝酸 异山梨酯	AHF, 当血压适当时	开始时 20 μ g/min, 增加至 200 μ g/min	低血压, 头痛	持续使用耐受
硝酸异山梨酯	AHF, 当血压适当时	开始 1mg/h, 增至 10mg/h	低血压, 头痛	持续使用耐受
硝普钠	高血压危象、心源性休克, 联合使用 intoropes	0.3~5 μ g/(kg·min)	低血压, 氰化物中毒	药物对光敏感
奈西利肽	急性失代偿心衰	2 μ g/kg, iv, 0.015~ 0.03 μ g/(kg·min)	低血压	

不减少组织灌注。对心输出量的影响取决于治疗前的前负荷和后负荷, 以及心脏对压力感受器引起交感神经张力增加的反应能力。两个 AHF 随机试验显示, 血流动力学能耐受的最大剂量硝酸酯合并小剂量呋塞米, 优于单独大剂量呋塞米治疗 (I 类, 证据水平: B)。在控制严重肺水肿, 大剂量硝酸酯优于单独使用大剂量利尿剂。

在实际应用中, 硝酸酯有一个 U 形曲线效应, 在预防 AHF 复发中, 给予次最适度剂量血管扩张剂可能有一个有限度的效益, 但大剂量也能降低其效益。硝酸盐的缺点是迅速产生耐受性, 合理用药是防止硝酸酯耐药性最主要的临床理念, 即通过提供硝酸酯空白间期而不是长期连续用药来实现, 一般需提供 8 h 的低硝酸酯间期。为避免耐药性的发生, 静脉给药仅在危重病例应用, 连续静滴 24 h 者不宜超过 3 d, 如需要可每日 1 次, 每日给药 10~16 h, 避免长期连续 24 h 给药; 口服: 1 日多次的药物要偏时性服用 (每日 2 次, 即 7:00~8:00, 15:00~16:00, 最后一粒不晚于 18:00) 或采用 1 日 1 次长效制剂 (药物本身提供低硝酸酯间期); 贴膜: 贴膜每日不超过 16 h (早晨贴上, 睡前取下); 口含化片及喷雾剂为急救用药。另外应避免口服、静脉、皮贴等联合使用, 不宜靠增加剂量及连续静脉使用等方法来解决心肌缺血。不合理的应用必然带来临床效果下降及不断的增加剂量。每个医生应该了解每个剂型的特点, 药物半衰期及病人的病情。及时给药及用其它治疗方法加以补充。至于抗耐药性的一些药物研究, 如同时使用含巯基的血管紧张素转换酶抑制剂、肼苯达嗪、抗氧化剂、蛋白激酶 C 拮抗剂等, 可改善硝酸酯耐药现象, 但缺乏详细的临床研究, 所以目前并不主张为防止硝酸酯的耐药性现象而加用其它药物, 并注意间隔治疗中的反跳现象。

2 硝普钠^[1,2,4,5]

具有动静脉扩张作用, 以动脉为主。建议严重万方数据

心衰和后负荷明显增加 (如高血压心衰或二尖瓣返流) 的患者使用硝普钠 0.3 μ g/(kg·min), 并逐渐增加剂量至 1 μ g/(kg·min), 直至 5 μ g/(kg·min) (I 类, 证据水平: C)。但应注意长期使用硝普钠由于其代谢产物硫氰酸盐和氰化物而引起的毒性反应, 特别是对严重肾或肝功能衰竭的患者。应逐渐减少剂量以避免反跳作用。在 ACS 引起的 AHF, 硝酸甘油优于硝普钠, 因为硝普钠能引起冠脉偷窃综合征。

3 奈西利肽 (nesiritide)^[1~4]

奈西利肽是新一类血管扩张剂, 已用于治疗 AHF。奈西利肽是一种基因重组人脑钠肽 (rh-BNP), 与内源性激素完全相同, 内源性 BNP 产生是通过心室对室壁张力增加、心肌肥厚和容量超负荷的反应。rh-BNP 与特异性 A 型利钠肽受体结合, 激活 cGMP, 再通过激活血管内皮蛋白激酶 G 发挥扩血管的作用。奈西利肽有使静脉、动脉和冠脉扩张的作用, 从而降低前、后负荷, 增加心输出量, 而无直接正性肌力作用。作用于肾脏可产生协调的利钠、利尿作用, 与强效利尿药呋塞米合用, 可增强呋塞米利钠、利尿效果, 维持肾小球滤过率, 并抑制呋塞米所致的醛固酮激活。

充血性心力衰竭患者静脉输注奈西利肽可获得有益的血流动力学作用, 导致增加钠盐的排泄和抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统, 缓解呼吸困难。与硝普钠比较, 奈西利肽在改善血流动力学方面更有效, 且副作用较小。但奈西利肽临床使用的经验仍有限, 目前国内已有同类产品 (新活素 TM) 上市, 临床试验已证实可改善急性失代偿心衰患者血流动力学参数、呼吸困难及全身症状。奈西利肽可以引起低血压, 对有些患者无效, 奈西利肽并不改善患者的临床转归。

4 乌拉地尔^[4,8]

具有独特的双重扩血管作用,其外周作用是选择性地阻断血管平滑肌的 α_1 受体,中枢作用是兴奋延髓的 5-羟色胺-1A 受体,抑制延髓心血管中枢的反馈调节而降低外周血管阻力,并使心率保持相对稳定。目前可用于治疗心衰的静脉血管扩张剂主要有硝普钠、硝酸盐和乌拉地尔,它们的区别主要表现在以下 3 个方面:(1)对血管扩张范围和程度不同:硝普钠通过一氧化氮作用于平滑肌,迅速扩张动脉和静脉,它的作用最强,因此有时即使使用输液泵也可能发生严重低血压,另外硝普钠不能扩张冠状动脉;硝酸酯可扩张静脉和冠状动脉,但对小动脉影响较小;乌拉地尔主要扩张动脉,冠状动脉内也有 α 受体,近来国外不断有研究证实乌拉地尔具有冠状动脉的扩张作用。(2)对肺循环的影响不同:肺内有丰富的血管,并可产生许多血管活性物质,因此治疗心衰时血管扩张剂对肺循环的影响不容忽视。国外有研究表明 3 种血管扩张剂对肺血管的作用是不同的,硝普钠和硝酸酯可增加肺内右向左的分流,导致动脉血氧分压下降,其中硝普钠的影响更加明显,而乌拉地尔则无上述不良影响,因此乌拉地尔在这方面较硝普钠和硝酸甘油对心衰患者更加有益。(3)对心率的影响不同:在 3 种静脉扩血管药物中,硝酸甘油和硝普钠均可加快心率,而乌拉地尔对心率的影响最小。这是因为它选择性地阻断 α_1 受体,不影响突触后膜 α_2 受体对心率的反馈抑制。另外,乌拉地尔在中枢兴奋 5-羟色胺-1A 受体,抑制外周交感神经反射引起的心率加快,减少心肌耗氧量。控制心率对心衰治疗极其重要,因此对乌拉地尔扩血管时不影响心率的特点应予重视。

乌拉地尔在国内用于治疗急性左心衰竭已经积累了很多经验,北京友谊医院是国内最早应用乌拉地尔注射剂治疗心力衰竭的单位之一,证实有明确的疗效。但存在几个问题需要引起注意,如说明书中未将心衰列入适应证,乌拉地尔注射剂未进入美国和欧洲心衰治疗指南。高血压、心肌病、冠心病引起的心衰均可使用乌拉地尔,而且疗效很好,瓣膜关闭不全的心衰也可以使用,但瓣膜狭窄的患者禁忌使用。用药宜从小剂量开始。对于伴高血压的心衰患者,治疗剂量从 $100\mu\text{g}/\text{min}$ 开始;而对血压不高的心衰患者,如扩张型心肌病的患者,开始时用 $50\mu\text{g}/\text{min}$ 甚至更低的剂量,以后再逐渐加大剂量,最大剂量可至 $600\mu\text{g}/\text{min}$ 。在使用对血流动力学影

万方数据

响较大的药物时,要注意患者的血压变化。和其它静脉血管扩张剂相比,乌拉地尔使用更加方便,无需避光,无耐药性,不易引起血压急剧下降。乌拉地尔对左心衰的疗效确实,而且不易发生反射性心动过速。乌拉地尔和硝普钠相比,各有特点:硝普钠不仅可扩张动脉,而且可扩张静脉,因此硝普钠的作用更加迅速;而乌拉地尔则可通过肝、肾双通路排泄,当发生脏器功能不全时两个脏器可以互相代偿,因此在治疗伴有肾功能不全,特别是对严重肾功能衰竭的患者较硝普钠更加安全。乌拉地尔主要用于心排量降低、肺毛细血管楔压高($>18\text{mmHg}$)的患者。

血管扩张剂的剂量不同,其血流动力学效应亦不同。以心房压、左心室充盈压和心排血量为指标,小剂量心房压变化不明显,左心室充盈压下降,心排量增加;中剂量心房压下降,左心室充盈压明显下降,心排量明显增加;大剂量心房压下降,左心室充盈压明显下降,心排量下降。因此,根据血流动力学监测结果调整血管扩张剂的用量非常重要。

使用血管扩张剂应注意下列问题:(1)凡前负荷不足者(肺毛细血管楔压 $<12\text{mmHg}$),使用血管扩张剂将使病情恶化;(2)当使用利尿药或正性肌力药已使左心室充盈压下降时,血管扩张剂使血压下降并可引起反射性心动过速;(3)心肌收缩机制正常而舒张期顺应性降低以致发生肺充血者,血管扩张剂无益,反而可降低血压,使用时要慎重;(4)应用血管扩张剂必须进行血流动力学监测,以监测结果指导治疗。

参考文献

- [1] Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure, the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2005, 26: 384-416.
- [2] Wendy GS, Christopher MO, Mihai G. Overview of current noninodilator therapies for acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*, 2005, 96(Suppl): 41G-46G.
- [3] Gad C, Yaron M, Olga M, et al. Acute heart failure: a novel approach to its pathogenesis and treatment. *Eur J Heart Fail*, 2002, 4: 227-234.
- [4] 沈璐华. 心力衰竭治疗的进展. *中国循环杂志*, 2004, 19: 153-155.
- [5] Young JB. Vasodilation in the management of acute congestive heart failure (VMAC). *JAMA*, 2002, 287: 1531-1540.

情况下迅速脱水,以减轻心脏前负荷,恢复左室收缩力,同时血滤时心排血量和心搏出量降低,从而减轻心脏做功与耗氧量,达到缓解心力衰竭的作用^[8,9]。除了清除容量负荷,改善肾功能水平外,有作者报道血液滤过还能清除“心肌抑制因子”。Blaket等^[10]分别将3组(I组为4例急性充血性心力衰竭患者;II组为8例慢性充血性心力衰竭患者;III组为8例终末期肾衰不伴心功能衰竭者)患者血液滤过的超滤液注入大鼠体内,观察动物心功能的影响,发现I组和II组的血液滤过液中含有“心肌抑制因子”。此外,一项研究表明,血液滤过还可以使血浆中肾素、醛固酮、去甲肾上腺素水平下降并增加尿量^[11]。

血液透析也能清除尿毒症毒素和水分。血液透析是血液与透析液之间通过透析膜,利用弥散清除体内多余水分、部分代谢产物的治疗方法。能在短时间内快速纠正电解质及酸碱平衡紊乱、清除肌酐、尿素氮等小分子代谢产物。故对有高血钾、低血钠、高血钠、酸中毒明显、肾功能衰竭的患者应首选血液透析,以达到尽快纠正电解质及酸碱平衡紊乱。但在血液透析方案不恰当的前提下有可能诱发失衡综合征,使水向肺间质或肺泡移动,血透后4~5h再次使心力衰竭加重,甚至导致死亡。而血液滤过属于等渗性滤过清除模式,治疗过程中溶质浓度逐渐降低,血浆渗透压维持不变。清除大量水分后,血浆蛋白浓度相对升高,进而有利于组织间液进入血管内,从而减轻水肿,特别是肺水肿。有作者认为^[12]血液滤过是对利尿剂治疗无效的心力衰竭最有效的方法。同时,血液滤过清除的水分主要来自细胞内液和细胞间液,可保持心血管系统稳定。对于老年人,尤其是心血管不稳定的患者尤为适宜。

参考文献

- [1] Mileto G, Pitrone F, Princi P, et al. Treatment of refractory heart failure with different dialysis technics. *Recenti Prog Med*, 1996, 87: 62-70.
- [2] Ragazzoni E, Sacco A, Cusinato S, et al. Heart failure resistant drug therapy: nephrologic approach. *Minerva Urol Nefrol*, 1998, 50: 133-138.
- [3] 任新生. 床旁血液净化在危重病中的应用. *中华急诊医学杂志*, 2003, 12: 77-78.
- [4] 王立松, 张鸿民. 急性心源性肺水肿床边超滤治疗 16 例分析. *临床荟萃*, 2000, 15: 151-152.
- [5] 于宗周, 主编. 现代血液净化疗法. 武汉: 湖北科学技术出版社, 1986. 203-207.
- [6] 廖履坦. 单纯体外超滤和序贯透析. 见: 钱桐荪, 主编. 肾脏病学. 第 2 版. 南京: 江苏科学技术出版社, 1990. 230-233.
- [7] Sharma A, Hermann DD, Mehta RL. Clinical benefit and approach of ultrafiltration in acute heart failure. *Cardiology*, 2001, 96: 144-154.
- [8] Iorio L, Simonelli R, Nacca GR, et al. Daily hemofiltration in severe heart failure. *Kidney Int*, 1997, 51: 62-65.
- [9] Chapman A, Rotellar C, Mackow RC, et al. Continuous arteriovenous hemofiltration in patients with severe congestive heart failure. *Am J Med*, 1997, 83: 1167-1168.
- [10] Blake P, Hasgawa Y, Khosla MC, et al. Isolation of "myocardial depressant factors" from the ultrafiltrate heart failure patients with acute renal failure. *ASAIO J*, 1996, 42: M911-M915.
- [11] Marenzi G, Grazi S, Giraldi F, et al. Interrelation of humoral factors, hemodynamics and fluid and salt metabolism in congestive heart failure; effects of extracorporeal ultrafiltration. *Am J Med*, 1993, 94: 49-56.
- [12] 付平, 唐万欣. 连续性肾脏替代治疗与多学科协作治疗危重疾病. *西部医学*, 2006, 18: 129-130.

(上接第 85 页)

- [6] 顾复生. 硝酸酯的临床应用及评价. *中国实用内科杂志*, 2002, 22: 458-459.
- [7] Elkayam U, Bitra F, Akhter MW, et al. Intravenous nitroglycerin in the treatment of decompensated heart failure:

potential benefits and limitations. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2004, 9: 227-241.

- [8] 刘庆山, 严松彪, 茹萱, 等. 压宁定治疗充血性心力衰竭的临床疗效. *中国循环杂志*, 1994, 9: 163.