

· 专题笔谈 ·

洋地黄在心力衰竭治疗中的地位

沈璐华

洋地黄治疗心力衰竭的历史已逾 200 年,近些年来,尽管对其有不少争议,但目前仍然将洋地黄列为心力衰竭的治疗药物。地高辛已被美国 FDA 确认能有效地治疗慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)的洋地黄制剂。

洋地黄能选择性地与心肌细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶相结合,并抑制其活性,使细胞内 Na^+ 增多, K^+ 减少,通过双相性 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换机制使 Na^+ 内流减少,外流增多, Ca^{2+} 外流减少,内流增多,从而细胞浆内 Ca^{2+} 量增多,发挥正性肌力作用,使 CHF 患者心脏收缩力增强,增加心搏出量。但洋地黄的作用部分是与非心肌组织 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的抑制有关,尚有神经体液的作用,心衰时,颈动脉窦、主动脉弓压力感受器的反射敏感性降低,交感神经激活,血浆中去甲肾上腺素、肾上腺素等浓度增加,洋地黄抑制压力感受器细胞膜及传入神经的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶提高了心脏压力感受器的敏感性,又使中枢神经系统下达的交感兴奋性下降,并兴奋迷走神经中枢,提高了传出纤维的兴奋性,使迷走神经的活性增强,从而减慢心率及抑制房室传导。此外通过抑制肾脏的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶,减少肾小管对 Na^+ 的重吸收,增加钠向肾远曲小管的释放,使肾脏分泌肾素减少,因此洋地黄对心力衰竭的作用并非只是正性肌力作用,而且还通过降低神经内分泌的活性而起作用^[1]。

1 对洋地黄治疗心力衰竭的评价

随着对心衰病理生理机制研究的进展,治疗模式也有所变化。在过去心衰肾治疗模式中,洋地黄是主要的药物,用于有收缩功能障碍的各种原因的 CHF,能缓解症状,增加心搏出量,改善心功能,降低心室率;也用于快速性房颤减慢心室频率而改善血液动力学;并可用于室上性心动过速和房扑的治疗。

洋地黄治疗心力衰竭虽历史很长,但对其临床应用治疗心衰中的应用有所争议,尤其是在利尿剂、血管扩张剂取得对心衰的治疗效果后,以及根据神经内分泌机制临床应用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting-enzyme inhibitor, ACEI)能降低心衰死亡率以来,更是对洋地黄的应用争论不一。早年有的研究认为疗效不确切,有的研究认为虽能改善心衰症状,但不能证明对死亡率有所降低。对短期应用地高辛后引起去甲肾上腺素活性增强或降低,不同的研究也得出了不同的结果。80 年代以后有了一些小样本随机双盲的研究,认为洋地黄应用使心衰患者症状减轻、心功能好转、病情改善。1993 年两项撤药试验^[1]的公布有利于洋地黄的临床应用。RADIANCE 是一项前瞻性随机双盲安慰剂对照的多中心试验,研究目的是评价应用地高辛、利尿剂和 ACEI 后临床稳定的 CHF 患者,地高辛撤药后的情况,入选 178 例 NYHA II、III 级患者,随机分为继续用地高辛组和安慰剂组,观察 12 周,结果两组相比,心衰恶化为 4.7% vs 24.7% ($P < 0.001$),安慰剂组较用药组左室射血分数降低,心功能分级增加,运动试验及生活质量降低,且均有显著性差异。PROVED 试验也是随机双盲地高辛撤药研究,入选 88 例 NYHA II、III 级患者,结果用安慰剂组 40% 患者心衰恶化、住院率增加、运动能力减退,而继续用地高辛者 20% 恶化。两项撤药试验说明了撤除地高辛使病情恶化。

对地高辛评价影响较大的是 1997 年的 DIG 试验^[2],这是一项随机、双盲、安慰剂对照的大型临床试验,入组 7788 例,其中 6800 例左室射血分数 < 0.45 的窦性心律患者(3397 例用地高辛,3403 例用安慰剂),两组均可同时用利尿剂及 ACEI,另外 988 例左室射血分数 > 0.45 患者(地高辛组 492 例,安慰剂组 496 例),观察的主要终点为各种原因的死亡率。平均随访 37 个月,结果两组死亡率无明显差异。地高辛组和安慰剂组死亡率分别为 34.8% 和 35.1% ($P = 0.80$),但前者因心衰恶化而死亡者有减少趋势($P = 0.06$),而因心衰恶化需住院者则明

收稿日期:2005-11-10

作者单位:100050 北京市,首都医科大学附属北京友谊医院

作者简介:沈璐华,女,1936 年 3 月生,上海市人,医学本科,主任医师,教授。Tel:010-63014411 - 3344

显减少,地高辛组与安慰剂组分别为 26.8% 和 34.7% ($P < 0.001$)。亚组分析中,以前服用过地高辛停用而入安慰剂组者,恶化的死亡率及住院率高达 45.3%,而以前未用地高辛者仅为 32.0%,在地高辛组则心衰恶化、病死率及住院率不受以前是否服用地高辛的影响。

上述结果显示,地高辛能改善症状和心功能、增强运动耐力、提高生活质量、降低心衰恶化的住院率,但不影响总的病死率,虽然对死亡率的影响是中性,但它是正性肌力药中惟一的长期治疗而不增加死亡率的药物,而且有长期的疗效。从而确定了地高辛在心衰治疗中的地位。

2 洋地黄治疗心衰的临床应用

目前认为洋地黄可用于有症状的左心室收缩功能障碍伴有窦性心律的 CHF 患者,也用于伴有心房颤动的心衰患者,控制心室率。洋地黄的应用能缓解症状、提高运动能力,改善心功能。目前应用的主要制剂是地高辛。

在慢性收缩性心衰治疗建议^[3]中指出,地高辛应用的目的在于改善收缩性心力衰竭患者的临床状况,应与利尿剂、ACEI 和 β 受体阻滞剂联合应用。地高辛也可用于伴有快速心室率的心房颤动患者。但不主张在心衰的早期应用,不推荐应用于 NYHA 心功能 I 级患者。

2005 年欧洲心脏学会 CHF 诊断与治疗指南^[4]推荐强心甙类用于房颤和任何程度的有症状的心力衰竭,可以减慢心室率,改善心功能和症状(推荐程度 I 类,证据 B 级);房颤患者联合应用地高辛和 β 受体阻滞剂优于单用任何一种药物(推荐程度 II a 类,证据 C 级),地高辛不影响死亡率,但可减少住院率,尤其是那些收缩功能异常的窦性心律患者因心衰恶化的再住院率(推荐强度 II a 类,证据 A 级)。

2005 年美国成人 CHF 诊断与治疗指南修订版^[5]认为,应当将地高辛与利尿剂、ACEI (或 ARB) 和 β 受体阻滞剂联合应用来改善心力衰竭患者的临床状况,地高辛也用于心衰合并房颤的患者,可作为控制心室率的辅助用药。但从安全性和有效性来考虑,将地高辛不再列入 I 类建议而变为 II a 类。

地高辛的起始剂量和维持剂量为 0.25mg/d,但对 70 岁以上老人、肾功能受损者则应减少剂量。地高辛虽有很好的耐受性,但仍可出现毒副作用,包括心律失常(如异位和折返性心律和心脏阻滞),胃肠

道症状(厌食、恶心、呕吐)和神经精神症状(视力损害、定向障碍和意识错乱)。中毒时地高辛血清浓度可 $> 2\mu\text{g/L}$,但也可发生于较低血药浓度时,尤其有低钾、低镁或甲状腺功能低下时。老年人、低体重、肾功能损害常使中毒的危险性增加,联合应用某些药物如奎尼丁、胺碘酮、维拉帕米、红霉素等,可增加洋地黄血药浓度。有报道,女性不能从地高辛治疗中获益,可增加死亡危险性,而男性则不增加。地高辛应用短期内耐受性较好,而长期应用是否会对心血管有毒副作用已受到了关注。一项大规模长期临床试验显示,治疗剂量内血清地高辛浓度与心血管事件的增加而不是因心衰住院频率增加有关,与因心律失常或心肌梗死导致的死亡危险增加有关^[3],因此抵消了用地高辛治疗心衰获益而对存活的有益影响。由于可对心脏有不利的影响,因此应小心谨慎应用地高辛。

地高辛不能用于窦房阻滞、二度或高度房室传导阻滞又无永久起搏器保护的患者。与能抑制窦房结或房室结功能的药物(如胺碘酮、 β 受体阻滞剂)合用时须谨慎。

洋地黄是治疗 CHF 的有效、安全、方便、价廉的药物,可改善症状及临床情况,但需要合理使用,可与其他药物联合应用,并需对应用洋地黄患者进行严密的监测。

参考文献

- 1 Hauptman PJ, Garg R, Kelly RA. Cardiac glycosides in the next millennium. *Prog Cardiovasc Dis*, 1999, 41: 247-254.
- 2 The Digitalin Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 1997, 336: 525-533.
- 3 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. 慢性收缩性心力衰竭治疗建议. *中华心血管病杂志*, 2002, 30: 7-23.
- 4 European Society of Cardiology. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of CHF of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. <http://www.escardio.org>
- 5 Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult-Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 1116-1143.