

8 结论

AHF 发生发展的病理生理机制复杂多样。临床上治疗 AHF 要针对具体病因进行分析,阻断其相应的病理生理发展过程。治疗目标总体包括控制血压,保护心肌,减少充血,保护肾功能和控制心律失常。

参考文献

- [1] Nieminen MS, Harjola VP. Definition and epidemiology of acute heart failure. *Am J Cardiol*, 2005, 96(Suppl): 5G-10G.
- [2] Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure(OPTIMIZE-HF): rationale and design. *Am Heart J*, 2004, 148: 43-51.
- [3] Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The Euro-Heart failure survey programme: a survey on the qual-

ity of care among patients with heart failure in Europe. Part1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*, 2003, 24: 442-463.

- [4] Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, et al. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*, 2005, 96 (Suppl): 11G-17G.
- [5] Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail*, 2002, 8:136-141.
- [6] Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M, et al. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail*, 2003; 9: 13-25.
- [7] Peacock, WF. Using the emergency department clinical decision unit for acute decompensated heart failure. *Cardiol Clin*, 2005, 25: 569-588.

• 专题笔谈 •

正性肌力药在急性心力衰竭中的应用

刘梅林 陈亚红

急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)是继发于心功能异常的急性发作的症状和体征,其中,60%~70%患者的病因是冠状动脉性疾病,特别是在中老年人群中。AHF 患者预后极差。急性心肌梗死合并严重心力衰竭的患者死亡率相当高,12 个月死亡率达到 30%。同样,已有报道急性肺水肿院内死亡率达 12%,1 年死亡率达 40%^[1]。因此,AHF 需要紧急治疗,如不进行合理治疗,将导致恶性循环,从而引起慢性心力衰竭和死亡。

AHF 是一种伴有心输出量减少、组织低灌注、肺毛细血管楔压 (pulmonary capillary wedge pres-

sur, PCWP)增加和组织充血的临床综合征。正性肌力药物适用于周围循环血液灌注不足,如低血压、肾功能不全、或应用利尿剂和血管扩张剂无效的淤血和肺水肿(Ⅱa 类推荐,证据水平 C 级)。这类药物的潜在危险是增加了氧需求量和钙负荷,因此应谨慎应用。最近只有为数不多的关于正性肌力药物用于 AHF 患者的对照研究完成,而仅极少数的研究评价了对心力衰竭症状和体征的影响及对长期预后的影响。

1 正性肌力药的概念和作用机制

正性肌力药即对心脏有正性肌力作用(positive inotropic action)的药物。从心脏收缩的生化学来考虑,许多药物都能发挥正性肌力作用:(1)影响心肌细胞 Ca^{2+} 的药物,如增加心肌细胞内可利用 Ca^{2+} 浓度的药物;(2)增加心肌细胞对 Ca^{2+} 敏感性

收稿日期:2006-11-15

作者单位:100034 北京市,北京大学第一医院老年科(刘梅林),

100031 北京市,北京市第二医院内科(陈亚红)

作者简介:刘梅林,女,1963 年 1 月生,山东临沂人,医学博士,教授,

主任医师,科副主任。Tel:010-66551122-2981

万方数据

的药物;(3)通过提高心肌细胞内 cAMP 而发挥作用的药物;(4)Na⁺ 通道激活药;(5)组胺受体激动药;(6)A₁ 腺苷受体阻断药等。其主要作用机制为增强心肌收缩力,提高心输出量。尽管很多证据表明长期或过度应用正性肌力药可能扩大能量的供需矛盾,甚至导致死亡率反而增高,但其改善 AHF 症状的作用是肯定的^[2]。一般将正性肌力药分为强心苷类和非强心苷类正性肌力药。

2 常用的正性肌力药

2.1 强心苷(cardiac glycosides)类正性肌力药

此类药物来源于植物,主要为洋地黄类(digitalis),包括洋地黄毒苷、地高辛、毛花苷 C、毒毛花苷 K。主要通过抑制心肌细胞膜上的 Na⁺-K⁺-ATP 酶,使细胞内 Na⁺ 浓度升高,K⁺ 浓度降低,Na⁺ 与 Ca²⁺ 进行交换,使细胞内 Ca²⁺ 浓度升高而使心肌收缩力增强。在一般治疗剂量下,并可抑制心脏传导系统。洋地黄类还有对迷走神经系统直接的兴奋作用。在 AHF,强心苷使心输出量少量增加并降低充盈压。在严重心力衰竭急性失代偿发作的患者,强心苷可有效地防止急性失代偿复发。对急性心肌梗死,在急性期 24h 内使用洋地黄可产生致死性心律失常,故不宜用洋地黄类药物。二尖瓣狭窄所致肺水肿洋地黄类药物无效。但后者如伴心房颤动快速心室率则可应用洋地黄类减慢心室率,有利于缓解水肿。强心苷最适合用于有心房颤动伴有快速心室率并已知有心室扩大伴左心室收缩功能不全者^[3]。对于 AHF,通常选用速效制剂,应用毛花苷 C 静脉给药,首剂可给 0.4~0.8mg,以 20ml 25%~50% 的葡萄糖溶液稀释后缓慢静脉注射。以后根据情况 1~2h 再注射半量。此类药物安全范围小,治疗剂量接近中毒剂量的 60%,因此用药期间要监测症状及血药浓度。主要中毒症状包括胃肠道反应,中枢神经系统反应及各种心律失常。强心苷使用的禁忌证包括:心动过缓,Ⅱ度和Ⅲ度房室传导阻滞,病态窦房结综合征,颈动脉窦综合征,预激综合征,肥厚梗阻型心肌病,低钾血症和高钙血症^[4]。

2.2 非强心苷类正性肌力药 (1)多巴胺:在低浓度[$<2 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$]时,多巴胺仅作用于外周多巴胺受体,直接和间接降低外周阻力,改善肾脏血流和肾小球滤过率,增加尿量和钠排出率,并增强对利尿剂的反应。在高浓度[$>2 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$]时,激

活 β 肾上腺素受体,直接和间接地增加心肌收缩力和心输出量。在多巴胺剂量 $>5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 时,作用于 α 肾上腺素受体,使外周血管阻力增加,这一作用对低血压患者可能有益,但对有 AHF 的患者可能有害,因为有可能增加左室后负荷、肺动脉压和肺循环阻力。多巴胺可作为正性肌力药物用于伴有低血压的 AHF 患者。小剂量静脉输注[$\leq 2 \sim 3 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$]用于有低血压和低尿排出量的失代偿性心力衰竭,可改善肾血流和尿量^[1]。因患者对多巴胺的反应个体差异大,使用应由小剂量开始逐渐增量,以不引起心率加快和血压升高为度^[4]。

(2)多巴酚丁胺:多巴酚丁胺是多巴胺的衍生物,主要通过兴奋 β_1 受体和 β_2 受体产生剂量依赖性的正性肌力和变时作用,并反射性地降低交感紧张从而降低血管阻力。在小剂量时,多巴酚丁胺引起缓和的血管扩张,导致后负荷下降而使每搏输出量增加。而大剂量多巴酚丁胺导致血管收缩^[2]。心力衰竭患者中,多巴酚丁胺增加心输出量从而使肾血流量增多,可以观察到利尿作用的改善。多巴酚丁胺用于增加心输出量。通常从 $2 \sim 3 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 开始输注,无需给予负荷量。然后根据症状,利尿反应或血流动力学逐步调整输注速度。其血流动力学效应是与剂量相关的,可增加到 $20 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 。多巴酚丁胺滴注时间延长(24~48 h)可引起耐药性,并使血流动力学效应部分丢失。使用多巴酚丁胺可增加房性或室性心律失常的发生。此作用具有剂量相关性。因此应用多巴酚丁胺时间不宜过长,剂量不宜过大^[4]。(3)磷酸二酯酶抑制剂(phosphodiesterase inhibitors, PDEIs):其作用机制是降低磷酸二酯酶活性使细胞内的 cAMP 降解受阻,cAMP 浓度升高,进一步使细胞膜上的蛋白激酶活性增高,促进 Ca²⁺ 通道膜蛋白磷酸化,Ca²⁺ 通道激活使 Ca²⁺ 内流增加,心肌收缩力增强。临床应用的制剂有氨力农(amrinone)、米力农(milrinone)和依诺昔酮(enoximone)。在 AHF,这类药物有显著的变力性,松弛性和外周血管舒张效应,使心输出量和每搏输出量增加,并伴随着肺动脉压,肺动脉楔压及体循环血管和肺血管阻力的下降。其血流动力学作用在单纯的扩血管作用(如硝普钠)和明显的正性肌力作用(如多巴酚丁胺)之间。其作用部位在 β 肾上腺素受体远端,故即使在使用 β 受体阻滞剂治疗时仍保持其作用。PDEIs 用于有外周血流灌注不足证据、伴有

或不伴有对常规剂量利尿剂和血管扩张剂无效的充血和肺水肿,和维持体循环血压时(Ⅱb类推荐,证据水平C级)。在接受 β 受体阻滞剂治疗和/或有多巴酚丁胺不足反应的患者,此类药物优于多巴酚丁胺(Ⅱa类推荐,证据水平C级)^[4]。氨力农用量为负荷量 0.75mg/kg 稀释后静脉注入,再以 5~10 μ g/(kg·min)静脉滴注,每日用量 100mg。米力农,首剂 25 μ g/kg, 10~20 min 内注射完,再以 0.375~0.75 μ g/(kg·min)的剂量维持滴注。同样,依诺昔酮初始剂量 0.25~0.75 mg/kg 静脉注射,再以 1.25~7.5 μ g/(kg·min)静脉滴注,副作用为外周静脉过度扩张导致低血压,主要见于低充盈压的患者。有关 AHF 患者给予 PDEI 治疗作用的数据不足,但是有关安全性,特别是针对缺血性心力衰竭患者,研究正在增加^[4]。(4)左西孟旦(levosimendan):主要的作用机制为增加收缩蛋白对 Ca^{2+} 的敏感性产生正性肌力作用;开放平滑肌 K^{+} 通道使外周血管收缩。有数据显示左西孟旦可能也有 PDEIs 作用。左西孟旦有一个有效的乙酰化代谢产物,也是 Ca^{2+} 浓度依赖性的 Ca^{2+} 增敏剂。其半衰期约为 80 h,因此 24 h 输注可延长其血流动力学效应。用于有低心输出量心衰症状伴无严重低血压的心肌收缩功能障碍的患者(Ⅱa类推荐,证据水平B级)左西孟旦通常给药剂量为首剂 12~24 μ g/kg 静推(超过 10 min),随后给予持续静脉滴注,剂量为 0.05~0.1 μ g/(kg·min)。它的血流动力学作用具有剂量依赖性,可逐渐滴定至最大剂量 0.4~0.6 μ g/(kg·min)。大多数临床数据表明静脉滴注持续 6~24 h,但是在滴注结束后血流动力学作用持续>48 h。左西孟旦输注用于左心室功能障碍所致的严重失代偿性心力衰竭时,伴随剂量依赖性的心输出量和每搏输出量增加,肺动脉楔压、体循环血管阻力和肺血管阻力下降,心率轻微增加和血压下降。在左西孟旦与多巴酚丁胺对比的随机试验中显示呼

吸困难和疲劳症状有所改善,预后良好。在高剂量左西孟旦输注时可出现心动过速和低血压,在收缩压<85 mmHg 的患者目前不推荐应用。在与安慰剂或多巴酚丁胺的对照试验中,并未发现左西孟旦增加恶性心律失常的发生。已报道有血细胞、血红蛋白和血钾的降低,可能继发于血管扩张和间接的神经激素作用,并具有剂量依赖性^[4]。

3 正性肌力药与其他治疗心衰药物的联合用药

AHF 治疗的目标是纠正组织缺氧和增加心输出量、肾灌注量、钠排出量和尿量。因此,还需要应用其他药物,包括利尿剂、扩血管药及控制原发病的药物。正性肌力药可与这些药物联合应用,但要注意药物之间的相互影响,包括治疗作用的增强、减弱及副作用的关系。如强心苷类与排钾利尿剂联用可因血钾降低加重洋地黄类的毒性作用。奎尼丁、钙拮抗剂能使地高辛血药浓度增加,拟肾上腺素药可使心肌对强心苷的敏感性增高。强心苷类与上述药合用时需调整剂量,减少中毒症状的发生^[5]。

参考文献

- [1] 付研,马炳辰,张萌. 2005-ESC 急性心力衰竭诊断治疗指南概要(1). 世界危重病医学杂志, 2005, 2: 1030-1037.
- [2] Byccelletti F, Hermann L. Acute decompensated heart failure: formulating an evidence-based approach to diagnosis and treatment. Mt Sinai J Med, 2006, 73: 516-527.
- [3] 王德炳,张树基,主编. 危重急症的诊断与治疗. 北京: 中国科学技术出版社, 1995. 145-162.
- [4] 付研,马炳辰,张萌. 2005-ESC 急性心力衰竭诊断治疗指南概要(2). 世界危重病医学杂志, 2006, 3: 1137-1147.
- [5] 王贤才,冯世良,主译. 西氏内科学,第 21 版,心血管疾病分册. 北京:世界图书出版公司, 2005. 89-102.