

血管活性药物在急性失代偿心力衰竭中的应用

张 健, 安 涛

(北京阜外心血管病医院, 北京 100037)

关键词: 血管活性药; 心力衰竭; 失代偿

中图分类号: R541.6+1

文献标志码: A

文章编号: 1007-9688(2015)01-0017-04

专家简介: 张健, 教授, 主任医师, 博士, 博士生导师, 主要从事心血管内科疾病的诊治, 尤其是晚期重症心脏病如晚期心力衰竭、缺血性心肌病等的诊治。

急性失代偿心力衰竭 (acute decompensated heart failure, ADHF) 是指急性发作或加重的心功能异常所致的心肌收缩力明显降低、心脏负荷加重, 造成急性心排血量骤降、肺循环压力突然升高、周围循环阻力增加, 从而引起肺循环充血而出现急性肺淤血、肺水肿, 以及伴组织器官灌注不足的一种临床综合征。近年来, ADHF 的药物治​​疗仍然以利尿药、血管扩张药物和正性肌力药物为主。本文旨在探讨血管活性药物在 ADHF 患者中的应用。

1 血管扩张药物

血管扩张药物可降低左、右心室充盈压和全身血管阻力, 也降低收缩压, 从而减轻心脏负荷, 但没有证据表明血管扩张药物可改善预后。指南推荐对于存在严重的容量负荷过重而血压无明显降低的患者, 在应用利尿药的基础上, 或者在患者对单纯应用利尿药反应不好时, 可考虑加用血管扩张药物, 尤其是对血压增高的患者, 如硝酸甘油、硝普钠或奈西利肽。

1.1 硝酸酯类药物

硝酸酯类药物是最常用的血管扩张药物之一。对于没有低血压症状的 ADHF 患者, 静脉应用硝酸甘油联合利尿药可更快地改善充血症状^[1]。低剂量硝酸甘油主要通过扩张静脉降低左心室充盈压。随着剂量的增加, 对动脉也产生扩张效果, 高剂量硝酸甘油则通过扩张动脉降低后负荷并增加心排血量, 从而有效治疗急性心力衰竭, 特别适用于急性冠状动脉综合征并心力衰竭的患者。

为了验证硝酸酯类药物治​​疗 ADHF 的效果, Cotter 等^[2]将 110 例肺水肿患者随机分为 2 组, 分别静脉给予高剂量硝酸异山梨酯联合低剂量呋塞米 (A 组) 或低剂量硝酸异山梨酯联合高剂量呋塞米 (B 组)。研究发现, 与 B 组患者相比, A 组患者心肌梗死的发生率和机械通气使用率明显降低。Sharon 等^[3]也证实, 高剂量硝酸异山梨酯在肺水肿患者中的临床效果。指南推荐临床应用 (II a 类, B 级): 硝酸甘油静脉注射起始剂量 5~10 $\mu\text{g}/\text{min}$, 每 5~10 min 递增 5~10 $\mu\text{g}/\text{min}$, 最大剂量为 200 $\mu\text{g}/\text{min}$; 亦可每 10~15 min 喷雾 1 次 (400 μg), 或舌下含服 0.3~0.6 mg/次。硝酸异山梨酯静脉注射剂量 5~10 mg/h。硝酸甘油及其他硝酸酯类药物长期应用可能发生耐药反应。

1.2 硝普钠

硝普钠是一种速效短时作用的血管扩张药物, 对动、静脉平滑肌均有直接扩张作用, 通过扩张静脉可减少回心血量, 减轻前负荷; 同时, 降低外周循环阻力, 降低平均动脉压减轻后负荷, 增加心排血量以及减轻瓣膜关闭不全时的血液反流, 但不加快心率, 有利于减少心肌耗氧量。同时, 可扩张收缩状态的肺血管, 能有效降低平均肺动脉压, 降低肺毛细血管阻力和肺毛细血管压力, 减轻肺淤血, 降低室壁张力, 使左心衰竭引起的呼吸困难、心悸等症状在短时间内减轻, 心功能得到明显改善^[4,5]。

指南推荐临床应用硝普钠 (II b 类, B 级) 宜从小剂量 0.3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 开始, 可酌情逐渐增加剂量至 5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, 静脉注射, 通常疗程不要超过 72 h。硝普钠应用最主要的不良反应之一是其代谢产物氰化物和硫氰酸盐。氰化物是中间代谢物, 硫氰酸盐为最终代谢产物, 尤其是肾功能不全时, 可能导致代谢产物蓄积, 出现中毒的症状。研究显示, 硝普钠应用剂量超过 400 $\mu\text{g}/\text{min}$ 时不

能增加其获益,但能增加其硫氰酸盐中毒的机会^[6]。最常见的不良反应之一是低血压,应用过程中要密切监测血压。停药应逐渐减量,并加用口服血管扩张药物,以避免其反跳现象。

1.3 奈西立肽

奈西立肽为重组人 B 型脑钠肽,是近年来新合成的重要血管扩张药物。研究发现该药还兼具有排钠利尿、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS)和交感神经系统的作用。2000 年 Colucci 等^[7]的研究团队发现静脉推注奈西立肽可有效改善 ADHF 患者的血流动力学,降低肺毛细血管楔压、改善呼吸困难等。2001 年奈西立肽获准上市后,相继有研究发现应用奈西立肽治疗 ADHF 后可使部分患者肾功能不全的危险和死亡风险增加^[8],也未见奈西立肽改善 ADHF 患者的住院率等临床预后^[9]。为了验证奈西立肽的临床效果,2011 年 *The New England Journal of Medicine* (《新英格兰杂志》)发表了一篇关于奈西立肽的至今最大样本量、多中心、安慰剂对照的临床研究(ASCEND-HF)^[10],发现奈西立肽可增加低血压发生的风险,但是不改变 30 d 病死率和再住院率,未见肾功能恶化,可以稍改善呼吸困难等症状,但与安慰剂组相比差异无统计学意义。

重组人 B 型脑钠肽在我国已经研制成功^[11],并已经成功完成 II 期临床试验。结果显示,与硝酸甘油组相比,其可显著改善呼吸困难等临床症状,在用药 30 min 即可降低肺毛细血管嵌顿压、肺动脉压,持续约 24 h。主要的不良反应是无症状性低血压,药物减量后血压迅速恢复。2014 年心力衰竭诊断和治疗指南推荐奈西立肽用于急性失代偿性心力衰竭,证据等级为 II a 类, B 级,应用方法:先给予负荷剂量 $1.5\sim 2\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 静脉缓慢推注,继以 $0.01\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 静脉注射;也可不用负荷剂量而直接静脉注射。疗程一般为 3 d。

2 正性肌力药物

根据正性肌力药物作用于兴奋收缩偶联的机制可分为四类: I 类,增加细胞内的环磷酸腺苷(cAMP)浓度,此类药物在 ADHF 治疗中最常见,包括 β -肾上腺素能受体激动剂和磷酸二酯酶抑制剂; II 类,影响离子泵和离子通道,此类药物主要为洋地黄类药物; III 类,增加收缩蛋白对钙离子的敏感性,或增加钙离子的释放,如左西孟旦; IV 类,通过以上多种机制起作用^[12]。其他新型正性肌

力药物如 Istaroxime, AAV1/SERCA2a, Omecamtiv mecarbil 等,目前正在进行 II 期或 III 期临床研究。CUPID 研究中表明,高剂量的 AAV1/SERCA2a 对急性心力衰竭患者有一定的临床获益。

正性肌力药物主要适用于低心排量综合征,如并发性低血压($\leq 85\ \text{mm Hg}$, $1\ \text{mm Hg}=0.133\ \text{kPa}$)或一氧化碳降低伴循环淤血患者,可缓解组织低灌注所致的症状,保证重要脏器血液供应。

2.1 多巴酚丁胺

既往发现短期应用多巴酚丁胺可改善重症心力衰竭患者的症状^[13-15],这种效果可持续约 30 d,人们称之为“多巴酚丁胺蜜月期(dobutamine holiday)”^[15]。但至今仍没有随机对照试验证明多巴酚丁胺可改善预后。Oliva 等^[16]随机分配 38 例重症心力衰竭患者接受低剂量多巴酚丁胺治疗(每周连续 48 h 给予 $2.5\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 多巴酚丁胺治疗至 6 个月试验期满),或接受标准药物治疗,发现多巴酚丁胺既不影响病死率也不改善功能状态,但是可以降低全因再住院率和心力衰竭恶化再住院率。另一项未经发表的研究发现,间断给予慢性心力衰竭患者多巴酚丁胺治疗可增加患者病死率^[17]。我国急性心力衰竭指南推荐(II a 类, C 级)多巴酚丁胺使用方法: $2\sim 20\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 静脉注射。使用时监测血压,常见不良反应有心律失常、心动过速,偶尔可因加重心肌缺血而出现胸痛。

2.2 多巴胺

多巴胺(II a 类, C 级)与多巴酚丁胺的区别在于,多巴胺可以作用于位于肾脏、肠系膜和冠状动脉系统的多巴胺受体。其药理学作用存在高度剂量依赖性。临床应用一般从小剂量开始,逐渐加量,短期应用。小剂量($< 3\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)应用有选择性扩张肾动脉、促进利尿的作用;大剂量($> 5\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)应用有正性肌力作用和血管收缩作用,可引起低氧血症,应检测血氧饱和度(SaO_2)。

2.3 磷酸二酯酶抑制剂

磷酸二酯酶抑制剂的代表药物为米力农,早期研究发现米力农可增加心排量,降低肺静脉毛细血管压及肺血管和周围血管的阻力,能有效改善重症心力衰竭患者的症状和血流动力学状态^[18-20]。2002 年 OPTIME CHF 项目表明米力农可能引起低血压、心律失常等不良反应,增加 ADHF 患

者住院期间(3.8% vs. 2.3%)和 60 d 病死率(10.3% vs. 8.9%),但是与对照组相比差异无统计学意义($P>0.05$)^[21]。一项 post-hoc 研究报告米力农可缩短非缺血性心肌病患者的住院时间,降低再住院率和病死率,但是会延长缺血性心肌病患者的住院时间,增加其再住院率和病死率^[22]。另一项针对急性失代偿心力衰竭的回顾性分析显示,与应用硝酸酯和奈西力肽的患者相比,应用米力农或多巴酚丁胺的患者病死率明显增加^[23]。我国指南推荐临床应用(II b 类, C 级):25~75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉注射(>10 min),继以 0.375~0.75 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 静脉注射。

3 钙增敏剂

左西孟旦是钙增敏剂的代表药物,主要通过提高收缩部位对 Ca^{2+} 的敏感性而产生正性肌力作用,其正性肌力作用独立于 β 肾上腺素能刺激,可用于正接受 β 受体阻断药治疗的患者;还可通过介导三磷酸腺苷敏感的钾通道发挥血管舒张作用,引起外周血管和冠状动脉扩张,可能有抗心肌顿抑及抗心肌缺血的作用。与其他正性肌力药物相比,在增加心肌收缩力的同时不增加心肌耗氧为代价^[24]。

既往多项研究证实左西孟旦与心力衰竭标准治疗相比,尽管可改善 ADHF 患者的血流动力学和症状,但在短期或长期临床获益方面仍没有明确的证据。

左西孟旦的短期血流动力学效应(降低左心室充盈压和增加心指数)呈剂量依赖性^[25,26]。LIDO 研究($n=203$)和 SURVIVE 研究($n=1\ 327$)都是将重症心力衰竭患者随机分左西孟旦组或多巴酚丁胺组,均静脉滴注 24 h^[24,27]。前者发现左西孟旦可改善血流动力学。后者报道在显著改善呼吸困难方面 2 种药物差异无统计学意义。张健等^[28]证实,与多巴酚丁胺相比,国产左西孟旦对 ADHF 患者具有更好改善血流动力学和呼吸困难的作用。

到目前为止,接受左西孟旦治疗的 ADHF 患者在长期生存获益方面仍没有一致的结论。LIDO 研究的结果显示,左西孟旦组随诊 1 个月和 6 个月的患者生存率优于多巴酚丁胺组^[24]。RUSSLAN 研究也发现了相似的结果。将 504 例急性心肌梗死所致急性左心衰的患者随机分为左西孟旦组和对照组。结果可见,在降低 14 d 的病死率和改善 180 d 生存率方面左西孟旦组优于对照组^[29]。但另有研究发现了不同的结果,SURVIVE 研究结果显

示左西孟旦和多巴酚丁胺两组 180 d 病死率无显著差异,且两组低血压、心房颤动、室性心动过速等不良事件差异无统计学意义^[24]。而左西孟旦的第一个安慰剂对照试验——REVIVE 系列研究发现,左西孟旦组的低血压和室性心律失常等不良反应发生率显著高于安慰剂组;虽然在 31 d 和 90 d 的随访中死亡无明显差异,但左西孟旦组早期病死率偏高^[30]。

我国急性心力衰竭指南推荐(II a 类, B 级)用法:首剂 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉注射(>10 min),继以 0.1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 静脉注射,可酌情减半或加倍。对于收缩压<100 mm Hg 的患者,不需负荷剂量,可直接用维持剂量,防止低血压。应用时需监测血压和心电图,避免血压过低和心律失常发生。

近年来,用于 ADHF 的血管活性药物的研发工作取得了一定的成绩,新型血管活性药物奈西立肽、钙增敏剂等虽然可显著改善血流动力学和临床症状,但其影响临床预后方面的证据尚不充分。随着对急性失代偿心力衰竭发病机制的深入探讨,相信在不久的将来,更为有效的、可改善预后的、不良反应少的血管活性药物将使广大的心衰患者受惠。

参考文献:

- [1] Heart Failure Society of America, LINDENFELD J, ALBERT N M, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline[J]. J Card Fail, 16(6): e1-e194.
- [2] COTTER G, METZKOR E, KALUSKI E, et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema[J]. Lancet, 1998, 351(9100): 389-393.
- [3] SHARON A, SHPIRER I, KALUSKI E, et al. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 36(3): 832-837.
- [4] GUIHA N H, COHN J N, MIKULIC E, et al. Treatment of refractory heart failure with infusion of nitroprusside[J]. N Engl J Med, 1974, 291(12): 587-592.
- [5] ROSSEN R M, ALDERMAN E L, HARRISON D C. Circulatory response to vasodilator therapy in congestive cardiomyopathy[J]. Br Heart J, 1976, 38(7): 695-700.
- [6] PACKER M, MELLER J, MEDINA N, et al. Rebound hemodynamic events after the abrupt withdrawal of nitroprusside in patients with severe chronic heart failure[J]. N Engl J Med, 1979, 301(22): 1193-1197.
- [7] COLUCCI W S, ELKAYAM U, HORTON D P, et al.

- Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(4): 246–253.
- [8] SACKNER-BERNSTEIN J D, KOWALSKI M, FOX M, et al. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials[J]. *JAMA*, 2005, 293(15): 1900–1905.
- [9] PEACOCK W F 4TH, HOLLAND R, GYAMATHY R, et al. Observation unit treatment of heart failure with nesiritide: results from the proaction trial[J]. *J Emerg Med*, 2005, 29(3): 243–252.
- [10] O'CONNOR C M, STARLING R C, HERNANDEZ A F, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(1): 32–43.
- [11] Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide Study Group. Comparison of the effects of intravenous recombinant human brain natriuretic peptide and nitroglycerin in patients with decompensated acute heart failure: a multicenter, randomized, open-label, parallel-design study [J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2006, 34(3): 222–226.
- [12] 苏文亭, 张健. 非洋地黄类正性肌力药物的临床应用[J]. *临床内科杂志*, 2011, 28(12): 852–854.
- [13] UNVERFERTH D V, MAGORIEN R D, LEWIS R P, et al. Long-term benefit of dobutamine in patients with congestive cardiomyopathy[J]. *Am Heart J*, 1980, 100(5): 622–630.
- [14] LEIER C V, WEBEL J, BUSH C A. The cardiovascular effects of the continuous infusion of dobutamine in patients with severe cardiac failure[J]. *Circulation*, 1977, 56(3): 468–472.
- [15] LIANG C S, SHERMAN L G, DOHERTY J U, et al. Sustained improvement of cardiac function in patients with congestive heart failure after short-term infusion of dobutamine [J]. *Circulation*, 1984, 69(1): 113–119.
- [16] OLIVA F, LATINI R, POLITI A, et al. Intermittent 6-month low-dose dobutamine infusion in severe heart failure: DICE multicenter trial[J]. *Am Heart J*, 1999, 138(2 Pt 1): 247–253.
- [17] DIES F, KRELL M J, WHITLOW P, et al. Intermittent dobutamine infusion in ambulatory outpatients with chronic cardiac failure[J]. *Circulation*, 1986, 74(Suppl II): 38.
- [18] MARIUS-NUNEZ A L, HEANEY L, FERNANDEZ R N, et al. Intermittent inotropic therapy in an outpatient setting: a cost-effective therapeutic modality in patients with refractory heart failure[J]. *Am Heart J*, 1996, 132(4): 805–808.
- [19] MEHRA M R, VENTURA H O, KAPOOR C, et al. Safety and clinical utility of long-term intravenous milrinone in advanced heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 1997, 80(1): 61–64.
- [20] MILFRED-LAFOREST S K, SHUBERT J, MENDOZA B, et al. Tolerability of extended duration intravenous milrinone in patients hospitalized for advanced heart failure and the usefulness of uptitration of oral angiotensin-converting enzyme inhibitors[J]. *Am J Cardiol*, 1999, 84(8): 894–899.
- [21] CUFFE M S, CALIFF R M, ADAMS K F Jr. et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2002, 287(12): 1541–1547.
- [22] FELKER G M, BENZA R L, CHANDLER A B, et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(6): 997–1003.
- [23] ABRAHAM W T, ADAMS K F, FONAROW G C, et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(1): 57–64.
- [24] MEBAZAA A, NIEMINEN M S, PACKER M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial [J]. *JAMA*, 2007, 297(17): 1883–1891.
- [25] SLAWSKY M T, COLUCCI W S, GOTTLIEB S S, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators[J]. *Circulation*, 2000, 102(18): 2222–2227.
- [26] NIEMINEN M S, AKKILA J, HASENFUSS G, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(6): 1903–1912.
- [27] FOLLATH F, CLELAND J G, JUST H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial[J]. *Lancet*, 2002, 360(9328): 196–202.
- [28] ZHANG Y H, QING E M, ZHANG J, et al. Hemodynamic and efficacies of domestic levosimendan versus dobutamine in patients with acute decompensated heart failure[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2012, 92(8): 555–558.
- [29] MOISEYEV V S, PÖDER P, ANDERJEVS N, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN) [J]. *Eur Heart J*, 2002, 23(18): 1422–1432.
- [30] PACKER M, COLUCCI W, FISHER L, et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(2): 103–111.

(收稿日期: 2014-12-22)