

心力衰竭 的药物 治疗

赵一举 葛德元 编著

心力衰竭的药物治疗

赵一举 编著
葛德元

科学技术文献出版社

(京) 新登字130号

内 容 简 介

本书反映了心力衰竭治疗方面的最近进展。在简要叙述心力衰竭的病理生理及临床评价之后,对各类血管扩张剂、利尿剂、洋地黄制剂及非洋地黄类强心药物在心衰治疗中的应用进行了详尽论述,并对近年来引起普遍关注的特异性磷酸二酯酶Ⅲ抑制剂和心室舒张功能不全进行了专门讨论。可供临床工作者、医学院校高年级学生和研究生阅读参考。

心力衰竭的药物治疗

赵一举 葛德元 编著

科学技术文献出版社出版

(北京复兴路15号 邮政编码100038)

北京建外印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

787×1092毫米 32开本 7.75印张 165千字

1993年1月第1版 1993年1月第1次印刷

印数: 1—5500册

科技新书目: 275—114

ISBN 7-5023-1729-5/R·304

定价: 4.50元

前 言

心力衰竭是临床常见的综合症之一，也是临床最常见的死亡原因之一。心力衰竭治疗效果的好坏，直接关系到病人的短期和远期预后。近年来，随着对心力衰竭病理生理过程认识的深入，出现了许多新的治疗方法；药物科学的发展，为临床工作者提供了更多有效的药物。本书力求反映近年来的最新进展，旨在帮助临床工作者提高对心力衰竭的治疗水平。

本书前两章简要论述心力衰竭的病理生理和无创性诊断。第三至十一章每章介绍一类或一种药物。首先介绍该药物治疗的病理生理基础，然后重点阐述用药原则，治疗作用，疗效等，同时指出一些尚有争论的问题。这种方法既不象药理学，也有别于治疗学，它把病理生理、药理学、治疗学等有关内容融合在一起，目的在于使读者看完一章后，对相应药物对心力衰竭的治疗作用有一个总体认识。最后一章论述心脏舒张功能不全，心脏舒张功能不全近年引起人们的普遍关注，这个概念的提出，加深了人们对心力衰竭病理生理的认识，也提高了对心功能不全的治疗效果。

本书还讨论了一些有关心力衰竭的临床科研方法，如怎样判断药物的疗效，怎样评价药物对预后的影响等一些临床工作者比较关心的问题。

目 录

第 一 章	心力衰竭治疗的病理生理基础.....	(1)
第 二 章	充血性心力衰竭的无创性评价.....	(20)
第 三 章	洋地黄类药物.....	(51)
第 四 章	磷酸二酯酶抑制剂.....	(72)
第 五 章	β -肾上腺素能受体兴奋剂.....	(85)
第 六 章	利尿治疗.....	(99)
第 七 章	硝酸盐类和小动脉扩张剂.....	(124)
第 八 章	硝普钠治疗心力衰竭的基本原理、治疗 作用及其局限性.....	(141)
第 九 章	钙通道阻滞剂在心力衰竭治疗中的应用...	(160)
第 十 章	血管紧张素转换酶抑制剂在心力衰竭 治疗中的应用.....	(175)
第十一章	α 和 β -受体阻滞剂对心力衰竭的治疗 作用.....	(195)
第十二章	左室舒张功能不全.....	(226)

第一章 心力衰竭治疗的病理生理基础

提要

生理与病理生理

心率

心肌收缩性

心肌氧的供/需比值

前负荷

正常

左心室衰竭

右心室衰竭

双心室衰竭

后负荷

左心衰竭的临床类型

充盈压升高、心输出量正常

充盈压正常或降低、心输出量降低

充盈压高、心输出量降低

心力衰竭时的水钠潴留

心房感受器和心力衰竭

临床应用

利尿剂

血管扩张剂

增加心肌收缩力的药物

过去的20年，心脏瓣膜病、先天性心脏病和冠心病的外科治疗取得很大进展，但如图1.1所示，泵衰竭还有其他许多原因。有些属心外原因，如血容量减少，体循环或肺循环高血压、缩窄性心包炎或心包填塞；而有些属心脏本身疾病（如心肌梗塞、心肌病）。一般说来，临床上那些以心肌病变（心肌纤维化或心肌病）为主引起的慢性心力衰竭，是长期药物治疗的主要对象。心肌损伤一般是不可逆的，内科治疗的任务是改善受到永久性损伤的心脏的功能。循环系统包括阻力血管（动脉）、容量血管（小静脉）和心脏，这三部分通过反射机制相互联系，功能上相互依赖（图1.2）。这是

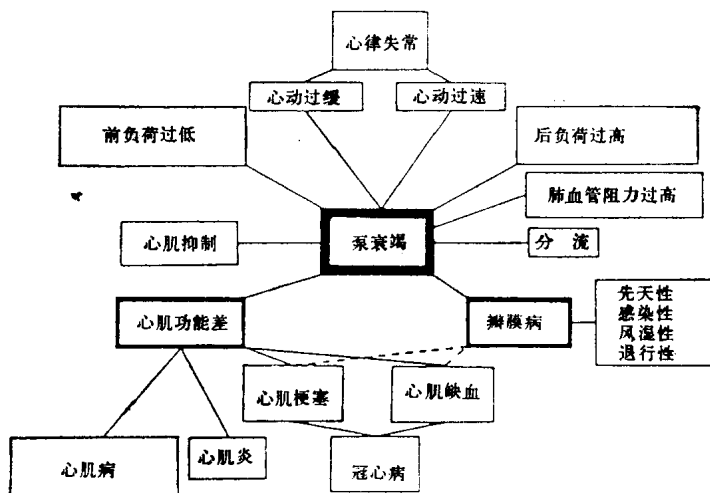


图1.1 心力衰竭的原因

理解用药物控制循环系统阻力和容量血管的张力之所以能改善衰竭心脏的功能的生理基础。

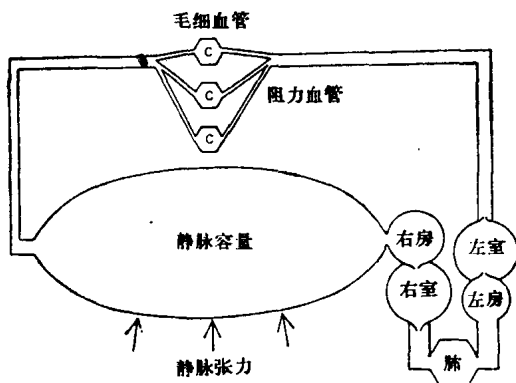


图1.2 静脉张力在决定前负荷方面的重要性

生理与病理生理

无论在正常或心力衰竭的情况下，心输出量主要受下列五个因素的影响：

- (1) 心率；
- (2) 心肌收缩性；
- (3) 心肌氧的供/需比值；
- (4) 前负荷；
- (5) 后负荷。

1. 心率

心率受交感和副交感神经张力控制，前者能使心率加快，后者能使心率减慢，也受循环血液中儿茶酚胺的正性变时性影响。对于正常人，单纯心率增加（例如心房起搏），

心输出量增加很少。这是因为心动过速时，心室舒张充盈期缩短，前负荷减轻，每搏输出量下降。在心力衰竭时，尽管充盈压（前负荷）变化很大，对心输出量的影响却相当小，此时心输出量很大程度上取决于心率。在正常和心力衰竭两种情况下，心动过速对心肌氧供需平衡均有不良影响。

2. 心肌收缩性

心肌收缩性定义为不依赖于心率（Bowditch效应或称阶梯效应）、前负荷（Frank-Starling效应）和后负荷（Anrep效应）变化的可变的心肌收缩力。尽管心肌的收缩性怎样测量，甚至能否测量尚未取得一致意见，但多数学者认为，对于完整的个体，交感神经张力增加，循环血液中儿茶酚胺浓度升高和强心甙能使心肌收缩性增强；而刺激迷走神经、应用 β -肾上腺素能受体阻滞剂能使心肌收缩性减弱。值得注意的是，心肌收缩性的增加的同时心肌需氧量增加，这对于冠心病病人极为重要。

3. 心肌氧供/需比值

心内膜下心肌最易受到缺血性损伤。心壁组织的压力梯度是接近左室腔的深层肌肉压力最大，这意味着心内膜下的心肌只有在舒张期心肌内压力低于冠状动脉灌注压时才有血液灌注。由于休息和运动时，流经每克心肌的血流量大致相同，深层心肌的血流阻力必须低于浅表的心肌，心内膜下心肌舒张期接受的血液才能和整个心动周期中浅表心肌接受的血液一样多。在心肌需氧量大于冠状动脉血流所能携带的氧量时，心内膜下的血管最先发生最大程度的舒张，由于缺乏进一步的代偿机制，供氧和需氧进一步失调就会引起心内膜下缺血。实验动物心内膜下和心外膜下每克心肌血流量的比

值可以根据舒张压/时间指数 (DPTI, 即冠状动脉舒张压与左室舒张压之间的面积) 与收缩压/时间指数 (SPTI, 即左室收缩压曲线下的面积) 的比值来估计。

如果DPTI/SPTI比值小于0.4, 心内膜下将灌注不足。当血管最大舒张时, DPTI反映血流量, DPTI 与动脉血氧含量的乘积即反映供氧量。由于舒张期深层肌肉内压力可为20~30mmHg, 用DPTI可能会过高地估计冠状动脉床两端的实际平均压降。根据心肌张力上升的最大速度估计心肌需氧量最为合适, 但一般难以常规测定。虽然用左室收缩压峰值估计心肌需氧量不算太好, 却优于SPTI, 这两种方法都没有考虑室壁张力 (由于没有测左室容量和内径) 和收缩性的变化。DPTI/SPTI比值大于0.4时, 如果在最大舒张状态下冠状血管阻力仍高, 仍会导致心内膜下心肌缺血。心肌水肿、肥厚、冠心病和血液粘度增加均增加冠状血管阻力。因此, 从冠状动脉正常的动物身上得到的结果用于人时必须格外小心。对于正常心脏, 保证心内膜下足够灌注所要求的供氧/耗氧最小比值 ($\text{CaO}_2 \times \text{DPTI/SPTI}$) 大约为8; 对于有病变的心脏 (如冠心病、心肌肥厚、心肌水肿、过度的正性肌力驱动或急性心室扩张), 此比值至少应为16。这种方法有一定的预测价值。

4. 前负荷

前负荷定义为舒张末期心肌纤维的长度。对于完整的心脏, 前负荷等同于舒张末期心室的容量。前负荷取决于心室顺应性和心室舒张末压的相互作用。有证据表明: 心肌纤维化和心肌缺血时, 心室顺应性降低, 欲达到相同的容积就需要较高的压力。心室舒张末压主要受循环血量和静脉张力的影

响。心力衰竭时由于交感神经兴奋性增加，双臂和内脏血管床的静脉张力增加，并使水、钠潴留，如图1.3所示。体液潴留和静脉张力升高共同使前负荷增加，以使心输出量维持在一定水平，但却导致呼吸困难、水肿。用充盈压(舒张末压)与左、右心室输出量(每搏输出量、每搏指数或心指数)的关系曲线，可以把前负荷对心功能的影响很好地表达出来。充盈压与心输出量之间的关系可以有四种情况：

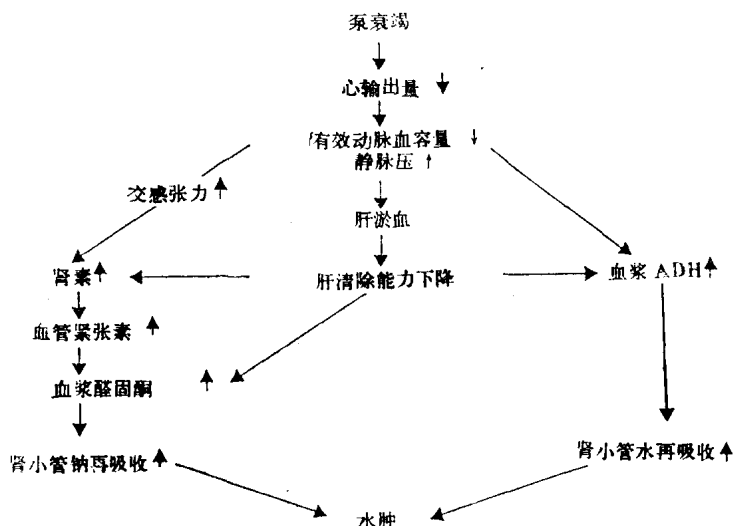


图1.3 心力衰竭时水钠潴留的机制

正常 (图1.4a)

正常右心房压力(右室充盈压)为1 mmHg时，右心室输出量为3 L/min/m²。为了维持肺循环与体循环每搏输出量的持续平衡，左室输出量也必须是3 L/min/m²，为此左房压(左室充盈压)需达6 mmHg。由于右室和左室曲线实际上

是平行的，右房压的升高或降低将引起左房压的相应变化。应当注意，如果输液过量（当右房压升高到20mmHg，左房压可达30mmHg，心输出量达7L/min/m²时）仍有可能发生肺水肿。

左心室衰竭（图1.4b）

在右房压还是1mmHg，右心输出量仍为3L/min/m²情况下，由于左心室衰竭，心功能曲线低平，为维持心输出量3L/min/m²，就需要左房压为30mmHg。这个压力已超过血浆胶体渗透压（正常血浆胶体渗透压约为24mmHg），引起肺水肿。由于右室和左室功能曲线的斜率不同，欲使左房压从30mmHg降到15mmHg，消除肺水肿，只需右房压稍微变化，从1mmHg降至-1mmHg，使心输出量从3L/min/m²降至2.8L/min/m²即可。急性左心衰的传统治疗方法（吗啡、氨茶碱、利尿剂、少量静脉放血、肢体绑压止血带、神经节阻滞剂），或者是通过降低静脉张力，或者是通过减少循环血容量而起作用。

右室衰竭（图1.4c）

右室衰竭常发生于大块肺栓塞。由于后负荷突然极度增加，引起右室衰竭。只有右房压为15mmHg时方能维持正常的心输出量（2.5L/min/m²）。若右房压力降到正常（5mmHg），心输出量将显著下降为1.6L/min/m²，左房压也从3-4mmHg降至-1mmHg。因此，血管扩张剂或血容量减少能使病情加重。相反，需要采取积极措施，通过输血浆或右旋糖酐，使右房压维持在所需的高水平，以及采用强心措施改善右室功能。

双心室衰竭（图1.4d）

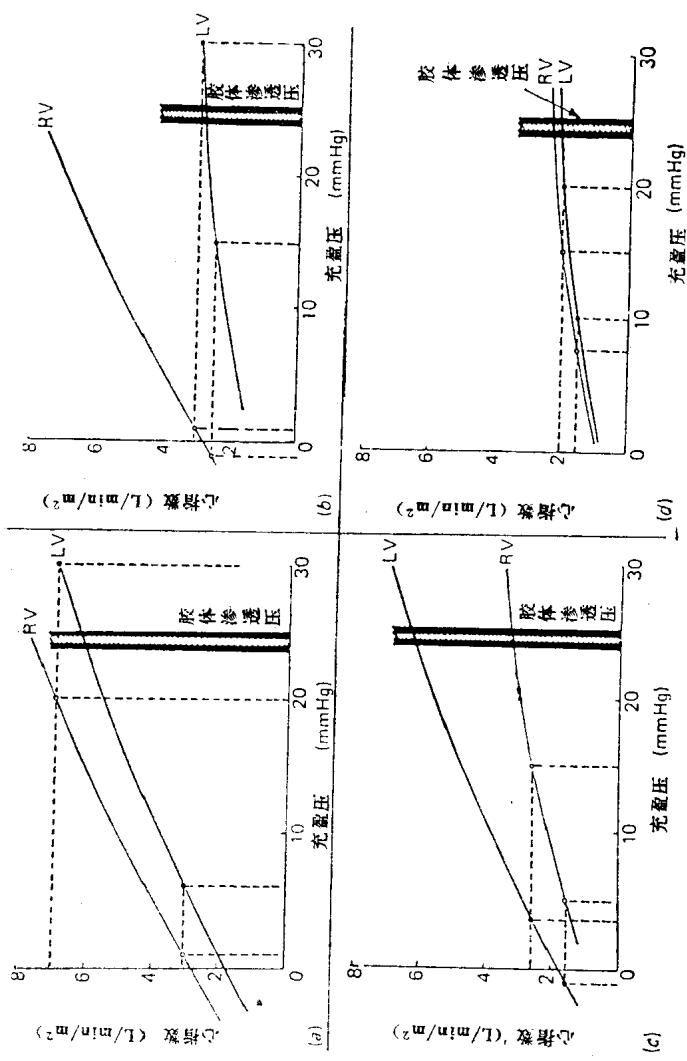


图1.4 充盈压与心指数的关系
 (a) 正常心脏 (b) 左心室衰竭 (c) 右心室衰竭 (d) 双心室衰竭

这种情况下，左、右心室功能曲线相互靠近、低平，且相互平行。由于静脉张力和循环血容量增加对左、右心房的影响相同（右房压从7.5mmHg升到15mmHg时，左房压从10mmHg升到20mmHg），故病人不会发生肺水肿，而仅引起心输出量的微小变化（从1.5L/min/m²升到2L/min/m²）。临床上见于心肺分流和广泛下壁心肌梗塞患者（左室梗塞合并右室梗塞）。

5. 后负荷

后负荷是心室为了排血而产生的室壁张力，即射血期的室壁张力。室壁张力与压力间的关系由 Laplace 定律表示。Laplace定律的最简单形式（假定心室为抽象的扁球体）由公式 $P = 2T/R$ 表达。式中 P 是球内压力， R 为半径， T 为球壁的张力。如果心室扩张，内径增加1倍，在室壁张力不变的情况下，压力减小1/2；如果压力不变，室壁张力（后负荷）必将增加1倍。因为左心室并不是一个球体，室壁厚度有限，如果内径增加1倍，压力将下降 $2/3 \sim 3/4$ 。扩大的心脏为了产生相同的压力，室壁张力就要增加，结果导致心肌需氧量增加。正常心脏收缩时排出的血量至少占舒张末期心室容量的50%。收缩期内径的变化很大，内径减小与心腔内压力的增加相抵，以致室壁张力并不是长时间维持在峰值，而是在射血早期就下降。左室扩张、射血分数下降意味着较高的室壁张力需要维持较长时间，以保证相同的射血量。室壁张力的另一个决定因素是左室收缩压，其主要由主动脉输入阻抗决定。主动脉输入阻抗的定义为主动脉压的变化率与相应的主动脉血流的瞬时关系，主要由外周血管阻力（小动脉的截面积，由受交感神经控制的血管平滑肌张力决

定) 决定。大动脉的顺应性、血液粘度和动脉血容量对其影响较小。

有些研究证明, 心衰时主动脉输入阻抗增加, 可能是由于动脉壁内钠离子增加、交感神经兴奋及血浆儿茶酚胺浓度升高所致的小动脉平滑肌张力增加, 后者更为重要。对于正常心脏, 如果后负荷突然增加(图1.5a), 舒张末期心室容量和压力先增加, 继而降低到正常; 而心指数先下降, 然后回升到正常。在相同舒张末期容量和压力的情况下, 心脏做功稳定在较高水平(LVMWI即左室每分做功指数, 从 $5.12\text{kg}/\text{min}/\text{m}^2$ 升高到 $6.6\text{kg}/\text{min}/\text{m}^2$), 以充盈压对心脏做功图所示的心功能曲线向上移位, 而以充盈压对心输出量作图所示的心功能曲线无明显改变(图1.5a上图), 这反映随着后负荷增加, 心肌收缩性相应增加。这种效应与交感神经张力以及其他反射机制无关。心力衰竭时, 如果后负荷突然增加, 衰竭的左心室扩张(图1.5b), 左室充盈压升高(从 15mmHg 升高到 25mmHg)。后负荷增加, 衰竭的心室不能相应增加其收缩性, 只能通过Frank-Starling 机制增加心室做功(从 $3.14\text{kg}/\text{min}/\text{m}^2$ 增加到 $3.79\text{kg}/\text{min}/\text{m}^2$), 结果左室舒张末期容量和压力均增加(左室舒张末压从 15mmHg 增加到 25mmHg), 在以充盈压对心脏做功作图所示的心功能曲线上, 充盈压与左室每分做功指数的交点右移(图1.5b左上)。充盈压增加时心指数不变, 因此后负荷增加使得以充盈压对心输出量作图所示的心功能曲线压低。严重左心衰竭时, 因为以充盈压对心输出量作图所示的心功能曲线低平(图1.5c), 甚至不能通过扩张心室、升高充盈压来增加心室做功。即使左室舒张末压从 20mmHg 升高到 30mmHg , 左室每分做功指数

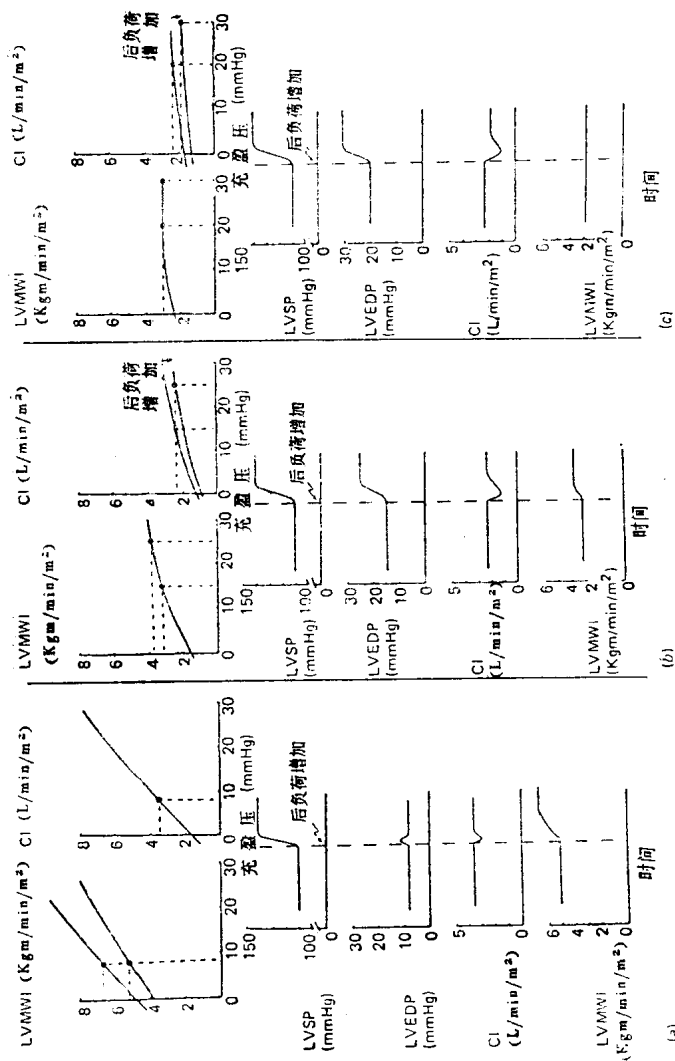


图1.5 后负荷增加的效应

(a) 正常心脏 (b) 左室衰竭 (c) 严重左室衰竭
LVMI, 每分钟做功指数; CI, 心指数; LVSP, 左室收缩压; LVEDP, 左室舒张末压。

(LVMWI) 仍维持在 $2.97\text{kg}/\text{min}/\text{m}^2$ 不变。左心室收缩压的升高 (从 110mmHg 升高到 140mmHg) 只有通过减少射血做功来实现, 因而心脏指数从 $2.3\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ 降至 $1.88\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ 。后负荷的增加使以充盈压对心输出量作图的心功能曲线压低 (图1.5c右上)。因此可以看出左心衰竭时后负荷减低可以有相反的作用。而且有人证明, 心力衰竭时后负荷显著增加, 远大于正常, 如果减轻后负荷, 以充盈压对心输出量作图所示的心功能曲线向左上移位, 将使心输出量增加, 充盈压下降。

左心衰竭的临床类型

左心衰竭有三种类型 (图1.7) :

1. 充盈压升高、心输出量正常 (图1.6a)

病人主要表现为呼吸困难和肺水肿, 迫切需要适当使用利尿剂, 必要时使用硝酸盐类降低前负荷, 降低充盈压, 这将使以心指数对充盈压作图的心功能曲线从 A 点移到 B 点。注意过度利尿会减少心输出量, 使心功能曲线移到 C 点, 这是不适当的, 应当避免。治疗目标应是把左室充盈压控制在 $12-15\text{mmHg}$ 。

2. 充盈压正常或降低、心输出量降低 (图1.6b)

这种情况常见于过度利尿病人。病人主要表现为心输出量低引起的困倦, 而无呼吸困难。治疗的第一步或是停用利尿药, 或积极输液, 恢复血容量, 使以心输出量对充盈压作图的心功能曲线从 A 点移到 B 点。但这样常不足以使病人的心输出量恢复到正常水平, 因此有必要减轻后负荷, 补充血容量 (E 点)。应用只扩张小动脉, 不扩张静脉的血管扩