




第二十三章

治疗充血性心力衰竭药


Drugs Used in Congestive Heart Failure

吉林大学基础医学院药理学系

石 卓



充血性心力衰竭（**congestive heart failure, CHF**）或称慢性心功能不全（**chronic cardiac insufficiency**），是指在适度的静脉回心血量下，心输出量的绝对或相对减少，不能满足机体组织需要的一种病理生理状态。



NYHA心功能分级：

I 级：日常活动无心力衰竭症状

II 级：日常活动出现心力衰竭症状

III级：低于日常活动出现心力衰竭症状

IV级：在休息时出现心力衰竭

CHF时心功能的改变

心肌结构变化

CHF时交感神经系统的变化

肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone-systems, RAAS) 激活

其他内源性血管活性物质的变化

心肌 β 肾上腺素受体与其信号转导的变化

CHF时心功能的改变

心肌收缩性减弱，左室射血分数（**left ventricular ejection fractions, LVEF**）低于**45%**

心率加快

前负荷增加，左室舒张末压或肺毛细血管楔压明显升高，并导致肺循环及体循环淤血。

后负荷增加，心输出量进一步减少，心脏负担加重。

心肌耗氧增加

收缩功能或舒张功能障碍



心肌结构

血管紧张素、去甲肾上腺素、内皮素等有促进作用

律包内

度上升等

1. 心肌细胞肥大及凋亡

2. 机械性、神经递质性及内分泌性 cellular

matrix,ECM) 成分增多, 堆积, 胶原量增加而胶原网遭破坏, 心肌组织纤维化。

3. 心肌肥厚与重构 (remodeling) 是指各种CHF发病过程中, 心脏形态结构多种病理变化的总和。

CHF时交感神经系统的变化

反射性交感神经活性增高

在CHF早期具有一定的代偿作用。

高浓度去甲肾上腺素的长期作用使心肌后负荷及耗氧量增加，引起心肌肥厚、心律失常及猝死，并能直接导致心肌细胞坏死，使病情进一步恶化。



肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone-systems, RAAS) 激活

血管紧张素生成增多，使心脏及外周的血管收缩，心脏射血阻力增加，心肌缺血缺氧严重，易诱发心律失常；并促进心肌、血管平滑肌增生。

醛固酮增高引起水钠潴留，增加心脏的前负荷，促进心肌纤维化。

RAAS激活与交感神经共同作用导致心肌及血管增生肥大性改变，即心肌及血管重构 (remodeling)。



CHF时其他内源性血管活性物质的变化

精氨酸升压素(Argininvasopressin, AVP)

内皮肽(endothelin, ET)

肿瘤坏死因子 (TNF- α)

心房钠尿肽 (ANP)

内皮细胞舒血管因子 (EDRF, NO)



心肌 β 肾上腺素受体与其信号转导的变化

严重CHF时， β_1 受体密度下降，与Gs蛋白脱偶联并减敏。



治疗CHF药物的发展

1785年首次应用强心苷治疗水肿，1920年发展为治疗CHF的主要药物

20世纪50—80年代—纠正血液动力学异常

1990—2000年—修复衰竭心肌的生物学性质

2001—？ —逆转心肌异常

治疗CHF的药物分类

1. 血管紧张素转化酶抑制剂及血管紧张素受体拮抗药 卡托普利、依那普利及氯沙坦等
 2. 利尿药 氢氯噻嗪、呋噻米、螺内酯等
 3. β 受体阻断药 卡维地洛、美托洛尔
 4. 强心苷类 地高辛
-

其他治疗CHF的药物

(1) 钙通道阻滞药 氨氯地平

(2) 非苷类正性肌力药

儿茶酚胺类 扎莫特罗、多巴酚丁胺

磷酸二酯酶抑制药 米力农、维司力农

(3) 血管扩张药 硝酸甘油、肼屈嗪、硝普钠、哌唑嗪等。

第一节

血管紧张素 I 转化酶抑制药及相关受体拮抗药

血管紧张素 I 转化酶抑制药 (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, **ACEI**)

卡托普利 (captopril)

依那普利 (enalapril)

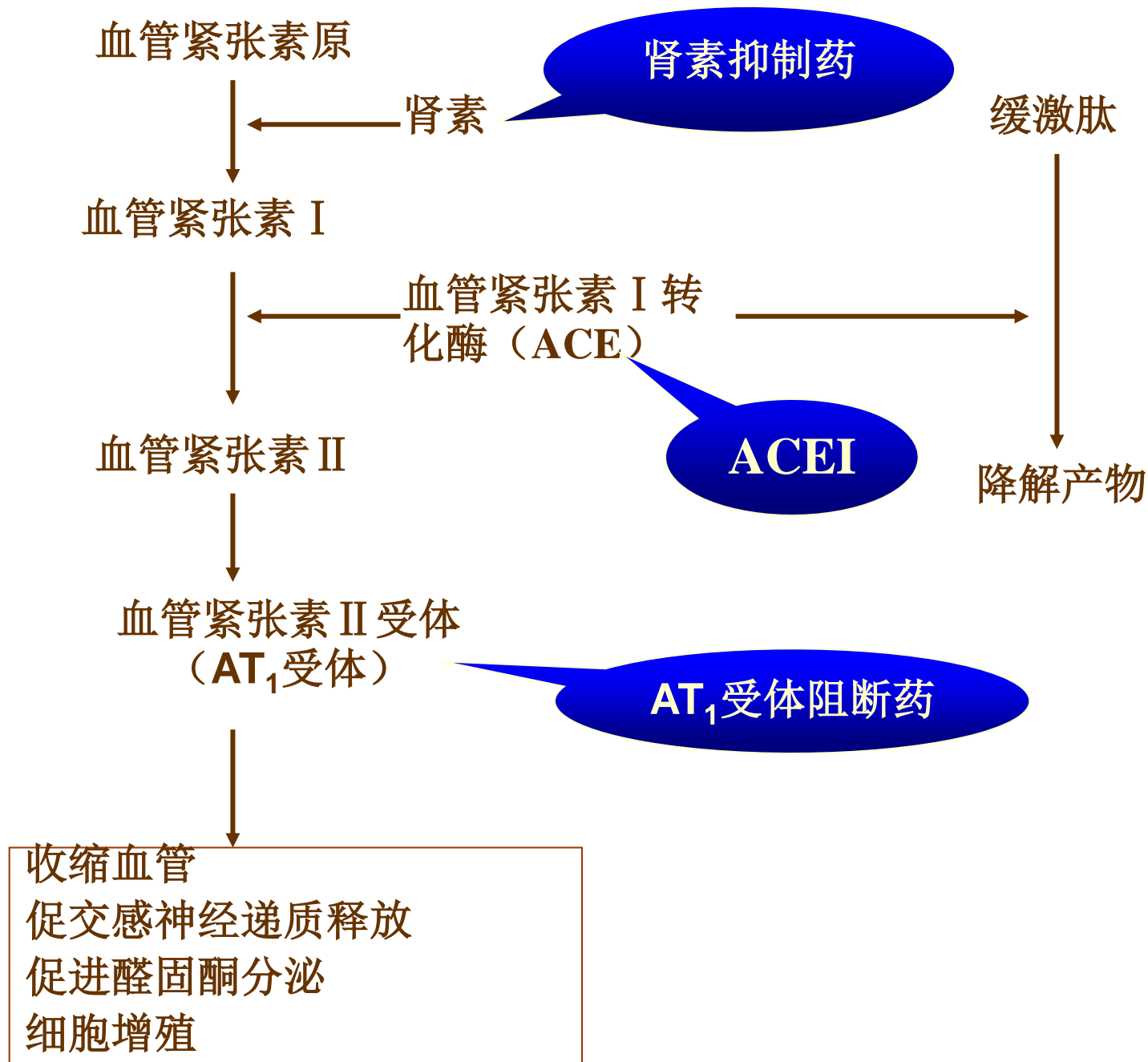
培哚普利 (perindopril)

血管紧张素 II 受体阻断药 (Angiotensin II Receptor Blockers, **ARB**)

氯沙坦 (losartan)

伊贝沙坦 (irbesartan)

缬沙坦 (valsartan)



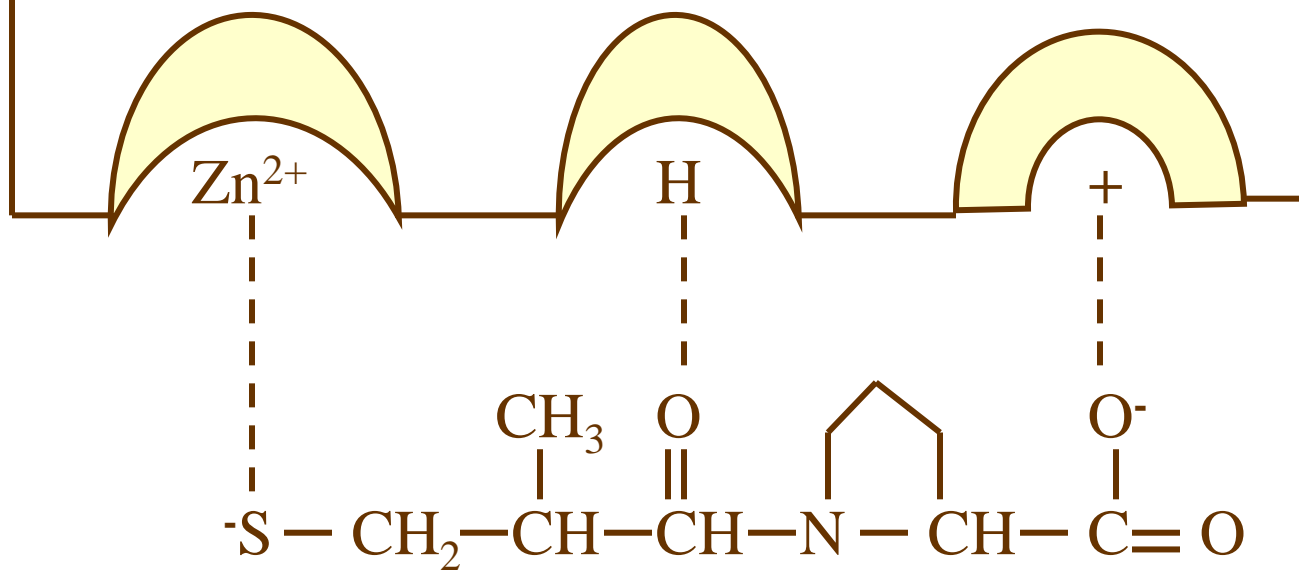
一、血管紧张素 I 转化酶抑制药

卡托普利 (captopril)

【药理作用】

1. 抑制ACE的活性
 2. 改善血流动力学
 3. 抑制心肌及血管的增生肥厚
-

血管紧张素 I 转化酶



1. 抑制ACE的活性

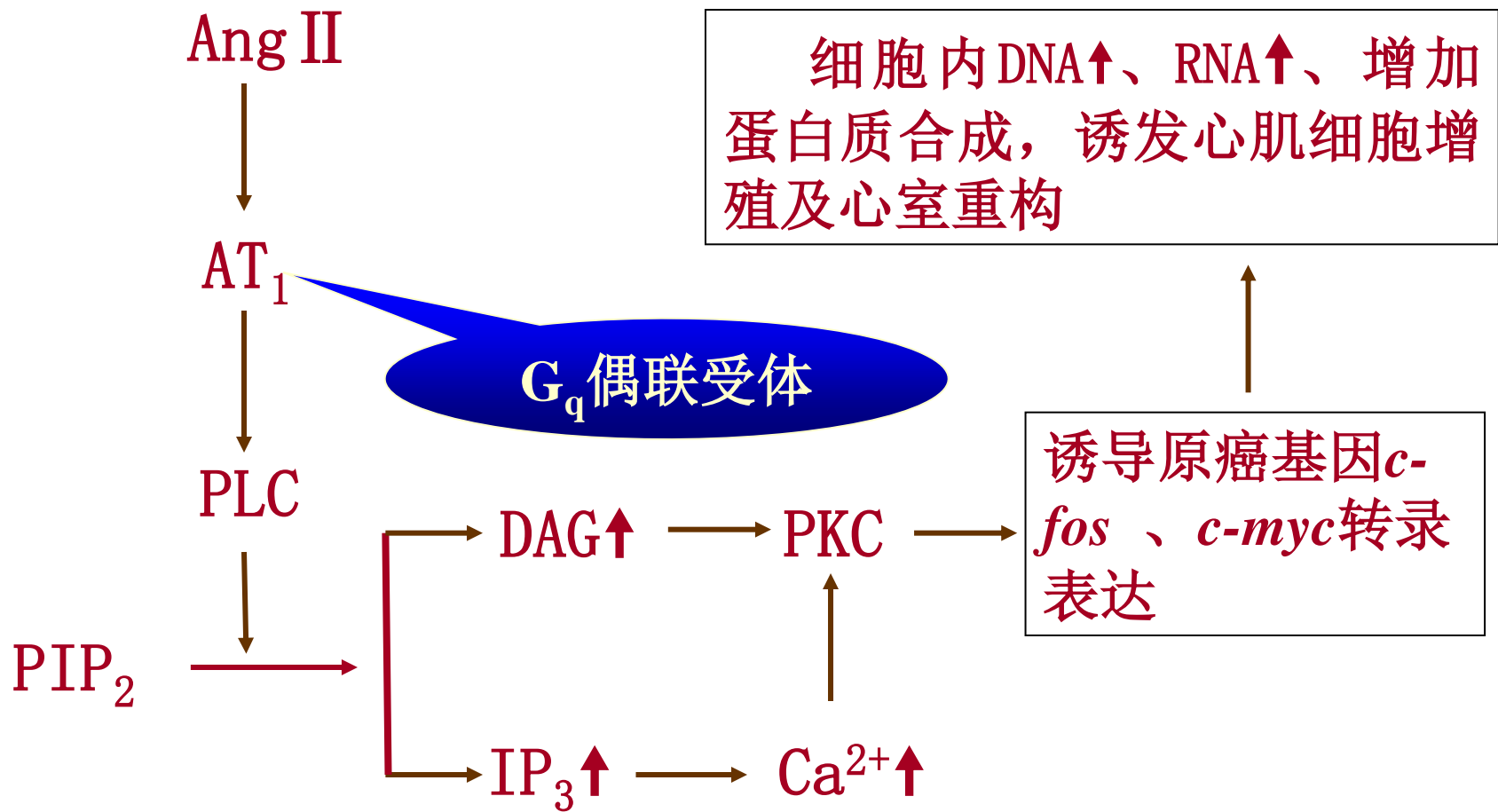
- (1) Ang II ↓，直接或间接抑制交感活性。
 - (2) 缓激肽降解减少，促进NO的释放。
 - (3) 醛固酮释放减少，减轻水钠潴留，并抑制心肌纤维化。
-

2.改善血流动力学

- (1)降低外周血管阻力
 - (2)扩张冠状动脉，改善心功能
 - (3)增加肾血流和肾小球滤过率
-

3.抑制心肌及血管的肥厚及重构

抑制Ang II 的生成，抑制AT₁介导的致肥厚、促生长及相关原癌基因的表达。增加缓激肽含量及减少醛固酮的分泌均有助于心肌肥厚及重构的逆转作用。



【临床应用】

大规模多中心随机双盲临床研究证明，**ACE**抑制药既能消除或缓解**CHF**症状，提高运动耐力，改进生活质量，又能防止和逆转心肌肥厚，降低病死率。

【不良反应】

首剂现象

高血钾

咳嗽

ACE抑制剂增敏胰岛素受体, 降低血糖

舒张出球小动脉, 降低肾灌注压

二、血管紧张素II受体（ AT_1 ）拮抗药

氯沙坦（losartan）

【药理作用】

拮抗Ang II对心血管系统的作用，产生：

- （1）逆转心肌肥厚、心室重构及心肌纤维化。
 - （2）血管张力下降，改善血流动力学，减轻心脏的后负荷。
 - （3）醛固酮分泌减少，避免水钠潴留及钾、镁的丢失。
-

【临床应用】

高血压

CHF

适用于血浆肾素活性提高、Ang II 增多所导致血管壁和心肌肥厚及纤维化的CHF。

第二节 利尿药和血管扩张药

一、利尿药(diuretics)

1. 促进钠、水排泄
 2. 降低心脏后负荷
 3. 防止心肌重构
-

【临床应用】

适用于轻、中、重度心功能不全的患者，尤其是左、右心室充盈量偏高、伴有水肿或有明显的充血和淤血的患者。

对于轻度体液潴留而肾功能正常尤其是伴有高血压的CHF患者可选用氢氯噻嗪。

【临床应用】

呋塞米 (furosemide) 对严重的CHF有明显的体液潴留，尤其是急性左心功能不全、肾小球滤过率低下少于每分钟30ml时，**利尿药抵抗 (diuretics resistance)** 时静脉滴注。

螺内酯 (spironolactone) 与其他排钾利尿药合用增强利尿作用，并保持体内 K^+ 的平衡。

利尿药在心力衰竭治疗中起关键作用

- (1) 利尿药能更快地缓解心力衰竭症状，使肺水肿和外周水肿在数小时或数天内消退。
 - (2) 利尿药是惟一能够最充分控制心力衰竭液体潴留的药物。
-

不良反应

1. 电解质丢失
2. 神经内分泌激活

长期激活则会促进疾病的发展。因而，利尿药应与**ACE**抑制剂以及 β 受体阻滞药联合应用。

3. 低血压和氮质血症
-

第三节 β 受体阻滞药

β -Adrenergic Receptor Antagonists

卡维地洛 (carvedilol)

美托洛尔 (metoprolol)

拉贝洛尔 (labetalol)

比索洛尔 (bisoprolol)

【药理作用】

1. 抑制交感神经兴奋
 2. 上调心肌的 β 受体，改善 β 受体对儿茶酚胺的敏感性
 3. 抑制RAAS激活，从而减轻心脏的前、后负荷，减慢心率，减少心肌的耗氧量，从而改善心室舒张功能及CHF时的血流动力学状况，改善心肌缺氧。
 4. 抗心律失常与抗心肌缺血作用
-

【临床应用】

基础病因为扩张型心肌病的 II ~ III **CHF** 为最佳临床适应证。

宜与利尿药、**ACEI**及地高辛合用。

第四节 强心苷类 (Cardiac Glycosides)

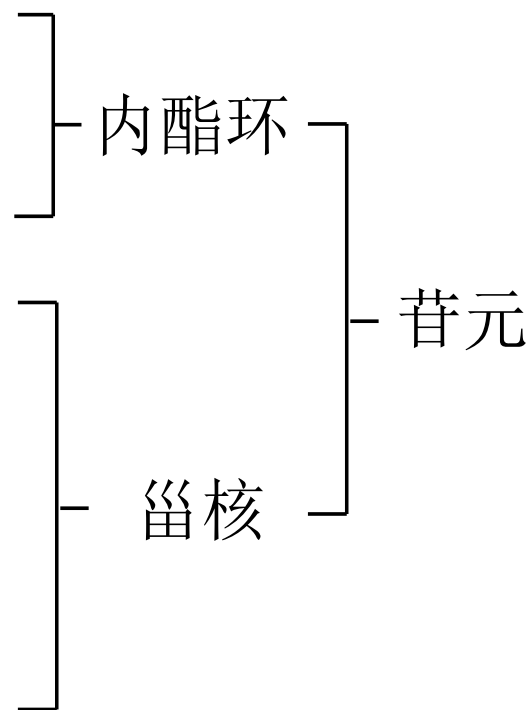
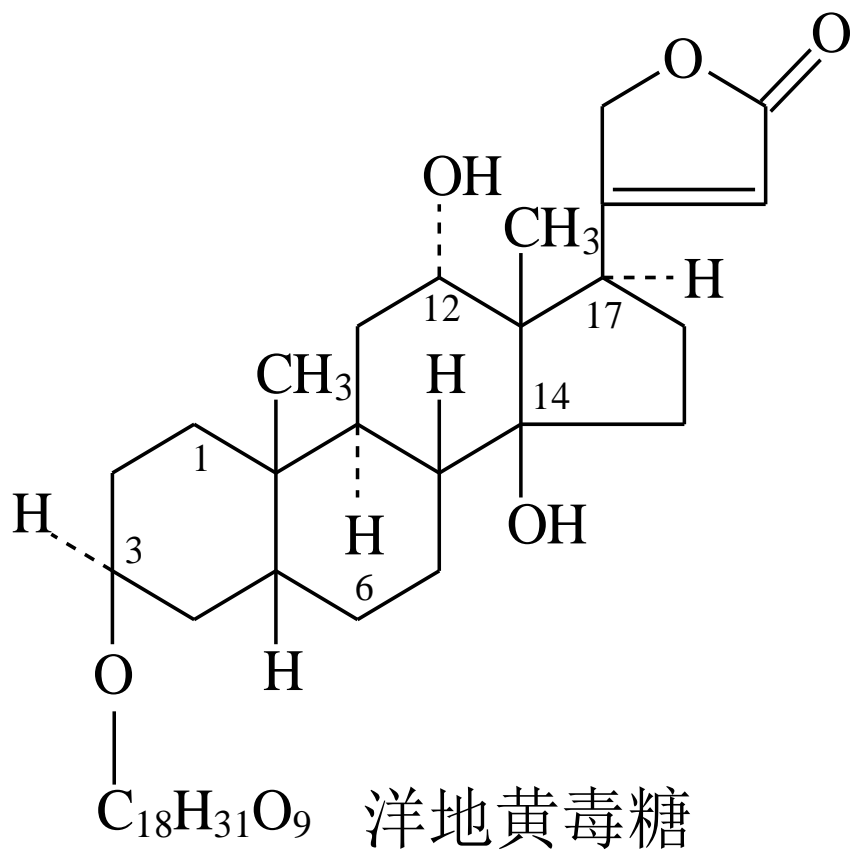
地高辛 (**digoxin**)

洋地黄毒苷 (**digitoxin**)

毛花苷丙 (**lanatoside C**)

毒毛花苷**K** (**strophanthin K**)

地高辛 (digoxin)



[药理作用]

正性肌力作用
负性频率作用
负性传导作用
对心肌耗氧量的影响
对心肌电生理特性的影响

(一) 对心脏的选择作用

(二) 对自主神经的作用

(三) 对神经内分泌的影响

(四) 对血管的作用

(五) 对肾的作用

（一）对心脏的选择

1.正性肌力作用（posit

对心脏具有直接的收缩力，即正性肌力作用

左室内压最大上升

心肌最大缩短速度 V_{\max} 加快

增加心输出量

正性肌力作用的特点：

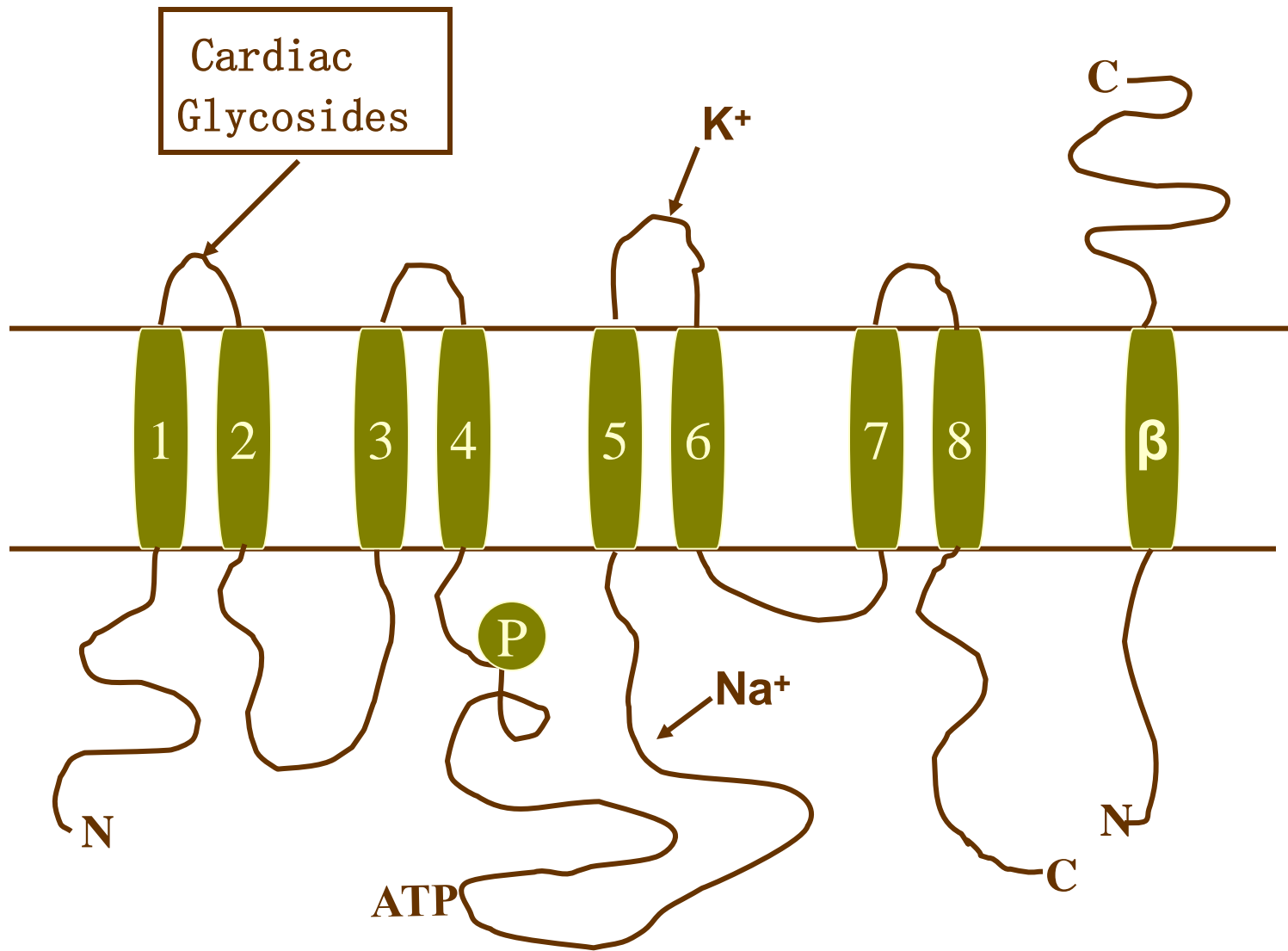
①心肌收缩敏捷，舒张期相对延长

②加强心肌收缩力的同时，耗氧量并不增加

③增加心排出量

【正性肌力作用机制】

地高辛选择性与心肌细胞膜上 **$\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATP**酶结合并抑制其活性，能增加兴奋时心肌细胞内 Ca^{2+} ，这是地高辛正性肌力作用的基础。

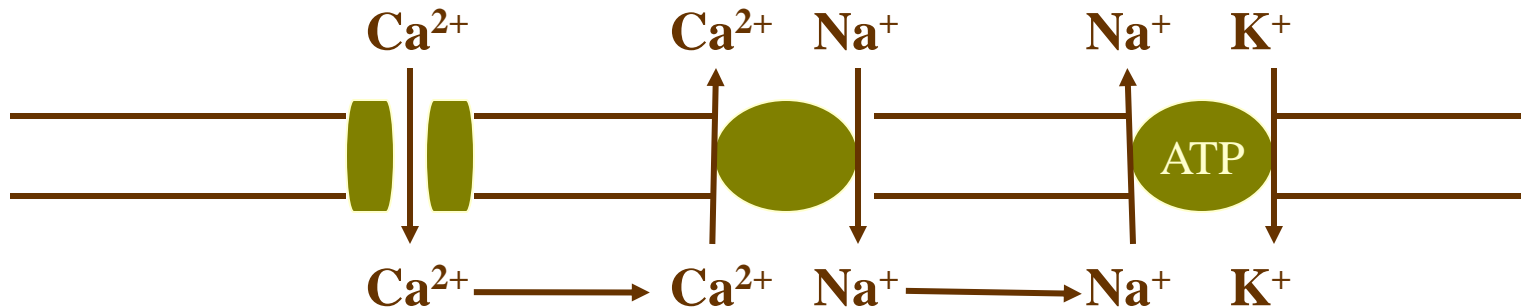


$\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ ATPase}$ α 亚单位的结构及强心苷作用点(模式图)

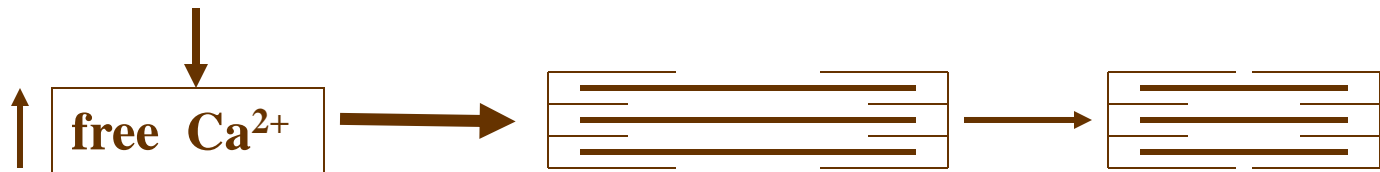
**Voltage-sensitive
slow Ca^{2+} channel**

**$\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$
Exchange**

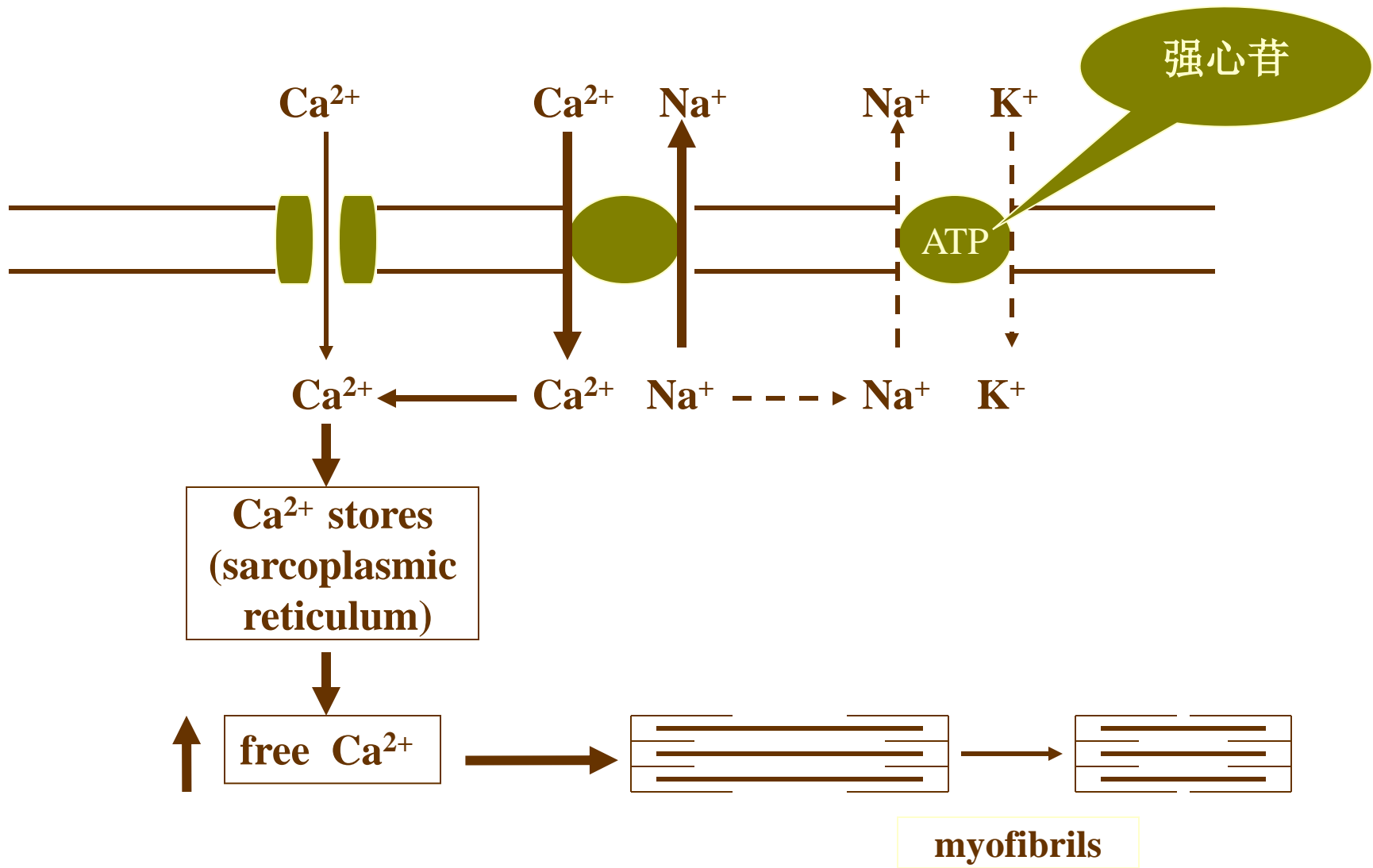
**Na^+ / K^+
ATPase**



**Ca^{2+} stores
(sarcoplasmic
reticulum)**



myofibrils



治疗量地高辛抑制 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATP}$ 酶活性约20%，使细胞内 Na^+ 增多，激活 $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ 交换机制，其结果使细胞内 Ca^{2+} 增加，进“以钙释钙”的过程。在地高辛作用下，心肌细胞内可利用的 Ca^{2+} 增加，使心肌收缩力加强。

2. 负性频率作用

负性频率作用（negative chronotropic action）使因CHF时加快的心率减慢。这一作用继发于正性肌力作用。

3.负性传导作用

由于增强心肌收缩力，心输出量增加，反射性兴奋迷走神经，在房室结强心苷可因迷走神经兴奋而减慢 Ca^{2+} 内流，使传导减慢，在心电图上表现为P-R间期延长。大剂量时可因直接作用而减慢房室和浦肯野纤维的传导速度。

4.对心肌耗氧量的影响

增强心肌收缩力

耗氧量↑

心室容积缩小，室壁张力下降

耗氧量↓

负性频率作用

耗氧量↓

心肌总耗氧量并不增加，这是地高辛区别于儿茶酚胺类药物的显著特点。

5.对心肌电生理特性的影响

电生理特性	窦房结	心房	房室结	浦肯野纤维
自律性	↓			↑
传导性			↓	
有效不应期		↓		↓

6.对心电图的影响

P-R间期延长——传导速度减慢

Q-T间期缩短——浦肯野纤维和心室肌动作电位时程缩短

P-P间期延长——心率减慢

T波低平或倒置，**S-T**段呈鱼钩状，动作电位2相缩短有关

(二)对自主神经的作用

1.直接增强迷走神经的活性

敏化窦弓及心内压力感受器

兴奋迷走中枢增强迷走神经传出冲动

增强心肌对乙酰胆碱的敏感性



2.抑制交感神经活性

正性肌力作用所继发

直接抑制交感神经





3.中毒剂量的强心苷对神经内分泌的作用 是增强交感神经的活性

强心苷中毒引起的快速型心律失常与其增强交感神经中枢的活动有关。



（三）对神经内分泌的影响：

CHF 的发生与发展和神经激素失调（neurohormonal disorders）具有重要关系。地高辛抑制肾素-血管紧张素系统（RAS），降低血浆肾素的活性，进而减少血管紧张素 II 及醛固酮的分泌，产生心脏保护作用。强心苷能促进心钠肽（ANP）的分泌，恢复ANP受体的敏感性，从而对抗RAS而产生利尿作用。

(四)对血管的作用

强心苷收缩血管平滑肌，使下肢血管、肠系膜血管及冠状血管收缩，使外周阻力增加，局部血流减少。

CHF时，强心苷直接或间接抑制交感神经活性，超过强心苷的缩血管效应，使外周阻力有所下降，局部血流增加。

（五）对肾脏作用

- 心输出量增多，产生间接利尿作用
- 抑制肾小管细胞 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶，产生直接利尿作用

【体内过程】

1. 吸收
2. 分布
3. 代谢
4. 排泄 地高辛以原型从肾排出，占60%~90%，肾功能不全者易中毒。
 $t_{1/2}$ 为36h。

[临床应用]

1. 治疗CHF

用于各种原因所致收缩功能障碍的心功能不全。对伴有心房颤动和心室率快的CHF疗效最好；对高血压、瓣膜病、先天性心脏病所致低排血量的CHF疗效良好。

2. 抗心律失常

(1)心房颤动:

心房率 (400~600次/分)

心室率 (100~200次/分)

地高辛抑制房室传导, 使较多的冲动不能穿透房室结到达心室而隐匿在房室结中, 减慢心室率。地高辛是降低房颤心室率的首选药物。

(2)心房扑动:


心房率250~360次/分

地高辛缩短心房的有效不应期,使心房扑动转为颤动,继之减慢心室率,是治疗心房扑动的常用药物。



(3)阵发性室上性心动过速：

通过提高迷走神经活性而终止，在采用压迫颈动脉窦等方法无效时，用地高辛。



【不良反应】

1. 胃肠道反应
2. 中枢神经系统反应

眩晕、头痛、失眠、疲倦及谵妄等症状。
定向障碍、黄视、绿视及视力减退等症状。视觉障碍属中毒先兆，是停药指征之一。

3. 心脏反应

①快速型心律失常：室性期前收缩、二联律，出现较早而常见（33%），是停药的指征之一。也可出现房性、房室结性、室性心动过速，甚至发生室颤。

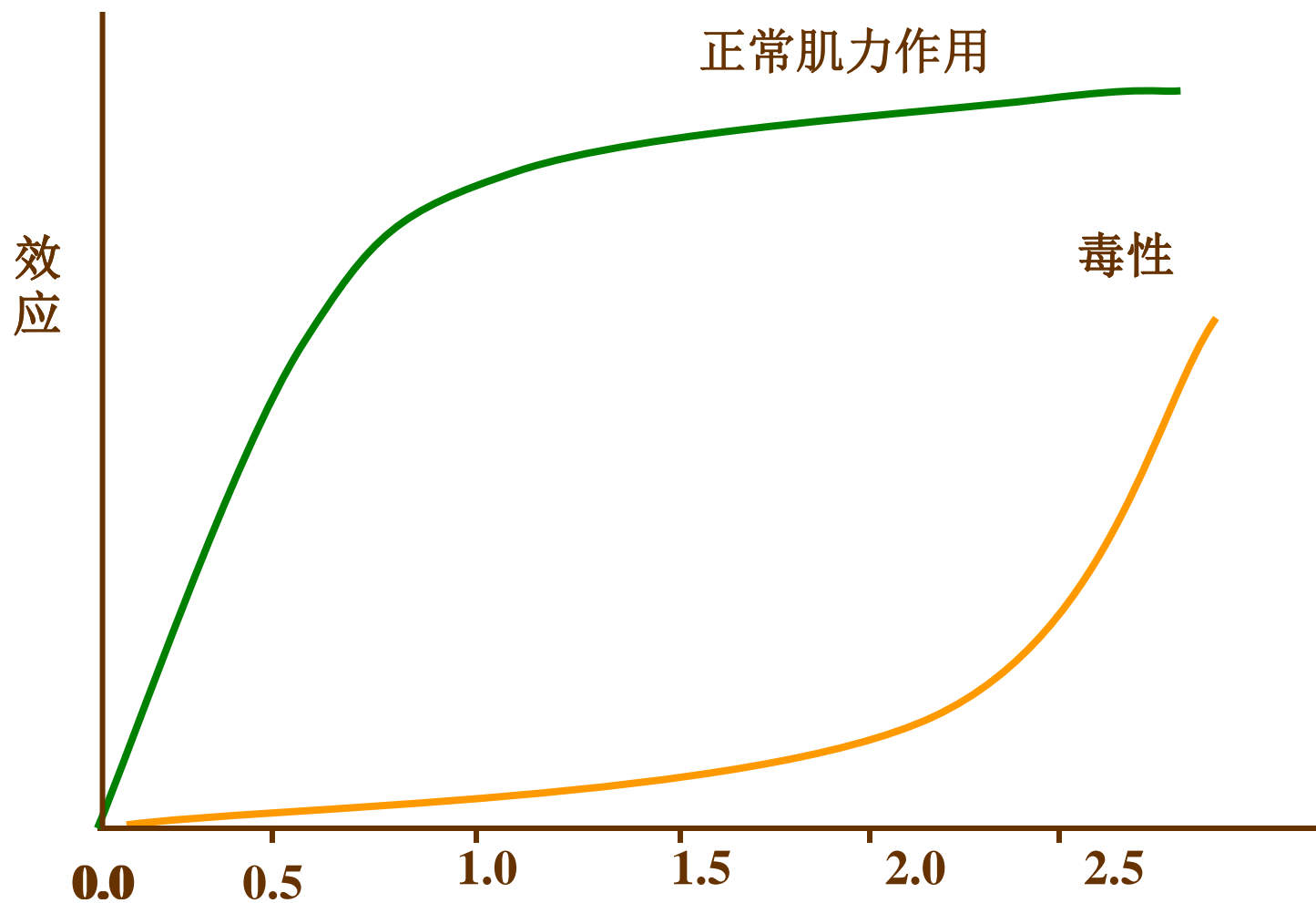
②房室传导阻滞

③窦性心动过缓：降低窦房结的自律性，心率低于60次/分，亦属中毒先兆，是停药指征之一。

影响心肌对强心苷敏感性的因素：

- 低血钾、低血镁、高血钙
- 心肌缺血缺氧
- 年龄
- 合并用药

奎尼丁、排钾利尿药、维拉帕米、拟
肾上腺素药



地高辛血药浓度与作用之间的关系

【中毒的防治】

(1) 快速型心律失常

停药、静脉滴注氯化钾或苯妥英钠

室性心动过速及心室颤动应选用利多卡因

对极严重的地高辛中毒者，可用地高辛抗体Fab片段静脉注射，每80mgFab片段能拮抗1mg地高辛。

(2) 缓慢型心律失常

窦性心动过缓和房室传导阻滞可选用阿托品治疗。

【给药方法】

1. 负荷量法
2. 维持量法



常用于CHF的扩血管药

药 物	作用部位与机制	降低前负荷	降低后负荷
硝酸酯类	主要舒张静脉	+++	+
肼屈嗪	舒张小动脉	0	+++
硝普钠	舒张动脉、静脉	+++	+++
哌唑嗪	舒张动脉、静脉	++	++

血管扩张药的选用

参考指标

维持血压**90~100mmHg/50~60mmHg**

维持肺楔压**15~18mmHg**

第五节 其他抗CHF药物

非苷类正性肌力作用药 (Positive Inotropic Drugs of Nonglycosides)

儿茶酚胺类

扎莫特罗 (xamoterol)

多巴酚丁胺 (dobutamine)

异布帕明 (ibopamine)

磷酸二酯酶抑制药 (Phosphodiesterase-III Inhibitor)

米力农 (milrinone)

维司力农 (vesnarinone)

钙通道阻滞药(Calcium Channel Blockers)

氨氯地平 (amlodipine)

作用出现较慢、作用维持时间较长，在治疗**CHF**时不伴有损害性神经激素方面的作用，其降低高血压病人的左室肥厚的作用与**ACE**抑制药效力相当。

长期应用于伴有心绞痛、高血压的左室功能障碍患者。

钙增敏药 (Calcium Sensitizers)

- 匹莫苯 (pimobendan)
- 硫马唑 (sulmazole, 甲磺唑)
- 噻唑嗪酮 (thiadizininone)

药物治疗CHF的目标：

- 1.阻止神经内分泌失调
 - 2.充分处理、改善血流动力学
 - 3.恢复心肌的充足灌注和能量代谢
 - 4.恢复心电图稳定性
 - 5.改善生活方式
 - 6.防止、逆转心肌肥厚，降低病死率
-