

# 第26章 抗慢性心功能不全药

# 慢性心功能不全

---

- 慢性或充血性心力衰竭， **Chronic/congestive heart failure, CHF**
- 静脉回流正常情况下，心肌收缩力下降使心排量不能满足机体代谢的需要，同时出现体循环/肺循环淤血的表现。
- 5年存活率仅50%

---

## 症状:

### □ 动脉系统供血不足

- 心输出量减少; 倦怠、乏力

### □ 静脉系统淤血

- 肺充血(劳力性呼吸困难、端坐)
- 肝淤血(上腹饱胀、黄疸、心源性肝硬化)
- 消化道淤血(食欲下降、恶心、呕吐)
- 肾脏淤血(蛋白尿、肾功能减退)

# CHF时心肌的功能和结构变化

## □ 功能变化

- 收缩功能障碍（心肌收缩性下降）
- 舒张功能障碍（心室舒张功能受限，不协调，心室的顺应性降低）
- 血流动力学参数的变化（心输出量、射血分数、心脏指数、室压下降；左、右室舒张末压、右房压升高）

## □ 结构变化

- 心肌细胞凋亡和/或坏死（心肌细胞数量减少）
- 心肌细胞外基质增加，心肌组织纤维化
- 心肌肥厚与心室重构（心肌增重，致形态和功能改变）

# CHF的病程

---

依据症状的有无及治疗反应，可将心力衰竭分为三个阶段

- 无症状性心力衰竭（silent heart failure）：系指左室已有功能障碍，左室射血分数降低（LVEF<50%），而临床无“充血”症状
- 充血性心力衰竭：系指临床已出现典型的症状和体征，即通常所指的心力衰竭
- 难治性心力衰竭（refractory heart failure）：系指心力衰竭的终末期，一般常规治疗无效

# CHF时神经内分泌变化

---

## 早期代偿，后期恶化

- 交感神经系统的激活  
NE浓度升高：①胞内 $\text{Ca}^{2+}$ ，心肌损伤；②血管收缩后负荷增加；③心率加快，耗氧量增加
- 肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）的激活  
Ang II浓度增高（循环与局部组织）：收缩血管、促NE释放，促ET-1生成，生长因子表达，心肌肥厚、醛固酮分泌
- 内皮素增多：收缩血管，促生长致心室重构
- 精氨酸加压素、心房钠尿肽、EDRF、 $\text{PGI}_2$ ：排钠利尿、扩张血管等

# $\beta$ 受体信号转导变化

---

- $\beta_1$ 受体下调，密度降低
- $\beta_1$ 受体与G蛋白脱偶联，Gs减少
- 心脏对 $\beta$ 受体激动药敏感性降低，cAMP减少
- G蛋白偶联受体激酶活性增加

# CHF药物治疗的演变

---

- 心肾模式（洋地黄和利尿药，40~60年代）
- 心循环模式（强心，利尿+扩血管药，70~80年代）
- 神经内分泌综合调控模式（ $\beta$ 受体阻断药，ACE抑制药，AT1拮抗药，醛固酮拮抗药，90年代）
- 现代治疗目标：缓解症状、防止或逆转心肌肥厚，延长寿命，降低病死率和提高生活质量



---

## □ 加强心肌收缩力

即正性肌力作用药(positive inotropic drugs): 强心苷、非强心苷类的正性肌力作用药 ( $\beta$ 受体激动药、磷酸二酯酶抑制药)

## □ 扩血管及逆转心肌肥厚

血管紧张素I转化酶抑制药(ACEI)

## □ 降低前后负荷

扩血管药、利尿药

- 
- 强心苷类：地高辛等
  - 血管紧张素转化酶抑制药及血管紧张素II受体拮抗药：  
卡托普利，氯沙坦等
  - 利尿药：呋塞米，氢氯噻嗪等
  - 其他治疗CHF的药物：
    - $\beta$ 受体阻断药：普萘洛尔，卡维洛尔等
    - 钙拮抗药：氨氯地平等
    - 非强心苷类正性肌力药物：米力农等
    - 其他扩血管药：硝酸甘油，硝普钠等

# 1 强心苷类 cardiac glycosides

---

- 是一类有强心作用的苷类化合物，主要来源于植物；药物有洋地黄毒苷（digitoxin）地高辛（digoxin）毛花苷C（lanatoside）和毒毛花苷K（strophanthidin K）
- 一级强心苷：含于植物中的天然成分；
- 二级强心苷：一级心苷加碱水解分出乙酸并由酶水解出葡萄糖而形成

# 地高辛 digoxin

---

## 药理作用：

- 正性肌力作用
- 对神经-激素的作用
- 对电生理特性的影响
- 对肾脏及对CNS的作用
- 对心电图的影响

# 正性肌力作用

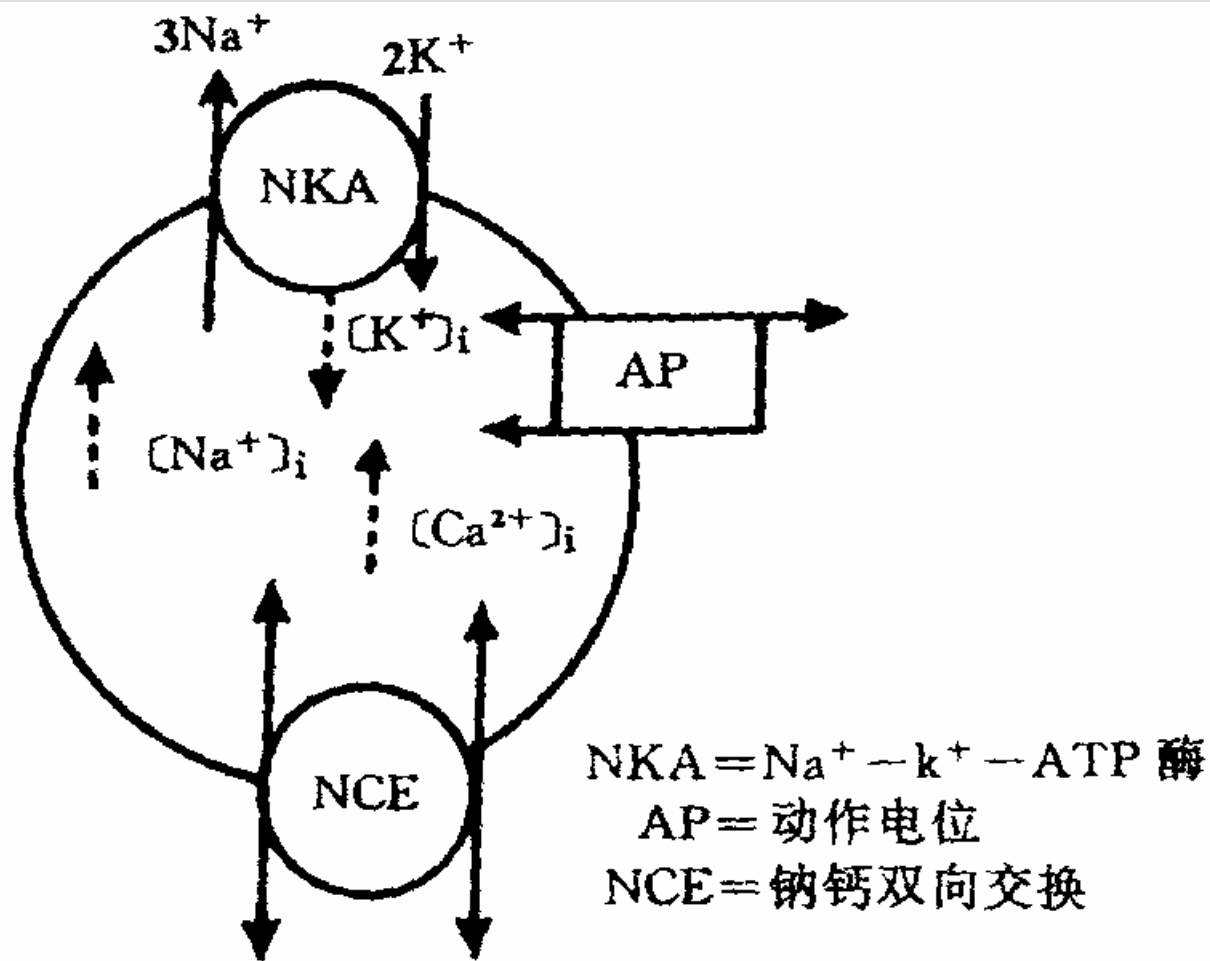
---

- 选择性作用于心肌，加强心肌收缩力→心输出量增加→动脉供血增多、心脏排空完全→心衰症状被纠正。
- 特点：
  - 提高心肌收缩最高张力和最大缩短速率，使心肌收缩有力而敏捷
  - 增加心衰患者的心输出量
  - 降低心衰患者的氧耗量

# 作用机理

## □ 增加兴奋时心肌细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 量

- 治疗量强心苷→适度抑制心肌细胞 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATP酶（强心苷受体）→ $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ 主动交换↓→胞内 $\text{Na}^+$ ↑、 $\text{K}^+$ ↓→ $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ 双向交换↑→ $\text{Na}^+$ 外流↑、 $\text{Ca}^{2+}$ 内流↑→胞内 $\text{Ca}^{2+}$ ↑→心肌收缩力↑
- 中毒量强心苷→强烈抑制 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATP酶→胞内 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ ↑↑,  $\text{K}^+$ ↓↓→心肌细胞自律性↑、传导性↓→心律失常



# 负性频率作用

---

- 直接/反射性抑制交感神经活性
- 增强迷走神经活性：敏化窦弓及心内压力感受器、兴奋迷走中枢而增强迷走神经传出冲动、增强心肌对乙酰胆碱的敏感性等



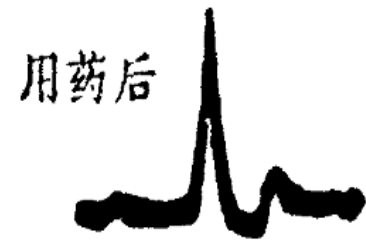
# 对心肌电生理特性的影响

---

- 窦房结自律性下降
- 房室传导减慢
- 缩短心房肌ERP

# 对心电图的影响

- 治疗量
  - T波压低，甚至倒置（动作电位2相缩短）
  - P-R间期延长（房室传导减慢）
  - Q-T间期缩短（心室收缩期缩短）
  - P-P间期延长（心率减慢）
- 中毒量：可引起各种心律失常



上：正常心电图

下：p-Q延长

ST鱼钩状

QT缩短

图11-4 强心甙作用时心电图变化

# 对神经和激素的影响

---

## □ 治疗量

- 直接/反射性抑制交感神经活性
- 增强迷走神经活性：敏化窦弓及心内压力感受器、兴奋迷走中枢而增强迷走神经传出冲动、增强心肌对乙酰胆碱的敏感性等

## □ 中毒量

- 增强交感神经活性（通过中枢和外周作用），易引起心律失常

# 对肾脏和CNS的影响

---

## □ 肾脏：

- 对心衰患者利尿明显：增加肾血流
- 对正常人或非心性水肿患者有轻度利尿作用：抑制肾小管细胞 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶，减少对 $\text{Na}^+$ 的再吸收。

## □ 神经系统：中毒量

- 兴奋 CTZ引起呕吐
- 增强交感神经活性致心律失常
- 中枢神经兴奋症状：行为失常、谵妄等

# 临床应用

---

- 心力衰竭
- 某些心律失常
  - 心房颤动
  - 心房扑动
  - 阵发性室上性心动过速

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/367116161055010012>