

- 4 Aukrust P, Ueland T, Lien E, et al. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1999, 83:376-378.
- 5 Bozkurt B, Torre-Amione G, Warren MS, et al. Results of targeted anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept

(Enbrel) in patients with advanced heart failure. *Circulation*, 2001, 103:1044-1047.

(收稿日期:2002-11-27)

(本文编辑 周宇红)

## ·专题笔谈·

# 老年慢性心力衰竭治疗的近代观点 —— $\beta$ -受体阻滞剂的作用和地位

沈澍华

心力衰竭(简称心衰)是各种心血管疾病终末阶段的临床表现。近些年来由于各种心血管疾病治疗的进展,已使许多患者治愈或降低了死亡率、改善生活质量、延长存活时间。但随着人群老龄化,心衰的发病率仍呈上升趋势,已成为心血管疾病住院、死亡、生活质量下降和致残的主要原因。据2001年ACC/AHA的报告,美国有500万心衰患者,每年还有50万新发生的心衰患者,而且不管治疗如何进展,死亡人数仍在增加。在>65岁人群中,6%~10%有心衰,在住院的心衰患者中80%年龄在>65岁。心衰死亡率不亚于恶性肿瘤,NYHA心功能IV级者1年死亡率可达50%。心衰的诊治也耗损了大量的费用,美国每年约需支付5亿美元。欧洲的情况也相似,发达国家心衰的诊疗费用占整个卫生支出总量的1%~2%,其住院费用是肿瘤的2倍,已成为社会 and 家庭的沉重负担。中国的一项住院病例调查,心衰占心血管病住院的20%,但死亡率却为40%,故预后严重。

## 1 心衰形成过程与恶化的机制

心衰的发生与发展是一个进行性的过程。各种原因所致的心脏损害(如缺血、坏死、高血压、风湿热、炎症、中毒、代谢改变等等)可引起心脏结构的改变,使心肌重量、心室容量、心室形态发生变化,而

这些变化导致了心室重构。并逐渐造成心脏功能减退而出现心衰,这种过程不断地进行,直至终末阶段。在心衰的发展过程中,有许多因素参与。神经内分泌的激活是十分重要的,开始时曾对心功能起一定的代偿作用,但过度的激活却加速了心衰的进展。这种激活使交感神经兴奋,去甲肾上腺素分泌增加,而心衰死亡率高与去甲肾上腺素浓度高低直接相关;也使循环和组织中肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)活性增加,并使内皮素、血管加压素、利钠肽(心钠肽、脑钠肽等)分泌增多;这些过度的激活使钠水潴留、血管收缩,并对心脏有毒性作用,刺激心肌细胞肥厚,间质纤维化,心肌细胞凋亡、坏死,使室壁张力增高,促进了心室重构,加速心衰的进展。此外,细胞因子的激活也参与了心衰的恶化过程,心衰患者肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF  $\alpha$ ),白介素(interleukin-6, IL-6)的水平与心衰严重程度密切相关。

心衰的恶化与交感神经系统长期激活有关。一方面使RAAS活性增加,另一方面 $\alpha$ 、 $\beta$ 受体兴奋性增加,使心脏的负荷增加,细胞内钙超载,心脏处于极度的氧化应激状态。心衰时心脏和外周 $\alpha_1$ 受体反应性增加,使外周血管收缩,心肌细胞内钙超载,与心脏 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 受体、血管紧张素II共同介导了心肌肥厚、纤维化、凋亡,并使心脏兴奋性增加,出现心律失常,从而更促进心室重构与心衰进行性恶化。

## 2 老年心衰的特点

老年人生理、病理生理的特点决定了心衰的特

作者单位:100050 北京,首都医科大学附属北京友谊医院心内科

作者简介:沈澍华,女,主任医师,教授,博士生导师

通讯作者:沈澍华,电话:010-63014411-3344

点:①老年人心衰的发病率随年龄增长而增高;②年龄越高,症状越不典型,及时的诊断与鉴别诊断十分重要;③多系统多器官损害并存,各器官的储备功能显著下降,预后差,死亡率高;④心肌细胞逐渐萎缩,间质纤维组织增生,心室顺应性减退,舒张功能受损;⑤心输出量较年轻者减少;⑥血管内皮功能反应减弱,外周阻力增加;⑦心脏对神经体液调节反应减弱,更易有神经内分泌异常;⑧心衰危险因素未能很好控制,一些药物(如非甾体抗炎药)也会有影响。

因此,老年心衰的治疗更应针对老年的特点来进行。

### 3 心衰治疗的进展

随着对心衰认识的深化,治疗在不断进展。治疗心衰在 20 世纪 40~60 年代是心肾模式,主要是洋地黄、利尿剂的应用;70~80 年代是循环模式,主要是血管扩张剂、正性肌力药物的应用;目前这些仍然是临床治疗心衰的药物,可以较快地缓解症状。到 90 年代以后,由于对神经内分泌激活在心衰病理生理机制中的作用研究取得重要进展,因此血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)及 β 受体阻滞剂的临床应用已成为重要的治疗药物,属于修复衰竭心肌的生物化学性质。

当然,对心衰原发病的治疗,防治各种原因所致心肌损害的发生和进展,诱发因素的防治,改善生活方式(饮食、运动、戒烟酒等)仍然是十分重要的。

大量的临床试验证实了 ACEI 对心衰的疗效,降低了心衰的死亡危险性及再住院,能延缓心室重塑、防止心室扩大的发展,可用于不同病因、不同程度、不同年龄与性别的心衰患者,目前已成为心衰治疗的基石。ARB 治疗心衰的 ELITE, ELITE-II, Val-HeFT 试验结果不全一致。但 Val-HeFT 试验显示,缬沙坦与安慰剂相比,心衰病死率、病残率联合终点的危险性降低 13.3%,心衰住院率下降 27.5%,证实了 ARB 对慢性心衰的疗效。螺内酯的应用也显示了降低心衰患者的死亡率及住院率。

### 4 β-受体阻滞剂治疗慢性心衰

4.1 可能机制 ①使衰竭心肌 β 受体密度增加,恢复对儿茶酚胺(catecholamine, CA)敏感性;②纠正交感支配不均引起室壁局部异常运动,恢复舒缩协

调,改善心肌充盈与顺应性;③抑制交感神经介导血管收缩、肾素血管紧张素醛固酮(renin-angiotensin-aldosterone, RAA)释放和继发效应;④降低 CA、改善因 CA 增高所致心血管损害;⑤降低心肌耗氧、乳酸释放及心脏做功;⑥抑制去甲肾上腺素促使心脏肥大的作用,改善心肌供血;⑦抗心律失常;⑧减少细胞凋亡;⑨增加金属蛋白酶组织型抑制剂的活性,减少细胞外重塑及心肌纤维化。总之,β 受体阻滞剂通过降低心肌耗氧、降低 CA 水平、降低血管紧张素 II (Ang II) 水平及抗氧化损伤、扩张血管而改善心功能、延缓心衰进程。β 阻滞剂也能降低内皮素、肾素、TNFα、IL-6 的水平而有利于心衰的治疗。

4.2 β 受体阻滞剂对心衰试验荟萃分析 已有 20 项以上随机对照临床试验,超过 10 000 例心衰患者应用 β 受体阻滞剂治疗。入选者 LVEF < 35% ~ 45%。结果显示,在 ACEI、利尿剂基础上加用 β 受体阻滞剂长期治疗慢性心衰患者,对不同性别、年龄、不同程度的心力衰竭均能改善临床心功能状态,降低死亡率及住院率。

几个大的临床试验:① CIBIS-II 入选 2 647 例,比索洛尔最大剂量 10mg/d,平均随访 16 个月,总死亡率降低 34%;② MERIT-HF; 3 991 例 NYHA II ~ IV 级,平均随访 18 个月,用美托洛尔者总死亡率下降了 34%,心血管死亡下降 38%,猝死下降了 41%;③ 几组卡维地洛试验显示,可降低 NYHA II ~ III 级心衰患者死亡危险 65%,而对重度心衰患者的 COPERNICUS 试验显示可降低各种原因死亡率 35%,死亡或因心衰住院率 31%,CAPRICORN 试验对 1 958 例 21d 内发生过 AMI、LVEF < 40% 者,使心血管原因的死亡率下降 25%,卡维地洛冬眠可逆性缺血试验;成功的标志(CHRISTMAS)试验对冠心病所致慢性心衰患者,应用卡维地洛使 LVEF 提高了 3.6%,而以上服用卡维地洛的患者大部分耐受良好,停药率低于安慰剂组;④ 但用布新洛尔的布新洛尔存活率评价试验(BEST),入选 2 708 例心衰患者,总死亡率降低 10%,未达到统计学差异。

上述 CIBIS-II, MERIT-HF, COPERNICUS 试验不仅对重度心衰均有效,而且对老年人同样有效。老年组心衰死亡及恶化危险性的下降与非老年组相似。

4.3 β 受体阻滞剂在心衰治疗中如何应用? 老年人应用时需注意什么?

(1) 慢性心衰, 心功能 NYHA II ~ III 级, EF < 40%, 病情稳定者, 均需用  $\beta$ -受体阻滞剂, 除非禁忌或不能耐受。对 NYHA IV 级者, 需病情稳定后(4d 内未静脉用药, 已无明显液体潴留, 体重恒定) 在严密监护下由专科医师指导用。但  $\beta$ -受体阻滞剂不能用于急性心衰, 以及慢性难治性心衰需要静脉给药的患者。

(2) 应在 ACEI、利尿剂、洋地黄基础上加用  $\beta$ -受体阻滞剂。

(3) 应告知患者: 症状改善常在治疗 2~3 个月后才出现, 不良反应发生在早期, 但一般不妨碍应用, 长期应用可防止疾病进展。

(4) 必须从小剂量开始, 2~4 周将剂量加倍, 逐渐加量达最大耐受剂量或目标后长期维持。

(5) 在用药后应监测: 防止低血压, 在治疗开始 3~5d 内注意有无心衰恶化和液体潴留, 有无心动过缓或传导阻滞, 均应及时监测与处理。

老年人应用  $\beta$ -受体阻滞剂需注意: 老年人  $\beta$  肾上腺素能受体功能相应降低,  $\beta$ -受体敏感性也降低,  $\beta$ -受体阻滞剂代谢-清除能力减弱, 常同时合并存在其他疾病, 因此更应严密观察, 从小剂量开始, 逐渐调整剂量, 用药更应个体化。

4.4  $\beta$ -受体阻滞剂用于心衰的禁忌证 主要为支气管痉挛、哮喘的患者; 心率 < 60 次/min、心动过缓或

有  $\geq$  II 度房室传导阻滞患者(除非已安装起搏器); 急性心力衰竭; 难治性重度心衰有明显液体潴留者, 需大量利尿者, 需病情稳定后再酌情应用。

对收缩压 < 100mmHg (1mmHg = 0.1333kPa)、有严重外周血管疾病、糖尿病有低血糖发作者, 体位性低血压、严重抑郁症的心衰患者, 也不宜应用  $\beta$ -受体阻滞剂, 会掩盖症状或加重病情。

总之, 对慢性心衰患者合理加用  $\beta$ -受体阻滞剂治疗可稳定, 逆转左室功能不全, 改善生存率、减轻症状、改善心功能、提高生活质量, 已成为心功能不全患者规范治疗的一个重要组成部分。

目前正在研究和治疗心衰的新方法, 观察病例尚不多, 尚待进一步的临床试验, 故目前尚不宜推荐作为心衰的治疗, 有待于研究和观察。这些药物有血管肽酶抑制剂、细胞因子拮抗剂, 内皮素拮抗剂(有的临床试验已显示对心衰无益)等。在非药物治疗方面有双心室同步起搏, 左室辅助循环, 心肌种植术、左室成形术等均待进一步观察。干细胞及基因治疗也在研究中。

当然, 心脏移植是目前治疗顽固性心衰唯一较成熟的外科治疗方法, 但仍然有适应证的选择和相关的事项与条件。

(收稿日期: 2002-11-01)

(本文编辑 周宇红)

## · 专题笔谈 ·

### 双心室同步起搏治疗慢性心力衰竭

华伟

慢性心力衰竭是心内科治疗学上的难题, 是使患者丧失工作能力, 具有较高死亡率的严重疾患, 每年有成千上万的患者死于心力衰竭。慢性心力衰竭的临床症状主要由于左心室扩大, 心功能减退, 心输出量减少造成。相当一部分患者往往合并房室传导或

心室内传导延迟, 进一步加重心力衰竭。目前的主要治疗以药物为主, 包括应用强心、利尿、扩血管药物, 以减轻心脏的前负荷、后负荷及增加心脏收缩力。虽然应用药物可缓解症状, 但仍有相当数量的患者, 即便应用最佳的药物治疗, 仍不能改变心功能衰竭进行性加重及改善预后。近几年来, 国际上进行了一系列双心室起搏治疗慢性心力衰竭的多中心临床研究, 研究结果令人振奋, 为治疗慢性心力衰竭开创新的途径, 展示了希望。现将目前的一些研究进展作一简要叙述。

作者单位: 100037 北京, 中国医学科学院阜外心血管病医院临床电生理学研究室

作者简介: 华伟, 男, 医学硕士, 教授, 博士生导师, 科副主任

通讯作者: 华伟, 电话: 010-68314466 - 8290, 传真: 010-6831

3012, E-mail: drhua@sina.com