

# 老年收缩性心力衰竭的药物治疗

曹洁玮综述 李小鹰审校

**【摘要】** 由于老年收缩性心力衰竭患者多种病理变化同时存在,治疗更为困难。老年患者接受心力衰竭标准治疗,应用利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂、 $\beta$ 受体阻滞剂和正性肌力药物等综合治疗也能取得较好的疗效。

**【关键词】** 心力衰竭;利尿剂;血管紧张素转化酶抑制剂; $\beta$ 受体阻滞剂;正性肌力药物

慢性心力衰竭是各种心血管疾病的终末阶段,5 年生存率与恶性肿瘤相仿。在心力衰竭(心衰)的住院患者中,65 岁以上的老年患者占 75%。心衰是目前老年住院患者中最常见的诊断,预后不良,是老年人死亡的首要原因<sup>[1,2]</sup>。由于老年心衰患者常合并多种疾病,治疗较年轻患者更困难,但老年患者接受现代心衰标准治疗,同样可以获得较好的疗效<sup>[3]</sup>。现就老年收缩性心衰的药物治疗介绍如下。

## 1 利尿剂

众多心衰干预试验结果显示,利尿剂能明显减轻心衰患者的液体潴留,改善心功能和提高运动耐力<sup>[4]</sup>。因此,利尿剂仍是老年心衰患者治疗的一线用药。老年心衰患者如有液体潴留的证据或曾经有过液体潴留者,均应在出现水钠潴留早期采用剂量滴定法给予利尿剂<sup>[5]</sup>。襻利尿剂如呋塞米或托拉塞米是首选药物,特别适用于有明显液体潴留或伴有肾功能受损的患者;而噻嗪类利尿剂往往无效。老年患者首次应用任何利尿剂,起始剂量应较小,在较长间歇时间里逐渐加量,直至尿量增加,体重每日减轻 0.5~1.0 kg,病情控制后以最小剂量长期维持<sup>[6]</sup>。不同种类利尿剂可联合使用,以求实现药物的协同作用。用药期间应进行血生化监测,避免高尿酸血症、低钾血症和低钠血症的发生<sup>[7]</sup>。

## 2 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)

ACEI 适用于老年慢性心衰患者,无论是否有心衰症状均应接受 ACEI 治疗<sup>[8]</sup>。如果患者没有禁忌证或不能耐受,需终身使用。老年患者服

用 ACEI 可以改善 6 min 步行试验<sup>[9]</sup>和 1 年死亡率<sup>[10]</sup>。对于老年患者应用 ACEI 的基本原则是从小剂量开始,逐渐增加至目标剂量,一般每隔 1~2 周剂量倍增,但需严密监测血清尿素氮和血肌酐水平<sup>[10]</sup>。目前或以往有液体潴留者,ACEI 必须与利尿剂合用,且起始治疗前利尿剂应已维持在最佳剂量。老年患者 ACEI 与大剂量利尿剂合用时易出现低血压反应,与保钾利尿剂合用时易引起高钾血症。刺激性干咳是患者不能耐受的主要不良反应。

## 3 $\beta$ 受体阻滞剂

迄今为止,已有 20 个以上的随机安慰剂对照试验显示,长期应用  $\beta$ 受体阻滞剂治疗可以改善心衰患者的临床症状和左室功能,提高运动耐量,降低死亡率和住院率<sup>[3,11]</sup>。 $\beta$ 受体阻滞剂已是心衰治疗的一线用药,老年患者同样可从中获益<sup>[12]</sup>。 $\beta$ 受体阻滞剂必须从极低剂量开始应用,在数周或数月内缓慢加量,或用最大耐受量维持。应用过程中应注意监测患者血压、心率、体重及心功能。

## 4 正性肌力药物

众多关于正性肌力药物的临床研究对象平均年龄为 65 岁,这些试验的结果可以推广到老年心衰患者<sup>[10]</sup>。

### 4.1 洋地黄

洋地黄除正性肌力作用外,还可通过调节神经内分泌系统的活性起到治疗心衰的作用<sup>[13]</sup>。地高辛是唯一经过安慰剂对照临床试验评估的洋地黄制剂,它可以改善心衰患者的症状,提高生活质量和运动耐量,降低因心衰住院的危险<sup>[14,15]</sup>。地高辛研究试验主要观察纽约心功能分级(NYHA) II、III 级的心衰患者,结果显示地高辛

作者单位:100853 北京,解放军总医院老年心内科

对总死亡率无影响<sup>[15,16]</sup>。老年人应用洋地黄应遵循个体化原则,采用维持量给药法。地高辛起始和维持剂量为 0.125~0.25 mg/d,对于≥70 岁的老年患者,地高辛宜用小剂量 0.125 mg/d 或 0.125 mg 隔日 1 次<sup>[13]</sup>。由于老年患者常合并肾功能不全,应严密监测血清地高辛水平,将其控制在 0.5~0.9 ng/ml<sup>[10,17]</sup>。

#### 4.2 肾上腺素能激动剂

多巴酚丁胺是临床常规应用于心衰治疗的肾上腺素能激动剂。研究发现,连续静脉给予多巴酚丁胺,心衰患者的死亡率增加<sup>[10]</sup>。在对老年人群的研究发现,多巴酚丁胺可以改善心衰症状和心功能,但是目前尚缺乏长期应用的大型随机临床试验。

#### 4.3 磷酸二酯酶抑制剂

米力农是磷酸二酯酶抑制剂的代表药物, PROMISE-CHF 试验结果显示,米力农不能改善心衰患者的症状,不能降低住院率。该试验最终因治疗组全因死亡率增高 28% 和心血管死亡率增高 34% 而提前终止。因此该药一般不作为一线用药。主要适用于老年急性左心衰,终末期和难治性左心衰及慢性心衰急性失代偿期而常规治疗无效者,而且应短期应用。

#### 5 醛固酮受体拮抗剂

RALES 试验入选了 NYHA III 或 IV 级住院患者 1 663 例,平均年龄 65 岁,在应用 ACEI 的基础上加用螺内酯 25 mg/d。随访 2 年发现,死亡相对危险下降 30%,因心衰住院率下降 35%,心衰症状得到改善<sup>[18]</sup>。EPHESUS 试验表明,心肌梗死后 3~7 d 内应使用依普利酮,可以降低心血管死亡率<sup>[19]</sup>。应用醛固酮受体拮抗剂的主要危险是高钾血症和肾功能异常,老年患者尤其应注意<sup>[3]</sup>。老年患者若肌酐清除率<50 ml/min,螺内酯剂量应减至 12.5 mg/d,如果肌酐清除率<30 ml/min,则停用醛固酮拮抗剂。

#### 6 血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)

Val-HeFT 试验结果表明,缬沙坦可以改善老年心衰患者的左室功能、左室容积、神经激素水平,提高生活质量,降低死亡率和住院率<sup>[3]</sup>。ARB 有助于降低心衰高发危险人群的心衰发生率。ARB 主要应用于不能耐受 ACEI 的心衰患者,可替代 ACEI 作为治疗心衰的一线药物。

#### 7 神经内分泌抑制剂的联合应用

根据 2005 年 ACC/AHA 的心衰诊断和治疗指南<sup>[20]</sup>,神经内分泌抑制剂联合应用原则如下:老年患者均应使用 ACEI。如果不能耐受 ACEI,可用 ARB 替代治疗。不推荐合用 ACEI 和 ARB,但可应用于症状持续存在的患者。醛固酮受体拮抗剂可应用于所有心衰患者,尤其是中、重度心衰患者及心梗后存在左室收缩功能不全的患者,螺内酯为首选药物。 $\beta$ 受体阻滞剂应用于已经接受 ACEI 或 ARB 治疗而且病情稳定的心衰患者。ACEI 和  $\beta$ 受体阻滞剂有协同作用,已是心衰治疗的经典配伍。因此,即使在 ACEI 剂量滴定期间,如果患者可以耐受,应尽早联用  $\beta$ 受体阻滞剂,以期获得最大治疗收益。

#### 8 小结

对于心衰药物治疗的临床试验结果中老年亚组心衰患者的分析显示,老年患者可以很好的耐受常规心衰药物治疗<sup>[3]</sup>。但是,由于老年心衰常为多因性,临床表现常不典型,往往恶化快、来势凶猛,且常共存多种疾病,因此,老年心衰患者在实际的临床治疗中很难得到优化组合的药物治疗<sup>[21]</sup>。由于老年患者对 ACEI、 $\beta$ 受体阻滞剂等药物更容易出现低血压反应及体位性低血压;对利尿剂的耐受性较差,容易发生水和电解质紊乱。因而,给药的剂量及方式均宜小而缓,并在密切观察中不断调整,同时应注意个体化,采用阶梯式治疗,实现最佳治疗效果。

#### 参考文献

- [1] Wu AH, Cody RJ. Medical and surgical treatment of chronic heart failure[J]. Curr Probl Cardiol, 2003, 28(3): 229-260.
- [2] Sadik A, Yousif M, McElnay JC. Pharmaceutical care of patients with heart failure[J]. Br J Clin Pharmacol, 2005, 60(2): 183-193.
- [3] Dulin BR, Krum H. Drug therapy of chronic heart failure in the elderly: the current state of clinical-trial evidence [J]. Curr Opin Cardiol, 2006, 21(4): 393-399.
- [4] Faris R, Flather MD, Purcell H, et al. Diuretics for heart failure [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006, 25(1): CD003838.
- [5] Gillespie ND. The diagnosis and management of chronic heart failure in the older patient[J]. Br Med Bull, 2006, 75-76: 49-62.
- [6] Gupta S, Neynes L. Diuretic usage in heart failure: a continuing conundrum in 2005[J]. Eur Heart J, 2005, 26(7):

- 644-649.
- [7] Fenton M, Burch M. Understanding chronic heart failure [J]. Arch Dis Child, 2007, 92(9):812-816.
  - [8] Ansari M, Massie B. Heart Failure: How big is the problem? Who are the patients? What does the future hold? [J]. Am Heart J, 2003, 146(1):1-4.
  - [9] Cranney A. Is there a new role for angiotensin-converting-enzyme inhibitors in elderly patients? [J]. CMAJ, 2007, 177(8):891-892.
  - [10] O'Connor CM, Arumugham P. Inotropic drugs and neuro-hormonal antagonists in the treatment of HF in the elderly [J]. Clin Geriatr Med, 2007, 23(1):141-153.
  - [11] Jost A, Rauch B, Hochadel M, et al. Beta-blocker treatment of chronic systolic heart failure improves prognosis even in patients meeting one or more exclusion criteria of the MERIT-HF study [J]. Eur Heart J, 2005, 26(24):2689-2697.
  - [12] Dulin BR, Hass SJ, Abraham WJ, et al. Do elderly systolic heart failure patients benefit from beta blockers to the same extent as the non-elderly? Meta-analysis of >12,000 patients in large-scale clinical trials [J]. Am J Cardiol, 2005, 95(7):896-898.
  - [13] Ahmed A. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in geriatric heart failure: importance of low doses and low serum concentrations [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2007, 62(3):323-329.
  - [14] Cayley WE Jr. Selections from current literature: digoxin in chronic heart failure [J]. Family Practice, 2004, 21(4):469-475.
  - [15] Dec GW. Digoxin remains useful in the management of chronic heart failure [J]. Med Clin North Am, 2003, 87(2):317-337.
  - [16] Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial [J]. Eur Heart J, 2006, 27(2):178-186.
  - [17] Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial [J]. Eur Heart J, 2006, 27(2):178-186.
  - [18] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators [J]. N Engl J Med, 1999, 341(10):709-717.
  - [19] Pitt B, Remme WJ, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 2003, 348(14):1309-1321.
  - [20] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult [J]. Circulation, 2005, 112(12):e154-e235.
  - [21] Hülsmann M, Berger R, Mörtl D, et al. Influence of age and in-patient care on prescription rate and long-term outcome in chronic heart failure: a data-based substudy of the EuroHeart Failure Survey [J]. Eur J Heart Fail, 2005, 7(4):657-661.
- (收稿:2009-02-10 修回:2009-05-05)  
(本文编辑:丁媛媛)
- 
- (上接第 276 页)
- [10] Mathieu M, Bartunek J, Oumeiri BSE, et al. Cell therapy with autologous bone marrow mononuclear stem cells is associated with superior cardiac recovery compared with use of nonmodified mesenchymal stem cells in a canine model of chronic myocardial infarction [DB/OL]. (J Thorac Cardiovasc Surg); <http://www.sciencedirect.com> 2009.
  - [11] Novotny NM, Ray R, Markel TA, et al. Stem cell therapy in myocardial repair and remodeling [J]. J Am Coll Surg, 2008, 207(3):423-434.
  - [12] Dib N, McCarthy P, Campbell A, et al. Feasibility and safety of autologous myoblast transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy [J]. Cell Transplant, 2005, 14(1):11-19.
  - [13] Hoashi T, Matsumiya G, Miyagawa S, et al. Skeletal myoblast sheet transplantation improves the diastolic function of a pressure-overloaded right heart [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009, 138(2):460-467.
  - [14] Torella D, Ellison GM, Mendez-Ferrer S, et al. Resident human cardiac stem cells: role in cardiac cellular homeostasis and potential for myocardial regeneration [J]. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2006, 3(Suppl 1):S8-S13.
  - [15] Li Z, Lee A, Huang M, et al. Imaging survival and function of transplanted cardiac resident stem cells [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(14):1229-1240.
  - [16] Rubart M, Pasumarthi KB, Nakajima H, et al. Physiological coupling of donor and host cardiomyocytes after cellular transplantation [J]. Circ Res, 2003, 92(11):1217-1224.
  - [17] Graichen R, Xu X, Braam SR, et al. Enhanced cardiomyogenesis of human embryonic stem cells by a small molecular inhibitor of p38 MAPK [J]. Differentiation, 2008, 76(4):357-370.
  - [18] Xu XQ, Graichen R, Soo SY, et al. Chemically defined medium supporting cardiomyocyte differentiation of human embryonic stem cells [J]. Differentiation, 2008, 76(9):958-970.
  - [19] Ruvinov E, Dvir T, Leor J, et al. Myocardial repair: from salvage to tissue reconstruction [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2008, 6(5):669-686.
- (收稿:2009-03-19 修回:2009-08-11)  
(本文编辑:朱 映)