

# 洋地黄类药物在急性心肌梗死合并心力衰竭患者中的早期应用进展

顾晓龙\*, 向定成#(广州军区广州总医院心血管内科, 广州 510010)

中图分类号 R969.3;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)39-3727-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.39.27

**摘要** 目的:为洋地黄类药物在急性心肌梗死(AMI)合并心力衰竭患者中的早期应用提供参考。方法:就洋地黄类药物对AMI合并心力衰竭患者早期应用的血流动力学效应、心律失常、神经内分泌以及死亡率等方面的影响进行综述。结果与结论:洋地黄类药物在AMI合并心力衰竭患者早期应用期对血流动力学、心律失常及死亡率等方面的影响并无最终定论,但其可带来有利的神经内分泌影响。在AMI及心力衰竭的现代治疗模式下,合理使用洋地黄类药物可望进一步改善临床症状。

**关键词** 急性心肌梗死;心力衰竭;洋地黄类药物;血流动力学

洋地黄类药物用于治疗心力衰竭已有250多年历史。自1912年开始,洋地黄类药物被推荐用于治疗急性心肌梗死(Acute myocardial infarction, AMI)<sup>[1]</sup>。AMI可能导致80%的患者出现左室功能损害<sup>[2-3]</sup>,然而100余年来洋地黄类药物作为强心剂在AMI中的使用却一直存在争议。部分学者认为,在AMI早期尤其是在24 h内需禁用洋地黄类药物,理由是这类药物虽然可增强心肌收缩力,但却不一定能引起每搏输出量增加和左室充盈压下降<sup>[4]</sup>;梗死区心肌应用洋地黄类药物后不能增加收缩力,非梗死区心肌收缩力增加会引起梗死区的矛盾运动,从而抵消正性肌力作用;在AMI早期,血液中儿茶酚胺增多,非梗死区心肌的收缩力已有所增强,洋地黄类药物难以再改善其功能<sup>[5]</sup>;洋地黄类药物用法不当,可引起血管张力增加,导致心脏后负荷增加。洋地黄类药物增加血管张力,部分归因于其直接血管收缩效应<sup>[6-7]</sup>,这种作用在静脉给药时间短于10 min时尤为明显<sup>[8-9]</sup>,因此这类药物静脉给药必须超过10 min。洋地黄类药物在此领域的动物实验及临床研究大部分在1996年之前完成<sup>[10]</sup>。近十多年来,AMI及心力衰竭的治疗已发生巨大变化,主要是早期再灌注即直接经皮冠状动脉介入治疗(Percutaneous coronary intervention, PCI)及强化药物治疗深入临床。不过,新的治疗模式下洋地黄类药物的治疗地位有待重新评估。常见的洋地黄类药物有地高辛、毛花苷C、毒毛旋花苷K、洋地黄毒苷、箭毒等,前两者被广泛应用于临床。本文拟就洋地黄类药物对AMI合并心力衰竭患者早期应用后的血流动力学、心律失常、神经内分泌、死亡率等方面的影响进行综述。

## 1 洋地黄类药物对血流动力学的影响

洋地黄类药物对AMI合并心力衰竭患者的血流动力学的影响,各研究结果并不一致。Rahimtoola SH等<sup>[11]</sup>在AMI患者中使用毒毛旋花苷K后15 min,发现患者左室心搏做功指数(LVSWI)显著增加,而左室充盈压下降。Gander M等<sup>[12]</sup>发现,AMI后心力衰竭患者使用地高辛后心指数(CI)显著提高。Sjogren A<sup>[13]</sup>在6例AMI合并心力衰竭患者中使用0.75 mg箭毒,结果2例患者肺动脉压下降,2例患者心输出量增加。Lipp H等<sup>[14]</sup>给10例心肌梗死及2例急性冠脉综合征患者使用

地高辛,并分为6例伴心力衰竭和6例不伴心力衰竭两组,结果不伴心力衰竭患者在动脉压、肺动脉压、心输出量、左室每搏功方面均无显著变化,而伴心力衰竭患者动脉压及左室每搏功显著增加。Morrison J等<sup>[15]</sup>发现,在AMI合并左室射血分数(LVEF)中、重度下降的患者中使用洋地黄类药物,可轻微增加LVEF值,但无心肌灌注下降或心肌梗死面积增加的证据。这些数据与其他研究者在中度心力衰竭患者中使用洋地黄类药物时监测的血流动力学指标一致<sup>[16]</sup>。Lown B等<sup>[17]</sup>发现,2例AMI患者使用毒毛旋花苷K后肺水肿完全消失,且在心力衰竭患者首先使用硝酸酯类后再使用洋地黄类药物能进一步增加心输出量<sup>[18]</sup>。当然,也有不支持的报道。如Ratshin等<sup>[19]</sup>发现,在7例AMI合并休克的患者中使用地高辛后CI和LVSWI并无显著改变;Hodges M等<sup>[20]</sup>在观察10例AMI合并心力衰竭患者使用地高辛后,其CI、LVSWI和左室充盈压等均无显著改变。

## 2 洋地黄类药物对心律失常的影响

1957—1966年,Volta SD<sup>[21]</sup>研究发现,AMI患者使用洋地黄类药物后心律失常发生率并未增高。1970年,Constant J<sup>[22]</sup>在回顾既往研究后发现,没有临床试验可证明AMI患者使用洋地黄类药物后心律失常发生率会增高。Morrison J等<sup>[23]</sup>研究显示,AMI后36 h以上引起心律失常患者血浆洋地黄类药物质量浓度显著升高,因此得出结论:AMI后早期,洋地黄类药物中毒阈值降低,而AMI后肾灌注的变化改变了洋地黄类药物的排泄,从而引起洋地黄类药物质量浓度增加导致出现中毒的征象。当然,很多后期心律失常的患者血浆洋地黄类药物质量浓度也在中毒范围。Berton G等<sup>[24]</sup>研究发现,对于AMI伴心房纤颤的患者,洋地黄类药物可降低全因死亡率,尤其是与猝死相关的死亡率。分析其原因,可能与近年来心力衰竭采取的正规化治疗(包括有效地使用利尿药及扩血管药)有关,其次与洋地黄类药物使用剂量为低剂量有关。

## 3 洋地黄类药物对神经内分泌的影响

近年发现,洋地黄类药物在心力衰竭患者中不但对血流动力学有影响,还起着重要的神经内分泌调节功能。当发生心力衰竭时,患者的交感神经兴奋,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活。洋地黄类药物可恢复或增强压力感受器的敏感性<sup>[25-26]</sup>,从而抑制交感神经活性及RAAS,并兴奋迷走神经;静脉注射毛花苷C或地高辛后,记录肌肉传出交感神经的冲动信号,证实洋地黄类药物有肯定的抑制交感神经和扩张外周血

\* 主治医师,博士。研究方向:急性心肌梗死合并心力衰竭的治疗。电话:020-88653566。E-mail: guxiaolong3310@163.com

# 通信作者:教授,博士研究生导师。研究方向:冠心病及外周血管病的介入治疗。电话:020-88653566。

管作用<sup>[27]</sup>。Lloyd MA等<sup>[28]</sup>通过心室起搏建立犬心力衰竭模型发现,与健康对照组比较,心力衰竭组血浆肾素水平增加了56%;静脉给予毒毛旋花苷K后,两组心率和动脉压无变化,心力衰竭组血浆肾素水平下降66%,而健康对照组无变化。由此表明,毒毛旋花苷K抑制了心力衰竭时肾素的活性,而不依赖于血流动力学改变。Covit AB等<sup>[29]</sup>也报道了洋地黄类药物可减少心力衰竭患者血浆中肾素活性和醛固酮水平的研究。沈徽等<sup>[30]</sup>通过实验发现,支气管肺炎合并心力衰竭患儿应用地高辛治疗24 h后,血管紧张素Ⅱ受体水平显著下降。Nishikimi T等<sup>[31]</sup>观察66例心力衰竭患者治疗前、后心房利钠多肽(ANP)的变化,发现使用地高辛治疗后ANP水平显著下降。Uretsky BF等<sup>[32]</sup>研究发现,心力衰竭患者在持续应用利尿药的基础上停用地高辛治疗,心力衰竭恶化率明显增高。Adams KF等<sup>[33]</sup>观察了轻度心力衰竭患者,即使症状不明显,停用地高辛后也会使病情恶化。以上研究证实了洋地黄类药物确实能抑制、延缓神经体液的激活,堪称神经体液的拮抗药。正是由于洋地黄类药物的神经内分泌作用,对于AMI合并心力衰竭患者即便是忽略其血流动力学作用,洋地黄类药物治疗也可能是有益处的,而且这种作用往往出现在血流动力学作用之前,也就是说在小剂量时即可出现。

#### 4 洋地黄类药物对死亡率的影响

临床上认为,洋地黄类药物引起的室壁张力、收缩力和心肌耗氧增加,会引起心肌梗死面积增加及死亡率增高<sup>[34-35]</sup>。但是,这些可疑的副作用往往出现在病情更为危重的患者身上,这些患者本身即存在较高的死亡率,事实上对于同一种人群洋地黄相关的死亡率并未见增高<sup>[36-37]</sup>。在Bigger JT等<sup>[34]</sup>的7个无对照组的观察研究中,有5个表明13%~47%的AMI合并心力衰竭患者使用12~55个月洋地黄类药物后死亡率显著增高。 $\beta$ -受体阻滞药心脏发作试验(BHAT)和普萘洛尔限制梗死面积的多中心研究(MILIS)亚组分析,考虑到几个易混变量后未发现这种死亡率的增高<sup>[38-39]</sup>。Kober L等<sup>[35]</sup>的冠心病纵向研究发现,对照组第1年和第2年的死亡率分别为8%和26%,而洋地黄组的死亡率为38%和74%,其中洋地黄组患者年龄更大、罹患糖尿病者更多、LVEF更低。另一个包含1599例AMI患者的多中心研究发现,4个月和1年的死亡率在洋地黄组是12.5%和22.4%,而对照组为5.0%和9.6%。将年龄、AMI史和心力衰竭作为变量,用多变量回归分析法分析1年死亡率和4.5年死亡率,结果发现差异并无统计学意义。一项包含了14547例AMI患者随访4.5年的冠状动脉手术(CASS)临床研究结果表明<sup>[36]</sup>,洋地黄组比对照组出现更多的心力衰竭、AMI和心源性猝死。然而,用多变量回归分析发现,两组间心力衰竭、AMI和心源性猝死比较差异无统计学意义。另外,以色列的一项硝苯地平再梗死二级预防试验(SPRINT)结果显示,低剂量洋地黄组死亡率低于高剂量组(8% vs. 17%)<sup>[40]</sup>。一项随访了8.8年、纳入434例AMI患者的研究<sup>[41]</sup>发现,有273例使用洋地黄类药物、161例未使用,结果洋地黄组患者生存率为45.9%,对照组为25.4%;洋地黄组患者死亡发生在3.15年之后而对照组发生在1.33年之后。由此提示,洋地黄类药物在AMI后患者中显示出有利作用。洋地黄类药物调查组研究(DIG)中,70%的心力衰竭患者有缺血性心脏病,洋地黄组在死亡率上与对照组比较差异无统计学意义。然而,将这些数据进行严格分析,发现洋地黄类药物在降低死亡率方面表现

出优势,尤其在血浆洋地黄质量浓度 $<1.0$  ng/ml时<sup>[42]</sup>,因而小剂量洋地黄类药物显得更为安全。

综上所述,洋地黄类药物作为一类价格低廉、方便、有效的强心药物,在AMI合并心力衰竭患者的治疗中,虽然已有部分循证医学证据表明其并无益处甚至有害,但也有部分研究证实其对心功能及预后改善作用。这些研究虽然不全部支持其安全、有效,但至少证明洋地黄类药物未存在明显的害处。本研究中,回顾性分析占主要部分,且基本都是再灌注时代之前的证据。在心力衰竭及AMI治疗技术日趋成熟的今天,尤其是强效利尿药与血管扩张药如RAAS阻滞药的使用及冠脉急诊血运重建<sup>[43]</sup>日益成熟,洋地黄类药物在此类患者中的地位应被重新审视,当然,这需要更多前瞻性研究包括动物实验和临床研究来证实。

#### 参考文献

- [1] Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries[J]. *JAMA*, 1983, 250(13): 1757.
- [2] Hamosh P, Cohn JN. Left ventricular function in acute myocardial infarction[J]. *J Clin Invest*, 1971, 50(3): 523.
- [3] Rahimtoola SH, Digilio MM, Ehsani A, et al. Changes in left ventricular performance from early after acute myocardial infarction to the convalescent phase[J]. *Circulation*, 1972, 46(4): 770.
- [4] Rahimtoola SH, Gunnar RM. Digitalis in acute myocardial infarction: help or hazard[J]. *Ann Intern Med*, 1975, 82(2): 234.
- [5] Puri PS. Modification of experimental myocardial infarct size by cardiac drugs[J]. *Am J Cardiol*, 1974, 33(4): 521.
- [6] Mason DT, Braunwald E, Karsh RB. Study on digitalis. X. Effects of ouabain on forearm vascular resistance and venous tone in normal subjects and in patients with heart failure[J]. *Clin Invest*, 1964, 43(3): 532.
- [7] Vatner SF, Higgins CB, Franklin D, et al. Effects of a digitalis glycoside on coronary and systemic dynamics in conscious dogs[J]. *Circ Res*, 1971, 28(4): 470.
- [8] Schinz A, Schnelle K, Klein G, et al. Time sequence of direct vascular and inotropic effects following intravenous administration of digoxin in normal man[J]. *Clin Pharmacol Biopharm*, 1977, 15(4): 189.
- [9] De Mots H, Rahimtoola SH, Mcanulty J, et al. Effects of ouabain on coronary systemic vascular resistance and myocardial oxygen consumption in patients without heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 1978, 41(1): 88.
- [10] John R, Feussner MD, Derek J. Reassessing the efficacy of digitalis: from routine treatment to evidence-based medicine[J]. *Am J Med Sci*, 2010, 339(5): 482.
- [11] Rahimtoola SH, Sinno MZ, Chuquimia R, et al. Effects of ouabain on impaired left ventricular function in acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 1972, 287(11): 527.
- [12] Gander M, Kazamias T, Henry P, et al. Serial determination of cardiac output and response to digitalis in patients with acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 1970, 42

- (2):155.
- [13] Sjogren A. Left heart failure in acute myocardial infarction [J]. *Acta Med Scand*, 1970, 510(Suppl 1):7.
- [14] Lipp H, Denes P, Gambetta M, *et al*. Hemodynamic response to acute intravenous digoxin in patients with recent myocardial infarction and coronary insufficiency with and without heart failure[J]. *Chest*, 1972, 63(6):862.
- [15] Morrison J, Coromilas J, Robbins M, *et al*. Digitalis and myocardial infarction in man[J]. *Circulation*, 1980, 62(1):8.
- [16] Sjogren A. Left heart failure in acute myocardial infarction III: the early hemodynamic effects of ouabain and furosemide in patients with acute myocardial infarction and raised pulmonary artery diastolic pressures[J]. *Acta Med Scand*, 1970, 510(Suppl 1):53.
- [17] Lown B, Klein MD, Barr I, *et al*. Sensitivity to digitalis drugs in acute myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 1972, 30(4):388.
- [18] Raabe DS Jr. Combined therapy with digoxin and nitroprusside in heart failure complicating acute myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 1979, 43(5):990.
- [19] Ratshin R, Rackley C, Russell R. Hemodynamic evaluation of left ventricular function in shock complicating myocardial infarction[J]. *Circulation*, 1972, 45(1):127.
- [20] Hodges M, Freisinger G, Riggins RC, *et al*. Effects of intravenously administered digoxin on mild left ventricular failure in acute myocardial infarction in man[J]. *Am J Cardiol*, 1972, 29(6):749.
- [21] Volta SD. La terapia strofantinica nella fase acute nelt infarcts del miocardio[J]. *Recenti Prog Med (Roma)*, 1957, 23(3):136.
- [22] Constant J. Digitalis in myocardial infarction, Changing concepts[J]. *NY State J Med*, 1970, 70(5):650.
- [23] Morrison J, Donnelly W, Killip T. Digitalis and acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 1972, 46(Suppl 2):113.
- [24] Berton G, Cordiano R, Cucchini F. Atrial fibrillation during acute myocardial infarction: association with all-cause mortality and sudden death after 7-year of follow-up[J]. *Int J Clin Pract*, 2009, 63(5):712.
- [25] Goldsmith SR, Simon AB, Miller E. Effect of digitalis on norepinephrine kinetics in congestive heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1992, 20(4):858.
- [26] Ramahi TM, Lee FA. Medical therapy and prognosis in chronic heart failure: lessons from clinical trials[J]. *Cardial Clin*, 1995, 13(1):5.
- [27] Gheorghide M. Digoxin therapy in chronic heart failure [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1997, 11(Suppl 1):279.
- [28] Lloyd MA, Sandberg SM, Edwards BS. Role of renal Na-K-ATPase in the regulation of sodium excretion of sodium excretion under normal condition and in acute congestive heart failure[J]. *Circulation*, 1992, 85(5):1 912.
- [29] Covit AB, Schaer GL, Sealey JE, *et al*. Suppression of the reninangiotensin system by intravenous digoxin in chronic congestive heart failure[J]. *Am J Med*, 1983, 75(3):445.
- [30] 沈徽,陈永红,李万镇.小儿支气管肺炎合并心力衰竭发病和地高辛的治疗机制[J].北京医科大学学报,1998,30(4):323.
- [31] Nishikimi T, Saito Y, Kitamubr K, *et al*. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with heart failure [J]. *Am Coll Cardiol*, 1995, 26(6):1 424.
- [32] Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, *et al*. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the proved trial[J]. *Am Coll Cardiol*, 1993, 22(4):955.
- [33] Adams KF, Gheorghide M, Uretsky BF, *et al*. Patients with mild heart failure worsen during withdrawal from digoxin therapy[J]. *Am Coll Cardiol*, 1997, 30(1):42.
- [34] Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, *et al*. Effect of digitalis treatment on survival after myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 1985, 55(6):623.
- [35] Kober L, Torp-pederson C, Gadsboll N, *et al*. Is digoxin an independent risk factor for long-term mortality after acute myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 1994, 15(3):382.
- [36] Madsen EB, Gilpin E, Henning H, *et al*. Prognostic importance of digitalis after acute myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1984, 3(3):681.
- [37] Ryan TJ, Bailey KR, McCabe CH, *et al*. The effects of digitalis on survival in high-risk patients with coronary artery disease: the coronary artery surgery study (CASS)[J]. *Circulation*, 1983, 67(4):735.
- [38] Muller JE, Turi ZG, Stone PH, *et al*. Digoxin therapy and mortality after myocardial infarction: experience in the MILIS Study[J]. *N Engl J Med*, 1986, 314(5):265.
- [39] Byllington R, Goldstein S. Association of digitalis therapy with mortality in survivors of acute myocardial infarction: observation in the Beta-blocker Heart Attack Trial[J]. *Am Coll Cardiol*, 1985, 6(5):976.
- [40] Leor J, Goldbourt U, Rabinowitz B, *et al*. Digoxin and increased mortality among patients recovering from acute myocardial infarction: importance of digoxin dose .The SPRINT Study Group [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1995, 9(5):723.
- [41] Abarquez RF, Dans A, Morales DD, *et al*. Cumulative survival among unrecognized (non-hospitalized) and recognized (hospitalized) myocardial infarction in an industry based cohort study[J]. *Phil J Int Med*, 1999, 37(2):51.
- [42] Julliere Y, Selton-suty C. Digoxin therapy: a persisting interest despite contrary winds[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2010, 103(5):281.
- [43] Nakatani D, Sakata Y, Suna S, *et al*. Impact of beta blockade therapy on long-term mortality after ST-segment elevation acute myocardial infarction in the percutaneous coronary intervention era[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(4):457.

(收稿日期:2013-06-28 修回日期:2013-08-05)