

“强心、扩血管、利尿、抗炎、器官保护”五驾马车并驱 多层次多位点 奥普力农抗心衰策略更全面



急性心衰的抢救必须同时兼顾心脑肾的保护、腹腔脏器的保护、肺功能以及氧化代谢动力学的改善。河北医科大学任雷鸣教授进一步强调，慢性心衰是各种心血管系统疾病发展的终末阶段，而临床急性心衰的大部分患者又属于慢性心衰的失代偿期。近年来β受体阻滞剂从慢性心衰的禁忌证到标准治疗的巨大变化，使其成为慢性心衰患者的常规用药而长期服用。这一巨大变化，也为临床急性心衰(慢性心衰失代偿期)的抢救提出了新课题。

因此，磷酸二酯酶Ⅲ(PDE3)抑制剂作为非儿茶酚胺类强心药在抢救急性心衰中的地位需要重新认识。特别是，作为新一代PDE3抑制剂的奥普力农，凸显强心与扩血管的平衡优势以及全身抗炎与器官保护的作用特点，成为挽救生命的新选择。

总结

作为新一代PDE3抑制剂，奥普力农所独有的咪唑并杂环结构，使药物特性再升级。强心同时扩血管，更突出的强心与扩血管平衡优势成为奥普力农的最大特点，也让其在治疗急性心衰时脱颖而出。与米力农相比，其抗心衰疗效更高、临床用药更安全、血氧动力学改善更佳、联合用药的剂量更低、全身抗炎作用以及独有的腹腔脏器保护作用，奠定了奥普力农在救治急性心衰中的地位，为更多急性心衰患者带来了生的希望。



关联
阅读原文

咪唑并杂环：小结构 大作用

PDE3抑制剂作为强心药用于心衰的治疗，已有多年历史。从第一代氨吡酮(氨力农)，到第二代甲氧吡酮(米力农)到新一代的甲氧吡酮+咪唑并杂环(奥普力农)的双活性结构，经历了三代化学结构的升级变迁；新的化学结构使得奥普力农对PDE3的选择性更高，靶点的抑制活性更强，临床用药剂量更低(图1)。

“药物品质的提升，

主要归功于奥普力农化学结构中增加的咪唑并杂环。”任雷鸣教授表示，研究证实，相对于PDE1，奥普力农对PDE3的选择性是米力农的5倍，是氨力农的7倍；咪唑并杂环本身已被国内外学者确认为一种新的优异的药物先导骨架，具有突出的生物

活性。咪唑并杂环结构还涉及溶解镇痛抗炎药、抗溃疡药和镇静催眠药等类药物的生物活性。

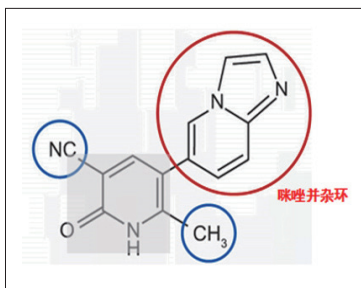


图1 奥普力农化学结构

PDE3与强心扩血管：非β受体机制的新机遇

强心作用机制 奥普力农抑制心肌细胞的PDE3，使细胞内cAMP浓度升高，活化蛋白激酶A，进而激活细胞膜电压依赖性Ca²⁺通道，促进细胞外Ca²⁺内流并触发细胞内Ca²⁺释放，最终导致细胞内Ca²⁺浓度升高，心肌收缩力增强。

扩血管作用机制 奥普力农抑制血管平滑肌细胞的PDE3，使细胞内cAMP浓度升高，活化蛋白激酶A。活化的蛋白激酶A一方面抑制α受体偶联的IP3生成，抑制细胞内Ca²⁺释放，导致细胞内Ca²⁺浓度下降；另一方面抑制Ca²⁺/CaM复合物激活MLCK，最终导致血管扩张，从而降低心脏的前、后负荷(图2)。

“扩血管兼具强心，是奥普力农的最大特点，使其在治疗急性心衰时脱颖而出。”任教授认为，心衰患者必然伴有交感神经过度兴奋，心脏前后负荷的增加又进一步加重了心衰。多年的临床经验表明，奥普力农更适合治

疗高前负荷、低心肌收缩力且伴有二尖瓣或主动脉瓣闭锁不全者的心衰，包括β受体阻滞剂应用期间慢性心衰急性发作的患者。特别是对于正在使用β受体阻滞剂的心衰患者，奥普力农治疗作用增强的同时还能减少心律失常不良反应的发生。

近年，β受体阻滞剂、肾素-血管紧张素系统抑制剂、螺内酯，被称为治疗慢性心衰的“金三角”药物，将曾经禁用的β受体阻滞剂提升到重要治疗位置。生理条件下，心肌收缩以及血管平滑肌舒

张主要由细胞膜上的β受体调节，去甲肾上腺素、肾上腺素及多巴胺等儿茶酚胺类物质通过激动该受体，促进细胞内cAMP生成而发挥强心与扩血管作用。β受体阻滞剂的使用，抑制了cAMP的产生，不利于心肌细胞的收缩和血管平滑肌的舒张。奥普力农能进入心肌和血管平滑肌细胞内部，特异性阻断cAMP的分解代谢通路，导致细胞内cAMP蓄积，从而发挥特有的强心与扩血管作用，因而特别适合于服用β受体阻断剂的慢性心衰急性发作患者。

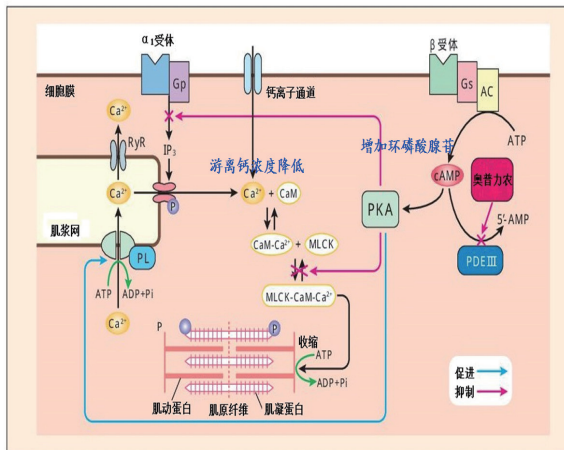


图2 奥普力农对血管平滑肌细胞的作用(扩张血管)

急救用药 剂量掌握是关键

已有临床研究证实，奥普力农在成人及儿童中均可应用。值得注意，尽管奥普力农药品说明书中推荐使用负荷剂量+维持剂量，但是多年的临床经验表明，使用负荷剂量时易诱发不良反应(低血压等)。

目前，日本的临床用药指南中已不再推荐使用

负荷剂量，直接使用维持剂量。富山大学第一外科在514例儿童心外科的围术期，常规恒速静脉泵入奥普力农，从0.1μg·kg⁻¹·min⁻¹开始，必要时可将其增加至0.2μg·kg⁻¹·min⁻¹，取得良好效果。

任教授强调，为防止不良反应的发生，禁止使

用负荷剂量，推荐初始以0.1μg·kg⁻¹·min⁻¹恒速静脉滴注，根据患者耐受情况调整剂量，但是不能超过0.3μg·kg⁻¹·min⁻¹。恒速静脉滴注过程中，需密切监测患者血压与心率。医生需根据自己的临床实践，探索最佳用药习惯，掌握最佳用药剂量。

六大优势 助力心衰抢救

抢救心衰疗效更高

新颖的化学结构是提高药物疗效的基石。2016年，JACC发布研究显示，与米力农相比，奥普力农组的心脑血管不良事件发生率和心脏病死亡率分别进一步下降了47%和42%。

临床用药更安全

美国学者在《循环》刊载了一项232例择期心脏手术的临床研究，发现围术期使用米力农的患者，术后房颤的发生率是安慰剂对照组的2~4倍。日本学者在CHEST公布研究结果显示，围术期使用奥普力农的患者，术后房颤发生率不仅没有升高，反而由对照组的60%降至奥普力农组的10%；同时发现，奥普力农组患者血浆脑钠肽水平、C反应蛋白水平以及血白细胞计数均显著低于对照组；研究人员认为奥普力农降低术后房颤的作用可能与其改善心功能以及全身抗炎作用有关。

强心与扩血管平衡优势更突出

与多巴酚丁胺相比，米力农在保留了强心作用的同时，提升了血管扩张效应，因而PDE3抑制剂获得了Inodilator——强心扩血管剂的新名词。有研究数据显示，在同等强心效应的剂量下，米力农扩血管作用是多巴酚丁胺的4倍，而新型PDE3抑制剂奥普力农的扩血管作用是多巴酚丁胺的8倍。特别是，奥普力农对静脉的扩张作用显著大于动脉；日本已将奥普力农列为治疗肺动脉高压的常规用药。

血氧动力学改善更佳

心衰患者存在血液动力学障碍的同时必然存在全身和各组织器官的缺血缺氧。改善患者的血氧动力学，也是抢救急性心衰时，临床医

师应该密切关注的重点。研究显示，奥普力农可显著增加混合静脉氧饱和度、肝静脉氧饱和度以及全身氧供指数，并显著降低腹腔脏器氧摄取率。

联合用药的剂量更低

急性心衰的抢救通常是多种药物的综合治疗，PDE3抑制剂在抢救心衰时常与多巴胺、多巴酚丁胺、速尿和硝酸甘油联合应用。联合用药的种类越多、剂量越大，往往会诱发药物相关的不良反应或毒性作用，使病情或药物治疗复杂化。Kurokawa等在先心病患儿手术围术期，体外循环脱机时随机给予奥普力农或米力农。研究发现，奥普力农显著减少联合用药多巴胺和多巴酚丁胺的用量，优于米力农。

独有的腹腔脏器保护作用

日本学者Iribe等认为，心脏围术期使用奥普力农显著增加患者腹腔脏器血流量，这一作用可能有利于心脏手术后腹腔脏器的保护。研究发现了奥普力农一个潜在优势：能够丰富腹腔脏器区域血供并改善腹腔脏器的氧化代谢。

总之，急性心衰是多种原因引起的心排量在短期内急剧下降，患者出现全身组织器官供血不足和瘀血等循环功能障碍，是常见的临床综合征，具有症状严重，病情变化快的特点。因此，抢救急性心衰必须在平衡药物强心与扩血管作用的基础上，围绕利尿、改善呼吸功能与氧化代谢障碍、全身抗炎和心脑肾等脏器保护等因素，依据病情及其变化而制定精准的治疗方案。奥普力农通过调节多种组织细胞内的cAMP水平，在上述多层面和多位点对急性心衰进行积极干预，可以显著提高临床疗效以及药物综合治疗的安全性，凸显其抢救心衰的优势。