

· 全军老年医学会议专栏 ·

左西孟旦在老年急性左心衰竭患者中的应用

徐春华^{1,2}, 苏 慧^{1*}

(¹第四军医大学西京医院老年病科, 西安 710032; ²兰州军区临潼疗养院第二疗养区, 西安 710600)

【摘要】目的 评价左西孟旦治疗老年急性左心衰竭的临床疗效。**方法** 选取2011年6月至2013年6月在第四军医大学西京医院老年病科住院的急性左心衰竭患者72例, 其中男49例、女23例, 年龄65~87(75.1±9.8)岁。将其随机分为对照组和左西孟旦组($n=36$), 对照组给予常规抗心力衰竭治疗, 左西孟旦组在常规抗心力衰竭治疗的基础上加用左西孟旦。观察两组患者的临床疗效、每搏心输出量(SV)、左室射血分数(LVEF)及N-末端脑钠肽前体(NT-pro-BNP)的改善情况。**结果** 治疗后两组患者的心力衰竭症状和体征均有显著改善。SV及LVEF明显提高($P<0.05$), NT-pro-BNP下降明显($P<0.05$)。左西孟旦组的总有效率显著高于对照组(94.4% vs 69.4%, $P<0.05$)。与对照组比较, 左西孟旦治疗组SV及LVEF显著提高($P<0.05$), NT-pro-BNP下降更明显($P<0.05$)。**结论** 左西孟旦注射液治疗老年急性左心衰竭患者疗效确切, 安全性好。

【关键词】 左西孟旦; 心力衰竭; 老年人

【中图分类号】 R541.6; R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00164

Levosimendan in the elderly patients with acute left heart failure

XU Chun-Hua^{1,2}, SU Hui^{1*}

(¹Department of Geriatrics, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China; ²Second Sanitarial District, Lintong Sanatorium of Lanzhou Military Region, Xi'an 710600, China)

【Abstract】Objective To evaluate the efficiency of levosimendan on the heart function in the elderly patients with acute left heart failure. **Methods** Seventy-two elderly patients with acute left heart failure hospitalized in our department from June 2011 to June 2013 were enrolled in this study. There were 49 males and 23 females, with an age of 65 to 87 (75.1±9.8) years. These patients were randomly assigned into 2 groups, control and levosimendan group ($n=36$). Control group accepted conventional therapy to treat acute left heart failure. Levosimendan group accepted levosimendan besides the same conventional therapy as in control group. The difference of clinical symptoms and signs of acute heart failure, cardiac output stroke volume (SV), left ventricular ejection fraction (LVEF) and serum level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) were compared between the 2 groups. **Results** Clinical symptoms and signs of acute left heart failure were improved significantly after treatment. SV and LVEF were increased, while the serum level of NT-pro-BNP was decreased significantly in both groups ($P<0.05$). But the total effective rate was significantly higher in the levosimendan group than in the control group (94.4% vs 69.4%, $P<0.05$). Compared with control group, the increase of SV and LVEF, and the decrease of NT-pro-BNP was more significant in levosimendan group ($P<0.05$). **Conclusion** Levosimendan controls the symptoms and signs of acute left heart failure with great efficiency and safety.

【Key words】 levosimendan; heart failure; elderly

Corresponding author: SU Hui, E-mail: huisu2011@gmail.com

急性左心衰竭是指各种原因引起的心脏收缩和(或)舒张功能障碍, 导致左室射血功能急速下降, 左心负荷突然加重, 引起肺循环压力急剧升高而出现以急性肺水肿为特征的一种临床病理生理综合征。急性左心衰竭是大多数心血管疾病的最终归宿, 也是导致老年患者死亡的主要原因之一。常规抗心力衰竭治疗的药物包括正性肌力药、利尿药、血管扩张药, 可以维持患者血流动力学稳定, 缓解症状, 如效果不佳

可考虑应用左室辅助装置或外科治疗^[1]。多数患者经过上述常规药物治疗病情可以有所缓解, 但仍有一部分收缩性心力衰竭的患者症状体征得不到有效改善。左西孟旦是一种新型钙增敏剂, 在不增加心肌耗氧量的情况下增强心肌收缩力, 同时扩张外周血管和冠状动脉血管, 改善心力衰竭的血流动力学效应, 明显改善患者的临床症状, 降低死亡率。本试验通过对72例老年急性左心衰竭患者进行常规治疗和左西孟旦

治疗, 对照观察其有效性及安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2011年6月至2013年6月在第四军医大学西京医院老年病科住院的急性左心衰竭患者72例,男49例、女23例,年龄65~87(75.1±9.8)岁。其中,合并冠心病48例(66.7%),高血压25例(34.7%),糖尿病15例(20.8%),肺部感染24例(33.3%),心房纤颤12例(16.7%)。符合美国纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级标准:NYHA心功能Ⅲ级30例,Ⅳ级42例。超声心动图检查提示左心室舒张末期的内径增大(男>55mm,女>50mm),左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)<40%。排除严重原发心瓣膜病变、未控制的甲状腺疾病、电解质紊乱、严重肝肾功能不全、恶性心律失常以及对左西孟旦过敏的患者等。

1.2 方法

将72例老年急性左心衰竭患者随机分为2组,对照组和左西孟旦组,每组36例。对照组给予利尿剂、血管扩张剂、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin-Ⅱ receptor blocker, ARB),洋地黄等常规抗心力衰竭药物治疗,以及充分抗感染、限盐等纠正诱发因素治疗。左西孟旦组在常规治疗的基础上加用左西孟旦注射液(规格:5ml, 12.5mg/支,齐鲁制药有限公司生产);左西孟旦5ml(12.5mg)加入5%葡萄糖45ml,初始10min给予负荷量为12μg/kg,继而以0.1μg/(kg·min)微量泵入,1h后根据血压、心率情况,如耐受良好且需要增强血流动力学效应,则输注速率可增至0.2μg/(kg·min)持续24h。

1.3 监测指标

治疗期间监测生命体征、观察患者症状如劳力性或夜间阵发性呼吸困难,观察心力衰竭体征如肺部啰音,分别于用药前30min和用药后48h用床旁心脏超声(Sonosite Micro MAXX)测定LVEF和每搏心输出量(stroke volume, SV),检验血中N-末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-pro-BNP)。

1.4 疗效评价标准

患者在治疗后劳力性或夜间阵发性呼吸困难消失,LVEF和SV均恢复正常,心功能改善2级或以上视为显效;治疗后症状有一定程度减轻,LVEF和SV均有明显改善,心功能改善1级视为有效;与治疗前比较,治疗后临床症状、LVEF和SV均无显著变化为无效。通过显效率和有效率计算总有效率。

1.5 统计学处理

应用SPSS13.0统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两均数间比较采用t检验;两样本率的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者均衡性检验

两组患者在性别、年龄、体质量、并发糖尿病、高血压病及吸烟、饮酒等个人史方面差异均无统计学意义(表1)。

表1 两组患者基线临床资料
Table 1 Baseline clinical data of two groups (n = 36)

Characteristic	Levosimendan group	Control group
Sex(male/female)	25/11	24/12
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	75.1 ± 9.8	70.3 ± 13.6
Body mass(kg, $\bar{x} \pm s$)	68.3 ± 14.6	67.1 ± 9.5
Coronary artery disease [n(%)]	26 (72.2)	22 (61.1)
Hypertension[n(%)]	13 (36.1)	12 (33.3)
Type 2 diabetes mellitus [n(%)]	7 (19.4)	8 (22.2)
Pneumonia[n(%)]	13 (36.1)	11 (30.6)
Atrial fibrillation[n(%)]	6 (16.7)	6 (16.7)
History of smoking[n(%)]	9 (25.0)	7 (19.4)
History of drinking[n(%)]	3 (8.3)	5 (13.8)

2.2 两组疗效比较

左西孟旦组患者的治疗总有效率为94.4%,明显高于对照组的69.4%,差异有统计学意义($P < 0.05$;表2)。经治疗后,两组患者心功能均有明显改善,SV及LVEF显著提高,NT-pro-BNP明显下降($P < 0.05$)。与对照组比较,左西孟旦治疗组SV及LVEF显著提高,NT-pro-BNP下降更明显($P < 0.05$;表3)。

表2 两组患者临床疗效比较
Table 2 Clinical outcomes of two groups after therapy (n = 36, $\bar{x} \pm s$)

Group	Effective[n(%)]	Obvious effective[n(%)]	Ineffective[n(%)]	Total effective rate(%)
Levosimendan group	26 (72.2)	8 (22.2)	2 (5.6)	94.4*
Control group	12 (33.3)	13 (36.1)	11 (30.6)	69.4

Compared with control group, * $P < 0.05$

表3 两组患者治疗前后心功能指标比较
Table 3 Cardiac functions of two groups before and after therapy (n = 36, $\bar{x} \pm s$)

Group	SV(ml)		LVEF(%)		NT-pro-BNP(ng/L)	
	Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment
Levosimendan group	62.1 ± 1.7	76.5 ± 2.3 ^{*#}	30.2 ± 1.5	38.7 ± 0.6 ^{*#}	3435 ± 1230	713 ± 362 ^{*#}
Control group	63.1 ± 1.6	72.2 ± 1.9 [*]	31.7 ± 1.3	36.5 ± 0.7 [*]	3350 ± 1210	1986 ± 985 [*]

SV: stroke volume; LVEF: left ventricular ejection fraction; NT-pro-BNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide. Compared with pre-treatment in the same group, ^{*}P < 0.05; compared with control group, [#]P < 0.05

2.3 不良反应

用药期间左西孟旦组发生不良反应3例, 对照组2例, 主要表现为低血压, 减慢左西孟旦输注速度后血压恢复正常。两组用药前后收缩压及舒张压下降差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

本研究结果发现, 应用左西孟旦和常规治疗可以改善心力衰竭患者的症状和体征, 增强心肌收缩力, 提高LVEF和SV, 降低NT-pro-BNP, 且左西孟旦组的疗效更显著。

急性左心衰竭分为慢性心力衰竭急性恶化和既往无心力衰竭病史的急性起病。老年人急性左心衰竭起病快, 发展迅速, 死亡率高。在发达国家, 成年人心力衰竭的患病率为1%~2%, 而65岁以上人群为6%~10%^[2]。由于年存活率与恶性肿瘤相仿, 心力衰竭已成为主要的公共问题^[3]。因此, 早期诊断及治疗对改善心力衰竭预后、减少病死率都有重要意义。本研究中, 心力衰竭患者合并多种基础疾病, 包括冠心病、高血压、糖尿病, 诱因以肺部感染和心房纤颤为主。近年来, 治疗老年急性左心衰竭的主要策略是应用利尿药、ACEI或ARB、血管扩张剂和正性肌力药, 虽然可以改善症状, 但传统的正性肌力药可导致心肌细胞内环磷酸腺苷含量和钙离子浓度增加, 并使耗氧量增加, 从而使心功能进一步恶化, 还可诱发心律失常, 故该类药物并未使心力衰竭患者的病死率降低, 反而使病死率上升^[4]。因此临床迫切需要更多能够改善老年急性左心衰竭患者症状而没有上述不良反应的药物。新型正性肌力药物钙增敏剂左西孟旦以钙离子依赖的方式与心肌肌钙蛋白C (cardiac troponin C, cTnC) 的N-末端结合, 稳定心肌钙键, 增强cTnC对钙离子的敏感性, 从而使cTnC在钙离子存在条件下稳定于促进心肌收缩的构象^[5], 增强心肌收缩力, 但不升高细胞内的钙离子浓度, 对心率影响较小, 心肌耗氧量也未明显增加, 因此它在收缩期作用最强, 对舒张期的影响较小^[6]。本研究发现, 左西孟旦组SV及LVEF均有明显改善。此外, 左西孟旦可以使

血管壁的ATP-依赖性钾离子通道开放, 降低外周血管阻力及肺毛细血管楔压, 减轻心脏负荷, 改善心功能^[7], 并延缓心力衰竭的进展。越来越多的证据表明左西孟旦在心力衰竭急性期可维持血流动力学稳定, 有利于慢性心力衰竭的深入治疗及病情稳定, 在治疗老年急、慢性重度心力衰竭中疗效确切, 安全性及患者耐受性良好, 可以提高心力衰竭患者的长期生存率^[8]。本研究显示, 左西孟旦组能更早改善老年急性左心衰竭患者的呼吸困难、胸闷、水肿等临床症状。

临床资料显示, 心力衰竭患者血浆脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 及NT-pro-BNP水平随着心力衰竭严重程度的增加而升高, 并能较好反映左室功能^[9]。临床上血BNP浓度多随着心力衰竭患者的左室舒张末期内径和临床严重程度的增加而增加^[10]。本研究表明, 左西孟旦组患者治疗的总有效率为94.4%, 明显高于对照组患者的69.4%, 且左西孟旦组患者左室功能的改善也优于对照组, 不良反应方面, 左西孟旦较常见不良反应包括低血压和头痛。本研究中, 左西孟旦组有3例出现不良反应症状, 均为低血压, 减慢药物输注速度后血压恢复正常, 且不增加恶性心律失常的发生率^[11]。综上所述, 左西孟旦注射液治疗急性收缩性左心衰竭疗效确切, 可以有效改善左室收缩功能, 且不良反应发生率较低, 安全性及患者耐受性良好, 值得临床推广使用。

【参考文献】

- [1] 中华医学会心血管病学分会. 中华心血管杂志编辑委员会急性心力衰竭诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(3): 195-208.
- [2] Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, *et al.* Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study[J]. Circulation, 2002, 106(24): 3068-3072.
- [3] Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, *et al.* Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF program[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(3): 190-199.
- [4] Landmesser U, Drexler H. Update on inotropic therapy in

- the management of acute heart failure[J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2007, 9(6): 443-449.
- [5] Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA, *et al*. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 43(12): 2177-2182.
- [6] 陈桂荣, 谢谢全, 韩瑞鸿. 钙增敏剂左西孟旦的研究新进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2011, 13(3): 198-199.
- [7] 王 刚. 左西孟旦对急性心功能不全的治疗作用[J]. *心血管康复医学杂志*, 2011, 20(5): 495-498.
- [8] 程晓敏, 马淑梅. 左西孟旦治疗心力衰竭的临床应用及安全性评价[J]. *实用药物与临床*, 2009, 12(2): 125-126.
- [9] 陈琦玲, 刘梅颜, 胡大一. 老年心力衰竭患者血浆脑钠肽与N末端B型钠尿肽影响因素的探讨[J]. *中华老年医学杂志*, 2010, 29(1): 27-29.
- [10] Vanderheyden M, Vrints C, Verstreken S, *et al*. B-type natriuretic peptide as a marker of heart failure: new insights from biochemistry and clinical implications[J]. *Biomark Med*, 2010, 4(2): 315-320.
- [11] Dec GW. Acute decompensated heart failure: the shrinking role of inotropic therapy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(1): 65-67.
- (编辑: 张青山)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》诚征广告

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、中国人民解放军总医院老年心血管病研究所主办、国内外公开发行的医学学术期刊, 主要交流老年心血管疾病, 尤其是老年心血管疾病合并其他疾病、老年两个以上器官疾病以及其他老年多发疾病的诊治经验与教训。刊登内容包括心血管系统、呼吸系统、神经系统、内分泌系统、肾脏系统、消化系统、骨骼系统等各个方面疾病, 涉及临床和基础研究等诸多领域, 为从事老年医学及其相关疾病专业的医疗、科研及教学人员必读的刊物。

过去的几年, 本刊以严谨的态度、诚实的信誉赢得了厂商和读者的信赖, 与许多公司建立了良好的长期合作关系。

《中华老年多器官疾病杂志》真诚欢迎国内外厂商来此发布药物、产品、技术和服务信息。我刊除彩色四封外, 还有精美彩色、黑白插页供选择。

需要刊登广告的客户, 可电话告知您的传真, 我们会立即将报价单传真给您, 洽商确定版位后, 将与您签订正式的刊登合同。

地址: 100853 北京市复兴路28号, 《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

E-mail: zhldnqg@mode301.cn