

· 临床研究 ·

左西孟旦治疗高龄老年人左心衰的疗效及安全性研究

张 健, 杨 波*, 赵 华, 李传威, 张艳博

(解放军总医院心血管内科, 北京 100853)

【摘要】目的 探讨左西孟旦对高龄老年人左心衰的临床疗效及安全性。**方法** 选择2014年9月至2015年4月在解放军总医院心内科确诊为慢性左心衰住院的高龄老年患者58例, 男21例, 女37例, 年龄为(86.8±1.5)岁。进行自身前后对比研究, 分别在应用左西孟旦治疗前、治疗后3d、治疗后3个月进行血清B型利钠肽(BNP)、左室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短率(LVFS)、6min步行试验(6MWT)等指标检测。**结果** 治疗后3d的血BNP值明显低于治疗前($P < 0.01$); 治疗后3d的LVEF, LVFS, 6MWT明显优于治疗前($P < 0.01$); 治疗后3个月的血BNP值明显低于治疗前($P < 0.01$); 治疗后3个月的LVEF, LVFS, 6MWT明显高于治疗前($P < 0.01$); 治疗前、治疗后3d、治疗后3个月的肝功: 丙氨酸氨基转移酶(ALT), 天冬氨酸氨基转移酶(AST), 谷氨酰胺转移酶(γ -GT), 肾功: 肌酐(SCr), 血尿素氮(BUN), 血尿酸(SUA), 均无明显改变($P > 0.05$); 治疗前后血压值也无显著变化($P > 0.05$)。**结论** 单次给药左西孟旦对高龄老年心力衰竭患者有疗效且安全可靠。

【关键词】 左西孟旦; 老年人; 左心衰

【中图分类号】 R592; R541.6

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.11.195

Efficacy and safety of levosimendan for left heart failure in the very elderly

ZHANG Jian, YANG Bo*, ZHAO Hua, LI Chuan-Wei, ZHANG Yan-Bo

(Department of Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To determine the clinical efficacy and safety of levosimendan for the very elderly patients with left heart failure. **Methods** A total of 58 very elderly patients [age: (86.8±1.5) years, 21 males and 37 females] with chronic left heart failure admitted in our department from September 2014 to April 2015 were prospectively recruited in this study. A self-controlled trial was carried out on the efficacy of levosimendan. Serum B-type natriuretic peptide (BNP), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular fractional shortening (LVFS), and 6-minute walking test (6MWT) were measured before and in 3 d and 3 months after treatment. **Results** In 3d after levosimendan treatment, their serum levels of BNP was significantly decreased, and the values of LVEF, LVFS and 6MWT were much better than before treatment (all $P < 0.01$). After 3 months' treatment, the BNP level was obviously lower, and the values of LVEF, LVFS and 6MWT were greatly improved than those before treatment (all $P < 0.01$). There was no significant difference in blood pressure values, liver function parameters [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and γ -transglutaminase (γ -GT)], and renal function indices [serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), and serum uric acid (SUA)] in the cohort before and in 3d and 3 months after treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** Single dose levosimendan is efficient and safe in the treatment of heart failure for the very elderly.

【Key words】 levosimendan; aged; left heart failure

This work was supported by the National Natural Science Foundation of Beijing (7132227), the New Star of Science and Technology of Beijing (Z141107001814113-XXHZ201401), and the Cardiovascular Research Fund From Chinese Medical Doctor Association (DFCMDA201311).

Corresponding author: YANG Bo, E-mail: dryangb@aliyun.com

充血性心力衰竭是大部分心血管疾病的晚期阶段, 也是心血管疾病导致死亡的重要原因之一^[1]。传

统的正性肌力药只有助于改善患者的现有症状, 而不能改善其远期预后, 并且有致心律失常的副作用。急

收稿日期: 2015-08-03; 修回日期: 2015-08-20

基金项目: 北京市自然科学基金(7132227); 北京科技新星计划(Z141107001814113-XXHZ201401); 中国医师协会心血管研究基金(DFCMDA201311)

通信作者: 杨 波, E-mail: dryangb@aliyun.com

性失代偿性心力衰竭仍然是导致充血性心力衰竭患者住院治疗的主要原因。左西孟旦 (levosimendan) 是一种新型钙增敏剂,可增加心肌收缩力,产生正性肌力作用^[2],同时又不会增加细胞内钙浓度,克服了传统正性肌力药物的不足,降低了再灌注心律失常的发生率^[3]。左西孟旦还可以通过介导细胞膜或线粒体ATP敏感性钾通道的开放,舒张全身血管,发挥抗缺血作用。国内外已有研究表明,左心室功能障碍导致严重充血性心力衰竭的患者接受24h左西孟旦灌注治疗后会产生产有益的血液动力学效果,缓解症状,减少短期发病率和死亡率^[4]。但针对高龄老年患者这一人群应用左西孟旦治疗的研究尚少,本研究旨在探讨高龄老年患者应用左西孟旦治疗慢性左心衰的近远期疗效及安全性评估。

1 对象与方法

1.1 研究对象

随机选择2014年9月至2015年4月解放军总医院心血管内科确诊为慢性左心衰住院的高龄老年患者58例,男21例,女37例,年龄均>75岁,符合入选标准和排除标准者被纳入研究。对入选者进行前瞻性自身前后对照研究。

1.1.1 入选标准 (1)根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)对年龄分类标准,入选对象均为高龄老年人,年龄>75岁,性别不限;(2)明确的左心室收缩功能不全,美国纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级Ⅲ~Ⅳ级;(3)超声心动图证实左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)<40%;(4)采用常规洋地黄类药、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂等治疗,效果不佳者;(5)向患者说明情况,并签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 (1)限制性或肥厚性心肌病;(2)严重瓣膜狭窄(主动脉瓣、二尖瓣)疾病者;(3)急性期心肌梗死;(4)缩窄性心包炎;(5)严重的肝、肾功能衰竭;(6)严重的室性心律失常;(7)低血压[血压<90/60mmHg(1mmHg=0.133kPa)];(8)近期有脑血管卒中者。

1.2 治疗方法

在患者前期常规用药(洋地黄类药、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂)基础上加用左西孟旦(齐鲁制药有限公司,规格:5ml,12.5mg),初始为负荷量12μg/kg,注射时间10min,随即以0.1μg/(kg·min)静脉滴注,1h后增加到0.2μg/(kg·min)并持续23h,

仅单次给药。给药后维持以往基础药物治疗。

1.3 检测指标

记录入选者基本指标,包括年龄,性别,吸烟情况,有无冠心病,高血压病,糖尿病;分别在左西孟旦给药前,单次给药后3d,单次给药后3个月进行B型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)、LVEF、左室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening, LVFS)、6min步行试验(6 minutes walking test, 6MWT)等指标检测;监测治疗前、治疗后3d、治疗后3个月的肝功[丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT),天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST),谷氨酰胺转移酶(γ-glutamine transferase, γ-GT)]、肾功[肌酐(serum creatinine, SCr),血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN),血尿酸(serum uric acid, SUA)]及血压情况。

1.4 统计学处理

运用SPSS17.0统计软件进行统计分析。计量资料均用均数±标准差表示,两组间均数的比较采用t检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

研究对象年龄(86.8±1.5)岁,吸烟17例,冠状动脉粥样硬化性心脏病39例,高血压病41例,糖尿病28例。

2.2 左西孟旦治疗前后心力衰竭指标比较

表1结果表明,治疗后3d的血BNP值明显低于治疗前(P<0.01),治疗后3d的LVEF、LVFS、6MWT均明显高于治疗前(P<0.01),说明应用左西孟旦治疗后产生较好的即刻疗效。

治疗后3个月的血BNP值明显低于治疗前(P<0.01);治疗后3个月的LVEF、LVFS、6MWT明显高于治疗前(P<0.01;表1)。表明应用左西孟旦治疗,中远期疗效好,单剂应用3个月后,心力衰竭无复发。

治疗后3个月的血BNP值、LVEF、LVFS、6MWT与治疗后3d相比无明显变化,差异均无统计学意义(P>0.05;表1)。表明单剂应用左西孟旦3个月后,心力衰竭无恶化。

2.3 左西孟旦治疗前后肝功、肾功、血压情况比较

表2结果表明,治疗前与治疗后3d肝功比较,AST、ALT、γ-GT差异均无统计学意义(P>0.05),

治疗前与治疗后3个月肝功比较, AST、ALT、 γ -GT差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 说明治疗后短期及中远期并未发生肝功恶化的不良反应。

表1 治疗前后心力衰竭指标比较

Table 1 Comparison of heart failure indices before and after treatment ($n = 58, \bar{x} \pm s$)

Index	Before treatment	After 3 days' treatment	After 3 months' treatment
BNP(ng/L)	8342 $\pm$ 731	4045 $\pm$ 527**	3821 $\pm$ 473**
LVEF(%)	27.63 $\pm$ 5.36	36.41 $\pm$ 5.92**	36.13 $\pm$ 5.19**
LVFS(%)	12.37 $\pm$ 4.57	21.75 $\pm$ 5.18**	20.97 $\pm$ 5.61**
6MWT(m)	107 $\pm$ 26	312 $\pm$ 46**	298 $\pm$ 49**

BNP: B-type natriuretic peptide; LVEF: left ventricular ejection fraction; LVFS: left ventricular fractional shortening; 6MWT: 6 minutes walking test. Compared with before treatment, ** $P < 0.01$

表2 治疗前后肝功、肾功、血压情况比较

Table 2 Comparison of liver function, renal function, blood pressure indices before and after treatment ($n = 58, \bar{x} \pm s$)

Index	Before treatment	After 3 days' treatment	After 3 months' treatment
AST(U/L)	30.65 $\pm$ 3.70	31.98 $\pm$ 2.95	30.21 $\pm$ 3.45
ALT(U/L)	29.97 $\pm$ 4.65	30.43 $\pm$ 4.17	30.24 $\pm$ 2.97
γ -GT(U)	23.95 $\pm$ 5.74	23.76 $\pm$ 5.26	24.16 $\pm$ 4.87
SCr(μ mol/L)	41.36 $\pm$ 6.31	40.54 $\pm$ 5.43	42.09 $\pm$ 5.26
BUN(mmol/L)	4.76 $\pm$ 1.65	4.65 $\pm$ 1.83	4.72 $\pm$ 1.68
SUA(μ mol/L)	234.7 $\pm$ 39.6	246.5 $\pm$ 32.2	229.8 $\pm$ 41.1
SBP(mmHg)	149.34 $\pm$ 21.67	139.65 $\pm$ 23.75	142.49 $\pm$ 19.33
DBP(mmHg)	92.87 $\pm$ 13.34	93.26 $\pm$ 16.53	92.33 $\pm$ 17.25

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; γ -GT: γ -glutamine transferase; SCr: serum creatinine; BUN: blood urea nitrogen; SUA: serum uric acid; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure. 1mmHg = 0.133kPa

治疗前与治疗后3d肾功比较, SCr、BUN、SUA差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗前与治疗后3个月肾功比较, SCr、BUN、SUA差异均无统计学意义 ($P > 0.05$; 表2)。说明治疗后短期及中远期并未发生肾功恶化的不良反应。

治疗前与治疗后3d血压比较, SBP和DBP差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗前与治疗后3个月血压比较, SBP和DBP差异均无统计学意义 ($P > 0.05$; 表2)。说明治疗后未发生低血压等不良反应。

3 讨论

高龄老年慢性心力衰竭患者心功能逐渐进入终末期, 急性失代偿性心力衰竭发生率极高, 是一种致命性的情况, 短期死亡率约30%^[3]。传统治疗正性肌力药如洋地黄类药物等在增加心肌收缩力的同时会提高细胞内钙浓度, 增加心肌耗氧量, 并且长期应用此类药物会使肌钙蛋白对钙离子的敏感性降低, 虽然可以短期改善症状, 但一部分人还是会由

于心功能的恶化经常需要住院治疗^[5]。

左西孟旦是一种新型的钙增敏剂, 其作用机制主要是增加肌钙蛋白对钙离子的敏感性, 增加心肌收缩力, 产生正性肌力作用^[6]。同时, 左西孟旦还可以通过介导细胞膜或线粒体ATP敏感性钾通道的开放, 使细胞膜超极化, 抑制钙离子内流, 胞内钙离子浓度不增加, 心肌耗氧量不增加, 克服了传统正性肌力药物的不足^[7,8]。在本研究中, 当患者应用传统治疗心力衰竭无明显改善时, 单次给药左西孟旦, 治疗3d后心力衰竭指标BNP显著下降, 超声心动图检查LVEF和LVFS较用药前有了明显改善, 心力衰竭症状得以控制。可见, 左西孟旦治疗后短期内有较好的疗效。在单次给药后3个月, 对出院后的研究对象进行随访检查, BNP未见再次升高, LVEF和LVFS也维持较好, 说明单次给药后, 短期及中远期疗效都值得肯定^[9]。

左西孟旦的半衰期约为1h, 药代动力学特点是单次给药后迅速分布于组织中, 药物血浆蛋白结合度约为97%^[10,11]。左西孟旦在肠道形成的代谢物OR-1896的半衰期约为80h, 其较长的半衰期是左西孟旦灌注后产生长效血液动力学效应的最可能原因。本研究在单次给药后, 长达3个月中, BNP未见再次升高, LVEF和LVFS也未再次降低, 说明单次给药后, 中远期疗效值得肯定。本研究结果与其他学者的研究结果一致^[12]。

有文献报道^[13,14], 较高剂量的左西孟旦可以降低动脉压、体循环血管阻力、心室充盈压, 发生低血压。部分患者用药后还会发生肝肾功能损害^[15]。故本研究在用药前和用药后严格监测血压和肝肾功能。结果显示, 在单次给药后, 受试者均未发生低血压情况, 血压在治疗后短期和中远期并未较治疗前有明显波动。肝肾功能较治疗前无恶化趋势, 未观察到SCr、肝转氨酶等较治疗前数值有显著变化。本研究结果表明左西孟旦对高龄老年心力衰竭患者的治疗有效并且安全可靠。

【参考文献】

- [1] Houston BA, Kalathiya RJ, Kim DA, et al. Volume overload in heart failure: An evidence-based review of strategies for treatment and prevention[J]. Mayo Clin Proc, 2015, 90(9): 1247-1261.
- [2] Venetucci LA, Trafford AW, Neill SC, et al. The sarcoplasmic reticulum and arrhythmogenic calcium release[J]. Cardiovasc Res, 2008, 77(2): 285-292.
- [3] Gheorghade M, Teerlink JR, Mebazaa A. Pharmacology of new agents for acute heart failure syndromes[J]. Am J Cardiol, 2005, 96(6A): 68G-73G.

- [4] Dec GW. Acute decompensated heart failure: the shrinking role of inotropic therapy[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(1): 65–67.
- [5] Piepoli M, Binno S, Villani GQ, *et al.* Management of oral chronic pharmacotherapy in patients hospitalized for acute decompensated heart failure[J]. Int J Cardiol, 2014, 176(2): 321–326.
- [6] Agostoni PG, Cattadori G, Apostolo A, *et al.* Non-invasive measurement of cardiac output during exercise by inert gas rebreathing technique: a new tool for heart failure evaluation[J]. Am Coll Cardiol, 2005, 46(9): 1779–1781.
- [7] Akhtar MS, Pillai KK, Hassan Q, *et al.* Levosimendan suppresses oxidative injury, apoptotic signaling and mitochondrial degeneration in streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy[J]. Clin Exp Hypertens, 2015, Aug 19: 1–13. [Epub ahead of print]
- [8] Lim JY, Deo SV, Rababa'h A, *et al.* Levosimendan reduces mortality in adults with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. J Card Surg, 2015, 30(7): 547–554.
- [9] Packer M, Colucci W, Fisher L, *et al.* Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure[J]. JACC Heart Fail, 2013, 1(2): 103–111.
- [10] Hoffman TM. Newer inotropes in pediatric heart failure[J]. Cardiovasc Pharmacol, 2011, 58(2): 121–125.
- [11] Stuart-Smith K. Levosimendan: from coronary care to intensive care[J]? Intensive Care Med, 2011, 37(4): 569–571.
- [12] Mavrogeni S, Giamouzis G, Papadopoulou E, *et al.* A 6-month follow-up of intermittent levosimendan administration effect on systolic function, specific activity questionnaire, and arrhythmia in advanced heart failure[J]. J Card Fail, 2007, 13(7): 556–559.
- [13] Silvetti S, Silvani P, Azzolini ML, *et al.* A systematic review on levosimendan in paediatric patients[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2015, 13(1): 128–133.
- [14] Altenberger J, Parissis JT, Ulmer H, *et al.* Rationale and design of the multicenter randomized trial investigating the efficacy and safety of pulsed infusions of levosimendan in outpatients with advanced heart failure (LevoRep study)[J]. Eur J Heart Fail, 2010, 12(2): 186–192.
- [15] Tavares M, Rezlan E, Vostroknoutova I, *et al.* New pharmacologic therapies for acute heart failure[J]. Crit Care Med, 2008, 36(1 Suppl): S112–S120.
- (编辑: 周宇红)