

• 药物与临床 •

## 左西孟旦静脉负荷与非负荷给药治疗难治性心力衰竭的临床观察

吴雅芳, 吴 荣, 郭拥军 (厦门大学附属第一医院心内科, 厦门市心血管病研究所, 福建 厦门 361003)

**[摘要]** 目的 探讨左西孟旦负荷与非负荷给药方式的临床疗效。方法 难治性心力衰竭患者40例, 随机分为两组, 每组20例, 两组患者的基本情况、呼吸困难程度、左室射血分数(EF)、脑钠肽(BNP)水平无显著差异。两组均给予常规抗心力衰竭治疗; 在此基础上随机给予左西孟旦负荷或非负荷治疗。左西孟旦负荷组: 负荷剂量6~12 μg/kg, 负荷给药时间>10 min, 之后持续静脉输注0.1 μg/(kg·min); 左西孟旦非负荷组: 8.7 μg/min 速度匀速泵入, 维持24 h。观察两组患者用药前后的呼吸困难程度、EF、BNP、血压、心率、心律、肝肾功能变化。并对过程中所有不良事件进行记录。结果 用药后两组患者的呼吸困难程度、全身临床症状、BNP、EF值均较用药前改善, 且两组治疗后BNP降低、EF值提高的程度无统计学差异。用药后30 min 负荷组的呼吸困难好转程度优于非负荷组( $P=0.01$ )。给药6、24、72 h后两组呼吸困难好转程度无明显差异。负荷组用药后30 min 的收缩压及舒张压均低于非负荷组( $P=0.04$ 和 $0.01$ ), 有统计学差异。结论 左西孟旦能有效改善难治性心力衰竭患者的血流动力学和呼吸困难程度, 降低BNP, 提高EF值。左西孟旦非负荷给药与负荷给药治疗难治性心力衰竭的临床疗效相当, 简便、安全、可靠。

**[关键词]** 心力衰竭; 难治性; 左西孟旦; 给药方法

**[中图分类号]** R541.6 R97

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2014)04-0297-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.04.016

## Clinical observation of levosimendan in the treatment of refractory congestive heart failure

WU Yafang, WU Rong, GUO Yongjun (Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Xiamen University, Institute of Cardiovascular Disease of Xiamen, Xiamen 361003, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the efficacy of loading or non loading administration of levosimendan in the treatment of patients with refractory congestive heart failure (RCHF). **Methods** A randomized, open, control clinical trial was conducted in 40 patients with RCHF. Besides regular treatment, patients in test group ( $n=20$ ) were given levosimendan injection with initial loading dose of 6-12 μg/kg for 10 min followed by a continuous infusion of 0.1 μg/(kg·min). While in control group ( $n=20$ ), patients were given Levosimendan injection with a continuous infusion of 8.7 μg/min for 24 h. Dyspnea, ejection fraction (EF), BNP level, blood pressure, heart rate, rhythm of the heart, the function of liver and kidney before and after drug administration were examined. All adverse events during the process were recorded. **Results** The base line showed there was no significant difference between the 2 groups. Dyspnea degree, general clinical condition, BNP, EF values were all improved, compared with those in patients before treatment. After 30 min of administration, in test group improved dyspnea, decreased systolic and diastolic blood pressure were more greatly than those in control group ( $P=0.04$  and  $0.01$ , respectively). However there were no significant differences of dyspnea degree, decreased BNP, between the 2 groups after administration of 6 h, 24 h, and 72 h. In addition, there was no significant difference in enhanced EF value at 24 h, 72 h between the 2 groups. **Conclusion** Levosimendan was effective in treating RCHF and could improve hemodynamic, degree of dyspnea and decrease BNP, increase EF value. Compared with loading group, non loading administration of levosimendan in the treatment of RCHF was equivalent, safe, and more convenient.

**[Key words]** refractory congestive heart failure (RCHF); levosimendan; loading administration; non loading administration

心力衰竭 (congestive heart failure, CHF) 是临床常见问题, 其患病率高、住院率高、病死率高<sup>[1, 2]</sup>, 是大多数心血管疾病的最终“归宿”。心力衰竭经适

当病因治疗和常规处理(休息、限盐, 应用利尿药、洋地黄、ACEI等)常能改善症状, 若心衰症状和体征在常规心衰治疗下仍无变化或呈进行性加重时, 称难治性心力衰竭(refractory heart failure, RHF), 多存在持续恶化的低心输出。左西孟旦是ESC2012急性心力衰竭诊疗指南和ACC/AHA2009成人心

**[作者简介]** 吴雅芳, 主治医师。Tel: 13799250273, E-mail: wuyafang@medmail.com.cn.

**[通讯作者]** 郭拥军。E-mail: guoyongjunxm@163.com.

力衰竭诊断与治疗指南和我国 2010 急性心力衰竭诊断和治疗指南等多个指南推荐的一种新型正性肌力药物,适用于低心输出量的心力衰竭患者。本研究通过观察难治性心力衰竭患者应用左西孟旦后症状、血流动力学、BNP 等指标的变化,评价并比较左西孟旦负荷与非负荷给药的临床疗效及不良反应。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 遵循随机、开放、对照的原则,选取 2011 年 6 月至 2012 年 6 月厦门大学附属第一医院收治的难治性心力衰竭患者 40 例,其中男 22 例,女 18 例,平均年龄(67.13 ± 5.68)岁,其中缺血性心肌病 19 例,扩张性心肌病 21 例。随机分为两组:负荷组( $n = 20$ ),男、女各 10 例,平均年龄(66.55 ± 5.55)岁。非负荷组( $n = 20$ ),男 12 例,女 8 例,平均年龄(67.7 ± 5.90)岁。

**1.1.1 入选标准**明确的左心室收缩功能不全;符合纽约心脏病协会心功能 III ~ IV 级;超声心动图证实 LVEF < 40%;采用常规治疗(如休息、洋地黄、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、 $\beta$ 受体阻滞剂、血管扩张剂等)效果不佳者。

**1.1.2 排除标准**对左西孟旦或其他辅料过敏者;显著影响心室充盈和(或)射血功能的机械性阻塞性疾病;严重的低血压和心动过速患者收缩压持续 < 85 mmHg 或心率持续 > 130 次/min;严重肝、肾功能不全,血肌酐 > 450  $\mu\text{mol/L}$  或透析;有严重心律失常,如尖端扭转型室性心动过速病史的患者;有症状的原发性肺部疾病,需长期行茶碱、皮质激素治疗;妊娠、哺乳期妇女。

**1.2 药品** 左西孟旦注射液(齐鲁制药有限公司),规格 5 ml,12.5 mg。

**1.3 给药方法** 两组均在常规抗心力衰竭治疗基础上加用左西孟旦。负荷组:负荷剂量 6 ~ 12  $\mu\text{g/kg}$ ,负荷给药时间 > 10 min,之后持续静脉输注 0.1  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ;非负荷组:8.7  $\mu\text{g}/\text{min}$  匀速输入,维持 24 h 即左西孟旦 12.5 mg/d 匀速输入。

### 1.4 观察指标

**1.4.1 用药前** ①采集所有患者的年龄、性别、体重、心功能分级、心力衰竭的原发疾病、呼吸困难程度、全身临床症状、射血分数、心律失常情况、体温、脉搏、心率、心律、呼吸、血压、心电图、BNP、肝肾功能等基线特征。应用美国 BIOSITE 公司的 Triage BNP 快速诊断仪测定脑钠肽(BNP)水平。应用 ACUSON Sequoia 512 彩色血流多普勒超声诊断仪,二维双平面法测左室射血分数(EF)。②呼吸困难程度评分:平卧位 1 分;夜间阵发性呼吸困难 2 分;

半卧位 3 分;端坐呼吸 4 分。③全身临床症状评估:伴有以下特征:肺部啰音、颈静脉怒张、肝肿大、水肿和乏力各 1 分。

**1.4.2 用药后** ①分别在给药后的 0.5、6、24、72 h 评估患者的呼吸困难程度、全身临床症状、脉搏、心率、心律、血压等。②在给药后的 24 h 和 72 h 查 BNP、肝肾功能;在给药后的 72 h 测 EF。③不良事件发生情况。

**1.5 统计学处理** 计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示。基线特征的计量资料比较采用  $t$  检验,基线特征的计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。治疗前后及组间比较采用重复测量的方差分析(ANOVA)。所有数据采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,显著性水平  $\alpha$  设为 0.05(双侧)。

## 2 结果

**2.1 基本资料** 共有 40 例患者入选并纳入实验结果分析,负荷组、非负荷组各 20 例,两组基线特征差异无统计意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组难治性心力衰竭患者基线特征比较( $n = 20$ )

观测项目	负荷组	非负荷组
性别(男/女)	10/10	12/8
年龄(岁)	66.55 ± 5.55	67.7 ± 5.90
体重(kg)	64.10 ± 8.49	67.85 ± 8.90
呼吸困难评分	3.15 ± 0.75	3.10 ± 0.79
全身临床症状评分	3.75 ± 0.91	3.65 ± 0.93
收缩压(mmHg)	129.80 ± 13.53	131.50 ± 20.96
舒张压(mmHg)	72.40 ± 7.27	74.45 ± 9.33
心率(次/min)	77.60 ± 10.07	76.95 ± 10.07
血钾(mmol/l)	4.07 ± 0.40	4.06 ± 0.50
BNP(pg/ml)	1182.15 ± 559.06	1222.45 ± 556.06
EF(%)	32.35 ± 4.92	30.75 ± 4.60
缺血性心肌病	10	9
扩张性心肌病	10	11
利尿剂	18	17
洋地黄	18	17
ACEI/ARB	14	15
$\beta$ 受体阻滞剂	9	7
硝酸酯	10	11

### 2.2 疗效分析

**2.2.1 两组用药前、后呼吸困难程度及全身状况评估比较** 左西孟旦负荷组和非负荷组用药后呼吸困难程度和全身状况与用药前比较均明显改善( $P < 0.05$ )。用药后 30 min 负荷组的呼吸困难评分为(2.45 ± 0.60),非负荷组的呼吸困难评分为(2.75 ± 0.55),负荷组的好转程度更优( $P = 0.01$ ),给药 6、24、72 h 后的两组呼吸困难好转程度无明显差异,见图 1。两组全身状况改善程度无明显差异( $P > 0.05$ )。

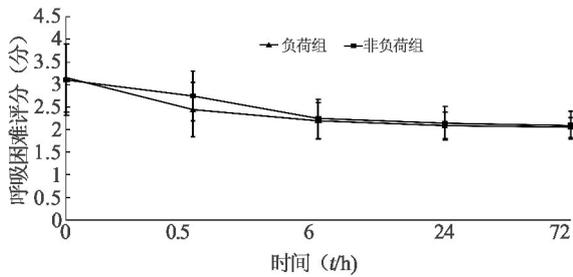


图1 两组心力衰竭患者呼吸困难评分比较

2.2.2 两组血流动力学比较 两组用药过程中心率均无明显变化。负荷组用药30 min后收缩压及舒张压均低于非负荷组,分别为(120.60 ± 12.31) mmHg和(130.90 ± 19.12) mmHg, (68.00 ± 5.73) mmHg和(74.20 ± 8.36) mmHg,差异有统计学意义(P = 0.04和0.01),见图2。

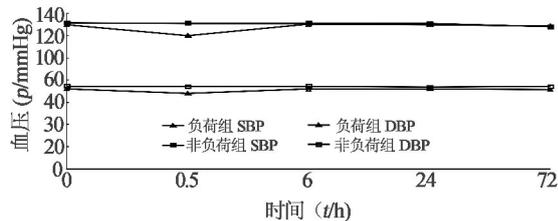


图2 两组心力衰竭患者血压比较

2.2.3 两组BNP水平的比较 给药后两组BNP水平均较用药前改善,两组BNP降低程度无统计学差异。

2.2.4 两组EF水平的比较 用药后两组EF水平均较用药前改善,负荷组为(34.75 ± 5.51)%,非负荷组为(35.20 ± 3.72)%,但两组的EF改善程度无统计学差异。

2.3 安全性分析 用药前后两组患者的肝、肾功能及电解质水平无统计学差异。负荷组有1例低血压,血压降至80/50 mmHg,无休克表现,给予补液0.5 h后血压恢复正常;1例头痛,1例阵发房颤。非负荷组有2例头痛。以上患者头痛程度轻、可耐受。阵发房颤持续约10 min自行转为窦性心律。两组均未发生皮疹、低钾血症、室性心律失常等其他不良反应。

### 3 讨论

心力衰竭作为心血管事件链的下游是治疗心血管疾病的最后“战场”。近年来,虽然心力衰竭的治疗取得显著进步,但心力衰竭的年病死率仍高达10%<sup>[3]</sup>,患心力衰竭后5年内病死率为50%<sup>[4]</sup>。正性肌力药物适用于低心输出量的心力衰竭患者,可

缓解组织低灌注所致的症状,保证重要脏器的血流供应。但传统的正性肌力药物会增加心肌耗氧量及诱发心律失常,缺乏降低远期病死率的证据,有些药物长期应用甚至会增加病死率<sup>[5,6]</sup>。

左西孟旦是一种新型正性肌力药物。以Ca<sup>2+</sup>浓度依赖的方式与心肌肌钙蛋白C结合而产生正性肌力作用,增强心肌收缩力,但并不影响心室舒张;同时能激活血管平滑肌的ATP敏感的K<sup>+</sup>通道开放,发挥舒张血管的作用;不引起心肌Ca<sup>2+</sup>超载和耗氧量增加,不增加心率,不易导致严重心律失常。此外,左西孟旦还具有抗炎、拮抗神经内分泌、抗氧化、促进NO合成、调节免疫、抗细胞凋亡等作用,有助于改善心力衰竭患者的预后<sup>[7,8]</sup>。

患者对左西孟旦的耐受良好,不良反应较少见,主要与其扩血管作用相关,最常见的不良反应为头痛(8.7%)和低血压(6.5%)。研究发现左西孟旦负荷组早期更易出现血压下降,可能与左西孟旦的给药方式尤其是负荷剂量有关<sup>[9]</sup>。本研究通过观察负荷、非负荷剂量给药方式的临床疗效比较,探讨左西孟旦非负荷给药方式的疗效和可行性。用药前两组患者基本情况、呼吸困难程度、BNP、EF值无显著差异。用药后两组呼吸困难程度、全身临床症状均明显改善,对肝、肾功能无明显影响。负荷组用药后30 min的呼吸困难好转程度优于非负荷组,用药后30 min的收缩压及舒张压均低于非负荷组,有统计学差异。两组治疗后BNP均明显下降,EF值均升高,两组无统计学差异。提示左西孟旦可明显改善难治性心力衰竭患者的血流动力学指标和临床症状。虽然负荷给药能快速达到血药浓度,能较快产生血流动力学效应并改善心力衰竭,但同时可能导致低血压等不良反应。目前一般认为,左西孟旦通常的给药方式负荷剂量6~12 μg/kg,负荷给药时间>10 min,之后持续静脉输注0.1 μg/(kg·min)。对于同时应用血管扩张剂或和正性肌力药物的患者推荐负荷剂量6 μg/kg;对于收缩压<100 mmHg的患者,不需要负荷剂量,可直接用维持剂量,以防止发生低血压<sup>[5-10]</sup>。左西孟旦匀速非负荷给药方式治疗难治性心力衰竭安全、有效、方便。

左西孟旦作为第一个被上述“指南”推荐的Ca<sup>2+</sup>增敏剂,其疗效及安全性已获得众多临床研究证实<sup>[11,12]</sup>。在澳大利亚和新西兰其获准用于对急性顽固性心力衰竭患者的治疗。在欧美国家已应用10多年,被列入2005、2008年及2012《欧洲心脏病学会(ESC)急性心力衰竭诊疗指南》,推荐用于收缩功能不全所致的无严重低血压的症状性低心输出量

(下转第314页)

in Herlev ( Capital Region Pharmacy Headquarter) ,便是哥本哈根地区的药品集中配制中心和药品集散地。医院的药学人员在每天早上 10:00 前向 Marie-lundvej 提交本医院的药品需购信息,下午药品就会按需被打包配送至各医院。这样既减轻了医院囤放药品的压力,同时,集中调配也使得药品在有效期内更快地被利用。

制剂的集中配制使药品的使用更有效、批次间质量更均一、配制成本更节俭、药品不良事件监测结果更统一。虽然配送成本会增加,但配送材料几乎都是可重复利用的,统一大小的塑料装箱盒,药品的使用效能实际上是提高的。

## 6 总结

丹麦是君主立宪制下的议会民主制国家,国土面积 4.31 万平方公里,人口 560 万(统计至 2013 年 3 月),属于全球经济高度发达国家之一,赋税率高达 50%,能够提供大量的社会福利,国民享有极高的生活水平,贫富差距相当小。在全球 156 个国家和地区人民的幸福指数报告上,丹麦成为全球最幸福国度。这些为丹麦形成其独有的医疗服务模式提供了条件,但作者深刻感受到了这个国家不满于现状、积极改进的奋斗精神,常听到的是“我们很小,

但我们做得最好!”虽然丹麦语是他们的官方语言,但每个丹麦人都会讲两三种外语。他们的集体意识很强,每个人都在实现“我能为集体做什么?”,“我的工作协助别人更好地完成了吗?”,当然还会有:“我们(国家)太小了,这让我们必须时刻改进!”

这里的每位药学服务人员都很尽职尽责,即使是临床出现的小问题,都值得他们全力以赴找到最佳答案。例如,对临床医师提出的药品说明书中不包括的治疗项目,要求药学人员提供信息的,药学人员会系统整理出全部循证医学证据,不放过任何一点有价值的信息。还比如,“药品存放过程中,在没有按要求低温存放数小时的情况下,到底会影响多少药效成分?”药学人员为此会几经周折与生产厂商取得联系,了解药品配制的具体情况,依公式精确计算所剩有效成分含量,以确保患者的药物使用剂量与效果。这些一丝不苟的工作态度很感人,也很启发人。

## 【参考文献】

[1] 丹麦首都地区药剂. [EB/OL]. (2013-09-10) [2013-10-15] <http://www.apoteket-regionh.dk/menu/>.

[收稿日期] 2013-06-17 [修回日期] 2013-11-13

[本文编辑] 李睿旻

(上接第 299 页)

心力衰竭患者(II a 级建议, B 级证据)。2010 年 3 月发布的中国《急性心力衰竭诊断和治疗指南》指出“急性心力衰竭患者使用左西孟旦,可明显增加心输出量和搏出量,降低肺动脉楔压、全身血管阻力和肺血管阻力;冠心病患者不增加病死率”<sup>[5]</sup>。左西孟旦为治疗心力衰竭的一个重要选择,但其远期疗效有待深入研究和不断完善。

## 【参考文献】

[1] McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure [J]. Lancet, 2005, 365: 1877-1889.

[2] Braunwald. Braunwald's heart disease [M]. 9th ed, USA: Saunders, 2011: 459-651.

[3] Allen LA, O'Connor CM. Management of acute decompensated heart failure [J]. CMAJ, 2007, 176(6): 797-805.

[4] Kapoor JR, Perazella MA. Diagnostic and therapeutic approach to acute decompensated heart failure [J]. Am J Med, 2007, 120(2): 121-127.

[5] 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.

[6] 元鹏, 张朝香. ACC/AHA2009 成人心力衰竭诊断与治疗最新指南简介(二) [J]. 中华保健医学杂志, 2010, 12(5): 403-406.

[7] Grossini E, Molinari C, Caimmi PP, et al. Levosimendan induces NO production through p38 MAPK, ERK and Akt in porcine coronary endothelial cells: role for mitochondrial K(ATP) channel [J]. Br J Pharmacol, 2009, 156(2): 250-261.

[8] Toller WG, Stranz C. Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent [J]. Anesthesiology, 2006, 104(10): 556-569.

[9] Alexandre M, Markku S, Milton P, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial [J]. JAMA, 2007, 297(17): 1883-1891.

[10] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 [J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(8): 803-869.

[11] Follath F. New treatments for decompensated heart failure: focus on levosimendan drug [J]. Des Devel Ther, 2009, 3: 73-78.

[12] Silva-Cardoso J, Ferreira J, Oliveira-Soares A, et al. Effectiveness and safety of levosimendan in clinical practice [J]. Rev Port Cardiol, 2009, 28(2): 143-154.

[收稿日期] 2013-06-15 [修回日期] 2013-08-30

[本文编辑] 李睿旻