

· 临床研究 ·

左西孟旦改善急性心肌梗死伴心力衰竭患者近期血流动力学研究

李传威, 孙志军*, 杨 波*, 陈 思, 张 健

(解放军总医院心内科, 北京 100853)

【摘要】目的 观察左西孟旦对急性心肌梗死伴心力衰竭患者血流动力学的影响。**方法** 入选2012年8月至2014年11月期间解放军总医院心内科收治的老年缺血性心脏病患者112例, 随机分为两组: 对照组($n=56$)和左西孟旦组($n=56$)。对照组给予常规利尿、扩血管等治疗, 治疗组在常规治疗的基础上加用左西孟旦。采用脉搏指示连续心排量(PICCO)监测系统监测两组患者治疗前后心脏指数(CI)、全心舒张末容积指数(GEDI)、全身血管阻力指数(SVRI)变化情况并进行比较; 应用彩色多普勒超声诊断仪监测两组患者治疗前后左室射血分数(LVEF); 同时监测两组患者脑尿钠肽(BNP)的变化以及心功能改善情况。**结果** 两组患者治疗前后比较, GEDI、CI、SVRI、LVEF、BNP值的改变均达到统计学意义, 且治疗后左西孟旦组患者的各指标较对照组患者也明显改善, 差异均具统计学意义($P<0.05$)。与对照组患者相比, 左西孟旦组的总有效率显著提高(92.85% vs 66.07%, $P<0.05$)。**结论** 左西孟旦可以改善急性心肌梗死伴心力衰竭患者近期血流动力学。

【关键词】 左西孟旦; 急性心肌梗死; 心力衰竭; PICCO

【中图分类号】 R972

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.04.058

Levosimendan results in short-term improvement in hemodynamics of acute myocardial infarction patients with heart failure

LI Chuan-Wei, SUN Zhi-Jun*, YANG Bo*, CHEN Si, ZHANG Jian

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

【Abstract】 Objective To determine the effect of levosimendan on the hemodynamics in the patients who suffered from acute myocardial infarction with heart failure. **Methods** A total of 112 patients with ischemic heart disease treated in our hospital from August 2012 to November 2014 were recruited in this study, and then randomly divided into control group and levosimendan group, with 56 cases in each group. The control group was treated with conventional diuretic and vasodilator therapy, while the levosimendan group was given levosimendan in addition. Pulse-indicated continuous cardiac output (PICCO) monitoring system was used to measure cardiac index (CI), global end-diastolic volume index (GEDI), and systemic vascular resistance index (SVRI), and the results were compared between the 2 groups. Left ventricular ejection fraction (LVEF) was detected by color Doppler ultrasound examination, and the changes of brain natriuretic peptide (BNP) and heart function improvement were observed at the same time. **Results** LVEF, CI, GEDI, SVRI and BNP were significantly improved in the both groups after treatment, and those of the levosimendan group were more significant than those of the control group (all $P<0.05$). The total significant efficiency was obviously higher in the levosimendan group than in the control group (92.85% vs 66.07%, $P<0.05$). **Conclusion** Levosimendan exerts short-term improvement in hemodynamics of acute myocardial infarction patients with heart failure.

【Key words】 levosimendan; acute myocardial infarction; heart failure; pulse-indicated continuous cardiac output

This work was supported by the National Natural Science Foundation (81570272), the Natural Science Foundation of Beijing (7132227), the New Star of Science and Technology of Beijing (Z141107001814113-XXHZ201401), the Cardiovascular Research Fund From Chinese Medical Doctor Association (DFCMDA201311) and the WANG Xuan Care Fund of Beijing Jiusan Society-Research Fund for Chinese Cardiovascular Physicians (BMD-2014-019).

Corresponding author: SUN Zhi-Jun, E-mail: Sunzj301@sohu.com; YANG Bo, E-mail: dryangb@aliyun.com

收稿日期: 2015-12-30; 修回日期: 2016-02-19

基金项目: 国家自然科学基金(81570272); 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); 北京九三王选关怀基金-中国心血管医师研究基金项目(BMD-2014-019)

通信作者: 孙志军, E-mail: Sunzj301@sohu.com; 杨 波, E-mail: dryangb@aliyun.com

心功能不全是急性心肌梗死后常见并发症之一,严重者可导致心源性休克。心肌梗死后,导致心室收缩受损、心肌僵硬增加、心肌细胞水肿,从而影响心室舒张功能,继而导致心力衰竭的相关症状发生。此外,心室重构、心律失常及心肌梗死机械并发症都可促进心力衰竭发展。NRM研究显示^[1],心肌梗死患者入院时有20.4%已经存在心力衰竭症状,之后有8.6%发展为心力衰竭。GRACE研究显示^[2],急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)合并心力衰竭患者住院期间和6个月死亡率明显高于未合并心力衰竭患者。心肌梗死患者一旦并发心力衰竭就意味着病情危重、预后极差。多项动物实验证实^[3-5],左西孟旦(levosimendan)作为一种钙离子增敏剂,对心肌耗氧量、心率均无影响,而且能够减少梗死心肌的范围。本研究旨在探讨左西孟旦对我国急性心肌梗死伴心力衰竭患者的治疗效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选2012年8月至2014年11月期间解放军总医院心内科收治的老年缺血性心脏病患者112例,随机分为两组:对照组($n=56$)和左西孟旦组($n=56$)。纳入标准:(1)符合急性心肌梗死诊断标准,且Killip分级 $\geq$ II级;(2)均行急诊手术开通罪犯血管。排除标准:(1)急性心肌梗死合并机械并发症;(2)主动脉内球囊反搏术(intra-aortic balloon pump, IABP)植入;(3)心力衰竭病史;(4)严重肝肾功能不全;(5)收缩压 <90 mmHg。

急性心肌梗死诊断标准:具有心肌酶动态变化,且符合心肌梗死典型临床症状或心电图动态变化。

1.2 方法

对照组给予常规利尿、扩血管等治疗,左西孟旦组在常规治疗的基础上加用左西孟旦,以 $6\mu\text{g/kg}$ 静脉推注10min,之后以 $0.1\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 持续静脉泵入48h。

脉搏指示连续心排量(pulse indicating continuous cardiac output, PICCO)监测技术是一项创伤和危险性小的血流动力学监测技术,能够相对全面、实时、直观地在床旁监测患者血流动力学和心脏功能的变化情况。PICCO结合了经肺热温度稀释技术和动脉脉搏波形曲线下面积分析技术,通过注射冰盐水获得标准系数,再通过相应计算得到血流动力学参数^[6,7]。由于急性心肌梗死伴心力衰竭患

者存在严重血流动力学异常,所以采用PICCO实时监测,以指导治疗。患者均采用右侧锁骨下静脉置管和右侧股动脉置管。随着患者血流动力学的变化,PICCO所需要的标准系数也随之改变,本研究采用PICCO校正即刻所得的血流动力学参数做为试验数据,以减少误差,3次/d校正,另外于用药前后分别进行额外1次校正。应用PICCO连续监测心指数(cardiac index, CI)、全心舒张末容积指数(global end diastolic volume index, GEDI)、全身血管阻力指数(systemic venous resistance index, SVRI)7d,比较各指标治疗前与治疗第7天的值。

应用彩色多普勒超声诊断仪监测入院时及用药后第7天的左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)值,分析心脏功能改善情况;监测患者用药前后脑尿钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)变化情况。

治疗效果判定标准:根据治疗前后心功能Killip分级有无改善及改善多少分为显效、有效和无效。显效:心功能增加 ≥ 2 级;有效:心功能增加1级;无效:心功能无增加或加重,甚至死亡。

1.3 统计学处理

采用SPSS17.0软件进行数据处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较

两组患者的年龄、性别、体质量、危险因素等基线资料均无统计学差异($P>0.05$;表1)。

表1 基线资料比较
Table 1 Comparison of baseline data between two groups ($n=56$)

Item	Control group	Levosimendan group
Male[n(%)]	38 (67.9)	43 (76.8)
Age (years, $\bar{x}\pm s$)	65.24 $\pm$ 8.93	67.13 $\pm$ 9.68
Body mass (kg, $\bar{x}\pm s$)	64.54 $\pm$ 14.89	63.21 $\pm$ 15.72
Systolic blood pressure (mmHg, $\bar{x}\pm s$)	118 $\pm$ 31	110 $\pm$ 34
Diastolic blood pressure (mmHg, $\bar{x}\pm s$)	79 $\pm$ 22	77 $\pm$ 19
Heart rate (beats/min, $\bar{x}\pm s$)	76 $\pm$ 14	73 $\pm$ 16
Stroke history [n(%)]	2 (3.6)	0 (0.0)
Diabetes history [n(%)]	13 (23.2)	16 (28.6)

2.2 两组患者血流动力学参数比较

两组患者治疗7d后与治疗前比较, GEDI、CI、SVRI值的改变均达到统计学意义, 且治疗后左西孟旦组患者的各指标较对照组患者也明显改善, 差异均具统计学意义 ($P < 0.05$; 表2)。

2.3 两组患者LVEF及BNP比较

两组患者治疗7d后与治疗前比较, LVEF和BNP值的改变均达到统计学意义, 且治疗后左西孟旦组患者的LVEF和BNP较对照组患者也明显改善, 差异均具统计学意义 ($P < 0.05$; 表3)。

2.4 两组患者治疗效果比较

对照组显效18例, 有效19例, 无效19例; 左西孟旦组显效27例, 有效25例, 无效4例。与对照组患者相比, 左西孟旦组的总有效率显著提高 (92.85% vs 66.07%, $P < 0.05$)。

3 讨论

相对于其他 Ca^{2+} 增敏剂, 左西孟旦可以减轻对舒张功能的影响, 其正性肌力作用在心肌收缩时增强, 心肌舒张时减弱, 原因如下。(1) 左西孟旦可通过增强肌钙蛋白C (troponin C, TnC) 与 Ca^{2+} 复合物的稳定性促进肌纤蛋白和横桥的结合, 从而增加心肌收缩力。(2) 对细胞内环磷酸腺苷及 Ca^{2+} 浓度无影响^[8]。(3) 左西孟旦与TnC的亲合力随心肌细胞内 Ca^{2+} 浓度的增减而增减^[9,10]。左西孟旦还可以通过开放ATP敏感的 K^+ 通道使冠状动脉阻力血管和静脉容量血管舒张。此外, β 受体阻滞剂对左西孟旦的正性肌力作用无影响, 两者可以同时应用^[11]。

急性心肌梗死后心力衰竭是临床上常见的心肌梗死并发症之一, 具有较高的病死率。由于部分血管闭塞引起其供血区域的心肌细胞代谢障碍, 导致部分心肌细胞功能受到影响 (包括心肌坏死及心肌顿抑)。功能性心肌细胞的破坏使心室收缩能力受损, 同时心肌细胞坏死初期由于心肌组织水肿使心肌僵硬增加, 加重心室的舒张功能障碍, 从而导致心力衰竭。心力衰竭后心脏泵血功能受损导致冠状动脉灌注不足, 进一步加重心肌缺血, 而心力衰竭后心肌僵硬增加使得心肌细胞氧耗增加, 促进了心力衰竭的进一步发展^[12]。心肌顿抑是指心肌发生急性缺血的程度不足以使心肌细胞产生不可逆性坏死, 但在恢复血液供应后心肌收缩功能不能立即恢复, 而是要在心肌细胞超微结构恢复以后收缩功能才能逐渐恢复。其发生机制可能是心肌恢复灌注后产生一过性 Ca^{2+} 负荷, 使心肌纤维对 Ca^{2+} 的敏感性较低而产生收缩功能障碍^[13]。

本研究采用左西孟旦治疗急性心肌梗死伴心力衰竭的总有效率为92.85%, 并通过PICCO、超声心动图以及BNP等作为评价指标对其疗效进行评价比较, 结果显示, 两组患者的血流动力学均得到明显改善, 且与对照组相比, 左西孟旦组显示出了更好的疗效。其治疗机制可能为: (1) 初期扩张冠状动脉阻力血管增加冠状动脉血液供应, 促进心肌组织缺血后的恢复从而减少梗死面积; (2) 扩张静脉容量血管使心脏前负荷相对减低, 减轻充血性心力衰竭; (3) 通过增加TnC与 Ca^{2+} 复合物的稳定性提高心肌收缩力, 在不增加心肌耗氧量的前提下改善心肌收缩功能; (4) 通过增加 Ca^{2+} 的敏感性从而促进顿抑心肌的恢复, 改善患者血流动力学^[14]。本研究发现,

表2 两组患者血流动力学参数比较
Table 2 Comparison of hemodynamics between the two groups ($n = 56, \bar{x} \pm s$)

Index	Control group		Levosimendan group	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
GEDI(ml/m ²)	1124 ± 51	806 ± 45*	1030 ± 56	703 ± 47* [△]
CI[L/(min · m ²)]	1.76 ± 0.44	2.53 ± 0.39*	1.83 ± 0.51	3.57 ± 0.67* [△]
SVRI(dyn · s · cm ⁻⁵ · m ²)	2539 ± 278	2107 ± 292*	2432 ± 262	1908 ± 243* [△]

GEDI: global end diastolic volume index; CI: cardiac index; SVRI: systemic venous resistance index. Compared with before treatment, * $P < 0.05$; compared with control group, [△] $P < 0.05$.

表3 两组患者LVEF和BNP比较
Table 3 Comparison of LVEF and BNP between the two groups ($n = 56, \bar{x} \pm s$)

Index	Control group		Levosimendan group	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
LVEF(%)	32 ± 7	42 ± 6*	33 ± 8	51 ± 7* [△]
BNP(pg/ml)	15943 ± 2844	8542 ± 1698*	17327 ± 3289	5421 ± 1883* [△]

LVEF: left ventricular ejection fraction; BNP: brain natriuretic peptides. Compared with before treatment, * $P < 0.05$; compared with control group, [△] $P < 0.05$

在停止左西孟旦静脉输入后,左西孟旦组患者血流动力学仍然优于对照组,心功能也明显高于对照组。推测这与左西孟旦代谢产物的存在有关,其在停止输注48h后达到最大血药浓度^[15]。因此,对于应用左西孟旦的患者,我们建议进行 $\geq 7d$ 的血流动力学监测,预防低血压的发生。

在药物副作用方面,本研究中的两组患者均未出现低血压及低血钾现象,其原因可能在于:

(1) 本研究应用PICCO实时监测患者血流动力学,对低血压的发生起到预防作用;(2) 应用左西孟旦之前常规检查患者电解质情况,血清钾离子浓度 $< 4.0\text{mmol/L}$ 患者首先给予静脉补充氯化钾,使患者血清钾离子浓度 $\geq 4.0\text{mmol/L}$,并且住院期间密切注意电解质变化,从而有效预防了低血钾的发生。

目前所有的强心药物都是通过改变患者心脏收缩功能而改善其血流动力学,这些药物都面临着增加心肌耗氧量、钙超载的危险^[16]。左西孟旦作为 Ca^{2+} 增敏剂,有效地克服了这些缺点,使其在改善心肌梗死伴心力衰竭患者血流动力学方面的地位得到肯定。我们推荐应用左西孟旦改善心肌梗死伴心力衰竭患者的血流动力学。

【参考文献】

- [1] Spencer FA, Meyer TE, Gore JM, *et al.* Heterogeneity in the management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure: the National Registry of Myocardial Infarction[J]. *Circulation*, 2002, 105(22): 2605–2610.
- [2] Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, *et al.* Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events[J]. *Circulation*, 2004, 109(4): 494–499.
- [3] Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, *et al.* Preconditioning effects of levosimendan in coronary artery bypass grafting—a pilot study[J]. *Br J Anaesth*, 2006, 96(6): 694–700.
- [4] Meyer K, Schipke JD, Klocke RC, *et al.* Inotropic, vasodilating and preconditioning actions of levosimendan in the heart[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 56(7): 379–385.
- [5] Karakus E, Halici Z, Albayrak A, *et al.* Beneficial pharmacological effects of levosimendan on antioxidant status of acute inflammation induced in paw of rat: involvement in inflammatory mediators[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2013, 112(3): 156–163.
- [6] Mallat J, Lemyze M, Salleron J, *et al.* Mathematical coupling of data between global-end diastolic volume index and cardiac index calculated by the PiCCO device: myth or reality[J]? *Minerva Anesthesiol*, 2014, 80(9): 996–1004.
- [7] Litton E, Morgan M. The PiCCO monitor: a review[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2012, 40(3): 393–409.
- [8] Morelli A, De Castro S, Teboul JL, *et al.* Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression[J]. *Intensive Care Med*, 2005, 31(5): 638–644.
- [9] Pathak A, Lebrin M, Vaccaro A, *et al.* Pharmacology of levosimendan: inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2013, 38(5): 341–349.
- [10] Rognoni A, Lupi A, Cavallino C, *et al.* Levosimendan preoperative[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(22): 3974–3978.
- [11] Kurt IH, Yavuzer K, Batur MK. Short-term effect of levosimendan on free light chain kappa and lambda levels in patients with decompensated chronic heart failure[J]. *Heart Vessels*, 2010, 25(5): 392–399.
- [12] Drewniak W, Szybka W, Bielecki D, *et al.* Prognostic significance of NT-proBNP levels in patients over 65 presenting acute myocardial infarction treated invasively or conservatively[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 782026.
- [13] Brixius K, Reicke S, Schwinger RH. Beneficial effects of the Ca^{2+} sensitizer levosimendan in human myocardium[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 282(1): H131–H137.
- [14] Zhang J, Yang B, Zhao H, *et al.* Efficacy and safety of levosimendan for left heart failure in the very elderly[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2015, 14(11): 845–848. [张健, 杨波, 赵华, 等. 左西孟旦治疗高龄老年人左心衰的疗效及安全性研究[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2015, 14(11): 845–848.]
- [15] Nieminen MS, Fruhwald S, Heunks LM, *et al.* Levosimendan: current data, clinical use and future development[J]. *Heart Lung Vessel*, 2013, 5(4): 227–245.
- [16] Parissis JT, Rafouli-Stergiou P, Paraskevaidis I, *et al.* Levosimendan: from basic science to clinical practice[J]. *Heart Fail Rev*, 2009, 14(4): 265–275.

(编辑: 吕青远)