

· 临床研究 ·

左西孟旦和肾上腺素对心脏术后低心排综合征治疗作用的比较

王玲燕, 章 淬, 郑曙云, 李 静, 施乾坤, 牛永胜, 宋晓春, 穆心苇*

(南京医科大学附属南京医院, 南京市第一医院重症医学科, 南京 210006)

【摘要】目的 比较左西孟旦和肾上腺素对心脏术后低心排综合征(LCOS)的作用。**方法** 将48例心脏术后LCOS患者随机分为两组, 左西孟旦组(A组, $n=23$)按 $0.05\sim 0.2\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 持续24h, 肾上腺素组(B组, $n=25$)按 $0.01\sim 0.04\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 持续1周, 维持平均动脉压 $\geq 65\text{mmHg}$ 。监测心率、平均动脉压、肺毛细血管楔压、中心静脉压、心输出量、心指数、全身血管阻力; 用心脏超声分别评价用药前和用药后3和7d的心功能; 监测用药前和用药后24和48h的血乳酸值、血肌酐、尿素氮、尿量。观察术后并发症及预后情况。**结果** 两种药物均能显著增加心输出量和心指数($P<0.05$)。A组用药后各时间点全身血管阻力均较B组明显下降($P<0.05$), 且均较用药前明显下降($P<0.05$)。A组用药后24, 48h平均动脉压与用药前相比均有显著下降($P<0.05$)。心脏超声结果显示两种药均能改善心功能($P<0.05$)。用药后血乳酸值均显著降低($P<0.05$)。A组用药后48h, 尿素氮、血肌酐及尿量均较用药前变化显著($P<0.05$), 且该时间点尿素氮较B组显著降低($P<0.05$)。与B组相比, A组房颤发生率显著减少($P<0.05$), 术后并发症也有减少的趋势。**结论** 两种药物均能明显提高心脏术后LCOS患者血流动力学及心功能指标, 改善组织灌注, 而左西孟旦对患者肾功能更有益。

【关键词】 左西孟旦; 肾上腺素; 心脏手术; 低心排综合征

【中图分类号】 R654.2

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00150

Levosimendan vs epinephrine in treatment of low cardiac output after cardiac surgery

WANG Ling-Yan, ZHANG Cui, ZHENG Shu-Yun, LI Jing, SHI Qian-Kun, NIU Yong-Sheng, SONG Xiao-Chun, MU Xin-Wei*

(Department of Critical Care Medicine, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China)

【Abstract】 Objective To compare the effects of levosimendan vs epinephrine on low cardiac output syndrome (LCOS) after cardiac surgery. **Methods** Forty-eight patients with LCOS after cardiac surgery in our department from 2011 to 2012 were enrolled in this prospective study. They were randomly assigned to levosimendan group [$n=23$, 0.05 to $0.2\mu\text{g}\cdot(\text{kg}\cdot\text{min})$ for 24h] and epinephrine group [$n=25$, 0.01 to $0.04\mu\text{g}\cdot(\text{kg}\cdot\text{min})$ for 1 week] to maintain the mean arterial pressure $\geq 65\text{mmHg}$. Their heart rate, mean arterial pressure, pulmonary artery wedge pressure, central venous pressure, cardiac output, cardiac index, systemic vascular resistance and cardiac function (evaluated by echocardiography before and on 3 and 7d after drug injection, respectively) were monitored as well as blood lactate and kidney function (urea nitrogen, serum creatinine and urine output before and at 24 and 48h after drug injection, respectively). The postoperative complications and prognosis were also observed. **Results** Cardiac output and cardiac index were significantly increased, but blood lactate was obviously decreased after the drug injection compared with before the injection ($P<0.05$). Levosimendan injection for 48h resulted in significant changes in urea nitrogen, serum creatinine and urine output ($P<0.05$), with the first one significantly lower than that of epinephrine group ($P<0.05$). There was significantly lower incidence of atrial fibrillation in levosimendan group than in epinephrine group ($P<0.05$). Levosimendan injection also caused a decreasing trend of post-operative complications. **Conclusion** Both leosimendan and adrenaline obviously improve the hemodynamic indices and cardiac functions, and tissue perfusion in LCOS patients after cardiac surgery. Leosimendan is more beneficial to renal function.

【Key words】 levosimendan; epinephrine; cardiac surgery; low cardiac output syndrome

Corresponding author: MU Xin-Wei, E-mail: 18951670877@163.com

心脏术后低心排综合征 (low cardiac output syndrome, LCOS) 是体外循环 (cardiopulmonary bypass, CPB) 期间心肌能量供需失衡导致心排血量急剧减少、组织灌注不足而引发的一系列临床症状, 是心脏术后严重并发症之一, 死亡率为17%^[1]。目前的治疗措施主要包括药物治疗和机械辅助装置的应用。左西孟旦是一种新型强心剂-钙增敏剂, 既能增加心肌收缩力又不增加心肌耗氧量且不损害心肌的松弛舒张功能, 有抗心肌缺血再灌注损伤的作用。

已有研究证实左西孟旦能改善心脏术后患者的心功能, 增加心输出量^[2-4], 且国外已有文献报道左西孟旦对肾脏有保护作用^[5,6], 而国内有关左西孟旦对肾脏作用的报道较少。肾上腺素是治疗LCOS的常用药物, 本研究通过比较这两种药物治疗心脏术后LCOS的疗效, 观察两药对血流动力学、心功能、血乳酸、肾功能等指标的影响, 评价左西孟旦的临床疗效和安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2011至2012年收治的南京市第一医院重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 心脏术后的患者。入选标准: (1) 年龄18~80岁, 性别不限; (2) 发生以下至少两项符合LCOS诊断: ①收缩压下降 $\geq$ 术前基础血压20%, 持续至少2h; ②肺毛细血管楔压 (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP) $> 15\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$), 持续至少2h; ③中心温度与体表温度之差 $> 5^\circ\text{C}$, 持续至少2h, 导致四肢发凉; ④心指数 $< 2.2\text{ml}/\text{m}^2$; (3) 签书面知情同意书。排除标准: (1) 有症状的原发肺部疾病, 需长期茶碱、皮质激素治疗; (2) 严重心律失常; (3) 未控制的甲状腺疾病; (4) 心率 $> 150\text{次}/\text{min}$, 收缩压 $< 90\text{mmHg}$ 或 $> 180\text{mmHg}$; (5) 肾功能严重不全 (术前肾小球滤过率 $< 59\text{ml}/\text{min}$); (6) 妊娠、哺乳期妇女。

1.2 方法

1.2.1 分组及给药 (1) 入选后随机 (随机除余法) 分为两组, 左西孟旦组 (A组) 23例, 肾上腺素组 (B组) 25例, 由同一组外科医师和麻醉医师在CPB下施行手术, 术后转入ICU, 作EuroSCORE评分, 使用相同的常规治疗药物; (2) A组加用左西孟旦注射液 (齐鲁制药有限公司生产, 规格: 5ml , $12.5\text{mg}/\text{支}$), 持续给药24h, B组加用肾上腺素 (上海禾丰制药有限公司生产, 规格: 1ml , $1\text{mg}/\text{支}$), 持续1周, 分别按 $0.05\sim 0.2\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, $0.01\sim 0.0\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$

调整剂量维持平均动脉压 $\geq 65\text{mmHg}$, 若LCOS持续存在, 可加用主动脉内球囊反搏。

1.2.2 观察指标 持续监测心率、平均动脉压、PCWP、中心静脉压、心输出量、心指数、全身血管阻力等参数; 用心脏超声分别评价用药前和用药后3, 7d的心功能, 监测用药前及用药后24, 48h的血乳酸值、尿素氮、血肌酐及尿量。观察临床预后及术后并发症。

1.3 统计学处理

采用SPSS17.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内比较采用单因素方差分析, 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以例数及百分率等表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

共纳入48例患者, 两组各有3例和5例患者因费用问题自动出院而脱失, 其余均完成试验。两组间年龄、性别、体质量、EuroSCORE评分及手术情况均无统计学差异 ($P > 0.05$)。A组机械通气时间、ICU停留时间均较B组短, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表1)。左西孟旦用量平均 $0.1\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, 肾上腺素用量平均 $0.02\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 。

表1 患者的基本资料
Table 1 Baseline characteristics of all subjects ($n = 20$)

Item	Group A	Group B
Female(n)	7	8
Male(n)	13	12
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	57.9 ± 15.0	66.2 ± 13.7
BMI(kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	22.6 ± 3.7	22.9 ± 3.2
BSA(m^2 , $\bar{x} \pm s$)	1.7 ± 1.4	1.6 ± 0.2
EuroSCORE[$n(\%)$]		
0~2(Low risk)	1 (5)	2 (10)
3~5(Intermediate risk)	8 (40)	7 (35)
≥ 6 (High risk)	11 (55)	11 (55)
Operation(n)		
Heart transplantation	2	2
CABG	3	6
Valve operation	9	2
CABG+Valve operation	6	10
CPB duration(min, $\bar{x} \pm s$)	126 ± 26	135 ± 50
Aortic occlusion duration(min, $\bar{x} \pm s$)	84 ± 26	91 ± 40
Mechanical ventilation duration(h, $\bar{x} \pm s$)	36.6 ± 49.6	68.7 ± 115.9
ICU duration (h,)	165.3 ± 187.2	167.7 ± 130.1

Group A: levosimendan group; group B: epinephrine group; BMI: body mass index; BSA: body surface area; CABG: coronary artery bypass grafting; CPB: cardiopulmonary bypass; ICU: intensive care unit

2.2 血流动力学指标

两组 PCWP、中心静脉压、心输出量及心指数在用药后各时间点与用药前相比差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 且用药后 4h 这些参数两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。用药后 A 组各时间点全身血管阻力均较 B 组明显降低 ($P < 0.05$), 且均较用药前明显下降 ($P < 0.05$)。用药后 A 组 24, 48h 平均动脉压与用药前相比均有显著下降 ($P < 0.05$), 且较 B 组用药后相应时间点的平均动脉压有显著下降 ($P < 0.05$)。两组间心率无明显差异 ($P > 0.05$; 表 2)。

2.3 心功能指标

用药后两组心功能各项指标均有显著改善 ($P < 0.05$), 且用药后 7d 左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室收缩期内径比用药后 3d 改善更明显 ($P < 0.05$)。但两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 3)。

2.4 血乳酸值及肾功能

用药后两组血乳酸均明显降低 ($P < 0.05$)。A 组用药后 48h, 尿素氮、血肌酐及尿量均较用药前变化显著 ($P < 0.05$), 且该时间点尿素氮较 B 组显著降低 ($P < 0.05$; 表 4)。

2.5 术后并发症

术后死亡 4 例, A 组 1 例, B 组 3 例, 均死于多脏器功能衰竭。A 组有 3 例加用主动脉球囊反搏, B 组有 5 例, 差异无统计学意义 ($P = 0.693$)。A 组与 B 组相比, 房颤发生率显著减少 ($P < 0.05$), 其他并发症也有减少的趋势, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 5)。

3 讨论

心脏术后暂时的左心室功能不全可引起 CPB 后 LCOS, CPB 辅助下心脏手术由于主动脉的钳闭与开放, 心肌必然经历缺血/再灌注损伤的病理生理过

表 2 用左西孟旦和肾上腺素前及用药后血流动力学指标
Table 2 Haemodynamic parameters before and during levosimendan and epinephrine infusion ($n = 20, \bar{x} \pm s$)

Index	Group	Before administration	4 hours after administration	12 hours after administration	24 hours after administration	48 hours after administration
Heart rate(beats/min)	Group A	91 ± 11	94 ± 13	97 ± 13	99 ± 13	99 ± 14
	Group B	88 ± 10	95 ± 9	99 ± 14*	100 ± 11*	100 ± 10*
MAP(mmHg)	Group A	82 ± 8	77 ± 11	77 ± 9	76 ± 9*#	76 ± 9*#
	Group B	78 ± 8	79 ± 9	80 ± 11	82 ± 7	84 ± 8*
PCWP(mmHg)	Group A	19 ± 2	15 ± 2*#	15 ± 2*	14 ± 2*	15 ± 2*
	Group B	19 ± 2	17 ± 3*	16 ± 2*	15 ± 3*	14 ± 3*
CVP(mmHg)	Group A	16 ± 1	14 ± 1*#	13 ± 2*#	10 ± 1*	9 ± 1*
	Group B	16 ± 1	12 ± 2*	11 ± 2*	10 ± 1*	9 ± 1*
Cardiac output(L/min)	Group A	3.3 ± 0.2	3.6 ± 0.4*#	4.5 ± 1.4*	4.9 ± 1.1*	5.3 ± 0.6*
	Group B	3.3 ± 0.4	4.2 ± 0.8*	4.8 ± 1.3*	5.0 ± 1.3*	5.4 ± 1.1*
Cardiac index(L · min ⁻¹ · m ⁻²)	Group A	1.9 ± 0.1	2.2 ± 0.2*#	2.7 ± 0.6*	2.9 ± 0.4*	3.3 ± 0.5*
	Group B	2.0 ± 0.2	2.5 ± 0.4*	2.8 ± 0.6*	3.0 ± 0.8*	3.3 ± 0.6*
Systemic vascular resistance (dyn · s · cm ⁻⁵)	Group A	1545 ± 170	1270 ± 276*#	1168 ± 359*#	1142 ± 382*#	1023 ± 205*#
	Group B	1470 ± 125	1472 ± 209	1389 ± 248	1343 ± 168	1362 ± 154

Group A: levosimendan group; group B: epinephrine group; MAP: mean arterial pressure; PCWP: pulmonary capillary wedge pressure; CVP: central venous pressure. 1mmHg = 0.133kPa. Compared with before administration(in same group), * $P < 0.05$; compared with group B, # $P < 0.05$

表 3 用左西孟旦和肾上腺素前和用药后的心功能指标
Table 3 Cardiac function before and after levosimendan and epinephrine infusion evaluated by transthoracic echocardiography ($n = 20, \bar{x} \pm s$)

Index	Group	Before administration	3 days after administration	7 days after administration
LVEF(%)	Group A	32.6 ± 6.7	42.7 ± 11.0*	50.0 ± 11.7*#
	Group B	30.9 ± 6.9	43.2 ± 9.8*	52.3 ± 10.5*#
LVDD(mm)	Group A	62.2 ± 7.3	57.3 ± 8.1*	52.7 ± 6.6*
	Group B	61.4 ± 6.3	56.7 ± 7.0*	52.2 ± 7.0*
LVSD(mm)	Group A	52.4 ± 8.1	45.4 ± 9.0*	38.8 ± 7.6*#
	Group B	52.5 ± 6.9	44.9 ± 7.0*	38.7 ± 7.2*#
Stroke volume(ml/beat)	Group A	57.4 ± 11.6	65.9 ± 14.6*	69.7 ± 12.5*
	Group B	57.3 ± 8.0	65.2 ± 14.0*	69.5 ± 12.2*

Group A: levosimendan group; group B: epinephrine group; LVEF: left ventricular ejection fraction; LVDD:left ventricular diastolic diameter; LVSD: left ventricular systolic diameter. Compared with before administration(in same group), * $P < 0.05$; compared with 3 days after administration(in same group), # $P < 0.05$

表4 用左西孟旦和肾上腺素前和用药后的血乳酸值及肾功能
Table 4 Blood lactate and renal function before and after levosimendan and epinephrine infusion (n = 20, $\bar{x} \pm s$)

Index	Group	Before administration	24 hours after administration	48 hours after administration
Blood lactate(mmol/L)	Group A	3.1 ± 1.5	1.8 ± 1.3*	1.0 ± 0.5*
	Group B	3.3 ± 1.4	2.1 ± 0.9*	1.1 ± 0.5*
Urea nitrogen(mmol/L)	Group A	10.47 ± 4.50	8.82 ± 2.86	7.15 ± 2.69**
	Group B	10.60 ± 4.53	11.07 ± 4.33	9.39 ± 3.04
Serum creatinine(μmol/L)	Group A	117.83 ± 20.31	108.74 ± 59.71	90.11 ± 37.03*
	Group B	117.38 ± 31.71	131.89 ± 95.92	122.40 ± 72.97
Urine output(ml)	Group A	2188 ± 368	2361 ± 480	2774 ± 772*
	Group B	2233 ± 426	2349 ± 515	2488 ± 945

Group A: levosimendan group; group B: epinephrine group. Compared with before administration(in same group), * $P < 0.05$; compared with group B, ** $P < 0.05$

表5 术后主要并发症
Table 5 Principal postoperative complications [n = 20, n(%)]

Complication	Group A	Group B
Perioperative myocardial infarction	2 (10)	4 (20)
Angioperalysis	3 (15)	1 (5)
Acute kidney injury	3 (15)	5 (25)
Need for dialysis	1 (5)	3 (15)
Atrial fibrillation	4 (20)*	10 (50)
Ventricular arrhythmia	3 (15)	5 (25)
ARDS	2 (10)	2 (10)
Pyemia	3 (15)	3 (15)

Group A: levosimendan group; group B: epinephrine group; ARDS: acute respiratory distress syndrome. compared with group B, * $P < 0.05$

程。一旦确诊为LCOS,就常常需要正性肌力药物的支持。左西孟旦主要通过增加心肌收缩蛋白对钙离子的敏感性而发挥强心作用,不影响胞浆内cAMP水平和钙浓度,不增加心肌耗氧量,不损害心肌的松弛舒张功能,还可通过激活血管平滑肌的ATP敏感性 K^+ 通道,扩张冠状血管、肺血管、脑血管等许多组织血管,其开放线粒体ATP敏感性 K^+ 通道有助于发挥抗心肌缺血再灌注损伤的作用。肾上腺素通过兴奋 β_1 -受体使心肌收缩力加强、兴奋性增高,传导加速,心输出量增多,还能直接作用于冠状血管引起血管扩张,改善心脏供血,但是会增加心肌氧耗量,剂量大或静脉注射快易致心律失常。

已有一些临床研究显示左西孟旦对改善术后低心排状态有益^[2,7-9]。本实验数据显示两种药物均能显著改善心功能,增加心输出量,而肾上腺素起效更早,这与两种药物的药代学有关,在持续输注左西孟旦4h后,药物浓度达到峰值,而肾上腺素的起效更加迅速。左西孟旦明显降低全身血管阻力,推测左西孟旦是通过降低左室后负荷及增加心排量来增加心指数的。两种药物均能显著降低血乳酸值,这与心输出量增加后组织灌注改善有关。

本研究发现用左西孟旦后48h,患者尿素氮、

血肌酐及尿量较用药前均有显著变化($P < 0.05$),且用药后48h尿素氮较肾上腺素组显著降低($P < 0.05$)。国外学者已发现左西孟旦对肾功能有益,Zorlu等^[10]的研究结果显示左西孟旦能显著增加心力衰竭伴有肾功能损伤的患者的肌酐清除率及肾小球滤过率,Grossini等^[5]证实了左西孟旦对肾脏缺血再灌注损伤有保护作用,Ristikankare等^[6]的研究也提示左西孟旦对冠状动脉搭桥术后患者的肾脏有益。推测左西孟旦可能通过以下机制发挥对肾脏的保护作用:(1)血流动力学改善后增加肾脏血流量;(2)通过激活血管平滑肌的ATP敏感性 K^+ 通道有效扩张肾脏血管增加肾灌注;(3)拮抗血管紧张素II受体(AT2)介导的系膜细胞收缩而增加肾小球毛细血管表面面积和肾小球滤过率。另外,有研究显示轻至中度肾衰患者的左西孟旦清除与健康人相比无显著差别,肾衰患者总清除率(CLTot)为22.8L/h,AUC_{0-∞}为27.8μg·L·h⁻¹,健康人分别为16.7L/h和32.5μg·L·h⁻¹^[11],可见左西孟旦可安全用于轻至中度的肾衰患者。本研究结果还显示肾上腺素对患者肾功能无明显影响,考虑与其兴奋 α -受体、使肾脏血管收缩、以致心输出量虽增加但肾脏灌注未明显改善有关。

此外本研究显示左西孟旦组患者术后并发症的发生率及机械通气时间、ICU停留时间均比肾上腺素组较少,但差异无统计学意义,可能与病例数较少有关。

本研究仍存在一些不足:研究时间较短,样本数较小,未采用双盲设计及可能影响结果但难以避免的因素,如:机械辅助通气模式及参数的设置,观察期间使用的液体量及血液制品量, β 受体阻滞剂及利尿剂等的使用,心脏超声结果的主观因素等。但本研究的最终结果与先前的研究是基本一致的。

综上所述,左西孟旦和肾上腺素均能明显提高心脏术后LCOS患者心功能及血流动力学指标,改善

组织灌注, 肾上腺素对患者肾功能无明显影响, 而左西孟旦能改善肾功能, 显著降低房颤发生率, 但改善预后不明显, 仍需大量、多中心的临床研究来进一步检验。

【参考文献】

- [1] Rao V, Ivanov J, Weisel RD, *et al.* Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996, 112(1): 38-51.
- [2] Lahtinen P, Pitkänen O, Pölönen P, *et al.* Levosimendan reduces heart failure after cardiac surgery: a prospective, randomized, placebo-controlled trial[J]. Crit Care Med, 2011, 39(10): 2263-2270.
- [3] Levin RL, Deqrange MA, Porcile R, *et al.* The calcium sensitizer levosimendan gives superior results to dobutamine in postoperative low cardiac output syndrome[J]. Rev Esp Cardiol, 2008, 61(5): 471-479.
- [4] Momeni M, Rubay J, Matta A, *et al.* Levosimendan in congenital cardiac surgery: a randomized, double-blind clinical trial[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2011, 25(3): 419-424.
- [5] Grossini E, Molinari C, Pollesello P, *et al.* Levosimendan protection against kidney ischemia/reperfusion injuries in anesthetized pigs[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2012, 342(2): 376-388.
- [6] Ristikankare A, Pöyhiä R, Eriksson H, *et al.* Effects of levosimendan on renal function in patients undergoing coronary artery surgery[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2012, 26 (4): 591-595.
- [7] Levin R, Degrange M, Del Mazo C, *et al.* Preoperative levosimendan decreases mortality and the development of low cardiac output in high-risk patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass[J]. Exp Clin Cardiol, 2012, 17(3): 125-130.
- [8] Biegus J, Zymlński R, Kulej K, *et al.* Application of levosimendan in acute heart failure patients with symptoms of low cardiac output: case series report[J]. Kardiologia, 2013, 71(3): 275-278.
- [9] Kodalli RK, Sundar AS, Vakamudi M, *et al.* Effect of levosimendan on hemodynamic changes in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting: A randomized controlled study[J]. Ann Card Anaesth, 2013, 16(2): 94-99.
- [10] Zorlu A, Yücel H, Yontar OC, *et al.* Effect of levosimendan in patients with severe systolic heart failure and worsening renal function[J]. Arq Bras Cardiol, 2012, 98(6): 537-543.
- [11] Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan[J]. Drugs, 2001, 61(5): 613-627.

(编辑: 周宇红)