

# 左西孟旦治疗心脏术后左心室收缩功能低下 \*

王显悦<sup>△</sup> 毕生辉 王晓武 张卫达 梅鲁刚 梁爱琼 徐 宇

(广州军区总医院心脏外科中心 广东 广州 510010)

**摘要** 目的 明确左西孟旦治疗心脏术后左心室收缩功能低下的效果。方法 随即抽取 2009 年 6 月至今手术治疗后左室射血分数小于 35% 的患者,分为治疗组和对照组,各 25 例,给与不同治疗方案。比较两组患者治疗后效果、呼吸状况和全身状况、再次气管插管例数和监护室滞留时间、治疗后左心室射血分数(LVEF)、小轴短缩率(LVFS)。结果 治疗组和对照组分别有 3 例和 5 例因心力衰竭死亡。两组患者治疗后再次气管插管例数无统计学差异。与对照组比较,治疗组患者监护室滞留时间短、呼吸状况和全身状况较好( $P < 0.05$ )。LVEF 和 LVFS 较高有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 左西孟旦治疗心脏术后左心室收缩功能低下安全有效,缓解症状明显。

**关键词** 左西孟旦 心脏术后 左心室射血分数

中图分类号 R614 R54 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2012)23-4464-03

## Treatment of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction Postcardiotomy\*

WANG Xian-yue<sup>△</sup>, BI Sheng-hui, WANG Xiao-wu, ZHANG Wei-da, MEI Lu-gang, LIANG Ai-qiong, XU Yu

(Department of Cardiovascular Surgery, the Military General Hospital of Guangzhou Command, Guangzhou, Guangdong, 510010, China)

**ABSTRACT Objective** To identify the effect of Levosimendan in patients with left ventricle systolic dysfunction postcardiotomy. **Methods:** Patients with LVEF below 35% postcardiotomy were randomly grouped as treatment group (25cases) and control group (25cases) since May 2009. Different treatment methods were used for the two groups. The clinical records from two groups were compared in terms of treatment effect, condition of respiratory and whole body, ICU time, frequency of re-intubation and left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular short-axis fractional shortening (LVFS). **Results:** Three cases in treatment group and five cases in control group died of heart failure. There was no statistical difference between the two groups in frequency of re-intubation. Compared with control group, treatment group had shorter time of ICU stay ( $P < 0.05$ ), and better condition of respiratory and whole body ( $P < 0.05$ ). Treatment group had a significantly higher LVEF and LVFS than control group. ( $P < 0.05$ ) **Conclusion:** The applications of Levosimendan in patients with left ventricle systolic dysfunction postcardiotomy are safe and effective, and it can relieve symptom obviously.

**Key words:** Levosimendan; Postcardiotomy; Left ventricular ejection fraction

**Chinese Library Classification:** R614, R54 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2012)23-4464-03

左心室收缩功能低下是重症心脏病患者较为常见的临床表现<sup>[1]</sup>。患者的基础病变大多为长期病史的瓣膜或心肌损伤严重的冠状动脉病变等,心脏超声检查可见左室射血分数较低,如解除器质性病变并给于强心后治疗效果不佳则提示预后不良,死亡率高<sup>[2-4]</sup>。针对对此类患者,我们尝试使用左西孟旦(levosimendan)治疗术后左心室收缩功能低下,现将治疗情况报告如下:

### 1 资料与方法

#### 1.1 临床资料

随即抽取 2009 年 6 月至今于我中心手术治疗后左室射血分数小于 35% 的患者。分为治疗组和对照组(各 25 例),两组患者一般情况见(表 1)。

#### 1.2 方法

治疗组:基础治疗与对照组相同,并加用左西孟旦。初始左西孟旦负荷量为 10  $\mu\text{g/kg}$ ,注射时间 10 min,随即以 0.1-0.2  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  起泵入持续 23 h。

对照组:按我中心常规强心治疗方法进行,给予多巴胺或多巴酚丁胺 3-8  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 持续静脉泵入,口服或者静脉使用利尿剂,间断给予血浆或者人血白蛋白注射液等胶体。根据情况监测生命体征,促进排痰,使用抗生素预防感染。

#### 1.3 观察指标

两组患者治疗效果、呼吸状况及全身状况评估情况、再次气管插管例数和监护室滞留时间;治疗前后左心室射血分数(LVEF)、小轴短缩率(LVFS)。其中呼吸状况评估级别: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。

\* 基金项目 广州市科技计划重点项目(2011J4100021)

作者简介:王显悦(1978-)男,硕士,主要研究方向:心脏外科手术和围手术期治疗。

<sup>△</sup>通讯作者:王显悦 E-mail:nnnd@hotmail.com 电话:13719162825

(收稿日期:2011-12-26 接受日期:2012-01-20)

全身状况评估 肺部罗音 颈静脉怒张 肝肿大 水肿和乏力各为 1 分。以上参考苏丽军等<sup>[5]</sup>评估方法。

1.4 统计学处理

结果中数据采用均数± 标准差( $\bar{X} \pm s$ )表示 ,用 SPSS17.0 统计软件进行统计处理。统计学方法计量资料组间比较采用 t 检验 ,计数资料采用卡方检验  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果

治疗组因心力衰竭死亡 3 例 ,余患者全部治愈出院 ,治疗组未见严重药物不良反应。对照组因心力衰竭死亡 5 例 ,余患者治疗后均痊愈出院。

2.2 两组患者治疗后病情比较

两组患者治疗后再次气管插管例数无统计学差异。与对照组比较 ,治疗组患者监护室滞留时间短、呼吸状况和全身状况较好 ,LVEF 和 LVFS 较高 ,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ) ,详见 (表 2)。

表 1 两组患者一般情况比较(n=25)

Table 1 Comparison of general conditions in patients between two groups

Item	Treatment group	Control group	t or X <sup>2</sup> value	P value
Sex				
Male	15(60%)	18(66%)	0.805	0.370
Female	10	7		
Age(Y)	51.9± 11.8	57.0± 9.3	-1.684	0.099
Pathogeny				
Valvular disease	13	16	0.741	0.389
Coronary artery disease	10	9	0.085	0.771
Heart transplant	2			
LVEF(%)	30.9± 3.4	32.5± 2.8	1.837	0.072
LVFS(%)	22.4± 4.0	23.6± 4.8	-0.953	0.345

表 2 两组患者治疗后病情比较 (n=25)

Table 2 Comparison of disease conditions in patients between two groups after treatment

Group	Re-intubation (case)	ICU time(d)	Conditions of respiratory	Conditions of whole body	LVEF(%)	LVFS(%)
Treatment group	6	7.2± 2.9	2.1± 0.9	1.9± 1.3	40.4± 5.7	30.5± 8.5
Control group	11	8.9± 2.2	2.6± 0.7	2.8± 1.3	36.6± 6.0	24.5± 5.5
t or X <sup>2</sup> value	2.253	-2.215	-2.111	-2.327	2.230	2.930
P value	0.133	0.032	0.040	0.024	0.030	0.005

3 讨论

钙增敏剂是上世纪 80 年代人们发现的新一代强心药物 ,主要通过增加心肌收缩蛋白对 Ca<sup>2+</sup> 的敏感性 ,达到增加心肌收缩力的目的<sup>[6]</sup>。作为钙增敏剂类中第一个上市品种——左西孟旦 ,于 2000 年 10 月在瑞典首次上市 ,几年后在国内药品中出现并迅速占领市场。左西孟旦同时具有正性肌力和扩血管作用 ,其作用机制主要包括 :1、增加肌钙蛋白对 Ca<sup>2+</sup> 的敏感性 ,且不引起心肌耗氧量增加 2、开放三磷酸腺苷(ATP)敏感型 K<sup>+</sup> 通道 左西孟旦可开放血管平滑肌细胞膜以及线粒体膜上 ATP 敏感型 K<sup>+</sup> 通道 ,引起血管扩张 ,使肺动脉压、肺毛细血管楔嵌压、总外周血管阻力下降 3、促进一氧化氮(NO)的合成<sup>[7]</sup> ,左西孟旦主要作用于一氧化氮合酶(NOS) ,通过调节 NOS 的量控制冠状动脉的血流量 4、抗炎、抗氧化、抗心肌细胞凋亡<sup>[8]</sup> 左

西孟旦能够降低心力衰竭患者白细胞介素 -6(IL-6)、肿瘤坏死因子 -α (TNF-α)、脂质过氧化物丙二醛 (MDA)、脑利钠肽 (BNP)的水平 ;5、抑制磷酸二酯酶 ,大剂量的左西孟旦能够抑制磷酸二酯酶 III。左西孟旦在国外上市十年取得良好的效果 ,目前临床上主要用于治疗 :1、各种急性心力衰竭病症<sup>[9-11]</sup> 2、用于心脏手术<sup>[12]</sup> 3、心肌顿抑的治疗<sup>[13-14]</sup> 4、心肌保护<sup>[15]</sup>。由于左西孟旦价格昂贵 ,国内使用经验大多数局限于患者数量较多的内科治疗 ,在心脏外科应用较少 ,其对于心脏术后患者作用效果和不良反应尚不明确。

我中心于 2009 年开始使用左西孟旦治疗心脏术后左心收缩功能不全 ,用药采取初始剂量+维持剂量的方法 ,初始剂量为 10 分钟内给予左西孟旦 6-24 μg/kg ,之后给予维持剂量 ,给药速率为 0.05-0.2 μg/(kg·min)。静脉给药过程中需要行心电图监测 ,并观察尿量。左西孟旦长期静注会增加不良反应 ,静注不应

超过 24h,但对于部分需要再次用药的重症患者我们选择了间断分次给药的方法,一般间隔 1-2 天再次给药 24 h,未见不良反应。在使用左西孟旦同时,我们对于一些患者进行 Swan-Ganz 导管检查,部分血液动力学参数明显好转,其中 1 例冠状动脉旁路移植 + 二尖瓣成形术后患者给予治疗后,LVEF 由 25% 上升至 36%,肺毛细血管楔压(PCWP)由 37 mmHg 降低至 22 mmHg。重症患者常需要联合用药,在与降低炎症反应的乌司他丁<sup>[16-18]</sup>联合使用时,我们发现左西孟旦与乌司他丁存在协同作用,相互增强彼此作用,这也与陈庆良等<sup>[19]</sup>研究结果相吻合,此外左西孟旦与前列地尔(凯时)这两种药物联合应用可能对降低肺循环阻力(PVR)作用更为明显,1 例冠状动脉旁路移植术后缺血性心脏病待心脏移植患者同时给予左西孟旦和凯时后 PVR 由 780 dyn·s/cm<sup>5</sup> 降至 402 dyn·s/cm<sup>5</sup>,但以上观点尚无大样本统计资料支持,有待进一步研究。

Vladimir 等<sup>[20]</sup>认为,就高危心脏病患者手术期间及术后维持血流动力学状态而言,左西孟旦与主动脉内球囊反搏(IABP)一样有效,其报导研究样本量小。我们的经验是,由于左西孟旦与 IABP 辅助心脏的作用机制不同,左西孟旦不能够完全代替 IABP,如条件允许可两者同时使用。

#### 参考文献 (References)

- [1] 吴洪斌,宋云虎,胡盛寿. 左心室收缩功能低下冠心病病人冠状动脉旁路移植术的中远期效果[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2005, 21(3): 139-141  
Wu Hong-bin, Song Yun-hu, Hu Sheng-shou. Mid-and long-term outcome of coronary artery bypass grafting in patients with severe left ventricular systolic dysfunction [J]. Chinese journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2005, 21(3): 139-141
- [2] Carr JA, Haithcock BE, Paone G et al. Long-term outcome after coronary artery bypass grafting in patients with severe left ventricular dysfunction[J]. Ann Thorac Surg, 2002, 74: 1531-1536
- [3] Dilip D, Rao MH, Chandra A, et al. Coronary artery bypass in patients with severe left ventricular dysfunction[J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2002, 10: 211-214
- [4] Meharwal ZS, Trehan N. Off-pump coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction [J]. Herat Surg Forum, 2002, 5: 41-45
- [5] 苏丽军,白小涓,王标,等. 左西孟旦注射液治疗充血性心力衰竭的疗效评价[J]. 中国医科大学学报, 2008, 32(2): 263-266  
Su Li-jun, Bai Xiao-juan, Wang Biao, et al. Efficacy of Levosimendan in Congestive Heart Failure [J]. Journal of China Medical University, 2008, 32(2): 263-266
- [6] 陈桂荣,谢世全,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(2): 198-199  
Chen Gui-rong, Xie Shi-quan, Han Rui-hong. New Research Progress of Calcium Sensitizer-Levosimendan [J]. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2011, 13(2): 198-199
- [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<sup>+</sup> (ATP) channel [J]. Br J Pharmacol, 2009, 156(2): 250

- [8] Papp Z, Csapo K, Pollesello P, et al. Pharmacological mechanisms contributing to the clinical efficacy of levosimendan [J]. Cardiovasc Drug Rev, 2005, 23(1): 71
- [9] Lehtonen L, Pö der P. The utility of levosimendan in the treatment of heart failure[J]. Ann Med, 2007, 39(1): 2-17
- [10] Stocker CF, Shekerdemian LS, Norgaard MA, et al. Mechanisms of a reduced cardiac output and the effects of milrinone and levosimendan in a model of infant cardiopulmonary bypass[J]. Crit Care Med, 2007, 35: 252-259
- [11] Eriksson HI, Jalonen JR, Heikkinen LO, et al. Levosimendan facilitates weaning from cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting with impaired left ventricular function [J]. Ann Thorac Surg, 2009, 87: 448-454
- [12] Tagarakis GI, Tsilimingas NB. Levosimendan for heart-operated patients: what is the state of the art [J]. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov, 2009, 4(1): 22-24
- [13] Skrzypiec-Spring M, Gmthaus B, Szlag A, et al. Isolated heart perfusion according to Langendorff still viable in the new millennium [J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 2007, 55: 113-126
- [14] Yapici D, Ahunkan Z, Ozem M. Effects of levosimendan on myocardial ischaemia reperfusion injury [J]. Eur J Anaesthesiol, 2008, 25: 8-14
- [15] Garcia-Gonzalez MJ, Dominguez-Rodriguez A. New pharmacologic options in the treatment of acute coronary syndromes and myocardial ischemia-reperfusion injury: potential role of levosimendan [J]. Minerva Cardioangiol, 2007, 55(5): 625-635
- [16] 施旖旎,黄子通,蒋龙元,等. 乌司他丁治疗全身炎症反应综合征的临床研究[J]. 中国急救医学, 2004, 24(10): 738-739  
Shi Yi-ni, Huang Zi-tong, Jiang Long-yuan, et al. Clinical study of the therapeutic value of the Ulinastatin in systemic inflammatory response syndrome (SIRS) [J]. Chinese journal of critical care medicine, 2004, 24(10): 738-739
- [17] Miura M, Sugiura T, Aimi Y. Effects of ulinastatin on PMNL and vascular endothelial injury in patients undergoing openheart surgery with CPB[J]. Masui, 1998, 47: 29-35
- [18] Inoue K, Takano H, Kaewamatawong T, et al. Role of metallothionein in lung inflammation induced by ozone exposure in mice[J]. Free Radic Biol Med, 2008, 45: 1714-1722
- [19] 陈庆良,王轩,刘建实. 左西孟旦乌司他丁与其联合用药对兔离体心脏的保护作用 [J]. 中华胸心血管外科杂志, 2011, 27(4): 228-231  
Chen Qing-liang, Wang Xuan, Liu Jian-shi. Protective effects of levosimendan and ulinastatin on the isolated rabbit heart [J]. Chinese journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2011, 27(4): 228-231
- [20] Vladimir V Lomivorotov, Alexander M Cherniavskiy, Vladimir A Boboshko, et al. Levosimendan vs. Intra-aortic balloon pump in high-risk cardiac surgery [J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2011, 19: 154-159