

左西孟旦对扩张型心肌病所致的终末期心力衰竭的疗效研究

邢玉洁,刘富强,潘 硕,吕 颖,李尚俭,朱火兰[△]

(陕西省人民医院心内一科,西安 710068)

[摘要] **目的** 探讨左西孟旦对扩张型心肌病(DCM)所致的终末期心力衰竭患者的疗效。**方法** 将 80 例 DCM 所致的终末期心力衰竭患者随机分为对照组和试验组,每组各 40 例,对照组给予常规药物治疗,试验组在常规药物治疗基础上给予左西孟旦治疗,分别检测生化指标、B 型利钠肽(BNP)水平、心脏超声、6 min 步行距离,观察有无药物不良反应。**结果** 试验组患者 BNP 水平较对照组显著降低,6 min 步行距离显著增加,左心室射血分数(LVEF)和左心室短轴缩短率(LVFS)显著升高,而左室收缩末期内径(LVESD)和左室舒张末期内径(LVEDD)显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且不良反应发生率小于对照组($P < 0.05$)。**结论** 左西孟旦可以显著改善 DCM 所致的终末期心力衰竭,提高其心功能及运动耐量,且不良反应发生率较低。

[关键词] 左西孟旦;心肌病,扩张型;心力衰竭**[中图分类号]** R542.2;R541.6**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)28-3677-03**The therapeutic effect of levosimendan on end-stage heart failure induced by dilated cardiomyopathy**XING Yujie, LIU Fuqiang, PAN Shuo, LV Ying, LI Shangjiang, ZHU Huolan[△]

(Department of Cardiology, Shanxi Provincial People's Hospital, Shaanxi, Xi'an 710068, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the therapeutic effect of levosimendan on end-stage heart failure induced by dilated cardiomyopathy. **Methods** Eighty patients with end-stage heart failure induced by dilated cardiomyopathy were randomly divided into the control group and experimental group, 40 cases in each group. The control group received conventional therapy, and the experimental group was given levosimendan treatment on the basis of conventional drug treatment. All patients were detected biochemical indicators, the level of brain natriuretic peptide (BNP), echocardiography, 6 min walking distance and drug adverse reaction. **Results** Compared with the control group, the BNP levels of patients in the experimental group decreased significantly, 6 min walking distance increased significantly, left ventricular ejection fraction and left ventricular fractional shortening increased significantly, while left ventricular end systolic diameter and left ventricular end diastolic diameter decreased significantly. There was less drug adverse reaction in the experimental group than in the control group. **Conclusion** Levosimendan can significantly improve symptoms of patients with end-stage heart failure induced by dilated cardiomyopathy, improve cardiac function and exercise tolerance, and the incidence of adverse reactions is low.

[Key words] levosimendan; cardiomyopathy, dilated; heart failure

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是一种原因未明的原发性心肌疾病,近年来发病率有不断增高的趋势,其主要特征为左或右心室或双侧心室扩大,并伴有心室收缩功能减退,伴或不伴充血性心力衰竭^[1-3]。DCM 发展到后期,即使给予规范的强心、利尿、扩血管等常规心内科药物治疗,依然无法控制病情或呈进行性恶化,此阶段为终末期心力衰竭,疾病的复发率、再住院率及病死率均较高,通常 5 年生存率很低,一般小于 50%。除了常规的抗心力衰竭药物,近年来出现了一种新型的正性肌力药左西孟旦。有研究显示左西孟旦对急性心力衰竭疗效显著^[4-6];而针对 DCM 所致的终末期心力衰竭疗效如何

尚不十分明确。因此,本研究在常规药物治疗基础上,加用左西孟旦治疗 DCM 所致的终末期心力衰竭患者,观察患者症状的改善情况、心功能及运动耐量的变化,取得了较好的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 10 月在本科住院的 DCM 所致的终末期心力衰竭患者 80 例,其中男 57 例,女 23 例,心功能分级按纽约心脏学会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级标准为Ⅲ~Ⅳ级,所有患者均经询问病史、体格检查、心脏超声、胸部 X 线片、心电图等检查明确诊断,同时排除瓣膜性心脏病、高血压病、糖尿病、慢性阻塞性肺

病、自身免疫性疾病、甲状腺功能异常及原有肝肾疾患,且所有患者经冠状动脉造影或冠状动脉 CT 血管造影(CTA)排除缺血性心肌病。DCM 的诊断标准按照 1995 年 WHO/ISFC 工作组关于心肌病的定义和分类标准^[7],它是一种原因未明的原发性心肌疾病,以左或右心室或双侧心室扩大,并伴有左心室收缩功能减退,伴或不伴充血性心力衰竭为主要特征。并排除下列并发症:(1)明显肾功能障碍;(2)低血压[血压小于或等于 90/60 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)]、休克;(3)严重心律失常;(4)严重电解质紊乱未纠正者;(5)严重感染者。所有患者均签署知情同意书,且左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)<40%。所有患者先经过 1 周的常规药物治疗,心力衰竭症状无缓解或恶化,入选后采用随机化数字表将患者随机分为两组,试验组 40 例,对照组 40 例。两组年龄、性别、体质量、血压、心率、心功能分级等一般临床资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 试验组和对照组所有患者均给予休息、限盐、针对心力衰竭病因及诱因治疗,所有患者常规服用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)、地高辛、 β -受体阻断药、利尿药。对照组均使用上述常规药物,试验组在接受上述常规药物治疗的基础上,给予左西孟旦注射液治疗(齐鲁制药有限公司,规格:5 mL:12.5 mg),首先给予负荷剂量 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$,缓慢静脉推注,时间不得小于 10 min,然后以 0.1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 的维持量静脉泵入,如患者可耐受,则治疗 1 h 后剂量增加至 0.2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$,持续静脉泵入至 12.5 mg。

1.3 观察指标 观察患者用药前后胸闷、气短等症状,以及有无药物不良反应。所有入选患者用药前、用药 1 周后分别进行心率、血压测定,实验室检查(血常规、尿常规、血脂、血糖、肝肾功能、电解质),B 型利钠肽(BNP)水平检测,心脏超声检查 LVEF、左心室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening, LVFS)、左室收缩末期内径(left ventricular end systolic diameter, LVESD)、左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD),6 min 步行试验测量患者 6 min 最大步行距离评估患者运动

耐量。

1.4 疗效判定标准 按照国家卫生部制订的《新药研究的治疗原则》进行临床症状的疗效评定。显效:经过治疗后患者的心功能改善 II 级或以上,且症状和体征基本消失;有效:经过治疗后患者的心功能改善 I 级,且症状和体征有所改善;无效:经过治疗后患者的心功能无明显改善或进一步恶化。总有效率(%)=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学处理 采用 SPSS15.0 软件进行分析和处理。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用百分比表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

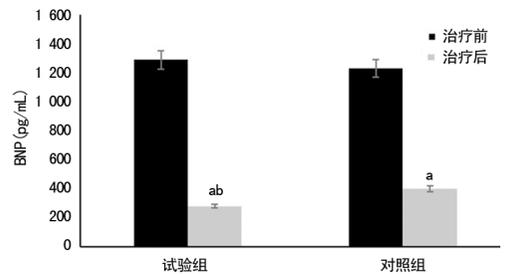
2 结果

2.1 两组用药治疗后临床疗效比较 两组经过药物治疗后较治疗前心功能均有不同程度的改善,但试验组应用左西孟旦后改善更为显著,总有效率明显高于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 试验组与对照组疗效比较

组别	<i>n</i>	显效(<i>n</i>)	有效(<i>n</i>)	无效(<i>n</i>)	总有效率(%)
试验组	40	15	20	5	87.5
对照组	40	12	18	10	75.0

2.2 BNP 水平检测结果 两组经过治疗后 BNP 水平较治疗前均显著降低($P<0.01$),且试验组显著低于对照组($P<0.01$),见图 1。



^a: $P<0.01$,与治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组治疗后比较

图 1 两组治疗前后 BNP 表达水平

2.3 两组心脏超声检测结果 心脏超声检查显示,经过左西孟旦治疗后试验组患者 LVEF 和 LVFS 高于对照组,而 LVESD 和 LVEDD 低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组心脏超声参数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	LVEDD(mm)	LVESD(mm)	LVEF(%)	LVFS(%)
试验组	40	治疗前	74.25 \pm 4.28	56.15 \pm 4.98	34.68 \pm 9.53	19.67 \pm 6.33
		治疗后	67.43 \pm 3.62 ^{ab}	48.26 \pm 4.38 ^{ab}	53.74 \pm 8.86 ^{ab}	33.43 \pm 5.09 ^{ab}
对照组	40	治疗前	75.12 \pm 4.19	55.68 \pm 5.46	35.03 \pm 8.97	18.93 \pm 5.88
		治疗后	70.36 \pm 4.83 ^a	52.75 \pm 5.14 ^a	44.47 \pm 9.88 ^a	25.62 \pm 5.59 ^a

^a: $P<0.05$,与治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组治疗后比较

2.4 两组 6 min 步行距离试验检测结果 6 min 步行距离试验测定结果显示:试验组和对照组治疗后 6 min 步行距离均高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。且试验组治疗后高于对照组治疗后,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组 6 min 步行距离比较($\bar{x} \pm s, m$)

组别	n	治疗前	治疗后
试验组	40	119.67±37.47	365.42±69.74 ^{ab}
对照组	40	120.58±36.89	308.25±68.82 ^a

^a: $P < 0.05$,与治疗前比较;^b: $P < 0.05$,与对照组治疗后比较

2.5 不良反应 试验组仅有 1 例患者出现低血压(不良反应发生率为 2.5%),经过减慢滴注速度后血压逐渐恢复正常,无低血压休克发生。对照组有 2 例发生胃肠道反应(不良反应发生率为 5.0%),表现为恶心、呕吐,经对症治疗后好转。两组患者均顺利完成治疗。

3 讨论

DCM 病因不明,病死率较高,传统的药物治疗包括 ACEI、 β -受体阻滞剂、利尿剂及洋地黄制剂等^[8-9],这些药物仅能改善患者的症状、延长寿命,目前除了心脏移植尚无根治 DCM 的办法,治疗上仍以控制心力衰竭、改善心室重构、提高射血功能、减少恶性心律失常发生及病死率为主要目标。对于发展到终末期心力衰竭的 DCM 患者来说,传统的药物治疗已经无法有效改善患者的症状,亟待新的抗心力衰竭药物的出现,而左西孟旦是一种新型的正性肌力药,研究显示它能够改善患者急性心力衰竭的症状^[10]。但对于它是否能够改善 DCM 所致的终末期心力衰竭患者的症状尚不明确。因此探索左西孟旦对 DCM 所致的终末期心力衰竭患者的疗效及其应用是否安全、有效、易行在临床工作中非常必要。

左西孟旦属于新型的钙离子增敏剂,是一种非洋地黄类的正性肌力药物。它主要的作用机制为其能够与肌钙蛋白 C 结合,进而改变钙结合信息的传递作用,稳定心肌纤维蛋白的空间构型,使心肌收缩蛋白对 Ca^{2+} 的敏感性增大,从而使细胞膜 ATP 中的 K^+ 通道得以开放,使心肌收缩力得到增加,但对心室舒张无影响。左西孟旦同时也具有舒张血管的作用,能使冠状动脉的阻力血管和静脉容量血管有效地舒张,进而使心脏的前负荷降低,使冠状动脉的血流得以改善。有试验证明,与传统类的强心药物相比左西孟旦有着明显的优势,它不但能够使心力衰竭患者的临床症状得到有效改善^[11],还可以减少多种细胞因子和激素的分泌。因此它具有抗感染、抗心肌细胞凋亡、抗心肌缺血缺氧、缩短 QT 间期、保护肾脏功能及增加外周血管灌注的作用^[12]。左西孟旦在体内主要通过肾脏与肝脏代谢,患者在治疗过程中发生低血压、恶心、呕吐等不良反应,这可能与神经内分泌及血管的

扩张激活相关^[13],通过减慢滴注的速度后症状消失。但关于左西孟旦是否能使心力衰竭患者的病死率降低,是否能改善患者的预后尚存在着一定的争议。

BNP 是一种由 32 个氨基酸组成的具有生物活性的神经激素,主要由心室肌细胞合成和分泌,反映心室压力和容量负荷的变化,具有利尿、利钠、降血压和松弛平滑肌的功能,是判定心力衰竭的指标之一^[14-15]。对于慢性心力衰竭的患者,血 BNP 水平会随心力衰竭严重程度的增加而增加。本研究结果发现:在 DCM 所致的终末期心力衰竭患者中,BNP 水平显著升高,通过左西孟旦治疗后,患者 BNP 水平较对照组显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。同时通过心脏超声检查发现:经过左西孟旦治疗后试验组患者 LVEF 高于对照组,而 LVESD 和 LVEDD 低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。此外,本研究结果发现,DCM 导致的终末期心力衰竭患者应用左西孟旦总有效率(87.5%)显著高于对照组(75.0%)。由此可见,左西孟旦在治疗 DCM 所致终末期心力衰竭患者中有着一定的疗效,能够改善此类患者的临床症状,并在一定程度上可以提高患者的心功能。

6 min 步行距离是一种安全、简便、易行的检测方法,已经在临床被普遍应用,不但能评定患者的运动耐力,而且可预测患者的预后。本试验通过检测两组患者治疗前后的 6 min 步行距离,结果发现:试验组患者 6 min 步行距离在治疗后较对照组显著增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。因此,左西孟旦可以改善 DCM 所致终末期心力衰竭患者的运动耐量。然而,由于本研究为单中心研究,样本量不是很大,所以存在着一定的局限性,若有条件应开展多中心研究,并进一步扩大样本量。

综上所述,对于 DCM 所致的终末期心力衰竭患者,在常规治疗心衰的基础上加用左西孟旦能够在一定程度上改善患者的临床症状,提高患者的心功能和运动耐量,且不良反应的发生率相对较低,这为治疗此类患者提供了一个新的思路。

参考文献

- [1] LAKDAWALA N K, WINTERFIELD J R, FUNKE B H. Dilated cardiomyopathy[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2013, 6(1): 228-237.
- [2] MCNALLY E M, MESTRONI L. Dilated Cardiomyopathy: genetic determinants and mechanisms[J]. Circ Res, 2017, 121(7): 731-748.
- [3] MATHEW T, WILLIAMS L, NAVARATNAM G, et al. Diagnosis and assessment of dilated cardiomyopathy: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography [J]. Echo Res Pract, 2017, 4(2): G1-13.
- [4] GUSTAFSSON F, GUARRACINO F, SCHWINGER R H G. The inodilator levosimendan as a (下转第 3687 页)