

# 左西孟旦治疗射血分数正常充血性心力衰竭患者的短期疗效

边长勇 尹宗宪 李 涛 胡燕华 凌 敏 何丽红 刘 新 商丽丽 李方都

**【摘要】** 目的:探讨左西孟旦治疗射血分数正常充血性心力衰竭(HFnEF)患者的短期疗效。 方法:入选 HFnEF 患者 80 例,随机分为常规治疗组(血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻断剂+利尿剂+硝酸酯类扩血管药)和左西孟旦组(常规治疗的基础上加用左西孟旦),每组各 40 例。所有患者于入院时和用药 7 d 后测定 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)血浆水平、心功能分级、静息及分级小剂量多巴酚丁胺负荷后左室收缩功能指标:左室射血分数(LVEF)、高峰射血率(PER)、高峰射血时间(TPER),并计算其最大变化率。 结果:治疗后两组 NT-proBNP 血浆水平均较治疗前明显下降,左西孟旦组治疗后 NT-proBNP 血浆水平低于常规治疗组治疗后( $P<0.05$ );左西孟旦组显效率和总有效率高于常规治疗组,无效率低于常规治疗组( $P<0.05$ );左西孟旦组治疗后 LVEF、PER 及 TPER 的最大变化率均较治疗前明显增加,且左西孟旦组治疗后 LVEF 的最大变化率明显高于常规治疗组( $P<0.05$ )。 结论:左西孟旦对 HFnEF 患者短期疗效良好,能降低患者血浆 NT-proBNP 水平,改善左心室收缩功能。

**【关键词】** 左西孟旦;N 末端 B 型利钠肽原;射血分数正常心力衰竭;核素心室显像  
doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.03.019

**Short-term effects of levosimendan in patients with heart failure and normal ejection fraction** BIAN Chang-yong<sup>1</sup>, YIN Zong-xian<sup>1</sup>, LI Tao<sup>1</sup>, HU Yan-hua<sup>1</sup>, LING Min<sup>1</sup>, He Li-hong<sup>1</sup>, LIU Xin<sup>1</sup>, SHANG Li-li<sup>1</sup>, LI Fang-dou<sup>2</sup>. <sup>1</sup> Department of Cardiology, <sup>2</sup> Department of Nuclear Medicine, Lique Hospital, Shanghai 200333, China

**【Abstract】 Objective:** To investigate short-term effects of levosimendan in patients with heart failure and normal ejection fraction (HFnEF). **Methods:** A total of 80 patients with HFnEF were recruited and randomly divided into group A (conventional therapy only) and group B (levosimendan plus conventional therapy). The serum levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), clinical efficacy and left ventricular systolic function indexes including left ventricular ejection fraction (LVEF), peak ejection rate (PER), peak ejection time (TPER) and its maximal change rate which were tested by radionuclide ventriculography at resting and dobutamine stress, were measured before and after treatment for 7 days. **Results:** Plasma NT-proBNP levels were significantly decreased after treatment in both groups ( $P<0.05$ ). The degree of plasma NT-proBNP concentration in group B was decreased significantly compared to group A ( $P<0.05$ ). Both significant effective rate and total effective rate in group B were higher than those in group A ( $P<0.05$ ). The maximal change rate of LVEF, PER and TPER was significantly different before and after treatment in group B ( $P<0.05$ ). After treatments the maximal change rate of LVEF in group B was higher than that in the group A ( $P<0.05$ ).

**Conclusion:** Short-term administration of levosimendan can improve heart function of HFnEF patients by reducing plasma NT-proBNP.

**【Key words】** Levosimendan; N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; Heart failure with normal ejection fraction; Radionuclide ventriculography

临床上约有 50% 的慢性充血性心力衰竭(心衰)患者的左室射血分数(LVEF)或短轴缩短率正常或接近正常,被称为射血分数正常充血性心衰(HFnEF)或射血分数保留充血性心衰(HFpEF)。因急性失代偿住院的充血性心衰患者中,也存在大量射血分数正常的患者。2008 年欧洲心脏病协会推荐用左西孟旦治疗急性失代偿性心衰。以往左西孟旦临床研究多用于射血分数降低的充血性心衰患者,本研究观察左西孟旦对 HFnEF 患者左室收缩功能的短期疗效。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

入选 2012 年 1 月至 2013 年 10 月在我院心血管内科病房因急性充血性心衰或慢性心衰急性发作的 HFnEF 患者,根据欧洲心脏病协会 2008 年发布的 HFnEF 诊断标准需符合以下 3 条:(1)存在充血性心衰的临床症状和体征,纽约心脏学会(NYHA)心功能分级 II 级或以上;(2)LVEF $\geq 50\%$ ;(3)N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP) $\geq 1\,500\text{ pg/ml}^{[1-2]}$ 。排除标准:病态窦房结综合征、II~III 度房室传导阻滞、急性冠脉综合征、恶性肿瘤、严重的肝病或肾功能不全( $\text{Sc} \geq 3\text{ mg/dl}$ )、限制性心肌病、严重的心瓣膜病、重度贫血( $\text{Hg} < 6\text{ g/dl}$ )、哮喘或慢性阻塞性肺疾病急性发作期及尚未控制的急性肺水肿或心源性休克。依据上述标准,80 例 HFnEF 患者被纳入研究,随机分为常规治疗组(血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻断剂+利尿剂+硝酸酯类扩血管药)和左西孟旦组(常规治疗的基础上加用左西孟旦),每组各 40 例。

### 1.2 方法

1.2.1 左西孟旦给药方法 左西孟旦(齐鲁制药有限公司)初始负荷量为  $10\text{ }\mu\text{g/kg}$ ,注射时间 10 min,随即以  $0.1\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$  的维持量持续静脉泵入 24 h。同时监测心率、血压及氧饱和度,观察呼吸困难症状及肺部啰音、下肢水肿等体征。

1.2.2 分级小剂量多巴酚丁胺负荷试验核素心血池显影 所有 HFnEF 患者于入院时及治疗 7 d 后行分级小剂量多巴酚丁胺负荷试验核素心血池显影。静脉注射 $^{99\text{m}}\text{Tc-RBC740MBq}$ ,15 min 平衡后采集静息状态心血池( $\text{LAO}30^\circ \sim 45^\circ/500$  个心动周期),然后依次连续静脉注射多巴酚丁胺 5、10、15、20  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 。测定静息及负荷后的 LVEF、高峰射血率(PER)、高峰射血时间(TPER),并计算其最大变化率。

最大变化率 =  $\frac{\text{用药后最大参数值} - \text{静息状态参数值}}{\text{静息状态参数值}} \times 100\%$

1.2.3 NT-proBNP 血浆水平测定 所有患者均于入院时和用药 7 d 后抽取静脉血 3 ml,行 NT-proBNP 水平测定。

1.2.4 临床疗效判定 用药 7 d 后进行临床疗效判定。(1)显效:心功能提高 2 级或以上;(2)有效:心功能提高 1 级;(3)无效:心功能提高不足 1 级;(4)恶化:心功能加重 1 级或以上或死亡。

### 1.3 统计学分析

所有数据采用 SPSS 15.0 软件进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料

左西孟旦组患者 40 例,年龄( $70.3 \pm 9.4$ )岁,其中男性 22 例,常规治疗组患者 40 例,年龄( $69.5 \pm 8.7$ )岁,其中男性 21 例。两组患者在年龄、性别、病因和心功能分级等方面无统计学差异。

### 2.2 两组治疗前后 NT-proBNP 血浆水平的比较

两组患者治疗后血浆 NT-proBNP 水平均较治疗前降低( $P < 0.05$ ),左西孟旦组治疗后 NT-proBNP 血浆水平降低较常规治疗组明显( $P < 0.05$ ,见表 1)。

表 1 两组治疗前后 NT-proBNP 水平的比较 (ng/L)

组别	例数	治疗前	治疗后
常规治疗组	40	$2789 \pm 416$	$1823 \pm 346^{(1)}$
左西孟旦组	40	$2813 \pm 437$	$1407 \pm 257^{(1)(2)}$

注:与同组治疗前比较, $^{(1)} P < 0.05$ ;与常规治疗组治疗后比较, $^{(2)} P < 0.05$

### 2.3 两组患者临床疗效的比较

治疗 7 d 后,左西孟旦组显效率和总有效率高于常规治疗组,无效率低于常规治疗组( $P < 0.05$ ,见表 2)。

表 2 两组患者临床疗效的比较 (n,%)

组别	显效	有效	无效	总有效
常规治疗组	14(35)	18(45)	7(18)	32(80)
左西孟旦组	23(56) $^{(1)}$	15(38)	2(5) $^{(1)}$	38(95) $^{(1)}$

注:与常规治疗组比较, $^{(1)} P < 0.05$

### 2.4 两组左心室收缩功能的比较

两组治疗后 LVEF、PER、TPER 与治疗前比较无统计学差异;核素分级小剂量多巴酚丁胺负荷试验显示,左西孟旦治疗后 LVEF、PER 及 TPER 的最大变化率均较治疗前增高;且左西孟旦组治疗后 LVEF 的最大变化率高于常规治疗组( $P < 0.05$ ,见表 3)。

表 3 两组治疗前后左室收缩功能指标的比较

组别	LVEF(%)	ΔLVEF(%)	PER(%)	ΔPER(%)	TPER(ms)	ΔTPER(%)
常规治疗组						
治疗前	61.5±7.0	30.3±8.4	3.21±0.47	81.1±29.1	153.0±28.6	47.7±10.8
治疗后	62.0±7.3	31.7±8.6	3.27±0.48	86.1±29.4	148.3±44.9	49.7±11.0
左西孟旦组						
治疗前	61.9±6.8	29.9±8.2	3.26±0.49	83.0±28.8	148.8±23.6	46.3±10.5
治疗后	62.9±7.2	36.4±9.3 <sup>(1)(2)</sup>	3.31±0.55	97.1±29.7 <sup>(1)</sup>	146.0±24.4	51.2±12.6 <sup>(1)</sup>

注:与同组治疗前比较,<sup>(1)</sup>*P*<0.05;与常规治疗组治疗后比较,<sup>(2)</sup>*P*<0.05;Δ为最大变化率(%)

3 讨论

临床研究发现,约 50%的心衰患者射血分数或短轴缩短率正常或接近正常, HFnEF 患者发病率高,死亡率也较高,患者预后与射血分数降低的充血性心衰患者基本一致<sup>[3-4]</sup>。临床资料显示 HFnEF 患者占全部心衰住院患者的 40%<sup>[4]</sup>,占因急性左心衰住院患者的 28.6%~50.0%<sup>[5-6]</sup>。HFnEF 患者常见病因有冠心病、高血压、糖尿病等,通过超声测定左心室室壁应变、应变率及左室流出道收缩期血流流速峰值等指标,发现 HFnEF 患者存在左心室收缩功能缺陷<sup>[7]</sup>。

目前对于因急性左心衰住院的 HFnEF 患者尚缺乏特效的治疗手段,用药与射血分数降低的充血性心衰基本一致,在增强心肌收缩力用药方面存在一定的争议。洋地黄类或磷酸二酯酶抑制剂增加心肌细胞内钙离子浓度,可能加重左室舒张功能不全而影响患者预后,临床不建议用于 HFnEF 患者。已有研究发现,左西孟旦增强心肌收缩力的同时,不影响甚至可改善左室舒张功能<sup>[8]</sup>。

左西孟旦是芬兰 Oriom 公司研发上市的一个钙增敏剂。2005 年欧洲心脏病协会推荐左西孟旦用于治疗继发于收缩性心功能不全的低心输出量患者。2008 年欧洲心脏病协会推荐左西孟旦用于急性失代偿性心衰的治疗。左西孟旦通过增加心肌收缩蛋白对 Ca<sup>2+</sup> 的敏感性而增强心肌收缩力,不增加细胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度,因此不影响心肌的舒张功能和心肌耗氧量,无明显致心律失常作用;同时它还可通过开放 ATP 依赖性钾离子通道产生扩张血管和抗心肌缺血的作用<sup>[9-10]</sup>。

本研究显示, HFnEF 患者在常规治疗的基础上加用左西孟旦,7 d 后 NT-proBNP 血浆水平显著下降、治疗显效率和总有效率显著高于常规治疗组。尽管治疗前后静息 LVEF、PER、TPER 无明显变化,但经核素分级小剂量多巴酚丁胺负荷试验,反映左心室收缩功能储备情况的 LVEF、PER、TPER 的最大变化率显著增加,提示左西孟旦组临床疗效优于常规治疗组,可能与其明显改善左心室收缩功能储备有关。

由于 HFnEF 患者还存在左心室舒张功能不

全,且舒张功能与收缩功能互有影响,本研究未同时测定左心室的舒张功能指标,结论有待进一步研究证实。

参 考 文 献

[ 1 ] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)[J]. Eur J Heart Fail, 2008, 10(10): 933-989.

[ 2 ] Zhou J, Shi H, Zhang J, et al. Rationale and design of the beta-blocker in heart failure with normal left ventricular ejection fraction (beta-PRESERVE) study[J]. Eur J Heart Fail, 2010, 12(2): 181-185.

[ 3 ] Oktay AA, Rich JD, Shah SJ. The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction[J]. Curr Heart Fail Rep, 2013, 10(4): 401-410.

[ 4 ] Quiroz R, Doros G, Shaw P, et al. Comparison of characteristics and outcomes of patients with heart failure preserved ejection fraction versus reduced left ventricular ejection fraction in an urban cohort[J]. Am J Cardiol, 2014, 113(4): 691-696.

[ 5 ] Venskutonyte L, Molyte I, Ablonskyte-Dudoniene R, et al. Characteristic and management of acute heart failure patients in a single university hospital center[J]. Medicina(Kaunas), 2009, 45(11): 855-870.

[ 6 ] Bish K, Redfield MM. Acute heart failure with preserved ejection fraction; unique patient characteristics and targets for therapy[J]. Curr Heart Fail Rep, 2013, 10(3): 190-197.

[ 7 ] Penicka M, Vanderheyden M, Bartunek J. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction; role of clinical Doppler echocardiography[J]. Heart, 2014, 100(1): 68-76.

[ 8 ] Jorgensen K, Bech-Hanssen O, Houltz E, et al. Effects of levosimendan on left ventricular relaxation and early filling at maintained preload and afterload conditions after aortic valve replacement for aortic stenosis[J]. Circulation, 2008, 117(8): 1075-1081.

[ 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 ] 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.