DOI:10.16016/j.1000-5404.201508145

左西孟旦治疗失代偿心衰合并肾功能不全患者的疗效观察

李永梅,梅 霞,郑向清,吴非飞,王 骄 (400013 重庆,重庆市中山医院心内科)

[摘要] **目的** 观察左西孟旦治疗失代偿心衰合并肾功能不全患者的疗效。**方法** 回顾性分析本科2013年7月至2015年5月住院治疗的63例失代偿心衰患者(男性41例,女性22例),患者按肾功能损害程度分为2组:肾功能重度损害组(L1组)33例[GFR:15 ~ <60 mL/(min·1.73 m^2)]和肾功能轻度损害组(L2组)30例[GFR:60 ~ 89 mL/(min·1.73 m^2)],输注左西孟旦治疗。比较、分析治疗后1、3、7、30 d患者N-末端脑钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide,NT-pro-BNP)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)、肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)的变化。**结果** 2组间治疗前除GFR外,其余基线指标差异无统计学意义($P>0.05$);2组治疗后NT-pro-BNP 1、3、7 d较基线显著下降($P<0.05$),LVEF 3、7 d较基线显著上升($P<0.05$);2组间治疗前后NT-pro-BNP和LVEF差异无统计学意义($P>0.05$);2组治疗后GFR 1、3、7 d较基线显著上升($P<0.05$),其中L1组GFR 30 d仍较基线显著上升($P<0.05$);L1组治疗后GFR改变量(△GFR)显著高于L2组($P<0.05$)。**结论** 失代偿心衰合并肾功能不全患者应用左西孟旦,能够改善心肾功能,对肾功能显著下降患者的肾功能改善幅度更大、持续时间更长。

[关键词] 左西孟旦;心力衰竭;肾功能不全;肾小球滤过率

[中图法分类号] R541.61;R692.05;R972.1 [文献标志码] A

Clinical efficacy of levosimendan in patients with decompensated heart failure complicated with renal insufficiency

Li Yongmei, Mei Xia, Zheng Xiangqing, Wu Feifei, Wang Jiao (Department of Cardiology, Chongqing Zhongshan Hospital, Chongqing, 400013, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the efficacy of levosimendan in patients with decompensated heart failure complicated with renal insufficiency. **Methods** Clinical data of 63 decompensated heart failure patients hospitalized in the department of cardiology from July 2013 to May 2015 were collected and retrospectively analyzed. These patients were divided into 2 groups according to the renal injury extent: L1 group [glomerular filtration rate (GFR): 15 ~ <60 mL/(min·1.73 m^2), $n=33$] and L2 group [GFR: 60 ~ 89 mL/(min·1.73 m^2), $n=30$], and all the patients were treated by infusion of levosimendan. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP), left ventricular ejection fraction (LVEF), and GFR were compared and analyzed before treatment and on 1, 3, 7, and 30 d after treatment. **Results** Before treatment, there were no significant differences in the baseline data between the 2 groups except GFR ($P>0.05$). On 1, 3 and 7 d after treatment, NT-pro-BNP were significantly decreased in the 2 groups ($P<0.05$), and on 3 and 7 d after treatment, LVEF was significantly higher than the baseline value. Before and after treatment, NT-pro-BNP and LVEF showed no significant differences between the 2 groups ($P>0.05$). On 1, 3 and 7 d after treatment, GFR was significantly increased in the 2 groups ($P<0.05$), and on 30 d

[基金项目] 重庆市渝中区科技计划项目(20130146)

[通信作者] 梅 霞,E-mail:2411418162@qq.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151207.1701.019.html(2015-12-07)

after treatment, GFR of group L1 was still increased ($P<0.05$). After treatment, the level of △GFR (GFR change) was significantly higher in the L1 group than in the L2 group. **Conclusion** Levosimendan can improve heart and kidney functions in the patients with decompensated heart failure complicated with renal insufficiency, and the improvement of renal function is greater and longer in the patients with severe renal insufficiency.

[**Key words**] levosimendan; heart failure; renal insufficiency; glomerular filtration rate

Supported by the Project of Science and Technology Plan of Yuzhong District of Chongqing (20130146). Corresponding author: Mei Xia, E-mail: 2411418162@qq.com

相对新型非洋地黄类正性肌力药物,左西孟旦治疗心力衰竭作用已得到充分认可[1],近年来亦被发现对肾功能不全有治疗作用[2-3]。国内学者侯子强等[4]研究发现左西孟旦与安慰剂相比,可以提高心衰合并肾功能不全患者的肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)。最近一项国外研究表明,左西孟旦可以提高心衰患者射血分数,提高肾功能进行性恶化患者的肾小球滤过率,但并不能提高肾功能非进行性恶化患者的肾小球滤过率[5]。这表明左西孟旦改善心衰合并肾功能不全患者的肾功能可能存在一定的选择性。本研究基于此,将失代偿心衰患者按肾小球滤过率分为肾功能重度损害组和肾功能轻度损害组,观察左西孟旦改善心肾功能的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

入选2013年7月至2015年5月心内科住院治疗的心衰合并肾功能不全患者63例。入选标准[4]:①NYHA心功能分级Ⅲ~Ⅳ级;②左心室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)≤40%;③均经正规抗心衰药物(洋地黄、呋塞米、螺内酯、β受体阻滞剂、ACEI或ARB等药物)治疗仍不能控制;④肾小球滤过率为15~89 mL/(min·1.73 m^2)。排除标准[4]:①收缩压<90 mmHg;②恶性心律失常(室性心动过速、心室颤动、完全性房室传导阻滞);③3个月内无急性血栓事件;④严重心脏瓣膜病;⑤肥厚性及限制性心肌病;⑥心包炎或心肌炎;⑦严重肝功能不全;⑧贫血;⑨电解质紊乱;⑩肾病如肾小球肾炎、肾病综合征;⑪3个月内使用肾毒性药物。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 分组 将63例失代偿性心力衰竭患者按肾功能损害程度[GFR 60~89 mL/(min·1.73 m^2)为轻度损害;GFR 15~<60 mL/(min·1.73 m^2)为重度损害]进行分组[6]。GFR 15~<60 mL/(min·1.73 m^2)为L1组(33例),GFR 60~89 mL/(min·1.73 m^2)为L2组(30例)。

1.2.2 给药方法 均接受左西孟旦24 h静脉给药,药物输注期间持续给予利尿等抗心衰疗法。左西孟旦注射方法:左西孟旦注射液以负荷量12 μg/kg缓慢静脉注射10 min,随即以0.1 μg/(kg·min)缓慢静脉注射50 min,根据血压和心率情况增加到0.15~0.2 μg/(kg·min)再维持23 h。

1.2.3 观察指标 输注前记录所有患者身高、体质量等基本情况,测定血压、心率、N-末端脑钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)、左心室射血分数、血肌酐,计算肾小球滤过率;输注期间记录24 h尿量;输注后测定血压、心率、脑钠肽、血肌酐,计算肾小球滤过率(考虑到患者心功能恢复时间长,射血分数输注后24 h未测);输注后3、7、30 d测定患者左心室射血分数、脑钠肽、血肌酐,计算肾小球滤过率。

1.3 统计学处理

采用SPSS 16.0统计软件进行统计分析。计数资料采用χ^2检验,计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,组内组间行t检验。

2 结果

2.1 2组患者基线情况

L1组有1例患者因死亡而退出观察,最终L1组32例,L2组30例列入统计分析。2组患者治疗前一般情况及临床指标差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

2.2 治疗24 h后心率、血压变化及治疗期间尿量

2组用药后心率和血压较基线均有下降,但差异无统计学意义($P>0.05$)。L1组治疗期间24 h尿量显著少于L2组($P<0.05$,表2)。

表 1 2 组失代偿心衰患者治疗前一般情况及临床指标比较

组别	例数	年龄(岁,$\bar{x}\pm s$)	身高(cm,$\bar{x}\pm s$)	体质量(kg,$\bar{x}\pm s$)	男/女(例)	SBP(mmHg,$\bar{x}\pm s$)	DBP(mmHg,$\bar{x}\pm s$)	HR(/min,$\bar{x}\pm s$)	LVEF(%,$\bar{x}\pm s$)	NT-pro-BNP(pg/mL,$\bar{x}\pm s$)
L1 组	32	69.8±8.9	164.8±6.4	63.1±9.6	10/22	129.1±10.6	68.6±5.9	75.9±9.2	35.0±2.1	5 777.7±770.2
L2 组	30	68.7±6.8	166.0±5.7	63.8±9.5	11/19	125.4±12.0	66.8±5.6	72.8±8.9	35.7±2.0	5 519.5±746.3

表 2 2 组失代偿心衰患者输注左西孟旦 24 h 后心率/血压变化及治疗期间尿量($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	HR(/min)		SBP(mmHg)		DBP(mmHg)		24 h 尿量(mL)	
		治疗前	治疗后 24 h	治疗前	治疗后 24 h	治疗前	治疗后 24 h	治疗前	治疗期间 24 h
L1 组	32	75.9±9.2	75.0±8.4	129.1±10.6	128.4±8.7	68.6±5.9	68.5±4.8	-	1 951.4±314.8[a]
L2 组	30	72.8±8.9	71.9±8.0	125.4±12.0	123.7±10.7	66.8±5.6	66.1±5.3	-	2 190.2±299.4

a:$P<0.05$,与 L2 组比较

表 3 2 组失代偿心衰患者治疗前后心肾功能指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	NT-pro-BNP(pg/mL)	LVEF(%)	GFR[mL/(min·1.73m^2)]	△GFR[mL/(min·1.73m^2)]
L1 组				
治疗前	5 777.7±770.2	35.0±2.1	33.2±12.9[b]	-
1 d	3 566.0±552.0[a]	-	38.1±13.3[a]	4.9±1.1[b]
3 d	3 219.7±453.4[a]	44.6±1.8[a]	45.1±13.6[a]	11.9±2.4[b]
7 d	3 548.5±447.0[a]	42.8±1.6[a]	42.1±13.6[a]	8.9±2.5[b]
30 d	5 776.3±728.4	35.3±1.6	35.3±12.8[a]	2.1±1.1[b]
L2 组				
治疗前	5 519.5±746.3	35.7±2.0	71.4±8.7	-
1 d	3 792.4±453.4[a]	-	73.3±8.5[a]	2.0±1.8
3 d	3 275.6±578.0[a]	44.2±1.8[a]	79.1±7.9[a]	7.7±3.4
7 d	3 689.2±588.9[a]	42.2±1.9[a]	76.0±8.9[a]	4.6±3.3
30 d	5 483.0±680.5	36.0±1.6	71.9±8.5	0.6±2.1

a:$P<0.05$,与治疗前比较;b:$P<0.05$,与 L2 组比较

2.3 治疗前后临床指标变化

L1 组:NT-pro-BNP 1、3、7 d 较基线明显下降($P<0.05$),3 d 为最低,30 d 与基线水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);LVEF 3 d 和 7 d 较基线明显上升($P<0.05$),30 d 与基线比较,差异无统计学意义($P>0.05$);GFR 1、3、7、30 d 较基线明显上升($P<0.05$),3 d 为最高。L2 组:NT-pro-BNP、LVEF 变化与 L1 组结果相同;GFR 1、3、7 d 较基线明显上升($P<0.05$),3 d 为最高,30 d 与基线水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组间治疗前后 NT-pro-BNP 和 LVEF 差异无统计学意义($P>0.05$)。L1 组肾小球滤过率改变量(△GFR)显著高于 L2 组($P<0.05$,表 3)。

3 讨论

左西孟旦已被各种临床和循证医学证实可明显改善血流动力学参数及心功能状态,改善近期预后,甚至在部分实验中能降低远期病死率[7-9]。在 2008 年 ESC 指南中被建议用于收缩功能不全所致、无严重低血压症状性低心输出量的心衰患者(Ⅱa 类建议,B 级证据)。本研究观察到 2 组患者应用左西孟旦心功能均得到持续改善,应与其活性代谢产物 OR-1896 的强心和扩血管作用、消除半衰期长密切相关。在 L2 组治疗期间尿量显著高于 L1 组($P<0.05$)的情况下,观察到治疗前后 2 组间 N-末端脑钠肽前体差异无统计学意义($P>0.05$),说明除利尿剂发挥治疗心衰作用外,左西孟旦通过对心肌的正性肌力作用以及减小左室收缩末期室壁应力作用也起到明显的治疗心衰效果。

本研究亦观察到应用左西孟旦后失代偿性心力衰竭患者肾功能均得到改善。据有关资料显示,已有动物实验证明左西孟旦对肾功能有改善作用[10],但具体机制有待进一步研究。目前,左西孟旦改善肾功能普遍认为有以下实现机制:一是通过开放血管平滑肌上的 ATP 敏感型钾通道引起外周血管扩张,从而增加肾脏灌注,减少中心静脉淤血[11];二是通过其正性肌力作用提高心排出量,从而增加肾脏的血流量[12-13];三是阻断血管紧张素介导的肾小球系膜细胞收缩从而增

加肾小球毛细血管表面积和肾小球滤过率[14];四是改善严重心衰住院患者的炎症状态,减少循环中的促炎症细胞因子和可溶性细胞凋亡因子,起到抗炎和抗细胞凋亡的作用[15-16]。此外,有研究认为左西孟旦改善患者右心功能、降低中心静脉压,从而改善肾功能。

本研究还发现 L1 组应用左西孟旦肾功能改善时间更长,可能与肾功能重度下降导致药物代谢持续时间延长有关[17]。有研究甚至观察到左西孟旦输注后 3 个月后,患者肾功能仍有改善趋势[11]。本研究结果还表明 L1 组肾小球滤过率改变量优于 L2 组,可能与 L1 组 GFR 基数更低有关。

总之,本研究结果显示,左西孟旦在短期改善失代偿性心衰患者的心肾功能,对肾功能显著下降患者的肾功能改善幅度更大、持续时间更长,值得应用。对失代偿性心衰常规治疗药物而言,可视作一种有益的补充[18]。因使用的经济成本和可接受性,研究人群样本量相对较小有所不足,因此需考虑开展样本量更大的研究。同时重复剂量使用效果也值得进一步观察[19]。

参考文献:

[1] Barbici I, Hedman A, Ewaldsson C A. Use of levosimendan in patients with heart failure in different settings: case reports and treatment guidance[J]. Heart Lung Vessel, 2015, 7(2): 143-150.

[2] Yilmaz M B, Grossini E, Silva-Cardoso J C, *et al*. Renal effects of levosimendan: a consensus report[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2013, 27(6): 581-590. DOI: 10.1007/s10557-013-6485-6

[3] Bragadottir G, Redfors B, Ricksten S E. Effects of levosimendan on glomerular filtration rate, renal blood flow, and renal oxygenation after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized placebo-controlled study[J]. Crit Care Med, 2013, 41(10): 2328-2335. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828e946a

[4] Hou Z Q, Sun Z X, Su C Y, *et al*. Effect of levosimendan on estimated glomerular filtration rate in hospitalized patients with decompensated heart failure and renal dysfunction[J]. Cardiovasc Ther, 2013, 31(2): 108-114. DOI: 10.1111/1755-5922.12001

[5] Zorlu A, Yucel H, Yontar O C, *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.

[6] Francis G. Acute decompensated heart failure: the cardiorenal syndrome[J]. Cleve Clin J Med, 2006, 73(Suppl 2): S8-S13, S30-S33.

[7] Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, *et al*. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies[J]. Crit Care Med, 2012, 40(2): 634-646. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318232962a

[8] Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, *et al*. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods[J]. Intensive Care Med, 2011, 37(2): 290-301. DOI: 10.1007/s00134-010-2073-4

[9] 王雷, 崔亮, 魏嘉平, 等. 静脉注射左西孟旦治疗重度失代偿性心力衰竭患者的疗效分析[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(6): 527-530.

[10] 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.

[11] Damman K, Voors A A. Levosimendan improves renal function in acute decompensated heart failure: cause and clinical application. Editorial to: "Levosimendan improves renal function in patients with acute decompensated heart failure: comparison with dobutamine by Yilmaz *et al*."[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2007, 21(6): 403-404.

[12] Fotbolcu H, Duman D. A promising new inotrepe: levosimendan[J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2010, 10(2): 176-182. DOI: 10.5152/akd.2010.045

[13] Ribeiro R A, Rohde L E, Polanczyk C A. Levosimendan in acute decompensated heart failure: systematic review and meta-analysis[J]. Arq Bras Cardiol, 2010, 95(2): 230-237.

[14] Zager R A, Johnson A C, Lund S, *et al*. Levosimendan protects against experimental endotoxemic acute renal failure[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2006, 290(6): F1453-F1462.

[15] Paraskevaidis I A, Parissis J T, Th-Kremastinos D. Anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of levosimendan in decompensated heart failure: a novel mechanism of drug-induced improvement in contractile performance of the failing heart[J]. Curr Med Chem Cardiovase Hematol Agents, 2005, 3(3): 243-347.

[16] Adam M, Meyer S, Knors H, *et al*. Levosimendan displays anti-inflammatory effects and decreases MPO bioavailability in patients with severe heart failure[J]. Sci Rep, 2015, 5: 9704. DOI: 10.1038/srep09704

[17] Puttonen J, Kantele S, Kivikko M, *et al*. Effect of severe renal failure and haemodialysis on the pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites[J]. Clin Pharmacokinet, 2007, 46(3): 235-246.

[18] Nieminen M S, Fruhwald S, Heunks L M, *et al*. Levosimendan: current data, clinical use and future development[J]. Heart Lung Vessel, 2013, 5(4): 227-245.

[19] Silvetti S, Nieminen M S. Repeated or intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure: An updated meta-analysis[J]. Int J Cardiol, 2016, 202: 138-143. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.188

(**收稿**:2015-09-27;**修回**:2015-10-27)

(编辑 栾 嘉)