中图分类号：R95；R972+.2　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)11－0108－05
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.11.025

1例心力衰竭合并慢性肾功能不全患者重复使用左西孟旦致尖端扭转型室性心动过速用药分析与药学监护*

王艳玲，张青霞△

（首都医科大学宣武医院·国家老年疾病临床医学研究中心，北京　100053）

摘要：目的　促进左西孟旦的临床合理、规范应用。**方法**　分析和评估1例心力衰竭合并慢性肾功能不全患者重复使用左西孟旦致低血压、尖端扭转型室性心动过速和心室颤动的危险因素、发生机制及防治措施。**结果**　慢性肾功能不全患者重复使用左西孟旦，因肾功能损害可能导致该药活性代谢物浓度增加，引起更明显、持久的血流动力学效应，短时间内重复用药可能会导致药物浓度叠加，增加药品不良反应。在低血钾等导致QT间期延长的因素的共同作用下，进而导致尖端扭转型室性心动过速、心室颤动等恶性心律失常。**结论**　临床医师应充分了解左西孟旦的药理学作用及代谢特点，加强用药期间的监护，促进临床合理用药，确保患者用药安全。

关键词：左西孟旦；心力衰竭；肾功能不全；低血压；QT间期；尖端扭转型室性心动过速；药学监护

Medication Analysis and Pharmaceutical Care of Repeated Use of Levosimendan－Induced Torsade de Pointes in a Patient with Heart Failure and Chronic Kidney Insufficiency

WANG Yanling, ZHANG Qingxia

(Xuanwu Hospital, Capital Medical University · National Clinical Medical Research Center for Geriatric Diseases, Beijing, China　100053)

Abstract: Objective　To promote the rational and standardized clinical application of Levosimendan. **Methods**　The risk factors, mechanism, prevention and treatment of severe adverse drug reactions such as hypotension, torsades de pointes (TdP) and ventricular fibrillation (VF) induced by repeated use of levosimendan in a patient with heart failure and chronic renal insufficiency were analyzed and evaluated. **Results**　Repeated use of levosimendan in a patient with chronic renal insufficiency might increase concentrations of the active metabolites of levosimendan due to impaired renal function, resulting in more obvious and lasting hemodynamics effects, repeated use in a short period might result in drug concentration stacks and increase the risk of adverse drug reactions. Malignant arrhythmias such as TdP and VF were caused by a combination of factors such as hypokalemia that lead to prolonged QT intervals. **Conclusion**　Clinicians should fully understand the pharmacological effects and metabolic characteristics of levosimendan and strengthen the monitoring during medication, to promote rational drug use in the clinic, in order to ensure the patients' medication safety.

Key words: levosimendan; heart failure; chronic renal insufficiency; hypotension; QT interval; torsades de pointes; pharmaceutical care

正性肌力药物是临床治疗心力衰竭（简称心衰）的重要手段，通过增加细胞内钙离子浓度或提高心肌细胞肌丝与Ca^{2+}的最大结合能力发挥强心作用。左西孟旦是目前临床应用最广泛的钙离子增敏剂，通过提高心肌肌钙蛋白C（cTnC）对钙离子的灵敏度增强心脏收缩力，开放血管平滑肌细胞上的三磷酸腺苷依赖性钾离子通道以促进血管扩张，并通过保护线粒体功能以发挥抗心肌缺血作用[1]。研究表明，在一定周期内重复应用左西孟旦可降低心衰患者氨基末端B型利钠肽前体（NT－proBNP）水平，还可降低再入院率和死亡率[2]。一项随机、双盲、对照试验结果显示，左西孟旦对慢性心衰和肾功能损伤患者肾小球滤过率（GFR）的改善效果优于多巴酚丁胺[3]。临床试验表明，左西孟旦可能成为临床治疗缺血性心脏病心衰的优选强心治疗策略，间歇性使用左西孟旦有望成为治疗反复住院的晚期心衰患者的有效方案[4]。重症心衰患者应用左西孟旦的耐受性良好，但临床有关危及生命的左西孟旦相关药品不良反应（ADR）的报道较少。为此，本研究中分析了1例心衰合并慢性肾功能不全患者重复使用左西孟旦致低血压、尖端扭转型室性心动过速（TdP）及心室颤动（VF）的危险因素、发生机

*基金项目：国家重点研发计划课题[2020YFC2008305]。

第一作者：王艳玲，女，博士研究生，主任医师，研究方向为心脏危重症疾病的诊治，（电话）010－83198443（电子信箱）wangyl7904@sina.cn。

△通信作者：张青霞，女，硕士研究生，副主任药师，副教授，研究方向为慢性疾病药物治疗管理与用药安全管理，（电话）010－83922154（电子信箱）wl7322681@sina.com。

制及防治措施，为临床合理、规范应用左西孟旦提供参考。现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

患者，女，58岁，主因“劳力性胸痛10年，间断呼吸困难1年，加重2天”于2020年10月19日入心脏监护室。患者10年前出现劳力性胸痛症状，经当地医院诊断为冠状动脉粥样硬化性心脏病（简称冠心病），未接受规范治疗；1年前，反复出现呼吸困难、夜间不能平卧，曾3次分别于我院呼吸科、急诊科住院治疗，经改善心功能、抗感染治疗后好转；急诊科监护室治疗期间，肾功能恶化、无尿，过度床旁血液滤过治疗后血清肌酐（SCr）在160～180 μmoL/L范围内波动，活动耐量明显下降；2 d前，因胸痛再次发作并呼吸困难加重，端坐呼吸，尿量减少，再次入院。2型糖尿病史10余年，空腹血糖11 mmol/L，餐后2 h血糖15 mmol/L，糖尿病肾病史5年[慢性肾脏病（CKD）3期]，下肢动脉硬化闭塞症3年；否认药物、食物过敏史，无吸烟、饮酒史。

体格检查：体温36.5 ℃，心率121次/分，呼吸频率30次/分，血压95/56 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa），身高150 cm，体质量65 kg，体质量指数（BMI）28.89 kg/m^2，端坐位，呼吸困难，周身湿冷，双肺湿罗音，心音低，律齐，心尖区可闻及3/6级收缩期杂音，双下肢轻度指凹性水肿。予高流量吸氧（吸入氧浓度50%），指脉氧饱和度91%。

辅助检查：入院肌钙蛋白I（cTnI）10 ng/mL，NT-proBNP大于30 000 pg/mL；血常规示血红蛋白（Hb）97 g/mL；生化检查示丙氨酸氨基转移酶（ALT）22 IU/L，SCr 179 μmol/L，低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）3.19 mmol/L，尿酸（UA）643 μmol/L，血钾4.3 mmol/L；入室心电图示窦性心动过速，QRS低电压，Ⅲ avF V_{1-4}导联Q波，胸导R波递增不良；床旁心脏超声示左心扩大（左房内径41 mm，左室舒张末期内径60 mm），左室壁节段性运动异常，心尖扩张、运动消失，左室射血分数（LVEF）35%，心输出量（CO）3.8 L/min，二、三尖瓣中度反流，中度肺动脉高压。

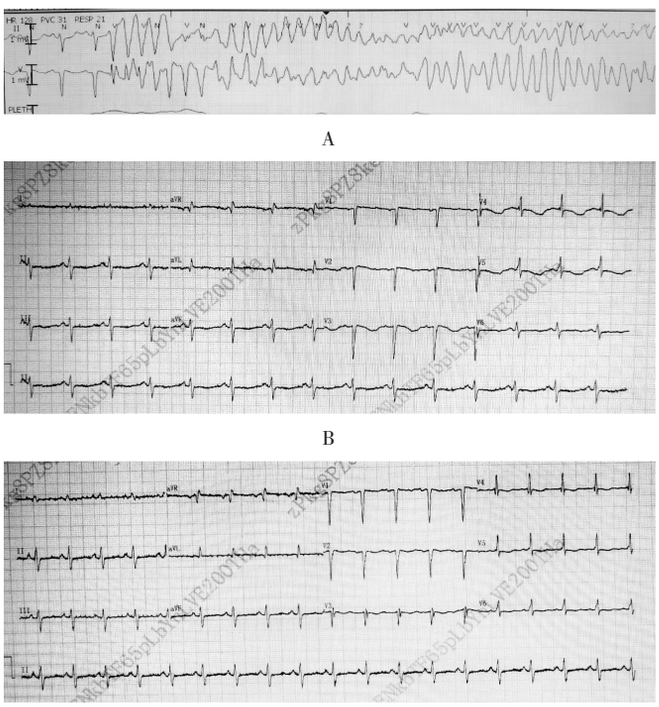
入院诊断：冠心病，急性非ST段抬高型心肌梗死，心功能killip Ⅳ级，Ⅰ型呼吸衰竭，CKD 3期，2型糖尿病，高脂血症，高尿酸血症。

1.2 治疗经过

第1次使用左西孟旦：入院时，患者为急性左心衰竭状态，经无创呼吸机辅助呼吸，予吗啡5 mg静脉推注镇静、呋塞米80 mg静脉推注利尿以减轻心脏前负荷，予多巴胺及多巴酚丁胺3 μg/（min·kg）微量泵入以强心，呼吸困难症状明显缓解，可平卧。予阿司匹林100 mg、每日1次（qd），氯吡格雷75 mg、qd双联抗血小板；阿托伐他汀40 mg、每晚1次（qn）调脂稳定斑块；低分子肝素0.4 mL皮下注射（ih）、每12 h 1次（q 12 h）抗凝等冠心病二级预防治疗，每日出入量负平衡500 mL，仍间断感呼吸困难。入院第5天，予左西孟旦强心治疗，GFR 35.8 mL/min、血钾5.04 mmol/L、收缩压95 mmHg，左西孟旦仅使用维持剂量0.1 μg/（min·kg）、持续泵入24 h[1]，总剂量为9.36 mg。泵入治疗过程顺利，患者呼吸困难症状减轻，可耐受床上活动，尿量增加，每日负平衡800～1 000 mL，血钾在4.50～4.90 mmol/L范围内波动。

第2次使用左西孟旦：第1次使用左西孟旦后拟停用多巴胺及多巴酚丁胺，但减量困难，减至1.5 μg/（min·kg）时血压降至74/52 mmHg，心率升至110～120次/分，患者诉头晕、乏力、心悸；提高多巴胺及多巴酚丁胺泵速，血压回升至95～105/55～60 mmHg，症状缓解。考虑与患者左室收缩功能较差相关，故第1次使用左西孟旦9 d后（GFR 33.0 mL/min）再次使用左西孟旦强心治疗，用法用量同第1次。患者尿量较前明显增多，使用后第1个24 h出入量负平衡1 500 mL，当天夜间患者突发意识丧失、大动脉搏动消失、血压和血氧测量不出，心电监护示TdP（见图1 A），演变为VF，立即予心外按压并双相波除颤仪（能量为200 J）电除颤后转为窦性心律，心率97～102次/分，血压95/55 mmHg，患者意识恢复，未诉胸痛，心电监护仍可见频发R-ON-T室性早搏，心电图示QTc 601 ms（见图1 B），较前明显延长，急查血钾3.14 mmol/L，给予静脉补钾并利多卡因1 mg/min微量泵入抗心律失常治疗。追溯心电监护图，见TdP发生前5 min开始频发室性早搏，未见ST段动态演变。6 h后复查血钾4.6 mmol/L，室性早搏消失，24 h后血钾4.9 mmol/L，QTc 415 ms（见图1 C），室性心律失常未再发作，停用利多卡因，继续予多巴胺3 μg/（min·kg）、布美他尼、枸橼酸钾口服补钾治疗。考虑TdP和VF发作与第2次使用左西孟旦后尿量明显增多，从而引起低钾促发QTc明显延长相关。

第3次使用左西孟旦：第2次使用左西孟旦后患者尿量增多、可平卧，血压在90～100/50～60 mmHg范围内波动，心率90～100次/分。9 d后为治疗心衰原发病，行冠脉造影检查，示三支病变，在主动脉球囊反搏（IABP）辅助下，分别于前降支（LAD）和旋支（LCX）植入支架3枚，并规范水化治疗，以预防对比剂加重肾功能不全。在拟停用多巴胺及撤除IABP过程中发现，患者出现症状性低血压（血压降至70～84/50～55 mmHg），并诉头晕、心悸。复查心脏超声示LVEF 38%，考虑与患者心脏收缩功能差相关。使用多巴胺升压，再次予



A. TdP发作时　B. QTc延长时　C. QTc恢复时

图1　患者心电图变化

A. Onset of TdP　B When QTc is extended　C When QTc is restored

Fig. 1　Changes in the patient's electrocardiogram

左西孟旦治疗，用法用量同第1次（距第2次使用13 d、介入术后第4天），此时患者GFR 39.0 mL/min，血钾4.60 mmol/L，心电图QTc 401 ms，用药过程顺利，未发生室性心律失常，逐步撤除IABP及停用多巴胺泵入，血压在105～110/60～65 mmHg范围内波动，心率95次/分，未诉不适，可耐受床边活动。逐步加用沙库巴曲缬沙坦、美托洛尔、达格列净、螺内酯等改善心衰长期预后药物，病情稳定，出院。患者3次使用左西孟旦后的临床情况见表1。

表1　患者3次使用左西孟旦后的临床反应与指标

Tab. 1　Clinical reaction and indexes of patients after three times of uses of levosimendan

日期	剂量[μg/(min·kg)]	GFR (mL/min)	血钾 (mmol/L)	QTc (ms)	临床反应	ADR
2020-10-24	0.10	35.8	4.50	430	尿量增加，呼吸困难减轻	低血压
2020-11-02	0.10	33.0	3.14	601	尿量增加，呼吸困难减轻	低血压，TdP，VF
2020-11-15	0.10	39.0	4.60	401	尿量增加，呼吸困难消失	

1.3　临床药学监护

1.3.1　治疗方案的药学监护

患者入心脏监护室后考虑急性心衰，根据《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》[5]予无创呼吸机呼吸支持、镇静、利尿、多巴胺、多巴酚丁胺及左西孟旦强心治疗。第1次使用左西孟旦时，患者收缩压低于100 mmHg，未予左西孟旦负荷剂量，予0.1 μg/(min·kg)维持量治疗是合理的。患者呼吸困难症状有所缓解，尽管未监测到症状性低血压，但存在多巴胺和多巴酚丁胺减量困难，左西孟旦引起的低血压可能被多巴胺和多巴酚丁胺作用所掩盖。

《心力衰竭合理用药指南（第2版）》[6]指出，无法中断静脉正性肌力药物的患者可间断重复使用左西孟旦，故第2次使用左西孟旦（距第1次使用9 d后）强心治疗是合理的。第2次使用左西孟旦后，患者临床获益明显，尿量明显增多。但左西孟旦会导致QTc延长，与其他延长QTc情况共存时易出现TdP，尤其是低血钾，甚至引发心室颤动。患者第2次使用左西孟旦第1个24 h，未及时监测血钾及QTc，出现TdP及心室颤动时急查血钾低及QTc明显延长。根据《2020中国室性心律失常专家共识》[7]建议，出现因获得性QTc延长而致TdP，立即停用相关药物并补钾补镁、予ⅠB类抗心律失常药物利多卡因终止室性心动过速，出现心室颤动时要非同步电除颤抢救治疗。故患者出现TdP及心室颤动时所用抢救用药是合理的。

第3次使用左西孟旦是由于撤除IABP及停用多巴胺困难，考虑与患者心功能差相关，根据2021 ESC心衰指南[8]建议，可间断应用正性肌力药物特别是左西孟旦以长期改善或缓解症状。第3次使用左西孟旦（第2次使用13 d后）强心治疗方案合理，监测并维持血钾大于4.50 mmol/L，QTc 401 ms，过程顺利，未出现室性心律失常，并逐渐加用改善心衰长期预后药物，平稳出院。

1.3.2　ADR关联性评价

根据患者第1次使用左西孟旦后出现低血压及第2次使用左西孟旦后1 d出现TdP和心室颤动，分析患者未出现胸闷、胸痛等急性心肌缺血症状及无心电图ST-T段动态变化，且临床监测血钾水平及QTc变化，考虑为药源性TdP可能性大。根据国家ADR中心制定的ADR关联性判定标准[9]，与ADR出现有合理时间关系的药物仅有左西孟旦。根据Naranjo评分量表[10]对左西孟旦进行评分，结果为6分，判定为很可能。考虑此次药源性TdP、心室颤动可能由左西孟旦导致。《中国心力衰竭患者离子管理专家共识》[11]指出，心衰患者的理想血钾水平为4.00～5.00 mmol/L。故考虑低血钾是使用左西孟旦后出现TdP、心室颤动的危险因素。

1.3.3　左西孟旦致TdP和VF的机制、影响因素及风险评分

左西孟旦不影响细胞内钙离子浓度，不引起心肌钙超载，对缺血及缺血再灌注损伤心肌有保护作用，不易诱发室性心律失常。但REVIVE-2试验[12]结果显示，与安慰剂相比，左西孟旦较高的维持剂量可能使QTc延长，与TdP的发生率升高相关，且与临床其他引起QTc延长的危险因素共存时更易引发TdP。QTc延长常见危险

因素包括潜在心动过缓、使用利尿剂、基线 QT 延长、低钾血症、低镁血症、结构性心脏病和肝肾功能不全。根据 QT 间期延长危险因素评分表及相应的分值风险分层[13]分析患者的危险因素，结果该患者总分为 11 分，属高危分层，出现 QTc 延长的风险大于 73%。故左西孟旦致 TdP 和 VF 的危险因素有肾功能不全，GFR 在 35 ~ 39 mL / min 范围内波动；使用袢利尿剂；血钾不超过 3. 50 mmol / L，发生 TdP 时血钾为 3. 14 mmol / L；心衰；使用 1 种 QTc 延长药物左西孟旦。临床医师使用左西孟旦注射液时，需加强对上述危险因素的监测，及时纠正低血钾等 ADR。

2 讨论

左西孟旦通过钙离子浓度依赖方式与 cTnC 结合而增强心肌收缩力，还可促进腺苷三磷酸敏感钾通道（KATP）开放，抑制磷酸二酯酶Ⅲ，临床用于治疗急性失代偿性心衰[14]。左西孟旦临床应用最常见的 ADR 为头痛、低血压，可能与其通过使 KATP 开放而产生血管舒张作用有关[15]。该患者第 1 次使用左西孟旦后存在多巴胺和多巴酚丁胺减量困难，第 2 次使用后存在多巴胺减量困难和 IABP 撤除困难，均为患者低血压的临床表现，血压随左西孟旦的代谢及升压药物的应用逐渐回升。为避免血压过度降低带来的风险，应尽量避免使用具有血管扩张作用的药物，且血压偏低者不予负荷剂量左西孟旦。若出现低血压，应下调至维持剂量，必要时可联用去甲肾上腺素升压治疗，严重者停药[16]。

文献[17]报道，较高维持剂量左西孟旦可能使 QTc 延长，同时存在其他致室性心律失常因素时可诱发包括 TdP 在内的室性心律失常，进而危及生命。左西孟旦在体内通过肝肾双通道代谢，原药半衰期为 1. 3 h。其中，54% 自尿中排泄，44% 自粪便排泄，95% 在 1 周内排泄。活性代谢产物 OR - 1896 和 OR - 1855 在停止输注左西孟旦后 48 h 达峰浓度，半衰期为 75 ~ 80 h，药物效应可持续 1 周；特别是在严重肾功能不全人群中，半衰期可延长至 1. 5 倍[18]。由于左西孟旦活性代谢物的持久作用，左西孟旦输注 24 h 的效果可持续 2 周，血流动力学效应可更长。该患者存在慢性肾功能不全，GFR 在 35 ~ 39 mL / min 范围内波动，第 2 次使用左西孟旦时存在代谢缓慢、血药浓度叠加的可能。另外，左西孟旦具有扩张冠状动脉及肾入球小动脉，减轻心脏前后负荷，增加肾血流量的作用[19]。患者尿量明显增加，发生低钾血症，引起 QTc 延长。在多种 QTc 延长的影响因素作用下，QTc 明显延长，进而诱发 TdP 和 VF；且纠正低钾血症后，维持血钾大于 4. 50 mmol / L，QTc 恢复正常，室性心律失常未再发作。

综上所述，使用左西孟旦期间，应严密监测患者的心电图、血压、心率、出入量、血钠、血钾和血肌酐水平，尤其是尿量明显增多时应及时复查血钾、QTc 及血压，随时调整左西孟旦泵入速率、管控容量，保证有效循环血量，维持血钾在 4. 50 ~ 5. 00 mmol / L 范围内波动，同时避免联用其他延长 QTc 的药物。在重复应用左西孟旦治疗过程中，尤其应尽量延长 GFR 降低患者的间隔时间，以减少低血压及恶性室性心律失常等 ADR 的发生。

参考文献

[1] 中国医师协会心血管内科医师分会心力衰竭学组，苏州工业园区心血管健康研究院. 钙增敏剂在心力衰竭中的临床应用专家建议[J/OL]. 中华心血管病杂志（网络版），2021，4：e1000077(2021 - 05 - 27)[2023 - 01 - 20]. http：//www. cvjc. org. cn/ index. php/ Column/ columncon/ article_id/ 245.

[2] CHAN CC, LEE KT, HO WJ, et al. Levosimendan use in patients with acute heart failure and reduced ejection fraction with or without severe renal dysfunction in critical cardiac care units: a multi - institution database study[J]. Ann Intensive Care, 2021, 11(1): 27.

[3] HONORE PM, GUTIERREZ LB, REDANT S, et al. How levosimendan can improve renal function?[J]. Crit Care, 2019, 23(1): 331.

[4] ELSHERBINI H, SOLIMAN O, ZIJDERHAND C, et al. Intermittent levosimendan infusion in ambulatory patients with end - stage heart failure: a systematic review and meta - analysis of 984 patients[J]. Heart Fail Rev, 2022, 27(2): 493 - 505.

[5] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组，中国医师协会心力衰竭专业委员会，中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志，2018，46(10)：760 - 789.

[6] 国家卫生计生委合理用药专家委员会，中国药师协会. 心力衰竭合理用药指南(第 2 版)[J]. 中国医学前沿杂志：电子版，2019，11(7)：1 - 78.

[7] 中华医学会心电生理和起搏分会，中国医师协会心律学专业委员会. 2020 中国室性心律失常专家共识[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志，2020，34(3)：189 - 253.

[8] MCDONAGH TA, METRA M, ADAMO M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2021, 42(36): 3599 - 3726.

[9] 李　博，高　蕊，李　睿，等. 药物临床试验不良反应/不良事件关联性判定方法研究探讨[J]. 中国新药杂志，2014，23(12)：1465 - 1470.

[10] NARANJO CA, BUSTO U, SELLERS EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239 - 245.

[11] 中国医师协会心力衰竭专业委员会，国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会，中华心力衰竭和心肌病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭患者离子管理专家共识[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志，2020，4(1)：16 - 31.

[12] DOBARRO D, DONOSO - TRENADO V, SOLÉ - GONZÁLEZ E, et al. Intermittent inotropic support with levosimendan in advanced heart failure as destination therapy: The LEVO - D registry[J]. ESC Heart Fail, 2023, 10(2): 1193 - 1204.

[13] BURKHOFF D, RICH S, POLLESELLO P, et al. Levosimendan - induced venodilation is mediated by opening of potassium