



# 左西孟旦治疗重症心力衰竭患者的研究进展

李皓宇<sup>1,3</sup>, 刘奎<sup>1,2</sup>, 邵钊蕾<sup>1,3</sup>, 李济尾<sup>1,3</sup>, 陈丽<sup>1,2\*</sup>

(1. 川北医学院附属医院, 四川 南充 637000; 2. 川北医学院临床医学系, 四川 南充 637100; 3. 川北医学院研究生院, 四川 南充 637000)

**摘要:** 心力衰竭是各种心血管疾病发展至终末阶段的表现, 而重症心力衰竭因患者一般情况更差, 病情更重, 临床病死率较高, 对患者生命安全造成严重威胁, 且传统正性肌力药物治疗效果欠佳。左西孟旦是一种新型钙增敏剂, 通过增加肌钙蛋白C对Ca<sup>2+</sup>的敏感性增强心肌收缩力, 多项研究表明左西孟旦较传统正性肌力药物能够更明显改善重症心衰患者的心功能、稳定血流动力学指标、提高存活率。现就左西孟旦治疗重症心衰患者的临床应用进行综述。

**关键词:** 心力衰竭; 危重症; 左西孟旦; 正性肌力药物; 钙增敏剂

**中图分类号:** R541.6

**文献标识码:** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.99.004

**本文引用格式:** 李皓宇, 刘奎, 邵钊蕾, 等. 左西孟旦治疗重症心力衰竭患者的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(099): 16-20.

## 0 引言

心力衰竭是指多种原因导致心肌损伤而引起心脏结构或功能异常, 使心脏收缩或舒张功能障碍, 最终引起机体发生一系列生理病理变化的临床综合征<sup>[1]</sup>。重症心力衰竭为各种心脏疾病发展至终末期的重症综合征, 因心功能障碍引起全身器官组织血氧供应不足, 进而导致全身多器官功能障碍与血流动力学异常, 具有基础疾病多、感染风险大、病情进展快等特点, 致残率与死亡率较高<sup>[2-3]</sup>。目前临床上治疗心力衰竭的传统正性肌力药, 如米力农、多巴酚丁胺虽能有效提高心输出量、改善血流动力学, 但不良反应较多, 长期应用会增加心肌耗氧量, 易诱发心律失常, 甚至会增加病死率<sup>[4-5]</sup>。左西孟旦为一类新型的强心药, 具有多重抗心衰作用, 同时对患者的脏器功能有一定保护作用。近年来, 左西孟旦用于重症心衰患者的研究报道逐渐增多, 因此, 本文对左西孟旦治疗重症心衰患者进行文献综述。

## 1 左西孟旦的药代动力学

左西孟旦的半衰期大约为1小时, 最大血药浓度(T<sub>max</sub>)时间为(0.7±0.3)小时, 血浆峰浓度(C<sub>max</sub>)为(22.4±5.6)ug/L。左西孟旦可以完全代谢, 主要是通过被吸收后形成的活性代谢产物OR-1855和OR-1896从体内排泄。活性代谢产物与左西孟旦具有相似的药理性质, 其半衰期大约为75-80小时, 血浆峰浓度在注射左西孟旦约2天后, 药效可持续7-10天<sup>[6]</sup>。左西孟旦药效持续时间长, 在停药数天后仍能有效改善患者的血流动力学, 且用药剂量小, 触发心律失常少, 较传统正性肌力药物有独特的优越性。

## 2 用法用量

左西孟旦主要适用于传统治疗(利尿剂、洋地黄类等)疗效不佳的急性失代偿期心力衰竭的短期治疗。静脉应用时通常给予6~12μg/kg初始负荷剂量, 给药时间最少持续10分钟, 之后以

**作者简介:** 李皓宇(1997-), 在读硕士, 住院医师, 心力衰竭。

**通信作者\*:** 陈丽(1965-), 医学硕士, 教授, 心力衰竭。

0.05~0.2  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  剂量持续滴注, 维持24小时, 可间断重复使用<sup>[7-8]</sup>。口服左西孟旦的生物利用度为85%<sup>[9]</sup>, 与静脉应用的药代动力学参数无明显差异。重症患者可同时应用(不可混合输注)血管活性药物或正性肌力药, 初始负荷剂量推荐为6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 根据患者血压情况对用药剂量进行调节。

### 3 左西孟旦作用机制

#### 3.1 扩张血管作用

左西孟旦具有强力的扩冠脉及外周血管作用, 主要是通过介导心肌细胞及血管平滑肌的 $\text{K}^+$ 通道, 促进其开放使 $\text{K}^+$ 内流, 细胞膜超极化, 继而抑制胞外 $\text{Ca}^{2+}$ 内流, 同时刺激 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换体将 $\text{Ca}^{2+}$ 排出, 导致细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度降低, 血管扩张, 改善患者的血流动力学效应<sup>[10]</sup>。同时ATP敏感型 $\text{K}^+$ 通道的开放, 可降低外周血管阻力和肺动脉压, 继而减少因缺血再灌注导致的心肌损伤和心肌顿抑的发生。

#### 3.2 提升心肌收缩蛋白对钙离子的敏感性

左西孟旦具有正性肌力作用, 主要机制是促进心肌细胞肌钙蛋白C(cTnC)的氨基末端与 $\text{Ca}^{2+}$ 结合, 使cTnC- $\text{Ca}^{2+}$ 复合物的空间构型稳定, 在不影响横桥周期的情况下增加肌球蛋白与肌动蛋白的作用时间, 提高心肌收缩力<sup>[11]</sup>。左西孟旦另一个特点是“选择性收缩期 $\text{Ca}^{2+}$ 增敏”, 当收缩期心肌细胞 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度升高时, 该药与TnC结合增加。而当舒张期心肌细胞 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度降低时, 促使该药与TnC分离, 因此左西孟旦在提升心肌收缩力的同时, 反而使舒张功能得到改善<sup>[12]</sup>。同时, 左西孟旦发挥正性肌力作用并未增加心肌细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 流入量, 因此在增加心输出量的同时不会增加心肌耗氧量, 进一步肯定其疗效。

#### 3.3 抗炎、抗氧化、抗心肌细胞凋亡作用

心力衰竭发生的主要机制是在炎症细胞因子、氧化应激和心肌细胞凋亡的过程中, 心肌

发生重塑, 这也是心衰不断进展的病理生理基础。而左西孟旦应用后, 能减少心衰患者肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素-6(IL-6)、脑利钠肽(BNP)的分泌, 同时降低转化生长因子(TGF)- $\beta$ 3表达和减少可溶性凋亡信号因子Fas/Fas配体水平, 发挥减轻炎症反应、抑制氧化应激、抗心肌顿抑和对抗心肌细胞凋亡等功效<sup>[13]</sup>。左西孟旦通过多种途径阻断心肌重塑, 同时有利于心肌对药物的应答效率, 提高疗效, 延缓病情进展, 促进心功能恢复。

#### 3.4 高选择性抑制磷酸二酯酶3(PDE3)作用

磷酸二酯酶主要作用是降解细胞内cAMP或cGMP, 而心肌细胞富含PDE3, 高浓度的左西孟旦( $>0.3\mu\text{mol}/\text{L}$ )能降低PDE3活性, 阻止心肌细胞内cAMP降解, 升高cAMP浓度, 促进钙通道膜蛋白磷酸化, 从而促进 $\text{Ca}^{2+}$ 内流, 在不激活交感神经系统的情况下发挥正性肌力作用<sup>[14]</sup>。

#### 3.5 促进一氧化氮合成作用

生理条件下的一氧化氮具有舒张血管、扩张支气管、抑制血小板聚集和粘附、传递神经信息、增强免疫等多种作用, 广泛参与机体各项功能调节。左西孟旦进入机体后可对一氧化氮合酶调节<sup>[15]</sup>, 加快一氧化氮生成, 使动脉血管扩张, 局部血运改善, 同时阻止血小板凝聚, 减少梗死面积及预防血栓生成, 防止病情进一步恶化, 改善患者预后。

### 4 左西孟旦的不良反应

左西孟旦因其独特的作用机制, 在改善心功能的同时不增加心肌氧耗, 不引起心肌钙超载, 不影响心室舒张, 不易导致恶性心律失常, 故较传统正性肌力药安全性更高<sup>[16-17]</sup>。在临床治疗中, 其耐受性良好, 不良反应较少, 大部分为低血压、头痛等, 与使用剂量及该药较强的血管扩张作用有关, 大多数患者在减慢滴速或停药后症状缓解或消失<sup>[18]</sup>。因此在使用

时，应密切监测患者血压情况并尽可能避免使用其他血管扩张药物。

## 5 左西孟旦在重症心衰患者中的治疗效果

### 5.1 对重症失代偿期心力衰竭的治疗效果

左西孟旦对心衰的疗效在临床上已被证实和肯定，而近年来对于治疗重症心衰患者的报道逐渐增多。王夏婉等<sup>[19]</sup>一项纳入92例ICU老年急性失代偿性心力衰竭患者的随机对照研究显示，在对照组应用常规药物治疗（利尿剂、醛固酮受体拮抗剂、 $\beta$ 受体拮抗剂、抗血栓药）的基础上，观察组加用左西孟旦治疗，观察组总康复率(95.65%)明显高于对照组(80.43%)，另外，观察组不良反应发生率为8.7%，远低于对照组的23.91%。表明左西孟旦能够有效改善重症心衰患者的心功能，提高生存率，且不良反应更少，安全可行。

### 5.2 对合并急性心肌梗死后心源性休克的治疗效果

急性心肌梗死（AMI）是临床常见心血管疾病，有研究显示，高达10%的患者在急性心肌梗死后立即发生心源性休克（CS）<sup>[20]</sup>。赵希坤等<sup>[21]</sup>选取了96例AMI合并CS的重症心衰患者，随机分为观察组与对照组，其中对照组在常规治疗上予以多巴酚丁胺，观察组予以左西孟旦，治疗后观察组的平均动脉压（ $106.43 \pm 12.82$ ）mmHg明显高于对照组（ $89.98 \pm 8.71$ ）mmHg，且观察组的中心静脉压（CVP）及左心室收缩末期内径（LVESD）均低于对照组，提示左西孟旦较多巴酚丁胺可有效改善患者血流动力学，提高疗效。一项纳入13个临床研究共648名患者的Meta分析结果显示，尽管左西孟旦能改善患者心功能和血流动力学，但无法有效降低患者死亡率<sup>[22]</sup>。另一项Meta分析结果显示：左西孟旦对AMI后CS患者的短期死亡率有积极作用，而对长期死亡率无影响<sup>[23]</sup>；左西孟旦由于

其独特的增加心肌收缩力而不增加耗氧量机制，同时有抗炎、抗凋亡及减少梗死面积等功效，因此对急性心肌梗死后心源性休克的重症心衰患者有较明显的治疗效果，降低患者短期死亡率，但对其远期预后影响仍不明确，可能与心肌细胞不可逆损伤有关，因此需更多前瞻性临床研究进一步证实。

### 5.3 对合并呼吸衰竭的治疗效果

在ICU中，呼吸支持是一种应用普遍的治疗方法，有改善呼吸衰竭患者氧合与呼吸功能的作用。脱机指逐渐撤离机械通气而转为自主呼吸的过程，ICU困难脱机发生率为5%-30%<sup>[24]</sup>，主要原因是呼吸肌无力。膈肌作为最主要的呼吸肌，易受多因素影响发生萎缩，其中氧化应激和炎症反应是导致膈肌功能障碍的重要机制<sup>[25]</sup>。左西孟旦作为一种新型钙增敏剂，提高肌肉组织对钙的敏感性，同时具有抗炎、抗氧化等作用，从而改善膈肌功能。陈少川<sup>[26]</sup>选取了83例困难脱机患者，将其分为常规治疗组（ $n=38$ ）与左西孟旦组（ $n=45$ ），在经过7d治疗后，左西孟旦组的脱机成功率（66.7%）显著高于常规治疗组（34.2%），且左西孟旦组氧合指数（ $324.3 \pm 98.5$ mmHg）明显高于本组治疗前（ $262.5 \pm 74.7$ mmHg）及常规治疗组治疗后（ $270.6 \pm 140.2$ mmHg）。由此可见，左西孟旦能够明显提高困难脱机患者的氧合指数和脱机成功率，改善患者呼吸功能，为临床治疗提供了新的方向。

### 5.4 对合并肺动脉高压(PAH)的治疗效果

肺动脉高压是一种发病率和死亡率均较高的多因素疾病，主要病理改变为肺循环阻力增加，而右心功能是预测PAH患者发病率和死亡率的重要指标<sup>[27]</sup>。Qu等<sup>[28]</sup>人的研究发现，采用左西孟旦治疗后患者的静脉血氧饱和度（ $SvO_2$ ）和三尖瓣收缩期位移（TAPSE）明显增加，且患者存活率得到提高。一项前瞻性随机对照试验将126例肺动脉高压患者分为左西孟旦组（ $n=69$ ）和对照组（ $n=57$ ），结

果显示左西孟旦组较对照组动脉血氧分压明显增高、肺动脉压及半年内再入院率显著降低 ( $P < 0.05$ )<sup>[29]</sup>; 上述研究进一步证实了左西孟旦强大的血管扩张作用, 能够有效改善患者右心功能, 降低肺动脉压和半年内再入院率, 提高患者生活质量并改善预后, 值得临床应用。

## 6 结语

左西孟旦属于新一代正性肌力药物, 可与心肌肌钙蛋白结合, 稳定 $Ca^{2+}$ 所诱导的心肌收缩时的心肌纤维空间构型, 提升对 $Ca^{2+}$ 的敏感性, 提高心肌收缩力, 且不会额外增加心肌耗氧量, 同时不增加心肌细胞内 $Ca^{2+}$ 流入量, 故不影响心肌舒张功能, 更不易诱发心律失常等并发症, 具有较高的安全性, 另外兼具扩张血管、抗炎、抗凋亡等多重作用。近年的临床循证医学证据表明, 左西孟旦不但能够显著改善重症心衰患者的心功能, 还对患者的肺脏及膈肌功能有保护作用, 缩短机械通气时间, 提升脱机成功率, 为肺动脉高压及困难脱机的危重患者提供了新的治疗思路。另一部分研究还显示了左西孟旦能够降低半年内再入院率, 提高重症心衰患者的存活率。然而, 由于心衰发病原因复杂, 影响因素多, 且重症患者基础疾病多, 对临床研究的干扰较大, 因此可根据患者一般情况、病情严重程度、地域分布等因素进行系统性的临床试验, 得到更多高质量研究证据来分析左西孟旦的有效性及安全性, 为患者制定更优的治疗策略, 进而更有效的控制病情, 提高患者生活质量, 降低病死率, 改善远期预后。

### 参考文献

- [1] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in Eur Heart J. 2021 Oct 14;]:[J]. Eur Heart J,2021,42(36):3599–3726.
- [2] 王建宾,王丽莉,杨会娟.老年重症心力衰竭患者住院期间病死率的影响因素[J].中国老年学杂志,2021,41(7):1359–1362.
- [3] Rullman E, Melin M, Mandić M, et al. Circulatory factors associated with function and prognosis in patients with severe heart failure[J]. Clin Res Cardiol,2020,109:655–672.
- [4] 徐斯驰,唐其柱,马振国,等.左西孟旦和米力农治疗心衰的有效性和安全性的Meta分析[J].中国心血管病研究,2015,0(11):975–979.
- [5] Vinereanu D, Spinar J, Pathak A, Kozlowski D. Role of Metoprolol Succinate in the Treatment of Heart Failure and Atrial Fibrillation: A Systematic Review[J]. Am J Ther,2020,27(2):e183–e193.
- [6] Wawrzyniak M, Migaj J, Straburzyńska-Migaj E, et al. Repetitive use of levosimendan in clinical practice: a case series[J]. Cardiovasc J Afr,2021,32:339–342.
- [7] 王文艳,李晓东,伍鑫,等.间断重复使用左西孟旦在不同肾小球滤过率的进展期心力衰竭中的作用比较[J].心血管病学进展,2020,41(1):98–102.
- [8] 张利方,刘莹,刘莹,等.间断重复应用左西孟旦治疗终末期心力衰竭的疗效及安全性[J].中国循证心血管医学杂志,2021,13(5):612–615.
- [9] Cudkowicz M, Genge A, Maragakis N, et al. Safety and efficacy of oral levosimendan in people with amyotrophic lateral sclerosis (the REFALS study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. Lancet Neurol,2021,20:821–831.
- [10] 陶莉,赵晓茜,宋成运.左西孟旦治疗老年慢性心力衰竭急性发作的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(17):2627–2630.
- [11] 王爱国.左西孟旦在老年重度心力衰竭治疗中的临床效果研究[J].中国现代药物应用,2021,15(9):12–14.
- [12] Tumminello G, Cereda A, Barbieri L, et al. Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials of Levosimendan in Acute Myocardial Infarction[J]. J Cardiovasc Dev Dis,2021:8.
- [13] Schellekens WJ, van Hees HW, Barbieri L, et al. Levosimendan affects oxidative and inflammatory pathways in the diaphragm of ventilated endotoxemic mice[J]. Crit Care,2015,19:69.



- [14] 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.
- [15] Uberti F, Caimmi PP, Molinari C, et al. “Levosimendan modulates programmed forms of cell death through K(ATP) channels and nitric oxide[J]. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 2011, 57(2):246–58.
- [16] 朱开权. 米力农与左西孟旦治疗心力衰竭患者的效果比较[J]. *中国民康医学*, 2022, 34(3):20–23.
- [17] 康婧, 宗莉, 张正华. 左西孟旦治疗慢性心力衰竭的效果[J]. *临床医学*, 2022, 42(4):107–109.
- [18] 王洪云, 赵拥军, 秦亮. 左西孟旦对急性心肌梗死后左心衰竭患者心功能、血压及心率的影响[J]. *滨州医学院学报*, 2017, 40(4):259–262.
- [19] 王夏婉. 左西孟旦对ICU老年急性失代偿性心力衰竭患者临床疗效及病情转归的影响[J]. *现代诊断与治疗*, 2021, 32(15):2394–2395.
- [20] Samsky MD, Morrow DA, Proudfoot AG, et al. Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction: A Review[J]. *JAMA*. 2021, 326:1840–1850.
- [21] 赵希坤, 赵飞龙, 程帅锋, 等. 左西孟旦与多巴酚丁胺治疗急性心肌梗死并发心源性休克临床疗效观察[J]. *天津药学*, 2021, 33(4):28–30.
- [22] Fang M, Cao H, Wang Z. Levosimendan in patients with cardiogenic shock complicating myocardial infarction: A meta-analysis[J]. *Med Intensiva (Engl Ed)*, 2018, 42:409–415.
- [23] Karami M, Hemradj VV, Barbieri L, et al. Vasopressors and Inotropes in Acute Myocardial Infarction Related Cardiogenic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *J Clin Med*, 2020;9.
- [24] 葛勤中. 左西孟旦对ICU困难脱机患者脱机成功率的影响[J]. *大医生*, 2020, 5(11):102–104
- [25] 王芳, 成亚东, 王爱文. 重症监护病房机械通气患者脱机困难的高危因素分析[J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(17):2928–2929.
- [26] 陈少川, 姚永杰, 段杏华, 等. 左西孟旦对ICU困难脱机患者脱机成功率的影响研究[J]. *中国实用医药*, 2020, 15(21):148–150.
- [27] Hansen MS, Andersen A, Nielsen-Kudsk JE. Levosimendan in pulmonary hypertension and right heart failure[J]. *Pulm Circ*, 2018, 8: 2045894018790905.
- [28] Qu C, Feng W, Zhao Q, et al. Effect of Levosimendan on Acute Decompensated Right Heart Failure in Patients With Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9:778620.
- [29] 刘明涛, 闫鹏鹏. 左西孟旦治疗肺动脉高压老年患者的疗效与安全性研究[J]. *中国现代医生*, 2022, 60(19):64–67.