

左西孟旦联合重组人脑利钠肽在急性心肌梗死合并泵衰竭中应用的有效性及其安全性

张鹏,李飞

(延安大学附属医院心内科,陕西延安 716000)

摘要:目的 探讨左西孟旦联合重组人脑利钠肽在急性心肌梗死合并泵衰竭中应用的有效性及其安全性。方法 对入组的72例急性心肌梗死合并泵衰竭患者进行随机分为试验组和对照组,试验组应用传统抗心衰药物加用左西孟旦联合重组人脑利钠肽治疗,对照组应用传统抗心衰药物治疗。两组治疗前后记录一般临床资料、液体出入量、呼吸困难好转率、临床治疗有效率、心功能指标、血流动力学指标等,对研究过程中不良事件进行记录。结果 试验组的呼吸困难好转率、临床治疗有效率、心功能改善情况、液体出入量差值高于对照组($P < 0.05$),血流动力学参数PWCP、RAP较对照组下降显著($P < 0.05$),CI和CO变化差异无统计学意义。结论 左西孟旦联合重组人脑利钠肽能短期显著改善急性心肌梗死合并泵衰竭临床症状、心功能及血流动力学效应,且安全性较好。

关键词:急性心肌梗死;左西孟旦;重组人脑利钠肽;泵衰竭

中图分类号:R541.4 文献标识码:A 文章编号:1672-2639(2017)03-0014-04

The effectiveness and security of levosimendan combining orecombinant humam brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction combined pump exhaustion

ZHANG Peng, LI Fei

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, China)

Abstract: Objective To investigate the effectiveness and security of levosimendan combining orecombinant human brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction combined pump exhaustion. **Methods** A total of 72 patients characterized of acute myocardial infarction combined pump exhaustion were randomly allocated to experimental group and control group. The traditional drugs treating heart failure and levosimendan combining orecombinant human brain natriuretic peptide was used in the experimental group. The traditional drugs treating heart failure was only used in the control group. General clinical data, fluid intake, the recovery rate of breathing difficulty, the effective rate of clinical treatment, heart function parameters and hemodynamic indexes was recorded before and after treatment. Adverse events in the research were recorded. **Results** The recovery rate of breathing difficulty, the effective rate of clinical treatment, heart function improvement and fluid intake difference in the experimental group were higher than the control group ($P < 0.05$). PWCP and RAP of hemodynamic indexes in the experimental group descended more significantly than the control group ($P < 0.05$). The variations of CO and CI was not statistically significant. **Conclusions** Levosimendan combining orecombinant human brain natriuretic peptide can significantly improve clinical symptoms, heart function, hemodynamic effect in a short time. The drug security was good.

Key words: Acute myocardial infarction; Levosimendan; Orecombinant human brain natriuretic peptide; Pump exhaustion

急性心肌梗死是威胁人类健康的一种严重的心血管急症,发病率和致死率均较高,泵功能衰竭导致心源性休克是 AMI 住院死亡的主要原因^[1]。2005 年及 2008 年欧洲心脏病学会已经重组人脑利钠肽(rh-BNP)、左西孟旦列入慢性心衰治疗指南,成为两种治疗心衰的公认新型药物。本研究旨在通过前瞻性对比研究,探讨左西孟旦联合重组人脑利钠肽在急性心肌梗死合并泵功能衰竭中的应用的有效性及其安全性。

1 资料与方法

1.1 对象

选取 2014-05~2015-04 期间,住院的 72 例患者,年龄 18~75 岁,其中男 40 例,女 32 例,经病史、心电图、心肌酶学、心脏超声、冠状动脉造影等证实心功能 Killip 分级 III-IV 的泵功能衰竭 AMI 患者,且左室射血分数(LVEF) < 40%。排除标准:(1)合并严重的心律失常(包括室速、房颤、高度房室传导阻滞等)。(2)合并严重的肝肾功能不全(AST 或 ALT ≥ 3 倍正常值正常上限,血肌酐 ≥ 3.0 mg/dl (< 3.5 mmol/L))。(3)严重的瓣膜性心脏病。(4)低血钾(< 3.5 mmol/L)或高血钾(> 5.5 mmol/L)。

1.2 研究用药及用药方法

重组人脑利钠肽由西藏药业生产,左西孟旦由齐鲁制药有限公司生产,左西孟旦用法:首次剂量为 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$,维持剂量为 0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,以 0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的速度递增剂量,直到最大注射剂量 0.4 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 维持 24 小时。rh-BNP 用法:先予以 0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 负荷剂量注射后,以 0.0075 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 维持注射,直到达到临床效应。

1.3 试验方法

采集入选患者的年龄、体重、体重指数等一般临床资料,随机分为实验组和对照组。试验组 38 例:传统抗心衰药物治疗加用左西孟旦联合 rh-BNP 静脉注射 24 小时。对照组 34 例:传统抗心衰药物治疗。持续监测血压、心率变化,用药后评估呼吸困难、24 小时出入量及心衰分级有无好转,观察治疗前后 NT-BNP、肝功能、肾功能、电解质等实验室指标,行心脏超声观察治疗前后左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期容积(LVEDD)等指标。两组均坚持正规抗凝、抗血小板、调脂、稳定斑块等常规。疗效评价采用

临床疗效评估及血流动力学参数评估。临床疗效分为有效和无效。临床症状、体征明显好转,LVEF 明显增加或恢复正常视为有效,否则视为无效。部分患者取得知情同意后放置 Swan-Ganz 导管监测血流动力学参数。分别在给药的 0、15、30 min 和 1、2、4、8、12、24 h 记录治疗前后的肺毛细血管楔压(PCWP)、右房压(RAP)、稀释法测定心排量(CO)和心指数(CI)。安全性评估采用用药期间监测血压及心率,并对过程中不良事件进行记录(不良事件包括头晕、头痛、恶性心律失常、一过性低血压、低血钾等)。

1.4 统计学方法

以 SPSS17.0 统计学软件进行资料分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料之间比较采用 t 检验,计数资料之间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较

试验组和对照组之间性别、年龄、身高、体重、心功能分级、BNP、LVEDD、LVEF 比较,差异无统计学差异($P > 0.05$)。

2.2 两组用药 24 小时后临床状况及相关指标比较

用药 24 小时后试验组试验组呼吸困难好转率、治疗有效率、LVEF、液体出入量差值均明显高于对照组($P < 0.05$),BNP、LVEDD 明显低于对照组($P < 0.05$)。

表 1 一般临床资料基线体征

项目	对照组 ($n=34$)	联合治疗组 ($n=38$)	P
男性($n, \%$)	17(50%)	21(55%)	0.65
年龄(岁)	65.2 \pm 12.3	68.6 \pm 10.2	0.79
平均身高(cm)	165.7	167.3	0.92
体重均值(kg)	65.7	66.8	0.48
NYHAI 级	8(23.5%)	10(26.3%)	0.79
BNP(pg/mL)	2365.51 \pm 561.20	2471.23 \pm 557.32	0.54
LVEDD(mm)	59.3 \pm 4.5	57.6 \pm 3.8	0.18
LVEF(%)	30.21 \pm 3.36	29.61 \pm 3.16	0.57

表 2 用药 24 小时后各指标比较

项 目	对照组	试验组	<i>P</i>
呼吸困难好转率	16(47%)	28(74%)	0.012
治疗有效率	20(53%)	31(82%)	0.023
LVEF%	36.71 ± 3.21	40.28 ± 3.40	0.046
LVEDD	53.7 ± 2.6%	49.3 ± 3.2%	0.035
BNP(pg/ml)	1362.54 ± 453.23	776.75 ± 387.75	0.001
液体出入量差值	-675.75 ± 56.23	-1023.74 ± 46	0.001

2.3 两组间用药 24 小时后血流动力学参数比较

有 45 例患者通过血流动力学监测进行了疗效评估。其中试验组 26 例,对照组 19 例。两组用药前后 PCWP 及 RAP 均呈明显下降趋势。试验组及对照组用药 24 小时后平均 PCWP 分别下降 9.35 cm H₂O 和 4.35 cm H₂O (1cm H₂O = 0.098 kPa), 两组间比较 *P* = 0.036。RAP 下降分别为 4.95 cm H₂O 和 1.21 cm H₂O, 两组间比较 *P* = 0.042。CO 和 CI 在试验组和对照组间用药后变化差异无统计学意义 (*P* < 0.05)。

2.4 安全性比较

本试验共有 15 例受试者[对照组 6 例(17%), 试验组 9 例(24%)]发生不良事件 20 例,其中有 5 例受试者因不良事件提前终止试验。试验组不良事件发生率略高于对照组。不良事件与药物试验相关性分析,试验组有 5 例发生 7 例、对照组有 3 例发生 4 例,不良事件发生率差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。试验中共有 6 例患者发生死亡,死亡病例均与试验药物无关及可能无关,死亡原因可能与患者本身病情相关。

3 讨论

急性心肌梗死最常见的并发症是恶性心律失常和心力衰竭,急性心肌梗死引起的心力衰竭称为泵衰竭。泵衰竭的大部分原因是急性心肌梗死后心室重塑,心室进行性扩大、功能下降^[2]。左西孟旦是一种钙离子增敏剂,与钙饱和的肌钙蛋白 C 结合后,使这种构象变的稳定而持久,增强心肌收缩力,改善血流动力学指标,抗炎、抗氧化、抗凋亡,抗心肌顿抑,抗神经内分泌激活,扩张外周血管和冠状动脉血管^[3]。rh-BNP 主要由心室肌合成和分泌,具有平衡扩张全身动静脉和肺动脉,利钠、利尿作用,并能拮抗交感神经、拮抗和逆转心室重构^[4]。

本研究显示:对患者给予左西孟旦和 rh-BNP 联合进行治疗,呼吸困难改善率和治疗有效率显著高于治疗组,临床症状改善明显。LVEF、BNP 作为心功能评判的指标,LVEDD 作为反应心肌重构的指标,可评判诊疗效果及远期预后,本研究中,药物治疗 24 小时后两组 BNP、LVEDD 均明显下降,LVEF 明显升高,提示两种治疗方案均有效,但左西孟旦联合 rh-BNP 疗效更显著。本研究通过右心 Swan-Ganz 导管的床旁连续血流动力学监测发现急性心肌梗死合并泵衰竭早期静脉注射 rh-BNP 和左西孟旦,能够快速而持久降低 PCWP 及 RAP 至理想水平,提示早期应用左西孟旦及 rh-BNP 有着即刻显现的血流动力学效应,并可尽早改善急性心肌梗死合并泵衰竭患者的心功能状态,表明左西孟旦和 rh-BNP 对于急性心肌梗死合并泵功能有着较着较好的临床疗效。目前已有大量关于左西孟旦和 rh-BNP 在心力衰竭中应用的研究。李世强等^[5]对 42 例急性心肌梗死伴心力衰竭患者注射 rh-BNP 和硝酸甘油进行比较,rh-BNP 治疗后 PCWP 的降低和心脏指数的增加均较硝酸甘油显著。樊冤桥等^[6]对心肌梗死大鼠外源性注射 rh-BNP 后可以限制心肌梗死面积,减轻心室重构及保护心功能。Ploch 等^[7]报道了 10 例重症患者使用左西孟旦后心排量和每搏输出量显著增加,外周血管阻力下降。Lilleberg 等^[8]在冠脉旁路移植术后患者中研究发现,左西孟旦不仅可以改善体循环和冠状动脉循环的血流动力学,且不增加心肌耗氧量。左西孟旦主要特点是在不改变细胞内钙离子浓度及不增加心肌耗氧情况下增加心肌收缩力,对心肌耗氧量和心率影响不大^[9]。rh-BNP 短期内通过较好的扩管和利尿作用能迅速降低心脏前后负荷,以此改善临床症状^[10]。以上两种药物作用机制不同,相辅相成。

左西孟旦的副作用主要是加快心率、低血压、低血钾等^[11],rh-BNP 的主要不良反应是低血压,但与药物剂量密切相关^[12]。本研究中两组患者均发生药物不良事件,但药物不良反应发生率无显著差异,试验前后肝肾功未发生显著改变,提示左西孟旦和 rh-BNP 应用安全性较好,合用并未增加药物不良反应事件。

综上所述,左西孟旦合并 rh-BNP 能短期内改善急性心肌梗死合并泵衰竭的临床症状,改善血流动力学状态,进而改善心功能和远期预后,降低死亡率,且安全可行。

参考文献:

- [1] Hochman JS. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm [J]. *Circulation*, 2003, 107(24):2998-3002.
- [2] 赵玉生,程姝娟,尹巧香,等. 高龄老人急性心肌梗死并发泵衰竭的影响因素[J]. *中国循环杂志*, 2004, 19(3):168-171.
- [3] 崔薇,于永浩. 左西孟旦临床应用的循证医学[J]. *医学综述*, 2014, 20(12):2217-2221.
- [4] 李文安,杨宇. 重组人脑利钠肽治疗心血管疾病进展[J]. *心血管病学进展*, 2010, 31(4):606-608.
- [5] 李世强,傅向华,刘君,等. 静脉注射重组人脑利钠肽对急性心肌梗死伴心力衰竭患者的急性血流动力学效应的研究[J]. *中华心血管病学杂志*, 2006, 34(1):23-27.
- [6] 樊冤桥,何建桂,陈艺莉,等. 重组人脑利钠肽对大鼠心肌梗死后心室重构及功能的影响[J]. *中华心血管病学杂志*, 2008, 36(12):1097-1100.
- [7] Plochl W, Rajek A. The use of the novel calcium sensitizer levosimendan in critically ill patients [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2004, 32(4):204-211.
- [8] Lilleberg J, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial [J]. *JAMA*, 2007, 297(17):1883-1891.
- [9] 孙顺洋,祁正军,邵雪松,等. 左西孟旦治疗老年急性心肌梗死后心力衰竭患者的疗效与安全性[J]. *国际心血管病杂志*, 2015, 42(6):429-430.
- [10] 重组人脑利钠肽临床研究协作组. 重组人脑利钠肽和硝酸甘油治疗急性失代偿性心力衰竭疗效和安全性的随机、开放、平行对照的多中心临床研究[J]. *中华心血管病学杂志*, 2006, 34(3):222-226.
- [11] 余振伟. 左西孟旦治疗难治性心力衰竭的疗效及安全性分析[J]. *中国医药指南*, 2015, 13(36):201-202.
- [12] 付士辉,朱兵,王浩,等. 人重组 B 型利钠肽治疗高龄急性失代偿心力衰竭患者的疗效和安全性[J]. *药物不良反应杂志*. 2011, 13(1):7-12.
- [收稿日期 2017-02-05; 责任编辑 梁毅]
-
- (上接第 13 页)
- [11] Jusufovic M, Sandset EC, Bathet PM, et al. Early blood pressure lowering treatment in acute stroke. Ordinal analysis of vascular events in the Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial (SCAST) [J]. *Journal of Hypertension*, 2016, 34(8):1594-1598.
- [12] 常美,郭焕伟. 依达拉奉联合氯吡格雷治疗急性脑梗塞患者的疗效及对 NIHSS 评分的影响[J]. *药物与临床*, 2013, 51(8):54-55.
- [13] Squizzato A, Romualdi E, Dentali F, et al. Statins for acute ischemic stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 8:CD007551.
- [14] Tziomalos K, Giampatzis V, Bouziana SD, et al. Comparative effects of more versus less aggressive treatment with statins on the long-term outcome of patients with acute ischemic stroke [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 243(1):65-70.
- [15] Guan W, Kozak A, Fagan SC. Drug repurposing for vascular protection after acute ischemic stroke [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2011, 111:295-298.
- [16] Sakurai K, Isahaya K, Takaishi S, et al. Effects of early statin treatment on inflammatory biomarkers and clinical deterioration in patients with acute ischemic stroke [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2011, 51(1):6-13.
- [17] Simani L, Naderi N, Khodaghali F, et al. Association of Long-term Atorvastatin with Escalated Stroke-Induced Neuroinflammation in Rats [J]. *J Mol Neurosci*, 2017, 61(1):32-41.
- [18] Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Pecoraro R, et al. Early High-dosage Atorvastatin Treatment Improved Serum Immune-inflammatory Markers and Functional Outcome in Acute Ischemic Strokes Classified as Large Artery Atherosclerotic Stroke: A Randomized Trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(13):e3186.
- [19] Shafaroodi H, Moezi L, Fakhrazad A, et al. The involvement of nitric oxide in the anti-seizure effect of acute atorvastatin treatment in mice [J]. *Neurol Res*, 2012, 34(9):847-853.
- [20] Zhang X, Deguchi S, Deguchi K, et al. Amlodipine and atorvastatin exert protective and additive effects via antiapoptotic and anti-autophagic mechanisms after transient middle cerebral artery occlusion in Zucker metabolic syndrome rats [J]. *J Neurosci Res*, 2011, 89(8):1228-1234.
- [21] Kawai H, Deguchi S, Deguchi K, et al. Protection against ischemic stroke damage by synergistic treatment with amlodipine plus atorvastatin in Zucker metabolic rat [J]. *Brain Res*, 2011, 1382:308-314.
- [收稿日期 2016-12-14; 责任编辑 梁毅]