

左西孟旦在心脏外科围术期中的研究进展

王春蓉 王越夫

心脏外科手术患者围术期急性左心功能不全发生率为 20%, 死亡率约为 3.4%^[1]。心脏手术时, 一过性钙超载导致的心肌细胞对 Ca^{2+} 敏感性下降, 氧自由基大量生成等因素是造成心肌顿抑、收缩和舒张功能同时受损、低心输出量综合征 (low cardiac output syndrome, LCOS) 的共同原因。左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 正常的患者心脏手术后死亡率为 2%, 而 LVEF < 40% 的患者术后出现 LCOS 的风险高, 死亡率约为 13%~24%^[2]。

左西孟旦是一类新型正性肌力药, 通过钙增敏作用增强心肌收缩力的同时, 激活血管平滑肌细胞膜上的 K^+ 敏感性通道 K_{ATP} , 舒张全身动静脉, 降低心脏前后负荷、肺血管阻力、全身血管阻力等发挥作用, 2016 年欧洲心脏病学会 (European society of cardiology, ESC) 将其作为 II a 类、C 级药物推荐使用^[3]。有研究提示, 无论患者术前是否伴有左心室收缩功能不全, 使用左西孟旦后, 术后死亡率均下降, 且术前 LVEF < 40% 的患者受益更多^[4]。本文就左西孟旦在成人心脏外科围术期中的应用情况和临床研究进展作一综述。

左西孟旦的心肌保护机制

改善心肌收缩和舒张功能 左西孟旦与肌丝纤维上肌钙蛋白 C 的疏水 N 端结合, 增加肌钙蛋白 C 对 Ca^{2+} 的敏感性, 稳定两者之间的构象, 且作用强度呈 Ca^{2+} 浓度依耐性, 收缩期心肌细胞内 Ca^{2+} 浓度升高, 心肌收缩力增强; 舒张期 Ca^{2+} 浓度降低, 亲和力下降, 改善心室舒张功能^[5]。

减少心肌梗死面积 左西孟旦激活心肌线粒体膜上 K_{ATP} , 降低线粒体外 Ca^{2+} 内流所需的跨膜驱动力, 减少缺血-再灌注损伤时的钙超载, 并缓解后者引起的氧化应激反应^[6-7], 发挥缺血预处理作用, 可使心肌梗死面积减少 90%^[8]。

扩冠作用 在猪的离体心脏, 左西孟旦可激活冠状动脉血管平滑肌上 K_{ATP} 和对 Ca^{2+} 、电压敏感的 K^+ 通道, 激活冠状动脉内皮细胞上 eNOS 致 NO 增加, 扩张冠状动脉并降低管腔内压力, 增加心肌供血供氧^[9-10], 增加冠状动脉血流量, 减少心肌细胞凋亡^[11]。相关研究提示, 对于失代偿性心力衰竭患者, 分别持续 24 h 泵注左西孟旦或安慰剂后, 第 5 天发现左西孟旦组 BNP、IL-6 下降的百分比均较安慰剂组明显。

左西孟旦可抑制脂质过度氧化产物的释放, 下调血清 BNP、炎症因子、Fas-Fas 配体系统的水平, 上调抗炎因子 IL-10 水平, 具有抗炎、抗凋亡、降低氧化应激反应和神经激素反应的作用, 甚至左西孟旦在降低神经激素反应方面优于多巴酚丁胺^[12-13]。

抑制 III 型磷酸二酯酶 左西孟旦可抑制 III 型磷酸二酯酶, 从而减少 cAMP 的分解, 但只有高剂量的左西孟旦才能发挥此作用聚集 cAMP, 低剂量和临床治疗剂量时仍主要表现为钙增敏作用^[14]。

左西孟旦的使用方法

左西孟旦半衰期短, 仅 1~1.5 h, 血浆蛋白结合率为 95%, 经肝、肠代谢为 OR-1855 和 OR-1896, OR-1855 无作用, 而 OR-1896 结构、功能与左西孟旦相似, 半衰期近 77 h^[15]。术中静脉泵注左西孟旦 24 h, 术后第 4 天 OR-1896 浓度达到高峰, 药效持续 7~9 d。根据其药理学特点, 建议在术前 24 h 便开始使用左西孟旦使其尽早达到峰值浓度, 发挥药物预处理作用^[16]。一般负荷剂量为 6~24 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 持续输注速度为 0.025~0.2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ^[16]; 为避免负荷剂量引起血压骤降, 冠状动脉缺血加重和心律失常, 可不使用负荷剂量, 或同时配合使用其他正性肌力药物和升压药物^[17]。根据患者状况, 左西孟旦可适当与其他药物联用, 与硝普钠联用, 可明显改善行冠状动脉旁路移植术的患者的左室收缩舒张功能, 提高 LVEF^[18]; 与多巴酚丁胺联用, 可明显改善术前 LVEF < 30% 的患者在围术期中的每搏输出量, 效果优于米力农与多巴酚丁胺联用^[19]。

左西孟旦围术期的作用

血流动力学改善作用 冠状动脉旁路移植术围术期中, LCOS 的发生率为 3%~14%, 若术前存在左室功能不全, 风险增加 1 倍^[2]。Anastasiadis 等^[20]研究了 32 例 LVEF \leq 40% 的心脏手术患者, 术前 1 d 分别给予实验组和对照组以 0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速度持续泵入左西孟旦或安慰剂, 术后第 7 天的超声提示, 左西孟旦对 LVEF 的改善效果明显优于安慰剂, 虽两组患者在 ICU 停留时间和住院时间差异无统计学意义, 但实验组无不良事件发生, 而对照组有 3 例发展为急性肾功能衰竭, 其中 1 例中风, 2 例死亡。Gandham 等^[21]随机对照双盲研究 60 例行二尖瓣成形或置换术的患者, 术前实验组与对照组的瓣膜面积分别为 (0.99 \pm 0.15) cm^2 和 (1.03 \pm 0.16) cm^2 , 心指数、中心静脉压、体循环阻力指数无明显差异, 心肺转流结束后, 分别静脉泵注左西孟旦和多巴

DOI: 10.12089/jca.2019.07.022

作者单位: 100037 北京协和医学院 中国医学科学院 国家心血管病中心 阜外医院麻醉科

通信作者: 王越夫, Email: wangyuefu@hotmail.com

酚丁胺,术后 24 和 36 h,实验组心指数明显高于对照组,术后 30 min、6 和 12 h 中心静脉压、体循环阻力指数明显低于对照组。Järvelä 等^[22]证实对于严重主动脉瓣狭窄伴左室肥厚的患者(室壁厚度>12 mm),全麻后以 $0.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速度持续 24 h 泵注左西孟旦,可避免术后心功能进一步恶化。Freixa 等^[23]回顾性地纳入行经导管二尖瓣闭合术(MitralClip)伴术前 LVEF<50%、二尖瓣反流程度严重的患者 25 例,其中左西孟旦组 13 例,输注药物的速度为 $0.01 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,术后左西孟旦组未发现有患者出现 LVEF 或血流动力学恶化,但非左西孟旦组有 4 例(约 33%)出现上述情况。将左西孟旦用于心脏手术中,增加心肌收缩力而不增加氧耗,扩张冠状动脉增加心肌灌注,扩张外周血管而降低心脏前后负荷,增强外周组织灌注,从而改善血流动力学并防止术后心功能进一步下降。Wang 等^[24]回顾性地纳入行左冠状动脉起源于肺动脉矫治术伴术前 LVEF \leq 40% 的患儿 40 例,其中左西孟旦组 20 例,麻醉诱导后连续 24 h 输注该药物,术后第 7 天发现左西孟旦组内心功能的改善效果较非左西孟旦组明显。

用于肺动脉高压患者 目前关于左西孟旦在伴有肺动脉高压的心脏手术患者中的临床研究相对较少。Guerrero-Orriach 等^[25]前瞻性观察研究纳入 27 例术前存在右室功能不全合并肺动脉高压的高危患者,心脏手术前 1 d 输注左西孟旦预处理,术后不仅右室功能得到了改善,右室直径由 $(4.23 \pm 0.7) \text{ mm}$ 缩小至 $(3.45 \pm 0.6) \text{ mm}$,肺动脉压力也由 $(58 \pm 18) \text{ mmHg}$ 降至 $(42 \pm 19) \text{ mmHg}$ 。相关病例报道发现,两例需行换瓣手术的老年患者术前均出现肺动脉收缩压重度升高,分别为 120 mmHg 和 95 mmHg,预测术后可能出现脱离呼吸机困难,因此麻醉诱导后,便开始静脉输注左西孟旦,术后 24 h 监测发现两例患者的肺循环阻力指数均明显降低,分别为 $1365 \text{ dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$ vs $507 \text{ dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$ 和 $1263 \text{ dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$ vs $491 \text{ dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$ ^[26]。左西孟旦改善肺循环的作用不仅可以增加左室心肌收缩力,减少肺血流淤积程度,更重要的是,它可激动肺血管平滑肌上的 K_{ATP} 通道,降低肺血管对 Ca^{2+} 的敏感性,从而降低肺循环阻力。

减少 LCOS 的发生 LEVO-CTS 研究纳入了 849 例 LVEF<35% 的患者,术前 24 h 随机接受左西孟旦或安慰剂治疗,第 1 小时内的泵注速度为 $0.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,接下来的 23 h 内为 $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,规定若术后出现如下四项之中的一项便可被定义为 LCOS:术后 5 d 内需使用机械辅助装置支持、术后连续两次测量 CI 均 $<2.0 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ 、术后有一次测量心排量低(或有低心排的证据)且同时需两种或两种以上正性肌力药支持超过 24 h。术后发现左西孟旦组 LCOS 的发生率明显低于安慰剂组(18.2% vs 25.7%);且将术后 24 h 仍需正性肌力药支持的人数对比,左西孟旦组也明显少于安慰剂组(54.9% vs 62.7%)。分析其原因为术前便开始预防性地输注左西孟旦,从而发挥了其药物预处理作用^[17]。但 LICORN 研究得出左西孟旦在改善术后 LCOS 方面与安慰剂比较并无明显差别,可能是由于麻醉诱

导后才开始输注左西孟旦,该药物预处理时间不够,当心肌遭受损伤时,线粒体膜上 K_{ATP} 通道未被完全激活从而不能充分发挥心肌保护作用^[27]。

肾脏保护作用 心脏手术患者术后急性肾损伤发生率为 45%,死亡率升高 60%~90%,ICU 停留时间明显延长^[28-29]。左西孟旦使心输出量增加,激动平滑肌上 K_{ATP} 使肾动脉(尤其是肾入球小动脉)、肾静脉扩张,减少肾小管的缺血-再灌注损伤,逆转血管紧张素 II 引起的肾小球系膜细胞收缩从而增加肾小球滤过面积,以上作用均增加肾血流灌注量和肾小球滤过率,降低血浆肌酐水平^[29-31]。动物实验证明,左西孟旦的抗炎抗凋亡的肾脏保护作用至少与伊洛前列素相当^[30]。Levin 等^[32]研究表明,对于心脏术后出现 LCOS 的患者分别使用左西孟旦和多巴胺,左西孟旦组的急性肾功能衰竭发生率比多巴胺组低 16%。一项纳入 13 个随机对照试验,共计 1 345 例患者的 Meta 分析证明,围术期使用左西孟旦可降低术后急性肾功能衰竭和肾脏替代治疗的发生率^[28]。

终末期肾功能衰竭患者,左西孟旦及其代谢产物易蓄积,半衰期延长 1.5 倍,血浆最大峰值浓度升高 2 倍^[33]。左西孟旦的剂量大小与肾功能改善情况之间的关系仍需进一步探究,尤其是对于术前便有肾功能不全的患者^[27]。

左西孟旦对术后死亡率的影响 左西孟旦对心脏手术后死亡率影响的临床研究较少,且最近的几个研究认为其对死亡率的改善无明显作用。Grieshaber 等^[34]回顾性研究 288 例心肺转流心脏手术患者,术前 LVEF \leq 35%,就术后 30 d 短期死亡率而言,左西孟旦组为 16%,对照组为 21%,但差异无统计学意义($P=0.37$)。左西孟旦在改善长期生存率方面也无明显作用,对 CABG、瓣膜手术、两者联合手术分别进行亚组分析,未发现左西孟旦可以改善某一类型手术的术后长期生存率。LEVO-CTS 研究中,左西孟旦与安慰剂组的术后 30 d 死亡率分别为 3.5% (15/428) 和 4.5% (19/421) ($P=0.45$),术后 90 d 死亡率分别为 4.7% (20/428) 和 7.1% (30/421) ($P=0.12$),认为左西孟旦并不能改善心脏手术的术后死亡率^[17]。CHEETAH 研究在已纳入 506 例心脏手术后患者时,发现左西孟旦不能降低术后 30 d 死亡率,提前终止了该研究^[1]。

因此,需要更多更大型的临床研究来探索左西孟旦是否可以改善术后的短期和长期死亡率。

左西孟旦的不良反

常见不良反应有低血压、心动过速、肝损伤、头痛或偏头痛、红细胞压积下降、血钾降低、尖端扭转性心律失常等,其中前三者常作为临床研究招募患者时的排除标准。LIDO 研究指出,红细胞压积下降的原因为左西孟旦的血管舒张作用致血液被稀释^[35]。有报道,左西孟旦用于瓣膜手术,术后出血量和心包填塞发生率升高^[36]。最新的大型前瞻性临床研究并未发现左西孟旦可以增加术后房颤、室速、室颤等心律失常和低血压的发生率^[1, 17]。但基础研究指出,左西孟旦

诱发房颤的原因为缩短动作电位时程和不应期,从而导致心房组织活化和电回路活动增强^[37]。在 LEVO-CTS 研究中,左西孟旦组约 6.1% 的患者因输注药物后出现低血压而退出试验,但该人数与安慰剂组比较并无明显差别^[17]。

小 结

左西孟旦作为钙增敏剂,具有改善心肌收缩和舒张功能的双重效应,将其尽早用于心脏外科围术期中,代谢产物 OR-1896 浓度可提前达到峰值,发挥药物预处理作用,优化患者围术期的血流动力学,防止 LCOS 引发的一系列并发症,减轻术后肾损伤,但是,左西孟旦对术后死亡率的影响仍值得进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Landoni G, Lomivorotov VV, Alvaro G, et al. Levosimendan for hemodynamic support after cardiac surgery. *N Engl J Med*, 2017, 376(21): 2021-2031.
- [2] Algarni KD, Maganti M, Yau TM. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass surgery: trends over 20 years. *Ann Thorac Surg*, 2011, 92(5): 1678-1684.
- [3] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8): 891-975.
- [4] Harrison RW, Hasselblad V, Mehta RH, et al. Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2013, 27(6): 1224-1232.
- [5] Ng TM. Levosimendan, a new calcium-sensitizing inotrope for heart failure. *Pharmacotherapy*, 2004, 24(10): 1366-1384.
- [6] Badalzadeh R, Yavari R, Chalabiani D. Mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels mediate the antioxidative influence of diosgenin on myocardial reperfusion injury in rat hearts. *Gen Physiol Biophys*, 2015, 34(3): 323-329.
- [7] Ishida H, Hirota Y, Genka C, et al. Opening of mitochondrial K(ATP) channels attenuates the ouabain-induced calcium overload in mitochondria. *Circ Res*, 2001, 89(10): 856-858.
- [8] du Toit EF, Genis A, Opie LH, et al. A role for the RISK pathway and K(ATP) channels in pre- and post-conditioning induced by levosimendan in the isolated guinea pig heart. *Br J Pharmacol*, 2008, 154(1): 41-50.
- [9] Pataricza J, Krassoi I, Hohn J, et al. Functional role of potassium channels in the vasodilating mechanism of levosimendan in porcine isolated coronary artery. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2003, 17(2): 115-121.
- [10] Grossini E, Molinari C, Caimmi PP, et al. Levosimendan induces NO production through p38 MAPK, ERK and Akt in porcine coronary endothelial cells: role for mitochondrial K(ATP) channel. *Br J Pharmacol*, 2009, 156(2): 250-261.
- [11] Grossini E, Caimmi PP, Platini F, et al. Modulation of programmed forms of cell death by intracoronary levosimendan during regional myocardial ischemia in anesthetized pigs. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2010, 24(1): 5-15.
- [12] Avgeropoulou C, Andreadou I, Markantonis-Kyroudis S, et al. The Ca²⁺-sensitizer levosimendan improves oxidative damage, BNP and pro-inflammatory cytokine levels in patients with advanced decompensated heart failure in comparison to dobutamine. *Eur J Heart Fail*, 2005, 7(5): 882-887.
- [13] Adam M, Meyer S, Knors H, et al. Levosimendan displays anti-inflammatory effects and decreases MPO bioavailability in patients with severe heart failure. *Sci Rep*, 2015, 5: 9704.
- [14] Papp Z, Csapo K, Pollesello P, et al. Pharmacological mechanisms contributing to the clinical efficacy of levosimendan. *Cardiovasc Drug Rev*, 2005, 23(1): 71-98.
- [15] Banfor PN, Preusser LC, Campbell TJ, et al. Comparative effects of levosimendan, OR-1896, OR-1855, dobutamine, and milrinone on vascular resistance, indexes of cardiac function, and O₂ consumption in dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294(1): H238-H248.
- [16] Leppikangas H, Jarvela K, Sisto T, et al. Preoperative levosimendan infusion in combined aortic valve and coronary bypass surgery. *Br J Anaesth*, 2011, 106(3): 298-304.
- [17] Mehta RH, Leimberger JD, van Diepen S, et al. Levosimendan in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med*, 2017, 376(21): 2032-2042.
- [18] Temizturk Z, Azboy D, Atalay A, et al. The effects of levosimendan and sodium nitroprusside combination on left ventricular functions after surgical ventricular reconstruction in coronary artery bypass grafting patients. *Open Cardiovasc Med J*, 2016, 10: 138-147.
- [19] De Hert SG, Lørsomradee S, Cromheecke S, et al. The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. *Anesth Analg*, 2007, 104(4): 766-773.
- [20] Anastasiadis K, Antonitsis P, Vranis K, et al. Effectiveness of prophylactic levosimendan in patients with impaired left ventricular function undergoing coronary artery bypass grafting: a randomized pilot study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2016, 23(5): 740-747.
- [21] Gandham R, Syamasundar A, Ravulapalli H, et al. A comparison of hemodynamic effects of levosimendan and dobutamine in patients undergoing mitral valve repair / replacement for severe mitral stenosis. *Ann Card Anaesth*, 2013, 16(1): 11-15.
- [22] Järvelä K, Maaranen P, Sisto T, et al. Levosimendan in aortic valve surgery: cardiac performance and recovery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2008, 22(5): 693-698.
- [23] Freixa X, Hernandez M, Farrero M, et al. Levosimendan as an adjunctive therapy to MitraClip implantation in patients with severe mitral regurgitation and left ventricular dysfunction. *Int J*

- Cardiol, 2016, 202: 517-518.
- [24] Wang C, Gong J, Shi S, et al. Levosimendan for pediatric anomalous left coronary artery from the pulmonary artery undergoing repair: a single-center experience. *Front Pediatr*, 2018, 6: 225.
- [25] Guerrero-Oriach JL, Ariza-Villanueva D, Florez-Vela A, et al. Cardiac, renal, and neurological benefits of preoperative levosimendan administration in patients with right ventricular dysfunction and pulmonary hypertension undergoing cardiac surgery: evaluation with two biomarkers neutrophil gelatinase-associated lipocalin and neuronal enolase. *Ther Clin Risk Manag*, 2016, 12: 623-630.
- [26] Cicekcioglu F, Parlar AI, Ersoy O, et al. Levosimendan and severe pulmonary hypertension during open heart surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 56(11): 563-565.
- [27] Cholley B, Caruba T, Grosjean S, et al. Effect of levosimendan on low cardiac output syndrome in patients with low ejection fraction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass: the LICORN randomized clinical trial. *JAMA*, 2017, 318(6): 548-556.
- [28] Zhou C, Gong J, Chen D, et al. Levosimendan for prevention of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(3): 408-416.
- [29] Bragadottir G, Redfors B, Ricksten SE. Effects of levosimendan on glomerular filtration rate, renal blood flow, and renal oxygenation after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized placebo-controlled study. *Crit Care Med*, 2013, 41(10): 2328-2335.
- [30] Zager RA, Johnson AC, Lund S, et al. Levosimendan protects against experimental endotoxemic acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290(6): F1453-F1462.
- [31] Yakut N, Yasa H, Bahriye Lafci B, et al. The influence of levosimendan and iloprost on renal ischemia-reperfusion: an experimental study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2008, 7(2): 235-239.
- [32] Levin RL, Degrange MA, Porcile R, et al. The calcium sensitizer levosimendan gives superior results to dobutamine in postoperative low cardiac output syndrome. *Rev Esp Cardiol*, 2008, 61(5): 471-479.
- [33] Puttonen J, Kantele S, Kivikko M, et al. Effect of severe renal failure and haemodialysis on the pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites. *Clin Pharmacokinet*, 2007, 46(3): 235-246.
- [34] Grieshaber P, Lipp S, Arnold A, et al. Impact of prophylactic administration of levosimendan on short-term and long-term outcome in high-risk patients with severely reduced left-ventricular ejection fraction undergoing cardiac surgery - a retrospective analysis. *J Cardiothorac Surg*, 2016, 11(1): 162.
- [35] Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet*, 2002, 360(9328): 196-202.
- [36] Lahtinen P, Pitkanen O, Musialowicz T. Levosimendan increases bleeding risk after heart valve surgery: a retrospective analysis of a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014, 28(5): 1238-1242.
- [37] Frommeyer G, Kohnke A, Ellermann C, et al. Acute infusion of levosimendan enhances atrial fibrillation in an experimental whole-heart model. *Int J Cardiol*, 2017, 236: 423-426.

(收稿日期:2018-07-13)