

左西孟旦应用于心脏手术的研究现状

李明前¹, 杨朝坤², 李彦君², 曹安²

(1.成都医学院临床医学院, 四川 成都 610000;

2.宜宾市第二人民医院胸心外科, 四川 宜宾 644000)

摘要:左西孟旦是新一代的正性肌力药物,它避免了传统强心药物增加心肌耗氧量的风险,具有运用于心脏外科手术的巨大潜力。只有部分临床研究证实左西孟旦运用于心脏手术在血流动力学、血液检测指标、住院时间等方面有益处,而在心衰发生率、死亡率等方面的优势并未超越传统正性肌力药物。本文就左西孟旦的作用机理及在心脏外科手术期不同时间段使用的研究情况进行综述,为其临床应用提供参考。

关键词:左西孟旦;作用机理;心脏手术

中图分类号:R654.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.11.039

文章编号:1006-1959(2024)11-0184-05

Research Status of Levosimendan in Cardiac Surgery

LI Ming-qian¹, YANG Chao-kun², LI Yan-jun², CAO An²

(1.School of Clinical Medical, Chengdu Medical College, Chengdu 610000, Sichuan, China;

2.Department of Cardio-Thoracic Surgery, the Second People's Hospital of Yibin, Yibin 644000, Sichuan, China)

Abstract: Levosimendan is a new generation of positive inotropic drug that has great potential for use in cardiac surgery, as it avoids the risk of increased myocardial oxygen consumption associated with traditional cardiac drugs. Only some clinical studies have confirmed the benefits of levosimendan in cardiac surgery in terms of hemodynamics, blood test indexes, and hospital stay, while its advantages in terms of heart failure incidence and mortality have not surpassed those of traditional positive inotropic drugs. This article reviews the mechanism of action of levosimendan and its use in different time periods in the perioperative period of cardiac surgery to provide a reference for its clinical application.

Key words: Levosimendan; Mechanism of action; Cardiac surgery

近年,随着外科技术的不断进步,心脏外科手术量逐年增加,特别是体外循环下的心内直视手术,此类手术围手术期的一个重要并发症是心室功能障碍(或称为低心排综合症)^[1],这直接关系到患者的死亡率。为解决这一难题,当前临床常用正性肌力药物多为磷酸二酯酶抑制剂及拟交感胺类制剂等,这类传统药物多通过升高细胞内环磷酸腺苷含量及钙离子浓度而增强心肌收缩力,使患者在短期临床效果方面受益,但是这类传统正性肌力药物会使心肌耗氧量升高,且存在严重心律失常危险,围术期应用可使心脏外科手术后患者并发症发生率升高^[2]。新型强心药物左西孟旦恰好能避免传统正性肌力药物耗氧量升高的缺点,此药为钙离子增敏剂有增强心肌收缩力、舒张冠状动脉及外周血管的功能^[3]。在心脏手术围术期不同时间段应用左西孟旦的获益情况

不同,本文对近年左西孟旦的作用机理、安全性及在心脏手术术前、术中、术后的应用情况进行综述,为降低心脏手术患者围术期心衰发生率、死亡率,减少患者住院时间、呼吸机使用时间、降低患者住院费用等促进心脏围术期患者康复提供更多选择,为其临床应用提供参考。

1 左西孟旦的作用机理

1.1 增加心肌收缩力 左西孟旦在心肌细胞兴奋-收缩偶联过程中,通过提高心肌收缩细胞钙离子敏感性而与肌钙蛋白C表面钙饱和位点相结合。肌钙蛋白C表面钙饱和位点因左西孟旦结合而保持稳定,稳定的钙离子-肌钙蛋白C复合物起到了促进肌动蛋白、肌球蛋白和横桥之间的交互作用,从而达到了正性肌力的作用^[4]。左西孟旦增加心肌收缩力的过程不增加细胞内的钙离子浓度,不需要转运更多的钙离子到细胞内而额外耗能,因此不会增加心肌的耗氧量。

1.2 血管扩张作用 左西孟旦以扩张外周静脉为主,也能扩张冠状动脉、肺血管和脑血管等多种重要组织器官的血管。主要原因在于左西孟旦及活性代谢产物 OR-1896 有强烈的血管扩张效应,它有开放血

作者简介:李明前(1996.4-),男,四川资阳人,硕士研究生,住院医师,主要从事心脏大血管外科方向研究

通讯作者:杨朝坤(1971.3-),男,重庆人,硕士,主任医师,硕士生导师,主要从事心脏大血管方向研究

管平滑肌细胞膜 ATP 敏感性钾离子通道的功能,引起血管平滑肌细胞超极化,进而舒张血管。左西孟旦血管扩张作用可减少心脏前、后负荷以改善心功能、增加机体重要脏器灌注^[5,6]。

1.3 心肌保护作用 左西孟旦除有加强心肌收缩力和扩张血管等功能外,还具有抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡等作用^[7]。左西孟旦在启动心肌细胞线粒体表面 ATP 敏感性钾离子通道时,可使线粒体外钙离子内流所需耗损的跨膜驱动力下降,缺血再灌注损伤后的钙超载减轻,减轻钙超载诱导的氧化应激反应,可发挥缺血预处理作用,进而发挥心肌保护作用^[8]。左西孟旦可通过减少转化生长因子和相关蛋白的表达来抑制炎症反应;抑制一氧化氮合酶表达后减少一氧化氮的产生可实现抗细胞凋亡作用。除缺血预处理和抗凋亡外,降低氧耗也是心肌保护的基本机制。

2 左西孟旦在心脏手术中的作用

研究显示^[9],左西孟旦对于急性心力衰竭有较好的疗效,但是目前尚不能作为心脏手术患者围手术期规范的治疗手段,仍需深入研究以明确心脏手术患者能否在围手术期应用左西孟旦而受益。左西孟旦用于心脏外科手术时具有保护心脏的功能,从缺血-再灌注损伤、术后心功能、低心输出量综合征和脱几率方面均能使患者受益,且不同时段应用左西孟旦心脏术后受益程度不一。目前国内对于左西孟旦治疗围手术期心衰的效果的报道不一,国外也有学者认为其与心脏手术的预后没有相关性,还有一些证据支持左西孟旦是一种有效药物,但仍存在争议,缺乏循证医学依据。故而左西孟旦在心脏手术患者临床结局中的作用,也有不一样的结论。

2.1 术前预处理 关于心脏手术术前应用左西孟旦的相关研究较多,如 Toller W 等^[7]发现手术前 1 天预防性使用左西孟旦的心肌功能障碍患者,可以帮助减少术后并发症,明确可使患者获益。还有研究发现^[10,11],左心室低射血分数拟行冠状动脉旁路移植术的患者,术前应用左西孟旦进行预处理后,对左心室射血分数的改善作用显著优于安慰剂组,具有缩短正性肌力药物应用时间和降低手术后死亡率的优点。这些研究均提示在心室功能障碍的患者中,左西孟旦预处理在心脏手术方面具有优势。在 Guerrero-Orriach JL 等^[12]的研究中,对心脏手术后多器官功能障碍的高风险患者,术前予以左西孟旦可

起到保护心脏、肾脏及减轻神经损伤的作用,提示左西孟旦预处理有保护全身多脏器功能。这与国内一项关于慢性肾病的心脏手术患者的研究结果^[13]不谋而合,均提示术前应用左西孟旦对急性肾损伤具有潜在的保护作用。Desai PM 等^[14]研究发现术前预防性使用左西孟旦有助于实施非体外循环下冠状动脉旁路移植术,并且能够降低低心输出量综合征、术后房颤、转为体外循环下手术的发生率;同时国内一项随机对照试验^[15]也验证了这一结论,该研究发现它不仅可以降低低心输出量综合征发生风险,也可以减轻术后早期的心肌损伤及炎症反应;另有研究发现^[16],其在呼吸机辅助呼吸时间及 ICU 住院时间上也有明显优势。

上述术前应用左西孟旦的研究都为患者带来或多或少的益处,但也有相关研究并未得出明显获益的结论。在 Hummel J 等^[17]的 5 个随机对照试验中未能得出预防性使用左西孟旦能否预防先天性心脏病手术患儿的低心排综合征和死亡率的结论,但在血流动力学方面有一定益处。同时法国一项多中心研究发现^[18],对于左心室低射血分数拟进行体外循环下单独或联合冠状动脉旁路移植术的患者,预防性使用左西孟旦与安慰剂对照的复合试验终点未见显著差异。可见这些较大样本量的研究未能在左西孟旦预处理试验中得出明显获益的结论。术前预防性应用左西孟旦对接受心脏手术的左心室功能差的患者在一定程度上可受益,但这似乎不能降低心脏手术患者 30 d 或超过 30 d 的死亡率^[19]。研究发现^[20],对于重症瓣膜病患者,麻醉前应用左西孟旦进行缺血预处理对患者的预后也没有获益。不论左室射血分数的高低,远期存活率这个问题均要引起重视。Grieshaber P 等^[21]的回顾性研究显示左心室射血分数 $\leq 35\%$ 的患者接受体外循环心脏手术,左西孟旦的预防性给药结果显示短期和长期生存率没有明显优势,同时还增高了新发房颤的发生率。

综合而言,在心脏手术前使用左西孟旦预处理可以改善血流动力学、心肌酶学等指标,提示该药物对心脏手术的心肌损伤可能有益,但这还需要更多、更有说服力的试验证据来进行验证。

2.2 术中给药 关于心脏手术术中给予左西孟旦方案,在杨文聪等^[22]的研究中发现在心脏停搏前主动脉根部灌注左西孟旦预处理心肌缺血,左西孟旦组患者心脏自动复跳率较高,辅助体外循环时间缩短,

正性肌力药物用量减少,手术后心肌酶学水平降低;左西孟旦组围术期并发症发生率亦较对照组显著降低。由此可见,瓣膜置换术后采用左西孟旦预处理心肌缺血,能显著降低心肌损伤程度,减少围术期并发症的发生,是保护心肌的有效策略。在这些小样本研究中可见左西孟旦对心脏手术带来的打击有着预防或治疗的作用。但在 Mehta RH 等^[23]的一项多中心随机对照试验中,将左西孟旦应用于左心功能不全且接受体外循环心脏手术的患者,研究发现术后并未降低死亡、肾脏替代治疗、围术期心肌梗塞、机械心脏辅助装置等短期复合终点发生率。而且 Thorlacius EM 等^[24]研究发现接受心脏矫正手术先天性心脏病患儿中,与米立农对照组相比,使用左西孟旦的患儿在心室功能、心肌损伤的生物标志物方面也未见明显优势。关于术中应用左西孟旦的心脏手术,国内小样本研究结果可见明显获益,是一种不错的心肌保护措施,而在国外多中心随机对照试验中未得出左西孟旦术中应用的明显优势,但试验结论的侧重点不同,这也是结论相悖的影响因素。所以需要更有力的证据从不同方面来验证左西孟旦在心脏术中的作用,以便促进该药物更好地应用于临床。

2.3 术后给药 关于左西孟旦在心脏手术后的心肌防护效果,从樊国亮等^[25]的研究中可以发现,左西孟旦用于冠状动脉旁路移植术后可明显降低血管活性药物用量,也能起到改善心脏功能、改善预后、减少重要脏器损伤的效果。同时,在一项左心室低射血分数患者心脏手术后应用左西孟旦的研究中发现^[26],左西孟旦在术后恢复期间,能增加心输出量及组织灌注,降低低心排量综合征发生率,提高生存率。而且心脏术后重症患者应用左西孟旦可以起到改善心功能、减少肾损伤及降低肺动脉高压发生率的作用^[27]。通过以上关于心脏术后给予左西孟旦治疗的研究,基本可以发现心脏术后使用左西孟旦患者获益可能性大,但考虑到研究的样本量比较少,并且缺少大规模临床试验数据的验证,尚需进一步研究证明。而大规模随机对照试验显示^[28],在心脏手术后围术期需要血流动力学支持的患者中,小剂量左西孟旦未造成低于安慰剂治疗的 30 d 死亡率,而且使用左西孟旦的复合终点也没有明显优势。因此,从证据的可靠性方面分析,在远期降低术后死亡率和远期综合预后方面未能看出术后应用左西孟旦

的显著优势;但在预后的次要方面是有着一定的积极作用^[29]。而关于术后给药是否能够降低围术期机械辅助支持的使用率等方面的研究较少,小样本研究也不能得出左西孟旦术后使用的优势。

目前左西孟旦在心脏围术期的应用主要集中在成人,对于儿童心脏手术后使用左西孟旦的获益情况研究较少。有研究显示^[30],在儿童心脏手术后使用体外膜肺氧合支持的患儿在撤机前使用左西孟旦可以降低撤机失败风险及住院死亡率。但在一项随机对照研究中发现^[31],在术后持续输注左西孟旦的患儿在低心排综合症发生率和 90 d 死亡率方面未见明显优势;而在术后血流动力学参数方面有一定益处,同时发现左西孟旦的预防性使用在儿科患者中相对安全。

在大量的试验研究中,没有足够的高质量证据支持左西孟旦在心脏手术中的系统应用。考虑到所有术中或术后给予左西孟旦的高质量试验,没有明显的证据表明该药对心脏手术有明显获益。但术前预防性给予左西孟旦对临床结果有着一定的积极影响,特别是左室低射血分数患者的血流动力学、心肌酶学、住院时间等方面有着一定优势,但并未提高术后的生存率,这才是术后患者最重要的关注点。与传统的正性肌力药物相比,虽然左西孟旦的作用机制有其优越性,但综合近年试验研究并未得出其远胜于传统药物的优势,而左西孟旦联合传统正性肌力药物的研究甚少,联合使用是否能给心脏手术患者带来显著获益将是接下来的研究热点。

3 左西孟旦的安全性

心脏外科手术中左西孟旦耐受性较好,不良反应以低血压和头痛为主,此外,还出现心动过速、肝损伤、血钾下降和尖端扭转性心律失常。然而,近年来大规模临床研究并没有发现左西孟旦增加了手术后房颤、室速及其他心率失常或低血压、头痛的发病率^[23,28]。基础性研究中发现左西孟旦致房颤是由于动作电位时间段及不应期缩短而使心房组织活化加强^[32]。法国多个心脏外科中心进行了一项随机、双盲、安慰剂对照试验^[18],用来评价术前使用左西孟旦预防低心排综合征疗效,发现左西孟旦组低血压和房颤例数多于对照组,且手术后房颤发生率更高。不同研究结果侧重点的不同,得出的结论也相互矛盾,在发生不良反应时可减少、暂停药物的使用,积极采取应对措施是保证其安全使用的前提。

4 总结

左西孟旦是一种新型强心药物,具有正性肌力、扩血管和保护心肌的功效,较传统正性肌力药物最大优点是会使心肌耗氧量增加,其在心脏外科手术中应用前景广阔。目前在心脏外科中预防性使用、术中、术后分别使用左西孟旦的研究中,未能得出患者显著获益的结论。许多小型单中心的临床研究得出在不同时间段使用左西孟旦可以使患者在一定程度上获益,但不能降低术后的死亡率,而且还存在诱发房颤的风险,以术前预防性使用该药为代表,但缺乏大型试验证据支持。现在的研究暂时缺乏贯穿心脏手术围手术期全过程使用左西孟旦的数据,关于联合其他强心药物使用的研究也较少,长程、联合使用左西孟旦是否能减少术后心衰发生率、死亡率,使患者明显获益,还需要深入的研究和探索。

参考文献:

[1] Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, et al. Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2017, 31(1): 291-308.

[2] Nielsen DV, Hansen MK, Johnsen SP, et al. Health outcomes with and without use of inotropic therapy in cardiac surgery: results of a propensity score-matched analysis[J]. Anesthesiology, 2014, 120(5): 1098-1108.

[3] Erb J, Beutlhauser T, Feldheiser A, et al. Influence of levosimendan on organ dysfunction in patients with severely reduced left ventricular function undergoing cardiac surgery [J]. J Int Med Res, 2014, 42(3): 750-764.

[4] Farmakis D, Alvarez J, Gal TB, et al. Levosimendan beyond inotropy and acute heart failure: Evidence of pleiotropic effects on the heart and other organs: An expert panel position paper[J]. Int J Cardiol, 2016, 222: 303-312.

[5] 高鹏, 寇广亚, 武延海. 左西孟旦治疗老年顽固性充血性心力衰竭并肾功能不全的疗效评价[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(12): 2041-2045.

[6] 李永梅, 梅霞, 郑向清, 等. 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[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(8): 897-900.

[7] Toller W, Heringlake M, Guarracino F, et al. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion[J]. Int J Cardiol, 2015, 184: 323-336.

[8] Badalzadeh R, Yavari R, Chalabiani D. Mitochondrial ATP-sensitive K^+ channels mediate the antioxidative influence of diosgenin on myocardial reperfusion injury in rat hearts[J]. Gen Physiol Biophys, 2015, 34(3): 323-329.

[9] Santillo E, Migale M, Massini C, et al. Levosimendan for Peri-operative Cardioprotection: Myth or Reality? [J]. Curr Cardiol Rev, 2018, 14(3): 142-152.

[10] 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 [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2016, 23(5): 740-747.

[11] van Diepen S, Mehta RH, Leimberger JD, et al. Levosimendan in patients with reduced left ventricular function undergoing isolated coronary or valve surgery [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2020, 159(6): 2302-2309.e6.

[12] Guerrero-Orriach 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 [J]. Ther Clin Risk Manag, 2016, 12: 623-630.

[13] 张芸楠, 贾明, 潘昱, 等. 心脏手术后发生急性肾损伤的相关因素[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(12): 928-932.

[14] Desai PM, Sarkar MS, Umbarkar SR. Prophylactic preoperative levosimendan for off-pump coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction: Single-centered randomized prospective study [J]. Ann Card Anaesth, 2018, 21(2): 123-128.

[15] 王保中, 史坚, 张静波, 等. 预防性应用左西孟旦对左心室功能障碍患者非体外循环冠状动脉旁路移植术后早期心肌功能的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(1): 90-95.

[16] 生伟, 池一凡, 牛兆倬, 等. OPCABG 术前预防性应用左西孟旦治疗低 LVEF 冠心病 63 例[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2019, 35(2): 91-93.

[17] Hummel J, Rücker G, Stiller B. Prophylactic levosimendan for the prevention of low cardiac output syndrome and mortality in paediatric patients undergoing surgery for congenital heart disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 3(3): CD011312.

[18] 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[J]. JAMA, 2017, 318(6): 548-556.

[19] Elbadawi A, Elgendy IY, Saad M, et al. Meta-Analysis of Trials on Prophylactic Use of Levosimendan in Patients Undergoing Cardiac Surgery[J]. Ann Thorac Surg, 2018, 105(5): 1403-1410.

[20] 蒙茂龙, 王志伟, 周楚芝, 等. 左西孟旦在重症瓣膜病术中缺血预处理中的应用分析[J]. 临床外科杂志, 2019, 27(4): 352-354.

- [21] 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]. *J Cardiothorac Surg*, 2016, 11(1):162.
- [22] 杨文聪, 彭晓鹏, 沈国刚, 等. 外科换瓣术中心脏停搏前灌注左西孟旦心肌缺血预处理的疗效分析[J]. *中国医刊*, 2018, 53(10):1127–1130.
- [23] Mehta RH, Leimberger JD, van Diepen S, et al. Levosimendan in Patients with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(21):2032–2042.
- [24] Thorlacius EM, Vistnes M, Ojala T, et al. Levosimendan Versus Milrinone and Release of Myocardial Biomarkers After Pediatric Cardiac Surgery: Post Hoc Analysis of Clinical Trial Data[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2021, 22(7):e402–e409.
- [25] 樊国亮, 陈铁男, 刘志刚, 等. 左西孟旦在重症冠状动脉旁路移植患者术后的作用研究[J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(5): 516–519.
- [26] Baysal A, Yanartas M, Dogukan M, et al. Levosimendan improves renal outcome in cardiac surgery: a randomized trial[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014, 28(3):586–594.
- [27] 胡晓燕, 徐秋萍. 左西孟旦在心脏外科术后重症患者的应用研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2020, 25(9):1027–1032.
- [28] Landoni G, Lomivorotov VV, Alvaro G, et al. Levosimendan for Hemodynamic Support after Cardiac Surgery [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(21):2021–2031.
- [29] Verma S, Rathwell S, Fremes S, et al. Associated factors and clinical outcomes in mechanical circulatory support use in patients undergoing high risk on-pump cardiac surgery: Insights from the LEVO-CTS trial[J]. *Am Heart J*, 2022, 248:35–41.
- [30] Pan KC, Shankar S, Millar J, et al. Role of levosimendan in weaning children requiring veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation after cardiac surgery [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2021, 59(1):262–268.
- [31] Wang A, Cui C, Fan Y, et al. Prophylactic use of levosimendan in pediatric patients undergoing cardiac surgery: a prospective randomized controlled trial[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1):428.
- [32] Frommeyer G, Kohnke A, Ellermann C, et al. Acute infusion of levosimendan enhances atrial fibrillation in an experimental whole-heart model[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 236:423–426.

收稿日期:2023-04-11;修回日期:2023-06-02

编辑/王萌