

左西孟旦对比多巴酚丁胺治疗 心力衰竭的疗效分析*

龚博君¹ 李自成¹

【摘要】目的:应用 meta 分析的统计学方法,探究注射用左西孟旦与多巴酚丁胺对比治疗心力衰竭患者的临床疗效。**方法:**采用计算机检索 Cochrane 图书馆临床对照试验资料库、EMbase、MEDLINE 检索国外文献,收集有关左西孟旦对比多巴酚丁胺治疗心力衰竭的临床随机试验,对纳入的 6 篇文献进行质量评价,并应用 RevMan5.1 软件对数据进行 meta 分析。**结果:**6 个随机对照试验共 997 例充血性心力衰竭患者纳入研究,以上所有纳入文献均为多中心国外研究,通过 meta 分析结果显示:应用左西孟旦对比多巴酚丁胺治疗心力衰竭后,前者在对心力衰竭患者的左心室射血分数、心输出量、心脏指数及高敏 C 反应蛋白的影响上优于后者,两者间差异有统计学意义。**结论:**左西孟旦能有效改善心力衰竭患者心功能,效果优于多巴酚丁胺,且前者可能通过抗炎途径发挥心功能改善作用。

【关键词】 左西孟旦;多巴酚丁胺;疗效; meta 分析

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2015.06.014

【中图分类号】 R541.6 **【文献标志码】** A

Efficacy of levosimendan versus dobutamine in patients with heart failure: a meta-analysis

GONG Bojun LI Zicheng

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou, 510632, China)

Corresponding author: GONG Bojun, E-mail: gongbojun@126.com

Abstract Objective: Using meta-analysis to evaluate the efficacy of levosimendan versus dobutamine in patients with acutely decompensated heart failure. **Method:** All randomized controlled trials (RCTs) of levosimendan for heart failure were collected from the Cochrane Library and MEDLINE. RevMan 5.1 software was used for meta-analyses. **Result:** A total of 6 RCTs involving 997 patients were enrolled in the meta-analysis. When compared with dobutamine, levosimendan was significantly improved left ventricular ejection fraction (WMD=0.99, 95% CI (0.28, 1.71), $P=0.006$, $I^2=80\%$), cardiac output (WMD=0.50, 95% CI (0.38, 0.62), $P<0.0001$), cardiac index (WMD=0.79, 95% CI (0.74, 0.85), $P<0.0001$, $I^2=74\%$), and high-sensitivity c-reactive protein (WMD=-2.30, 95% CI (-3.08, -1.52), $P<0.0001$). **Conclusion:** Levosimendan may be a kind of medicine relatively effective for heart failure. In patients with heart failure, levosimendan improved left ventricular ejection fraction, cardiac output, cardiac index, and high-sensitivity c-reactive proteins more effectively than dobutamine.

Key words levosimendan; dobutamine; efficacy; meta-analysis

心力衰竭是目前全世界范围内发病率及死亡率极高的危重疾病,此病作为住院率极高的重症,患者平均发病年龄多在 65 岁以上。左西孟旦(levosimendan)是近 20 余年新发明的一种抗心力衰竭药物,此药物作为一种新型的钙离子增敏剂^[1],在治疗心力衰竭上发挥着独特效应。多巴酚丁胺是目前临床上已经应用多年的正性肌力药物,此药物的临床疗效与安全性,在国外多项研究中均已得到广泛应用及认可,但此类研究在国内尚缺乏,尤其以随访研究方面较为突出。为探究左西孟旦对

比多巴酚丁胺在治疗心力衰竭后的临床疗效,本研究纳入了国外 6 个临床试验研究进行 meta 分析,以对比两种药物在疗效上的差异。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入标准:纽约心脏病学会规定的充血性心力衰竭的心功能分级标准。

排除标准:严重的全身感染;严重肝、肾脏功能不全;自身免疫性疾病、近期内有外科心脏手术患者;恶性高血压、高血压危象、脑血管意外等。

1.2 干预措施

干预组:左西孟旦,用药先以负荷剂量 0~24 $\mu\text{g}/\text{kg}$,静脉注射后,再持续 0.05~0.6 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot$

* 基金项目:广东省科技计划项目(No. 2014Y2-00128)

¹暨南大学附属第一医院心血管内科(广州,510632)

通信作者:龚博君, E-mail: gongbojun@126.com

min^{-1} 静脉泵入,维持 24 h;对照组:多巴酚丁胺,先以 $5\sim 12.5\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 静脉泵入,维持 24 h。

1.3 结局指标

左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),心输出量(cardiac output, CO),心脏指数(cardiac index, CI),高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity c-reactive protein, hsCRP)。

1.4 文献的检索

检索范围:通过在 Cochrane 图书馆内行计算机检索,对所有数据库,包括 Medline(1996—2014 年 8 月)、临床随机对照试验资料库(2014 年)、EMBASE(1980—2014 年 8 月)等。

检索词:中文检索词包括左西孟旦、多巴酚丁胺、心力衰竭、随机、对照等;英文检索词包括 levosimendan, dobutamine, congestive heart failure, random, comparison and so on。

1.5 质量评价

采用由 Cochrane 系统评价的 4 条质量评价所有研究对象的方法学质量。依次分 3 个等级:A 级:低度偏倚;B 级:中度偏倚;C 级:高度偏倚。具体评价方法详见手册 4.2.2 版本所推荐的 4 条标准。

1.6 资料提取

由两名研究者(即本文的前两名作者)进行资料提取,提取过程中研究资料需要符合纳入标准及排除标准。之后进行交叉核对。提取资料内容:①研究资料的所有临床一般情况;②包括试验方案的设计、试验对象的纳入、试验的干预措施、用药剂量与结局指标等进行提取。

1.7 统计学处理

应用 REVMAN 5.1 软件行 meta 分析,应用加权平均数(WMD)或标准化均数差(SMD)描述计量资料;如临床试验的结果采用相同度量单位,则可应用 WMD。采用卡方检验检测异质性,当同质性好时:即 $P>0.10$, $I^2\leq 50\%$,则 meta 分析应用固定效应模型;当异质性大时:即 $P<0.10$, $I^2>50\%$,首先分析原因,再确定是否能用随机效应模

型进行 meta 分析。如研究间有明显异质性,则不进行合并,只对其进行定性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过对各大数据库进行严格筛选,共选出 98 篇文献,通过阅读摘要及全文后,不符合纳入及排除标准的文献有 92 篇,最终有 6 篇文献^[2-7]纳入研究中。受试地点均在国外各大研究中心,共有研究对象 997 例。将上述文献纳入 meta 分析。

2.2 纳入研究对象的基本特征

纳入研究的一般资料详见表 1。

2.3 LVEF 的 meta 分析结果

有 4 个试验纳入本研究中^[2-4,7],共计研究对象 692 例。Meta 分析显示,两种药物治疗后对 LVEF 影响的差异有统计学意义($P=0.006$),随机效应模型分析时仍发现差异有统计学意义,结果见图 1。

2.4 CO 的 meta 分析结果

两种药物治疗后对 CO 影响的研究中,共有 1 个 RCT^[2]被纳入。结果显示:左西孟旦对比多巴酚丁胺治疗心力衰竭患者,治疗后在 CO 的影响上,前者更优,两者间比较差异有统计学意义($P<0.000\ 01$),随后应用随机效应模型再进行分析时仍发现差异有统计学意义,见图 2。

2.5 CI 的 meta 分析结果

两种药物治疗后对 CI 的研究中,共纳入 2 个研究^[5-6]。研究发现,药物治疗后对 CI 的影响上,两者间差异存在显著统计学意义($P<0.000\ 01$),随后应用随机效应模型再行分析时仍发现差异有统计学意义,见图 3。

2.6 hsCRP 的 meta 分析结果

本研究共有 1 个 RCT^[3]纳入了对 hsCRP 的研究中。通过 meta 分析发现,左西孟旦在治疗心力衰竭过程中,与多巴酚丁胺对比,前者在降低 hsCRP 的影响上更优($P<0.000\ 01$),应用随机效应模型再进行分析时仍发现差异有统计学意义,见图 4。

表 1 纳入研究的一般资料

Table 1 General data

作者	发表年份/年	国家及地区	纳入患者/例	平均年龄/岁	男性/%	LVEF/%	干预药物	干预药物持续静滴剂量/ $(\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1})$	持续时间/h	对照药物	对照药物静滴剂量/ $(\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1})$	持续时间/h
Nieminen	2000	国家未提及,多中心	151	63.5	87.4	<40	左西孟旦	$0.05\sim 0.6$	24	多巴酚丁胺	6	24
Tasal	2013	土耳其,多中心	553	63.4	66.5	≤ 35	左西孟旦	未提及	24	多巴酚丁胺	未提及	24
Samimi-Fard	2008	西班牙,多中心	22	64	77.3	<35	左西孟旦	0.1	24	多巴酚丁胺	5	24
Bergh	2010	欧洲,多中心	60	70.5	85	≤ 35	左西孟旦	$0.1\sim 0.2$	24	多巴酚丁胺	$5\sim 10$	48
Levin	2008	国家未提及,多中心	137	62.1	59.1	未提及	左西孟旦	0.1	24	多巴酚丁胺	$5\sim 12.5$	24
Duman	2009	土耳其,多中心	74	65	69.5	≤ 35	左西孟旦	0.2	24	多巴酚丁胺	10	24

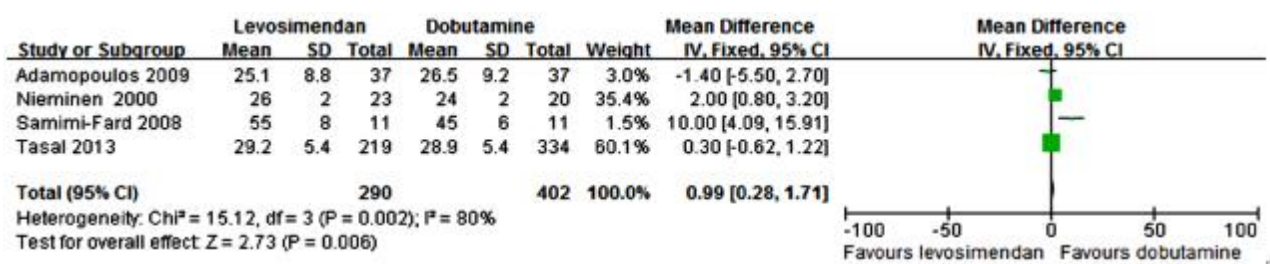


图 1 左西孟旦对比多巴酚丁胺治疗心力衰竭对 LVEF 影响的 meta 分析
Figure 1 The effects of levosimendan versus dobutamine on LVEF in patients with heart failure

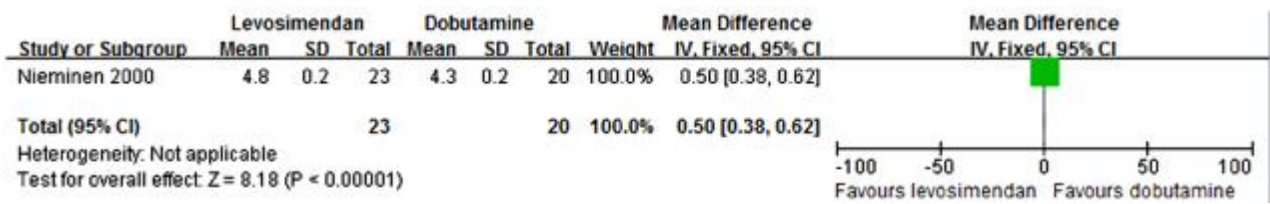


图 2 左西孟旦对比多巴酚丁胺治疗心力衰竭对 CO 影响的 meta 分析
Figure 2 The effects of levosimendan versus dobutamine on CO in patients with heart failure

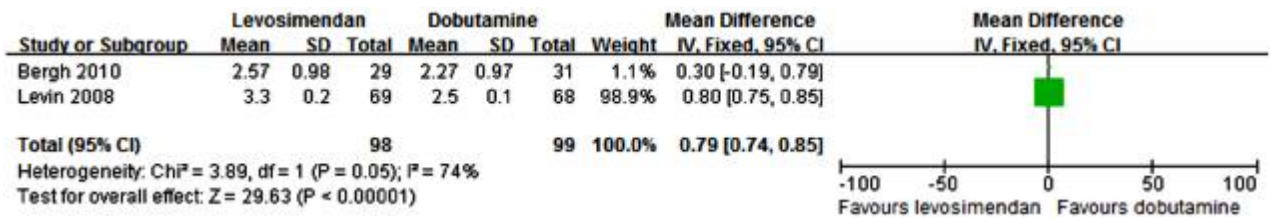


图 3 左西孟旦对比多巴酚丁胺治疗心力衰竭对 CI 影响的 meta 分析
Figure 3 The effects of levosimendan versus dobutamine on CI in patients with heart failure

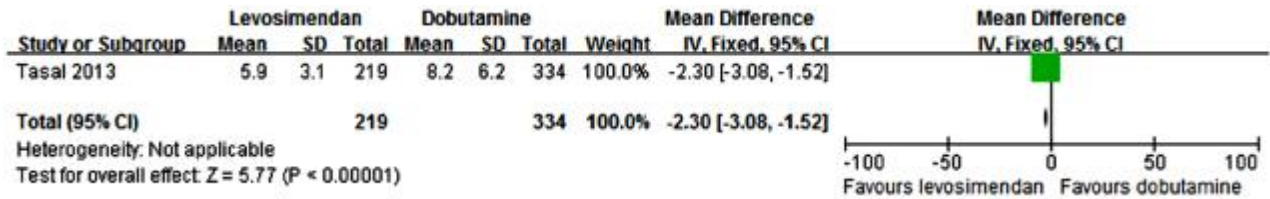


图 4 左西孟旦对比多巴酚丁胺治疗心力衰竭对 hsCRP 影响的 meta 分析
Figure 4 The effects of levosimendan versus dobutamine on hsCRP in patients with heart failure

3 讨论

左西孟旦作为一种新型的钙离子增敏剂,主要用于治疗心肌收缩力降低的心力衰竭,目前已经在国内多家大型三甲医院得到应用。钙离子增敏剂,是目前国外研究中的一种新型药物,主要包括 3 种类型:一型主要通过增强钙离子与心肌肌钙蛋白 C 结合,增强心肌收缩力;二型主要通过加强心肌纤维对钙离子的敏感性来增强心肌收缩力;三型则是通过作用于横桥后达到上述作用。左西孟旦作为钙离子增敏剂的代表,不仅能增强心肌收缩力,还能扩张血管,不增加心肌耗氧,对心力衰竭的临床治疗疗效显著^[8]。

国外多项多中心或单中心临床试验研究一致

表明,左西孟旦与多巴酚丁胺或安慰剂对比治疗心力衰竭患者后,可显著改善患者脑利钠肽、血流动力学水平、心功能指标及炎症因子等。2002 年一项多中心临床研究^[8]发现,左西孟旦对比多巴酚丁胺治疗心力衰竭患者后,可改善患者血流动力学指标及增加心排出量,且在用药后 180 d 随访过程中,前者的死亡率显著低于后者,不良事件的发生率低于多巴酚丁胺。在 2004 年一项研究^[9]中,通过对左室收缩功能不全伴心功能Ⅲ级或Ⅳ级患者采用左西孟旦及安慰剂对比治疗 48 h 后,前者可显著提高 LVEF、降低促炎因子水平,两种药物治疗后疗效间比较,差异有统计学意义。2010 年一项临床试验^[10]中,对心功能Ⅲ级或Ⅳ级患者应用左西孟旦对

比常规药物治疗心力衰竭患者 48 h 后,前者可显著改善患者心功能相关指标及降低血浆脑利钠肽水平。

本 meta 分析通过从左西孟旦对比多巴酚丁胺治疗心力衰竭后对心功能及炎性因子影响的两大方向进行研究,得到了与既往研究类似的结论:左西孟旦增强心力衰竭患者的 LVEF、CO 与 CI,降低患者炎性因子水平。

本研究仍有一定局限性:一方面,在国外多中心及单中心临床随机对照试验的文献收集方面尚未全面;另一方面,以上纳入文献仅限于英语语种国家的临床研究,多语言国家间的研究尚未纳入;此外,还可对不同肤色人群进行此药物治疗心力衰竭后的临床评估。

通过 meta 分析,本文清楚地发现,左西孟旦可显著改善心力衰竭患者心功能,且可能通过抗炎途径发挥抗心力衰竭作用,效果优于多巴酚丁胺,值得临床推广与应用。

参考文献

- [1] YOKOSHIKI H, KATSUBE Y, SUNAGAWA M, et al. Levosimendan, a novel Ca^{2+} sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K^{+} channel in rat arterial myocytes[J]. *Eur J Pharmacol*, 1997, 333:249—259.
- [2] NIEMINEN M S, HASENFUSS G, KLEBER F X, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36:1903—1912.
- [3] TASAL A, ERTURK M, UYAREL H, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio for predicting in-hospital mortality after levosimendan infusion in patients with acute decompensated heart failure[J]. *J Cardiol*, 2014, 63:418—423.
- [4] SAMIMI-FARD S, GARCIA-GONZALEZ M J, DOMINGUEZ-RODRIGUEZ A, et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on long-term survival of patients with cardiogenic shock after primary coronary angioplasty[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 127:284—287.
- [5] BERGH C A, DAHLSTRÖM U, FORFANG K, et al. Intravenous levosimendan vs. dobutamine in acute decompensated heart failure patients on beta-blockers[J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12:404—410.
- [6] LEVIN R D, PORCILE R, SALVAGIO F, et al. The calcium sensitizer levosimendan gives superior results to dobutamine in postoperative low cardiac output syndrome[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2008, 61:471—479.
- [7] DUMAN D, PALIT F, SIMSEK E, et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on left atrial function in decompensated heart failure[J]. *Canadian Journal of Cardiology*, 2009, 25:e353—e356.
- [8] FOLLATH F, CLELAND J G F, 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[J]. *The Lancet*, 2002, 360:196—202.
- [9] PARISSIS J T, ADAMOPOULOS S, ANTONIADES C, et al. Effects of levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93:1309—1312.
- [10] FARMAKIS D, PARISSIS J T, BISTOLA V, et al. Plasma B-type natriuretic peptide reduction predicts long-term response to levosimendan therapy in acutely decompensated chronic heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 139:75—79.

(收稿日期:2014-11-04)