

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.06.015
文章编号: 1005-8982 (2024) 06-0092-05

临床研究·论著

达格列净联合左西孟旦治疗慢性心力衰竭患者 伴心律失常的疗效及安全性分析*

秦敬莉, 王雷, 马运聪, 姚燕

(滕州市中心人民医院 心血管内科, 山东 枣庄 277500)

摘要: **目的** 探讨达格列净联合左西孟旦治疗慢性心力衰竭(CHF)伴心律失常的疗效及安全性。**方法** 选取2021年3月—2023年3月滕州市中心人民医院收治的192例CHF伴心律失常患者,采用随机数字表法分为对照组和研究组,每组96例(研究组最终脱落3例,对照组脱落2例)。对照组给予左西孟旦注射液,研究组在对照组的基础上给予达格列净片。两组持续治疗1个月后观察疗效。比较两组临床疗效、室性心律失常、心功能、心肌损伤指标及药物不良反应发生情况,对比两组治疗后30 d内因心力衰竭再住院情况。**结果** 研究组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。研究组治疗前后室性早搏、成对室性早搏、短阵室速发作次数的差值高于对照组($P < 0.05$)。研究组治疗前后左心室射血分数、左室舒张末期内径、左心室收缩末期内径的差值高于对照组($P < 0.05$)。研究组治疗前后N末端脑钠肽前体、心肌肌钙蛋白I的差值高于对照组($P < 0.05$)。两组总药物不良反应发生率、治疗后30 d内因心力衰竭再住院率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 达格列净联合左西孟旦治疗CHF伴心律失常患者可增强临床疗效,减少室性心律失常发作次数,改善心功能,减轻心肌细胞损伤,且安全性良好。

关键词: 慢性心力衰竭; 心律失常; 达格列净; 左西孟旦; 效果

中图分类号: R541.6

文献标识码: A

Efficacy and safety of dapagliflozin combined with levosimendan in treating patients with chronic heart failure complicating arrhythmia*

Qin Jing-li, Wang Lei, Ma Yun-cong, Yao Yan

(Department of Cardiovascular Medicine, Tengzhou Central People's Hospital,
Zaozhuang, Shandong 277500, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of dapagliflozin combined with levosimendan in the treatment of chronic heart failure (CHF) complicating arrhythmia. **Methods** The 192 patients with CHF complicating arrhythmia admitted to our hospital from March 2021 to March 2023 were selected and divided into the control group and the study group by the random number table method, with 96 cases in each group (3 cases and 2 cases lost to follow-up in the study group and the control group). The control group was given levosimendan injection, and the study group was given dapagliflozin tablet plus levosimendan injection. The two groups were observed after continuous treatment for 1 month. The clinical efficacy, occurrence of ventricular arrhythmias, cardiac function, levels of markers for myocardial injury and the incidence of adverse drug reactions were compared between the two groups. The rate of re-hospitalization for heart failure within 30 days after treatment was compared

收稿日期: 2023-03-01

* 基金项目: 山东省自然科学基金(No:ZR2020LZL019)

[通信作者] 姚燕, E-mail: niba121119@163.com; Tel: 15965125186

between the two groups. **Results** The overall effective rate of the study group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The differences of the frequencies of premature ventricular contractions, a pair of premature ventricular contractions and short ventricular tachycardia before and after treatment in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The differences of left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular end-systolic diameter (LVESD) before and after treatment in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The differences of levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and cardiac troponin I (cTnI) before and after treatment in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the overall incidence of adverse drug reactions or the rate of re-hospitalization for heart failure within 30 days after treatment between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Dapagliflozin combined with levosimendan enhances the clinical efficacy in the treatment of CHF patients with arrhythmia. Besides, it reduces the frequency of ventricular arrhythmias, improves cardiac function, and ameliorates myocardial cell damage with few safety concerns.

Keywords: chronic heart failure; arrhythmia; dapagliflozin; levosimendan; efficacy

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)影响全世界1%~2%人口,患者多表现为呼吸困难、运动不耐受、疲劳等症状,可伴有结构和/或功能性心脏异常体征,极易并发室性心律失常,导致死亡^[1-2]。目前临床实践中常以利尿剂、 β 受体阻滞剂、ACEI/ARB/ARNI等药物缓解CHF症状,但在CHF伴心律失常患者治疗中效果有限。如何有效缓解CHF伴心律失常患者临床症状、控制室性心律失常、改善心功能是此类患者治疗中急需解决的问题。左西孟旦作为钙离子增敏剂,可通过调节血管中钙离子通道敏感性,减少钙离子内流,促进血管扩张,改善心脏血流动力,且有助于保护心肌细胞功能^[3]。达格列净是典型的钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂,不仅具有降糖、降压功效,还可减缓心室重构进程^[4-5]。但目前关于达格列净联合左西孟旦治疗CHF患者伴心律失常的效果尚缺乏循证依据,其联合用药的疗效、安全性仍需证实。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年3月—2023年3月滕州市中心医院收治的192例CHF伴心律失常患者,采用随机数字表法分为对照组和研究组,每组96例(研究组最终脱落3例,对照组脱落2例)。纳入标准:①符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[6]中CHF诊断标准,符合《2020室性心律失常中国专家共识(2016共识升级版)》^[7]中室性心律失常诊断标准,室性早搏>500次/24h;②纽约心脏病协会分级为II、III级;③射血分数<50%;④年龄>18岁,⑤肝、肾等

重要脏器功能健全。排除标准:①伴脑血管疾病、肺不张、心源性休克;②伴先天性心脏病、先天性肺部疾病、窦房阻滞、束支传导阻滞、恶性肿瘤者;③伴急性心肌梗死(不包含陈旧性心肌梗死)、血液系统疾病;④伴严重感染、呼吸衰竭或急性心力衰竭;⑤心室率<45次/min;⑥伴药物过敏史、药物滥用史、尖端扭转型室性心动过速病史;⑦依从性差、失访。两组性别构成、年龄、体质量指数、纽约心脏病协会分级、CHF病程、合并高血压、合并糖尿病、合并高脂血症、房颤、既往用药情况比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表1)。本研究经医院医学伦理委员会审批通过,患者及家属签署知情同意书。

1.2 药品、试剂与仪器

达格列净片(规格:10 mg/片,国药准字HJ20170119)购自美国AstraZeneca Pharmaceuticals LP公司,左西孟旦注射液(规格:5 mL×12.5 mg,国药准字H20100043)购自齐鲁制药有限公司。AU5800型全自动生化分析仪购自美国Beckman Coulter公司,EPIQ7C型彩色多普勒超声诊断仪购自荷兰飞利浦公司,DMS300-4型心电图仪购自美国DMS Software公司,N末端脑钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI)试剂盒购自荷兰Radiometer Medical Aps公司。

1.3 方法

两组患者给予常规利尿剂、血管扩张剂、血管紧张素转换酶抑制剂等基础治疗。对照组将5 mL左西孟旦注射液溶于45 mL 5%葡萄糖注射液后,微泵注射6~12 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,注射时间>10 min,

表 1 两组临床资料比较

| 组别 | n | 男/女/例 | 年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$) | 体质量指数/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$) | 纽约心脏病协会分级/例 | | CHF 病程/(年, $\bar{x} \pm s$) |
|--------------|----|-------|--------------------------|--|-------------|-------|------------------------------|
| | | | | | II | III | |
| 对照组 | 94 | 51/43 | 59.27 ± 6.18 | 23.05 ± 1.87 | 44 | 50 | 3.07 ± 0.41 |
| 研究组 | 93 | 48/45 | 58.14 ± 7.25 | 23.19 ± 1.96 | 41 | 52 | 3.19 ± 0.47 |
| χ^2/t 值 | | 0.131 | 1.147 | 0.500 | | 0.140 | 1.861 |
| P 值 | | 0.717 | 0.253 | 0.618 | | 0.709 | 0.064 |

| 组别 | 合并高血压/例 | 合并糖尿病/例 | 合并高脂血症/例 | 房颤/例 | 既往用药/例 | | | | |
|--------------|---------|---------|----------|-------|--------|-------|----------------|-------|-------|
| | | | | | 硝酸盐 | 利尿剂 | β -受体阻滞剂 | 螺内酯 | 地高辛 |
| 对照组 | 50 | 39 | 40 | 30 | 36 | 56 | 68 | 52 | 46 |
| 研究组 | 52 | 35 | 43 | 29 | 39 | 61 | 72 | 50 | 42 |
| χ^2/t 值 | 0.140 | 0.291 | 0.257 | 0.012 | 0.258 | 0.723 | 0.641 | 0.046 | 0.267 |
| P 值 | 0.709 | 0.590 | 0.612 | 0.914 | 0.612 | 0.395 | 0.423 | 0.831 | 0.605 |

注射完后继续输注 0.1 μ g/(kg·min), 维持给药 24 h。研究组在对照组的基础上早晨口服达格列净片, 10 mg/次, 1 次/d。两组持续治疗 1 个周期(即 1 个月)后评价效果。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效 治疗后临床症状基本消失或明显改善, 室性早搏减少 > 70%, 成对室性早搏减少 > 80%, 短阵室速减少 > 90% 计为显效; 治疗后临床症状减轻, 室性早搏减少 40% ~ 70%, 成对室性早搏减少 50% ~ 80%, 短阵室速减少 70% ~ 90% 计为有效; 未达到上述标准, 甚至病情加重计为无效^[6]。总有效率=显效率+有效率。

1.4.2 室性心律失常改善情况 患者治疗前后行 24 h 动态心电图检查, 记录其室性早搏、成对室性早搏、短阵室速发作次数。

1.4.3 心功能情况 患者治疗前后行心脏彩色多普勒超声检查, 观察并记录其左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左心室收缩末期内径(left ventricular end-systolic diameter, LVESD)。

1.4.4 心肌损伤标志物 患者治疗前后采集空腹静脉血 5 mL, 采用酶联免疫吸附试验测定 NT-proBNP、cTnI。

1.4.5 药物安全性 参照《药物不良反应监察指南》^[8], 统计治疗期间头痛、头晕、低血压、酮症酸中毒、肾功能异常、生殖泌尿系感染等药物不良反应。

1.4.6 再住院情况 统计患者治疗后 30 d 内因心力衰竭再住院情况。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较用 t 检验; 计数资料以构成比或率(%)表示, 比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

两组总有效率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.658$, $P = 0.031$), 研究组高于对照组。见表 2。

表 2 两组临床疗效比较 例(%)

| 组别 | n | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率 |
|-----|----|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 对照组 | 94 | 37(39.36) | 40(42.55) | 17(18.09) | 77(81.91) |
| 研究组 | 93 | 48(51.61) | 38(40.86) | 7(7.53) | 86(92.47) |

2.2 两组治疗前后室性心律失常情况的变化

两组治疗前后室性早搏、成对室性早搏、短阵室速发作次数的差值比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 研究组高于对照组。见表 3。

2.3 两组治疗前后心功能指标的变化

两组治疗前后 LVEF、LVEDD、LVESD 的差值比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 研究组高于对照组。见表 4。

表3 两组治疗前后室性早搏、成对室性早搏、短阵室速发作次数的差值 (次/24 h, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 室性早搏差值 | 成对室性早搏差值 | 短阵室速发作次数差值 |
|-----|----|------------------|----------------|--------------|
| 对照组 | 94 | 2 585.48 ± 50.23 | 212.23 ± 20.14 | 16.03 ± 2.01 |
| 研究组 | 93 | 2 720.67 ± 42.81 | 228.11 ± 18.69 | 18.52 ± 2.17 |
| t 值 | | 19.798 | 5.587 | 8.142 |
| P 值 | | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

表4 两组治疗前后心功能指标的差值比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | LVEF 差值/% | LVEDD 差值/mm | LVEDS 差值/mm |
|-----|----|-------------|-------------|-------------|
| 对照组 | 94 | 4.24 ± 0.71 | 4.63 ± 0.81 | 3.34 ± 0.52 |
| 研究组 | 93 | 5.91 ± 0.92 | 8.29 ± 1.32 | 7.28 ± 1.15 |
| t 值 | | 13.905 | 22.879 | 30.240 |
| P 值 | | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

2.4 两组治疗前后心肌损伤标志物的变化

两组治疗前后 NT-proBNP、cTn I 的差值比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 研究组高于对照组。见表5。

表5 两组治疗前后心肌损伤标志物的差值比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | NT-proBNP 差值 | cTn I 差值 |
|-----|----|-------------------|--------------|
| 对照组 | 94 | 1 875.35 ± 102.32 | 12.79 ± 2.02 |
| 研究组 | 93 | 2 048.19 ± 95.81 | 15.21 ± 2.49 |
| t 值 | | 11.921 | 7.302 |
| P 值 | | 0.000 | 0.000 |

2.5 药物安全性

研究组有低血压3例、头晕2例、生殖泌尿系感染2例、肾功能异常1例、酮症酸中毒1例; 对照组有低血压2例、生殖泌尿系感染2例、头晕1例、肾功能异常1例、酮症酸中毒1例。研究组、对照组总药物不良反应发生率分别为9.68%和7.45%, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.297, P=0.586$)。

2.6 再住院情况

研究组治疗后30 d内因心力衰竭再住院2例, 对照组有4例。研究组、对照组治疗后30 d内因心力衰竭再住院率分别为2.15%和4.26%, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.667, P=0.414$)。

3 讨论

目前针对CHF伴心律失常治疗的目标在于控制病情, 改善心功能及预后^[9-10]。西药是治疗CHF伴心律失常的主流形式, 如何进一步寻求新型治疗药物或治疗方案在保障给药安全性的同时, 降低对心肌细胞功能损伤, 改善CHF伴心律失常患者心功能, 成为近年临床学者亟需突破的瓶颈。

本研究结果显示, 达格列净联合左西孟旦治疗CHF伴心律失常患者可增强临床疗效, 减少室性心律失常发作次数, 改善心功能。左西孟旦可减少细胞内钙离子内流降低心肌耗氧量, 且可抑制磷酸二酯酶活性, 提高心肌细胞内环磷酸腺苷水平, 正性肌力效果显著, 对心肌细胞影响小; 此外左西孟旦可通过促进肌钙蛋白与钙离子(Ca^{2+})结合, 并迁延肌球蛋白和肌动蛋白结合时间, 稳定肌球蛋白分子, 提高肌钙蛋白活性, 增加细胞内 Ca^{2+} 敏感性, 改善心功能^[11]。达格列净可增加尿中葡萄糖排泄, 促进CHF伴心律失常患者葡萄糖消耗, 抑制心外膜脂肪堆积, 减缓心室重构进程, 进而改善心功能; 此外达格列净还可抑制钠离子(Na^+)/氢离子(H^+)转运蛋白活性, 减小胞质内 Na^+ 、 Ca^{2+} 水平, 促进离子浓度梯度泵功能恢复, 调节心肌细胞舒张功能、能量代谢, 减小心肌耗氧量, 改善心功能^[12]。笔者推测达格列净联合左西孟旦治疗CHF伴心律失常可多途径改善心功能, 起到协同作用, 减少室性心律失常发作次数, 最终增强治疗效果。张邻川等^[13]研究指出, 达格列净可明显抑制CHF伴T2DM患者的心室重构进程, 促进心功能恢复, 改善预后。

NT-proBNP主要由心肌细胞合成分泌, 具有较长的半衰期和更高的血浆浓度, 心室容量与压力提升均可刺激NT-proBNP释放, 是目前诊断CHF、评估CHF病情、疗效及预后的公认标志物^[14]。HOEVELMANN等^[15]研究指出, 心衰患者NT-proBNP水平越高, 心衰病情越重。HUSSAIN等^[16]研究指出, 心衰患者治疗后NT-proBNP居高不下或降幅 $< 30\%$, 与再住院、死亡风险高关系密切。cTn I属于心肌特异性蛋白, 是目前诊断心肌损伤的重要血液标志物, 心肌细胞损伤后, cTn I释放入血, 造成外周血中cTn I异常升高。本研究结果显示, 研究组治疗前后的NT-proBNP、cTn I差值高于对照组, 提示达格列净联合左西孟旦治疗CHF伴心律失常可减轻

患者心肌功能损伤情况。达格列净能够促进 M2 型巨噬细胞转化为 M1 型,抑制心肌纤维细胞浸润,舒缓心室舒张功能障碍,减轻心肌细胞损伤,延缓心室重构进程。两组的总药物不良反应发生率比较无差异,提示达格列净联合左西孟旦治疗 CHF 伴心律失常患者安全性良好。两组治疗后 30 d 内因心力衰竭再住院率比较无差异,笔者推测可能与随访时间较短有关,后期仍需延长随访时间进一步验证。

综上所述,达格列净联合左西孟旦治疗 CHF 伴心律失常患者可增强临床疗效,减少室性心律失常发作次数,改善心功能,减轻心肌细胞损伤,且安全性良好。后期仍需进一步探讨达格列净联合左西孟旦治疗 CHF 伴心律失常具体作用机制及预后情况。

参 考 文 献 :

- [1] 王本文,周睿,蒋煜,等.沙库巴曲缬沙坦联合卡维地洛治疗不同病因老年人慢性心力衰竭的有效性和安全性分析[J].中国现代医学杂志,2022,32(4):84-88.
- [2] NASSIF M E, WINDSOR S L, BORLAUG B A, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial[J]. Nat Med, 2021, 27(11): 1954-1960.
- [3] SILVETTI S, BELLETTI A, BIANZINA S, et al. Effect of levosimendan treatment in pediatric patients with cardiac dysfunction: an update of a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2022, 36(3): 657-664.
- [4] 江耀辉,王喆,郑汝杰,等.达格列净对冠心病合并 2 型糖尿病患者临床结局的影响[J].中国循环杂志,2022,37(3):250-255.
- [5] CHERTOW G M, VART P, JONGS N, et al. Effects of dapagliflozin in stage 4 chronic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2021, 32(9): 2352-2361.
- [6] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J].中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
- [7] 中华医学会心电生理和起搏分会,中国医师协会心律学专业委员会.2020 室性心律失常中国专家共识(2016 共识升级版)[J].中华心律失常学杂志,2020,24(3):188-258.
- [8] 高东宸,张丽雅.药物不良反应监察指南[M].北京:中国医药科技出版社,1996:48-51.
- [9] HEIDENREICH P A, BOZKURT B, AGUILAR D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines[J]. Circulation, 2022, 145(18): e895-e1032.
- [10] MCDONAGH T A, METRA M, ADAMO M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24(1): 4-131.
- [11] ELSHERBINI H, SOLIMAN O, ZIJDERHAND C, et al. Intermittent levosimendan infusion in ambulatory patients with end-stage heart failure: a systematic review and meta-analysis of 984 patients[J]. Heart Fail Rev, 2022, 27(2): 493-505.
- [12] SOLOMON S D, MCMURRAY J J V, CLAGGETT B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction[J]. N Engl J Med, 2022, 387(12): 1089-1098.
- [13] 张邻川,夏成功,唐文明,等.达格列净片治疗 2 型糖尿病合并慢性心力衰竭患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2021,37(19):2573-2576.
- [14] SWEENEY C, PHARITHI R B, KERR B, et al. NT-proBNP/BNP ratio for prognostication in European Caucasian patients enrolled in a heart failure prevention programme[J]. ESC Heart Fail, 2021, 8(6): 5081-5091.
- [15] HOEVELMANN J, MULLER E, AZIBANI F, et al. Prognostic value of NT-proBNP for myocardial recovery in peripartum cardiomyopathy (PPCM) [J]. Clin Res Cardiol, 2021, 110(8): 1259-1269.
- [16] HUSSAIN A, SUN W S, DESWAL A, et al. Association of NT-ProBNP, blood pressure, and cardiovascular events: the ARIC study[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(5): 559-571.

(李科 编辑)

本文引用格式: 秦敬莉,王雷,马运聪,等.达格列净联合左西孟旦治疗慢性心力衰竭患者伴心律失常的疗效及安全性分析[J].中国现代医学杂志,2024,34(6):92-96.

Cite this article as: QIN J L, WANG L, MA Y C, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin combined with levosimendan in treating patients with chronic heart failure complicating arrhythmia[J]. China Journal of Modern Medicine, 2024, 34(6): 92-96.