左西孟旦致肌肉痉挛伴低钾血症 1 例分析

薛　芝[1]，戚冉冉[2*]
（1. 徐州医科大学附属宿迁医院药学部，江苏宿迁 223800；2. 徐州医科大学附属宿迁医院心血管内科，江苏宿迁 223800）

摘要：左西孟旦作为一种新型正性肌力药，在急性心力衰竭治疗领域的应用越来越多，现报道 1 例左西孟旦引起肌肉痉挛伴低钾血症患者。该患者泵入左西孟旦时出现肌肉痉挛，暂停泵入并予葡萄糖酸钙处理好转后。减速泵入后再次出现肌肉痉挛，再次给予葡萄糖酸钙，电解质检测示低钾血症，停止泵入并予补钾治疗后症状好转。经药物不良反应相关性评价，肌肉痉挛和低血钾症与左西孟旦的使用存在“可能”关系。通过分析该病例，提示临床医务工作者在使用左西孟旦期间应加强电解质水平监测，及时识别并处理不良反应。

关键词：左西孟旦；药物不良反应；肌肉痉挛；低钾血症
中图分类号：R972　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2024)08-0887-004
引用：薛芝, 戚冉冉. 左西孟旦致肌肉痉挛伴低钾血症1例分析[J]. 世界临床药物, 2024, 45(8): 887-890. DOI：10.13683/j.wph.2024.08.014

Analysis of one case of levosimendan-induced muscle spasms and hypokalemia

XUE Zhi[1], QI Ranran[2*]
(*1. Department of Pharmacy, Suqian Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Suqian 223800, Jiangsu Province, China; 2. Department of Cardiology, Suqian Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Suqian 223800, Jiangsu Province, China*)

Key words: levosimendan; adverse drug reaction; muscle spasms; hypokalemia

正性肌力药物是急性心力衰竭（heart failure，HF）主要治疗药物之一。左西孟旦作为钙增敏剂，是一种可降低致死性心律失常发生率及远期病死率的新型正性肌力药物[1]，用于需增加心肌收缩力的急性失代偿期 HF 的短期治疗，可降低脑钠肽（brain natriuretic peptide，BNP）水平，改善临床症状。目前国内关于左西孟旦不良反应的报道较少，本文通过对 1 例左西孟旦致肌肉痉挛伴低钾血症患者进行分析，探讨相关机制，以期为临床安全用药提供参考。

收稿日期：2024-02-27
作者简介：薛芝，硕士，主管药师，研究方向：临床药学。
通信作者：戚冉冉，硕士，住院医师，研究方向：心血管疾病的临床诊治。
基金项目：江苏省药学会-天晴医院药学基金(Q202146)；江苏省药学会-恒瑞医院药学基金(H202057)

1　病例资料

患者，女，59 岁，于 2023 年 2 月 1 日无明显诱因出现胸闷伴气喘症状，体力活动受限，就诊于本院心内科门诊。心电图检查示 V1 ～ V6 导联 ST 段轻度抬高，伴 T 波倒置；实验室检查显示，肌钙蛋白Ⅰ：188.94 pg/ml（参考值 0 ～ 19.8 pg/ml），肌酸激酶同工酶：12.1 U/L（参考值 0 ～ 25 U/L），BNP：1 543 pg/ml（参考值 0 ～ 100 pg/ml）；心脏彩超示左心功能不全，左心室射血分数 40%。查体见双下肢轻度凹陷性水肿，考虑急性心肌梗死合并 HF，建议患者住院治疗，患者未同意，门诊开具呋塞米片、螺内酯片。2023 年 2 月 10 日患者胸闷气喘加重，伴双下肢水肿，门诊以“急性非 ST 段抬高型心肌梗死、急性 HF”收入心内科住院治疗。

入院查体：体温 36.2 ℃，脉搏 60 次 / 分，呼吸 22 次 / 分，血压 125/80 mmHg；颈静脉充盈，双肺呼吸音粗，可闻及干、湿性啰音，双下肢中度凹陷性水肿，余未见明显异常。入院诊断：急性非 ST 段抬高型心肌梗死、急性 HF、心功能Ⅱ级（Killip 分级）、冠状动脉粥样硬化性心脏病、高脂血症。患者 6 个月前行冠状动脉造影及经皮冠状动脉介入治疗，于右冠状动脉植入支架 2 枚，术后规律服用阿司匹林肠溶片、替格瑞洛片、琥珀酸美托洛尔缓释片及瑞舒伐他汀钙片。患者既往有高脂血症病史半年。

2 诊疗经过

入院当天（2023 年 2 月 10 日）复查心电图，显示窦性心律，V1 ～ V6 导联 T 波倒置，可见室性早搏。入院后 D2（2023 年 2 月 11 日），完善相关检查，血常规、肝肾功能及电解质等生化指标未见明显异常，其中血钾水平 3.60 mmol/L（参考值 3.5 ～ 5.3 mmol/L）、血钙水平 2.47 mmol/L（参考值 2.2 ～ 2.65 mmol/L）、BNP 水平 3 457 pg/ml（参考值 0 ～ 100 pg/ml）。在入院前药物治疗基础上，加用依诺肝素钠（每 12 h 1 次，每次 4 000 IU，皮下注射）及左西孟旦（12.5 mg 左西孟旦加入 45 ml 5% 葡萄糖中，以 0.5 mg/h 静脉泵入）。静脉泵入约 2 h 后患者右下肢肌肉痉挛，暂停泵入，并予 5% 葡萄糖注射液 20 ml ＋ 10% 葡萄糖酸钙注射液 20 ml 静脉推注，30 min 后症状缓解，1.5 h 后以 0.25 mg/h 继续泵入左西孟旦，再次泵入约 9 h 后患者出现右下肢肌肉痉挛，遂停止泵入左西孟旦，予 5% 葡萄糖注射液 20 ml ＋ 10% 葡萄糖酸钙注射液 20 ml 静脉推注。急查电解质示血钾水平 3.30 mmol/L，血钙水平 2.64 mmol/L，予口服补钾。停止泵入后，患者诉偶有右下肢痉挛，15 h 后患者未再出现上述症状。住院期间其他治疗药物不变，患者未再出现类似症状。

3 讨论

左西孟旦具有多种药理作用，包括：①以钙离子浓度依赖性的方式与心肌肌钙蛋白 C 结合，增加心肌收缩力的同时不影响心室舒张。②与增强心肌细胞收缩力相似，慢性骨骼肌纤维也可发生类似作用。③开放血管平滑肌细胞膜腺苷三磷酸（adenosine triphosphate，ATP）敏感的钾离子（K_{ATP}）通道，钾离子外流增加，细胞外钙离子内流减少，细胞内钙离子浓度降低，血管平滑肌松弛。④使心肌细胞中线粒体 K_{ATP} 通道开放，钾离子内流，维持线粒体功能，发挥心肌保护作用。⑤扩张肾小球小动脉，增加肾小球滤过率，但不增加肾需氧量 [2]。

笔者以“左西孟旦”“不良反应”“levosimendan”“adverse drug reaction”“ADR”“side effect”为关键词，检索 Pubmed、Web of Science、中国知网、万方及维普等数据库（检索时间为从建库到 2023 年 2 月 22 日），未见左西孟旦引起肌肉痉挛的文献报道，可见低钾血症的报道。左西孟旦说明书中载明头痛、室性心动过速及低血压为十分常见不良反应，其他常见不良反应包括低钾血症、失眠、头晕、心房颤动、HF、早搏、血红蛋白减少及恶心呕吐等 [3]。文献 [4—5] 报道的不良反应与说明书中载明的基本一致，包括心率增快、低血压、恶心呕吐、视物模糊、睡眠欠佳、头晕、头痛及低钾血症等。有研究显示，左西孟旦引起心房颤动、低钾血症和头痛的风险高于安慰剂 [6]，但不良反应发生率低于米力农 [1]。大部分不良反应（如头痛、头晕、低血压）与左西孟旦扩血管作用相关 [7]。室性心动过速与低钾血症关系明确，低钾血症在器质性心脏病患者中诱发室性心动过速的风险明显高于无器质性心脏病者，病死率亦明显增加 [8]，且室性心动过速发生率增加与左西孟旦较高的维持剂量相关 [9]。

本例患者在泵入左西孟旦后出现肌肉痉挛，给予钙剂处理后缓解，减慢速率泵入后再次出现上述症状并伴低钾血症。依据国家药品不良反应监测中心提供的因果关系评价标准分析：①肌肉痉挛、低钾血症发生时间与左西孟旦给药时间均存在合理的

先后关系。②肌肉痉挛不符合已知的不良反应类型，低钾血症符合已知的不良反应类型。③暂停输入左西孟旦后肌肉痉挛症状好转，但当时未复查电解质，是否存在低钾血症尚不明确。④再次使用左西孟旦后又出现肌肉痉挛伴低钾血症。⑤患者服用的其他药物在发生不良反应后均未停用，低钾血症还可能与利尿剂的使用有关。综上，该患者出现肌肉痉挛、低钾血症的不良反应与使用的左西孟旦之间均存在“可能”关系。根据诺氏评估量表判断标准[10]，肌肉痉挛总分为 5 分，关联性评价为“很可能”；低血钾总分为 3 分，关联性评价为“可能”。

肌肉痉挛与寒冷刺激、电解质紊乱、代谢物堆积、运动性肌肉损伤及疾病状态等多种因素有关[11]，该患者无寒冷刺激、无强烈运动，否认糖尿病、甲状腺疾病、帕金森病及脑卒中病史。分析左西孟旦引起肌肉痉挛的原因可能有：①左西孟旦促进钙离子与心肌肌钙蛋白 C 结合，可能会导致血钙水平降低，肌肉兴奋性增加，从而发生肌肉痉挛。②左西孟旦也可能引起骨骼肌收缩，从而导致肌肉痉挛。研究表明，导入钙离子可在短期保持局部高含量离子堆，使细胞膜致密化，降低通透性、兴奋性，通过神经 - 体液调节，降低组织兴奋性，从而解除肌肉痉挛[12]。③低血钾时会出现全身肌肉无力、肌肉痉挛及精神沉郁等症状[13]。该患者使用左西孟旦前血钾＜ 4.0 mmol/L，加之左西孟旦可引起低钾血症，肌肉痉挛的发生不排除是由低血钾引起的医源性不良反应。该患者肌肉痉挛发生后，临床医生依据经验及时给予钙剂是合理的，后电解质检测示血钙水平正常，血钾水平偏低，血钙水平正常可能与静脉推注葡萄糖酸钙有关，肌肉痉挛的发生不排除与低钾血症相关。

低钾血症是左西孟旦已知不良反应，血管平滑肌细胞膜 K_{ATP} 通道及心肌细胞中线粒体 K_{ATP} 通道开放是左西孟旦引起低血钾的原因。虽然呋塞米常见不良反应也包括低钾血症，但该患者入院前已服用呋塞米 1 周余，入院查血钾处于正常范围下限，与本次低钾血症关联性较小。输注左西孟旦前血钾水平为 3.6 mmol/L，虽未达到低钾血症的诊断标准，但是对于 HF 患者而言，仍处于相对低血钾状态，共识推荐 HF 患者血钾应维持在 4.0 ～ 5.0 mmol/L[14]，即使处于正常低值（3.5 ～ 4.0 mmol/L）也应适当补钾，输注左西孟旦期间应保证患者血钾水平≥ 4.0 mmol/L，以预防低钾血症[15]。

左西孟旦用药前和用药期间应注意监测患者心电图、血压、心率、尿量和电解质水平，HF 患者更需要注意补钾，监测应持续至用药结束后至少 3 d 或患者临床症状稳定，轻中度肝肾功能不全患者建议至少监测 5 d[16]。肌肉痉挛是左西孟旦新不良反应，临床药师应向患者做好用药教育，开展药学监护，及时发现不良反应并停用可疑药物、对症处理。

参考文献：

[1] 胡学松, 冷利华. 左西孟旦与米力农注射液治疗老年失代偿性心力衰竭临床疗效的对比研究[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2017, 25(8): 78-81.

[2] Heringlake M, Alvarez J, Bettex D, *et al*. An update on levosimendan in acute cardiac care: applications and recommendations for optimal efficacy and safety[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2021, 19(4): 325-335.

[3] 用药助手. 左西孟旦注射液药品说明书[EB/OL]. (2019-12-01)[2023-02-23]. https://drugs.dxy.cn/drug/eplsplsD9BXjR5SqZjF8c2L7wHA==.

[4] 张磊, 杨鲲, 胡建库. 左西孟旦、冻干重组人脑利钠肽、米力农对慢性心力衰竭患者的血流动力学失代偿状态及不良反应发生情况的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(3): 22-24.

[5] 杨效宇, 胡斌, 王惠川, 等. 左西孟旦致心力衰竭患者不良反应原因分析及预防对策[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(21): 2181-2184.

[6] Janjirala SV. Effect of levosimendan on short term and long term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure in Indian population[J]. Int J Adv Res, 2020, 8(9): 1378-1379.

[7] 杜贺, 史承勇, 陈少萍. 左西孟旦的研究新进展[J]. 中国循

环杂志, 2014, 29(7): 555-557.
[8] Basnet S, Dhital R, Tharu B, *et al*. Influence of abnormal potassium levels on mortality among hospitalized heart failure patients in the US: data from National Inpatient Sample[J]. J Community Hosp Intern Med Perspect, 2019, 9(2): 103-107.
[9] Packer M, Colucci W, Fisher L, *et al*. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure[J]. J Am Coll Cardiol Heart Failure, 2013, 1(2): 103-111.
[10] Naranjio CA, Busto U, Sellers EM, *et al*. A method for estimating the probability of adverse drug reaction[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239-245.
[11] 黄晓林. 肌肉痉挛的机制及治疗方法[J]. 科学大众, 2008, (2): 118.
[12] 霍峰, 陈启新, 王笑茹, 等. 钙离子导入治疗翼外肌痉挛的肌电变化[J]. 中国临床康复, 2004, 8(5): 838-839.
[13] 龙成云. 高浓度快速补钾治疗低钾血症的临床疗效研究[D]. 南京: 南京农业大学, 2017.
[14] 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会, 中华心力衰竭和心肌病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭患者离子管理专家共识[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2020, 4(1): 16-31.
[15] Bouchez S, Fedele F, Giannakoulas G, *et al*. Levosimendan in acute and advanced heart failure: an expert perspective on posology and therapeutic application[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2018, 32(6): 617-624.
[16] MCDEX. 药物专论[EB/OL]. (2022-05-25)[2023-02-23]. http://136.1.10.19:10000/pc/cpr/info?cprid=2227&st=CPR_Name&key=左西孟旦.

(编辑：王 佳)

(上接第875页)

[19] 宋智勇, 姜超, 罗东雷, 等. 急性冠脉综合征患者血清GDF-15, YKL-40及LDL-C/HDL-C与冠脉病变程度的关系[J]. 山东医药, 2021, 61(35): 59-61.
[20] Echouffo-Tcheugui JB, Daya N, Ndumele CE, *et al*. Diabetes, GDF-15 and incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities study[J]. Diabetologia, 2022, 65(6): 955-963.
[21] 彭龙希, 李正翔. 脑钠肽相关药物在心力衰竭治疗中的研究进展[J]. 药学与临床研究, 2019, 27(1): 61-63.
[22] 莫秋萍, 卓柳安, 廖致红, 等. 血清Ga1-3、GDF-15、CK-MB水平联合检测在急性心肌梗死并发恶性室性心律失常诊断和预后评估中的应用[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(6): 1128-1132.
[23] Sotomi Y, Tamaki S, Hikoso S, *et al*. Pathophysiological insights into machine-learning-based subphenotypes of acute heart failure with preserved ejection fraction:a biomarker analysis of PURSUIT-HFpEF registry[J]. Heart, 2024, 110(6): 441-447.

(编辑：王 佳)