

托伐普坦治疗老年充血性心力衰竭的疗效分析

岳威位¹ 张彦周² 樊鑫钰³

作者单位: 1. 河南医学高等专科学校附属医院 心内科 451191

2. 郑州大学第一附属医院 心内科 450000

3. 河南医学高等专科学校 科研外事处 451191

【摘要】 目的 探讨托伐普坦治疗老年充血性心力衰竭(CHF)的疗效及对患者BNP、ET、β-内啡肽水平的影响。方法 将2018年1月至2019年10月河南医学高等专科学校附属医院心内科收治的82例老年充血性心力衰竭患者,采用随机数字表法分为对照组(41例)和观察组(41例),对照组患者采用静注呋塞米(20mg/次,1次/天)治疗,观察组患者给予口服托伐普坦片(15mg/次,1次/天)治疗,疗程为2周。2周后比较两组的心功能指标与BNP、ET、β-内啡肽水平及不良反应发生情况。结果 治疗2周后,两组患者的心功能指标与BNP、ET、β-内啡肽水平均较治疗前明显改善($P < 0.05$),而观察组改善情况明显优于对照组($P < 0.05$)。观察组的总有效率为92.68%,明显高于对照组($P < 0.05$)。观察组的不良反应发生率为4.88%,与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 托伐普坦治疗老年充血性心力衰竭患者的疗效显著,而且能显著降低BNP、ET、β-内啡肽水平等神经内分泌因子的水平。

【关键词】 托伐普坦 老年 充血性心力衰竭 心功能 神经内分泌因子

doi: 10.3969/j.issn.1672-2671.2020.05.021

充血性心力衰竭(Congestive heart failure, CHF)是心内科常见的临床综合征,也是心血管疾病最终的表现,约50%的充血性心力衰竭患者出院后3~6个月内会再入院治疗^[1]。我国步入老龄社会后,老年充血性心力衰竭的发生率明显升高,已成为老年人的主要死亡原因^[2]。呋塞米是临床治疗充血性心力衰竭的常用药物,但疗效并不十分理想,而且不良反应较多,易出现耐药。已有研究证实,充血性心力衰竭的发生和进展与诸多因素相关,其中神经内分泌因子水平起着至关重要的作用^[3]。托伐普坦是一种新型利尿剂,不仅治疗充血性心力衰竭的疗效较好,而且不影响血钾和血钠的代谢^[4]。本研究采用托伐普坦治疗老年充血性心力衰竭患者41例,旨在探讨疗效及对脑钠肽(BNP)、内皮素(ET)、β-内啡肽等神经内分泌因子水平的影响。

1. 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年1月至2019年10月河南医学高等专科学校附属医院心内科收治的老年充血性心力衰竭患者82例,均符合中华医学会心血管病学分会制定的《慢性心力衰竭诊断治疗指南》中的诊断标准^[5]。采用随机数字表法分为对照组和观察组,对照组41例,其中男性23例,女性18例,年龄61~75岁,平均(67.38±4.62)岁,病程3~15年,平均(10.14±1.27)年,心功能分级:Ⅲ级27例,Ⅳ级14例;观察组41例,男性25例,女性16例,年龄61~76岁,平均(67.42±4.59)岁,病程3~14年,平均(10.11±1.24)年,心功能分级:Ⅲ级25例,Ⅳ级16例。两组患者一般临床资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经院伦理委员会批准,所有患者均知情并自愿参加,并签署知情同意书。

1.2 方法 两组患者均给予充血性心力衰竭的常规治疗,在

此基础上对照组患者静注呋塞米(海南皇隆制药股份有限公司生产,批号:20171203,20190224),20mg/次,每天1次;观察组患者口服托伐普坦片(浙江大冢制药有限公司生产,批号:20171124,20190118),15mg/次,每天1次。两组疗程均为2周。

1.3 观察指标及疗效评价标准

1.3.1 心功能:治疗前后分别采用PHILIPS公司生产的EPIQ 7C型彩色多普勒显像仪行心脏超声检查,检测指标包括左室射血分数(LVEF)、左室收缩末期径(LVESD)、左室舒张末期径(LVEDD)。

1.3.2 神经内分泌因子:抽取清晨空腹静脉血5ml,离心(3000r/min)10分钟,取血浆置于-80℃的冰箱内待检。采用ELISA法检测BNP、ET,采用放射免疫法检测β-内啡肽,试剂盒由南京建成生物工程研究所提供,严格遵照说明书操作。

1.3.3 不良反应:治疗期间监测血钾、血钠,监测心电图记录心律失常情况,观察记录有无胃肠不适等。

1.3.4 临床疗效:①显效:临床症状消失,心功能等级改善>2级;②有效:临床症状减轻,心功能等级改善>1级;③无效:未达到以上标准^[6]。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件处理数据,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,两组计量资料比较采用独立样本t检验。计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2. 结果

2.1 两组患者治疗前后的心功能指标比较 治疗前,两组患者心功能指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,

作者简介:岳威位(1985~),主治医师,硕士研究生学历,研究方向:心脏电生理与心力衰竭。

两组患者的 LVEF 较治疗前明显升高, LVESD 和 LVEDD 明显降低 ($P < 0.05$); 观察组各项指标改善情况明显优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者治疗前后的心功能指标比较

组别	时间	LVEF(%)	LVESD(mm)	LVEDD(mm)
对照组($n=41$)	治疗前	33.61 ± 5.92	50.41 ± 6.74	61.01 ± 6.32
	治疗后	40.95 ± 3.84*	45.83 ± 4.51*	57.35 ± 5.64*
观察组($n=41$)	治疗前	33.59 ± 5.94	50.62 ± 6.79	60.93 ± 6.41
	治疗后	45.18 ± 3.12*#	41.07 ± 3.42*#	52.11 ± 5.37*#

注: * 与治疗前比较差异有统计学意义, $P < 0.05$; # 与对照组治疗后比较差异有统计学意义, $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者的临床疗效比较 观察组的总有效率为 92.68%, 明显高于对照组的 78.05% 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者的临床疗效比较 单位: 例(%)

组别	总例数	显效	有效	无效	总有效率
对照组	41	18	14	9	32(78.05)
观察组	41	23	15	3	38(92.68)
χ^2					4.027
P					0.026

2.3 两组治疗前后的 BNP、ET、 β -内啡肽水平比较 治疗前, 两组患者的 BNP、ET、 β -内啡肽水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者的 BNP、ET、 β -内啡肽水平均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 而观察组降低幅度明显优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组治疗前后的 BNP、ET、 β -内啡肽水平比较

组别	时间	BNP	ET	β -内啡肽
对照组($n=41$)	治疗前	841.62 ± 37.08	78.81 ± 8.57	148.73 ± 8.37
	治疗后	624.53 ± 26.15*	64.31 ± 5.26*	137.62 ± 7.94*
观察组($n=41$)	治疗前	843.64 ± 37.49	78.36 ± 8.41	148.43 ± 8.29
	治疗后	446.27 ± 18.04*#	44.08 ± 4.92*#	121.52 ± 9.05*#

注: * 与治疗前比较差异有统计学意义, $P < 0.05$; # 与对照组治疗后比较差异有统计学意义, $P < 0.05$ 。

2.4 不良反应 观察组 2 例患者出现不良反应, 高钠血症和胃肠道不适各 1 例, 不良反应发生率为 4.88% (2/41); 对照组 4 例患者出现不良反应, 心律失常和胃肠道不适各 2 例, 不良反应发生率为 9.76% (4/41)。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.692, P = 0.845$)。

3. 讨论

老年充血性心力衰竭患者绝大多数伴有基础疾病, 而且

存在多器官功能衰退, 心脏的泵血能力也部分丧失, 给临床诊治增加了难度; 给予利尿药物治疗能有效改善水钠潴留, 维持病情稳定, 但治疗过程中易产生利尿剂抵抗, 另外长期使用利尿剂治疗会导致电解质紊乱^[7]。因此, 合理选择利尿药物治疗老年充血性心力衰竭对保障患者安全十分重要。

托伐普坦是一种选择性血管升压素 V2 受体拮抗剂, 能抑制集合管重吸收水, 明显增加患者的尿量, 降低心脏前负荷及心肌耗氧量, 有助于改善心功能。另外托伐普坦对血钾与血钠代谢的影响相对较小, 能避免发生电解质紊乱^[8]。刘刚等^[7]研究表明, 托伐普坦能明显提高肾脏对利尿剂的反应, 减少利尿剂抵抗, 治疗充血性心力衰竭的效果显著。本研究结果显示, 观察组患者治疗 2 周后, LVEF 较对照组明显升高, LVESD 和 LVEDD 明显低于对照组, 观察组的总有效率为 92.68%, 明显高于对照组的 78.05%, 进一步证实托伐普坦治疗充血性心力衰竭的疗效明显优于呋塞米, 能显著改善患者的心功能指标, 与文献报道相符^[9,10]。

研究表明, 充血性心力衰竭患者存在神经激素调节异常, 主要机制为 LVEF 降低及室壁顺应性提高, 促进了神经内分泌因子的激活, 激活的神经内分泌因子可对心力衰竭发挥代偿作用, 同时还可抑制心功能, 造成心室重构, 加重病情^[4]。呋塞米在利尿的同时促进神经内分泌因子合成, 而托伐普坦具有抑制神经内分泌因子合成的作用^[10]。本研究结果显示, 治疗 2 周后观察组的 BNP、ET、 β -内啡肽水平明显低于对照组, 说明托伐普坦能显著降低神经内分泌因子水平, 与文献报道相符^[3,9]。本研究观察组的不良反应发生率为 4.88% (2/41), 低于对照组的 9.76% (4/41), 但组间比较差异无统计学意义, 说明采用托伐普坦治疗老年充血性心力衰竭患者不增加不良反应, 安全性较好。

综上所述, 采用托伐普坦治疗老年充血性心力衰竭能有效改善心功能, 降低神经内分泌因子水平, 而且不良反应少, 可用于充血性心力衰竭患者的治疗。

参 考 文 献

- 石爽. 南阳市宛城区 2015—2017 年老年慢性心衰患者再入院影响因素分析[J]. 中国老年保健医学, 2019, 17(1): 95-97.
- 邢作英. 慢性心力衰竭流行病学研究现状及其病因[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26(10): 937-938.
- 黄琨, 马威, 郑川燕, 等. 托伐普坦治疗老年难治性心力衰竭的效果及对神经内分泌因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(5): 1025-1028.
- 胡武明, 施振华, 叶士勇, 等. 托伐普坦片治疗心力衰竭伴收缩功能障碍的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(7): 617-619.
- 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(12): 1076-1095.
- Collins S, Storrow AB, Albert NM, et al. Early management of patients with acute heart failure: state of the art and future directions. A consensus document from the society for academic emergency medicine/heart

- failure society of America acute heart failure working group [J]. J Cardiac Fail 2015 21(1): 27-43.
- 7 刘刚,毛敏,张帆,等.托伐普坦治疗利尿剂抵抗心力衰竭患者的临床研究[J].中国药房,2017,28(29):4093-4095.
- 8 赵瑾,冯宪真,冯丽丽,等.托伐普坦在重症心力衰竭合并低钠血症患者中的应用效果分析[J].中国循证心血管医学杂志,2016,8(8):1008-1010.
- 9 劳荣海.托伐普坦对慢性充血性心力衰竭患者心功能及神经内分泌因子的影响[J].吉林医学,2018,39(7):1265-1267.
- 10 张小兰,贺新荣,李文波.托伐普坦对老年心力衰竭患者心功能和神经内分泌因子的影响[J].中华老年多器官疾病杂志,2019,18(12):918-922.

收稿日期:2020-8-2

(上接第 64 页)

2.3 两组患者不良反应发生率对比 研究组不良反应发生率为 7.69% 对照组不良反应发生率为 2.56% 组间比较无统计学意义($P > 0.05$) 见表 4。

表 4 不良反应发生率比较结果 单位:例(%)

组别	总例数	恶心呕吐	体重增加	低血糖	发生率
对照组	39	1(2.56)	0(0)	0(0)	1(2.56)
研究组	39	1(2.56)	1(2.56)	1(2.56)	3(7.69)
χ^2					0.264
P					0.608

3. 讨论

2 型糖尿病对老年患者身体健康和生活均造成极大影响^[4]。如果患者长期处于高糖状态,会损害心、肾等组织器官,因此早期治疗非常重要。控制患者血糖水平是 2 型糖尿病治疗的关键,通过有效控制血糖水平可以延缓并发症发展,对预后改善起到重要作用^[5]。目前,若经过 6 个月口服降糖药物治疗,同时采取积极的生活干预,患者血糖水平控制仍不理想,则建议应用胰岛素治疗,以改善患者胰岛功能,达到降糖目的。

地特胰岛素为胰岛素类似物,具有作用平缓、持续时间长等特点,其作用机制是通过与脂肪细胞、肌肉细胞上的胰岛素受体结合,从而加快细胞对葡萄糖吸收,并抑制肝脏葡萄糖输出,从而达到降糖目的。二甲双胍为临床常用的降糖药物之一,其主要机制是减少肝糖输出,改善胰岛素抵抗和减少小肠内葡萄糖吸收以达到降糖目的^[6]。近年研究发现二甲双胍还可进一步降低 HbA1c 水平,减少胰岛素用量、体质量以及低血糖风险^[7],且二甲双胍在血浆中不会蓄积,安全性较高。地特胰岛素治疗 2 型糖尿病的优势在于更贴近生理治疗,可以模拟生理状态下正常人胰岛代谢过程,能减少低血糖等不良反应的发生,可最大程度将血糖控制在正常水平。

本文研究结果显示,治疗后两组患者血糖、血脂水平均降低,且研究组患者 FPG、2hPG、TC、TG、LDL-c、HbA1c 改善效果优于对照组($P < 0.05$),说明两种控制血糖治疗方案均可以使患者的血糖、血脂得到改善,不同在于联合应用门冬胰岛素

素早、晚餐前皮下注射后患者血糖、血脂水平改善更明显,其原因是门冬胰岛素是速效型胰岛素,起效时间 15~60 分钟,峰值时间在 2~4 小时,作用程度强,快速降低患者血糖水平,能明显看到血糖波动^[8]。此外,门冬胰岛素分子量重塑技术可以延迟胰岛素皮下吸收时间,能使其稳定释放,有效防止了作用高峰,降低了低血糖发生风险性^[4]。地特胰岛素起效时间比门冬胰岛素慢 3~4 小时,峰值时间是 3~14 小时,作用持续时间长达 24 小时,与门冬胰岛素联合应用后,患者血糖水平改善明显,整体效果更理想。本文结果显示,研究组有体重增加、恶心呕吐、低血糖等不良反应,但症状较轻。此外,门冬胰岛素价格也相对昂贵,治疗费用相应增加,对于家庭经济差的患者存在一定局限性,因此在临床治疗中可以结合患者自身病情、家庭状况等,选取合理的治疗方案。本次研究不足之处在于研究时间短、样本量稍不足,在今后的研究中可以进一步增长研究时间、扩大样本量,深入对患者胰岛功能相关指标进行研究,以丰富医学理论研究。

参 考 文 献

- 李炼.老年 2 型糖尿病慢性并发症的临床研究[J].中国老年学杂志,2019,39(18):4619-4622.
- 徐鑫.地特胰岛素联合二甲双胍对老年新发 2 型糖尿病的治疗效果分析[J].河北医学,2018,24(10):1684-1688.
- 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J].中华糖尿病杂志,2014,6(7):447-498.
- 张迪,王英杰.地特胰岛素联合二甲双胍及门冬胰岛素治疗 2 型糖尿病临床观察[J].中国药业,2019,28(12):79-81.
- 蒙光义,庞家莲,王冬晓,等.地特胰岛素联合门冬胰岛素治疗 2 型糖尿病临床疗效评估[J].海南医学,2014,25(12):1730-1732,1733.
- 王艳妮,段建芳,彭燕,等.老年 2 型糖尿病患者应用二甲双胍的疗效及安全性分析[J].中华老年多器官疾病杂志,2018,17(1):16-20.
- 刘文,章尹岗.二甲双胍联合胰岛素治疗老年糖尿病的临床疗效及预后分析[J].国际老年医学杂志,2019,40(5):279-281.
- 朱伟宏,袁月星.地特胰岛素治疗老年 2 型糖尿病疗效和安全性[J].中国循证心血管医学杂志,2016,8(7):840-842.

收稿日期:2020-8-7