

【临床评价】

托伐普坦联合多巴胺和呋塞米对顽固性心力衰竭患者心功能及各实验室指标的影响

王 京¹, 高 燕¹, 张 隽^{2*}

1. 延安大学附属医院 心内科, 陕西 延安 716000

2. 中国人民解放军空军第九八六医院南区 干一科, 陕西 西安 710054

摘要: **目的** 探讨托伐普坦片联合盐酸多巴胺注射液和呋塞米注射液对顽固性心力衰竭患者心功能及各实验室指标的影响。**方法** 选取延安大学附属医院2015年11月—2018年11月100例顽固性心力衰竭患者的临床资料进行回顾性研究, 根据就诊顺序将受试者分为对照组(50例)和观察组(50例)。对照组患者将20 mg 盐酸多巴胺注射液加入到生理盐水35 mL 中静脉泵入, 滴速2 mL/h, 1次/d, 7 d为1疗程。同时给予20~60 mL 呋塞米注射液静脉滴注, 连续治疗3 d。观察组患者在对照组的基础上口服托伐普坦片治疗, 1片/次, 1次/d。连续治疗7 d。比较两组患者的治疗总有效率、治疗前后各心功能指标、各血流动力学指标及N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)水平变化, 以及用药安全性。**结果** 治疗后, 观察组治疗总有效率为94.00%, 对照组治疗总有效率为74.00%, 两组比较存在统计学差异($P<0.05$)。治疗后, 两组患者左室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张末期内径(LVEDD)较治疗前显著降低, 左心射血分数(LVEF)及6 min步行距离较治疗前均显著升高($P<0.05$); 且观察组以上指标均显著优于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组患者每搏指数(SI)、速度指数(VI)、收缩压(SBP)、心率(HR)、血钠(Na^+)、预射血期(PEP)、心脏指数(CI)、收缩时间比率(STR)、心输出量(CO)、每搏输出量(SV)及NT-proBNP水平较治疗前均显著改善($P<0.05$), 且观察组血流动力学指标变化及NT-proBNP水平显著优于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。**结论** 托伐普坦片联合盐酸多巴胺注射液和呋塞米注射液可有效改善患者的心功能、各血流动力学指标及NT-proBNP水平, 疗效安全显著, 值得在顽固性心力衰竭治疗中应用推广。

关键词: 托伐普坦片; 盐酸多巴胺注射液; 呋塞米注射液; 顽固性心力衰竭; 心功能; 血流动力学; N末端B型利钠肽原
中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)01-0091-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.01.016

Effect of tolvaptan combined with dopamine and furosemide on cardiac function and laboratory parameters in patients with refractory heart failure

WANG Jing¹, GAO Yan¹, ZHANG Jun²

1. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, China

2. The First Division of the Southern District of the 986 Hospital of the Chinese People's Liberation Army Air Force, Xi'an 710054, China

Abstract: Objective To explore effect of Tolvaptan Tablets combined with Dopamine Hydrochloride Injection and Furosemide Injection on cardiac function and laboratory parameters in patients with refractory heart failure. **Methods** A total of 100 patients with refractory heart failure were selected as clinical information and conducted retrospective study from November 2015 to November 2018. According to the order of visits, subjects were divided into control group (50 cases) and observation group (50 cases). Patients in the control group pumped Dopamine Hydrochloride Injection, 20 mg was added to 35 mL normal saline at a drip rate of 2 mL/h, once daily, for a course of 7 d. At the same time, 20 — 60 mL Furosemide Injection was given intravenously for 3 d.

收稿日期: 2019-03-18

基金项目: 陕西省卫生厅项目(SX13004023)

第一作者: 王 京(1982—),男,陕西延安人,硕士研究生,副主任医师,研究方向为顽固性心力衰竭及冠心病介入治疗。E-mail:wj13399118@163.com

*通信作者: 张 隽(1971—),女,陕西潼关人,本科,主治医师,研究方向为老年心血管内科。E-mail:378072430@qq.com

Patients in the observation group were treated with Tolvaptan Tablets orally on the basis of the control group, 1 tablet/time, once daily, and continuous treatment for 7 d. Total effective rate of treatment, cardiac function indicators before and after treatment, changes in hemodynamic parameters and NT-proBNP levels, and medication safety in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate was 94.00% in the observation group, and 74.00% in the control group, and there was a statistical difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the LVESD and LVEDD levels in two groups were significantly decreased, but the LVEF and 6 min walking distance were increased ($P < 0.05$), and the cardiac function indexes in the observation group was significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of SI, VI, SBP, HR, serum Na^+ , PEP, CI, STR, CO, SV, and NT-proBNP in two groups were significantly improved than those before treatment ($P < 0.05$), and the hemodynamic parameters and NT-proBNP levels in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between two groups.

Key words: Tolvaptan Tablets; Dopamine Hydrochloride Injection; Furosemide Injection; refractory heart failure; cardiac function; hemodynamics; NT-proBNP

顽固性心力衰竭是慢性心力衰竭的终末阶段,也是导致患者死亡的主要原因,近年来随着我国人口老龄化的加剧,因冠心病、高血压等慢性疾病所致的心力衰竭的发病率也随之增多,严重影响患者的健康^[1]。针对心力衰竭临床上常采用利尿剂、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、血管紧张素酶受体拮抗剂等药物进行治疗,尽管有效降低了病死率,但部分患者仍因治疗效果不理想而进展为顽固性心力衰竭,进而增加治疗难度,导致不良预后^[2]。多巴胺能够增加机体去甲肾上腺素的释放,提高心肌收缩力,改善心脏阶段性的室壁运动,增强心输出量,还有利尿作用,是治疗心脏衰竭的一线药物。呋塞米属于强效利尿剂,能够降低血容量,从而达到减轻心室前负荷,二者均为临床上常用的利尿剂,临床上常联合应用治疗顽固性心力衰竭,但临床实践证实,多数老年患者因增龄性功能减退,长期用药为改善心功能常需增加剂量,进而可能导致肾功能恶化,延长治疗周期,降低生存率^[3]。托伐普坦是一种新型的利尿剂,有研究表明,在心力衰竭治疗中具有缓解利尿剂抵抗、改善近期预后的效果^[4]。本研究选取延安大学附属医院治疗的100例顽固性心力衰竭患者的临床资料进行回顾性研究,探讨托伐普坦片联合盐酸多巴胺注射液和呋塞米注射液对顽固性心力衰竭患者心功能及各实验室指标的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

对延安大学附属医院2015年11月—2018年11月100例顽固性心力衰竭患者的临床资料进行回顾性研究(样本量计算方法采用预实验法)。100例患者中男55例,女45例;年龄59~82岁,平均年龄 (70.25 ± 4.24) 岁;冠心病44例,扩张性心肌病15

例,高血压性心脏病41例;NYHA分级:III级45例,IV级55例。纳入标准:所有患者均符合《中国心力衰竭诊断与治疗指南2018》中顽固性心力衰竭的诊断标准^[5],NYHA分级在III~IV级,左室射血分数(LVEF)在40%以内,血钠浓度在135 mmol/L以内。排除标准:排除严重的靶器官功能障碍、肺动脉高压症、急性心肌梗死、过度肥胖、严重的心脏瓣膜病、脑血管疾病、心脏手术史、相关药物过敏史、甲亢、低容量性低钠血症及临床资料不全者。根据就诊顺序将受试者进行分组,其中对照组50例患者中男性28例,女性22例;年龄60~82岁,平均年龄 (70.32 ± 4.32) 岁,冠心病21例,扩张型心肌病7例,高血压性心脏病22例,NYHA分级标准:III级22例,IV级28例;观察组中男性27例,女性23例;年龄59~80岁,平均年龄 (69.75 ± 4.33) 岁,冠心病23例,扩张型心肌病8例,高血压性心脏病19例,NYHA分级标准:III级23例,IV级27例。两组患者的基本资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 方法

所有患者入院后均给予支持治疗,对照组患者在此基础上将20 mg盐酸多巴胺注射液(武汉久安药业有限公司,国药准字H42020915,规格2 mL:20 mg,批号20150721、20161023、20170322)加入到生理盐水35 mL中静脉泵入,滴速2 mL/h,1次/d,7 d为1个疗程。同时给予20~60 mL呋塞米注射液(山东方明药业集团股份有限公司,国药准字H37021056,规格2 mL:20 mg,批号20151014、20160917、20170422)静脉滴注,连续治疗3 d。观察组患者在对照组的基础上口服托伐普坦片(浙江大冢制药有限公司,国药准字H20110115,规格15 mg/片,批号20150805、20160415、20171012)治疗,1片/次,1次/d。连续治疗7 d。

1.3 观察指标

1.3.1 心功能指标水平 比较两组患者治疗前后的左室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左心射血分数(LVEF)及6 min步行距离。

1.3.2 血流动力学指标及N末端B型利钠肽原(NT-proBNP) 治疗前后采用FMS动力学监测仪(购自拜安吉科技有限公司)监测两组每搏指数(SI)、速度指数(VI)、收缩压(SBP)、心率(HR)、血钠(Na^+)、预射血期(PEP)、心脏指数(CI)、收缩时间比率(STR)、心输出量(CO)、每搏输出量(SV)等血流动力学指标变化,并于治疗前后取患者的外周静脉血3 mL,加入EDTA抗凝管中采用ELISA法测定血浆中N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)水平。

1.3.3 不良反应 比较两组患者的用药安全性。

1.4 疗效评价标准

显效:治疗2 d内患者的临床症状消失,心功能改善2级以上;有效:治疗2~3 d患者的临床症状好转,心功能改善1~2级;无效:治疗5 d后患者的临床症状心功能均无改善或加重^[6]。

总有效率=(显效+有效)/本组例数

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义

义,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用百分数表示,组间比较行 t 检验及 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗总有效率比较

治疗后,观察组治疗总有效率为94.00%,对照组治疗总有效率为74.00%, ($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组心功能指标变化比较

治疗后,两组的LVESD、LVEDD均显著降低,且LVEF及6 min步行距离显著升高($P < 0.05$);且观察组以上指标显著优于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组血流动力学指标及NT-proBNP水平变化

治疗后,两组患者的SI、VI、血 Na^+ 、SBP、HR、PEP、CI、STR、CO、SV等血流动力学指标变化及NT-proBNP水平较治疗前均显著改善($P < 0.05$),且观察组显著优于对照组($P < 0.05$),见表3。

表1 两组治疗总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rate between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	25	12	13	74.00
观察	50	31	16	3	94.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 治疗前后两组心功能指标变化($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on cardiac function between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	LVEF/%	LVESD/mm	LVEDD/mm	6 min 步行距离/m
对照	50	治疗前	45.22±5.92	49.88±8.23	31.54±10.31	275.98±51.32
		治疗后	59.16±4.17*	40.75±7.41*	27.72±9.33*	329.54±60.34*
观察	50	治疗前	46.23±5.87	49.91±8.14	31.79±10.23	276.45±50.65
		治疗后	70.45±4.67**	35.82±6.32**	22.43±9.18**	380.59±61.52**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 治疗前后各血流动力学指标及NT-proBNP水平变化($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on hemodynamic parameters and NT-proBNP levels before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SI/($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$)	VI/($\text{m} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$)	SBP/mmHg	HR/(次· min^{-1})	血 Na^+ /($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	PEP/ms
对照	50	治疗前	32.87±9.98	40.08±15.24	127.48±19.35	128.04±15.36	130.74±2.56	108.57±9.98
		治疗后	35.42±9.75*	44.03±16.25*	115.16±14.32*	85.64±10.26*	135.24±2.77*	103.65±15.73*
观察	50	治疗前	33.02±10.35	40.12±14.56	127.56±20.11	127.26±15.42	130.62±2.43	109.03±19.98
		治疗后	40.68±10.43**	49.31±14.52**	120.36±16.56**	73.44±10.22**	140.85±2.82**	98.02±15.27**
组别	n/例	观察时间	CI/($\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$)	STR	CO/($\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$)	SV/mL	NT-proBNP/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	
对照	50	治疗前	1.76±0.31	0.52±0.07	2.83±0.53	49.12±8.75	2 631.24±78.22	
		治疗后	2.09±0.29*	0.33±0.05*	4.02±0.58*	56.73±10.42*	1 474.54±54.43*	
观察	50	治疗前	1.71±0.25	0.53±0.09	2.79±0.82	49.35±8.54	2 563.36±87.38	
		治疗后	2.48±0.29**	0.38±0.04**	4.82±0.88**	65.24±10.87**	1 025.28±53.37**	

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$; 1 mmHg=0.133 kPa

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment; 1 mmHg=0.133 kPa

2.4 用药安全性

观察组出现低血压1例,低钾血症1例,恶心呕吐1例,不良反应发生率为6.00%;对照组低钾血症1例,恶心呕吐2例,头痛1例,不良反应发生率为8.00%,两组比较差异无统计学意义。

3 讨论

顽固性心力衰竭多为老年患者,常合并多种慢性疾病,神经反射调节功能减弱、代谢减慢、血流动力学不稳定,因此在治疗期间不仅要控制心衰症状,还需关注循环容量,尽可能避免药物不良反应^[7]。针对顽固性心力衰竭临床上主要通过利尿药物来改善心衰症状,其作用机制为促进肾对溶质和水的重吸收,进而遏制心力衰竭时水钠潴留,减少静脉回流,降低心室充盈压来改善患者的心功能^[8]。

多巴胺和呋塞米均是临床利尿药物的代表,其中多巴胺可有效扩张冠状动脉,稳定血压,增强心肌收缩力,释放交感神经末梢去甲肾上腺素。呋塞米主要作用于髓袢升支粗段,可有效降低血容量,减轻心室前负荷^[9]。两者作用机制不受肾小球滤过率的影响,在缓解心力衰竭症状及体征方面具有显著优势,但临床实践证实,在慢性心力衰竭患者治疗中,大量袢利尿类药物通过减少肾血流量,导致肾远曲小管细胞代偿性肥大,促进肾脏重吸收,抑制交感神经系统及致密斑增强肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性来促进醛固酮分泌,从而进一步导致肾功能损害及诱发低钠血症,延长治疗周期,增加病死率^[10-11]。托伐普坦属于选择性的血管加压素V2受体拮抗剂,其作用机制为通过结合血管加压素V2受体来促进尿液排泄及自由水的清除,进而降低尿液渗透压,提高血钠浓度,纠正水、电解质紊乱^[12]。其作用机制不同于袢利尿剂,不改变神经内分泌类物质升压素、去甲肾上腺素、心房钠肽浓度,不激活血管紧张素-醛固酮系统活性,与多巴胺和呋塞米联合应用可迅速增加尿量,减轻体质量及增加血钠,协同性的改善心衰症状,且不加重肾损害,有利于控制病情发展,改善预后^[13-14]。

本研究结果表明,观察组治疗总有效率显著高于对照组,治疗后两组患者各心功能指标较治疗前均明显改善,且观察组显著优于对照组,提示托伐普坦联合多巴胺和呋塞米可充分发挥各自优势,弥补彼此的不足,协同性的改善患者的心衰症状及心功能。结果还表明,治疗后观察组患者各血流动力学指标及NT-proBNP水平较治疗前均显著改善,且

观察组优于对照组,提示托伐普坦联合多巴胺和呋塞米可有效纠正血流动力学紊乱,充分发挥托伐普坦排水保钠的药理作用。另外,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。提示托伐普坦安全性高,且有助于提高治疗效果,具有较高的应用价值。

综上所述,托伐普坦联合多巴胺和呋塞米可有效改善患者的心功能、各血流动力学指标及NT-proBNP水平,疗效安全显著,值得在顽固性心力衰竭治疗中应用推广。

参考文献

- [1] 刘陶萍,唐逸,唐国传. 顽固性心力衰竭的治疗进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(1): 4-6.
- [2] 汪亚芸,陈曼华. 新活素对老年顽固性心力衰竭患者无创血流动力学参数的影响[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(4): 406-408.
- [3] 刘兵华. 硝普钠联合多巴胺和呋塞米治疗顽固性心力衰竭患者的临床效果[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018 (26): 209-211.
- [4] 薛玲,吴伟利,刘君,等. 托伐普坦联合重组人脑利钠肽治疗顽固性心力衰竭的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(3): 502-506.
- [5] 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.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 77-82.
- [7] 侯相慧. 左西孟旦治疗顽固性心力衰竭的临床疗效观察[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(10): 117-118.
- [8] 尹昭,皮延生. 利尿药在治疗心衰中的临床运用[J]. 医学信息, 2014(9): 558-558.
- [9] 刘慧芳. 持续静脉泵入呋塞米治疗顽固性心力衰竭的疗效观察[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(S1): 72-73.
- [10] 张克良,孟令民,刘大成,等. 多巴胺、多巴酚丁胺、门冬氨酸钾镁、呋塞米合用治疗顽固性心力衰竭临床观察[J]. 蚌埠医学院学报, 2014, 39(10): 1383-1385.
- [11] 付传娣,阮海燕. 硝普钠与多巴胺和呋塞米合用治疗顽固性心衰疗效观察[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35 (S1): 81-82.
- [12] 王晓琳,周元丽,孙伟,等. 托伐普坦联合左西孟旦治疗顽固性心力衰竭的疗效观察[J]. 中国药房, 2016, 27 (8): 1074-1077.
- [13] 边瓿,马宁,乔锐,等. 托伐普坦联合呋塞米治疗急性心力衰竭超高龄患者近期疗效评价[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(9): 683-687.
- [14] 刘斌. 新活素、左西孟旦和托伐普坦联合应用治疗顽固性心力衰竭疗效观察[J]. 国际心血管病杂志, 2015, 42(6): 431-432.