

托伐普坦联合桂哌齐特治疗急性心力衰竭的临床研究

赵会珍

天津市泰达医院 内科, 天津 300457

摘要: **目的** 探讨托伐普坦片联合马来酸桂哌齐特注射液治疗急性心力衰竭的临床疗效。**方法** 选取2015年4月—2017年4月天津市泰达医院收治的急性心力衰竭患者86例为研究对象,所有患者在随机分组原则下分为对照组和治疗组,每组各43例。对照组静脉滴注马来酸桂哌齐特注射液,40 mL加入到生理盐水500 mL中,1次/d。治疗组在对照组基础上口服托伐普坦片,1片/次,1次/d。两组患者均连续治疗15 d。观察两组的临床疗效,比较两组的心功能、肾功能和心衰指标。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为76.74%、95.35%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期径(LVEDD)、肾小球滤过率(GFR)和尿量均显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组N端前脑钠肽(NT-proBNP)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)和心肌肌钙蛋白(cTnI)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 托伐普坦片联合马来酸桂哌齐特注射液治疗急性心力衰竭具有较好的临床疗效,可改善心功能和肾功能,调节NT-proBNP、CK-MB和cTnI水平,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 托伐普坦片; 马来酸桂哌齐特注射液; 急性心力衰竭; 心功能; 肾功能; 心衰指标

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)02-0269-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.02.013

Clinical study on tolvaptan combined with cinpezide in treatment of acute heart failure

ZHAO Hui-zhen

Department of Internal Medicine, Tianjin TEDA Hospital, Tianjin 300459, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Tolvaptan Tablets combined with Cinpezide Maleate Injection in treatment of acute heart failure. **Methods** Patients (86 cases) with acute heart failure in Tianjin TEDA Hospital from April 2014 to April 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 43 cases. Patients in the control group were iv administered with Cinpezide Maleate Injection, 40 mL added into normal saline 500 mL, once daily. Patients in the treatment group were po administered with Tolvaptan Tablets on the basis of the control group, 1 tablet/time, once daily. Patients in two groups were treated for 15 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and cardiac function, renal function, and heart failure indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 76.74% and 95.35%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, LVEF, LVEDD, GFR, urine volume in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of NT-proBNP, CK-MB, and cTnI in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Tolvaptan Tablets combined with Cinpezide Maleate Injection has clinical curative effect in treatment of acute heart failure, can improve cardiac function and renal function, regulate the levels of NT-proBNP, CK-MB, and cTnI, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Tolvaptan Tablets; Cinpezide Maleate Injection; acute heart failure; cardiac function; renal function; heart failure index

收稿日期: 2017-09-28

作者简介: 赵会珍(1971—),女,河北定州人,副主任医师,本科,主要从事心力衰竭,心律失常方面的研究。

Tel: 18812681386 E-mail: lavenderzhz@163.com

心力衰竭是心血管内科常见的疾病之一, 随着我国老龄化进程的加快, 其发病率越来越高, 逐渐成为老年人死亡的主要原因之一^[1]。几乎所有的心血管疾病最终都会引起心力衰竭的发生, 临床上认为该病发生、发展与感染、严重心律失常、心脏负荷过大、不适当的活动以及情绪等因素均有关^[2]。急性心力衰竭若不及时进行治疗, 轻则伤残, 重则丧命, 因此对患者存在巨大的危害^[3]。桂哌齐特是一种钙离子通道阻滞剂, 具有扩张血管、增加血流量以、降低血液黏稠度的作用, 临床上常用于心血管系统疾病的治疗, 对急性心力衰竭患者具有很好的治疗作用^[4]。托伐普坦是一种新型利尿药, 具有利尿保钠的作用, 对急性心力衰竭患者具有一定的辅助治疗作用^[5]。本研究选取天津市泰达医院 86 例急性心力衰竭患者作为研究对象, 采用托伐普坦片联合马来酸桂哌齐特注射液进行治疗, 为以后临床治疗急性心力衰竭患者提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 4 月—2017 年 4 月天津市泰达医院收治的急性心力衰竭患者 86 例为研究对象。其中男 51 例, 女 35 例; 年龄 63~79 岁, 平均 (68.34 ± 10.22) 岁; 其中美国纽约心脏病学会 (NYHA) 心功能分级 III 级患者 38 例, IV 级患者 48 例。

纳入标准: (1) 所有入选患者均符合中华医学会心血管病学分会制订的《中国急性心力衰竭诊断和治疗指南 2014》中对急性心力衰竭的诊断标准^[6]; (2) 患者年龄 60~80 岁; (3) 患者及其家属均知情同意并自愿签署知情同意书。

排除标准: (1) 患者甲状腺疾病未得以控制; (2) 患者合并有严重的肝肾功能不全; (3) 正在使用茶碱或皮质激素类药物; (4) 患者及其家属不配合临床研究。

1.2 分组和治疗方法

所有患者在随机分组原则下分为对照组和治疗组, 每组各 43 例。对照组男 25 例, 女 18 例; 年龄 63~77 岁, 平均 (68.16 ± 10.28) 岁; 其中 NYHA 心功能分级 III 级 20 例, IV 级 23 例。治疗组男 26 例, 女 17 例; 年龄 65~79 岁, 平均 (68.61 ± 10.15) 岁; 其中 NYHA 心功能分级 III 级 18 例, IV 级 25 例。两组患者在性别、年龄, NYHA 心功能分级等一般资料方面比较无显著性差异, 具有可比性。

对照组静脉滴注马来酸桂哌齐特注射液 (北京

四环制药有限公司生产, 规格 10 mL : 320 g, 产品批号 150206、160612), 40 mL 加入到生理盐水 500 mL 中, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服托伐普坦片 (浙江大冢制药有限公司生产, 规格 15 mg/片, 产品批号 140609S、160503S), 1 片/次, 1 次/d。两组患者均连续治疗 15 d。

1.3 临床疗效评价标准^[7]

显效: 患者各项临床体征均显著性改善, 同时其 NYHA 心功能分级改善 2 级或以上; 有效: 患者各项临床体征均有所改善, 同时其 NYHA 心功能分级改善 1 级; 无效: 患者各项临床体征无改善或加重, 同时其 NYHA 心功能分级无改善。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

分别于治疗前后采用飞利浦公司 EPIQ7C 彩色多普勒超声仪检测左心室射血分数 (LVEF)、左心室舒张末期内径 (LVEDD) 指标; 采用菊粉清除率法检测肾小球滤过率 (GFR), 根据患者 24 h 内的尿量判断尿量; 分别采用 N 端前脑钠肽 (NT-proBNP) 检测试剂盒 (武汉明德生物科技股份有限公司)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 检测试剂盒 (上海晶都生物技术有限公司) 以及心肌肌钙蛋白 (cTnI) 检测试剂盒 (基蛋生物科技股份有限公司) 检测 NT-proBNP、CK-MB、cTnI 水平, 具体方法为酶联免疫吸附试验进行检测。

1.5 不良反应观察

观察两组患者在治疗期间发生的药物相关不良反应情况。

1.6 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 19.0 统计学软件对相关数据进行分析, 计数资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 18 例, 有效 15 例, 总有效率为 76.74%; 治疗组显效 22 例, 有效 19 例, 总有效率为 95.35%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组心功能和肾功能比较

治疗后, 两组 LVEF、LVEDD、GFR 和尿量均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组心衰指标比较

治疗后, 两组 NT-proBNP、CK-MB 和 cTnI 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义

($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	18	15	10	76.74
治疗	43	22	19	2	95.35*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组心功能和肾功能比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

Table 2 Comparison on cardiac function and renal function between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

组别	观察时间	LVEF/%	LVEDD/mm	GFR/(mL·min ⁻¹)	尿量/(mL·d ⁻¹)
对照	治疗前	45.55 ± 2.11	44.73 ± 5.14	54.07 ± 6.68	1 038.82 ± 157.19
	治疗后	50.39 ± 2.23*	53.19 ± 5.68*	63.49 ± 7.25*	1 573.67 ± 208.31*
治疗	治疗前	45.62 ± 2.07	44.69 ± 5.17	53.96 ± 6.73	1 035.41 ± 158.64
	治疗后	56.73 ± 2.48*▲	59.48 ± 6.64*▲	78.92 ± 8.81*▲	2 149.76 ± 273.64*▲

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 两组心衰指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

Table 3 Comparison on heart failure indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

组别	观察时间	NT-proBNP/(pg·mL ⁻¹)	CK-MB/(ng·mL ⁻¹)	cTnI/(ng·mL ⁻¹)
对照	治疗前	682.59 ± 113.93	41.73 ± 10.28	8.73 ± 1.11
	治疗后	537.34 ± 101.47*	22.49 ± 5.39*	4.33 ± 0.65*
治疗	治疗前	683.12 ± 113.43	41.67 ± 10.34	8.69 ± 1.13
	治疗后	426.83 ± 85.37*▲	10.49 ± 2.68*▲	2.17 ± 0.31*▲

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

2.4 两组不良反应比较

在治疗期间, 对照组发生头痛、头晕 3 例, 腹泻 2 例, 皮疹 2 例、肝功能异常 1 例, 高血糖 1 例, 不良反应发生率为 20.93%; 治疗组发生头痛、头晕 2 例, 腹泻 1 例, 皮疹 1 例、肝功能异常 1 例, 不良反应发生率为 11.63%, 两组不良反应发生率比较无显著差异。

3 讨论

心力衰竭是指各种原因引起心脏泵血功能损伤或者心脏结构异常导致的相关临床体征的综合性疾病, 是多数心血管疾病的最终状态, 因此其死亡率较高, 严重危害患者的生命健康^[8]。心力衰竭患者的临床体征也是诊断该病的重要指标, 左心衰竭往

往表现出呼吸困难, 而右心衰竭则可出现水肿或体循环瘀血等症状^[9]。桂哌齐特是新一代的哌嗪类钙离子通道阻滞剂, 同时又是内源性腺苷的增敏剂, 因此在临床上具有多种药理活性: 通过增加细胞间隙内源性腺苷的浓度来保护心肌细胞; 扩张血管, 增加血流灌注, 同时还降低患者体内的血液黏稠度; 通过增强心肌供养来增强患者的心肌收缩力, 改变急性心力衰竭症状^[10-11]。托伐普坦也是一种新型的利尿剂, 主要是通过抑制非肽类精氨酸升压素受体来增加尿液中的水排量, 同时还可以在不改变尿液渗透压的基础上增加血钠值而不影响血钾值的水平。因此托伐普坦对于心衰患者钠、水潴留具有特定的治疗效果, 而且可以减轻患者体液循环中的

淤血量,可以辅助治疗急性心力衰竭^[12]。

GFR和尿量是显示肾功能状态的指标之一,研究发现GFR与心力衰竭患者的严重程度以及预后情况均有一定的关系,可作为心功能评估的有效指标之一^[13]。本研究中,对照组患者总有效率为76.74%,治疗组患者总有效率却高达95.35%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$);同时治疗后两组患者的LVEF、LVEDD、GFR以及尿量指标均显著改善,且治疗组患者各指标改善得更明显,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。以上数据表明托伐普坦不但能够增加马来酸桂哌齐特单独治疗急性心力衰竭患者的疗效,还能够显著改善患者的心功能、肾功能,这可能与两种药物之间的相互协同,增效减毒有一定的关系。急性心力衰竭患者往往可以造成体内一些活性肽、心肌酶等指标的异常,所以临床上可以根据这些异常指标的水平来评估患者疾病的严重程度。NT-proBNP是一种心室细胞分泌的活性肽,具有扩血管、利尿的生理活性;CK-MB是肌酸激酶同工酶中的一种,急性心力衰竭患者体内CK-MB水平会显著性升高;cTnI在正常人外周血液中的含量极低,但急性心力衰竭发作后,该蛋白由于相对分子质量小会很快释放进入血液;以上指标均可单独作为心肌损伤或者急性心力衰竭的诊断辅助指标,联合使用可显著提升其诊断的准确率^[14]。本研究中治疗后两组NT-proBNP、CK-MB以及cTnI水平均显著性降低,且治疗组患者治疗后各指标改善情况均要明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),这也就说明马来酸桂哌齐特与托伐普坦联合使用可以从分子水平改善急性心力衰竭患者的心脏损伤,为治疗疾病打下了基础。另外,对本研究中,治疗期间出现了一系列的不良反应,包括头痛、头晕,腹泻,皮疹、肝功能异常以及高血糖等,治疗组患者治疗期间的不良反应发生率与对照组患者之间比较无显著差异,这也就说明马来酸桂哌齐特联合托伐普坦治疗急性心力衰竭的安全性较高。

综上所述,托伐普坦片联合马来酸桂哌齐特注

射液治疗急性心力衰竭具有较好的临床疗效,可改善心功能和肾功能,调节NT-proBNP、CK-MB和cTnI水平,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 邢作英,王永霞,朱明军.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.
- [2] 曲凤,田盈.浅述心力衰竭的病因病机[J].河南中医,2014,34(4):629-631.
- [3] 胡博,张婉玉,解玉红,等.急性心力衰竭的危害与治疗[J].首都食品与医药,2015,12(9):60-61.
- [4] 杨建军,谢林爱,王亚妮,等.马来酸桂哌齐特的药理作用及临床应用价值探讨[J].基层医学论坛,2016,20(32):4591-4592.
- [5] 吕超,郭长彬,隋娜,等.抗低钠血症新药托伐普坦的药理学及临床评价[J].中国新药杂志,2010,19(10):819-822.
- [6] 中华医学会心血管病学分会.中国急性心力衰竭诊断和治疗指南2014[J].中华心血管病杂志,2014,42(2):3-10.
- [7] 卢永昕.慢性心力衰竭的临床评估和治疗原则--2005 ACC/AHA慢性急性心力衰竭治疗指南简介[J].临床心血管病杂志,2005,21(11):691-695.
- [8] 徐大立,陶以嘉,范永华,等.心力衰竭研究进展[J].心血管病学进展,2004,25(b12):114-118.
- [9] 司全金,包尔宁.不同年龄患者心力衰竭临床特点分析[J].中国临床保健杂志,2007,10(3):225-227.
- [10] 洪妙.马来酸桂哌齐特的药理作用及临床应用[J].临床医药文献电子杂志,2017,4(15):2968-2969.
- [11] 冯国龙,刘娟,王亚娟.马来酸桂哌齐特的研究进展[J].煤炭与化工,2011,34(8):23-24.
- [12] 齐菲,张士红.选择性AVP受体拮抗剂托伐普坦的药理及应用评价[J].医学与哲学,2016,37(4):63-66.
- [13] 杨志星.红细胞分布宽度、肾小球滤过率与不同心功能分级慢性心力衰竭相关性研究[J].中国临床医生杂志,2017,45(2):42-44.
- [14] 信朝霞,黄燕.cTnI、NT-proBNP及CK-MB联合检测对急性心肌梗死的诊断价值[J].中国实验诊断学,2010,14(6):926-927.