

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

薛玲¹, 吴伟利^{1*}, 刘君², 李政¹, 贾晓倩¹, 潘军¹

1. 河北医科大学第二医院 心血管内科, 河北 石家庄 050000

2. 河北医科大学第一医院 心血管内科, 河北 石家庄 050000

摘要:目的 探讨托伐普坦片联合注射用重组人脑利钠肽治疗顽固性心力衰竭的临床疗效。方法 选取2014年10月—2016年10月河北医科大学第二医院收治的顽固性心力衰竭患者128例,随机分为对照组和治疗组,每组各64例。对照组给予注射用重组人脑利钠肽,静脉推注1.5 μg/kg之后持续泵入7.5 ng/(kg·min),根据血压情况调整剂量,治疗3~5 d。治疗组在对照组基础上口服托伐普坦片,15 mg/次,1次/d,治疗7 d。观察两组的临床疗效,比较两组的临床指标和心功能指标。结果 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为70.3%、87.5%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组每日尿量、6 min步行距离明显增加,血清氮末端脑钠素原(NT-proBNP)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)水平显著下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,治疗组血清钠水平明显升高,对照组血清钠水平降低不明显;治疗后,治疗组血清钠明显升高,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组左心室舒张末直径(LVEDD)显著下降,左心室射血分数(LVEF)显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗组LVEF的升高程度明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 托伐普坦片联合注射用重组人脑利钠肽治疗顽固性心力衰竭具有较好的临床疗效,可改善临床症状和心功能,纠正低钠血症,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 托伐普坦片; 注射用重组人脑利钠肽; 顽固性心力衰竭; 每日尿量; 6 min步行距离; NT-proBNP; 血清钠; 心功能
中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)03-0502-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2018.05.012

Clinical study on tolvaptan combined with recombinant human brain natriuretic peptide in treatment of intractable heart failure

XUE Ling¹, WU Wei-li¹, LIU Jun², LI Zheng¹, JIA Xiao-qian¹, PAN Jun¹

1. Department of Cardiology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

2. Department of Cardiology, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Tolvaptan Tablets combined with Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide for injection in treatment of intractable heart failure. **Methods** Patients (128 cases) with intractable heart failure in the Second Hospital of Hebei Medical University from October 2014 to October 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 64 cases. Patients in the control group were given Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide for injection, continuous pumped into 7.5 ng/(kg·min) after intravenous injection of 1.5 μg/kg, adjusted the dose according to the condition of blood pressure, treated for 3—5 d. Patients in the treatment group were *po* administered with Tolvaptan Tablets on the basis of the control group, 15 mg/time, once daily, treated for 7 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and clinical indexes and cardiac function indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 70.3% and 87.5%, respectively, and there was difference between two groups ($P<0.05$). After treatment, daily urine volume and 6 min walking distance in two groups were significantly increased, but the levels of NT-proBNP and hs-CRP 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 better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P<0.05$). After treatment, serum sodium level in the treatment group was increased, but the level of serum in the control group was not obvious.

收稿日期: 2017-10-09

作者简介: 薛玲(1975—),女,医学博士,副主任医师,研究方向为冠脉介入及心衰救治。Tel: 15803217535 E-mail: cueling887788@163.com

*通信作者 吴伟利 E-mail: wuw66@163.com

After treatment, the serum sodium in the treatment group was significantly increased, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, LVEDD in two groups were significantly decreased, but LVEF in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the LVEF in the treatment group were significantly higher than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Tolvaptan Tablets combined with Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide for injection has clinical curative effect in treatment of intractable heart failure, can improve clinical symptoms and cardiac function, and correct hyponatremia, which has a certain clinical application value.

Key words: Tolvaptan Tablets; Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide for injection; intractable heart failure; daily urine volume; 6 min walking distance; NT-proBNP; serum sodium; cardiac function

慢性心力衰竭是临床极为常见的危重症,是各种心血管疾病的终末阶段,部分慢性心力衰竭患者虽经合理的最佳方法治疗(如传统利尿剂、血管扩张剂、正性肌力药物等),但仍不能改善症状或持续恶化,称为顽固性心力衰竭,预后极差^[1]。重组人脑利钠肽是一种新型控制心力衰竭的药物,可通过扩张血管、利钠利尿作用改善心衰症状,已经为临床实践验证^[2]。但是重组人脑利钠肽的利尿作用以及联合其他种类的利尿药物经常发生低钠血症。托伐普坦为选择性抗利尿激素受体拮抗剂,可阻止尿液中抗利尿激素的分泌,使血液内多余的水分通过尿液排出体外,不增加钠的排出^[3]。因此本研究选取2014年10月—2016年10月河北医科大学第二医院收治的128例顽固性心力衰竭患者,采用托伐普坦片联合注射用重组人脑利钠肽治疗,取得了较好的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年10月—2016年10月河北医科大学第二医院收治的顽固性心力衰竭患者128例为研究对象。男80例,女48例;平均年龄(60.5 ± 12.2)岁;扩张型心肌病23例,缺血性心脏病51例,高血压性心脏病33例,心脏瓣膜病(包含退行性心脏瓣膜病和风湿性心脏病)21例。所有纳入研究的患者均签订知情同意书,并通过医院伦理委员会审核。

入选标准:符合“2007年中国心力衰竭诊断治疗指南”慢性心力衰竭诊断标准^[4],入院时美国纽约心脏病学会(NYHA)分级Ⅳ级,在合理使用利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ型受体拮抗剂、醛固酮受体阻滞剂、洋地黄类药物等药物的情况下,仍有呼吸困难、肺部湿啰音、凹陷性水肿等心功能不全症状和体征。

排除标准:甲状腺功能亢进、贫血、严重感染等病因或诱因未纠正的心力衰竭者;血容量不足,急性心肌梗死或急性心肌炎等原因造成的急性心力

衰竭者;排尿困难,严重室性心律失常,严重肝、肾功能不全者。

1.2 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各64例。其中对照组男38例,女26例;平均年龄(59.37 ± 13.40)岁;其中扩张型心肌病12例,缺血性心肌病25例,高血压性心脏病16例,心脏瓣膜病11例。治疗组男42例,女22例;平均年龄(60.54 ± 13.89)岁;其中扩张型心肌病11例,缺血性心肌病26例,高血压性心脏病患者17例,心脏瓣膜病患者10例。两组患者性别、年龄、心衰分型比较差异无显著性意义,具有可比性。

所有患者均进行常规治疗,如常规吸氧、卧床休息、血管扩张剂、限水限盐、血管紧张素转换酶抑制剂和利尿剂治疗。对照组给予注射用重组人脑利钠肽(成都诺迪康生物制药有限公司生产,规格0.5 mg/支,产品批号20140510、20150620),静脉推注1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 之后持续泵入7.5 $\text{ng}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,根据血压情况调整剂量,治疗3~5 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170309S),15 mg/次,1次/d,治疗7 d。两组均治疗7 d后进行评价。

1.3 临床疗效评价标准

按NYHA分级方法和文献报道,根据患者临床症状变化情况评定心功能疗效^[5]。显效:心衰基本控制或心功能提高Ⅱ级以上;有效:心功能提高Ⅰ级尚不足Ⅱ级;无效:心功能提高不足Ⅰ级;恶化:心功能恶化Ⅰ级或Ⅰ级以上。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 血清因子 治疗前后监测血清钠、血清氮末端脑钠素原(NT-proBNP)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)水平。NT-proBNP测定采用过氧化物酶法,hs-CRP测定采用比浊法,试剂盒由贝克曼公司提供。

1.4.2 6 min 步行距离 治疗1周后或出院前测定6 min 步行距离。

1.4.3 心功能指标 治疗前后复查心功能指标，心脏超声检查使用 vivid7 型彩色超声诊断仪（美国 GE 公司），采用改良 Simpson 法测量治疗前后的心功能指标左心室舒张末直径（LVEDD）、左心室射血分数（LVEF）。

1.5 不良反应观察和随访

观察患者在治疗期间出现的药物相关的不良反应情况，包括有无口渴，高钠血症、低血压等。

所有患者在出院后6个月内均接受随访，主要随访终点事件（死亡、存活、因心衰再次住院情况）。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 16.0 软件处理，计数资料以率表示，行 χ^2 检验；计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组显效15例，有效30例，总效率为70.3%；治疗组显效25例，有效31例，总效率为87.5%，两组总有效率比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表1。

2.2 两组临床指标比较

治疗后，两组每日尿量、6 min 步行距离均明显增加，NT-proBNP、hs-CRP 水平均显著下降，同组治疗前后比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。治疗后，治疗组血清钠水平明显升高，对照组血清钠水平降低不明显；治疗后，治疗组血清钠明显升高，两组比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表2。

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	恶化/例	总有效率/%
对照	64	15	30	14	5	70.3
治疗	64	25	31	5	3	87.5*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组临床指标比较（ $\bar{x} \pm s$, $n = 64$ ）

Table 2 Comparison on clinical indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 64$)

组别	观察时间	每日尿量/mL	血清钠/(mmol·L ⁻¹)	NT-proBNP/(ng·mL ⁻¹)	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	6 min 步行距离/m
对照	治疗前	1 301 ± 301	129.1 ± 23.4	7 542.4 ± 987.5	105.6 ± 20.4	233.4 ± 32.3
	治疗后	2 000 ± 302*	125.3 ± 21.4	4 345.6 ± 876.2*	90.2 ± 17.8*	366.5 ± 38.8*
治疗	治疗前	1 268 ± 247	128.2 ± 23.4	7 456.2 ± 1075.2	102.5 ± 19.8	215.9 ± 30.2
	治疗后	2 568 ± 346*▲	135.3 ± 16.7*▲	2 843.5 ± 635.3*▲	86.8 ± 15.4*▲	399.0 ± 42.8*▲

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

2.3 两组心功能指标比较

治疗后，两组 LVEDD 显著下降，LVEF 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 LVEF 明显高于对照组，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表3。

2.4 两组不良反应和随访情况比较

治疗期间，治疗组发生高钠血症1例，减量后好转；治疗组4例、对照组2例出现口干，未予特殊处理，后自行好转；治疗组12例、对照组8例出现血压下降，未予升压处理，酌情药物减量后恢复，两组不良反应比较差异无统计学意义。

表3 两组心功能指标比较（ $\bar{x} \pm s$, $n = 64$ ）

Table 3 Comparison on cardiac function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 64$)

组别	观察时间	LVEDD/mm	LVEF/%
对照	治疗前	61.3 ± 6.3	37.3 ± 7.7
	治疗后	57.3 ± 5.7*	42.4 ± 6.7*
治疗	治疗前	62.3 ± 5.7	38.4 ± 5.8
	治疗后	56.7 ± 6.7*	47.2 ± 8.9*▲

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

出院后随访6个月,对照组死亡3例,因心衰再次住院5例;治疗组死亡2例,因心衰再次住院4例,两组比较差异无统计学意义。

3 讨论

慢性心力衰竭是心血管疾病的主要死因,是各种疾病发展的终末阶段容易出现的并发症。目前通过强心、利尿扩血管可有效地控制心力衰竭。而往往一些心力衰竭患者由于长期用药,发展成为难治性心力衰竭患者。目前国内心力衰竭药物的研究相对较多,脑钠肽(BNP)和托伐普坦作为两种不同机制的抗心衰药物,都起到很好的抗心衰作用。

本研究中两组患者在入选前均存在不同程度的低钠血症,这可能由于慢性心衰患者长期应用利尿剂有关^[6],继发性的抗利尿激素增多也是原因之一。而慢性重度心衰患者伴发低钠低氯血症,这是心衰死亡率增加的危险因素^[7]。经过治疗后,两组患者每日尿量较常规治疗前明显增加,而治疗组较对照组更为明显。治疗组血钠水平较前明显提高,而对照组治疗后出现血钠水平较前降低。考虑BNP作为神经内分泌物质可起到扩张血管,降低血压,利钠利尿,从而达到抗心衰的作用,但BNP在利尿的同时不降低肾小球滤过率,并且由于BNP对于肾素-血管紧张素系统(RAS系统)和交感神经的抑制,所以对于肾功能有保护作用。由于利钠利尿的作用同时也带来了低钠血症的可能,尤其是在同时合并低钠血症的心衰患者限制了其应用。托伐普坦是V₂受体拮抗剂,能够选择性地、竞争性地抑制血管加压素与V₂受体结合,抑制水的重吸收,排除自由水而不增加钠的排出。有报道,托伐普坦可使80%的低钠血症患者恢复正常,而安慰组仅为40%^[8]。因此应用托伐普坦升高了血钠水平,减少了低钠血症的危害,而且降低了利尿剂的抵抗的发生^[9]。

本研究中,治疗后,两组患者均有NT-proBNP、hs-CRP的降低。近年来研究显示,NT-proBNP的检测能够客观准确地反映心力衰竭的程度,而且与NYHA心功能分级、左室射血分数等有明显的相关性^[10],PRIMA II试验探索NT-proBNP指导的心力衰竭个体化治疗可能较常规临床判断更有效降低死亡率和并发症^[11]。本研究中hs-CRP水平明显升高,可能与心衰时存在心肌细胞的坏死、凋亡和血管内皮的损伤导致炎症因子增加有关^[12]。在心力衰竭时,细胞因子与神经体液系统之间互相交叉影响,而经过治疗后两组患者hs-CRP水平明显降低,提

示心衰控制后心肌细胞坏死凋亡受抑制,神经内分泌系统活性降低,从而使得相应炎症因子释放减少。

在本研究中,两组患者治疗前后临床症状都较前有明显改善,两组患者6 min步行实验距离均有明显的升高。超声指标的对比提示,两组LVEDD均显著降低,而LVEF提高,但治疗组更为明显。可能的机制为患者发生心力衰竭时,心肌收缩力下降,心脏泵血能力减弱,心排出量降低,心脏扩大。而难治性心衰患者大多伴有交感神经系统,肾素血管紧张素醛固酮系统的激活,而重组人脑利钠肽作为神经内分泌物质可起到扩张血管、降低血压、利钠利尿、拮抗神经内分泌激活的作用,从而达到抗心衰的作用^[13]。托伐普坦作为一种新型的利尿剂,可增加尿钠的排出,减轻了心脏的前后负荷,导致心室舒张末压降低,从而使得心室合成和分泌BNP减少。托伐普坦同时联合BNP的血管扩张作用,以及拮抗交感神经系统兴奋的作用,更加改善了患者心衰的症状,增加了心脏的射血分数^[14]。在本研究中随访6个月时,两组患者心衰发作及再住院率无显著性的差异。

综上所述,托伐普坦联合重组人脑利钠肽治疗顽固性心力衰竭具有较好的临床疗效,可改善临床症状和心功能,纠正低钠血症,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] McMurray J J. Clinical practice. Systolic heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(3): 228-238.
- [2] Suzuki T, Yamazaki T, Yazaki Y. The role of the natriuretic peptides in the cardiovascular system [J]. *Cardiovasc Res*, 2001, 51(3): 489-494.
- [3] Hori M. Tolvaptan for the treatment of hyponatremia and hypervolemia in patients with congestive heart failure [J]. *Future Cardiol*, 2013, 9(2): 163-176.
- [4] 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.
- [5] 贾美君, 蒋梅先. 中医药治疗心力衰竭疗效评定方法及其评估标准客观化的思考 [J]. *上海中医药杂志*, 2006, 40(3): 47-49.
- [6] Ghali J K, Tam S W. The critical link of hypervolemia and hyponatremia in heart failure and the potential role of arginine vasopressin antagonists [J]. *J Card Fail*, 2010, 16(5): 419-431.
- [7] Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, et al. Hyponatremia is an independent predictor of adverse

- clinical outcomes in hospitalized patients due to worsening heart failure [J]. *J Cardiol*, 2014, 63(3): 182-188.
- [8] Gheorghiade M, Niazi I, Ouyang J, *et al.* Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial [J]. *Circulation*, 2003, 107(21): 2690-2696.
- [9] Matsuzaki M, Hori M, Izumi T, *et al.* Efficacy and safety of tolvaptan in heart failure patients with volume overload despite the standard treatment with conventional diuretics: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (QUEST study) [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2011, 25(Suppl 1): S33-S45.
- [10] Santaguida P L, Don-Wauchope A C, Oremus M, *et al.* BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review [J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19(4): 453-470.
- [11] Stienen S, Salah K, Moons A H, *et al.* Rationale and design of PRIMA II: A multicenter, randomized clinical trial to study the impact of in-hospital guidance for acute decompensated heart failure treatment by a predefined NT-ProBNP target on the reduction of readmission and mortality rates [J]. *Am Heart J*, 2014, 168(1): 30-36.
- [12] Masterson Creber R M, Lee C S, Margulies K, *et al.* Identifying biomarker patterns and predictors of inflammation and myocardial stress [J]. *J Card Fail*, 2015, 21(6): 439-445.
- [13] Yancy C W, Jessup M, Bozkurt B, *et al.* 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(16): e147-e239.
- [14] Adams K F, Glotzer J, Lee A K, *et al.* Pilot Study of the relationship of ambient copeptin to the aquaretic effects of tolvaptan in patients with heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(10): A917.