

托伐普坦对老年慢性心力衰竭患者的疗效及对心容量负荷、血清炎症因子的影响^{*}

菏泽市鄄城县第二人民医院 杜香玲^{*}, 菏泽 275600

摘要 目的:观察托伐普坦治疗老年慢性心力衰竭(CHF)患者的临床疗效及对心容量负荷、血清炎症因子的影响。方法:将130例老年CHF患者分为对照组与观察组,对照组给予常规治疗,观察组在对照组的基础上给予托伐普坦治疗。观察2组患者治疗前及治疗3个月后心容量负荷指标、血清炎症因子表达水平、心功能指标及血清钠水平的变化情况,并评估其临床疗效。结果:2组临床疗效比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,2组患者心容量负荷指标、血清炎症因子与心功能指标均较治疗前改善(均 $P < 0.05$),且观察组各项指标均优于对照组(均 $P < 0.05$);治疗后,观察组患者血清钠水平较治疗前升高($P < 0.05$),对照组较治疗前降低($P < 0.05$),观察组患者血清钠水平高于对照组($P < 0.05$)。结论:托伐普坦可提高老年CHF患者的临床疗效,降低患者心容量负荷,预防低钠血症,抑制血清炎症因子过高表达。

关键词 慢性心力衰竭;临床疗效;心容量负荷;炎症因子

中图分类号 R541.6 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20190612

Clinical effectiveness of torvalptan for chronic heart failure in elderly patients and its effect on cardiac capacity load and serum inflammatory factors DU Xiang-ling^{*}. The Second People's Hospital, Juancheng County, Heze 275600, China

Abstract Objective: To observe the clinical effectiveness of topaprtan for elderly patients with chronic heart failure (CHF) and its effect on cardiac capacity load and serum inflammatory factors. Methods: 130 elderly patients with CHF were divided into the control group and the observation group. The control group was given routine treatment, and the observation group was given topalptan treatment on the basis of the control group. Before and 3 months after treatment, cardiac capacity load index, serum levels of inflammatory factors, cardiac function indexes and the change of serum sodium levels were observed in two groups, and clinical effectiveness was evaluated. Results: The clinical efficacy in the observation group was better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the indexes of cardiac capacity load, serum inflammatory factors and cardiac function were significantly improved in both groups as compared with those before treatment ($P < 0.05$). All the indicators in the observation group were better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum sodium level in the observation group was significantly higher than before treatment ($P < 0.05$), that in the control group was significantly lower than before treatment ($P < 0.05$), and that in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). Conclusion: Topaprtan can improve the clinical effectiveness of elderly patients with CHF, reduce the load of cardiac capacity, prevent hyponatremia, and inhibit the excessive expression of serum inflammatory factors.

Key words Chronic heart failure; Clinical effect; Cardiac capacity load; Inflammatory cytokines

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各种心脏疾病进展至终末期的表现,其形成及进展与心室重构、神经内分泌的变化、长期炎症状态、心肌与血管内皮组织损伤等诸多因素密切相关^[1]。临床上多采用 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)

等神经内分泌抑制剂类的药物治疗,但在改善患者心脏高容量负荷方面尚无理想疗效,并且易诱发低钠血症。心脏高容量负荷与低血钠为CHF患者不良预后的危险因素^[2]。托伐普坦属于血管加压素的受体拮抗剂类药物,具有降低心容量负荷的作用^[3]。老年CHF患者耐受度较差、合并症多、病情复杂,应用托伐普坦治疗能否取得理想疗效尚无定论。本文观察并比较65例老年CHF患者应用托伐普坦治疗与常规治疗的疗效,及托伐普坦对患者心容量负荷、血清钠及炎症因子表达水平的影响。

^{*}基金项目:山东中医药科学技术局项目资助(No:Z2011-1-3-19-2)

^{*}通信作者:杜香玲, E-mail:1019667234@qq.com

资料与方法

一般资料 选取2015年1月~2018年1月菏泽市鄄城县第二人民医院收治的130例老年CHF患者,按随机数字法分为对照组与观察组。对照组65例(男36,女29);年龄65~83岁,平均年龄(74.63 ± 5.31)岁;病程4~15年,平均(9.51 ± 3.61)年;原发疾病:冠心病29例,高血压性心脏病21例,风湿性心脏病7例,扩张型心肌病8例;美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级:Ⅱ级25例,Ⅲ级30例,Ⅳ级10例;心功能指标:左室收缩末期内径(left ventricular end systolic diameter, LVESD) $54.37 \sim 62.46$ mm,平均(58.52 ± 4.35) mm,左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD) $64.03 \sim 72.13$ mm,平均(68.09 ± 4.12) mm,心率(HR) $84 \sim 98$ 次/min,平均(89.32 ± 3.42) 次/min。观察组65例(男35,女30);年龄65~85岁,平均年龄(75.02 ± 5.87)岁;病程4~16年,平均(10.02 ± 3.98)年;原发疾病:冠心病31例,高血压性心脏病19例,风湿性心脏病8例,扩张型心肌病7例;NYHA心功能分级:Ⅱ级23例,Ⅲ级31例,Ⅳ级11例;心功能指标:LVESD $55.03 \sim 63.13$ mm,平均(59.02 ± 4.78) mm, LVEDD $63.98 \sim 72.16$ mm,平均(67.99 ± 3.97) mm, HR $86 \sim 98$ 次/min,平均(89.57 ± 3.53) 次/min。2组患者一般资料比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

纳入与排除标准 CHF诊断标准依据《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》^[4]。纳入标准:①入组前3个月内无血管加压素受体拮抗剂类药物应用史;②年龄 ≥ 65 岁;③左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $\leq 45\%$ 。排除标准:①心脑血管事件急性期患者,肺、肝、肾功能严重不全或有重症疾病,手术与外伤恢复期的患者;②合并恶性肿瘤;③先天性心脏病;④凝血功能、免疫功能异常;⑤对于本病研究涉及药物有过敏史;⑥预估生存周期低于6个月;⑦意识功能障碍及有精神疾病史;⑧急性心力衰竭。所有患者均知情同意并签署知情同意书。

治疗方法 对照组入院后予利尿剂、水电解质平衡、降压、降血糖、营养支持等常规治疗。在此基础上给予卡托普利(中美上海施贵宝制药有限公司生产,国药准字H31022986) 12.5 g/次,2次/d,口服。美托洛尔(阿斯利康制药有限公司生产,国药准字H32025391),初始剂量 6.25 mg/次,2次/d,口

服,每7d增加 6.25 mg直至剂量达 50 mg/次,2次/d不再增加;3个月为1个疗程。

观察组在对照组的基础上应用托伐普坦治疗(浙江大冢制药有限公司生产,国药准字H20110115), 15 mg/次,1次/d,晚餐后30min口服;3个月为1个疗程。

观察指标 治疗3个月后,评估2组临床疗效;观察2组患者治疗前、后心容量负荷指标:左室舒张末期压力(left ventricular end diastolic pressure, LV-EDP)、心输出量(cardiac output, CO)、右心房压(right atrial pressure, RAP)、肺动脉嵌压(pulmonary artery wedge pressure, PAWP)、肺动脉压(pulmonary arterial pressure, PAP)。血清炎症因子:超敏C反应蛋白(high sensitive reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)、同型半胱氨酸(Hcy)水平。心功能指标:LVEF、三尖瓣血流舒张早期最大流速与三尖瓣血流心房收缩期最大流速比值(E/A)、6min步行试验(6 minute walking test, 6MWT)、B型脑钠肽(B-type brain natriuretic peptide, BNP)及血清钠水平的变化情况。

观察方法 ①临床疗效依据《新药(西药)临床研究指导原则汇编》评估^[5]。以NYHA心功能改善 ≥ 2 级为显效;以NYHA心功能改善达1级为有效;以未达上述标准或较治疗前加重为无效。②心容量负荷指标与心功能指标LVEF、E/A均使用Vivid7型多普勒超声诊断仪行超声心动图仪检测。③采集全部患者治疗前、后清晨空腹外周静脉血样6mL,分为2份,1份置于无抗凝剂采血管,另1份置入含抗凝剂采血管中;使用离心机按3000转/min的速度离心15min,分别取得血清、血浆。采用放射免疫法检测血浆BNP水平,免疫投射比浊法检测血清hs-CRP水平,以双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清TNF- α 水平、以循环酶法检测血清Hcy水平,试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司;使用AC910型电解质分析仪检测血清中钠水平。

统计学处理 采用SPSS 21.0统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

临床疗效 观察组显效率较对照组好,差异有统计学意义($P < 0.05$),2组总有效率差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

心容量负荷 治疗前2组患者心容量负荷指标比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗后,2组患者LVEDP、CO、RAP、PAWP、PAP较治疗前改善(均 $P < 0.05$),且观察组各项指标均优于对照组(均 $P < 0.05$),见表2。

血清炎症因子及钠水平 治疗前2组患者血清炎症因子与钠表达水平比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗后,2组患者血清hs-CRP、TNF- α 、Hcy水平较治疗前改善(均 $P < 0.05$),且观察组各项炎症因子表达水平均低于对照组(均 $P < 0.05$);观察组患者血清钠水平较治疗前升高($P <$

0.05),对照组患者血清钠水平较治疗前降低($P < 0.05$),观察组血清钠水平高于对照组($P < 0.05$),见表3。

心功能指标 治疗前2组患者各项心功能指标比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗后,2组患者LVEF、E/A、6MWT、BNP较治疗前改善(均 $P < 0.05$),且观察组各项心功能指标优于对照组(均 $P < 0.05$),见表4。

讨 论

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angioten-

表1 2组临床疗效比较

[例(%)]

组别	例	显效	有效	无效	总有效
对照组	65	29(44.62)	28(43.08)	8(12.31)	57(87.69)
观察组	65	41(63.08)*	21(32.31)	3(4.62)	62(95.38)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表2 2组患者心容量负荷指标比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	LVEDP(mmHg)		CO(L/min)		RAP(kPa)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	65	25.87 $\pm$ 2.16	22.12 $\pm$ 1.31*	3.71 $\pm$ 0.39	4.01 $\pm$ 0.42*	3.82 $\pm$ 0.22	3.33 $\pm$ 0.17*
观察组	65	26.01 $\pm$ 2.32	21.56 $\pm$ 1.08* Δ	3.67 $\pm$ 0.34	4.23 $\pm$ 0.46* Δ	3.87 $\pm$ 0.24	3.25 $\pm$ 0.13* Δ

组别	例	PAWP(kPa)		PAP(kPa)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	65	1.09 $\pm$ 0.05	0.95 $\pm$ 0.04*	5.38 $\pm$ 0.37	4.76 $\pm$ 0.29*
观察组	65	1.11 $\pm$ 0.07	0.89 $\pm$ 0.03* Δ	5.42 $\pm$ 0.38	4.64 $\pm$ 0.27* Δ

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

表3 2组患者血清炎症因子及钠水平比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	hs-CRP(mg/L)		TNF- α (μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	65	7.89 $\pm$ 2.31	6.29 $\pm$ 1.89*	166.57 $\pm$ 45.31	145.16 $\pm$ 40.98*
观察组	65	8.01 $\pm$ 2.67	4.17 $\pm$ 1.12* Δ	167.89 $\pm$ 46.25	131.04 $\pm$ 37.38* Δ

组别	例	Hcy(μ mol/L)		钠(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	65	20.93 $\pm$ 7.21	17.58 $\pm$ 5.59*	141.78 $\pm$ 9.12	129.71 $\pm$ 8.36*
观察组	65	21.04 $\pm$ 7.56	15.19 $\pm$ 4.98* Δ	140.97 $\pm$ 8.99	145.13 $\pm$ 10.31* Δ

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

表4 2组患者心功能指标比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	LVEF(%)		E/A	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	65	40.03 $\pm$ 5.37	42.58 $\pm$ 6.15*	0.78 $\pm$ 0.12	0.99 $\pm$ 0.19*
观察组	65	39.97 $\pm$ 4.98	45.03 $\pm$ 7.02* Δ	0.73 $\pm$ 0.09	1.09 $\pm$ 0.21* Δ

组别	例	6MWT(m)		BNP(μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	65	214.32 $\pm$ 81.26	249.58 $\pm$ 85.92*	627.56 $\pm$ 94.26	587.15 $\pm$ 83.72*
观察组	65	209.43 $\pm$ 80.17	287.23 $\pm$ 91.08*	631.78 $\pm$ 95.34	435.69 $\pm$ 80.51* Δ

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

sin-aldosterone system, RASS) 的激活, 可致血管加压素的合成分泌量异常升高, 对肾脏的排泄功能产生不良影响, 使心脏出现高容量负荷, 这一过程为 CHF 形成的一项生理机制, 同时也是 CHF 病情进展、发生急性心血管事件的一项重要诱因^[6,7]。心脏高容量负荷直接导致心脏负担的增加, 致使血钠水平异常, 同时也导致机体发生过度氧化应激反应, 肾排泄功能的降低导致体内毒素排出减少, 从而诱发炎症状态。有研究表明炎症状态是 CHF 进展的一项重要促进因素, 诸多炎症因子如 TNF- α 、Hcy、hs-CRP 等均在炎症反应中发挥重要作用^[8]。老年患者因肾功能的自然衰退导致这一过程的形成与进展速度更快、且更为严重。有研究表明, CHF 患者的心容量负荷与血钠水平呈负相关性^[9]。这一现象的发生主要是由于肾功能减低而致循环体液被稀释; 另外, 常用抗心力衰竭的药物包括噻嗪类利尿剂、袢利尿剂等的应用也是发生低钠血症的重要诱因。低钠血症被认为与 CHF 患者的临床病死率具有直接关系。当低钠血症发生时可迫使水分渗入细胞及组织, 致使红细胞的变性能力受损并发生过度肿胀, 从而导致红细胞在循环系统的正常活动能力下降, 组织间的水分过度聚集, 而致有效循环的红细胞不足。

目前临床上仍以利尿剂为减轻 CHF 患者心容量负荷的主要治疗药物。但常规利尿剂发挥作用时肾脏排钠水平可出现增高, 当利尿剂发挥功效时需对髓袢及肾远曲小管等的钠离子吸收进行抑制, 而产生利尿功效, 因此在应用利尿剂时可加大 CHF 患者低钠血症的发生风险。严格控制液体的摄入量是 CHF 的基本治疗手段, 但其功效非常有限。虽然通过严格控制液体的摄入量能够使 CHF 患者的血清钠水平上升约 4mmol/L, 但仍难以消除血钠下降对机体的不良影响。CHF 患者的心高容量负荷、低钠血症均与血管加压素水平异常上升相关。血管加压素能够于肾脏发挥作用, 调节肾脏的水代谢导致水潴留的发生, 因此拮抗血管加压素的异常上升能够有效减轻心容量负荷并升高血钠水平。托伐普坦是一种新型特异性血管加压素拮抗剂, 其与血管加压

素受体 V2 结合能力高于血管加压素数倍, 能够阻断血管加压素的反应机制。托伐普坦仅对血管加压素发挥拮抗作用而起到利尿功效, 对肾脏的钠离子代谢并无明确影响, 因此其具有增强肾脏水排泄的功效但不加大钠的排泄。本研究结果表明, 托伐普坦能够更有效地降低 CHF 患者心容量负荷, 进一步改善心功能, 增强患者活动耐力, 降低血浆 BNP 水平, 从而减少心血管急性事件的发生风险。托伐普坦能够有效预防 CHF 患者低钠血症的发生风险, 在用药过程中可充分保护血清中的钠离子含量。由于观察组患者血钠水平理想, 且肾水排泄能力得到有效改善而使患者的炎症状态得到有效纠正。同时托伐普坦可更为有效地降低血 hs-CRP、TNF- α 、Hcy 水平, 抑制炎症反应。

参考文献

- 1 Jefferis BJ, Whincup PH, Lennon LT, et al. Physical activity in older men: longitudinal associations with inflammatory and hemostatic biomarkers, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, and onset of coronary heart disease and mortality[J]. J Am Geriatr Soc, 2014, 62(4): 599-606.
- 2 冯帅, 白春林, 姜秀萍. 口服托伐普坦治疗充血性心力衰竭合并低钠血症的临床疗效评价[J]. 临床医药实践, 2016, 6(2): 88-90.
- 3 魏立侠, 张英杰, 翟桂兰. 托伐普坦治疗顽固性心力衰竭的疗效研究[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(4): 341-344.
- 4 中华医学会心血管病学分会. 中国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.
- 5 卫生部药政局. 新药(西药)临床研究指导原则汇编[M]. 北京. 1993. 43, 46.
- 6 张骞, 刘小慧, 董建增. 慢性心力衰竭药物治疗进展[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(4): 272-276.
- 7 Kumar D, Bagarhatta R. Fractional excretion of sodium and its association with prognosis of decompensated heart failure patients[J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(4): 1-3.
- 8 Fassett RG, Robertson IK, Ball MJ, et al. Effects of atorvastatin on biomarkers of inflammation in chronic kidney disease[J]. Clin Nephrol, 2014, 81(2): 75-85.
- 9 Basuray A, Dolansky M, Josephson R, et al. Dietary sodium adherence is poor in chronic heart failure patients[J]. J Card Fail, 2015, 21(4): 323-329.

(2018-09-06 收稿 2019-07-01 修回)