

# 托伐普坦联合左西孟旦对老年顽固性心力衰竭患者的疗效分析

张素平, 王学杰, 张江

(河南省鹤壁市人民医院 心内科二病区, 河南 鹤壁, 458030)

**摘要:**目的 探讨托伐普坦联合左西孟旦对老年顽固性心力衰竭(RHF)患者心功能及心率变异性(HRV)的影响。方法 将125例老年RHF患者随机分为观察组63例和对照组62例。在常规治疗的基础上,对照组给予托伐普坦治疗,观察组在对照组基础上给予左西孟旦治疗。比较2组心功能[左室射血分数(LVEF)、每搏输出量(SV)、N端B型利钠肽原(NT-proBNP)], HRV[24h正常RR间期的标准差(SDNN)、RR间期平均值的标准差(SDANN)、相邻RR间期差值均方根(RMSSD)]以及氧化应激指标[丙二醛(MDA)、总抗氧化物(TAS)、过氧化脂质(LPO)]。结果 治疗7d后,观察组心功能指标均优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组HRV指标均高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组TAS高于对照组,MDA、LPO均低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 托伐普坦联合左西孟旦可降低氧化应激程度和心肌损伤程度,改善老年RHF患者心功能和HRV。

**关键词:** 托伐普坦; 左西孟旦; 左室射血分数; 顽固性心力衰竭

中图分类号: R 541.6 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2020)18-041-03 DOI: 10.7619/jcmp.202018011

## Effects of tolvaptan combined with levosimendan in treating elderly patients with intractable heart failure

ZHANG Suping, WANG Xuejie, ZHANG Jiang

(Second Ward of Cardiology Department, People's Hospital of Hebi City in Henan Province, Hebi, Henan, 458030)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of tolvaptan combined with levosimendan on cardiac function and heart rate variability (HRV) in elderly patients with refractory heart failure (RHF). **Methods** A total of 125 elderly patients with RHF were randomly divided into observation group (63 cases) and control group (62 cases). On the basis of conventional treatment, the control group was treated with tolvaptan, and the observation group was treated with levosimendan on the basis of the control group. Cardiac function [left ventricular ejection fraction (LVEF), stroke volume (SV), N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP)], HRV [standard deviation of 24 h normal RR interval (SDNN), standard deviation of average RR interval (SDANN), root mean square difference of adjacent RR intervals (RMSSD)] and oxidative stress indicators [malondialdehyde (MDA), total antioxidant (TAS), lipid peroxide (LPO)] were compared between the two groups. **Results** After 7 days of treatment, the cardiac function indexes of the observation group were significantly better than those in the control group ( $P < 0.05$ ); the HRV indexes in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). TAS in the observation group was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ), MDA and LPO were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Tolvaptan combined with levosimendan can reduce the degree of oxidative stress and myocardial injury, and improve cardiac function and HRV in elderly patients with RHF.

**Key words:** tolvaptan; levosimendan; left ventricular ejection fraction; intractable heart failure

顽固性心力衰竭(RHF)多发于老年患者,需要长期反复住院治疗。RHF患者氧化应激水平

增高,神经内分泌平衡失调,自主神经功能紊乱,造成心率变异性(HRV)降低,发生恶性心律失常

和猝死风险增高<sup>[1]</sup>。托伐普坦属于噻嗪样利尿剂,可改善伴有低钠血症的老年 RHF 的症状,但对心功能的改善效果不明显。左西孟旦是一种钙离子增敏剂,可增强心肌收缩力,同时不影响舒张功能,不会增加心肌耗氧量。本研究探讨托伐普坦联合左西孟旦对老年 RHF 患者心功能、HRV 和氧化应激的影响,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月—2019 年 12 月于本院治疗的老年 RHF 患者为研究对象,纳入标准:①符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南》<sup>[2]</sup>中 RHF 的诊断标准者,左室射血分数(LVEF)≤40%,且内科治疗后仍存在显著呼吸困难或水肿等症状或体征;②年龄≥65 岁;③纽约心脏病协会(NYHA)分级Ⅲ~Ⅳ级者;④血清钠水平<135 mmol/L 者。排除标准:①合并严重原发性肝、肾、脑等器官功能不全或恶性肿瘤者;②既往接受起搏器植入、左心室辅助治疗等机械治疗者;③合并心源性休克、病窦综合征、高度房室传导阻滞、洋地黄中毒等患者;④不能配合治疗者。

最终纳入 125 例,采用随机数字表法分为观察组 63 例和对照组 62 例。观察组男 37 例,女 26 例;年龄 65~73 岁,平均(69.37±3.36)岁;病程 4~7 年,平均(5.47±1.29)年;心功能分级为Ⅲ级 33 例,Ⅳ级 30 例。对照组男 34 例,女 28 例;年龄 64~73 岁,平均(69.53±3.26)岁;病程 4~7 年,平均(5.53±1.30)年;心功能分级为Ⅲ级 34 例,Ⅳ级 28 例。2 组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究已通过本院伦理委员会审核批准,所有研究对象签署知情同意书。

### 1.2 方法

2 组均给予洋地黄、血管紧张素转换酶抑制

剂、螺内酯、呋塞米、抗感染、平喘等基础治疗,根据患者耐受性调整药物剂量。对照组在一般治疗的基础上加用托伐普坦片(浙江大冢制药有限公司,国药准字 H20110115),15 mg/次,1 次/d,持续 7 d。观察组在对照组的基础上加用左西孟旦注射剂(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20100043),0.1 μg/(kg·min),持续微泵注射 24 h,若患者出现心动过速或血压偏低,可减至 0.05 μg/(kg·min);耐受良好且需要增强血流动力学者,可调整剂量至 0.2 μg/(kg·min)。

### 1.3 观察指标

采用日本东芝公司生产的 660A 超声诊断仪评估老年 RHF 患者心脏功能,包括 LVEF、每搏输出量(SV);采用美国 Roche 公司生产的床旁快速诊断仪检测患者血清 N 端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)水平。采用美国 MORTARA 动态心电图仪对患者 24 h 的 HRV 进行监测,观察项目包括 24 h 正常 RR 间期的标准差(SDNN)、RR 间期平均值的标准差(SDANN)、相邻 RR 间期差值均方根(RMSSD)。采用免疫比浊法(试剂盒由山西普德药业有限公司提供)检测静脉血氧化应激指标,包括丙二醛(MDA)、总抗氧化物(TAS)、过氧化脂质(LPO)。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 进行数据分析,计数资料采用(%)表示,组间比较采用卡方检验;计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较行  $t$  检验。 $P<0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 组心功能比较

治疗 7 d 后,观察组 LVEF、SV 均高于对照组,NT-proBNP 水平低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 2 组心功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	LVEF/%		SV/mL		NT-proBNP/(ng/mL)	
	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
观察组( $n=63$ )	27.27±5.38	43.47±3.49* <sup>#</sup>	40.19±5.48	58.49±5.83* <sup>#</sup>	3.40±0.28	2.34±0.20* <sup>#</sup>
对照组( $n=62$ )	27.58±5.40	36.03±3.25*	40.72±5.59	50.08±5.22*	3.41±0.26	2.67±0.19*

LVEF:左室射血分数;SV:每搏输出量;NT-proBNP:N 端 B 型利钠肽原。与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ 。

### 2.2 2 组 HRV 比较

治疗 7 d 后,观察组 SDNN、SDANN、RMSSD

均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 2 组 HRV 指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

ms

组别	SDNN		SDANN		RMSSD	
	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
观察组 ( $n=63$ )	78.47 ± 6.36	100.27 ± 8.39* <sup>#</sup>	55.49 ± 5.49	78.94 ± 6.03* <sup>#</sup>	26.36 ± 4.58	37.57 ± 5.16* <sup>#</sup>
对照组 ( $n=62$ )	79.02 ± 6.70	89.22 ± 8.47*	55.62 ± 5.50	64.38 ± 5.92*	26.29 ± 4.47	30.09 ± 5.05*

SDNN: 正常 RR 间期的标准差; SDANN: RR 间期平均值的标准差; RMSSD: 相邻 RR 间期差值均方根。

与治疗前比较, \* $P < 0.05$ ; 与对照组比较, <sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 2 组氧化应激比较

LPO 均低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P <$

治疗 7 d 后, 观察组 TAS 高于对照组, MDA、

0.05), 见表 3。

表 3 2 组氧化应激指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

mmol/L

组别	MDA		LPO		TAS	
	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
观察组 ( $n=63$ )	2.48 ± 0.52	2.00 ± 0.21* <sup>#</sup>	6.85 ± 0.54	4.12 ± 0.39* <sup>#</sup>	1.08 ± 0.08	1.47 ± 0.16* <sup>#</sup>
对照组 ( $n=62$ )	2.50 ± 0.49	2.32 ± 0.24*	6.88 ± 0.57	5.09 ± 0.42*	1.09 ± 0.10	1.20 ± 0.19*

MDA: 丙二醛; LPO: 过氧化脂质; TAS: 总抗氧化物。与治疗前比较, \* $P < 0.05$ ; 与对照组比较, <sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

老年 RHF 患者体内氧化应激水平增高, 可加重心肌损伤, 导致心功能维持在较低水平, 无法应对日常活动的需要。HRV 是反映心脏变时功能的重要指标, 心脏变时功能不全在 RHF 人群中较为常见, 主要与自主神经系统向交感神经途径的不平衡转移有关<sup>[3-4]</sup>。

托伐普坦是血压加压素受体拮抗剂, 通过减少血管加压素的释放发挥保钠利尿作用, 可减少液体潴留, 但增强患者心肌收缩力的效果不明显, 同时对自主神经功能的恢复无显著效果<sup>[5]</sup>。左西孟旦对缺血再灌注心肌有潜在保护作用, 可降低钙超载引起的心律失常风险, 增强心肌收缩力, 同时不增加心肌耗氧量<sup>[6-7]</sup>。左西孟旦联合托伐普坦应用时, 一方面可降低前负荷、减小心室舒张末期容积; 另一方面, 左西孟旦联合托伐普坦可增强心肌收缩力, 增加 SV, 提高 LVEF, 改善心功能。因此, 左西孟旦与托伐普坦联合应用对改善老年 RHF 心功能、HRV 等具有积极作用。

LVEF 是判断心力衰竭程度的重要指标, 可反映心肌收缩力强弱。本研究中, 观察组 LVEF、SV 均显著高于对照组, 说明托伐普坦联合左西孟旦可明显改善老年 RHF 心功能, 其原因主要在于左西孟旦不仅可增强心肌收缩力, 还可促进钾离子内流, 扩张冠状动脉和外周血管, 减轻心脏后负荷<sup>[8-9]</sup>, 更利于心脏 LVEF 和 SV 的增加。本研究中, 观察组治疗后 NT-proBNP 水平显著低于对

照组, NT-proBNP 反映了 RHF 的程度, 其下降越明显说明心功能恢复越好。因此, 24 h 持续泵入左西孟旦能够显著改善 RHF 患者的血流动力学。HRV 指标中, SDNN 代表了自主神经(迷走神经和交感神经)整体的功能, SDANN 表示交感神经的张力, 而 RMSSD 可以反映迷走神经的张力, 上述指标包括了神经内分泌激素调节、窦房结功能等诸多信息, SDNN、SDANN  $< 50$  ms 表示 HRV 显著降低, 其与心功能损伤程度具有一致性<sup>[10]</sup>。本研究中, 观察组 SDNN、SDANN、RMSSD 均显著高于对照组, 提示托伐普坦联合持续微泵左西孟旦可改善老年 RHF 患者的自主神经功能, 增加 HRV, 其原因为左西孟旦一方面可改善心功能, 使心肌电活动稳定, 减轻对窦房结功能的影响; 另一方面, 研究<sup>[11-12]</sup>发现左西孟旦可降低体内异常神经内分泌激素水平, 增强迷走神经张力, 减缓交感神经过度兴奋, 重新调整自身神经系统平衡。

氧化应激造成心肌持续损伤, 干扰心肌细胞代谢, 影响心功能和神经内分泌激素。本研究结果显示, 观察组 TAS 显著高于对照组, MDA、LPO 均显著低于对照组, 说明了左西孟旦联合托伐普坦能够有效降低老年 RHF 患者体内氧化应激水平, 其原因为左西孟旦可减少心肌细胞凋亡, 促进线粒体 KATP 通道开放, 减少氧自由基生成, 增加抗氧化能力, 进而增高 TAS 水平<sup>[13-15]</sup>。由于氧自由基减少, 脂质氧化终产物 MDA、LPO 均会降低。

(下转第 53 面)

- [2] 徐亮, 陈燕春, 殷云杰, 等. 血清 Lp-PLA2 在心房颤动并心力衰竭患者体内的表达及其临床价值[J]. 重庆医学, 2019, 48(6): 980-982, 986.
- [3] 李彦明, 何瑞利, 钟晓鸣, 等. 房颤患者血清 CICP、PICP、BNP、Ang II 水平与心功能的相关性[J]. 重庆医学, 2019, 48(4): 688-690.
- [4] 赵小奎, 孙玉梅, 杨莉. 阿哌沙班与利伐沙班用于心衰合并房颤抗凝治疗的效果对比[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(2): 163-164.
- [5] 何燕红, 马少宾, 高盛富, 等. D-D 对急性左心衰伴房颤患者近期心血管事件发生的相关性分析[J]. 中国实用医药, 2018, 13(36): 21-23.
- [6] 孙腾飞, 项晓觉, 王品晓. 慢性心力衰竭合并房颤患者行心脏再同步化治疗的预后观察[J]. 中国地方病防治杂志, 2018, 33(6): 670-671.
- [7] 宋金萍, 卢佩佩, 王昌敏, 等. 慢性心衰患者血管性血友病因子活性及其基因多态性的相关性研究[J]. 新疆医科大学学报, 2018, 41(9): 1111-1116.
- [8] 刘红春, 宋金萍, 王昌敏. 心衰与心衰合并房颤患者静脉血栓发生率的对比研究[J]. 新疆医学, 2018, 48(7): 694-697.
- [9] 康文娥, 张玉林. 凝血功能指标与老年心力衰竭合并重症肺炎病人预后的相关性分析[J]. 实用老年医学, 2018, 32(6): 560-562, 567.
- [10] 杨吉军, 谢礼, 桂培根, 等. 房颤对急性缺血性脑卒中严重程度和早期死亡的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2017, 45(3): 263-265.
- [11] 冯广迅, 杨艳敏, 朱俊, 等. 心房颤动伴或不伴心力衰竭患者的死亡危险因素分析[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(2): 161-165.
- [12] 冯所远. 慢性心衰患者标准化“金三角”治疗前后凝血功能的监测[J]. 血栓与止血学, 2018, 24(1): 65-66, 69.
- [13] 卢红艳, 宁伟明, 苏新养. 血清 CRP、Fib 及 NT-proBNP 对慢性房颤并发早期心衰的诊断价值[J]. 海南医学, 2017, 28(8): 1271-1273.
- [14] 柳菲, 王丽, 张修泽, 等. 心房颤动合并慢性心力衰竭患者的相关因素分析[J]. 吉林医学, 2017, 38(8): 1498-1499.
- [15] 李曼, 温冬梅, 王伟佳, 等. NT-proBNP 水平对急性心力衰竭患者近期预后的评估价值[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(12): 1720-1722, 1725.
- [16] 孙卫国, 姬富才, 罗玉荣. 螺内酯对慢性心衰伴房颤患者血清 NT-pro BNP 水平与运动耐力的影响[J]. 哈尔滨医药, 2017, 37(3): 249-250.
- [17] 张旭, 刘宇, 姜胜利. 血浆钠尿酸水平与阵发性房颤发生的相关性研究[J]. 中国体外循环杂志, 2017, 15(2): 92-95.
- [18] 刘静, 王菲. 慢性心衰抗凝干预对心电图、凝血功能的影响[J]. 血栓与止血学, 2017, 23(1): 98-101.

(上接第 43 面)

综上所述,托伐普坦联合持续微泵注射左西孟旦可降低氧化应激,减轻心肌损伤,改善老年 RHF 患者心功能和 HRV。

#### 参考文献

- [1] 张博, 赵萍, 许杰. 托伐普坦联合新活素与联合米力农治疗顽固性心力衰竭疗效对比[J]. 中华保健医学杂志, 2020, 22(1): 23-25.
- [2] 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]. 中华心力衰竭和心肌病杂志: 中英文, 2018, 2(4): 196-225.
- [3] 王富文, 刘炎. 心率变异性联合 Tp-Te 间期对慢性心力衰竭患者发生恶性心律失常的预测作用[J]. 海南医学, 2018, 29(21): 2967-2970.
- [4] 柴珂, 杨杰孚. 心力衰竭诊断和治疗的现状和思考[J]. 心脑血管病防治, 2020, 20(1): 10-12, 24.
- [5] 陶硕秋, 祁宏. 左西孟旦治疗射血分数减低慢性心衰患者的疗效及对心功能、炎症指标等的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2020, 29(1): 68-72.
- [6] 刘静, 李家富, 邹立力. 服用托伐普坦治疗引起的血浆渗透压升高对慢性心力衰竭患者预后的影响研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(2): 151-156.
- [7] 刘宝. 托伐普坦联合重组人脑利钠肽治疗老年顽固性心力衰竭的疗效及安全性[J]. 淮海医药, 2020, 38(2): 186-188.
- [8] 张亮, 李海林. 左西孟旦对顽固性心力衰竭患者心功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26(3): 307-309.
- [9] 段运霞, 周荣. 慢性心力衰竭合并 2 型糖尿病患者心率变异性特点及其短期预后差异[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(12): 1066-1070.
- [10] 苏喜乐, 赵光远, 樊亚格. 左西孟旦联合托伐普坦治疗顽固性心力衰竭 40 例[J]. 医药导报, 2018, 37(5): 563-567.
- [11] 赵莉, 孙红梅. 左西孟旦对失代偿期心力衰竭患者心率变异性血流动力学及 B 型利钠肽水平的影响[J]. 安徽医学, 2017, 38(3): 348-350.
- [12] 刘泉, 伊争伟, 张鹏博. 左西孟旦联合托伐普坦对顽固性心力衰竭患者氧化应激心肌损伤及心功能的影响[J]. 安徽医学, 2019, 40(6): 683-685.
- [13] 孟海娜, 谢嘉怡, 何微. 托伐普坦治疗慢性心力衰竭合并低钠血症的效果[J]. 中国医科大学学报, 2019, 48(6): 551-554.
- [14] 钟健. 托伐普坦联合左西孟旦治疗顽固性心力衰竭的效果观察[J]. 中国急救医学, 2018, 38(z2): 45-45.
- [15] 崔楠. 急性心力衰竭采用左西孟旦与托伐普坦治疗的临床效果观察[J]. 中国处方药, 2019, 17(2): 73-74.