

托伐普坦治疗利尿剂抵抗心力衰竭患者的临床研究[△]

刘刚^{1*},毛敏¹,张帆²,黄玮¹,雷寒¹,杨渊^{1#}(1.重庆医科大学附属第一医院心血管内科,重庆400016;2.重庆医科大学公共卫生与管理学院流行病学教研室,重庆400016)

中图分类号 R541.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)29-4093-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.29.16

摘要 目的:评估托伐普坦治疗利尿剂抵抗心力衰竭患者的临床效果及安全性。方法:回顾性分析2014年1月—2016年8月在重庆医科大学附属第一医院心血管内科病房住院的21例利尿剂抵抗心力衰竭患者的临床资料。所有患者在接受大剂量袢利尿剂(呋塞米和/或托拉塞米)治疗后,心力衰竭改善不明显;后改为托伐普坦治疗,其中19例患者口服托伐普坦片7.5 mg, qd, 2例患者口服托伐普坦片15 mg, qd, 均连续治疗直至出院。比较21例患者治疗前后的心功能、水肿程度、结局及体质量、血压、血钠、血肌酐、血N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)水平和单位时间尿量的变化,并观察不良反应发生情况。结果:治疗后,21例患者心功能明显改善、水肿程度明显减轻、收缩压明显降低、血钠明显升高、单位时间尿量明显增多,与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);但治疗前后体质量、舒张压、血肌酐和血NT-proBNP水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。21例患者中有1例出现口干,3例收缩压较基础值降低20 mmHg及以上,4例舒张压较基础值降低10 mmHg及以上。结论:对出现利尿剂抵抗的患者,托伐普坦能显著增加其尿量、改善心功能、纠正低钠血症,且对收缩压有降低作用。

关键词 托伐普坦;心力衰竭;利尿剂抵抗

Clinical Study on Tolvaptan in the Treatment of Diuretic-resistant Heart Failure Patients

LIU Gang¹, MAO Min¹, ZHANG Fan², HUANG Wei¹, LEI Han¹, YANG Yuan¹(1. Dept. of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. School of Public Health and Management, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate clinical effect and safety of tolvaptan in the treatment of diuretic-resistant heart failure. **METHODS:** The clinical data of 21 inpatients with diuretic-resistant heart failure in cardiology department of the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University during Jan. 2014-Aug. 2016 were analyzed retrospectively. The heart failure improvement of 21 patients was not obvious after the treatment of a large dose of loop diuretics (furosemide and/or torasemide), and then the treatment was changed into tolvaptan. Among them, 19 patients were treated with Tolvaptan tablets 7.5 mg orally, qd, and 2 patients were treated with Tolvaptan tablets 15 mg orally, qd, continuously until the patients discharged. The cardiac function, edema, outcome and body weight, blood pressure, blood sodium, blood creatinine and blood NT-proBNP levels, the change of urine volume per unit time were compared among 21 patients before and after treatment. The occurrence of ADR was observed. **RESULTS:** After treatment, cardiac function of 21 patients were improved significantly, edema and systolic blood pressure were decreased significantly while blood sodium and urine volume per unit time were increased significantly, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in body weight, diastolic blood pressure, blood creatinine or blood NT-proBNP levels before and after treatment ($P > 0.05$). Among 21 patients, one patient suffered from dry mouth; systolic blood pressure of 3 patients decreased by 20 mmHg or above, compared to basic value; diastolic blood pressure of 4 patients decreased by 10 mmHg or above, compared to basic value. **CONCLUSIONS:** For diuretic-resistant patients, tolvaptan can increase urine volume, improve cardiac function and correct hyponatremia, besides it also lowers the systolic blood pressure.

KEYWORDS Tolvaptan; Heart failure; Diuretic-resistant

利尿剂是治疗心力衰竭(以下简称“心衰”)的基础。长期较大剂量使用袢利尿剂(如呋塞米、托拉塞

米),且继续加大其剂量,仍不能有效减少血容量,患者心衰状况仍未改善,则称之为“利尿剂抵抗”^[1]。托伐普坦是一种精氨酸加压素V2受体竞争性拮抗剂,通过拮

本栏目协办

上海交通大学医学院附属新华医院
国药控股凌云生物医药(上海)有限公司

△ 基金项目:“十二五”国家科技支撑计划项目(No.2011BA111B01)

* 主治医师,博士研究生。研究方向:心力衰竭及高血压。电话:023-89011513。E-mail:kentbender@163.com

通信作者:主治医师,博士。研究方向:肺高压及心力衰竭。电话:023-89011513。E-mail:muyiyuan118@126.com

抗血管加压素,抑制水的重吸收,促进不含电解质的自由水排出,能有效纠正低钠血症、减轻水肿,临床多用于低钠血症或利尿剂抵抗患者。本研究纳入21例利尿剂抵抗的心衰患者,评估托伐普坦治疗的临床效果及安全性,以期对临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)住院期间确诊为心衰;(2)接受常规利尿剂(呋塞米和/或托拉塞米)治疗后效果不佳,改用托伐普坦治疗。

排除标准:(1)病史资料记录不详细、不完整或有缺陷者;(2)治疗前后未描述心功能、水肿程度者;(3)无尿量和相应时间记录者;(4)治疗前后未监测体质量、血压者;(5)治疗前后未监测血钠、血肌酐和血N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)者;(6)治疗前后未描述托伐普坦相关药品不良反应者。

1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过后,选取2014年1月—2016年8月在重庆医科大学附属第一医院心血管内科病房住院的利尿剂抵抗心衰患者44例,根据上述标准排除23例,最后纳入研究的共21例,回顾性分析其相关的临床资料。其中,男性8例(38.10%),女性13例(61.90%);年龄32~72岁,平均年龄(58.71±10.78)岁;病程0.5~33.0年,平均病程(9.40±8.68)年;平均体质量(70.00±9.13)kg。入院后6~24 h内先后使用呋塞米和/或托拉塞米160~300 mg,使用方法:(1)联合使用呋塞米和托拉塞米18例;(2)口服呋塞米、静脉注射或静脉滴注托拉塞米21例;(3)小剂量利尿剂持续微量(10 mg/h)泵入16例;(4)辅用小剂量多巴胺2 μg/(kg·min)微量泵入10例。6~24 h期间患者总尿量为300~1 400 mL,单位时间尿量为(58.66±19.60)mL/h。

1.3 治疗方法

所有患者最初接受常规利尿剂(呋塞米和/或托拉塞米)治疗,但心衰症状或体征仍未好转,立即改用托伐普坦片(商品名:苏麦卡,浙江大冢制药有限公司,批准文号:国药准字H20110115,规格:每片15 mg)治疗。其中有19例患者口服托伐普坦片7.5 mg, qd, 2例患者口服托伐普坦片15 mg, qd, 均连续治疗直至出院。

1.4 观察指标

(1)统计21例患者托伐普坦片治疗前后的心衰情况,包括纽约心脏协会(NYHA)心功能分级、水肿程度和治疗结局。NYHA心功能分级标准——I级:日常活动不受限制,一般活动不引起乏力、呼吸困难等症状;II级:体力活动轻度受限,一般活动可出现心衰症状;III级:体力活动明显受限,低于一般活动即出现心衰症状;IV级:不能从事任何体力活动,休息状态下也存在心衰症状,活动后加重。水肿程度分为4级——无水腫;轻度:踝关节以下水肿;中度:膝关节以下水肿;重度:膝关

节以上水肿。有效率=好转出院的患者例数/总例数×100%。(2)观察所有患者使用托伐普坦片治疗前后的临床指标,包括体质量、血压、血钠、血肌酐、血NT-proBNP、单位时间尿量水平。抽取新鲜血液标本,并在抽取后2 h内送检。血钠、血肌酐由Cobas Integra 800型全自动生化分析仪(罗氏诊断)检测,血NT-proBNP由Modular E170型自动分析仪(罗氏诊断)检测,所有操作均严格按照仪器说明书进行。(3)观察所有患者不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 21例患者托伐普坦治疗前后心衰情况比较及结局

所有患者治疗后NYHA心功能和水肿程度分级均有显著改善,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表1。低钠血症患者从10例减少至1例;有19例患者好转出院,治疗有效率为90.48%;有2例患者治疗效果不佳(慢性肾功能不全5期,即尿毒症期),心衰缓解不明显,最后予以血液净化治疗。

表1 21例患者托伐普坦治疗前后心衰情况比较

Tab 1 Comparison of heart failure condition of 21 patients before and after treatment

项目	分级	治疗前,例	治疗后,例	χ^2	P
NYHA心功能分级	I	0	8	-5.504	<0.05
	II	0	11		
	III	9	2		
	IV	12	0		
水肿程度	无水腫	0	18	-5.411	<0.05
	轻度	2	2		
	中度	8	0		
	重度	11	1		

2.2 21例患者托伐普坦治疗前后临床指标比较

所有患者经托伐普坦治疗后,收缩压、血钠水平和单位时间尿量均显著改善,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而治疗前后体质量、舒张压、血肌酐和血NT-proBNP水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表2(表中,1 mmHg=0.133 kPa)。

表2 21例患者治疗前后临床指标($\bar{x} \pm s, n=21$)

Tab 2 Clinical indexes of 21 patients before and after treatment($\bar{x} \pm s, n=21$)

项目	治疗前	治疗后	t	P
体质量,kg	70.00±9.13	66.86±9.09	1.118	0.868
收缩压,mmHg	130.76±23.57	122.29±16.51	1.350	0.036
舒张压,mmHg	74.62±13.08	68.90±8.61	1.673	0.054
血钠,mmol/L	135.86±3.88	140.10±1.81	-4.538	0.004
血肌酐,mmol/L	182.67±101.01	148.14±88.27	1.179	0.482
血NT-proBNP,pg/mL	9 215.71±3 109.09	5 715.24±2 200.88	4.211	0.196
单位时间尿量,mL/h	58.66±19.60	188.08±62.22	9.090	<0.001

2.3 不良反应

21例患者中有1例出现口干,3例收缩压较基础值

降低 20 mmHg 及以上(分别降低 20、34、36 mmHg), 4 例舒张压较基础值降低 10 mmHg 及以上(分别降低 10、12、22、24 mmHg), 但均未发生头昏、黑朦、晕厥等症状, 且无明显晕眩、恶心、皮疹、消化道不适等症状; 未发现低钾血症。

3 讨论

利尿剂抵抗在心衰患者中的发生率约为 30%^[2]。一般认为利尿剂抵抗的判断标准为 24 h 内接受袢利尿剂 100 mg 治疗后, 利尿效果不明显。本研究中, 21 例患者在 6~24 h 内接受呋塞米/托拉塞米治疗的平均剂量达 202.86 mg, 并且大部分患者接受联合用药、静脉滴注或持续微量泵入、辅用小剂量多巴胺等方法, 但利尿效果仍不佳, 单位小时内尿量仅为(58.66 ± 19.60) mL/h。在改用托伐普坦治疗后, 单位时间尿量平均增多了 129.41 mL/h, 大部分患者水肿减轻甚至消失, 心功能明显改善, 有 90.48% 的患者好转出院。这提示在心衰治疗中, 当出现利尿剂抵抗时, 选择托伐普坦并以 7.5 mg, qd 为起始剂量, 可能获得满意疗效。

适当解除液体潴留, 不造成进一步神经激素激活或肾功能损害, 是当前心衰治疗的主要目标^[3]。以呋塞米为代表的袢利尿剂能及时缓解患者心衰症状和体征, 临床应用广泛。文献显示, 大剂量袢利尿剂可能会减少肾血流量, 增强肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和交感神经系统的活性, 导致肾功能损害加重, 加速心脏重构和纤维化; 同时, 还可加重低钠低氯血症, 延长患者住院时间, 甚至增加病死率^[4]。托伐普坦是一种血管加压素 V2 受体拮抗剂, 能抑制精氨酸加压素与存在于肾脏集合管的 V2 受体相结合, 不激活 RAAS, 不改变体内去甲肾上腺素、心房利钠肽等的浓度^[5]。

低钠血症发生在约 19%~25% 的心衰患者中, 是预测心衰不良预后的独立危险因素^[6]。使用袢利尿剂后约有 6% 的患者会出现低钠血症^[7]。有研究指出, 对于利尿剂抵抗的失代偿性心衰合并低钠血症的患者, 小剂量托伐普坦可改善短期内失代偿性心衰的症状, 通过增加肾脏对水的排泄而产生利尿效果, 但不影响尿液中钠钾的排泄, 从而升高血清钠浓度、减轻利尿剂抵抗^[8]。本研究中, 经过托伐普坦治疗后, 10 例低钠血症患者中有 9 例得到纠正, 效果显著。

国内学者认为每日口服托伐普坦片 15~60 mg 是安全的^[9-10]。但本研究提示托伐普坦对血压有一定影响, 因其较强的利尿效果, 在减少血容量后, 使患者收缩压下降。故对于基础血压偏低或者血流动力学不稳定的患者, 需要慎用该药。使用期间应当密切监测血压, 及时调整用药剂量, 避免因有效容量不足带来的脏器灌注不足甚至低血容量性休克。本研究中改用托伐普坦治疗后, 仍有 2 例慢性肾功能不全 5 期患者疗效不佳, 说明

托伐普坦仍不能改善其水钠潴留, 最终给予其血液净化治疗后好转出院。可能原因如下: 在终末期肾病患者中, 有功能的肾脏部分的减少和结构性肾功能的异常导致托伐普坦对尿渗透压和肾脏总体积的作用减弱^[11], 故对肾功能差的心衰患者, 托伐普坦治疗效果可能有限。

综上, 对出现利尿剂抵抗的心衰患者, 托伐普坦能增加尿量、改善心功能、纠正低钠血症, 且对收缩压有降低作用。但本研究为小样本回顾性研究, 故以上结论还需要大样本随机对照临床试验进一步证实。

参考文献

- [1] Iyengar S, Abraham WT. Diuretic resistance in heart failure[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2006, 3(1): 41-45.
- [2] 唐国栋, 葛志明, 秦绪珍. 充血性心力衰竭患者利尿剂抵抗与治疗策略[J]. *山东医药*, 2004, 44(4): 58-59.
- [3] Mondritzki T, Kolkhof P, Sabbah HN, et al. Differentiation of arginine vasopressin antagonistic effects by selective V2 versus dual V2/V1a receptor blockade in a preclinical heart failure model[J]. *Am J Ther*, 2011, 18(1): 31-37.
- [4] Abdel-Qadir HM, Tu JV, Yun L, et al. Diuretic dose and long-term outcomes in elderly patients with heart failure after hospitalization[J]. *Am Heart J*, 2010, 160(2): 264-271.
- [5] 边瓯, 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.
- [6] 彭丹丹. 托伐普坦治疗难治性心力衰竭患者效果的观察[J]. *岭南心血管病杂志*, 2016, 22(2): 181-183.
- [7] Nagler EV, Vanmassenhove J, van der Veer SN, et al. Diagnosis and treatment of hyponatremia: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements[J]. *BMC Med*, 2014, doi: 10.1186/s12916-014-0231-1.
- [8] 杨文, 边瓯, 马宁, 等. 托伐普坦联合呋塞米治疗超高龄 I 型心肾综合征患者 6 例[J]. *中国新药与临床杂志*, 2015, 34(6): 479-483.
- [9] 李玲, 白桦, 朱文玲. 托伐普坦治疗心力衰竭患者低钠血症的疗效和安全性[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(10): 936-940.
- [10] 刘萍, 边强, 邓钦元, 等. 低钠血症治疗药物托伐普坦[J]. *中国药房*, 2010, 21(13): 1241-1243.
- [11] Boertien WE, Meijer E, de Jong PE, et al. Short-term effects of tolvaptan in individuals with autosomal dominant polycystic kidney disease at various levels of kidney function[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65(6): 833-841.

(收稿日期: 2016-10-24 修回日期: 2017-03-20)

(编辑: 黄 欢)