

托伐普坦对慢性心力衰竭急性发作合并利尿剂抵抗的疗效研究

隋利军 李维 甘建祥 郑亚国 陈亮

【摘要】 目的:比较托伐普坦及托拉塞米对慢性心力衰竭(心衰)急性发作且合并利尿剂抵抗的疗效。 方法:选择符合标准的慢性心衰急性发作患者 70 例,随机分为托拉塞米组及托伐普坦组,每组各 35 例。在常规药物治疗基础上,托拉塞米组予以静脉推注托拉塞米 20 mg/d,托伐普坦组予以口服托伐普坦 15 mg/d。比较治疗前后各项观察指标的变化。 结果:与治疗前相比,治疗 7 d 后两组的体质量指数(BMI)、尿量、N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、血肌酐、心率及临床症状均有明显改善;与托拉塞米组相比,托伐普坦组 BMI、NT-proBNP、血肌酐、血钠、心率、收缩压、临床症状等改善更明显(P 均 < 0.05)。 结论:托伐普坦能有效改善慢性心衰急性发作合并利尿剂抵抗患者的症状,增加尿量并能改善肾功能。

【关键词】 托伐普坦;慢性心力衰竭;利尿剂抵抗

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.03.016

心力衰竭(心衰)是指因各种心脏结构或功能性疾病导致的心脏泵血功能受损,以肺循环及体循环淤血为主要表现,主要症状为呼吸困难、体力活动受限及体液潴留^[1-2]。临床上针对慢性心衰的主要治疗目标是减少心衰急性发作,降低患者住院率和病死率,改善症状,提高生活质量。慢性心衰急性发作主要与短期内心脏泵血功能无法代偿导致大量体液潴留有关,各脏器急性充血是导致患者住院的最主要原因,且与预后相关^[3-4]。利尿剂是治疗慢性心衰急性发作的一线药物之一^[5]。然而,长期使用传统利尿剂(如袢利尿剂)的心衰患者,入院后如果继续使用袢利尿剂常会出现利尿效果不佳的状况。托伐普坦是血管加压素(AVP) V2 受体拮抗剂,它能选择性抑制 AVP 与肾脏集合管 V2 受体,抑制肾脏对水的重吸收,发挥利尿作用^[6]。本研究主要观察托伐普坦对合并利尿剂抵抗的慢性心衰急性发作患者的临床疗效。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选 2017 年 3 月至 9 月南京市第一医院心内

科收治的 70 例慢性心衰急性发作患者,顺序编号并按奇偶数分配为托拉塞米组和托伐普坦组。

患者年龄 60~80 岁,符合慢性心衰的诊断标准,入院前长期口服呋塞米 ≥ 40 mg/d,纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为 III~IV 级;排除严重肾功能不全、高钾血症、无尿、恶性肿瘤、严重代谢性疾病、血液系统疾病患者。

1.2 方法

两组患者均予以常规抗心衰治疗,如洋地黄类强心药物、醛固酮受体拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂、 β 受体阻滞剂、硝酸酯类血管扩张药物,在此基础上托拉塞米组予以静脉注射托拉塞米 20 mg/d,托伐普坦组予以口服托伐普坦 15 mg/d。

1.3 监测指标

主要监测指标为患者入院当天治疗前及治疗 7 d 后 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、血清钠、血清钾、血尿素氮、血肌酐等实验室指标,心率、体质量指数(BMI)、收缩压、舒张压及心超评估左室射血分数(LVEF)等指标。治疗前后评估临床症状:呼吸困难症状(无-0、偶尔-1、经常-2、持续-3);全身水肿症状(无-0、轻度-1、中度-2、重度-3)。

作者单位:214062 无锡市第九人民医院心内科(隋利军);
210006 南京市第一医院心内科(李维,甘建祥,郑亚国,陈亮)

通信作者:陈亮,Email:windcloud82@163.com

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析, 计量资料以均数±标准差表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 计数资料以例数、百分比表示, 组间比较采用卡方检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较

比较两组患者的年龄、性别、既往病史等基线资料均无统计学差异, 见表 1。

表 1 托拉塞米组及托伐普坦组患者的基线资料比较

项目	托拉塞米组	托伐普坦组	<i>P</i> 值
年龄/岁	69.34 ± 5.04	69.09 ± 4.85	0.95
男性/例(%)	25(71.43)	26(74.29)	0.50
抽烟史/例(%)	46(65.71)	48(68.57)	0.66
高脂血症/例(%)	22(31.43)	20(28.57)	0.71
高血压/例(%)	21(30)	23(32.85)	0.49
糖尿病/例(%)	30(42.86)	26(37.14)	0.25
缺血性心脏病/例(%)	25(35.71)	27(38.57)	0.53
扩张型心脏病/例(%)	28(40)	27(38.57)	0.44
瓣膜性心脏病/例(%)	17(24.29)	16(22.86)	0.49

2.2 两组患者生化指标比较

与治疗前相比, 两组患者治疗 7 d 后的 NT-proBNP、血肌酐水平均有降低, 且托伐普坦组较托拉塞米组 NT-proBNP 及血肌酐水平降低更显著; 托拉塞米组血钠水平较治疗前降低; 而托伐普坦组血钠水平较治疗前明显升高 (P 均 < 0.05)。两组血钾水平在治疗前后均无明显变化。见表 2。

2.3 两组患者体征及症状比较

与治疗前相比, 治疗后两组患者 BMI 均有降低, 但两组间相比无明显差异; 尿量均有明显增加, 且托伐普坦组尿量增加更明显; 收缩压及舒张压较治疗前均有轻微下降, 且托拉塞米组收缩压下降更多, 舒张压无明显差别; 心率较治疗前均有所减慢, 且托伐普坦组患者的心率减慢更多 (P 均 < 0.05)。对呼吸困难及水肿状况进行评分, 两组经 7 d 治疗后, 临床症状均有所改善, 评分均明显下降, 且托伐普坦组症状评分更低, 但治疗前后两组患者 LVEF 无明显统计学差异, 见表 2。患者在院期间未发生口干、头晕、乏力及肾功能急性损伤等不良反应。

表 2 托拉塞米组及托伐普坦组治疗前后各项指标的比较

项目	托拉塞米组		托伐普坦组	
	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
BMI/kg · m ⁻²	25.39 ± 2.52	23.85 ± 3.81 ⁽¹⁾	24.89 ± 2.58	23.02 ± 2.86 ⁽¹⁾
尿量/mL	862.88 ± 84.69	1305.69 ± 60.71 ⁽¹⁾	857.43 ± 88.89	1784.39 ± 78.25 ⁽¹⁾⁽²⁾
NT-proBNP /pg · mL ⁻¹	2632.37 ± 80.63	2023.77 ± 85.47 ⁽¹⁾	2539.94 ± 78.22	1847.91 ± 75.13 ⁽¹⁾⁽²⁾
血肌酐/mmol · L ⁻¹	138.94 ± 7.33	135.82 ± 5.81 ⁽¹⁾	139.63 ± 5.94	133.85 ± 3.92 ⁽¹⁾⁽²⁾
血清钠/mmol · L ⁻¹	132.54 ± 6.34	130.33 ± 8.36 ⁽¹⁾	135.23 ± 5.79	138.56 ± 5.88 ⁽²⁾
血清钾/mmol · L ⁻¹	4.01 ± 0.56	3.92 ± 0.71	4.05 ± 0.49	4.00 ± 0.58
心率/次 · min ⁻¹	101.80 ± 6.42	85.03 ± 8.50 ⁽¹⁾	103.46 ± 5.51	79.17 ± 7.83 ⁽¹⁾⁽²⁾
收缩压/mmHg	107.26 ± 2.69	96.37 ± 1.59 ⁽¹⁾	105.34 ± 3.61	100.29 ± 2.013 ⁽²⁾
舒张压/mmHg	62.06 ± 5.05	58.12 ± 4.77	63.23 ± 4.59	59.07 ± 4.97
左室射血分数/%	27.06 ± 1.21	28.13 ± 1.29	27.20 ± 1.56	28.04 ± 1.63
临床症状评分/分	11.09 ± 0.98	8.02 ± 0.76 ⁽¹⁾	10.83 ± 0.59	6.84 ± 0.79 ⁽¹⁾⁽²⁾

注: 与同组治疗前比较, ⁽¹⁾ $P < 0.05$; 与托拉塞米组治疗 7 d 后比较, ⁽²⁾ $P < 0.05$

3 讨论

在慢性心衰急性发作时, 利尿剂通常能迅速、显著缓解患者呼吸困难、全身水肿症状, 但可能存在长期使用袢利尿剂后出现的利尿剂抵抗问题。袢利尿剂抵抗呈时间依赖性, 有研究表明患者长时间使用利尿剂后, 利尿效果随着时间逐渐减弱, 存在利尿剂剂量-反应曲线的右下移^[7]。发生利尿剂

抵抗的可能原因包括: (1) 利尿剂需与血浆白蛋白结合到达近曲小管才能发挥作用, 而慢性心衰患者常于病程后期伴发低蛋白血症。(2) 袢利尿剂分泌至管腔需通过有机酸转运载体, 而这种载体的转运功能可被内源性有机负离子抑制^[8]。(3) 袢利尿剂一方面激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS), 促进醛固酮分泌, 增加肾远曲小管及集合管的水钠

重吸收;另一方面激活交感神经系统,减少肾血流量,肾小球滤过减少,肾功能受损,使尿量减少。

托伐普坦的利尿机制与传统的袢利尿剂不同,它通过与肾脏集合管 V2 受体竞争性结合阻断 AVP 活性,从而抑制集合管对水的重吸收,提高游离水清除率,降低尿液渗透压,同时不改变钠、钾分泌^[9],因此托伐普坦能在不引起电解质紊乱的情况下较好地发挥利尿作用。EVEREST 临床研究显示,在标准治疗的基础上,使用托伐普坦治疗失代偿期的心衰可显著改善心衰症状,血清钠水平可显著恢复,且长达 2 年的随访显示,托伐普坦是安全的,对长期临床结果无不良影响,但不能降低心衰患者的长期心血管疾病的发病率和死亡率^[3,10-11]。ECLIPSE 研究表明,心衰患者的尿量与托伐普坦呈剂量依赖性,使用托伐普坦能显著降低肺毛细血管楔压、平均肺动脉压、右心房压,明显改善患者的部分血流动力学参数,改善心功能^[12]。

本研究发现,与托拉塞米相比,托伐普坦不仅能改善患者胸闷气喘及水肿的症状,且血清钠、NT-proBNP 等指标均有明显改善,这与既往各项大型研究的结果基本一致。METEOR 研究显示托伐普坦对 LVEF 无影响^[13],本研究也未发现托伐普坦能改善心衰患者的 LVEF。本研究还发现托伐普坦较托拉塞米有轻度改善肾功能的作用,这可能与其快速改善肾脏充血,减轻肾静脉和肾间质压力有关^[14]。

本研究存在一定局限性,单中心小样本量研究可能造成统计学偏倚,且未对患者进行长期随访。

参 考 文 献

- [1] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European society of cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. [J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(8):891-975.
- [2] Joseph SM, Cedars AM, Ewald GA, et al. Acute decompensated heart failure: contemporary medical management[J]. Tex Heart Inst, 2009, 36(6):510-520.
- [3] Gheorghiadu M, Follath F, Ponikowski P, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure; a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine [J]. Eur J Heart Fail, 2010, 12(5):423-433.
- [4] Koeda C, Yamaya S, Hozawa M, et al. Comparison of the effects of carperitide and tolvaptan on patients with left ventricular dysfunction; a two-center retrospective study[J]. Cardiol Res Pract, 2017, 2017:6935342.
- [5] Dohi K, Ito M. Novel diuretic strategies for the treatment of heart failure in Japan[J]. Circ J, 2014, 78(8):1816-1823.
- [6] Peri A. Clinical review: the use of vaptans in clinical endocrinology[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(4):1321-1332.
- [7] Taylor SH. Diuretics therapy in congestive heart failure[J]. Cardiol Rev, 2000, 8(2):104-114.
- [8] Matsue Y, Ter Maaten JM, Suzuki M, et al. Early treatment with tolvaptan improves diuretic response in acute heart failure with renal dysfunction[J]. Clin Res Cardiol, 2017, 106(10):802-812.
- [9] Zulkifli Amin H, Suridanda Danny S. Tolvaptan: a novel diuretic in heart failure management [J]. J Tehran Heart Cent, 2016, 11(1):1-5.
- [10] Pang PS, Gheorghiadu M, Dihu J, et al. Effects of tolvaptan on physician-assessed symptoms and signs in patients hospitalized with acute heart failure syndromes: analysis from the efficacy of vasopressin antagonism in heart failure outcome study with tolvaptan (Everest) trials[J]. Am Heart J, 2011, 161(6):1067-1072.
- [11] Gheorghiadu M, Orlandi C, Burnett JC, et al. Rationale and design of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the Efficacy of Vasopressin antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST)[J]. J Card Fail, 2005, 11(4):260-269.
- [12] Udelsion JE, Orlandi C, Ouyang J, et al. Acute hemodynamic effects of tolvaptan, a vasopressin V2 receptor blocker, in patients with symptomatic heart failure and systolic dysfunction: an international, multicenter, randomized, placebo-controlled trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(19):1540-1545.
- [13] Udelsion JE, McGrew FA, Flores E, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of oral tolvaptan on left ventricular dilation and function in patients with heart failure and systolic dysfunction[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(22):2151-2159.
- [14] Matsue Y, Suzuki M, Torii S, et al. Clinical effectiveness of tolvaptan in patients with acute heart failure and renal dysfunction[J]. J Card Fail, 2016, 22(6):423-432.

(收稿:2017-11-12 修回:2018-02-28)

(本文编辑:丁媛媛)