

临床研究

托伐普坦治疗顽固性心力衰竭的疗效研究

魏立侠, 张英杰, 翟桂兰

摘要

目的: 观察托伐普坦对伴有低钠血症的顽固性心力衰竭患者临床症状、心功能改善情况及血钠水平的影响。

方法: 选择 2014-01 至 2015-10 于我院心内科住院的伴有低钠血症的顽固性心力衰竭患者 100 例, 随机分为托伐普坦组和对照组, 各 50 例, 两组患者均给予常规强心、利尿、纠正离子紊乱治疗。托伐普坦组在常规治疗基础上加用托伐普坦 15 mg/d, 观察两组患者临床症状改善情况, 心肾功能指标、离子水平的变化。

结果: (1) 托伐普坦组较对照组患者呼吸困难程度得到明显改善 ($P<0.01$), 肺部湿性啰音减少 ($P<0.05$), 双下肢水肿明显减轻 ($P<0.01$)。托伐普坦组较对照组患者 24 h 尿量显著增加 (ml, 2416.0 ± 771.6 vs 1124.6 ± 215.7 , $P<0.01$) N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP) 水平显著下降 (pg/ml, 2678.04 ± 537.09 vs 4051.34 ± 306.07 , $P<0.01$); 血钠水平显著升高 (mmol/L, 139.08 ± 6.18 vs 129.44 ± 2.20 , $P<0.01$), 差异均有统计学意义。(2) 托伐普坦组有 38 例患者上述观察指标改善明显, 用药 1 天后与用药前相比, 血尿素氮水平即开始明显下降 (mmol/L, 7.28 ± 1.53 vs 10.39 ± 1.23 , $P<0.01$); 另外 12 例患者上述观察指标改善不明显, 用药 1 天后与用药前比较, 血尿素氮水平即开始显著升高 (mmol/L, 13.38 ± 0.66 vs 10.39 ± 1.23 , $P<0.01$)。

结论: 托伐普坦能有效改善顽固性心力衰竭患者的临床症状、心功能状态, 有助于提高血钠水平; 可以通过早期尿素氮水平的变化评价托伐普坦的治疗效果。

关键词 托伐普坦; 低钠血症; 心力衰竭

Effect of Tolvaptan on Treating the Patients With Intractable Heart Failure

WEI Li-xia, ZHANG Ying-jie, ZHAI Gui-lan.

Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Liaoning Medical College, Jinzhou (121000), Liaoning, China

Corresponding Author: ZHAI Gui-lan, Email: guangming20081987@163.com

Abstract

Objective: To observe the effect of tolvaptan on treating the patients with intractable heart failure (HF) combining hyponatremia for their clinical conditions and improvements.

Methods: A total of 100 relevant patients treated in our hospital from 2014-01 to 2015-01 were studied. Based on conventional treatment as cardiac stimulant, diuresis and correction of electrolyte disturbance, the patients were randomly divided into 2 groups: Tolvaptan group, the patients received tolvaptan 15 mg/d for 5 days and Control group, the patients had no tolvaptan administration. $n=50$ in each group. The improvement of clinical symptoms, changes of cardiac, renal functions and blood levels of electrolyte were compared between 2 groups after treatment.

Results: ① Compared with Control group, Tolvaptan group had significantly improved dyspnea, reduced lung moist rale and low limb edema $P<0.01$; Tolvaptan group showed increased 24 h urine volume (2416.0 ± 771.6 vs 1124.6 ± 215.7) ml, $P<0.01$, decreased plasma levels of NT-proBNP (2678.04 ± 537.09) pg/ml vs (4051.34 ± 306.07) pg/ml, $P<0.01$ and increased blood levels of sodium (139.08 ± 6.18) mmol/L vs (129.44 ± 2.20) mmol/L, $P<0.01$. ② In Tolvaptan group, the above improvements were found in 38 patients, and with 1 day tolvaptan therapy, their blood nitrogen dropped from (10.39 ± 1.23) mmol/L to (7.28 ± 1.53) mmol/L, $P<0.01$; the other 12 patients had no such effect, and with 1 day tolvaptan therapy, their blood nitrogen elevated from (10.39 ± 1.23) mmol/L to (13.38 ± 0.66) mmol/L, $P<0.01$.

作者单位: 121000 辽宁省锦州市, 辽宁医学院附属第一医院 心内科

作者简介: 魏立侠 硕士研究生 主要研究方向高血压、冠心病 Email: weilixia1617@163.com 通讯作者: 翟桂兰 Email: guangming20081987@163.com
中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 04-0341-04 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.04.007

Conclusion: Tolvaptan could effectively improve clinical symptom and cardiac function in patients with intractable HF, it is helpful to increase blood sodium level; the efficacy of tolvaptan might be evaluated by the changes of blood nitrogen at the early stage of treatment.

Key words Tolvaptan; Hyponatremia; Heart failure

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:341.)

心力衰竭是各种心脏结构或功能性疾病的终末阶段,是危害生命、引起死亡的主要原因^[1]。心力衰竭时抗利尿激素分泌增加,交感神经系统、肾素血管紧张素醛固酮系统被激活,心排血量减少,外周系统血容量增加,因此,利尿剂是治疗心力衰竭的基石,它能减轻体液潴留、缓解症状,改善缺氧状态^[2];但长期大量应用常规利尿剂,会使血钠浓度降低,机体也会产生利尿剂抵抗,从而加重水钠潴留,进一步加重心力衰竭,形成恶性循环^[3]。低钠血症是顽固性心力衰竭的常见并发症,是判断心力衰竭预后的独立危险因素,因此纠正低钠血症对治疗心力衰竭至关重要^[4]。托伐普坦是选择性的血管加压素 V2 受体拮抗剂,抑制血管加压素与肾脏集合管 V2 受体结合,提高自由水的清除和尿液的排泄,降低尿液的渗透压,最终促使血钠浓度提高,起到排自由水抗心力衰竭同时纠正电解质紊乱的双重作用^[5]。本研究将讨论托伐普坦对心力衰竭患者临床症状、心功能情况及离子紊乱的改善情况。

1 资料与方法

研究对象:选取 2014-01 至 2015-10 于辽宁医学院附属第一医院内科住院的伴有低钠血症的顽固性心力衰竭患者 100 例,均获得知情同意。入选标准:(1)年龄为 42~86 岁;(2)纽约心脏协会(NYHA)心功能分级 III~IV 级;(3)左心室射血分数(LVEF) <40%;(4)基础病因为冠心病、高血压性心脏病或扩张型心肌病;(5)血钠浓度 <135 mmol。排除标注:(1)有该药物过敏者;(2)有严重肝肾功能损害者;(3)对口渴不敏感或对口渴不能正常反应者;(4)低容量性低钠血症者;(5)安装心室辅助装置者;(6)并发急性心肌梗死、心肌病、严重的心脏瓣膜病、肺动脉高压症、未控制的甲状腺功能低下、未控制的糖尿病、无尿、血钠浓度低于 120 mmol/L;(7)1 个月内实施植入除颤器手术或有脑血管疾病患者,预定 2 个月内接受心脏手术者;(8)过度肥胖患者,体重指数大于 35 kg/m²;(9)收缩压小于 90 mmHg (1

mmHg=0.133 kPa);(10)妊娠、哺乳期妇女。

治疗方案:将入选患者随机分为托伐普坦组和对照组,各 50 例,两组患者均给予强心、利尿、纠正电解质紊乱等常规治疗,托伐普坦组加用托伐普坦片(商品名苏麦卡,浙江大家制药有限公司,国药准字 H20110115 规格为每片 15 mg)15 mg 每日 1 次口服。

观察指标及疗效评价:(1)观察两组临床症状(呼吸困难、肺部啰音、双下肢水肿)改善情况,均采用 4 度评估:1 度表示吃饭、大小便一般活动下无呼吸困难,无肺部湿性啰音,无双下肢水肿;2 度表示床上轻微活动、吃饭等无呼吸困难,双肺底可及湿性啰音,双下肢轻度水肿;3 度表示夜间不能平卧,坐位呼吸困难稍好转,50% 肺野湿性啰音、双下肢中度水肿;4 度表示端坐位仍有呼吸困难,超过 50% 肺野湿性啰音,双下肢重度水肿。(2)记录患者 24 h 内的尿量,治疗第 5 天后复查血钾、血钠、血肌酐、N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)、心脏彩超+左心功能测定。(3)分别记录托伐普坦组用药前、用药后第 1 天、第 3 天、第 5 天血肌酐值和血尿素氮值。

统计学处理:采用 SPSS 17.0 软件包进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,单项有序行 × 列表资料采用非参数检验秩和检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义, *P* < 0.01 为差异有显著统计学意义。

2 结果

治疗前两组患者一般资料比较(表 1):两组患者性别、年龄、基础疾病、NYHA 心功能分级比较差异无统计学意义。

表 1 治疗前两组患者一般资料比较 [例 (%)]

项目	对照组 (n=50)	托伐普坦组 (n=50)
性别(男/女)	28/22	26/24
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	72.60 ± 9.88	72.74 ± 8.87
冠心病	28 (56)	28 (56)
高血压心脏病	14 (28)	15 (30)
扩张型心肌病	8 (16)	7 (14)
NYHA III 级	23 (46)	24 (48)
NYHA IV 级	27 (54)	26 (52)

注:NYHA: 纽约心脏协会

两组患者临床症状比较(表2):治疗前两组患者呼吸困难程度、肺部啰音分度、双下肢水肿分度差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗5天后托伐普坦组与对照组比较,托伐普坦组患者呼吸困难程度得到明显改善($P<0.01$),肺部湿性啰音减少($P<0.05$),双下肢水肿明显减轻($P<0.01$)。

两组患者24 h尿量、离子水平、肾功能、NT-

proBNP等指标比较(表3):与治疗前比,治疗5天后两组患者24 h尿量均显著增加($P<0.01$)、血钠水平升高(托伐普坦组 $P<0.01$,对照组 $P<0.05$),NT-proBNP水平显著下降($P<0.01$);两组血肌酐值、血钾值及左心室射血分数变化不大($P>0.05$)。与对照组比较,托伐普坦组24 h尿量、血钠水平、NT-proBNP水平三个指标变化更明显($P<0.01$)。

表2 治疗5天后两组患者临床症状改善情况[例(%)]

组别	例数	呼吸困难				肺部湿啰音				双下肢水肿			
		1度	2度	3度	4度	1度	2度	3度	4度	1度	2度	3度	4度
对照组	50												
治疗前		0 (0)	0 (0)	23 (46)	27 (54)	0 (0)	4 (8)	29 (58)	17 (34)	0 (0)	8 (16)	4 (8)	18 (36)
治疗后*		0 (0)	12 (24)	19 (38)	19 (38)	2 (4)	20 (40)	17 (34)	11 (22)	2 (4)	17 (34)	20 (40)	9 (18)
托伐普坦组	50												
治疗前		0 (0)	0 (0)	24 (48)	26 (52)	0 (0)	4 (8)	28 (56)	18 (36)	0 (0)	10 (20)	23 (46)	17 (34)
治疗后*		4 (8)	22 (44)	16 (32)	8 (16)	5 (10)	25 (50)	16 (32)	4 (8)	11 (22)	27 (54)	9 (18)	3 (6)

注: * : 治疗后两组比较肺部湿啰音 $P<0.05$; 呼吸困难、双下肢水肿 $P<0.01$

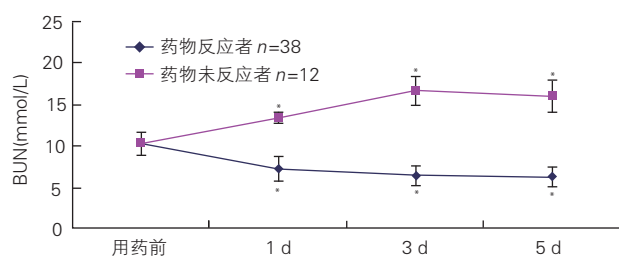
表3 治疗5天后两组24 h内尿量、血钠值、NT-proBNP等比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	24 h 尿量 (ml)	NT-proBNP (pg/ml)	血钠值 (mmol/L)	LVEF (%)	血钾值 (mmol/L)	血肌酐值 ($\mu\text{mol/L}$)
对照组	50						
治疗前		683.2 \pm 114.3	9617.64 \pm 771.69	128.18 \pm 2.68	27.40 \pm 5.02	4.21 \pm 0.40	110.10 \pm 26.32
治疗后		1124.6 \pm 215.7**	4051.34 \pm 306.07**	129.44 \pm 2.20*	28.35 \pm 5.04	4.08 \pm 0.33	112.13 \pm 25.90
托伐普坦组	50						
治疗前		711.0 \pm 140.8	9614.96 \pm 789.82	128.04 \pm 2.86	27.33 \pm 5.44	4.25 \pm 0.46	109.63 \pm 26.34
治疗后		2416.0 \pm 771.6** $\Delta\Delta$	2678.04 \pm 537.09** $\Delta\Delta$	139.08 \pm 6.18** $\Delta\Delta$	28.60 \pm 5.20	4.18 \pm 0.36	109.31 \pm 25.90

注: NT-proBNP: N末端B型利钠肽原; LVEF: 左心室射血分数。与治疗前比较 * $P<0.05$ ** $P<0.01$; 与对照组治疗后比较 $\Delta\Delta$ $P<0.01$

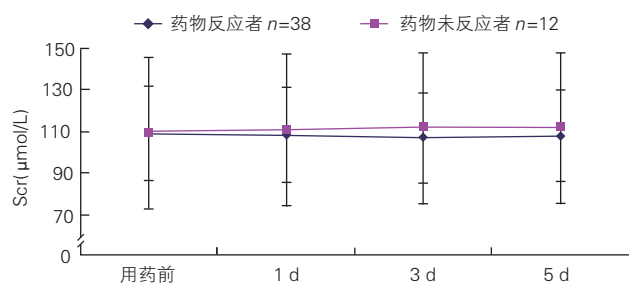
托伐普坦组用药前及用药1天后、3天后、5天后血肌酐与血尿素氮水平变化的比较(图1~2):托伐普坦组患者临床症状、5天后24小时尿量、NT-proBNP、血钠水平明显改善的38例患者应用托伐普坦

第1天后、血尿素氮水平显著下降(mmol/L , 7.28 \pm 1.53 vs 10.39 \pm 1.23, $P<0.01$), 而临床症状和上述观察指标改善不明显的12例患者应用托伐普坦后血尿素氮水平升高(mmol/L , 13.38 \pm 0.66 vs 10.39 \pm 1.23, $P<0.01$), 与用药前比差异均有统计学意义; 而这两部分患者的血肌酐值变化比较差异无统计学意义($P>0.05$)。



注: BUN: 血尿素氮。与用药前比较 * $P<0.01$

图1 托伐普坦组药物反应者和未反应者治疗前后尿素氮值比较



注: Scr: 血肌酐值

图2 托伐普坦组药物反应者和未反应者治疗前后血肌酐值比较

3 讨论

低钠血症预示心力衰竭患者的预后不良, 也是患者反复住院, 住院平均时间延长, 死亡率增加的主要原因, 严重影响患者的生活质量。因此, 纠正低钠血症对治疗顽固性心力衰竭至关重要^[6-9]。临床上主要应用常规利尿剂及限制液体量的方法纠正心力衰竭, 其中袢利尿剂呋塞米主要作用于髓袢升支粗段, 排钠排钾, 使血钠进一步降低, 形成恶性循环; 另外, 长期应用大剂量利尿剂容易引起利尿剂抵抗, 加重水钠潴留, 心衰症状得不到改善, 预后差。目前认为产生利尿剂抵抗的原因有: (1) 心力衰竭时, 心房感受器敏感性下降, 精氨酸加压素 (AVP)

释放增加, 肾远曲小管对水的重吸收增加, 引起高容量稀释性低钠血症; (2) 心力衰竭患者长期使用袢利尿剂, 引起远离袢利尿剂作用部位的远曲小管细胞代偿性肥大, 增加肾脏重吸收; (3) 使用呋塞米等短效利尿剂后出现利尿后钠潴留^[10]。

AVP 也称抗利尿剂激素, 产生于下丘脑室上核和室旁核, 由轴浆运送到神经垂体末梢储存、分泌, 具有抗利尿、促进周围血管收缩的作用, 心房牵张感受器调控其释放, 主要通过肾远曲小管、集合管上皮细胞的 V2 受体发挥作用, 使肾脏重吸收水能力增加, 保留细胞外液, 产生抗利尿效果^[11]。AVP 主要通过 V2 受体减少游离水清除, 致水潴留增加, 同时增加心脏前、后负荷, 心力衰竭早期, AVP 的效应有一定的代偿作用, 而长期的 AVP 增加将使心力衰竭进一步加重。

托伐普坦是目前临床推广的新药, 其作用机制不同于常规袢利尿剂和噻嗪类利尿剂, 它属于选择性的血管加压素 V2 受体拮抗剂, 与血管加压素 V2 受体的亲和力强, 能提高自由水的清除和尿液的排泄, 降低尿液的渗透压, 最终促使血钠浓度提高, 起到排自由水、纠正电解质紊乱的双重作用^[12]。临床表明, 合并低钠血症的顽固性心力衰竭患者口服托伐普坦后取得良好效果。但在临床观察中发现, 一些患者对该药药效反应不佳, 临床症状缓解不明显, 所以临床早期评价该药物的治疗效果非常必要, 能更好指导临床治疗^[13]。

血尿素氮是蛋白质代谢的终末产物, 由体内氨基酸脱氨基分解, 生成 α -酮基和 NH_3 , NH_3 和 CO_2 在肝脏内成尿素, 因此尿素的生成量受多种因素影响: 肝功能, 蛋白质分解代谢情况, 食物中蛋白质含量等。血尿素氮主要由肾小球滤过, 随尿液一起排出, 正常情况下约 30%~40% 被肾小管重吸收, 其重吸收受集合管上血管加压素的调节, 同时有少量经肾小管排泄。心力衰竭患者, 存在血液动力学改变和神经激素调节紊乱, 最终导致肾脏灌注不足, 尿素氮排出减少, 引起血尿素氮水平升高; 同时尿素氮还受近端、远端小管重吸收、尿流速度、集合管上血管加压素受体影响^[14, 15]。本研究表明, 应用托伐普坦第 1 天后药物反应者尿素氮水平显著下降, 未反应者升高, 由此推测, 集合管部位尿素氮的重吸收受托伐普坦影响^[13, 16]。因此, 可以通过早期尿素氮水平的变化评价该药物的疗效。

但本研究中存在许多不足之处, 首先, 尿素氮

的生成受多种因素的影响, 包括饮食中蛋白质摄入量、组织蛋白质分解代谢及肝脏功能状况, 心力衰竭患者胃肠道淤血, 会影响肝脏功能, 随着心力衰竭好转, 体液潴留减轻, 肝脏功能好转, 均会影响血尿素氮水平。另外本研究样本量少, 上述因素都会影响结果准确性, 因此早期尿素氮水平的变化能评价托伐普坦药物疗效这一结论还需进一步探讨, 以便更好指导临床用药。

参考文献

- [1] 孙璐璐, 吕蓉, 梁涛, 等. 心力衰竭患者出院后 1 年内预后状况及影响因素分析. 中国循环杂志, 2013, 28: 125-128.
- [2] 李永超, 赵月, 赵瑞革, 等. 托伐普坦治疗心力衰竭的症状改善作用及对肾功能的影响. 中国药业, 2015, 6: 19-20.
- [3] Iyengar S, Abraham WT. Diuretic resistance in heart failure. Curr Heart Fail Rep, 2006, 3: 41-45.
- [4] 刘婕, 徐予. 托伐普坦治疗顽固性心力衰竭合并低钠血症的效果观察. 中国当代医药, 2015, 7: 41-43.
- [5] 李冰, 何敏. 托伐普坦治疗慢性心力衰竭患者低钠血症的疗效及安全性评价. 吉林大学学报, 2013, 39: 995-998.
- [6] Rusinaru D, Buiciu O, Leborgne L, et al. Relation of serum sodium level to long-term outcome after a first hospitalization for heart failure with preserved ejection fraction. Am J Cardiol, 2009, 103: 405-410.
- [7] Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. Eur Heart J, 2007, 28: 980-988.
- [8] Nodari S, Jao GT, Chiong JR. Clinical utility of tolvaptan in the management of hyponatremia in heart failure patients. Int Nephrol Renovasc Dis, 2010, 3: 51-60.
- [9] 巫雪飞, 邹长红, 黄燕, 等. 住院扩张型心肌病患者低钠血症的发生率及其对预后的判断价值. 中国循环杂志, 2015, 30: 529-533.
- [10] 刘淑红, 田雳, 王兆佳. 托伐普坦治疗顽固性心力衰竭合并低钠血症的效果观察. 中国当代医药, 2015, 22: 148-150.
- [11] 华参, 朱晓法, 马路, 等. 托伐普坦在老年心力衰竭患者中的初步应用. 转化医学杂志, 2013, 2: 146-149.
- [12] 段班燕, 党书毅, 蒋学俊. 托伐普坦治疗慢性重度心衰的疗效研究. 实用药物与临床, 2015, 18: 942-945.
- [13] Kajimoto K, Abe T. Blood urea nitrogen as a marker of the acute response to addition of tolvaptan to standard therapy in patients hospitalized for acute heart failure syndromes. Int J Cardiol, 2014, 177: 589-591.
- [14] Schrier RW. Blood urea nitrogen and serum creatinine: not married in heart failure. Circ Heart Fail, 2008, 1: 2-5.
- [15] Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. N Engl J Med, 1999, 341: 577-585.
- [16] Gheorghide M, Konstam MA, Burnett Jr JC, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST clinical status trials. JAMA, 2007, 297: 1332-1343.

(收稿日期: 2015-11-01)

(编辑: 常文静)