

# 托伐普坦治疗难治性心力衰竭患者效果的观察

彭丹丹

(广州军区广州总医院心血管内科, 广州 510010)

**摘要:**目的 观察难治性心力衰竭患者服用托伐普坦后的治疗效果。方法 回顾性分析 19 例难治性心力衰竭患者使用托伐普坦后,通过测量使用托伐普坦前后双下肢踝关节直径、体质量、尿量变化以及检测肌酐、血钠、血钾、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)浓度,评估托伐普坦的疗效。结果 与治疗前比较,患者经过托伐普坦治疗后第 1 天尿量明显增多[(3 326.842±1 522.578) mL vs. (1 509.474±611.587) mL,  $P<0.01$ ],且血浆 BNP 浓度明显下降[(1 945.421±762.133) pg/mL vs. (2 402.368±895.829) pg/mL,  $P<0.01$ ],差异均具有统计学意义。治疗后第 7 天尿量增多,踝关节直径变小,体质量减轻,肌酐浓度下降,低钠血症得到纠正,血浆 BNP 浓度下降,与治疗前比较,差异均具有统计学意义( $P<0.01$ );但血钾未见明显变化。结论 托伐普坦有效改善难治性心力衰竭患者临床症状,维持水电解质平衡,有效改善肾功能。

**关键词:**难治性心力衰竭;托伐普坦;血管加压素受体拮抗剂;低钠血症

中图分类号:R541.6 文献标志码:A 文章编号:1007-9688(2016)02-0181-03

## Efficacy of tolvaptan in patients with refractory heart failure

PENG Dan-dan

(Department of Cardiology, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou 510010, China)

**Abstract: Objectives** To observe the efficacy of tolvaptan in patients with refractory heart failure. **Methods** A retrospective analysis of the clinical data of 19 patients with refractory heart failure was carried out. Lower limb ankle joint diameter, body weight, urine volume, creatinine, blood sodium, potassium and brain natriuretic peptide (BNP) of the patients were measured before and after receiving tolvaptan therapy to assess the efficacy. **Results** Compared with baseline, urine volume increased [(3 326.842±1 522.578) mL vs. (1 509.474±611.587) mL,  $P<0.01$ ] and plasma concentration of BNP decreased [(1 945.421±762.133) pg/mL vs. (2 402.368±895.829) pg/mL,  $P<0.01$ ] one day after treatment. In 7 days of treatment, urine volume increased, lower limb ankle joint diameter, body weight, plasma concentrations of creatinine and BNP decreased, the differences were statistically significant compared with those of baseline( $P<0.01$ ); but serum concentration of potassium did not significantly change. **Conclusions** Tolvaptan is effective for refractory heart failure patients. It can maintain water and electrolyte balance and improve renal function.

**Key words:** refractory heart failure; tolvaptan; arginine-vasopressin receptor antagonists; hyponatremia

心力衰竭(心衰)是由于任何心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血分数能力受损的一组复杂临床综合征。根据心衰发生、发展的过程,可分为四个阶段:前心衰(A)、前临床心衰(B)、临床心衰(C)和难治性终末期心衰(D)。本文所关注的人群即 D 阶段难治性终末期心衰患者,其定义为有进行性结构性心脏病,虽然积极实施内科治疗,患者休息时仍有症状,且需要特殊干预<sup>[1]</sup>。难治性终末期心衰患者经长期传统抗心衰药物治疗后,常

常出现利尿药抵抗、低钠低氯血症及电解质紊乱,最终无法改善临床症状导致死亡。本文通过回顾性研究观察难治性心衰患者使用托伐普坦前、后双下肢水肿程度、体质量、尿量的变化以及检测肌酐、血钠、血钾、血浆脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)浓度,评估托伐普坦的疗效。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选择 2013 年 11 月至 2014 年 9 月广州军区广州总医院难治性心衰患者 19 例,其中男 15 例,女 4 例,年龄(57.9±13.5)岁,体质量(63.16±9.19)kg,

作者简介:彭丹丹(1978-),博士,副主任医师,研究方向为冠状动脉粥样硬化发生、发展相关机制的研究以及冠心病的防治。

尿量(1 509.47±611.59)mL,射血分数 41%±16%,其他临床资料见表 1。入选标准:根据《2014 年中国心衰诊断和治疗指南》<sup>[1]</sup> 确诊为难治性终末期心衰阶段患者,既往一年内反复住院两次以上,且使用传统抗心衰药物无法改善水肿症状的患者。排除标准:(1)安装了辅助循环装置;(2)恶性肿瘤终末期患者;(3)严重肝、肾功能衰竭导致心衰的患者;(4)严重且未控制的甲状腺功能异常患者;(5)药眠或无意识的患者。

表 1 患者一般临床资料 [n(%)]

项 目	数 据
年 龄	
65 岁	12(63.1)
66~79 岁	6(31.6)
≥80 岁	1(5.3)
男 性	15(78.9)
使用托伐普坦剂量	
7.5 mg	2(10.5)
15 mg	17(89.5)
纽约心功能分级	
II 级	3(15.8)
III 级	14(73.7)
IV 级	2(10.5)
心衰类型	
左心衰	6(31.6)
全心衰	13(68.4)
病 因	
扩张型心肌病	7(36.8)
冠心病	7(36.8)
风湿性心脏病	1(5.3)
非风湿性瓣膜病	1(5.3)
高血压性心脏病	2(10.5)
心肌炎后心肌病	1(5.3)

### 1.2 治疗方案

所有患者均进行了常规抗心衰治疗,具体如下:利尿药、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂、β受体阻断药、洋地黄及新活素;在此基础上加用托伐普坦 7.5~15 mg(商品名苏麦卡,浙江大冢制药有限公司生产)。所有药物根据病情用量不限。

### 1.3 观察指标

记录所有患者使用托伐普坦前、使用后第 1 天及第 7 天双下肢水肿程度(以踝关节直径变化衡量)、体质量、尿量变化。

### 1.4 检测指标

检测患者使用托伐普坦前及使用后第 7 天血

钠、血钾浓度及肌酐变化;使用美国 Alere 公司生产的 Triage B 型钠尿酸检测试剂盒检测血浆 BNP 浓度。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS18.0 统计软件对数据进行分析。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组内比较行配对 *t* 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

经过托伐普坦治疗后,患者治疗后第 1 天尿量明显增多,且血浆 BNP 浓度明显下降,与治疗前比较,差异有统计学意义(*P*<0.05);治疗后第 7 天尿量增多,踝关节直径变小,体质量减轻,肌酐浓度下降,低钠血症得到纠正,血浆 BNP 浓度下降,与治疗前比较,差异均具有统计学意义(*P*<0.05);但血钾未见明显变化。详见表 2。

表 2 治疗前、后患者各项指标比较 [ $\bar{x}\pm s$ ]

项 目	治 疗 前	治 疗 后 第 1 天	治 疗 后 第 7 天
踝关节直径/cm	26.742±1.341		24.432±0.639**
体质量/kg	63.158±9.191		61.868±8.981**
肌酐/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	133.053±44.631		102.684±26.327**
血钠/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	132.421±3.485		143.737±7.078**
血钾/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	4.384±0.588		4.389±0.468
BNP/ $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$	2 402.368±895.829	1 945.421±762.133**	681.895±247.679**
尿量/mL	1 509.474±611.587	3 326.842±1 522.578**	2 890.526±1 051.235**

注:与治疗前比较,\*\**P*<0.01

## 3 讨 论

难治性心衰是心衰的终末阶段,病死率非常高;随着病情的进展患者住院次数越来越多,间隔越来越短,且住院时间也越来越长<sup>[2]</sup>。在如何改善此类患者的临床症状,改善生活质量,延长患者生命等方面临床医务工作者面临着巨大挑战。

低钠血症常见于心衰患者(19%~25%)并且是利尿药治疗后的并发症之一,其发生机制较复杂。其中原因之一为在缺水状态下肾脏重吸收溶质的能力受损,肾小球滤过率降低导致血容量不足以及血管加压素(arginine vasopressin, AVP)系统激活导致有效循环血容量减少。此外,肾素-血管紧张素-醛固酮(RASS)及神经系统的激活促进了电解质紊乱的发展以及减弱了肾脏对水钠平衡变化的调节作用<sup>[3]</sup>。因此,传统治疗心衰的措施中长期使用利尿药可加重低钠血症的发生。数据显示袢利尿药可导致 6% 的患者出现低钠血症<sup>[4,5]</sup>。

另一方面,绝大多数难治性心衰患者在大剂量使用利尿药后依然无法减轻水肿症状,且出现低钠、低氯血症,从而无法改善临床症状。由此可见,低钠血症是一个独立预测不良预后的危险因素,包括住院时间更长,更高的住院率,增加短期和长期病死率<sup>[3,6]</sup>。如何纠正低钠血症在处理难治性心衰患者过程中显得尤其重要。

托伐普坦是一种口服的高选择性 AVP V2 受体拮抗剂,其作用机制是与肾脏的 V2 受体结合,阻止水的重吸收,促进不含电解质的自由水排出。托伐普坦在促进排水、减轻水肿的同时,可以维持正常的血钠、血氯水平,从而改善低钠、低氯血症<sup>[7,8]</sup>。

本研究证明,难治性心衰患者在大剂量传统利尿药效果不佳的情况下加用托伐普坦第一天便可明显增加尿量,使用后第 7 天尿量较治疗前仍增加,且体质量明显减轻并具有统计学意义。该结果与 Gheorghide 等的研究以及 VEREST 研究<sup>[9-12]</sup>结果相吻合,表明托伐普坦联用利尿药能产生更强的增加尿量及减轻体质量的作用。本研究还发现对于低钠血症的患者,托伐普坦在改善心衰症状的过程中增加了血钠浓度,纠正了低钠血症,维持了水电解质平衡;且肌酐水平呈下降趋势,改善了肾功能。由此可见,对于难治性心衰患者的管理尤其是液体摄入量的管理非常重要,每日钠盐摄入量应结合患者症状、体征、液体排出量和电解质情况来定;从而避免水钠潴留或低钠血症的发生<sup>[13,14]</sup>。

综上所述,在难治性心衰患者中使用托伐普坦是有效的,它可以改善患者心衰症状,纠正低钠血症,改善肾功能。

#### 参考文献:

- [1] 中华医学会心血管病学分会,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 2014[J].中华心血管病杂志,2014,42(2):98-120.
- [2] BLAIR J, ZANNAD F, KONSTAM M, et al. Continental differences in clinical characteristics, management and outcomes in patients hospitalized with worsening heart failure [J]. J Am Coll Cardio, 2008, 52(20):1640-1648.
- [3] NODARI S, JAO G T, CHIONG J R. Clinical utility of tolvaptan in the management of hyponatremia in heart failure patients [J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2010, 3(1):51-60.
- [4] 周桂坤,邹阳春,王明晓,等.慢性充血性心力衰竭合并低钠血症的病理生理学机制及治疗进展[J].中国医药导刊,2011,13(3):394-396.
- [5] NAGLER E V, VANMASSENHOVE J, VAN DER VEER S N, et al. Diagnosis and treatment of hyponatremia: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements [J]. BMC Med, 2014, 12: 1.
- [6] MATSUE Y, SUZUKI M, SEYA M, et al. Tolvaptan reduces the risk of worsening renal function in patients with acute decompensated heart failure in high-risk population [J]. Cardiol, 2013, 61(2):169-174.
- [7] ZMILY H D, DAIFALLAH S, GHALI J K. Tolvaptan, hyponatremia, and heart failure [J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2011, 4(1):57-71.
- [8] RANGARAJAN B, BINOY V, HINGMIRE S S, et al. Tolvaptan [J]. South Asian J Cancer, 2014, 3(3):182-184.
- [9] GHEORGHIADE M, GATTIS W A, O'CONNOR C M, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist in patients hospitalized with worsening heart failure [J]. JAMA, 2004, 291(16):1963-1971.
- [10] PANG P S, KONSTAM M A, KRASA H B, et al. Effects of tolvaptan on dyspnoea relief from the EVEREST trials [J]. Eur Heart J, 2009, 30(18):2233-2240.
- [11] IMAMURA T, KINUGAWA K, MINATSUKI S, et al. Tolvaptan can improve clinical course in responders [J]. Int Heart J, 2013, 54(6):377-381.
- [12] MATSUZAKI M, HORI M, IZUMI T, et al. Efficacy and safety of tolvaptan in heart failure patients with volume overload despite the standard treatment with conventional diuretics: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (QUEST study) [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2011, 25 (Suppl 1):33-45.
- [13] MCMURRAY J J, ADAMOPOULOS S, ANKER S D, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. Eur Heart J, 2012, 33(14):1787-1847.
- [14] 高修仁. 难治性心力衰竭的管理 [J]. 岭南心血管病杂志, 2015, 21(1):1-6.

(收稿日期:2015-08-25)