

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.07.010

托伐普坦治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭疗效研究*

熊汉忠¹, 朱立欢¹, 魏宇淼²

(1. 湖北省鄂州市中心医院, 湖北 鄂州 436000; 2. 湖北省武汉协和医院, 湖北 武汉 430022)

摘要:目的 探讨托伐普坦治疗慢性肺源性心脏病(简称肺心病)心力衰竭的疗效。方法 选取湖北省鄂州市中心医院2016年3月至2019年2月收治的慢性肺心病心力衰竭患者104例,按随机数字表法分为研究组和对照组,各52例。对照组患者采用托拉塞米治疗,研究组患者采用托伐普坦治疗。两组均治疗1周。结果 研究组总有效率为98.08%,明显高于对照组的84.62% ($P < 0.05$);研究组不良反应发生率为3.85%,明显低于对照组的17.31% ($P < 0.05$);治疗后,两组单位时间尿量、血钠、血浆胶体渗透压、左室射血分数(LVEF)均明显升高,且研究组均明显高于对照组 ($P < 0.05$);治疗后,N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)明显降低,且研究组明显低于对照组 ($P < 0.05$);治疗后,两组收缩压(SBP)、舒张压(DBP)均明显降低 ($P < 0.05$),但组间比较无显著差异 ($P > 0.05$);两组治疗前后血钾比较,无显著差异 ($P > 0.05$)。结论 托伐普坦治疗慢性肺心病心力衰竭疗效良好,利尿效果好,且安全性高,但对血压有一定影响,临床使用时应注意监测血压。

关键词:慢性肺源性心脏病;心力衰竭;托伐普坦;托拉塞米;疗效

中图分类号:R969.4;R972

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)07-0040-04

Efficacy of Tolvaptan in the Treatment of Chronic Pulmonary Heart Disease with Heart Failure

XIONG Hanzhong¹, ZHU Lihuan¹, WEI Yumiao²

(1. Ezhou Central Hospital, Ezhou, Hubei, China 436000; 2. Wuhan Union Medical College Hospital, Wuhan, Hubei, China 430022)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of tolvaptan in the treatment of chronic pulmonary heart disease with heart failure.

Methods A total of 104 patients with chronic pulmonary heart disease with heart failure admitted to the Ezhou Central Hospital were selected and divided into the study group and the control group according to the random number table method, 52 cases in each group. The patients in the control group were treated with torasemide, while the patients in the study group were treated with tolvaptan. Both groups were treated for one week. **Results** The total effective rate of the study group was 98.08%, which was significantly higher than 84.62% of the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the study group was 3.85%, which was significantly lower than 17.31% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the urine volume per unit time, blood sodium, plasma colloid osmotic pressure and left ventricular ejection fraction (LVEF) in the two groups were significantly higher than those before treatment, and those in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the two groups was significantly lower than that before treatment, and that in the study group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in serum potassium between the two groups before and after treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** Tolvaptan is effective in the treatment of chronic pulmonary heart disease with heart failure, it has a good diuretic effect and high safety, but it has a certain impact on blood pressure, so attention should be paid to monitoring blood pressure in clinical use.

Key words: chronic pulmonary heart disease; heart failure; tolvaptan; torasemide; efficacy

慢性肺源性心脏病(简称肺心病)进展过程中,右心室压力逐渐升高,可诱发右心室肥大,最终发生心力衰竭^[1]。基础治疗为利尿治疗,但传统利尿剂排出等渗尿,造成大量钠离子流失。托伐普坦为精氨酸加压素(AVP)V₂受体拮抗剂,可减少集合管对水的重吸收,无明显电解质丢失,对伴有低钠血症患者的疗效及安全性均良好^[2]。本研究中探讨了托伐普坦治疗慢性肺心病心力衰竭患者的疗效和安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《第二届全国慢性阻塞性肺疾病与第八届全国肺心病学术会议纪要》中慢性肺心病诊断标准^[3];符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》中心力衰竭诊断标准^[4];美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级为Ⅲ~Ⅳ级;年龄大于18岁。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

*基金项目:国家自然科学基金[81873491]。

第一作者:熊汉忠,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为呼吸与危重症医学,(电子信箱)xionghz690@163.com。

排除标准:认知功能障碍;先天性心脏病;近 3 个月新发心肌梗死、肥厚型心肌病、脑血管意外事件;合并严重肝肾功能不全。

病例选择与分组:选取湖北省鄂州市中心医院 2016 年 3 月至 2019 年 2 月收治的慢性肺心病心力衰竭患者 104 例,按随机数字表法分为对照组和研究组,各 52 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n = 52$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 52$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$,年)
研究组	29/23	65.67 $\pm$ 7.36	7.86 $\pm$ 1.93
对照组	32/20	64.82 $\pm$ 7.14	7.69 $\pm$ 1.88
χ^2/t 值	0.263	0.625	0.296
P 值	0.781	0.411	0.741

1.2 方法

两组患者均给予控制感染、解痉平喘、纠正缺氧、酸碱平衡紊乱、抑制交感神经活性及正性肌力药等常规治疗。对照组在此基础上予托拉塞米片(湖北亨迪药业股份有限公司,国药准字 H20040075,规格为每片 5 mg),初始剂量为 10 mg/d,晨服,根据病情适当调整用药剂量,最大剂量不超过 60 mg/d。研究组口服托伐普坦片(浙江大冢制药有限公司,国药准字 H20110115,规格为每片 15 mg),初始剂量为 15 mg/d,餐前、餐后口服均可,根据病情适当调整用药剂量,最大剂量不超过 30 mg/d。两组均治疗 1 周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:记录 24 h 尿量,并计算单位时间尿量。采用全自动生化分析仪检测血钾、血钠水平,采用胶体渗透压检测仪检测血浆胶体渗透压。采用电化学发光法检测 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP),采用彩色多普勒超声诊断仪检测左室射血分数(LVEF)。记录 24 h 平均收缩压(SBP)和舒张压(DBP),以及治疗期间的不良反应发生情况。

疗效判定^[4]:呼吸困难、肺部罗音、水肿等临床症状及体征基本消失,NYHA 分组提高 ≥ 2 级,为显效;上述临床症状及体征均减轻,NYHA 分级提高 1 级,为有效;

上述临床症状及体征均无改善,NYHA 分级无变化或降低,为无效。总有效 = 显效 + 有效。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验,组间治疗前后差值比较行 Mann-Whitney U 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验或 Fisher 精确检验,等级资料行 Wilcoxon 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 7。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 52$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n = 52$]

组别	显效	有效	无效	总有效
研究组	35(67.31)	16(30.77)	1(1.92)	51(98.08)
对照组	25(48.08)	19(36.54)	8(15.38)	44(84.62)
Z/χ^2 值		2.327		4.379
P 值		0.020		0.036

表 3 两组患者单位时间尿量比较($\bar{X} \pm s$, mL/h, $n = 52$)

Tab. 3 Comparison of urine volume per unit time between the two groups ($\bar{X} \pm s$, mL/h, $n = 52$)

组别	治疗前	治疗后	差值
研究组	43.88 $\pm$ 6.92	129.56 $\pm$ 11.24*	85.68 $\pm$ 12.34
对照组	45.27 $\pm$ 7.15	112.41 $\pm$ 10.31*	67.14 $\pm$ 11.84
t 值	1.007	8.108	7.818
P 值	0.316	<0.001	<0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 4 至表 6 同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$, as well as Tab. 4, Tab. 5 and Tab. 6.

表 4 两组患者 NT-proBNP 和 LVEF 水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 52$)

Tab. 4 Comparison of NT-proBNP and LVEF levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 52$)

组别	NT-proBNP(pg/mL)			LVEF(%)		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
研究组	521.29 $\pm$ 95.36	324.56 $\pm$ 62.14*	196.73 $\pm$ 27.24	57.63 $\pm$ 5.47	68.94 $\pm$ 4.21*	11.31 $\pm$ 2.24
对照组	504.69 $\pm$ 90.45	376.15 $\pm$ 68.92*	128.54 $\pm$ 22.36	58.42 $\pm$ 5.22	64.27 $\pm$ 5.64*	5.85 $\pm$ 1.52
t 值	0.911	4.009	13.953	0.753	4.785	14.545
P 值	0.365	<0.001	<0.001	0.453	<0.001	<0.001

表 5 两组患者血钾、血钠、血浆胶体渗透压比较($\bar{X} \pm s$, $n = 52$)

Tab. 5 Comparison of blood potassium, sodium and plasma colloid osmotic pressure between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 52$)

组别	血钾(mmol/L)			血钠(mmol/L)			血浆胶体渗透压[mOsm/(kg·H ₂ O)]		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
研究组	4.15 $\pm$ 0.29	4.12 $\pm$ 0.31	0.03 $\pm$ 0.04	135.45 $\pm$ 4.12	141.06 $\pm$ 3.78*	5.61 $\pm$ 1.58	224.65 $\pm$ 24.21	315.95 $\pm$ 27.69*	91.30 $\pm$ 18.36
对照组	4.12 $\pm$ 0.30	4.10 $\pm$ 0.32	0.02 $\pm$ 0.03	136.21 $\pm$ 4.08	139.25 $\pm$ 3.65*	3.04 $\pm$ 0.95	227.45 $\pm$ 21.69	292.14 $\pm$ 25.34*	64.69 $\pm$ 14.25
t 值	0.518	0.324	1.442	0.945	2.484	10.052	0.621	4.574	8.256
P 值	0.605	0.747	0.152	0.347	0.015	<0.001	0.536	<0.001	<0.001

表 6 两组患者 SBP 和 DBP 水平比较 ($\bar{X} \pm s$, mmHg, $n = 52$)
Tab. 6 Comparison of SBP and DBP levels between the two groups
($\bar{X} \pm s$, mmHg, $n = 52$)

组别	SBP			DBP		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
研究组	131.15 ± 9.43	122.62 ± 9.76 [*]	8.53 ± 2.15	79.46 ± 8.39	69.36 ± 7.24 [*]	10.10 ± 2.18
对照组	130.47 ± 9.16	121.35 ± 9.56 [*]	9.12 ± 2.04	78.53 ± 8.21	68.71 ± 7.03 [*]	9.82 ± 2.09
t 值	0.373	0.670	1.436	0.571	0.464	0.669
P 值	0.710	0.504	0.154	0.569	0.643	0.505

表 7 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%), $n = 52$]
Tab. 7 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), $n = 52$]

组别	低钾血症	恶心	乏力	口干	合计
研究组	0(0)	0(0)	0(0)	2(3.85)	2(3.85)
对照组	2(3.85)	2(3.85)	4(7.69)	1(1.92)	9(17.31)
χ^2 值					4.981
P 值	0.248	0.248	0.059	0.500	0.026

3 讨论

大剂量托拉塞米等袢利尿剂可减少肾血流量,促进肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)及交感神经活性增强,加剧肾损害,并促使心脏重构及纤维化,病情恶化^[5]。托伐普坦对 RAAS 不产生激活作用,不仅可促进肾脏排出多余水分,降低心脏容量负荷,且无明显钠、钾丢失及肾脏损害^[6]。本研究结果显示,研究组治疗后单位时间尿量显著高于对照组,表明托伐普坦的利尿效果优于托拉塞米,与 MATSUE 等^[7]的研究结果一致。这与托伐普坦受体亲和力较强,能显著减少集合管对水的重吸收,产生良好的排液效果有关。另外,两组治疗后血钠、血浆胶体渗透压均较治疗前升高,且研究组明显高于对照组。这可能是由以下 2 个因素引起:1)托伐普坦的 AVP V₂ 受体拮抗作用可排出不含电解质的自由水,提升血浆胶体渗透压,促进组织水肿减轻,提升血钠浓度;2)托拉塞米能在抑制水重吸收的同时,控制钠离子、钾离子的重吸收,发挥利尿、排钠作用,降低血钠浓度。两组治疗前后血钾水平无明显变化,表明 2 种方案对血钾的影响较低,安全性均良好。

减轻液体潴留不仅能改善血流动力,还能减轻心脏负荷,抑制心血管重构,改善心功能^[8-10]。本研究结果显示,两组患者治疗后的 NT-proBNP 均较治疗前降低,LVEF 均较治疗前升高,且研究组变化幅度均优于对照组,表明托伐普坦对患者心功能改善效果优于托拉塞米。此外,研究组的临床疗效明显优于对照组。这也可能与托伐普坦的强效利尿作用,使机体液体潴留尽快解除,降低了心脏前后负荷,纠正了心力衰竭有关。排钠型利尿剂排出的是血管内液体,血管内容量降低,易激活

神经内分泌激素,而加快心力衰竭进展^[11-13]。本研究中对对照组心功能改善程度不及研究组,但也较治疗前好转,表明托拉塞米也是一种效果良好的利尿剂。

文献[14-15]报道,托伐普坦的利尿作用较强,降低血容量后,患者 SBP 明显降低,应慎用于血流动力学不稳定患者。本研究结果显示,两组患者治疗后的 SBP 和 DBP 均较治疗前明显降低,但组间无明显差异。可见,托伐普坦及托拉塞米均对机体血压有一定影响,临床用药期间应注意监测血压,调整用药剂量,减少有效容量不足造成的严重不良反应^[16]。此外,研究组未发生低钾血症、恶心、乏力等不良反应,且不良反应总发生率明显低于对照组。

综上所述,托伐普坦治疗慢性肺心病心力衰竭疗效良好,利尿效果好,且安全性高,但对血压有一定影响,临床使用时应注意监测血压。

参考文献

- [1] TESTA G, CACCIATORE F, BIANCO A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure[J]. Aging Clinical and Experimental Research, 2017, 29(6): 1157-1164.
- [2] KOGISO T, YAMAMOTO K, KOBAYASHI M, et al. The response to tolvaptan and its effect on prognosis in cirrhotic patients with ascites[J]. Hepatology Research, 2016, 47(9): 835-844.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 第二届全国慢性阻塞性肺疾病与第八届全国肺心病学术会议纪要[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(8): 503-505.
- [4] 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): 98-122.
- [5] ARUMUGAM S, SREEDHAR R, KARUPPAGOUNDER V, et al. Comparative evaluation of torasemide and spironolactone on adverse cardiac remodeling in a rat model of dilated cardiomyopathy[J]. Cardiovascular Therapeutics, 2017, 35(5): 12283-12291.
- [6] HUMAYUN MA, CRANSTON IC. In-patient Tolvaptan use in SIADH: care audit, therapy observation and outcome analysis[J]. BMC Endocrine Disorders, 2017, 17(1): 69-77.
- [7] MATSUE Y, TER MAATEN JM, SUZUKI M, et al. Early treatment with tolvaptan improves diuretic response in acute heart failure with renal dysfunction[J]. Clinical Research in Cardiology, 2017, 106(10): 802-812.
- [8] COLIN GC, GERBER BL, DE MEESTER DE RAVENSTEIN C, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease: diagnostic and prognostic value of CT in chronic systolic heart failure[J]. European Radiology, 2018, 28(11): 4643-4653.
- [9] KOTZ D, VIECHTBAUER W, SIMPSON CR, et al. Cardiovascular and neuropsychiatric risks of varenicline and bupropion in smokers with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Thorax, 2017, 72(10): 905-911.