

联合使用新型容量驱除药物对难治性心力衰竭治疗疗效的观察*

魏宇森, 杨仕俊, 李伟娟, 廖玉华[△]

(华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管病研究所, 武汉 430022)

[摘要] **目的** 探讨传统利尿剂联合新型容量驱除剂奈西立肽和托伐普坦治疗难治性心力衰竭(RHF)的疗效。**方法** 选择该院心血管病重症病房 RHF 患者 78 例,分为联合容量驱除药物组(CVR 组)和传统强化利尿并正性肌力药物治疗组(对照组),观察其心力衰竭症状控制率及平均住院日数的差异,以及住院期间平均尿量和体质量下降等容量驱除指标的差异。**结果** 治疗组 89.7% 的患者心衰症状控制并出院,优于对照组(71.8%),相应的死亡或放弃治疗率在治疗组显著下降,且平均住院日数较对照组显著缩短($P < 0.05$);CVR 组的 NT-proBNP 和治疗前后体质量下降均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 使用联合的容量驱除治疗措施较传统的治疗措施可显著提高 RHF 的容量驱除和心力衰竭症状控制率。

[关键词] 心力衰竭;利钠肽,脑;托伐普坦;临床疗效;容量驱除**[中图分类号]** R541.6**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)22-3043-02**The effects of new volume-removing drugs on refractory heart failure***Wei Yumiao, Yang Shijun, Li Weijuan, Liao Yuhua[△]

(Institute of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430022, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of diuretics combined with the new class volume-removing drugs nesiritide and tolvaptan on refractory heart failure (RHF). **Methods** We collected 78 patients with RHF from cardiovascular ICU in our hospital, and patients were divided into combined volume-removing drugs treatment group (CVR group) and traditional diuretics combined with inotropic treatment group (control group). We observed the differences in the heart failure symptoms control rate and the average hospitalization days between the two groups. The difference in average urine volume and weight loss during hospitalization was observed. **Results** The heart failure symptoms were controlled and successful discharge in 89.7% of patients in CVR group, which was better than that in control group(71.8%). The corresponding rates of death or abandonment was decreased significantly in CVR group, and the average number of hospitalization days in CVR group was significantly shorter than that in control group($P < 0.05$). Meanwhile, the average daily urine volume and the weight loss decreased significantly in CVR group than those in control group($P < 0.05$). **Conclusion** The therapy strategy of combined volume-removing drugs can significantly improve the volume removing and control rate of heart failure symptoms.

[Key words] heart failure; natriuretic peptide, brain; tolvaptan; clinical effects; volume-removing

难治性心力衰竭(RHF)是心血管科的常见危重病,是常见的心血管病终末表现和死亡原因,尽管心脏移植、心脏辅助装置及透析超滤可能延缓或挽救少部分患者,但绝大多数患者仍依赖药物治疗改善其症状及预后^[1]。RHF 虽然病因为心脏功能的严重衰竭,但其核心症状仍然由心力衰竭(心衰)所致的严重容量超负荷所致,如何驱除多余的水钠负荷是缓解病情的最有效方法^[2]。传统的容量驱除措施是利尿治疗,最近几年,有两类强效药物也显示出突出的容量控制效果^[3-5],一是基因重组人 B 型钠尿肽奈西立肽,一是血管加压素 V2 受体选择性阻断剂托伐普坦。这两类药物与传统利尿药物作用机制不同,可发挥各自在容量驱除机制上的优势,弥补单纯利尿剂的不足。这两类药物为心衰的治疗提供了强大的治疗效应,可以说是心衰容量超负荷患者控制症状领域最重要的进展^[6]。本文选录近两年半本科重症病房收治的符合本研究方案的 RHF 78 例,随机分为联合使用利尿剂、奈西立肽、托伐普坦 3 类药物的联合容量驱除药物治疗组(CVR 组)和强化利尿并正性肌力药物治疗组(对照组),观察其心衰症状控制,出院、住院期间病死

率,容量驱除效果的差异,以探索 RHF 治疗的新模式。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院自 2012 年 7 月至 2014 年 12 月心血管重症病房收治的 RHF 患者,所有患者均伴有明确的器质性心脏病和显著的呼吸困难和(或)外周水肿等心衰症状及体征,且经严格的内科治疗仍存在无法解除的静息状态下心衰症状,临床心功能评定为纽约心脏病协会(NYHA) IV a~IV b 级^[7]。排除标准包括不能耐受或不能配合本研究设定的药物治疗措施,或无法获得住院期间治疗效果评估的患者。完成观察并获得临床治疗效果评估的患者共 78 例,每组 39 例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 将入选的 RHF 患者分为 CVR 组和传统治疗的对照组。CVR 组联合使用利尿剂、奈西立肽、托伐普坦 3 类强效容量控制药物,对照组在使用足够利尿药物的基础上联合使用正性肌力药物多巴酚丁胺。观察两组患者住院期间尿量、体质量等容量驱除效果的差异及两组患者心衰症状控制率和住院期间病死率的差异。具体的监测及治疗方案基于对

临床诊治指南、患者个体特征及临床实践的紧密结合^[1,7]。CVR 组在使用足够剂量利尿剂的基础上,联合使用奈西立肽,剂量 $0.0075 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,持续静脉微量泵泵入,使用 3~7 d。同时使用托伐普坦每日 7.50 mg,晨起口服,直至出院时改为 3.75 mg。对照组使用利尿剂措施与前组相同,同时联合使用多巴酚丁胺 $2.5 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,持续静脉微量泵泵入,使用 3~7 d。治疗过程中监测内环境指标,根据血钾水平补充钾剂至正常水平。

1.2.2 观察指标 RHF 患者住院期间的预后特征一般表现为两类:(1)心衰症状显著缓解,可以好转出院,称为心衰症状控制并出院;(2)发生死亡或放弃治疗患者(发生多脏器衰竭,治疗难以为继,生命指征微弱,等同于死亡)。本研究中作为分析研究的观察指标包括:(1)两组患者心衰缓解及成功出院的例数,以及死亡或放弃的例数;(2)两组心衰改善患者的住院日数;(3)患者住院期间每日平均尿量;(4)患者入院时及出院时体质量下降值;(5)患者入院及出院时心脏超声左室射血分数;(6)入院及出院时 N 末端 B 型钠尿肽前体(NT-proBNP)水平。
1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料用率表示,组间采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

患者的病因分类及两组患者的基线特征。本研究收录的两组患者各 39 例,心衰患者病因各异,包括:(1)冠心病缺血性心脏病;(2)扩张性心脏病;(3)心肾综合征;(4)终末期瓣膜性心脏病;(5)其他心内外疾病所致心衰。以上 5 组心衰均为重度、晚期,且即使原发疾病有所纠正,其心衰仍难以充分抑制,均存在显著容量超负荷,需要加强容量控制改善心衰症状。两组患者各项基线指标差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。CVR 组心衰症状控制率,达到改善出院状态的患者有 89.7%,而对照组仅为 71.8%,相应的死亡或放弃治疗率在 CVR 组显著下降,且平均住院日缩短近 5 d。CVR 组较对照组疗效较好($P<0.05$)。CVR 组的 NT-proBNP 和治疗前、后体质量下降均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者的基线特征及治疗效果差异($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组($n=39$)	CVR 组($n=39$)
性别(女/男)	17/22	19/20
平均年龄(岁)	71±17	68±14
基础心率(次/分钟)	92±21	95±20
基础收缩压(mmHg)	111±21	108±22
病因		
冠心病缺血性心脏病[n(%)]	9(23.1)	8(20.5)
扩张型心脏病[n(%)]	8(20.5)	7(17.9)
心肾综合征[n(%)]	12(30.8)	14(35.9)
瓣膜性心脏病[n(%)]	5(12.8)	4(10.3)
其他病因[n(%)]	5(12.8)	6(15.4)
心衰症状控制并出院[n(%)]	28(71.8)	35(89.7) ^a
死亡或放弃[n(%)]	11(28.2)	4(10.3) ^a
平均住院时间(d)	13.6±3.4	8.4±5.2 ^b
日平均尿量(mL)	1 680.0±890.0	2 850.0±1 420.0 ^b
治疗前后体质量下降(kg)	5.2±3.6	8.5±3.9 ^b
心脏射血分数上升(%)	4.2±1.9	4.1±1.8
血 NT-proBNP 水平下降(pg/mL)	3 850.0±2 240.05	040.0±2 120.0 ^b

^a: $P<0.05$, ^b: $P<0.01$, 与对照组比较。

3 讨 论

RHF 出现严重顽固的呼吸困难和外周水肿的原因在于严重的水钠潴留所致的肺部淤血水肿和体循环淤血水肿。RHF 的症状难以控制与缺乏足够强度的容量驱除措施有关。在驱除容量超负荷方面,最常采用的措施是利尿治疗,但其不良作用也是非常明显的,主要表现在电解质紊乱、肾功能损害,以及神经内分泌激活等方面。因此,在重症心衰领域仍然需要新的药物来改善其治疗效果,尤其是新型的容量驱除剂。

奈西立肽作为重组的人钠尿肽,具有扩张血管、尿钠排泄、神经激素抑制等效应。不同于利尿剂的作用机制,奈西立肽主要是作用于肾小球动脉和系膜,提高肾小球滤过率和有效滤过面积达到促进利尿的作用^[8]。奈西立肽与利尿剂联合使用,可较好地发挥促进作用,且不良作用相对较小。同时,利尿剂尽管可以纠正大部分心衰患者的水钠潴留,但在重度和 RHF 患者中其效应常常显著下降,尤其是合并稀释性低钠血症或严重心肾功能损害时,此即临床上所谓的利尿剂抵抗,这类心衰患者的水钠潴留与血管加压素的过度分泌密切相关,血管加压素可通过 V2 受体作用于肾脏集合管,使水通道蛋白激活,使集合管自由水重吸收进入血液循环,发挥强大的水重吸收作用。既往对此类患者仅能采取持续静脉使用呋塞米及高涨盐水合并强化利尿的方法^[9-10],收到一定的效果,但自 V2 受体阻滞剂问世以来,对这类患者,使用 V2 受体阻滞剂可带来显著的利尿作用并纠正血钠血症^[11],所以 V2 受体抑制剂不同于常规的利尿剂,应称为利尿剂,托伐普坦是现在惟一高选择性的口服制剂。对 RHF 患者出现的利尿剂抵抗和稀释性低钠血症,V2 受体抑制剂托伐普坦的效应非常显著,常常产生立竿见影的利尿和容量驱除效果,使用初期的患者尿量增多更为明显,使患者心衰症状得以较快缓解^[12-14]。同时,托伐普坦不具有传统利尿剂的肾功能损害效应^[15]。

总之,通过本研究发现,对重度的难治性终末期心衰患者,尤其是稀释性低钠血症和利尿剂抵抗等以前认为的不治之症,在常规利尿剂的基础上,联合使用托伐普坦及奈西立肽等新型容量驱除剂,多数患者取得了良好的治疗效果。较常规的利尿合并强心的措施有更好的心衰控制和容量驱除效果,患者体质量在住院期间显著下降,尿量显著高于对照组,患者心衰症状多数显著改善,平均住院时间显著缩短。这一治疗模式值得在临床进一步研究和实践,将会对 RHF 的治疗带来新的契机。

参考文献

- [1] WRITING COMMITTEE MEMBERS, Yancy CW, Jessup M, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure; a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines[J]. Circulation, 2013, 128(16): e240-327.
- [2] 石远峰,王言理,刘克喜,等. 难治性心力衰竭的 CRRT 治疗[J]. 重庆医学, 2011, 40(17): 1750-1752.
- [3] 赵凯,李永健. 药物治疗心力衰竭新进展[J]. 重庆医学, 2014, 43(3): 371-373, 374.
- [4] O'connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure[J]. N Engl J Med, 2011, 365(1): 32-43.
- [5] Kinugawa K, Imamura T, Komuro I. Experience of a vasopressin receptor antagonist, tolvaptan, (下转第 3047 页)

为低热,给予物理降温后体温可恢复正常,观察 24 h 后未再发热,未接受抗菌药物治疗;咯血 2 例。因此内科胸腔镜是一种安全、可靠的操作,与国外报道相似^[8-10]。本组中,有 1 例发生气体栓塞。气体栓塞是罕见的并发症,Tomiyama 等^[11]报道气栓的发生率为 0.06%。总结本例气栓病例的教训:行人工气胸时,当注入气体遇到较大阻力时,应停止注气;一旦出现气体栓塞应立即采用头低脚高位,避免发生致命性肺、脑空气栓塞。当然明显胸膜粘连时,应尽量避免实施人工气胸术。胸腔镜检查对于结核性胸腔积液治疗亦有指导作用,操作中可及时发现胸膜粘连,并可用胸膜钳钝式分离较薄的粘连带,术中给予局部喷洒或术后通过中心静脉导管注入尿激酶。通过随访发现,本组 12 例胸膜粘连患者均无胸膜明显增厚的发生。

此外术前中心静脉导管置入非常必要:(1)可使实施人工气胸术更安全,减少人工气胸时胸膜反应的发生;(2)可以在胸腔镜手术过程中指示胸膜腔位置;(3)可缩短胸引管的放置时间,降低胸引管导致的胸痛等并发症发生率;(4)可以在术后注入尿激酶等药物治疗胸膜粘连。本组中有 3 例胸膜粘连严重未能进行胸腔镜检查,1 例因粘连严重胸腔镜检查未能成功。因此胸腔缺乏操作空间可能是内科胸腔镜主要的技术局限^[4]。

综上所述,内科胸腔镜是不明原因胸腔积液诊断的金标准,对结核性胸腔积液的诊断具有较高的诊断率及安全性。

参考文献

- [1] Liam CK, Lim KH, Wong CM. Causes of pleural exudates in a region with a high incidence of tuberculosis[J]. *Respirology*, 2000, 5(1): 33-38.
- [2] Lee SJ, Kim HS, Lee SH. Factors influencing pleural adenosine deaminase level in patients with tuberculous pleurisy[J]. *Am J Med Sci*, 2014, 348(5): 362-365.
- [3] Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, et al. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006 [J]. *Chest*, 2007, 131(3): 880-889.

(上接第 3044 页)

- under the unique indication in Japanese heart failure patients[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94(4): 449-451.
- [6] Dohi K, Ito M. Novel diuretic strategies for the treatment of heart failure in Japan[J]. *Circ J*, 2014, 78(8): 1816-1823.
- [7] 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]. *中国实用乡村医生杂志*, 2014, 42(24): 3-10.
- [8] Dandamudi S, Chen HH. The ASCEND-HF trial: an acute study of clinical effectiveness of nesiritide and decompensated heart failure[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2012, 10(5): 557-563.
- [9] 魏宇森, 廖玉华, 王国荣, 等. 大剂量呋塞米持续静脉输注与单次及分次静脉注射在难治性心力衰竭治疗中的疗效观察[J]. *中国医院药学杂志*, 2006, 26(10): 1238-1241.
- [10] 魏宇森, 廖玉华, 王国荣, 等. 强化利尿并高张盐水在难治性心力衰竭伴低钠血症患者中的疗效观察[J]. *临床内科杂志*, 2006, 23(8): 537-539.

- [4] Rozman A, Camlek L, Marc-Malovrh M, et al. Rigid versus semi-rigid thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease: a randomized pilot study[J]. *Respirology*, 2013, 18(4): 704-710.
- [5] 童朝辉, 王臻, 徐莉莉, 等. 可弯曲电子内科胸腔镜在不明原因胸腔积液诊断中的应用[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(7): 533-537.
- [6] Botana-Rial M, Leiro-Fernandez VA, Gonzalez-Pineiro A, et al. Thoracic ultrasound-assisted selection for pleural biopsy with abrams needle[J]. *Respir Care*, 2013, 58(11): 1949-1954.
- [7] Hallifax RJ, Corcoran JP, Ahmed A, et al. Physician-based ultrasound-guided biopsy for diagnosing pleural disease [J]. *Chest*, 2014, 146(4): 1001-1006.
- [8] Noppen M. The utility of thoracoscopy in the diagnosis and management of pleural disease[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2010, 31(6): 751-759.
- [9] Agarwal R, Aggarwal A, Gupta D. Diagnostic accuracy and safety of semi-rigid thoracoscopy in exudative pleural effusions: a meta-analysis[J]. *Chest*, 2013, 144(6): 1857-1867.
- [10] Metintas M, Ak G, Dundar E, et al. Medical thoracoscopy vs CT scan-guided abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions a randomized, controlled trial[J]. *Chest*, 2010, 137(6): 1362-1368.
- [11] Tomiyama N, Yasuhara Y, Nakajima YA, et al. CT-guided needle biopsy of lung lesions: a survey of severe complication based on 9783 biopsies in Japan[J]. *Eur J Radiol*, 2006, 59(1): 60-64.

(收稿日期: 2015-02-18 修回日期: 2015-07-19)

- [11] Schrier RW, Gnos P, Gheorghiadu M. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(20): 2099-2112.
- [12] Suzuki S, Yoshihisa A, Yamaki T, et al. Vasopressin V2 receptor antagonist tolvaptan is effective in heart failure patients with reduced left ventricular systolic function and low blood pressure[J]. *Int Heart J*, 2015, 56(2): 213-218.
- [13] Kinugawa K, Sato N, Inomata T, et al. Efficacy and safety of tolvaptan in heart failure patients with volume overload [J]. *Circ J*, 2014, 78(4): 844-852.
- [14] Dohi K, Ito M. Immediate and short-term use of tolvaptan for acute decompensated heart failure[J]. *Circ J*, 2014, 78(4): 829-831.
- [15] 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]. *J Cardiol*, 2013, 61(1/2): 169-174.

(收稿日期: 2015-02-18 修回日期: 2015-07-10)