

托伐普坦治疗老年重症心力衰竭伴中重度低钠血症有效性和安全性研究

卫 静¹, 唐治国², 寇立臣³, 黎 璞⁴

1. 空军军医大学唐都医院 内分泌科, 陕西 西安 710038

2. 陕西省人民医院 心血管内一科, 陕西 西安 710068

3. 解放军兰州总医院 重症医学科, 甘肃 兰州 730050

4. 空军军医大学唐都医院 麻醉ICU, 陕西 西安 710038

摘要: **目的** 探讨托伐普坦治疗老年重症心力衰竭伴中重度低钠血症有效性和安全性研究。**方法** 选取2013年1月—2017年12月在空军军医大学唐都医院诊治的老年重症心力衰竭伴中重度低钠血症患者40例, 随机分为对照组(20例)和观察组(20例), 对照组患者采用常规方法治疗, 观察组患者在常规方法的治疗基础上给予托伐普坦治疗, 连续治疗7 d后比较两组患者治疗前后左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期压力(LVEDP)、肺动脉压(PAP)、心输出量(CO)、血钠、血渗透压及24 h尿量及不良反应的发生率。**结果** 治疗后, 两组患者的LVEF和CO显著升高, 而LVEDP和PAP显著降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组患者的LVEF和CO显著高于对照组, 而LVEDP和PAP显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的血钠、血渗透压及24 h尿量均明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组患者的血钠、血渗透压及24 h尿量均显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者不良反应发生率为15.00%, 对照组患者不良反应发生率为25.00%, 差异无统计学意义。**结论** 托伐普坦治疗老年重症心力衰竭伴中重度低钠血症的临床效果较好, 可显著改善患者的心功能及血钠值, 安全性较高。

关键词: 托伐普坦; 重度心力衰竭; 低钠血症; 有效性; 安全性

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)01-0123-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.01.019

Effectiveness and safety of tolvaptan in treatment of senile severe heart failure and moderate to severe hyponatremia

WEI Jing¹, TANG Zhiguo², KOU Lichen³, LI Pu⁴

1. The Fourth Military Medical University Tangdu Hospital Endocrinology, Xi'an 710038, China

2. Cardiovascular Medicine, Shaanxi People's Hospital, Xi'an 710068, China

3. Department Critical Care Medicine, Lanzhou General Hospital Lanzhou Command, Lanzhou 730050, China

4. Anesthesia ICU, The Fourth Military Medical University Tangdu Hospital, Xi'an 710038, China

Abstract: Objective To investigate the effectiveness and safety of tolvaptan in the treatment of senile severe heart failure and moderate to severe hyponatremia. **Methods** 40 cases senile severe heart failure and moderate to severe hyponatremia patients from January 2013 to December 2017 in our hospital, random divided into control group (20 cases) and observation group (20 cases), the control group was given conventional method, the observation group was given conventional method based on the given tolvaptan treatment, compared with the left ventricular ejection fraction, left ventricular end diastolic pressure, pulmonary artery pressure, cardiac output, blood sodium, plasmaosmotic pressure and 24 h urine volume before and after treatment of the two groups, and the adverse reaction. **Results** Before treatment, compared with the LVEF, LVEDP, PAP, CO, blood sodium, plasmaosmotic pressure and 24 h urine volume of the two groups, the difference was not statistically significant. After treatment, compared with the control group, the LVEF and CO of the observation group significantly increased, but LVEDP and PAP significantly decreased, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, compared with the control group, the blood sodium, plasmaosmotic pressure and 24 h urine volume of the observation group significantly increased, the difference was statistically

收稿日期: 2018-09-15

第一作者: 卫 静(1982—), 女, 河南省新乡市, 汉, 主治医师, 本科, 主要从事糖尿病慢性并发症, 代谢综合征方向的研究。

*通信作者: 黎 璞(1981—), 女, 陕西汉中, 汉, 主治医师, 硕士研究生, 主要从事急危重症器官保护方向的研究。

significant ($P < 0.05$); The incidence of adverse reaction of the observation group is three cases (15.00%), the incidence of adverse reaction of the control group is five cases (25.00%), the difference was not statistically significant. **Conclusion** Tolvaptan has good effect in the treatment of senile severe heart failure and moderate to severe hyponatremia, can significantly improved the cardiac function and blood sodium, the safety is high.

Key words: tolvaptan; severe heart failure; hyponatremia; effectiveness; safety

心力衰竭(heart failure, HF)是临床常见的心血管危重病症,病死率高,利尿剂可迅速缓解重症心力衰竭患者的充血症状,降低其静脉压力、提高活动耐量,改善心功能,是治疗心力衰竭的重要药物之一^[1-2]。但长期反复的应用利尿剂常出现电解质紊乱等现象,如低钾血症和低钠血症,阻碍心衰的治疗。托伐普坦(tolvaptan)是一种抗利尿激素抑制剂,能够快速持续的排水,升高血钠,减轻体重^[3-4],本研究考察托伐普坦治疗老年重症心力衰竭伴中重度低钠血症的有效性及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2013年1月—2017年12月在空军军医大学唐都医院诊治的老年重症心力衰竭伴中重度低钠血症患者40例,其中男性25例,女性15例。纳入标准:①遵循医学研究伦理原则;②钠水平 <135 mmol/L;③左室射血分数 $<40\%$;④患者知情并签署同意书。排除标准:①先天性心脏病患者;②肝肾功能严重不全患者;③脑血管疾病患者;④严重主动脉瓣狭窄患者;⑤对受试药物不耐受或过敏的患者;⑥收缩压 <90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)患者;⑦妊娠期及哺乳期女性患者;⑧严重肺动脉高压患者。

1.2 研究方法

将纳入患者随机分为对照组(20例)和观察组(20例),对照组患者给予常规治疗,如血管紧张素转换酶抑制剂、洋地黄类、硝酸酯类药物,观察组患者在常规治疗的基础上加用托伐普坦片(商品名为苏麦卡,浙江大冢制药有限公司,国药准字H20110115,规格15 mg/片)15 mg/次,1次/d,连续治疗7 d。

1.3 观察指标

(1)左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期压力(LVEDP)、肺动脉压(PAP)及心输出量(CO);(2)血钠、血渗透压及24 h尿量;(3)不良反应发生率:口干、便秘、恶心及眩晕。

1.4 统计学处理方法

应用SPSS 20.0统计学软件对所有临床资料及

实验数据进行统计学分析,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验;计量资料呈正态分布的定量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,不符合正态分布的数据采用秩和检验。

2 结果

2.1 两组患者的一般临床资料比较

两组患者在纽约心脏病协会心功能(NYNA)、年龄、性别及BMI上相比,差异均无统计学意义,见表1。

表1 两组患者的一般临床资料比较

Table 1 Comparison on general clinical data between two groups

组别	n/例	NYNA/例		年龄/岁	男/例	BMI/(kg·m ⁻²)
		III级	IV级			
对照	20	11	9	57.71±12.36	13	23.10±2.05
观察	20	13	7	56.43±11.93	12	23.46±1.73

2.2 两组患者治疗前后心脏容量负荷指标的比较

治疗前,两组患者的LVEF、LVEDP、PAP及CO相比,差异无统计学意义;治疗后,两组患者的LVEF和CO显著升高,而LVEDP和PAP显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$);且观察组患者的LVEF和CO显著高于对照组,而LVEDP和PAP显著降低低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组患者的血钠、血渗透压及24 h尿量比较

治疗前,两组患者的血钠、血渗透压及24 h尿量相比,差异均无统计学意义;治疗后,两组患者的血钠、血渗透压及24 h尿量均明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组患者的血钠、血渗透压及24 h尿量均显著高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组患者的不良反应发生率情况比较

观察组患者不良反应发生率为15.00%,对照组患者不良反应发生率为25.00%,差异无统计学意义,见表4。

3 讨论

老年重症心力衰竭是临床严重的心血管疾病,

表2 两组患者治疗前后心脏容量负荷指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on cardiac volume load indexes between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	LVEF/%	LVEDP/mmHg	PAP/kPa	CO/(L·min ⁻¹)
对照	20	治疗前	39.21±2.10	26.17±4.28	1.08±0.10	3.72±0.32
		治疗后	42.34±3.62*	23.42±2.35*	0.97±0.05*	4.01±0.35*
观察	20	治疗前	38.87±2.34	25.65±3.42	1.10±0.09	3.69±0.41
		治疗后	47.72±6.78*#	19.99±1.15*#	0.87±0.03*#	4.59±0.34*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组患者的血钠、血渗透压及24 h尿量比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on blood sodium, blood osmotic pressure and 24 h urine volume between two groups of patients($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	血钠/(mmol·L ⁻¹)	血渗透压/(mOsm·kg ⁻¹ H ₂ O)	24 h 尿量/mL
对照	20	治疗前	131.26±9.72	201.73±34.75	591.36±157.32
		治疗后	135.64±12.73*	257.69±45.17*	876.24±173.55*
观察	20	治疗前	131.74±10.85	201.35±37.12	589.42±127.87
		治疗后	144.68±11.43*#	315.43±42.78*#	1 246.53±296.81*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组患者的不良反应发生率比较

Table 4 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	口干/ 例	便秘/ 例	恶心/ 例	眩晕/ 例	发生 率/%
对照	20	2	0	2	1	25.00
观察	20	1	1	0	1	15.00

病死率高,且预后不良。心衰期间,心房的敏感性降低,导致血管加压素升高,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin angiotensin aldosterone system, RAAS),继而引起交感神经系统兴奋,提高心输出量,加重心脏负荷并诱发肾功能损伤^[5-7]。因而,临床在治疗心衰时,常应用利尿剂来降低心脏的负荷并缓解水肿等症状,然而应用利尿剂治疗可能诱发低钠血症,研究发现低钠血症是心力衰竭的严重并发症之一。目前临床研究认为重症心力衰竭诱发低钠血症的原因主要包括:(1)机体在心力衰竭时心脏的收缩功能减弱,导致静脉压升高、心排出量降低,从而促进血管升压素分泌,最终导致血容量升高,引发低钠血症;(2)心力衰竭时,为了降低心脏的前负荷,适当的应用一定量的利尿剂,导致排钾排钠;(3)右心的功能不全将导致机体的胃肠道出现水肿淤血,降低对钠的吸收^[8-10]。血管加压素(arginine vasopressin, AVP)由下丘脑合成,储存于脑垂体后叶,由9个氨基酸组成,在心血管功能的

控制及渗透压的调节上均具有重要作用^[11],研究显示,1%的血浆渗透压升高即会导致血管加压素分泌增加,加重肾脏集合管对水的重吸收,最终导致尿潴留。托伐普坦是一种选择性精氨酸血管加压素V2受体拮抗剂,是目前唯一被美国食品药品监督管理局批准的口服普坦类制剂,作用机制是通过阻断血管加压素与V2受体结合,从而降低尿液内的渗透压,提高血钠值,且对患者的镁离子和钾离子不造成影响^[12-14],本研究结果显示,托伐普坦可显著提高患者的血钠值及渗透压,左室射血分数和左室舒张末期压力均是评估心功能的常用参数,本研究结果显示经托伐普坦治疗后患者的LVEF和LVEDD均显著升高,提示托伐普坦能够显著改善患者的心功能,此外,通过比较常规治疗与托伐普坦治疗心力衰竭合并低钠血症的安全性,结果显示差异均无统计学意义。综上,托伐普坦治疗老年重症心力衰竭伴中重度低钠血症的临床效果较好,可显著改善患者的心功能及血钠值,安全性较高。

参考文献

- [1] 陈曦,解珍,姜妤,等.托伐普坦与托拉塞米治疗重症心力衰竭伴稀释性低钠血症临床疗效的对比研究[J].实用心脑血管病杂志,2017,25(4): 67-69.
- [2] 薛君.托伐普坦对急性心肌梗死后心力衰竭合并低钠血症患者的疗效及安全性观察[J].中国药物与临床,2017,17(1): 113-115.
- [3] 谢幸洪,齐永乐.托伐普坦治疗心力衰竭合并低钠血症

- 患者的效果及安全性探析 [J]. 河南医学研究, 2014, 23(10): 106-107.
- [4] 王鲁奇, 李靖. 托伐普坦对慢性心力衰竭患者容量负荷及血清钠水平的影响 [J]. 山东医药, 2017, 57(20): 63-65.
- [5] 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 [J]. 中国当代医药, 2015, 22(19): 41-43.
- [6] 杨靖, 任雨笙, 厉娜, 等. 托伐普坦治疗合并低钠血症及利尿剂抵抗的心力衰竭 [J]. 第二军医大学学报, 2015, 36(10): 1133-1137.
- [7] 高阳, 于海波, 梁延春, 等. 托伐普坦治疗心衰合并低钠血症患者临床疗效观察 [J]. 临床军医杂志, 2017, 45(8): 796-798.
- [8] 孙卫国. 托伐普坦联合利尿剂治疗对心力衰竭(心衰)伴水潴留患者血钠水平及预后的影响 [J]. 罕少疾病杂志, 2017, 24(2): 33-34, 37.
- [9] 高鹏, 寇广亚, 武延海. 托伐普坦治疗老年慢性充血性心力衰竭合并低钠血症及利尿剂抵抗的近期疗效 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(2): 159-163.
- [10] 李冰, 何敏, 童亚良, 等. 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 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2013, 39(5): 995-998.
- [11] 王震, 顾翔. 不同剂量托伐普坦片对慢性心力衰竭合并低钠血症老年患者的疗效观察 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(8): 574-577.
- [12] 邹艳慧. 托伐普坦结合苯磺酸氨氯地平治疗老年心衰合并高血压、低钠血症的效果 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(19): 46-47.
- [13] 施骅, 叶斌. 血管加压素V₂受体拮抗剂托伐普坦治疗肝硬化合并低钠血症36例临床观察 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27(1): 29-31.
- [14] 季雪峰, 沈秋生, 沈怡. 顽固性心力衰竭合并中重度稀释性低钠血症治疗方案探讨 [J]. 数理医药学杂志, 2017, 30(5): 653-654.