·临床研究·

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

王震[1],顾翔[2*]
([1]扬州友好医院内一科,扬州 225000;[2]苏北人民医院心内科,扬州 225000)

【摘 要】 **目的** 探讨不同剂量托伐普坦对慢性心力衰竭伴低钠血症老年患者疗效的影响。**方法** 收集2014年10月至2017年2月期间在扬州友好医院住院治疗的CHF伴低钠血症的老年患者72例。按随机数字表分为3组:对照组,低剂量组和常规剂量组,每组24例。对照组采用抗心力衰竭治疗+缓慢静脉滴注3%氯化钠(250 ml/d);低剂量组采用抗心力衰竭治疗(不含利尿剂)+托伐普坦7.5 mg/d;常规剂量组采用抗心力衰竭治疗(不含利尿剂)+托伐普坦15.0 mg/d。比较3组治疗7 d后临床疗效、血清钠水平、N末端B型脑钠肽前体(NT-proBNP)水平、生活质量和住院时间。采用SPSS 17.0软件进行数据处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验。计数资料以百分率表示,组间比较采用χ^2检验。**结果** 与治疗前相比,治疗7 d后3组患者的明尼苏达心力衰竭生活质量问卷表(MLHFQ)评分、NT-proBNP和血清钠水平均得到显著改善($P<0.05$)。组间比较:与对照组相比,低剂量组和常规剂量组患者治疗后的MLHFQ评分、NT-proBNP水平和住院时间均显著减少($P<0.05$),而血清钠水平均显著增加($P<0.05$)。**结论** 低剂量(7.5 mg/d)与常规剂量(15.0 mg/d)的托伐普坦均能显著改善慢性心力衰竭伴低钠血症老年患者的临床症状。

【关键词】 心力衰竭;低钠血症;生活质量;心功能分级;托伐普坦
【中图分类号】 R541; R592 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.08.135

Efficacy of different dosage of tolvaptan on hyponatremia in the elderly with chronic heart failure

WANG Zhen[1], GU Xiang[2]
([1]First Department of Internal Medicine, Yangzhou Friendship Hospital, Yangzhou 225000, China; [2]Department of Cardiology, People's Hospital of Northern Jiangsu, Yangzhou 225000, China)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the efficacy of different dosage of tolvaptan in treatment of hyponatremia with chronic heart failure (CHF) for the elderly patients. **Methods** A total of 72 CHF elderly patients complicated with hyponatremia hospitalized in Yangzhou Friendship Hospital from October 2014 to February 2017 were recruited in this study. They were randomly divided into control group, low-dosage group and normal-dosage group ($n=24$ for each group). The patients of the control group was given conventional treatments including anti-heart failure therapy and slow venous infusion of 3% sodium chloride (250 ml/d). In addition to conventional treatment (without diuretic), the patients of the 2 treatment groups were given tolvaptan 7.5 and 15.0 mg/d respectively. In 7 d after the treatment, the clinical efficacy, serum sodium level, N-terminal B-type brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP), quality of life and length of hospital stay were compared among 3 groups. SPSS statistics 17.0 was used to analyze the data. The measurement data were expressed as mean ± standard deviation ($\bar{x} \pm s$), and Student's t test was employed for the comparison between groups. Enumeration data were expressed as percentage, and inter-group comparison was carried out with Chi-square test. **Results** Compared to the indices before the treatment, the score of Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), and serum levels of sodium and NT-proBNP were greatly improved after the treatment ($P<0.05$). Compared with the control group, the low- and normal-dosage treatment groups had significantly lower MLHFQ score and serum NT-proBNP level, and shorter length of hospital stay ($P<0.05$), and increased serum sodium level ($P<0.05$). **Conclusion** Both low (7.5 mg/d) and normal dosage (15.0 mg/d) of tolvaptan can significantly alleviate clinical syndromes of hyponatremia in elderly CHF patients.

【**Key words**】 heart failure; hyponatremia; quality of life; cardiac functionclassification; tolvaptan
This work was supported by the Special Clinical Medicine in Jiangsu Province (BL2013022).
Corresponding author: *GU Xiang*, *E-mail*: *guxiang@yzu.edu.cn*

收稿日期: 2017-05-01; **修回日期**: 2017-05-19
基金项目: 江苏省临床医学专项(BL2013022)
通信作者: 顾翔, E-mail: guxiang@yzu.edu.cn

慢性心力衰竭(chronic heart failure,CHF)是随各类异质性基础心脏病发展而来的临床综合征,是心脏疾病的严重阶段,发病率呈持续增高趋势。CHF的治疗常依赖于限盐及排钠利尿剂(如袢利尿剂、醛固酮拮抗剂等),由此导致的低钠血症与治疗上对排钠的需求形成了矛盾。在此背景下,托伐普坦作为新型排水保钠利尿剂受到了越来越多临床医师的青睐,但由于价格昂贵使临床应用受限。本研究考察了低于说明书起始剂量与常规剂量的托伐普坦对CHF老年患者的疗效影响,以期为临床提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集2014年10月至2017年2月在扬州友好医院住院治疗的CHF伴低钠血症的老年患者72例。CHF诊断标准符合2012年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology,ESC)急性和慢性心力衰竭的诊断与治疗指南[1]。入选标准:(1)60~80岁;(2)签署知情同意书;(3)纽约心脏协会(NewYork Heart Association,NYHA)心功能分级Ⅱ~Ⅳ。排除标准:(1)对托伐普坦过敏;(2)对口渴不敏感或对口渴不能正常反应者;(3)低血容量性低钠血症;(4)无尿症;(5)由高血压急症、严重肝肾等重要脏器功能衰竭等疾病导致的急性心力衰竭;(6)凡能增加死亡率的因素,如:梗阻性心肌病、未修补的瓣膜病、缩窄性心包炎、心包填塞、肺栓塞等;(7)精神异常。按随机数字表分为3组:对照组,低剂量组和常规剂量组,每组24例。本研究经扬州友好医院医学伦理委员会批准(YZYH2014100)。

1.2 方法

对照组采用抗心力衰竭治疗+缓慢静脉滴注3%氯化钠(250 ml/d);低剂量组采用抗心力衰竭治疗(不含利尿剂)+托伐普坦7.5 mg/d;常规剂量组采用抗心力衰竭治疗(不含利尿剂)+托伐普坦15.0 mg/d。托伐普坦片为浙江大冢制药有限公司生产,商品名苏麦卡。抗心力衰竭治疗包括:予以洋地黄、利尿剂、血管扩张剂、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂、β-受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂等药物治疗。

1.3 观察指标

3组患者分别于入院第1天及治疗后第7天早8:00时,空腹状态下抽取静脉血检测。采用人B型脑钠肽(human brain natriuretic peptide,hBNP)-32试剂盒(ADR公司,美国)行酶联免疫测定血浆脑钠肽浓度;采用火焰光度法测定血清钠水平。比较各组治疗7 d后的临床疗效、N末端B型脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide,NT-proBNP)水平、血清钠水平、生活质量[明尼苏达心力衰竭生活质量问卷表(Minnesota living with heart failure questionnaire,MLHFQ)评分]、住院时间和不良事件。

1.4 疗效评定标准

显效:治疗后患者症状体征明显好转,NYHA心功能等级改善2级。有效:治疗后患者症状体征好转,NYHA心功能等级改善1级。无效:治疗后患者症状体征无改善或恶化、死亡。

1.5 统计学处理

采用SPSS 17.0软件进行数据处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验。计数资料以百分率表示,组间比较采用χ^2检验。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 基线资料

对照组、低剂量组和常规剂量组的男女性别比分别为13∶11、14∶10和11∶13,年龄分别为(67.5±5.1)、(68.8±4.0)和(69.5±6.6)岁。3组样本性别和年龄间的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 各组治疗前后观察指标比较

与治疗前相比,治疗7 d后3组患者的MLHFQ评分、NT-proBNP和血清钠水平均得到显著改善,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。组间比较:与对照组相比,低剂量组和常规剂量组患者治疗后的MLHFQ评分和NT-proBNP水平均显著降低,而血清钠水平均显著增加,差异均具有统计学意义($P<0.05$);低剂量组与常规剂量组相比,各观察指标的差异无统计学意义($P>0.05$;表1)。

2.3 各组住院时间比较

对照组、低剂量组和常规剂量组的住院时间分别为(16.25±2.38)、(10.25±1.87)和(8.58±0.94)d。与对照组相比,低剂量组和常规剂量组的住院时间显著缩短,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨 论

在心力衰竭发生时,由于心排出量减少、外周循环灌注不足、血浆渗透压降低,可反馈性引起肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活及血管加压素的释

表 1 三组患者治疗前后观察指标比较

Table 1 Comparison of indices among the three groups before and after treatment ($n = 24, \bar{x} \pm s$)

Group	MLHFQ (score)		NT-proBNP (pg/ml)		Serum sodium (mmol/L)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control	45.61 ± 3.45	29.25 ± 4.56 *	3373.5 ± 212.6	1038.5 ± 170.3 *	126.34 ± 2.66	131.35 ± 2.38 *
Low-dosage	45.22 ± 3.44	24.81 ± 4.16 *#	3110.1 ± 266.7	975.1 ± 190.2 *#	125.34 ± 2.66	136.25 ± 1.87 *#
Normal-dosage	41.12 ± 3.67	23.45 ± 3.97 *#	3368.3 ± 244.5	942.2 ± 176.5 *##	125.36 ± 2.53	136.38 ± 1.85 *#

MLHFQ: Minnesota living with heart failure questionnaire; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide. Compared with before treatment, * $P < 0.05$; compared with control group, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

放,水钠重吸收增加,进而发生高容量、稀释性低钠血症[2,3]。因此,CHF 伴低钠血症的治疗原则应该是以减少患者体内水份为主,而不是增加盐份,且补盐有加重心力衰竭的危险。常规抗心力衰竭 + 缓慢静脉滴注 3% 氯化钠的治疗方法存在疗效不稳定、生活质量差、住院时间长及病死率较高等不足之处。

托伐普坦是一种口服的精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)V2 受体拮抗剂,可用于治疗伴随 CHF、肝硬化、抗利尿激素分泌异常综合征的高容或等容性低钠血症[4],是惟一获准治疗该症的口服选择性加压素受体阻滞剂[5]。发生 CHF 时,由于 AVP 过多分泌、交感神经等神经内分泌系统激活,可导致患者低钠血症及水潴留[6]。AVP 分为 V1 受体和 V2 受体:V1 受体分布于血管平滑肌及心脏;V2 受体主要分布在肾脏髓质 - 乳头区域[7]。根据与受体相关的第二信使不同,V1 受体又分为 V1a 受体和 V1b 受体。发生 CHF 时,AVP 与 V2 受体结合可引起水潴留及低钠血症[8],而与 V1a 受体结合可导致心肌肥厚及心室重构[9]。托伐普坦通过利水保钠,纠正了低钠血症,减轻了容量负荷[10],改善了临床症状,降低了心室舒张末容积和心室壁的张力[11],如此可以减少 NT-proBNP 的分泌,从而减少血浆中 BNP 的含量。

与治疗前相比,治疗 7 d 后 3 组患者的 MLHFQ 评分、NT-proBNP 和血清钠水平均得到显著改善,提示 3 组抗心力衰竭治疗方案均有效。另外,我们还发现,与对照组相比,低剂量组和常规剂量组均可以明显缩短住院时间并且可以提高患者生活质量,差异具有统计学意义。而且,与低剂量组相比较,常规剂量组在缩短住院时间、提高患者生活质量、升高血清钠、降低患者 NT-proBNP 等方面的差异均无统计学意义。本研究初步证明了低于常规剂量的托伐普坦在改善患者心功能方而具有一定的作用,使患者临床症状逐步缓解,缩短了住院时间,也减轻了经济负担,与文献研究结果相类似[12]。低剂量托伐普坦能够取得满意疗效的可能原因如下:(1)老年 CHF 患者的心肌收缩力减弱,心血管的灌注量明显减少,肝脏对白蛋白的合成能力降低,影响药物 - 蛋白质的结合,从而使游离型药物增加,药效增强[13];(2)老年人肝药酶合成数量减少、活性减低,分解、代谢及解毒药物的能力都会明显降低,使药物转化的速度减慢,药理作用延长;(3)老年人的肾脏组织随着年龄增长而出现纤维化或部分萎缩,使得药物排泄减慢[14]。

综上所述,在常规抗心力衰竭治疗的基础上,联合使用低于常规剂量的托伐普坦(7.5 mg/d)能够明显缓解 CHF 伴低钠血症老年患者的临床症状、提高生活质量、缩短住院时间、减轻经济负担,且安全性良好。本研究局限性在于观察时间较短、纳入样本量偏少,还需要更大规模的研究进一步证实。

【参考文献】

[1] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, *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 J Heart Fail, 2012, 14(8): 803 - 869. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs105.

[2] 赵树梅, 沈潞华. 老年患者心力衰竭的临床特点[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 20(9): 1503 - 1504. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.000152.
Zhao SM, Shen LH. Clinical characteristics of heart failure in elderly patients[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2012, 20(9): 1503 - 1504. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.000152.

[3] 席成亮, 席艳, 杨秀玲. 慢性充血性心力衰竭合并低钠血症的疗效观察[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2012, 20(9): 1503 - 1504. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2012.09.045.
Xi CL, Xi Y, Yang XL. Observation of curative effect of chronic congestive heart failure complicated with hyponatremia[J]. Pract J Card Cereb Pneum Vasc Dis, 2012, 20(9): 1503 - 1504. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2012.09.045.

[4] Pose A, Almenar L, Gavira JJ, *et al*. Benefit of tolvaptan in the management of hyponatraemia in patients with diuretic-refractory congestive heart failure: the SEMI-SEC project[J]. ESC Heart Fail, 2017, 4(2): 130 - 137. DOI: 10.1002/ehf2.12124.

[5] Ghali JK, Hamad B, Yasothan U, *et al*. Tolvaptan[J]. Nat Rev

Drug Discov, 2009, 8(8): 611-612. DOI: 10.1038/nrd2946.

[6] 王全珍, 陈焕芹. 精氨酸加压素和肽素与心力衰竭关系的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(4): 855-858. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2012.04.098.
Wang QZ, Chen HQ. Progress in the research of the relationship between arginine vasopressin and peptide with heart failure[J]. Chin J Gerontol, 2012, 32(4): 855-858. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2012.04.098.

[7] Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Cataliotti A, *et al*. Renal and anti-aldosterone actions of vasopressin-2 receptor antagonism and B-type natriuretic peptide in experimental heart failure[J]. Circ Heart Fail, 2010, 3(3): 412-419. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.916114.

[8] Jia JD, Xie W, Ding HG, *et al*. Utility and safety of tolvaptan in cirrhotic patients with hyponatremia: a prospective cohort study[J]. Ann Hepatol, 2017, 16(1): 123-132. DOI: 10.5604/16652681.1226823.

[9] 刘英明, 朱智明, 杨晔. 精氨酸加压素受体拮抗剂在心力衰竭治疗中的应用前景[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(7): 678-680. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3758.2007.07.025.
Liu YM, Zhu ZM, Yang Y. The application of arginine vasopressin receptor antagonist in the treatment of heart failure[J]. Chin J Cardiol, 2007, 35(7): 678-680. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3758.2007.07.025.

[10] Suzuki S, Yoshihisa A, Yamaki T, *et al*. Acute heart failure volume control multicenter randomized (AVCMA) trial: comparison of tolvaptan and carperitide[J]. J Clin Pharmacol, 2013, 53(12): 1277-1285. DOI: 10.1002/jcph.197.

[11] Sato Y, Dohi K, Watanabe K, *et al*. Combination of urinary sodium/creatinine ratio and plasma brain natriuretic peptide level predicts successful tolvaptan therapy in patients with heart failure and volume overload[J]. Int Heart J, 2016, 57(2): 211-219. DOI: 10.1536/ihj.15-330.

[12] Ramamohan V, Mladsi D, Ronquest N, *et al*. An economic analysis of tolvaptan compared with fluid restriction among hospitalized patients with hyponatremia[J]. Hosp Pract (1995), 2017, 16(5): 1-7. DOI: 10.1080/21548331.2017.1324227.

[13] Wang C, Xiong B, Cai L. Effects of tolvaptan in patients with acute heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2017, 17(1): 164. DOI: 10.1186/s12872-017-0598-y.

[14] Hiramatsu T, Hobo A, Hayasaki T, *et al*. A pilot study examining the effects of tolvaptan on residual renal function in peritoneal dialysis for diabetics[J]. Perit Dial Int, 2015, 35(5): 552-558. DOI: 10.3747/pdi.2013.00290.

(编辑: 吕青远)

·消 息·

《中华老年多器官疾病杂志》调整文末参考文献著录格式

自2017年1月起,我刊调整录用稿件的文末参考文献著录格式:(1)中文参考文献采用中英文双语著录,中文在前,英文在后;(2)参考文献如有"数字对象唯一标识符(DOI)"编码,应著录,列于末尾。

示例:

[1] Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, *et al*. Intensive *vs* standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 315(24): 2673-2682. DOI: 10.1001/jama.2016.7050.

[2] 李葳, 邓雅丽, 卓琳, 等. 阿司匹林对于心血管疾病一级预防的效果及安全性的系统综述及meta分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(12): 896-901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.
Li W, Deng YL, Zhuo L, *et al*. Effect and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular diseases: a systematic review and meta analysis[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(12): 896-901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.