

早期使用托伐普坦减低老年急性心力衰竭患者肾功能恶化

尹巧香, 徐珊, 张伟, 靳英, 段景琪, 曹艳杰

空军特色医学中心(原空军总医院)老年医学科, 北京 100142

[摘要] **目的** 探讨早期使用托伐普坦治疗老年急性心力衰竭(AHF)合并慢性肾功能不全(CKD)患者的有效性和安全性。**方法** 回顾性分析 2016 年 7 月至 2021 年 7 月住空军特色医学中心(原空军总医院)的 102 例 AHF 合并 CKD 的老年患者资料,并且在住院期间使用托伐普坦超过 2 d。按照使用托伐普坦时间的早晚分为入院 6 h 内使用托伐普坦组(治疗组)与入院 48 h 后使用托伐普坦组(对照组)。主要观察终点是 2 组患者住院期间肾功能恶化发生率、全因死亡率及住院时间。**结果** 与对照组比较,入院 6 h 内使用托伐普坦组患者肾功能恶化发生率更低(4.08% 比 26.42%, $\chi^2 = 9.602$, $P = 0.002$);全因死亡率更低(8.16% 比 22.64%, $\chi^2 = 4.035$, $P = 0.045$)。2 组患者住院时长或使用托伐普坦剂量差异无统计学意义。**结论** 早期使用托伐普坦治疗 AHF 合并 CKD 患者是有效的,能显著减少患者肾功能恶化发生率,降低全因死亡率。

[关键词] 急性心力衰竭;肾功能不全;托伐普坦;老年人;肾功能恶化

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2022.03.021

Early treatment with tolvaptan reduces worsening renal function in elderly patients with acute heart failure

Yin Qiaoxiang, Xu Shan, Zhang Wei, Jin Ying, Duan Jingqi, Cao Yanjie

Department of Geriatrics, Air Force Medical Center, PLA, Beijing 100142, China

Corresponding author: Cao Yanjie, Email: 18610089727@163.com

[Abstract] **Objective** To explore the effectiveness and safety of the early use tolvaptan in elderly patients with acute heart failure(AHF)and chronic kidney disease(CKD). **Methods** One hundred and two patients with AHF and CKD were treated with tolvaptan at least two days in the Air Force Medical Center, PLA, between July 2016 and July 2021. These were divided into two groups according to the use of tolvaptan within 6 h (treatment group) or after 48 h of hospitalization (control group). The endpoints were the incidence of worsening renal function, death by any cause, or the length of hospital stay. **Results** Compared with control group, the incidence of worsening renal function (4.08% vs 26.42%, $\chi^2 = 9.602$, $P = 0.002$), death by any cause (8.16% vs. 22.64%, $\chi^2 = 4.035$, $P = 0.045$) in control group lowered significantly. There were no significant differences between the two groups in mean length of hospital stay or dose of tolvaptan after hospitalization. **Conclusions** Early treatment with tolvaptan is efficacy and safety in elderly patients with AHF and CKD, which may help less worsening renal function and death by any cause.

[Keywords] Acute heart failure; Chronic kidney disease; Tolvaptan; Elderly; Worsening renal function

急性心力衰竭(AHF)是 65 岁以上老年人住院的主要原因之一,且 6 个月内再住院率约为 50%,5 年病死率高达 60%^[1]。老年 AHF 患者预后较差,与老年患者合并症多,如合并慢性肾功能不全或慢性肺病相关^[2]。大多数 AHF 患者住院是由于液体潴留肺淤血严重而出现的呼吸困难等症状,而袢利尿剂通常是改善充血症状的首选用药。然而,服用

袢利尿剂有其不良反应。除电解质紊乱外,更困扰医生的是利尿剂抵抗和肾功能恶化(WRF)^[3]。托伐普坦是一种选择性血管加压素 V2 受体拮抗剂,促进肾脏自由水排泄而不导致低钠血症,不激活神经-体液反应而不改变肾血流动力学^[4]。治疗时间的早晚直接影响心力衰竭患者的预后^[5]。研究表明,早期口服托伐普坦可改善急性心力衰竭患

基金项目:军队保健专项课题(18BJZ07)

作者简介:尹巧香,副主任医师,Email: zmyyqx20041129@163.com

通信作者:曹艳杰,主任医师,硕士研究生导师,Email:18610089727@163.com

者的症状和体征,且无严重事件发生^[6]。然而,目前少有研究评估老年 AHF 患者早期应用托伐普坦的有效性和安全性,特别是老年 AHF 患者普遍合并慢性肾功能不全(CKD)的情况下。因此,本研究旨在评估早期使用托伐普坦治疗对伴有慢性肾功能不全的老年 AHF 患者的有效性和安全性,明确早期使用托伐普坦是否能有效保护患者的肾功能。

1 资料和方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2016 年 7 月至 2021 年 7 月住空军特色医学中心(原空军总医院)的 102 例 AHF 合并 CKD 的老年患者资料,并且在住院期间使用托伐普坦超过 2 d。其中,男 80 例,女 22 例;年龄(84.6 ± 7.4)岁;根据使用托伐普坦治疗时间的早晚分为住院 6 h 内使用托伐普坦(治疗组,49 例),和住院 48 h 后使用托伐普坦(对照组,53 例)。2 组患者的年龄、性别、体重指数及共患疾病如高血压、糖尿病、心房颤动等差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)年龄 ≥ 65 岁;(2)AHF 的诊断标准符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[1],AHF 诊断至少包含以下 2 种临床体征:呼吸困难、端坐呼吸、肺部湿性啰音、下肢水肿或颈静脉扩张;(3)肾功能不全采用改良简化 MDRD 方程的估算的肾小球滤过率(eGFR)的评估公式^[7],肾功能不全被定义为 eGFR < 60 mL · min⁻¹ · 1.73 m⁻²。排除标准:接受血液透析和腹膜透析的患者;低血容量;高钠血症(血清钠 > 145 mmol/L);急性冠脉综合征及任何生命支持治疗的患者。

1.3 治疗方法 根据心力衰竭治疗指南,2 组患者均进行了规范化治疗,包括使用袢利尿剂(呋塞米或者托拉塞米)、醛固酮受体拮抗剂螺内酯、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或者血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、β-受体阻滞剂等。使用托伐普坦的

初始剂量通常为 3.75 mg/d 或 7.5 mg/d,由主管医生综合患者临床症状和生化指标增减利尿剂。

1.4 观察指标 主要终点是 2 组患者住院期间 WRF 的发生率、全因死亡率和住院时间。观察的次要终点是使用托伐普坦治疗 1 周后体重的变化以及使用托伐普坦的剂量。此外,还比较了 2 组患者使用托伐普坦治疗 1 周后的每日平均尿量、血压、血清钠、B 型钠尿肽(BNP)、血肌酐(SCr)等。WRF 被定义为 SCr 在初次检测的水平上增加超过 26.5 μmol/L 或 SCr 在初次检测的基线水平上增加超过 25%^[1]。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学软件分析数据。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料用例数及百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。相关性分析采用简单线性 Pearson 相关法。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究人群基线资料 2 组患者均使用袢利尿剂(呋塞米或者托拉塞米),平均剂量是 20 ~ 40 mg/d;将近一半的患者使用醛固酮受体拮抗剂螺内酯 20 mg/d;78% 的患者使用 ACEI 或者 ARB 药物。2 组患者在心力衰竭的药物治方面差异无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗组 42 例(85.71%)美国纽约心脏病学会(NYHA)Ⅲ、NYHA Ⅳ级,对照组 39 例(73.58%)NYHA Ⅲ、NYHA Ⅳ级,2 组患者心功能差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

2.2 托伐普坦治疗 1 周后临床结果 2 组患者均达到体重减轻、尿量增加的临床效果。与对照组比较,治疗组体重明显减轻[(3.31 ± 1.80) kg, (2.46 ± 1.92) kg, *t* = -2.302, *P* = 0.023],尿量明显增加[(2 965.00 ± 1 022.00) mL/d, (2 428.20 ± 1 078.00) mL/d, *t* = -2.576, *P* = 0.012],差异有统计学意义,见表 1。2 组患者血压、血清钠、BNP、SCr 等差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

表 1 老年 AHF 合并 CKD 患者使用托伐普坦治疗 1 周后临床情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	体重减轻(kg)	尿量(mL/d)	收缩压(mmHg)	尿比重	血肌酐(μmol/L)	eGFR(mL · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻²)	左室射血分数(%)	血清钠(mmol/L)	BNP(ng/L)
对照组	53	2.46 ± 1.92	2 428.20 ± 1 078.00	128.00 ± 12.60	1.00 ± 0.08	168.00 ± 56.90	32.80 ± 5.90	39.80 ± 5.90	135.31 ± 1.51	488.91 ± 89.32
治疗组	49	3.31 ± 1.80	2 965.00 ± 1 022.00	130.00 ± 15.60	1.00 ± 0.52	155.00 ± 12.70	34.42 ± 7.80	40.62 ± 7.81	137.00 ± 3.10	467.00 ± 113.12
<i>t</i> 值		-2.302	-2.576	-0.715	<0.001	1.563	-1.189	-0.601	-1.888	1.090
<i>P</i> 值		0.023	0.012	0.476	0.999	0.121	0.238	0.549	0.062	0.278

注:AHF 为急性心力衰竭;CKD 为慢性肾功能不全;eGFR 为估算的肾小球滤过率;BNP 为 B 型钠尿肽;1 mmHg = 0.133 kPa。

表 2 老年 AHF 合并 CKD 患者使用托伐普坦治疗主要临床终点

组别	例数	WRF 发生率 [例(%)]	全因死亡 [例(%)]	住院时间 ($\bar{x}\pm s, d$)	托伐普坦剂量 ($\bar{x}\pm s, mg/d$)	托伐普坦时长 ($\bar{x}\pm s, d$)	呋塞米用量 ($\bar{x}\pm s, mg/d$)	出现低血压 [例(%)]	出现低钠血症 [例(%)]	出现低钾血症 [例(%)]
对照组	53	14(26.42)	12(22.64)	16.9 $\pm$ 12.6	7.5 $\pm$ 1.2	9.4 $\pm$ 4.8	45.2 $\pm$ 9.8	2(3.77)	15(28.30)	11(20.75)
治疗组	49	2(4.08)	4(8.16)	14.9 $\pm$ 8.8	7.8 $\pm$ 0.6	7.7 $\pm$ 4.5	47.8 $\pm$ 15.4	0	0	5(10.21)
χ^2 或 t 值		9.602	4.035	0.922	-1.577	1.841	-1.025	0.433	14.081	2.143
P 值		0.002	0.045	0.359	0.118	0.069	0.308	0.512	<0.001	0.143

注:AHF 为急性心力衰竭;CKD 为慢性肾功能不全;WRF 为肾功能恶化。

2.3 使用托伐普坦治疗的主要临床终点 与对照组比较,治疗组 WRF 发生率显著减少[2 例(4.08%),14 例(26.42%) $\chi^2=9.602,P=0.002$];全因死亡率显著减少[4 例(8.16%),12 例(22.64%) $\chi^2=4.035,P=0.045$]。见表 2。

3 讨论

本研究结果表明,早期使用托伐普坦治疗可减少伴有慢性肾功能不全的老年 AHF 患者 WRF 的发生率,从而有效保护肾功能,降低全因死亡率。与有关研究结果一致^[8-9]。虽然托伐普坦良好利尿作用的病理生理机制推测可能是由于洋利尿剂和托伐普坦在利尿机制上的不同。首先,研究表明洋利尿剂可出现时间依赖性的利尿剂抵抗^[10];长期服用洋利尿剂的患者,其有效性随着时间的延长而逐渐减弱;第二,洋利尿剂必须与血浆白蛋白结合并输送到肾脏近端小管以发挥利尿作用,老年 AHF 患者常见的低白蛋白血症可能导致洋利尿剂的利尿反应不良。第三,通过有机酸转运体主动转运洋利尿剂进入腔内是它们发挥作用所必需的,然而转运蛋白可被内源性有机阴离子所抑制。与呋塞米相比,托伐普坦通过抑制精氨酸加压素对血管升压素-2 受体的激活,阻断 V2 受体介导的肾脏水重吸收,可能是肾功能受损的 AHF 患者服用托伐普坦后利尿反应改善的原因之一。

然而,一个需要进一步考虑的问题是,临床治疗老年心力衰竭患者困难可能与老年人特有的临床特征相关。以往的研究报道,老年患者更容易罹患慢性肾病、贫血、心房颤动和阻塞性肺病等^[2]。此外,由于合并肾功能不全、认知功能障碍等导致的药物依从性不良,可能与指南推荐的 β -受体拮抗剂、ACEI 或 ARB 药物、他汀类药物用量不足有关^[11]。这些因素可能增加患者住院死亡风险或延长住院时间。本研究发现,患者入院后早期使用托伐普坦,并

与常规的洋利尿剂相结合,可以相对缩短患者住院时间。

本研究发现,老年 AHF 患者早期使用托伐普坦不会引起电解质异常、低血压,也不会增加 WRF 发生率,即使在合并慢性肾功能不全的情况下。在本研究中,WRF 的发生率在研究组和对照组患者中分别为 4.08% 和 26.42%。有研究^[12]显示,在 90 岁高龄患者中使用托伐普坦是安全有效的。早期使用托伐普坦降低 WRF 发生率的可能原因:首先,在本研究中,使用低剂量(平均 7.5 mg)和短时间(平均 7 d)的托伐普坦可能对肾功能没有影响。先前的研究表明,较高剂量的洋利尿剂增加了利尿剂抵抗^[9-11]。因此,早期联合托伐普坦和洋利尿剂意味着洋利尿剂的量不需要增加。其次,最近提出肾淤血是 WRF 发展的主要决定因素,并提出肾灌注受损理论^[13]。在治疗急性心力衰竭的过程中,使静脉淤血尽快消除而不发生血管内脱水是预防 WRF 的关键。理想情况下,托伐普坦同时减少细胞外和细胞内液体,以排除游离水。因此,它在保持血管体积的同时去除游离水,通过减少血管内脱水和过度低血压的发生来最小化 WRF 的发展。

综上所述,早期使用托伐普坦治疗老年急性心力衰竭患者是安全有效的,即使在合并慢性肾功能不全的情况下,也能显著减少患者肾功能恶化发生率,降低全因死亡。

参 考 文 献

[1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,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 2018[J]. 中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.

[2] ORSO D,TAVAZZI G,CORRADI F, et al. Comparison of diuretic strategies in diuretic-resistant acute heart failure: a systematic review and network meta-analysis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021,25(7):2971-2980.

- [3] ONG L T. Evidence based review of management of cardiorenal syndrome type 1[J]. World J Methodol, 2021, 11(4): 187-198.
- [4] ONO Y, TAKAMATSU H, INOUE M, et al. Clinical effect of long-term administration of tolvaptan in patients with heart failure and chronic kidney disease[J]. Drug Discov Ther, 2018, 12(3): 154-160.
- [5] KIUCHI S, HISATAKE S, MURAKAMI Y. Early initiation of tolvaptan is associated with early discharge in elderly heart failure patients[J]. Eur Cardiol, 2021, 14(16): e67. DOI: 10. 15420/ecr. 2021. 16. P011.
- [6] KIMURA K, MOMOSE T, HASEGAWA T, et al. Early administration of tolvaptan preserves renal function in elderly patients with acute decompensated heart failure[J]. J Cardiol, 2016, 67(5): 399-405.
- [7] 全国 eGFR 课题协作组. MDRD 方程在我国慢性肾脏病患者中的改良和评估[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(10): 589-595.
- [8] UEMURA Y, SHIBATA R, ISHIKAWA S, et al. Initiation and long-term use of tolvaptan for patients with worsening heart failure through hospital and clinic cooperation[J]. Nagoya J Med Sci, 2021, 83(3): 431-441.
- [9] KIMURA K, MOMOSE T, HASEGAWA T, et al. Early administration of tolvaptan preserves renal function in elderly patients with acute decompensated heart failure[J]. J Cardiol, 2016, 67(5): 399-405.
- [10] YAMAMOTO T, MIURA S I, SHIRAI K, et al. Renoprotective benefit tolvaptan in acute decompensated heart failure patients with loop diuretic-resistant status[J]. I Clin Med Res, 2019, 11(1): 49-55.
- [11] KRAMERS B J, VAN GASTEL M D A, BOERTIEN W E, et al. Determinations of urine volume in ADPKD patients using the vasopressin V2 receptor antagonist tolvaptan[J]. Am J Kidney Dis, 2019, 73(3): 354-362.
- [12] SATO Y, UZUI H, MUKAI M, et al. Efficacy and safety of tolvaptan in patients more than 90 years old with acute heart failure[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2020, 25(1): 47-56.
- [13] NISHINO M, TANAKA A, KAWANAMI S. Suitable dose of long-term tolvaptan to reduce heart failure rehospitalizations[J]. Int Heart, 2022, 63(1): 85-90.

(收稿日期: 2022-03-16)

• 临床研究 •

全脊柱及下肢立位数字 X 线摄影成像与全景拼接后处理图像的质量对比

金银萍^{1a}, 姚克林², 冯虹^{1b}, 程祖胜^{1a}, 戚洪阳^{1a}

1. 浙江省绍兴市第七人民医院, a 放射科, b 中西医结合睡眠病区, 绍兴 312000; 2. 绍兴文理学院附属医院

[摘要] **目的** 对比研究数字 X 线摄影 (DR) 全脊柱及下肢立位摄影与全景拼接后处理图像的质量, 探讨提高图像质量的有效方法, 为临床诊断提供参考依据。**方法** 回顾性分析绍兴市第七人民医院及绍兴文理学院附属医院骨科 2020 年 1—12 月的 96 例脊柱及下肢畸形患者病历资料, 按照随机数字表法分为 A 组与 B 组各 48 例。A 组行 DR 全脊柱及下肢立位摄影, B 组行 DR 全脊柱及下肢立位摄影 + 全景拼接后处理技术处理图像, 对比 2 组的图像质量优良率、图像质量评分、影像信噪比 (SNR 值)。**结果** B 组的图像质量优良率 (95.83%) 高于 A 组 (83.33%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); B 组正位、侧位的图像质量评分 [(3.80 ± 0.19)、(3.77 ± 0.16) 分] 均高于 A 组 [(3.15 ± 0.26)、(3.11 ± 0.25) 分], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); A 组与 B 组正位、侧位的 SNR 值对比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 全景拼接后处理技术在 DR 全脊柱及下肢立位摄影中的应用效果显著, 能够满足检查需求, 提高图像质量, 有利于临床诊断。

[关键词] 放射摄影术; 诊断技术和方法; 脊柱; 下肢

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2022.03.022

Quality comparison of total spine and lower extremity orthostatic digital X-ray photography imaging and panoramic mosaic post-processing

Jin Yinping*, Yao Kelin, Feng Hong, Cheng Zusheng, Qi Hongyang

* Department of Radiology, Shaoxing Seventh People's Hospital, Shaoxing 312000, China

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目 (2020RC131)

作者简介: 金银萍, 技师, Email: zy84761@sina.com