

利尿药在心力衰竭患者中的合理应用

【作者】 郝玉明 韩永燕

河北医科大学第二医院内科 (石家庄 050000)

【摘要】 心力衰竭严重影响患者生活质量和预后,利尿药可以明显改善心力衰竭患者的生活质量,但目前在心力衰竭治疗中利尿药应用缺乏规范性,对利尿药的剂型选择以及剂量选择、给药途径等缺少统一认识。本文对常用利尿药的作用机制、剂型选择、剂量掌握、临床应用注意事项和近年来的循证医学证据进行综述,以期使心力衰竭患者的利尿药应用更规范更合理。

【关键词】 心力衰竭;利尿药;肾功能

【中图分类号】 R541.61;R9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-05-0031-05

利尿药是心力衰竭治疗的基本用药,是改善心力衰竭症状最快的药物,是解除心力衰竭水钠潴留唯一的药物,是目前应用最多的药物之一,在心力衰竭治疗中具有重要地位。但是,利尿药在临床使用中还存在很多问题,包括制剂的选择、剂量的选择、用法的选择、药物联合选择等都存在许多的随意性。目前关于利尿药的应用缺少循证医学证据,缺少指南推荐,大多根据自己的临床经验,利尿药对心力衰竭的预后影响还不是十分清楚。利尿药是一把双刃剑,使用得当会促进患者康复,应用不当则可能带来严重的电解质紊乱,使心力衰竭恶化甚至危害生命。如何合理的选择这些药物,是每个临床医生应当重视的问题。本文将围绕不同利尿药的作用机制、特点、使用方法、利尿药的不良反应对策、利尿药抵抗问题以及最新公布的利尿药临床 DOSE 试验与大家进行讨论,以期对临床医生有所帮助。

1 利尿药的分类及作用机制

利尿药主要分为:渗透性利尿药、碳酸酐酶抑制药、袢利尿药、噻嗪类利尿药、保钾利尿药,其中后 3 者最为常用。袢利尿药又称高效利尿药,通过结合亨氏袢粗段的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ 共转运泵的 Cl^- 结合位点,阻碍 NaCl 的重吸收而起到利尿效果。该药物作用位点是 Na^+ 重吸收率最高(20%~30%)的部位,故利尿效果最强,且存在明显的剂量-效应关

系,随着剂量的增大,利尿效果明显增加。该类利尿药能增加肾脏血流量,改变肾皮质血流分布,其作用机制可能与促进前列腺素的合成有关;噻嗪类利尿药作用于髓袢升支远端和远曲小管近端,通过抑制钠和氯的重吸收而起到排钠利尿的作用,利尿作用强度中等;保钾利尿药根据作用机制分为两种:一为醛固酮拮抗药,如螺内酯,由于它与醛固酮有类似的化学结构从而在远曲小管和近曲小管的皮质部可竞争性抑制作用促使钠和氯的排出,产生利尿作用;另一为阿米洛利和氨苯蝶啶,它们直接抑制钠和钾、氯的交换而起作用,利尿强度弱。

2 常用的袢利尿药

临床上常用的袢利尿药为:呋塞米、托拉塞米、布美他尼。美国心脏病协会将 3 者并列推荐治疗心力衰竭。3 者利尿强度依次增强,10mg 托拉塞米的利尿作用与 20~40mg 呋塞米和 1mg 布美他尼相当。

2.1 呋塞米

呋塞米是治疗心力衰竭患者应用最多的药物,适用于有明显体液潴留的或有肾功能受损的患者。2008 欧洲心脏病学会(ESC)建议呋塞米治疗慢性心力衰竭(CHF)起始剂量为每天 20~40mg,常用剂量为每天 40~240mg。在口服 30min 内、静脉注射 5min 后生效,维持 2~3h;主要通过肾近曲小管有机酸分泌机制排泌或经肾小球滤过,随尿以原形

排除; $t_{1/2}$ 受肾功能影响,正常为 1h,肾功能不全时可延长至 10h^[1]。关于用药方式选择上,通常认为静脉注射的效果优于口服。MARGARET 等^[2]比较了呋塞米在治疗急性失代偿性心力衰竭(ADHF)患者时持续静脉点滴与间断推注的效果,结果显示与间断用药相比,持续静脉点滴具更好的耐受性且利尿效果更好。

2.2 托拉塞米

托拉塞米是新的长效吡啶磺酰胺类强效袢利尿药,临床上除了主要用于有液体潴留的心力衰竭外,由于其作用持续时间较长也用于治疗噻嗪类抵抗或者无效的高血压患者。ESC 推荐治疗 CHF 托拉塞米的起始剂量为每天 5~10mg,常用剂量是 10~20mg。李一石等^[3]比较证实了国产托拉塞米每天 10~20mg 与呋塞米每天 20~40mg 治疗 CHF 水肿的疗效和安全性相近。TORIC^[4]结果显示:在 CHF 患者中应用托拉塞米(每天 10mg)与呋塞米(每天 40mg)相比,死亡率较低且心功能改善明显、血钾水平的异常出现较少。一项纳入 194 例 CHF 患者历时 3 年的研究结果显示:在应用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)的基础上加用托拉塞米较呋塞米对心功能分级的改善方面更具优势,而且由于托拉塞米对 CHF 的社会功能和临床状况的双重作用,其对患者生活质量的改善优于呋塞米^[5]。

2.3 布美他尼

布美他尼为呋塞米的衍生物,主要用于呋塞米的代用品,用于各种顽固性水肿及急性肺水肿,对慢性肾衰竭的患者尤为适宜。ESC 建议用于 CHF 临床起始剂量为每天 0.5~1.0mg,常用剂量为每天 1~5mg。

3 常用的保钾利尿药:螺内酯

螺内酯是非选择性醛固酮受体拮抗药,由肝脏代谢,经胆汁和尿液排泄。临床推荐起始剂量为每天 25mg,起效慢而持久,服药后 1d 起效,2~4d 达最大效应。有研究结果显示,螺内酯会减少胶原合成和左心室重构,适用于美国纽约心脏病协会(NYHA)分级 III~IV 级的患者及心肌梗死后左室功能不全者。但

是,有调查显示目前螺内酯临床应用存在普遍的不合理现象。2008 年欧洲心脏病学会公布的心力衰竭治疗指南中指出:除非有禁忌证或不耐受,射血分数(EF)≤35%以及心力衰竭症状严重的患者均应考虑加用小剂量的螺内酯,有助于降低恶化性心力衰竭的住院率,并提高生存率。有研究提示:氯噻酮(每天 12.5~25mg)会导致高血压患者交感神经系统的持续激活和胰岛素抵抗,而螺内酯在相同的降压效果下却可以避免这些不良反应的出现^[6]。Carbone 等^[7]发现应用螺内酯与 CHF 患者出现骨折的发生率呈负相关。值得注意的是,在应用螺内酯时,尤其是联合应用 ACEI 类药物时更应该严密监测血钾水平,如果血清肌酐清除率<30mL·min⁻¹或血钾>5.5mmol·L⁻¹时,应该停用螺内酯^[8]。此外,由于螺内酯为非选择性醛固酮拮抗药,在拮抗醛固酮的同时也会影响雄性激素、孕激素及糖皮质激素的水平,故临床应用时会出现相应的不良反应:男性乳房发育、阳痿及月经不调等。伊普利酮为选择性醛固酮拮抗药,可用于对螺内酯有不良反应的患者。

4 利尿药在心力衰竭患者中的应用

我国的 CHF 诊治建议标准治疗:以利尿药为基础,以 ACEI/ARB 和 β 受体阻滞药(BB)为核心,以地高辛为重要辅助的综合治疗。利尿药之所以有治疗心力衰竭措施的基石之称在于:利尿药是唯一能够最充分控制心力衰竭液体潴留的药物;是其他治疗心力衰竭药物取得成功的关键,如剂量不足会降低机体对 ACEI 的反应也会增加使用 BB 的危险性。故利尿药多与 ACEI 和 BB 联合应用。值得注意的是在应用 BB 之前之中必须达到和维持“干体重”,而“干体重”的控制和维持则要依赖于利尿药。所有心力衰竭患者有体液潴留的证据或原先有过体液潴留,均应给予利尿药。

4.1 利尿药的起始剂量和维持剂量

通常从小剂量开始,如呋塞米每天 20mg,氢氯噻嗪每天 25mg,并逐渐增加剂量直至尿量增加,体重每天减轻 0.5~1.0kg,利尿药应用的目的是控制体液潴留,一旦病情控制(肺部啰音消失、水肿消

退、体重稳定),即可以最小有效剂量长期维持^[9]。可一日或隔日 1 次,甚至每周 1~2 次,1 次半片^[10]。一般需无限期使用。在长期维持期间仍应根据体液滞留情况随时调整剂量,每日体重变化是最可靠的检测指标,同时应适当限制钠盐的摄入,中重度 CHF 者应当注意限制盐的摄入。

4.2 制剂选择

对于无症状患者(NYHA I 级)无需使用利尿药;有症状的 II、III 级患者可使用噻嗪类利尿药;对于症状严重的 III、IV 级患者应选用袢利尿药;对于肾功能不全的患者($Cr > 180 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)噻嗪类效果不佳,改用双倍剂量的袢利尿药;对于严重水肿的患者,可合并使用噻嗪类和袢利尿药^[11]。最近公布的 DOSE 试验比较了呋塞米在急性心力衰竭(AHF)患者中的不同给药途径及不同剂量的差别,该试验共纳入 308 例 AHF 患者,其目的在评价两种呋塞米使用策略在急性心力衰竭患者中的安全性和有效性:①给药方法(每 12 小时静脉推注和持续静脉点滴);②给药剂量(口服 1 倍的低强化剂量和 2.5 倍的高强化剂量)。DOSE 研究的结果显示,无论是每 12 小时静脉推注还是持续静脉点滴,无论是低强化剂量还是高强化剂量,不同的呋塞米治疗策略在患者总体症状的改善、肾功能变化等方面均无显著差异,持续静脉点滴并不能改善次要终点事件如尿量增加、体重降低、治疗失败等。但是,和低强化剂量相比,高强化剂量呋塞米治疗可显著增加尿量、降低体重和改善症状,而且在高强化剂量组发生的血肌酐升高为一过性的,故研究者认为治疗 AHF 患者时,高强化剂量可能是一种不错的选择。

5 利尿药与肾功能及心力衰竭的预后

利尿药广泛的应用于临床,随着对它认识的不断深入,越来越多的试验开始探索利尿药与肾功能的关系及对心力衰竭患者预后的影响。临床医师被推荐的静脉应用袢利尿药的负荷剂量及起始滴速通常是由病人的肾功能决定的^[12]:呋塞米、布美他尼、托拉塞米的起始负荷剂量分别为 40mg、1mg、20mg,

最大负荷剂量分别为 200mg、5mg、100mg;3 者的起始滴速($\text{mg} \cdot \text{h}^{-1}$)依赖于肌酐清除率: $< 25 \text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 时,分别为 20~40、1~2、10~20 $\text{mg} \cdot \text{h}^{-1}$,当 25~75 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 时,分别为 10~20、0.5~1、5~10 $\text{mg} \cdot \text{h}^{-1}$,当 $< 75 \text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 时,分别为 10、0.5、5 $\text{mg} \cdot \text{h}^{-1}$ 。有研究发现在重度心力衰竭患者中利尿药的应用与生存率的降低存在独立的剂量依赖关系,利尿药的剂量越大,患者死亡的危险性越大^[13]。Jeffrey 等^[14]研究了过度利尿对 AHF 患者肾功能及生存率的影响。结果显示:过度利尿导致血容量减少引起的血液浓缩与肾功能的改变密切相关,另外血液浓缩与降低死亡的危险性相关,该研究提示过度利尿尽管会引起肾功能恶化但是可能会对出院病人的生存率产生积极的影响。此外,一项对来自 ADHERE register 的心力衰竭患者给予两种剂量(每天 $< 16 \text{mg}$ 和每天 $\geq 160 \text{mg}$)的呋塞米治疗效果的的分析结果显示,病人接受利尿药剂量越小,住院死亡率越低,肾功能恶化的危险性越低^[15]。ESCAPE 试验结果同样显示:利尿药剂量越大,会增加住院心力衰竭患者的死亡率^[16]。

6 利尿药的不良反应及对策

利尿药在缓解症状的同时也会引发各种不良反应。

6.1 电解质丢失

利尿药可引起低钠、低钾、低镁血症,诱发心律失常。出现低钠血症时应区别缺钠性低钠血症和稀释性低钠血症,二者的治疗原则不同。缺钠性低钠血症发生于大量利尿后,属容量减少性低钠血症。患者可有直立性低血压,尿少而比重高,应该补充钠盐。稀释性低钠血症又称难治性水肿,见于心力衰竭进行性恶化者,此时有水钠潴留,而水潴留多于钠潴留,故又称高容量性低钠血症,患者尿少而比重低,治疗应严格限制入水量,并按利尿药抵抗处理。

6.2 神经-激素激活

利尿药可激活内源性神经内分泌、RAS 系统,故利尿药应该和 ACEI 和 BB 联合应用。

6.3 低血压和氮质血症

过量应用利尿药可降低血压,损伤肾功能,但低血压和肾功能损害也可能是心力衰竭恶化的表现。在后一种情况下若减少利尿剂量可使病情加剧。

6.4 耳毒性

尤其多见于应用大剂量袢利尿药及和其他耳毒性的药物(氨基糖苷类)联用时。依他尼酸的耳毒性最大,托拉塞米的最小。与给药的剂量相比,利尿药的峰值浓度和耳毒性的关系更加密切,故应该选择连续静脉给药,而不是一次性大剂量推注^[12]。呋塞米的静脉滴速 $<4\sim6\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

7 利尿药抵抗及治疗对策

对利尿药治疗反应取决于药物浓度和进入尿液的时间。轻度心力衰竭患者即使小剂量也反应良好,而随着心力衰竭的进展,肠管水肿或小肠低灌注,药物吸收延迟,且由于肾血流和肾功能减退,药物转运受到损害。故当心力衰竭恶化时,需加大利尿药剂量。当再大的剂量也无反应时,可能出现了“利尿药抵抗”。

7.1 利尿药抵抗的可能机制

7.1.1 反弹性的钠潴留 应用袢利尿药后,髓袢升支粗段的重吸收部位被阻断,而肾单位远端(噻嗪类作用位点)的钠重吸收明显增加,这种重吸收足以导致前段阻滞的无效,这就为联合应用噻嗪类利尿药和袢利尿药提供了依据。

7.1.2 利尿后效应 利尿后效应是出现在利尿作用减弱时的一种代偿性的钠潴留过程,而非利尿药抵抗。机体通过重吸收钠代偿钠的丢失,从而部分抵消了利尿药的作用。

7.1.3 利尿药“刹车现象” 接受首剂利尿药后,机体对利尿药的反应性下降,也就是说,机体对每次给的利尿药的反应强度随时间而下降。有报道显示,呋塞米应用的第 3 天,其利尿强度会下降 40%(以容量减少的程度评价)。

De Pasquale 等^[17]发现在重度心力衰竭患者中应用大量的利尿药引起的低血压,可能是发生利尿

药抵抗的重要病理学机制。总之,利尿药抵抗可能是这几个机制综合效应的结果,而且被认为是一种保护机体,对抗容量和钠丢失的反应^[12]。

7.2 对策

7.2.1 限制钠盐摄入 摄入钠越多,利尿后钠潴留会完全抵消袢利尿药的作用,相反,若限制钠盐摄入,利尿后钠潴留越少,从而出现负的水、钠平衡。大多数水肿病人可以通过这种方式缓解症状。但是有研究显示,对再入院的 CHF 患者给以两种钠盐饮食(正常钠盐 $120\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,低钠饮食 $80\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)随访 180d 后,正常钠盐饮食组的再入院率明显减少^[18]。

7.2.2 静脉应用袢利尿药 有时将口服的利尿药改为静脉用药,会提高利尿强度,尤其是对重症合并肾功能不全的患者。因为,对于重度水肿患者,口服应用利尿药会受到胃肠道黏膜水肿及胃排空延迟等的影响。呋塞米的生物利用度约 50%,故将口服改为静脉给药,等效于将口服药量加倍。而托拉塞米和布美他尼,几乎是完全吸收的(80%~90%),故口服和静脉用药效果相当。

7.2.3 持续静脉用药 如呋塞米持续静脉滴注($1\sim5\text{mg}\cdot\text{h}^{-1}$),多个研究显示持续静脉用药比静脉推注效果更好,持续静脉用药限制了利尿后钠潴留效应。它可以降低血管容量的波动幅度,产生一个渐增的相对恒定的每小时尿量。而在静脉应用袢利尿药之前,应先静脉推注以缩短药物开始起作用的时间。

7.2.4 联合用药 最有效的对抗利尿药抵抗的方法就是全面阻断肾单位,这可以通过联合应用一种袢利尿药加一种噻嗪类利尿药实现。美拖拉宗和氢氯噻嗪最常和袢利尿药联用。尽管每一种噻嗪类利尿药都有各自的血流动力学特点,但是没有确切的证据表明一种较另一种更具优势。联合用药时,应先用噻嗪类利尿药,从而在升支粗段大量钠聚集之前给足够的时间以阻断远端肾单位。但是联合用药会增加不良反应,故更需严密的监测电解质及血压情况。

7.2.5 应用增加肾血流的药物 如短期应用小剂量的多巴胺或多巴酚丁胺($2 \sim 5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)。

8 小结

在心力衰竭患者利尿药的应用中,如何根据临床试验证据和临床经验,合理的选择利尿药的剂型、剂量、使用方法,避免利尿药的不良反应,达到临床最大获益,是临床医生需要考虑的细节问题。细节决定成败,让我们把利尿药用得更好、更合理、更规范。

(郝玉明简介:主任医师、教授、硕士研究生导师,心血管内科副主任,中华医学会石家庄心血管病分会副主任委员,河北省医保协会专家委员会副主任委员)

【参考文献】

- [1] 杨宝峰. 药理学[M]. 60 版. 北京:人民卫生出版社,2003;232-235.
- [2] Thomson MR, Nappi JM, Dunn SP, et al. Continuous Versus Intermittent Infusion of Furosemide in Acute Decompensated Heart Failure[J]. J Card Fail, 2010, 16:188-193.
- [3] 李一石, 华璐, 陈君柱, 等. 托拉塞米、呋塞米治疗慢性心力衰竭水肿的疗效和安全性比较研究[J]. 中国循环杂志, 2004, 19: 290-293.
- [4] Cosin J, Diez J. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study[J]. Eur J Heart Fail, 2002, 4:507-513.
- [5] Müller K, Gamba G, Jaquet F, et al. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV—efficacy and quality of life[J]. Eur J Heart Fail, 2003, 5:793-801.
- [6] Menon DV, Arbique D, Wang Z, et al. Differential effects of chlorthalidone versus spironolactone on muscle sympathetic nerve activity in hypertensive patients[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94:1361-1366.
- [7] Carbone LD, Cross JD, Raza SH, et al. Fracture risk in men with congestive heart failure risk reduction with spironolactone[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52:135-138.
- [8] 中华医学会心血管病学分会高血压组. 利尿剂治疗高血压的中国专家共识[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19:214-222.
- [9] 黄俊. 心血管疾病诊断流程与治疗策略[M]. 北京:科学出版社, 2007:81-82.
- [10] 吴学思, 胡大一. 重视对慢性心力衰竭的药物规范治疗[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39:24-25.
- [11] 许钟桦, 丁峰. 利尿剂临床应用的新进展[J]. 上海医药, 2009, 30:293-295.
- [12] Asare K. Management of Loop Diuretic Resistance in the Intensive Care Unit[J]. Am J Health Syst Pharm, 2009, 66:1635-1640.
- [13] Butler J, Forman DE, Abraham WT, et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients[J]. Am Heart J, 2004, 147:331-338.
- [14] Testani JM, Chen J, McCauley BD, et al. Potential Effects of Aggressive Decongestion During the Treatment of Decompensated Heart Failure on Renal Function and Survival[J]. Circulation, 2010, 122:265-272.
- [15] Peacock WF, Costanzo MR, De Marco T, et al. Impact of intravenous loop diuretics on outcomes of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: insights from the ADHERE registry[J]. Cardiology, 2009, 113:12-19.
- [16] Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR, et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population—results of the ESCAPE trial[J]. Eur J Heart Fail, 2007, 9:1064-1069.
- [17] De Pasquale CG, Dunne JS, Minson RB, et al. Hypotension is associated with diuretic resistance in severe chronic heart failure, independent of renal function[J]. Eur J Heart Fail, 2005, 7:888-891.
- [18] Paterna S, Gaspare P, Fasullo S, et al. Normal-sodium diet compared with low-sodium diet in compensated congestive heart failure: is sodium an old enemy or a new friend[J]. Clin Sci (Lond), 2008, 114:221-230.

《临床药物治疗杂志》征稿启事

《临床药物治疗杂志》是北京市药品监督管理局主管、北京药学会主办的临床药专业学术刊物。

稿件内容要求药物治疗与临床实践的有机结合,强调药物治疗的循证医学,介绍临床药物的合理应用及最新进展,努力推进临床用药的安全、有效、合理。

来稿请注明联系作者姓名、单位名称和科室,手机号码,电子信箱。

联系电话:010-84662187

投稿邮箱:zazhi@vip.sina.com