

Research Progress of Diuretic Resistance in Patients with Heart Failure

Qihua Wan

Fuwai Cardiovascular Hospital, Kunming Yunnan
Email: wanqihua@sohu.com

Received: Nov. 25th, 2018; accepted: Dec. 10th, 2018; published: Dec. 17th, 2018

Abstract

Diuretics are a drug that can definitely improve the symptoms of heart failure and play an irreplaceable role in the treatment of heart failure. Rational use of diuretics is the cornerstone of successful treatment of heart failure with other drugs. Diuretics are very important in the treatment of heart failure, and often used throughout the treatment of heart failure. Diuretic resistance is common in patients with chronic severe heart failure who use diuretics for a long time. The incidence is about 1/3.

Keywords

Chronic Heart Failure, Diuretic Resistance, Research Progress

心衰患者利尿剂抵抗的研究进展

万秋华

云南省阜外心血管病医院, 云南 昆明
Email: wanqihua@sohu.com

收稿日期: 2018年11月25日; 录用日期: 2018年12月10日; 发布日期: 2018年12月17日

摘要

利尿剂是一个能明确改善心衰症状的药物, 在心衰治疗中占有无可替代的地位。利尿剂的合理使用是其他药物治疗心力衰竭成功的基石。心衰患者利尿剂使用举足轻重, 常常贯穿心衰治疗的始终。长期应用利尿剂的慢性严重心衰患者中, 发生利尿剂抵抗比较常见, 发生率约为1/3。

关键词

慢性心力衰竭，利尿剂抵抗，研究进展

Copyright © 2018 by author and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 流行病学现状

目前全球心衰患者的数量已经高达 2250 余万，并且以每年 200 万的速度递增，其 5 年存活率与恶性肿瘤相仿，是心血管疾病最主要的死亡原因之一。中国心衰的防治形势更加严峻。心力衰竭已成为世界范围内主要的公共卫生问题[1]。

2. 利尿剂抵抗的定义

利尿剂抵抗的定义：未完全控制患者水钠潴留、达到干体重之前，利尿剂的利尿作用下降的临床现象。通常为利尿剂用到最大剂量仍无法改善充血性心力衰竭的症状。在中国心衰指南中，每天使用呋塞米 160 mg 被认为是最大剂量[2]。袢利尿剂的反应与短期死亡率有关[3]。利尿剂抵抗在心衰患者中已经成为一个强有力的预测不良后果的指标，这往往独立于肾小球滤过率(GFR) [4]。其发生率较高，大约 1/3 左右的心衰且长期应用利尿剂的患者会发生利尿剂抵抗的现象。

3. 利尿剂抵抗的机制

其发生机制可能与钠盐摄入过量、肾功能不全、心肾综合征、血浆蛋白减少、水钠潴留、过量使用血管扩张剂、药物相关作用(如使用非甾体抗炎药)、肠道吸收利尿剂障碍等有关[5]。低氯血症与神经激素激活和利尿剂抵抗有关，以氯化物耗竭为候选机制[6]。

4. 应对策略

克服利尿剂抵抗的策略包括钠摄入限制、利尿剂剂量变化和给药途径和序贯肾单位利尿剂治疗等[7]。具体包括：1) 更改用药途径及方式：如口服效果欠佳后可连续静脉注射或分次静脉团注。2) 更换不同利尿剂：同一类利尿剂中不同药物也存在差异，因此，更换使用利尿剂，甚至交替使用，有益于改善利尿剂抵抗。3) 联合不同种类的利尿剂：临床常将不同作用部位的利尿剂联合使用，以达到增加利尿剂的疗效，减少低钾血症等不良反应，如袢利尿剂联合噻嗪类利尿剂，体内醛固酮水平明显增高；也可以袢利尿剂联合醛固酮拮抗剂。4) 使用多巴胺等改善肾循环的药物：小剂量多巴胺[小于 3 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$]选择性作用于肾血管上的多巴胺受体，导致血管舒张，增加肾血流量，从而增强利尿剂的作用。5) 高渗盐水联合利尿剂：高渗盐水利用渗透压的改变将水从裂孔间隙吸收入血中。由于增加冠状动脉和肾脏血流，高渗盐水促进 Na^+ 转运至髓袢，进而增加了利尿剂的作用。6) 新型利尿剂的使用：如抗利尿激素受体拮抗剂代表药物托伐普坦。7) 联合糖皮质激素：传统观点认为，糖皮质激素具有水钠潴留作用，心衰患者需谨慎。有研究发现慢性心衰患者常伴肾上腺皮质功能低下，纠正心衰患者糖皮质激素分泌异常可提高 β 受体敏感性，增强心肌收缩力及左心室输出量，同时，应用糖皮质激素后肾小球滤过率增加，尿量增多。另外，糖皮质激素对抗垂体后叶的作用可减少血管升压素分泌，抑制垂体前叶，减少醛固酮分泌，增强利尿效果。8) 超滤：对严重体液潴留、心衰症状难以控制，以及利尿剂抵抗明显难以通过上述办法起效

的患者可选用超滤清除体内过多的液体。超滤不但可有效去除液体负荷、减轻心衰症状，还可改善利尿剂抵抗[8]。

5. 临床处理利尿剂抵抗的具体措施

5.1. 托伐普坦联合呋塞米

托伐普坦 15 mg/d 口服及呋塞米 40 mg/d 静脉注射。托伐普坦是选择性血管加压素 V2 受体拮抗剂，慢性心衰患者高容量负荷导致抗利尿剂激素分泌增加，对托伐普坦敏感性增加，排水作用显著，同时可以升高血钠。托伐普坦联合呋塞米之后在加强利尿的同时有利于维持血钠的稳定[9]。此种联合方案常用于低钠血症的患者，应用中应警惕高钠血症的出现。

5.2. 重组人脑利钠肽

在原心衰治疗的基础上，再加用 rhBNP，剂量为 1.50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，静脉冲击治疗，2 min 后再将剂量调至 0.0075 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 进行 72 h 持续泵入，5 天为 1 个疗程。rhBNP 对缺氧缺血的心肌细胞有保护作用，可使心肌细胞抗缺氧缺血的能力增加；使心室重构得到改善；利尿、利钠；能舒张血管，对心脏的后负荷有减轻效果。因 rhBNP 和内源性利钠肽药理作用存在相似性，因此能使细胞中环磷鸟嘌呤核苷的水平得到升高，可舒张平滑肌细胞，使动静脉有效扩张，因此心脏中前、后负荷逐步下降；通过拮抗作用去甲肾上腺素，可使内皮素分泌减少，进而能相应提高肾小球滤过率。rhBNP 用于慢性心力衰竭利尿剂抵抗患者，能改善其利尿剂的抵抗作用，作用机制尚不明确，有可能与拮抗 IL-2, IL-6, TNF- α 等炎症因子的过度激活有关[10]。比较适用于肾功能不全合并水钠潴留的患者，应用中应密切监测血压，积极防治低血压。

5.3. 托拉塞米联合低浓度多巴胺

在原心衰治疗的基础上，给予患者持续静脉泵入 40 mg 托拉塞米 + 50 mL 生理盐水，速率为 5 mL/min~10 mL/min，并给予持续静脉泵入多巴胺，速率为 2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ~5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ，停止泵入的时间为出入量平衡负 200~300 mL，每天 1~2 次，5 d 为 1 个疗程。相较于呋塞米联合多巴胺治疗，托拉塞米作用更优。托拉塞米与呋塞米相比，其共同特点是具有阻断髓袢升支粗段中 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ 共同转运体的能力，但托拉塞米除肾小管髓袢升支粗段外还包括远曲小管，作用部位比呋塞米更广，能更好的发挥利尿效果，降低利尿剂抵抗的发生率。小剂量低浓度多巴胺[2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ~5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$]主要在中多巴胺受体上作用，提升肾小球滤过率，增加肾血流量，促进尿量的增多，同时还能够对肾小管细胞酶活性进行调节，为排钠提供良好的前提条件，最终实现排钠利尿的目的[11]。比较适用于水钠潴留伴血压偏低的患者。

5.4. 呋塞米联合多巴胺持续泵入

常规心衰药物治疗的基础上，给予持续静脉泵治疗，将 100 mg 呋塞米溶于 50 ml 生理盐水中，按照 10 mg/h 的速度持续静脉泵入，多巴胺的泵入速度控制在 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ，每天持续泵入 10 h，连续治疗 10 天。大剂量呋塞米和小剂量多巴胺的联合使用，可以将二者协同利尿的作用充分发挥出来，避免出现利尿剂抵抗的情况[12]，有效减轻水钠潴留和降低心脏负荷，改善心衰症状。同样适用于血压偏低伴水钠潴留的患者。

5.5. 大剂量利尿剂

持续泵注呋塞米，剂量为 10 mg/h~40 mg/h，确保尿量在 1500 ml。治疗中应尽量避免非甾体抗炎药的使用。采用大剂量呋塞米进行治疗，治疗中需注意的是静脉注射可对迅速增加血容量、血浆浓度带

来不好影响, 如果间歇给药, 也可造成水钠潴留情况在治疗过程中的反弹, 从而促进了利尿剂抵抗, 因此不建议采用口服及静脉推注的方式进行治疗。通过此种方式有效使肾小管始终维持稳定的血药浓度, 保持持续利尿, 并一定程度防止出现利尿剂抵抗的情况[13]。此种方式适用于常规剂量的利尿剂推注效果欠佳的患者。

5.6. 前列地尔联合利尿剂

将呋塞米注射液 40 mg 与 5%葡萄糖 50 mL, 给予 5 mL/h~10 mL/h 静脉持续泵入, 每天 1~2 次, 根据患者的血压、尿量等进行调整剂量。将 20 μ g 前列地尔注射液加入 5%的葡萄糖 100 mL 进行静脉滴注, 每天 1 次, 持续 1 周。前列地尔的主要成分为前列腺素 E1, 前列腺 E 对血管有一定扩张作用, 从而改善微循环, 改善心功能。同时前列地尔与利尿剂呋塞米协同作用, 扩张肾小球动脉, 增加肾血流量, 促进水钠的排出。因此, 当慢性心力衰竭患者出现利尿剂抵抗时, 加用前列地尔可加强利尿作用, 亦可改善肾功能[14]。可作为利尿剂抵抗患者的一种备选方案。

5.7. 血液超滤

给予患者 2000 ml/d~4000 ml/d 超滤量及 120 ml/min~200 ml/min 血流量, 每天进行 6 h~10 h 治疗, 每天 1 次。研究表明血液超滤治疗可有效降低慢性心衰患者心脏负荷、保持干体重, 改善淤血症状和体征, 因此超滤治疗是慢性心衰患者利尿剂治疗的重要补充或替代[15]。适用于各种利尿方案无效的患者。

6. 总结

利尿剂抵抗在我们临床工作中十分常见, 遇到问题后, 每位医生均有自己的考量, 根据患者的具体情况, 如年龄、心衰原发病、并发症、合并症、肾功能、水钠潴留程度、电解质、血压等具体情况等不同, 选择个体化的治疗方案十分重要。

参考文献

- [1] 卫杏利, 王少黎, 邢玉平. 现代心衰药物治疗回顾[J]. 中华医史杂志, 2017, 47(1): 60.
- [2] 毛威, 陈晨. 急性失代偿性心力衰竭时利尿剂抵抗的对策[J]. 心电与循环, 2018, 37(2): 86-95.
- [3] Aronson, D. and Burger, A.J. (2016) Diuretic Response: Clinical and Hemodynamic Predictors and Relation to Clinical Outcome. *Journal of Cardiac Failure*, **22**, 193-200. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.07.006>
- [4] Verbrugge, F.H., Mullens, W. and Tang, W.H. (2016) Management of Cardio-Renal Syndrome and Diuretic Resistance. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, **18**, 11. <https://doi.org/10.1007/s11936-015-0436-4>
- [5] 张瑜. 慢性心力衰竭患者的利尿剂抵抗及其处理策略[J]. 饮食保健, 2018, 5(13): 122.
- [6] Hanberg, J.S., Rao, V., Maaten, J.M.T., et al. (2016) Hypochloremia and Diuretic Resistance in Heart Failure: Mechanistic Insights. *Circulation Heart Failure*, **9**, S8-S8. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003180>
- [7] Shah, N., Madanieh, R., Alkan, M., et al. (2017) A Perspective on Diuretic Resistance in Chronic Congestive Heart Failure. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, **11**, 271-278. <https://doi.org/10.1177/1753944717718717>
- [8] 杨成念. 心力衰竭患者利尿剂抵抗治疗研究进展[J]. 现代医药卫生, 2017, 33(22): 3432-3434.
- [9] 王立立, 耿彦平, 杨倩, 等. 托伐普坦联合呋塞米治疗老年慢性心力衰竭利尿剂抵抗患者的疗效观察[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(2): 158-160.
- [10] 杨艳, 胡田喜. 重组人脑利钠肽改善慢性心力衰竭利尿剂抵抗临床研究[J]. 中国药业, 2018, 27(4): 41-43.
- [11] 胡媛媛, 朱永锋, 刘景瑞, 等. 托拉塞米联合低浓度多巴胺治疗老年心力衰竭利尿剂抵抗的临床价值分析[J]. 中国医药指南, 2017, 15(16): 29-30.
- [12] 杨国文, 杨杨. 利尿剂抵抗性心力衰竭应用呋塞米联合多巴胺持续静脉泵入治疗的临床观察[J]. 临床医药文献

杂志, 2017, 4(96): 18818-18819.

- [13] 汪勇. 大剂量利尿剂在伴有利尿剂抵抗心力衰竭患者中的应用疗效观察[J]. 中国实用医药, 2016, 11(26): 227-228.
- [14] 杜锦权. 前列地尔联合利尿剂在慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗中的临床疗效分析[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(16): 2450-2452.
- [15] 陈智杰. 血液超滤治疗利尿剂抵抗急性失代偿性心力衰竭的临床疗效[J]. 心血管病防治知识, 2017(5): 66-67.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acm@hanspub.org