

强化利尿在慢性心力衰竭急性失代偿期治疗中的价值

李加宾 洪华山

【摘要】 目的 评价强化利尿治疗慢性心力衰竭(CHF)急性失代偿期的有效性、安全性及其对患者住院天数和费用的影响。**方法** 回顾性分析 2006 年 1 月 1 日至 2007 年 9 月 1 日福建医科大学附属协和医院内科诊断为 CHF 心功能Ⅲ~Ⅳ级患者的临床资料。以入院后第 2 日的 24 h 尿量为标准分为 ≥ 2400 ml 组(强化利尿组)和 < 2400 ml 组(非强化利尿组)两组,观察强化利尿前后生化指标和生命体征的变化,比较两组住院期间的病死率和住院天数、费用的差异。**结果** 共 195 例患者入选,其中强化利尿组 73 例,非强化利尿组 122 例。强化利尿组住院期间的病死率低于非强化利尿组(1.4%比 9.8%, $P<0.05$),住院天数、总费用和平均费用的中位数均低于非强化利尿组[住院天数:11 d 比 16 d;总费用:8 483 元比 12 182 元;平均费用 I:721.1 元/日比 854.4 元/日;平均费用 II(不包括检查费):580.0 元/日比 698.2 元/日, $P<0.05$ 或 $P<0.01$]。强化利尿治疗前后生化指标和心率变化差异无统计学意义,但强化利尿后的收缩压和舒张压均低于入院时水平[收缩压:(118.2 ± 16.9) mm Hg 比 (127.0 ± 24.9) mm Hg;舒张压:(67.2 ± 4.5) mm Hg 比 (75.2 ± 4.9) mm Hg, 1 mm Hg=0.133 kPa, $P<0.05$ 和 $P<0.01$]。所有患者均未出现头晕、胸闷等低血压症状。**结论** 强化利尿治疗对 CHF 急性失代偿期患者安全有效,可减少患者住院天数和费用以及住院病死率。

【关键词】 心力衰竭,慢性; 急性失代偿期; 强化利尿

The value of aggressive diuretic therapy in acute decompensated stage of chronic heart failure LI Jia-bin, HONG Hua-shan. Department of Cardiology, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, Fujian, China

Corresponding author: HONG Hua-shan, Email: honghuashan@hotmail.com

【Abstract】 Objective To evaluate both the efficacy, safety, length of stay in hospital and expenses of aggressive diuretic therapy in patients with acute decompensation of chronic heart failure (CHF). **Methods** The retrospective analysis was conducted in the patients with acute decompensation CHF New York Heart Association (NYHA) class III or IV in department of cardiology of Fujian Medical University Union Hospital from January 1st 2006 to September 1st 2007. The 24-hour urine volume on the 2nd day was equivalent or over 2 400 ml was defined as aggressive diuretic therapy group, and those with less than 2 400 ml of urine as non-aggressive diuretic therapy group. The biochemical parameters and vital signs were compared before and after aggressive diuretic therapy, and the mortality, the length of stay and expenses were also compared between the two groups. **Results** One hundred and ninety-five patients were enrolled in the study, there were 73 and 122 patients in aggressive diuretic therapy group and in non-aggressive diuretic therapy group respectively. The mortality in aggressive diuretic therapy group was lower than that in non-aggressive diuretic therapy group (1.4% vs. 9.8%, $P<0.05$). The length of stay, total expenses and average cost in aggressive diuretic therapy group were lower than those in non-aggressive diuretic therapy group respectively [the length of stay: 11 days vs. 16 days; total expenses: 8 483 yuan vs. 12 182 yuan; average expense I: 721.1 yuan/d vs. 854.4 yuan/d; average expense II (except for examination expenses): 580.0 yuan/d vs. 698.2 yuan/d, $P<0.05$ or $P<0.01$]. There were no significant changes in biochemical parameters and heart rate before and after aggressive diuretic therapy. The systolic pressure (SBP) and diastolic pressure (DBP) were reduced significantly after aggressive diuretic therapy [SBP: (118.2 ± 16.9) mm Hg vs. (127.0 ± 24.9) mm Hg; DBP: (67.2 ± 4.5) mm Hg vs. (75.2 ± 4.9) mm Hg, 1 mm Hg=0.133 kPa, $P<0.05$ and $P<0.01$]. No hypotension symptoms such as dizziness and chest distress were found in all patients. **Conclusion** Aggressive diuretic therapy in patients with acute decompensation CHF is a safe, effective mode of therapy. It can reduce the length of stay in hospital, expenses and the mortality during hospitalization.

【Key words】 Chronic heart failure; Acute decompensated stage; Aggressive diuresis

Howard 和 Dunn^[1]研究发现,重症慢性心力衰竭(CHF)患者约有 10~15 kg 的水潴留,利尿剂能

够增加心力衰竭(心衰)患者的水钠排泄,迅速减轻液体潴留的体征,缓解水肿及肺淤血的症状,减轻心脏前后负荷,改善患者的心功能、症状和运动耐量。虽然利尿剂对 CHF 患者的长期预后仍不清楚,但它是目前 CHF 治疗药物中惟一能迅速减轻或消除水钠潴留者,如何合理使用利尿剂是有水钠潴留心衰

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.06.012

基金项目:福建省医学创新课题(2007-CX-12)

作者单位:350001 福州,福建医科大学附属协和医院心内科(李加宾、洪华山);福建医科大学附属漳州市医院(李加宾)

通信作者:洪华山,Email: honghuashan@hotmail.com

患者药物治疗的基石和关键^[2-4],而目前临床上存在着利尿剂使用不足的现象^[5]。为此,本研究中国回顾性分析了 2006 年 1 月 1 日至 2007 年 9 月 1 日本院心内科 CHF 急性失代偿期患者的临床资料,比较强化利尿治疗与非强化利尿治疗对 CHF 急性失代偿期患者的作用及其安全性。

1 资料与方法

1.1 分组标准:参照 Howard 和 Dunn^[1]对强化利尿的定义,以入院后第 2 日的 24 h 尿量为标准,将 CHF 急性失代偿期患者分为两组, ≥ 2400 ml 者为强化利尿组, < 2400 ml 者为非强化利尿组。本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗获得患者及家属知情同意。

1.2 诊断标准:CHF 诊断依据 Framingham 标准。心功能分级按美国纽约心脏病协会(NYHA)的分级标准分为 I~IV 级。

1.3 纳入及排除标准:选择 2006 年 1 月 1 日至 2007 年 9 月 1 日住本院的 CHF 心功能 III~IV 级者。排除慢性阻塞性肺疾病等导致活动受限者;室间隔缺损、房间隔缺损、动脉导管未闭等先天性心脏病者;合并恶性肿瘤者;妊娠合并心脏病者;血生化指标、心脏超声检查、心电图检查、胸片检查及 24 h 尿量等临床资料不完整者;住院时间少于 4 d 者;行介入治疗者;严重肝肾功能不全合并糖尿病患者;心瓣膜病者。

1.4 观察指标:患者的一般资料、血生化、心脏超声、心电图、心率、血压和 24 h 尿量等临床资料,分别记录入院后 1~5 d 的心率、血压及 24 h 尿量,记录入院当日及入院后第 2 次(3~5 d)的生化检查结果。比较两组的住院天数、住院总费用和平均费用

(平均费用 I 为住院总费用除以住院天数,平均费用 II 为住院总费用减去住院检查费用后除以住院天数);比较强化利尿组强化利尿前后的生化指标、心率和血压等,以评价其安全性。

1.5 统计学处理:使用 SPSS 13.0 统计软件。正态分布计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布计量资料用中位数(M)表示,满足正态分布及方差齐性计量资料用 *t* 检验,非正态分布及方差不齐资料和等级资料用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料及生化指标比较(表 1):共 195 例患者入选,其中男 122 例,女 73 例;强化利尿组 73 例,非强化利尿组 122 例,两组性别、年龄、原发病、入院时的心率、血压、心功能及各生化指标结果比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。强化利尿组平均 24 h 尿量明显多于非强化利尿组($P < 0.05$)。

2.2 两组用药情况比较(表 2):强化利尿组口服利尿剂(包括氢氯噻嗪和呋塞米)者少于非强化利尿组,持续静脉注射(静注,包括布美他尼和呋塞米及合用多巴胺)者多于非强化利尿组(均 $P < 0.01$),而两组间断静注利尿剂者差异无统计学意义。把布美他尼折算成呋塞米,强化利尿组持续静注用量大于非强化利尿组($P < 0.05$)。两组抗心衰基础用药情况[包括血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、洋地黄制剂]比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 两组住院天数及住院费用比较(表 3):强化利

表 1 两组慢性心力衰竭急性失代偿期患者一般临床资料及生化检测指标比较

组别	例数	性别		年龄 ($\bar{M}$,岁)	原发病[例(%)]					心率 ($\bar{x} \pm s$,次/min)	
		男	女		冠心病	原发性高血压	扩张型心肌病	瓣膜性心脏病	其他		
强化利尿组	73	49	24	69	22(30.1)	11(15.1)	17(23.3)	13(17.8)	10(13.7)	86.8±18.2	
非强化利尿组	122	73	49	72	47(38.5)	28(23.0)	21(17.2)	16(13.1)	10(8.2)	83.9±18.5	
组别	例数	血压($\bar{x} \pm s$,mm Hg)		NYHA 分级[例(%)]		24 h 尿量 ($\bar{x} \pm s$,ml)		电解质($\bar{M}$,mmol/L)			
		SBP	DBP	III 级	IV 级			K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	
强化利尿组	73	127.2±25.3	80.2±15.1	22(30.1)	51(69.9)	3470.5±964.3		3.9	138.6	102.8	
非强化利尿组	122	131.2±26.8	83.9±18.5	52(42.6)	70(57.4)	1681.5±384.9*		3.9	137.5	102.6	
组别	例数	BUN($\bar{M}$, mmol/L)	Cr($\bar{M}$, μ mol/L)	URIC($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	Glu($\bar{M}$, mmol/L)	Alb($\bar{x} \pm s$, g/L)	CHOL($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	TG($\bar{M}$, mmol/L)	HDL-C($\bar{M}$, mmol/L)	LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	
强化利尿组	73	6.1	94	451.7±127.7	5.25	33.5±6.4	4.6±1.3	1.00	0.90	3.2±1.2	
非强化利尿组	122	6.8	97	449.6±164.4	5.26	32.6±5.7	4.4±1.1	1.06	0.98	3.0±1.0	

注:SBP,收缩压,DBP,舒张压,NYHA,美国纽约心脏病协会,BUN,尿素氮,Cr,肌酐,URIC,尿酸,Glu,血糖,Alb,白蛋白,CHOL,胆固醇,TG,三酰甘油,HDL-C,高密度脂蛋白胆固醇,LDL-C,低密度脂蛋白胆固醇;与强化利尿组比较,* $P < 0.05$;1 mm Hg=0.133 kPa

表 2 两组慢性心力衰竭急性失代偿期患者利尿剂及基础用药比较

组别	例数	利尿剂给药方法(例(%))				利尿剂用量($\bar{x} \pm s$, mg)		ACEI	ARB	β 受体阻滞剂	醛固酮受体拮抗剂	洋地黄制剂
		口服	间断静注	持续静注	合用多巴胺	间断静注	持续静注	(例(%))	(例(%))	剂(例(%))	剂(例(%))	(例(%))
强化利尿组	73	5(6.8)	30(41.1)	38(52.1)	14(19.2)	62.5 $\pm$ 12.2	204.2 $\pm$ 30.2	30(41.1)	8(11.0)	25(34.2)	22(30.1)	14(19.2)
非强化利尿组	122	47(38.5) ^a	63(51.6)	9(7.4) ^a	3(2.4) ^a	54.4 $\pm$ 10.3	106.2 $\pm$ 4.2 ^b	45(36.9)	18(14.8)	38(31.1)	30(24.6)	30(24.6)

注:ACEI,血管紧张素转换酶抑制剂;ARB,血管紧张素 II 受体拮抗剂;与强化利尿组比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$

表 4 73 例慢性心力衰竭患者强化利尿前后生化指标及心率、血压的比较

时间	例数	电解质($\bar{x} \pm s$, mmol/L)			BUN(M,	Cr(M,	心率	血压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	
		K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	mmol/L)	μ mol/L)	(M, 次/min)	SBP	DBP
强化利尿前	73	4.02 $\pm$ 0.27	136.57 $\pm$ 5.38	101.08 $\pm$ 6.04	6.9	93	82	127.0 $\pm$ 24.9	75.2 $\pm$ 4.9
强化利尿后	73	3.97 $\pm$ 0.48	137.46 $\pm$ 4.19	99.93 $\pm$ 4.18	6.2	91	80	118.2 $\pm$ 16.9 ^a	67.2 $\pm$ 4.5 ^b

注:BUN,尿素氮;Cr,肌酐;SBP,收缩压;DBP,舒张压;与强化利尿组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;1 mm Hg=0.133 kPa

尿组住院天数明显少于非强化利尿组,总费用及平均费用 I、II 均明显低于非强化利尿组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 3 两组慢性心力衰竭急性失代偿期患者住院天数及费用比较(M)

组别	例数	住院天数(d)	总住院费(元)	平均费用 I(元/日)	平均费用 II(元/日)
强化利尿组	73	11	8 483	721.1	580.0
非强化利尿组	122	16 ^a	12 182 ^a	854.4 ^b	698.2 ^b

注:与强化利尿组比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$

2.4 强化利尿治疗前后生化指标比较(表 4):强化利尿治疗前后血 K⁺、Na⁺、Cl⁻、BUN、Cr 比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),但治疗前电解质正常者强化利尿治疗后有 12 例(占 16.4%)出现低钾血症,6 例(占 8.2%)出现低钠血症;非强化利尿组只有 8 例(占 6.6%)出现低钾血症,3 例(占 2.4%)出现低钠血症。说明强化利尿对总体电解质无明显影响,但强化利尿治疗较非强化利尿治疗更容易引起电解质紊乱。因此,在 CHF 强化利尿治疗过程中应加强对电解质的监测,及时纠正电解质紊乱。

2.5 强化利尿治疗前后心率与血压比较(表 4):强化利尿治疗后,心率无明显变化($P > 0.05$),而收缩压(SBP)、舒张压(DBP)均有所下降($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$)。说明强化利尿治疗会引起血压轻度下降,但患者均未出现头晕、胸闷等低血压症状。

2.6 两组住院期间的死亡情况比较:195 例患者中死亡 13 例,其中强化利尿组 1 例死于脑梗死,非强化利尿组 12 例死于泵衰竭 5 例、心律失常 2 例、猝死 1 例、肺部感染 3 例、脑梗死 1 例;强化利尿组病死率明显低于非强化利尿组(1.4%比 9.8%, $P < 0.05$)。进一步分析非强化利尿组 12 例死亡患者入

院后 72 h 的出入量,结果显示出量明显低于入量[(4 150.0 $\pm$ 589.7) ml 比 (5 157.0 $\pm$ 368.5) ml, $P < 0.01$],平均尿量为(57.7 $\pm$ 8.2) ml/h,平均入量为(71.4 $\pm$ 5.1) ml/h。说明 CHF 急性失代偿期住院患者出入量不平衡是加重心衰的原因之一。

3 讨论

CHF 的主要病理生理学基础是肾血流减少和一系列神经、体液激素的激活,多数 CHF 患者肾脏有效血容量减少与心排血量下降平行。利尿剂能增加心衰患者的水钠排泄,从而降低静脉压,改善肺淤血,减轻腹水、外周水肿和体重等水钠潴留体征。因此,利尿剂能改善心衰患者的心功能、症状和运动耐量。虽然至今尚无利尿剂治疗心衰的长期临床试验,利尿剂对心衰患者病死率和患病率的影响还不清楚,但有关心衰的干预试验显示,对有水钠潴留的心衰特别是急性失代偿期患者,同时应用短效利尿剂是有效治疗方案中必不可少的组成部分,是心衰治疗的关键与基石^[2-4]。目前在日本正在进行一项多中心临床试验(J-MELOCID 试验),目的在于研究长效利尿剂对 CHF 患者长期预后的影响^[6]。

3.1 强化利尿对 CHF 急性失代偿期患者住院天数及费用的影响:Howard 和 Dunn^[1]的研究纳入了 17 例平均年龄 71 岁、NYHA 心功能 IV 级的 CHF 患者,每位患者都有双下肢水肿、肝肿大、胸水或腹水等液体潴留体征,均给予强化利尿治疗;同时选择 42 例心功能、症状及体征相当的非强化利尿治疗患者,给予正规抗心衰治疗。结果显示强化利尿组平均住院天数比非强化利尿组少 2.3 d,平均住院费用减少 5 249 美元。Howard 和 Dunn^[7-8]研究发现大剂量持续静注呋塞米对严重心衰是安全有效的,能减少患者住院天数和住院费用。本研究中也得到同样的

结果,强化利尿组的住院天数明显少于非强化利尿组,总住院费用及平均住院费用也明显低于非强化利尿组。说明 CHF 急性失代偿期强化利尿治疗能够减少患者的住院天数和住院费用。

3.2 死亡病例分析:本研究中共死亡 13 例,分别为泵衰竭、心律失常、猝死、肺部感染、脑梗死。强化利尿组病死率明显低于非强化利尿组,说明强化利尿治疗 CHF 的重要性。进一步分析,非强化利尿组的 12 例死亡患者入院后 72 h 的尿量明显低于入量,说明 CHF 急性失代偿期住院患者出入量不平衡是加重心衰的原因之一。因为 CHF 急性失代偿期患者均有不同程度的水钠潴留,造成体循环和肺循环淤血,而出入量不平衡,入量大于出量,会加重心脏负荷,导致心衰的恶化。死亡原因中的泵衰竭、心律失常、猝死、肺部感染均可能与容量负荷加重、心衰恶化有关;而强化利尿组无病例死于心衰恶化,仅 1 例死于脑梗死。说明强化利尿是治疗 CHF 急性失代偿期最重要的治疗手段之一,可能减少 CHF 急性失代偿期住院患者的并发症和病死率,但这需要今后进一步的多中心大规模临床试验加以证实。

3.3 强化利尿的安全性

3.3.1 电解质紊乱:利尿剂特别是强化利尿治疗会引起人体内 K^+ 和 Mg^{2+} 的丢失;但 Ryder 等^[9]研究发现静注利尿剂会引起血压下降,但对电解质无明显影响。本研究中得到同样的结果,经强化利尿治疗后,患者的电解质无明显变化。虽然强化利尿治疗前后电解质的总体差异无统计学意义,但强化利尿组有 12 例(占 16.4%)出现低钾血症、6 例(占 8.2%)出现低钠血症,而非强化利尿组只有 8 例(占 6.6%)出现低钾血症、3 例(占 2.4%)出现低钠血症。说明与非强化利尿治疗相比,强化利尿治疗更容易出现电解质紊乱,在 CHF 强化利尿治疗过程中应加强对电解质的监测,及时纠正电解质紊乱。

3.3.2 低血压和氮质血症:Yoshida 等^[10]研究表明,应用呋塞米治疗大鼠 CHF 模型会引起血压下降。Licata 等^[11]应用大剂量呋塞米治疗 CHF 也发现,经大剂量呋塞米利尿治疗后会引引起血压下降。本研究中得到同样的结果,经强化利尿治疗后,患者的 SBP 和 DBP 均显著下降,但心率无显著变化,考虑与多数患者应用 β 受体阻滞剂有关;且本研究中患者均未出现头晕、胸闷等低血压症状。说明强化利尿治疗可能会引起血压下降,但并不出现低灌注的症状和体征,在治疗过程中应注意监测患者的血压、体重、症状及体征,当患者无液体潴留时,利尿剂应及

时减量,以最小剂量维持。本研究表明,强化利尿前后的 BUN 及 Cr 差异无统计学意义,说明强化利尿治疗不会引起肾功能恶化,是安全的。

本研究系回顾性病例分析,因此存在以下局限性:①患者是否住院已经过门诊医师筛选,收集资料时去除不符合纳入标准的病例,故随机性受到了限制。②样本取材的区域小,缺少大规模、前瞻性和对照的系列性研究的可控性、严密性等特点。

参考文献

- [1] Howard PA, Dunn MI. Aggressive diuresis for severe heart failure in the elderly. *Chest*, 2001, 119: 807-810.
- [2] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure), developed in collaboration with the American College Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation, endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2005, 112: e154-235.
- [3] Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, executive summary (update 2005), the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2005, 26: 1115-1140.
- [4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南. *中华心血管病杂志*, 2007, 35: 1076-1095.
- [5] Hill JA, Yancy CW, Abraham WT. Beyond diuretics, management of volume overload in acute heart failure syndromes. *Am J Med*, 2006, 119: S37-44.
- [6] J-MELODIC Program Committee. Rationale and design of a randomized trial to assess the effects of diuretics in heart failure. *Circ J*, 2007, 71: 1137-1140.
- [7] Howard PA, Dunn MI. Severe heart failure in the elderly, potential benefits of high-dose and continuous infusion diuretics. *Drugs Aging*, 2002, 19: 249-256.
- [8] Howard PA, Dunn MI. Effectiveness of continuous infusions of loop diuretics for severe heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2006, 7: 5-10.
- [9] Ryder M, Murphy NF, McCaffrey D, et al. Outpatient intravenous diuretic therapy, potential for marked reduction in hospitalisations for acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10: 267-272.
- [10] Yoshida J, Yamamoto K, Mano T, et al. Different effects of long- and short-acting loop diuretics on survival rate in Dahl high-salt heart failure model rats. *Cardiovasc Res*, 2005, 68: 118-127.
- [11] Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, et al. Effects of high-doses furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure, long-term effects. *Am Heart J*, 2003, 145: 459-466.

(收稿日期: 2011-01-03) (本文编辑: 李银平)