

心血管疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000414

托伐普坦治疗心力衰竭疗效和安全性的系统评价

元朝波,白海渊,朱海,胡海英,胡旭堂,谢宛霞,王志禄

(兰州大学第一医院心内科,兰州 730000)

【摘要】目的:系统评价托伐普坦(tolvaptan, TOL)治疗心力衰竭(heart failure, HF)的疗效与安全性。**方法:**计算机检索 PubMed、EMbase、Web of Science、The Cochrane Library、CBM、CNKI、VIP 和 WanFang Data,检索时限均从建库至 2013 年 10 月。由 2 名评价者按照纳入与排除标准以及 Cochrane 协作网推荐的方法独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的方法学质量后,采用 RevMan 5.2.3 软件进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 8 个研究,4 908 例患者。Meta 分析结果显示:① 疗效:托伐普坦组治疗前后血清钠浓度差值大于安慰剂组($MD=2.99, 95\%CI=1.74\sim4.24, P=0.000$);体质量差值大于安慰剂组($MD=-0.81, 95\%CI=-0.92\sim-0.70, P=0.000$)。② 安全性:安慰剂组不良反应发生率明显低于托伐普坦组($OR=0.27, 95\%CI=0.20\sim0.38, P=0.000$)。**结论:**托伐普坦治疗心力衰竭时能有效治疗及预防低钠血症,并且能够减轻体质量,虽然不良反应较多,但严重不良反应较少,患者耐受性好。

【关键词】托伐普坦;心力衰竭;Meta 分析;系统评价;随机对照试验

【中图分类号】R781.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-05-18

Tolvaptan for heart failure: a systematic review

Yuan Chaobo, Bai Haiyuan, Zhu Hai, Hu Haiying, Hu Xutang, Xie Wanxia, Wang Zhilu

(Department of Cardiology, the First Hospital of Lanzhou University)

【Abstract】Objective: To systematically review the efficacy and safety of tolvaptan for the patients with heart failure. **Methods:** Databases of PubMed, Embase, Web of Science, The Cochrane Library, CBM, CNKI, VIP and WanFang Data were electronically searched for relevant studies from inception to October 2013. Two reviewers independently screened literature, extracted data, and assessed the methodological quality of the included studies according to the inclusion and exclusion criteria as well as the methods recommended by the Cochrane Collaboration. Then, Meta-analysis was performed using RevMan 5.2.3 software. **Results:** Eight trials involving 4 908 patients were included. The results of Meta-analysis showed that tolvaptan was more effective than placebo in increasing the serum sodium concentration ($MD=3.63, 95\%CI=3.32$ to $3.94, P=0.000$), and in decreasing body weight ($MD=-0.81, 95\%CI=-0.92$ to $-0.70, P=0.000$). In addition, the incidence of adverse events was significantly lower in the placebo group ($OR=0.27, 95\%CI=0.20$ to $0.38, P=0.000$). **Conclusion:** Tolvaptan is effective for patients with heart failure and hyponatremia and patients can tolerate the adverse events well.

【Key words】tolvaptan; heart failure; Meta analysis; systematic review; randomized controlled trial

心力衰竭(heart failure, HF)是一种复杂的临床综合征,也是各种心脏疾病的严重阶段。利尿剂是治疗 HF 的最常用药物之一,其长期、大量使用会产生不利的血管效应、激活神经内分泌活性、引起电解质紊乱、导致心律失常,不可避免地增加死亡危险^[1]。低钠血症是 HF 患者中最常发生的电解质紊乱^[2],同时也是临床实践及住院患者中最常见的电解质紊乱^[3-4],可致患者认知障碍甚至昏迷和死亡,也是 HF 患者死亡的预测因素^[5]。新型利尿剂的出现

使这一问题有望得到改善。

精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)与 HF 的发病机制密切相关,通过激动 V2 受体可导致低钠血症及水潴留^[6]。托伐普坦(tolvaptan, TOL)是一种新型非肽类选择性 AVP V2 受体拮抗剂,通过抑制 AVP 与肾脏集合管 V2 受体结合,从而抑制结合管对水重吸收,发挥水利尿作用,并且无明显的钠和钾丢失及肾脏损害,对多种原因引起的非低容量性低钠血症有显著疗效,亦可用来代替其他利尿剂治疗水潴留^[7-8]。

目前已有较多托伐普坦治疗 HF 的随机对照试验,但由于大多数研究的样本含量少,同时这些试验的质量并未得到系统地评价,疗效还不能完全肯

作者介绍:元朝波,Email:ych968@126.com,

研究方向:循证心血管病学。

通信作者:王志禄,Email:wangzhilu@medmail.com.cn。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000414.html>

定。因此,有必要采用 Meta 分析的方法,将托伐普坦治疗 HF 的随机对照试验文献进行综合,客观评价托伐普坦治疗 HF 的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 多中心、随机、双盲、安慰剂(placebo, PLA)对照试验。

1.1.2 研究对象 年龄 ≥ 18 周岁并符合《ACCF/AHA 心力衰竭指南》^[9]的心力衰竭患者。

1.1.3 干预措施 常规治疗基础上试验组使用托伐普坦,对照组使用安慰剂,2 组剂量、疗程不限。

1.1.4 结局指标 ①治疗前后的血清钠浓度及体质量变化;②药物相关不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 ①排除合并肝硬化、抗利尿激素分泌异常综合征等其他疾病的研究;②对于不同剂量比较的研究,仅采用较大剂量或中间剂量的数据;③研究类型无法确认;④无可用的文献或数据明显错误;⑤对重复发表的文献,仅收集随访时间最长、数据最完全的研究;⑥对于同一试验报告不同结果的多个文献,仅收集有可用数据的研究。

1.2 检索策略

以“tolvaptan,samsca,heart failure,cardiac failure”为英文检索词,以“托伐普坦、苏麦卡、心力衰竭”为中文检索词,采用自由词与主题词相结合的方法,计算机检索 PubMed、EMbase、Web of Science、The Cochrane Library、CBM、CNKI、VIP 和万方数据等,检索时限均从建库至 2013 年 10 月,并辅以追溯纳入文献的参考文献。以 PubMed 为例具体检索式=(tolvaptan OR samsca) and (“heart failure” OR “cardiac failure”) and [random*OR (“Randomized Controlled Trial”[Publication Type] AND “Randomized Controlled Trials as Topic”[Mesh])]。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名评价者独立阅读文题和摘要,排除明显不符合纳入标准的研究后,进一步阅读全文,确定是否符合纳入标准,并提取资料及交叉核对纳入文献,通过协商或有第 3 位研究者解决分歧。提取资料包括:①试验的基本情况、2 组患者的基线情况;②干预措施、结局指标、失访/退出及其处理;③反映研究质量的指标。

1.4 方法学质量评价

方法学质量评价根据 Cochrane 系统评价手册 5.1.0 版推荐的随机对照试验质量评价标准进行,包括:①随机方法是否正确;②是否实施分配隐藏;③是否采用盲法;④结果数据是否完整;⑤是否存在选择性报告结果;⑥是否存在其他偏倚。每条标准按实际情况划分为“是”、“否”、“不清楚”。

1.5 统计分析

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.2.3 软件进行 Meta 分析。计数资料采用比值比(odds ratio, OR)及其 95%CI 表示,计量资料采用均数差(mean difference, MD)及其 95%CI

表示。对各研究进行异质性检验,如不存在异质性或异质性较小($P \leq 50\%$),采用固定效应模型计算合并效应量;反之,若异质性较大($P > 50\%$),分析异质性来源,如仅有统计学异质性时,采用随机效应模型合并效应量,否则仅行描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检相关文献 672 篇,去重 155 篇,通过阅读文献标题及摘要,排除动物实验、病例报道、综述、评论、与本次研究主题无关的文献、重复发表的文献等共 479 篇,初筛纳入文献 38 篇,进一步阅读全文排除非多中心随机双盲安慰剂对照试验的文献、中英文重复的研究、研究对象患有排除标准所述疾病的文献共 30 篇,最终入选文献 8 篇,包括 1 篇中文文献^[10]和 7 篇英文文献^[11-17]。文献筛选流程及结果见图 1。

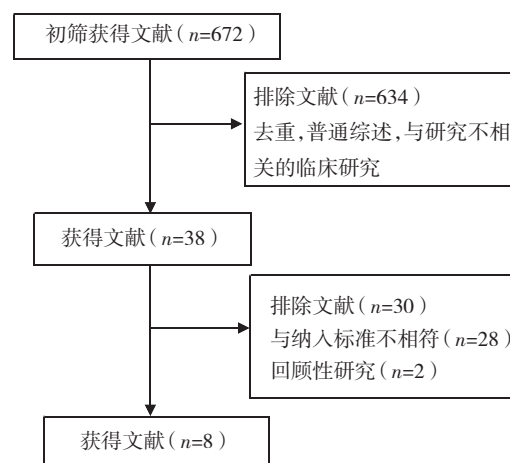


图 1 文献筛选流程及结果

Fig.1 Process of literature screening and results

2.2 纳入研究的基本特征

所有研究均报道了年龄、性别、心衰情况、基础药物等基线资料可比性。各纳入研究的主要特征及患者的基本资料见表 1,纳入研究的方法学质量评价见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 血清钠浓度变化 纳入的 6 个研究^[10-13,16-17]提供了治疗前后血清钠浓度变化的可统计数据,共 4 725 例患者。异质性检验显示各研究结果间存在异质性($P=0.000$, $I^2=88\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示托伐普坦组与安慰剂组差异有统计学意义($MD=2.99$, $95\%CI=1.74\sim 4.24$, $P=0.000$),托伐普坦组治疗前后血清钠浓度差值大于安慰剂组(图 2)。对纳入的每个研究剔除 1 次后做合并分析,敏感性分析显示对结果影响不大,说明结果的稳定性较好。

2.3.2 体质量变化 纳入的 5 个研究^[12-16]提供了治疗前后体质量变化的可统计数据,共 4 587 例患者。异质性检验显示各研究结果间无异质性($P=0.180$, $I^2=37\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示托伐普坦组与安慰剂组差异有统计学意义($MD=-0.81$, $95\%CI=-0.92\sim -0.70$, $P=0.000$),托伐

普坦组治疗前后的体质量差值大于安慰剂组(图 3)。对纳入的每个研究剔除一次后做合并分析,敏感性分析显示对结果影响不大,说明结果的稳定性较好。

2.3.3 不良反应 各纳入研究均报告了药物相关不良反应的发生情况,共 4 906 例患者,异质性检验显示各研究结果间异质性较小($P=0.110$, $I^2=41\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示托伐普坦组与安慰剂组差异有统计学意义($OR=0.27$, $95\%CI=0.20\sim0.38$, $P=0.000$),安慰剂组不良反

应发生率明显低于托伐普坦组(图 4),各纳入研究均报告了托伐普坦的耐受性较好。对纳入的每个研究剔除 1 次后做合并分析,敏感性分析显示对结果影响不大,说明结果的稳定性较好。

2.3.4 发表偏倚 以纳入文献中药物相关不良反应发生率做倒漏斗图进行分析(图 5),结果显示所绘制的漏斗图左右不对称,表明可能存在发表偏倚,这可能是阴性结果的实验未发表所致。

表 1 纳入研究的基本特征

Tab.1 Characteristics of included trials

纳入研究	例数 (n) T/P	年龄 (岁) T/P	NYHA 分级	TOL 剂量	随访时间	结局指标
李玲 2011 ^[10]	35/30	63.1/63.5	未详述	15~60 mg	7 d	①②③
Udelson 2008 ^[11]	43/48	59.7/58.9	Ⅲ~Ⅳ	30 mg	1 d	①③
Udelson 2007 ^[12]	120/120	65/63	Ⅱ~Ⅲ	30 mg	55 周	①②③
Udelson 2011 ^[13]	21/20	57.3/58.0	Ⅱ~Ⅲ	30 mg	8 d	①②③
Matsuzaki 2011 ^[14]	53/57	71.3/71.0	Ⅰ~Ⅳ	15 mg	27 d	①②③
Matsuzaki 2011 ^[15]	34/30	66.4/67.8	Ⅰ~Ⅳ	30 mg	7 d	①②③
Konstam 2007 ^[16]	2 072/2 061	65.9/65.6	Ⅲ~Ⅳ	30 mg	60 d	①②③
Gheorghiade 2004 ^[17]	84/80	62/60	Ⅲ~Ⅳ	60 mg	7 周	①③

注:结局指标①血清钠浓度;②体质量变化;③不良反应

表 2 纳入研究的质量评价

Tab.2 Evaluation on quality of included trials

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	数据完整性	选择性报告	其他偏倚
李玲 2011 ^[10]	不清楚	不清楚	双盲	是	否	否
Udelson 2008 ^[11]	不清楚	不清楚	双盲	是	否	否
Udelson 2007 ^[12]	不清楚	不清楚	双盲	是	否	否
Udelson 2011 ^[13]	不清楚	不清楚	双盲	是	否	否
Matsuzaki 2011 ^[14]	不清楚	不清楚	双盲	是	否	否
Matsuzaki 2011 ^[15]	不清楚	不清楚	双盲	是	否	否
Konstam 2007 ^[16]	交互式语音应答系统	不清楚	双盲	是	否	否
Gheorghiade 2004 ^[17]	交互式语音应答系统	不清楚	双盲	是	否	否

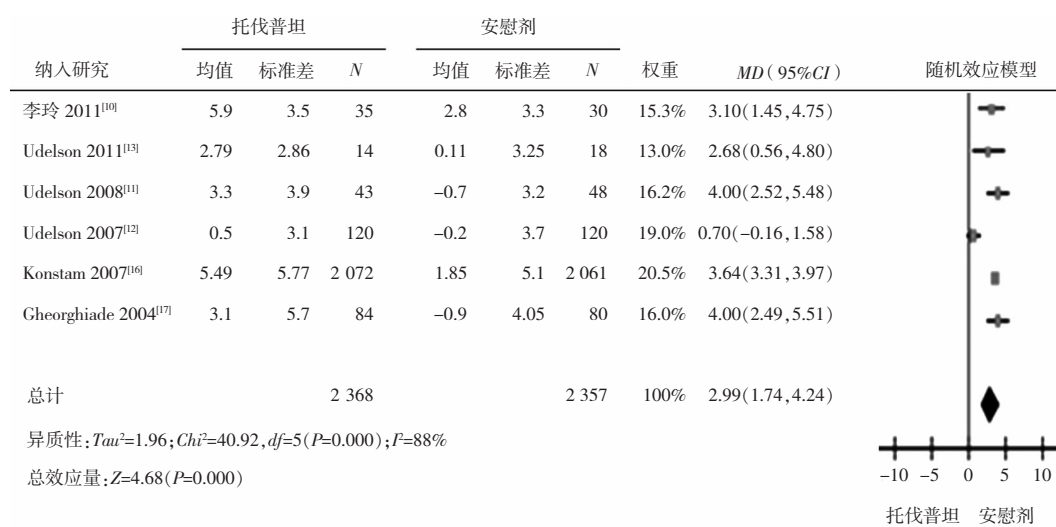


图 2 托伐普坦治疗 HF 对血清钠浓度影响的 Meta 分析

Fig.2 Meta-analysis of the effect of tolvaptan treatment of HF on concentration of serum sodium

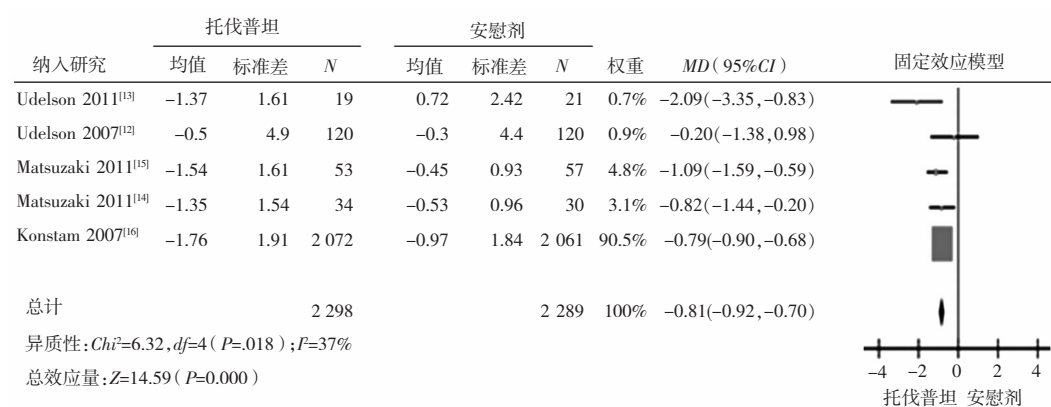


图3 托伐普坦治疗 HF 对体质量影响的 Meta 分析

Fig.3 Meta-analysis of effect of tolvaptan treatment of HF on weight

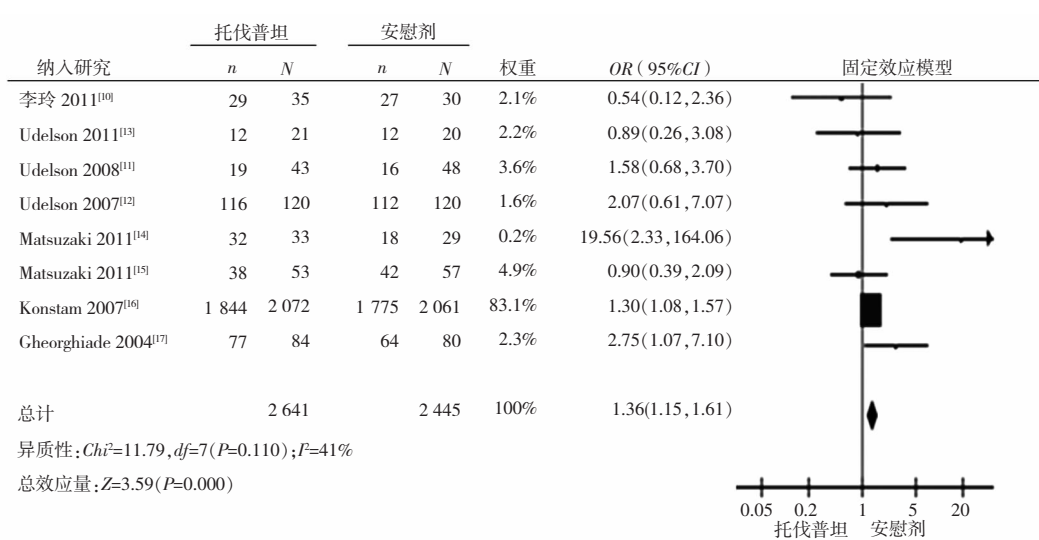


图4 托伐普坦治疗 HF 不良反应发生率的 Meta 分析

Fig.4 Meta-analysis of incidence of adverse event of tolvaptan treatment of HF

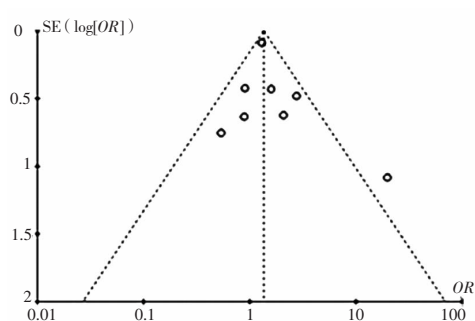


图5 托伐普坦治疗 HF 不良反应发生率的漏斗图

Fig.5 Funnel plot of incidence of adverse event of tolvaptan treatment of HF

3 讨论

本文通过对纳入的 8 篇 RCT 的数据进行提取及 Meta 分析,结果显示:托伐普坦在治疗 HF 时可显著提高患者血清钠浓度、降低患者体质量;虽然也存在较多不良反应,但患者的耐受性较好。

AVP 受体分为 V1 和 V2 受体,V1 受体又称为血管受体,主要分布于血管平滑肌,V2 受体又称为肾脏受体,两类受体作用不同。V1 受体又分为 V1(a)受体和 V1(b)受体 2 种亚型^[18]。AVP 激动 V1 受体与左室肥厚及心肌重塑有关,激动 V2 受体可导致低钠血症及水潴留^[6]。托伐普坦是一种新型非肽类 AVP 受体拮抗剂,可同时抑制 AVP 与 V1(a)受体和 V2 受体结合,其对 V2 受体的选择性亲和力约是 V1(a)的 30 倍,而对 V1(b)受体无亲和力^[19]。因此,理论上讲,托伐普坦不仅可以改善 HF 患者的低钠血症和水潴留,进而降低 HF 患者体质量,也可能对改善左室肥厚以及心肌重塑具有一定作用。已有相关的 Meta 分析^[20]报道了 AVP 受体拮抗剂可有效提高低钠血症患者的血清钠浓度,对于基础疾病伴随的低钠血症具有显著疗效,与本 Meta 分析结果一致。随着 HF 病理生理的深入研究,发现使用利尿剂的同时,低钠饮食并不能完全降低 HF 患者的再入院率和死亡率^[21],主要原因在于使用常规利尿剂同时

低钠饮食很容易引起低钠血症,低钠血症又是影响 HF 预后的一个重要因素,而托伐普坦的上述疗效有望使这一问题有望得以改善。尽管托伐普坦组的总不良反应高于安慰剂组,但严重不良反应发生率低,患者耐受性较好。基于本 Meta 分析纳入的研究,较常见的不良反应为:口渴(干)、脱水、尿频、头晕、烦躁、恶心、便秘、尿道疼痛、尿酸升高等,患者耐受性较好。

本 Meta 分析纳入的文献具有以下局限性:①纳入的大多数研究样本量不大,难免会一定程度影响结果的检验效能;②纳入研究的最大样本量与最小样本量差距甚大,虽然敏感性分析显示对本研究结局指标影响不大,但托伐普坦结局指标的影响有待于进一步证实;③纳入研究的用药剂量、随访时间不完全相同,且 NYHA 分级亦不完全相同,有待今后收集更多的研究后再进行分层分析;④纳入的研究均未涉及费用-效益分析,未能进行费用-效益、剂量-效益的综合分析;⑤纳入的中文文献与英文文献数量不成比例;⑥纳入的研究多数未报告具体随机方法及盲法。因此,今后还需要收集更多相关研究来补充、完善本结论,或者有待大型的前瞻性临床研究来证实。

综上所述,可以认为托伐普坦治疗 HF 时能有效治疗及预防低钠血症,并且能够减轻体质量,患者耐受性较好,因此,托伐普坦治疗 HF 合并低钠血症患者的疗效更好。然而,鉴于本 Meta 分析以及 Meta 分析本身存在的局限性,还有待于开展更严格的多中心大样本随机双盲对照试验,以获得更为严谨的临床证据,进一步综合评价托伐普坦治疗 HF 的疗效及安全性。

参 考 文 献

- [1] Gupta S, Neyses L. Diuretic usage in heart failure: a continuing conundrum in 2005[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(7): 644-649.
- [2] Farmakis D, Filippatos G, Parissis J, et al. Hyponatremia in heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2009, 14(2): 59-63.
- [3] Siragy HM. Hyponatremia, fluid-electrolyte disorders, and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: diagnosis and treatment options[J]. *Endocr Pract*, 2006, 12(4): 446-457.
- [4] Milionis HJ, Liasis GL, Elisaf MS. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis[J]. *CMAJ* 2002, 166(8): 1056-1062.
- [5] Lee WH, Packer M. Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure[J]. *Circulation*, 1986, 73(2): 257-267.
- [6] Lee CR, Watkins ML, Patterson JH, et al. Vasopressin: a new target for the treatment of heart failure[J]. *Am Heart J*, 2003, 146(1): 9-18.
- [7] Shoaf SE, Mallikaarjun S, Bricmont P. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of tolvaptan, a non-peptide arginine vasopressin antagonist, in healthy subjects[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(2): 207-211.
- [8] Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(20): 2099-2112.
- [9] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(16): e147-239.
- [10] 李玲, 白桦, 朱文玲. 托伐普坦治疗心力衰竭患者低钠血症的疗效和安全性[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(10): 936-940.
- [11] Udelson JE, Orlandi C, Ouyang J, et al. Acute hemodynamic effects of tolvaptan, a vasopressin V-2 receptor blocker, in patients with symptomatic heart failure and systolic dysfunction: an international, multicenter, randomized, placebo-controlled trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(19): 1540-1545.
- [12] Udelson JE, McGrew FA, Flores E, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of oral tolvaptan on left ventricular dilation and function in patients with heart failure and systolic dysfunction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(22): 2151-2159.
- [13] Udelson JE, Bilsker M, Hauptman PJ, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of tolvaptan monotherapy compared to furosemide and the combination of tolvaptan and furosemide in patients with heart failure and systolic dysfunction[J]. *J Card Fail*, 2011, 17(12): 973-981.
- [14] Matsuzaki M, Hori M, Izumi T, et al. Efficacy and safety of tolvaptan in heart failure patients with volume overload despite the standard treatment with conventional diuretics: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (QUEST study)[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2011, 25(S1): s33-s45.
- [15] Matsuzaki M, Hori M, Izumi T, et al. Effects of tolvaptan on volume overload in Japanese patients with heart failure: results of a phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2011, 25(s1): s19-31.
- [16] Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure - The EVEREST outcome trial[J]. *JAMA*, 2007, 297(12): 1319-1331.
- [17] Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure - A randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2004, 291(16): 1963-1971.
- [18] 李果, 陈家伦. 抗利尿激素研究的若干进展[J]. *基础医学与临床*, 1990, 10(3): 21-27.
- [19] Miyazaki T, Fujiki H, Yamamura Y, et al. Tolvaptan, an orally active vasopressin V (2)-receptor antagonist - pharmacology and clinical trials[J]. *Cardiovasc Drug Rev*, 2007, 25(1): 1-13.
- [20] Rozen-Zvi B, Yahav D, Gheorghiade M, et al. Vasopressin Receptor Antagonists for the Treatment of Hyponatremia: Systematic Review and Meta-analysis[J]. *AJKD*, 2010, 56(2): 325-337.
- [21] 韦亚林, 马依彤. 饮食与心力衰竭研究进展[J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(1): 106-109.

(责任编辑: 冉明会)