

# 托伐普坦治疗充血性心力衰竭的疗效和安全性评价——meta 分析

费宇行 李 晶 邢 娜 黄毅雄 张 蓉 徐世侠

**【摘要】** 目的:评价托伐普坦对充血性心力衰竭的治疗效果及安全性。 方法:通过检索 Pubmed、中国生物医学文献等数据库,手工检索已纳入的相关文献,对符合随机对照条件的研究经质量评估、数据提取,进行 meta 分析。 结果:纳入 10 项随机、双盲、安慰剂对照研究。共计 5 086 例病例,4 958 例完成研究设计随访。Meta 分析结果显示,治疗组体质量(单位:0.1 kg)减轻[加权均数差(WMD) = -8.29, 95%CI: -9.38 ~ -7.20,  $P < 0.001$ ],尿量(单位:100 mL)增加(WMD = 14.58, 95%CI: 8.22 ~ 20.95,  $P < 0.001$ ),血钠(单位:mmol/L)增加(WMD = 2.83, 95%CI: 1.66 ~ 4.01,  $P < 0.01$ );与安慰剂比较,长期治疗的主要不良反应为口渴、口干和尿频;亚组分析显示,短期(1 周)治疗,不良事件发生率无明显增加(WMD = 1.35, 95%CI: 0.61 ~ 2.97,  $P = 0.46$ )。托伐普坦对死亡率和再住院率无明显影响。 结论:充血性心力衰竭患者选择性使用托伐普坦(30 mg/d)可以减轻体液潴留、纠正低钠血症,长期用药可能出现口渴、口干和尿频。

**【关键词】** 充血性心力衰竭;托伐普坦;随机对照研究;meta 分析

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.04.013

**Efficacy and safety of tolvaptan in patients with congestive heart failure——meta analysis** FEI Yuxing<sup>1</sup>, LI Jing<sup>2</sup>, XING Na<sup>3</sup>, HUANG Yixiong<sup>1</sup>, ZHANG Rong<sup>1</sup>, XU Shixia<sup>3</sup> 1. Department of Cardiology; 2. Department of Cadre Cardiology; 3. Department of Information, Navy General Hospital of PLA, Beijing 100048, China

**【Abstract】** **Objective:** To assess the efficacy and safety of tolvaptan in patients with congestive heart failure. **Methods:** We performed a systemic search and identification in the Pubmed, CBM databases and et al to collect randomized controlled trials (RCT) study. The reference literature were retrieved manually. After quality assessment and data extraction, all the studies were given meta-analysis. **Results:** We enrolled 10 RCT studies with a total of 5 086 patients, of whom 4 958 were followed over. The results showed that the body weight (unit: 0.1 kg) decreased (WMD = -8.29, 95%CI = -9.38 ~ -7.20,  $P < 0.001$ ) while the urine volume (unit: 100 mL) (WMD = 14.58, 95%CI: 8.22 ~ 20.95,  $P < 0.001$ ) and serum sodium (unit: mmol/L) (WMD = 2.83, 95%CI: 1.66 ~ 4.01,  $P < 0.01$ ) increased significantly in tolvaptan group compared with control group. The main adverse events of long-term treatment were thirst, dry mouth and frequent micturition compared with placebo. In subgroup, the adverse events were similar to the control during short-term (1 week) treatment (WMD = 1.35, 95%CI = 0.61 ~ 2.79,  $P = 0.46$ ). There was no difference in death and rehospitalization between two groups. **Conclusions:** Selective use of tolvaptan (30 mg/d) in patients with congestive heart failure can reduce fluid retention and correct hyponatremia. Long-term use may result in thirst, dry mouth and frequent micturition.

**【Key words】** Congestive heart failure; Tolvaptan; Randomized control trial; Meta analysis

作者单位:100048 北京,海军总医院心内科(费宇行,黄毅雄,张 蓉),干部心血管科(李 晶),信息科(邢 娜;徐世侠)

通信作者:徐世侠,Email: xushixia65@hotmail.com

充血性心力衰竭常伴有血浆精氨酸加压素 (arginine vasopressin, AVP) 水平升高, 其受体拮抗剂抑制肾脏集合管对水的重吸收, 发挥利尿作用, 且不增加电解质排出<sup>[1-2]</sup>。2001 年首次报道 AVP 受体拮抗剂用于治疗心力衰竭<sup>[3]</sup>。托伐普坦 (tolvaptan) 为非肽类 AVP V2 受体拮抗剂, 用于治疗等容及高容量低钠血症。自 2003 年始, 已有多项临床研究观察托伐普坦在心力衰竭治疗中的作用, 本文通过系统文献复习, 评价托伐普坦对充血性心力衰竭的疗效及安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献纳入与排除标准

纳入 2017 年 2 月前公开发表的中、英文托伐普坦治疗充血性心力衰竭的随机、双盲、安慰剂对照研究 (RCT)。排除非安慰剂对照研究、非随机对照研究及综述类文献。纳入标准: (1) 年龄  $>18$  岁; (2) 充血性心力衰竭伴容量增加表现, 纽约心脏病协会 (NYHA) 心功能分级 I ~ IV 级或左室射血分数 (LVEF)  $\leq 45\%$ ; (3) 接受常规抗心力衰竭治疗; (4) 病情相对稳定。排除标准: (1) 30 d 内发生急性心肌梗死或急性冠脉综合征; (2) 活动性心肌炎; (3) 90 d 内心脏外科手术史; (4) 低血压, 收缩压  $<90$  mmHg; (5) 30 d 内室性心动过速或室颤病史; (6) 使用心室辅助装置; (7) 严重肾功能不全或需血液净化治疗; (8) 妊娠期妇女; (9) 6 个月内卒中病史; (10) 严重肥胖及未控制的糖尿病。

治疗组服用托伐普坦 15~60 mg/d, 对照组服用安慰剂。

主要疗效指标为体质量减轻、尿量增加、血钠水平。安全性指标为治疗期间不良事件。其他观察指标包括死亡率、再住院率。

### 1.2 检索策略

检索文献分为计算机检索及人工检索。以英文关键词 “heart failure、chronic heart failure、congestive heart failure、tolvaptan、randomize control trial、randomized controlled trial” 检索 Medline、PubMed database、Cochrane central register of controlled trials、Ovid、EMBASE 数据库。中文以 “心力衰竭、充血性心力衰竭、托伐普坦、随机对照研究” 为关键词, 检索中国生物医学文献数据库、中文期刊文献数据库、万方数据库。手工检索已纳入的参考文献。

### 1.3 资料提取

对纳入文献提取的内容包括: 研究对象的基本特征、入选病例标准、观察数量、性别、年龄、研究分组、治疗时间、随访周期以及治疗前后指标变化。所有纳入文献经 2 位研究者独立评价及数据提取, 经另一位作者独立复核。

### 1.4 质量评价

通过 Jadad 法对纳入研究进行质量评价<sup>[4]</sup>。随机对照研究得分  $>2$  分为高质量研究。

### 1.5 统计学分析

所有文献数据录入 Rev Man5.3 软件, 对各组监测指标进行异质性检验, 如各研究间有统计同质性 ( $P>0.1$ ,  $I^2<50\%$ ) 采用固定效应模式进行分析; 如研究间具有异质性采用随机效应模式进行分析。计数资料采用相对危险度 (RR) 作为统计量; 连续变量使用加权均数差 (weighted mean difference, WMD) 进行分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

按检索策略及时限, 共计检索 30 篇, 结合参考文献追踪, 共计 10 项研究纳入分析<sup>[5-14]</sup>, 见表 1。其中 4 项研究<sup>[5,6,9,13]</sup> 治疗组设定托伐普坦 3 种剂量, 本文仅纳入 30 mg 剂量组数据; 1 项研究<sup>[11]</sup> 设计 4 种治疗措施, 本文也仅纳入托伐普坦与安慰剂对照研究。共计 5 086 例观察病例 (治疗组 2 548 例, 对照组 2 538 例); 除一项研究为单次给药外, 其余治疗时间均超过 7 d, 随访时间 7 d 至 1 年。共计 4 958 例完成治疗观察, 其中治疗组 2 487 例, 对照组 2 471 例。

### 2.2 纳入研究的质量评价

质量评价由 2 名研究者独立交叉核对, 如存在分歧则讨论决定, 结果见表 1。

### 2.3 治疗结果的 meta 分析

2.3.1 疗效评价 托伐普坦可以明显减轻体质量、增加尿量、提高血钠水平。7 项研究记录体质量变化<sup>[5,7,8,10-13]</sup>, 治疗组体质量 (单位: 0.1 kg) 减轻, 加权均数差 (WMD) 为  $-8.29$ , 95%CI:  $-9.38 \sim -7.20$ ,  $P<0.001$ , 见图 1。5 项研究记录尿量变化<sup>[6,10-12,14]</sup>, 治疗组尿量 (单位: 100 mL) 增加, WMD =  $14.58$ , 95%CI:  $8.22 \sim 20.95$ ,  $P<0.001$ , 见图 2。6 项研究记录血钠水平变化<sup>[6-9,11,12]</sup>, 治疗组血钠 (单位: mmol/L) 增加, WMD =  $2.83$ , 95%CI:  $1.66 \sim 4.01$ ,  $P<0.001$ , 见图 3。

表 1 纳入研究的基本特征

作者	发表年份	设计	纳入数量/男性		年龄		纳入标准		随访时间	完成数量		JADAD 评分	剂量 mg/d	血肌酐 mg/dL	观察终点
			治疗组	对照组	治疗组	对照组	LVEF	NYHA		治疗组	对照组				
Gheorghiade <sup>[5]</sup>	2003	RCT	64/40	63/46	67.6 ± 10.9	65.1 ± 12.9	I ~ IV		25 d	59	55	5	30	<3.0	体质量, 尿量
Gheorghiade <sup>[6]</sup>	2004	RCT	78/53	80/60	62 ± 14	60 ± 14	<0.40	III ~ IV	60 d	71	69	5	30	正常	体质量
Konstan <sup>[7]</sup>	2007	RCT	2072/1520	2061/1555	65 ± 11	65 ± 12	<0.40	III ~ IV	9.9 个月	2 072	2 061	5	30	<3.5	死亡率
Udelson <sup>[8]</sup>	2007	RCT	120/82	120/81	65 ± 12	63 ± 12	<0.30	III ~ III	1 年	91	89	5	30	<3.0	左室舒张末期内径
Udelson <sup>[9]</sup>	2008	RCT	43/36	48/40	59.7 ± 13.4	58.9 ± 14	<0.40	III ~ IV	8 h	43	48	5	30	<3.0	肺毛楔压
Matsuzaki <sup>[10]</sup>	2011	RCT	53/35	57/39	71.3 ± 10.6	71 ± 10.9	未提供		27 d	46	52	3	15	<3.0	体质量
Udelson <sup>[11]</sup>	2011	RCT	20/15	21/19	57.3 ± 9.0	58 ± 9.4		II ~ III	7 d	19	21	5	30	<3.0	体质量
李玲 <sup>[12]</sup>	2011	RCT	35/20	30/18	63.1 ± 15.2	63.5 ± 15.2	未提供		7 d	23	18	5	15 ± 60	<3.0	血钠, 体质量
Matsuzaki <sup>[13]</sup>	2011	RCT	33/25	28/17	66.4 ± 12.5	67.8 ± 9.6		I ~ IV	7 d	33	28	3	30	未提供	体质量
李文峰 <sup>[14]</sup>	2014	RCT	30/未提供	30/未提供	未提供	60.1 ± 7.24	<0.50		4 周	30	30	3	15	未提供	左室舒张末期内径, 尿量

注: RCT 为随机对照试验

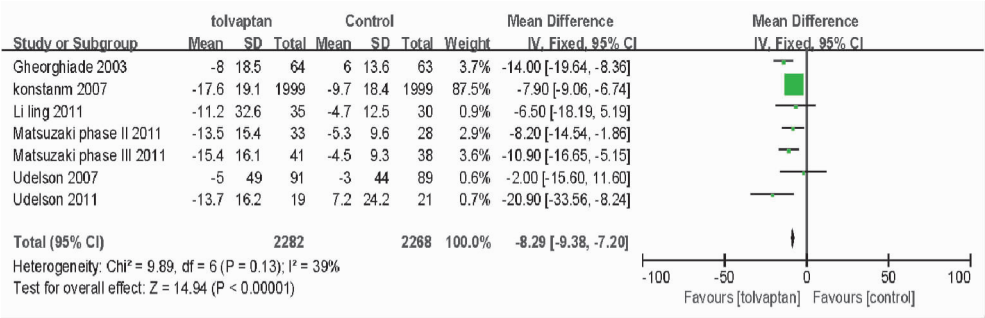


图 1 托伐普坦治疗后体质量降低 (单位: 0.1 kg)

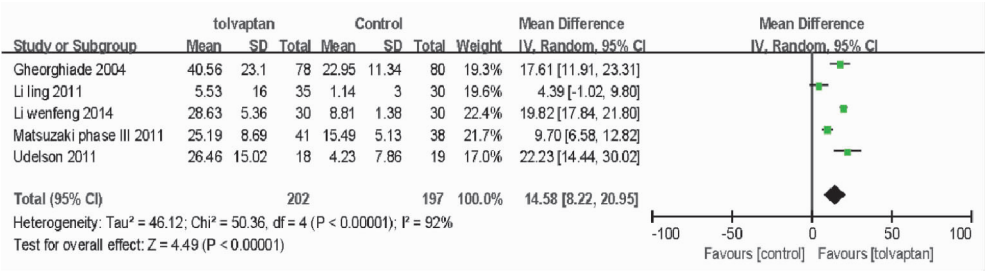


图 2 托伐普坦治疗后尿量增加 (单位: 100 mL)

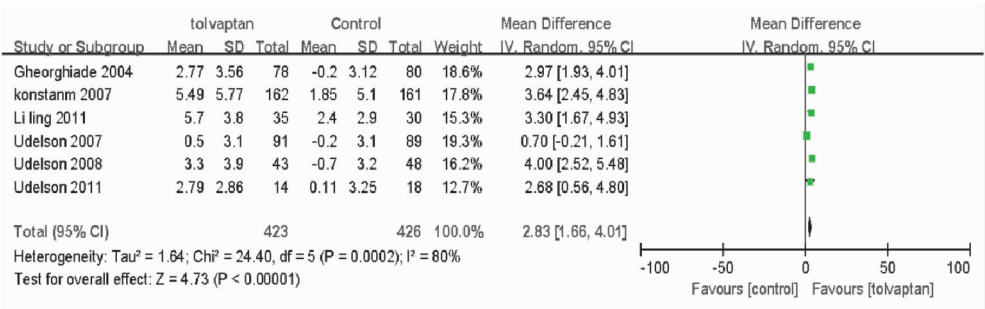


图 3 托伐普坦治疗后血钠增加 (单位: mmol/L)

2.3.2 安全性评价 9 项研究记录不良事件<sup>[5-13]</sup>。治疗组不良事件发生率高, WMD = 1.50, 95% CI: 1.01 ~ 2.23, P = 0.05, 见图 4。亚组分析显示, 短期 (1 周内) 治疗时两组不良事件发生率无明显差异<sup>[9-13]</sup>,

WMD = 1.35, 95% CI: 0.61 ~ 2.97, P = 0.46, 见图 5。长期使用托伐普坦主要不良反应为口渴、口干和尿频<sup>[5-8]</sup>, 对血压、心率、心律、血钾、血肌酐均无明显影响。

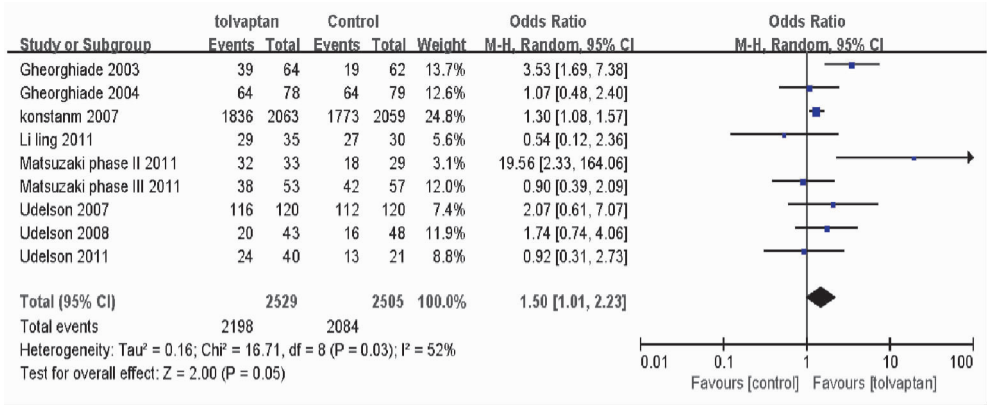


图 4 全部研究中的不良事件

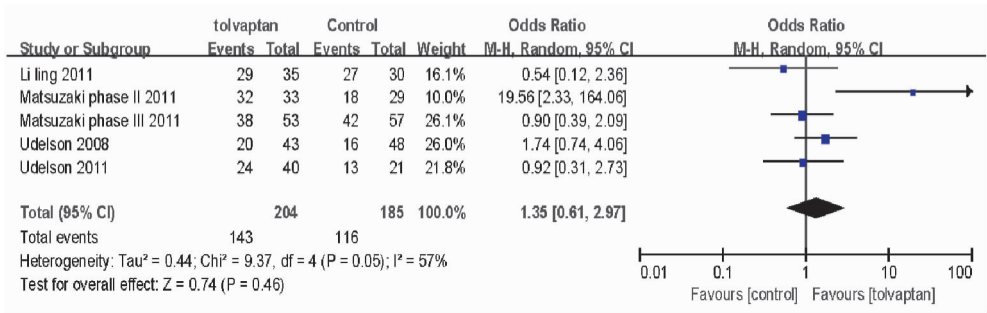


图 5 短期治疗研究中的不良事件

2.3.3 其他指标 分析纳入死亡数据的 6 项研究<sup>[6-8,10,12,13]</sup>,两组治疗期间死亡率无明显差别。2 项研究再住院率亦无明显差别<sup>[6,8]</sup>。

2.4 发表偏倚评价分析

Meta 分析的漏斗图显示无明显发表偏倚。

2.5 敏感性分析

在疗效观察指标的 meta 分析中,逐一排除某项研究重新进行分析,其结果与汇总结果一致,提示本 meta 分析结果可靠。

3 讨论

3.1 纳入研究的特征及质量

本研究纳入的 10 项研究均为随机、双盲、安慰剂对照研究,Jadad 评分显示均为高质量研究。除 1 项研究为单次给药外,其余治疗周期均超过 7 d,5 项研究治疗时间为 3 周以上。纳入的 10 项研究中,5 项为多组治疗比较,本项研究中治疗组仅以托伐普坦 30 mg 组数据进行分析。汇总数据分析中,尿量与血钠水平增加在各研究中存在异质性,推测与各项研究的心力衰竭基础治疗不同有关;不良事件统计存在异质性,可能与判断标准不统一有关,结论不影响疗效判断。

3.2 临床意义

充血性心力衰竭病理生理机制包括体液潴留、

神经内分泌系统激活等。利尿剂是使用最为广泛的减轻体液潴留的药物,临床以袢利尿剂和噻嗪类利尿剂为主,其主要不良反应为神经内分泌系统激活、电解质紊乱、肾功能受损。长期应用利尿剂的慢性心力衰竭患者容易出现利尿剂抵抗<sup>[15]</sup>和低钠血症。OPTIMIZE-HF 研究<sup>[16]</sup>发现,心力衰竭伴低钠血症会增加患者的死亡率、延长住院时间。AVP 有 3 种受体,V1a 受体主要分布在血管平滑肌细胞和心肌细胞,受体激活后使血管收缩和心肌收缩力增强;V2 受体位于肾脏集合管,受体激活后增加水的重吸收<sup>[17-18]</sup>。非肽类 AVP 受体拮抗剂于 2001 年用于心力衰竭治疗,2005 年托伐普坦被美国 FDA 批准上市<sup>[19]</sup>。在已知的 3 种 AVP 受体拮抗剂中,conivaptan 和 lixivaptan 的疗效尚未被认可,而托伐普坦在减轻体液潴留方面明显优于安慰剂,在恢复血钠水平和对肾脏功能影响方面明显优于临床常用的利尿剂<sup>[20-21]</sup>。

本文纳入 10 项研究汇总分析显示,托伐普坦在减轻体液潴留、增加尿量、提高血钠水平等方面明显优于安慰剂;4 项比较托伐普坦不同剂量效果的研究<sup>[5-6,9,13]</sup>提示,其减轻体质量和(或)增加尿量的效果并不呈剂量依赖。托伐普坦主要不良事件为口渴、口干及尿频;与安慰剂比较,30 mg 托伐普坦

不影响心率、心律、血压、肾脏功能。在 5 项短期临床研究中<sup>[9-13]</sup>,托伐普坦不良事件的发生率与安慰剂相当,推测长期用药出现的不良反应为其治疗作用所致。综合分析未显示托伐普坦可以明显降低死亡率和再住院率。

### 3.3 本文的局限性

(1)心力衰竭治疗目标包括减轻体液潴留、缓解临床症状、延缓病情进展和降低死亡风险及再住院率。本文纳入文献的主要研究终点多为体质量减轻,仅 1 项将死亡率设定为观察终点<sup>[7]</sup>,不能全面评价托伐普坦治疗心力衰竭的长期效果。(2)纳入研究样本量及基础治疗不同,各研究统计分析指标在尿量、血钠变化及不良事件间存在一定的异质性。(3)缺乏与袢利尿剂及(或)噻嗪类利尿剂的疗效对比研究。(4)不能完全排除潜在的发表偏倚。

### 参 考 文 献

- [1] O'Connell JB, Alemayehu A. Hyponatremia heart failure and the role of tolvaptan[J]. Postgrad Med, 2012, 124(2): 29-39.
- [2] Dasta JF, Chiong JR, Christian R, et al. Update on tolvaptan for the treatment of hyponatremia[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2012, 12(4):399-410.
- [3] Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH, et al. Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V(1A) and V(2) vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure[J]. Circulation, 2001, 104(20):2417-2423.
- [4] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trial: is blinding necessary?[J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1):1-12.
- [5] Gheorghiade M, Niaz I, Ouyang J, et al. Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial[J]. Circulation, 2003, 107(21):2690-2696.
- [6] 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.
- [7] Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett J, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure-The Everest outcome trial[J]. JAMA, 2007, 297(12):1319-1331.
- [8] 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.
- [9] Udelson JE, Orlandi C, Ouyang J, et al. Acute hemodynamic effects of tolvaptan, a vasopressin V2 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.
- [10] 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(Suppl 1):S33-S45.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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(Suppl 1):S19-S31.
- [14] 李文峰,张丹丹,刘佳,等.托伐普坦治疗心肌梗死后左心室功能不全的疗效观察[J].临床心血管病杂志,2014,30(7):603-606.
- [15] Costanzo MR, Jessup M. Treatment of congestive heart failure with diuretics and extracorporeal therapies: effects on symptoms renal function and prognosis[J]. Heart Fail Rev, 2012, 17(2):313-324.
- [16] Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry[J]. Eur Heart J, 2007, 28(8):980-988.
- [17] Reilly T, Schork MR. Vasopressin antagonists: pharmacotherapy for the treatment of heart failure[J]. Ann Pharmacother, 2010, 44(4):680-687.
- [18] Patel GP, Balk RA. Recognition and treatment of hyponatremia in acutely ill hospitalized patients[J]. Clin Ther, 2007, 29(2):211-229.
- [19] Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations[J]. Am J Med, 2007, 120(11 Suppl 1): S1-S21.
- [20] 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.
- [21] Vaduganathan M, Gheorghiade M, Pang PS, et al. Efficacy of oral tolvaptan in acute heart failure patients with hypotension and renal impairment[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2012, 13(7):415-422.

(收稿:2017-03-23 修回:2017-04-11)

(本文编辑:丁媛媛)