

## • 综述 •

## 托伐普坦抵抗的相关研究进展

许家伟<sup>1</sup> 王云<sup>1</sup> 杨艳<sup>1</sup> 郭霞<sup>1</sup> 陈晖<sup>1</sup> 李顺辉<sup>1</sup>

**[摘要]** 利尿剂广泛运用于心力衰竭、肝硬化腹水、肾脏疾病当中,能显著改善患者的症状及水肿体征,缩短住院天数,但长期使用利尿剂会导致利尿剂抵抗,增加患者的再次入院率及病死率。临床上当患者发生利尿剂抵抗时会替换或者联合使用托伐普坦,提高利尿剂的反应来增加尿量、减轻患者容量负荷,且效果显著。然而,随着托伐普坦在临床中的不断运用,一些患者利尿效果出现反应差,甚至是无应答的现象。目前国内外对这一现象的相关研究较少,本文旨在对托伐普坦抵抗的影响因素及机制作一综述。

**[关键词]** 托伐普坦;利尿剂抵抗

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2022.02.002

**[中图分类号]** R544.1 **[文献标志码]** A

## Research progress in the resistance of tolvaptan

XU Jiawei WANG Yun YANG Yan GUO Xia CHEN Hui LI Shunhui

(Department of Cardiology, Nanchang First Hospital, Nanchang, 330000, China)

Corresponding author: LI Shunhui, E-mail: 791558240@qq.com

**Summary** Diuretics are widely used in heart failure, liver cirrhosis, ascites, and kidney diseases. They can significantly improve the symptoms and signs of edema in patients and shorten the length of hospital stay. However, long-term use of diuretics can lead to diuretic resistance and increase the patient's readmission rate and fatality rate. Clinically, when patients develop diuretic resistance, tolvaptan could be replaced or combined to improve the diuretic response to increase urine output and reduce the patient's volume load, and the effect was significant. With the continuous use of tolvaptan in the clinic, the diuretic effect of some patients has been poorly responsive or even non-responsive. At present, there are few related studies on this phenomenon at home and abroad. The purpose of this article is to review the influent factors and mechanisms of tolvaptan resistance.

**Key words** tolvaptan; diuretic resistance

托伐普坦是一种血管加压素 V2 受体拮抗剂,与集合管上的 V2 受体结合并阻断其活性,使水通道蛋白-2 从内壁上脱落,降低其表达,阻止了 V2 受体介导的肾脏水重吸收;增加尿液中游离水的排泄,减少水潴留,降低容量负荷,不影响电解质,恢复钠离子水平;同时抑制 cAMP 生成和积聚,升高血浆中钠离子浓度,帮助多余的水份从尿液排出<sup>[1]</sup>。在 EVERST<sup>[2]</sup> 和 AQUAMARINE<sup>[3]</sup> 研究中证明托伐普坦可以显著减轻心力衰竭(心衰)患者体重和改善呼吸困难症状,且不会使肾功能恶化。《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》推荐,托伐普坦对顽固性水肿或低钠血症者疗效更显著,推荐用于常规利尿剂治疗效果不佳、有低钠血症或有肾功能损害倾向患者(II a, B)。托伐普坦与常规利尿剂的联合使用,改善了患者对利尿剂的应答反应,减少了利尿剂的剂量,同时也减少了肾功能恶化的风险<sup>[4]</sup>。托伐普坦在利尿剂抵抗中扮演着重要角色,因此能够预测托伐普坦在患者中应答能力的客观指标非常重要,本文就托伐普坦抵抗的相关

危险因素及机制进行综述。

## 1 利尿剂抵抗定义

目前临床上常用的利尿剂有渗透性利尿剂、袢利尿剂、噻嗪类利尿剂、盐皮质激素受体拮抗剂利尿剂。多项研究表明利尿剂在心衰患者中使用较普遍(50.3%~86.9%),尤其是袢利尿剂使用率较高<sup>[5-6]</sup>,但这些利尿剂的效果会受到许多因素的影响,如胃肠道淤血、低白蛋白血症、酸性内环境、高尿素氮水平、肾血流量下降、尿蛋白、远端小管细胞肥大、高盐饮食、非甾体抗炎药的使用等。Mullens 等<sup>[7]</sup>报道利尿剂在充血性心衰的应用,首先需排空膀胱,静脉应用 40 mg 呋塞米或者双倍口服呋塞米,2 h 后尿钠<50~70 mEq/L,或前 6 h 尿量<100~150 mL/h,则可能存在利尿剂抵抗。近年来,越来越多的临床研究表明,利尿剂抵抗发生率可达 20%~35%,已经成为心衰治疗的最大障碍之一<sup>[8]</sup>。当呋塞米、托拉塞米、安体舒通等利尿剂治疗已达到最大限量时,对于患者应考虑替代治疗而不是增加剂量。

相关研究将托伐普坦反应者定义为患者服用托伐普坦药物 1 周内体重减轻 $\geq 1.5$  kg,抵抗者为

<sup>1</sup>南昌市第一医院心血管内科(南昌,330000)  
通信作者:李顺辉,E-mail:791558240@qq.com

1周内体重减轻 $<1.5\text{ kg}$ <sup>[9]</sup>。在Toda等<sup>[10]</sup>的研究中,托伐普坦反应者被定义为:托伐普坦治疗开始后24h内尿量增加;改善纽约心功能分级;胸部X线评估的心胸比降低。在Nakada等<sup>[11]</sup>的研究中,托伐普坦反应者被定义为与给药前相比,在给药后3d内最大24h尿量增加 $\geq 50\%$ 的患者,抵抗者为 $<50\%$ 的患者。目前对于托伐普坦抵抗的定义尚无统一论。

## 2 托伐普坦抵抗的影响因素

### 2.1 生物利用度

人体口服托伐普坦的生物利用度约为56%<sup>[12]</sup>,吸收后,托伐普坦与循环血浆蛋白结合,患者血浆蛋白减低,血浆中托伐普坦与血浆蛋白结合较少,可导致生物利用度下降。在心衰、肝硬化腹水及肾脏疾病中,患者往往存在低蛋白血症、胃肠道淤血、肠道菌群失调等,这些因素均会影响托伐普坦药物的溶解性、透膜性、一相代谢及活性外排等。

### 2.2 CYP3A4 酶

托伐普坦仅通过细胞色素P450同工酶3A4(CYP3A4)清除<sup>[13]</sup>。Shoaf等<sup>[13]</sup>研究证实30mg托伐普坦与强效CYP3A4抑制剂合用可使托伐普坦浓度增加约5倍,24h内尿量增加约30%,在CYP3A4诱导剂存在下共同给药240mg托伐普坦,可使托伐普坦的浓度和作用降低约85%。因此CYP3A4诱导剂(如利福平、吡格列酮、地塞米松、卡马西平等)与托伐普坦的联合使用,会使托伐普坦的利尿效果降低,产生利尿剂抵抗。

### 2.3 肾脏相关指标

有研究表明,托伐普坦的疗效取决于肾功能,通过减少原有利尿剂的剂量,可获得肾脏保护作用<sup>[14]</sup>。Kawaratani等<sup>[15]</sup>研究发现在单变量分析中,尿素氮、血清钠、尿钠、血清渗透压和血浆醛固酮与7d托伐普坦治疗反应相关;多变量分析表明,只有尿素氮与对托伐普坦治疗的反应相关( $P=0.02$ ),受试者工作特征曲线显示使用尿素氮对反应者的预测良好,受试者工作特征曲线下面积为0.77,尿素氮最合适的临界值为 $26.9\text{ mg/dL}$ 。有研究表明尿液和血尿素氮浓度比值是确定托伐普坦治疗反应者的良好预测因子,获得的临界值为18.2,比值越大,患者尿量增加越多,托伐普坦反应越好,但患者的血清肌酐和估计的肾小球滤过率不足以预测托伐普坦在心衰患者中的反应<sup>[16]</sup>。Imamura等<sup>[17]</sup>研究证实基线尿渗透压可以很好地预测托伐普坦治疗的反应,①基线尿渗透压 $>352\text{ mOsm/L}$ ;②在首次服用托伐普坦后4~6h,尿渗透压降低百分比 $>26\%$ 。尿素氮、尿渗透压、尿液和血尿素氮浓度比值可以很好地预测托伐普坦的反应性,这些指标都反映了患者肾脏的相关情况(肾灌注、肾充血、肾小管功能等),这也是导致患者对托伐普坦反应性不一致的原因。据报道,肾脏的大小与肾功能密切相关<sup>[18]</sup>。Toda等<sup>[10]</sup>研究发现,

托伐普坦反应者的估计肾小球滤过率、尿渗透压和肾脏大小显著大于未反应者。经多元logistic回归分析表明,肾脏大小与反应者独立相关( $OR:1.083, P=0.001, 95\%CI:1.031\sim 1.137$ )。对托伐普坦无反应的肾脏大小为 $(8.3\pm 1.2)\text{ cm}$ ,因此其肾脏略有萎缩,托伐普坦反应者的肾脏大小为 $(9.3\pm 1.1)\text{ cm}$ 。这些结果表明,肾脏储备和肾小管功能得以保留的患者,托伐普坦对其反应良好。

### 2.4 心脏结构相关指标

Nonin等<sup>[19]</sup>研究证实右心室增大,可以很好地预测托伐普坦在射血分数减低的心衰患者中的反应性。但有研究将急性心衰患者分为常规利尿剂+托伐普坦组与常规利尿剂组对比,研究发现常规利尿剂+托伐普坦组左心室容积指数更高 $[(96.0\pm 85.0)\text{ mL/m}^2:(45.8\pm 25.9)\text{ mL/m}^2, P<0.0001]$ ,最大下腔静脉直径 $[(20.7\pm 6.9)\text{ mm}:(18.1\pm 4.2)\text{ mm}, P<0.01]$ 、三尖瓣关闭不全评分高于常规组 $(1.1\pm 0.8:0.8\pm 0.6, P<0.05)$ ;但是在试验组中,与托伐普坦无反应者相比,托伐普坦反应者的超声心动图各项指标(左心室射血分数、舒张末期容积、左心房体积、左室舒张末期直径、左室收缩末期直径、间隔壁厚度、 $E/e'$ )无明显的差异( $P>0.05$ )<sup>[12]</sup>。

### 2.5 水通道蛋白

人们认为随着肾功能的恶化,对托伐普坦的反应会降低,而尽管肾脏功能得到了很好的保留,有时患者仍会对托伐普坦产生抵抗。Kaseshita等<sup>[20]</sup>研究发现,在1例心衰患者中进行免疫组织化学染色显示水通道蛋白-2在肾皮质集合管中表达良好,尽管肾功能严重降低,仍然对托伐普坦的反应良好,尿量增加。而在另1例心衰患者中进行免疫组织化学染色显示肾髓质中没有水通道蛋白-2的表达并伴有炎性细胞浸润,尽管患者肾功能相对保留,但是托伐普坦的反应性差,且不增加尿量。从上述研究中我们可得知无反应者显示水通道蛋白-2表达较少,无法浓缩尿液(即基线尿渗透压低),表明集合管功能异常。Imamura等<sup>[21]</sup>研究发现,使用水通道蛋白-2与血浆精氨酸加压素的比值( $U\text{-AQP2}/P\text{-AVP}$ )评估集合管的重吸收功能,并在 $\geq 0.5\times 10^3$ 的临界值下对托伐普坦的反应性具有极好的可预测性。

## 3 结语与展望

托伐普坦在心衰合并利尿剂抵抗或伴有低钠血症、肝硬化腹水、多囊肾、抗利尿激素分泌失调综合征、脑出血水肿、心脏术后的患者中运用越来越广泛,且托伐普坦与血浆蛋白结合率高,生物利用度高,排出体内游离水,不易引起电解质紊乱,缓解肾功能恶化,降低结石的发生风险,但在一些患者中出现反应性差、利尿效果不佳,使得患者的病情恶化,延长患者的住院时间,因此临床医生了解托伐普坦抵抗的危险因素及相关指标预测托伐普坦

的反应性非常重要,早期发现对托伐普坦抵抗的患者,可尽快采取新的治疗方案,如多种利尿剂与托伐普坦的联合治疗、小剂量多巴胺的联合使用、肾脏的替代治疗。何晓全等<sup>[22]</sup>发现托伐普坦联合重组人脑利钠肽可有效改善左心室功能和肾功能,缓解临床症状,降低肾前性肾损伤风险。沈祥礼等<sup>[23]</sup>研究发现针对射血分数减低伴利尿剂抵抗的急性心衰患者,重组人脑利钠肽能够提高利尿剂敏感性,缓解利尿剂抵抗,降低体重,改善呼吸困难。目前对托伐普坦产生抵抗的机制仍不明确,需要更多大规模、多中心的临床试验去证实。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Maybauer MO, Maybauer DM, Enkhbaatar P, et al. Physiology of the vasopressin receptors[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2008, 22(2): 253-263.
- [2] Gheorghide M, Orlandi C, Burnett JC, et al. Rationale and design of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the Efficacy of Vasopressin antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) [J]. *J Card Fail*, 2005, 11(4): 260-269.
- [3] Matsue Y, Suzuki M, Nagahori W, et al. Clinical effectiveness of tolvaptan in patients with acute decompensated heart failure and renal failure; design and rationale of the AQUAMARINE study [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2014, 28(1): 73-77.
- [4] 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.
- [5] Cleland J G, Swedberg K, Follath F, et al. The Euro-Heart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis [J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(5): 442-463.
- [6] Komajda M, Hanon O, Hochadel M, et al. Management of octogenarians hospitalized for heart failure in Euro Heart Failure Survey I [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(11): 1310-1318.
- [7] Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion—a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(2): 137-155.
- [8] Neuberger GW, Miller AB, O'Connor CM, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure [J]. *Am Heart J*, 2002, 144(1): 31-38.
- [9] Hiramine Y, Uojima H, Nakanishi H, et al. Response criteria of tolvaptan for the treatment of hepatic edema [J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(2): 258-268.
- [10] Toda H, Nakamura K, Nakahama M, et al. Clinical characteristics of responders to treatment with tolvaptan in patients with acute decompensated heart failure: Importance of preserved kidney size [J]. *J Cardiol*, 2016, 67(2): 177-183.
- [11] Nakada Y, Okayama S, Nakano T, et al. Echocardiographic characteristics of patients with acute heart failure requiring tolvaptan: a retrospective study [J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2015, 13: 27.
- [12] Shoaf SE, Bricmont P, Mallikaarjun S. Absolute bioavailability of tolvaptan and determination of minimally effective concentrations in healthy subjects [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2012, 50(2): 150-156.
- [13] Shoaf SE, Bricmont P, Mallikaarjun S. Effects of CYP3A4 inhibition and induction on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolvaptan, a non-peptide AVP antagonist in healthy subjects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 73(4): 579-587.
- [14] Nakanishi H, Kurosaki M, Hosokawa T, et al. Urinary excretion of the water channel aquaporin 2 correlated with the pharmacological effect of tolvaptan in cirrhotic patients with ascites [J]. *J Gastroenterol*, 2016, 51(6): 620-627.
- [15] Kawaratani H, Fukui H, Moriya K, et al. Predictive parameter of tolvaptan effectiveness in cirrhotic ascites [J]. *Hepatol Res*, 2017, 47(9): 854-861.
- [16] Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, et al. Novel criteria of urine osmolality effectively predict response to tolvaptan in decompensated heart failure patients—association between non-responders and chronic kidney disease [J]. *Circ J*, 2013, 77(2): 397-404.
- [17] Imamura T, Kinugawa K, Minatsuki S, et al. Urine osmolality estimated using urine urea nitrogen, sodium and creatinine can effectively predict response to tolvaptan in decompensated heart failure patients [J]. *Circ J*, 2013, 77(5): 1208-1213.
- [18] Moghazi S, Jones E, Schroeppe J, et al. Correlation of renal histopathology with sonographic findings [J]. *Kidney Int*, 2005, 67(4): 1515-1520.
- [19] Nonin S, Iwata S, Ito A, et al. Right ventricular enlargement predicts responsiveness to tolvaptan in congestive heart failure patients with reduced ejection fraction [J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2018, 21: 69-73.
- [20] Kakeshita K, Koike T, Imamura T, et al. Expression of aquaporin-2 in the collecting duct and responses to tolvaptan [J]. *CEN Case Rep*, 2020.
- [21] Imamura T, Kinugawa K, Fujino T, et al. Increased urine aquaporin-2 relative to plasma arginine vasopressin is a novel marker of response to tolvaptan in patients with decompensated heart failure [J]. *Circ J*, 2014, 78(9): 2240-2249.
- [22] 何晓全, 高翔宇, 周力, 等. 托伐普坦联合重组人脑利钠肽在老年患者急性左心衰竭合并急性心肾综合征中的有效性 [J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(12): 1137-1141.
- [23] 沈祥礼, 李岚, 马骏, 等. 重组人脑利钠肽对利尿剂抵抗的临床观察 [J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(3): 244-247.

(收稿日期: 2021-07-13; 修回日期: 2021-08-06)