

# 托伐普坦治疗心力衰竭的快速卫生技术评估

仓怀芹<sup>1</sup> 门鹏<sup>2,3</sup> 王艳红<sup>4</sup> 樊庆<sup>4</sup> 隋忠国<sup>1</sup>

(1. 青岛大学附属医院药学部 山东青岛 266071; 2. 北京大学第三医院药剂科;  
3. 北京大学医学部药物评价中心; 4. 山东省肿瘤医院药学部)

**摘要 目的:**利用快速卫生技术评估方法,评价托伐普坦治疗心力衰竭的有效性、安全性和经济性,为临床合理用药和医疗机构遴选新药提供循证依据。**方法:**系统检索 PubMed、the Cochrane Library、CRD database、CNKI、WanFang Data 和 SinoMed 等数据库,搜集有关托伐普坦治疗心力衰竭的系统评价/文献 Meta 分析、药物经济学研究,检索时限均为从建库至 2019 年 3 月,由两名评价者独立筛选文献、提取资料和评价质量后,对结果进行定性分析。**结果:**纳入 9 篇系统评价/Meta 分析和 2 篇药物经济学研究。托伐普坦可提高血清钠水平、减轻体重、缓解水肿、可改善呼吸困难、缩短住院时间;增加口干、口渴、尿频、多尿、头晕的发生率;国外的经济学研究表明,托伐普坦减少了住院时间和成本。**结论:**托伐普坦治疗心力衰竭具有良好的有效性与安全性,在我国应用是否具有经济性尚需进一步研究。

**关键词** 托伐普坦;心力衰竭;有效性;安全性;经济性;快速卫生技术评估

**中图分类号:**R972 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2020)08-0528-05

## Tolvaptan for Heart Failure: A Rapid Health Technology Assessment

Cang Huaiqin<sup>1</sup>, Men Peng<sup>2,3</sup>, Wang Yanhong<sup>4</sup>, Fan Qing<sup>4</sup>, Sui Zhongguo<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266071, Shandong, China;  
2. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital; 3. Institute for Drug Evaluation and Research, Peking University Health Science Center; 4. Department of Pharmacy, Shandong Cancer Hospital and Institute

**ABSTRACT Objective:** To evaluate the effectiveness, safety and economy of the clinical use of tolvaptan in the treatment of heart failure, providing evidence for physicians and drug selection by medical institutions. **Methods:** PubMed, the Cochrane Library, CRD database, CNKI, WanFang Data and SinoMed were systematically searched to collect systematic reviews, Meta-analysis, economics research of tolvaptan in the treatment of heart failure from inception to March 2019.

**基金项目:**山东省自然科学基金项目(编号:ZR2019MH077)

**通讯作者:**隋忠国 Tel:(0532)82919063 E-mail:sz\_guo@tom.com

5 McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. N Engl J Med, 2014, 371(11):993-1004

6 苏斌杰, 俞飞虎, 程劲松, 等. 沙库巴曲缬沙坦钠治疗扩张型心肌病临床疗效观察[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(6):570-572

7 中华医学会心血管病学分会, 中国心衰心肌病协作组. 中国扩张型心肌病诊断和治疗指南[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(5):421-434

8 张辉, 周文平, 刘刚琼, 等. 沙库巴曲缬沙坦与依那普利对缺血型心肌病患者血流介导的血管扩张功能及颈动脉内中膜厚度的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(5):457-459

9 Claggett B, Packer M, McMurray JJV, et al. Estimating the long-term treatment benefits of sacubitril-valsartan[J]. N Engl J Med, 2015, 373(23):2289-2290

10 李彦芬, 陈春红, 王占起, 等. 沙库巴曲缬沙坦对心衰患者血浆 NE、Ang II、ALD 和血清 sCD40L、sICAM-1、sFas、sFasL、以及 cTnI、MMP-9 水平的影响研究[J]. 海南医学

院学报, 2018, 24(6):665-668

11 崔圆, 金凤表, 孙臻贤, 等. 血清 GDF-15、sST2、BNP 检测在慢性心力衰竭患者心功能评估中的价值[J]. 山东医药, 2016, 56(17):1-4

12 冯雪, 吴岳, 孟颖, 等. 重组人脑利钠肽对重症心力衰竭患者的疗效和安全性:一项前瞻性多中心临床研究[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(6):520-524

13 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology(ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. Eur Heart J, 2016, 37(27):891-975

14 Zhao J, Lv T, Quan J, et al. Identification of target genes in cardiomyopathy with fibrosis and cardiac remodeling[J]. J Biomed Sci, 2018, 25(1):63-71

(2019-10-29 收稿 2020-06-07 修回)

Two reviewers independently identified according to the inclusion criteria, extracted data and assessed quality of included studies. Qualitative analysis were performed. **Results:** Nine systematic reviews/Meta analysis and two pharmacoeconomic studies were included. Tolvaptan increases serum sodium levels, reduces body weight, relieves edema, improves dyspnea, and shortens hospital stay; increase the incidence of dry mouth, thirst, frequent urination, polyuria, and dizziness; pharmacoeconomic studies abroad had shown that tolvaptan was reduces hospital stay and costs. **Conclusion:** Tolvaptan is effective and safe in heart failure. Whether it is economical to use in our country still needs to be studied.

**KEY WORDS** Tolvaptan; Heart failure; Effectiveness; Safety; Economical efficacy; Health technology assessment

心力衰竭是多种原因导致心脏结构和(或)功能的异常改变,使心室收缩和(或)舒张功能发生障碍,从而引起的一组复杂临床综合征,主要表现为呼吸困难、疲乏和液体潴留(肺瘀血、体循环瘀血及外周水肿)等。神经内分泌系统的激活导致的心肌重构被认为是心力衰竭发生的关键因素<sup>[1]</sup>。托伐普坦为血管加压素 V<sub>2</sub> 受体拮抗药,抑制肾脏集合管对水的重吸收,发挥利尿作用,用于高容量性和正常容量性低钠血症。托伐普坦对顽固性水肿或低钠血症者疗效更显著,推荐用于常规利尿药治疗效果不佳、有低钠血症或肾功能损害倾向患者<sup>[1,2]</sup>。本文利用快速卫生技术评估(health technology assessment, HTA)方法,从有效性、安全性、经济性对托伐普坦进行评价,为临床用药、医院新药的遴选提供证据支持。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 有效性、安全性评价 根据 PICO 原则确定。(1)研究对象(patient or population, P),确诊为心力衰竭或心力衰竭合并低钠血症患者;(2)干预组(intervention, I),应用托伐普坦片治疗;(3)对照组(comparison, C),应用安慰剂、呋塞米治疗;(4)结局指标(outcome, O):①有效性指标,包括血清钠离子浓度、体重、尿量、呼吸困难、水肿、肺瘀血改善情况、全因死亡率、住院时间,②安全性指标,包括口干、口渴、尿频、肾功能、尿酸、神经系统不良反应、消化系统不良反应、血钾、中风等;(5)研究类型(study design, S),系统评价(systematic review, SR)/Meta 分析文献,药物经济学研究。排除标准:非中文或英文文献、无法获取全文的文献、一般综述、会议摘要和会议论文、非适应证的文献。

1.1.2 经济性评价 纳入研究者发表的托伐普坦与安慰剂治疗心力衰竭比较的经济学研究。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、the Cochrane Library、CRD database、CNKI、WanFang Data 和 SinoMed 数据库,搜集有关托伐普坦治疗心力衰竭的 SR/Meta 分析

文献、经济学研究,在网站 <http://www.cadth.ca/>、<http://nice.org.uk/>搜索相关的 HTA 报告,英文检索词包括:tolvaptan、systematic reviews、meta-analyses、cost、economic;中文检索词包括:托伐普坦、系统评价、Meta 分析、荟萃分析、成本、费用、经济。检索时限为从建库至 2019 年 3 月。

### 1.3 文献筛选与资料提取

由两名研究者独立筛选文献并提取资料和数据,阅读文题和摘要决定纳入的文献,如遇意见不一致,可通过沟通讨论或咨询第 3 位评价者解决;按照设计的数据提取表,提取的资料和数据包括:发表年限、目标人群、干预措施、对照措施、纳入研究类型、纳入研究个数、患者总数和结局指标(系统评价/Meta 分析):所在国家、研究方法、研究视角、患者人群、干预措施和对照措施(经济学研究)。

### 1.4 纳入研究的质量评价

由两名评价者采用“A measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR)”量表<sup>[2]</sup>评价 SR/Meta 分析的质量,其中条目 2、4、7、9、11、13、15 为关键条目。采用“Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)”量表<sup>[3]</sup>评价经济学研究质量。共 6 类、24 条目,符合标准则评价为“是”,反之为“否”。

### 1.5 证据合成数据分析

采用定性分析的方法,对纳入的 SR/Meta 分析和经济学研究的基本特征进行梳理和比较,综合考虑样本量、研究数量和方法学质量等因素,进行分类评价和分析。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

经初步检索获得文献 170 篇,剔除后获得文献 115 篇,阅读文题和摘要初筛得到文献 37 篇,根据纳入和排除标准进行复筛,最终纳入 HTA 报告 0 篇,SR/Meta 分析文献 9 篇,经济学文献 2 篇。文献检索与纳入与排除流程图见图 1。

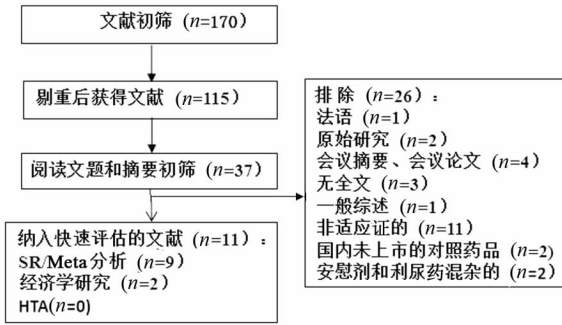


图1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入文献的基本特征与文献质量

共纳入9篇SR/Meta分析的文献<sup>[4-12]</sup>,发表年限为2014~2018年,其中5篇为中文文献<sup>[4,5,9,11,12]</sup>,见表1。在托伐普坦与安慰剂的8项研究中,Yang等<sup>[10]</sup>的研究纳入的患者例数最多,文献质量良好。高质量文献5篇<sup>[6-8,10,11]</sup>,中等质量文献2篇<sup>[5,12]</sup>,孙伟<sup>[5]</sup>和元朝波等<sup>[12]</sup>的研究未报告条目10及条目16,根据SR质量等级的评价,超过1个非关键条目不符合,评价为中等质量文献;低质量文献2篇<sup>[2,9]</sup>,费宇行等<sup>[4]</sup>和陈淑贤等<sup>[9]</sup>的研究未报告条目7、条目10及条目16,根据SR质量等级的评价,1个关键条目不符合并且伴或不伴非关键条目不符合,评价为低质量文献<sup>[3]</sup>。

表1 纳入SR/Meta分析的基本特征

纳入文献	纳入研究个数	纳入患者例数	干预措施 vs. 对照措施	结局指标
孙伟 2018 <sup>[5]</sup>	9	6196	托伐普坦 vs. 安慰剂	①②③④⑤⑦ ⑨⑩⑪⑫⑬⑭ ⑮⑯⑰
Huang 2017 <sup>[6]</sup>	6	669	托伐普坦 vs. 呋塞米	①③⑦ ⑧⑩⑮
Wu 2017 <sup>[7]</sup>	14	5793	托伐普坦 vs. 安慰剂	⑦⑨⑩
费宇行 2017 <sup>[4]</sup>	10	4958	托伐普坦 vs. 安慰剂	①②③⑯⑳
Alskaf 2016 <sup>[8]</sup>	9	5385	托伐普坦 vs. 安慰剂	①②③⑦ ①②③⑦ ⑨⑩⑬⑭⑮⑯
陈淑贤 2016 <sup>[9]</sup>	10	6016	托伐普坦 vs. 安慰剂	①②③⑦ ⑥⑦⑨⑰
Yang 2015 <sup>[10]</sup>	8	13453	托伐普坦 vs. 安慰剂	①②④⑤ ⑥⑦⑨⑰
张眉 2014 <sup>[11]</sup>	10	5472	托伐普坦 vs. 安慰剂	①②⑤ ⑦⑩⑰
元朝波 2014 <sup>[12]</sup>	8	4908	托伐普坦 vs. 安慰剂	①②⑰

注:①血清钠,②体重,③尿量,④呼吸困难,⑤水肿,⑥肺瘀血,⑦死亡率,⑧住院时间,⑨口干、口渴,⑩尿频,⑪肾功能,⑫尿酸,⑬神经系统不良反应,⑭消化系统不良反应,⑮血钾,⑯中风,⑰心率,⑱血压,⑲心脏不良反应,⑳不良反应发生率。

纳入经济学文献两篇,均为来自美国的研究。1篇为托伐普坦与液体限制治疗心力衰竭的经济学研究<sup>[13]</sup>;另1篇为托伐普坦与安慰剂治疗心力衰竭比较的经济学研究<sup>[14]</sup>。

2.3 有效性指标

关于纳入的8篇SR/Meta分析的文献中有效性的结局指标,托伐普坦与安慰剂相比较,Yang等<sup>[10]</sup>的研究纳入的原始随机对照试验最全面,样本量最多,故以该研究的结果作为心力衰竭患者数据的主要分析来源;对于该研究未纳入的结局指标,则结合发表年份、样本量、质量评价的结果,选择其他研究的结局指标结果作为分析来源。托伐普坦与呋塞米比较,有效性指标的数据采用Huang等<sup>[6]</sup>研究的结果。对托伐普坦与对照组的结局指标逐一比较如下。

2.3.1 血清钠 (mmol · L<sup>-1</sup>) 托伐普坦组与安慰剂对照组相比,血清钠水平显著增加,差异有统计学意义[MD=2.99,95%CI(2.8,3.18),P<0.001]<sup>[10]</sup>,另外6篇文献<sup>[4,5,8,9,11,12]</sup>的研究结果与Yang等<sup>[10]</sup>的研究一致。与呋塞米相比,托伐普坦明显增加血清钠水平,差异有统计学意义[MD=0.68,95%CI(0.02,1.34),P=0.04]<sup>[6]</sup>。

2.3.2 体重(kg) 托伐普坦与安慰剂相比,可减轻体重,差异有统计学意义[MD=-0.87,95%CI(-0.94,-0.80),P<0.001]<sup>[10]</sup>,另外6篇文献<sup>[4,5,8,9,11,12]</sup>的研究结果与Yang等<sup>[10]</sup>的研究一致。

2.3.3 尿量(L) 4项研究<sup>[4,5,8,9]</sup>发现,托伐普坦组与安慰剂对照组相比,尿量明显增加。本文采用文献质量评价良好的Alskaf等<sup>[8]</sup>的研究结果作为本研究的结果[MD=1.15,95%CI(0.36,1.94),P<0.004]。

2.3.4 呼吸困难发生率 与安慰剂相比,托伐普坦可降低呼吸困难发生率,差异有统计学意义[RR=1.10,95%CI(1.07,1.13),P<0.001]<sup>[10]</sup>。

2.3.5 水肿发生率 与安慰剂相比,托伐普坦可降低水肿发生率,差异有统计学意义[RR=1.05,95%CI(1.02,1.08),P<0.001]<sup>[10]</sup>,两篇文献<sup>[5,11]</sup>的研究表明,托伐普坦可缓解水肿症状,与Yang等<sup>[10]</sup>的研究一致。

2.3.6 肺瘀血发生率 托伐普坦组与安慰剂对照组相比,肺瘀血发生率差异无统计学意义[RR=1.02,95%CI(0.71,1.45),P=0.93]<sup>[10]</sup>,提示托伐普坦不能降低肺瘀血发生率。

2.3.7 死亡率 与安慰剂相比,托伐普坦对死亡率

无明显影响,差异无统计学意义[ $RR = 0.96, 95\% CI (0.88, 1.04), P = 0.29$ ]<sup>[10]</sup>,5 篇文献<sup>[5,7-9,11]</sup>的研究结果与 Yang 等<sup>[10]</sup>的研究一致;托伐普坦与呋塞米相比,对6个月的死亡率无影响,差异无统计学意义[ $RR = 0.56, 95\% CI (0.29, 1.06), P = 0.07$ ]<sup>[6]</sup>。

2.3.8 住院时间(d) 与呋塞米相比,托伐普坦组可以缩短住院时间,差异有统计学意义[ $MD = -1.86, 95\% CI (-3.70, -0.02), P = 0.05$ ]<sup>[6]</sup>。

## 2.4 安全性指标

2.4.1 口干、口渴发生率 与安慰剂相比,托伐普坦增加口干的发生率,差异有统计学意义[ $RR = 5.89, 95\% CI (3.41, 10.17), P < 0.001$ ]<sup>[10]</sup>,4 篇文献<sup>[5,7,9,11]</sup>的研究结果与 Yang 等<sup>[10]</sup>的研究一致;托伐普坦增加口渴的发生率,差异有统计学意义[ $RR = 6.79, 95\% CI (5.24, 8.81), P < 0.001$ ]<sup>[10]</sup>。

2.4.2 尿频和多尿发生率 托伐普坦组与安慰剂对照组相比,增加尿频、多尿的发生率,差异有统计学意义[ $RR = 4.29, 95\% CI (2.59, 7.10), P < 0.001$ ]<sup>[10]</sup>。

2.4.3 肾功能变化 托伐普坦组与对照组安慰剂相比,孙伟等<sup>[5]</sup>研究发现,托伐普坦所致血肌酐和尿素氮升高、少尿和肾衰竭等肾功能变化的发生率未明显升高,差异无统计学意义[ $OR = 1.103, 95\% CI (0.447, 2.724), P = 0.831$ ];陈淑贤等<sup>[9]</sup>研究发现,托伐普坦可降低血清尿素氮水平,差异有统计学意义[ $MD = -0.87 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}, 95\% CI (-1.69, -0.05), P = 0.04$ ];托伐普坦可升高血肌酐水平,差异有统计学意义[ $MD = 0.05 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}, 95\% CI (0.03, 0.07), P < 0.000 01$ ]。托伐普坦组与呋塞米组相比,血清肌酐水平明显降低,差异有统计学意义[ $MD = 0.33 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}, 95\% CI (0.14, 0.52), P = 0.000 6$ ]<sup>[6]</sup>。

2.4.4 尿酸增加的发生率 与安慰剂相比,托伐普坦不增加尿酸水平,差异无统计学意义[ $OR = 1.869, 95\% CI (0.354, 9.872), P = 0.461$ ]<sup>[5]</sup>。

2.4.5 神经系统、消化系统不良反应 与安慰剂相比,托伐普坦可增加头晕的发生率,差异无统计学意义[ $RR = 1.07, 95\% CI (0.90, 1.28), P = 0.46$ ]<sup>[10]</sup>;托伐普坦不增加消化系统不良反应的发生率,差异无统计学意义[ $OR = 0.990, 95\% CI (0.638, 1.534), P = 0.963$ ]<sup>[5]</sup>。

2.4.6 血钾升高发生率 2 项研究<sup>[5,9]</sup>发现,与安慰剂相比,托伐普坦不引起心力衰竭患者血钾升高,采用研究患者例数多、年份最近的孙伟<sup>[5]</sup>的研究结

果作为本文结果[ $OR = 1.197, 95\% CI (0.946, 1.514), P = 0.133$ ]。

2.4.7 心率和血压 2 项研究<sup>[5,9]</sup>发现,与安慰剂相比,托伐普坦不会加快心率,差异无统计学意义。本文采用研究患者例数多、年份最近的孙伟<sup>[5]</sup>的研究结果[ $WMD = 0.261, 95\% CI (-1.343, 1.866), P = 0.750$ ];托伐普坦不会引起心力衰竭患者收缩压的改变,对患者的舒张压也无影响,差异无统计学意义[ $WMD = 0.448, 95\% CI (-1.115, 2.011), P = 0.574$ ]。

2.4.8 心力衰竭加重发生率 与安慰剂相比,托伐普坦不会提高心力衰竭加重发生率,差异无统计学意义[ $RR = 0.96, 95\% CI (0.88, 1.04), P = 0.29$ ]<sup>[10]</sup>;陈淑贤等<sup>[9]</sup>的研究发现,托伐普坦可有效缓解心力衰竭症状,差异有统计学意义[ $RR = 0.71, 95\% CI (0.52, 0.96), P < 0.03$ ]。

2.4.9 不良反应发生率 3 项研究<sup>[2,5,12]</sup>涉及不良反应发生率,费宇行等<sup>[4]</sup>的研究发现,托伐普坦组不良反应发生率高于安慰剂对照组,但差异无统计学意义[ $OR = 1.50, 95\% CI (1.01, 2.23), P = 0.05$ ];陈淑贤等<sup>[9]</sup>的研究发现托伐普坦组所有不良反应发生率均高于安慰剂对照组,且差异有统计学意义[ $RR = 1.09, 95\% CI (0.80, 1.48), P = 0.04$ ]。

## 2.5 药物经济学评价

Dasta 等<sup>[13]</sup>的研究评估托伐普坦治疗心力衰竭合并低钠血症与液量限制的成本差异,接受托伐普坦治疗的患者每次入院成本比液量限制的成本低 3 453 美元,每次入院治疗托伐普坦的药费估计为 1 157 美元。因此,考虑到与托伐普坦治疗相关的医院医疗成本下降和药物成本增加,结果表明,与液量限制相比,托伐普坦治疗的患者每次入院的成本抵消机会为 -2 296 美元。

Chiong 等<sup>[14]</sup>的研究评估住院低钠血症心力衰竭患者使用托伐普坦与安慰剂相比可能节省的成本,平均住院天数为 5.4 d,平均住院总费用为 8 415 美元。按照每天 250 美元的采购成本,患者接受 4 d 的托伐普坦治疗,成本抵消模型估计心力衰竭合并低钠血症患者住院时间减少了 0.81 d,每次入院总成本节省了 265 美元。

## 3 讨论

心力衰竭可引起神经体液的变化,其中精氨酸加压素(AVP)可通过  $V_2$  受体减少游离水的清除,导致水钠潴留增加,增加心脏前后负荷。心力衰竭

的治疗目标为防止和延缓心力衰竭的发生发展,缓解临床症状,提高生活质量;改善预后,降低病死率与住院率<sup>[15]</sup>。传统的利尿药通过限制钠离子和氯离子的重吸收而发挥利尿作用,可引起低血钠、血钾异常等电解质紊乱。托伐普坦为 V<sub>2</sub> 受体拮抗药,抑制肾脏集合管对水的重吸收,发挥利尿作用<sup>[5]</sup>。

本研究的结果显示,与安慰剂相比,托伐普坦的有效性表现为可升高血清钠水平、减轻体重、通过增加尿量从而减轻水肿等液体潴留症状,改善呼吸困难。对肺瘀血无改善,不影响死亡率。托伐普坦与呋塞米相比,有效性方面表现为可改善肾功能,提高血清钠水平,增加尿量,缩短住院时间。

在安全性方面,托伐普坦与安慰剂相比,主要表现为增加口干、口渴、尿频、多尿的发生率,但不增加心脑血管不良反应的发生率;托伐普坦与利尿药相比,可降低肌酐水平。

Dasta 等<sup>[13]</sup>的研究发现,在心力衰竭合并低钠血症住院患者中,与液量限制相比,托伐普坦治疗降低了住院成本,具有经济性;Chiong 等<sup>[14]</sup>的研究发现,托伐普坦与安慰剂相比,减少了住院时间和成本,研究表明心力衰竭合并低钠血症患者使用托伐普坦治疗具有临床经济效益。

本研究为快速 HTA,对纳入研究仅做定性分析,纳入的文献数量较少,结果有一定的局限性。经济学评价研究来自于美国,缺乏成本效果分析,且与我国国情存在差异,因此,有必要在我国开展成本效果研究,对托伐普坦进行全面的 HTA,为临床合理用药和医疗机构遴选新药提供最佳的循证证据。

综上所述,托伐普坦可提高血清钠浓度,减轻容量负荷过重的症状,适用于心力衰竭合并低钠血症的患者。不良反应多为口干、口渴、尿频、多尿等较轻的症状,安全性较好。国外的经济学研究表明托伐普坦可降低住院时间和成本,但尚缺乏我国的经济学研究。

参 考 文 献

1 中华医学会心血管病学分会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789  
 2 Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of

AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews[J]. BMC Med Res Methodol, 2007, 7: 10  
 3 Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards Statement [J]. Value Health, 2013, 16( 2) : e1-e5  
 4 费宇行, 李晶, 邢娜, 等. 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[J]. 国际心血管杂志, 2017, 44(4): 245-249  
 5 孙伟. 托伐普坦治疗心力衰竭有效性和安全性的荟萃分析[D]. 济南: 济南大学硕士学位论文, 2018  
 6 Huang WI, Yang Y, Yang J, et al. Use of tolvaptan vs. furosemide in older patients with heart failure [J]. Herz, 2018, 43(4): 338-345  
 7 Wu MY, Chen TT, Chen YC, et al. Effects and safety of oral tolvaptan in patients with congestive heart failure: A systematic review and network meta-analysis [J]. PLoS One, 2017, 12(9): e0184380  
 8 Alskaf E, Tridente A, Al-Mohammad A. Tolvaptan for heart failure, systematic review and Meta-analysis of trials[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2016, 68(3): 196-203  
 9 陈淑贤, 王航, 陈颖萍. 托伐普坦治疗心力衰竭有效性和安全性的系统评价[J]. 海峡药学, 2016, 28(1): 82-86  
 10 Yang CJ, Yang J, Yang J, et al. Arginine vasopressin antagonist tolvaptan in the treatment of heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(12): 22117-22128  
 11 张眉. 托伐普坦治疗心力衰竭的系统评价和 Meta 分析[D]. 重庆: 重庆医科大学硕士学位论文, 2014  
 12 元朝波, 白海渊, 朱海, 等. 托伐普坦治疗心力衰竭疗效和安全性的系统评价[J]. 重庆医科大学学报, 2014, 39(10): 1432-1436  
 13 Dasta JF, Sundar S, Chase S, et al. Economic impact of tolvaptan treatment vs. fluid restriction based on real-world data among hospitalized patients with heart failure and hyponatremia[J]. Hosp Pract (1995), 2018, 46(4): 197-202  
 14 Chiong JR, Kim S, Lin J, et al. Evaluation of costs associated with tolvaptan-mediated length-of-stay reduction among heart failure patients with hyponatremia in the US, based on the EVEREST trial[J]. J Med Econ, 2012, 15(2): 276-284  
 15 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 169-170

(2020-01-29 收稿 2020-05-14 修回)