

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.01133

• 短篇论著 •

托伐普坦治疗合并低钠血症及利尿剂抵抗的心力衰竭

杨靖,任雨笙,厉娜,梁春,吴宗贵*

第二军医大学长征医院心血管内科,上海 200003

[摘要] **目的** 评估短期小剂量托伐普坦治疗失代偿心力衰竭合并低钠血症的有效性和安全性。**方法** 筛选并回顾性分析 2012 年 4 月至 2014 年 3 月符合入选标准的患者资料,将患者分为托伐普坦组(15 mg/d×7 d)和标准治疗组(3%~4% 高渗盐水×7 d)。观察住院期间心力衰竭症状的改善和血清钠水平的升高情况以及口干、肌酐升高、神经系统症状等不良反应,统计出院后 180 d 的心血管死亡率。**结果** 共有 37 例患者入选,其中托伐普坦组 16 例,标准治疗组 21 例。两组的基线资料差异无统计学意义。在规范化治疗基础上,托伐普坦组治疗第 7 天血清钠升高程度、出院前体重减轻幅度、血浆 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平降低幅度、心功能恢复到 II 级(NYHA 分级)以上的比率均大于标准治疗组($P<0.05$),住院期间日均呋塞米用量、肌酐升高幅度以及住院天数均小于标准治疗组($P<0.05$),但两组 180 d 心血管死亡率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 对于利尿剂抵抗的失代偿心力衰竭合并低钠血症的患者,短期小剂量托伐普坦可改善短期内失代偿性心力衰竭的症状,升高血清钠浓度,减轻利尿剂抵抗,并且不良反应较少、耐受性良好,但并不降低长期心血管死亡率。

[关键词] 托伐普坦;心力衰竭;低钠血症;利尿剂抵抗

[中图分类号] R 541.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)10-1133-05

Tolvaptan for treatment of decompensated heart failure patients with diuretic resistance and hyponatremia

YANG Jing, REN Yu-sheng, LI Na, LIANG Chun, WU Zong-gui*

Department of Cardiology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] **Objective** To assess the efficacy and safety of low dose short-term tolvaptan in treatment of decompensated heart failure patients with diuretic resistance and hyponatremia. **Methods** The clinical data of consecutive patients with decompensated heart failure, who were admitted to Changzheng Hospital from April 2012 to March 2014, were analyzed retrospectively. Patients were assigned to receiving tolvaptan (15 mg/d×7 d) or standard therapy (including 3%-4% hypertonic saline×7 d). The efficacy endpoints were heart failure symptoms relief, serum sodium elevation during hospitalization and cardiovascular death at 180 d from discharge. The safety endpoint included adverse effect of thirsty, renal function impairment and symptoms of nervous system. **Results** A total of 37 patients met the inclusion criteria and were assigned to tolvaptan ($n=16$) or standard therapy ($n=21$). There were no significant differences between the 2 groups at baseline. The elevation of serum sodium at day 7, reduction of body weight and NT-proBNP level before discharge, and the ratio of restoration to higher than NYHA class II in the tolvaptan group were all significantly more than those in the standard therapy group ($P<0.05$). Tolvaptan, compared with standard therapy, significantly decreased the mean dose of furosemide, serum creatinine elevation and hospital stay ($P<0.05$), but failed to lower the cardiovascular mortality at 180 d follow-up. **Conclusion** For Chinese patients with decompensated heart failure with diuretic resistance and hyponatremia, in addition to guideline-recommended therapies for heart failure, low dose short term tolvaptan is associated with more favorable in-hospital effects and less severe adverse effects, but not with long-term cardiovascular mortality.

[Key words] tolvaptan; heart failure; hyponatremia; diuretic resistance

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(10):1133-1137]

尽管在过去的 30 年间,心力衰竭的治疗已经取得长足的进步,但心力衰竭的住院率及死亡率仍然居高不下^[1]。约 20% 的心力衰竭患者同时合并低

钠血症,低钠血症除了会引起意识障碍、抽搐等神经系统症状,还会诱发心律失常,并显著增加住院天数以及院内和出院后早期死亡率^[2]。临床上常应用高

[收稿日期] 2015-02-23 **[接受日期]** 2015-05-21

[作者简介] 杨靖,博士,讲师、主治医师。E-mail: EMA-CO@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81885291, E-mail: zgwu@medmail.com.cn

渗盐水和大量利尿剂的方法来治疗心力衰竭合并低钠血症。该方案仅在部分患者有效,而且也对主管医师提出新的挑战:一方面,需冒着加重心脏负荷的风险静脉输注高渗盐水来提高血浆渗透压;另一方面低钠血症易导致利尿剂抵抗,加大利尿剂剂量又会进一步加重低钠血症,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),不利于远期预后。

血浆血管加压素(AVP)升高是心力衰竭产生低钠血症的主要原因。托伐普坦(tolvaptan)是一种口服的非肽类精氨酸加压素受体拮抗剂,能选择性阻断AVP V_2 受体,产生利尿而不排钠的药效。托伐普坦由美国FDA于2009年5月批准用于心力衰竭、肝硬化、抗利尿激素分泌异常相关的等容量性和高容量性低钠血症的治疗。国外多中心随机研究表明,应用托伐普坦较安慰剂能改善短期住院期间心力衰竭症状、升高血钠、减轻体质量^[3-4]。但我国目前尚缺乏在临床上长期应用的经验。由于昂贵的费用,患者通常不能长期大剂量应用,短期内小剂量的托伐普坦在中国患者的效果及安全性如何,尚缺乏大样本的临床研究。本研究拟采用回顾性研究的方法探索短期内小剂量托伐普坦在治疗合并低钠血症及利尿剂抵抗的心力衰竭中的疗效和安全性。

1 资料和方法

1.1 病例入选标准 本研究为单中心回顾性阳性对照研究,严格遵循《赫尔辛基宣言》中人体医学研究中的伦理原则,研究方案通过第二军医大学长征医院医学伦理委员会审核批准,所有入选患者均已书面签署知情同意书,同意调阅病历资料及接受出院后定期随访。从病历数据库系统筛选2012年4月至2014年3月入住长征医院心血管内科、符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南》关于失代偿性心力衰竭诊断标准、年龄 ≥ 18 岁的患者,连续入选。入选标准:血清钠浓度 < 135 mmol/L;入院前口服或静脉注射呋塞米 ≥ 60 mg/d;纽约心功能分级(NYHA) \geq III级。排除标准:60 d内行心脏手术;心脏需机械支持;60 d内植入心脏起搏器;预期存活 < 6 个月;终末期肾衰竭;血红蛋白 < 90 g/L;妊娠;血清钠 ≥ 135 mmol/L。筛选后,收集患者基线资料,包括性别、年龄、基础心脏病类型、既往心血管病史、体质量、NYHA、左室射血分数(LVEF)、血清钠、血

肌酐、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、心力衰竭药物方案。所有患者均接受《中国心力衰竭诊断和治疗指南》推荐的药物治疗,包括利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素II受体阻滞剂(ARB)、 β -受体阻滞剂、醛固酮拮抗剂、硝酸酯类等血管扩张药物、洋地黄等。

1.2 治疗方法 标准治疗组:高渗盐水(Na质量体积分数3%~4%)组 $\times 7$ d(Na浓度 > 150 mmol/L停用),呋塞米(静脉注射或口服)调整至最佳剂量;托伐普坦组:口服托伐普坦15 mg/d $\times 7$ d(Na浓度 > 150 mmol/L停用)。

1.3 随访及观察指标 出院后180 d通过电话或门诊进行随访。有效性终点:治疗第7天血清钠水平,出院前心功能改善达到NYHA II级以上,住院天数,体质量减轻,NT-proBNP降低,出院后180 d心血管死亡率。安全性终点:血清肌酐升高,口干,新发神经系统症状、糖代谢紊乱及肝功能异常。

1.4 统计学处理 采用SPSS 18.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验;计数资料采用百分率表示,组间比较用 χ^2 检验。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 研究人群 总共383例患者因失代偿性心力衰竭住院治疗,其中低钠血症59例(占15.40%)。最终入选符合条件者37例,其中接受托伐普坦治疗16例,接受标准治疗21例。2组患者的临床基本资料(表1)差异无统计学意义。

2.2 有效性终点 托伐普坦治疗第7天,血清钠升高了(6.56 ± 2.34) mmol/L,大于标准治疗组 $[(4.05 \pm 1.75)$ mmol/L, $P=0.001$]。托伐普坦组血清钠恢复正常的比例高于标准治疗组,但差异无统计学意义(75.00% vs 42.86%, $P=0.093$)。托伐普坦组出院时心功能达到NYHA II级以上的比例、体质量下降幅度、NT-proBNP改变幅度高于标准治疗组($P<0.05$),住院天数、呋塞米日均使用量低于标准治疗组($P<0.05$)。出院后180 d随访结果显示,接受托伐普坦治疗的患者死亡4例,接受标准治疗的患者死亡6例(25.00% vs 28.57%, $P>0.05$),托伐普坦并未降低出院后180 d的心血管死亡率。详见表2。

表 1 入组患者基线资料

指标	托伐普坦组		标准治疗组	
	N=16	N=21	N=16	N=21
男性 n (%)	10(62.50)	14(66.7)	5(31.25)	6(28.57)
年龄 (岁), $\bar{x} \pm s$	62.81 \pm 8.89	65.71 \pm 7.97	3(18.75)	4(19.05)
入院时 NYHA IV 级 n (%)	8(50.00)	11(52.38)	4(25.00)	5(23.81)
左室射血分数 $\bar{x} \pm s$	0.305 6 \pm 0.898 0	0.311 9 \pm 0.890 3	7(43.75)	8(38.10)
NT-proBNP $\rho_B / (\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1})$, $\bar{x} \pm s$	5 558.12 \pm 2 277.70	4 851.52 \pm 2 276.67	16(100.00)	21(100.00)
血清钠 $c_B / (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$, $\bar{x} \pm s$	130.00 \pm 1.97	130.10 \pm 3.08	14(87.50)	18(85.71)
体质量 m / kg , $\bar{x} \pm s$	67.69 \pm 11.61	68.74 \pm 8.09	12(75.00)	15(71.43)
肌酐 $c_B / (\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$, $\bar{x} \pm s$	83.75 \pm 22.91	77.29 \pm 20.57	5(31.25)	7(33.33)
缺血性心脏病 n (%)	6(37.50)	8(38.10)	8(50.00)	11(52.38)
高血压 n (%)	9(56.25)	14(66.67)	5(31.25)	7(33.33)
糖尿病 n (%)			5(31.25)	6(28.57)
脑血管病 n (%)			3(18.75)	4(19.05)
慢性肾病 n (%)			4(25.00)	5(23.81)
既往因心衰住院 n (%)			7(43.75)	8(38.10)
利尿剂 n (%)			16(100.00)	21(100.00)
ACEIs/ARBs n (%)			14(87.50)	18(85.71)
β -受体阻滞剂 n (%)			12(75.00)	15(71.43)
醛固酮拮抗剂 n (%)			5(31.25)	7(33.33)
地高辛 n (%)			8(50.00)	11(52.38)
静脉内使用血管活性药物 n (%)			5(31.25)	7(33.33)

NYHA: 纽约心功能分级; NT-proBNP: N 末端脑钠肽前体

表 2 两组患者有效性终点的比较

指标	托伐普坦组 N=16	标准治疗组 N=21	P 值
治疗第 7 天			
血清钠 $c_B / (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$, $\bar{x} \pm s$	136.56 \pm 2.61	134.76 \pm 2.41	>0.05
钠改变 $c_B / (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$, $\bar{x} \pm s$	6.56 \pm 2.34	4.05 \pm 1.75	0.001
钠恢复正常 n (%)	12(75.00)	9(42.86)	>0.05
出院前			
血清钠 $c_B / (\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$, $\bar{x} \pm s$	91.38 \pm 22.10	94.57 \pm 23.21	>0.05
体质量 m / kg , $\bar{x} \pm s$	62.59 \pm 12.06	65.33 \pm 8.58	>0.05
NT-proBNP $\rho_B / (\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1})$, $\bar{x} \pm s$	2 839.56 \pm 1 118.03	3 160.33 \pm 1 403.48	>0.05
NYHA II 级 n (%)	13(81.25)	10(47.62)	0.048
体质量改变 m / kg , $\bar{x} \pm s$	-5.06 \pm 2.48	-3.40 \pm 1.59	0.018
NT-proBNP 改变 $\rho_B / (\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1})$, $\bar{x} \pm s$	-2 718.56 \pm 1 503.88	-1 693.05 \pm 1 142.70	0.024
住院天数 t / d , $\bar{x} \pm s$	9.19 \pm 2.10	12.05 \pm 2.82	0.002
呋塞米日均剂量 m / mg , $\bar{x} \pm s$	32.50 \pm 12.38	88.57 \pm 26.51	<0.001
出院后 180 d 心血管死亡率 n (%)	4(25.00)	6(28.57)	>0.05

NYHA: 纽约心功能分级; NT-proBNP: N 末端脑钠肽前体

2.3 安全性终点 托伐普坦组住院期间口渴或口干发生率高于标准治疗组 [75.00% (12/16) vs 9.52% (2/21), $P=0.003$], 但均能耐受, 并未因此停药。托伐普坦可使肌酐轻度升高, 但出院前肌酐升高幅度低于标准治疗组 [(7.62 \pm 13.82) vs (17.48 \pm 13.30) $\mu\text{mol/L}$, $P=0.035$]。两组患者均没有观察到新发的神经系统症状、糖代谢紊乱及肝酶升高等不良反应。

3 讨论

低钠血症是心力衰竭的严重并发症之一, 反映了神经内分泌的激活, 也是心力衰竭预后差的预测因素之一。血钠水平的下降与抗利尿激素过度释放有关。2012 年欧洲心脏学会(ESC)心力衰竭指南中

首先推荐 AVP V_2 受体拮抗剂在心力衰竭中的应用。尽管合并低钠血症的慢性心力衰竭预后更差, 但是目前并无证据表明纠正低钠血症可以改善心力衰竭的长期预后。在本次单中心回顾性对照研究中, 我们观察了中国人群口服 AVP V_2 受体拮抗剂托伐普坦治疗利尿剂抵抗的难治性心力衰竭合并低钠血症的有效性与安全性。本研究采用阳性对照, 比较了托伐普坦与包含高渗盐水的标准治疗方案的疗效。

在有效性方面, 托伐普坦主要显示了纠正低钠血症和减轻液体潴留这两方面的药理学作用。结果发现, 服用托伐普坦后血清钠迅速上升, 在治疗第 7 天, 托伐普坦组血清钠上升了 (6.56 \pm 2.34) mmol/L, 恢复正常的比率为 75.00%。托伐普坦升高血钠的

幅度与李玲等^[5]报道的相似。而在 SALT-1 和 SALT-2 试验中,与安慰剂相比,托伐普坦治疗第 4 天的血清钠浓度分别升高了(3.62±2.68)和(4.33±2.87) mmol/L^[6]。Patra 等^[7]报道心力衰竭合并严重低钠血症(<125 mmol/L)的患者使用 15 mg 托伐普坦治疗 7 d,血清钠浓度升高约 15 mmol/L。Vilapurathu 等^[8]比较了托伐普坦与 3%高渗盐水纠正低钠血症的疗效,相较于基线,托伐普坦和高渗盐水治疗后 24 h 钠浓度分别升高(5.11±0.66)和(10.11±0.62) mmol/L,治疗后 48 h 钠浓度分别升高了(8.03±0.65)和(12.33±0.65) mmol/L。EVEREST 研究中的失代偿心力衰竭亚组分析表明,托伐普坦治疗 7 d 血清钠升高(4.9±5.2) mmol/L,第 1 天和第 7 天血钠恢复正常的比率分别为 58%和 64%^[9]。因此,升高血清钠的幅度不同与襻利尿剂的使用比率、入选人群疾病基线情况以及人种不同有关。同时我们还观察到与高渗盐水相比,托伐普坦可显著改善患者住院期间的心力衰竭症状和液体潴留情况,显著减少住院天数。这与以往的报道^[10-11]类似。住院期间 NT-proBNP 水平在两组均有显著降低,托伐普坦组较高渗盐水标准治疗组的下降幅度更大,与症状改善有关联。以往的研究报道托伐普坦能迅速降低肺毛细血管楔压(PCWP)、右心房压力及肺动脉压力这些血流动力学指标^[12],可能部分解释了 NT-proBNP 快速下降的原因。

利尿剂是纠正水钠潴留的主要药物,然而在心力衰竭的中晚期往往存在利尿剂剂量-反应曲线向右下移,即更大剂量的利尿剂才能达到相同的利尿效果^[13]。利尿剂抵抗是心力衰竭症状不易纠正的主要原因,患者的长期生存率随着利尿剂的用量增加而降低。利尿剂抵抗与低钠血症密切相关。在动物实验中,呋塞米通过排钠产生利尿作用,而托伐普坦仅清除多余的水,并不显著影响电解质^[14]。在本研究中,托伐普坦可显著减少呋塞米的用量[(32.50±12.38) mg vs (88.57±26.51) mg, $P<0.001$],提示两者有协同作用。因而应用托伐普坦阻断 AVP 受体可能成为治疗利尿剂抵抗的一个新策略。

托伐普坦并不降低心力衰竭合并低钠血症患者 180 d 的心血管死亡率,可能与血钠逐渐降低不能维

持正常有关。在 EVEREST 试验中,与安慰剂相比,托伐普坦并不能降低心力衰竭患者长期心血管病的发病率和死亡率^[3]。进一步的亚组分析提示托伐普坦对不同程度的低钠血症的疗效具有显著差异。托伐普坦并不降低轻度低钠血症(130~134 mmol/L)的长期心血管病发病率和死亡率(HR 0.96, 95%CI 0.74~1.25; $P=0.77$),却能改善中重度低钠血症(<130 mmol/L)的心血管病预后(HR 0.60, 95%CI 0.37~0.98; $P=0.04$)^[9]。本研究入选的人群为利尿剂抵抗的心力衰竭合并低钠血症,为中晚期心力衰竭患者,较 EVEREST 研究中入选的患者预后更差。托伐普坦组和高渗盐水治疗组的死亡率接近,表明影响心力衰竭死亡率的直接原因仍然是心室重构导致心脏功能严重减退以及病程的早晚。而在另一项多中心随机双盲研究中,发现服用托伐普坦 1 年并不能减少左室舒张末期容积(LVEDV),却能降低死亡和心力衰竭再住院的联合终点的发生率^[15]。这提示长期应用托伐普坦可能通过拮抗 AVP 改善心血管病预后。

在安全性方面,接受托伐普坦治疗后口渴的发生率高于标准治疗组,但并无一例停药。托伐普坦对肾功能影响轻微,而高渗盐水组使用了大剂量的呋塞米,导致血清肌酐明显上升。Matsue 等^[16]也报道托伐普坦能降低急性失代偿性心力衰竭(ADHF)高危患者肾功能的恶化。本研究没有观察到血钠升高导致的眩晕、头痛等神经系统不良反应,也没有观察到托伐普坦的其他常见不良反应如糖代谢紊乱、肝功能异常等,可能与剂量较小有关。

本研究存在一些不足。本研究为单中心回顾性研究,并且合并低钠血症的难治性心力衰竭在三甲医院住院患者中的比例较小,导致研究样本量较小,可能造成一定程度的统计学偏差。另外,患者出院后由于接受心力衰竭教育及用药依从性的不同,可能对随访结果造成影响。

总之,本研究通过回顾性分析,证实了托伐普坦在短期内应用治疗存在利尿剂抵抗的心力衰竭合并低钠血症优于传统的标准治疗,提示托伐普坦在改善利尿剂抵抗、减少住院天数、减轻液体潴留、升高血钠等方面具有独特优势,并且安全性和耐受性良好,可能成为治疗此类患者的新的有效药物。但受制于昂贵的价格,托伐普坦长期心血管获益未在本

研究中得到证实,有待于延长疗程,并通过大样本前瞻性随机对照研究进行深入探讨。

[参考文献]

- [1] O'Connor C M, Miller A B, Blair J E, Konstam M A, Wedge P, Bahit M C, et al. Causes of death and re-hospitalization in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: results from Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) program[J]. *Am Heart J*,2010,159:841-849.
- [2] Klein L, O'Connor C M, Leimberger J D, Gattis-Stough W, Piña I L, Felker G M, et al. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study[J]. *Circulation*, 2005,111:2454-2460.
- [3] Gheorghide M, Gattis W A, O'Connor C M, Adams K F, Elkayam U, Barbagelata A, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*,2004,291:1963-1971.
- [4] Udelson J E, Bilsker M, Hauptman P J, Sequeira R, Thomas I, O'Brien T, 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*, 2011,17:973-981.
- [5] 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*, 2011,39:936-940.
- [6] Schrier R W, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis J G, Czerwiec F S, et al; SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V₂-receptor antagonist, for hyponatremia [J]. *New Engl J Med*, 2006,355:2099-2112.
- [7] Patra S, Kumar B, Harlalka K K, Jain A, Bhanuprakash H M, Sadananda K S, et al. Short term efficacy and safety of low dose tolvaptan in patients with acute decompensated heart failure with hyponatremia: a prospective observational pilot study from a single center in South India[J]. *Heart Views*,2014,15:1-5.
- [8] Vilapurathu J K, Rajarajan S. A prospective study to compare the clinical efficacy of tolvaptan with 3% hypertonic saline solution in hospitalized patients having hyponatremia[J]. *J Res Pharm Pract*,2014,3:34-36.
- [9] Hauptman P J, Burnett J, Gheorghide M, Grinfeld L, Konstam M A, Kostic D, et al. Clinical course of patients with hyponatremia and decompensated systolic heart failure and the effect of vasopressin receptor antagonism with tolvaptan[J]. *J Card Fail*,2013,19:390-397.
- [10] Gheorghide M, Konstam M A, Burnett J C Jr, Grinfeld L, Maggioni A P, Swedberg K, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials[J]. *JAMA*,2007,297:1332-1343.
- [11] Matsuzaki M, Hori M, Izumi T, Fukunami M; Tolvaptan Investigators. 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.
- [12] Udelson J E, Orlandi C, Ouyang J, Krasa H, Zimmer C A, Frivold G, 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*,2008,52:1540-1545.
- [13] Ellison D H. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure[J]. *Cardiology*,2001,96(3-4):132-143.
- [14] Veeraveedu P T, Watanabe K, Ma M, Palaniyandi S S, Yamaguchi K, Kodama M, et al. Effects of V₂-receptor antagonist tolvaptan and the loop diuretic furosemide in rats with heart failure[J]. *Biochem Pharmacol*, 2008,75:1322-1330.
- [15] Udelson J E, McGrew F A, Flores E, Ibrahim H, Katz S, Koshkarian G, 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*,2007,49:2151-2159.
- [16] Matsue Y, Suzuki M, Seya M, Iwatsuka R, Mizukami A, Nagahori W, et al. Tolvaptan reduces the risk of worsening renal function in patients with acute decompensated heart failure in high-risk population[J]. *J Cardiol*, 2013,61:169-174.