

## Effects of Additive Tolvaptan vs. Increased Furosemide on Heart Failure With Diuretic Resistance and Renal Impairment - Results From the K-STAR Study.

Inomata T, Ikeda Y, Kida K, Shibagaki Y, Sato N, Kumagai Y, Shinagawa H, Ako J, Izumi T; Kanagawa Aquaresis Investigators.

Circ J. 2017 Dec 25;82(1):159-167.

**Background :** 急性心不全で入院となった心不全患者の退院時のうっ血残存は予後不良因子と知られているものの、DOSE trialにおける高用量フロセミド投与が予後を悪くするといった報告もありうっ血解除の strategy は確立されていない。また、これまでの FUR と TLV を比較した Study は EVEREST trial に代表されるように急性心不全における decongestion というセッティングでの study の design であり、退院時のうっ血残存や利尿薬抵抗性に対する効果の study は少ない。

**Method and Result :** eGFR <45mL /分/1.73m<sup>2</sup> であり  $\geq 40$ mg /日のフロセミド (FUR) を服用しているにもかかわらず体液貯留の HF 患者 81 例を無作為に 2 群に分け、 $\leq 15$ mg /日でのトルバプタン (TLV) 追加または  $\leq 40$ mg /日でフロセミド (FUR) 追加を 7 日間行った。治療中のベースラインと平均尿量との尿量の変化は、FUR 群よりも TLV 群において有意に高かった (P = 0.0003)。体重の有意な減少また臨床所見・症候の改善程度に 2 つの群の間にはなかったが、7 日目の血清クレアチニンのベースラインからの増加は、FUR 群よりも TLV において有意に小さかった (P = 0.038)。複数のロジスティック回帰分析により、FUR 群と比較して、TLV 群 (オッズ比 0.157, 95%信頼区間 0.043-0.605、P = 0.001) が治療中の腎機能改善の独立した臨床因子であることが明らかになった。

**Conclusion :** 標準的療法に対して不完全な鬱血および腎機能障害を有する HF 患者において、添加 TLV は、FUR の増加した用量を受けた患者と比較して、さらなる腎障害なしに尿量を増加させた。

**感想 :** 今回の study の design では、TLV との比較対象となっているものが、「内服」の FUR である点が特徴的であり、なおかつ下記のような除外基準が設定されていることを考えると外来診療で「入院」までは行かないまでも、利尿薬の増量で粘りたいといった Wet and Warm の慢性心不全患者に対する TLV 導入の可能性も検討して良いのではないかと考えられる。高ナトリウム血症が懸念であるものの他の Study で TLV 追加と FUR 追加では有意差がないことが報告されている (Circ J 2014; 78: 844 - 852.) ことから今後外来での TLV 導入が現実味を帯びてくるのではないかと考えた。

※除外基準: 無尿、高ナトリウム血症、心不全管理のための静脈投与薬剤の使用、心臓の機械的サポート、血液透析、TLV 使用の過去の履歴、バプタン誘導体に対する過敏症、妊娠、急性冠動脈症候群、予定冠動脈インターベンション、飲酒や喉の渇きを感じることができなかった被験者