

# 托伐普坦纠正低钠血症导致渗透性脱髓鞘综合征1例并文献复习

李旭<sup>1,2\*</sup>, 张亮<sup>1,2\*</sup>, 刘丽君<sup>2</sup>, 杨绍楠<sup>1,2#</sup>, 宋敬卉<sup>1,2#</sup>

<sup>1</sup>青岛大学医学院, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2023年6月25日; 录用日期: 2023年7月19日; 发布日期: 2023年7月26日

## 摘要

目的: 报道托伐普坦纠正低钠血症导致渗透性脱髓鞘综合征1例, 探讨托伐普坦会过快纠正低钠血症时会导致患者发生渗透性脱髓鞘综合征的可能性, 以及渗透性脱髓鞘综合征的患者, 其影像学改变往往迟于其临床表现。方法: 我院收治1例服用托伐普坦后导致低钠血症被过快纠正进一步出现渗透性脱髓鞘综合征。结论: 遵循指南推荐剂量服用托伐普坦, 在纠正低钠血症后有出现渗透性脱髓鞘综合征的可能, 以及对于这一类患者而言, 神经影像学在早期诊断中与临床表现并不具备很好的相关性。

## 关键词

渗透性脱髓鞘综合征, 低钠血症, 小细胞肺癌, 托伐普坦

# A Case of Tolvaptan-Induced Osmotic Demyelination Syndrome Secondary to Correcting Hyponatremia: A Literature Review

Xu Li<sup>1,2\*</sup>, Liang Zhang<sup>1,2\*</sup>, Lijun Liu<sup>2</sup>, Shaonan Yang<sup>1,2#</sup>, Jinghui Song<sup>1,2#</sup>

<sup>1</sup>College of Medical, Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jun. 25<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jul. 19<sup>th</sup>, 2023; published: Jul. 26<sup>th</sup>, 2023

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 李旭, 张亮, 刘丽君, 杨绍楠, 宋敬卉. 托伐普坦纠正低钠血症导致渗透性脱髓鞘综合征 1 例并文献复习 [J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 11870-11875. DOI: 10.12677/acm.2023.1371663

## Abstract

**Introduction:** The purpose of this study is to examine the potential risk of tolvaptan-induced osmotic demyelination syndrome in patients when correcting hyponatremia too rapidly. Additionally, we aim to evaluate the correlation between the timing of radiological changes and clinical manifestations in patients with osmotic demyelination syndrome. **Methods:** A single case of a patient who developed osmotic demyelination syndrome as a consequence of rapid correction of hyponatremia caused by tolvaptan treatment is presented. The patient's clinical history, laboratory data, imaging findings, and clinical course are described. **Conclusion:** Our findings suggest that there is a possibility of osmotic demyelination syndrome occurring in patients when correcting hyponatremia too rapidly with tolvaptan. Furthermore, the radiological changes in patients with osmotic demyelination syndrome often lag behind their clinical manifestations, emphasizing the importance of clinical assessment and monitoring in early diagnosis and management of this condition.

## Keywords

Osmotic Demyelination Syndrome, Hyponatremia, Small Cell Lung Cancer, Tolvaptan

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

目前国内外尚未有文献个案报道提出,按指南剂量服用托伐普坦来纠正低钠血症会导致患者出现中央髓鞘溶解,该患者既往没有低钠血症的病史,发病前期没有使用利尿剂,也缺乏肾上腺、甲状腺、脑下垂体或肾功能不全的证据。她的病史表明由于小细胞肺癌导致低钠血症,通过口服托伐普坦来引起患者中央髓鞘溶解。值得一提的是,我们的患者在治疗第一天的血钠水平增加了 44 mmol/L,超过了推荐的血钠校正率。目前,已对中央髓鞘溶解患者的治疗达成共识,即为了确保患者的安全,通过各种方式来纠正低钠患者血钠的同时要及时检测血钠变化,血钠水平不应增加超过 10 mmol/L/d,尽管建议最大校正速率为 8 mmol/L/d。如果患者在服用托伐普坦后出现血钠明显升高且伴意识障碍,应及时建议患者完善神经影像检查,但 MRI 表现往往迟于临床表现可长达 4 周,因此若初步神经影像检查为阴性结果,建议患者在 2 周内再次进行检查,以避免误诊和漏诊。通过该病例,丰富了我们对于延髓髓鞘溶解症的临床和影像学特征的知识。在临床实践当中,应该意识到托伐普坦会过快纠正低钠血症时会导致患者脑桥损伤的可能性,以及对于急性脑桥脱髓鞘的患者,神经影像学在早期诊断中与临床表现并不具备很好的相关性。

## 2. 病历资料

患者,女,56岁,既往特殊无病史。2022年1月12日行肺部CT检查发现肺部占位,肺穿刺活检病理显示:小细胞肺癌。2022年2月5日因“四肢无力、精神差2天”与当地医院查电解质,显示血钠浓度为113 mmol/L,给予加强高盐饮食后于2月9日、17日查血钠浓度分别为:116 mmol/L和113.93 mmol/L,继续给予静脉(10% NaCl 10 ml,入液静滴,qd)及口服盐胶囊补钠。2月22日病人复查血钠为

112 mmol/L, 给予口服托伐普坦 15 mg qd, 并同时停用静脉及口服补钠治疗。2月23日, 病人间隔24小时后再次口服托伐普坦 15 mg, 同时查病人血钠浓度升至 156 mmol/L, 立即停用托伐普坦。2月25日病人复查血钠 150 mmol/L, 同时患者开始出现意识不清, 双上肢不自主抖动, 四肢无自主活动, 伴恶心、呕吐, 遂于2022年2月25日转入我院急诊。入院查血钠为 161.8 mmol/L; 体格检查: T: 36°C, P: 66次/分, R: 18次/分, BP: 160/79 mmHg。意识不清, 无自发言语, 吞咽困难, 可自发睁闭眼, 眼动充分无眼震, 双侧瞳孔等大等圆, 直径约 3.0 mm, 对光反射存在, 双侧鼻唇沟等深, 伸舌不能, 四肢无自主活动, 肌张力降低, 左侧巴氏征(+). 胸部 CT(2月28日)示: 右肺下叶软组织肿块并右肺门及纵隔淋巴结肿大, 双肺炎症改变, 双侧胸腔积液。神经系统定位诊断: 脑干、大脑半球, 定性诊断: 根据快速的低钠纠正病史、急性快速起病, 定性诊断考虑为代谢相关性、髓鞘溶解综合征可能性大, 其次为肺癌脑转移, 此外炎性、血管性也不除外。病人2月25日的颅脑磁共振(MRI)显示: 双侧额顶叶皮层下、侧脑室旁见多发斑片状长 T1 长 T2 信号影, FLAIR 呈高信号, DWI 呈等信号, 边界清楚。小脑及脑干未见明显异常信号影。虽然病人颅脑 MRI 诊断并未考虑髓鞘溶解综合征, 根据临床我们还是倾向该诊断, 并给予病人补液、抗炎及对症处理。但病人症状无好转, 仍有意识不清, 四肢无自主活动, 逐渐出现四肢肌张力增高, 双上肢屈曲, 双下肢伸直, 双侧巴氏征阳性。2022年3月8日复查颅脑 MRI: 脑内多发对称性异常信号, 双侧额顶叶、颞叶、基底节区、脑桥见多发斑片状对称性稍高 DWI 信号, 部分较前增大, 边界欠清, 脑桥见三叉戟征, 考虑髓鞘溶解症可能性大。3月25日再次复查颅脑 MRI, 示脑内对称性异常信号, 仍考虑髓鞘溶解症可能性大。给予患者对症处理后, 症状无改善, 4月13日患者逐渐出现呼吸困难合并血氧饱和度下降等症状, 考虑除肺癌导致其呼吸困难可能性大, 结合患者长期卧床且未完善下肢血管超声病史, 考虑存在下肢血栓脱落导致肺栓塞可能, 家属知情并选择放弃治疗自动出院。患者肺小细胞癌病史, 顽固性低钠血症, 给予静脉及经口补钠, 血钠纠正不良, 口服托伐普坦治疗后, 血钠在24小时内快速升高, 最高血钠 161.8 mmol/L。患者入院初始虽有临床症状, 但颅脑 MRI 并未提示患者发生渗透性脱髓鞘综合征, 1周后复查颅脑 MRI 才证实髓鞘溶解是存在的。结合患者临床表现和病史, 存在肺癌脑转移, 电解质紊乱导致脑水肿以及血钠纠正速度过快引起渗透性脱髓鞘综合征可能性, 联合颅脑 MRI 影像学变化, 考虑是由于患者服用托伐普坦后血钠上升速度过快(血钠过度矫正指的是在24小时内血钠浓度升高超过 10 mmol/L), 进而导致渗透性脱髓鞘综合征可能性较大。低钠血症指的是血清钠浓度 < 135 mmol/L, 严重的低钠血症则是钠浓度 < 120 mmol/L。

### 3. 讨论

低钠血症在住院患者中发生概率约为 15%~20%, 研究表明, 低钠血症是心脏病、肝硬变、神经系统疾病患者并发症和死亡的独立危险因素[1]。钠稳态是通过抗利尿激素(ADH, 也被称为精氨酸血管加压素(AVP))及肾脏排泄水和钠的综合系统来调节的。正常情况下, 血浆渗透压升高或血容量、血压下降时, 由垂体后叶分泌 ADH, 通过一系列激素的调节, 将血浆渗透压及 Na<sup>+</sup>含量分别调控在 275~295 mOsm/kg 和 135~145 mmol/L 之间。病理情况时会出现脱水、低钠血症、高钠血症。小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)具有较强的侵袭性, 临床主要表现为呼吸紊乱及副肿瘤综合征[2] [3]。肿瘤异位分泌的精氨酸加压素(AVP)可导致抗利尿激素分泌不当综合征(SIADH), 进而出现血清钠的降低[4], 甚至部分小细胞肺癌患者可以低钠血症为首发症状。治疗低钠血症时, 应根据血钠下降的严重程度以及持续时间、细胞外液容量和病因进行个体化治疗[5]。当患者发生低钠血症时, 脑细胞外的水分因为钠离子存在浓度差进而扩散到脑细胞中, 诱发脑细胞肿胀, 患者可能出现头痛、恶心、头晕等临床表现。当患者血清钠发生快速上升时, 由于钠离子并不能通过血脑屏障, 因此细胞外的水分子可凭借浓度差进入脑细胞当中, 人体代偿机制被激活, 通过钾离子和有机渗透调节物质以及肌醇的外流等方式来对抗低钠血症带来的影响, 对溶

质浓度进行降低,进而重新建立细胞内外的渗透平衡,以此来维持脑细胞的正常形态。当血浆张力迅速升高时,如果张力上升的速度超过了有机渗透分子合成或输送到细胞内的速度,水分子由脑细胞内进入脑细胞外,细胞可发生急速脱水、皱缩。当存在高渗应激刺激时,通常可引起的细胞持续的物理收缩,进而会引发多种细胞类型的细胞死亡[6]。

ADROGUÉ 和 MADIAS 通过研究表明[7],应该每 3 小时监测血钠水平,根据患者症状的严重程度,将每小时血钠水平的变化控制在 1~3 mmol/L。而在低血容量患者中,一旦细胞外液(ECF)平衡接近正常值时,会停止对血浆抗利尿激素释放,稀释尿的快速排泄可能导致低钠血症的过度纠正。因此对于低钠血症患者来说,并不存在“绝对安全”的校正速率[8]。尤其在低钠时间较长,血钠水平显著降低的病人中,尤其要注意血钠的纠正速度。

脑桥中央髓鞘溶解症(CPM)和桥外脱髓鞘(EPM)统称为渗透性脱髓鞘综合征(ODS),是快速纠正低钠血症后,由于血浆渗透压快速改变导致的严重并发症[9] ODS 是一种少见的神经系统综合征,其病理特征是对称性非炎症性少突胶质细胞的凋亡和髓鞘丢失,而神经细胞和轴突通常不受累,也可能累及桥外组织,如基底节、丘脑内囊、小脑、新纹状体、杏仁核和中脑等部位[10]。患者临床表现与病变部位相关,病人如为脑桥中央髓鞘溶解,可出现皮质球束的受累,可表现为构音障碍和吞咽困难,随着病情的进展,或病变为桥外多发脱髓鞘时,因病变部位累及到皮质脊髓束以及基底部,患者会出现四肢瘫痪、意识障碍,甚至凝视障碍、眼球震颤等临床症状。因此,当低钠患者经过补钠治疗后,若出现行为障碍和神经功能缺陷症状时,应当考虑到发生渗透性脱髓鞘综合征这一问题。该患者血钠快速提升后,首先表现为意识不清,四肢无自主活动,无自发言语及吞咽活动,查体提示意识水平下降,双侧锥体束征,症状、体征符合广泛皮质锥体束及皮质球束受损,定位于脑干、大脑半球广泛受损,后期的颅脑 MRI 影像结果也证实了我们初期的推断。

脑桥中央髓鞘溶解症(CPM)的概念最早由 Adams 等人于 1959 描述,最初被认为与酗酒和营养不良有关[11]。在 1962 年首次提出 CPM 与低钠血症之间具有相关性,约 30%~61%之间,直到 1976 年,Tomlinson 提出该病与钠离子的快速纠正相关[4] [12]。自 1986 年以来,报告的 CPM 病例多合并慢性酒精中毒和低钠血症纠正速度过快,以及肝移植后的相关并发症[11]。随着临床病例的增加,发现该病不仅仅发生在脑桥,还可见于桥外多个部位(EPM),虽然临床表现不同,由于 CPM 和 EPM 是具有相同的病理、关联和时间病程的同一种疾病,现在临床上统称为 ODS。ODS 通常与 24 小时血钠纠正值  $> 12$  mmol/L 相关联。渗透压快速改变是导致星形胶质细胞和少突胶质细胞损失、小胶质细胞激活的主要危险因素,随后可快速发生髓磷脂降解、巨噬细胞浸润、血脑屏障(BBB)破坏,然后通过髓磷脂损伤引起脱髓鞘,导致临床出现神经系统症状[12]。ODS 的诊断包括确定患者有相关的临床特征和危险因素,然后通过影像学来验证[13]。髓鞘溶解的临床症状往往先于其影像学改变,实验证实,磁共振成像(MRI)对检测髓鞘溶解非常敏感,影像学改变往往首先出现在磁共振的弥散加权相(DWI)上,Gd 增强、FLAIR 图像改变和 T2 加权图像异常依次出现,对于影像学定位而言,DWI、T2 和 T2 FLAIR 序列对于该病的诊断价值是相等的[14] [15]。MRI 是目前诊断髓鞘溶解综合征的主要方法,临床上高度怀疑该病但 MRI 并未显示出异常的患者,应在发病后 7~14 天复查头颅 MRI,弥散加权成像上的高信号改变最早可在发病后 1 周出现。目前临床诊疗工作中,一线医生对于低钠血症患者往往比较注意避免 CPM,随着临床病例的积累,提示桥外多个部位也可发生髓鞘溶解,导致临床症状不够典型,提示我们在临床工作中不可忽视桥外髓鞘溶解的诊断。

有关该病的治疗,目前仍处于试验阶段,因为尚无循证治疗方法可用,故该病的治疗重点还是预防。有研究表明,纠正动物模型的慢性低钠血症时,使用米诺环素可以降低脑桥髓鞘溶解症发生概率[16]。此外,在对低钠血症患者进行治疗时,可以选择加压素拮抗剂-选择性 V2 受体拮抗剂:托伐普坦来促进水的排出,且不会导致电解质的丢失[17]。托伐普坦是一种新型的口咽活性、选择性的非肽拮抗剂,通过

阻止精氨酸加压素与远端肾单位的 V2 受体结合,在不改变电解质排泄总水平的情况下,增加无电解质水的排泄进而起到增加血清钠的作用[18]。托伐普坦已于 2009 年在美国和欧洲被批准用于治疗继发于 SIADH 的成人低钠血症。2012 年 4 月,英国药品和健康产品管理局(MRHA)对医务人员和患者发出警告:托伐普坦使用不当也可导致临床不良事件的发生。目前关于托伐普坦治疗小细胞肺癌患者低钠血症的数据较少,因此还没有确定最合适的初始剂量。当托伐普坦的用量 > 15 m/d 时,即存在血钠过度纠正的风险[19]。通过药效学研究表明,当托伐普坦的剂量为 3.75 毫克和 7.5 毫克剂量时均能够增加尿量和血钠水平,但是当选择将托伐普坦的用量调整为 7.5 毫克时,会增加过度纠正的风险则[20]。托伐普坦被认为能够提高高容量或正容量低钠血症患者的钠浓度,而日常实践当中通常因存在钠的快速纠正的风险,而限制托伐普坦的用量[21]。研究表明:1) 在治疗低钠血症时,选用中剂量托伐普坦的效果优于限制患者液体摄入;2) 在纠正患者低钠血症时,要谨慎的选择托伐普坦的剂量,其安全性并不如限制液体入量。3) 选择药物治疗或者液体限制在本质上并未缩短患者的住院时长[22]。

我们在此报告一例应用托伐普坦纠正低钠血症时,可能因纠正速度过快进而导致中央髓鞘溶解的病例。该患者既往没有低钠血症的病史,发病前期没有使用利尿剂,也缺乏肾上腺、甲状腺、脑下垂体或肾功能不全的证据。她的病史表明由于小细胞肺癌导致低钠血症,口服托伐普坦补钠,使用剂量为推荐剂量 15 mg/天,服用两天后随着低钠血症被快速纠正,导致患者发生渗透性脱髓鞘综合征。值得一提的是,我们的患者在治疗第一天的血钠水平增加了 44 mmol/L,超过了推荐的血钠校正率。目前,已对发生渗透性脱髓鞘综合征患者的治疗达成共识,即为了确保患者的安全,通过各种方式来纠正低钠患者血钠的同时要及时检测血钠变化,血钠水平不应增加超过 10 mmol/L/d,尽管最近的建议最大校正速率为 8 mmol/L/d [6]。借鉴托伐普坦在心衰治疗当中的经验,托伐普坦在使用时 24 小时内比较危险,所以 24 小时内要注意以下三点:1) 检测血钠变化,多次更好,将 24 小时血钠升高范围控制在 4~6 mEq/L (毫当量/升)较为安全;2) 无论患者是否有反应,24 小时内都不增加托伐普坦剂量;3.24 小时内不限液,建议患者在口渴时继续摄入液体[23]。如果患者在服用托伐普坦后出现血钠明显升高且伴意识障碍,应及时建议患者完善神经影像检查,但 MRI 表现往往迟于临床表现,最长甚至可长达 2 周,因此若初步神经影像检查为阴性结果,建议患者在 2 周内再次进行检查,以避免误诊和漏诊。通过该病例,丰富了我们对于渗透性脱髓鞘综合征的临床和影像学特征的知识。在临床实践当中,应该意识到托伐普坦会过快纠正低钠血症时会导致患者发生渗透性脱髓鞘综合征的可能性,以及对于发生渗透性脱髓鞘综合征的患者,神经影像学在早期诊断中与临床表现并不具备很好的相关性。

## 声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

## 基金项目

此课题受国家自然科学基金赞助,基金号为:82001251。

## 参考文献

- [1] Sterns, R.H. (2015) Disorders of Plasma Sodium—Causes, Consequences, and Correction. *The New England Journal of Medicine*, **372**, 55-65. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1404489>
- [2] Raspotnig, M., Vedeler, C. and Storstein, A. (2015) Paraneoplastic Neurological Syndromes in Lung Cancer Patients with or without Onconeural Antibodies. *Journal of the Neurological Sciences*, **348**, 41-45. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.10.040>
- [3] Humayun, M.A. and Cranston, I.C. (2017) In-Patient Tolvaptan Use in SIADH: Care Audit, Therapy Observation and Outcome Analysis. *BMC Endocrine Disorders*, **17**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1186/s12902-017-0214-2>

- [4] Marroncini, G., *et al.* (2021) Low Sodium and Tolvaptan Have Opposite Effects in Human Small Cell Lung Cancer Cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **537**, Article ID: 111419. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111419>
- [5] Schrier, R.W., *et al.* (2006) Tolvaptan, a Selective Oral Vasopressin V2-Receptor Antagonist, for Hyponatremia. *The New England Journal of Medicine*, **355**, 2099-2112. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065181>
- [6] Martin, R.J. (2004) Central Pontine and Extrapontine Myelinolysis: The Osmotic Demyelination Syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **75**, iii22-iii28. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.045906>
- [7] Adroge, H.J. and Madias, N.E. (2000) Hyponatremia. *The New England Journal of Medicine*, **342**, 1581-1589. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005253422107>
- [8] Georgy, V., Mullhi, D. and Jones, A.F. (2007) Central Pontine Myelinolysis Following “Optimal” Rate of Correction of Hyponatraemia with a Good Clinical Outcome. *Annals of Clinical Biochemistry*, **44**, 488-490. <https://doi.org/10.1258/000456307781646067>
- [9] Kleinschmidt-Demasters, B.K., Rojiani, A.M. and Filley, C.M. (2006) Central and Extrapontine Myelinolysis: Then ... and Now. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, **65**, 1-11. <https://doi.org/10.1097/01.jnen.0000196131.72302.68>
- [10] Chang, Y., An, D.-H., Xing, Y. and Qi, X. (2012) Central Pontine and Extrapontine Myelinolysis Associated with Acute Hepatic Dysfunction. *Neurological Sciences*, **33**, 673-676. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0838-3>
- [11] Lampl, C. and Yazdi, K. (2002) Central Pontine Myelinolysis. *European Neurology*, **47**, 3-10. <https://doi.org/10.1159/000047939>
- [12] Burcar, P.J., Norenberg, M.D. and Yarnell, P.R. (1977) Hyponatremia and Central Pontine Myelinolysis. *Neurology*, **27**, 223-226. <https://doi.org/10.1212/WNL.27.3.223>
- [13] Lambeck, J., Hieber, M., Dreßing, A. and Niesen, W.D. (2019) Central Pontine Myelinolysis and Osmotic Demyelination Syndrome. *Deutsches Ärzteblatt International*, **116**, 600-606. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0600>
- [14] Forster, A., *et al.* (2013) Value of Diffusion-Weighted Imaging in Central Pontine and Extrapontine Myelinolysis. *Neuroradiology*, **55**, 49-56. <https://doi.org/10.1007/s00234-012-1083-z>
- [15] Chua, G.C., Sitoh, Y.Y., Lim, C.C., Chua, H.C. and Ng, P.Y. (2002) MRI Findings in Osmotic Myelinolysis. *Clinical Radiology*, **57**, 800-806. <https://doi.org/10.1053/crad.2002.0977>
- [16] Takagi, H., *et al.* (2014) Minocycline Prevents Osmotic Demyelination Associated with Aquareisis. *Kidney International*, **86**, 954-964. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.119>
- [17] Berl, T., *et al.* (2010) Oral Tolvaptan Is Safe and Effective in Chronic Hyponatremia. *Journal of the American Society of Nephrology*, **21**, 705-712. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009080857>
- [18] Doggrell, S.A. (2004) Tolvaptan (Otsuka). *Current Opinion in Investigational Drugs*, **5**, 977-983.
- [19] Ren, P. and Yang, Q. (2021) The Role of Tolvaptan in Managing Hyponatremia in Small Cell Lung Cancer Patients with SIADH: A Retrospective Study of 23 Cases. *Translational Cancer Research*, **10**, 1229-1237. <https://doi.org/10.21037/tcr-20-2123>
- [20] Shoaf, S.E., Bricmont, P. and Dandurand, A. (2017) Low-Dose Tolvaptan PK/PD: Comparison of Patients with Hyponatremia Due to Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion to Healthy Adults. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **73**, 1399-1408. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2302-7>
- [21] Kim, Y., Lee, N., Lee, K.E. and Gwak, H.S. (2020) Risk Factors for Sodium Overcorrection in Non-Hypovolemic Hyponatremia Patients Treated with Tolvaptan. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **76**, 723-729. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02848-6>
- [22] Kleindienst, A., *et al.* (2020) Tolvaptan versus Fluid Restriction in the Treatment of Hyponatremia Resulting from SIADH Following Pituitary Surgery. *Journal of the Endocrine Society*, **4**, bvaa068. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa068>
- [23] Zmily, H.D., Daifallah, S. and Ghali, J.K. (2011) Tolvaptan, Hyponatremia, and Heart Failure. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, **4**, 57-71. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S7032>