

Review Article

Role of tolvaptan to treat acute heart failure

Ratthaphon Chitthai, Bancha Satirapoj

*Division of Nephrology, Department of Medicine,**Phramongkutklao Hospital*

Abstract

Acute decompensated heart failure is a common condition that increases morbidity and cardiovascular mortality. Most patients often suffer from dyspnea. The main treatments are to treat precipitating causes of acute heart failure and to use diuretics to eliminate water and salt from the body. After a high dose of diuretic treatment for several patients, the signs and symptoms of acute heart failure cannot be improved and some side effects from hypokalemia, metabolic alkalosis, and worsening renal function develop. For those reasons, a new oral vasopressin receptor antagonist (VRA), i.e., tolvaptan, has been developed. It decreases the function of the aquaporin 2 channel at the distal collecting duct, inhibits reabsorption of water, and produces a clear aquaretic effect. Tolvaptan has been approved by the United States Food and Drug Administration to treat hypervolemic hyponatremia from heart failure and euvolemic hyponatremia from the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone. Furthermore, several clinical studies show that tolvaptan improves congestive symptoms, promotes weight loss, increases urine output in patients with heart failure without affecting other electrolytes and maintains renal function.

Keywords: tolvaptan, heart failure, hypervolemia

Review Article

ยาขับปัสสาวะ tolvaptan ในการรักษาโรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน

รัฐพล จิตร์ไทย, บัญชา สติระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในปัจจุบัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการหอบเหนื่อย ซึ่งเพิ่มอัตราการเจ็บป่วยและอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด การรักษาหลักคือ การรักษาสาเหตุของภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันและการใช้ยาขับปัสสาวะเพื่อขับน้ำและเกลือส่วนเกินออกจากร่างกาย ผู้ป่วยหลายรายหลังได้ยาขับปัสสาวะขนาดสูงพบว่าอาการหอบเหนื่อยไม่ดีขึ้น และเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา คือ ระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ภาวะเลือดเป็นด่าง และการทำงานของไตลดลง ด้วยเหตุนี้จึงมีการคิดค้นยาตัวใหม่คือ ยาขับปัสสาวะ tolvaptan เป็นยาขับปัสสาวะชนิดรับประทานกลุ่ม vasopressin receptor antagonists (VRAs) ที่ออกฤทธิ์ต้าน V_2 receptor อย่างจำเพาะเจาะจง ทำให้ aquaporin 2 channel บริเวณท่อไตส่วนปลายทำงานลดลง ส่งผลให้ลดการดูดกลับน้ำและเพิ่มการขับน้ำออกทางปัสสาวะ องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาอนุมัติให้ใช้ยา tolvaptan รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในกลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน และ syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) นอกจากนี้จากหลายการศึกษาในปัจจุบันพบว่า ยา tolvaptan ลดอาการหอบเหนื่อย ลดน้ำหนัก เพิ่มปริมาณปัสสาวะในกลุ่มผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน โดยไม่มีผลต่อความผิดปกติทางเกลือแร่ และสามารถทำให้การทำงานของไตคงที่ได้

คำสำคัญ: tolvaptan, ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน, ภาวะน้ำเกิน

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. บัญชา สติระพจน์ แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า 315 ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400 Email: satirapoj@yahoo.com

บทนำ

โรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน (acute heart failure; AHF) เป็นโรคที่พบบ่อยและเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย และผู้ป่วยส่วนใหญ่นอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำ ทำให้ค่าใช้จ่ายและระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลนานขึ้น จากข้อมูลการศึกษา THAI-ADHERE Registry พบว่า อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยป่วยร้อยละ 5.5 และระยะเวลาก่อนโรงพยาบาลเฉลี่ยประมาณ 7.5 วัน โดยทั่วไปอัตราการเสียชีวิตของภาวะหัวใจล้มเหลวพบร้อยละ 10 ต่อปี และร้อยละ 50 ของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเสียชีวิตภายใน 5 ปีหลังได้รับการวินิจฉัย สาเหตุสำคัญของการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน คือ ภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบตันร้อยละ 44.7 ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติร้อยละ 18.7 ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติร้อยละ 13.9 และภาวะโรคหัวใจจากความดันโลหิตสูงร้อยละ 12.2¹ ดังนั้นการค้นหาลำดับการรักษา ร่วมกับการแก้ไขและหรือการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันจึงมีความสำคัญในปัจจุบัน

การเปลี่ยนแปลงของร่างกายเมื่อเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน

หัวใจและไตเป็นอวัยวะที่ทำงานร่วมกันเพื่อควบคุมสมดุลของน้ำและรักษาระบบไหลเวียนของเลือดให้เป็นปกติผ่านหลายกลไก ซึ่งในคนปกติอัตราการกรองของไตจะสามารถรักษาให้อยู่ในระดับปกติได้ถึงแม้จะมีการเปลี่ยนแปลงของน้ำและเกลือหรือระดับความดันเลือดก็ตาม หากมีภาวะเกลือหรือน้ำเกินกว่าปกติ จะทำให้ความดันเลือดเพิ่มขึ้น มีการสร้าง natriuretic peptides เพื่อเพิ่มการขับเกลือโซเดียมทางปัสสาวะ และเพิ่มอัตราการกรองของไต² ในขณะเดียวกันก็จะมีกำบังยับยั้งระบบ renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) เพื่อให้หลอดเลือดขยายตัว และยังเพิ่มการขับเกลือโซเดียมออกทางปัสสาวะผ่านการยับยั้งการสร้าง angiotensin II และฮอร์โมน aldosterone ส่งผลให้ความดันเลือดลดลงกลับสู่ภาวะปกติ และในทางตรงกันข้าม หากร่างกายมีภาวะขาดน้ำและเกลือ ก็จะมีการกระตุ้นระบบ RAAS

เพิ่มการสร้าง angiotensin II ส่งผลให้หลอดเลือดขาออกจากหน่วยไตหดตัวเพิ่มขึ้น (renal efferent vasoconstriction) ทำให้อัตราการกรองของไตเพิ่มขึ้น ถึงแม้ความดันเลือดจะลดต่ำลง นอกจากนี้การกระตุ้น RAAS ยังเพิ่มการดูดกลับเกล็ดโซเดียมและน้ำ มีผลเพิ่มความดันเลือด และรักษาความดันเลือดให้กลับมาคงที่³ การควบคุมความดันเลือด สมดุลของน้ำและเกลือนอกจากผ่าน RAAS แล้ว ยังกระตุ้นผ่านฮอร์โมน arginine vasopressin (AVP)

ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันจะมีการบีบตัวของหัวใจลดลง ทำให้ปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจลดลง เลือดไปเลี้ยงไตลดลง เกิดการกระตุ้นการสร้าง angiotensin II เพิ่มขึ้น ทำให้เกิดหลอดเลือดไตหดตัวเพื่อคงอัตราการกรองของไตให้คงที่ และเพิ่มการดูดกลับเกล็ดโซเดียมที่ท่อไตส่วนต้น นอกจากนี้ยังกระตุ้นให้เกิดการหลั่งฮอร์โมน aldosterone เพิ่มขึ้น ซึ่งจะมีผลเพิ่มการดูดกลับเกล็ดโซเดียมที่ท่อไตส่วนปลาย สุดท้ายทำให้ร่างกายยังมีเกลือและน้ำคั่งเพิ่มขึ้น⁴

ในขณะที่เดียวกันภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันจะกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก เพื่อเพิ่มการหดตัวของหลอดเลือด มีการกระตุ้น baroreceptors และ RAAS ทำให้มีการหลั่งฮอร์โมน AVP ผ่าน non-osmotic pathway ซึ่ง AVP จะไปกระตุ้น V1 receptor และ V2 receptor ซึ่ง V1 receptor จะอยู่บริเวณกล้ามเนื้อหัวใจและกล้ามเนื้อเรียบ ผลของการกระตุ้น V1 receptor จะทำให้กล้ามเนื้อหัวใจบีบตัวมากขึ้น และทำให้เกิดหลอดเลือดหดตัว และผลของการกระตุ้น V2 receptor ที่บริเวณท่อไตส่วนปลาย (collecting ducts) ส่งผลให้ aquaporin channel ทำงานมากขึ้น มีการดูดน้ำกลับที่บริเวณ collecting ducts เพิ่มขึ้น ทำให้เกิดภาวะน้ำคั่งในร่างกาย และอาการจากภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันแย่ลง⁵

ภาวะดื้อต่อยาขับปัสสาวะ

การรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันให้อยู่ในภาวะสมดุลของน้ำและเกลือเป็นเป้าหมายหลักของการรักษา โดยส่วนใหญ่เลือกใช้ยาขับปัสสาวะ เพื่อลดภาวะน้ำและเกลือคั่งในร่างกาย⁶ ยาขับปัสสาวะที่นิยมใช้ในการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน คือ ยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretics ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับเกล็ดโซเดียม โพแทสเซียม และคลอไรด์ที่ sodium-potassium-chloride cotransporter 2 (NKCC2) บริเวณ thick ascending limb ของ loop of Henle ทำให้มีการขับน้ำและเกลือออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น

อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งเกิดภาวะดื้อต่อยาขับปัสสาวะ (diuretic resistance) หรือกล่าวได้ว่าผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะลดลงทำให้มีการขับเกลือออกมาได้อย่างจำกัด⁷

เพราะฉะนั้นการประเมินภาวะดื้อต่อยาขับปัสสาวะจึงเป็นสิ่งจำเป็น โดยการวัดปริมาณปัสสาวะและน้ำหนักตัวทำได้ง่ายและสะดวก⁸ แต่ในปัจจุบันพบว่าการตรวจปริมาณโซเดียมในปัสสาวะหลังได้รับยาขับปัสสาวะเป็นเวลา 1-2 ชั่วโมง สามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ถึงการตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะได้เป็นอย่างดี⁹

กลไกการดื้อต่อยาขับปัสสาวะเกิดจากหลายสาเหตุร่วมกัน เช่น การกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก การกระตุ้นระบบ RAAS ภาวะโรคไตเรื้อรังเดิม หรือการบีบตัวของหัวใจลดลงทำให้เลือดไปเลี้ยงไตไม่เพียงพอ¹⁰ โดยสามารถอธิบายกลไกการดื้อต่อยาขับปัสสาวะ ได้จาก

1. หลักการทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics, PK)

1.1 การดูดซึมยาขับปัสสาวะลดลงจากระบบทางเดินอาหาร เนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่มีภาวะน้ำและเกลือเกินจะเกิดผนังลำไส้บวม หรือการไหลเวียนของเลือดมาที่ลำไส้ลดลง ทำให้การดูดซึมยาขับปัสสาวะลดลง การแก้ไขทำได้โดยการเปลี่ยนการให้ยาขับปัสสาวะเป็นการให้ทางหลอดเลือดดำทดแทน เพื่อลดปัญหาเรื่องการดูดซึมยา

1.2 ภาวะไตเรื้อรังหรือหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน จะต้องการขนาดของยาขับปัสสาวะเพิ่มขึ้น เนื่องจากภาวะไตเรื้อรังจะตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะลดลง ในขณะที่ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันจะมีการบีบตัวของหัวใจลดลง ทำให้เลือดไปเลี้ยงไตลดลง จึงทำให้ยาไปออกฤทธิ์ที่ไตลดลง การเพิ่มขนาดของยาขับปัสสาวะอาจช่วยแก้ปัญหานี้ได้

1.3 ยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretics จะจับกับแอลบูมินในเลือด เพื่อไปออกฤทธิ์ที่ไต เพราะฉะนั้นถ้าผู้ป่วยมีภาวะแอลบูมินในเลือดต่ำจะทำให้ยาขับปัสสาวะไปออกฤทธิ์ที่ไตลดลง การแก้ไขโดยการให้ยาขับปัสสาวะคู่กับสารละลายแอลบูมิน อาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของยาได้ เช่นในภาวะตับแข็ง ภาวะไตเนฟโรติก หรือไตเรื้อรัง แต่ยังไม่มีความชัดเจนในภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน¹¹

1.4 ภาวะแอลบูมินรั่วในปัสสาวะ เนื่องจากการออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretics ต้องออกฤทธิ์ที่ท่อไต เพราะฉะนั้นหากยาขับปัสสาวะไปจับกับแอลบูมินที่รั่วในปัสสาวะจะทำให้ยาไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ที่ท่อไต

1.5 ในผู้ป่วยไตเรื้อรังหรือภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน จะมีการเพิ่มขึ้นของสาร anion เช่น กรดแล็กติก และยูเรียในเลือด ซึ่งขับออกทาง organic anion transporter (OAT) ที่ท่อไตส่วนต้น มีผลให้แย่งกันกับยาขับปัสสาวะ

กลุ่ม loop diuretics ในการขับออกทางท่อไตส่วนต้น ทำให้ยาขับปัสสาวะขับออกไปในปัสสาวะลดลง จึงไปออกฤทธิ์ที่ท่อไตได้ลดลง¹²

2. หลักการทางเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics, PD)

2.1 ระยะแรกของการใช้ยาขับปัสสาวะจะมีการขับน้ำและเกลือเพิ่มขึ้น ทำให้ร่างกายมีน้ำและเกลือน้อยลง จึงมีการกระตุ้นระบบ RAAS และระบบประสาทซิมพาเทติก เพื่อเพิ่มการดูดกลับโซเดียมและน้ำที่ท่อไตในส่วนอื่นที่ยาขับปัสสาวะไม่ได้ออกฤทธิ์ ทำให้การออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะลดลง เรียกภาวะนี้ว่า rebound phenomenon¹³

2.2 ระยะท้ายของการใช้ยาขับปัสสาวะ หลังจากเวลาผ่านไปหลายวัน หากยังมีการใช้ยาขับปัสสาวะอย่างต่อเนื่อง ร่างกายจะมีการปรับตัวเพื่อรักษาสสมดุลของน้ำและเกลือ เพื่อป้องกันไม่ให้ร่างกายขาดน้ำและเกลือน้อยเกินไป โดยการเพิ่มการทำงานของท่อไตส่วนอื่นเพิ่มขึ้น เรียกภาวะนี้ว่า braking phenomenon¹⁴ ทำให้ยาขับปัสสาวะที่ให้ออกฤทธิ์ได้ลดลง และนอกจากนี้ยังพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันอาจมีการตอบสนองต่อภาวะนี้มากกว่าปกติ ทำให้ร่างกายเกิดภาวะน้ำและเกลือน้อยเพิ่มมากขึ้นได้

เพราะฉะนั้นการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันจึงต้องมีการประเมินการตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะ และมีการปรับแผนการรักษา รวมถึงการปรับชนิดและขนาดของยาขับปัสสาวะให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อให้ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะได้เป็นอย่างดี¹⁵

ฮอร์โมน arginine vasopressin (AVP)

ฮอร์โมน AVP เป็นฮอร์โมน ที่ผลิตจากเซลล์ magnocellular neurosecretory ที่ supraoptic และ paraventricular nuclei ที่สมองไฮโปทาลามัส หลังจากนั้นจะถูกนำมาเก็บไว้ที่ต่อมใต้สมอง

ส่วนหลัง หรือเรียกว่า posterior pituitary gland ซึ่งฮอร์โมน AVP จะถูกกระตุ้นให้หลั่งจากต่อมใต้สมอง ผ่าน 2 กลไก คือ

1. ผ่านการกระตุ้นจากซีรัม osmolality (osmotic stimuli) ซึ่งซีรัม osmolality ที่สูงขึ้นจะกระตุ้น osmoreceptors ที่สมองส่วนไฮโปทาลามัส ให้มีการหลั่งฮอร์โมน AVP เพิ่มขึ้น

2. ผ่านการกระตุ้นที่ไม่ผ่านซีรัม osmolality (nonosmotic stimuli) เช่น กระตุ้นจากความดันเลือดผ่าน baroreceptors หรือจากภาวะต่าง ๆ เช่น อาการปวด และอาการคลื่นไส้อาเจียน เป็นต้น ซึ่งการกระตุ้นจากความดันเลือดส่วนใหญ่พบในภาวะที่มีการเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนของเลือด หรือความดันในระบบไหลเวียนของเลือดลดลง ซึ่งพบได้ในภาวะต่าง ๆ เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะตับแข็ง และการตั้งครรภ์ เป็นต้น¹⁶

ฮอร์โมน AVP จะออกฤทธิ์กับ vasopressin receptors ทั้งหมด 3 ชนิดคือ V1a receptor, V1b receptor และ V2 receptor ซึ่งทั้ง 3 receptors นี้ เป็น G protein-coupled receptors ทั้งหมด อยู่ในตำแหน่งและทำหน้าที่ต่าง ๆ กันดังนี้¹⁷ (ตารางที่ 1)

- V1a receptors จะอยู่บนกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจ เกล็ดเลือดและเซลล์ตับ ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด การเกาะตัวของเกล็ดเลือดและการสลายไกลโคเจน
- V1b receptors พบได้น้อยกว่า V1a receptors โดยพบอยู่ในระบบประสาทส่วนกลาง ที่บริเวณเซลล์ต่อมใต้สมองส่วนหน้า (anterior pituitary) และตับอ่อน มีหน้าที่กระตุ้นการหลั่งฮอร์โมน adrenocorticotrophic hormone (ACTH) จากต่อมใต้สมอง และกระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อน
- V2 receptors พบอยู่ในเซลล์ท่อไตส่วนปลาย (renal collecting duct) ทำหน้าที่ควบคุมสมดุลของน้ำ โดยกระตุ้นให้เกิดการเคลื่อนที่ของ aquaporin-2 (AQP2) ไปที่ผนังท่อไตฝั่งปัสสาวะ ทำให้เกิดการดูดน้ำกลับเพิ่มขึ้น

ตารางที่ 1 ชนิดของตัวรับฮอร์โมน AVP ชนิดต่าง ๆ ตำแหน่ง และผลของการออกฤทธิ์¹⁷

Subtypes of vasopressin receptors, their location, and function		
Receptor (2nd messenger)	Location	Function/effects
V ₁ a (G-protein IP ₃ , Ca ²⁺)	Vascular smooth muscle Platelet Hepatocytes Myometrium Renal Adrenal Brain	Vasoconstriction, myocardial hypertrophy Platelets aggregation Glycogenolysis, urea synthesis Uterine contraction Stimulation of prostaglandin synthesis, decrease in inner renal blood flow, glomerular mesangial contraction Stimulation of aldosterone and cortisol secretion Memory, stress adaptation, social recognition, circadian rhythmicity, temperature regulation, regulation of blood pressure and heart rate
V ₁ b (G-protein IP ₃ , Ca ²⁺)	Pancreas Brain (anterior pituitary)	Insulin release Stress adaptation ACTH release/ beta-endorphin release
V ₂ (G-protein, adenylyl cyclase, cAMP)	Basolateral membrane of renal collecting tubule Pneumocytes, type 2 Vascular endothelium Vascular smooth muscle	Free water resorption Stimulation of sodium resorption (through activation of epithelial sodium channel) Releases von Willebrand factor and factor VIII Vasodilatation

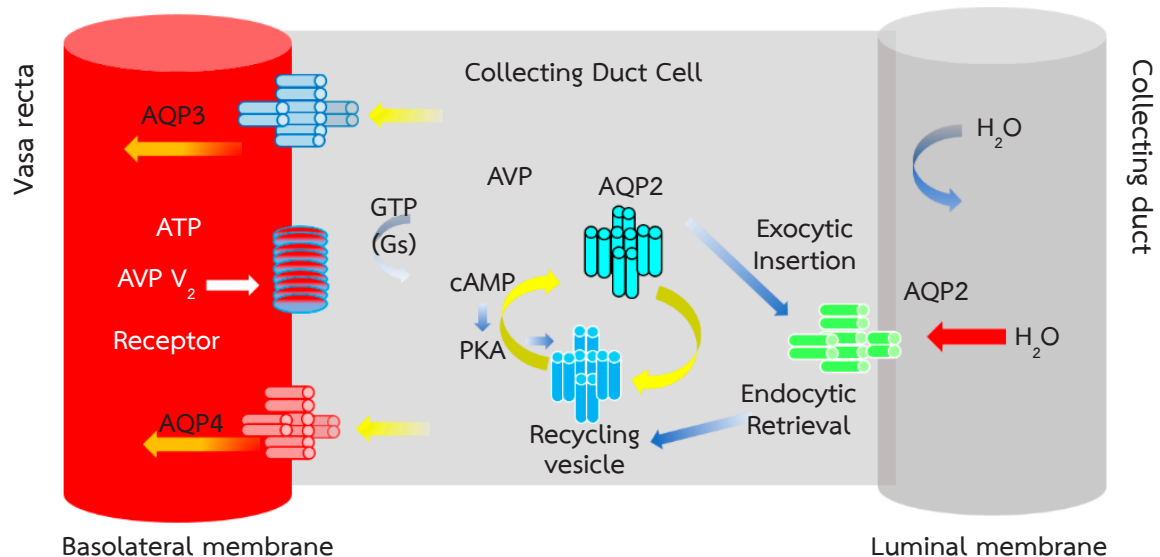
หมายเหตุ : ACTH: Adrenocorticotrophic hormone; cAMP: Cyclic adenosine monophosphate; IP₃: Inositol triphosphate; Ca²⁺: Calcium

กลไกการออกฤทธิ์ของ AVP ต่อท่อไต

ฮอร์โมน AVP ทำหน้าที่ในการรักษาสมดุลของน้ำโดยออกฤทธิ์ที่ท่อไตส่วนปลาย (distal collecting duct) โดยการกระตุ้นจับกับ vasopressin 2 receptors (V2 receptors) ที่อยู่บริเวณท่อไตฝั่งที่ติดกับเลือด (basolateral membrane) หลังจากนั้นจะไปกระตุ้นโปรตีน guanine nucleotide binding protein (GTP) ซึ่งโปรตีน GTP จะไปกระตุ้นที่การทำงานของเอนไซม์ adenylyl cyclase เพิ่มขึ้น ส่งผลให้มี cyclic-3',5'-adenosine monophosphate (cyclic AMP หรือ cAMP) สะสมในเซลล์ท่อไตเพิ่มขึ้น ซึ่ง cAMP จะไปกระตุ้นเอนไซม์ protein kinase A [1] ทำให้เกิดกระบวนการ phosphorylation ของ aquaporin-2 (AQP2)

ทำให้มีการเคลื่อนย้าย AQP2 ไปที่ท่อไตฝั่งปัสสาวะ (luminal membrane) ซึ่งเป็น channel ที่ยอมให้น้ำผ่านเข้ามาได้ จึงมีการดูดน้ำกลับจากท่อไตส่วนปลายเข้าเซลล์เพิ่มขึ้น จากนั้นน้ำจะเคลื่อนผ่านออกจากเซลล์สู่เลือดผ่านทาง AQP3 และ AQP4 ที่อยู่บริเวณท่อไตฝั่งที่ติดกับเลือด (basolateral membrane) ส่งผลให้สุดท้ายมีการดูดน้ำกลับจากปัสสาวะเข้าสู่เลือดเพิ่มขึ้นจน osmolality ในเลือดลดลง ก็จะส่งสัญญาณกลับไปให้ต่อมใต้สมอง ทำให้ลดการหลั่งฮอร์โมน AVP จึงลดการกระตุ้น V2 receptors ทำให้ AQP2 กลับเข้ามาอยู่ภายในเซลล์ท่อไต จึงลดการดูดกลับน้ำจากปัสสาวะ และเป็นการรักษาสมดุลของน้ำที่ท่อไตส่วนปลาย ดังรูปที่ 1¹⁸

Vasopressin Regulation of Water Reabsorption from Renal Tubular Cells



รูปที่ 1 แสดงการกลไกการออกฤทธิ์ของฮอร์โมน AVP ต่อ V₂ receptor ที่ collecting duct¹⁸

Vasopressin receptor antagonists (VRAs)

ในปัจจุบันมียา nonpeptide vasopressin receptor antagonists (VRAs) ชื่อยากลุ่ม vaptan ถูกค้นพบในช่วงปี ค.ศ. 1960 และนำมาคิดค้นสร้างเป็นยาสำเร็จครั้งแรกในปี ค.ศ. 1992 ที่ประเทศญี่ปุ่น¹⁹ มีฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของฮอร์โมน AVP หลังจากนั้นมีการพัฒนาคิดค้นยาโดยตลอด โดยข้อมูลของยา vaptan ชนิดต่าง ๆ แสดงในตารางที่ 2²¹ ปัจจุบันแบ่งยาชนิดนี้ออกเป็น 3 กลุ่มคือ

1. V_{1a} VRA ส่วนใหญ่นำมาใช้ร่วมกับยา angiotensin II antagonist ในการรักษาความดันเลือดสูง ช่วยให้หลอดเลือดขยายตัวมากขึ้น ลดการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ ใช้รักษาในผู้ป่วยเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ในปัจจุบัน ชื่อยา relcovaptan (SR-49059) เนื่องจากเป็นยาใหม่ มีข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันจำนวนจำกัด ไม่มีข้อมูลการใช้ระยะยาว และส่วนใหญ่เป็นข้อมูลในสัตว์ทดลอง²⁰

2. V₂ VRA เป็นยาที่นิยมใช้ในการขับปัสสาวะแบบ water diuresis หรือเรียกว่า aquaretic โดยไม่ส่งผลต่อการขับโซเดียมและโพแทสเซียมในปัสสาวะ ซึ่งแตกต่างจากยาขับปัสสาวะทั่วไป และยังพบว่าไม่มีผลต่อการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก และระบบ RAAS ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ tolvaptan, lixivaptan, satavaptan และ mozavaptan

3. V_{1a}/V₂ VRA ในปัจจุบันคือ ยา conivaptan เป็นยาฉีดทางหลอดเลือดดำที่องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาอนุมัติให้ใช้ในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำทั้ง euvolemia และ hypervolemia สาเหตุที่ยา conivaptan มีเฉพาะยาฉีดทางหลอดเลือดดำ เนื่องจากมีการพัฒนาเป็นยารับประทานแล้วพบว่ายา conivaptan มีการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 อย่างรุนแรงในตับและลำไส้เล็ก และพบว่ามีฤทธิ์อันตรกิริยาระหว่างยารุนแรง (drug interaction)

ตารางที่ 2 ชนิดของยา vaptan ในปัจจุบัน²¹

Generic name	Tolvaptan	Lixivaptan	Satavaptan	Mozavaptan	Conivaptan
Trade name	Samsca	-	Aquilda	Physuline	Vaprisol
Derivative	Benzazepine	Benzodiazepine	N-arylsulfonyl-oxindole	Benzazepine	Benzazepine
Administration	Oral	Oral	Oral/IV	Oral	IV
Dose	15-60 mg once daily	50-100 mg twice daily	5-25 mg once daily	30-60 mg twice daily	40-80 mg
Protein binding	99%	99%	88-90%	-	98.5%
Ki (nmol/L)	0.43	0.60	4.1	25.4	1.11
Selectivity index (V1a/V2)	29	100	112	10	0.15
Half life (h)	6-8	7-10	14-17	-	3.1-7.8
Metabolism	Hepatic (CYP3A4)	Hepatic (CYP3A4)	Hepatic (CYP3A4-90%) (CYP2D6-10%)	Hepatic (CYP3A4)	Hepatic (CYP3A4)
Elimination	Faeces	Faeces	Faeces	Faeces	Faeces
Development laboratory	Otsuka	Wyet-Ayerst Cardiokine	Sanofi-Aventis	Otsuka	Yamanouchi Astellas

IV=intravenous, Ki=inhibition constant

Tolvaptan

เป็นยา nonpeptide benzazepine derivative ชนิดรับประทาน มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 6-8 ชั่วโมงมีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ V_2 receptors ซึ่งยา tolvaptan มีความจำเพาะต่อ V_2 มากกว่า V_1a ถึง 29 เท่า มีผลทำให้ลดการสร้าง cAMP ภายในเซลล์ลดการทำงานของ AQP2 จึงทำให้มีการขับน้ำออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น²² ซึ่งในปัจจุบันองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาอนุมัติให้ใช้ tolvaptan ในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในกรณีที่เป็นภาวะหัวใจล้มเหลว และ syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH)

การศึกษาของยา tolvaptan ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน

ในปีค.ศ. 2007 มีการศึกษาเพื่อดูประสิทธิภาพของยา tolvaptan ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน โดย Marvin A. Konstam และ

คณะ (EVEREST Trial)²³ โดยได้ทำการศึกษาโดยให้ยา tolvaptan 30 มก. วันละ 1 ครั้งเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันร่วมกับการรักษาตามมาตรฐานเดิมที่นอนโรงพยาบาลภายใน 48 ชั่วโมง จำนวน 4,133 ราย เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 60 วัน ในช่วงปี ค.ศ. 2003-2006 โดยวัตถุประสงค์หลักของการศึกษาเพื่อต้องการดูอัตราการเสียชีวิตหรืออัตราการนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม โดยพบว่าอัตราการเสียชีวิตหรืออัตราการนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่พบว่าอาการหอบเหนื่อยลดลง น้ำหนักตัวของผู้ป่วยลดลง อาการบวมลดลง และระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันหลังได้รับยา tolvaptan อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในปีเดียวกันนี้ มีการศึกษาของ James E. Udelson และคณะ²⁴ เป็นการศึกษาแบบทดลองสุ่ม เพื่อดูผลของการให้ยา tolvaptan 30 มก. วันละครั้ง ระยะยาวเป็นเวลา 1 ปี จุดประสงค์ต้องการดู

การเปลี่ยนแปลงปริมาตรของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular volume) โดยการวัดด้วยสารทึบรังสี ทำในกลุ่มผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายน้อยกว่าร้อยละ 30 (left ventricular ejection fraction) พบว่าหลังการใช้ยา tolvaptan เป็นเวลา 1 ปี มีการลดลงของปริมาตรของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้าย แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่แนวโน้มการให้ tolvaptan จะลดอัตราการเสียชีวิตและการมาอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้ แต่ก็ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ส่วนผลข้างเคียงจากการใช้ยาพบว่ากลุ่มที่ได้ยา tolvaptan มีอาการปัสสาวะบ่อย หิวน้ำ และปากแห้งมากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในปี ค.ศ. 2016 Kentaro Jujo และคณะ²⁵ ได้ทำการศึกษาในประเทศญี่ปุ่น ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว จำนวน 60 ราย ที่นอนโรงพยาบาล แบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม เป็นกลุ่มที่ได้รับประทานยา tolvaptan 7.5 มก. วันละครั้ง เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา furosemide 40 มก. ทางหลอดเลือดดำวันละครั้ง เป็นระยะเวลา 5 วัน พบว่า ปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้นและน้ำหนักตัวลดลงไม่มีความแตกต่างกันของทั้งสองกลุ่ม แต่พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มีค่าการทำงานของไตที่ดีกว่า และมีระดับ plasma renin activity น้อยกว่า ซึ่งบ่งชี้ถึงการลดการกระตุ้นระบบ RAAS ได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยา furosemide อย่างมีนัยสำคัญ

ต่อมาในปี ค.ศ. 2017 Marvin A. Konstam และ คณะ²⁶ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน จำนวน 250 ราย ที่มีอาการหอบเหนื่อยและนอนโรงพยาบาลภายใน 36 ชั่วโมง และอย่างใดอย่างหนึ่งคือ มีค่าการทำงานของไตน้อยกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร หรือมีระดับโซเดียมในเลือดต่ำ หรือมีภาวะคั่งของน้ำโดยให้ยา tolvaptan 30 มก. วันละ 1 ครั้ง เปรียบเทียบกับยาหลอก วัดจุดประสงค์หลักของการศึกษาต้องการดูอาการหอบเหนื่อยที่ 8 และ 16 ชั่วโมง หลังได้รับยา tolvaptan ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่ม แต่พบว่าน้ำหนักตัวของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan ลดลงในวันที่ 1 และพบว่าอาการหอบเหนื่อยลดลงในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan ที่วันที่ 3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

G. Michael Felker และคณะ²⁷ (TACTICS-HF) ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่นอนโรงพยาบาลภายใน 24 ชั่วโมง จำนวน 257 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan 30 มก. เปรียบเทียบกับยาหลอกที่ 0, 24 และ 48 ชั่วโมง โดยทั้งสองกลุ่มจะได้รับยา furosemide ขนาดเท่ากัน วัดจุดประสงค์หลักต้องการเปรียบเทียบดูอาการหอบเหนื่อยที่เปลี่ยนแปลงที่ 24 ชั่วโมง พบว่า อาการหอบเหนื่อยของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มีน้ำหนักตัวลดลง ปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้น ระดับโซเดียมในเลือด

เพิ่มขึ้นและมีค่าการทำงานของไตลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Chubin Wang และคณะ²⁸ ได้ทำการรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาแบบทดลองสุ่มทั้งหมด 6 การศึกษา จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 746 ราย เพื่อต้องการดูประสิทธิภาพของยา tolvaptan ในการรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่นอนโรงพยาบาล เปรียบเทียบกับการรักษาทั่วไปหรือยาหลอก การวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tolvaptan มีน้ำหนักตัวลดลงหลังได้รับยา 2 วัน (WMD 1.35; 95% CI 0.75-1.96) มีระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นที่ 2 วัน (WMD 2.33; 95% CI 1.08-3.57) และที่ 5 วัน (WMD 1.57; 95% CI 0.04-3.09) และมีอาการหอบเหนื่อยที่ลดลง (RR 0.82; 95% CI 0.71-0.95) อย่างไรก็ตามอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (RR 0.98; 95% CI 0.68-1.43) รวมถึงระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยเช่นกัน (WMD 0.14; 95% -2.09-2.38)

ในประเทศญี่ปุ่น มีการศึกษาของ Takayuki Inomata และคณะ ได้ทำการศึกษาชื่อ K-STAR Study²⁹ เป็นการศึกษาแบบทดลองสุ่ม มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 81 ราย เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวที่ได้รับประทานยาขับปัสสาวะ furosemide อยู่เดิมมากกว่าหรือเท่ากับ 40 มก.ต่อวัน ร่วมกับมีภาวะไตเรื้อรังที่มีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 45 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร แบ่งออกเป็นสองกลุ่ม โดยทั้งสองกลุ่มจะได้รับประทานยาขับปัสสาวะ furosemide เดิมที่เคยได้อยู่ กลุ่มหนึ่งได้รับประทานยา tolvaptan ในขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 15 มก.ต่อวัน ในขณะที่อีกกลุ่มจะได้รับประทานยาขับปัสสาวะ furosemide เพิ่มอีกในขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 40 มก.ต่อวัน จุดประสงค์หลักต้องการดูการเปลี่ยนแปลงปริมาณของปัสสาวะที่ 7 วัน พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มีปัสสาวะเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการเพิ่มยา furosemide อย่างมีนัยสำคัญ แต่การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักหรืออาการหอบเหนื่อยไม่ต่างกันทั้งสองกลุ่ม และพบว่าการทำงานของไตลดลงในกลุ่มที่ได้รับยาขับปัสสาวะ furosemide เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุปการศึกษาของยา tolvaptan (ตารางที่ 3)

คำแนะนำการใช้ยา tolvaptan ในเวชปฏิบัติ

1. การใช้ยา tolvaptan ให้เริ่มจากขนาดต่ำ 15 มก.ต่อวัน ปรับขนาดยาครั้งละ 15 มก.ต่อวัน ทุก 24 ชั่วโมง โดยขนาดสูงสุดอยู่ที่ 60 มก.ต่อวัน โดยขึ้นอยู่กักระดับโซเดียมในเลือด
2. แนะนำให้รับประทานยาช่วงเช้า เพื่อหลีกเลี่ยงการปัสสาวะบ่อยกลางคืน
3. แนะนำให้เริ่มยาขณะนอนอยู่ในโรงพยาบาล เพื่อตรวจติดตามระดับโซเดียมในเลือด ควรตรวจติดตามระดับโซเดียมในเลือดทุก 6-8 ชั่วโมง ในช่วง 24-48 ชั่วโมงหลังเริ่มการใช้ยา

4. แนะนำให้ดื่มน้ำเท่าที่ผู้ป่วยต้องการในช่วง 24-48 ชั่วโมงแรก เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะขาดน้ำและระดับโซเดียมในเลือดสูง

ข้อควรระวังในการใช้ยา tolvaptan

1. ผู้ป่วยระดับโซเดียมในเลือด โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่สามารถดื่มน้ำด้วยตนเองหรือมีความผิดปกติของการกระตุ้นการกระหายน้ำ

2. หลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกับยาที่อยู่ในกลุ่ม CYP3A inhibitors และ CYP3A inducers

3. หลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกับสารละลาย 3%NaCl

4. หลีกเลี่ยงการใช้ยา tolvaptan ในผู้ป่วยโรคตับ เนื่องจากมีรายงานการเกิดตับอักเสบจากการใช้ยา จึงแนะนำให้ไม่ควรใช้ยาติดต่อกันนานเกิน 30 วัน และหากมีภาวะตับอักเสบเกิดขึ้นให้หยุดยาทันที

โดยสรุป ยา tolvaptan เป็นยาในกลุ่ม vasopressin receptor antagonists ที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อตัวรับ V_2 receptors มีผลลดการทำงานของ AQP2 ทำให้การดูดน้ำกลับที่ท่อไตส่วนปลายลดลง และเพิ่มการขับน้ำ จึงทำให้ยา tolvaptan ถูกนำมาใช้ในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในกลุ่มผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน และ SIADH โดยแนะนำขนาดเริ่มต้น รับประทานวันละ 7.5-15 มก.ต่อวัน นอกจากนี้ยังพบว่ายา tolvaptan ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันช่วยลดอาการหอบเหนื่อยเพิ่มปริมาณปัสสาวะโดยที่ไม่มีผลต่อความผิดปกติทางเกลือแร่ในเลือด และไม่มีผลต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

ตารางที่ 3 การศึกษาผลของการใช้ tolvaptan ในการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว

Study	Design/ No. of patients	Intervention of tolvaptan / duration	Study subject	Follow up	Primary endpoint	Secondary endpoint
Marvin A Konstam et al. 2003-2006[23]	RCT (EVEREST study)/ Tolvaptan (n = 2072) Placebo (n = 2061)	Tolvaptan 30 mg/ day vs placebo/ minimum 60 days	Hospitalized with heart failure	9.9 months	- Mortality : tolvaptan 25.9% vs placebo 26.3% (HR, 0.98; 95% CI, 0.87-1.11; P = 0.68) - Composite of cardiovascular death or hospitalization for HF : tolvaptan 42% vs placebo 40.2% (HR, 1.04, 95%CI,0.95-1.14;p=0.55)	Significantly improved day 1 dyspnea, day 1 body weight, and day 7 edema
James E. Udelson et al. 2007[24]	RCT Tolvaptan (n = 120) Placebo (n = 120)	Tolvaptan 30 mg/ day vs placebo/ 1 year	HF NYHA class II, III, EF < 30%	1 year	LV volume : tolvaptan (decrease of -1.8 ± 10.7 ml/m²) vs placebo (0.0 ± 10.0 ml/m²)(p=0.21)	
Kentaro Jujo et al. 2013-2014[25]	RCT Tolvaptan (n=30) Furosemide (n=30)	Tolvaptan 7.5 mg/ day vs furosemide 40 mg/day iv/ 5 days	Hospitalized with heart failure	5 days	- No significant difference in 5 day urine volume - Brain natriuretic peptide and body weight improvements were similar between groups	- Serum creatinine level did not increase, - Incidence of worsening renal function was significantly lower in the tolvaptan group
Marvin A. Konstam et al. 2012-2016[26]	RCT Tolvaptan (n=122) Placebo (n=128)	Tolvaptan 30 mg/ day vs placebo/ 7 days	Hospitalized with heart failure	30 days	- no difference day 1 dyspnea reduction - significantly greater weight reduction with tolvaptan (-2.4 ± 2.1 kg vs. -0.9 ± 1.8 kg; p < 0.001)	At day 3, dyspnea reduction was greater with tolvaptan (p = 0.01)

ตารางที่ 3 การศึกษาผลของการใช้ยา tolvaptan ในการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว (ต่อ)

Study	Design/ No. of patients	Intervention of tolvaptan / duration	Study subject	Follow up	Primary endpoint	Secondary endpoint
G. Michael Felker et al. 2017[27]	RCT (TACTICS-HF) Tolvaptan (n=128) Placebo (n=129)	Tolvaptan 30 mg/ day vs placebo/ 3 days	Hospitalized with heart failure	30 days	Dyspnea scale was similar between groups • At 8 h (25% tolvaptan vs. 28% placebo; p = 0.59) • At 24 h (50% tolvaptan vs. 47% placebo; p = 0.80).	Tolvaptan : greater weight loss and net fluid loss and more likely worsening renal function
Chubin Wang et al. 2012-2016[28]	Systematic review and meta-analysis (6 RCT) / N = 746	Tolvaptan vs placebo / -	Hospitalized with heart failure	-	Tolvaptan : • Reduced body weight in 2 days (WMD 1.35; 95% CI 0.75 -1.96) • Elevated sodium level in 2 days (WMD 2.33; 95% CI 1.08 - 3.57) and 5 days (WMD 1.57; 95% CI 0.04 - 3.09) • Ameliorated symptoms of dyspnea (RR 0.82; 95% CI 0.71–0.95)	Tolvaptan did not improve • Long-term (RR 1.04; 95% CI 0.66–1.62) or short-term all- cause mortality (RR 0.89; 95% CI 0.45–1.76), • Worsening heart failure, (RR 0.75; 95% CI 0.50–1.12) • Worsening renal function, (RR 0.97; 95% CI 0.75–1.27) • Length of hospital stay in patients (WMD 0.14; 95% CI -0.29 to 2.38)
Takayuki Inomata et al. 2012-2014 [29]	RCT (K-STAR Study) Tolvaptan (n = 40) Furosemide (n = 41)	Tolvaptan ≤ 15 mg/ day vs Add on oral furosemide ≤ 40mg/ day (Both group on furosemide ≥ 40 mg/ day) / 7 days	Hospitalized with heart failure	7 days	Changes in urine volume during 7 days • Tolvaptan (459±514) vs increase dose furosemide (79±341)(p=0.003) • Urine output per day was signifi- cantly increased from day 1 to day 7 in the tolvaptan group	• No significant decrease in body weight or improved signs and symptoms of congestion between the 2 groups. • Increase in serum creatinine on day 7 (tolvaptan 0.06±0.32 vs furosemide 0.2±0.27, p=0.038) significantly smaller in the tolvaptan group

เอกสารอ้างอิง

1. Ariyachaipanich A, Krittayaphong R, Kunjara Na Ayudhya R, Yingchoncharoen T, Buakhamsri A, Suvachittanont N. Heart Failure Council of Thailand (HFCT) 2019 Heart Failure Guideline: Introduction and Diagnosis. *J Med Assoc Thai* 2019;102:231-9.
2. Cadnapaphornchai MA, Gurevich AK, Weinberger HD, Schrier RW. Pathophysiology of sodium and water retention in heart failure. *Cardiology*, 2001. 96(3-4): 122-31.
3. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*, 1999. 341(8): 577-85.
4. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 345(23):1689-97.
5. Vinod P, Krishnappa V, Chauvin AM, Khare A, Raina R. Cardiorenal Syndrome: Role of Arginine Vasopressin and Vaptans in Heart Failure. *Cardiol Res*. 2017; 8(3):87-95.
6. ter Maaten JM, Valente MA, Damman K, Hillege HL, Navis G, Voors AA. Diuretic response in acute heart failure-pathophysiology, evaluation, and therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2015; 12(3):184-92.
7. Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology*. 2001;96(3-4):132-43.
8. Testani JM, Brisco MA, Kociol RD, Jacoby D, Bellumkonda L, Parikh CR, et al. Substantial Discrepancy Between Fluid and Weight Loss During Acute Decompensated Heart Failure Treatment. *Am J Med*. 2015; 128(7): 776-83.e4.
9. Testani JM, Hanberg JS, Cheng S, Rao V, Onyebeke C, Laur O, et al. Rapid and Highly Accurate Prediction of Poor Loop Diuretic Natriuretic Response in Patients With Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2016; 9(1): e002370.
10. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J*. 2015; 36(23):1437-44.
11. Phakdeekitcharoen B, Boonyawat K. The added-up albumin enhances the diuretic effect of furosemide in patients with hypoalbuminemic chronic kidney disease: a randomized controlled study. *BMC Nephrol*. 2012; 13:92.
12. Sweet DH, Bush KT, Nigam SK. The organic anion transporter family: from physiology to ontogeny and the clinic. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001; 281(2):F197-205.
13. Wilcox CS, Mitch WE, Kelly RA, Skorecki K, Meyer TW, Friedman PA, et al. Response of the kidney to furosemide. I. Effects of salt intake and renal compensation. *J Lab Clin Med*. 1983; 102(3):450-8.
14. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med*. 1998; 339(6):387-95.
15. Grodin JL, Stevens SR, de Las Fuentes L, Kiernan M, Birati EY, Gupta D, et al. Intensification of Medication Therapy for Cardiorenal Syndrome in Acute Decompensated Heart Failure. *J Card Fail*. 2016; 22(1):26-32.
16. Schrier RW, Fassett RG, Ohara M, Martin PY. Vasopressin release, water channels, and vasopressin antagonism in cardiac failure, cirrhosis, and pregnancy. *Proc Assoc Am Physicians*. 1998; 110(5):407-11.
17. Aditya S, Rattan A. Vaptans: A new option in the management of hyponatremia. *Int J Appl Basic Med Res*. 2012; 2(2):77-83.
18. Mayinger B, Hensen J. Nonpeptide vasopressin antagonists: a new group of hormone blockers entering the scene. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107(3):157-65.
19. Yamamura Y, Ogawa H, Yamashita H, Chihara T, Miyamoto H, Nakamura S, et al. Characterization of a novel aquaretic agent, OPC-31260, as an orally effective, nonpeptide vasopressin V2 receptor antagonist. *Br J Pharmacol*. 1992; 105(4):787-91.
20. Ali F, Guglin M, Vaitkevicius P, Ghali JK. Therapeutic potential of vasopressin receptor antagonists. *Drugs*. 2007;67(6):847-58
21. Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet*. 2008; 371(9624):1624-32.
22. Farmakis D, Filippatos G, Kremastinos DT, Gheorghiade M. Vasopressin and vasopressin antagonists in heart failure and hyponatremia. *Curr Heart Fail Rep*. 2008; 5(2):91-6.

23. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007; 297(12):1319-31.
24. Udelson JE, McGrew FA, 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 Am Coll Cardiol*. 2007; 49(22):2151-9.
25. Jujo K, Saito K, Ishida I, Furuki Y, Kim A, Suzuki Y, et al. Randomized pilot trial comparing tolvaptan with furosemide on renal and neurohumoral effects in acute heart failure. *ESC Heart Fail*. 2016; 3(3):177-88.
26. Konstam MA, Kiernan M, Chandler A, Dhingra R, Mody FV, Eisen H, et al. Short-Term Effects of Tolvaptan in Patients With Acute Heart Failure and Volume Overload. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(11):1409-19.
27. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, Adams KF, Egnaczyk GF, Fiuzat M, et al. Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(11):1399-406.
28. Wang C, Xiong B, Cai L. Effects of Tolvaptan in patients with acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017; 17(1):164.
29. Inomata T, Ikeda Y, Kida K, Shibagaki Y, Sato N, Kumagai Y, et al. Effects of Additive Tolvaptan vs. Increased Furosemide on Heart Failure With Diuretic Resistance and Renal Impairment-Results From the K-STAR Study. *Circ J*. 2017; 82(1):159-67.