

Efficacy and safety of tolvaptan among patients with hyponatremia from SIADH

Orakan Lanwong, Kumtorn Lelamali

Renal Unit, Department of Internal Medicine, Rajavithi Hospital

Abstract

Hyponatremia is the most common electrolyte disorder in general practice and is associated with increased hospital mortality and prolonged length of stay. The most frequent cause of hyponatremia is the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH), accounting for 35 to 46% of all cases of hyponatremia. Currently, V2 receptor antagonists, especially tolvaptan, have been increasingly used to manage patients with SIADH. Evidence has shown efficacy and safety profiles. In 2009, tolvaptan was approved by the US Food and Drug Administration to treat euvolemic and hypervolemic hyponatremia and was approved by the European Medicines Agency treatment of hyponatremia from SIADH. therefore, tolvaptan has been commonly and widely used for to treat SIADH. The results from 11 studies have shown efficacy and safety profiles of tolvaptan in treating patients with SIADH. Tolvaptan has also demonstrated efficacy among patients with cancer and patients after pituitary surgery. The recommended starting dose is 15 mg daily, and may be increased to a maximum dose of 60 mg daily. Patients with SIADH and high risk of overcorrection, such as those with baseline serum sodium less than 121-125 mmol/L, blood urea nitrogen less than 10 mg/dL, low body weight or low body mass index, should be initiated with a half dose (7.5 mg daily). In terms of safety, the most common adverse events comprise dry mouth and thirst. Serious adverse events include severe vomiting, hepatitis (1 case) and arrhythmia (1 case). Overcorrection has increased, ranging from 3.2-43.8%. However, neither osmotic demyelination syndrome (ODS) nor death event from tolvaptan has been reported.

Keywords: tolvaptan, V2-receptor antagonist, hyponatremia, SIADH

Review Article

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา tolvaptan ในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH

อรกานต์ หลานวงศ์, กำธร ลีลามะลิ
งานโรคไต กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

บทคัดย่อ

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเป็นความผิดปกติของเกลือแร่ที่พบบ่อยที่สุดในเวชปฏิบัติ สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตและการนอนโรงพยาบาลที่ยาวนานขึ้น สาเหตุหลักที่ทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ได้แก่ syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) ซึ่งพบได้มากถึงร้อยละ 35-46 ของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำทั้งหมด ปัจจุบันแนวทางการรักษา SIADH ได้มีข้อมูลการรักษาด้วยยากลุ่ม V2 receptor antagonist เพิ่มมากขึ้นโดยเฉพาะยา tolvaptan ที่มีหลากหลายการศึกษานับสนับสนุนประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา โดยยา tolvaptan ได้รับการรับรองในปี ค.ศ. 2009 เพื่อใช้ในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำชนิดที่มีน้ำในร่างกายปกติ และชนิดที่มีน้ำในร่างกายเกิน โดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาและใช้สำหรับการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH โดยองค์การยาของสหภาพยุโรป จึงทำให้มีการนำยา tolvaptan มาเพื่อรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเพิ่มมากขึ้น การศึกษาเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา tolvaptan ในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH ทั้งหมด 11 ฉบับ พบว่า ยา tolvaptan มีประสิทธิภาพในการรักษา SIADH ได้ผลดี ประชากรที่ศึกษารวมถึงผู้ป่วยในกลุ่มโรคมะเร็งและผู้ป่วยหลังผ่าตัดต่อมไธมัส ขนาดของยาที่แนะนำให้เริ่มต้น 15 มก.ต่อวัน และปรับเพิ่มขนาดตามระดับโซเดียมในเลือด ขนาดสูงสุดไม่เกิน 60 มก.ต่อวัน หากกรณีพิจารณาใช้รักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการแก้ไขเร็วเกิน ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือดเริ่มต้นน้อยกว่าหรือเท่ากับ 121 ถึง 125 มิลลิโมลต่อลิตร ระดับยูเรียในเลือดต่ำกว่าหรือเท่ากับ 10 มก./ดล. หรือผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวหรือดัชนีมวลกายน้อย อาจลดขนาดยาเริ่มต้นเหลือ 7.5 มก.ต่อวัน ด้านความปลอดภัยของการใช้ยา tolvaptan พบว่า ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ ปากแห้ง คอแห้ง กระหายน้ำบ่อย รายงานผลข้างเคียงที่รุนแรงซึ่งพบจำนวนน้อย ได้แก่ อาเจียนมาก มีตับอักเสบ 1 ราย หัวใจเต้นผิดจังหวะ 1 ราย และมีรายงานพบเกิดการแก้ไขเร็วเกิน อยู่ทีร้อยละ 3.2-43.8 แต่ยังไม่มียารายงานการเกิดภาวะ osmotic demyelination syndrome หรือการเสียชีวิตจากการใช้ยา

คำสำคัญ: ยา tolvaptan, V2-receptor antagonist, ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ, SIADH

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. กำธร ลีลามะลิ หน่วยงานโรคไต กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400 Email: lelamali01@yahoo.com

บทนำ

ภาวะ syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) เป็นภาวะที่เกิดจากความผิดปกติของสมดุลเกลือแร่โซเดียมและน้ำ¹ เป็นผลจากสาเหตุหลักดังต่อไปนี้

1. การเสียความสามารถในการยับยั้งการหลั่งฮอร์โมน antidiuretic hormone (ADH) รวมทั้งเกิดจากต่อมไธมัสและนอกต่อม
2. การที่มีปัจจัยที่ทำให้ท่อไตมีการตอบสนองต่อ ADH ที่มากผิดปกติ

3. การกระตุ้น V2 receptor อย่างต่อเนื่องเป็นผลจากความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการสร้าง receptor ดังกล่าว (nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis หรือ NSIAD)²

ภาวะ SIADH ทำให้ร่างกายเสียความสามารถในการขับน้ำส่งผลให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ตรวจร่างกายจะพบมีน้ำในร่างกายปกติ และ SIADH เป็นสาเหตุหลักของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำคิดเป็นร้อยละ 35-46 ของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำทั้งหมด^{3,4} ภาวะนี้ได้รับการค้นพบเป็นครั้งแรกในผู้ป่วย 2 รายที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งปอดโดย William Schwartz และ Frederic

Bartter ในปี ค.ศ.1957 และทั้งสองท่านได้คิดค้นเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะนี้ และภายหลังได้มีการปรับเกณฑ์การวินิจฉัยเพิ่มเติมเล็กน้อย²

ฮอร์โมน ADH

ฮอร์โมน ADH หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า arginine vasopressin ถูกสร้างจากสมองส่วนไฮโปธาลามัสตำแหน่ง supraoptic and paraventricular nuclei และถูกเก็บไว้ที่ต่อมใต้สมองส่วนหลังผ่านทาง pituitary stalk หลังจากเข้าสู่กระแสเลือด ฮอร์โมน ADH จะถูกทำลายอย่างรวดเร็วที่ตับและไตโดยเอนไซม์ aminopeptidase มีค่าครึ่งชีวิตเพียง 18 นาที² ปัจจัยหลักที่กระตุ้นการหลั่งฮอร์โมน ADH คือระดับ osmolality ในเลือด เมื่อระดับ osmolality ในเลือดสูงจะไปกระตุ้น osmoreceptor cells ที่อยู่ในสมองส่วนไฮโปธาลามัสที่บริเวณตำแหน่ง subfornical organ และ organum vasculosum of the lamina terminalis จากนั้นจะกระตุ้นให้มีการหลั่งของฮอร์โมน ADH ร่วมกับกระตุ้นศูนย์ควบคุมการกระหายน้ำ ทำให้มีความรู้สึกกระหายน้ำ ในทางตรงกันข้ามถ้ามีการลดลงของระดับ osmolality ในเลือดจะไปยับยั้งการหลั่งของฮอร์โมน ADH และทำให้ไม่รู้สึกกระหายน้ำ⁵ ฮอร์โมน ADH ที่ออกสู่กระแสเลือดจะไปออกฤทธิ์ตรงตำแหน่ง luminal surface ของ cortical และ medullary collecting tubular cells ผลของฮอร์โมน ADH จะทำให้มีการสร้าง aquaporin-2 channels (AQ2) และมีการดูดน้ำกลับผ่าน AQ2 และอาศัยความแตกต่างของความเข้มข้นสาร (concentration gradient) ร่วมด้วย

ฮอร์โมน ADH จะออกฤทธิ์ผ่านทางตัวรับการออกฤทธิ์ของฮอร์โมน vasopressin (vasopressin receptors) 3 ชนิด ซึ่งเป็นตัวรับของฮอร์โมนชนิด G-protein-coupled-receptors ได้แก่ V1a, V1b (หรือ V3) และ V2 receptors

ยากลุ่ม V2 receptor antagonist (vaptans)⁶

เป็นยากลุ่มที่มีฤทธิ์ต้าน V2 receptors ทำให้เกิดการขับน้ำจากร่างกายโดยไม่มีการขับเกลือแร่โซเดียม มีการพัฒนายากลุ่ม non-peptide ADH receptor antagonists หรือเรียกอีกชื่อว่า ยากลุ่ม vaptans ยากลุ่มนี้มีทั้งชนิดที่ออกฤทธิ์ต่อ V1a และ V2 receptor antagonist เช่นยา conivaptan และกลุ่มที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อ V2 receptor antagonists ได้แก่ tolvaptan, moza-vaptan, livivaptan และ satavaptan

ยา tolvaptan

เป็นยาที่ออกฤทธิ์เป็น V2 receptor antagonist ชนิด non-peptide สร้างจากสารตั้งต้นชื่อ benzazepine ลักษณะการออกฤทธิ์ยับยั้งการจับของฮอร์โมน ADH กับ V2 receptors โดยการแย่งจับกับฮอร์โมนดังกล่าว ตัวยาี้มีความสามารถในการ

จับกับ V2 receptors ได้ดีกว่า V1a receptors ถึง 29 เท่า และจะไม่จับกับ V1b receptors หลังจากจับกับ V2 receptors แล้วจะไม่มีผลกระทบการทำงานของ receptors ดังกล่าว ยา tolvaptan ได้รับการรับรองในปี ค.ศ. 2009 โดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาสำหรับการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำชนิด euvolemia และ hypervolemia และจากองค์การยาของสหภาพยุโรป สำหรับการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากภาวะ SIADH ทำให้ปัจจุบันได้มีการนำ tolvaptan มาเพื่อรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเพิ่มมากขึ้นซึ่งเป็นผลมาจากหลายการศึกษา

การศึกษาประสิทธิภาพของยา tolvaptan ในระยะที่ 3 ชนิดการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม โดย Schrier และคณะ⁷ ชื่อ Study of Ascending Levels of Tolvaptan in Hyponatremia 1 (SALT-1) ได้ศึกษาในสหรัฐอเมริกาตั้งแต่วันที่ 11 เมษายน ค.ศ. 2003 ถึง 20 ธันวาคม ค.ศ. 2005 ในผู้ป่วยทั้งหมด 205 ราย และ Study of Ascending Levels of Tolvaptan in Hyponatremia 2 (SALT-2) ในสถาบันการแพทย์ 50 แห่งทั่วโลก ตั้งแต่วันที่ 20 พฤศจิกายน ค.ศ. 2003 ถึง 6 กรกฎาคม ค.ศ. 2005 ในผู้ป่วยทั้งหมด 243 ราย ศึกษาประสิทธิภาพของยา tolvaptan ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำทั้งแบบที่มีภาวะ euvolemia และ hypervolemia จากหลายสาเหตุ แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan ขนาด 15 มก.ต่อวัน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบว่าผลต่างของค่าเฉลี่ยพื้นที่ใต้กราฟระดับโซเดียมในเลือดในวันแรกถึงวันที่ 4 และวันแรกถึงวันที่ 30 มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่าความน่าจะเป็น (probability value หรือ P) น้อยกว่า 0.001 แสดงให้เห็นว่ายา tolvaptan มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำแบบภาวะ euvolemia หรือ hypervolemia ได้เหนือกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างชัดเจน นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมรวบรวมได้ทั้งหมด 5 ฉบับ ที่ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยากลุ่ม vaptans หรือเฉพาะยา tolvaptan ในภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ดังนี้

1. การศึกษาของ Rozen-Zvi และคณะ⁸ ได้รวบรวมการศึกษาชนิดการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ตั้งแต่ปี ค.ศ.1999 ถึง 2009 เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยากลุ่ม vaptans ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำชนิดที่มีภาวะ euvolemia และ hypervolemia ผลวิเคราะห์จากการศึกษาทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมทั้งหมด 15 ฉบับ การใช้ยากลุ่ม vaptans ช่วยทำให้ผลการรักษาตอบสนองดีกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ แม้ว่าพบอัตราการแก้ไขเร็วเกินเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยา vaptans แต่พบว่าการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดสูงไม่แตกต่างกัน ไม่มีรายงานผลข้างเคียงใดเพิ่มขึ้น รวมถึงการเกิดภาวะ osmotic demyelination syndrome (ODS)

2. การศึกษาของ Jaber และคณะ⁹ ได้รวบรวมการศึกษาในช่วงปี ค.ศ. 2003 ถึง 2009 มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม vasopressin receptor antagonists (VRAs) ในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำโดยรวบรวมการศึกษาทั้งหมด 11 ฉบับ ประกอบด้วยผู้ป่วยจำนวน 1,094 รายพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา VRAs มีระดับโซเดียมในเลือดและการขับน้ำมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลข้างเคียงที่พบเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยา VRAs ได้แก่ อัตราการแก้ไขเร็วเกิน อัตราการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดสูง การกระหายน้ำ และภาวะความดันตกในท่ายืน (postural hypotension)

3. การศึกษาของ Bhandari และคณะ¹⁰ ได้รวบรวมการศึกษาในช่วงปี ค.ศ. 2013 ถึง 2014 เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม vaptans ที่ใช้รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่ไม่ใช่กลุ่มน้ำในร่างกายนลดลง รวบรวมการศึกษาทั้งหมด 18 ฉบับ ประกอบด้วยผู้ป่วยทั้งหมด 3,408 ราย พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา vaptans มีผลทำให้ระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่อัตราการเสียชีวิต การหยุดยา และอัตราการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดสูงไม่แตกต่างกัน

4. การศึกษาของ Zhang และคณะ¹¹ ได้รวบรวมการศึกษาในช่วงปี ค.ศ. 2003 ถึง 2014 เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาในกลุ่ม vaptans รวมทั้งยา tolvaptan ในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำชนิดที่เป็นแบบ euvoemia และ hypervolemia รวบรวมการศึกษาทั้งหมด 18 ฉบับ ประกอบด้วยผู้ป่วยจำนวน 1,806 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม vaptans มีระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้น ตอบสนองต่อการรักษามากกว่าเพิ่มปริมาณปัสสาวะใน 24 ชั่วโมง และลดน้ำหนักได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลข้างเคียงที่พบ ได้แก่ ระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มเร็ว ปากแห้ง กระหายน้ำบ่อย ท้องผูก และหลอดเลือดอักเสบ ส่วนผลข้างเคียงรุนแรงที่พบไม่มีความแตกต่างกัน ได้แก่ อัตราการเสียชีวิต ปวดศีรษะ ความดันโลหิตต่ำ คลื่นไส้ ซีด ภาวะโซเดียมในเลือดสูง ทางเดินปัสสาวะอักเสบ ไตวายเฉียบพลัน ไข้ เลือดออกทางเดินอาหาร ถ่ายเหลว อาเจียน บวม และเวียนศีรษะ

5. การศึกษาของ Li และคณะ¹² ได้รวบรวมการศึกษาทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ในช่วงปี ค.ศ. 2006 ถึง 2016 วัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของยา tolvaptan ในผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ รวบรวมการศึกษา 11 ฉบับ มีผู้ป่วยทั้งหมด 5,209 ราย พบว่ายา tolvaptan มีประสิทธิภาพดีกว่ากลุ่มควบคุมโดยช่วยให้อัตราการเพิ่มระดับโซเดียมในเลือดกลับสู่ในเกณฑ์ปกติได้เร็วกว่า ปริมาณปัสสาวะออกมากกว่า และผลต่างของสารน้ำที่ออกจากร่างกาย (net fluid balance) เพิ่มมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อมูลตั้งแต่ปี ค.ศ. 2017 จนถึงปัจจุบัน ยังไม่พบการทบทวนวรรณกรรมที่ศึกษาผลของยา tolvaptan ในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH โดยเฉพาะ บทความนี้จึงมีเป้าหมายเพื่อศึกษาในเรื่องดังกล่าวเพิ่มเติม

การทบทวนวรรณกรรมเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา tolvaptan ในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH

จากการค้นหาการศึกษาในฐานข้อมูล PubMed และ Cochrane Library จนถึงปี ค.ศ. 2020 พบว่ามีทั้งหมด 11 ฉบับ (ตารางที่ 1-3) ได้เรียงลำดับตามคุณภาพการศึกษา และแบ่งการศึกษาดังกล่าวออกเป็นสองกลุ่ม ได้แก่ การศึกษาที่มีกลุ่มควบคุม และไม่มีกลุ่มควบคุมเพื่อให้ง่ายต่อการแปลผล ดังต่อไปนี้

1. การศึกษาชนิดการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม และการศึกษาไปข้างหน้า

1.1 การศึกษาที่มีกลุ่มควบคุมมี 4 ฉบับ

1.1.1 การศึกษาของ Verbalis และคณะ¹³ ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา tolvaptan ในผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือดต่ำจากภาวะ SIADH การศึกษานี้เป็นการนำข้อมูลจากการศึกษา SALT-1 และ SALT-2⁷ มาวิเคราะห์เพิ่มเติม ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย SIADH ทั้งหมด 110 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วย 52 รายได้รับการรักษาด้วยยา tolvaptan และผู้ป่วย 58 รายได้รับยาหลอก โดยกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan จะเริ่มขนาดยา 15 มก.ต่อวัน จากนั้นสามารถปรับเพิ่มขนาดเป็น 30 ถึง 60 มก.ต่อวัน ใน 4 วันแรก ข้อมูลพื้นฐานพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน ผลการศึกษาโดยวิเคราะห์ข้อมูลในด้านประสิทธิภาพของยา พบว่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยพื้นที่ใต้กราฟของโซเดียมในเลือดวันแรกถึงวันที่ 4 และวันแรกถึงวันที่ 30 มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยพื้นที่ใต้กราฟของโซเดียมในเลือดในวันแรกถึงวันที่ 4 ของกลุ่มได้รับยา tolvaptan เท่ากับ 5.28 ± 3.35 มิลลิโมลต่อลิตร และกลุ่มได้รับยาหลอกเท่ากับ 0.47 ± 2.81 มิลลิโมลต่อลิตร ($P < 0.0001$) การเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยพื้นที่ใต้กราฟของโซเดียมในเลือดวันแรกถึงวันที่ 30 ในกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan เท่ากับ 8.07 ± 4.55 มิลลิโมลต่อลิตร เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเท่ากับ 1.89 ± 4.13 มิลลิโมลต่อลิตร ($P < 0.001$) ผลการศึกษาด้านปริมาณของปัสสาวะพบว่าค่าเฉลี่ยของปริมาณปัสสาวะในกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan สูงกว่ากลุ่มได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($3,057 \pm 1,701$ เปรียบเทียบกับ $1,758 \pm 928$ มล.; $P < 0.001$) ในขณะเดียวกัน ปริมาณน้ำดื่มในกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan ก็สูงกว่า แต่กระนั้น ผลรวมทั้งหมดของสารน้ำเข้าออกร่างกายในกลุ่มได้รับยา tolvaptan ก็ยังออกมามากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษาในด้านความปลอดภัยพบว่าผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดคือ อาการกระหายน้ำและปากแห้ง ผลข้างเคียงอื่น ๆ ได้แก่ วิงเวียนศีรษะ อาเจียน ความดันโลหิตต่ำ และโพรงจมูกอักเสบ ไม่พบรายงานผลข้างเคียงชนิดรุนแรงในกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan แต่พบผู้ป่วยที่เสียชีวิตทั้งหมด 4 ราย (1 รายอยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan และ 3 รายที่อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) ซึ่งทั้งหมดไม่ได้เป็นสาเหตุการเสียชีวิตจากยาหรือจากการรักษา พบรายงานผู้ป่วยจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 5.9) ที่เกิดภาวะการแก้ไขเร็วเกินในกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan (1 รายมีระดับโซเดียมในเลือดขึ้น 13 มิลลิโมลต่อลิตร และอีก 2 รายขึ้น 14 มิลลิโมลต่อลิตร) ทั้ง 3 รายดังกล่าวมามีระดับโซเดียมในเลือดเริ่มต้นในเลือดน้อยกว่า 130 มิลลิโมลต่อลิตร แต่ไม่มีรายงานผู้ป่วยที่เกิดภาวะ ODS ระหว่างเวลาอนโรพยาบาลในกลุ่มรับยา tolvaptan น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกแต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

1.1.2 การศึกษาของ Chen และคณะ¹⁴ ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา tolvaptan ในผู้ป่วยชาวจีนที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH เป็นการศึกษาชนิดการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ทำการศึกษาตั้งแต่วันที่ 5 พฤษภาคม ค.ศ. 2008 ถึงวันที่ 7 กรกฎาคม ค.ศ. 2009 แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก กลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan จะเริ่มขนาดยา 15 มก.ต่อวัน ใน 4 วันแรก จากนั้นปรับเพิ่มเป็น 30 ถึง 60 มก.ต่อวัน ตามระดับโซเดียมในเลือด ในระหว่างการรักษาผู้ป่วยจะได้รับการดูแลภาวะโซเดียมในเลือดต่ำตามปกติ วัตถุประสงค์หลักของการศึกษาคือ เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยพื้นที่ใต้กราฟของโซเดียมในเลือดตั้งแต่วันที่ 1 ถึงวันที่ 4 และตั้งแต่วันที่ 1 ถึงวันที่ 7 ของการศึกษา ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan จำนวน 21 ราย และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 24 ราย ข้อมูลพื้นฐานทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยพื้นที่ใต้กราฟของโซเดียมในเลือดจากวันแรกถึงวันที่ 4 และจากวันแรกถึงวันที่ 7 ของการศึกษา เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก เท่ากับ 8.1 ± 3.6 มิลลิโมลต่อลิตร กับ 1.9 ± 2.9 มิลลิโมลต่อลิตร และ 8.6 ± 3.9 มิลลิโมลต่อลิตร กับ 2.5 ± 3.9 มิลลิโมลต่อลิตร ตามลำดับ โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) กลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มีจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือดกลับสู่เกณฑ์ปกติมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือดกลับสู่เกณฑ์ปกติในวันที่ 4 จำนวนร้อยละ 61.9 เปรียบเทียบกับร้อยละ 12.5 ($P = 0.005$) และจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือดกลับสู่เกณฑ์ปกติในวันที่ 7 จำนวนร้อยละ 46.7 เปรียบเทียบกับร้อยละ 0 ($P = 0.002$) ส่วนของปริมาณปัสสาวะ 24 ชั่วโมง

พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มีปริมาณปัสสาวะเฉลี่ยมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ($3,064.3 \pm 1,698.6$ มล. และ $1,429.4 \pm 570.6$ มล. ตามลำดับ) และเมื่อนำมาคิดผลต่างของปริมาณปัสสาวะแรกเริ่มเปรียบเทียบกับผลปัสสาวะวันที่ 1 ของการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มีผลต่างมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($1,041.9 \pm 1,773.5$ มล. และ -131.9 ± 639.1 มล. ตามลำดับ $P < 0.001$) เมื่อหยุดยา tolvaptan แล้วติดตามระดับโซเดียมในเลือด 1 สัปดาห์ต่อมา พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มีระดับโซเดียมในเลือด 130.1 ± 5.4 มิลลิโมลต่อลิตร เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 133.1 ± 6.0 มิลลิโมลต่อลิตร ผลข้างเคียงจากการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มีรายงานจำนวน 18 ราย (ร้อยละ 85.7) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 17 ราย (ร้อยละ 70.8) โดยคิดว่าเป็นผลที่เกิดจากยาจำนวน 12 ราย (ร้อยละ 57.1) และ 6 ราย (ร้อยละ 25) ตามลำดับ ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ ปากแห้ง รองลงมาคือ อาการกระหายน้ำบ่อย และมีรายงานผู้ป่วยเสียชีวิตจำนวน 1 ราย (ร้อยละ 4.76) ในกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan ซึ่งเป็นผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีอาการทรุดลงระหว่างการศึกษ จึงได้ถอนผู้ป่วยออกก่อนจบการศึกษา สาเหตุการเสียชีวิตเป็นจากการกระจายของมะเร็งไปที่ปอดทำให้ระบบการหายใจล้มเหลว และไม่ได้เกิดจากการให้ยารักษา

1.1.3 การศึกษาของ Gralla และคณะ¹⁵ ศึกษาผลการรักษาของยา tolvaptan ที่จำเพาะในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH เป็นการศึกษาข้อมูลจากการศึกษา SALT-1 และ SALT-2 มาวิเคราะห์ภายหลัง รวบรวมผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับการวินิจฉัยโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH ทั้งหมด 28 ราย เป็นกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan จำนวน 12 ราย (2 รายถูกถอนจากการวิจัยและ 1 รายเสียชีวิต คิดเป็นร้อยละ 8.33) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 16 ราย (4 รายเสียชีวิตระหว่างการศึกษ คิดเป็นร้อยละ 25) กลุ่มโรคมะเร็งที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ 1. มะเร็งปอด (ร้อยละ 29) 2. มะเร็งศีรษะและลำคอ (ร้อยละ 25) 3. มะเร็งเต้านม (ร้อยละ 11) 4. มะเร็งที่ไต (ร้อยละ 11) ผลการศึกษพบว่าข้อมูลพื้นฐานไม่แตกต่างกัน พบการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยพื้นที่ใต้กราฟของระดับโซเดียมในเลือดจากวันแรกถึงวันที่ 4 และวันแรกถึงวันที่ 30 ในกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มีค่ามากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (วันแรกถึงวันที่ 4 เท่ากับ 5.0 เปรียบเทียบกับ -0.3 มิลลิโมลต่อลิตร และวันแรกถึงวันที่ 30 เท่ากับ 6.9 เปรียบเทียบกับ 1.0 มิลลิโมลต่อลิตร; ค่า P น้อยกว่า 0.001) จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือดกลับสู่เกณฑ์ปกติในกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยวัดระดับโซเดียมในเลือดที่เวลา 8 ชั่วโมงแรก (ร้อยละ 33 กับร้อยละ 0, $P = 0.0261$) วันที่ 4 (ร้อยละ 50 กับร้อยละ 0, $P = 0.0017$) และวันที่ 30

(ร้อยละ 66.6 กับร้อยละ 12.5, $P=0.0037$) ผลข้างเคียงจากการศึกษานี้อยู่ในระดับน้อยถึงปานกลาง ได้แก่ อ่อนเพลีย ซีด ปวดท้อง ท้องผูก และท้องเสีย เป็นต้น มีรายงานผู้ป่วย 1 ราย ที่อาการอาเจียนรุนแรง และไม่พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะการแก้ไขเร็วเกิน

1.1.4 การศึกษาของ Kleindienst และคณะ¹⁶ ทำการศึกษาผลการรักษาของยา tolvaptan เปรียบเทียบกับการจำกัดน้ำในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมีภาวะ SIADH หลังการผ่าตัดต่อมไธสมอง เป็นการศึกษาชนิดติดตามไปข้างหน้า ในแผนกศัลยกรรมประสาทโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยในสหพันธ์สาธารณรัฐเยอรมนี โดยติดตามผลการรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดต่อมไธสมองและมีระดับโซเดียมในเลือดต่ำที่เข้าได้กับเกณฑ์วินิจฉัยภาวะ SIADH (ระดับโซเดียมในเลือดน้อยกว่า 136 มิลลิโมลต่อลิตร) แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่จำกัดน้ำน้อยกว่า 1 ลิตรต่อวัน กลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan ขนาด 7.5 มก.ต่อวัน และกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan ขนาด 3.75 มก.ต่อวัน ต้องการศึกษาประสิทธิภาพของการรักษาโดยประเมินจากระยะเวลาที่ใช้แก้ไขภาวะโซเดียมต่ำ และระยะเวลานอนโรงพยาบาล ผลการศึกษารวบรวมข้อมูลในช่วงเวลา 3 ปี พบมีผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดต่อมไธสมองจำนวน 334 ราย ในปีที่ 1 ของการศึกษา ผู้ป่วยจำนวน 40 รายที่ได้รับการรักษาด้วยการจำกัดน้ำ ในปีที่ 2 ของการศึกษา ผู้ป่วยจำนวน 48 รายได้รับยา tolvaptan ขนาด 7.5 มก.ต่อวัน และในปีที่ 3 ของการศึกษา ผู้ป่วยจำนวน 38 ราย ได้รับยา tolvaptan ขนาด 3.75 มก.ต่อวัน ข้อมูลพื้นฐานก่อนการผ่าตัดไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ระดับโซเดียมในเลือดที่ต่ำสุดในแต่ละกลุ่มไม่แตกต่างกัน (กลุ่มที่จำกัดน้ำมีค่าเฉลี่ย 128.4 ± 3.6 มิลลิโมลต่อลิตร กลุ่มที่ได้รับ tolvaptan ขนาด 7.5 มก.ต่อวัน มีค่าเฉลี่ย 127.8 ± 3.3 มิลลิโมลต่อลิตร กลุ่มที่ได้รับ tolvaptan ขนาด 3.75 มก.ต่อวัน มีค่าเฉลี่ย 127.4 ± 3.4 มิลลิโมลต่อลิตร) เก็บข้อมูลระยะเวลาที่ยังคงมีระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่า 135 มิลลิโมลต่อลิตร ใช้ค่ากลางของระยะเวลาในกลุ่มจำกัดน้ำ 4 (1-11) วัน กลุ่มได้รับยา tolvaptan ขนาด 7.5 มก.ต่อวัน ค่ากลาง 3 (1-7) วัน กลุ่มได้รับยา tolvaptan ขนาด 3.75 มก.ต่อวัน ค่ากลาง 3.5 (1-8) วัน ผลของทั้งสามกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่จำกัดน้ำ และกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan ค่า $P=0.005$ และ เปรียบเทียบในกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan ขนาด 7.5 มก.ต่อวัน และกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan ขนาด 3.75 มก.ต่อวัน ค่า $P=0.002$) ผลการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดในระยะเวลา 24 ชั่วโมงในกลุ่มจำกัดน้ำมีค่ากลาง 3.5 (1-12) มิลลิโมลต่อลิตร กลุ่มที่ได้รับ tolvaptan ขนาด 7.5 มก.ต่อวัน มีค่ากลาง 7.8 (2-14) มิลลิโมลต่อลิตร กลุ่มได้รับยา tolvaptan ขนาด 3.75 มก.ต่อวัน มีค่ากลาง 5.2 (1.5-15) มิลลิโมลต่อลิตร ซึ่งมีความแตกต่างระหว่างกลุ่มจำกัดน้ำและกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

($P<0.001$) ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลไม่แตกต่างกันในทั้ง 3 กลุ่ม มีค่ากลางในกลุ่มจำกัดน้ำเท่ากับ 12 (9-19) วัน กลุ่มได้รับ tolvaptan 7.5 มก.ต่อวัน เท่ากับ 11 (9-18) วัน กลุ่มได้รับ tolvaptan 3.75 มก.ต่อวัน เท่ากับ 11 (9-24) วัน จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่า 10 มิลลิโมลต่อลิตร ในเวลา 24 ชั่วโมงของกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan ขนาด 7.5 มก.ต่อวัน พบมากที่สุด จำนวน 21 ราย (ร้อยละ 43.75) กลุ่มได้รับ tolvaptan ขนาด 3.75 มก.ต่อวัน จำนวน 14 ราย (ร้อยละ 36.84) และกลุ่มที่จำกัดน้ำ จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 5) ในผู้ป่วยทุกรายเหล่านี้ ไม่พบรายงานอาการภาวะแก้ไขเร็วเกินเกิดขึ้น ผลข้างเคียงจากการใช้ยา ได้แก่ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ ปวดศีรษะ และอ่อนเพลีย ไม่มีความแตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม และไม่พบผลข้างเคียงต่อการทำงานของตับในการศึกษานี้

1.2 การศึกษาที่ไม่มีกลุ่มควบคุมมี 2 ฉบับ

1.2.1 การศึกษาของ Han และคณะ¹⁷ ศึกษาในด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา tolvaptan ในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำชนิดที่มี SIADH ในสาธารณรัฐเกาหลีตั้งแต่วันที่ 1 มิถุนายน ค.ศ. 2013 ถึง 31 ธันวาคม ค.ศ. 2014 มีผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 51 ราย ได้รับยาขนาดเริ่มต้น 15 มก.ต่อวัน และปรับขนาดเพิ่มได้สูงสุด 60 มก.ต่อวันภายในวันที่ 4 เพื่อให้ระดับโซเดียมในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 135 มิลลิโมลต่อลิตร และนำข้อมูลของผู้ป่วยจำนวน 39 รายมาวิเคราะห์ พบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดจากค่าเริ่มต้นถึงระยะเวลาที่ 24 ชั่วโมงแรกอย่างมีนัยสำคัญ (126.8 ± 4.3 กับ 133.7 ± 3.8 มิลลิโมลต่อลิตร; $P<0.001$) ระดับโซเดียมในเลือดจากวันที่ 1 และวันที่ 4 เพิ่มขึ้นต่อเนื่อง (133.7 ± 3.8 กับ 135.6 ± 3.6 มิลลิโมลต่อลิตร; $P<0.05$) จนเข้าสู่ระดับคงที่จนกระทั่งวันที่ 11 (136.7 ± 4.5 มิลลิโมลต่อลิตร) และได้ติดตามที่เวลา 7 วันหลังหยุดยา tolvaptan (วันที่ 18 ของการรักษา) พบว่าระดับโซเดียมในเลือดลดลงกลับมาใกล้เคียงกับค่าเริ่มต้น (128.7 ± 8.8 มิลลิโมลต่อลิตร; $P=0.342$) อัตราการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดหลังการได้รับยา tolvaptan ในช่วง 24 ชั่วโมงแรกเฉลี่ย 6.8 ± 4.2 มิลลิโมลต่อลิตร เมื่อทำการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามระดับโซเดียมในเลือดเพื่อวิเคราะห์ โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือดต่ำชนิดรุนแรง (น้อยกว่า 125 มิลลิโมลต่อลิตร) ชนิดปานกลาง (125 ถึง 129 มิลลิโมลต่อลิตร) และชนิดไม่รุนแรง (130 ถึง 134 มิลลิโมลต่อลิตร) เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือด พบว่ากลุ่มที่ระดับโซเดียมในเลือดต่ำชนิดรุนแรงจะมีการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดมากที่สุดเฉลี่ย 11.1 ± 4.8 มิลลิโมลต่อลิตร ชนิดปานกลางเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 6.4 ± 2.5 มิลลิโมลต่อลิตร; $P<0.05$ และชนิดที่ไม่รุนแรงเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 4.3 ± 3.3 มิลลิโมลต่อลิตร; $P<0.01$ เมื่อนำข้อมูลผู้ป่วยที่มีการแก้ไขเร็วเกิน 8 มิลลิโมลต่อลิตร ใน

24 ชั่วโมงแรกเปรียบเทียบกับกลุ่มที่แก้ไขได้ปกติ พบว่ากลุ่มที่มีการแก้ไขเร็วเกินมีผู้ป่วยจำนวน 18 ราย (ร้อยละ 46.15) และวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกพบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการแก้ไขเร็วเกิน ได้แก่ น้ำหนักตัว และค่าดัชนีมวลกาย

การศึกษาด้านความปลอดภัยของยา พบว่า ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุด คือ ปากแห้ง (ร้อยละ 45) กระหายน้ำ (ร้อยละ 26) ปัสสาวะบ่อย (ร้อยละ 18) และเกิดภาวะการแก้ไขเร็วเกิน (ร้อยละ 13) ผู้ป่วยที่ถอนตัวจากการศึกษาเนื่องจากผลข้างเคียงจากยา มีจำนวน 4 ราย เป็นเหตุมาจาก อาเจียนมาก (3 ราย) และเกิดภาวะการแก้ไขเร็วเกิน (1 ราย) ผลการทำงานของตับตั้งแต่วันที่แรกจนถึงวันที่ 11 ของการศึกษาไม่เปลี่ยนแปลง และไม่พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะ ODS หรือผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือดสูงกว่า 145 มิลลิโมลต่อลิตร

1.2.2 การศึกษาของ Arima และคณะ¹⁸ ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา tolvaptan ในผู้ป่วย SIADH ในประชากรชาวญี่ปุ่น ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 16 ราย ได้รับยาขนาดเริ่มต้น 7.5 มก.ต่อวัน และปรับขนาดเพิ่มได้สูงสุดที่ 60 มก.ต่อวัน เป้าหมายให้ระดับโซเดียมในเลือดวันที่ 2 ไม่ต่ำกว่า 130 มิลลิโมลต่อลิตร และวันที่ 3 ไม่ต่ำกว่า 135 มิลลิโมลต่อลิตร ให้ผู้ป่วยคงขนาดยาเท่าเดิมจนสิ้นสุดการรักษาจนครบเวลา 30 วัน หากระดับโซเดียมในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 135 มิลลิโมลต่อลิตรสามารถหยุดยาได้ และหากระดับโซเดียมในเลือดต่ำลงก็สามารถเริ่มยาใหม่ได้ภายในระยะเวลา 30 วันของการรักษา

ผลการศึกษาในด้านประสิทธิภาพของยาพบว่า ผู้ป่วยจำนวน 13 จาก 16 ราย (ร้อยละ 81.3) มีระดับโซเดียมในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยมีการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดภายในวันแรกเฉลี่ย 6.9 มิลลิโมลต่อลิตร ระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นในวันที่ 3 เฉลี่ย 8–10 มิลลิโมลต่อลิตร และระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นจากค่าเริ่มต้นจนได้รับยาครั้งสุดท้ายเฉลี่ย 11.0±4.3 มิลลิโมลต่อลิตร มีปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้นต่อวันเฉลี่ย 2,316.5±1,631.6 มิลลิลิตร

ผลการศึกษาในด้านของความปลอดภัยของการศึกษานี้พบว่า ระยะเวลาเฉลี่ยของการรักษาทั้งหมด 22.6±10.1 วัน พบผลข้างเคียงจำนวน 78 ครั้งในผู้ป่วย 15 จาก 16 ราย (ร้อยละ 93.8) ภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงพบรายงานในผู้ป่วยจำนวน 5 ราย ได้แก่ 1. เป็นมะเร็งปอดเสียชีวิต 2. หมดสติ 3. ติดเชื้อในกระแสเลือด เลือดออกและเกิดการอัมพาตของเส้นประสาท recurrent laryngeal 4. หัวใจเต้นผิดจังหวะ 5. มะเร็งปอดและมีระบบไหลเวียนล้มเหลว โดยทั้ง 5 เหตุการณ์นี้สันนิษฐานว่ามี 1 เหตุการณ์ที่เป็นผลจากการใช้ยา tolvaptan คือ หัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยผู้ป่วยอาการดีขึ้นหลังจากหยุดยา เหตุการณ์ที่ทำให้ต้องหยุดยามีในผู้ป่วย 5 ราย (ร้อยละ 31.3) ได้แก่ 1. การทำงานของตับผิดปกติ 1 ราย (ร้อยละ 6.3)

2. ระดับครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้น 1 ราย (ร้อยละ 6.3) 3. มะเร็งปอด ชนิด adenocarcinoma 2 ราย (ร้อยละ 12.5) 4. ระดับโซเดียมในเลือดขึ้นเร็วเกิน 1 ราย (ร้อยละ 6.3) แต่ไม่พบภาวะ ODS นอกจากนี้ยังมีรายงานอาการข้างเคียงอื่น ๆ ชนิดไม่รุนแรง ได้แก่ กระหายน้ำบ่อย 3 ราย (ร้อยละ 18.8)

2. การศึกษาย้อนหลัง

2.1 การศึกษาที่มีกลุ่มควบคุมมี 4 ฉบับ

2.1.1 การศึกษาของ Morris และคณะ¹⁹ ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย SIADH หรือภาวะหัวใจล้มเหลวที่ได้รับยา tolvaptan เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังโดยเก็บข้อมูลจากการทบทวนเวชระเบียนในปี ค.ศ. 2010 ถึง 2015 รวบรวมผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น SIADH หรือภาวะหัวใจล้มเหลวที่ได้รับยา tolvaptan ขนาด 15 มก.ต่อวัน หากผู้ป่วยได้รับยา tolvaptan ขนาดอื่นหรือการรักษาด้วยยาอื่นจะถูกคัดออกจากการศึกษา เป้าหมายเพื่อติดตามการเปลี่ยนแปลงของระดับโซเดียมในเลือดในช่วง 24 ชั่วโมงแรกหลังได้รับยา tolvaptan นิยามการแก้ไขที่เร็วเกินคือมีการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดนับทั้งที่เพิ่มมากกว่า 8 และ 12 มิลลิโมลต่อลิตร ในเวลา 24 ชั่วโมง

ผลการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย SIADH จำนวน 28 ราย และวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวจำนวน 39 ราย การตอบสนองต่อการรักษาพบว่ายา tolvaptan มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากภาวะ SIADH โดยมีระดับโซเดียมในเลือดสูงกว่าและเพิ่มขึ้นเร็วกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มภาวะหัวใจล้มเหลว ระดับโซเดียมในเลือดที่เพิ่มขึ้นในช่วง 24 ชั่วโมงแรกของกลุ่ม SIADH เฉลี่ย 8.3±6.3 มิลลิโมลต่อลิตร เปรียบเทียบกับกลุ่มภาวะหัวใจล้มเหลว ค่าเฉลี่ย 5.0±3.7 มิลลิโมลต่อลิตร (P=0.003) พบมีผู้ป่วยที่เกิดการแก้ไขเร็วเกินในกลุ่ม SIADH มากกว่ากลุ่มภาวะหัวใจล้มเหลวคิดเป็นร้อยละ 25 เปรียบเทียบกับร้อยละ 3 (P<0.001) ไม่พบว่ามีภาวะ ODS ในการศึกษาครั้งนี้ ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะแก้ไขเร็วเกินในผู้ป่วยกลุ่ม SIADH คือการมีระดับโซเดียมในเลือดเริ่มต้นน้อยกว่าหรือเท่ากับ 121 มิลลิโมลต่อลิตร และระดับยูเรียในเลือดเริ่มต้นน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 มก./ดล. (P<0.005) ซึ่งผลการวิเคราะห์ในกลุ่มภาวะหัวใจล้มเหลว ก็เป็นไปในแนวเดียวกัน

2.1.2 การศึกษาของ Park และคณะ²⁰ เป็นการศึกษาย้อนหลังโดยทบทวนเวชระเบียนในผู้ป่วยที่ได้รับยา tolvaptan ตั้งแต่เดือนมกราคม ค.ศ. 2013 ถึง ตุลาคม ค.ศ. 2015 ในสาธารณรัฐเกาหลี ทำการศึกษาเพื่อดูประสิทธิภาพของการใช้ยา tolvaptan เพื่อรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH หรือภาวะหัวใจล้มเหลว โดยรวบรวมผู้ป่วยทั้งหมด 50 รายที่เข้าการศึกษา เป็นกลุ่มที่วินิจฉัย SIADH จำนวน 30 ราย (ร้อยละ 66.7) และกลุ่ม

ที่วินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวจำนวน 20 ราย (ร้อยละ 33.3) ข้อมูลพื้นฐานไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่มยกเว้นในกลุ่มภาวะหัวใจล้มเหลว จะมีระดับกรดยูริก ระดับยูเรีย ระดับครีเอตินินในเลือดที่สูงกว่ากลุ่ม SIADH อย่างมีนัยสำคัญ ระดับ osmolality และโซเดียมในปัสสาวะของกลุ่ม SIADH จะสูงกว่ากลุ่มภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างมีนัยสำคัญ ในกลุ่ม SIADH ทั้ง 30 รายมีผู้ป่วยที่ได้รับยา tolvaptan ขนาดเริ่มต้น 7.5 มก.ต่อวัน จำนวน 14 ราย (ร้อยละ 46.7) และมีผู้ป่วยได้รับยา tolvaptan เริ่มต้นขนาด 15 มก.ต่อวัน จำนวน 16 ราย (ร้อยละ 53.3) ข้อมูลไม่แตกต่างกันเมื่อเทียบกับกลุ่มภาวะหัวใจล้มเหลว ผลการรักษาหลังได้รับยาในทั้งสองกลุ่ม พบว่ามีปริมาณปัสสาวะและระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน ค่าเฉลี่ยของระดับโซเดียมในเลือดที่เพิ่มขึ้นใน 24 ชั่วโมงแรก ในกลุ่ม SIADH จะสูงกว่ากลุ่มภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (9.9 ± 4.5 มิลลิโมลต่อลิตร และ 6.9 ± 4.4 มิลลิโมลต่อลิตร ค่า $P=0.025$) ผู้ป่วยในกลุ่มภาวะหัวใจล้มเหลวใช้ขนาดยา tolvaptan สูงกว่าในกลุ่ม SIADH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.028$) ผู้ป่วยทุกรายในกลุ่ม SIADH มีระดับโซเดียมในเลือดกลับสู่เกณฑ์ปกติได้ ค่ากลางของระยะเวลาที่ระดับโซเดียมในเลือดจนถึง 130 มิลลิโมลต่อลิตร ในกลุ่ม SIADH เปรียบเทียบกับกลุ่มภาวะหัวใจล้มเหลวเท่ากับ 1 และ 2 วัน มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P=0.015$) ส่วนระยะเวลาที่ระดับโซเดียมในเลือดที่กลับเข้าสู่เกณฑ์ปกติ ระยะเวลาอนโรพยาบาล และระยะเวลาการใช้ยา tolvaptan ในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน

2.1.3 การศึกษาของ Hanna และคณะ²¹ ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย SIADH เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างการให้ยา tolvaptan ขนาด 7.5 มก.ต่อวัน และขนาด 15 มก.ต่อวัน โดยค้นข้อมูลจากเวชระเบียน รวบรวมผู้ป่วยจำนวน 18 รายที่ได้รับยา tolvaptan 7.5 มก.ต่อวัน โดยเปรียบเทียบกับงานวิจัยของ Morris และคณะ¹⁹ ที่ได้รับยา tolvaptan ในขนาด 15 มก.ต่อวัน จำนวน 28 ราย จากการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์เปรียบเทียบกันระหว่าง 2 กลุ่มพบว่า ผลความแตกต่างของระดับโซเดียมในเลือดใน 24 ชั่วโมงแรก ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (กลุ่มได้รับยา 7.5 มก.ต่อวัน เพิ่มขึ้น 5.6 ± 3.1 มิลลิโมลต่อลิตร และกลุ่มที่ได้รับยา 15 มก.ต่อวัน เพิ่มขึ้น 8.3 ± 6.3 มิลลิโมลต่อลิตร; $P=0.1$) สัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 3 มิลลิโมลต่อลิตรใน 24 ชั่วโมงแรกไม่แตกต่างกัน (กลุ่มได้รับยา 7.5 มก.ต่อวัน ร้อยละ 77.8 กลุ่มที่ได้รับยา 15 มก.ต่อวัน ร้อยละ 75; $P=0.99$) กลุ่มที่ได้ยาขนาด 15 มก.ต่อวันมีสัดส่วนระดับโซเดียมในเลือดที่เพิ่มขึ้นมากกว่า 8 มิลลิโมลต่อลิตร ใน 24 ชั่วโมงแรก มากกว่ากลุ่มได้รับยาขนาด 7.5 มก.ต่อวัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (กลุ่มได้รับยา 7.5 มก.ต่อวัน ร้อยละ 11.1 กลุ่มที่ได้รับ

ยา 15 มก.ต่อวัน ร้อยละ 39.3; $P=0.049$) เมื่อดูค่าการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดที่เวลา 24 ชั่วโมงแรก พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา 15 มก.ต่อวัน มีสัดส่วนผู้ป่วยที่ระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้น 10 มิลลิโมลต่อลิตร มากกว่า (กลุ่มได้รับยา 7.5 มก.ต่อวัน ร้อยละ 5.6 กลุ่มที่ได้รับยา 15 มก.ต่อวัน ร้อยละ 35.7; $P=0.003$) แต่สัดส่วนผู้ป่วยที่เพิ่มขึ้น 12 มิลลิโมลต่อลิตร ไม่แตกต่างจากกลุ่มได้รับยา 7.5 มก.ต่อวัน (กลุ่มได้รับยา 7.5 มก.ต่อวัน ร้อยละ 5.6 กลุ่มที่ได้รับยา 15 มก.ต่อวัน ร้อยละ 28.6; $P=0.07$) สัดส่วนของผู้ป่วยที่ต้องได้รับสารน้ำ 5%DW (5% dextrose in water) เพื่อแก้ไขภาวะแก่เร็วเกินไม่มีความแตกต่างกัน (ร้อยละ 33.3 ในกลุ่มที่ได้รับยา 15 มก.ต่อวัน และร้อยละ 17.9 ในกลุ่มที่ได้รับยา 7.5 มก.ต่อวัน; P เท่ากับ 0.3)

2.1.4 การศึกษาของ Bilgetekin และคณะ²² ศึกษาในประเทศตุรกี เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง โดยการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนในผู้ป่วยโรคเมเร็งที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล ในช่วงวันที่ 1 มกราคม ค.ศ. 2016 ถึง 31 ธันวาคม ค.ศ. 2019 ได้รับการวินิจฉัย SIADH เป้าหมายการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาของยา tolvaptan ในผู้ป่วยโรคเมเร็ง ผู้วิจัยได้แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือ 1. กลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan ร่วมกับการรักษาแบบมาตรฐาน จำนวน 22 ราย (ร้อยละ 34.4) 2. กลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบมาตรฐาน จำนวน 42 ราย (ร้อยละ 65.6) ข้อมูลพื้นฐานในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันในกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มีค่ากลาง (median) ของระดับโซเดียมในเลือดสูงกว่าอีกกลุ่มในวันที่ 10 ของการรักษา (135 (125–142) เทียบกับ 131 (106–141) มิลลิโมลต่อลิตร; $P<0.001$) กลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มีระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลที่น้อยกว่า (4.5 (0–12) เทียบกับ 10 (5–30) วัน; $P<0.001$) และภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 22.73 และร้อยละ 64.29; $P=0.004$) ส่วนอัตราการเสียชีวิตทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P=0.065$) ผลการศึกษาในด้านความปลอดภัยพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มีผลข้างเคียงจากยา จำนวน 3 รายจาก 22 ราย (ร้อยละ 13.64) ได้แก่ อาการกระหายน้ำบ่อย 1 ราย อาการปากแห้ง คอแห้ง 2 ราย ไม่มีรายงานผลข้างเคียงที่รุนแรงในการศึกษานี้

2.2 การศึกษาที่ไม่มีกลุ่มควบคุมมี 1 ฉบับ

2.2.1 การศึกษาของ Humayun และ Cranston²³ ศึกษาย้อนหลังในสหราชอาณาจักร รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล ตั้งแต่เดือน มกราคม ค.ศ. 2011 ถึง ธันวาคม ค.ศ. 2014 ศึกษาประสิทธิภาพของยา tolvaptan ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโซเดียมในเลือดต่ำจากภาวะ SIADH ที่มีโซเดียมในเลือดน้อยกว่า 125 มิลลิโมลต่อลิตร ผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเฉียบพลันและมีอาการรุนแรง ต้องได้รับการรักษาแบบมาตรฐานก่อน และตามด้วยยา tolvaptan มาใช้ในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน โดยเริ่มยาขนาด 15 มก.ต่อวัน

เป้าหมายของการรักษาคือระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มมากกว่า 125 มิลลิโมลต่อลิตร และอาการดีขึ้น ผลการรักษาพบว่า มีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาทั้งหมด 31 ราย สาเหตุสำคัญของภาวะ SIADH คือ โรคมะเร็ง (ร้อยละ 60) ระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากค่าเฉลี่ย 117.8 ± 3.73 (108-121) มิลลิโมลต่อลิตร เพิ่มขึ้นเป็น 128.7 ± 3.67 (125-135.2) มิลลิโมลต่อลิตร ค่า $P < 0.001$ ผู้ป่วยทุกรายอาการดีขึ้น มีผู้ป่วยเพียง 1 ราย (ร้อยละ 3.2) ที่ต้องใช้สารน้ำ 5%DW เพื่อลดระดับโซเดียมในเลือดให้เพิ่มไม่เร็วกว่า 11 มิลลิโมลต่อลิตร ในระยะเวลา 12 ชั่วโมง ระยะเวลาการรักษาเฉลี่ย 3.48 วัน เมื่อติดตามหลังหยุดยา tolvaptan พบว่าร้อยละ 26 มีระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่า 126 มิลลิโมลต่อลิตร ต่อเนื่องจนถึง 1 สัปดาห์หลังการหยุดยา และต้องได้รับการให้ยาเกลือในผู้ป่วยกลุ่มนี้ พบภายหลังว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นผู้ป่วยโรคมะเร็งและจำเป็นต้องได้รับยาต่อเนื่อง (9 วันถึง 12 สัปดาห์) ผลการศึกษาในด้านความปลอดภัยพบว่า ผลข้างเคียงจากยา ได้แก่ ปากแห้ง (ร้อยละ 22) กระหายน้ำ (ร้อยละ 18) ปัสสาวะบ่อย (ร้อยละ 5) และไม่พบการเกิดภาวะ ODS หรือการทำงานของตับผิดปกติ²³

บทสรุป

การศึกษาด้านประสิทธิภาพในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH พบว่าการใช้ยา tolvaptan มีผลทำให้ระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้น สัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือด

กลับสู่เกณฑ์ปกติ และปริมาณปัสสาวะต่อวันมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้น อาจนำ tolvaptan มาใช้เป็นยาตัวแรกในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH หรือใช้เป็นยาเสริมเมื่อการรักษาด้วยวิธีมาตรฐานไม่ได้ผล ควรใช้ในภาวะโซเดียมในเลือดต่ำชนิดที่เป็นเรื้อรังและอาการไม่รุนแรงเท่านั้น ยามีประสิทธิภาพดีในกลุ่มจำเพาะโรค เช่น ผู้ป่วยโรคมะเร็ง และในกลุ่มผู้ป่วยหลังผ่าตัดต่อมไธมัส นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ยา tolvaptan อาจช่วยลดระยะเวลานอนโรงพยาบาล และลดภาวะแทรกซ้อนได้

ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำ 15 มก.ต่อวัน และอาจลดขนาดเริ่มต้นเป็น 7.5 มก.ต่อวัน ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแก้ไขเร็วเกิน ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 121 ถึง 125 มิลลิโมลต่อลิตร มีระดับยูเรียในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 มก./ดล. น้ำหนักหรือดัชนีมวลกายที่ต่ำ เป็นต้น ส่วนการเริ่มใช้ขนาดยา 3.75 มก.ต่อวัน อาจได้ผลแต่หลักฐานยังไม่ชัดเจนเนื่องจากศึกษาจำกัดในกลุ่มผู้ป่วยหลังผ่าตัดต่อมไธมัสเพียงเท่านั้น เมื่อติดตามหลังหยุดยา tolvaptan พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำกลับเป็นซ้ำ ด้านความปลอดภัยของการใช้ยา ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ ปากแห้ง คอแห้ง กระหายน้ำบ่อย ตามลำดับ มีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงได้แก่ หัวใจเต้นผิดจังหวะ 1 ราย อาเจียนรุนแรง 4 ราย พบการเกิดตับอักเสบเพียง 1 ราย มีอัตราการแก้ไขเร็วเกินมากกว่ากลุ่มควบคุม แต่ไม่พบการเกิดภาวะ ODS และยังไม่พบมีการเสียชีวิตที่เกิดจากการใช้ยา

ตารางที่ 1 ผลการศึกษาเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา tolvaptan ในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH: คุณลักษณะของการศึกษา

ผู้วิจัย (ปี ค.ศ.)	ชนิดของงานวิจัย/ ประเทศ	สาเหตุของภาวะ โซเดียมในเลือดต่ำ	N (T/C)	กลุ่มที่ได้รับการรักษา (T)	กลุ่มควบคุม (C)	ระยะเวลา การรักษา
Verbalis ¹³ (2011)	RCT/USA, International	SIADH	52/58	tolvaptan 15 to 30-60 mg	ยาหลอก	30 d
Chen ¹⁴ (2014)	RCT/China	SIADH	21/24	tolvaptan 15 to 30-60 mg	ยาหลอก	7 d
Gralla ¹⁵ (2017)	RCT/USA, International	SIADH/Cancer	12/16	tolvaptan 15 to 30-60 mg	ยาหลอก	30 d
Kleindienst ¹⁶ (2020)	Prospective/ Germany	SIADH/Post pituitary Surgery	48/38/40	tolvaptan 7.5 mg/ 3.75 mg	การจำกัดน้ำ	หลากหลาย
Han ¹⁷ (2018)	Prospective/ Korea	SIADH	39/-	tolvaptan 15 to 30-60 mg	-	18 d
Arima ¹⁸ (2020)	Prospective/ Japan	SIADH	16/-	tolvaptan 7.5 -60 mg	-	30 d
Morris ¹⁹ (2018)	Retrospective/ USA	SIADH	28/-	tolvaptan 15 mg	-	1 d
Park ²⁰ (2018)	Retrospective/ Korea	SIADH	30/-	tolvaptan 7.5-60 mg	-	7 d
Hanna ²¹ (2020)	Retrospective/ USA	SIADH	18/28	tolvaptan 7.5 mg	tolvaptan 15 mg	1 d
Bilgetekin ²² (2020)	Retrospective/ Turkey	SIADH/Cancer	22/42	tolvaptan 15 mg+ standard care	standard care	หลากหลาย
Humayun ²³ (2017)	Retrospective/ England	SIADH	31/-	tolvaptan 15 mg	-	หลากหลาย

คำแปลของตัวย่อ: SIADH; syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, T= Treatment group กลุ่มที่ได้รับการรักษา, C=Control group กลุ่มควบคุม, RCT; randomized controlled trial, mg; milligram, d; day

ตารางที่ 2 ผลการศึกษาเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา tolvaptan ในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH: ผลลัพธ์การศึกษา

ผู้วิจัย	การเปลี่ยนแปลงของระดับโซเดียมในเลือด (mmol/L) Treatment group / Control group (T/C) หรือเทียบกับก่อนการรักษา (d0)	อัตราการแก้ไขภาวะโซเดียมปกติ T/C (ร้อยละ)	ปริมาณปัสสาวะใน 24 ชั่วโมง (มิลลิลิตร)	อัตราการเสียชีวิต (T/C) คน (ร้อยละ)	อัตราการแก้ไขเร็วเกิน คน (ร้อยละ)	ผลอื่นๆ (T/C)
Verbalis ¹³	5.28±3.35 / 0.47±2.81 (P<0.001) AUC SNa d 0-4 8.07±4.55 / 1.89±4.13 (P<0.001) AUC SNa d 0-30	60.0 / 11.5 d4 66.6 / 26.8 d30 (P<0.05)	3,057±1701 / 1,758±928 (P<0.001)	1 (1.9) / 3 (5.2) ไม่สัมพันธ์กับยา	3 (5.9)	-
Chen ¹⁴	8.1±3.6 / 1.9±2.9 (P<0.001) AUC SNa d 0-4 8.6±3.9 / 2.5±3.9 (P<0.001) AUC SNa d 0-7	61.9 / 12.5 (P=0.005) d4 46.7 / 0 (P=0.002) d7	3,064.3 (1,698.6) / 1,429.4 (570.6)	1 (4.8) / 0 ไม่สัมพันธ์กับยา	NA	-
Gralla ¹⁵	5 / -3 (P<0.001) AUC SNa d 0-4 6.9 / 1.0 (P<0.001) AUC SNa d 0-30	50 / 0 (P=0.0017) d4 66.6 / 12.5 (P=0.0037) d30	NA	1 (8.3) / 4 (25) ไม่สัมพันธ์กับยา	-	-
Kleindienst ¹⁶	7.8 (2-14) / 5.2 (1.5-15) / 5 (1-12) (P<0.001) d1 (7.5mg / 3.75mg / control)	NA	NA	NA	21 (43.8) / 14 (36.8) / 2 (5) (7.5mg/ 3.75mg / control)	Hospital days:11(9-18)/ 11(9-24)/12(9-19)
Han ¹⁷	133.7 ± 3.8 / 126.8 ± 4.3 (P<0.001) (d1/d0)	NA	NA	NA	5 (13)	Risk factors for overcorrection: SNa<125mmol/ L/Low BW or BMI
Arima ¹⁸	↑ 6.9 (d1-d0) (mean without SD)	81.3 / -	2,316.5 ± 1,631.6	1 (6.3) / - ไม่สัมพันธ์กับยา	1 (6.3)	-
Morris ¹⁹	↑ 8.3±6.3 (d1-d0)	NA	NA	NA	7 (25)	Risk factors for overcorrection SNa ≤121 mEq/L BUN ≤10 mEq/L
Park ²⁰	131.9 ± 4.9 / 121.9 ± 5.0 (d1/d0)	100.0 / 95.0	2,948.2±1,024.4/ 3,242.0±1,670.3	NA	NA	-
Hanna ²¹	5.6 ±3.1 / 8.3 ±6.3 (P= 0.1) d1	NA	NA	NA	2 (11.1) / 11 (39.3) (P=0.049)	-
Bilgetekin ²²	120 (108-126) / 122 (102-129) d0 (median) 128.5 (120-138) / 128 (117-137) d1 (median) 135 (125-142) / 131 (106-141) d10 (median) (P< 0.001)	NA	NA	15 (68.2) / 33 (78.6) P=0.065 ไม่สัมพันธ์กับยา	NA	Less hospital days and less complications in tolvaptan group
Humayun ²³	125 / 117.8±3.73 (d1/d0)	31/-	NA	17 (55) / - ไม่สัมพันธ์กับยา	1 (3.2)	-

คำแปลของตัวย่อ: SIADH; syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, T= Treatment group กลุ่มที่ได้รับการรักษา, C=Control group กลุ่มควบคุม, d; day, SNa; serum sodium ระดับโซเดียมในเลือด, AUC; area under the curve, SD; standard deviation, NA; not available, mg; milligram.

ตารางที่ 3 ผลการศึกษาเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา tolvaptan ในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH: ผลข้างเคียง

ผู้วิจัย	ผลข้างเคียงรุนแรง (จำนวนคน)	ผลข้างเคียงจำเพาะอื่น ๆ
Verbalis ¹³	ไม่มี	กระหายน้ำ ปากแห้ง วิงเวียน อาเจียน ปวดศีรษะ ปัสสาวะบ่อย ความดันโลหิตต่ำ และโพรงจมูกอักเสบ
Chen ¹⁴	ไม่มี	ปากแห้ง กระหายน้ำบ่อย
Gralla ¹⁵	อาเจียนรุนแรง (1)	อ่อนเพลีย ซีด ปวดท้อง ท้องผูกท้องเสีย ปวดศีรษะ คลื่นไส้ โพแทสเซียมในเลือดต่ำ ปวดข้อ ปากแห้ง วิงเวียน ส้น
Kleindienst ¹⁶	ไม่มี	เบื่ออาหาร คลื่นไส้ ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย
Han ¹⁷	อาเจียนรุนแรง (3) แก้ไข้เร็วเกินรุนแรง (1)	ปากแห้ง กระหายน้ำ ปัสสาวะบ่อย อาเจียน การทำงานของตับผิดปกติ ไม่มีผู้ป่วยที่เกิด ODS หรือ ระดับโซเดียมสูงกว่า 145 มิลลิโมลต่อลิตร
Arima ¹⁸	มะเร็งปอดและเสียชีวิต (1) หัวใจเต้นผิดจังหวะ (1) หมดสติ (1) ติดเชื้อ เลือดออกและเส้นประสาท recurrent laryngeal nerve อัมพาต (1) มะเร็งปอดมีระบบไหลเวียนล้มเหลว (1)	กระหายน้ำบ่อย ตับอักเสบ (6.3%) การทำงานของไตผิดปกติ (6.3%) ไม่เกิดภาวะ ODS
Morris ¹⁹	NA	NA
Park ²⁰	NA	NA
Hanna ²¹	NA	NA
Bilgetekin ²²	ไม่มี	กระหายน้ำบ่อย ปากแห้ง คอแห้ง
Humayun ²³	ไม่มี	ปากแห้ง กระหายน้ำ ปัสสาวะบ่อย ไม่พบการเกิดภาวะ ODS หรือ การทำงานของตับผิดปกติ

คำแปลของตัวย่อ: SIADH; syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, ODS; osmotic demyelination syndrome, NA; not available.

เอกสารอ้างอิง

- Robertson GL. Regulation of Arginine Vasopressin in the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. Am J Med 2006;119(7):S36–42.
- Esposito P, Piotti G, Bianzina S, Malul Y, Dal Canton A. The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis: Pathophysiology, Clinical Management and New Therapeutic Options. Nephron Clin Pract 2011;119(1): c62–73.
- Cuesta M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2016;30(2):175–87.
- Dasta JF, Chiong JR, Christian R, Friend K, Lingohr-Smith M, Lin J, et al. Update on tolvaptan for the treatment of hyponatremia. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2012;12(4): 399–410.
- Garrahy A, Thompson CJ. Vasopressin. In: Encyclopedia of Endocrine Diseases [Internet]. Elsevier;2019.p.29-35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128012383652169>
- Gargani L, Schmidt PH, Gheorghiade M. Tolvaptan for the treatment of hyponatremia secondary to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Expert Rev Cardiovasc Ther 2011;9(12): 1505–13.
- Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia.

- N Engl J Med 2006; 355(20):2099-2112.
8. Rozen-Zvi B, Yahav D, Gheorghiade M, Korzets A, Leibovici L, Gafter U. Vasopressin Receptor Antagonists for the Treatment of Hyponatremia: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2010; 56(2):325-37.
 9. Jaber BL, Almarzouqi L, Borgi L, Seabra VF, Balk EM, Madias NE. Short-term Efficacy and Safety of Vasopressin Receptor Antagonists for Treatment of Hyponatremia. *Am J Med* 2011;124(10):977.e1-977.e9.
 10. Bhandari S, Peri A, Cranston I, McCool R, Shaw A, Glanville J, et al. A systematic review of known interventions for the treatment of chronic nonhypovolaemic hypotonic hyponatraemia and a meta-analysis of the vaptans. *Clin Endocrinol* 2017;86(6):761-71.
 11. Zhang X, Zhao M, Du W, Zu D, Sun Y, Xiang R, et al. Efficacy and Safety of Vasopressin Receptor Antagonists for Euvolemic or Hypervolemic Hyponatremia: A Meta-Analysis. *Medicine* 2016;95(15):e3310.
 12. Li B, Fang D, Qian C, Feng H, Wang Y. The Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients with Hyponatremia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig* 2017;37(4):327-42.
 13. Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, Berl T, Zhao Q, Czerwiec FS, et al. Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Eur J Endocrinol* 2011;164(5):725-32.
 14. Chen S, Zhao J-J, Tong N-W, Guo X-H, Qiu M-C, Yang G-Y, et al. Randomized, double blinded, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of tolvaptan in Chinese patients with hyponatremia caused by SIADH. *J Clin Pharmacol* 2014;54(12):1362-7.
 15. Gralla RJ, Ahmad F, Blais JD, Chiodo J, Zhou W, Glaser LA, et al. Tolvaptan use in cancer patients with hyponatremia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: a post hoc analysis of the SALT-1 and SALT-2 trials. *Cancer Med* 2017;6(4):723-9.
 16. Kleindienst A, Georgiev S, Schlaffer SM, Buchfelder M. Tolvaptan Versus Fluid Restriction in the Treatment of Hyponatremia Resulting from SIADH Following Pituitary Surgery. *J Endocr Soc*. 2020 Jun 9;4(7):bvaa068.
 17. Han SW, Yi JH, Kang KP, Kim HY, Kim SW, Choi HY, et al. Safety and Efficacy of Tolvaptan in Korean Patients with Hyponatremia Caused by the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone. *J Korean Med Sci* 2018;33(15):e112.
 18. Arima H, Goto K, Motozawa T, Mouri M, Watanabe R, Hirano T, et al. Open-label, multicenter, dose-titration study to determine the efficacy and safety of tolvaptan in Japanese patients with hyponatremia secondary to syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Endocr J*. 2021; 68(1):17-29.
 19. Morris JH, Bohm NM, Nemecek BD, Crawford R, Kelley D, Bhasin B, et al. Rapidity of Correction of Hyponatremia Due to Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone Following Tolvaptan. *Am J Kidney Dis* 2018;71(6):772-82.
 20. Park GH, Lee CM, Song JW, Jung MC, Kim JK, Song YR, et al. Comparison of tolvaptan treatment between patients with the SIADH and congestive heart failure: a single-center experience. *Korean J Intern Med* 2018;33(3):561-7.
 21. Hanna RM, Velez JC, Rastogi A, Nguyen MK, Kamgar MK, Moe K, et al. Equivalent Efficacy and Decreased Rate of Overcorrection in Patients With Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone Given Very Low-Dose Tolvaptan. *Kidney Medicine* 2020;2(1):20-8.
 22. Bilgetekin I, Erturk I, Basal FB, Karacin C, Karadurmus N, Oksuzoglu B, Demirci U. Tolvaptan treatment in hyponatremia due to the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH): effects on survival in patients with cancer. *Int Urol Nephrol*. 2021; 53(2):301-307.
 23. Humayun MA, Cranston IC. In-patient Tolvaptan use in SIADH: care audit, therapy observation and outcome analysis. *BMC Endocr Disord* 2017;17(1):69.