

Original Article

Benefit of add on low dose oral tolvaptan to loop diuretics among patients with acute decompensated heart failure: a randomized controlled trial

Rattaphon Chitthai, Jingjo Saisa-ard, Pitchamon Inkong,
Amnart Chaiprasert, Naowanit Nata, Pamila Tasanavipas, Narittaya Varothai,
Paramat Thimachai, Ouppatham Supasyndh, Bancha Satirapoj

*Division of Nephrology and Division of Cardiology,
Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital and College of Medicine*

Abstract

Background: Arginine-vasopressin levels are elevated in acute decompensated heart failure (ADHF). Standard dose vasopressin antagonist increases free water clearance and improves ADHF symptoms. However, limited trials were conducted of low dose tolvaptan with standard loop diuretics in ADHF.

Objective: The study aimed to evaluate the effect of combining low dose oral tolvaptan and loop diuretics compared with standard dose loop diuretics in hospitalized ADHF.

Methods: A randomized, open-label, controlled trial was conducted among patients hospitalized with ADHF within 48 hours (N=40). The patients were randomly assigned to receive oral tolvaptan 7.5 mg once daily plus standard intravenous furosemide (n=20) or standard intravenous furosemide (n=20) for three days. The endpoints were changes in ADHF score, fluid balance, body weight, and plasma sodium from baseline up to 3 days.

Results: A total of 40 patients with ADHF completed the trial. Altogether, 52.5% were male and average serum creatinine was 1.73 ± 1.06 mg/dL. Compared with the control, tolvaptan add on therapy for 3 days improved ADHF score [mean difference -2.05 (95%CI -3.78 to -0.32)], increased urine output [mean difference 2,620 mL (95%CI 873.82 to 4,366.68), reduced body weight [mean difference -1.42 kg (95%CI -2.43 to -0.41)], and increased plasma sodium level [mean difference 3.75 mEq/L (95%CI 1.23 to 6.27)]. No differences were found in the cumulative dose of furosemide, changes in renal function, hypokalemia, and metabolic alkalosis between treatment and control groups.

Conclusion: Short term treatment with low dose tolvaptan (7.5 mg/day) added to standard therapy effectively improved ADHF symptoms, and fluid balance without worsening renal function or producing serious side effects.

Keywords: tolvaptan, heart failure, hyponatremia

การศึกษาทดลองแบบสุ่มถึงประสิทธิภาพของการให้ยาโทลแวปแทนขนาดต่ำร่วมกับยาฟูโรซีไมด์ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน

รัฐพล จิตรไทย, จิงโจ้ สายสอาด, พิชมณัฐ อินกอง, อำนาจ ชัยประเสริฐ,
เนาวนิตย์ นาทา, พามิลา ทรรศนะวิภาส, นฤตยา วโรทัย,
ปรมัตต์ ธิมาไชย, อุปถัมภ์ ศุภสินธุ์, บัญชา สติระพจน์
แผนกโรคไต และแผนกโรคหัวใจ กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
และวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

บทนำ: ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของฮอร์โมน arginine-vasopressin การใช้ยา vasopressin antagonist ขนาดปกติ พบว่าสามารถเพิ่มการขับน้ำ และช่วยให้อาการหอบเหนื่อยดีขึ้น แต่ยังมีข้อมูลจำกัดเรื่องการให้ยา tolvaptan ขนาดต่ำ ร่วมกับการให้ยาขับปัสสาวะ loop diuretics ขนาดปกติ ในการรักษาผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลของการให้ยา tolvaptan ขนาดต่ำ ร่วมกับยาขับปัสสาวะ loop diuretics เปรียบเทียบกับการให้ยาขับปัสสาวะ loop diuretics ขนาดปกติ ในกลุ่มผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน

แบบแผนการวิจัย: ศึกษาวิจัยทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมแบบเปิด เก็บข้อมูลผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่มานอนโรงพยาบาล ภายใน 48 ชั่วโมง จำนวน 40 ราย โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับประทานยา tolvaptan 7.5 มก.ต่อวัน ร่วมกับยาฉีดขับปัสสาวะ furosemide ขนาดปกติ จำนวน 20 ราย และกลุ่มที่ได้รับยาฉีดขับปัสสาวะ furosemide ขนาดปกติเพียงอย่างเดียว จำนวน 20 ราย เป็นระยะเวลา 3 วัน โดยศึกษาการเปลี่ยนแปลงของอาการหอบเหนื่อย ปริมาณปัสสาวะ น้ำหนักตัว และระดับโซเดียมในเลือด

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 40 ราย เป็นเพศชายร้อยละ 52.5 และมีระดับครีเอตินินในเลือด 1.73 ± 1.06 มก./ดล. ผลการศึกษาที่ 3 วันพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tolvaptan มี dyspnea score ลดลงมากกว่า [mean difference -2.05 (95%CI -3.78 to -0.32)] ปริมาณปัสสาวะรวมทั้ง 3 วันเพิ่มมากกว่า [mean difference 2,620 มล. (95%CI 873.82 to 4,366.68)] ลดน้ำหนักตัวได้มากกว่า [mean difference -1.42 กก. (95%CI -2.43 to -0.41)] และสามารถเพิ่มระดับโซเดียมในเลือดได้มากกว่า [mean difference 3.75 mEq/ลิตร (95%CI 1.23 to 6.27)] เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยที่ขนาดของยาขับปัสสาวะ furosemide ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน รวมถึงผลข้างเคียง เช่น การเกิดไตวายเฉียบพลัน อัตราการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ หรือเลือดเป็นต่าง ไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม

สรุปผลการวิจัย: การศึกษานี้พบว่าการใช้ยา tolvaptan ขนาดต่ำ 7.5 มก.ต่อวัน เป็นเวลา 3 วัน คู่กับการให้ยาขับปัสสาวะ furosemide ขนาดปกติ สามารถช่วยลดอาการหอบเหนื่อย เพิ่มการขับปัสสาวะได้ดีขึ้น โดยที่ไม่มีความแตกต่างในเรื่องของการทำงานของไต และผลข้างเคียงอื่น ๆ

Keywords: tolvaptan, ภาวะหัวใจล้มเหลว, ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ

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

บทนำ

โรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันเป็นโรคที่พบบ่อยและเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย จากข้อมูลการศึกษา THAI-ADHERE Registry ระบุว่าอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยในอยู่ที่ร้อยละ 5.5 โดยจำนวนวันนอนโรงพยาบาลมีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 7.5 วัน¹ อาการหลักของภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันคือ อาการหอบเหนื่อยจากภาวะของน้ำและเกลือคั่งในร่างกาย การรักษาในปัจจุบันจึงเป็นการใช้ยาขับปัสสาวะเป็นหลัก โดยเฉพาะยาในกลุ่ม loop diuretics แต่ในผู้ป่วยบางรายอาจมีภาวะดื้อต่อยาขับปัสสาวะ (diuretic resistance) ซึ่งอาจเกิดจากหลายสาเหตุร่วมกัน เช่น การกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก การกระตุ้นระบบ renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) ภาวะโรคไตเรื้อรังเดิมของผู้ป่วย หรือจากการบีบตัวของหัวใจลดลง ทำให้เลือดไปเลี้ยงไตไม่เพียงพอ² ทำให้จำเป็นต้องใช้ยาขับปัสสาวะหลายกลุ่มร่วมกัน

ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันจะมีการกระตุ้นฮอร์โมน vasopressin ซึ่งจะไปกระตุ้น V_1 receptor และ V_2 receptor ซึ่ง V_1 receptor จะอยู่ในบริเวณกล้ามเนื้อหัวใจและกล้ามเนื้อเรียบ ผลของการกระตุ้น V_1 receptor จะทำให้กล้ามเนื้อหัวใจบีบตัวมากขึ้น และทำให้เกิดหลอดเลือดหดตัว ในขณะที่เดียวกันจะมีการกระตุ้น V_2 receptor ที่บริเวณท่อไตส่วน collecting ducts ส่งผลให้ aquaporin channel ทำงานมากขึ้น มีการดูดน้ำกลับที่บริเวณ collecting ducts เพิ่มขึ้น ทำให้เกิดภาวะน้ำคั่งในร่างกาย ทำให้อาการของภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันแย่ลง³

ยาขับปัสสาวะกลุ่ม vasopressin receptor antagonists (VRAs) หรือ tolvaptan ซึ่งเป็นยาขับปัสสาวะที่ออกฤทธิ์ต่อต้านต่อ V_2 receptor (V_2 receptor antagonists) ทำให้การดูดน้ำกลับที่บริเวณ collecting ducts ลดลง⁴ ในปัจจุบันจึงนิยมใช้ยาในกลุ่มนี้รักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันร่วมกับการให้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretics เพื่อเพิ่มการขับน้ำและเกลือ⁵ อย่างไรก็ตาม การศึกษาการใช้ยา tolvaptan ยังไม่มีข้อมูลในประเทศไทย รวมถึงขนาดการใช้ยากลุ่มนี้ยังไม่ชัดเจน เริ่มมีการศึกษาจากประเทศญี่ปุ่น ที่มีข้อมูลการใช้ยา tolvaptan ขนาด 7.5 มก. รับประทานวันละครั้ง และได้ผลการรักษาไม่ต่างจากการใช้ยา furosemide และยังมีผลช่วยลดการเสื่อมของไตจากการใช้ยาขับปัสสาวะ ในปัจจุบันยา tolvaptan ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ของกระทรวงสาธารณสุข เมื่อวันที่ 12 มีนาคม 2562 ให้ใช้รักษาตามข้อบ่งใช้ คือ ภาวะระดับโซเดียมในเลือดต่ำทั้งชนิด hypervolemic และ euvolemic ภาวะ syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) และใช้เสริมการรักษาภาวะน้ำเกินในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว

มีการศึกษาเพื่อดูประสิทธิภาพของยา tolvaptan ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน โดย Marvin A. Konstam และคณะ (EVEREST Trial)⁶ โดยได้ทำการศึกษาโดยใช้ยา tolvaptan เทียบกับยาหลอก โดยพบว่าอัตราการเสียชีวิตหรืออัตราการนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่พบว่าอาการหอบเหนื่อยลดลง น้ำหนักตัวของผู้ป่วยลดลง อาการบวมลดลง และระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่ได้รับยา tolvaptan แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

Chubin Wang และคณะ⁷ ได้ทำการรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาแบบทดลองสุ่มทั้งหมด 6 การศึกษา เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา tolvaptan ในการรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่นอนโรงพยาบาลเปรียบเทียบกับการรักษาทั่วไปหรือยาหลอก พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tolvaptan มีน้ำหนักตัวลดลงหลังได้รับยา 2 วัน มีระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นที่ 5 วัน และมีอาการหอบเหนื่อยที่ดีขึ้น อย่างไรก็ตามอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ รวมถึงจำนวนวันของการนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยเช่นกัน เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการใช้ยา tolvaptan ขนาดต่ำร่วมกับยาขับปัสสาวะในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวในประเทศไทยมาก่อน ทางผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยา tolvaptan ขนาด 7.5 มก. ร่วมกับการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretics ในกลุ่มผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน โดยกลไกเชื่อว่าสามารถเพิ่มการตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะ ลดอาการหอบเหนื่อย ลดน้ำหนักตัว และช่วยลดการเกิดไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยาขับปัสสาวะได้

วัตถุประสงค์ของการวิจัย เพื่อศึกษาผลของยา tolvaptan ขนาด 7.5 มก. ต่อวัน ร่วมกับยาฉีดขับปัสสาวะ furosemide ในการลดอาการหอบเหนื่อยของผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่ 3 วันหลังได้รับยา และเพื่อศึกษาผลของยา tolvaptan ขนาด 7.5 มก. ต่อวัน ร่วมกับยาฉีดขับปัสสาวะ furosemide ในการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว ปริมาณปัสสาวะ ระดับโซเดียมในเลือด และผลข้างเคียงของยา tolvaptan

วิธีการศึกษา

การวิจัยครั้งนี้ใช้รูปแบบการวิจัยทดลองแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมแบบเปิดเพื่อศึกษาผลของยา tolvaptan ร่วมกับยาฉีดขับปัสสาวะ furosemide เปรียบเทียบกับยาฉีดขับปัสสาวะ furosemide อย่างเดียวในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าตั้งแต่วันที่ 13 พฤศจิกายน 2563 ถึง 15 มีนาคม 2564 และได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทย์ทหารบก โดยเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอาการ

หอบเหนื่อยจากโรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันภายใน 48 ชั่วโมง อายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป มีระดับโซเดียมในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 145 mEq/ลิตร และผู้ป่วยหรือญาติลงนามยินยอมเข้าร่วมการศึกษา เกณฑ์การคัดแยกกลุ่มประชากรออกจากการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีสัญญาณชีพไม่คงที่ มีภาวะไตวายเฉียบพลันหรือเป็นไตวายเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต มีภาวะตับอักเสบรุนแรง ตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร และมีประวัติแพ้ยา tolvaptan มาก่อน เกณฑ์ในการถอนผู้ป่วยหลังเข้าร่วมวิจัย ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีสัญญาณชีพไม่คงที่ หรือต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต มีอาการแพ้ยา หรือ มีผลข้างเคียงจากการใช้ยา

คำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างที่ต้องการศึกษาจากงานวิจัยเรื่อง Effects of Tolvaptan Addition to Furosemide in Normo- and Hyponatremia Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease Stages G3b-5: A Subanalysis of the K-STAR Study ของ Tominaga N และคณะ⁸ โดยใช้ค่า type 1 error ร้อยละ 5 และ type 2 error ร้อยละ 10 เมื่อนำมาคำนวณทางสถิติจะได้ผู้เข้าร่วมวิจัยประมาณ 40 ราย โดยมีค่าอำนาจการทดสอบ (power of test) อยู่ที่ร้อยละ 80

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการสุ่มในอัตราส่วน 1:1 ด้วยวิธี randomize block of four แบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan 7.5 มก.ต่อวัน ร่วมกับยาฉีดขับปัสสาวะ furosemide และกลุ่มควบคุมที่ได้รับเฉพาะยาฉีดขับปัสสาวะ furosemide อย่างเดียว โดยทั้งสองกลุ่มหากผู้ป่วยเคยรับประทานยา furosemide อยู่เดิม ให้ปรับเป็นชนิด ขนาดของยามากกว่าหรือเท่ากับที่เคยรับประทานต่อวัน แต่ถ้าหากผู้ป่วยไม่เคยรับประทานยา furosemide อยู่เดิม จะให้ชนิดขนาด 40 มก. มีการปรับขนาดของยาฉีดขับปัสสาวะตามการตอบสนองของผู้ป่วยแต่ละราย ถ้าปัสสาวะออกน้อยกว่า 100 มล.ต่อชั่วโมง เป็นระยะเวลา 6 ชั่วโมง จะให้ปรับยาฉีด furosemide เพิ่มขึ้น 2 เท่าตัว โดยที่ขนาดสูงสุดอยู่ที่ 500 มก.ต่อวัน และผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม จะได้รับการรักษาอื่น ๆ ตามมาตรฐานทั่วไป

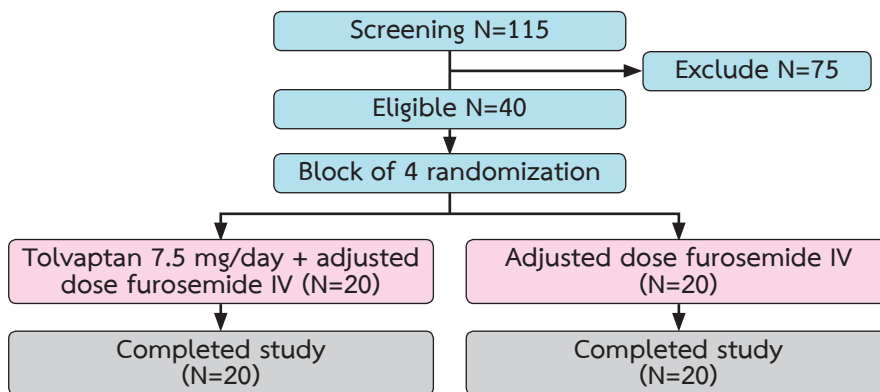
ผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยจะได้รับการเก็บข้อมูลทั่วไป เช่น ข้อมูลพื้นฐาน โรคประจำตัว สาเหตุของภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน ยาที่ใช้ประจำ จากนั้นจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ชั่งน้ำหนักด้วยเตียงไฟฟ้า และประเมินคะแนนหอบเหนื่อย (dyspnea score) โดยอายุรแพทย์โรคหัวใจซึ่งถูกปกปิดไม่ให้ทราบว่าผู้ป่วยได้รับยา tolvaptan หรือไม่ (blind assessor) เก็บปริมาณปัสสาวะต่อวัน และมีการเจาะเลือดผู้ป่วยเพื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ยูเรีย ครีเอตินิน เกลือแร่ แคลเซียม แมกนีเซียม ฟอสเฟต แอลบูมิน aspartate aminotransferase (AST) และ alanine aminotransferase (ALT) โดยทั้งหมดนี้ จะทำเมื่อแรกรับ และ 3 วันหลังการรักษา

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ผลการศึกษาแบบ intention to treat ใช้สถิติเชิงพรรณนาในการนำเสนอลักษณะข้อมูลทั่วไป ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน กรณีข้อมูลต่อเนื้อที่มีการแจกแจงปกติ หากตรวจสอบพบว่าข้อมูลมีการแจกแจงไม่ปกติ จะนำเสนอด้วยค่ามัธยฐานค่าต่ำสุด และค่าสูงสุด ใช้สถิติเชิงอนุมานเปรียบเทียบลักษณะข้อมูลทั่วไป ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เมื่อข้อมูลเป็นแบบแจกแจง (discrete or categorical variables) ใช้สถิติ chi-square test หรือ Fisher’s exact test และข้อมูลแบบต่อเนื่อง (continuous variables) ใช้สถิติ independent t-test หรือ Mann-Whitney U test และนำเสนอด้วยค่า 95% confidence intervals โดย p-value น้อยกว่า 0.05 ถือว่า มีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

กลุ่มตัวอย่างในการศึกษาที่เข้าเกณฑ์คัดเข้าจำนวน 115 ราย เข้าเกณฑ์คัดออก 75 ราย คงเหลือ ผู้ป่วย 40 ราย แบ่งออกเป็น กลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan 20 ราย และกลุ่มควบคุม 20 ราย อยู่จนจบการศึกษาทั้งหมด 40 ราย (แผนภูมิที่ 1)



แผนภูมิที่ 1 แผนผังแสดงขั้นตอนดำเนินวิจัย

ข้อมูลพื้นฐาน (ตารางที่ 1) พบว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัย เป็นเพศชาย ร้อยละ 52.5 อายุเฉลี่ยของกลุ่ม tolvaptan อยู่ที่ 68 ± 17 ปี กลุ่มควบคุม อายุเฉลี่ย 72 ± 10 ปี สาเหตุของโรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน โรคประจำตัวอื่น ๆ ไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม ยกเว้น ค่า left ventricular

ejection fraction (LVEF) ที่พบว่ากลุ่ม tolvaptan มีค่า LVEF ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกัน โดยพบว่า ค่าครีเอตินิน ในเลือดเฉลี่ยของทั้งสองกลุ่มคือ 1.73 ± 1.06 มก./ดล. (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม

Characteristics	Tolvaptan (N=20)	Control (N=20)	P-value
Age (years)	68.0 ± 17.0	72.0 ± 10.0	0.44
Male, N (%)	12 (60)	9 (45)	0.34
BW (kg)	66.5 ± 20.9	69.2 ± 13.3	0.63
Body mass index (kg/m ²)	23.94 ± 6.34	25.57 ± 4.45	0.35
LV ejection fraction (%)	35.0 ± 16.0	46.0 ± 19.0	0.04
Cause of heart failure N (%)			
Myocardial infarction	15 (75)	10 (50)	0.10
Dilated cardiomyopathy	8 (40)	6 (30)	0.51
Hypertension	1 (5)	6 (30)	0.09
Sepsis	3 (15)	2 (10)	0.99
Arrhythmia	2 (10)	2 (10)	0.99
Anemia	0 (0)	2 (10)	0.49
Chronic kidney disease	0 (0)	1 (5)	0.99
Underlying diseases N (%)			
Hypertension	18 (90%)	19 (95%)	0.99
Dyslipidemia	16 (80%)	17 (85%)	0.99
Diabetic mellitus	10 (50%)	11 (55%)	0.75
Chronic kidney disease	11 (55%)	7 (35%)	0.20
Ischemic heart disease	9 (45%)	5 (25%)	0.19
Dilated cardiomyopathy	5 (25%)	3 (15%)	0.70
Stroke	4 (20%)	2 (10%)	0.66
NYHC N (%)			
Class III	8 (40)	7 (35)	0.99
Class IV	12 (60)	13 (65)	0.99
Medications			
ACEI	2 (10%)	3 (15%)	0.99
ARB	3 (15%)	9 (45%)	0.04
CCB	7 (35%)	11 (55%)	0.20
BB	10 (50%)	8 (40%)	0.53
Furosemide	10 (50%)	12 (60%)	0.53
Dose (mg/day), mean \pm SD	88 ± 88	43 ± 24	0.15

หมายเหตุ ข้อมูลนำเสนอในรูปของจำนวน (ร้อยละ) และค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ACEI ; angiotensin-converting enzyme inhibitor ARB; angiotensin receptor blocker CCB; calcium-channel blocker BB; beta blocker

ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Blood test	Tolvaptan (N=20)	Control (N=20)	P-value
BUN (mg/dL)	32.3 ± 19.0	27.5 ± 15.3	0.39
Creatinine (mg/dL)	1.82 ± 1.11	1.64 ± 1.03	0.60
Sodium (mEq/L)	136.0 ± 5.6	136.9 ± 4.1	0.58
Potassium (mEq/L)	4.04 ± 0.55	3.96 ± 0.38	0.57
Chloride (mEq/L)	98.7 ± 6.6	101.6 ± 6.6	0.17
Bicarbonate (mEq/L)	23.5 ± 3.5	21.1 ± 5.2	0.09
Albumin (g/dL)	3.2 ± 0.45	3.25 ± 0.49	0.73
AST (IU/L)	35.4 ± 20.6	55.6 ± 49.1	0.10
ALT (IU/L)	27.3 ± 28.1	39.2 ± 34.2	0.24
ALP (IU/L)	141.4 ± 168.0	102.0 ± 48.9	0.32

หมายเหตุ ข้อมูลนำเสนอในรูปแบบของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ผลลัพธ์หลัก

การเปลี่ยนแปลงของคะแนนหอบเหนื่อย (dyspnea score)

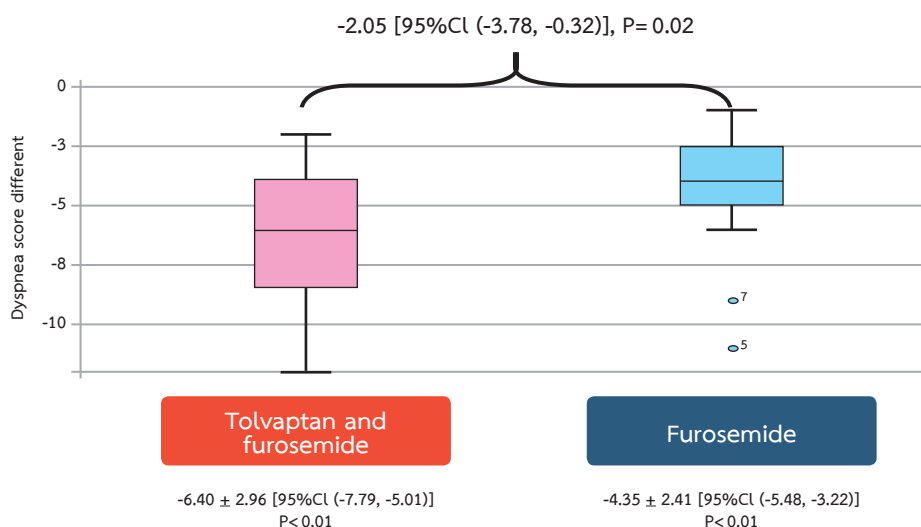
กลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มีการลดลงของคะแนนหอบเหนื่อย (dyspnea score) มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยคะแนนลดลงเฉลี่ย -2.05 [95%CI (-3.78, -0.32)] โดยที่ P=0.02 แสดงในรูปที่ 1

ผลลัพธ์รอง

การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว กลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan

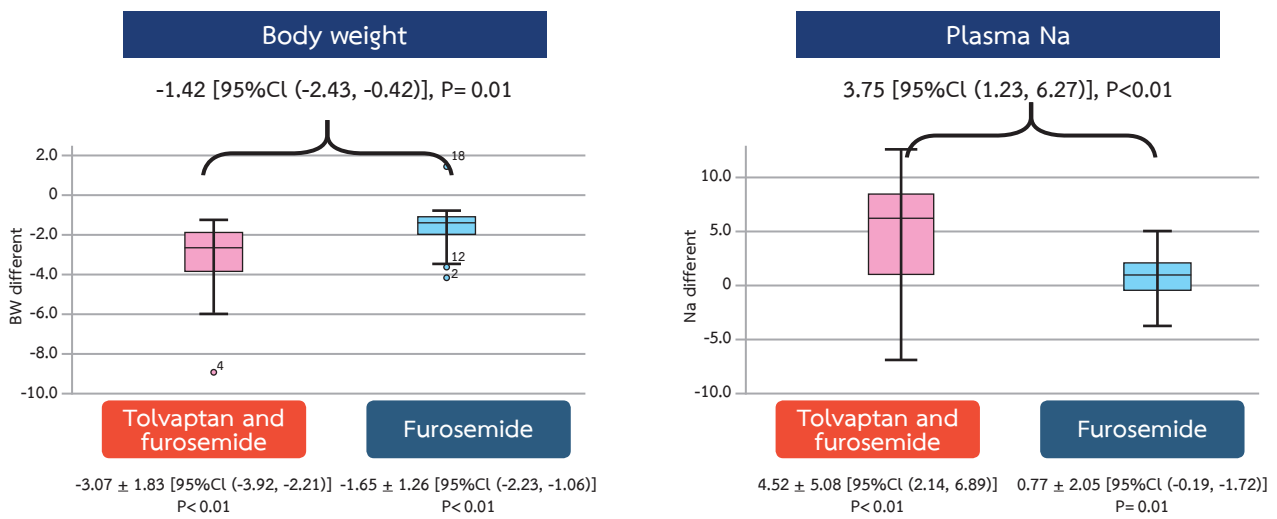
มีการลดลงของน้ำหนักตัวมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยลดน้ำหนักตัวได้มากกว่า -1.42 กก. [95%CI (-2.43, -0.42)] โดยที่ P=0.01 แสดงในรูปที่ 2

การเปลี่ยนแปลงของระดับโซเดียมในเลือด กลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มีการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่า 3.75 mEq/ลิตร [95%CI (1.23, 6.27)] โดยที่ P<0.01 แสดงดังรูปที่ 2



รูปที่ 1 การลดลงของคะแนนหอบเหนื่อย (dyspnea score)

หมายเหตุ ข้อมูลนำเสนอในรูปแบบของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน



รูปที่ 2 การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว และระดับโซเดียมในเลือด
หมายเหตุ ข้อมูลนำเสนอในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ปริมาณปัสสาวะต่อวัน กลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มีปริมาณปัสสาวะต่อวันมากกว่ากลุ่มควบคุม โดยปริมาณปัสสาวะรวมทั้ง 3 วันของกลุ่ม tolvaptan มีปริมาณมากกว่ากลุ่มควบคุม

อย่างมีนัยสำคัญ คือมีปริมาณปัสสาวะรวม มากกว่า 2,620.3 มล. [95%CI (873.8, 4,366.7)] โดยที่ P< 0.01 แสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ปริมาณปัสสาวะที่เพิ่มขึ้นของกลุ่ม tolvaptan เทียบกับกลุ่มควบคุม

Urine volume	Mean difference (mL)	95%CI	P-value
Day1	1,283.5	415.8, 2,151.2	< 0.01
Day2	512.7	-110.7, 1,136.2	0.10
Day3	824.0	267.6, 1,380.4	< 0.01
Total	2,620.3	873.8, 4,366.7	< 0.01

หมายเหตุ ข้อมูลนำเสนอเป็นค่าเฉลี่ยความแตกต่างและ 95% CI

ขนาดของยาขับปัสสาวะ furosemide ที่ได้ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ (ตารางที่ 4)
 ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น อัตราการเกิดไตวายเฉียบพลัน การ

เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ หรือการเกิดภาวะเลือดเป็นด่างพบว่าไม่มีความแตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ข้อมูลขนาดของยาขับปัสสาวะ furosemide และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น

	Tolvaptan (N=20)	Control (N=20)	P-value
Change of serum Creatinine (mg/dL)	0.16 ± 0.60	0.16 ± 0.45	0.97
Plasma HCO ₃ (mEq/L)	25.9 ± 3.9	26.5 ± 5.0	0.66
Furosemide dose (mg/day), mean ± SD			
day 1	187 ± 157	177 ± 134	0.82
day 2	184 ± 197	207 ± 123	0.65
day 3	140 ± 144	233 ± 178	0.08
Total dose	510 ± 472	616 ± 400	0.45
Side effect N (%)			
AKI	5 (25%)	6 (30%)	0.72
Hypokalemia (K <3.5 mEq/L)	4 (20%)	1 (5%)	0.34
Alkalosis (HCO ₃ >26 mEq/L)	11 (55%)	11 (55%)	0.99

ข้อมูลนำเสนอในรูปของจำนวน (ร้อยละ) และค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่ศึกษาผลของการใช้ยา tolvaptan ขนาดต่ำ คือ 7.5 มก.ต่อวัน ร่วมกับยาฉีดขับปัสสาวะ furosemide ในการรักษาผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน โดยพบว่า ยา tolvaptan สามารถลดคะแนนหอบเหนื่อย (dyspnea score) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังสามารถลดน้ำหนัก เพิ่มปริมาณปัสสาวะ เพิ่มระดับโซเดียมในเลือดได้ โดยที่ไม่มีผลต่อการทำงานของไตหรือผลข้างเคียงอื่น ๆ

ยา tolvaptan เป็นยาขับปัสสาวะกลุ่ม V₂ receptor antagonist ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ aquaporin 2 channel ที่ท่อไตส่วนปลาย มีผลช่วยเพิ่มการขับน้ำเพิ่มขึ้น ทำให้มีปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้น จากการศึกษาในอดีตของ Nielson S และคณะ⁹ ซึ่งศึกษาในสัตว์ทดลองที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว พบว่า การทำงานของ aquaporin 2 channel จะเพิ่มมากกว่าปกติ ทำให้มีการดูดน้ำกลับเพิ่มขึ้น จึงน่าจะเป็นเหตุผลที่อธิบายว่า การให้ยา tolvaptan จึงทำให้มีปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้น ลดอาการหอบเหนื่อยได้ดีขึ้น เมื่อใช้คู่กับยาฉีดขับปัสสาวะ furosemide

การศึกษาที่ผ่านมาของ Kentaro Jujo และคณะ¹⁰ ได้ทำการศึกษาในประเทศญี่ปุ่นในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว จำนวน 60 ราย ที่นอนโรงพยาบาล แบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม เป็นกลุ่มที่ได้รับประทานยา tolvaptan 7.5 มก.วันละครั้ง เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา furosemide 40 มก.ทางหลอดเลือดดำวันละครั้ง เป็นระยะเวลา 5 วัน พบว่า ปริมาณปัสสาวะที่ 5 วัน และน้ำหนักตัวไม่มีความแตกต่างกันของทั้งสองกลุ่ม แต่พบว่ากลุ่มที่ได้รับ

ยา tolvaptan มีค่าการทำงานของไตที่ดีกว่า และมี plasma renin activity น้อยกว่าซึ่งหมายถึง ลดการกระตุ้นระบบ renin-angiotensin system ได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยา furosemide อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบผลของการศึกษานี้ พบว่า กลุ่มทดลองมีอาการหอบเหนื่อย และน้ำหนักตัวลดได้มากกว่า กลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งคาดว่าเป็นผลมาจากการศึกษานี้ใช้ยาาร่วมกันระหว่างยารับประทาน tolvaptan และยาฉีดขับปัสสาวะ furosemide

การศึกษาของ Tominaga N และคณะ¹¹ (K-STAR Study) ทำการศึกษาในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันร่วมกับเป็นไตวายเรื้อรังระยะ 3b ขึ้นไป จำนวน 40 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม โดยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับยารับประทาน furosemide ≥ 40 มก.ต่อวัน และได้รับยาขับปัสสาวะเพิ่มเติม โดยกลุ่มแรกจะได้รับยา tolvaptan ≤ 15 มก.ต่อวัน ขณะที่กลุ่มควบคุมจะได้รับยารับประทาน furosemide เพิ่มอีก ≤ 40 มก.ต่อวัน พบว่า อาการหอบเหนื่อยและน้ำหนักตัวไม่มีความแตกต่างกัน ทั้งสองกลุ่ม แต่กลุ่มที่ได้รับประทานยา tolvaptan จะมีปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้น และการเกิดไตวายเฉียบพลันน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณากับการศึกษานี้พบว่า การศึกษาของ K-STAR study เลือกกลุ่มผู้ป่วยที่เฉพาะที่มีไตวายเรื้อรังระยะ 3b ขึ้นไป แตกต่างจากการศึกษานี้ที่ไม่มีการจำกัดการทำงานของไต นอกจากนี้ การใช้ยาขับปัสสาวะ furosemide ใช้เป็นรูปแบบรับประทาน และขนาดยาค่อนข้างน้อย ไม่เกิน 80 มก.ต่อวัน ซึ่งแตกต่างจากการศึกษานี้ คือ ใช้ยาฉีดขับปัสสาวะ furosemide

ขนาดสูงกว่า เฉลี่ยของการศึกษานี้อยู่ที่ประมาณ 187.67 ± 145.01 มก.ต่อวัน จึงเป็นเหตุผลที่อธิบายผลการศึกษานี้สามารถลดอาการหอบเหนื่อย ลดน้ำหนักตัวและเพิ่มปริมาณปัสสาวะได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ประโยชน์ของการศึกษานี้ ถือเป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่มีการศึกษาการใช้ยาร่วมกันระหว่าง tolvaptan ขนาด 7.5 มก.ต่อวัน ร่วมกับยาฉีดขับปัสสาวะ furosemide ในการรักษาผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน ซึ่งมีผลลดอาการหอบเหนื่อย ลดน้ำหนักและเพิ่มปริมาณปัสสาวะได้ นอกจากนี้ การศึกษานี้ยังพบว่า การให้ยาขับปัสสาวะที่เร็วขึ้น คือ ภายใน 48 ชั่วโมงของการนอนโรงพยาบาล จะช่วยให้ลดอาการหอบเหนื่อยได้ดีขึ้นและเร็วขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Matsue Y และคณะ¹² ที่พบว่า การให้ยา tolvaptan ที่เร็วจะช่วยเพิ่มการตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะได้ดีขึ้น ซึ่งหากนำไปประยุกต์ใช้ การให้ยา tolvaptan ขนาดต่ำร่วมกับยาฉีดขับปัสสาวะ furosemide ในระยะสั้น จะช่วยลดอาการหอบเหนื่อยได้ดีขึ้น ลดน้ำหนักตัวได้ โดยที่ยังไม่พบผลข้างเคียงจากการใช้ยา

อย่างไรก็ตามข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ คือ จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยค่อนข้างน้อย ทำการศึกษาเพียงในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า การศึกษาค่อนข้างสั้นคือ ติดตามการรักษา และใช้ยา tolvaptan ทั้งหมด 3 วัน ทำให้ไม่สามารถบอกผลการรักษา และผลข้างเคียงอื่น ๆ ในระยะยาวได้ เช่น การเกิดไตวายเฉียบพลัน หรือการเปลี่ยนแปลงของเกลือแร่ เป็นต้น และการประเมินคะแนนหอบเหนื่อยโดยอายุรแพทย์โรคหัวใจเพียงคนเดียว อาจจะไม่แม่นยำได้ โอกาสสร้างงานวิจัยต่อในอนาคต คือการศึกษาที่มีขนาดกลุ่มตัวอย่างที่เพิ่มขึ้น ออกแบบการศึกษาแบบ double blind และติดตามการรักษานานขึ้น เพื่อให้เห็นถึงประสิทธิภาพของการรักษาในระยะยาว ติดตามดูผลข้างเคียงจากการใช้ยาได้มากขึ้น รวมถึงอาจจะมีสารวัดค่าฮอร์โมน AVP เพื่อประเมินการตอบสนองต่อการให้ยา tolvaptan มากยิ่งขึ้น

สรุป

การให้ยาขับปัสสาวะ tolvaptan 7.5 มก.ต่อวัน ร่วมกับยาฉีด furosemide ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน สามารถลดอาการหอบเหนื่อย ลดน้ำหนัก เพิ่มปริมาณปัสสาวะ และระดับโซเดียมในเลือดได้ที่ 3 วัน หลังได้รับยา โดยที่ไม่มีความแตกต่างในเรื่องของการทำงานของไต และผลข้างเคียงอื่น ๆ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณคณาจารย์แผนกโรคไต แผนกโรคหัวใจ แพทย์ประจำบ้านต่อยอดโรคหัวใจ เจ้าหน้าที่แผนกโรคไต แพทย์ประจำบ้าน และพยาบาลกองอายุรกรรม กองอุบัติเหตุ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าทุกท่านที่สนับสนุน

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. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J*. 2015 Jun 14;36(23):1437-44.
3. Vinod P, Krishnappa V, Chauvin AM, Khare A, Raina R. Cardiorenal Syndrome: Role of Arginine Vasopressin and Vaptans in Heart Failure. *Cardiol Res*. 2017 Jun;8(3):87-95.
4. Goldsmith SR, Gheorghide M. Vasopressin antagonism in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Nov 15;46(10):1785-91.
5. Gheorghide M, Gattis WA, O'Connor CM, Adams KF Jr, Elkayam U, Barbagelata A, et al. Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure (ACTIV in CHF) Investigators. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291(16):1963-71.
6. Konstam MA, Gheorghide 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.
7. 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.
8. Tominaga N, Kida K, Inomata T, Sato N, Izumi T, Akashi YJ, et al. Effects of Tolvaptan Addition to Furosemide in Normo- and Hyponatremia Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease Stages G3b-5: A Subanalysis of the K-STAR Study. *Am J Nephrol*. 2017;46(5):417-26.
9. Nielsen S, Terris J, Andersen D, Ecelbarger C, Frokiaer J, Jonassen T, et al. Congestive heart failure in rats is

- associated with increased expression and targeting of aquaporin-2 water channel in collecting duct. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997; 94(10):5450-5.
10. 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.
 11. 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.
 12. Matsue Y, Ter Maaten JM, Suzuki M, Torii S, Yamaguchi S, Fukamizu S, et al. Early treatment with tolvaptan improves diuretic response in acute heart failure with renal dysfunction. *Clin Res Cardiol*. 2017; 106(10):802-12.