

Overview of vasopressin antagonists

ภก. กฤติน บัณฑิตานกุล

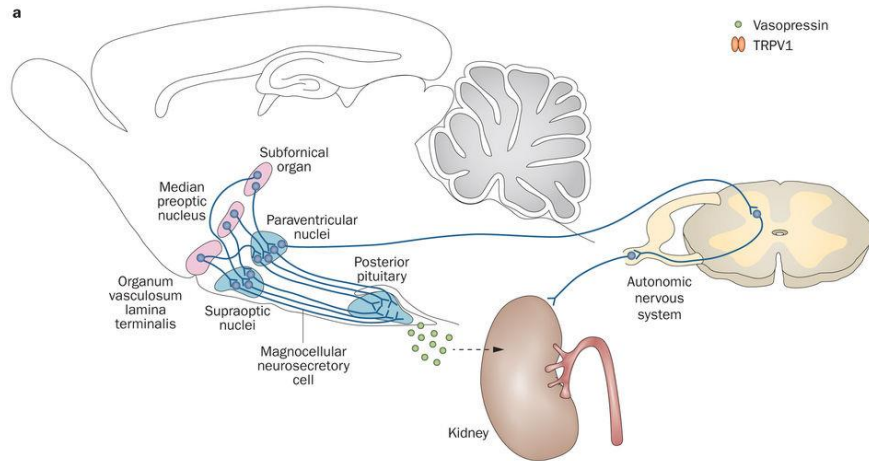
ภก. จิระพันธ์ ฤทธิ์สำแดง

บทนำ

ฮอร์โมน Arginine vasopressin (AVP หรือ vasopressin) หรือเรียกตามการออกฤทธิ์ว่า antidiuretic hormone (ADH) ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของฮอร์โมนชนิดนี้ถูกค้นพบในปี ค.ศ. 1895 จากการนำสารสกัดที่ได้จากต่อมใต้สมองส่วนหลังมาทดลองพบว่าสามารถลดการขับปัสสาวะและเพิ่มความดันโลหิตได้ ฮอร์โมน vasopressin สามารถสกัดครั้งแรกได้ในปี ค.ศ. 1951 จึงมีการศึกษาความสามารถในการควบคุมสมดุลน้ำและเกลือแร่ด้วยฮอร์โมนดังกล่าวอย่างต่อเนื่อง กระทั่งสามารถสังเคราะห์ยาชนิด polypeptides ที่ต้านฤทธิ์ฮอร์โมน vasopressin ได้ในทศวรรษที่ 1970s แต่ไม่ประสบความสำเร็จเนื่องจากมีปัญหาเรื่องการดูดซึมและประสิทธิภาพยังไม่ดีพอ จึงเริ่มมีการผลิตยาชนิด nonpeptides ที่มีประสิทธิภาพดีกว่าเพื่อใช้ในทางคลินิก เช่น ยากลุ่ม vaptans เป็นต้น¹

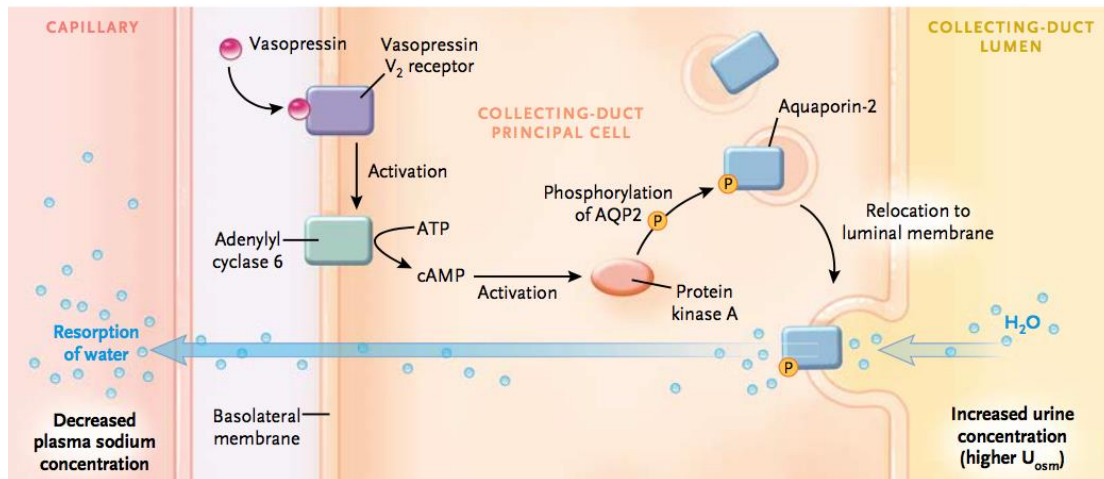
พยาธิสรีรวิทยา (Pathophysiology)

ฮอร์โมน Vasopressin เป็นฮอร์โมนที่ผลิตจากต่อมใต้สมองส่วน hypothalamus มีความสำคัญในการควบคุมสมดุลน้ำในร่างกายและรักษาระดับแรงดันโลหิตให้คงที่ โดยออกฤทธิ์กระตุ้นให้หลอดเลือดหดตัวและเพิ่มการดูดกลับน้ำที่ไต มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของฮอร์โมน vasopressin บกพร่อง เช่น ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่มีระดับโซเดียมในเลือดต่ำ ภาวะเบาจัด และภาวะช็อกจากการติดเชื้อ นอกจากนี้ฮอร์โมน vasopressin



รูปที่ 1 ฮอร์โมน vasopressin จากต่อมใต้สมองถูกหลั่งออกมา กระตุ้นการดูดกลับน้ำที่ท่อไต²

ในภาวะปรกติเมื่อร่างกายมีภาวะคั่งของน้ำเกิดขึ้นหรือมีค่า plasma osmolarity ต่ำลง ร่างกายจะมีการส่งสัญญาณจาก baroreceptors บริเวณ carotid sinus ไปที่ต่อมใต้สมองเพื่อลดการหลั่งฮอร์โมน vasopressin และลดการดูดน้ำกลับจากไต แต่กลไกนี้อาจบกพร่องในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มี cardiac output ต่ำ ส่งผลให้ไม่มีแรงดันเลือดสูงพอที่จะกระตุ้นการส่งสัญญาณได้ ทำให้สมองส่วนดังกล่าวเพิ่มการหลั่งฮอร์โมน vasopressin ออกมาปริมาณมากอย่างต่อเนื่อง และฮอร์โมนนี้จะกระตุ้น V2-receptor (V_2) ที่ท่อไตบริเวณ collecting ducts ทำให้เพิ่มการดูดกลับของน้ำ เกิดการสะสมของน้ำและส่งผลให้ระดับโซเดียมในเลือดต่ำลง นอกจากนี้ vasopressin ยังออกฤทธิ์กระตุ้น V1-receptor subtype A (V_{1A}) ที่ผนังของหลอดเลือดทำให้หลอดเลือดหดตัวเป็นการเพิ่ม systemic vascular resistance ส่งผลให้หัวใจทำงานหนักเพิ่มขึ้น จึงเป็นผลเสียในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว³



รูปที่ 2 ฮอร์โมน vasopressin เหนี่ยวนำให้เพิ่มการดูดกลับน้ำผ่าน aquaporin water channels (AQP2) ที่ collecting ducts²

ข้อบ่งใช้ของยาในกลุ่ม vasopressin antagonist

1. ภาวะเบาจืด (Diabetes insipidus)
2. ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ (Septic shock)
3. ภาวะเลือดออกจากการขาดโปรตีน von Willebrand factor (vWF)
4. ภาวะหัวใจล้มเหลว (Congestive heart failure)

ตารางที่ 1 ตัวอย่างยากกลุ่ม vasopressin agonists และ antagonists และข้อบ่งใช้⁴⁻⁷

ยา	ข้อบ่งใช้
Desmopressin	Diabetes insipidus, bleeding in von Willebrand's disease
Terlipressin,	Hepatorenal syndrome, septic shock
Tolvaptan	Congestive heart failure associated hypotremia
Vasopressin	Diabetes insipidus, septic shock

ภาวะหัวใจล้มเหลว (Congestive heart failure)

การรักษาผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวกลุ่มที่มีภาวะน้ำคั่งสามารถทำได้หลายวิธี ขึ้นกับลักษณะอาการและอาการแสดงของผู้ป่วย โดยเริ่มจากการพิจารณาว่าผู้ป่วยมีหรือไม่มีอาการแสดงของภาวะน้ำคั่ง (wet หรือ dry) และมีภาวะเนื้อเยื่อขาดเลือดไปเลี้ยงหรือไม่ (cold หรือ warm) ซึ่งจะจำแนกผู้ป่วยได้เป็น 4 กลุ่ม ได้แก่

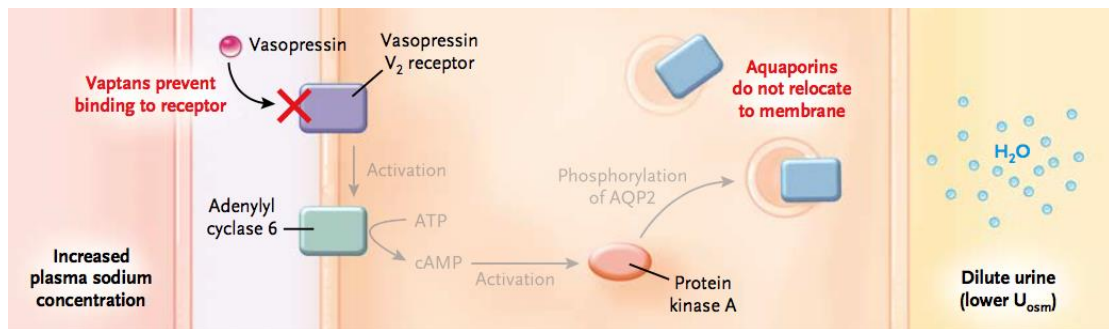
- 1.) warm and wet
- 2.) cold and wet
- 3.) cold and dry
- 4.) warm and dry

สำหรับผู้ป่วยกลุ่ม “wet” เป็นกลุ่มที่ควรได้รับยาขับปัสสาวะ (diuretics) เช่น ยากลุ่ม loop diuretics แต่ยาขับปัสสาวะมักมีฤทธิ์ขับน้ำและอิเล็กโทรไลต์ออกไปกับปัสสาวะ จึงไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้กับผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีระดับโซเดียมในเลือดต่ำ ขณะที่ยากลุ่ม vasopressin antagonists เช่น Tolvaptan จะออกฤทธิ์จำเพาะต่อ aquaporin water channels (AQP2) ที่ท่อไต ทำให้กำจัดเฉพาะน้ำ แต่ไม่มีผลต่ออิเล็กโทรไลต์ ดังนั้นยา Tolvaptan จึงมีประโยชน์ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำร่วมด้วย^{8,9}

ยา Tolvaptan อยู่ในรูปแบบยาเม็ดขนาด 15 มิลลิกรัม ได้รับการขึ้นทะเบียนสำหรับใช้ขับน้ำในผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hypervolemic หรือ euvolemic hyponatremia) และยังเป็นยาทางเลือกที่แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศแนะนำให้ใช้ ในกรณีที่มีภาวะคั่งน้ำร่วมกับมีระดับโซเดียมในเลือดต่ำที่ไม่ตอบสนองด้วยการรักษามาตรฐาน^{8,10,11}

เภสัชวิทยาของยา

Tolvaptan เป็นยาขับปัสสาวะกลุ่ม V₂-receptor antagonist ออกฤทธิ์ยับยั้งฮอร์โมน AVP ไม่ให้จับกับ vasopressin-2 receptors ที่ท่อไตส่วน collecting ducts ทำให้ลดการสร้างรูผ่านของน้ำที่ท่อไต (aquaporin-2 channels, AQP-2) เมื่อไม่มี channel ดังกล่าวทำให้ท่อไตดูดกลับน้ำลดลง น้ำจึงถูกกำจัดออกไปกับปัสสาวะเพิ่มขึ้น (รูปที่ 3) ส่งผลให้ภาวะ water retention ดีขึ้น ทั้งนี้ Tolvaptan มีความจำเพาะต่อตัวรับ V₂-receptor มากกว่าฮอร์โมน AVP ที่ร่างกายผลิตขึ้นเองถึง 1.8 เท่า และยังมีมีความจำเพาะต่อ V₂ receptors สูงกว่า V_{1A} receptors ถึง 29 เท่า โดยกลไกการกำจัดน้ำของยา Tolvaptan ไม่เกี่ยวข้องกับการกำจัดอิเล็กโทรไลต์จึงเรียกยาในกลุ่มนี้ว่ามีฤทธิ์ขับปัสสาวะแบบ “aquaresis” ดังนั้นผู้ป่วยที่ใช้ยานี้จะไม่ส่งผลทำให้ระดับโซเดียมในเลือดลดลง แต่อาจเพิ่มขึ้นได้^{3,12}



รูปที่ 3 กลไกการยับยั้งการดูดกลับน้ำที่ไตของยากลุ่ม Vaptans²

เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา Tolvaptan

การศึกษาเรื่องขนาดยา Tolvaptan ต่อผลทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์พบว่าระดับยาสูงสุดในเลือด (C_{max}) จะแปรผันตามขนาดยาที่ได้รับเมื่อขนาดยาอยู่ในช่วง 15 ถึง 60 มิลลิกรัม (linear pharmacokinetics) แต่ขนาดยาที่สูงกว่า

ระดับดังกล่าว ค่า C_{max} จะเป็นสัดส่วนที่ลดลงเมื่อเทียบกับขนาดยาที่ได้รับ นอกจากนี้ประสิทธิภาพในการขับน้ำ (aquaresis) ของยา Tolvaptan จะไม่ได้เพิ่มสูงขึ้นตามขนาดยาที่ได้รับ ดังนั้นขนาดยาสูงสุดจึงถูกจำกัดที่ 60 มิลลิกรัมต่อวัน^{6,13}

เมื่อรับประทานยาจะถูกดูดซึมที่ทางเดินอาหารโดยมีค่า bioavailability เท่ากับร้อยละ 40 โดยให้ระดับยาในเลือดสูงสุดที่ 2 ถึง 4 ชั่วโมงหลังรับประทานยา ซึ่งเป็นช่วงเวลาเดียวกันกับที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ Tolvaptan มีค่าการกระจายตัว (volume of distribution) ในคนปกติ เท่ากับ 3 ลิตร/กิโลกรัม และค่าการกระจายตัวจะเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวแต่ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก ยาถูกกำจัดด้วยเอนไซม์ CYP3A4 ที่ดับเป็นหลักได้ metabolites ที่ไม่มีฤทธิ์ต่อ V_2 -receptor Tolvaptan มีค่าครึ่งชีวิตเท่ากับ 12 ชั่วโมง กรณีที่การทำงานของตับลดลงจะทำให้การกำจัดยายาวนานขึ้นแต่ไม่ส่งผลทางคลินิก นอกจากนี้ยานี้ยังเป็นทั้ง substrate และ inhibitor ของ P-glycoprotein^{7,9}

ตารางที่ 2 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่สำคัญ^{12,14,15}

ระดับยาสูงสุดในเลือด	ยาเริ่มออกฤทธิ์	ยาออกฤทธิ์สูงสุด	ค่าครึ่งชีวิต
2-4 ชั่วโมง	2-4 ชั่วโมง	4-8 ชั่วโมง	12 ชั่วโมง

เนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวและออกฤทธิ์นาน 24 ชั่วโมง จึงแนะนำให้รับประทานยาละครั้งในตอนเช้าเพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาจากการปัสสาวะตอนกลางคืน โดยช่วง 1-2 วันแรกของการปรับขนาดยาควรติดตามระดับโซเดียมในเลือดทุก 6 ชั่วโมง จนกว่าขนาดยาจะคงที่^{15,16}

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว

ยา Tolvaptan ไม่มีผลช่วยลดการหลั่งฮอร์โมน vasopressin จาก hypothalamus โดยตรง แต่มีส่วนช่วยในการยับยั้งการทำงานของฮอร์โมนที่ท่อไต ช่วยแก้ปัญหาภาวะน้ำคั่งในร่างกายและช่วยลดภาระการทำงานของหัวใจ การศึกษาประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว และมีระดับโซเดียมในเลือดต่ำพบว่าร่างกายสามารถกำจัดน้ำ (aquaresis) ได้เพิ่มขึ้น โดยไม่รบกวนระบบ renin-angiotensin system หรือทำให้การทำงานของไตแย่ลง (ตารางที่ 3) Tolvaptan มีผลช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการกำจัดน้ำ ลดอาการหายใจหอบเหนื่อย และช่วยแก้ไขภาวะระดับโซเดียมในเลือดต่ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้ แต่จากการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว ที่นอนโรงพยาบาลพบว่า Tolvaptan ไม่สามารถช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้^{20, 21}

การศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา Tolvaptan ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวจำนวน 4,133 คน ชื่อการศึกษา EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan) เปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างการให้ยา Tolvaptan 30 มิลลิกรัมกับยาหลอกเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 10 เดือน (ตารางที่ 3) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Tolvaptan มีอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality) ไม่แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก [HR (95% CI): 0.98 (0.9-1.1)] รวมทั้งอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดหรืออัตราการนอนโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลว (CV death หรือ hospitalization) จะไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเช่นกัน [HR (95% CI): 1.04 (0.95-1.14)]

ตารางที่ 3 พารามิเตอร์ที่เปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยที่ได้รับยา Tolvaptan เทียบกับ Furosemide

Parameters	Furosemide (A)	Tolvaptan (B)
serum Na	↓	↑
serum K	↓	↔
plasma osmolality	↔	↑
urinary Na excretion	↑	↔
urinary K excretion	↑	↔
urine volume	↑	↑
urine osmolality	↓	↓
antidiuretic hormone level	↔	↑
plasma renin activity	↑	↔

Na = sodium; K = potassium.

ตารางที่ 4 ตัวชี้วัดในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวที่ได้รับยา Tolvaptan เทียบกับยาหลอก^{17,18}

Outcomes	Tolvaptan	Placebo	P value
EVEREST trial			
อัตราการเสียชีวิต	25.9 %	26.3 %	HR (95% CI): 0.98 (0.9-1.1)
อัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือ อัตราการนอนโรงพยาบาลซ้ำ	42.0 %	40.2 %	HR (95% CI): 1.04 (0.95-1.14)
จำนวนผู้ป่วยที่มี Dyspnea score ดีขึ้น ^a	74.3 %	68.0 %	P<0.001
น้ำหนัก	-1.76 kg	-0.97 kg	P<0.001

ระดับโซเดียมในเลือด ^b	+5.49 mEq/L	+1.85 mEq/L	P<0.001
----------------------------------	----------------	----------------	---------

^aคะแนน Dyspnea score ของวันแรกของการรักษา

^bการเปลี่ยนแปลงที่ 7 วัน หรือก่อนออกจากโรงพยาบาล

การเปลี่ยนแปลงที่ 4 วัน

อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Tolvaptan จะมีน้ำหนักตัวลดมากกว่า และผู้ป่วยมีอาการหายใจหอบเหนื่อยดีขึ้น (improvement in dyspnea score) มากกว่ากลุ่มยาหลอก หากเปรียบเทียบระดับโซเดียมในเลือดก่อนออกจากโรงพยาบาลพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Tolvaptan จะมีระดับโซเดียมสูงขึ้นมากกว่ากลุ่มยาหลอก¹¹ และยังสอดคล้องกับผลจากการศึกษา SALT-1 และ SALT-2 ที่ทำในผู้ป่วย heart failure, liver cirrhosis และ SIADH จำนวนรวม 424 คน ที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำโดยให้ยา Tolvaptan ขนาด 15 ถึง 60 มิลลิกรัมต่อวัน เทียบกับยาหลอกพบว่ากลุ่มทดลองมีระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ

อาการไม่พึงประสงค์

การกำจัดน้ำเพียงอย่างเดียว (aquaresis) ทำให้ระดับโซเดียมในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับยา tolvaptan สูงขึ้น ดังนั้นจึงต้องติดตามระดับโซเดียมในเลือดอย่างใกล้ชิด หากระดับโซเดียมในเลือดเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วจะทำให้เสี่ยงต่อภาวะ osmotic demyelination syndrome ได้ นอกจากนี้ยังควรติดตามอาการแสดงของภาวะขาดน้ำจากฤทธิ์ขับปัสสาวะของยา เช่น อาการกระหายน้ำหรือปากแห้ง เป็นต้น^{12,15,17}

ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้

- หลีกเลี่ยงการให้ยาในผู้ป่วยที่มีโรคตับรวมถึงผู้ป่วย cirrhosis เนื่องจากมีรายงานว่า tolvaptan อาจทำให้เกิด liver injury ได้
- หลีกเลี่ยงใช้ยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ออกฤทธิ์เป็น CYP3A4 inducer และ inhibitor แต่กรณีที่จำเป็นต้องใช้ร่วมกับ strong และ moderate CYP3A4 inhibitor ขนาดยาสูงสุดของยา tolvaptan จะลดลงเท่ากับ 15 และ 30 มก./วัน ตามลำดับ
 - strong CYP3A4 inducer เช่น carbamazepine, phenobarbital, phenytoin และ rifampicin
 - strong CYP3A4 inhibitor เช่น clarithromycin, azole antifungals และ protease inhibitors (PIs)
- ระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง P-glycoprotein และอาจพิจารณาปรับขนาดยาตามความเหมาะสม
- อาจไม่ต้องจำกัดน้ำในช่วง 24 ชั่วโมงแรกที่ได้รับยา เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะ osmotic demyelination syndrome (ODS) เนื่องจากระดับโซเดียมในเลือดของผู้ป่วยอาจเพิ่มขึ้นได้อย่างรวดเร็ว (มากกว่า 12 mEq/24 ชม.) ซึ่งเป็นผลมาจากการขับน้ำออกไปกับปัสสาวะ
- ผู้ป่วย anuria และผู้ป่วยที่มี creatinine clearance ต่ำกว่า 10 มล./นาทีก เนื่องจากไม่มีข้อมูลสนับสนุนด้านประสิทธิภาพเพียงพอในผู้ป่วยกลุ่มนี้

บทสรุป

ยากลุ่มอนุพันธ์ของ Vasopressin มีข้อบ่งใช้ในการรักษา ความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับสมดุลน้ำในร่างกาย Tolvaptan เป็น ยาขับปัสสาวะชนิดใหม่ที่ออกฤทธิ์เพิ่มการกำจัดน้ำและลดการ สูญเสียอิเล็กโทรไลต์ไปกับปัสสาวะ ยานี้ถูกนำมาใช้เพื่อควบคุม ภาวะน้ำคั่งในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวทั้งผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาล และผู้ป่วยนอกที่มีปัญหาควบคุมภาวะน้ำคั่งไม่ได้ร่วมกับมีระดับ โซเดียมในเลือดต่ำ ยาถูกกำจัดผ่านเอนไซม์ CYP3A4 จึงต้อง ระวังในผู้ป่วยที่ตับทำงานไม่ดีและหลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกับยาที่เป็น strong inhibitor ของเอนไซม์ดังกล่าว รวมทั้งระมัดระวังใน กรณีที่ต้องใช้ร่วมกับยาที่เป็น substrate และ inhibitor ของ P-glycoprotein ยานี้ใช้ได้กับผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังแต่ยังไม่มีข้อมูล เพียงพอที่จะใช้กับผู้ป่วยที่มี CrCl ต่ำกว่า 10 มิลลิลิตร/นาที การใช้ยานี้ต้องระวังภาวะ ODS เนื่องจากยาทำให้ระดับโซเดียมใน เลือดเพิ่มสูงขึ้น โดยมีขนาดยาสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ คือ 60 มิลลิกรัมต่อวัน เนื่องจากมีข้อจำกัดเรื่องประสิทธิภาพ ยานี้ช่วยลด ภาวะน้ำคั่ง ลดอาการหายใจหอบเหนื่อยและแก้ไขระดับโซเดียม ในเลือดต่ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้แต่การศึกษาทางคลินิก พบว่ายานี้ไม่ได้ลดอัตราการเสียชีวิต

เอกสารอ้างอิง

1. Berl T. Vasopressin Antagonists. *New England Journal of Medicine*. 2015;372:2207-16.
2. Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11:576-88.
3. Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science review: Vasopressin and the cardiovascular system part 1--receptor physiology. *Crit Care*. 2003;7:427-34.
4. Desmopressin. In: Martindale - The Complete Drug Reference [database on the Internet]. Greenwood Village, CO: Thomson Micromedex. [cited 2017 October 6]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/>.
5. Terlipressin. In: Martindale - The Complete Drug Reference [database on the Internet]. Greenwood Village, CO: Thomson Micromedex. [cited 2017 October 6]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/>.
6. Tolvaptan. In: Martindale - The Complete Drug Reference [database on the Internet]. Greenwood Village, CO: Thomson Micromedex. [cited 2017

October 6]. Available from:
<http://www.micromedexsolutions.com/>.

7. Vasopressin. In: Martindale - The Complete Drug Reference [database on the Internet]. Greenwood Village, CO: Thomson Micromedex. [cited 2017 October 6]. Available from:
<http://www.micromedexsolutions.com/>.
8. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation*. 2013;128:e240-e327.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failureThe Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37:2129-200.
10. สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์. แนวทางเวชปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว พศ. 2557.
11. Moleerergpoom W, Hengrussamee K Fau - Piyayotai D, Piyayotai D Fau - Jintapakorn W,

Jintapakorn W Fau - Sukhum P, Sukhum P Fau - Kunjara-Na-Ayudhya R, Kunjara-Na-Ayudhya R Fau - Suwanjutah T, et al. Predictors of in-hospital mortality in acute decompensated heart failure (Thai ADHERE).

12. Samscar(R) [package insert on the internet]. Tokyo, Japan: Otsuka Pharmaceutical Europe, 2014 [cited 2017 October 6]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000980/WC500048716.pdf.
13. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine*. 2017;43:304-77.
14. Shoaf SE, Bramer SL, Bricmont P, Zimmer CA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between tolvaptan, a non-peptide AVP antagonist, and furosemide or hydrochlorothiazide. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;50:213-22.
15. Tolvaptan In: DRUGDEX® System [database on the Internet]. Greenwood Village, CO: Thomson Micromedex. [cited 2017 June 8]. Available from:

<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex/2/librarian>.

16. Matsuzaki M, Hori M Fau - Izumi T, Izumi T Fau - Asanoi H, Asanoi H Fau - Tsutamoto T, Tsutamoto T. Effects of tolvaptan on volume overload in Japanese patients with heart failure: results of a phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study.
17. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, Jr., Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *Jama*. 2007;297:1319-31.
18. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a Selective Oral Vasopressin V2-Receptor Antagonist, for Hyponatremia. *New England Journal of Medicine*. 2006;355:2099-112.