

การใช้ β - blockers ในการรักษาผู้ป่วย chronic congestive heart failure

สมชาย วิชาวัฒน์*

Prechawat S. Beta blocker treatment in chronic congestive heart failure. Chula Med J 2000 Oct; 44(10): 785 - 800

Heart failure is a common clinical problem in patients with cardiovascular disease. Mortality remains high with conventional therapy. The sympathetic nervous system occupies a prominent role in heart failure, both as a factor in the severity of the disease and also as an important factor in its progression. Thus beta blocker therapy, once thought to be a contraindication in heart failure, has consistently improved cardiac function and slowed progression of the disease. Large clinical trials of mild to moderate heart failure show improved survival as well as reduction in hospitalizations. Beta blockers now have good histories in heart failure and should be considered standard therapy in mild to moderate heart failure.

Beta blocker treatment should be initiated under close observation with nurses and/or physicians available to address any problems once a patient has been given the drug. The patient should be on stable doses of medications, and have not received intravenous inotropic support within the prior several weeks. Beta blockers should be initiated in very small doses and the dose should be increased slowly and the patient observed for side effects. Background medications should be adjusted for any side effects. When physicians and patients were aware of potential side effects, and physicians were able to address the particular scenarios appropriately, patients generally tolerated the beta blocker target dose and experienced clinical benefits during long term therapy. Ongoing trials are non addressing beta blocker therapy in advanced heart failure and comparisons between agents.

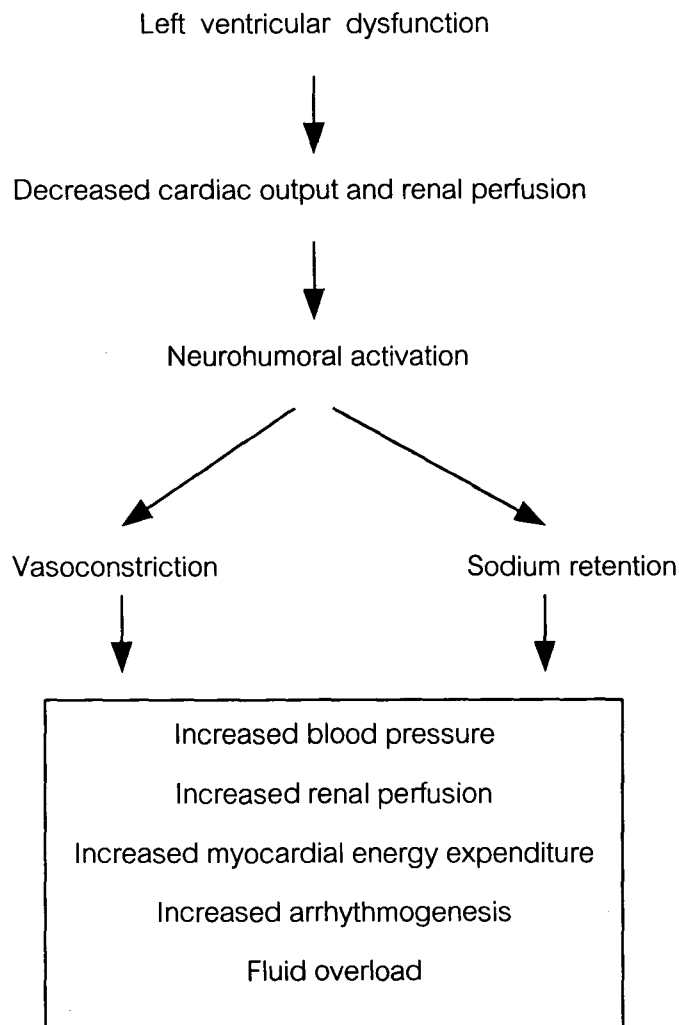
Key words : *Beta blocker treatment, Chronic congestive heart failure.*

Reprint request : Prechawat S. Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

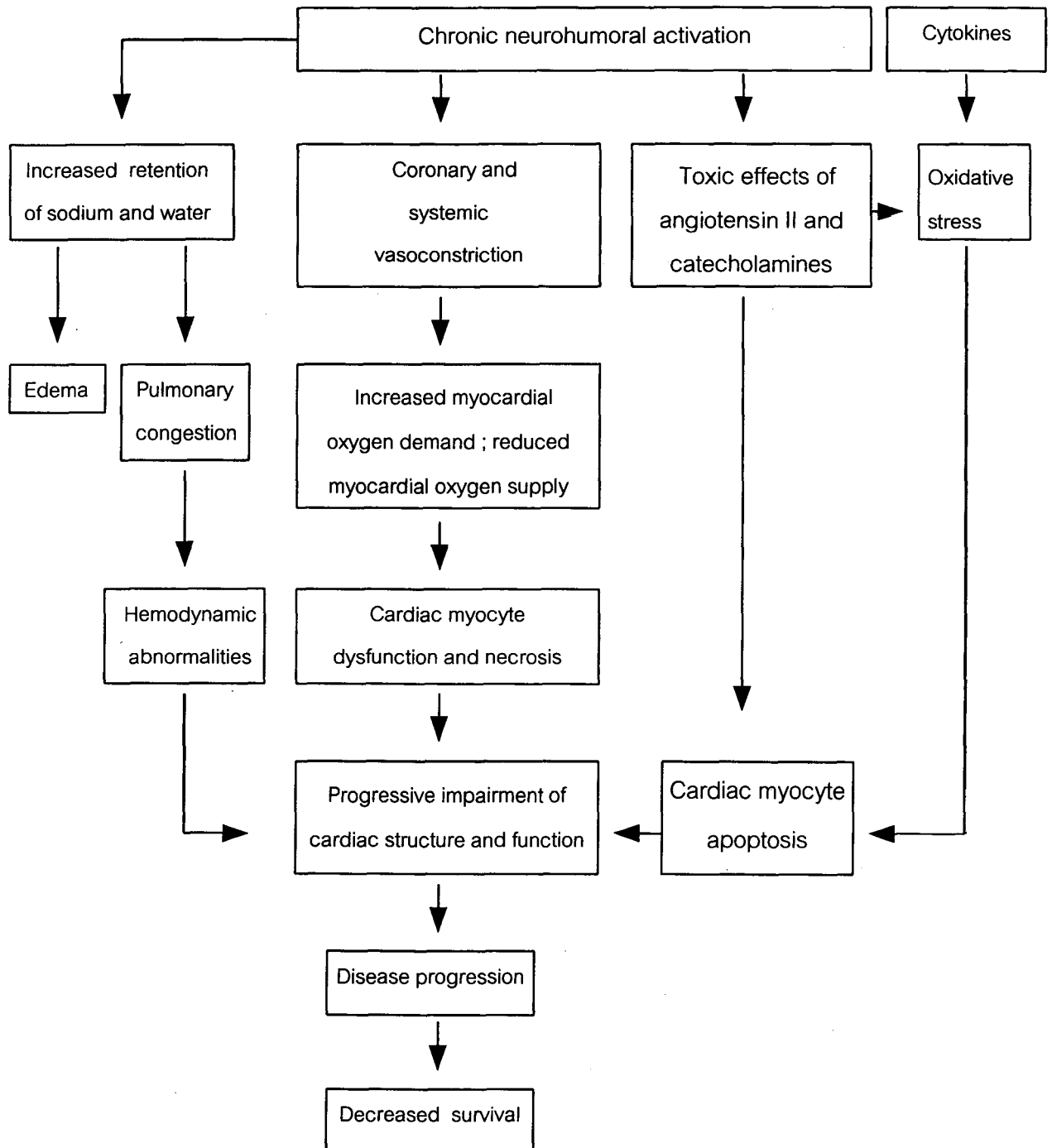
Received for publication. June 10, 2000.

ยา β - blockers ได้ถูกพัฒนาและนำมาใช้ทางคลินิกกว่า 30 ปี ซึ่งในอดีตเป็นยาที่ห้ามใช้ในผู้ป่วย congestive heart failure (CHF) เพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องอาศัยระบบประสาท sympathetic เป็นกลไกสำคัญในการปรับสภาวะไหลเวียนโลหิตให้คงอยู่ได้ ดังนั้นการใช้ยา β - blockers ซึ่งมีฤทธิ์ปิดกั้นระบบประสาท sympathetic โดยตรง ย่อมทำให้ผู้ป่วย CHF มีอาการเลวลงได้ อย่างไรก็ตาม

ก็ตามในปัจจุบันเราเริ่มค้นพบว่าแนวความคิดดังกล่าวไม่ถูกต้อง เพราะการเปลี่ยนแปลงของระบบ neurohumoral ต่าง ๆ เช่น มีการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic และระบบ Renin - Angiotensin - Aldosterone (RAAS) เพื่อเป็นกลไกชดเชยตามธรรมชาติในผู้ป่วย CHF นั้น กลับมีผลเสียในระยะเวลาดำเนินมา⁽¹⁾ (รูปที่ 1, รูปที่ 2)



รูปที่ 1. แสดงการเปลี่ยนแปลงของระบบ neurohumoral ในภาวะหัวใจล้มเหลว



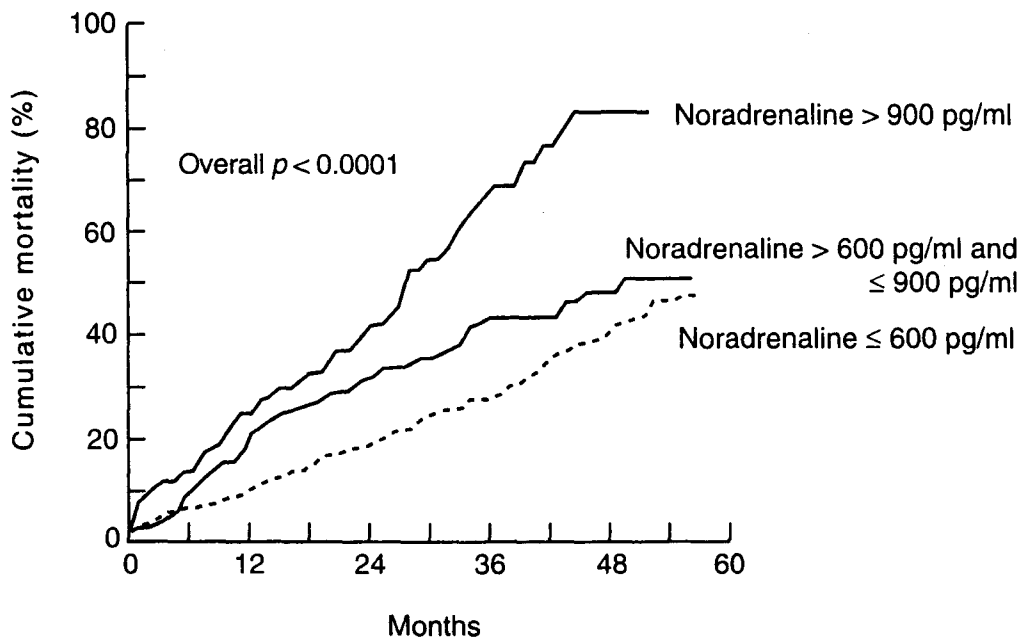
รูปที่ 2. แสดงผลกระทบของระบบ neurohumoral ที่เปลี่ยนแปลงไปในขณะเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวต่อการทำงานของหัวใจและระบบต่าง ๆ ในร่างกาย

กล่าวคือ ทำให้เกิดภาวะเกลือโซเดียมและน้ำคั่งในร่างกาย เกิดภาวะไตวาย ทำให้อ่อนเพลีย ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจสูญเสียการทำงาน และมีการตายของกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น (apoptosis of myocyte) ทำให้หัวใจขาดเลือดมากขึ้น รวมทั้งอาจทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดปกติและหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลันตามมาได้ในที่สุด ดังนั้นกลไกซดเซยดังกล่าว เมื่อคุณผลกระทบในระยะยาวจะส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิตเร็วยิ่งขึ้น ดังจะเห็นได้จากการศึกษาที่พบว่าปริมาณของ noradrenaline ในกระแสเลือด (บ่งถึงความรุนแรงในการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic) มีความสัมพันธ์โดยตรงกับอัตราการตายของผู้ป่วยอย่างชัดเจน⁽²⁾ (รูปที่ 3)

นอกจากนี้ตัวบ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในภาวะหัวใจล้มเหลวที่สำคัญอีก 2 ประการคือ ค่า LV ejection fraction และ New York Heart Association functional class (NYHA FC) นั้น ล้วนมีผลกระทบและมีการเปลี่ยนแปลงไป เนื่องจากการกระตุ้นของระบบ neuro-humoral ดังกล่าวทั้งสิ้น

ดังนั้น ในการรักษาผู้ป่วย CHF โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่มี Left ventricular ejection fraction (LVEF) ต่ำกว่า

25-30 เปอร์เซ็นต์หรือมี NYHA FC III – IV ด้วยยามาตรฐานในปัจจุบันคือยา diuretics ยา digoxin และยา ACE inhibitors ยังคงพบว่ามีอัตราการตายที่ค่อนข้างสูงคือประมาณ 10 -15 % ต่อปี⁽³⁾ ซึ่งอาจจะอธิบายได้จากการที่ยาดังกล่าวไม่สามารถออกฤทธิ์ปิดกั้นการทำงานของระบบ neurohumoral ได้ทั้งหมด โดยเฉพาะอย่างยิ่งระบบประสาท sympathetic ด้วยเหตุผลดังกล่าวในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาจึงมีการศึกษาและรายงานต่าง ๆ จำนวนมากเกี่ยวกับผลที่ได้จากการใช้ยา β - blockers ในผู้ป่วย CHF โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วย Systolic heart failure โดยพบว่าทำให้ผู้ป่วยมีอาการหอบเหนื่อยลดลง ทำให้ LVEF ดีขึ้น สามารถลดอัตราการเข้าอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาล และที่สำคัญคือลดอัตราการตายได้มากยิ่งขึ้น เมื่อใช้ร่วมกับยามาตรฐานเดิมที่ใช้อยู่ ทั้งนี้ไม่ว่าภาวะ CHF นั้นจะเกิดจาก ischemic หรือ non-ischemic cardiomyopathy ก็พบว่าได้ผลดีเช่นเดียวกัน ดังนั้นด้วยเหตุผลดังกล่าวข้างต้น ในปัจจุบันยา β - blockers ได้จัดเป็นยามาตรฐานที่สำคัญตัวหนึ่งที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วย chronic CHF ชนิด systolic heart failure ที่มี NYHA class II และ class III^(4,5)



รูปที่ 3. แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ Noradrenaline ในกระแสเลือดกับอัตราการตายในผู้ป่วย chronic CHF

อย่างไรก็ตาม แนวทางปฏิบัตินี้ยังไม่เป็นที่แพร่หลายเพราะแพทย์ส่วนใหญ่ยังคงไม่แน่ใจถึงผลดีดังกล่าวนี้ และบ่อยครั้งเมื่อทดลองใช้ยา β - blockers ไปแล้ว ผู้ป่วย CHF กลับมีอาการที่แย่ลง โดยเฉพาะในระยะแรก ดังนั้นในบทความนี้จึงขอเน้นถึงผลเสียโดยรวมของ sympathetic nervous system ต่อภาวะ CHF กลไกการออกฤทธิ์และผลการศึกษาในอดีตจนถึงปัจจุบันเกี่ยวกับการใช้ยา β - blockers ในผู้ป่วย CHF ชนิด systolic heart failure รวมทั้งข้อแนะนำและแนวทางปฏิบัติที่ถูกต้อง เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้มากที่สุดนอกเหนือจากการใช้ยารักษาตามมาตรฐานเดิมที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน

II. ผลกระทบของการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic ในผู้ป่วย chronic CHF

ดังได้กล่าวมาแล้วข้างต้นว่าผู้ป่วย chronic CHF จะมีการเปลี่ยนแปลงของระบบ neurohormonal เกิดขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งจะมีการกระตุ้นระบบประสาท sympa-

thetic เพื่อพยายามปรับสภาวะไหลเวียนโลหิตให้คงอยู่ได้ อย่างไรก็ตามในระยะยาวการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นนี้จะเกิดผลเสียตามมา ซึ่งพบว่าถ้ามีการกระตุ้นให้มี noradrenaline หลังออกมาจะยิ่งทำให้อัตราตายในผู้ป่วย CHF สูงขึ้นตามไปด้วย และสามารถอธิบายโดยผ่านกลไกต่าง ๆ ดังต่อไปนี้คือ

1. ทำให้เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจตายเพิ่มขึ้นผ่านกลไกที่แตกต่างกัน พอสรุปได้ 3 ลักษณะคือ

ก. เมื่อมีการกระตุ้น β - receptors จาก noradrenaline เป็นเวลานาน ๆ จะส่งผลให้มีการสะสมของปริมาณ calcium ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มขึ้น ทำให้เซลล์ขาดพลังงานและตายไปในที่สุด⁽⁶⁾ (calcium overload effect)

ข. Noradrenaline ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจต้องบีบตัวแรงขึ้น เต็มเร็วขึ้น และ systemic vascular resistance สูงขึ้น จึงเป็นปัจจัยทำให้มีการเพิ่มของ oxygen demand ในขณะเดียวกัน noradrenaline ยังกระตุ้น adrenergic receptors ต่าง ๆ (ตารางที่ 1) ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ

ตารางที่ 1. แสดงผลของการกระตุ้น adrenergic receptor ชนิดต่าง ๆ จาก Catecholamine ซึ่งทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในร่างกายตามมา

Cardiac	Vascular	Neuroendocrine	Metabolic
α_1 Minimal increase in contractility	Venous and arterial constriction	Stimulation of renal renin release via arteriolar constriction	-
α_2 Electrophysiological effects	Venous and arterial constriction (less potent than α_1)	Inhibition of noradrenaline release	Antagonises effect of β_1 - stimulation
β_1 Increase in <ul style="list-style-type: none"> • HR • Contractility • excitability • hypertrophy 	-	Stimulation of renin release	Lipolysis <ul style="list-style-type: none"> • platelet aggregation
β_2 As β_1 , but less potent	Coronary and skeletal muscle arterial dilatation	-	Glycogenolysis

ซึ่งมีผลต่อการเกิดขบวนการ cardiac remodeling ที่สำคัญคือ myocyte hypertrophy มีการเพิ่มขึ้นของ extracellular matrix และมี interstitial fibrosis ตามมา ส่งผลเสียคือ ทำให้มีการลดลงของ oxygen supply ผลรวมของความไม่สมดุลระหว่าง oxygen demand และ supply ของกล้ามเนื้อหัวใจนี้เอง ทำให้เกิดภาวะ myocardial ischemia มากขึ้นตามลำดับ และอาจรุนแรงจนทำให้เซลล์ตายไปในที่สุด⁽⁷⁾

ค. การกระตุ้นระบบประสาท sympathetic เป็นเวลานานจะส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับ renin และระดับ angiotensin II ในกระแสเลือด ซึ่งทำให้เกิดผลเสียคือ จะเร่งให้เกิดขบวนการ oxidative stress เกิดการผลิต O₂ free radicals จะเร่งให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในระดับชีวโมเลกุลที่สำคัญ คือทำให้มีการหลั่ง growth factors ต่าง ๆ เช่น tumor growth factor β_1 (TGF- β_1) รวมทั้งทำให้มีการหลั่ง mediators ต่าง ๆ เช่น tumor necrotic factor α (TNF- α) และ Interleukin-6 (IL-6) เป็นต้น ผลรวมที่เกิดตามมาจากขบวนการต่าง ๆ เหล่านี้เองจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในระดับยีนและทำให้เซลล์กล้ามเนื้อตายมากขึ้นได้ โดยผ่านขบวนการที่เรียกว่า cardiac myocyte apoptosis (programmed cell death) กล่าวคือเป็นขบวนการที่เซลล์ตายโดยไม่เกิด inflammation ตามมา (แตกต่างจากการตายชนิด necrosis ซึ่งจะมี inflammation ตามมาเสมอ) และตรวจพบมีลักษณะสำคัญคือ มี double strand DNA break down⁽⁸⁻¹⁰⁾

2. ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจบีบตัวลดลง เนื่องจากมีการตอบสนองของ β - receptor ต่อ catecholamine ลดลง ซึ่งเรียกการเปลี่ยนแปลงนี้ว่า desensitization of β -adrenergic signal transduction ซึ่งประกอบด้วย^(11,12)

2.1 Down regulation of β_1 receptor

กล่าวคือในคนปกติเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจจะมี β_1 receptor อยู่ประมาณ 80 % มี β_2 receptor ประมาณ 20 % และ noradrenaline จะจับกับ β_1 receptor ดีกว่าประมาณ 30 - 50 เท่า ดังนั้น β_1 receptor จึงมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการบีบตัวของหัวใจ แต่สำหรับผู้ป่วย

CHF เราพบว่าจำนวน β receptor ทั้งหมดจะลดลง โดยที่มีสัดส่วนของ β_1 receptor ลดลงเหลือเพียง 60 % และเป็น β_2 receptor 40 % ดังนั้นในภาวะ CHF เราจึงพบว่ากล้ามเนื้อหัวใจมีการบีบตัวลดลงในการตอบสนองต่อปริมาณ catecholamine ในร่างกาย ซึ่งแม้ว่าจะมีปริมาณสูงขึ้น แต่ก็ไม่สามารถกระตุ้นให้หัวใจบีบตัวมากขึ้นได้ **หมายเหตุ:** เรายังพบหลักฐานในปัจจุบันอีกด้วยว่าปรากฏการณ์ของ β_1 receptor down regulation จะมีมากขึ้นถ้าอาการของ CHF รุนแรงขึ้น

: ปรากฏการณ์นี้จะพบในผู้ป่วย idiopathic dilated cardiomyopathy มากกว่าใน ischemic cardiomyopathy

2.2 Uncoupling mechanism of β receptor

เป็นปรากฏการณ์ที่ catecholamine ไม่สามารถกระตุ้น β receptor ที่มีอยู่ให้ทำงานได้ ส่วนใหญ่เกิดขึ้นกับ β_2 receptor ดังนั้น receptor ที่ยังคงมีหลงเหลืออยู่ก็ไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ ส่งผลให้การทำงานของหัวใจไม่ดีขึ้นเท่าที่ควร แม้จะมีสัดส่วนของ β_2 receptor เพิ่มขึ้นแล้วก็ตาม

ข้อควรทราบ: นอกเหนือจากกลไกหลัก 2 ประการข้างต้น เรายังพบว่าในผู้ป่วย CHF ยังมีการเพิ่มขึ้นของ inhibitory G protein ซึ่งมีผลโดยตรงให้มีการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจลดลงอีกด้วย

: การเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับ α receptor ที่หัวใจจากความรู้ในปัจจุบันยังไม่พบว่ามีความสำคัญในทางคลินิกแต่อย่างใด

3. ทำให้เกิด cardiac arrhythmia ได้ง่ายขึ้น และที่สำคัญคือ ventricular tachycardia (VT) และ ventricular fibrillation (VF) ซึ่งเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในผู้ป่วย CHF กล่าวคือเมื่อมีปริมาณ catecholamine สูงขึ้นย่อมก่อให้เกิดภาวะ myocardial ischemia ภาวะ hypokalemia (จากการกระตุ้นผ่าน β_2 receptor) ภาวะ LV hypertrophy และภาวะ abnormal automaticity สิ่งต่าง ๆ เหล่านี้ล้วนชักนำให้เกิด cardiac arrhythmia ได้ทั้งทางตรงและทางอ้อม⁽¹³⁾

III. กลไกการออกฤทธิ์และประโยชน์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา β - blockers ในผู้ป่วย chronic CHF

ยา β - blockers มีคุณสมบัติต่างๆ แตกต่างกันไป ในยาแต่ละตัว (ตารางที่ 2) แต่ที่นำมารักษาผู้ป่วย chronic CHF ในปัจจุบันมีทั้งชนิด β_1 selective และ nonselective โดยนิยมเลือกเฉพาะยาที่มีคุณสมบัติละลายในไขมันได้ดี (lipophilicity) ร่วมด้วย เพราะจากการศึกษาในอดีตของผู้ป่วย post MI⁽¹⁴⁾ (รูปที่ 4) เราพบว่ายาที่มีคุณสมบัติดังกล่าวจะมีความสามารถในการลดอัตราการตายโดยเฉพาะอย่างยิ่งจาก sudden cardiac death ได้มากกว่ายาที่มีคุณสมบัติละลายในไขมันได้น้อย (hydrophilicity) ซึ่งอธิบายจากการที่ยามีความสามารถละลายในไขมันได้ดี ย่อมซึมผ่านเข้าสู่สมองส่วนกลาง จึงช่วยลด CNS sympathetic outflow ได้อย่างมีประสิทธิภาพ จึงช่วยลดอุบัติการณ์ของ sudden cardiac death ได้ดีกว่า⁽¹⁵⁾

ชนิดของยา β - blockers ที่นำมาใช้รักษา CHF นอกจากจะมี selectivity ต่อ β receptor แตกต่างกันไปแล้วยังมีกลไกการออกฤทธิ์อื่น ๆ ที่เป็นลักษณะเฉพาะตัวของยานั้น ๆ ไม่เหมือนกันอีกด้วย เช่น vasodilatation effect, antioxidant effect, antiproliferative effect เป็นต้น ดังนั้น

ในหัวข้อนี้จะขอกล่าวถึงกลไกการออกฤทธิ์และประโยชน์ของยา β - blockers โดยจะแบ่งเป็นผลที่เกิดจาก class effect โดยรวมและผลที่เกิดที่เชื่อว่าอาจจะได้รับเพิ่มเติมจากกลไกการออกฤทธิ์อื่น ๆ นอกเหนือจาก β - blockade effect ซึ่งมีแตกต่างกันในยาแต่ละตัว

1. กลไกการออกฤทธิ์และประโยชน์ที่เกิดจาก β - blockade effect ในผู้ป่วย chronic CHF

กลไกการออกฤทธิ์และผลที่ได้เกิดจากฤทธิ์ปิดกั้น β_1 receptor เป็นส่วนใหญ่ ดังนั้นจึงจัดได้ว่าเป็น class effect เพราะพบได้ทั้งชนิด β_1 selective และ nonselective โดยพบว่าผลดีต่อภาวะ CHF เนื่องมาจาก⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

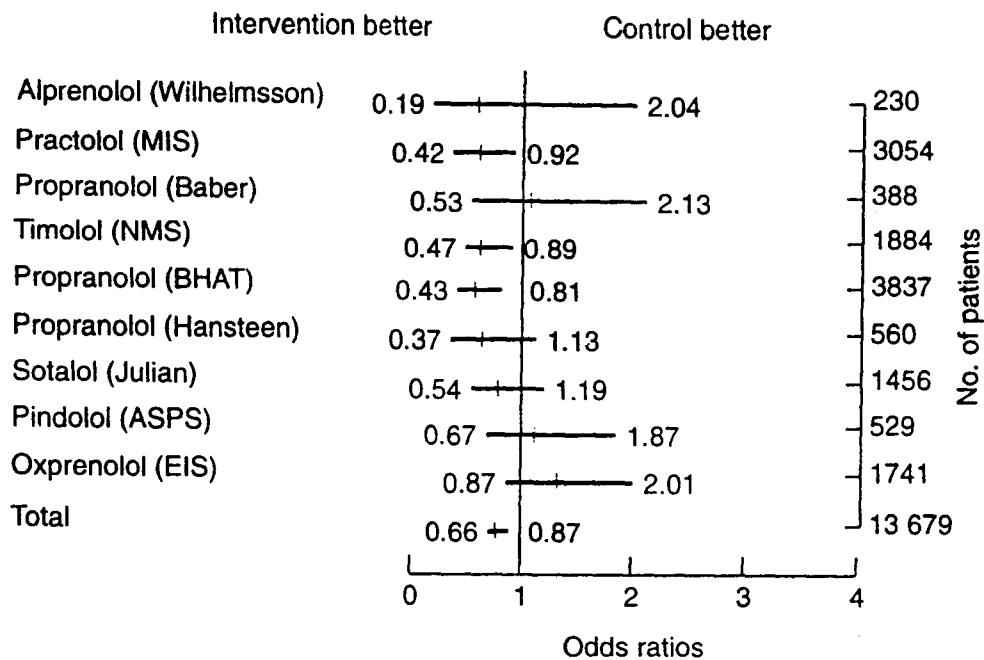
1.1 ช่วยให้การทำงานของหัวใจมีประสิทธิภาพที่ดีขึ้น เพราะยาจะช่วยลด oxygen demand ของหัวใจ โดยผ่านกลไกของ

- ก. ลดอัตราการเต้นของหัวใจ
- ข. ลดความแรงในการบีบตัวของหัวใจ
- ค. ป้องกันขบวนการเกิด cardiac remodeling ทำให้หัวใจไม่ขยายขนาดและไม่หนาตัวมากขึ้นจึงช่วยลด ventricular wall stress

ตารางที่ 2. แสดงคุณสมบัติต่าง ๆ ของยา β - blockers ที่เคยนำมาใช้รักษาภาวะ chronic CHF

Agent	β_1 - receptor blockade	β_2 - receptor blockade	ISA	β - receptor upregulation	α_1 - receptor blockade	Peripheral vasodilation	Antioxidant activity
Bisoprolol	++	0	0	++	0	0	0
Bucindolol	++	++	+	0	0	+	0
Carvedilol	++	++	0	0	+	+	++
Celiprolol	++	0	+	0	0	+	0
Labetalol	++	++	0	++	++	++	0
Metoprolol	++	0	0	++	0	0	0
Nebivolol	++	0	0	++	0	+	0
Pindolol	++	++	+	0	0	0	0
Propranolol	++	++	0	++	0	0	±
Xamoterol	++	0	++	0	0	0	0

ISA = intrinsic sympathomimetic activity ++ = strong effect
+ = weak to moderate effect ± = equivocal effect ; 0 = no effect



รูปที่ 4. แสดง odds ratios ในผู้ป่วย Post - MI หลังจากได้ยา β - blockers ชนิดต่าง ๆ

นอกจากนี้ยังมีส่วนช่วยเพิ่ม oxygen supply ให้กับหัวใจอีกด้วย เพราะขณะที่หัวใจเต้นช้าลง จะช่วยเพิ่ม diastolic filling time ผลรวมที่เกิดขึ้นเราจึงพบว่าหลังใช้ยา β - blockers ในผู้ป่วย CHF ระยะเวลาหนึ่งแล้ว จะพบว่า มี LV ejection fraction ดีขึ้น หัวใจลดขนาดลง รวมทั้งการลดลงของ pulmonary wedge pressure, peripheral vascular resistance และ heart rate โดยมีค่า cardiac index เท่าเดิมหรือเพิ่มขึ้น

1.2 ลดความรุนแรงและผลเสียจากปริมาณ catecholamine ที่สูงขึ้น จึงทำให้ลดอุบัติการณ์ของ VT และ VF ช่วยลดจำนวนการตายของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ

1.3 มีฤทธิ์ของ anti-ischemic effect ในผู้ป่วย IHD จากผลของการปรับสมดุลระหว่าง oxygen demand and supply ของกล้ามเนื้อหัวใจดังกล่าวข้างต้น รวมทั้งยังช่วยลดอุบัติการณ์ของการปริแตกของ coronary atherosclerotic plaque ได้อีกด้วย

1.4 ช่วยลดระดับของ renin, angiotensin II และ noradrenaline ในกระแสเลือด จึงช่วยลดผลเสียของการกระตุ้นระบบ neurohormonal ที่เปลี่ยนแปลงใน CHF ให้

มีความสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

2. ผลดีจากกลไกการออกฤทธิ์อื่น ๆ นอกเหนือจาก β - blockade effect

ผลดีต่าง ๆ ดังจะกล่าวต่อไปนี้ ยังคงมีข้อถกเถียงถึงประโยชน์ที่จะได้รับ รวมทั้งยังต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต เพราะในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบยา β - blocker แต่ละตัวในการรักษาผู้ป่วย CHF อย่างชัดเจน จึงจะขอกล่าวไว้พอสังเขปดังต่อไปนี้คือ

2.1 Vasodilatation effect ^(17,18)

ยา β - blockade ที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด และนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วย CHF มีหลายตัว โดยมีกลไกในการขยายหลอดเลือดแตกต่างกันออกไป ได้แก่

ก. ออกฤทธิ์โดยการปิดกั้น α_1 receptor ได้แก่ ยา carvedilol

ข. ออกฤทธิ์โดยเป็นยาขยายหลอดเลือดได้โดยตรง ได้แก่ ยา bucindolol

ค. ออกฤทธิ์โดยการกระตุ้น β_2 receptor ได้แก่ ยา celiprolol

ผลที่ได้จากฤทธิ์ขยายหลอดเลือดเชื่อว่าทำให้ cardiac output ไม่ลดลงหรือกลับเพิ่มขึ้นได้ เพราะยาช่วยเพิ่ม coronary blood flow ช่วยลด preload และ afterload นอกจากนี้ยังช่วยลดผลเสียอันเนื่องมาจากการปิดกั้น β_2 receptor จากยาที่มีฤทธิ์เป็น nonselective β -blockers อีกด้วย กล่าวคือยา nonselective β -blockers โดยทั่วไปที่ไม่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดร่วมด้วย เมื่อออกฤทธิ์ปิดกั้นทั้ง β_1 และ β_2 receptor แล้วจะทำให้ α_1 receptor ที่ผนังหลอดเลือดทำงานเด่นชัดขึ้น จึงส่งผลให้มี peripheral vascular resistance สูงขึ้น ซึ่งอาจเป็นผลเสียในผู้ป่วย CHF ได้ เราจึงไม่นิยมใช้ยาที่มีคุณสมบัติเป็น nonselective β -blockers เพียงอย่างเดียวในการรักษา CHF

2.2 Non-selective effect

จากที่กล่าวมาแล้วข้างต้นถึงผลเสียของยาที่มีคุณสมบัติเป็น nonselective β -blockers เพียงอย่างเดียวที่ทำให้มี vascular resistance สูงขึ้น อย่างไรก็ตามก็มีความคิดว่าการปิดกั้น β_2 receptor ร่วมด้วย อาจเกิดผลดีได้เช่นกัน เพราะเป็นที่ทราบกันดีว่าในภาวะ CHF จะมี β_2 receptor ในสัดส่วนที่มากขึ้น และการกระตุ้น β_2 receptor จะทำให้เกิดภาวะ hypokalemia ซึ่งอาจเป็นเหตุชักนำที่สำคัญของการเกิด cardiac arrhythmia ตามมาได้⁽¹⁹⁾ ดังนั้นในปัจจุบันจึงยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่ายาที่มีคุณสมบัติเป็นทั้ง nonselective β -blockers ร่วมกับฤทธิ์ขยายหลอดเลือดจะดีกว่ายาที่มีคุณสมบัติเป็น β_1 selective เพียงอย่างเดียวหรือไม่

2.3 Antioxidant effect^(20,21)

ปัจจุบันยา β -blockers ที่มีฤทธิ์ antioxidant โดยตรงพบในยา carvedilol เพียงตัวเดียว โดยพบว่าฤทธิ์แรงกว่า vitamin E 10 เท่า และ metabolites ของมันบางตัวอาจมีฤทธิ์แรงกว่า vitamin E 1000 เท่า จากการศึกษาในสัตว์ทดลองเราพบว่า oxygen free radicals ก่อให้เกิดผลเสียคือ ทำให้เกิด cardiac arrhythmia ทำให้เกิด cardiac myocyte apoptosis และทำให้เกิดขบวนการของ cardiac remodeling ตามมา ซึ่งล้วนแต่เป็นผลเสียต่อหัวใจทั้งสิ้น สำหรับประโยชน์ในคนยังมีข้อมูลด้านนี้น้อยมาก และยัง

พบว่ายา β -blockers ตัวอื่น ๆ แม้จะไม่มีฤทธิ์ด้านนี้โดยตรง แต่ก็พบฤทธิ์ทางอ้อมผ่านกลไกการปิดกั้นการทำงานของระบบ sympathetic นั้นเอง

IV. การศึกษาทางคลินิกของการใช้ยา β -blockers ในการรักษาผู้ป่วย chronic CHF

ในปัจจุบันเรามีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยา β -blockers ในผู้ป่วย CHF มากขึ้น และเป็นข้อมูลที่เชื่อถือได้ เพราะเป็นการศึกษาชนิด placebo-controlled ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าทำการศึกษาโดยรวมแล้วนับหมื่นคน (ตารางที่ 3, 4)

ตารางที่ 3. แสดงผลที่ได้ในแง่ลด morbidity จากการใช้ยา β - blockers ในผู้ป่วย chronic CHF

Trial	N	Morbidity
MDC (1993) Metoprolol	383	Heart failure hospitalization or emergency department visit 26 % M, 44 % P, P = .04
CIBIS I (1994) Bisoprolol	641	Heart failure hospitalization 19 % B, 28 % P, P = .01
ANZ Trial (1997) Ceredilol	415	All cause hospitalization 47.5 % C, 58 % P Heart failure hospitalization 11 % C, 16 % P
US Carvedilol (1996)	1094	Cardiovascular hospitalization 14.1 % C, 19.6 % P
CIBIS II (1999) Bisoprolol	2647	All cause hospitalization 33.6 % B, 39.5 % P, P = .002 Heart failure hospitalization 11.9 % B, 17.6 % P, P = .00005

Abbreviations : M, metoprolol; P, placebo; B, bisoprolol; C, carvedilol

ตารางที่ 4. แสดงผลที่ได้ในแง่การลด mortality จากการใช้ยา β - blockers ในผู้ป่วย chronic CHF

Trial	Number of Patients		Number of deaths (mortality)		Relative Change in Risk	Mean Follow - up (mo)	No. Lives Saved Per 1,000 Treated/Year
	Placebo	β - blockade	Placebo	β - blockade			
MDC	189	193	19 (10.1 %)	23 (11.9 %)	+ 19 % (ns)	15	14 excess deaths
CIBIS I	321	320	67 (20.9 %)	53 (16.6 %)	- 20 % (ns)	21	25 saved
ANZ	208	207	26 (12.5 %)	20 (9.7 %)	- 23 % (ns)	18	19 saved
US Trial	398	696	31 (7.8 %)	22 (3.2 %)	- 65 %	6.5	85 saved
					(P = 0.0001)		
CIBIS II	1224	1222	228 (17.3 %)	156 (11.8 %)	- 32 %	14.5	40 saved
					(P = 0.0005)		
MERIT	1998	1998	217	145	- 34 % (estimate)	11 month (estimate)	38 saved (estimate)
Totals	4357	4658	588	419			

Addendum

Abbreviations : ns, not significant

สำหรับผลของการรักษาพอสรุปได้ดังต่อไปนี้ คือ

1. ทำให้อาการของภาวะหัวใจล้มเหลวดีขึ้น และช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของหัวใจ⁽²²⁻²⁵⁾

กล่าวคือ ยา β -blockers เมื่อใช้ร่วมกับยารักษาภาวะหัวใจล้มเหลวตามมาตรฐานเดิมคือยา diuretic, digoxin และยา ACE inhibitors แล้วจะสามารถช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาได้ คือ ทำให้ผู้ป่วยมีอาการหอบเหนื่อยน้อยลง มี NYHA functional class ที่ดีขึ้น ช่วยในการชะลอไม่ให้อาการ CHF แย่ลง และยังทำให้ LV ejection fraction ดีขึ้นอีกด้วย ผลดีดังกล่าวนี้จะเห็นได้อย่างชัดเจนในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ CHF จาก systolic heart failure ที่มี NYHA class II-III ทั้งนี้ไม่ว่าจะมีสาเหตุมาจาก ischemic หรือ non-ischemic cardiomyopathy ก็พบว่าได้ผลดีเช่นเดียวกัน

2. สามารถลด morbidity และ mortality ได้มากขึ้น⁽²⁶⁾

จากตารางที่ 2 และ 3 พบว่ามีการศึกษาที่ประเมินผลการรักษาในการลด morbidity และ mortality นั้น เป็น

การศึกษาที่เลือกใช้ยา metoprolol และยา bisoprolol ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น β_1 selective β - blockers และยา carvedilol ซึ่งมีคุณสมบัติ non-selective ร่วมกับมีฤทธิ์ vasodilatation และ antioxidant และถึงแม้ว่าในแต่ละการศึกษามีรายละเอียดเกี่ยวกับวิธีการศึกษาแตกต่างกันไปบ้าง คงพอสรุปข้อมูลและผลการศึกษาที่ได้เพื่อนำไปใช้เป็นประโยชน์ทางคลินิกได้ดังต่อไปนี้คือ

2.1 ลักษณะของผู้ป่วยที่เข้าทำการศึกษาแล้วได้ประโยชน์

ก. ทั้งหมดเป็นผู้ป่วย CHF ชนิด systolic heart failure ที่มี LVEF ต่ำกว่า 35 - 45 %

ข. ส่วนใหญ่คือประมาณ 80-90 % ของผู้ป่วยที่ทำการศึกษามี NYHA FC II-III มีเพียงประมาณ 5-10 % เท่านั้นที่มี FC IV

ค. มีสาเหตุจาก ischemic cardiomyopathy เฉลี่ยประมาณ 50 - 60 % และที่มีสาเหตุจาก non-ischemic cardiomyopathy อีกประมาณ 40 - 50 %

ง. อาการของ CHF จะต้องคงที่ก่อนการให้ยา β - blockers และมากกว่า 80 % ได้ยา diuretic และ ยา ACE inhibitors มาก่อนหน้านี้แล้ว

จ. ถึงแม้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ประมาณ 70-80 % จะเป็นเพศชาย แต่จำนวนผู้ป่วยของแต่ละการศึกษา เมื่อพิจารณาโดยรวมแล้วพบว่ามีความถี่ของผู้ป่วยเพศหญิง ผู้ป่วยสูงอายุ และผู้ป่วยเบาหวานมากพอในการคำนวณผลทางสถิติได้

2.2 ผลของการรักษาโดยรวมในผู้ป่วยที่มีลักษณะดังกล่าวข้างต้น

พบผลดีจากการใช้ยา β - blockers ทั้ง 3 ตัว เมื่อเทียบกับการใช้ยาหลอกอย่างมีนัย สำคัญทางสถิติในทุกการศึกษาและได้ผลไปในทำนองเดียวกัน กล่าวคือ

ก. สามารถลดอัตราเสี่ยงของการเข้าอนโรครักษาตัวในโรงพยาบาลจากปัญหา CHF ลงได้ ซึ่งผลของแต่ละการศึกษามีไม่เท่ากัน บางการศึกษาพบว่าลดได้ 15 % บางการศึกษาลดได้ถึง 27 %

ข. สามารถลดอัตราเสี่ยงของการเสียชีวิตโดยรวม (total mortality) ลงได้ บางการศึกษาพบว่าลดได้ 32 % บางการศึกษาพบว่าลดได้มากถึง 65 %

ค. สามารถลดอัตราเสี่ยงของการเสียชีวิตจากภาวะ sudden cardiac death ลงได้ บางการศึกษาพบว่าลดได้ 41 % บางการศึกษาลดได้ 55 %

การที่ยามีความสามารถลดอัตราเสี่ยงต่าง ๆ ไม่เท่ากัน คงไม่สามารถนำมาใช้เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาแต่ละตัวได้ เพราะวิธีการศึกษาและวัตถุประสงค์หลักของการประเมินผลของยาไม่เหมือนกัน อย่างไรก็ตามคงต้องยอมรับถึงประโยชน์ที่ได้รับจากยา β - blockers ทั้ง 3 ตัวนี้เพราะล้วนก่อให้เกิดผลดีที่มีนัยสำคัญทางสถิติอย่างชัดเจน ทำให้ต้องหยุดทำการศึกษาก่อนถึงเวลาตามกำหนดเหมือนกันในทุกการศึกษา

แต่ยาตัวใดจัดเป็นยาที่ดีที่สุดนั้นคงต้องรอการศึกษาที่มีการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาโดยตรงต่อไปในอนาคต ส่วนความรู้ความเข้าใจเพิ่มขึ้นจากการศึกษาในปัจจุบันก็คือทำให้เห็นความสำคัญของการเปลี่ยนแปลง

ในระบบ neurohormonal ในผู้ป่วย chronic CHF นั้นเอง เพราะการใช้ยา ACE inhibitors เพียงอย่างเดียว เพื่อปิดกั้นการทำงานของระบบ renin - angiotensin นั้นไม่เพียงพออีกต่อไป เราควรใช้ยา β - blockers เพื่อช่วยปิดกั้นการทำงานของระบบ sympathetic ร่วมไปด้วย เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการดูแลรักษาผู้ป่วย chronic CHF ให้ดียิ่งขึ้น

IV. ข้อแนะนำในการปฏิบัติสำหรับการใช้ยา β - blockers ในผู้ป่วย chronic CHF⁽²⁷⁻³⁵⁾

ในปัจจุบันแม้ว่าจะมีข้อมูลสนับสนุนจำนวนมากถึงผลดีที่ได้จากยา β - blockers แต่ในทางปฏิบัติจริงยังมีการใช้ยา β - blockers เพื่อรักษาภาวะ CHF ไม่มาก เพราะแพทย์ยังขาดประสบการณ์ และมีความลังเลใจเนื่องจากถ้าเลือกใช้ไม่เหมาะสม อาจทำให้ภาวะ CHF แย่ลงจากเดิม กลับสร้างความยุ่งยากในการรักษาตามมาได้ ในทำนองกลับกันถ้าสามารถใช้ได้อย่างถูกต้อง ก็จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาได้มากขึ้น ดังจะเห็นได้ว่าในปัจจุบันยา β - blockers ได้ถูกจัดเป็นยามาตรฐานตัวหนึ่งที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วย CHF ชนิด systolic heart failure ที่มี NYHA FC II-III ดังนั้นในหัวข้อนี้จึงจะขอกล่าวถึงข้อแนะนำในทางปฏิบัติที่ควรคำนึงถึงเมื่อจะเลือกใช้ยา β - blockers ในการรักษาผู้ป่วย chronic CHF ดังต่อไปนี้คือ

1. ควรเลือกใช้ยา β - blockers เฉพาะกลุ่มผู้ป่วย chronic CHF ที่มีข้อบ่งชี้เท่านั้น (ตารางที่ 5)

ข้อควรทราบ : เนื่องจาก β - blockers อาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงต่าง ๆ ตามมาได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงแรกของการให้ยา จึงควรคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่คิดว่าสามารถติดตามการรักษาได้อย่างใกล้ชิด และควรเข้าใจถึงผลดีผลเสียจากยาหลังได้รับความรู้จากแพทย์ไปแล้ว เพราะบ่อยครั้งที่ผู้ป่วยทนายขาดและไม่มีอาการสังเกตเฝ้าระวังดูแลตนเองอย่างเพียงพอ ทำให้เกิดอันตรายถึงชีวิตจากยา β - blockers ได้ แม้ว่าจะมีข้อบ่งชี้ว่าน่าจะได้รับการประโยชน์ก็ตาม

ตารางที่ 5. แสดงข้อบ่งชี้การใช้ยา β - blockers ในผู้ป่วย chronic CHF

- All patients with stable NYHA class II or III heart failure due to left ventricular systolic dysfunction should receive a β - blocker unless they have a contraindication to its use or have been shown to be unable to tolerate treatment with the drug; β - blockers are generally used together with diuretics and ACE inhibitors.
- Patients receiving therapy with a β - blocker should be advised that (1) side effects may occur early in therapy but do not generally prevent long-term use of the drug ; (2) symptomatic improvement may not be seen until the patient has received treatment for 2-3 months; and (3) β - blockade may reduce the risk of disease progression even if the symptoms of the patient have not responded favorably to treatment.
- More data are needed on the effect of β blockers in unstable patients or in patients with current or recent class IV symptoms before the drugs can be recommended for use in such patients.
- Beta blockers are indicated for the long-term management of chronic heart failure. Beta blockers should not be used in acutely ill patients ("rescue" therapy), including those who are in the intensive care unit with refractory heart failure requiring intravenous support.

: ผู้ป่วย CHF บางลักษณะยังไม่มีข้อมูล
ที่มากพอถึงประโยชน์ที่อาจจะได้รับจากการใช้ยา β -
blockers คือ

- ผู้ป่วยที่มี LVEF มากกว่า 45 %
- ผู้ป่วยที่มีชีพจรเต้นช้ากว่า 65 ครั้ง/นาที
- ผู้ป่วยที่มีความดัน systole ต่ำกว่า 85 มม.ปรอท
- ผู้ป่วยที่มีปัญหาไตวายร่วมด้วย
ดังนั้นในผู้ป่วยเหล่านี้จึงยังไม่มีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจน

อาจจะพิจารณาใช้ตามความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย
ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์เป็นสำคัญ

2. ไม่ควรใช้กับผู้ป่วยที่มีลักษณะดังต่อไปนี้ร่วมด้วย

- มีโรคหอบหืดร่วมด้วย
- มีอาการผิดปกติทางหัวใจอันเนื่องมาจากภาวะ
หัวใจเต้นช้ากว่าปกติ เช่นผู้ป่วย sick sinus syndrome
- มี second degree หรือ third degree AV block
ร่วมด้วย
- ยังอยู่ภาวะของ acutely decompensated
heart failure กล่าวคือ ยังต้องการยาทางหลอดเลือดในการ
รักษาภาวะ CHF ยังมีภาวะคั่งบวมน้ำซึ่งต้องปรับขนาดของ
ยา diuretics อยู่

ข้อควรทราบ : สำหรับผู้ป่วยเบาหวานนั้นไม่เป็นข้อห้าม
ใช้ เพราะจากการศึกษาต่าง ๆ พบว่ายา β -blockers ทำให้
เกิดผลดีในผู้ป่วยเบาหวานเช่นกัน

3. ก่อนเริ่มจะให้ยา β - blockers ผู้ป่วยควรมีอาการ
ของ CHF ที่คงที่มาก่อนแล้วอย่างน้อย 2 - 4 อาทิตย์ กล่าว
คือไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ NYHA functional class และ
ไม่ต้องปรับขนาดของยา diuretics หรือยา ACE inhibitors
เพื่อควบคุมอาการของ CHF

4. ควรเริ่มต้นให้ยาในขนาดที่ต่ำสุดก่อนเสมอ แล้วจึง
ค่อย ๆ เพิ่มขนาดของยาอย่างช้า ๆ ทุก 2 - 4 อาทิตย์ จนได้
ขนาดยาสูงสุด เช่นเดียวกับขนาดของยาในการศึกษาที่
ผ่านมา ดังนั้นในปัจจุบันจึงแนะนำให้เลือกให้ยาเฉพาะที่
มีผลการศึกษายืนยันอย่างชัดเจนแล้วเท่านั้นคือ ยา
Metoprolol CL/XL ยา Bisoprolol และยา Carvedilol ซึ่ง
ล้วนแล้วแต่เป็นยา long acting β - blockers ที่มีคุณสมบัติ
ละลายในไขมันได้ดี (ตารางที่ 6)

ข้อควรทราบ : ในปัจจุบันยังไม่ทราบว่ายาใดมีประสิทธิภาพ
สูงสุด ดังนั้นการเลือกใช้จึงขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์
เป็นสำคัญ อีกทั้งยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับประโยชน์ที่ได้ถ้าใช้
ในขนาด ซึ่งไม่ถึง target dose แต่พออนุมานได้ว่าน่าจะ

ตารางที่ 6. แสดงขนาดเริ่มต้นและขนาดสูงสุดของยา β - blockers ชนิดต่าง ๆ ที่ใช้ในการรักษาภาวะ CHF

Drug	Starting dose	Target dose
Bisoprolol	1.25 mg OD	10 mg OD
Metoprolol CL/XL	12.5 - 25 mg OD	200 mg OD
Carvedilol	3.125 mg b.i.d	25 -50 mg b.i.d.

เกิดผลดีได้เช่นกัน ดังนั้นในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยาในขนาดที่สูงขึ้นได้ก็ควรให้ยาในขนาดซึ่งสามารถทนต่อผลข้างเคียงได้ต่อไป

: ผลดีต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นอาจต้องใช้เวลาานมากถึง 2 - 3 เดือน ดังนั้นจึงไม่มีความจำเป็นที่ต้องปรับขนาดของยา ขณะเดียวกันแพทย์ควรอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจ ฝึกรอผลดีที่จะเกิดขึ้นในอนาคตโดยเน้นการทานยาอย่างสม่ำเสมอ และปฏิบัติตามอย่างเหมาะสมต่อผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระยะแรกนี้อาจทำให้เกิดอาการ CHF แย่ลงจากเดิมได้

5. ผลข้างเคียงสำคัญที่ควรทราบและแนวทางแก้ไข

ก. ภาวะความดันโลหิตต่ำ

มักเกิดภายในเวลา 24-28 ชั่วโมงหลังได้ยา โดยบางรายอาจเกิดเร็วภายใน 4 - 6 ชั่วโมง ดังนั้นในช่วงแรกของการเริ่มให้ยาควรมีการวัดความดันโลหิตอย่างใกล้ชิด รวมทั้งสังเกตอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่ เกิดจากความดันต่ำ เช่น หน้ามืด วิงเวียนศีรษะ หรือหมดสติ

แนวทางป้องกันและแก้ไข : เริ่มต้นด้วยยา β - blockers ในขนาดที่ต่ำสุดก่อนเสมอ

: ในกรณีที่ต้องทานยาชนิดอื่นที่มีฤทธิ์ลดความดันโลหิตร่วมด้วย ควรหลีกเลี่ยงการให้ยาพร้อมกัน เพราะจะยิ่งเสริมฤทธิ์ลดความดันโลหิตในเวลาใกล้เคียงกันได้ จึงควรสลับเวลาในการให้ยาเหล่านั้น หรืออาจพิจารณาขนาดของยาเหล่านั้นลง

: ปรับลดขนาดของยา diuretic ลง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่ไม่ค่อยมีภาวะบวมแล้ว

ข. ภาวะน้ำและเกลือคั่ง รวมทั้งอาการของ CHF แย่ลงจากเดิม

อาจพบว่าผู้ป่วยมีอาการบวมและหอบเหนื่อยมากขึ้น มักพบหลังจากให้ยาไปแล้วประมาณ 3 - 5 วัน โดยมักมีอาการเปลี่ยนแปลงเริ่มต้นคือ มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นก่อน จึงควรมีการติดตามให้ผู้ป่วยซึ่งน้ำหนักอย่างสม่ำเสมอ ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงควรรีบปรึกษาแพทย์

แนวทางป้องกันและแก้ไข : ลดปริมาณน้ำและเกลือที่ทานต่อวัน

: ปรับเพิ่มขนาดของยา diuretics แต่ต้องไม่มากเกินไปจนเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำลงตามมา

: ปรับลดขนาดของยา β - blockers ลงจากเดิม

ค. ภาวะหัวใจเต้นช้าผิดปกติ

พบได้ประมาณ 5 - 10 % ส่วนใหญ่ไม่เกิดอาการผิดปกติ แต่จะพบได้บ่อยขึ้นและอาจรุนแรงในผู้ป่วยที่มีชีพจรเต้นช้ามาก่อนหรือได้รับยาอื่นร่วมด้วย เช่น ยา digoxin ยา amiodarone เป็นต้น จึงควรสอนผู้ป่วยให้เฝ้าระวังจับคลำชีพจรตนเองอย่างสม่ำเสมอในขณะที่ได้ยา หรือขณะที่ปรับขนาดยาสูงขึ้น

แนวทางป้องกันและแก้ไข : ควรปรับขนาดของยาอย่างช้า ๆ ร่วมกับเฝ้าติดตามการเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นของหัวใจ รวมทั้งความผิดปกติที่เกิดขึ้นจากการที่ชีพจรเต้นช้าลงอย่างใกล้ชิด

: พิจารณาปรับลดขนาดของยาอื่นที่มีผลทำให้ชีพจรเต้นช้าลง

ผลข้างเคียงสำคัญ 3 ประการดังกล่าวข้างต้น ถ้าไม่รุนแรงก็ยังไม่มีความจำเป็นที่จะต้องหยุดยา β - blockers โดยทันที แต่ควรลดขนาดของยา β - blockers ลง ร่วมกับปรับยาอื่น ๆ ตามแนวทางแก้ไขที่ได้ไว้เพราะในที่สุดผู้ป่วยจะปรับตัวสามารถทานยาต่อไปได้ เพราะการหยุดยาโดยทันทีหลังจากได้ยาไปแล้วระยะหนึ่ง อาจก่อให้เกิดปัญหาของ rebound effect ตามมาได้เช่นกัน

สรุป

ในปัจจุบันยา β - blockers มีบทบาทที่ชัดเจนมากขึ้นจนจัดเป็นยามาตรฐานตัวหนึ่งในการรักษาผู้ป่วย chronic CHF ชนิด systolic heart failure ที่มี NYHA FC II-III โดยจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการหอบเหนื่อยลดลง ทำให้การทำงานของหัวใจมีประสิทธิภาพที่ดีขึ้น ช่วยลดจำนวนครั้งของการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลจากภาวะ CHF และที่สำคัญคือลดอัตราการตายลงได้ ซึ่งผลต่างๆ เหล่านี้ เป็นผลที่ได้เพิ่มเติม หลังจากให้ยา ร่วมกับยาที่ใช้อยู่ในปัจจุบันคือ ยา diuretic ยา digoxin และยา ACE inhibitors ทั้งนี้ไม่ว่าผู้ป่วยเหล่านั้นจะเป็นเพศชายหรือเพศหญิง ไม่ว่าจะเป็นผู้ป่วยสูงอายุหรือไม่ ไม่ว่าจะมียโรคเบาหวานร่วมด้วยหรือไม่ และไม่ว่าภาวะ CHF นั้นจะเกิดจาก ischemic หรือ non-ischemic cardiomyopathy ก็พบว่าได้ผลดีในทำนองเดียวกัน อย่างไรก็ตาม ข้อมูลเท่าที่มีในขณะนี้ เป็นผลของการใช้ยา metoprolol CR/XL ยา bisoprolol และยา carvedilol เท่านั้น คงไม่สามารถอนุมานได้อย่างชัดเจนว่าจะเป็น class effect ของยา β - blockers ทั้งหมดได้หรือไม่ และยาใดที่มีประสิทธิภาพในการรักษาสูงสุด คงต้องรอการศึกษาในอนาคตต่อไป แต่สิ่งที่ได้รับการศึกษาต่าง ๆ ที่ผ่านมา ทำให้เพิ่มความเข้าใจเกี่ยวกับบทบาทของการให้ยาเพื่อปิดกั้นระบบ neurohormonal ที่เปลี่ยนไปในภาวะ CHF ได้เป็นอย่างดี เพราะการให้ยา β - blockers เพื่อปิดกั้นระบบ sympathetic เมื่อให้ร่วมกับยา ACE inhibitors ซึ่งออกฤทธิ์หลักในการปิดกั้นระบบ renin angiotensin นั้นจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย chronic CHF ได้

ดังนั้นแพทย์จึงควรพิจารณาเลือกใช้ยา β - blockers ในผู้ป่วย CHF ที่มีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจน รวมทั้งสามารถป้องกันแก้ไขผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระยะแรกของการเริ่มให้ยา β - blockers และที่สำคัญที่ขาดไม่ได้คือ การให้ความรู้แก่ผู้ป่วยในการปฏิบัติตนเองอย่างเหมาะสม เพราะผลดีที่จะเกิดขึ้นตามมานั้น ต้องใช้เวลานานคือประมาณ 2-3 เดือน เพราะถ้าไม่เข้าใจหลักการดังกล่าวนี้ ทั้งแพทย์และผู้ป่วยอาจพิจารณาหยุดยาไป

ก่อน ทำให้ผู้ป่วยสูญเสียประโยชน์ที่ควรจะได้รับในที่สุด

อ้างอิง

1. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992 Jul; 20(1): 248 - 54
2. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura O, Francis GS, Simon AB, Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984 Sep 27; 311(13): 819 - 23
3. Cleland JGF, Swedberg K, Poole - Wilson PA. Successes and failures of current treatment of heart failure. *Lancet* 1998 Aug; 352 (Suppl 1): S1 19 - 28
4. The Task Force of the Working Group on the Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1997 May; 18(5): 736 - 53
5. The Consensus Recommendations for the Management of chronic heart failure. On behalf of the membership of the advisory council to improve outcome nation wide in heart failure. Approaches to the treatment of heart failure. *Am J Cardiol* 1999 Jan 21; 83 (2A): 10A-30A
6. Mann DL, Kent RL, Parson B, Cooper G 4th. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992 Feb; 85(2): 790 - 804
7. Francis GS, McDonald KM, Cohn JN. Neurohumoral activation in preclinical heart failure: remodeling and the potential for intervention. *Circulation* 1993 May; 87(5 Suppl): IV 90-IV 96
8. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W,

- Nitahara JA, Quain E, Diloreto C, Beltrami CA. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med* 1997 Apr 17; 336(16):1131-41
9. Tan LB, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Weber KT. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res* 1991 Nov; 69(5): 1185-95
10. Maisel AS. Beneficial effects of metoprolol treatment in congestive heart failure: reversal of sympathetic-induced alterations of immunologic function. *Circulation* 1994 Oct; 90(4): 1774 - 1780
11. Bristow MR, Anderson FL, Port JD, Skerl L, Hershberger RE, Larrabee PO, Connell JB, Renlund DG. Differences in Beta-adrenergic neuroeffector mechanisms in ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991 Sep; 84(3): 1024 - 39
12. Bristow MR. Changes in myocardial and vascular receptors in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993 Oct; 22 (4 Suppl A): 61A - 71A
13. Meredith IT, Broughton A, Jennings GL, Esler MD. Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1991 Aug 29; 325(9): 618 - 24
14. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in postinfarction patients. *Eur Heart J* 1988 Jan; 9 (1): 8-16
15. Held P. Effects of beta-blockers on ventricular dysfunction after myocardial infarction: tolerability and survival effects. *Am J Cardiol* 1993 Mar 25; 71(9): 39C - 44C
16. Packer M. Beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: principle, progress, and practice. *Prog Cardiovasc Dis* 1998 Jul - Aug; 41 (Suppl I): 39 - 52
17. Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, Hattler B, White M, Bristow MR. Comparative hemodynamic, left ventricular, functional and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing human heart. *Circulation* 1996 Dec 1; 94(11): 2817 - 25
18. Di Lenarda A, Gilbert EM, Olsen SL, Bristow MR. Acute hemodynamic effects of carvedilol versus metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 142A - 150A
19. Cleland JGF, Dargic HJ. Arrhythmias, catecholamines and electrolytes. *Am J Cardiol* 1988 Jul 11; 62(2): 55A - 59A
20. Yue TL, Cheng HY, Lysko PG, McKenna PJ, Feuerstein R, Gu JL, Lysko KA, Davis LL. Carvedilol, a new vasodilator and beta-adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger. *J Pharmacol Exp Ther* 1992 Oct; 263(1): 92 - 8
21. Kucin ML, Kalman J, Charney RH, Levy DK, Buchholz - Varley C, Ocampo ON. Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. *Circulation* 1999 May 25; 99(20): 2645 - 51
22. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of β -adrenergic blockade in chronic heart failure. A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled

- randomized trials. *Circulation* 1998 Sep 22; 98(12):1184 - 91
23. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, Gilbert EM, Cohn JN, Fowler MB, Krueger SK, Hershberger R. For the US Carvedilol Heart Failure Study Group. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996 Dec 1; 94(11): 2800 - 6
24. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999 Jan 2; 353 (9146):9-13
25. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL. Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure. *Lancet* 1999 Jun 12; 353(9169): 2001 - 7
26. Carson PE. Beta blocker treatment in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1999 Jan-Feb; 41(4): 301 - 21
27. Consensus Recommendations for the management of chronic heart failure: On half of the membership of the advisory control to improve outcomes nationwide in heart failure. *Management of Heart Failure. Am J Cardiol* 1999 Jan 21; 83(2A): 20A - 22A
28. Rozo JC, Barry WL, Stouffer GA. New treatment strategies in patient with impaired left ventricular systolic function. Part 2: Treatment of moderate to severe cardiac dysfunction. *Am J Med Sci* 1999 May; 317(5): 312 - 7
29. Cleland JGF, Bristow MR, Erdmann E, Remme WJ, Swedberg K, Waagstein F. Beta - blocking agents in heart failure. *Eur Heart J* 1996 Nov; 17(11): 1629 - 39
30. Fowler MB. β - blockers in heart failure. Do they improve the quality as well as the quantity of life ? *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl P): P17- P25
31. A Symposium : Beta - blocker therapy for heart failure: rationale, potential mechanisms and clinical trial experience. *Am J Cardiol* 1997 Dec 4; 80(11 A): 1L - 15L
32. Packer M. Do beta-blockers prolong survival in chronic heart failure ? A review of the experimental and clinical evidence. *Eur Heart J* 1998 Feb; 19(Suppl B): B40 - B46
33. Krum H, Pillay P. New drugs, old drugs. β -Adrenoceptor blocking agents. *Med J Aus* 1998 Mar 2; 168(5): 232 - 5
34. Pepper GS, Lee RW. Sympathetic activation in heart failure and its treatment with β -blockade. *Arch Intern Med* 1999 Feb 8; 159(3): 225 - 34
35. Keogh A. Heart failure - outlooks and strategies for treatment . *Aust NZ J Med* 1997 Aug; 27(4): 485 - 91

กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์

ท่านสามารถได้รับการรับรองกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์ประเภทที่ 3 (ศึกษาด้วยตนเอง) ได้ จากการอ่านบทความเรื่อง "การใช้ β - blockers ในการรักษาผู้ป่วย chronic congestive heart failure" โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ พร้อมกับส่งคำตอบที่ท่านคิดว่าถูกต้องโดยใช้แบบฟอร์มคำตอบท้ายคำถามแล้ว ใส่ของพร้อมของเปล้าจำหน่ายของถึงตัวท่าน ส่งถึง

ศ. นพ. สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ

บรรณาธิการจุฬาลงกรณ์เวชสาร

และประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร

ตึกอบรมวิชาการ ชั้นล่าง

เขตปทุมวัน กทม. 10330

ท่านจะได้รับเฉลยคำตอบพร้อมหนังสือรับรองกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง

คำถาม - คำตอบ

1. เกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วย systolic heart failure ข้อใดผิด

- ผลการรักษาด้วยยามาตรฐานที่ใช้ในปัจจุบันคือยา diuretic ยา digoxin และยา ACE inhibitors ในผู้ป่วยที่มี NYHA FC II – IV ยังพบว่ามียันตรายค่อนข้างสูง คือประมาณ 10 – 15 % ต่อปี
- การพยากรณ์โรคขึ้นกับค่า LV ejection fraction , NYHA function class และปริมาณของ noradrenaline ในกระแสเลือด
- การใช้ยา β - blockers ร่วมกับยามาตรฐานเดิมที่ใช้อยู่จะช่วยลดอัตราการตายได้มากขึ้น
- การใช้ยา β - blockers จะได้ผลดีเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วย ischemic cardiomyopathy แต่ในกลุ่ม non-ischemic cardiomyopathy จะไม่ได้ผล
- ในปัจจุบันการใช้ยา β - blockers จัดเป็นยามาตรฐานตัวหนึ่งที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วย chronic CHF ที่มี NYHA FC II และ FC III



คำตอบ สำหรับบทความเรื่อง "การใช้ β - blockers ในการรักษาผู้ป่วย chronic congestive heart failure"

จุฬาลงกรณ์เวชสาร ปีที่ 44 ฉบับที่ 10 เดือนตุลาคม 2543

1. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

2. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

3. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

4. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

5. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

2. เกี่ยวกับคุณสมบัติของยา β - blockers **ข้อใดกล่าวได้อย่างถูกต้อง**
 - ก. ยาที่มีคุณสมบัติละลายไขมันได้น้อย มีความสามารถในการลดอัตราการตายจากภาวะ sudden cardiac death ได้ดีกว่ายาที่มีคุณสมบัติละลายไขมันได้ดี
 - ข. ยา carvedilol จัดเป็นยา β - blockers ในกลุ่ม β_1 selective β - blockers
 - ค. ยา bucindolol และยา celiprolol จัดเป็นยา β - blockers ที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดร่วมด้วย
 - ง. ยาที่มีคุณสมบัติเป็น nonselective β - blockers เพียงอย่างเดียวเป็นยาที่ปลอดภัยสามารถนำไปใช้รักษาผู้ป่วย chronic CHF ได้
 - จ. ยา metoprolol เป็นยา β - blockers ที่มีฤทธิ์ antioxidant แรงที่สุด โดยมีฤทธิ์แรงกว่า vitamine E ถึง 10 เท่า
3. เกี่ยวกับผลของการใช้ยา β - blockers ในการรักษาผู้ป่วย chronic CHF **ข้อใดผิด**
 - ก. สามารถลด morbidity และ mortality ได้มากยิ่งขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับยา ACE inhibitors
 - ข. ผลของการรักษาในผู้ป่วยที่มี LVEF มากกว่า 50 % จะได้ผลดีกว่าผู้ป่วยที่มี LVEF ต่ำกว่า 35 %
 - ค. ก่อนจะให้ยา β - blockers ผู้ป่วยจะต้องมีอาการของ CHF ที่คงที่มาก่อนไม่ควรใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ยังมีอาการไม่คงที่ ซึ่งยังต้องคอยปรับยา diuretic หรือยา ACE inhibitors
 - ง. สามารถลดอัตราการตายจากภาวะ sudden cardiac death ลงได้
 - จ. ผลที่ได้จากการศึกษาส่วนใหญ่เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มี NYHA FC II- III
4. ไม่ควรใช้ยา β - blockers ในผู้ป่วย chronic CHF ที่มีลักษณะดังต่อไปนี้ **ยกเว้น**
 - ก. มี second degree หรือ third degree AV block ร่วมด้วย
 - ข. ยังอยู่ในภาวะของ acutely decompensated heart failure
 - ค. มีโรคหอบหืดร่วมด้วย
 - ง. มีความดัน systolic ต่ำกว่า 85 ม.ม.ปรอท
 - จ. มี LVEF ต่ำกว่า 35 %
5. แนวทางแก้ไขที่ถูกต้องหลังจากพบผลข้างเคียงจากการใช้ยา β - blockers คือ
 - ก. เมื่อพบภาวะความดันโลหิตต่ำ หลังจากการใช้ยาไปแล้วเป็นเวลา 4 – 6 ชั่วโมง แม้ว่าจะเริ่มใช้ในขนาดต่ำ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา β - blockers ในผู้ป่วยดังกล่าวเพราะผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยาได้
 - ข. เมื่อพบว่ามีความดันโลหิตต่ำเพิ่มขึ้น ควรลดปริมาณยา ACE inhibitors ลงจากขนาดเดิม เพราะแสดงว่ามีปริมาณเลือดไปเลี้ยงไตไม่เพียงพอ
 - ค. เมื่อชีพจรเต้นช้าลงควรปรับลดขนาดของยา digoxin หรือยาอื่น ๆ ที่มีผลทำให้ชีพจรเต้นช้าลง
 - ง. เมื่อให้ยาผู้ป่วยไปแล้ว เป็นเวลา 2 อาทิตย์ ถ้าอาการของผู้ป่วยไม่ดีขึ้น ควรพิจารณาหยุดยา β - blockers เพราะบ่งถึงว่ายาไม่ได้ผล
 - จ. การให้ผู้ป่วยรับประทานยา ACE inhibitors และยา β - blockers ไม่พร้อมกันเพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาภาวะความดันโลหิตต่ำ เป็นสิ่งที่ไม่ควรกระทำ เพราะจะทำให้ลดประสิทธิภาพของการรักษาลงได้

ท่านที่ประสงค์จะได้รับเครดิตการศึกษาต่อเนื่อง (CME credit) กรุณาส่งคำตอบ

ศาสตราจารย์นายแพทย์สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ
 ประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง
 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร
 ตึกอบรมวิชาการ ชั้นล่าง
 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 เขตปทุมวัน กทม. 10330