

## บทความการศึกษาต่อเนื่อง

### ยาบีบหลอดเลือดและยากระตุ้นหัวใจ



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ  
ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-002-08-2562

จำนวน 4.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 สิงหาคม 2562

วันที่หมดอายุ : 31 กรกฎาคม 2563

วรพงศ์ เรืองสงค์, ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลกระบี่ จังหวัดกระบี่

#### บทคัดย่อ

ยาบีบหลอดเลือด (vasopressors) และยากระตุ้นหัวใจ (inotropes) เป็นยาที่ใช้ช่วยชีวิตผู้ป่วยภาวะวิกฤติที่มีระบบไหลเวียนเลือดไม่ปกติ เช่น มีความดันเลือดต่ำในคนไข้ช็อก หรือมีแรงบีบตัวหัวใจน้อยในคนไข้หัวใจล้มเหลว กลไกการออกฤทธิ์ของยาขึ้นกับความสามารถในการจับกับตัวรับ (receptor) ที่หลอดเลือดหรือหัวใจ โดยยาในกลุ่ม vasopressors เช่น dopamine, norepinephrine, epinephrine, phenylephrine จะจับกับ alpha-1 receptor ส่วนยาในกลุ่ม vasopressors จะจับกับ V<sub>1</sub> receptor ทำให้หลอดเลือดหดตัว เพิ่มความดันเลือด สำหรับยาในกลุ่ม inotropes เช่น dobutamine สามารถจับกับ beta-1 receptor ทำให้เพิ่มแรงบีบตัวหรืออัตราการเต้นหัวใจ ในส่วนอาการไม่พึงประสงค์จากยาเหล่านี้พบได้หลากหลาย เช่น กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดจากการเพิ่มการเต้นและแรงบีบหัวใจมากเกินไป ความดันเลือดต่ำจากการขยายตัวของหลอดเลือดส่วนปลาย ภาวะเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ ที่ผิวหนัง ช่องท้อง แขนขาลดลง เกิดเนื้อเยื่อตายจากการรั่วไหลของยาออกนอกหลอดเลือด ทำให้หลอดเลือดหดตัวมากเกินไป หรือลดการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อน เพิ่มระดับน้ำตาลในเลือด ดังนั้น การเลือกใช้ยาแต่ละชนิดและขนาดยาที่ไม่พึงประสงค์ให้เหมาะสมกับข้อบ่งชี้ยาและสภาวะของผู้ป่วยแต่ละราย จึงจะทำให้เกิดประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากยาสูงสุด

คำสำคัญ: ยาบีบหลอดเลือด, ยากระตุ้นหัวใจ

#### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. ทราบความหมายและพารามิเตอร์ต่อระบบไหลเวียนเลือดของยาบีบหลอดเลือดและยากระตุ้นหัวใจ
2. อธิบายการออกฤทธิ์กับตัวรับสารสื่อประสาทของยาบีบหลอดเลือดและยากระตุ้นหัวใจแต่ละชนิดได้
3. อธิบายข้อมูลทางเภสัชวิทยาของยาประเภทต่าง ๆ ในกลุ่มยาบีบหลอดเลือดและยากระตุ้นหัวใจได้
4. อธิบายอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาบีบหลอดเลือดและยากระตุ้นหัวใจได้
5. อธิบายการนำยาบีบหลอดเลือดและยากระตุ้นหัวใจไปใช้ในภาวะผู้ป่วยแบบต่าง ๆ ได้

#### บทนำ

ยาบีบหลอดเลือด (vasopressors) และยากระตุ้นหัวใจ (inotropes) เป็นยาช่วยชีวิตในผู้ป่วยช่วงภาวะวิกฤต มีผลต่อระบบไหลเวียนเลือดโดยทำให้สัญญาณชีพดีขึ้น เช่น ในภาวะช็อก (shock) ร่างกายได้รับเลือดไปเลี้ยงส่วนต่าง ๆ ของร่างกายไม่เพียงพอ ยาจะช่วยพุงความดันเลือดให้สูงขึ้นโดยทำให้หลอดเลือดเกิดการบีบตัว หรือทำให้หัวใจซึ่งมีหน้าที่บีบเลือดไปเลี้ยงส่วนต่าง ๆ ของร่างกายบีบตัวด้วยอัตราเร็วและแรงบีบที่สูงขึ้น แต่การนำยามาใช้ทางคลินิกจะมีความแตกต่างกันไปตามความเฉพาะของยาทั้งในด้านเภสัชวิทยาการออกฤทธิ์ อาการไม่พึงประสงค์ของยา รวมถึงภาวะร่างกายของผู้ป่วยในภาวะวิกฤตที่แตกต่างกัน ดังนั้น การใช้ยาเหล่านี้ต้องอาศัยความร่วมมือจากบุคลากรทางการแพทย์ ไม่ว่าจะเป็นแพทย์ ซึ่งมีบทบาทในการสั่งใช้ยา เลือกยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยในภาวะต่าง ๆ หรือเภสัชกร ซึ่งมีบทบาทในการดูแลขนาดยาและพิจารณาข้อจำกัดการเลือกใช้ในผู้ป่วยแต่ละราย ตลอดจนพยาบาลที่ต้องบริหารยาให้แก่ผู้ป่วยอย่างระมัดระวัง บทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์มุ่งเน้นให้ความรู้เกี่ยวกับข้อบ่งใช้ เภสัชวิทยาการออกฤทธิ์ ตลอดจนอาการไม่พึงประสงค์ของยาในกลุ่ม vasopressors และ inotropes เพื่อให้สามารถเลือกใช้ยาเหล่านี้ได้อย่างมีประสิทธิภาพและเกิดความปลอดภัยในผู้ป่วยต่อไป

### ความหมายของ vasopressors และ inotropes<sup>1-3</sup>

Vasopressors และ inotropes เป็นยาที่ใช้เพื่อบีบหลอดเลือดหรือเพื่อเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจ โดยยาในกลุ่มแรก คือ vasopressors ได้แก่ dopamine, norepinephrine, epinephrine, phenylephrine และ vasopressin เป็นยาที่ออกฤทธิ์ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด (vasoconstriction), ทำให้แรงต้านของหลอดเลือด (vascular resistance) เพิ่มขึ้น ทำให้ความดันเลือด (blood pressure) เพิ่มขึ้น

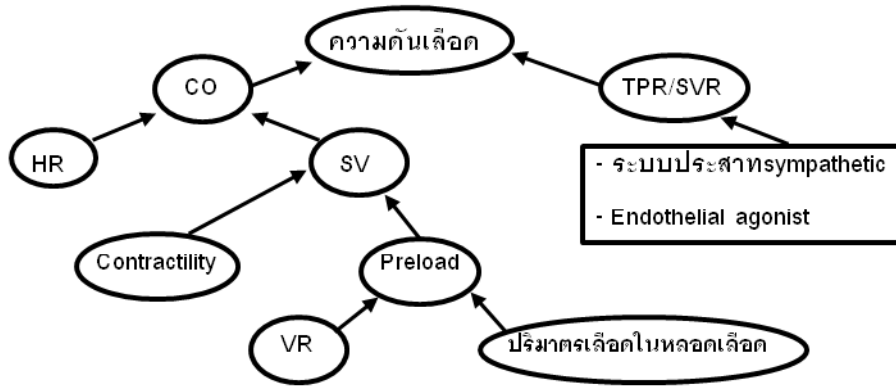
ส่วนยาในกลุ่ม inotropes ได้แก่ dobutamine และยาในกลุ่ม phosphodiesterase inhibitors เป็นยาที่ออกฤทธิ์เพิ่มการบีบตัวของหัวใจ (cardiac contraction) หรือเพิ่มอัตราการเต้นหัวใจ (heart rate) และเพิ่ม cardiac output อย่างไรก็ตาม ยาในกลุ่ม vasopressors บางตัว เช่น dopamine ก็สามารถมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาได้ทั้ง vasopressors และ inotropes แต่ทั้งนี้ขึ้นกับขนาดยาที่ให้

### พารามิเตอร์ของยา vasopressors และ inotropes ต่อระบบไหลเวียนเลือด<sup>4-6</sup>

การเพิ่มความดันเลือดในระบบไหลเวียนเลือดมีค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องหลายค่า (รูปที่ 1) ซึ่งจากสมการ hydraulic ของความดันเลือด (blood pressure) เท่ากับ cardiac output (CO) x total peripheral resistance (TPR) ดังนั้น การเพิ่มความดันเลือดซึ่งวัดด้วยค่าแรงดันเลือดเฉลี่ยในหลอดเลือดแดง (mean arterial pressure, MAP) ทำได้โดย

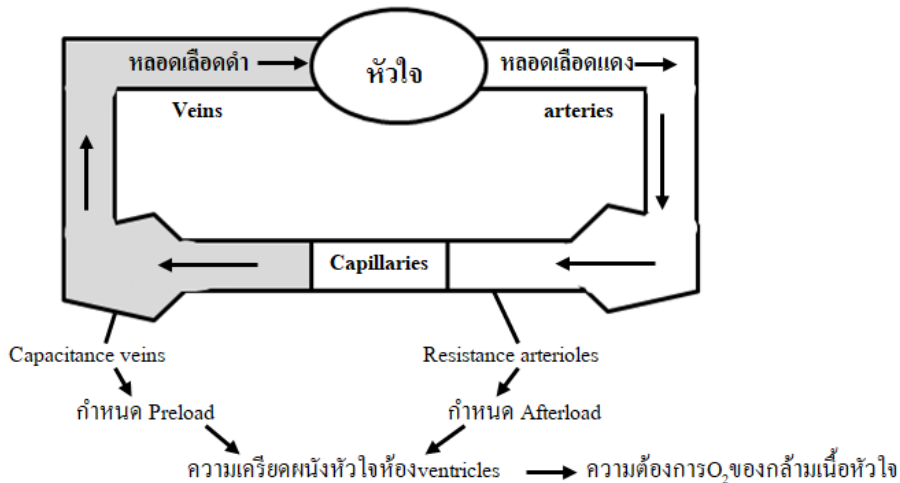
1) เพิ่มปริมาตรเลือดที่สูบฉีดไปเลี้ยงส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย (CO) ด้วยการเพิ่มแรงบีบหัวใจ (cardiac contractility) หรือเพิ่มอัตราการเต้นหัวใจ (heart rate, HR) โดย CO มาจากปริมาตรเลือดไหลกลับเข้าหัวใจ (venous return, VR) ถ้า VR มากขึ้น ทำให้มีแรงดันหัวใจห้องล่างในบีบตัว (preload) มาก ส่งผลให้ปริมาตรเลือดขับออกจากหัวใจ (stroke volume, SV) มากตามไปด้วย และหากหัวใจมีอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นร่วมกับกล้ามเนื้อหัวใจมีการบีบตัวมากขึ้น จะทำให้ cardiac output เพิ่มขึ้นได้ (รูปที่ 2)

2) เพิ่มความต้านทานของหลอดเลือดแดง (TPR) หรือความต้านทานการไหลเวียนเลือด (systemic vascular resistance, SVR) อันจะส่งผลให้แรงดันหลอดเลือดแดงในการบีบเลือดออกจากหัวใจ (afterload) เพิ่มขึ้น



รูปที่ 1 ค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ในการอธิบายผลของยาต่อระบบไหลเวียนเลือด<sup>4-6</sup>

CO = cardiac output, HR = heart rate, TPR = total peripheral resistance, SV= stroke volume, SVR = systemic vascular resistance, VR = venous return



รูปที่ 2 ระบบไหลเวียนเลือด<sup>5</sup>

การออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม vasopressors และ inotropes ส่วนใหญ่มีกลไกการออกฤทธิ์ผ่านระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathomimetic drugs) โดยมีสารสื่อประสาท (neurotransmitters) และตัวรับสารสื่อประสาท (receptor) หลายชนิดมาเกี่ยวข้อง ทำให้ยาในกลุ่มดังกล่าวมีผลกับพารามิเตอร์ต่าง ๆ ในการเพิ่มความดันเลือด โดยยาในกลุ่ม vasopressors มีฤทธิ์เพิ่มการหดตัวของหลอดเลือด จึงมีผลเพิ่ม SVR และ TPR, เพิ่มค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ย (MAP) ทำให้สามารถเพิ่มปริมาณเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ ได้อย่างเพียงพอ ส่วนยาในกลุ่ม inotropes นั้นมีผลเพิ่มการบีบตัวของหัวใจ ซึ่งอาจเป็นการเพิ่มแรงบีบ (contractility) หรืออัตราเร็วในการบีบตัว (HR) ส่งผลให้ปริมาตรเลือดที่ขับออกจากหัวใจ (CO) เพิ่มขึ้น

**ตัวรับสารสื่อประสาทกับการออกฤทธิ์ของยา vasopressors และ inotropes<sup>1, 2, 4, 7</sup>**

ยาในกลุ่ม vasopressors และ inotropes ส่วนใหญ่ออกฤทธิ์ผ่านระบบประสาทซิมพาเทติกโดยจับกับตัวรับประสาท (receptor) ของสารสื่อ norepinephrine ที่ส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย โดยตัวรับหลักในระบบไหลเวียนเลือดประกอบด้วย 4 ชนิด ได้แก่ alpha ( $\alpha$ ) adrenergic receptor, beta ( $\beta$ ) adrenergic receptor, dopaminergic (DA) receptor และ vasopressin (V) receptor

Alpha adrenergic receptor แบ่งย่อยเป็น alpha-1 receptor ซึ่งพบอยู่บริเวณ postsynaptic region ของเซลล์ประสาทกล้ามเนื้อเรียบ (smooth muscle) หากถูกกระตุ้น จะทำให้หลอดเลือดหดตัว (vasoconstriction) ส่งผลเพิ่ม SVR เพิ่มความดันโลหิต ส่วน alpha-2 receptor จะพบอยู่บริเวณ presynaptic region ของเซลล์ประสาทกล้ามเนื้อเรียบ หากถูกกระตุ้น จะยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาทเข้าสู่ synaptic region ทำให้เกิดการคลายตัวกล้ามเนื้อเรียบ เกิดหลอดเลือดขยายตัว ทำให้ความดันโลหิตลดลง

Beta adrenergic receptor แบ่งย่อยเป็น beta-1 receptor พบอยู่บริเวณ postsynaptic region ของเซลล์ประสาทกล้ามเนื้อหัวใจ (cardiac muscle) หากถูกกระตุ้น จะส่งผลเพิ่ม HR เพิ่มแรงบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ เพิ่ม CO และเพิ่มความดันโลหิต ส่วน beta-2 receptor นั้นพบอยู่ตามหลอดเลือด ผังหลอดเลือด และอวัยวะส่วนอื่น ๆ เช่น หัวใจ อวัยวะช่องท้อง หากถูกกระตุ้น จะทำให้หลอดเลือดขยายตัวโดยเฉพาะที่กล้ามเนื้อลาย ส่งผลทำให้ TPR ลดลง ลด afterload และลดความดันโลหิต

Dopaminergic (DA) receptor มีหลาย subtypes แต่ subtype ที่มีบทบาทในการเพิ่มความดันโลหิต คือ D<sub>1</sub> receptor ซึ่งพบที่ไต หัวใจ และหลอดเลือด หากถูกกระตุ้น จะทำให้หลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงไตเกิดการขยายตัว เพิ่มเลือดไปเลี้ยงที่ไต กระตุ้นหัวใจให้บีบตัวแรงขึ้น เพิ่ม CO และทำให้หลอดเลือดหดตัว มีผลเพิ่ม TPR ทั้งนี้ ผลของการกระตุ้น D<sub>1</sub> receptor นั้นขึ้นกับขนาดยาที่ใช้

Vasopressin receptor โดยเฉพาะ V<sub>1</sub> receptor นั้นพบได้ที่บริเวณกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด อวัยวะภายนอกทั่วไป และอวัยวะภายใน หากถูกกระตุ้น ส่งผลให้หลอดเลือดส่วนปลายและในอวัยวะภายในหดตัว

โดยยาในกลุ่ม vasopressors และ inotropes นี้มีความสามารถในการจับกับตัวรับที่หลากหลายได้แตกต่างกัน ทำให้เกิดการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ต่างกันตามแต่ชนิดของตัวรับนั้นดังแสดงในตารางที่ 1, ตารางที่ 2 และรูปที่ 3 ความสามารถในการจับตัวรับของยาในกลุ่ม vasopressors และ inotropes ที่แตกต่างกันนี้ ทำให้การออกฤทธิ์ของยาแตกต่างกัน กล่าวคือ ยา norepinephrine มีฤทธิ์เด่นในการกระตุ้น alpha-1 receptor จึงมีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัวได้มาก ส่วน dopamine และ epinephrine มีผลกระตุ้น beta-1 receptor ได้มากกว่า norepinephrine และ phenylephrine จึงสามารถเพิ่มอัตราการเต้นหัวใจได้ดีกว่า สำหรับ dopamine และ norepinephrine สามารถจับได้ทั้ง beta-1 receptor และ alpha-1 receptor จึงมีผลเพิ่ม cardiac output ได้ แต่ phenylephrine นั้นจะออกฤทธิ์เฉพาะบน alpha-1 receptor จึงมีผลลด cardiac output และทำให้เกิดผลข้างเคียงจากภาวะ reflex bradycardia ขึ้นได้

**ตารางที่ 1** ขนาดยา และการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม vasopressors และ inotropes ที่ตัวรับชนิดต่าง ๆ<sup>2</sup>

Drug	Dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	Receptor			
		alpha-1	beta-1	beta-2	DA
Dobutamine	2-10	0	+++	++	0
	>10	++	++++	+++	0
Dopamine	1-3	0	+	0	++++
	3-10	+	++++	0	++
	10-20	+++	++	0	0
Norepinephrine	0.01-0.2 หรือ 2-10 $\mu\text{g}/\text{min}$	++++	++	0	0
Phenylephrine	0.5-3 หรือ 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$	++++	0	0	0
Epinephrine	0.01-0.05	+	+++	++	0
	>0.05	+++	++	+	0

DA = dopaminergic receptor; kg = kilogram;  $\mu\text{g}$  = microgram; min = minute

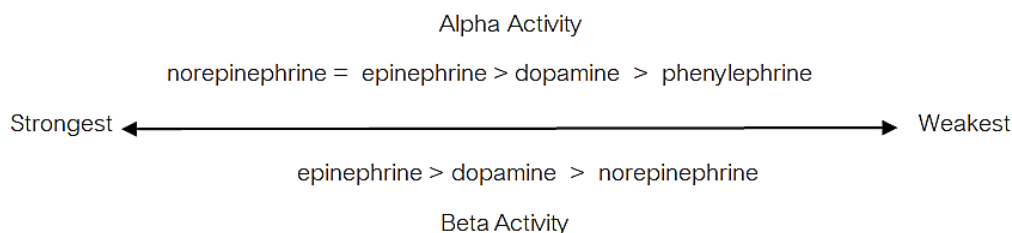
0 = ไม่มีผล; + = กระตุ้นตัวรับ จำนวนเครื่องหมาย + มากขึ้น หมายถึง มีผลมากขึ้น

ตารางที่ 2 การเปลี่ยนแปลงระบบ hemodynamics ของร่างกายจากยาในกลุ่ม vasopressors และ inotropes<sup>2</sup>

Drug	Dose (µg/kg/min)	Cardiac index	Heart rate	SVR	MAP
Dobutamine	2-10	↑	↑	NC/↓	↑
	>10	↑↑	↑↑	↓	NC/↓/↑
Dopamine	1-3	NC	NC	NC	NC
	3-10	↑↑	↑	NC/↓	↑
	10-20	↑	↑↑	↑↑	↑↑
Norepinephrine	1	NC/↓/↑	NC/↑	↑↑↑	↑↑↑
Epinephrine	0.01-0.05	↑↑	↑↑↑	NC/↓	↑↑
	>0.05	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Phenylephrine	0.5	NC/↑/↓	NC/↓	↑↑↑	↑↑↑

kg = kilogram; µg = microgram; MAP = mean arterial pressure; min = minute; SVR = systemic vascular resistance

↑ = เพิ่ม; ↓ = ลด; NC = ไม่เปลี่ยนแปลง; NC/↑/↓ = อาจไม่มีผลเปลี่ยนแปลง หรือมีผลเพิ่มหรือลดก็ได้



รูปที่ 3 Relative receptor activity ของยาในกลุ่ม vasopressors และ inotropes<sup>7</sup>

### ประเภทของยาในกลุ่ม vasopressors และ inotropes<sup>2,7</sup>

ยาในกลุ่ม vasopressors และ inotropes สามารถแบ่งตามการออกฤทธิ์ต่อตัวรับได้เป็น 2 ประเภท คือ

1) ยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ต่อตัวรับในระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติก (sympathetic หรือ adrenergic receptors) คือ beta-1 receptor, beta-2 receptor, alpha-1 receptor, alpha-2 receptor และ dopamine receptor ซึ่งได้แก่ยา dopamine, dobutamine, norepinephrine, epinephrine และ phenylephrine

2) ยาในกลุ่มไม่ออกฤทธิ์ต่อตัวรับในระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติก (Non-sympathetic หรือ non-adrenergic receptors) ได้แก่ยา vasopressin และยาในกลุ่ม phosphodiesterase inhibitors

หรืออาจแบ่งตามผลการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาได้เป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรก คือ ยาในกลุ่ม vasopressors ซึ่งหมายถึง ยาที่มีผลเพิ่มการหดตัวของหลอดเลือดเป็นหลัก ได้แก่ dopamine, norepinephrine, epinephrine, phenylephrine และ vasopressin ส่วนอีกกลุ่ม คือ ยาในกลุ่ม inotropes เป็นยาที่มีผลเพิ่มการบีบตัวของหัวใจเป็นหลัก ได้แก่ dobutamine และยาในกลุ่ม phosphodiesterase inhibitors

### Dopamine<sup>1, 2, 8</sup>

Dopamine เป็นสารตั้งต้นในการสร้าง norepinephrine และ epinephrine จึงออกฤทธิ์ได้ทั้งต่อ dopaminergic (DA) receptor และ adrenergic receptor ทั้งนี้ ขึ้นกับขนาดของยา dopamine ที่ใช้ กล่าวคือ

- ขนาดยาต่ำ (1-3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) จะจับกับ DA receptor มีผลให้หลอดเลือดที่ไต ลำไส้ สมอง และหัวใจคลายตัว หากเป็นเส้นเลือดที่ไต เลือดจะไปเลี้ยงที่ไตมากขึ้น เพิ่มการกรองและเพิ่มปริมาณปัสสาวะ ทั้งนี้ การให้ยา dopamine ขนาดต่ำเพื่อป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลันนั้น ปัจจุบันไม่เป็นที่แนะนำอีกต่อไปแล้ว
- ขนาดยาปานกลาง (3-10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) จะจับกับ beta-1 receptor มีผลทำให้หัวใจบีบตัว เพิ่มอัตราการเต้นหัวใจ เพิ่ม cardiac output และความดันเลือด
- ขนาดยาสูง (>10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) จะจับกับ alpha-1 receptor ได้เด่นกว่า beta-1 receptor จึงมีผลทำให้หลอดเลือดหดตัวมาก มีผลเพิ่มความดันเลือดเป็นหลัก

ข้อบ่งใช้ของยา dopamine คือ ใช้ในภาวะช็อกเหตุจากหัวใจ (cardiogenic shock), หัวใจวายเฉียบพลัน หรือหัวใจวายเรื้อรังที่มีอาการกำเริบเฉียบพลันร่วมกับมีความดันต่ำ ขนาดยาปกติในทางคลินิก คือ 2-20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  โดยเริ่มใช้ที่ขนาด 2-5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  แล้วปรับเพิ่มครั้งละ 5-10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ทุก 10-30 นาที ทั้งนี้ ขนาดยาที่มากกว่า 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะและเนื้อเยื่อส่วนปลายขาดเลือดได้

ยาฉีด dopamine เข้าทางหลอดเลือดดำออกฤทธิ์ได้รวดเร็วภายใน 5 นาที ค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2 นาที ระยะเวลาออกฤทธิ์น้อยกว่า 10 นาที โดยร้อยละ 75 ของยาถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับ ไต และในพลาสมา แล้วขับออกทางไตในรูปไม่มีฤทธิ์ ส่วนอีกร้อยละ 25 จะถูกเก็บเข้าปลายประสาท adrenergic แล้วเปลี่ยนสภาพเป็น norepinephrine

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา dopamine ได้แก่ การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ภาวะหัวใจเต้นเร็วเกิน หากให้ในขนาดสูงจะมีผลลด cardiac output ทำให้หัวใจล้มเหลวกำเริบ และเลือดไปเลี้ยงไตลดลงได้ นอกจากนี้ยังทำให้เกิดเนื้อเยื่อตายจากการรั่วไหลของยาออกนอกหลอดเลือดได้

ข้อจำกัดของการใช้ยา dopamine คือ ผู้ป่วยที่มีความดันต่ำมาก ๆ ซึ่งควรเลือกใช้ norepinephrine แทน แต่หากความดันเลือดต่ำไม่มาก อาจเลือกใช้ dopamine ขนาดปานกลางได้ อีกประการหนึ่ง คือ ห้ามผสมยา dopamine หรือให้ยา dopamine ร่วมกับยาอื่นหรือสารละลายที่มีฤทธิ์เป็นด่าง เช่น sodium bicarbonate, aminophylline เพราะจะทำให้ยา dopamine ไม่มีฤทธิ์ได้ ทั้งนี้ รวมถึงการบริหารยาผ่าน Y-site ด้วย

## Norepinephrine<sup>1, 4, 8-9</sup>

Norepinephrine ออกฤทธิ์กระตุ้น alpha-1 receptor ค่อนข้างแรง ทำให้หลอดเลือดหดตัวได้ดี และมีผลต่อ beta-1 receptor น้อย จึงเป็นยาที่มีข้อบ่งใช้เป็นอันดับแรกในผู้ป่วยที่มีภาวะ septic shock หรือ cardiogenic shock ที่ไม่ตอบสนองต่อยา inotropes อื่น แต่ไม่นิยมใช้ในภาวะช็อกที่มี cardiac output ต่ำ เนื่องจากยามีผลเพิ่ม cardiac output ได้น้อย

ยาออกฤทธิ์ภายใน 1-2 นาที ค่าครึ่งชีวิตยาวนาน 3 นาที ยาถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปไม่มีฤทธิ์ โดยขนาดยาที่แนะนำ คือ 0.02-2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  หรือ 1-50  $\mu\text{g}/\text{min}$  ซึ่งแนะนำให้เจือจางยา norepinephrine ด้วยสารละลาย dextrose เช่น 5% dextrose in water (D5W) เท่านั้น เพื่อป้องกันการสูญเสียยาจากปฏิกิริยา oxidation หลังจากผสมแล้ว ควรให้ยามีความเข้มข้นอยู่ระหว่าง 8-12  $\mu\text{g}/\text{mL}$  แล้วหยดเข้าทางหลอดเลือดดำช้า ๆ (intravenous infusion)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ เช่น กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ภาวะหัวใจล้มเหลวกำเริบจากผลของยาที่ทำให้ cardiac output ลดลง เนื้อเยื่อตายจากการรั่วไหลของยาออกนอกหลอดเลือด ภาวะเลือดไปเลี้ยงอวัยวะส่วนปลายลดลง

## Epinephrine<sup>1, 4, 8-10</sup>

Epinephrine หรือ adrenaline ออกฤทธิ์กระตุ้น alpha-1 receptor มีผลทำให้หลอดเลือดหดตัว เพิ่มความดันเลือด และยังสามารถกระตุ้น beta-1 receptor ได้ จึงทำให้หัวใจบีบตัวแรงขึ้น เพิ่มอัตราการเต้นหัวใจ เพิ่ม CO ได้ นอกจากนี้ ยังมีผลกระตุ้น beta-2 receptor ทำให้หลอดเลือดคลายตัว และทำให้หลอดเลือดส่วนปลายขยายตัวได้ด้วย

ข้อบ่งใช้ของ adrenaline คือ ใช้เป็นยาอันดับแรกในการรักษาภาวะ cardiac arrest และเป็นยาหลักในการรักษาภาวะ anaphylaxis รวมถึงใช้เสริมในภาวะหลอดลมหดตัวอย่างรุนแรง และใช้กระตุ้นหัวใจในผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจที่ถูกตัดเส้นประสาท นอกจากนี้ ยา adrenaline ยังถูกใช้เป็นยาเสริมในการเพิ่มความดันเลือด กรณีใช้ยา vasopressors ตัวอื่น เช่น norepinephrine หรือ dopamine แล้วไม่ได้ผล โดยเฉพาะในภาวะ septic shock

ยามีค่าครึ่งชีวิตนาน 2 นาที โดยขนาดยา adrenaline ที่น้อยกว่า 0.01  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  มีผลกระตุ้น beta-2 receptor จึงมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด ส่วนขนาดยาที่สูงขึ้นมากกว่า 0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  จะมีฤทธิ์กระตุ้น alpha-1 receptor ทำให้หลอดเลือดหดมากขึ้น ในกรณีใช้รักษาภาวะหัวใจเต้นช้าผิดปกติหรือความดันเลือดต่ำรุนแรง อาจให้ยาแบบ continuous intravenous infusion ทางหลอดเลือดดำใหญ่และใช้ infusion pump ในอัตรา 0.05-1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

เนื่องจากยา adrenaline สลายตัวได้ง่ายหากผสมในสารละลายที่มี pH มากกว่า 5.5 ดังนั้น จึงควรเลี่ยงการผสมยา adrenaline ในสารละลายที่เป็นด่าง เช่น sodium bicarbonate (pH 7-8.5), lactated Ringer's solution (pH 6.5)

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ หัวใจเต้นเร็ว กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ภาวะ lactic acidosis, ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง เนื้อเยื่อตายจากการรั่วไหลของยาออกนอกหลอดเลือด และภาวะหลอดเลือดหดตัวอย่างรุนแรงทำให้เลือดไปเลี้ยงอวัยวะภายใน (splanchnic perfusion) ลดลง

## Phenylephrine<sup>1, 3</sup>

Phenylephrine เป็นยาในกลุ่ม vasopressors ชนิดเดียวที่ออกฤทธิ์กระตุ้นอย่างเฉพาะต่อ alpha-1 receptor ทำให้หลอดเลือดหดตัว เพิ่มความดันเลือด จึงนำไปใช้รักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในกลุ่ม vasopressors อื่นแล้ว โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความดันต่ำ แต่ยังคงมีหัวใจเต้นเร็ว เช่น ในห้องผ่าตัด

ขนาดยาที่แนะนำ คือ 0.5-8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ reflex bradycardia, หลอดเลือดส่วนปลายและในอวัยวะร่างกายหดตัวรุนแรง ทำให้ renal blood flow, splanchnic blood flow และ cardiac output ลดลง จึงทำให้ยา phenylephrine ไม่ใช่ว่าที่แนะนำเป็นอันดับแรกในการรักษาภาวะ septic shock

## Vasopressin<sup>1, 3, 4, 11</sup>

Vasopressin หรือ antidiuretic hormone (ADH) หรือ arginine vasopressin (AVP) มีฤทธิ์ต่อ vasopressin receptor ซึ่งพบได้ 3 subtypes แต่ชนิดที่ทำให้หลอดเลือดเกิดการหดตัวเป็นชนิด  $V_1$  receptor โดยผลการกระตุ้นทำให้หลอดเลือดหดตัวเกิดได้น้อยกว่ายาในกลุ่ม vasopressors ตัวอื่น จึงทำให้ vasopressin ถูกใช้เป็นยาเสริมในการรักษาภาวะ refractory hypotension, vasodilatory shock หรือ septic shock ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำหรือยาในกลุ่ม vasopressors อื่น เช่น norepinephrine ซึ่งใช้ในขนาดสูงแล้ว เพราะ vasopressin ช่วยเสริมฤทธิ์ของ norepinephrine ทำให้หลอดเลือดหดตัวดียิ่งขึ้นจากการยับยั้งการขยายตัวของหลอดเลือด และเมื่อเทียบกับ epinephrine ยังทำให้หลอดเลือดหดตัวได้ดี แม้จะอยู่ในภาวะ hypoxia และ acidosis ในภาวะช็อกก็ตาม

ขนาดยาที่แนะนำ คือ ให้ใช้ในขนาดต่ำ หรือ 0.01-0.03 units/min intravenous infusion หรือใช้ fixed dose ที่ขนาด 0.04 unit/min แต่หากใช้ในขนาดยามากกว่า 0.4 units/min อาจมีผลลด cardiac output ได้ โดยอาการไม่พึง

ประสงค์ที่พบได้ เช่น หัวใจเต้นผิดจังหวะ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หลอดเลือดส่วนปลายและอวัยวะภายในร่างกายขาดเลือดเลี้ยง โดยเฉพาะบริเวณผิวหนัง ซึ่งจะทำให้เกิดเป็น skin lesion ขึ้นได้

### Dobutamine<sup>1, 2-4, 8-9</sup>

Dobutamine ออกฤทธิ์กระตุ้น beta-1 receptor และ beta-2 receptor ในอัตราส่วน 3:1 โดยยา dobutamine มีผลต่อ alpha-1 receptor น้อย จึงมีผลเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจที่แรง (strong positive inotrope), เพิ่ม cardiac output ได้ดี แต่มีผลต่ออัตราการเต้นหัวใจน้อย และมีผลเพิ่มความดันเลือดได้น้อย ยกเว้นหากให้ขนาดที่สูงมาก กล่าวคือ ทั้งนี้ การใช้ยาในขนาดต่ำ ( $\leq 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) จะมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดอย่างอ่อน ๆ ทำให้ความดันเลือดลดลงได้ แต่เมื่อให้ขนาดสูงขึ้น ( $>15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) มีผลกระตุ้นการบีบตัวของหัวใจเพิ่มขึ้น ทำให้ความดันเลือดเพิ่มขึ้นได้

Dobutamine ถูกนำไปใช้ในการรักษาภาวะช็อกที่มีเหตุจากหัวใจ หัวใจวายเฉียบพลันหรือหัวใจวายเรื้อรังที่มีอาการกำเริบ ภาวะที่มีการยับยั้ง beta-receptor มากเกินไป โดยยานี้เหมาะกับผู้ป่วยที่มีการบีบตัวของหัวใจลดลง และมีดัชนีการทำงานของหัวใจต่ำ (low cardiac index) ร่วมกับภาวะความดันหัวใจห้องล่างซ้ายสูง

ยามีผลออกฤทธิ์เร็ว มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2 นาที โดยมีระยะเวลาออกฤทธิ์ประมาณ 10 นาที ขนาดยาเริ่มต้น คือ  $0.5-1.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  และปรับเพิ่มขึ้นครั้งละ  $3-5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  จนได้การตอบสนองที่ต้องการ โดยปกติ ขนาดการรักษาจะอยู่ที่ขนาดยา  $2-20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  สามารถให้นานได้ถึง 72 ชั่วโมง แต่หากใช้ยาไปแล้ว 2-3 วัน จะเกิดภาวะดื้อยา (tachyphylaxis) - ขึ้นได้ เนื่องจากมี down regulation ของ adrenergic receptors นอกจากนี้ การตอบสนองของยา dobutamine นี้จะลดลงในผู้ป่วยหัวใจวายรุนแรง เนื่องจากพบการลดลงของ beta receptors หรือเป็นเพราะได้รับยา beta blockers ขนาดสูงร่วมด้วย

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด hypotension, ผลต่อ metabolism ทำให้น้ำตาลในเลือดสูง นอกจากนี้ การใช้ยาในขนาดที่มีผลกระตุ้น beta-2 receptor จะทำให้หลอดเลือดขยายตัวได้ จึงควรระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีความดันเลือดต่ำมาก เพราะอาจทำให้เกิด hypotension ได้ ส่วนการใช้ในผู้ป่วยที่มี systolic dysfunction ควรทำให้ความดันเลือดดีขึ้นก่อน แล้วจึงใช้ยาเพิ่ม contractility ได้ ทั้งนี้ หากผู้ป่วยมีความดันเลือดต่ำมาก ให้เลี่ยงการใช้ dobutamine และไปพิจารณาใช้ dopamine แทน หรือให้ dobutamine ร่วมกับ norepinephrine เพื่อหวังผลเพิ่มความดันเลือด

### Phosphodiesterase inhibitors<sup>1, 3, 8</sup>

ยากลุ่ม phosphodiesterase inhibitors (PDE inhibitor) ได้แก่ milrinone และ amrinone เป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ phosphodiesterase III ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำลาย cAMP (cyclic adenosine monophosphate) ภายในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ จึงมีผลทำให้ cAMP เพิ่มขึ้น ส่งผลเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจ (inotrope) และทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้น (chronotrope) รวมทั้งทำให้หลอดเลือดขยายตัว ลดแรงต้านส่วนปลาย (afterload) จึงมีผลเพิ่มปริมาณเลือดที่หัวใจบีบตัว (cardiac output) ได้ ยากลุ่มนี้มักนำไปใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยากลุ่ม adrenergic receptors หรือผู้ที่มีปริมาณ adrenergic receptor ลดลง หรือได้รับยากกระตุ้น beta receptors เป็นเวลานาน โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

ยา milrinone มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2-4 ชั่วโมง มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยหัวใจวาย (decompensated heart failure) หรือหลังผ่าตัดหัวใจที่มี cardiac output ต่ำ ขนาดยาที่แนะนำ คือ  $50 \mu\text{g}/\text{kg}$  intravenous bolus ให้นาน 10-30 นาที และสามารถให้ต่อในขนาด  $0.375-0.75 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  continuous intravenous infusion

ส่วนยา amrinone นำไปใช้ในผู้ป่วย refractory heart failure ที่มี cardiac output ต่ำ ขนาดที่แนะนำ คือ  $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$  intravenous bolus ให้นาน 2-3 นาที และสามารถให้ต่อในขนาด  $5-10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  continuous intravenous infusion



โดยยากลุ่มนี้มีข้อควรระวัง คือ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยที่มีความดันเลือดต่ำมากอยู่ก่อนแล้ว เนื่องจากยามีผลขยายหลอดเลือด จะยิ่งทำให้ความดันเลือดต่ำลงได้ ซึ่งสามารถพบได้ร้อยละ 7-10 รวมทั้งยาสามารถทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด supraventricular และชนิด ventricular ได้ร้อยละ 3 และร้อยละ 2 ตามลำดับ

### อาการไม่พึงประสงค์ของการใช้ยากลุ่ม vasopressors และ inotropes<sup>1-4, 7-9, 11-12</sup>

อาการไม่พึงประสงค์ของยากลุ่มนี้เป็นผลจากการออกฤทธิ์ของยาผ่านตัวรับชนิดต่าง ๆ ที่แตกต่างกันในยาแต่ละชนิด (ตารางที่ 1 และ 2) โดยสรุป อาการไม่พึงประสงค์หลักของยากลุ่มนี้ ได้แก่

1. กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial ischemia) เกิดจากฤทธิ์ของยาที่กระตุ้น beta-1 receptor และ/หรือทำให้อัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจเพิ่มขึ้น เช่น dopamine, dobutamine (เกิดมากขึ้นในขนาดยามากกว่า 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), vasopressin, milrinone จึงมีผลเพิ่มอัตราการใช้ออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจเกิดภาวะขาดเลือดได้

2. ภาวะเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ ลดลง (hypoperfusion) ทั้งอวัยวะส่วนปลาย ผิวหนัง ไต และอวัยวะในช่องท้อง โดยเฉพาะเมื่อใช้ในขนาดสูงหรือระยะยาว อาการทางคลินิกที่พบ เช่น นิ้วมือนิ้วเท้าเย็น มีสีคล้ำขึ้น ปัสสาวะน้อยลง โดยมีกลไกเกิดจากการกระตุ้น alpha-1 receptor ทำให้หลอดเลือดหดตัวมากเกินไป ยาที่ทำให้เกิด ได้แก่ norepinephrine, epinephrine, phenylephrine และ dopamine (ขนาดสูง) ส่วนยา vasopressin จะออกฤทธิ์กระตุ้น  $V_1$  receptor ซึ่งพบได้ตามกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดในอวัยวะภายนอกทั่วไป และอวัยวะภายใน (splanchnic) เมื่อถูกกระตุ้น จึงมีผลให้หลอดเลือดส่วนปลายและในอวัยวะร่างกายหดตัวรุนแรง ทำให้อวัยวะต่าง ๆ ขาดเลือดได้ โดยเฉพาะบริเวณผิวหนัง ซึ่งจะทำให้เกิดเป็น skin lesion ดังนั้น ควรระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีปัญหา หรือมีความเสี่ยงใน peripheral vascular disease เช่น ผู้ป่วยเบาหวาน ผู้ป่วยสูบบุหรี่จัด เนื่องจากอาจทำให้เกิด limb ischemia ได้ โดยเฉพาะในยา norepinephrine

3. การชักนำให้หัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmias) ซึ่งพบได้ทั้งแบบ supraventricular หรือ ventricular arrhythmia แล้วแต่ชนิดของยา ผลการชักนำการเต้นหัวใจให้ผิดจังหวะเกิดจากฤทธิ์กระตุ้น beta-1 receptor โดยยาที่ทำให้เกิด ได้แก่ dopamine, dobutamine, norepinephrine และ epinephrine รวมถึงยาที่มีผลเพิ่มปริมาณ cAMP ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจอย่างยากลุ่ม phosphodiesterase inhibitors คือ milrinone และ amrinone เพราะมีผลทำให้หัวใจบีบตัวแรงขึ้น และมีอัตราการเต้นมากขึ้น

4. ภาวะหัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) และหัวใจเต้นช้า (bradycardia) ยาที่ทำให้เกิด tachycardia ได้แก่ dopamine, dobutamine, norepinephrine และ epinephrine ซึ่งเกิดจากฤทธิ์กระตุ้น beta-1 receptor มีผลเพิ่มอัตราการเต้นหัวใจที่มากเกินไป ส่วนยาที่ทำให้เกิด bradycardia ได้แก่ norepinephrine และ phenylephrine ซึ่งเกิดในลักษณะของ reflex bradycardia

5. ความดันเลือดต่ำ (hypotension) เกิดจากยา milrinone, amrinone, dobutamine โดยยา dobutamine ออกฤทธิ์กระตุ้น beta-2 receptor ทำให้หลอดเลือดส่วนปลายขยายตัว ความดันเลือดจึงลดต่ำลง ส่วนยา milrinone และ amrinone มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ phosphodiesterase type III เพิ่มปริมาณ cAMP ในกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด จึงมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด ลดแรงต้านส่วนปลาย (afterload) ทำให้ความดันเลือดต่ำลงได้ ดังนั้น ยาดังกล่าวนี้ควรระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีความดันต่ำอย่างมากอยู่แล้ว รวมทั้งหากผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นแล้ว การปรับลดขนาดยากลุ่ม vasopressors ที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้นไม่กี่นาที ควรปรับลดยาอย่างช้า ๆ เพราะหากปรับเร็วไป ความดันเลือดจะลดต่ำลงได้ และควรประเมินการตอบสนองของผู้ป่วยต่อสารน้ำเป็นระยะ เพราะผู้ป่วยอาจจะมีภาวะเสมือนขาดน้ำ (relative hypovolemia) จากการที่หลอดเลือดเริ่มขยาย ซึ่งถ้าพบว่ามีอาการตอบสนองต่อสารน้ำ ควรให้สารน้ำอย่างเพียงพอก่อนลดขนาดยา แต่หากไม่ตอบสนองและความดันเลือดยังต่ำอยู่ แสดงว่า ผู้ป่วยยังไม่พร้อมจะลดยา ให้หาสาเหตุและแก้ไขต่อไปก่อน

6. ผลเสียต่อไต โดยยา dopamine ขนาดต่ำออกฤทธิ์กระตุ้น DA receptor ทำให้เลือดไปเลี้ยงที่ไตมาก ขณะที่ผลเพิ่มความดันเลือด ต้องใช้ยาในขนาดสูงขึ้น แต่หากให้มากกว่า 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ยาจะมีผลกระตุ้น alpha-1 receptor มากขึ้น ทำให้หลอดเลือดแดงหดตัวมาก จนอาจทำให้เลือดไปเลี้ยงที่ไตลดลง ก่อให้เกิดผลเสียต่อไตได้

7. ยาทำให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดลดลง ได้แก่ norepinephrine และ epinephrine โดยยา epinephrine มีผลกระตุ้น beta-2 receptor ทำให้เกิดการเก็บโพแทสเซียมไว้ในเซลล์เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดลดลงได้

8. ระบบเลือด โดยยา amrinone ทำให้เกิดภาวะ thrombocytopenia ได้ ส่วนยา dobutamine อาจมีผลทำให้เม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil สูงขึ้น แต่ก็สามารถกลับมาปกติได้ภายหลังหยุดยา

9. การรั่วไหลของยาออกนอกหลอดเลือด (extravasation) ซึ่งเกิดได้ในยา norepinephrine, epinephrine, dopamine และ dobutamine โดยยาออกฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดส่วนปลายหดตัว ดังนั้น เมื่อมีيارั่วออกนอกหลอดเลือด หลอดเลือดโดยรอบจะหดตัว ทำให้เนื้อเยื่อบริเวณที่ฉีดยาอักเสบเกิดการขาดเลือด (ischemia) ส่งผลให้ผิวหนังโดยรอบมีลักษณะซีด เย็น บวม อาจทำให้เนื้อเยื่อตาย (gangrene) ในภายหลังได้ จึงต้องหมั่นสังเกตบริเวณที่ฉีดยาบ่อย ๆ หากผู้ป่วยมีอาการปวด แสบ ร้อน บวมแดงบริเวณที่ฉีดยา ให้รีบแจ้งแพทย์ทราบทันที ส่วนการแก้ไขเมื่อเกิดรั่วไหลของยาออกนอกหลอดเลือดแล้ว คือ ให้ยาต้านตัวรับ adrenergic ชนิด alpha-1 คือ phentolamine เพื่อลดผลการหดตัวของหลอดเลือด โดยให้ในขนาด 5-10 mg ผสมใน NSS 10 mL ฉีครอบบริเวณที่ยารั่วร่วมกับทา nitroglycerine paste ดังนั้น การเตรียมยาให้มีความเข้มข้นที่เหมาะสม จะเป็นการป้องกันความรุนแรงของ extravasation ได้ระดับหนึ่ง เช่น norepinephrine นิยมเตรียมในความเข้มข้น 4:500 (หมายถึง ยา 4 mg ใน D5W 500 mL) หรือ 8:500 ส่วนความเข้มข้น 4:250 หรือ 8:250 จะใช้ในผู้ป่วยที่จำกัดน้ำ โดยความเข้มข้นที่ใช้ทาง peripheral vein คือ 4:500 และอนุโลมให้ใช้ 4:250 ได้ แต่ความเข้มข้นที่สูงกว่านี้ ต้องให้ทาง central vein เท่านั้น เพื่อป้องกันการเกิด vasoconstriction ที่รุนแรง ในขณะที่ยา epinephrine นิยมใช้ในความเข้มข้น 1 mg/mL (1:1000) สำหรับกรณีที่ต้องใช้ในภาวะเร่งด่วน เช่น การทำ CPR (cardiopulmonary resuscitation) อาจไม่จำเป็นต้องเจือจางให้มีความเข้มข้นเป็น 0.1 mg/mL หรือ 1:10,000 ก่อน แต่หลังฉีดยา ควร flush ด้วย normal saline (NSS) หรือ 5% dextrose in water (D5W) ปริมาตร 10-20 mL พร้อมยกแขนข้างที่ฉีดให้สูงนาน 10-20 วินาที หลังฉีด (ถ้าไม่มีข้อห้าม) เพื่อช่วยส่งยาไปหัวใจเร็วขึ้น ช่วยเพิ่มการ reabsorption, ลดความดันใน capillary hydrostatic pressure ได้กรณีที่มีการรั่วของยา

10. ผลต่อ metabolism เป็นผลที่เกิดจากยา มีฤทธิ์กระตุ้น alpha-2 receptor จึงมีผลลดการหลั่ง insulin จากตับอ่อน และกระตุ้น beta-2 receptor ทำให้เกิด glycogenolysis และ gluconeogenesis เป็นการเพิ่มระดับกลูโคสในเลือด อาการไม่พึงประสงค์นี้พบได้จากยา epinephrine และ norepinephrine ได้มากกว่ายา dopamine และ dobutamine ขณะที่ยา epinephrine สามารถเพิ่มระดับ lactate และเพิ่ม basal metabolic rate ได้ด้วย ทั้งนี้ มีการศึกษาของยา epinephrine ในการรักษา septic shock ที่พบว่า ผู้ป่วยต้องถอนตัวออกจากการศึกษาจำนวน 18 รายจาก 139 ราย (ร้อยละ 12.9) เนื่องจากเกิด lactic acidosis รวมด้วย<sup>13</sup>

11. ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง โดยพบว่า dopamine มีผลยับยั้งการหลั่งฮอร์โมน prolactin และ growth hormone ได้ ซึ่งการยับยั้ง growth hormone อาจทำให้แผลหายช้า ขณะที่ยาเพิ่มการสร้าง glucocorticoids, เพิ่ม cortisol จึงมีผลกดภูมิคุ้มกัน ทำให้แผลหายช้า และทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงได้

### การเลือกใช้อายากลุ่ม vasopressors และ inotropes ในการรักษาภาวะช็อก<sup>4, 7</sup>

ภาวะช็อก (shock) เป็นภาวะที่ร่างกายเกิดปัญหาาระบบไหลเวียนเลือดซึ่งไม่สามารถนำเลือดส่งไปเลี้ยงส่วนต่าง ๆ ของร่างกายได้อย่างเพียงพอ ทำให้เซลล์และเนื้อเยื่อขาดเลือดและออกซิเจนไปเลี้ยง โดยอาการทางคลินิกที่พบ เช่น ความดันเลือดต่ำ หัวใจเต้นเร็ว แขนขาซีดและเย็น ปัสสาวะน้อยลง

ภาวะช็อกแบ่งได้เป็น 4 ประเภท คือ hypovolemic shock เป็นภาวะช็อกจากการมีปริมาตรเลือดลดลงน้อยลง เช่น เสียเลือด เสียน้ำ ปัสสาวะมาก อาเจียนท้องเสีย แผลไฟไหม้, cardiogenic shock เป็นภาวะช็อกจากเหตุบกพร่องของหัวใจเอง ทำให้หัวใจบีบตัวน้อยลง ส่งผลให้ปริมาตรเลือดที่ขับออกจากหัวใจลดลง เช่น กล้ามเนื้อหัวใจตาย ความผิดปกติลิ้นหัวใจ หัวใจเต้นผิดจังหวะ ได้รับยาเหนี่ยวนำเป็นพิษต่อหัวใจ, obstructive shock เป็นภาวะช็อกจากการปิดกั้นการไหลเลือดออกหรือเข้าหัวใจ ซึ่งเป็นความผิดปกติจากภายนอกหัวใจ เช่น โพรงเยื่อหุ้มปอดมีแรงดัน ภาวะอุดตันในเส้นเลือดปอด ภาวะบีบรัดหัวใจ, distributive shock หรือ vasodilatory shock เป็นภาวะช็อกที่มีเหตุจากการขยายตัวหลอดเลือดส่วนปลาย ทำให้ความต้านทานการไหลเลือดในระบบไหลเวียนต่ำ เกิดแรงดันเลือดไปส่วนต่าง ๆ ลดลง เช่น การติดเชื้อในกระแสเลือด (septic shock), การแพ้สารต่าง ๆ ชนิดรุนแรง (anaphylaxis shock), ไทรอยด์เป็นพิษ ต่อมหมวกไตทำงานผิดปกติ

#### **หลักการดูแลภาวะช็อกด้วยยาในกลุ่ม vasopressors และ inotropes**

เนื่องจากสาเหตุของภาวะช็อกมีหลายสาเหตุ จึงต้องหาสาเหตุที่แท้จริงให้พบ พร้อมกับรักษาอาการเบื้องต้น เช่น ดูแลระบบการหายใจ ให้สารน้ำทดแทนที่เพียงพอเพื่อเพิ่มการไหลเวียนเลือดไปส่วนต่าง ๆ แต่ก็ต้องให้ปริมาตรของสารน้ำอย่างระวัง ทั้งนี้เพราะภาวะช็อกบางประเภท คือ cardiogenic shock, obstructive shock และ distributive shock มีการตอบสนองต่อสารน้ำได้ไม่มากนัก เนื่องจากเป็นภาวะช็อกที่ไม่ได้มีเหตุมาจากการลดลงของปริมาตรเลือด อย่างไรก็ตาม ภาวะช็อกต่าง ๆ อาจพบภาวะขาดน้ำร่วมด้วยได้ ดังนั้น การให้สารน้ำยังเป็นสิ่งที่จำเป็น และเป็นการเตรียมความพร้อมต่อการให้ยาในกลุ่ม vasopressors และ inotropes ในเพิ่มการบีบตัวของหัวใจและหลอดเลือด

การใช้ยาในกลุ่ม vasopressors และ inotropes ให้พิจารณาตามภาวะช็อก (ตารางที่ 3) เช่น cardiogenic shock ให้พิจารณาใช้ dopamine เป็นยาตัวเลือกแรก แต่ต้องระวังการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ, กรณีผู้ป่วยมีภาวะอัตราการไหลเลือดออกจากหัวใจน้อยและความดันเลือดต่ำ อาจพิจารณาให้ dobutamine ร่วมกับ vasopressors ตัวอื่นที่มีฤทธิ์กระตุ้น alpha-1 receptor เช่น norepinephrine เนื่องจากหากผู้ป่วยมีความดันเลือดต่ำมาก การใช้ยา dobutamine ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้น beta-2 receptor ร่วมด้วย อาจทำให้เกิดการขยายหลอดเลือด และลด SVR อันจะทำให้ความดันยิ่งลดต่ำลงได้, septic shock ให้พิจารณาใช้ norepinephrine เป็นยาตัวเลือกแรก เนื่องจากกระตุ้น alpha-1 receptor แต่หากให้ขนาดสูงแล้วยังไม่ตอบสนอง อาจเปลี่ยนไปให้ epinephrine แทน หรือให้ vasopressin เสริมร่วมกับ norepinephrine, กรณีพบว่าออกซิเจนเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ (tissue perfusion) ไม่พอ อาจให้ dobutamine ร่วมกับ norepinephrine เพื่อหวังผลเพิ่มอัตราการไหลของเลือดจากหัวใจไปเลี้ยงอวัยวะในร่างกาย, neurogenic shock เป็นภาวะความดันเลือดต่ำจากการบาดเจ็บประสาทไขสันหลัง ทำให้อัตราการไหลของเลือดออกจากหัวใจลดลง หลอดเลือดขยายตัว ส่งผลให้ SVR ต่ำ ยาที่แนะนำ คือ norepinephrine จากการที่ยามีฤทธิ์ต่อ alpha-1 receptor แต่ควรหลีกเลี่ยงยา phenylephrine เนื่องจากมีฤทธิ์กระตุ้น alpha-1 receptor อย่างเดียวเท่านั้น ซึ่งผลการเพิ่ม SVR อย่างเดียว จะทำให้เกิด reflex bradycardia และทำให้อัตราการไหลเลือดออกจากหัวใจน้อยลง ส่งผลให้ประสาทไขสันหลังขาดเลือดมากขึ้นได้ ในขณะที่ norepinephrine แม้มีฤทธิ์ต่อ alpha-1 receptor แต่ก็มีฤทธิ์ต่อ beta-1 receptor ด้วย

ตารางที่ 3 ข้อบ่งใช้ของยากลุ่ม vasopressors และ inotropes และเป้าหมายการออกฤทธิ์<sup>1,3</sup>

ยา	ข้อบ่งใช้	Receptor/target ที่ออกฤทธิ์	
		Heart	Vessels
Dopamine	Cardiogenic shock Vasodilatory shock	beta-1	alpha-1, beta2, DA
Dobutamine	Low CO (decompensated heart failure, cardiogenic shock, sepsis induced myocardial dysfunction)	beta-1	beta2, alpha-1
Norepinephrine	Vasodilatory shock (septic shock) Cardiogenic shock	beta-1	beta-2, alpha-1
Epinephrine	Cardiogenic shock Vasodilatory shock (anaphylaxis shock) Refractory shock	beta-1	beta-2, alpha-1
Phenylephrine	Hypotension (vagal mediated, medication induced)	-	alpha-1
Vasopressin	Vasodilatory shock Cardiogenic shock	-	V <sub>1</sub>
Milrinone	Low CO (decompensated heart failure, after cardiomy)	PDE	PDE
Amrinone	Low CO (refractory heart failure)	PDE	PDE

CO = cardiac output, DA = dopamine receptor, PDE = phosphodiesterase, V<sub>1</sub> = vasopressin-1 receptor

### บทสรุป

Vasopressors และ inotropes เป็นยาที่ใช้เพื่อบีบหลอดเลือดหรือเพื่อเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจ ยาแต่ละตัวออกฤทธิ์ต่อตัวรับที่ต่างกัน ทำให้มีฤทธิ์ต่อหัวใจและหลอดเลือดต่างกัน การศึกษาการใช้ยาในทางคลินิกส่วนใหญ่มีคุณภาพน้อย การเลือกให้ยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยจึงอยู่บนพื้นฐานข้อมูลจากการศึกษาทางเภสัชวิทยา ร่วมกับพิจารณาตามภาวะของผู้ป่วยแต่ละรายเป็นสิ่งสำคัญ เช่น กรณีผู้ป่วย cardiac arrest หรือ anaphylactic shock นิยมใช้ epinephrine, กรณีผู้ป่วยช็อกจากหลอดเลือดขยายตัวมาก (distributive shock) ยาที่แนะนำเป็น norepinephrine หรือ dopamine, กรณีผู้ป่วยมี cardiac output ต่ำมาก โดยความดันเลือดไม่ต่ำมาก ยาที่แนะนำเป็น dobutamine แต่หากผู้ป่วยมีความดันเลือดต่ำร่วมด้วย ต้องใช้เป็นยา dobutamine ร่วมกับ norepinephrine ส่วนยาอื่น ๆ เช่น phenylephrine, vasopressin, phosphodiesterase inhibitors เป็นยาเสริมกรณีใช้ยา vasopressors และ inotropes อันดับแรกแล้วไม่ได้ผล นอกจากนี้ การเลือกให้ยายังต้องพิจารณาอาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากยาร่วมด้วย เนื่องจากยาเหล่านี้อาจทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือแม้กระทั่งทำให้เนื้อเยื่อตายได้ ดังนั้น การติดตามผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างและหลังใช้ยาเป็นสิ่งจำเป็น ตลอดจนการเลือกให้ยาที่ไม่มีข้อห้ามในผู้ป่วยเป็นเป็นสิ่งสำคัญที่บุคลากรสาธารณสุขต้องพึงระวัง เพื่อสร้างความปลอดภัยให้ผู้ป่วยต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. กฤษณา ศักดิ์ชัยศรี. Clinical pharmacology of vasopressors and inotropes. ใน: ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์, กฤษณา ศักดิ์ชัยศรี, บุชบา จินดาวิจักษณ์, บรรณาธิการ. Pharmacy review and update series 2014: pharmacotherapy in trauma patients. พิมพ์ครั้งที่1. กรุงเทพฯ: บริษัท ประชาชน จำกัด; 2557. หน้า 57-66.
2. ศิรดา มาผันตะ. ยาที่มีความเสี่ยงสูงที่ใช้ในหอผู้ป่วยวิกฤติ. ใน: บุชบา จินดาวิจักษณ์, สุวีณา จุฬาวัฒนพล, เนติ สุขสมบูรณ์, วิมล อนันต์สกุลวัฒน์, สุรกิจ นาทีสรวรณ, ปรีชา มณฑกานติกุล, บรรณาธิการ. การบริหารทางเภสัชกรรมเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย. พิมพ์ครั้งที่1. กรุงเทพฯ: บริษัท ประชาชน จำกัด; 2547. หน้า 152-7.
3. ไชยรัตน์ เพิ่มพิกุล. ยากระตุ้นหัวใจและยาบีบหลอดเลือด. ใน: ไชยรัตน์ เพิ่มพิกุล, บรรณาธิการ. Sepsis and septic shock ภาวะพิษเหตุติดเชื้อและช็อกเหตุพิษติดเชื้อ. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ปิยอนต์ เอ็นเทอร์ไพรซ์; 2561. หน้า 78-91.
4. อรัณย์ เจริญญาณเมธา. Vasopressors and inotropes in the management of shock. ใน: สุรกิจ นาทีสรวรณ, สุวีณา จุฬาวัฒนพล, บุชบา จินดาวิจักษณ์, เนติ สุขสมบูรณ์, ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์, บรรณาธิการ. Advances in phamacotherapeutics and pharmacy practice. พิมพ์ครั้งที่1. กรุงเทพฯ: บริษัท ประชาชน จำกัด; 2551. หน้า 2-14.
5. ญัฐรุช สิบหมู่. ยาในระบบหัวใจ หลอดเลือด และไต. ใน: ญัฐรุช สิบหมู่, บรรณาธิการ. เกสัชวิทยา. กรุงเทพฯ: โฮลิสติก แพบลิชซิง; 2559. หน้า 253-71.
6. ญัฐรุช สิบหมู่. เกสัชวิทยาของยาในระบบหัวใจ หลอดเลือด และไตผสมผสาน. ใน: ญัฐรุช สิบหมู่, บรรณาธิการ. เกสัชวิทยา. กรุงเทพฯ: โฮลิสติก แพบลิชซิง; 2559. หน้า 330-2.
7. อมรชัย เลิศอมรพงษ์. Resuscitation medication. ใน: บัญชา สติระพจน์, เนวานิตย์ นาทา, สิริกานต์ เตชะวณิช, อภิชัย ลีละสิริ, วิชัย ประยูรวิวัฒน์, บรรณาธิการ. Clinical approach in medicine. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: นำอักษรการพิมพ์; 2557. หน้า 467-71.
8. ธัญญา บุญยศิรินันท์, ศรีสกุล จิรกาญจนกร. Emergency drugs in cardiology. ใน: ประดิษฐ์ ปัญจวิณิน, รุ่งโรจน์ กฤตยพงษ์, เรวัตร์ พันธุ์กิ่งทองคำ, บรรณาธิการ. Cardiac emergencies ภาวะฉุกเฉินระบบหัวใจและหลอดเลือด. พิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพฯ: ห้างหุ้นส่วนจำกัด ภาพพิมพ์; 2555. หน้า 300-8.
9. เอกรินทร์ ภูมิพิเชฐ. ยาที่ช่วยในหอผู้ป่วยวิกฤติ. ใน: มณฑิรา มณีรัตน์พร, นัฐพล ฤทธิ์ทยมัย, ศรีสกุล จิรกาญจนกร, บรรณาธิการ. อายุรศาสตร์ทันใจ. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: พรินท์เอเบิล; 2560. หน้า 495-9.
10. รุติมา ดวงเงิน. Management of medications for resuscitation. ใน: บุชบา จินดาวิจักษณ์, ปรีชา มณฑกานติกุล, ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์, บรรณาธิการ. Advancing pharmacy practice towards service plan. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: บริษัท ประชาชน จำกัด; 2557. หน้า 57-9.
11. อินทนนท์ อัมสุวรรณ. ยากระตุ้นการหดตัวกล้ามเนื้อหลอดเลือดที่ใช้ในห้องฉุกเฉิน. ธรรมศาสตร์เวชสาร 2558;15(1): 107-8.
12. รุติพร ปฐมจารวัฒน์. ผลของการใช้แนวปฏิบัติทางการพยาบาลเพื่อป้องกันและจัดการกับภาวะ extravasation. วารสารสภาการพยาบาล 2559;31(2):81-95.
13. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, Lipman J, Ramakrishnan N, Santamaria J, et al. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. Intensive Care Med 2008;34:226-34.