

Updated on chronic heart failure management

ภก.กฤติน บัณฑิตานุกูล

บทนำ

บทความนี้เรียบเรียงข้อมูลเกี่ยวกับการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง โดยอ้างอิงตามแนวทางเวชปฏิบัติของการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวของชมรมหัวใจล้มเหลวแห่งประเทศไทย (Heart Failure Council of Thailand, HFCT) ซึ่งเผยแพร่เมื่อเดือนมีนาคม ปี ค.ศ. 2019^{1,2} ที่ผ่านมา รวมทั้งแนวทางเวชปฏิบัติของ American College of Cardiology Foundation และ American Heart Association (ACCF/AHA)^{3,4} ที่ได้มีการปรับปรุงและเผยแพร่ในปี ค.ศ. 2016 และ ค.ศ. 2017 และ European Society of Cardiology (ESC)⁵ ที่ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2016

คำจำกัดความของภาวะหัวใจล้มเหลว¹⁻⁵

ภาวะหัวใจล้มเหลว หมายถึง กลุ่มอาการทางคลินิกที่เกิดขึ้นจากความผิดปกติของโครงสร้างหรือการทำงานของหัวใจ ทำให้หัวใจไม่สามารถสูบฉีดเลือดไปเลี้ยงร่างกายหรือรับเลือดกลับเข้าสู่หัวใจได้ตามปกติ ส่งผลให้มีอาการหายใจเหนื่อย (dyspnea) อ่อนเพลีย (fatigue) ทำให้ความสามารถในการทำกิจกรรมต่างๆ ลดลง นอกจากนี้อาจมีภาวะของน้ำเกิน มีน้ำคั่งในปอดหรืออวัยวะภายใน และ/หรือมีอาการบวมได้

สำหรับภาวะหัวใจล้มเหลวนี้ โดยทั่วไปจะมีการดำเนินไปของโรคอย่างค่อนข้างคงที่และได้รับการรักษาดูแลในสถานะผู้ป่วยนอก โดยอาจจะมีหรือไม่มีอาการแสดงทางคลินิก ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จะถูกจัดเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง หรือ chronic heart failure (CHF) ในระหว่างที่ได้รับการรักษาติดตาม หากผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกที่แย่ลง ต้องการการประเมินหรือการรักษาแบบเร่งด่วน มักจะเป็นการรักษาในสถานะผู้ป่วยใน โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้จะถูกจัดอยู่ในกลุ่มภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน หรือ acute heart failure (AHF)

สาเหตุของภาวะหัวใจล้มเหลวเกิดได้จากหลายสาเหตุ สาเหตุที่สำคัญและพบบ่อย ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ ความดันโลหิตสูง โรคลิ้นหัวใจ และภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ

ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาโรคที่เป็นสาเหตุ รวมทั้งรักษาอาการภาวะหัวใจล้มเหลวควบคู่กันไป ทั้งนี้ควรรักษาด้วยยาที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์เพื่อช่วยลดอัตราการเสียชีวิต และสามารถลดการนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลได้

การแบ่งชนิดของภาวะหัวใจล้มเหลวตามค่า left ventricular ejection fraction (LVEF)

การศึกษาส่วนใหญ่ในภาวะหัวใจล้มเหลวใช้ค่า LVEF เป็นเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย และมีความสำคัญต่อการประเมินการดำเนินโรคและเลือกวิธีการรักษา

ตารางที่ 1 คำนิยามชนิดของภาวะหัวใจล้มเหลวที่แบ่งตามค่า LVEF ในแนวทางเวชปฏิบัติ ESC 2016⁵

HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Symptom ± signs	Symptom ± signs	Symptom ± signs
LVEF < 40%	LVEF 40-49%	LVEF ≥ 50%
-	1. ค่า natriuretic peptide สูงขึ้น (BNP>35 pg/mL และ/หรือ NT-proBNP >125 pg/mL) 2. ตรวจพบอย่างน้อย 1 ข้อต่อไปนี้ a. structural heart disease (left ventricular hypertrophy หรือ left atrial enlargement) b. diastolic dysfunction	

HF = heart failure; HFmrEF = heart failure mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserve ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction

นอกจากนี้ ตามแนวทางเวชปฏิบัติการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวของประเทศไทยในปี ค.ศ. 2019 ได้ให้นิยามผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม HFrEF ที่มีค่า LVEF มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 หลังได้รับการรักษา จัดเป็นผู้ป่วย LVEF recovery¹

การจัดระดับความรุนแรงของภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure classification)

การจัดระดับของภาวะหัวใจล้มเหลวตาม ACCF/AHA จะเน้นในส่วนการดำเนินโรคตามความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจและอาการ สำหรับ functional classification ตาม New York Heart Association (NYHA) จะเน้นถึงสมรรถภาพการออกกำลังกายและความรุนแรงของอาการภาวะหัวใจล้มเหลว ดังแสดงไว้ตามตารางที่ 5 ตารางที่ 2 การประเมินภาวะหัวใจล้มเหลวตาม ACCF/AHA และ NYHA functional classification^{3,4}

ACCF/AHA Stages of HF	NYHA Functional Classification
Stage A: ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อภาวะหัวใจล้มเหลวแต่ยังไม่มีโครงสร้างของหัวใจผิดปกติ หรือมีอาการของภาวะหัวใจล้มเหลว	Class I: ผู้ป่วยไม่มีข้อจำกัดในการทำกิจกรรมต่าง ๆ
Stage B: ผู้ป่วยมีโครงสร้างของหัวใจผิดปกติ แต่ยังไม่มีอาการหรืออาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว (Structural heart disease)	Class II: ผู้ป่วยไม่มีอาการในขณะพัก แต่การทำกิจกรรมประจำวัน หรือกิจกรรมอื่น ๆ ที่ต้องออกแรงมากขึ้น ทำให้มีอาการของภาวะหัวใจล้มเหลว
Stage C: ผู้ป่วยมีโครงสร้างของหัวใจผิดปกติ ร่วมกับมีอาการของภาวะหัวใจล้มเหลว	Class III: ผู้ป่วยไม่มีอาการในขณะพัก แต่การทำกิจกรรมประจำวันเพียงเล็กน้อยทำให้มีอาการของภาวะหัวใจล้มเหลว
Stage D: ผู้ป่วยมีภาวะหัวใจล้มเหลวรุนแรงที่ต้องการการรักษาพิเศษ	Class IV: ผู้ป่วยมีอาการในขณะพัก หรือไม่สามารถทำกิจกรรมต่างๆ ได้

การรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

จากหลักฐานทางวิชาการในปัจจุบันพบว่ายาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs)/angiotensin receptor blockers (ARBs), beta-blockers และ mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) สามารถลดการเสียชีวิตในผู้ป่วย HFrEF ได้ ดังนั้นแนวทางเวชปฏิบัติของการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวของชมรมหัวใจล้มเหลวแห่งประเทศไทยของในปี ค.ศ. 2019^{6,7} (รูปที่ 1) การรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังของ ESC ปี ค.ศ. 2016⁵ (รูปที่ 2) และ ACCF/AHA 2017^{3,4} (รูปที่ 3) จึงได้มีการให้คำแนะนำที่คล้ายคลึงกันเกี่ยวกับยาทั้ง 3 กลุ่มไว้ดังนี้

ACEIs/ARBs

- แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs ในผู้ป่วย asymptomatic LV systolic dysfunction, กำลังมีอาการ หรือเคยมีอาการทุกรายที่ไม่มีข้อห้ามใช้ ไม่ว่าจะเกิดจากสาเหตุใด เพื่อป้องกันหรือชะลอการเกิด symptomatic HF, เพื่อลดการรักษาตัวในโรงพยาบาล และการเสียชีวิตจากภาวะ HF
- ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยา ACEIs สามารถใช้ยาในกลุ่ม ARBs แทนได้ หากไม่มีข้อห้ามใช้

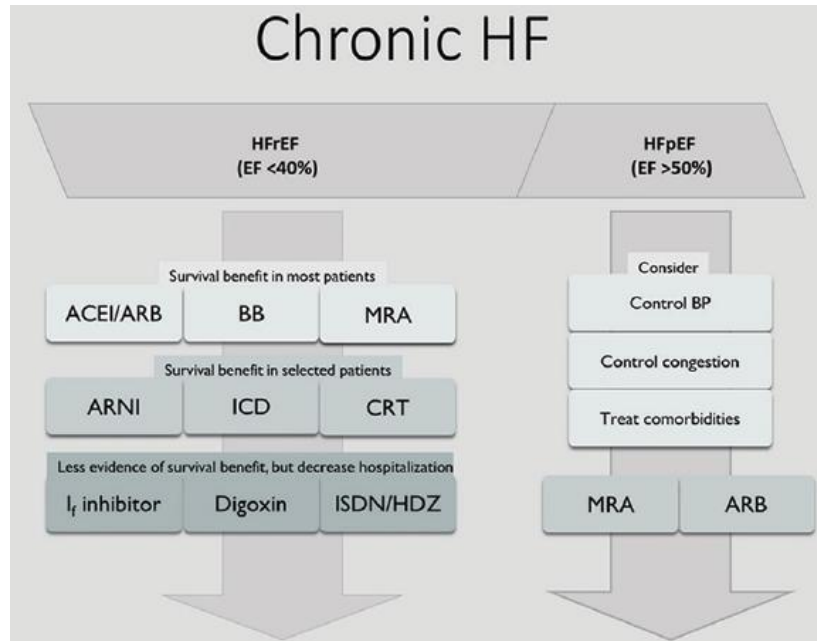
- ควรเริ่มยา ACEIs หรือ ARBs ในขนาดต่ำ ๆ ในผู้ป่วย HF ที่มีอาการคงที่ และเพิ่มขนาดยาอย่างช้า ๆ จนกระทั่งถึงขนาดยาที่สูงที่สุดที่ผู้ป่วยทนได้
- ไม่แนะนำให้ใช้ยาสามกลุ่มต่อไปนี้ร่วมกันได้แก่ ACEIs, ARBs และ spironolactone เนื่องจากมีผลทำให้ไตวายมากขึ้น และระดับโพแทสเซียมในเลือดเพิ่มสูงขึ้นได้

BBs

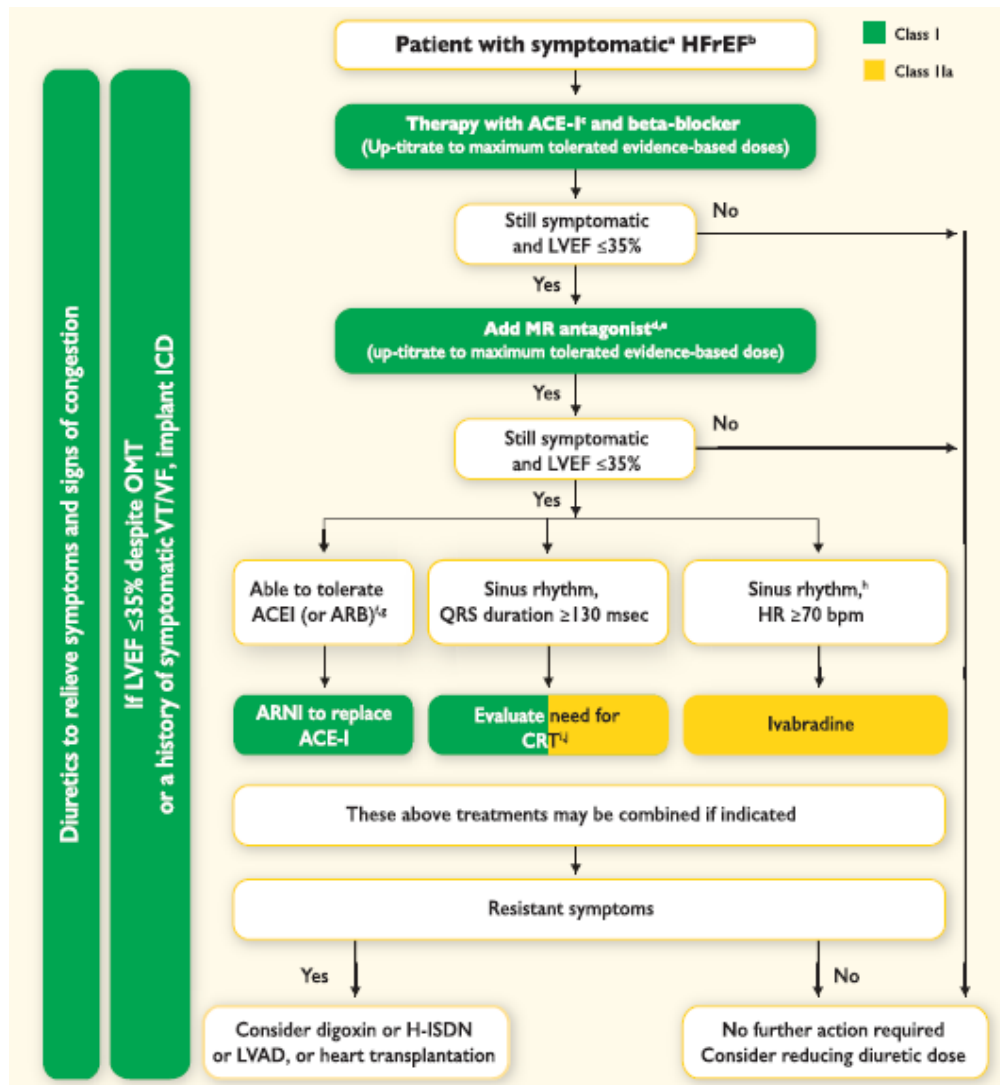
- แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม BBs ในผู้ป่วย asymptomatic LV systolic dysfunction, ผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มีอาการคงที่ หรือผู้ป่วยที่เคยมีอาการของภาวะ HF ทุกรายที่ไม่มีข้อห้ามใช้ ไม่ว่าจะมึประวัติเป็น myocardial ischemia หรือไม่ เพื่อป้องกันหรือชะลอการเกิด symptomatic HF และลดการเสียชีวิต
- ยาในกลุ่ม BBs ที่ควรนำมาใช้ในผู้ป่วย HFrEF มี 4 ชนิดได้แก่ carvedilol, bisoprolol, sustain release metoprolol succinate และ nebivolol เนื่องจากมีหลักฐานทางวิชาการว่าสามารถลดการเสียชีวิตในผู้ป่วย HFrEF ได้
- ควรเริ่มยา BBs ในขนาดต่ำ ๆ ในผู้ป่วย HF ที่มีอาการคงที่ และเพิ่มขนาดยาอย่างช้า ๆ จนกระทั่งถึงขนาดยาตามเป้าหมาย หรือขนาดยาที่สูงที่สุดที่ผู้ป่วยสามารถทนได้

MRAs

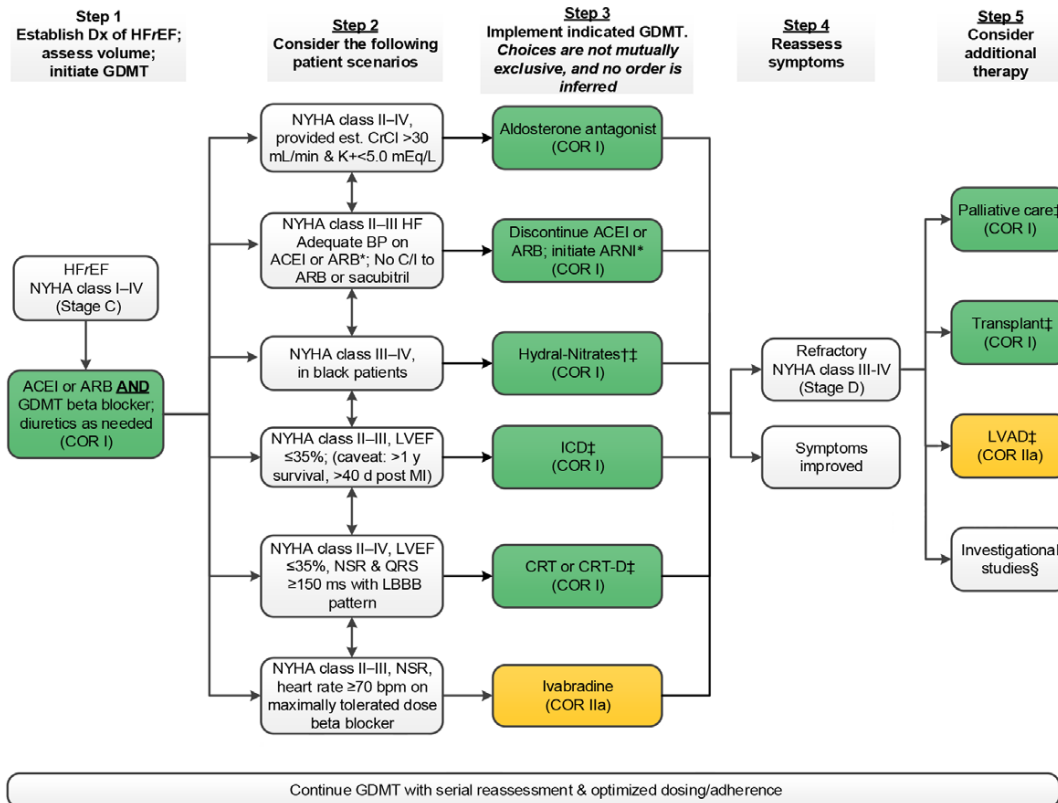
- แนะนำให้ใช้ spironolactone ในขนาดต่ำ ๆ หากไม่มีข้อห้ามใช้ ในผู้ป่วย HFrEF ที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs และ BBs แล้วแต่ยังคงมีอาการของโรคหัวใจล้มเหลว เพื่อลดการรักษาตัวในโรงพยาบาล และการเสียชีวิตจากภาวะ HF



รูปที่ 1 แนวทางเวชปฏิบัติการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวของไทย ในปี ค.ศ. 2019^{6,7}



รูปที่ 2 แนวทางการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังของ ESC ปี ค.ศ. 2016⁵



รูปที่ 3 แนวทางการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว stage C และ D ตามแนวทางของ ACCF/AHA ปี ค.ศ. 2017^{3,4}

ในการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว นอกจากการใช้ยาแล้วควรมีการดูแลรักษาแบบไม่ใช้ยาร่วมด้วย (non-pharmacological) ได้แก่

- จำกัดการรับประทานโซเดียมและน้ำในปริมาณที่เหมาะสม โดยผู้ป่วยแต่ละรายอาจจะมีการจำกัดปริมาณที่ไม่เท่ากันขึ้นกับความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยแต่ละราย
- ออกกำลังกายอย่างเหมาะสม ภาวะหัวใจล้มเหลวไม่จัดเป็นข้อห้ามในการออกกำลังกาย แต่ควรออกกำลังกายให้เหมาะสมกับสถานะของผู้ป่วย
- พักผ่อนให้เพียงพอ
- ห้ามใช้ยาที่ส่งผลทำให้ภาวะหัวใจล้มเหลวของผู้ป่วยแย่ลงเช่น NSAIDs, pioglitazone หรือยาในกลุ่ม calcium channel blockers (CCBs) โดยเฉพาะ verapamil และ diltiazem รวมถึง short acting dihydropyridine CCBs เช่น nifedipine แต่ยกเว้น amlodipine และ felodipine ที่มีข้อมูลว่าอาจไม่ส่งผลเสียต่อผู้ป่วยกลุ่มนี้
- ฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ และโรคปอดบวม

ยาที่ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (HFrEF) ตามแนวทางการรักษา

เมื่อกล้ามเนื้อหัวใจได้รับบาดเจ็บจากสาเหตุต่าง ๆ เช่น ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือภาวะความดันโลหิตสูงเป็นเวลานาน เป็นต้น จะส่งผลให้เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (cardiac myocyte) สูญเสียความสามารถในการบีบและ/หรือคลายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ ส่งผลทำให้ cardiac output (ปริมาตรเลือดที่หัวใจสูบฉีดออกจากหัวใจห้องล่างซ้ายต่อนาที) ลดต่ำลง ทำให้ร่างกายมีการเกิดกลไกปรับตัวชดเชย (compensatory mechanism) เพื่อพยายามปรับเพิ่มระบบไหลเวียนโลหิต (circulatory homeostasis) และความดันโลหิตให้เป็นปกติ โดยกระตุ้นระบบ neurohormonal ผ่านระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathetic nervous system) และระบบ renin-angiotensin-aldosterone system รวมทั้งฮอร์โมนและ cytokine อื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง เช่น natriuretic peptides, arginine vasopressin และ endothelin เป็นต้น แต่หากกระบวนการ compensate นี้ถูกกระตุ้นอยู่ตลอดเวลา ในระยะยาว neurohormonal substance เหล่านี้ จะเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของกล้ามเนื้อหัวใจและผนังหลอดเลือด (cardiac remodeling and vascular remodeling) ทำให้ความสามารถในการบีบตัวของหัวใจลดลง, total peripheral resistant เพิ่มขึ้น และหัวใจทำงานหนักมากขึ้น⁸⁻¹¹ เกิดเป็นวงจรต่อเนื่อง ซึ่งส่งผลเสียต่อหัวใจ และทำให้ภาวะหัวใจล้มเหลวแย่ลง

เมื่อ cardiac output ลดลง ส่งผลให้ปริมาตรเลือดที่ไปเลี้ยงไตลดลง sympathetic nervous system จึงกระตุ้นให้มีการหลั่ง renin เพื่อเปลี่ยน angiotensinogen เป็น angiotensin II โดย angiotensin converting enzyme สาร angiotensin II ออกฤทธิ์โดยจับกับ angiotensin II type I receptor (AT -1 receptor) ทำให้เกิดผลได้แก่⁸⁻¹¹

- ที่หลอดเลือดทำให้เกิด vasoconstriction
- ที่ท่อไตมีผลเพิ่มการดูดกลับของ Na^+ จึงมีการดูดกลับน้ำเข้าสู่กระแสเลือด ทำให้ blood volume เพิ่มขึ้น
- มีผลเพิ่มการสร้างและหลั่ง aldosterone เพิ่มการดูดกลับของ Na^+ และน้ำ จึงเพิ่ม blood volume ได้เช่นกัน
- ทำให้มีการหลั่งของสาร vasopressin หรือ antidiuretic hormone (ADH) ซึ่งไปออกฤทธิ์ที่ distal tubule และ collecting duct ของไต มีผลเพิ่มการดูดน้ำกลับเพิ่มขึ้น และเกิด vasoconstriction
- angiotensin II สามารถกระตุ้นระบบประสาท sympathetic ให้หลั่ง norepinephrine เพิ่มขึ้น จึงมีผลเพิ่ม cardiac output และ total peripheral resistant ได้

- angiotensin II สามารถกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและหลอดเลือด ทำให้เกิดภาวะ cardiac hypertrophy และผนังหลอดเลือดหนาขึ้น

นอกจากนี้เมื่อร่างกายมี cardiac output ลดลง ร่างกายจะกระตุ้นระบบ sympathetic nervous system เพิ่มขึ้น ทำให้มีการหลั่ง norepinephrine และ catecholamine อื่นๆ มีผลทำให้เพิ่มการบีบตัวของหัวใจ และเพิ่มอัตราเร็วในการเต้นของหัวใจ เพื่อเพิ่มเลือดไปเลี้ยงอวัยวะสำคัญต่าง ๆ ขณะเดียวกัน norepinephrine สามารถส่งผลให้เกิดภาวะหลอดเลือดหดตัว ดังนั้นในระยะยาวจึงเป็นการเพิ่มภาระของหัวใจ เนื่องจากต้องบีบเลือดผ่านแรงต้านทานที่สูงขึ้น ทำให้หัวใจทำงานเพิ่มขึ้น เป็นการเพิ่ม oxygen demand ของหัวใจ นอกจากนี้การที่ระดับ norepinephrine สูงอยู่เป็นระยะเวลานาน ทำให้เกิดผลเสียต่อกล้ามเนื้อหัวใจ โดยส่งผลให้ปริมาณและความไวในการตอบสนองของ β_1 -receptor ลดลง ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจตอบสนองต่อ adrenergic stimulation ลดลง จึงลดความสามารถในการบีบตัวของหัวใจได้⁸⁻¹¹

ยาที่มีหลักฐานทางวิชาการว่าสามารถช่วยลดอัตราการเสียชีวิต และนอนโรงพยาบาลในผู้ป่วย HF ส่วนมากจะออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับการยับยั้ง neurohormonal activation ซึ่งเป็นพยาธิสรีระวิทยาที่สำคัญที่ทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว นอกจากนี้ยังมีกลุ่มยาอื่น ๆ ที่มีความสำคัญต่อการรักษาผู้ป่วยด้วย ยาชนิดต่างๆ ที่ใช้รักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง มีดังต่อไปนี้³⁻¹¹

1. ACE inhibitors (ACEIs)

ACEIs ออกฤทธิ์ยับยั้ง angiotensin converting enzyme ไม่ให้เปลี่ยน angiotensin I เป็น angiotensin II ทำให้ระดับ angiotensin II ลดลง ลดการหลั่ง aldosterone จึงมีผลลด ventricular remodeling, myocardial fibrosis, myocyte apoptosis, cardiac hypertrophy, ลดการหลั่ง norepinephrine, เกิด vasodilation และลดการคั่งของน้ำและเกลือ

ACEIs เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว รายงานการศึกษาของยา ACEIs ชนิดต่างๆ ที่เป็น prospective randomized placebo controlled trial ขนาดใหญ่ล้วนแสดงว่า ACEIs สามารถลดอัตราการเสียชีวิตและอัตราการนอนโรงพยาบาลได้ ดังนั้นแนวทางเวชปฏิบัติจึงได้แนะนำให้ผู้ป่วย HFrEF ทุกราย ควรได้รับยาในกลุ่ม ACEIs หากไม่มีข้อห้ามใช้ เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตและการนอนโรงพยาบาลจากภาวะ HF

ทั่วไปเชื่อว่าผลการรักษาด้วยยากกลุ่ม ACEIs ในผู้ป่วย HFrEF เป็น class effect การเริ่มใช้ยาควรเริ่มด้วยขนาดต่ำ หากผู้ป่วยทนต่อยาได้ จึงค่อยๆปรับเพิ่มขนาดยาขึ้น จนถึงขนาดยาเป้าหมาย (target dose) ขนาดยาที่แนะนำตามแนวทางเวชปฏิบัติได้แสดงไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ชื่อและขนาดยากกลุ่ม ACEIs ที่แนะนำตามแนวทางเวชปฏิบัติ

Medicine	Initial Daily Dose	Maximum Daily Dose
Captopril	6.25 mg TID	50 mg TID
Enalapril	2.5 mg BID	10 to 20 mg BID
Fosinopril	5 to 10 mg OD	40 mg OD
Lisinopril	2.5 to 5 mg OD	20 to 40 mg OD
Perindopril	2 mg OD	8 to 16 mg OD
Quinapril	5 mg BID	20 mg BID
Ramipril	1.25 to 2.5 mg OD	10 mg OD
Trandolapril	1 mg OD	4mg OD

ยา ACEIs มีข้อห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์, ผู้ที่เคยมีประวัติ angioedema, ผู้ที่อยู่ในภาวะช็อก, และผู้ที่เป็น bilateral renal artery stenosis นอกจากนี้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ ACEIs หรือหากจำเป็นต้องใช้ยาควรใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มี SBP น้อยกว่า 80 mmHg, serum creatinine มากกว่า 3 mg/dL และ serum potassium มากกว่า 5.0 mEq/L

เมื่อเริ่มใช้ยา ACEIs ควรมีการติดตามค่าการทำงานของไตและค่าโพแทสเซียมในเลือดภายใน 1-2 สัปดาห์ หลังเริ่มยา และติดตามเป็นระยะ ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีแนวโน้มว่าจะมีภาวะ hypotension และผู้ป่วยที่ได้รับโพแทสเซียมเสริมร่วมด้วย

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดได้แก่ อาการไอ ซึ่งเป็นอาการไอแห้ง ๆ ไม่มีเสมหะ เกิดได้ตั้งแต่ภายในไม่กี่ชั่วโมง หลังเริ่มยาหรือสัปดาห์ถึงเดือนหลังเริ่มยาได้ หลังจากหยุดยาอาการจะดีขึ้นใน 1-4 สัปดาห์ แต่บางรายอาการอาจดีขึ้นหลังจากหยุดยาถึง 3 เดือน หากอาการไม่รุนแรงอาจพิจารณาให้ยาต่อ แต่หากไม่สามารถทนได้แนะนำให้หยุดยาและใช้ยาในกลุ่ม ARBs แทน อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ เช่น angioedema โดยหากมีประวัติ angioedema จาก ACEIs ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาซ้ำ และพิจารณาเลือกใช้ ARBs แทน ความดันโลหิตต่ำ ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูง และค่าการทำงานของไตลดต่ำลง

2. Angiotensin receptor blockers (ARBs)

ARBs ออกฤทธิ์โดยต้านการจับของ angiotensin II ที่ AT-1 receptor จึงลดโอกาสเกิดอาการไอและ angioedema ลงได้ ข้อมูลของยาในกลุ่ม ARBs ในผู้ป่วย HFrEF พบว่าสามารถลดอัตราการเสียชีวิตและการนอนโรงพยาบาลได้เช่นเดียวกับยาในกลุ่ม ACEIs

ยาในกลุ่ม ARBs ถูกใช้เป็นยาทางเลือกในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยา ACEIs จากอาการไอ หรือ angioedema นอกจากนี้ยังใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ยังไม่ได้รับ ACEIs แต่มีข้อบ่งชี้อื่นๆของยา ARBs และได้รับต่อเนื่องมาก่อน หากจะใช้ ARBs แทนในกรณีที่เกิด angioedema จาก ACEIs ควรให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยและเฝ้าระวังการเกิด angioedema เนื่องจากยา ARBs มีรายงานว่าทำให้เกิด angioedema ได้เช่นกัน

การเริ่มใช้ยา ARBs ควรเริ่มที่ขนาดต่ำ ข้อห้ามในการใช้ยา ข้อควรระวัง และการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ จะคล้ายกับยาในกลุ่ม ACEIs

ตารางที่ 4 ชื่อและขนาดยาในกลุ่ม ARBs ที่แนะนำตามแนวทางเวชปฏิบัติ

Medicine	Initial Daily Dose	Maximum Daily Dose
Candesatan	4 to 8 mg OD	32 mg OD
Losartan	25 to 50 mg OD	50 to 100 mg OD
Valsatan	20 to 40 mg BID	160 mg BID

3. Beta-blockers (BBs)

ยาในกลุ่ม BBs ออกฤทธิ์ ยับยั้งการจับของ catecholamine กับ adrenergic receptors โดยเฉพาะ beta₁-receptor จึงลดผลเสียของการกระตุ้นหัวใจที่มากจนเกิดผลเสียกับหัวใจ

การศึกษาทางคลินิกพบว่ายาในกลุ่ม BBs สามารถลดอัตราการเสียชีวิต และลดอัตราการนอนโรงพยาบาลจากภาวะ HF ได้ ทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ยาในกลุ่ม BBs ตามที่แนวทางเวชปฏิบัติของแนะนำไว้มี 4 ชนิด ได้แก่ carvedilol, bisoprolol , nebivolol และ sustain release metoprolol succinate

ผู้ป่วย HFrEF ที่มีอาการคงที่ทุกรายควรได้รับยา BBs หากไม่มีข้อห้ามใช้ โดยสามารถเริ่มใช้พร้อมกับยาในกลุ่ม ACEIs โดยไม่ต้องรอให้ผู้ป่วยได้รับ ACEIs ถึงขนาดเป้าหมายก่อน การการเริ่มยา BBs ควรเริ่มด้วยขนาดต่ำ หากผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ จึงพิจารณาเพิ่มขนาดยา โดยในการเพิ่มขนาดยา BBs ในผู้ป่วย HFrEF ไม่จำเป็นว่าผู้ป่วยจะต้องมีอาการจึงเพิ่มขนาดยา แต่จะเพิ่มขนาดยาขึ้นอย่างค่อยเป็นค่อยไปจนถึงขนาดยาเป้าหมาย หรือขนาดมากที่สุดที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการที่คงที่ อย่างไรก็ตามไม่ควรปรับขนาดยา

ขึ้นเร็วกว่า 2 สัปดาห์ และติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดหลังจากที่มีการปรับยาทุกครั้ง ควรหลีกเลี่ยงการหยุดยา BBs อย่างทันที เนื่องจากจะทำให้อาการหัวใจล้มเหลวของผู้ป่วยทรุดลงได้

ข้อห้ามใช้ยา BBs ได้แก่ผู้ป่วยหอบหืดที่มี active bronchospasm ผู้ป่วยที่มี second –degree AV block ผู้ป่วยที่มี heart rate น้อยกว่า 50 ครั้งต่อนาที¹⁵ และผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะช็อก สำหรับโรค COPD ไม่จัดเป็นข้อห้ามใช้แต่เป็นข้อควรระวัง อย่างไรก็ตามควรหลีกเลี่ยงการใช้ carvedilol ในผู้ป่วย COPD เนื่องจากจัดเป็น non-selective BBs

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้หลังจากได้รับยาในกลุ่ม beta-blockers ได้แก่ fatigue, bradycardia, heart block และ hypotension เป็นต้น ภาวะ fluid retention อาจเกิดขึ้นได้ ซึ่งมักจะเกิดในช่วง 3-5 วันหลังเริ่มหรือปรับยาขึ้น มีอาการของภาวะหัวใจล้มเหลวที่แย่งลง หรือมีน้ำหนักตัวขึ้น ควรหาสาเหตุที่แน่ชัด ให้ยาขับปัสสาวะที่เหมาะสม

ตารางที่ 5 ชื่อและขนาดยาในกลุ่ม beta-blockers ที่แนะนำตามแนวทางเวชปฏิบัติ

Medicine	Initial Daily Dose	Maximum Daily Dose
Bisoprolol	1.25 mg OD	10 mg OD
Carvedilol	3.125 mg BID	25 mg BID
Metoprolol succinate	12.5 – 25 mg OD	200 mg OD
Nebivololol	1.25 mg OD	10 mg OD

4. Mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs)

ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ต้านการจับของ aldosterone กับ mineralocorticoid receptor (MR) ที่ท่อไตส่วน collecting duct และ distal tubule จึงลดการดูดกลับของ Na^+ และลดการขับออกของ K^+ นอกจากนี้ยังพบ mineralocorticoid receptor ที่เนื้อเยื่ออื่น ๆ เช่น กล้ามเนื้อหัวใจ และ endothelial cell การใช้ยา MRAs สามารถช่วยลดการเกิด endothelial dysfunction, LV hypertrophy และ cardiac fibrosis ได้ ยาที่มีข้อมูลการใช้ในภาวะหัวใจล้มเหลวมี 2 ชนิดคือ spironolactone ซึ่งออกฤทธิ์ต้านตัวรับแบบไม่จำเพาะเจาะจง และ eplerenone ที่ออกฤทธิ์ต้านอย่างจำเพาะเจาะจงกับ mineralocorticoid receptor จึงไม่เกิดภาวะ gynecomastia อย่างไรก็ตามในประเทศไทยมีเพียง spironolactone เท่านั้น

การศึกษาทางคลินิกพบว่า MRAs สามารถลดอัตราการเสียชีวิต และลดการนอนโรงพยาบาลในผู้ป่วย HFrEF ได้ ทั้งกลุ่มที่มีอาการปานกลางจนถึงรุนแรง และผู้ป่วยที่มีกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน อย่างไรก็ตามผู้ป่วยควรได้รับการรักษาด้วยยา ACEIs/ARBs และ BBs ในขนาดที่เหมาะสมอยู่ก่อนแล้ว รวมทั้งระดับโพแทสเซียมในเลือดน้อยกว่า 5 มิลลิโมลต่อลิตร และ serum creatinine น้อยกว่า 2.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในเพศชาย หรือ 2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในเพศหญิง และค่า glomerular filtration rate มากกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาที

ควรเริ่มใช้ spironolactone ขนาด 12.5 ถึง 25 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับผู้ที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะ hyperkalemia หรือผู้ที่มีค่าการทำงานของไตลดต่ำกว่าปกติ (30-49 mL/min) อาจปรับแผนการให้ยาเริ่มต้นเป็นวันเว้นวัน หากจะเริ่ม aldosterone receptor antagonist ในผู้ป่วยเคยได้รับยาโพแทสเซียมเสริมมาก่อน ควรพิจารณาหยุดหรือปรับลดขนาดของโพแทสเซียมเสริม และติดตามค่าการทำงานของไตและระดับโพแทสเซียมในเลือดอย่างใกล้ชิด พร้อมทั้งให้คำแนะนำเรื่องการหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs และอาหารที่มีโพแทสเซียมสูง ผู้ป่วยทั่วไปควรติดตามค่าการทำงานของไตและระดับโพแทสเซียมในเลือดประมาณ 2-3 วันแรก และที่ 7 วันหลังเริ่มยา และควรติดตามอย่างต่อเนื่องตามทุก 1 เดือนในช่วง 3 เดือนแรก หลังจากนั้นติดตามทุกๆ 3 เดือน

หากระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงมากกว่า 5.5 mEq/L ควรหยุดยาหรือลดขนาดยาลง และรักษาต้นเหตุที่ทำให้ระดับโพแทสเซียมสูงก่อน

5. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI)

natriuretic peptide ได้แก่ ANP, BNP และ CNP เป็นสารที่ร่างกายสร้างขึ้น และมีฤทธิ์ได้แก่ vasodilation, ลดการเกิด cardiac fibrosis และเพิ่มการขับน้ำและเกลือออกจากร่างกาย neprilysin เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ย่อยสลาย endogenous vasoactive peptide หลายชนิด รวมทั้ง natriuretic peptides ยา neprilysin inhibitor เป็นยาใหม่ที่สามารถยับยั้งการทำลาย natriuretic peptide ทำให้ร่างกายมีระดับ natriuretic peptide สูงขึ้น จึงส่งผลดีต่อภาวะหัวใจล้มเหลว แต่ขณะเดียวกันยาสามารถทำให้ระดับ angiotensin II สูงขึ้นได้ จึงมีการผลิตยา neprilysin inhibitor ร่วมกับ RAAS blockade เพื่อยับยั้งผลของ angiotensin II ที่เพิ่มขึ้น ได้แก่ sacubitril/valsartan

จากการศึกษาขนาดใหญ่ของยาในกลุ่มนี้ ชื่อ PARADIGM-HF¹² โดยเปรียบเทียบผลการรักษาผู้ป่วย HFrEF (LVEF น้อยกว่าเท่ากับร้อยละ 40) ที่มี NYHA FC II-IV ด้วยยา sacubitril/valsartan กับ enalapril ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน พบว่า sacubitril/valsartan สามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับ enalapril 20 mg/day รวมทั้งยาสามารถลดอัตราการเสียชีวิตโดยรวม และลดอัตราการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตามแนวทางการรักษาแนะนำให้ผู้ป่วย chronic HFrEF (LVEF <40%) ที่ยังคงมีอาการแม้ว่าจะได้รับการรักษาตามแนวทางการรักษาด้วยยา ACEIs/ARBs, BBs และ MRAs อาจพิจารณาเปลี่ยน ACEIs หรือ ARBs ที่ได้รับเป็น ARNI (sacubitril/valsartan) หรือในบางกรณีอาจพิจารณาเลือกใช้เป็นยาอันดับแรกแทนการใช้ ACEIs/ARBs ได้

ข้อห้ามใช้ของยา sacubitril/valsartan ได้แก่ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์, ผู้ป่วยที่มีประวัติ angioedema, และห้ามใช้ร่วมกับยากลุ่ม ACEIs และ ARBs ในผู้ป่วยที่เคยได้รับยากลุ่ม ACEIs มาก่อนควรหยุดยาอย่างน้อย 36 ชั่วโมงก่อนเริ่มยา sacubitril/valsartan เพื่อป้องกันความดันโลหิตต่ำและ angioedema

ควรเริ่มยาที่ขนาด 50 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง (sacubitril 24 mg/valsartan 26 mg) หลังจากนั้นให้เพิ่มขนาดเป็นสองเท่าทุก 2-4 สัปดาห์ โดยมีขนาดยาเป้าหมายที่ 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือเท่าที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ หลังจากเริ่มยาหรือปรับยา sacubitril/valsartan ควรติดตามค่าการทำงานของไตและระดับโพแทสเซียมและความดันโลหิตอย่างใกล้ชิด

6. Hydralazine- Nitrate

โดยทั่วไปแนะนำให้ใช้ยา hydralazine ร่วมกับ nitrate ในผู้ป่วย African – American ที่มีภาวะ HFrEF โดยได้รับยา ACEI, beta-blocker และ aldosterone antagonist แล้วยังคงมีอาการของโรค หรือในผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้ยา ACEI หรือ ARB ได้ อาจพิจารณาให้เป็น hydralazine- nitrate แทน

การใช้ยาในการศึกษา เป็นยาเม็ดผสมโดยในยา 1 เม็ด ประกอบด้วยยา hydralazine 37.5 มิลลิกรัม และยา isosorbide dinitrate 20 มิลลิกรัม โดยเริ่มยา 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง และสามารถปรับขนาดยาได้จนถึงครั้งละ 2 เม็ด วันละ 3 ครั้ง เพื่อให้ได้ขนาดรวมต่อวันของยา hydralazine 225 มิลลิกรัม และ isosorbide dinitrate 120 มิลลิกรัม อย่างไรก็ตามหากเป็นเม็ดยาที่ไม่ได้รวมยาสองชนิดในเม็ดเดียวกัน ควรแบ่งการให้ยาเป็นวันละ 2-3 ครั้ง และเริ่มยาในขนาดต่ำ จากนั้นจึงเพิ่มขนาดยาให้ได้เป้าหมายตามขนาดยา อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดได้ ได้แก่ อาการปวดศีรษะ เวียนหัว ไม่สบายท้อง

7. Ivabradine

ในภาวะปกติ sinoatrial node (SA node) เป็น pacemaker ที่กำหนดอัตราการเต้นของหัวใจโดยรวม การสร้างสัญญาณไฟฟ้า ของ SA node จะมี I_f current ซึ่งเป็น Na channel ชนิดหนึ่งเป็นตัวที่มีบทบาทสำคัญในการเกิดศักย์ไฟฟ้าของหัวใจ

ยา ivabradine เป็นยาที่ออกฤทธิ์ปิดกั้น I_f channel อย่างจำเพาะเจาะจง ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีระวิทยาไฟฟ้า ส่งผลทำให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลง แต่ไม่มีผลต่อระดับความดันโลหิต

Ivabradine มีประโยชน์ในการลดอัตราการเข้าพักรักษาในโรงพยาบาลเป็นหลัก ในผู้ป่วย symptomatic (NYHA FC II-III) stable HFrEF (LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 35) ที่ได้รับยาตามมาตรฐานรวมทั้ง beta-blocker ขนาดที่แนะนำหรือผู้ป่วยทนได้สูงสุดแล้ว แต่ยังคงมี heart rate มากกว่าหรือเท่ากับ 70 ครั้งต่อนาที โดยจังหวะการเต้นของหัวใจเป็นแบบปกติ (sinus rhythm)

ขนาดยาที่แนะนำเริ่มต้นคือ 5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และขนาดยาสูงสุดที่ให้ได้คือ 7.5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง อาการไม่พึงประสงค์ของยาได้แก่ หัวใจเต้นช้า ในผู้ป่วยบางรายอาจมีผลต่อการมองเห็นได้ แต่เมื่อหยุดใช้ยา อาการผิดปกติจะหายไป

8. Digoxin

Digoxin ออกฤทธิ์ต้าน Na-K ATPase การศึกษาพบว่า digoxin ไม่สามารถช่วยลดอัตราการเสียชีวิต แต่ช่วยลดอัตราการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว อาจพิจารณาเพิ่มยา digoxin ในผู้ป่วย HFrEF ที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานแล้วยังคงมีอาการ หรือให้ในผู้ป่วย HFrEF ที่มีภาวะ atrial fibrillation ร่วมด้วย

ขนาดยาที่ใช้อยู่ที่ 0.125 ถึง 0.25 มิลลิกรัมต่อวัน ควรเริ่มยาที่ขนาดต่ำด้วยขนาด 0.125 มิลลิกรัมต่อวัน หรืออาจให้วันเว้นวันในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี หรือมีค่าการทำงานของไตผิดปกติ

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น ได้แก่ หัวใจเต้นผิดจังหวะ, คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร, การมองเห็นผิดปกติ และสับสน เป็นต้น ความเสี่ยงในการเกิดพิษจากยาจะเพิ่มขึ้นเมื่อ serum digoxin level มากกว่า 2 ng/mL อย่างไรก็ตาม digoxin intoxication อาจเกิดเมื่อมี serum digoxin level อยู่ในระดับปกติได้หากผู้ป่วยมีปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิด เช่น hypokalemia, hypomagnesemia และ hypothyroid เป็นต้น โดยทั่วไปในภาวะหัวใจล้มเหลวควรมีระดับ digoxin level 0.5-0.8 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร แต่ไม่จำเป็นต้องเจาะวัดระดับยาทุกราย อาจพิจารณาเจาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด digoxin intoxication ตามที่กล่าวไปแล้ว

9. Diuretic

ควรพิจารณาให้ diuretic ในผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำเกิน การศึกษาของยาขับปัสสาวะในภาวะหัวใจล้มเหลวพบว่า ยาสามารถลดอาการเหนื่อย ลดภาวะบวมที่ขา และเพิ่มความสามารถออกกำลังกาย แต่ไม่สามารถลดการเสียชีวิตในผู้ป่วย HFrEF ได้ การเลือกใช้ยาและขนาดยาขับปัสสาวะที่เหมาะสมเป็นส่วนช่วยให้การปรับยาอื่นที่จำเป็นต้องได้รับดียิ่งขึ้น โดยจะพิจารณาให้ diuretic ในผู้ป่วยที่ตรวจพบว่าภาวะน้ำเกิน

ยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretic มีประสิทธิภาพในการขับน้ำและโซเดียมได้สูงกว่ากลุ่ม thiazides การปรับขนาดยาขึ้นกับภาวะน้ำที่เกินและน้ำหนักของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามก็ต้องควบคุมปริมาณโซเดียมในแต่ละวันร่วมด้วย และหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีผลทำให้เกิดภาวะน้ำเกินได้ เช่นยาในกลุ่ม NSAIDs อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดได้

หลังใช้ยาขับปัสสาวะ ได้แก่ hyponatremia, hypokalemia, hypomagnesemia, dehydration และ hypotension เป็นต้น

แนวทางการรักษาผู้ป่วยภาวะ HF อื่น ๆ

เนื่องด้วยในปัจจุบัน หลักฐานทางวิชาการส่วนใหญ่ที่พบว่า ยาในกลุ่มต่าง ๆ สามารถลดการเสียชีวิตในผู้ป่วย HF ได้ จะเป็นการทำการรักษาในผู้ป่วย HFrEF แต่ในผู้ป่วย HFpEF ยังไม่พบว่ามียาใดที่สามารถลดการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ โดยการศึกษาในการใช้ยา ACEIs, ARBs, MRAs และ ARNI พบว่ายาดังกล่าวสามารถลดการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลของผู้ป่วย HF ได้ แต่ไม่ลดการเสียชีวิต ดังนั้นการักษาผู้ป่วย HFpEF ในปัจจุบันจึงแนะนำเพียงการควบคุมระดับความดันโลหิต ควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ และให้ยาขับปัสสาวะในผู้ป่วยที่มีภาวะคั่งของของเหลวเท่านั้น

เอกสารอ้างอิง

1. Ariyachaipanich A, Krittayaphong R, Kunjara Na Ayudhya R, Yingchoncharoen T, Buakhamsri A, et al. Heart Failure Council of Thailand (HFCT) 2019 Heart Failure Guideline: Introduction and Diagnosis. J Med Assoc Thai 2019;102(2):231-9.
2. Phrommintikul A, Buakhamsri A, Janwanishstaporn S, Sanguanwong S, Suvachittanont N, et al. Heart Failure Council of Thailand (HFCT) 2019 Heart Failure Guideline: Acute Heart Failure. J Med Assoc Thai 2019;102(3):373-9.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2017.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013;128:e240–e327.

5. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats AD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2016) 37, 2129–2200.
6. Buakhamsri A, Chirakarnjanakorn S, Sanguanwong S, Porapakham P, Kanjanavanich R. Heart Failure Council of Thailand (HFCT) 2019 Heart Failure Guideline: Pharmacologic Treatment of Chronic Heart Failure - Part I. *J Med Assoc Thai* 2019;102:240-4.
7. Yingchoncharoen T, Kanjanavanich R. Heart Failure Council of Thailand (HFCT) 2019 Heart Failure Guideline: Pharmacologic Treatment of Chronic Heart Failure - Part II. *J Med Assoc Thai* 2019;102:368-72.
8. Loscalzo J. *Cardiovascular medicine. Harrison's*. 2nd ed ;Mc Graw Hill Education. 2013.
9. DiPiro J, Talbert R, Yee G, Matzke GR, Wells BG, Posy LM. *Pharmacotherapy: a pathophysiology approach*. 9th ed ;Mc Graw Hill Education. 2014.
10. Koda-Kimble MA, Young LY, Alldredge BK, Corelli RL, Guglielmo BJ, Kradjan WA. *Applied Therapeutics the clinical use of drugs*. 9th ed; Lippincott William & Wilkins 2009
11. สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์ร่วมกับชมรมหัวใจล้มเหลวแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว พ.ศ. 2557. *เอพลัสปริ้น*. 2557.