

ทันทุคกั้บการร้กษาภาวะห้วใจล้มเหลวเรื้อรังทางยา

สรารวุฒิ ศิวโมกษธรรม*

ยงเกษม วรเศรษฐุการกัจ**

Siwamogsatham S, Vorasettakarnkij Y. Update in chronic heart failure medical therapies.

Chula Med J 2014 Nov - Dec; 58(6): 637 - 55

Chronic heart failure is a part of the overall broad spectrum of heart failure disease and is a major public health problem in our country. Its mainstream therapy consists of diet education, pharmacological treatment and heart failure related devices therapy in selected cases. Substantial evidences of medical therapies in chronic heart failure have been published as well as practice guidelines used among developed countries have recently been updated. Important guidelines direct medical therapies, focusing on blockage of key activated neurohormonal systems, in chronic heart failure and promising novel agents are reviewed in this article.

Keywords: *Chronic heart failure, heart failure, pharmacological treatment, medical therapy.*

Reprint request: Siwamogsatham S. Department of Medicine, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok 10330, Thailand. E-mail: Sarawut.Si@chula.ac.th

Received for publication. January 25, 2014.

* ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

**ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**สรารุณี ศิวโมกษธรรม, ยงเกษม วรเศรษฐการกิจ. ทันยุคกับการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว
เรื้อรังทางยา. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2557 พ.ย. - ธ.ค.; 58(6): 637 - 55**

ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังเป็นส่วนหนึ่งของภาพรวมของภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีขอบข่าย
ของโรคที่กว้าง และเป็นปัญหาสำคัญของระบบสาธารณสุขของประเทศเรา การรักษาหลักประกอบ
ไปด้วยการให้ยารักษาเรื่องอาหาร การช้ยา และการใช้อุปกรณ์แพทย์เฉพาะสำหรับภาวะหัวใจล้มเหลว
ในผู้ป่วยบางราย ที่ผ่านมามีข้อมูลการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังตีพิมพ์ออกมามากมาย
ประกอบกับแนวทางการปฏิบัติดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ใช้ในประเทศที่พัฒนาแล้วเพิ่งได้รับการปรับปรุง
ให้ทันสมัยขึ้นในระยะเวลาไม่นานนี้ ดังนั้นบทความนี้จึงรวบรวมการรักษาด้วยยาที่สำคัญโดยเน้นยา
ในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งระบบประสาทอัตโนมัติและต่อมไร้ท่อที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งกล่าวถึงยาตัวใหม่
ที่มีโอกาสจะนำมาใช้ในเวชปฏิบัติได้ในอนาคต

คำสำคัญ : ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง, ภาวะหัวใจล้มเหลว, การช้ยา, การรักษาด้วยยา.

บทความนี้จากกล่าวถึงการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังทางยาโดยจะเน้นรายละเอียดในกลุ่มผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF) ซึ่ง HFrEF หมายถึงผู้ป่วยที่มีอาการของภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมกับการตรวจพบค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย หรือ left ventricular ejection fraction (LVEF) ลดลงน้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 ส่วนผู้ป่วยอีกกลุ่มที่มีอาการภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมกับการตรวจพบค่าการบีบตัวของหัวใจ LVEF อยู่ในเกณฑ์ปกติหรือเกือบปกติ คือ LVEF มากกว่าร้อยละ 40 ขึ้นไปนั้นเรียกผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่า Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF) ซึ่งจะกล่าวโดยย่อในตอนท้าย บทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดเรื้อรังเท่านั้น ไม่รวมถึงภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน

การรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดเรื้อรังทางยาในปัจจุบันประกอบไปด้วยการรักษาเพื่อลดอาการและการรักษาเพื่อตัดแปลงการดำเนินโรค การรักษาเพื่อลดอาการนั้นทำโดยการปรับสมดุล hemodynamic ของระบบไหลเวียนโลหิต ส่วนการรักษาเพื่อตัดแปลงการดำเนินโรคนั้นมุ่งเน้นไปที่การควบคุมระบบ neurohormonal system ของร่างกาย ได้แก่ ระบบ Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS) และระบบประสาทอัตโนมัติ sympathetic autonomic nervous system การควบคุมระบบดังกล่าวส่งผลให้สามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นได้ รวมทั้งชะลอการดำเนินโรคและป้องกัน การทรุดลงของอาการ ส่งผลให้อัตราการเข้าอนโรพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวลดลง นอกจากนี้การรักษาควรคำนึงถึงผลลัพธ์ต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยด้วย⁽¹⁾

ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา มีหลักฐานการศึกษาใหม่เกี่ยวกับยาที่ใช้รักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังตีพิมพ์ออกมามากมาย ทำให้ประเทศสหรัฐอเมริกาและกลุ่มประเทศทางยุโรป จัดทำแนวทางในการดูแลผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวทั้งชนิดเรื้อรังและเฉียบพลันออกมาเพื่อให้

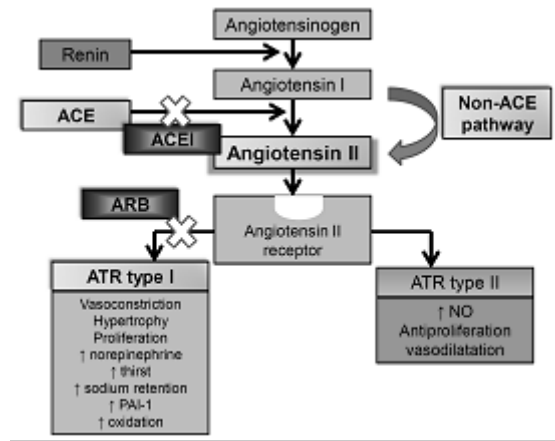
แพทย์ใช้อ้างอิงปฏิบัติ ทั้งนี้ได้มีการปรับปรุงเป็นระยะเพื่อให้สอดคล้องทันสมัยกับหลักฐานการศึกษาที่ตีพิมพ์ออกมามาอย่างต่อเนื่อง ล่าสุดในปี ค.ศ. 2013 และ ค.ศ. 2012 สำหรับประเทศสหรัฐอเมริกาและกลุ่มประเทศทางยุโรปตามลำดับ^(2,3)

1. การควบคุมระบบ renin angiotensin aldosterone system (RAAS)

ในภาวะหัวใจล้มเหลวนั้นมีการกระตุ้นระบบ RAAS ทำให้มี angiotensin II (Ang II) และ aldosterone ผลิตออกมามากขึ้นในร่างกาย โดย angiotensin II จะไปจับกับ angiotensin receptor ชนิด subtype 1 (AT I receptor) ส่งผลให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด การดูดเกลือโซเดียมกลับที่ไต กระตุ้นความกระหายน้ำ การหนาตัวของผนังกล้ามเนื้อหัวใจ เพิ่ม oxidative stress และระดับ norepinephrine ในช่วงแรกจะส่งผลดีต่อร่างกายแต่การกระตุ้นอย่างต่อเนื่องในระยะยาวที่เกิดขึ้นในภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังนั้น ก่อให้เกิดผลเสียและเร่งการดำเนินของโรคไปในทางที่แย่ง⁽⁴⁾ ดังนั้นการรักษาจึงมุ่งเน้นไปที่การยับยั้งการสร้างหรือการออกฤทธิ์ของ Ang II ยาที่ใช้เพื่อควบคุมระบบ RAAS ในปัจจุบันประกอบไปด้วยยา กลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI), angiotensin receptor blocker (ARB) และ aldosterone antagonist (รูปที่ 1)

ก. ยา กลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)

ยา กลุ่ม ACEI ออกฤทธิ์ยับยั้งการเปลี่ยน Ang I ไปเป็น Ang II เป็นผลให้ AT I receptor ถูกกระตุ้นน้อยลงจากการที่ปริมาณ Ang II ในระบบลดลง แต่ไปเพิ่ม bradykinin ซึ่ง bradykinin นี้มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด เชื่อว่าส่งผลดีต่อภาวะหัวใจล้มเหลว⁽⁵⁾ แต่มีข้อเสียคือทำให้เกิดอาการไอขึ้นได้ในบางราย เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถทนการได้รับยา กลุ่มนี้อย่างต่อเนื่องได้



รูปที่ 1. แสดงลำดับขั้นตอนในระบบ renin angiotensin system และกลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม ACEI และ ARB

ACE = Angiotensin converting enzyme, ACEI = Angiotensin converting enzyme inhibitor,

ARB = Angiotensin receptor blocker, ATR = Angiotensin receptor, NO = Nitric oxide,

PAI-1 = Plasminogen activator inhibitor type 1

การศึกษาวินิจฉัยที่จัดเป็นการศึกษาอ้างอิงหลักที่สำคัญชื่อว่า Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) ศึกษาในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด systolic dysfunction ที่มีระดับอาการ New York Heart Association (NYHA) functional class IV ผลการศึกษาพบว่า ACEI สามารถลดอัตราการเสียชีวิตลงได้ ร้อยละ 40 เมื่อเทียบกับยาหลอก⁽⁶⁾ นอกจากนี้ยา ACEI ยังสามารถลดอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการในระดับ NYHA class II-III ลงได้ ร้อยละ 16 จากผลการศึกษา Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)⁽⁷⁾ ประโยชน์ของยาในกลุ่มนี้ยังกระจายไปครอบคลุมกลุ่มผู้ป่วยที่มี NYHA class I ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของโครงสร้างและพบการทำงานของหัวใจ (left ventricular ejection fraction (LVEF)) ต่ำกว่าปกติแต่ยังไม่ปรากฏอาการของภาวะหัวใจล้มเหลวขึ้น (stage B heart failure)⁽⁸⁾

ดังนั้นแพทย์ผู้ดูแลควรรีบพิจารณาให้ยาในกลุ่มนี้ตั้งแต่วินิจฉัยผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวหากไม่มีข้อห้าม โดยยา ACEI แต่ละชนิดในกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพในการลดอัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกันเนื่องจากผลในลักษณะ class effect⁽⁹⁾ พิจารณาเริ่มในขนาดต่ำกว่าก่อน

และค่อยเพิ่มขึ้นจนกระทั่งถึงขนาดเป้าหมายอ้างอิงตามหลักฐานการศึกษา⁽²⁾ ขนาดยาเริ่มต้นและขนาดเป้าหมายของยาแต่ละชนิดในกลุ่มนี้แสดง ดังตารางที่ 1 หากมีเหตุหรือข้อจำกัดที่ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อขนาดเป้าหมายได้ แนะนำให้บริหารยาในขนาดที่มากที่สุดเท่าที่ผู้ป่วยสามารถทนได้ มีหลักฐานสนับสนุนว่าการให้ยาในขนาดที่สูงกว่าจะได้รับประโยชน์มากกว่า⁽¹⁰⁾

ข. ยาในกลุ่ม angiotensin receptor blocker (ARB)

ยาในกลุ่ม ARB ออกฤทธิ์ปิดกั้น AT I receptor ส่งผลให้ Ang II ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้อย่างเต็มที่จากข้อมูลการศึกษาวินิจฉัย Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial- the Losartan Heart Failure Study (ELITE II) เปรียบเทียบระหว่างยา Losartan กับ Captopril และข้อมูลจาก Candesartan in Heart Failure (CHARM-Alternative) ศึกษาถึงประสิทธิภาพของการให้ Candesartan ในกลุ่มผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่ไม่สามารถทนอาการข้างเคียงจากการให้ยา ACEI ได้ ผลการศึกษาวินิจฉัยเหล่านี้แสดงให้เห็นว่ายาในกลุ่มนี้ให้ผลเท่ากับหรือไม่ด้อยไปกว่ายาในกลุ่ม ACEI^(11, 12)

ตารางที่ 1. แสดงขนาดยาเริ่มต้นและขนาดเป้าหมายที่แนะนำของยา ACEI ชนิดต่าง ๆ⁽²⁾

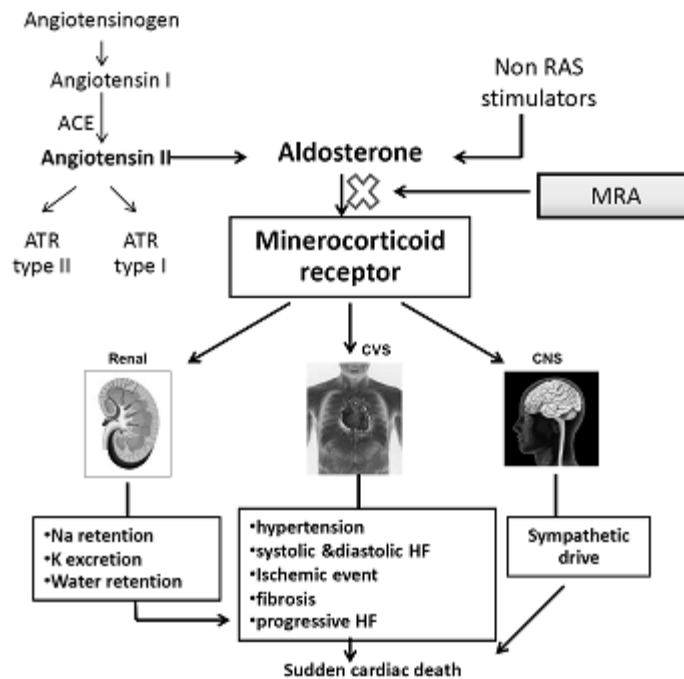
	ขนาดยาเริ่มต้น	ขนาดยาเป้าหมาย
Captopril	6.25 ม.ก. วันละ 3 ครั้ง	50 ม.ก. วันละ 3 ครั้ง
Enalapril	2.5 ม.ก. วันละ 2 ครั้ง	10-20 ม.ก. วันละ 2 ครั้ง
Fosinopril	5-10 ม.ก. วันละครั้ง	40 ม.ก. วันละครั้ง
Lisinopril	2.5-5 ม.ก. วันละครั้ง	20-40 ม.ก. วันละครั้ง
Perindopril	2 ม.ก. วันละครั้ง	8-16 ม.ก. วันละครั้ง
Quinapril	5 ม.ก. วันละ 2 ครั้ง	20 ม.ก. วันละ 2 ครั้ง
Ramipril	1.25-2.5 ม.ก. วันละครั้ง	10 ม.ก. วันละครั้ง
Trandolapril	1 ม.ก. วันละครั้ง	4 ม.ก. วันละครั้ง

ส่วนการให้ยาทั้ง 2 กลุ่มร่วมกัน (ACEI ร่วมกับ ARB) ตามแนวคิดทางทฤษฎีที่ว่า ยังพบมีการเปลี่ยน Ang I ไปเป็น Ang II ได้ทั้งที่กำลังได้รับยา ACEI อยู่ ซึ่งอธิบายผ่านกลไกการใช้เอนไซม์ chymase ใน non ACE alternative pathway ดังนั้นหากให้ยาเพื่อไปยับยั้งทั้งสองตำแหน่งคือยับยั้งทั้ง ACE ร่วมกับยับยั้งที่ตำแหน่ง angiotensin receptor ด้วยนั้น ในทางทฤษฎีน่าจะเป็นประโยชน์ แต่จากผลการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่ได้จากการศึกษาวิจัย CHARM-Added พิสูจน์ว่าการให้ยาทั้ง 2 กลุ่มดังกล่าวร่วมกันไม่เพิ่มประสิทธิภาพในการลดอัตราการเสียชีวิตลงเมื่อเทียบกับการให้ยาเพียงกลุ่มเดียวแต่มีประสิทธิภาพในการลดอาการเหนื่อยลงเท่านั้น⁽¹³⁾ การให้ยา ACEI ร่วมกับ ARB มีผลเพิ่มภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือ ภาวะโปตัสเซียมในเลือดสูง ซึ่งมีอุบัติการณ์การเกิดมากกว่าการให้ยา ACEI เพียงกลุ่มเดียว^(13, 14) ข้อแนะนำในการให้ยากลุ่ม ARB คือพิจารณาเลือกใช้เป็นยาทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนอาการข้างเคียงจากการให้ยา ACEI ได้ ส่วนการให้ยา ARB ร่วมกับ ACEI พิจารณาให้เฉพาะบางรายเท่านั้นที่คาดว่าจะได้รับประโยชน์จากการลดอาการเหนื่อยลง โดยระวังภาวะแทรกซ้อนในกรณีที่ต้องใช้ยา ACEI และ aldosterone antagonist พร้อมกันทั้ง 3 กลุ่ม ควรพิจารณาเลือกใช้เฉพาะในผู้ป่วยบางรายที่ผ่านการคัดสรรเป็นอย่างดีแล้วเท่านั้น และมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องติดตามภาวะโปตัสเซียมในเลือด

สูงผิดปกติอย่างใกล้ชิด^(2, 3)

ค. ยากลุ่ม mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) หรือ aldosterone antagonist

ยากลุ่ม MRA มีกลไกการออกฤทธิ์ไปจับกับ mineralocorticoid receptor ทำให้ aldosterone ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้อย่างเต็มที่ (รูปที่ 2) ยาในกลุ่มนี้ประกอบด้วย 2 ชนิดหลัก ได้แก่ spironolactone และ eplerenone จากการศึกษาวิจัย Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) แสดงให้เห็นว่าการให้ยา spironolactone กับผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด systolic dysfunction ที่มี NYHA class IV ผู้ซึ่งได้รับยา ACEI อยู่ก่อนแล้ว สามารถลดอัตราการเสียชีวิตลงได้อีกร้อยละ 30 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก⁽¹⁵⁾ Eplerenone Post Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) พิสูจน์ให้เห็นว่ายากลุ่มนี้สามารถขยายขอบ่งชี้ในการใช้ครอบคลุมไปถึงผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวกลุ่มที่มีอาการน้อยและปานกลางในระดับ NYHA class II-III ตามหลังภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันโดยมี left ventricular ejection fraction (LVEF) น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 35 ผลการศึกษาวิจัยนี้พบว่า eplerenone สามารถลดอัตราการเสียชีวิตลงได้อีกร้อยละ 15 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก⁽¹⁶⁾



รูปที่ 2. แสดงลำดับขั้นตอนในระบบ renin angiotensin aldosterone system (RAAS) และกลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม MRA

ACE = Angiotensin converting enzyme, ATR = Angiotensin receptor, CVS = Cardiovascular system, CNS = Central nervous system, HF = Heart failure, MRA = Mineralocorticoid receptor antagonist, RAS = Renin angiotensin system

เมื่อไม่นานมานี้มีการศึกษาวิจัยพิสูจน์ว่ายากลุ่มนี้ไม่เพียงแต่มีประโยชน์ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด ischemic cardiomyopathy เท่านั้น แต่ยังมีประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่ม non ischemic dilated cardiomyopathy ที่มีอาการน้อยถึงปานกลาง NYHA class II-III ด้วยเช่นกัน จากการศึกษาวิจัย Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms (EMPHASIS) พบว่า ยา eplerenone เมื่อใช้กับผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด systolic dysfunction ผู้ซึ่งได้รับยาหลัก ACEI (หรือ ARB) และยาปิดกั้นเบต้าอย่างเต็มที่แล้วแต่ยังมีอาการอยู่ ผลการศึกษาวิจัยพบว่ายา eplerenone สามารถลดอัตราการเสียชีวิตลงได้ร้อยละ 24 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก⁽¹⁷⁾ อย่างไรก็ตาม หลักฐานการศึกษาวิจัยยืนยันการใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการน้อยถึงปานกลาง NYHA class II-III นั้นได้มาจาก EMPHASIS ที่ศึกษาด้วยยา eplerenone

เท่านั้น⁽¹⁷⁾ ไม่มีหลักฐานการศึกษาวิจัยการใช้ยา spironolactone ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว (NYHA class II-III) นอกจากนี้ยังไม่มีหลักฐานการศึกษาวิจัยที่ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างยา eplerenone กับ spironolactone โดยตรงในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว

ระวังการใช้ยากลุ่ม MRA ร่วมกับยา ACEI (หรือ ARB) และยาปิดกั้นเบต้า เนื่องจากสามารถเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดภาวะโปตัสเซียมในเลือดสูงได้ ซึ่งบางครั้งอาจสูงมากในระดับอันตรายถึงชีวิตได้⁽¹⁸⁾ ดังนั้นการคัดกรองผู้ป่วยที่เหมาะสมจึงเป็นสิ่งสำคัญ ขอบ่งห้ามได้แก่ ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (ค่าครีตินินมากกว่า 2.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร หรือค่า glomerular filtration rate (GFR) ต่ำกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 เมตร²) ผู้ป่วยที่มีระดับโปตัสเซียมในเลือดมากกว่า 5.0 มิลลิอิควาเลนต์/ลิตร และต้องมีมาตรการการติดตามภาวะแทรกซ้อน

อย่างใกล้ชิดหลังจากผู้ป่วยได้รับยา คือเจาะเลือดตรวจวัดระดับโปตัสเซียมและครีตินีนในเลือด 72 ชั่วโมงและอีกครั้งที่ 1 สัปดาห์หลังได้ยา หากไม่มีปัญหาให้ตรวจสอบทุกเดือนในช่วง 3 เดือนแรกและอย่างน้อยทุก 3 เดือนหลังจากนั้น พิจารณาตรวจวิเคราะห์เพิ่มเติมนอกเหนือจากจุดเวลาที่แนะนำหากมีภาวะดังนี้ 1) มีการเปลี่ยนแปลงสมดุลของปริมาณสารน้ำในร่างกาย 2) มีปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของไต 3) มีปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อระดับโปตัสเซียมในเลือด นอกจากนี้มาตรการในการป้องกันภาวะแทรกซ้อนคือหลีกเลี่ยงยาที่ส่งเสริมให้โปตัสเซียมในเลือดสูง หรือยาที่ทำให้การทำงานของไตลดลงเมื่อให้รวมกัน เช่น ยากลุ่ม Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

แนะนำให้เริ่มต้นยา spironolactone ในขนาด 12.5 มิลลิกรัมต่อวันก่อนแล้วค่อยเพิ่มเป็น 25 มิลลิกรัมในเวลาต่อมา ส่วนยา eplerenone ต้องให้ในขนาดที่สูงกว่า spironolactone 2 เท่า เนื่องจากความแรงในการออกฤทธิ์ของยา eplerenone ต่ำกว่า spironolactone ข้อดีของยา eplerenone คือ เลือกออกฤทธิ์ต่อ receptor เฉพาะเจาะจงกว่า spironolactone ทำให้ไม่ก่อให้เกิดอาการข้างเคียงจาก antiandrogenic effect เช่น เต้านมโตและเจ็บในเพศชาย ประจำเดือนมาผิดปกติในเพศหญิง ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 10 จากการได้รับยา spironolactone⁽¹⁵⁾ แต่ข้อเสียของยา eplerenone คือ มีโอกาสทำปฏิกิริยากับยาอื่นมากกว่าเนื่องจากถูก metabolite ผ่านเอนไซม์ cytochrome P-450 3A4 isoenzyme ไปเป็น inactive metabolite ที่ตับ นอกจากนี้ eplerenone ยังมีราคาแพงกว่ามากด้วย

2. การควบคุมระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติก

ในภาวะหัวใจล้มเหลว นอกจากจะมีการกระตุ้นระบบ RAAS แล้วยังมีการกระตุ้นระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติก ผ่านหลายกลไกตั้งแต่การถูกควบคุมจากระบบประสาทส่วนกลางและจากระบบฮอโมนต่าง ๆ ซึ่งหนึ่งในนั้นเกิดจากการกระตุ้นผ่านระบบ RAAS

ยากลุ่มปิดกั้นเบต้า

ในอดีตยากลุ่มนี้จัดเป็นกลุ่มยาต้องห้ามใช้ในภาวะหัวใจล้มเหลว แต่ปัจจุบันหลังจากมีข้อมูลการศึกษาวิจัยออกมายืนยันยากลุ่มนี้จัดเป็นยาเสาหลักในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง เช่นเดียวกับกลุ่ม ACEI เนื่องจากหลักฐานการศึกษาวิจัยที่แสดงให้เห็นว่ายาปิดกั้นเบต้ามีประสิทธิภาพ สามารถลดอัตราการเสียชีวิตลงได้อย่างชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก⁽¹⁹⁻²¹⁾ จากผลการศึกษาวิจัยยา carvedilol สามารถลดอัตราการเสียชีวิตลงได้ร้อยละ 65⁽¹⁹⁾ ยา metoprolol succinate (ในประเทศไทยมีแต่รูปแบบ metoprolol tartrate) สามารถลดอัตราการเสียชีวิตลงได้ร้อยละ 66⁽²⁰⁾ ส่วน bisoprolol สามารถลดอัตราการเสียชีวิตลงได้ร้อยละ 56⁽²¹⁾ ทั้งหมดนี้หลังจากติดตามไปเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 1 ปี ส่วนยา nebivolol นั้น การศึกษาวิจัยมาจากกลุ่มประเทศแถบยุโรปเท่านั้น ผลการศึกษาวิจัย SENIORS บ่งชี้ว่าสามารถลดผลลัพธ์รวมระหว่างอัตราการเสียชีวิตบวกกับอัตราการเข้านอนโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือดลงได้แต่ไม่สามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากสาเหตุโดยรวม⁽²²⁾ อย่างไรก็ตามยา nebivolol ได้รับเลือกให้บรรจุอยู่ในแนวทางการดูแลผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวของกลุ่มประเทศยุโรป⁽³⁾ ซึ่งมีข้อพิจารณาเลือกใช้ยา nebivolol ในกลุ่มสูงอายุเนื่องจากการศึกษาวิจัยที่อ้างอิง⁽²²⁾ มีเกณฑ์ข้อกำหนดอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัยที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 70 ปีขึ้นไป ส่วนยา metoprolol ในรูปแบบ tartrate นั้น การศึกษาวิจัยชื่อว่า COMET เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยานี้กับยา carvedilol พบว่ายา carvedilol สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้มากกว่ายา metoprolol tartrate ซึ่งเป็นยาที่มีคุณสมบัติการออกฤทธิ์สั้น⁽²³⁾

จากผลการศึกษาวิจัยแสดงให้เห็นว่าประโยชน์จากการให้ยากลุ่มปิดกั้นเบต้าในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังเป็นผลเฉพาะของยาแต่ละตัว ไม่ใช่ลักษณะของ class effect เหมือนกับยาในกลุ่ม ACEI เหตุผลเนื่องจากยาปิดกั้นเบต้าแต่ละตัวมีคุณสมบัติในการเลือกปิดกั้น receptor ชนิดเบต้าแตกต่างกันออกไป ค่าครึ่งชีวิตที่

ต่างกันและบางตัวอาจมีฤทธิ์ ส่งเสริมแง่บวกด้านอื่นด้วย เช่น ยา carvedilol และ nebivolol สามารถขยายหลอดเลือดแดงส่วนปลาย ส่งผลดีต่อ hemodynamic ของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว ซึ่งกลไกขยายหลอดเลือดเกิดจากฤทธิ์ปิดกั้นแอลฟ่าและฤทธิ์กระตุ้นการสร้าง nitric oxide ของยาดังกล่าวตามลำดับ^(22,23) หลักการให้ยากลุ่มปิดกั้นเบต้าควรพิจารณาเริ่มยาเมื่อผู้ป่วยพ้นจากภาวะ acute decompensation แล้ว หรือสามารถหยุดยาขับปัสสาวะชนิดบริหารทางหลอดเลือดดำไปได้ก่อน โดยพิจารณาเริ่มให้ในขนาดต่ำกว่าก่อนแล้วค่อยเพิ่มขนาดช้า ๆ (ไม่เร็วไปกว่า 2 สัปดาห์) จนกระทั่งถึงขนาดเป้าหมาย⁽²⁾ ดังตารางที่ 2 ทั้งนี้เพื่อให้ร่างกายได้ปรับตัวอย่างช้าๆ ป้องกันการทรุดของอาการอย่างรวดเร็ว จนอาจถึงขั้นต้องเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล โดยปกติหลังเริ่มยาปิดกั้นเบต้าผู้ป่วยมักเผชิญกับการทรุดลงของอาการ ซึ่งแสดงออกมาในรูปอาการเหนื่อยหรือเหนื่อย แต่อาการนี้จะเป็นไม่มากและชั่วคราวหากค่อย ๆ ปรับยาตามคำแนะนำ ในบางครั้งอาจจำเป็นต้องปรับยาขับปัสสาวะเพิ่มในช่วงดังกล่าว

ด้วย เมื่อร่างกายปรับตัวเข้าสู่สมดุลใหม่ได้แล้ว อาการมักจะดีขึ้นกว่าช่วงก่อนเริ่มได้รับยา นี้ โดยอาจใช้เวลาเป็นเดือน ข้อควรระวังอีกประการคือการหยุดยาในทันทีเมื่อได้ยาปิดกั้นเบต้าไประยะหนึ่งแล้วจะส่งผลเสียต่อผู้ป่วยได้จากการเกิด withdrawal effect ทำให้ระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติกที่เคยถูกกดมานานกลับมาทำงานในทันทีส่งผลเสียต่อภาวะหัวใจล้มเหลว ดังนั้นขอแนะนำสำหรับผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาปิดกั้นเบต้ามาระยะหนึ่งแล้ว หากมีภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันเกิดขึ้นซ้ำเติมแนะนำให้หยุดยาปิดกั้นเบต้าชั่วคราวในกรณีมีภาวะ shock หรือ hypoperfusion เกิดขึ้นร่วมด้วย สามารถให้ยาปิดกั้นเบต้าต่อไปได้แต่ในขนาดที่ลดลงจากเดิมในกรณีที่ภาวะนำท่วมปอด (pulmonary edema) และพิจารณาให้ยาปิดกั้นเบต้าในขนาดเดิมหากอาการเป็นเพียงภาวะนำคั่งในปอด (pulmonary congestion)⁽²⁴⁾ เมื่อภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันคลี่คลายลงแล้ว ก่อนที่จะให้ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล ให้บริหารยาปิดกั้นเบต้าตามขนาดเดิมที่ผู้ป่วยเคยได้รับก่อนหน้านี้

ตารางที่ 2. แสดงขนาดยาเริ่มต้นและเป้าหมายที่แนะนำของยาปิดกั้นเบต้าชนิดต่าง ๆ⁽²⁾

	ขนาดยาเริ่มต้น	ขนาดยาเป้าหมาย
Bisoprolol	1.25 ม.ก. วันละครั้ง	10 ม.ก. วันละครั้ง
Carvedilol	3.125 ม.ก. วันละ 2 ครั้ง	50 ม.ก. วันละ 2 ครั้ง
Metoprolol succinate		
extended release	12.5 - 25 ม.ก. วันละครั้ง	200 ม.ก. วันละครั้ง
Nebivolol*	1.25 ม.ก. วันละครั้ง	10 ม.ก. วันละครั้ง

* ยาชนิดนี้จากข้อมูลการศึกษาชี้ว่าไม่สามารถลดอัตราการเสียชีวิตแต่ลดผลรวมอัตราการเสียชีวิตและการเข้าอนโรงพยาบาลจากโรคหัวใจหลอดเลือดได้⁽²²⁾ ซึ่งถูกบรรจุอยู่เฉพาะในแนวทางปฏิบัติของประเทศกลุ่มยุโรป⁽³⁾

3. ยาที่ส่งเสริม hemodynamic ในภาวะหัวใจล้มเหลวให้ดีขึ้น

ก. ยาขับปัสสาวะ

ยังไม่มีการศึกษาวิจัยขนาดใหญ่ที่ยืนยันประสิทธิภาพของยาขับปัสสาวะต่อการลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ประกอบกับการศึกษาวิจัยที่ศึกษาต่าง ๆ ที่ใช้รักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังนั้น ยาขับปัสสาวะมักถูกสั่งให้กับผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาเป็นพื้นฐานอยู่ก่อนแล้ว ดังนั้นจึงพิจารณาใช้ยาขับปัสสาวะในกรณีที่มีผู้ป่วยมีการคั่งของน้ำเกิดขึ้นในร่างกายเท่านั้น โดยพิจารณาปรับขนาดตามการตอบสนองต่อยาในผู้ป่วยแต่ละรายไป และพิจารณาหยุดยาได้เมื่อร่างกายเข้าสู่ภาวะ euvolumic status หรือมีภาวะขาดน้ำเกิดขึ้นแล้ว⁽²⁵⁾ ในผู้ป่วยบางรายโดยเฉพาะกลุ่มที่มีระยะของโรครุนแรงหรือระยะก้าวหน้า อาจต้องได้รับยาขับปัสสาวะอย่างต่อเนื่องในขนาดต่ำเพื่อควบคุมอาการบวมและป้องกันการกลับซ้ำของอาการบวมอย่างรวดเร็วหลังหยุดยา ถึงแม้จะควบคุมปริมาณการบริโภคเกลือและน้ำแล้วก็ตาม ยากลุ่มนั้นนอกจากไม่มีหลักฐานการศึกษาวิจัยพิสูจน์ว่ามีประสิทธิภาพในการลดอัตราการเสียชีวิตลงได้ ยากลุ่มนี้ยังก่อให้เกิดผลเสียได้หากใช้โดยไม่ระวัง อาจทำให้เกิดภาวะไตวายจากการขับน้ำออกจากร่างกายมากเกินไปในขณะที่ร่างกายอยู่ในภาวะขาดน้ำแล้ว ดังนั้นการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นหรือลดลงตามภาวะคั่งสารน้ำจึงเป็นสิ่งสำคัญ ยาขับปัสสาวะมีอยู่หลายกลุ่มแบ่งตามตำแหน่งที่ยาออกฤทธิ์ โดยกลุ่มที่เลือกใช้บ่อยในภาวะหัวใจล้มเหลวและสามารถหาได้ในประเทศไทย ได้แก่ ยากลุ่ม loop diuretic ออกฤทธิ์ที่ loop of Henle เช่น furosemide และ torasemide ยากลุ่ม potassium wasting diuretic หรือกลุ่ม thiazide ออกฤทธิ์ที่ distal tubule เช่น hydrochlorothiazide ในกรณีที่อาการบวมเกิดขึ้นเพียงเล็กน้อย พิจารณาเลือกใช้ hydrochlorothiazide ถ้าอาการบวมเป็นมากพิจารณาเลือกใช้ยากลุ่ม loop diuretic โดยปรับเพิ่มขนาดตามการตอบสนอง หากการตอบสนองต่อยายังไม่ดีเท่าที่ควรหลังเพิ่มขนาดยาแล้ว ให้พิจารณาบวดยากลุ่มอื่น เช่น ยากลุ่ม thiazide

ควบคู่ไปด้วย เนื่องจากอาจเกิดภาวะ diuretic resistance ขึ้น การพิจารณาให้ยาอีกกลุ่มที่ออกฤทธิ์คนละตำแหน่งสามารถเสริมประสิทธิภาพในการขับปัสสาวะ⁽²⁶⁾ ในกรณีที่บริหารยาขับปัสสาวะด้วยวิธีรับประทานแล้วการตอบสนองไม่ดีเท่าที่ควรและอาการบวมยังคงอยู่ให้พิจารณาบริหารยาทางหลอดเลือดดำ การให้ยาขับปัสสาวะในกลุ่ม loop diuretic หรือ ยากลุ่ม potassium wasting diuretic เช่น thiazide โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าให้ร่วมกัน ต้องระวังภาวะโปตัสเซียมและภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำด้วยเนื่องจากภาวะนี้สามารถเป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิด arrhythmia ที่ร้ายแรงได้ในผู้ป่วยกลุ่มภาวะหัวใจล้มเหลวนี้

ข. ยากลุ่ม inotropes

ยา digitalis หรือ digoxin เป็นยาเก่าที่มีใช้นานแล้ว โดยคุณสมบัติของยานี้มีฤทธิ์กระตุ้นการบีบตัวของหัวใจอย่างอ่อน จากผลการศึกษาวิจัย Digitalis Investigation Group (DIG) พบว่า digitalis สามารถช่วยลดอาการเหนื่อยลงได้ ลดอัตราการเข้านอนโรงพยาบาลลงได้แต่ไม่ลดอัตราการเสียชีวิต⁽²⁷⁾ เมื่อวิเคราะห์ในรายละเอียดของการศึกษาวิจัยนี้ในเวลาต่อมาพบว่ายา digitalis สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้หากควบคุมให้ระดับยาในเลือดอยู่ระหว่าง 0.5 - 0.9 นาโนกรัม/มิลลิลิตร (ไม่สูงเกิน 1.0 นาโนกรัม/มิลลิลิตร)⁽²⁸⁾ จากหลักฐานการศึกษาวิจัยดังกล่าวทำให้เราเลือกใช้ยาตัวนี้เป็นลำดับรองลงมาหลังจากได้รับยาหลักกลุ่ม ACEI (หรือ ARB) ยาปิดกั้นเบต้าและยากลุ่ม mineralocorticoid receptor antagonist แล้ว แต่ผู้ป่วยยังมีการเหนื่อยอยู่ โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีการเต้นหัวใจผิดจังหวะแบบ atrial fibrillation (AF) การบริหารยานี้ต้องระวังเป็นพิเศษในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุและผู้ที่มีปัญหา renal insufficiency เนื่องจากยานี้ขับออกทางไต และต้องระวังการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาหากจำเป็นต้องให้ร่วมกับ spironolactone หรือ amiodarone เนื่องจากยาดังกล่าวจะสามารถเพิ่มระดับ digitalis ในเลือดให้สูงขึ้นได้

ส่วนการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับยา inotropes ตัวอื่นพบว่าไม่สามารถลดอัตราการเสียชีวิตลงแต่กลับทำให้อัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น การศึกษาวิจัยชนิด meta-analysis ของยา beta1 agonist dobutamine เปรียบเทียบกับยาหลอกในกลุ่มผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวรุนแรงพบว่าการให้ยา dobutamine ไม่สามารถลดอัตราการเสียชีวิตแต่กลับมีแนวโน้มเพิ่มอัตราการเสียชีวิต (odd ratio, 1.47 P = 0.06)⁽²⁹⁾ ส่วน milrinone ซึ่งเป็น phosphodiesterase inhibitor นั้นผลการศึกษาวิจัยเพิ่มอัตราการเสียชีวิตขึ้นร้อยละ 28⁽³⁰⁾ ดังนั้นยากลุ่มนี้จึงจำกัดข้อบ่งใช้เฉพาะในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวขั้นก้าวหน้า (advanced stage heart failure) เท่านั้น ใช้เพื่อซื้อเวลาในระหว่างรอการรักษาถ่ายเปลี่ยนหัวใจหรือ ในบางประเทศ มีการพิจารณาบริหารยานี้ทางหลอดเลือดดำที่บ้านในผู้ป่วยอาการรุนแรงที่ไม่สามารถรับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายหัวใจหรือด้วยวิธี long term mechanical circulatory support เป็นส่วนหนึ่งของการรักษาในระยะท้ายของโรค (palliative management) มีวัตถุประสงค์เพื่อลดอาการเหนื่อย ลดอัตราการเข้านอนโรงพยาบาลรวมทั้งเพิ่มคุณภาพชีวิตในระยะสุดท้ายของโรค^(2, 3)

ค. ยา hydralazine ร่วมกับ nitrate

ยา hydralazine และ nitrate เมื่อให้คู่กันมีฤทธิ์ขยายทั้งหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ ซึ่งส่งผลต่อ hemodynamic ของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว ยาตัวนี้นับว่าเป็นจุดเริ่มต้นของการทำการศึกษาวินิจฉัยแบบสุ่มเพื่อประเมินประสิทธิผลของยาในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง โดยเริ่มต้นที่การศึกษาวินิจฉัย Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) พบว่ายากลุ่มนี้มีแนวโน้มลดอัตราการเสียชีวิตได้⁽³¹⁾ มีการทำการศึกษาวินิจฉัยต่อมาใน Vasodilator-Heart Failure Trial II (V-HeFT II) พบว่า hydralazine/ nitrate สามารถลดอัตราการเสียชีวิตเมื่อเปรียบเทียบกับ ประชากรกลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามประโยชน์ที่ได้รับยังน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยา enalapril ที่สามารถลดอัตรา

การเสียชีวิตลงได้มากกว่า⁽³²⁾ และจากการศึกษา African American Heart Failure Trial (A-HEFT) พบว่ากลุ่มเชื้อชาติ African American จะได้รับประโยชน์จากยานี้ในการลดอัตราการเสียชีวิตมากกว่าเชื้อชาติอื่น หลังจากได้รับยามาตรฐานอื่นแล้ว⁽³³⁾ แต่ข้อมูลประโยชน์ในกลุ่มประชากรเชื้อชาติเอเชียที่พอจะใช้เป็นตัวแทนอ้างอิงสำหรับใช้ในประชากรไทยนั้นไม่จำกัด⁽³⁴⁾ ดังนั้นความเห็นของผู้เขียนเกี่ยวกับการใช้ยากลุ่ม hydralazine/nitrate นี้สำหรับคนไทยนั้น ควรพิจารณาในกรณีดังนี้ 1) ใช้เป็นยาทางเลือกในกรณีมีข้อห้ามในการให้ยากลุ่มจำเป็นหลัก (ACEI หรือ ARB) เช่น ไตวาย, เกลือแร่โปตัสเซียมในเลือดสูง, ประวัติอาการไม่พึงประสงค์จากยา ACEI หรือ ARB ในลักษณะ angioedema 2) พิจารณาให้เสริมเข้าไปแก่กลุ่มผู้ป่วยซึ่งได้รับยาหลัก (ACEI หรือ ARB, ยาปิดกั้นเบตา, spironolactone) แล้วแต่ยังมีอาการเหนื่อยอยู่ร่วมกับความดันโลหิตที่ยังควบคุมได้ไม่ดีนักหรือความดันโลหิตไม่ต่ำเกินไป

4. ยาอื่นๆ

ก. ยา ivabradine

เนื่องจากมีข้อมูลที่พบว่าอัตราการเสียชีวิตของภาวะหัวใจล้มเหลวจะแปรผันตามค่าอัตราเร็วในการเต้นของหัวใจพื้นฐาน⁽³⁵⁾ ประกอบกับการใช้ยาปิดกั้นเบตาในเวชปฏิบัติจริงพบว่าผู้ป่วยจำนวนไม่น้อย ที่อัตราการเต้นของหัวใจยังสามารถที่จะลดลงไปได้อีก แต่มีข้อจำกัดที่ไม่สามารถทนต่อการปรับเพิ่มขนาดของยาปิดกั้นเบตาได้ ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการใช้ยา ivabradine เพื่อไปลดอัตราการเต้นของหัวใจลงอีก โดยยาตัวนี้ออกฤทธิ์ที่ I_f current ซึ่งมีเฉพาะที่ sinus node ทำให้ลดความชันของ diastolic depolarization slope ส่งผลให้อัตราการเต้นของหัวใจช้าลงโดยไม่มีฤทธิ์กดหรือกระตุ้นการบีบตัวของหัวใจ⁽³⁶⁾ จากผลการศึกษาวินิจฉัย Systolic Heart Failure Treatment with the I_f Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT) พบว่ายานี้สามารถลด เป้าหมายการศึกษานิตปฐมภูมิ (ประกอบด้วยอัตราการเสียชีวิตจากเหตุโดยรวมและ

อัตราการเข้าอนโรพยาบาลเป็นผู้ป่วยในจากสาเหตุภาวะหัวใจล้มเหลว) ลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽³⁷⁾ หากดูในรายละเอียดพบว่าอัตราการเสียชีวิตไม่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หากเพียงแต่ลดอัตราการเข้าอนโรพยาบาลจากสาเหตุภาวะหัวใจล้มเหลวที่ลดลง ส่งผลให้เป้าหมายการศึกษานิตปรภูมิที่ปรากฏออกมามีนัยสำคัญทางสถิติ จึงควรพิจารณาถึงประเด็นนี้ประกอบการตัดสินใจในการเลือกใช้ยาในเวชปฏิบัติด้วย ถึงแม้ทางกลุ่มผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์ต่อไป และพบว่ายานี้มีประสิทธิภาพลดอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มที่มีอัตราการเต้นของหัวใจตั้งต้นก่อนได้รับยานี้ที่เร็วกว่า 75 ครั้งต่อนาที แต่การวิเคราะห์เสริมดังกล่าวเป็นเพียง subgroup analysis ดังนั้นโดยภาพรวมยานี้ยังไม่มีประสิทธิภาพในการลดอัตราการเสียชีวิตเพียงแต่สามารถลดอัตราการลดลงของภาวะหัวใจล้มเหลวได้เท่านั้น แนวทางปฏิบัติตาม European Society of Cardiology แนะนำให้ใช้ยาเมื่อได้ยาหลัก ACEI หรือ ARB, ยาปิดกั้นเบต้า และ spironolactone ในขนาดเต็มที่แล้วแต่ผู้ป่วยยังมีอาการเหนื่อย และมีจังหวะการเต้นของหัวใจแบบ sinus rhythm ที่อัตราการเต้นยังเร็วกว่า 70 ครั้งต่อนาที เพื่อลดโอกาสเสี่ยงของการเข้าอนโรพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว ข้อแนะนำจัดอยู่ในระดับ IIa ระดับหลักฐานการศึกษานิตปรภูมิ B⁽³⁾

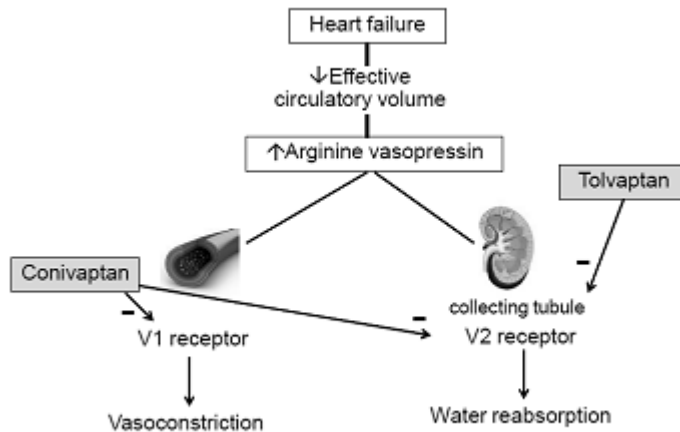
ข. ยากลุ่ม vasopressin receptor antagonists

ในภาวะหัวใจล้มเหลวนั้นนอกจากจะมีการกระตุ้นระบบ RAAS และระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติกแล้ว ยังมีการกระตุ้น vasopressin หรือ เดิมเรียก antidiuretic peptide hormone (ADH) เพิ่มขึ้นด้วยสืบเนื่องจากการที่ effective circulatory volume ลดลงในภาวะหัวใจล้มเหลว vasopressin receptor ที่เกี่ยวข้องคือ V1 และ V2 โดย V1 receptor เกี่ยวข้องกับการหดตัวของหลอดเลือด ส่วน V2 receptor เกี่ยวข้องกับการดูดน้ำ (free water) กลับที่ตำแหน่ง collecting tubule ของไต

ส่งผลให้เกิดภาวะ hypervolumic hyponatremia ขึ้น ภาวะ hyponatremia นี้สามารถส่งผลให้เกิด cognitive impairment และสูญเสียสมดุกลการทรงตัว เป็นสาเหตุนำไปสู่การล้มตามมาโดยเฉพาะในผู้สูงอายุอาจส่งผลให้เกิดการบาดเจ็บที่รุนแรงได้ นอกจากนี้ hyponatremia ยังแปรตามความก้าวหน้าในระยะของภาวะหัวใจล้มเหลวอีกและจัดเป็นตัวบ่งชี้พยากรณ์โรคในด้านลบตัวหนึ่งด้วยเป็นที่มาของแนวคิดการใช้ยากลุ่ม vasopressin receptor antagonist ขึ้น วัตถุประสงค์เพื่อขับน้ำออกจากร่างกายให้มากขึ้นโดยไม่ขับเกลือโซเดียมเพิ่ม เพื่อให้ยวบยวมและรักษาภาวะ hypervolumic hyponatremia ยาตัวสำคัญในกลุ่มนี้ได้แก่ tolvaptan ออกฤทธิ์ยับยั้งเฉพาะ V2 receptor (รูปที่ 3) โดยจากการศึกษาวิจัย Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) พบว่ายานี้สามารถทำให้ระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้น แต่ไม่มีประสิทธิภาพในการลดอัตราการเสียชีวิต⁽³⁸⁾ ยานี้สามารถก่อให้เกิดอันตรายจากภาวะ osmotic demyelination syndrome ได้หากปรับระดับโซเดียมในเลือดขึ้นในอัตราที่เร็วจนเกินไป⁽³⁹⁾ และไม่มีหลักฐานลดอัตราการเสียชีวิตในภาวะหัวใจล้มเหลว ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้เฉพาะในกรณี refractory volume overload และ hypervolumic hyponatremia (โดยแยกภาวะอื่นที่อาจเป็นต้นเหตุของ hyponatremia ออกไปแล้ว) ที่รักษาด้วยการจำกัดน้ำและให้ยาขับปัสสาวะแล้วไม่ได้ผล⁽²⁾

ค. ยากลุ่ม calcium channel blocker

ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนการใช้ยาในภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF อย่างไรก็ตามสามารถพิจารณาเลือกยากลุ่มนี้มาใช้เพื่อควบคุมความดันโลหิตได้อย่างปลอดภัย ในกรณีความดันโลหิตยังควบคุมได้ไม่ดีจากยาหลักที่กำลังได้รับอยู่⁽⁴⁰⁾ โดยต้องเป็นการใช้ยา amlodipine หรือ felodipine ห้ามใช้ยา verapamil หรือ diltiazem⁽⁴¹⁾



รูปที่ 3. แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม vasopressin receptor antagonists โดยยา Tolvaptan เป็น selective vasopressin receptor antagonist ออกฤทธิ์ปิดกั้นเฉพาะ V2 receptor V1 = Vasopressin receptor type 1, V2 = Vasopressin receptor type 2

ง. ยากลุ่ม statin

โรคหลอดเลือดหัวใจเป็นสาเหตุหลักสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว และเชื่อว่าภาวะนี้เกี่ยวข้องกับขบวนการอักเสบด้วย ยา statin นอกจากจะลดระดับไขมันที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจแล้ว ยานี้ยังมีฤทธิ์ในด้านบวกที่เรียก pleiotropic effect ด้านการอักเสบด้วย จึงมีแนวคิดที่นำยา statin มาใช้ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว แต่จากการศึกษาวิจัยทางคลินิกของยา rosuvastatin ในการศึกษา CORONA และ GISSI-HF พบว่ายากลุ่มนี้ไม่มีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว^(42,43) ถึงแม้จะทำ subgroup analysis เพื่อวิเคราะห์ประโยชน์ในกลุ่มต่าง ๆ แล้วก็ตาม

จ. ยาต้านเกร็ดเลือด aspirin (ASA)

ASA ไม่มีข้อบ่งชี้ในการใช้รักษาภาวะหัวใจล้มเหลวตามลำพัง ยกเว้นมีข้อบ่งชี้อื่น ๆ เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ หรือโรคหลอดเลือดอื่นในร่างกาย ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ atrial fibrillation (AF) เนื่องจากที่ผ่านมาการศึกษารายงานว่า ASA ไปรบกวนการทำงานของยาหลัก ACEI และอาจส่งผลให้เพิ่มอัตราการเข้านอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวมากขึ้น⁽⁴⁴⁾ นับว่าเป็นประเด็นถกเถียงกันอยู่เนื่องจากข้อมูลยังมีจำกัด

อย่างไรก็ตามยังไม่ถือเป็นข้อห้ามใช้เด็ดขาดในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว สามารถใช้ ASA ร่วมกับ ACEI ได้หากมีข้อบ่งชี้ดังกล่าวข้างต้น และพิจารณาหยุดเมื่อข้อบ่งชี้เหล่านั้นหมดไป

5. ยาใหม่และยาที่กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาค้นคว้าวิจัย

ยากลุ่มที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมระบบ RAAS ได้แก่ renin inhibitor ในปัจจุบันยา aliskiren กำลังอยู่ในระหว่างขั้นตอนการศึกษาวิจัยในกลุ่มผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา aliskiren ชนิดเดี่ยว หรือ ยา aliskiren ร่วมกับ enalapril เปรียบเทียบกับยาหลัก enalapril ชนิดเดี่ยว ที่ใช้ชื่อการศึกษาว่า ATMOSPHERE

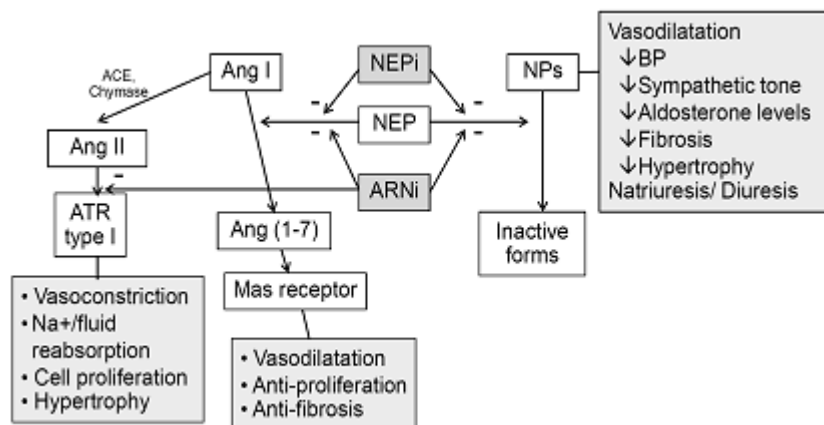
เนื่องจากตำแหน่งต่าง ๆ ใน RAAS pathway นั้นได้มีการคิดค้นยาเพื่อควบคุมเกือบหมดแล้ว ตั้งแต่ ACEI, ARB, aldosterone antagonists และ renin inhibitor ที่ผ่านมา และในอนาคตนักวิจัยเริ่มมีความพยายามที่จะควบคุมระบบ neurohormonal อื่น ๆ อีก ได้แก่ การปิดกั้น endothelin-1 ซึ่งเป็น vasoconstrictor และยังมีผลเร่งการดำเนินโรคในทางที่แยกลงในภาวะหัวใจล้มเหลว และโรคหัวใจหลอดเลือดอื่น^(45,46) ที่ผ่านมา

การศึกษาเกี่ยวกับยา endothelin receptor antagonists ในกลุ่มผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวรายงานว่าไม่ได้ประโยชน์ ดังนั้นในอนาคตเป้าหมายมุ่งไปที่การยับยั้ง endothelin converting enzyme (ECE) แทน นอกจากนี้ ระบบ neurohormonal อีกระบบที่นำจับตามองในขณะนี้ ได้แก่ ระบบ natriuretic peptide (NP) ที่ผ่านมามีการใช้ยาในลักษณะที่เป็น exogenous NP กับผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว แต่ประสบปัญหาจากผลข้างเคียงของยาในเรื่องความดันโลหิตต่ำและยามีฤทธิ์สั้นจึงต้องบริหารทางหลอดเลือด ในปัจจุบันได้มีความพยายามที่จะใช้ยาออกฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์ vasopectidase ที่มีชื่อว่า neprilysin (NEP) เป็นเอนไซม์ที่ออกฤทธิ์ทำลาย endogenous NP ยา NEP inhibitor ทำให้ endogenous NP เช่น atrial natriuretic peptide (ANP), B-type natriuretic peptide (BNP) ในร่างกายมีปริมาณเพิ่มมากขึ้น จากการที่ถูกทำลายไป น้อยลง endogenous NP มีผล natriuresis ผลขยายหลอดเลือด และป้องกันการเกิด hypertrophy และ fibrosis ได้ แต่เนื่องจาก NEP มีส่วนเกี่ยวข้องกับ alternative pathway ในระบบ RAAS ด้วย NEP inhibitor จึงมีผลทำให้ Ang II เพิ่มขึ้นได้⁽⁴⁷⁾ ยาที่คิดค้นในอนาคต จึงต้องเป็นยาที่ผสมระหว่าง NEP inhibitor กับ angio-

tensin receptor blocker ได้แก่ ยากลุ่ม angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNi) (แสดงดังรูปที่ 4)⁽⁴⁸⁾ ในปัจจุบันกำลังเริ่มทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกในกลุ่มผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ที่ใช้ชื่อการศึกษาว่า PARADIGM-HF

ยากลุ่ม cardiac myosin activator ที่มีชื่อว่า omeamtiv mecarbil กำลังอยู่ในขั้นตอนการพัฒนา การศึกษาวิจัย มีข้อมูลเบื้องต้นจากการศึกษาระยะ (phase) ที่ 2 รายงานว่าช่วยเพิ่มการทำงานของหัวใจโดยเพิ่มค่า LVEF ได้⁽⁴⁹⁾ แต่ต้องรอดผลการศึกษาวิจัยในด้านประสิทธิภาพ การลดอัตราการเสียชีวิตและข้อมูลด้านความปลอดภัย ของยาจากการศึกษาวิจัยที่กำลังดำเนินการศึกษาอยู่

โดยสรุปจากข้อมูลการศึกษาวิจัยในปัจจุบัน การเลือกใช้ยาต่าง ๆ กับผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ชนิด systolic dysfunction นั้น พิจารณาให้ยาหลักที่มี ผลการศึกษาสนับสนุนว่าสามารถลดอัตราการเสียชีวิต ได้ก่อน ได้แก่ ACEI (หรือ ARB ในกรณีไม่สามารถทน ต่ออาการข้างเคียงของ ACEI ได้) ยาปิดกั้นเบต้า, ยา aldosterone antagonist หากได้ยาเหล่านี้แล้วยังมี อาการเหนื่อยจากภาวะหัวใจล้มเหลวอยู่ จึงพิจารณาเลือก ใช้ยาในกลุ่มต่อไปคือ digitalis, hydralazine/nitrate,



รูปที่ 4. แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยา NEPi และ ยา ARNi ต่อระบบ RAS และระบบ NPs

Ang = Angiotensin, Ang I = Angiotensin I, Ang II = Angiotensin II, ATR = Angiotensin receptor, ARNi = Angiotensin receptor neprilysin inhibitor, BP= Blood pressure, NEP= Neprilysin, NEPi = Neprilysin inhibitor, NPs = Natriuretic peptide system, RAS = Renin angiotensin system

ivabradine ตามลักษณะเฉพาะข้อบ่งชี้ ในผู้ป่วยแต่ละรายที่กล่าวมาในรายละเอียดข้างต้น ส่วนยาขับปัสสาวะพิจารณาให้ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่มีภาวะคั่งน้ำอยู่และสามารถหยุดได้หากภาวะบวมน้ำหายไป แต่ในบางรายอาจจำเป็นต้องได้รับยานี้ต่อเนื่องในขนาดน้อยที่สุดที่สามารถควบคุมอาการบวมได้ โดยเฉพาะในภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังระยะก้าวหน้า การพิจารณาให้ยากลุ่มต่างๆ ในภาวะหัวใจล้มเหลวแต่ละระยะ แสดงในตารางที่ 3

ยารักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF)

การรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFpEF นั้นยังไม่มี guideline หรือแนวทางปฏิบัติออกมาชัดเจน เนื่องจากข้อมูลการศึกษาวิจัยจำกัด และยากลุ่มหลักที่เป็นมาตรฐานในการใช้รักษาภาวะ Heart failure with reduced ejection fraction หรือ HFrEF ส่วนใหญ่มีรายงานว่าไม่ได้ประโยชน์เมื่อใช้กับผู้ป่วยกลุ่ม HFpEF⁽²⁾ มีเพียงการศึกษาของ CHARM- Preserved ที่แสดงว่า

ยา candesartan สามารถลดเฉพาะอัตราการเข้านอนโรงพยาบาลลงได้⁽⁵⁰⁾ ข้อแนะนำจาก ACCF/AHA guideline จัดอยู่ในระดับ IIb ระดับหลักฐานการศึกษาวิจัยสนับสนุน B⁽²⁾ เร็ว ๆ นี้มีผลการวิจัยเพ็ชต์พิมพ์ออกมาเกี่ยวกับยา sildenafil และ spironolactone ยา sildenafil เป็นยาในกลุ่ม phosphodiesterase 5 inhibitor จากผลการศึกษาวิจัย Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction (RELAX) ปรากฏว่ายา sildenafil ไม่สามารถลดอาการเหนื่อยในผู้ป่วยกลุ่ม HFpEF⁽⁵¹⁾ การศึกษาวิจัย Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) ศึกษาว่ายา spironolactone ในผู้ป่วยกลุ่ม HFpEF พบว่ายา spironolactone เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกไม่สามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากสาเหตุหัวใจและหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่สามารถลดอัตราการเข้านอนโรงพยาบาลด้วยปัญหาหัวใจล้มเหลวได้⁽⁵²⁾

ตารางที่ 3. แสดงข้อแนะนำการให้ยากลุ่มต่างๆ ในภาวะหัวใจล้มเหลวแต่ละระยะ⁽⁵³⁾

ACC/AHA	B	C	D
NYHA	I	II-III	IV
Angiotensin converting enzyme inhibitor	+	+	+
Beta blocker	+*	+	+**
Aldosterone antagonist		+	+
Diuretic		เวลาบวม	+
Angiotensin receptor blocker		บางกรณี***	บางกรณี***
Digoxin		บางกรณี***	บางกรณี***

* ไม่มีหลักฐานข้อมูลที่ชัดเจนในการให้ beta blocker ในกลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่มีอาการแต่ส่วนมากผู้ป่วยเหล่านี้มักได้รับยาเนื่องจากข้อบ่งชี้อื่น เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ

** สามารถให้ต่อได้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างปลอดภัยด้วยความระมัดระวัง จะพิจารณาหยุดต่อเมื่อมีปัญหา hemodynamic instability

*** การให้ยาจะมีประโยชน์เฉพาะในด้านลดอาการ แนะนำให้หยุดยาหากไม่เกิดประโยชน์ แต่การหยุดยาในกลุ่ม digoxin ต้องระวัง withdrawal effect ด้วยการให้ยากลุ่ม angiotensin receptor blocker ร่วมกับ angiotensin converting enzyme inhibitor + aldosterone antagonist ต้องพึงระวังเป็นพิเศษถึงโอกาสในการเกิดภาวะข้างเคียง hyperkalemia ที่รุนแรง

การรักษา HFpEF ในปัจจุบันเป็นรักษาที่ควบคุมอาการเป็นหลัก โดยเป็นการใช้ยาขับปัสสาวะเพื่อควบคุมปริมาณสารน้ำในร่างกายให้อยู่ในภาวะสมดุลควบคุมความดันโลหิต โดยใช้เกณฑ์แนวทางปฏิบัติเรื่องความดันโลหิตสูงมาประยุกต์ใช้ และควบคุมจังหวะและอัตราการเต้นของหัวใจ รวมถึงการดูแลรักษาโรคร่วมเช่นโรคหลอดเลือดหัวใจ

บทความนี้ได้กล่าวเฉพาะการรักษาด้วยยา แต่การรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังนั้นไม่ได้จำกัดเฉพาะการใช้ยาเท่านั้น ยังประกอบไปด้วยการรักษาด้วยอุปกรณ์พิเศษทางการแพทย์ heart failure devices therapy (implantable cardiac defibrillator, cardiac resynchronization therapy) การให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วย รวมถึงญาติในด้านต่าง ๆ ได้แก่ การให้ศึกษาเรื่องภาวะหัวใจล้มเหลว, พยากรณ์โรค, การจำกัดปริมาณการบริโภคเกลือ, การปฏิบัติตัวเพื่อหลีกเลี่ยงการเข้านอนโรงพยาบาลจากภาวะน้ำคั่ง, กำชับเรื่อง adherence ต่อยา, หยุดบุหรี่และสุรา รวมไปถึง heart failure disease management ซึ่งเป็น ดูแลแบบครบวงจรในลักษณะสหสาขาซึ่งเหล่านี้ล้วนมีความสำคัญควบคู่ไปกับการรักษาทางยา เพื่อนำไปสู่เป้าหมายสูงสุดในการดูแลผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

อ้างอิง

1. Liu SS, Monti J, Kargbo HM, Athar MW, Parakh K. Frontiers of therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 2013 Jan; 126(1): 6 -12
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Jaruzzi JL, 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. *J Am Coll Cardiol* 2013 Oct;

62(16): e147- 239

3. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012 Jul; 33(14): 1787 - 847
4. Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996 Jun; 334(25):1649 - 54
5. Su JB, Barbe F, Houel R, Guyene TT, Crozatier B, Hittinger L. Preserved vasodilator effect of bradykinin in dogs with heart failure. *Circulation* 1998 Dec; 98(25): 2911 - 8
6. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987 Jun; 316(23):1429 - 35
7. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991Aug; 325(5): 293 - 302
8. The SOLVD Investigattors. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J*

- Med1992 Sep;327(10):685 - 91
9. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995 May; 273(18): 1450 - 6
 10. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999 Dec; 100(23): 2312 - 8
 11. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klingler GH, Neaton J, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000 May; 355(9215): 1582 - 7
 12. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003 Sep;362(9386):772 - 6
 13. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003 Sep;362(9386):767 - 71
 14. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001 Dec; 345(23): 1667 - 75
 15. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999 Sep; 341(10): 709 - 17
 16. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *New Engl J Med* 2003 Apr; 348(14): 1309 - 21
 17. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl Med* 2011 Jan;364(1):11 - 21
 18. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004 Aug; 351(6): 543 - 51
 19. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and

- mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996 May;334(21): 1349 - 55
20. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999 Jun; 353(9169): 2001 - 7
21. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999 Jan; 353(9146): 9 - 13
22. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005 Feb; 26(3): 215 - 25
23. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003 Jul; 362(9377): 7 - 13
24. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, Jourdain P, Fauveau E, Galinier M, Jegou A, Bauer F, Trochu JN, Bouzamondo A, et al. B-CONVINCED: Beta-blocker CONTinuation Vs. INTerruption in patients with Congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *Eur Heart J* 2009 Sep; 30(18): 2186 - 92
25. Brater DC. Diuretic therapy. *New Engl J Med* 1998 Aug; 339(6): 387 - 95
26. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010 Nov; 56(19): 1527 - 34
27. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997 Feb; 336(8): 525 - 33
28. Ahmed A, Rich MW, Love TE, Lloyd-Jones DM, Aban IB, Colucci WS, Adams KF, Gheorghiade M. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006 Jan; 27(2): 178 - 86
29. Tacon CL, McCaffrey J, Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 2012 Mar; 38(3): 359 - 67
30. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, Hendrix GH, Bommer WJ, Elkayam U, Kukin ML, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991 Nov; 325(21): 1468 - 75
31. Cohn JN. The Vasodilator-Heart Failure Trials (V-HeFT). Mechanistic data from the VA Cooperative Studies. Introduction. *Circulation* 1993 Jun; 87(6 Suppl): VI1 - 4
32. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis

- G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991 Aug; 325(5): 303 - 10
33. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004 Nov; 351(20): 2049 - 57
34. Carson P, Ziesche S, Johnson G, Cohn JN. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. Vasodilator-Heart Failure Trial Study Group. *J Card Fail* 1999 Sep; 5(3): 178 - 87
35. Castagno D, Skali H, Takeuchi M, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, Pfeffer MA, McMurray JJ, Solomon SD. Association of heart rate and outcomes in a broad spectrum of patients with chronic heart failure: results from the CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) program. *J Am Coll Cardiol* 2012 May; 59(20): 1785 - 95
36. Thollon C, Cambarrat C, Vian J, Prost JF, Peglion JL, Vilaine JP. Electrophysiological effects of S 16257, a novel sino-atrial node modulator, on rabbit and guinea-pig cardiac preparations: comparison with UL-FS 49. *Br J Pharmacology* 1994 May;112(1):37-42
37. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010 Sep; 376(9744): 875 - 85
38. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007 Mar; 297(12): 1319 - 31
39. Peri A. Clinical review: the use of vaptans in clinical endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Apr;98(4):1321-32
40. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996 Oct; 335(15): 1107 - 14
41. Kafka MP. Successful antidepressant treatment of nonparaphilic sexual addictions and paraphilias in men. *J Clin Psychiatry* 1991 Feb; 52(2): 60 - 5
42. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007 Nov; 357(22): 2248 - 61
43. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind,

- placebo-controlled trial. *Lancet* 2008 Oct; 372(9645): 1231 - 9
44. Levy PD, Nandyal D, Welch RD, Sun JL, Pieper K, Ghali JK, Fonarow GC, Gheorghiade M, O'Connor CM. Does aspirin use adversely influence intermediate-term postdischarge outcomes for hospitalized patients who are treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers? Findings from Organized Program to Facilitate Life-Saving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J* 2010 Feb; 159(2): 222 - 30
45. Kiowski W, Sutsch G, Hunziker P, Muller P, Kim J, Oechslin E, Schmitt R, Jones R, Bertel O. Evidence for endothelin-1-mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure. *Lancet* 1995 Sep; 346(8977): 732 - 6
46. Margulies KB, Hildebrand FL Jr, Lerman A, Perrella MA, Burnett JC Jr. Increased endothelin in experimental heart failure. *Circulation* 1990 Dec; 82(6): 2226 - 30
47. Ando S, Rahman MA, Butler GC, Senn BL, Floras JS. Comparison of candoxatril and atrial natriuretic factor in healthy men. Effects on hemodynamics, sympathetic activity, heart rate variability, and endothelin. *Hypertension* 1995 Dec; 26(6 Pt 2): 1160-6
48. von Lueder TG, Sangaralingham SJ, Wang BH, Kompa AR, Atar D, Burnett JC Jr, Krum H. Renin-angiotensin blockade combined with natriuretic peptide system augmentation: novel therapeutic concepts to combat heart failure. *Circ Heart Fail* 2013 May; 6(3): 594 - 605
49. Cleland JG, Teerlink JR, Senior R, Nifontov EM, Mc Murray JJ, Lang CC, Tsyrlin VA, Greenberg BH, Mayet J, Francis DP, et al. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtivmecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging phase 2 trial. *Lancet* 2011 Aug; 378(9792): 676 - 83
50. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003 Sep; 362(9386): 777 - 81
51. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, LeWinter MM, Rouleau JL, Bull DA, Mann DL, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013 Mar; 309(12): 1268 - 77
52. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014 Apr; 370 (15): 1383 - 92
53. Nicklas JM, Bleske BE, Van Harrison R, Hogikyan RV, Kwok Y, Chavey WE. Heart failure: clinical problem and management issues. *Primary care* 2013; 40(1): 17 - 42