

การพัฒนายากระตุ้นการบีบตัวของหัวใจใหม่สำหรับรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน

ดร. อำนาจผลวิวัฒน์

ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ยากระตุ้นการบีบตัวของหัวใจเป็นยาช่วยชีวิตที่สำคัญในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน เนื่องจากตัวยาจะช่วยเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจในผู้ป่วยที่มีสภาวะการไหลเวียนโลหิตต่ำ (hypoperfusion) และช่วยลดโอกาสการเกิดภาวะส่วนปลายถูกทำลาย การออกฤทธิ์ของยาขึ้นกับความสามารถในการจับกับตัวรับที่หลอดเลือดหรือหัวใจ ยากลุ่มนี้มีอาการไม่พึงประสงค์ที่แตกต่างกัน ยากลุ่ม adrenergic agonists เดิมพบอาการไม่พึงประสงค์ได้มาก เช่น หัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะ หัวใจขาดเลือด เป็นต้น ดังนั้นจึงมีการพัฒนายากระตุ้นการบีบตัวของหัวใจกลุ่มใหม่ที่ไม่จับกับตัวรับ adrenergic เพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ของยากลุ่มเดิม ได้แก่ ยากลุ่ม phosphodiesterase III inhibitors คือ ยา milrinone และ amrinone และยากลุ่ม calcium sensitizer คือ ยา levosimendan ยากลุ่มใหม่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยมากขึ้น ปัจจุบันมีการนำยากลุ่มใหม่นี้มาใช้เป็นทางเลือกในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน

คำสำคัญ: ยากระตุ้นการบีบตัวของหัวใจ ยาที่เพิ่มความไวต่อแคลเซียม ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน

รับต้นฉบับ: 18 มี.ค. 2564, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 4 เม.ย. 2564, รับลงตีพิมพ์: 8 เม.ย. 2564

ผู้ประสานงานบทความ: ดร. อำนาจผลวิวัฒน์ ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail: tornamnua@gmail.com

Developments of New Inotropes for Treatment of Acute Heart Failure

Dhorn Amnuayphonwivat

Department of Pharmacy, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

Abstract

Inotropes are essential life-saving drugs in the treatment of acute heart failure because the drugs increase cardiac output in patients with hypoperfusion and reduce the chance of end-organ damage. Drug action is dependent on its ability to bind to arterial or cardiac receptors. There are different adverse reactions among drugs in this group. Conventional adrenergic agonists have many adverse reactions such as ventricular arrhythmias and cardiac infarction. Therefore, a new class of inotropes not binding to adrenergic receptors has been developed in order to reduce the adverse reactions of the conventional drugs, including phosphodiesterase III inhibitors (milrinone and amrinone), and calcium sensitizer (levosimendan). The new class of drug is more effective and safer. At present, these new drugs are used as an alternative treatment for acute heart failure.

Keywords: inotropes, calcium sensitizer, acute heart failure

บทนำ

ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันเป็นภาวะที่หัวใจเกิดล้มเหลวอย่างรวดเร็ว โดยอาจเกิดขึ้นเป็นครั้งแรกหรือเกิดได้จากอาการที่แยลงของภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังเดิม สาเหตุมีทั้งปัจจัยภายในและปัจจัยภายนอกที่ทำให้การทำงานของหัวใจแยลง ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันจำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน เนื่องจากทำให้เสียชีวิตได้ (1) Heart Failure Registry of Patient Outcomes (HERO) (2) สํารวจในโรงพยาบาล 73 แห่งที่มณฑลเหอหนาน ประเทศจีนในช่วงเดือนพฤศจิกายน ปี ค.ศ. 2017 ถึงพฤศจิกายน ปี ค.ศ. 2018 พบว่ามีผู้ป่วยนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวจำนวน 5,620 คน พบว่ามี อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลและอัตราการเสียชีวิตในระยะเวลา 3 วันหลังจากจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลรวมกันเท่ากับร้อยละ 3.2 ผลการศึกษายังพบอัตราการเสียชีวิตและอัตราการนอนโรงพยาบาลซ้ำในวันที่ 4 หลังจากจำหน่ายผู้ป่วยออกจาก

โรงพยาบาลรวมกันเท่ากับร้อยละ 22.6 จึงนับว่าภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันมีอัตราการเสียชีวิตที่สูง สํารวจอัตราการเสียชีวิตในประเทศไทย Thai Acute Decompensated Heart Failure Registry (Thai ADHERE) (3) สํารวจโรงพยาบาล 18 แห่งในช่วงเดือนมีนาคม ปี ค.ศ. 2006 ถึงเดือนพฤศจิกายน ปี ค.ศ. 2007 พบผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว 2,041 คน พบอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลเท่ากับร้อยละ 5.5 ซึ่งนับว่ามีอัตราการเสียชีวิตที่สูงเช่นกัน ดังนั้นเมื่อเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันควรรีบรักษาและปรับประคองอาการให้เร็วที่สุด กลุ่มยากระตุ้นการบีบตัวของหัวใจมีบทบาทสําคัญในการช่วยปรับประคองการรักษาช่วงแรก เพื่อรักษาภาวะไหลเวียนโลหิตของผู้ป่วยให้สมดุล ป้องกันการเกิดอวัยวะส่วนปลายถูกทำลาย บทความนี้กล่าวถึงการพัฒนายากระตุ้นการบีบตัวของหัวใจกลุ่มใหม่ คือ กลุ่ม phosphodiesterase III inhibitors และกลุ่ม calcium sensitizer เนื่องจากการออกฤทธิ์ที่ต่างจากยากลุ่มเดิม ทำให้ช่วยลดการ

เกิดอาการไม่พึงประสงค์ จึงเป็นทางเลือกในการรักษาในปัจจุบันเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษาและเกิดความปลอดภัยในผู้ป่วยให้มากที่สุด

พยาธิสภาพ

สาเหตุและปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน ได้แก่ สาเหตุจากระบบหัวใจหลอดเลือด เช่น ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ภาวะความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ และสาเหตุที่ไม่ได้เกิดจากหัวใจ เช่น ความไม่ร่วมมือในการใช้ยา การใช้กลุ่มยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) กลุ่มยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ที่อาจส่งผลเสียต่อการทำงานของหัวใจ หรือแม้แต่การใช้สารพิษ เช่น แอลกอฮอล์ เป็นต้น

อาการและความรุนแรงของภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันขึ้นอยู่กับประเภทของภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน กลุ่มยาที่ใช้ในการรักษาภาวะนี้ ได้แก่ กลุ่มยาขับปัสสาวะ กลุ่มยาขยายหลอดเลือด กลุ่มยากระตุ้นหัวใจ และกลุ่มยาหดเกร็งหลอดเลือด การใช้ยากกลุ่มต่าง ๆ ขึ้นกับประเภทภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันของผู้ป่วย

ประเภทภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน

ประเภทของภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันแบ่งตามผลการประเมินสภาวะน้ำเกิน (congestion status) และสภาวะการไหลเวียนโลหิต (perfusion status) ของผู้ป่วย ซึ่งจำแนกได้ 4 ประเภทคือ

1. ประเภทผู้ป่วย dry & warm คือ ผู้ป่วยที่มีปริมาณสารน้ำโดยรวมในร่างกายปกติ (dry status) และมีสภาวะไหลเวียนโลหิตปกติ (warm status)
2. ประเภทผู้ป่วย dry & cold คือ ผู้ป่วยที่มีปริมาณสารน้ำโดยรวมในร่างกายปกติ แต่มีสภาวะไหลเวียนโลหิตต่ำไม่เพียงพอต่อการใช้งานของเนื้อเยื่อต่าง ๆ ในร่างกาย (cold status)
3. ประเภทผู้ป่วย wet & warm คือ ผู้ป่วยที่มีปริมาณสารน้ำโดยรวมในร่างกายเกินปกติ (wet status) แต่มีสภาวะไหลเวียนโลหิตปกติ
4. ประเภทผู้ป่วย wet & cold คือ ผู้ป่วยที่มีปริมาณสารน้ำโดยรวมในร่างกายเกินปกติร่วมกับมีสภาวะไหลเวียนโลหิตต่ำไม่เพียงพอต่อการใช้งานของเนื้อเยื่อต่าง ๆ ในร่างกาย

ประเภทของผู้ป่วยที่พบได้บ่อยที่สุดคือ wet & warm ซึ่งสามารถแบ่งประเภทย่อยออกเป็นผู้ป่วยที่มีปริมาณสารน้ำเกินในร่างกายเป็นหลัก (cardiac type) และผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงเป็นหลักแต่มีปริมาณสารน้ำในร่างกายปกติ (vascular type)

อาการและการแสดง

ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันมีอาการและการแสดงขึ้นกับประเภทภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันของผู้ป่วย ตัวอย่างอาการที่พบในผู้ป่วย wet status ได้แก่ อาการนอนราบไม่ได้ อาการหายใจไม่สะดวกขณะนอนหลับ และต้องตื่นเนื่องจากอาการหายใจไม่สะดวก (paroxysmal nocturnal dyspnea) ตรวจร่างกายพบเสียงกรอบแกรบ (crepitation) เส้นเลือดดำที่คอโป่งพอง (jugular vein distension) อาการบวม และอาการท้องมาน (ascites) และตัวอย่างอาการที่พบในผู้ป่วย cold status ได้แก่ อวัยวะส่วนปลายต่าง ๆ เย็น (cold extremities) ผิวหนังที่ชื้นเย็น (clammy skin) ความดันโลหิตต่ำ และการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ล้มเหลว

แนวทางการรักษา

การรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันจะใช้กลุ่มยาขับปัสสาวะ กลุ่มยาขยายหลอดเลือด กลุ่มยากระตุ้นหัวใจ และกลุ่มยาหดเกร็งหลอดเลือด ตามประเภทของภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันของผู้ป่วยดังนี้

1. ประเภทผู้ป่วย dry & warm การรักษา คือ การปรับขนาดยารับประทานภาวะหัวใจล้มเหลวให้เหมาะสมตามแนวทางการรักษา พร้อมทั้งรักษาโรคประจำตัวของผู้ป่วย
2. ประเภทผู้ป่วย dry & cold การรักษา คือ การให้ยากระตุ้นหัวใจเพื่อกระตุ้นการบีบตัวของหัวใจเพื่อรักษาสภาวะการไหลเวียนโลหิตของร่างกายให้คงที่และการให้สารน้ำทดแทนกับผู้ป่วยที่มีสภาวะขาดน้ำ
3. ประเภทผู้ป่วย wet & warm การรักษา คือ การให้ยาขับปัสสาวะและยาขยายหลอดเลือดเพื่อขับปริมาณน้ำส่วนเกินออกจากร่างกาย แต่หากเกิดการไม่ตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะ จะพิจารณาทำ ultrafiltration คือการดึงปริมาณน้ำส่วนที่เกินออกจากร่างกายเพื่อปรับให้เกิดสมดุลปริมาณน้ำในร่างกาย

4. ประเภทผู้ป่วย wet & cold การรักษา คือ การให้ยากระตุ้นหัวใจเพื่อกระตุ้นการบีบตัวของหัวใจในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบต่ำกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท (systolic blood pressure < 90 mmHg) และให้ยาหดเกร็งหลอดเลือดเพื่อทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด ทำให้เพิ่มความดันโลหิตอย่างรวดเร็วในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตต่ำรุนแรง (refractory hypotension) และจะพิจารณาใช้ยาขับปัสสาวะและยาขยายหลอดเลือดเพื่อขับปริมาณน้ำส่วนเกินออกจากร่างกายเมื่อผู้ป่วยมีสภาวะไหลเวียนโลหิตคงที่แล้ว

กลุ่มยากระตุ้นหัวใจ

กลุ่มยากระตุ้นหัวใจเป็นกลุ่มยาที่ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันในผู้ป่วยที่มีภาวะการไหลเวียนโลหิตต่ำ เนื่องจากมีปริมาตรเลือดที่หัวใจสูบฉีดออกจากหัวใจห้องล่างซ้ายต่อนาที (cardiac output) ลดต่ำลง และอาจมีอาการความดันโลหิตต่ำร่วมด้วย ด้วยยาเพิ่มการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ ลดโอกาสการเกิดความเสี่ยงของอวัยวะส่วนปลาย ด้วยยาสามารถช่วยประคับประคองระบบการไหลเวียนโลหิตในระยะแรกของการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันหรือใช้ในการประคับประคองระบบการไหลเวียนโลหิต เช่น การรอการปลูกถ่ายหัวใจ (heart transplant) เป็นต้น

อย่างไรก็ตาม กลุ่มยากระตุ้นการบีบตัวของหัวใจต้องใช้อย่างระมัดระวังเนื่องจากทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น หัวใจเต้นผิดจังหวะ หัวใจขาดเลือด และเพิ่มอัตราการเสียชีวิตได้ (5) แนวทางเวชปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว พ.ศ. 2562 (Heart Failure Council of Thailand (HFCT) 2019 Heart Failure Guideline) (1) ไม่แนะนำให้ใช้กลุ่มยากระตุ้นหัวใจเป็นอันดับแรกในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว เนื่องจากอาจเกิดอันตรายและอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นได้ โดยให้ใช้กรณีที่ผู้ป่วยที่มีภาวะการไหลเวียนโลหิตต่ำ มีความดันโลหิตต่ำ อวัยวะส่วนปลายต่าง ๆ เย็น การทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ล้มเหลว หรือมีภาวะช็อกจากโรคหัวใจ (cardiogenic shock) โดยมีคำแนะนำการใช้ยากระตุ้นหัวใจและยาหดเกร็งหลอดเลือดในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันตามระดับคำแนะนำและระดับหลักฐานสนับสนุนแสดงตามตารางที่ 1 (1)

ยากระตุ้นหัวใจและยาหดเกร็งหลอดเลือดที่มีข้อบ่งใช้ในภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน แบ่งตามประเภทการออกฤทธิ์ตามเภสัชวิทยาได้ดังนี้

1. ยากระตุ้นหัวใจ ที่กระตุ้นการบีบตัวของหัวใจเป็นหลัก ได้แก่ ยาในกลุ่ม adrenergic agonists (ได้แก่ yadobutamine) ยาในกลุ่ม phosphodiesterase III inhibitors (ได้แก่ milrinone และ amrinone) และยาในกลุ่ม calcium sensitizer (ยา levosimendan)

2. ยาหดเกร็งหลอดเลือด ที่เพิ่มการหดตัวของหลอดเลือดเป็นหลัก ทำให้เพิ่มความดันโลหิตโดยตรง ได้แก่ ยาในกลุ่ม adrenergic agonists (dopamine, norepinephrine และ epinephrine) ทั้งนี้ยาในกลุ่มหดเกร็งหลอดเลือด บางตัวสามารถออกฤทธิ์เป็นยากระตุ้นหัวใจได้ ขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ

ยากระตุ้น adrenergic agonists

ยากระตุ้น adrenergic agonists ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในการกระตุ้นหัวใจ ออกฤทธิ์จับกับตัวรับ adrenergic เพื่อกระตุ้นการสร้าง calcium ion (Ca^{2+}) ภายในเซลล์ ทำให้เกิดการกระตุ้นการบีบตัวของหัวใจ ส่วนยาในกลุ่ม adrenergic agonists ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในการหดเกร็งหลอดเลือด ออกฤทธิ์โดยเพิ่มการหดตัวของหลอดเลือด ทำให้เพิ่มความต้านทานของหลอดเลือดแดง จึงส่งผลให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น ยาในกลุ่มหดเกร็งหลอดเลือดบางตัวสามารถออกฤทธิ์เป็นยากระตุ้นหัวใจ ได้ขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ การจัดประเภทยากระตุ้นหัวใจทำโดยแบ่งตามการออกฤทธิ์ที่ตัวรับต่าง ๆ ดังนี้ (6)

1. การออกฤทธิ์ที่ β -adrenergic receptor (ซึ่งแบ่งเป็นตัวรับชนิด β_1 และ β_2) หากเป็นการออกฤทธิ์ที่ β_1 -adrenergic receptor ที่กล้ามเนื้อหัวใจ จะทำให้เกิดการกระตุ้นการสร้างสารสื่อประสาท cyclic adenosine monophosphate (cAMP) ทำให้เกิดการสร้าง Ca^{2+} จากกล้ามเนื้อหัวใจและเพิ่ม actin-myosin interaction และทำให้เกิดการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ ส่วนการออกฤทธิ์กระตุ้นที่ β_2 -adrenergic receptor ทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด ทำให้เกิดการขยายหลอดเลือด

2. การออกฤทธิ์กระตุ้นที่ α_1 -adrenergic receptor ที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดงจะเกิดการหดตัวของ

ตารางที่ 1. คำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยากระตุ้นหัวใจและยาหดเกร็งหลอดเลือดในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันตามระดับคำแนะนำและระดับหลักฐานสนับสนุน (1,4)

คำแนะนำ	ระดับคำแนะนำ	ระดับหลักฐานสนับสนุน
แนะนำใช้ยากระตุ้นหัวใจ ในกรณีผู้ป่วยที่มีอาการหรืออาการแสดงถึงภาวะการไหลเวียนโลหิตต่ำ หรือมีภาวะ cardiogenic shock หรือมีการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ แปรลงร่วมกับมีความดันโลหิตต่ำ ทั้งนี้ผู้ป่วยต้องมีปริมาณสารน้ำโดยรวมในร่างกายปกติและเมื่อผู้ป่วยได้รับยากระตุ้นหัวใจ ควรมีการติดตามความดันโลหิตและติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด	I	C
อาจพิจารณาใช้ยา milrinone หรือ levosimendan หยดเข้าหลอดเลือดดำเพื่อแก้ไขภาวะภาวะการไหลเวียนโลหิตต่ำจาก beta-blockade อาจพิจารณาใช้กลุ่มยาหดเกร็งหลอดเลือด ได้แก่ ยา norepinephrine ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดภาวะ cardiogenic shock และไม่ตอบสนองต่อยากระตุ้นหัวใจ	IIb	C
ไม่แนะนำให้ใช้ยากระตุ้นหัวใจเป็นประจำเนื่องจากอาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยได้ ให้พิจารณาใช้ยากระตุ้นหัวใจเฉพาะผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตต่ำหรือมีภาวะการไหลเวียนโลหิตต่ำเท่านั้น	III	A

หมายเหตุ: ระดับคำแนะนำ I คือ แนะนำ หรือมีหลักฐานวิชาการหรือความคิดเห็นชัดเจนตรงกันว่าเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยและคุ้มค่า; IIb คือ อาจพิจารณา หรือมีหลักฐานทางวิชาการหรือความคิดเห็นขัดแย้งกันเล็กน้อย ผลโดยรวมมีแนวโน้มเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยแต่ไม่ชัดเจน; III คือ ไม่ควรปฏิบัติ หรือมีหลักฐานทางวิชาการหรือความคิดเห็นชัดเจนตรงกันว่าทำแล้วไม่เกิดประโยชน์หรือบางกรณีอาจทำให้เกิดโทษต่อผู้ป่วย (1)

ระดับหลักฐานสนับสนุน A คือ ข้อมูลได้มาจากการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมหลายการศึกษาหรือการวิเคราะห์อภิมาน; C คือ ข้อมูลได้มาจากการศึกษาขนาดเล็ก การศึกษาแบบย้อนหลัง ฐานข้อมูลผู้ป่วยหรือคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญ (1)

หลอดเลือด และเพิ่มความต้านทานของหลอดเลือดในร่างกาย ส่งผลให้เพิ่มความดันโลหิต

3. การออกฤทธิ์กระตุ้นที่ D1 dopaminergic receptors ที่หลอดเลือดของหัวใจ ไต ลำไส้ และสมอง และการออกฤทธิ์ที่ D2 dopaminergic receptors ที่ไต จะทำให้เกิดการขยายหลอดเลือดและเพิ่มการไหลเวียนของเลือด

สรุปการออกฤทธิ์ของยา adrenergic agonists ในการออกฤทธิ์กระตุ้นที่ตัวรับต่าง ๆ มีดังนี้

ยา dobutamine ออกฤทธิ์กระตุ้นที่ β -agonists ที่มีฤทธิ์จำเพาะมากที่สุดทั้งที่ β_1 -adrenergic receptor และ β_2 -adrenergic receptor การออกฤทธิ์กระตุ้นที่ β_1 -adrenergic receptor ทำให้มีฤทธิ์เพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจและการออกฤทธิ์กระตุ้นที่ β_2 -adrenergic receptor ร่วมด้วยและออกฤทธิ์กระตุ้นที่ α_1 -adrenergic receptor ต่ำ ทำให้มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดร่วมด้วยจึงจัดเป็น inodilator ทำให้สภาวะการไหลเวียนโลหิตดีขึ้น ยา dobutamine จึงใช้เป็นทางเลือกแรกในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน ยา dobutamine มีขนาดยา คือ 2.0–20 mcg/kg/min

ระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ คือ 1–2 นาที ระยะเวลาออกฤทธิ์สูงสุด 10 นาที ระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ คือ 10 นาที (สำหรับการให้ยาครั้งเดียว) และ 1 สัปดาห์ (สำหรับการให้ยาหลายครั้ง) การผสมยาใช้สารน้ำ dextrose 5% in water (D5W), dextrose 5% in 0.45% normal saline (D5S/2), dextrose 5% in 0.9% normal saline (D5S), dextrose 10% in water (D10W), 0.9% normal saline (NSS), และ Lactated Ringer's solution (LRS) ความเข้มข้นสูงสุดที่ควรใช้เท่ากับ 5 mg/ml (7)

ยา dopamine ออกฤทธิ์กระตุ้นที่ adrenergic receptor ชนิด β_1 - และ α_1 - และกระตุ้น dopaminergic receptors ทั้งนี้ขึ้นกับขนาดยาที่ให้ ขนาดยาที่ใช้รักษาหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน คือ 3–5 mcg/kg/min ซึ่งมีฤทธิ์เป็นยากระตุ้นหัวใจจากการกระตุ้นตัวรับ β_1 -adrenergic receptor ขนาดยาที่มากกว่า 5 mcg/kg/min มีฤทธิ์หดเกร็งหลอดเลือดจากการกระตุ้นตัวรับ α_1 -adrenergic receptor ทำให้มีผลเพิ่มความดันโลหิต จึงสามารถใช้ยา dopamine ในการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่มีสภาวะ

ไหลเวียนโลหิตต่ำและมีความดันโลหิตต่ำร่วมด้วย ยา dopamine มีระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ 5 นาที ระยะเวลาออกฤทธิ์สูงสุดน้อยกว่าเท่ากับ 10 นาที ระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ คือ 10 นาที การผสมยาจะใช้สารน้ำ D5W, D5S, NSS และ D5S/2 ความเข้มข้นสูงสุดที่ใช้ คือ ไม่เกิน 3.2 mg/ml (7)

ยา norepinephrine ออกฤทธิ์กระตุ้นที่ α 1-adrenergic receptor เป็นหลัก แต่มีผลกระตุ้นตัวรับ β 1-adrenergic receptor ต่ำ ทำให้มีผลเพิ่มความดันโลหิตโดยตรง เหมาะกับใช้ในกรณีผู้ป่วยเกิดภาวะ cardiogenic shock และไม่ตอบสนองต่อยากระตุ้นหัวใจ ขนาดยาที่ใช้คือ 0.2–10 mcg/kg/min ยา norepinephrine ออกฤทธิ์ทันทีหลังให้ยาและมีระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ 1-2 นาที การผสมยาใช้สารน้ำ D5W และ D5S (7)

ยา epinephrine ออกฤทธิ์กระตุ้นที่ α 1-adrenergic receptor เป็นหลัก มีผลกระตุ้นตัวรับ β 1-adrenergic receptor ร่วมด้วย จึงสามารถเพิ่มความดันโลหิตและเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจ จึงเหมาะกับผู้ป่วยที่เกิดภาวะ cardiogenic shock, cardiac arrest และ anaphylaxis ขนาดยาที่ใช้คือ 0.05–0.5 mcg/kg/min ยา epinephrine ที่บริหารยาทางหลอดเลือดดำมีระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ทันที ระยะเวลาออกฤทธิ์สูงสุด คือ 20 นาที และระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์คือ 20-30 นาที การผสมยาใช้สารน้ำ D5W และ NSS (7)

การใช้ยากระตุ้นการบีบตัวของหัวใจในกลุ่ม adrenergic agonists ควรพิจารณาการใช้ยาอย่างเหมาะสมเนื่องจากยาแต่ละชนิดมีความสามารถในการจับกับตัวรับต่าง ๆ ที่แตกต่างกัน ทำให้เกิดฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่แตกต่างกัน และควรใช้ด้วยความระมัดระวังเนื่องจากอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ ตามตารางที่ 2

แม้ว่าข้อดีของยากกลุ่ม adrenergic agonists คือออกฤทธิ์เร็ว ค่าครึ่งชีวิตสั้น และปรับขนาดยาได้ง่าย แต่พบอาการไม่พึงประสงค์ได้มาก เช่น หัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะ หัวใจขาดเลือด ซึ่งทำให้เกิดอันตรายกับผู้ป่วยได้ โดยพบว่ายา dobutamine ไม่ได้ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน และมีแนวโน้มเพิ่มอัตราการเสียชีวิตเมื่อเทียบกับยาหลอกหรือการรักษามาตรฐาน ทั้งนี้ควรประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยก่อนใช้ยา (9)

ดังนั้นจึงมีการพัฒนายากระตุ้นหัวใจกลุ่มใหม่ที่ไม่ผ่านการกระตุ้นตัวรับ adrenergic เพื่อลดอาการไม่พึง

ประสงค์ต่าง ๆที่เกิดขึ้น ได้แก่ยากกลุ่ม phosphodiesterase III inhibitors (คือยา milrinone และ amrinone) และยากกลุ่ม calcium sensitizer คือยา levosimendan

ยากกลุ่ม phosphodiesterase III inhibitors

ยา milrinone และยา amrinone ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ phosphodiesterase III ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด ซึ่งมีหน้าที่ทำลายสารสื่อประสาท cyclic adenosine monophosphate (cAMP) โดยเปลี่ยนให้เป็น adenosine monophosphate (AMP) เมื่อยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ phosphodiesterase III จะส่งผลให้ระดับ cAMP เพิ่มขึ้น และทำให้เกิดการเพิ่มแรงบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ จึงทำให้ cardiac output เพิ่มขึ้น การเพิ่มระดับ cAMP ที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดส่วนปลายและหลอดเลือดที่ปอด ทำให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ จึงมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดร่วมด้วย โดยยาจะลดปริมาตรของเลือดก่อนที่จะสูบฉีดออกจากหัวใจ (preload) และลดแรงต้านทานของเลือดขณะหัวใจบีบตัว (afterload) และลดความต้านทานของหลอดเลือดทั่วร่างกาย (systemic vascular resistance) จากฤทธิ์ของยาที่ช่วยเพิ่มแรงบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจและฤทธิ์ขยายหลอดเลือด ยาจึงเป็น positive inotropic effect และมีฤทธิ์เป็น inodilator

ทั้งนี้สามารถใช้ยา milrinone เป็นทางเลือกในการรักษาเมื่อเกิดการลดจำนวน (down regulated) ของตัวรับ beta-adrenergic ในภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง หรือใช้เป็นทางเลือกการรักษาเมื่อใช้ยากกลุ่ม beta-agonists อย่างต่อเนื่องแล้วไม่ตอบสนองต่อการรักษา จากการศึกษาในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน พบว่าการหยดยา milrinone ทางหลอดเลือดดำสามารถเพิ่ม cardiac index (ค่าแสดงอัตราการไหลเวียนเลือดออกจากหัวใจใน 1 นาทีต่อพื้นที่ผิวของร่างกาย) โดยไม่ทำให้อัตราการเต้นหัวใจเพิ่มขึ้น ในขณะที่ยา dobutamine ทำให้อัตราการเต้นหัวใจเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ ยา milrinone สามารถช่วยลดความดันโลหิตในหลอดเลือดแดงที่ปอดจากฤทธิ์ขยายหลอดเลือดที่ปอด (10) ดังนั้นยา milrinone จึงมีจุดเด่น คือ สามารถให้ยาในผู้ป่วยที่เกิดการลดจำนวน (down regulated) ของตัวรับ beta-adrenergic หรือเป็นทางเลือกในการรักษา

ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ใช้ยากกลุ่ม beta-blockers มานานแล้ว ซึ่งอาจไม่ตอบสนองต่อยากลุ่ม beta-

ตารางที่ 2. ข้อบ่งใช้ ความสามารถในการจับตัวรับ ขนาดยา และอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยของยากลุ่ม adrenergic agonists (6, 8)

ยา	ข้อบ่งใช้	ขนาดยา	ความสามารถในการจับตัวรับ				อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย
			α_1	β_1	β_2	DA	
dopamine	-ภาวะช็อกจากหัวใจ -ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน -ภาวะหัวใจเต้นช้าผิดปกติ (แบบมีอาการ)	หยุดเข้าหลอดเลือด: <3 mcg/kg/min: ออกฤทธิ์ที่ไต 3–5 mcg/kg/min: ออกฤทธิ์กระตุ้นการบีบตัวของหัวใจ >5 mcg/kg/min: ออกฤทธิ์หดหลอดเลือด ไม่มีการบริหารยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำโดยตรง	+++	++++	++	+++++	ความดันโลหิตสูง ภาวะหัวใจเต้นเร็วเกิน กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด
dobutamine	-ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน -ภาวะช็อกจากหัวใจ -ภาวะหัวใจเต้นช้าผิดปกติ (แบบมีอาการ)	หยุดเข้าหลอดเลือด: 2.0–20 mcg/kg/min ไม่มีการบริหารยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำโดยตรง	+	+++++	+++	N/A	ภาวะหัวใจเต้นเร็วเกิน ความดันโลหิตต่ำ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด
norepinephrine	-ภาวะช็อกจากหัวใจ	หยุดเข้าหลอดเลือด: 0.2–10 mcg/kg/min ไม่มีการบริหารยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำโดยตรง	+++++	+++	++	N/A	ภาวะหัวใจเต้นเร็วเกิน ความดันโลหิตสูง อาการปวดศีรษะ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด
epinephrine	-ภาวะช็อกจากหัวใจ -ภาวะหัวใจหยุดเต้น -ภาวะแพ้ชนิดรุนแรง -ภาวะหัวใจเต้นช้าผิดปกติ (แบบมีอาการ)	หยุดเข้าหลอดเลือด: 0.05–0.5 mcg/kg/min ขนาดยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำโดยตรง: 1 mg IV ทุก 3-5 นาที ระหว่างการช่วยชีวิต	+++++	++++	+++	N/A	ภาวะหัวใจเต้นเร็วเกิน อาการปวดศีรษะ อวัยวะส่วนปลายเย็น ภาวะน้ำตาลมอด ภาวะเลือดออกในสมอง

หมายเหตุ: + คือความสามารถในการกระตุ้นตัวรับ เครื่องหมาย + ที่มากขึ้น หมายถึงผลการกระตุ้นตัวรับมากขึ้น

ตารางที่ 3. ข้อบ่งใช้ กลไกการออกฤทธิ์ ขนาดยา และอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยของยา milrinone และยา amrinone (6,8)

ยา	ข้อบ่งใช้	กลไกการออกฤทธิ์	ขนาดยา	อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย
milrinone	-ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน-ใช้ภายหลังการผ่าตัดหัวใจ	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์phosphodiesterase III	หยุดเข้าหลอดเลือด: 0.375-0.75 mcg/kg ต่อนาที (ควรปรับขนาดยาในผู้ป่วยภาวะไตบกพร่อง) ขนาดยานี้ดัดเข้าหลอดเลือดดำโดยตรง: 25-75 mcg/kg ต่อนาทีภายใน 10-20 นาที (เป็นขนาดยาทางเลือก)	ภาวะหัวใจเต้นเร็วเกิน ความดันโลหิตต่ำ อาการปวดศีรษะ
amrinone	-ภาวะหัวใจล้มเหลวระยะสุดท้าย	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์phosphodiesterase III	หยุดเข้าหลอดเลือด: 5 to 10 75 mcg/kg ต่อนาที ขนาดยานี้ดัดเข้าหลอดเลือดดำโดยตรง: 0.75 mg/kg ภายใน 2-3 นาที	ภาวะหัวใจเต้นเร็วเกิน ความดันโลหิตต่ำ อาการปวดศีรษะ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ

agonists ทั้งนี้พบอาการไม่พึงประสงค์ของยา mirinone คือ ภาวะหัวใจเต้นเร็วแบบผิดจังหวะและ ความดันโลหิตต่ำ จึงหลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยความดันโลหิตต่ำ (SBP< 85 mmHg) ยา mirinone มีค่าครึ่งชีวิตที่นานถึง 2.5 ชั่วโมง จึงควรระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยภาวะไตบกพร่อง (8) milrinone และยา amrinone มีข้อบ่งใช้ กลไกการออกฤทธิ์ ขนาดยา และอาการไม่พึงประสงค์แสดงตามตารางที่ 3

อย่างไรก็ตามยากลุ่ม adrenergic agonists และ phosphodiesterase III inhibitors ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ที่อาจนำไปสู่การปรับตัวของโครงสร้างหัวใจที่แย่ลง (maladaptive cardiac remodeling) และหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ (5) เนื่องจากการเพิ่ม Ca^{2+} ภายในเซลล์ Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) (11) พบว่า การให้ยา milrinone ชนิดหยุดเข้าหลอดเลือดดำเสริมกับการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังเดิมที่เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันกำเริบ ไม่สามารถลดอัตราการเสียชีวิตหรืออัตราการนอนในโรงพยาบาลได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ตัวยา milrinone จะเพิ่มการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ คือ ความดันโลหิตต่ำและอาการหัวใจเต้นผิดจังหวะ

ยากลุ่ม calcium sensitizer (levosimendan)

จากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากระตุ้นหัวใจกลุ่มเดิม จึงมีการพัฒนายากลุ่ม calcium sensitizer คือยา levosimendan ที่ไม่ทำให้เกิดการเพิ่ม Ca^{2+} ภายในเซลล์ เพื่อลดโอกาสการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากใช้ยากระตุ้นหัวใจกลุ่มเดิม ยา levosimendan มีกลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญ 2 กลไก คือ 1. ยาออกฤทธิ์ที่ troponin C โดยตรง ทำให้ส่งผลเพิ่มความไวของ troponin C ต่อ Ca^{2+} ภายในเซลล์และเกิด actin-myosin interaction มากขึ้น ส่งผลให้เกิดการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ และ 2. ยามีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดได้จากการเปิด ATP-sensitive potassium channels ที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด ทำให้ potassium ions (K^+) ออกนอกเซลล์มากกว่าปกติ จึงเกิดภาวะ hyperpolarization ทำให้กล้ามเนื้อเรียบที่หลอดเลือดเกิดการคลายตัว จึงเกิดการขยายหลอดเลือด และช่วยให้เกิด myocardial protection ในระหว่างที่มีเลือดไปเลี้ยงหัวใจน้อยลง

จากกลไกการออกฤทธิ์ดังกล่าวยา levosimendan มีจุดเด่น คือ ไม่เพิ่มระดับ Ca^{2+} ภายในเซลล์ เนื่องจากยา levosimendan สามารถเพิ่มความไวของ troponin C ต่อ Ca^{2+} ภายในเซลล์ได้โดยตรง ทำให้ลดการเกิดอาการไม่พึง

ประสงค์ จากการที่ยามีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดร่วมกับ ยา levosimendan จึงจัดเป็น inodilator ยานี้จึงเป็นทางเลือกในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันในปัจจุบัน โดยสามารถใช้ในกรณีเมื่อเกิดการลดจำนวน (down regulated) ของตัวรับ beta-adrenergic ในภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังหรือเป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ใช้ยาในกลุ่ม beta-blockers มานานแล้วและไม่ตอบสนองต่อยากลุ่ม beta-agonists

ยา levosimendan มีเภสัชจลนศาสตร์เป็นแบบเส้นตรง (linear-pharmacokinetics) โดยมีขนาดการรักษา คือ 0.05–0.2 mcg/kg/min ตัวยาออกฤทธิ์เร็ว มีค่าครึ่งชีวิต 1 ชั่วโมง และเมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกแปรสภาพเป็นสารที่มีฤทธิ์คือ OR-1896 (active metabolite) ที่มีค่าครึ่งชีวิตที่นาน 70-80 ชั่วโมงในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มี New York Heart Association functional class III–IV (12)

ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่มีอาการรุนแรง ร่วมกับ มี cardiac output ต่ำ ที่ได้รับ ยา levosimendan จะสามารถรักษาระบบไหลเวียนโลหิตได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยา dobutamine แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อติดตามอัตราการตายเป็นเวลา 180 วัน พบว่ากลุ่มที่ได้ยา levosimendan มีอัตราการตายน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา dobutamine แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (13) การศึกษา survival of patients with acute heart failure in need of intravenous inotropic support (SURVIVE) พบว่า ยา levosimendan ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยา dobutamine ในการลดอัตราการตายจากทุกสาเหตุเมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 180 วัน (14) ส่วนการศึกษา REVIVE (randomized evaluation of intravenous levosimendan efficacy) พบว่า ยา levosimendan ทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำและหัวใจเต้นผิดจังหวะขณะให้ยาทางหลอดเลือดดำได้มากกว่ายาหลอก แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่ายา levosimendan สามารถลดสาร B-type natriuretic peptide ซึ่งเป็นสารที่ส่งผลเสียต่อการทำงานของหัวใจเมื่อให้ยาไป 5 วันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.009$) เมื่อเทียบกับยาหลอก ทำให้ช่วยลดเวลาในการนอนโรงพยาบาลได้ (15) การใช้ยา levosimendan ต้องผสมใน D5W เพื่อให้ได้ความเข้มข้น 0.025 mg/mL หรือ 0.05 mg/mL หลังผสมแล้วควรใช้ภายใน 24 ชั่วโมง ขนาดยา คือ 0.05 to 0.2 mcg/kg ต่อ นาทีโดยให้ผ่านการหยดเข้าหลอดเลือดดำ loading dose

คือ 12 mcg/kg ต่อ นาทีเป็นเวลา 10 นาที (อาจให้หรือไม่ได้ แต่ปกติแล้วจะไม่ให้) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยคือ ความดันโลหิตต่ำและภาวะหัวใจเต้นเร็วเกิน (6, 8)

การเลือกยากระตุ้นหัวใจ

การเลือกยากระตุ้นหัวใจให้เหมาะสมกับสภาวะของผู้ป่วยต้องพิจารณาระบบไหลเวียนโลหิตเป็นหลัก ยากระตุ้นหัวใจที่ออกฤทธิ์เป็น inodilators เหมาะกับผู้ป่วยที่มีการหดตัวของหลอดเลือดส่วนปลาย หรือใช้ในกรณีเมื่อเกิดการลดจำนวนของตัวรับ beta-adrenergic ในภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังหรือใช้เป็นทางเลือกการรักษาเมื่อใช้ยากระตุ้นหัวใจ กลุ่ม adrenergic agonists อย่างต่อเนื่องแล้วไม่ตอบสนองต่อการรักษา แต่อย่างไรก็ตาม ยากระตุ้นหัวใจที่ออกฤทธิ์เป็น inodilators ไม่เหมาะที่จะใช้เพียงชนิดเดียวในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตเมื่อหัวใจบีบตัว <90 mmHg แต่ควรใช้ร่วมกับกลุ่มยากระตุ้นหัวใจที่มีฤทธิ์หดหลอดเลือดร่วมด้วย (8)

การเลือกยากระตุ้นหัวใจให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีภาวะต่างๆ ร่วมด้วย ควรพิจารณาดังนี้ ผู้ป่วยที่มีภาวะ chronic beta-blockade ควรพิจารณาใช้ยา levosimendan หรือ milrinone เนื่องจากยาทั้ง 2 ตัวสามารถใช้ในผู้ป่วยที่เกิดการลดจำนวนของตัวรับ beta-adrenergic หรือเป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ใช้ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม beta-blockers มานานแล้วไม่ตอบสนองต่อยากลุ่ม beta-agonists

ผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตต่ำควรพิจารณาใช้ยา dobutamine เพื่อเพิ่ม cardiac output ร่วมกับให้ยา dopamine และ norepinephrine ที่สามารถออกฤทธิ์เป็นยาหดเกร็งหลอดเลือดได้ เพื่อเพิ่มความดันโลหิตให้กับผู้ป่วยในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงที่ปอดควรพิจารณาใช้ยา levosimendan หรือ milrinone เนื่องจากยาทั้ง 2 ตัว มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดแดงที่ปอดจึงสามารถลดความดันโลหิตที่ปอดได้ (10, 16) จึงสามารถใช้ในผู้ป่วยที่ร่อกถ่ายหัวใจและเกิดภาวะความดันโลหิตสูงที่ปอดร่วมด้วยได้

ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดควรพิจารณาใช้ยา levosimendan และ dobutamine เนื่องจากยาทั้ง 2 ตัว มีฤทธิ์เป็น inodilator ทำให้ช่วยเพิ่มการทำงานของหัวใจได้ สำหรับยา milrinone จะไม่แนะนำให้ใช้ภาวะหัวใจขาดเลือดเนื่องจากมีการศึกษาพบว่าเพิ่มอัตราการเสียชีวิต (11)

สรุป

ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่มี cardiac output ลดลง ควรได้รับการประเมินอาการและให้การรักษา โดยเร็วที่สุดเนื่องจากมีอัตราการเสียชีวิตที่สูง การใช้ยาในกลุ่มกระตุ้นหัวใจสามารถช่วยประคับประคองระบบไหลเวียนโลหิตได้ในช่วงแรก โดยควรเลือกยาจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและข้อมูลการศึกษาทางคลินิก การใช้ยาควรระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตต่ำ (systolic blood pressure < 90 mmHg) หรือมีภาวะการไหลเวียนโลหิตต่ำ และควรใช้เมื่อจำเป็นที่สุดเพื่อเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจ เพื่อป้องกันอวัยวะส่วนปลายถูกทำลาย หลังการใช้ยาควรมีการติดตามผลการรักษา และผลข้างเคียงหรืออาการไม่พึงประสงค์ที่อาจจะเกิดขึ้นได้จากการใช้ยา

เอกสารอ้างอิง

1. Phrommintikul A, Buakhamsri A, Janwanishstaporn S, Sanguanwong S, Suvachittanont N. Heart Failure Council of Thailand (HFCT) 2019 Heart failure guideline: Acute heart failure. J Med Assoc Thai 2019; 102: 373-9.
2. Li L, Liu R, Jiang C, Du X, Huffman M, Lam C, et al. Assessing the evidence-practice gap for heart failure in China: the Heart Failure Registry of Patient Outcomes (HERO) study design and baseline characteristics. Eur J Heart Fail 2020; 22: 646-60.
3. Moleerergpoom W, Hengrussamee K, Piyayotai D, Jintapakorn W, Sukhum P, Kunjara-Na-Ayudhya R, et al. Predictors of in-hospital mortality in acute decompensated heart failure (Thai ADHERE). J Med Assoc Thai 2013; 96: 157-64.
4. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, 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). Eur J Heart Fail 2016; 18: 891-975.
5. Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N, Heinzel F, Lyon A, Manstein D, et al. Treatments targeting inotropy. Eur Heart J 2019; 40: 3626-44.
6. Overgaard C, Dzavik V. Inotropes and vasopressors. Circulation 2008; 118: 1047-56.
7. Pharmaceutical and Therapeutic Committee Siriraj Hospital. High alert drugs. 4th ed. Bangkok: Siriraj Hospital; 2017.
8. Bistola V, Chioncel O. Inotropes in acute heart failure. Continuing Cardiol Educ. 2017; 3: 107-16. doi: 10.1002/cce2.59.
9. Tacon C, 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; 38: 359-67.
10. Lowes D, Tsvetkova T, Eichhorn E, Gilbert E, Bristow M. Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. Int J Cardio 2001; 81: 141-49.
11. Cuffe M, Califf R, Adams K, Benza R, Bourge R, Colucci W, et al. Outcomes of a prospective trial of intravenous milrinone for exacerbations of chronic heart failure-OPTIME-CHF. JAMA 2002; 287: 1541-47.
12. Anttila S, Sundberg S, Lehtonen L. Clinical pharmacology of levosimendan. Clin Pharmacokin 2007; 46: 535-52.
13. Follath F, Cleland J, Just H, Papp J, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe lowoutput heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. Lancet 2002; 360: 196-202.
14. Mebazaa A, Nieminen M, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber F, Pocock S, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. JAMA 2007 297: 1883-91.
15. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie B, Teerlink J, Young J, et al. Effect of levosimendan on the

short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. JACC Heart Fail 2013; 1: 103-11.

16. Harjola VP, Giannakoulas G, von Lewinski D, Matskeplishvili S, Mebazaa A, Papp Z, et al. Use of levosimendan in acute heart failure. Eur Heart J Suppl. 2018; 20(Suppl I): I2-I10.
17. Bistola V, Arfaras-Melainis A, Polyzogopoulou E, Ikonomidis I, Parissis J. Inotropes in acute heart

failure: from guidelines to practical use: Therapeutic options and clinical practice. Card Fail Rev. 2019; 4: 133-9.

18. Tomasoni D, Adamo M, Anker MS, von Haehling S, Coats AJS, Metra M. Heart failure in the last year: progress and perspective. ESC Heart Fail 2020; 7: 3505–30.