



บริษัท เมอร์ค จำกัด

เสวนาบันทึกการประชุมทางวิชาการ เรื่อง

# How To Maximize Beta-Blocker (BB) Benefits In CHF

ผู้ดำเนินการบรรยาย

รศ. พญ.ศรียุญา ภูวนันท์

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ผู้บรรยาย

รศ. นพ.ธีรภัทร ยิ่งชนม์เจริญ

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี



เรียบเรียงโดย พญ.กมลวรรณ ชาตศรีศักดิ์

ภาวะหัวใจล้มเหลว (Congestive Heart Failure, CHF) คือ ภาวะที่หัวใจส่งเลือดออกจากหัวใจ (cardiac output) ลดลงตามสมการ cardiac output (CO) = stroke volume (SV) x heart rate (HR) ทำให้เมื่อ CO ลดลง SV ลดลง HR จะสูงขึ้น เป็นการตอบสนองชดเชย (compensatory response) โดยการกระตุ้นผ่าน baroreceptor กระตุ้นระบบประสาทในสมอง กระตุ้น sympathetic activity ส่งผลให้กระตุ้นการทำงานของ renin angiotensin aldosterone system การบีบตัวของหัวใจที่แย่ง เกิดการคั่งของเลือดในอวัยวะต่าง ๆ ทำให้ตัวบวม มีอาการเหนื่อยง่ายขึ้น

เมื่อหัวใจเต้นเร็วเป็นเวลานานจากการกระตุ้นของ sympathetic activity ทำให้หัวใจมีการเปลี่ยนแปลงในระยะยาว หัวใจจะโตขึ้น (cardiac remodeling) การให้ยาเพื่อควบคุมการทำงานของ sympathetic activity ให้ลดลง จึงมีส่วนช่วยลดการเปลี่ยนแปลงของหัวใจ เกิด reverse cardiac remodeling ได้

Beta receptors บนผิวเซลล์ cardiomyocyte เป็นโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับโปรตีน Kinase A (Protein

Kinase A, PKA) ที่กระตุ้นให้มีการปลดปล่อยแคลเซียมที่เป็นประจุบวก (calcium ion,  $Ca^{2+}$ ) ออกจาก sarcoplasmic reticulum มากขึ้น ช่วยเพิ่มการบีบตัวของหัวใจ (contraction) และอาจทำให้เกิดหัวใจเต้นเร็วผิดปกติได้ และยังเร่งกลไกการตายของเซลล์ cardiomyocyte อย่างเป็นระบบ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงขนาดและการทำงานของหัวใจ (cardiac remodeling) ตามมา ดังนั้นการให้ยาไปยับยั้งการทำงานของ Beta receptors ด้วยยากลุ่ม Beta-blocker (BB) จึงมีประโยชน์ในการลดการเกิดหัวใจเต้นเร็วผิดปกติ ลดการเกิด apoptosis ทำให้ลดการเปลี่ยนแปลงหัวใจในระยะยาว เกิด reverse cardiac remodeling ได้

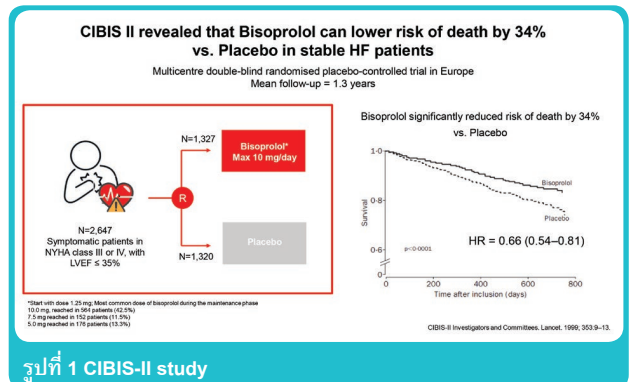
Beta-blocker (BB) เป็นยาในกลุ่มยาลดความดันโลหิตที่ออกฤทธิ์หลายกลไก ได้แก่ negative chronotropic, negative dromotropic, negative inotropic, anti-arrhythmic, anti-ischemic จึงเป็นยาที่ดีในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงและภาวะหัวใจล้มเหลว



จากงานวิจัยในค.ศ. 1966 พบว่าการให้ยาในกลุ่ม Beta-blocker (ยา Pronethalol) ทาง I.V. แบบ full dose ที่ 75 mg ทำให้คนไข้ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวมีอาการแยลง และเกิด asystole ขึ้น จึงทำให้เกิดข้อห้ามในการใช้ยาในกลุ่ม Beta-blocker ในคนไข้ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวนี้ อย่างไรก็ตาม มีงานวิจัยในปีค.ศ. 1984 ที่พบความสัมพันธ์ระหว่างการมีระดับ plasma norepinephrine ที่สูงกับโอกาสการรอดชีวิตที่ลดลงในคนไข้ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว จึงทำให้ยาในกลุ่ม Beta-blocker กลับมามีบทบาทในการรักษาคนไข้ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวอีกครั้ง แต่วิธีการให้ยาในกลุ่ม Beta-blocker ในคนไข้ อย่างปลอดภัย ควรเริ่มให้ในขนาดต่ำสุด และค่อย ๆ ปรับยาอย่างช้า ๆ

งานวิจัยเกี่ยวกับยาในกลุ่ม Beta - blocker ที่ใช้รักษาภาวะหัวใจล้มเหลว ได้แก่ MDC study, CIBIS-I, US-Carvedilol, CIBIS-II, MERIT-HF และ COPERNICUS เป็นต้น โดยงานวิจัยแรกที่ทำแบบ Randomized Controlled Trial (RCT) ที่แสดงถึงการลดอัตราการเสียชีวิต (mortality) ได้ด้วยยา คือ CIBIS-II ซึ่งทำการศึกษาคคนไข้ยุโรปในเวลา 1.3 ปี ที่มีอาการหัวใจล้มเหลวในระดับ NYHA functional class III - IV จำนวน 2,647 ราย ซึ่งมี

หัวใจบีบตัวฝั่งซ้าย (left ventricular ejection fraction, LVEF) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 35% พบว่า คนไข้ที่ได้ยา bisoprolol ขนาดสูงสุด 10 มิลลิกรัม ลดอัตราการเสียชีวิตได้ 34% (HR 0.66, CI 0.54-0.81, p<0.0001) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับคนไข้ที่ได้รับ placebo (รูปที่ 1)



ประสิทธิภาพของยาจะแปรผันตามขนาดของยา โดยยา bisoprolol 10 มิลลิกรัม ซึ่งเป็น target dose ของการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว มีประสิทธิภาพเหนือกว่าขนาดยาต่ำ ๆ ทั้งในแง่การลดอัตราการเสียชีวิตโดยรวม อัตราเสียชีวิตจากหลอดเลือดหัวใจ อัตราการเสียชีวิตเฉียบพลัน และอัตราการนอนโรงพยาบาล (รูปที่ 2) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของยาอื่น เช่น carvedilol และ metoprolol แต่เมื่อเทียบยาทั้ง 3 ตัว พบว่า bisoprolol

**Getting maximum CHF benefit when up-titrating to Target dose of bisoprolol**

**Lower Risk of All-cause Mortality, Cardiovascular Deaths, All-cause Hospitalizations and Cardiovascular Hospitalizations in the High And Moderate Doses of Bisoprolol Compared to Low Dose**

Risks of the outcome events in bisoprolol dose groups, after adjustment for baseline differences and patient treatment withdrawal during follow-up

Event	Low dose (1.25, 2.50 or 3.75 mg/day)	Moderate dose (5.0 or 7.50 mg/day)	High dose (10.0 mg/day) ★
All-cause mortality	1	0.49 (0.32-0.75) ↓51%	0.30 (0.19-0.46) ↓70%
All CV causes of death	1	0.44 (0.27-0.71) ↓56%	0.26 (0.16-0.43) ↓74%
Pump failure death	1	0.20 (0.07-0.59) ↓80%	0.16 (0.06-0.43) ↓84%
Sudden death	1	0.74 (0.35-1.55) ↓26%	0.45 (0.21-0.95) ↓55%
Other CV causes death	1	0.28 (0.09-0.84) ↓72%	0.17 (0.06-0.50) ↓83%
All-cause hospitalizations	1	0.62 (0.48-0.79) ↓38%	0.38 (0.30-0.48) ↓62%
All CV cause hospitalizations	1	0.63 (0.48-0.84) ↓37%	0.33 (0.25-0.44) ↓67%

**Increase in mortality risk in patients with bisoprolol withdrawal:** 1.79, [95% CI:1.14-2.82], p=0.01, 1.95, [95% CI=0.74-5.16], p=0.18 and 10.17 [95% CI:3.85-26.86], p<0.0001 in LD, MD and HD bisoprolol groups, respectively.

**"All efforts should be made to maintain bisoprolol therapy based on the individual patient's tolerability and decrease the dose, if necessary, in case of intolerance..."**

Adapted from Simon T, et al. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). European Heart Journal (2003) 24, 552-559



รูปที่ 2 CIBIS - II study



มีประสิทธิภาพสูงสุดในการเกิด reverse cardiac remodeling สามารถเพิ่ม LVEF ได้ถึง 12% (รูปที่ 3)

**Bisoprolol has a high potency to reverse the cardiac remodeling among BBs**

Intervention	Change in LVEF (95% CI)	Mean Weeks Follow up (range)
<b>Beta Blockers</b>		
- Bisoprolol <sup>81</sup>	12.0 (4.4 to 19.6)	52
- Carvedilol <sup>82-103</sup>	6.9 (5.8 to 8.0)	30 (13-52)
- Metoprolol <sup>104-107</sup>	4.5 (1.8 to 7.1)	26 (24-26)

Nijst et al. Prog Cardiovasc Dis. 2017;60:226-236.

**รูปที่ 3 Beta-blockers and cardiac remodeling reversal**

ยากกลุ่ม Beta-blocker ไม่ใช่ class effect กล่าวคือ ยามีความแตกต่างของการออกฤทธิ์ของยาแต่ละตัวผ่านกลไกต่างกัน และผลข้างเคียงต่างกัน บางชนิดออกฤทธิ์ยับยั้งทั้ง beta 1 และ beta 2 receptor ได้แก่ carvedilol, propranolol, timolol ซึ่งอาจจะทำให้เกิดผลข้างเคียงหลอดลมตีบ (bronchospasm) ที่ปอดได้ บางชนิดออกฤทธิ์ยับยั้งแบบจำเพาะ Beta 1 receptor (Beta 1 selective หรือ cardioselective) ได้แก่ bisoprolol, metoprolol succinate, nebivolol, atenolol, esmolol สามารถเลือกใช้ได้อย่างปลอดภัยในกลุ่มที่มี airway diseases เช่น asthma เป็นต้น บางชนิดออกฤทธิ์ยับยั้ง alpha receptor ร่วมกับ ได้แก่ carvedilol, labetalol ขยายหลอดเลือดได้ดี ซึ่งจะทำให้ความดันโลหิตลดลงได้มากกว่า บางชนิดมีฤทธิ์กระตุ้น intrinsic sympathetic activity (ISA) ได้แก่ pindolol, acebutolol ซึ่งมีผลเป็น partial agonist ออกฤทธิ์ได้ทั้งยับยั้งและกระตุ้น Beta receptor บางชนิดจับกับไขมันได้น้อย (mild lipophilic effect) นั้นหมายถึง สามารถผ่านทาง blood brain barrier ได้น้อย จึงเกิด neuropsychiatric side effect น้อย ได้แก่ bisoprolol, timolol

ยาในกลุ่มนี้ มีรูปแบบการขจัดยาออกจากร่างกายต่างกัน โดยยา bisoprolol มี balance metabolism คือ ขจัดยาผ่านไต 50% และตับ 50% สามารถใช้ยานี้ได้ทั้งคนไข้โรคตับและไต ส่วนยา atenolol และ sotalol ถูกขจัดผ่านไต 100% ไม่ควรใช้ในคนไข้โรคไต อาจเสี่ยงต่อ

ภาวะแทรกซ้อนรุนแรงได้ ส่วนยาที่ถูกขจัดผ่านตับ 100% ได้แก่ carvedilol, metoprolol, propranolol

การให้การรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวแบบ guideline-directed medical therapy (GDMT) โดยเริ่มยาทั้ง 4 กลุ่ม (RAAS inhibitors, Beta-blocker, mineralocorticoid inhibitor (MRA) และ sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i)) ตั้งแต่ก่อน discharge จากโรงพยาบาล และ up titrate ยาไปถึง target dose จะช่วยลดความเสี่ยงการเกิด sudden cardiac death เหลือเพียง 2 – 7% ในช่วงระยะเวลาภายใน 1 ปี ซึ่งมีความเสี่ยงน้อยกว่าการค่อยๆ เริ่มให้ยาทีละกลุ่มอย่างช้า ๆ ซึ่งอาจทำให้เสี่ยงเกิด sudden cardiac death ได้มากถึง 17%

สาเหตุของการเสียชีวิตของคนไข้ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว มี 2 สาเหตุหลัก คือ pump failure และ sudden cardiac death (SCD) โดยกลุ่มคนไข้ที่มี NYHC functional class IV มักเสียชีวิตด้วย pump failure 56% ส่วนกลุ่มคนไข้ที่มี NYHC functional class II-III มักเสียชีวิตด้วย SCD ที่ 64% และ 59% ตามลำดับ ซึ่งการเกิด SCD มักพบในคนไข้ที่มีอาการดีขึ้น และเข้ารับการรักษาที่ OPD เพราะฉะนั้นการ up titrate dose ให้ถึง target dose จึงมีความสำคัญที่จะช่วยลดความเสี่ยงการเกิด SCD ได้

ยาหลักในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวมี 4 กลุ่ม หรือ “Fantastic 4” ได้แก่ ARNI, BB (Beta-blocker), MRA, SGLT2i ในปัจจุบันลำดับการให้ยาที่เลือกใช้ก่อน (rapid sequencing or initial combination) ในขั้นตอนแรก คือ BB, SGLT2i ในขั้นตอนที่ 2 ให้ยากกลุ่มที่ 3 คือ ARNI ขั้นตอนที่ 4 คือ ยากลุ่ม MRA โดยปรับยาทุก 1 - 2 สัปดาห์ ให้ได้ยาขนาดสูงสุดที่คนไข้จะรับได้

ยากกลุ่ม Beta-blocker เป็นยารักษาภาวะหัวใจล้มเหลวคำแนะนำระดับ class 1 level A ในทุก guideline สำหรับการรักษา HFrEF หากเริ่มรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวด้วยยา Beta-blocker ตัวเดียว สามารถลดอัตราเสียชีวิต 25% หากให้ร่วม ARNI จะลดได้เพิ่มเป็น 32% หากรักษาด้วยยา BB+ARNI+MRA จะลดอัตรา



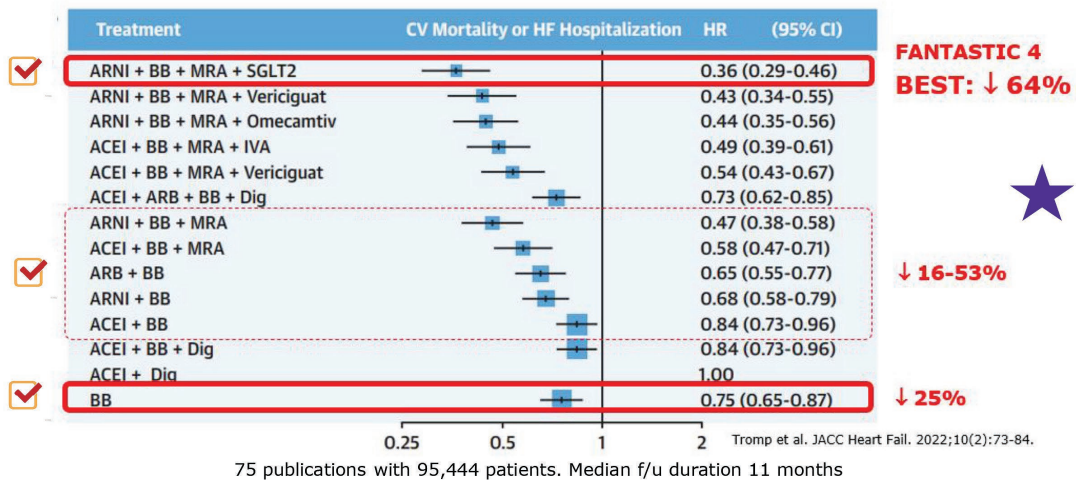
เสียชีวิตได้เพิ่มเป็น 53% หากรักษาด้วยยา BB+ARNI+MRA+SGLT2i จะลดอัตราเสียชีวิตได้เพิ่มเป็น 64% (รูปที่ 4)

การเริ่มให้ยากลุ่ม Beta-blocker เพื่อรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว แนะนำให้คำนึงถึงหลายมิติ คือคนไข้ควรเข้าสู่ภาวะสมดุลน้ำ (euvolemia) ไม่มีน้ำท่วมปอดก่อนให้ยา หากยังมี ให้พิจารณาให้ยาขับปัสสาวะก่อน หาก euvolemia แล้วให้เริ่ม Beta-blocker ขนาดน้อย ปรับแบบไม่เร็วเกินไป (“Start Low Go Slow”) หากให้ยาแล้วหัวใจเต้นช้ากว่า 50 ครั้งต่อนาที และมีอาการแยลง ให้ลดขนาด Beta-blocker ลงครึ่งหนึ่ง หากความดันต่ำ และมี symptoms ให้พิจารณางดยา nitrate หรือ CCB ซึ่งยาเหล่านี้มีผลทำให้ความดันลดลง หากมีปัญหาหดรอดลมตีบ พิจารณาให้ยากลุ่ม selective beta 1 blocker เช่น bisoprolol,

metoprolol และ nebivolol หากมีปัญหาซึมเศร้า พิจารณาให้ยาที่มี less lipophilic Beta-blocker เช่น bisoprolol

โดยสรุปยากลุ่ม Beta-blocker สามารถลดการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ sympathetic activity และนำมาใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว เพราะหนึ่งในกลไกที่ทำให้โรคหัวใจแยลง คือการกระตุ้นของการทำงานของ sympathetic activity ซึ่งยา Beta-blocker จะช่วยลดการทำงานของหัวใจ ลดอาการเหนื่อยจากภาวะหัวใจล้มเหลว และช่วยทำให้เกิด reverse cardiac remodeling ในระยะยาวได้ และมีข้อมูลงานวิจัยยืนยันว่าช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในคนไข้โรคหัวใจ โดยให้เริ่มยาด้วยขนาดน้อย ค่อย ๆ ปรับทุก 1 - 2 สัปดาห์ไปจนถึง target dose และเลือกใช้ชนิดยาให้เหมาะสมกับคนไข้ เพื่อลดผลข้างเคียง และประโยชน์สูงสุดในการรักษา

### BB as a backbone of FANTASTIC 4 for HFReF with proven benefits



BB was proven to ↓ Mortality or HF hospitalization 25% (mono BB) - 64% (fantastic4)

รูปที่ 4 Fantastic 4 proven benefits to HFReF

#### เอกสารอ้างอิง

- J.Peter P.Stock., et al.Am J Cardiol 1966;18:444 - 449
- Jay N Cohn., et al.N Engl J Med 1984;311:819 - 823
- Rew ESP Cardiol. 2019;72(10):853 - 862
- CIBIS-II Investigators and Committees. Lancet.1999; 353:9 - 23
- Simon T., et al. European Heart Journal (2003) 24, 552 - 559.
- Nijst et al. Prog Cardiovascular Disease. 2017;60:226 - 236.
- J Am Coll Cardiol. 2017;69:20,2542.
- British Journal of Pharmacology (2001) 133:1330 - 1338.
- DeFelippis et all. Circ Heart Fail. 2017;10:e004478.
- MERIT-HF Study Group. LANCET 1999; 353:2001 - 2007.
- Straw S, et al. Open Heart. 2021, 8:e001585.
- Mc Murray JJV, et al. Circulation. 2021, 143:875 - 877.
- Packer and McMurray. Eur J Heart Fail. 2021;23:882 - 894.
- Greene et al. JACC. 2019;73(19):2365-2383.
- Tromp et al. JACC Heart Fail. 2022;10(2):73 - 84.
- 2021 ESC Guidelines for management of acute and chronic heart failure.