

Beta-Blockers

Beta-Blockers เป็นกลุ่มของยาที่มีการออกฤทธิ์ไปจับกับ Beta Receptor ซึ่งแบ่งเป็น 2 ประเภทได้แก่

1. Beta-1 จะมีมากในบริเวณกล้ามเนื้อหัวใจ โดยถ้าถูกกระตุ้นจะส่งผลทำให้เพิ่ม heart rate และเพิ่มแรงบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (Force) จึงมีผลเพิ่ม cardiac output และเพิ่ม blood pressure ด้วย
2. Beta-2 จะพบกระจายตามอวัยวะต่างๆ ส่วนมากจะทำหน้าที่ควบคุม smooth muscle relaxation เมื่อถูกกระตุ้น

ดังนั้น ยาที่ทำหน้าที่จับกับ Beta-Receptor ทั้ง 2 ชนิดโดยไม่ให้ถูกกระตุ้น จะทำให้มีผลลด heart rate, force ซึ่งทำให้ลด cardiac output และ oxygen demand ลง และส่งผลให้ลด blood pressure ตามไปด้วย อย่างไรก็ตามถ้ายาไปจับกับ Beta-2 ด้วยอาจทำให้ Beta-2 ที่อยู่บริเวณหลอดลมถูกยับยั้ง ทำให้หลอดลมหดตัวลง จึงอาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยที่เป็น Asthma หรือ COPD จึงต้องพิจารณาเลือกใช้ยา Beta-blockers ตามความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละคนเพื่อหลีกเลี่ยงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้

ในปัจจุบัน อ้างอิงจากแนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติทั่วไป พ.ศ. 2562 (CPG Hypertension Thai 2019) โดยสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย ทาง guideline ได้แก้ไขแนวทางการใช้ยาลดความดันโลหิตจากในฉบับปี 2558 ซึ่งในตอนนั้นแนะนำว่า ผู้ป่วยความดันโลหิตสูง ควรเริ่มใช้ยา first-line จากกลุ่มใดกลุ่มหนึ่งใน 4 กลุ่มดังต่อไปนี้

1. Thiazide-type diuretics
2. Calcium Channel Blockers (CCBs)
3. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs)
4. Angiotensin Receptor Blockers (ARBs)

ซึ่งแนวทางในปี 2562 ได้เพิ่มยาในกลุ่มที่ 5. คือกลุ่ม Beta-Blockers (BBs) ขึ้นมาเป็นยา first-line พร้อมให้เหตุผลว่า การเลือกใช้ยาใดชนิดหนึ่งจาก 5 กลุ่มข้างต้น จะให้ประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิต และลดอัตราการเกิดโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดได้ใกล้เคียงกัน แม้จะมีความแตกต่างกันบ้าง เช่น ยาในกลุ่ม Beta-Blockers อาจป้องกันโรคหลอดเลือดสมองได้น้อยกว่ายาในกลุ่มอื่นๆ และ CCBs อาจ ป้องกันภาวะหัวใจล้มเหลวได้ไม่ดีเท่ายาในกลุ่มอื่น เป็นต้น แต่ผลในการป้องกันโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดโดยรวมถือว่าไม่แตกต่างกัน ดังนั้นหากจะเลือกยาเริ่มต้นในการรักษาความดันโลหิตสูง เพียงชนิดเดียวก็สามารถเลือกจากยาในกลุ่มใดก็ได้ ตามความเหมาะสม

เมื่อพิจารณาเพิ่มเติมตาม 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension (ESC Guideline) พบว่าก็แนะนำให้เริ่มใช้ยา 1 ใน 5 กลุ่มเหมือนกับแนวเวชปฏิบัติของประเทศไทยปี 2562 ด้วยเช่นกัน แต่เมื่อเน้นไปที่กลุ่มยา Beta Blockers แล้วพบข้อมูลสนับสนุนเพิ่มเติมว่า ยาในกลุ่ม Beta-blockers นั้น มีงานวิจัยที่เป็น Randomized Controlled Trial (RCT) และ Meta-Analysis ที่เปรียบเทียบการใช้ยาในกลุ่ม Beta-blockers กับ placebo พบว่า Beta-blockers สามารถลด

ความเสี่ยงของการเกิด stroke, heart failure และ major CV event ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงอย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อเปรียบเทียบกับยา Beta-blockers กับยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่นๆ พบว่าสามารถป้องกัน major CV events ได้พอ ๆ กัน แต่ beta-blocker จะดีกว่ายาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น ๆ ในเรื่องการป้องกันการเป็น stroke อีกทั้ง beta-blocker ยังมีฤทธิ์น้อยกว่ายาในกลุ่ม Renin-Angiotensin System Blockers (ACEIs + ARBs) ในการป้องกันการเกิด left ventricular hypertrophy, carotid intima-media thickness, aortic stiffness และ small artery remodeling และเมื่อผู้ป่วยใช้ยาในกลุ่ม beta-blocker ร่วมกับยาขับปัสสาวะ จะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นที่ก่อให้เกิด new onset diabetes ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคเบาหวานได้ง่ายอยู่แล้ว ยาในกลุ่ม beta-blocker มักมีบทบาทสำคัญเมื่อใช้ลดความดันโลหิตร่วมกับรักษาอาการ symptomatic angina หรือเพื่อคุม heart rate control ในผู้ป่วย arrhythmia หรือใช้เพื่อลดอัตราการตายในกลุ่มผู้ป่วย post-myocardial infarction และในกลุ่มผู้ป่วย Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF) หรือเพื่อใช้ลดความดันโลหิตแทนยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs ในผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์หรือวางแผนตั้งครรภ์ที่ยังมีอายุน้อย

แต่อย่างไรก็ตาม ได้มีการพัฒนายาในกลุ่ม beta-blockers มาเรื่อยๆ ได้ยา beta-blockers ที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด (vasodilation) ได้แก่ Nebivolol และ Carvedilol ซึ่งในหลาย ๆ การศึกษาพบว่าการใช้ยา Nebivolol แสดงให้เห็นถึงฤทธิ์ในการลด central blood pressure, aortic stiffness และ endothelial dysfunction ได้ดีกว่ายาตัวอื่นในกลุ่มเดียวกัน และยังไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ในเรื่องความเสี่ยงต่อการเกิด new onset diabetes อีกด้วย จึงจัดเป็นยาทางเลือกที่มีคุณสมบัติด้านความปลอดภัยดีกว่ายาตัวอื่นในกลุ่มเดียวกัน

การให้ยาในกลุ่ม beta-blockers ยังมีข้อจำกัดอีกอย่างหนึ่งคือ เมื่อผู้ป่วยได้รับการ admission เข้าโรงพยาบาล ในช่วงแรกนั้น ถ้าผู้ป่วยมี haemodynamic instability อยู่ ห้ามให้ยาในกลุ่มนี้ เนื่องจากจะทำให้อาการต่างๆ ทั้งจาก myocardial infarction หรือ heart failure แย่ลง ควรรอให้ผู้ป่วยมี haemodynamic stability ก่อน จึงพิจารณาเริ่มให้ยา beta-blocker ภายใน 24 ชั่วโมง ถ้าไม่มีข้อห้ามใช้ **ซึ่งข้อห้ามใช้ของ beta-blockers ได้แก่ ผู้ป่วย Asthma, Any high grade SA-AV block, HR <60 BPM**

นอกจากนี้ใน ESC guideline ยังได้แนะนำยา beta-blockers เฉพาะตัวที่มีประโยชน์และสามารถลด mortality และ morbidity ได้ในกลุ่มผู้ป่วย symptomatic HFrEF โดยให้ยาร่วมกับกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs หลังจากผู้ป่วยมี haemodynamic stability ที่ดีแล้ว เริ่มให้จากขนาดยาต่ำสุดและปรับยาไปจนถึง maximum tolerate dose ของผู้ป่วยแต่ละราย โดยยาที่ guideline แนะนำมีอยู่ 4 ชนิดซึ่งสามารถให้ยาตัวใดก็ได้ถ้าไม่มีข้อห้ามใช้ ได้แก่

1. Carvedilol - เป็นยาในกลุ่ม non-selective beta-blockers ทำหน้าที่ปิดกั้นทั้ง Beta-1 และ Beta-2 receptor จึงควรระมัดระวังการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มี Asthma หรือ COPD ร่วมด้วย นอกจากนี้ ยังสามารถปิดกั้น Alpha-1 Receptor ได้ด้วยจึงสามารถทำหน้าที่ขยายหลอดเลือดในบริเวณหลอดเลือดส่วนปลายได้ ยานี้ถูกวิจัยไว้ในการศึกษาใหญ่ถึง 2 การศึกษาได้แก่ COPERNICUS และ US Carvedilol

2. Metoprolol - เป็นยาในกลุ่ม Selective Beta-1 Blockers จึงมีผลโดยตรงเกี่ยวกับหัวใจมากกว่า และมีข้อมูลอยู่ในการศึกษา MERIT-HF แต่อย่างไรก็ตาม ข้อมูลของ Metoprolol ในการศึกษาของต่างประเทศ พบว่าเป็นการใช้ Metoprolol ในรูปเกลือ Succinate ทั้งสิ้น แต่ในประเทศไทยมักใช้ Metoprolol ในรูปเกลือของ Tartrate เป็นส่วนใหญ่

3. Bisoprolol – เป็นยาในกลุ่ม Selective Beta-1 Blockers เช่นเดียวกับ Metoprolol มีข้อมูลการศึกษาในงานวิจัย CIBIS-II

4. Nebivolol – เป็นยาในกลุ่ม Selective Beta-1 Blockers เช่นกัน แต่มีคุณสมบัติสามารถกระตุ้นให้เกิด Nitric Oxides เพิ่มขึ้น จึงทำให้มีผลขยายหลอดเลือดรวมถึงช่วยลด central blood pressure ได้ดีกว่าตัวอื่นๆ จัดเป็น vasodilating beta-blockers อีกตัวหนึ่งที่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วย HFrEF ทั้งนี้ Nebivolol ได้ถูกแนะนำให้เป็นยาหลักตัวที่ 4 ใน ESC Guideline เนื่องจากในการศึกษา SENIORS ได้แสดงผลถึงการช่วยลดอัตราการตายในกลุ่มผู้ป่วย HFrEF ได้โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุที่มีอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไปตาม inclusion criteria ของการศึกษานี้

สำหรับ beta-blocker ตัวอื่นๆนอกเหนือจาก 4 ตัวนี้ก็ได้มีการศึกษาเช่นกัน ยกตัวอย่างเช่นยา Bucinlol แต่พบว่าเมื่อจบการศึกษาแล้ว ยานี้ไม่ได้ทำให้ลดอัตราการตายในกลุ่ม HFrEF แต่อย่างใด จึงเป็นข้อสมมติฐานว่า ไม่ใช่ยาทุกตัวในกลุ่ม beta-blocker จะสามารถลดอัตราการตายจาก HFrEF ได้ทุกตัว

ในส่วนของยา Atenolol ซึ่งก็เป็นยาในกลุ่ม selective beta-1 blockers นั้นก็มีข้อมูลงานวิจัยเช่นกัน โดยเปรียบเทียบ Atenolol กับ placebo ในผู้ป่วยที่มี LVEF \leq 25% ในกลุ่มทดลอง 100 คน พบว่า งานวิจัยต้องหยุดก่อนกำหนดเนื่องจากเมื่อใช้ยา Atenolol ประมาณครึ่งหนึ่งมีอาการดีขึ้นจากอาการ Heart Failure ที่แย่งในก่อนหน้านี้ และสามารถลดการนอนโรงพยาบาลเนื่องจากโรคหัวใจได้ถึง 71% และสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิต แต่อย่างไรก็ตามอัตราการรอดชีวิตที่เพิ่มขึ้นมานั้น ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

สอดคล้องกับข้อมูลของการศึกษาในยา Propranolol ซึ่งมีแต่การศึกษาเล็กๆ โดยมีกลุ่มทดลอง 158 คน โดยมีจุดประสงค์เพื่อประเมินอัตราการตายในกลุ่มผู้ป่วย heart failure พบว่าช่วยลดอัตราการตายจาก mild heart failure และ ischemic heart disease เท่านั้น ไม่ได้มีผลถึง heart failure with reduced ejection fraction

References :

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, De Simone G, Dominiczak A, Kahan T. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European heart journal. 2018 Sep 1;39(33):3021-104.

2. Atherton JJ, Bauersachs J, Carerj S, Ceconi C, Coca A, Erol Ç, Ezekowitz J, Fernández-Golfín C, Guazzi M. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2016;18:891-975.

3. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio AL, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2018 Jan 7;39(2):119-77.
4. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevationThe Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST- segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020 Aug 29.
5. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. 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;334:1349-1355.
6. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-1658.
7. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007.
8. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
9. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1659-1667.
10. Hart SM. Influence of beta-blockers on mortality in chronic heart failure. *Ann Pharmacother* 2000;34:1440-1451.
11. Metra M, Giubbini Raffaele, Nodari E, Boldi E, Modena MG, Dei Cas L. Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: A prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation* 2000;102:546-551.

12. Poole-Wilson PA, Cleland JG, Di Lenarda A, et al. Rationale and design of the carvedilol or metoprolol European trial in patients with chronic heart failure: COMET. *Eur J Heart Fail* 2002;4:321-329.
13. Aronow WS, Ahn C, Kronzon AI. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction $\geq 40\%$ treated with diuretics plus angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol* 1997;80:207-209.
10. Sturm B, Pacher R, Strametz-Juranek J, et al. Effect of beta 1 blockade with atenolol on progression of heart failure in patients pretreated with high-dose enalapril. *Eur J Heart Fail* 2000;2:407-412.
11. Gupta S, Wright HM. Nebivolol: A highly selective β_1 -adrenergic receptor blocker that causes vasodilation by increasing nitric oxide. *Cardiovascular therapeutics*. 2008 Sep;26(3):189-202.
12. Khashayar Farzam; Arif Jan. Beta Blockers. [URL]. 2020 [cited 10-09-2020] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532906/>
13. สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย (Thai Hypertension Society). แนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติทั่วไป พ.ศ. 2562 (2019 Thai Guidelines on The Treatment of Hypertension). พิมพ์ครั้งที่ 1. จังหวัดเชียงใหม่: ทริค อินค์; 2562
14. สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย (Thai Hypertension Society). แนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติทั่วไป พ.ศ. 2555 ปรับปรุง พ.ศ. 2558 (2012 Thai Guidelines on The Treatment of Hypertension 2015 Edition) [PDF file]. 2558 [เข้าถึงเมื่อ: 10 กันยายน พ.ศ. 2563].
เข้าถึงจาก: <http://www.thaihypertension.org/files/GL%20HT%202015.pdf>