

การใช้ยากลุ่มที่มีฤทธิ์ปิดกั้นการทำงานของตัวรับเบต้าแบบไม่จำเพาะ ในผู้ป่วยภาวะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา

Use of Nonselective Beta Blockers in Patients with Refractory Ascites



การศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-002-08-2565

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 1 สิงหาคม 2565

วันที่หมดอายุ: 31 กรกฎาคม 2566

วารุณี มิ่งพันธุ์ ภ.บ.

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: waruneem25@gmail.com

Warunee Mingpun, Pharm.D.

Faculty of Pharmacy, Chiangmai University

Corresponding author email: waruneem25@gmail.com

พิชญา ดิลกพัฒน์มงคล

ภ.บ., ว.ภ. (เภสัชบำบัด), B.C.P.S., B.C.C.C.P.

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

e-mail: pitchaya.dil@mahidol.ac.th

Pitchaya Dilokpattanamongkol,

B.Sc., B.C.P., B.C.P.S., B.C.C.C.P.

Faculty of Pharmacy, Mahidol University

email: pitchaya.dil@mahidol.ac.th

เจนนิษฐ์ มินวัฒนา ภ.บ., B.C.P.S., B.C.O.P.

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

e-mail: jennis.me@mahidol.ac.th

Jennis Meanwatthana,

B.Pharm., Pharm.D., B.C.P.S., B.C.O.P.

Faculty of Pharmacy, Mahidol University

email: jennis.me@mahidol.ac.th

บทคัดย่อ

เมื่อผู้ป่วยโรคตับแข็งเกิดภาวะเส้นเลือดโป่งพองในหลอดอาหารจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกจากภาวะหลอดเลือดในหลอดอาหารหรือบริเวณทางเดินอาหารแตกได้ รวมทั้งมีผลเพิ่มอัตราการเสียชีวิตได้ ดังนั้น จึงมีการให้ยาที่มีฤทธิ์ปิดกั้นการทำงานของตัวรับเบต้าแบบไม่จำเพาะ เพื่อลดความดันในหลอดเลือดดำที่ตับ และป้องกันการเกิดเลือดออกจากภาวะหลอดเลือดในหลอดอาหารหรือบริเวณทางเดินอาหารแตกได้ การใช้ยากลุ่มที่มีฤทธิ์ปิดกั้นการทำงานของตัวรับเบต้าแบบไม่จำเพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนของโรคตับที่เกิดได้พร้อมกัน ส่งผลให้ความดันโลหิตลดลง ระดับโซเดียมในเลือดต่ำ เกิดไตวายจากโรคตับแข็ง หรืออาการท้อง

Abstract

When patients with cirrhosis developed esophageal varices, risk of esophageal or gastrointestinal variceal hemorrhage was increasing and result in higher mortality. Non-selective beta-blockers (NSBBs) are the medications of choice to reduce portal blood pressure and prevent esophageal or gastrointestinal variceal hemorrhage. However, the use of NSBBs in cirrhotic patients with refractory ascites, which is a common complication, may lead to hypotension, hyponatremia, hepatorenal syndrome, or worsening ascitic manifestation. Therefore, it is crucial to properly select NSBBs in refractory

รับบทความ: 31 สิงหาคม 2564

แก้ไข: 1 พฤษภาคม 2565

ตอบรับ: 16 มิถุนายน 2565

มานที่แย่ง ดังนั้น การเลือกใช้ยากลุ่มที่มีฤทธิ์ปิดกั้นการทำงานของตัวรับเบต้าแบบไม่จำเพาะเพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกจากภาวะหลอดเลือดในหลอดเลือดอาหารหรือบริเวณทางเดินอาหารแตกได้จึงมีความจำเป็นที่ต้องทราบประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยที่พบภาวะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาร่วมด้วย

ascites to prevent esophageal or gastrointestinal variceal hemorrhage with consideration in terms of efficacy and safety for patients.

คำสำคัญ: ภาวะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา; โรคตับแข็ง; propranolol; carvedilol; nadolol

Keyword: refractory ascites; cirrhosis; propranolol; carvedilol; nadolol

การอ้างอิงบทความ:

วารุณี มิ่งพันธุ์, พิชญ์ ดิลกพัฒน์มงคล, เจนนิษฐ์ มินวัฒนา. การใช้ยากลุ่มที่มีฤทธิ์ปิดกั้นการทำงานของตัวรับเบต้าแบบไม่จำเพาะในผู้ป่วยภาวะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(2):155-68.

Citation:

Mingpun W, Dilokpattanamongkol P, Meanwatthana J. Use of nonselective beta blockers in patients with refractory ascites Thai J Hosp Pharm. 2022;32(2):155-68.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. เข้าใจพยาธิสภาพของภาวะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา
2. เข้าใจหลักการเลือกใช้ยากลุ่ม nonselective beta-blockers (NSBBs) และทราบกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่มีผลต่อภาวะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา
3. ทราบถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยากลุ่ม NSBBs ในผู้ป่วยภาวะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา
4. พิจารณาหยุดยาหรือลดขนาดยาในกลุ่ม NSBBs ในผู้ป่วยภาวะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาได้

บทนำ

ภาวะท้องมาน (ascites) เกิดจากการสะสมของน้ำบริเวณช่องว่างในช่องท้อง เป็นภาวะแทรกซ้อนหลักในโรคตับแข็ง (cirrhosis) ที่บ่งบอกถึงอาการของโรคตับแข็งที่แย่ง ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยโรคตับแข็งมีโอกาสเกิดการพัฒนากลายเป็นภาวะท้องมานได้ภายใน 10 ปี^{1,2} จึงจำเป็นต้องรักษาโดยการจำกัดโซเดียมให้น้อยกว่า 2 กรัมต่อวัน และการให้ยาขับปัสสาวะ^{1,3} เพื่อลดอัตราการเสียชีวิต และป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคท้องมานในอนาคตคือการติดเชื้อแบคทีเรียของน้ำในช่องท้อง (spontaneous bacterial peritonitis) และภาวะ

ไตวายจากโรคตับแข็ง (hepatorenal syndrome)¹⁻⁴ นอกจากนี้ หากผู้ป่วยมีการพัฒนาของโรคแย่งจนถึงระยะ refractory ascites คือ ภาวะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลักหรือเกิดภาวะน้ำเกินอย่างรวดเร็วหลังจากทำการเจาะท้องเพื่อระบายน้ำ (abdominal paracentesis)¹ จะทำให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยลดลงเหลือเพียงร้อยละ 50 ที่ 6 เดือนหลังจากตรวจพบภาวะ refractory ascites⁵

ทั้งนี้ หากผู้ป่วยโรคตับแข็งเกิดภาวะ refractory ascites และภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจากเส้นเลือดขอดแตก (variceal bleeding) เนื่องจากความ

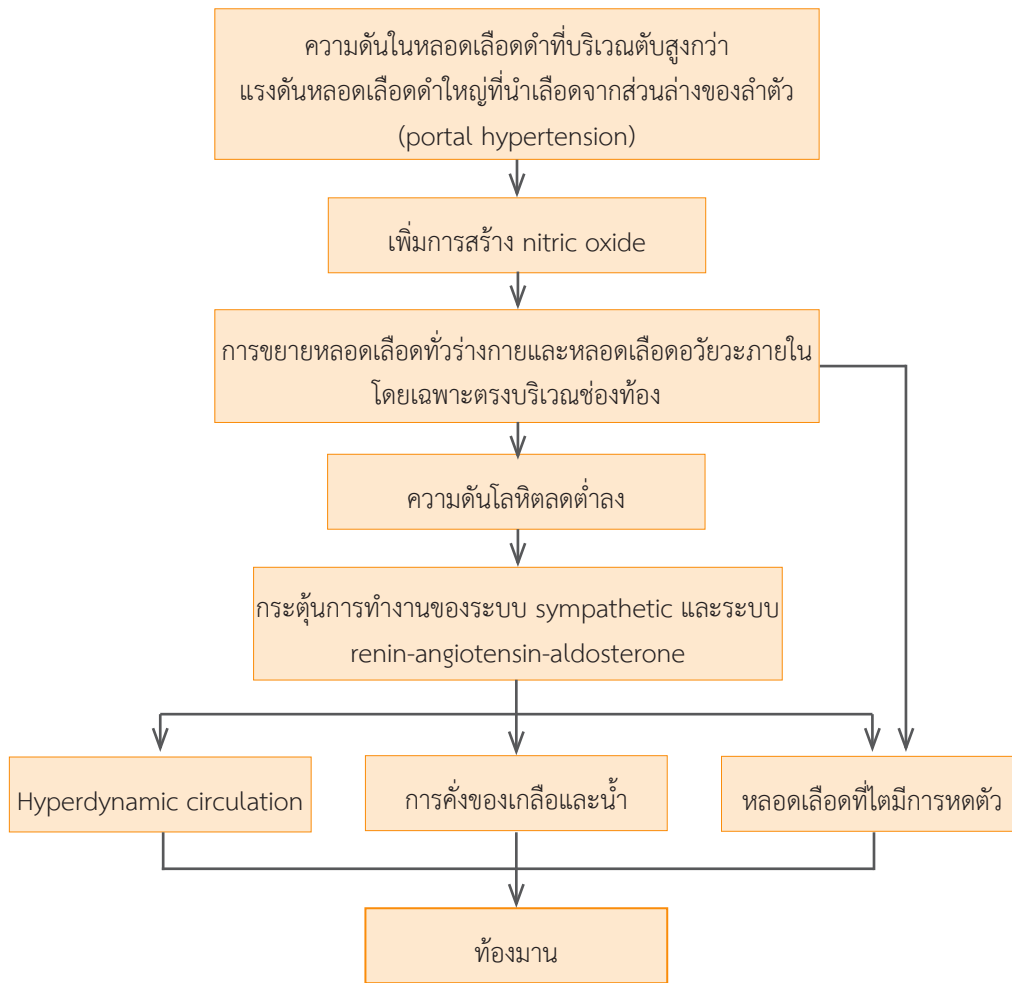
ดันสูงในหลอดเลือดดำที่บริเวณตับ (portal hypertension) พร้อมกัน ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะต้องได้รับการป้องกันการเกิด variceal bleeding ด้วยยาที่มีฤทธิ์ปิดกั้นการทำงานของตัวรับเบต้าแบบไม่จำเพาะ (non-selective beta blockers, NSBBs) อย่างไรก็ตามพบว่า การได้รับ propranolol ในภาวะ refractory ascites อาจมีผลลดอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เนื่องจากยามีผลลดอัตราการเต้นของหัวใจ ส่งผลให้ความดันโลหิตลดลง จึงมีผลกระทบต่อระบบ sympathetic และระบบ renin-angiotensin-aldosterone ทำให้เกิดการคั่งของน้ำและโซเดียม จึงเป็นเหตุทำให้ภาวะ refractory ascites แย่ลง^{1,6} ดังนั้น แนวทางเวชปฏิบัติในปัจจุบันจึงแนะนำการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory ascites ว่าให้พิจารณาการหยุดยาหรือไม่เริ่มการรักษาด้วยยาในกลุ่ม NSBBs ในผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory ascites จากประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งบทความนี้จะกล่าวถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาในกลุ่ม NSBBs ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

พยาธิสรีรวิทยาและนิยามของภาวะ refractory ascites

โรคตับแข็งเกิดจากเนื้อเยื่อตับถูกทำลายจากการอักเสบและสร้าง collagen ที่ผิดปกติ ก่อให้เกิดเนื้อเยื่อ fibrous มาแทนที่เซลล์ตับ ส่งผลให้เกิดแรงต้านต่อการไหลของเลือดบริเวณหลอดเลือดดำที่ไหลเข้าสู่ตับ (portal vein) ที่สูงมากกว่าแรงดันหลอดเลือดดำใหญ่ที่นำเลือดจากส่วนล่างของลำตัว (inferior vena cava) เรียกภาวะนี้ว่า portal hypertension ขณะเดียวกันเนื้อเยื่อตับยังลดการสร้างสาร nitric oxide ซึ่งมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดที่ตับ และเพิ่มการสร้างสารที่มีฤทธิ์หดหลอดเลือดคือ prostaglandins, endothelins และ angiotensin ทำให้เกิดการหดหลอดเลือดภายในตับ จึงยิ่งส่งเสริมให้เกิดภาวะ portal hypertension ซึ่งต่อมา ร่างกายจะเกิดการปรับตัวให้อวัยวะและเนื้อเยื่อที่อยู่ข้างเคียงกับตับผลิต nitric oxide เพื่อพยายามลดภาวะ portal hypertension ส่งผลให้เกิดการขยายหลอดเลือดทั่ว

ร่างกายและหลอดเลือดอวัยวะภายใน โดยเฉพาะตรงบริเวณช่องท้อง การขยายหลอดเลือดทั่วร่างกายส่งผลให้ความดันโลหิตลดลง จึงมีผลไปกระตุ้นการทำงานของระบบ sympathetic และระบบ renin-angiotensin-aldosterone ก่อให้เกิดการคั่งของเกลือและน้ำ และเกิดการหดตัวของหลอดเลือดทั่วร่างกาย รวมถึงที่ไต สมอง ผิวหนัง และกล้ามเนื้อ แต่สำหรับหลอดเลือดแดงในช่องท้องนั้นยังคงเกิดการขยายตัว เนื่องจากผลของ nitric oxide ที่มากเกินไป เลือดจึงไหลไปที่ตับและอวัยวะในช่องท้องอย่างรวดเร็ว แรงดันของเลือดจึงเพิ่มขึ้น ประกอบกับเซลล์ตับที่ถูกทำลายในผู้ป่วยโรคตับแข็ง จึงทำให้การสร้างอัลบูมินลดลง มีผลลดแรงดันน้ำไว้ในหลอดเลือด (oncotic pressure) ส่งผลให้เกิดการรั่วของพลาสมาออกมาในช่องท้อง พร้อมกับการรั่วของน้ำเหลืองจากการขยายตัวหลอดเลือดแดงในช่องท้อง จึงทำให้เกิดภาวะท้องมานขึ้น¹⁻⁴ ดังรูปที่ 1

ในช่วงระยะเริ่มต้นของภาวะท้องมาน การรักษายังสามารถทำได้ด้วยการจำกัดปริมาณโซเดียมให้น้อยกว่า 2 กรัมต่อวัน และการให้ spironolactone ซึ่งอาจพิจารณาให้ร่วมกับ furosemide หรือไม่ก็ได้ โดยมีเป้าหมายการรักษา คือ เพื่อให้น้ำหนักตัวลดลงวันละ 0.5 กิโลกรัม^{1,2} แต่ถ้าภาวะท้องมานของผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลักข้างต้นจะเรียกว่าเกิดภาวะ refractory ascites ซึ่งบ่งบอกถึงการดำเนินไปของโรคตับแข็งที่แย่ลง โดยระยะสุดท้ายของโรคตับแข็งจะเกิดการทำลายของเซลล์ตับมากขึ้น จึงเกิด portal hypertension และกระตุ้นระบบ sympathetic และระบบ renin-angiotensin-aldosterone ในระดับสูงสุด แม้ทำการรักษาด้วยการจำกัดโซเดียมให้น้อยกว่า 2 กรัมต่อวัน และการได้รับยาขนาดสูงของ spironolactone/furosemide แล้ว แต่ยังไม่สามารถรักษาระดับความดันเฉลี่ยภายในหลอดเลือดแดงไว้ได้ และมีการหดตัวของหลอดเลือดที่ไต จึงลดการกรองผ่านหน่วยไต ทำให้เกิดการคั่งของน้ำและเกลือเพิ่มขึ้น จึงทำให้ไม่ตอบสนองต่อการรักษานั่นเอง⁷ นอกจากนี้ ยังอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นด้วย ได้แก่ refractory ascites, ระดับโซเดียมในเลือด



รูปที่ 1 กลไกการเกิดภาวะท้องมาน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2)

ต่ำ, hepatorenal syndrome และการเสียชีวิต

โดยคำนิยามของภาวะ refractory ascites มีดังนี้¹

1. มีภาวะน้ำเกินจากการไม่ตอบสนองต่อการรักษาโดยการจำกัดโซเดียมให้น้อยกว่า 2 กรัมต่อวัน และการได้รับยาขนาดสูงของ spironolactone/furosemide คือ 400/160 มิลลิกรัมต่อวัน โดยการไม่ตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งหมายถึง

1.1 น้ำหนักตัวต่อวันไม่เปลี่ยนแปลง หรือน้ำหนักตัวลดลงน้อยกว่า 0.5 กิโลกรัม ร่วมกับการขับโซเดียมทางปัสสาวะน้อยกว่า 78 มิลลิโมลต่อวัน ขณะได้รับ spironolactone/furosemide ขนาดสูง คือ 400/160 มิลลิกรัมต่อวัน **หรือ**

1.2 เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาขับ

ปัสสาวะ ได้แก่ hepatic encephalopathy, ระดับ creatinine ในเลือดมากกว่า 2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และระดับโซเดียมในเลือดน้อยกว่า 120 มิลลิโมลต่อลิตร

หรือ

2. มีภาวะน้ำเกินอย่างรวดเร็วหลังจาก abdominal paracentesis

ยากลุ่ม NSBBs ในโรคตับแข็ง

หนึ่งในแนวทางของการรักษาภาวะ portal hypertension คือ การให้ยากลุ่ม NSBBs โดยยาที่แนะนำให้ใช้ในการป้องกันการเกิด variceal bleeding ครั้งแรก (primary prophylaxis) คือ propranolol, nadolol และ carvedilol ส่วนการป้องกันการเกิด variceal

bleeding ซ้ำ (secondary prophylaxis) คือ propranolol และ nadolol⁸ โดยกลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม NSBBs คือ

1. ยับยั้ง beta-1 receptor ที่หัวใจ ทำให้ปริมาณเลือดส่งออกจากหัวใจต่อนาที (cardiac output) ลดลง

2. ยับยั้ง beta-2 receptor ที่ portal vein ทำให้หลอดเลือดหดตัว

ซึ่งจากกลไกการออกฤทธิ์นี้จึงมีผลลดการไหลของเลือดเข้าสู่ช่องท้องและตับ และลดแรงดันใน portal vein ทำให้สามารถลดความดันในหลอดเลือดดำที่บริเวณตับ และป้องกันการเกิด variceal bleeding ได้^{8,9} สำหรับ carvedilol นั้นเป็นยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์เพิ่มเติมจากยา propranolol และ nadolol คือ มีฤทธิ์ยับยั้ง alpha-1 receptor ทำให้หลอดเลือดในตับขยายตัว จึงมีผลลดแรงดันใน portal vein ได้อีกด้วย⁹

ในระยะเริ่มต้นของโรคตับแข็ง มีการเพิ่มขึ้นของแรงดันใน portal vein เพียงเล็กน้อยทำให้ความต่างของความดันระหว่าง portal vein และ inferior vena cava (hepatic venous pressure gradient; HVPG) มีค่าอยู่ที่ 5-10 มิลลิเมตรปรอท จึงทำให้ยาในกลุ่ม NSBBs ไม่มีประสิทธิภาพในโรคตับแข็งระยะต้น¹ ซึ่งต่างจากในโรคตับแข็งระยะที่ไม่สามารถชดเชยได้ (decompensated cirrhosis) ที่ยา NSBBs มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด variceal bleeding ในครั้งแรก ลดการเกิดภาวะท้องมานและลดการเสียชีวิตได้ จากการลด HVPG มากกว่าร้อยละ 20 หรือมากกว่า 12 มิลลิเมตรปรอท แนวทางเวชปฏิบัติในปัจจุบันจึงแนะนำให้ยา NSBBs สำหรับป้องกันการเกิด variceal bleeding และเนื่องจากยังไม่มีวิธีวัดค่า HVPG แบบไม่ก่อให้เกิดการได้รับบาดเจ็บ (non-invasive method) จึงได้กำหนดเป้าหมายของการรักษา คือ อัตราการเต้นของหัวใจขณะพักควรอยู่ในช่วง 55-60 ครั้งต่อนาทีแทนการวัดค่า HVPG¹

เมื่อเกิด portal hypertension ขึ้น ในระยะ decompensated cirrhosis จะมีการขยายหลอดเลือดทั่วร่างกาย จึงมีผลลดความดันโลหิตของร่างกาย และ

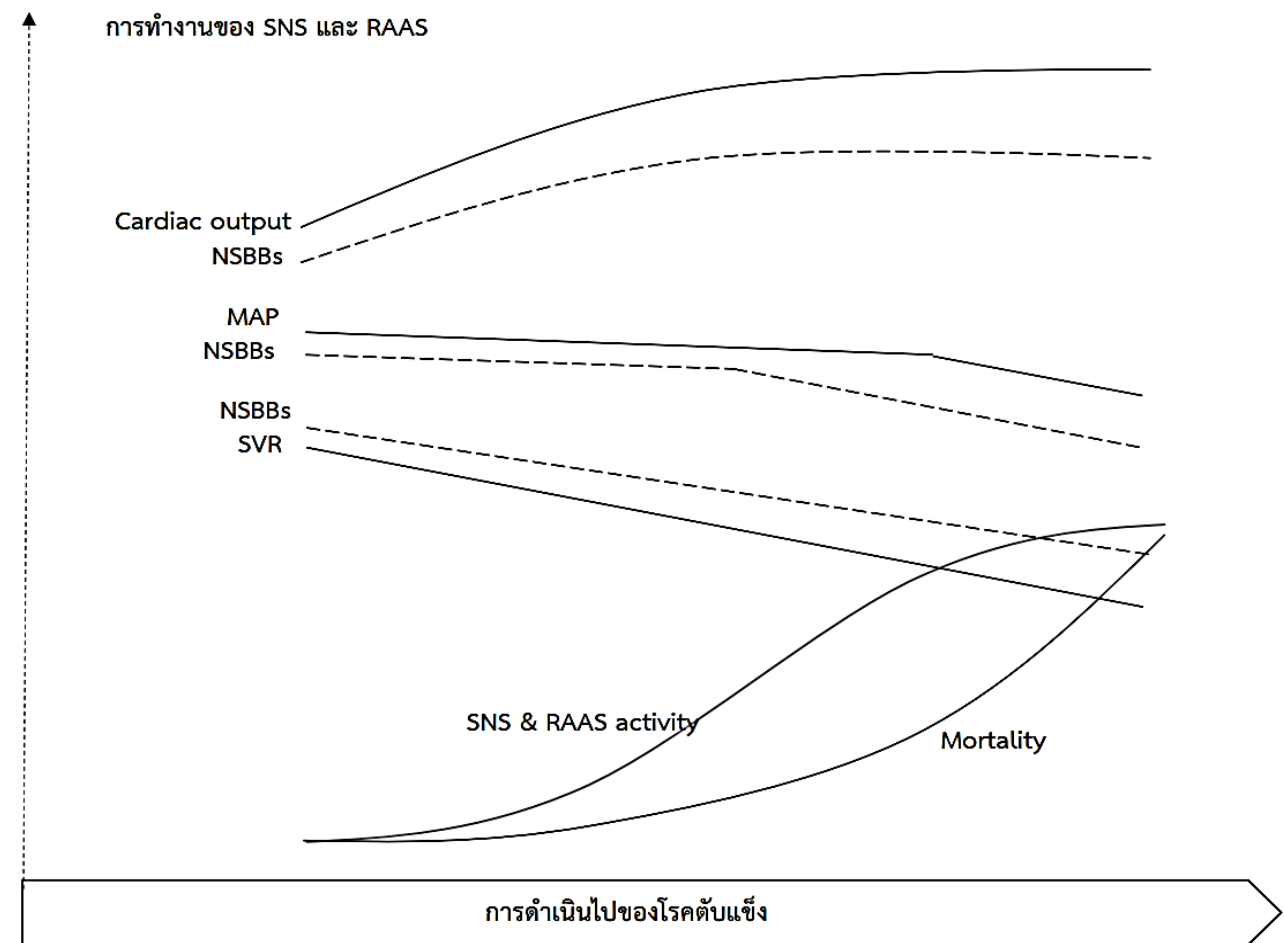
ทำให้เกิดการกระตุ้นระบบ sympathetic และระบบ renin-angiotensin-aldosterone เพื่อรักษาระดับความดันโลหิตให้คงที่ ด้วยการเพิ่ม cardiac output, เพิ่มการหดตัวของหลอดเลือดทั่วร่างกาย และลดการกรองที่ไต เพื่อเพิ่มปริมาณน้ำในหลอดเลือด ซึ่งในระยะนี้ การได้รับยาในกลุ่ม NSBBs ที่มีผลลด cardiac output ได้เพียงเล็กน้อย ทำให้ร่างกายยังรักษาระดับความดันเฉลี่ยภายในหลอดเลือดแดง (mean arterial pressure) ได้ นอกจากนี้ การลดลงของ cardiac output จากการได้รับยาในกลุ่ม NSBBs จะไม่มีผลกระตุ้นระบบ sympathetic และระบบ renin-angiotensin-aldosterone ที่มากเกินไปจนทำให้ภาวะท้องมานแย่ลงจากการคั่งของเกลือและน้ำ

แต่ในระยะสุดท้ายของโรคตับแข็ง (end-stage cirrhosis) พบว่า การกระตุ้นระบบ sympathetic และระบบ renin-angiotensin-aldosterone นั้นอยู่ในระดับสูงมาก แต่ยังไม่สามารถรักษาระดับความดันเฉลี่ยภายในหลอดเลือดแดงไว้ได้ ทำให้เกิดภาวะ refractory ascites, ระดับโซเดียมในเลือดต่ำ, hepatorenal syndrome และเสียชีวิตได้ ดังนั้น การได้รับยาในกลุ่ม NSBBs จึงอาจทำให้ภาวะดังกล่าวแย่ลงได้จากการลดลงของ cardiac output

หากพิจารณาจากการแบ่งช่วงการดำเนินไปของโรคตับแข็งที่ 3 ระยะ (รูปที่ 2) พบว่า ยาในกลุ่ม NSBBs มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด variceal bleeding และลดอัตราการเสียชีวิตจาก variceal bleeding ได้ เฉพาะในผู้ป่วยระยะที่ 2 decompensated cirrhosis เท่านั้น ส่วนผลของยาในกลุ่ม NSBBs ในระยะเริ่มต้นนั้น พบว่า ไม่มีประสิทธิภาพป้องกันการเกิดเส้นเลือดชดที่บริเวณทางเดินอาหาร และไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิต ส่วนผลของยาในกลุ่ม NSBBs ในระยะสุดท้ายของโรคตับแข็งนั้น อาจมีผลลดอัตราการรอดชีวิตได้

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม NSBBs กับการใช้ยาในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

ผู้ป่วยโรคตับแข็งมีการทำลายของเนื้อเยื่อตับ ทำให้การสร้างอัลบูมินและการเมแทบอลิซึมยาลดลง ส่งผล



การดำเนินไปของโรคตับแข็ง	โรคตับแข็งระยะต้น (early cirrhosis)	โรคตับแข็งระยะที่ไม่สามารถชดเชยได้ (decompensated cirrhosis)	โรคตับแข็งระยะสุดท้าย (end-stage cirrhosis)
ลักษณะและอาการของโรค	มีหรือไม่มีเส้นเลือดขอดที่บริเวณทางเดินอาหาร	- variceal bleeding - ascites - hepatic encephalopathy	- เกิด variceal bleeding ช้ำ - เกิด hepatic encephalopathy ช้ำ - refractory ascites - ระดับโซเดียมในเลือดต่ำ - hepatorenal syndrome
การทำงานของ SNS และ RAAS	ไม่ได้กระตุ้นการทำงานของ SNS และ RAAS	มีการกระตุ้นการทำงานของ SNS และ RAAS	มีการกระตุ้นการทำงานของ SNS และ RAAS ในระดับมากที่สุดแต่ยังไม่สามารถปรับตัวเพื่อเพิ่ม BP ได้
ความเสี่ยงในการเสียชีวิต	ต่ำ	เพิ่มความเสี่ยง	สูง
การได้รับ NSBBs	ไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิต แต่อาจเพิ่มผลข้างเคียง	มีผลเพิ่มอัตราการรอดชีวิตจากการลดการเกิด variceal bleeding	มีผลลดอัตราการรอดชีวิต

ตัวย่อ BP = blood pressure

MAP = mean arterial pressure

SNS = sympathetic nervous system

NSBBs = non selective beta blockers

RAAS = renin-angiotensin-aldosterone system

SVR = systemic vascular resistance

รูปที่ 2 การดำเนินไปของโรคตับแข็งและการได้รับยาในกลุ่ม NSBBs (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 8-11)

ผลให้ยาที่มีความสามารถในการจับกับโปรตีนในเลือดสูง มีระดับยาอิสระเพิ่มมากขึ้น ได้แก่ propranolol และ carvedilol ส่วนยาที่มีการเมแทบอลิซึมผ่านตับ คือ propranolol และ carvedilol ซึ่งเป็นยาที่มีอัตราการกรองผ่านตับสูง (high hepatic extraction ratio) หรือเป็นยาที่อัตราการกำจัดยาผ่านตับ (hepatic clearance) ขึ้นอยู่กับปริมาตรเลือดที่ไหลเข้าสู่ตับเท่านั้น และไม่ขึ้นกับระดับยาอิสระในเลือด¹²

จากปัจจัยดังกล่าวข้างต้นนี้จึงอาจยังไม่สามารถบอกได้ว่า ยาทั้งสองชนิดนี้จะสามารถใช้ได้ในผู้ป่วยโรคตับแข็งได้เหมือนคนที่มีการทำงานของตับเป็นปกติ เพราะพบว่า การได้รับ carvedilol ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง มีระดับยาเพิ่มขึ้น 4-7 เท่าเมื่อเทียบกับคนที่มีการทำงานของตับเป็นปกติ และ carvedilol มีฤทธิ์ยับยั้ง α_1 -receptor จึงสามารถลดความดันโลหิตได้มากกว่ายาชนิดอื่นในกลุ่ม NSBBs นอกจากนี้ ในการศึกษาที่ได้รับ carvedilol ขนาด 25 มิลลิกรัมต่อวัน พบการการคั่งของน้ำและภาวะท้องมานที่แย่ลง ทำให้ขนาดยาสูงสุดต่อวันของ carvedilol ที่แนะนำในผู้ป่วยโรคตับแข็ง คือ 12.5 มิลลิกรัมต่อวัน¹¹ และไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ที่ตับมีการทำงานบกพร่องขั้นรุนแรงโดยพิจารณาจากคะแนน Child-Pugh มากกว่าหรือเท่ากับ 7¹³ ดังนั้น carvedilol จึงมีข้อบ่งใช้สำหรับ primary prophylaxis ของ variceal bleeding เท่านั้น⁸

สำหรับการใช้ propranolol สำหรับ primary และ secondary prophylaxis ของ variceal bleeding และในผู้ป่วยโรคตับแข็งก็พบว่า ยามีค่าครึ่งชีวิตเพิ่มขึ้นถึง 3 เท่าจากคนปกติ จึงทำให้ความถี่ของการบริหารยาลดลงเหลือเพียง 2 ครั้งต่อวัน ส่วน nadolol นั้น แม้จะไม่เมแทบอลิซึมผ่านตับ แต่จะขับออกผ่านไตร้อยละ 73 ในรูปของยาที่ไม่เปลี่ยนแปลง ซึ่งในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะสุดท้ายอาจมีภาวะแทรกซ้อนที่มีผลต่อการทำงานของไต คือ hepatorenal syndrome ดังนั้น ก็ยังต้องระมัดระวังการใช้ nadolol ในผู้ป่วยโรคตับแข็งด้วยเช่นกัน

สิ่งที่น่าสนใจเพิ่มเติมในคุณสมบัติของยาทั้ง

สองชนิดนอกเหนือจากทางด้านตัวโรคตับแข็งที่มีผลเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยาแล้ว ขนาดยาต่อวันของ propranolol และ nadolol ในผู้ป่วยที่มีภาวะท้องมานจะลดลงครึ่งหนึ่งของขนาดยาต่อวันของผู้ป่วยโดยทั่วไป เนื่องจากผู้ป่วยที่เกิดภาวะท้องมานมีการคั่งของน้ำและเกลืออยู่แล้ว เมื่อได้รับ propranolol และ nadolol ในขนาดสูงจะมีผลทำให้ cardiac output ลดลงมาก จนเกิดการกระตุ้นระบบ sympathetic และระบบ renin-angiotensin-aldosterone เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ภาวะท้องมานแย่ลงจากเดิม (ตารางที่ 1)

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาในกลุ่ม NSBBs ในภาวะ refractory ascites

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาในกลุ่ม NSBBs ในภาวะ refractory ascites ส่วนใหญ่มาจากการวิจัยแบบสังเกต (observational studies) มากกว่างานวิจัยแบบการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial, RCT) เพราะในงานวิจัยรูปแบบ RCT ส่วนใหญ่จะคัดผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory ascites ออก จึงทำให้การศึกษาประสิทธิภาพการป้องกัน variceal bleeding ทั้ง primary และ secondary prophylaxis ของยาในกลุ่ม NSBBs ในภาวะ refractory ascites ยังไม่ชัดเจน¹¹ ดังข้อมูลที่แสดงในตารางที่ 2

จากการรวบรวมข้อมูลพบว่า การระบุเกณฑ์ภาวะ refractory ascites ของแต่ละงานวิจัยนั้นมีความแตกต่างกันมาก และยังไม่ตรงตามนิยามของภาวะ refractory ascites ที่แนวทางการรักษาได้กำหนดไว้¹⁴⁻¹⁶ ส่วนงานวิจัยที่เหลือไม่ได้ทำวิจัยในผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory ascites แต่เป็นการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะสุดท้ายแทน¹⁷⁻²⁰ จึงทำให้การนำผลลัพธ์ของงานวิจัยดังกล่าวมาประยุกต์ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory ascites ได้ยาก ส่วนงานวิจัยทางคลินิกที่ระบุเกณฑ์ภาวะ refractory ascites ไว้ชัดเจนและตรงตามแนวทาง การรักษาได้กำหนดไว้ พบว่า การได้รับ propranolol ในผู้ป่วย refractory ascites มีโอกาสรอดชีวิตที่ 1 ปีน้อยกว่า และพบความเสี่ยงในการเกิดการทำงานของระบบ

ไหลเวียนที่ผิดปกติจากการเจาะน้ำจากช่องท้อง (paracentesis-induced circulatory dysfunction) มากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา^{6,21} แต่ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ คือ ผู้ป่วยในการศึกษามีจำนวนน้อย และไม่ได้ระบุสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยในงานวิจัย

ทั้งนี้ มีการวิเคราะห์ห่อภิณ (meta-analysis) ที่รวบรวมการศึกษาแบบ observational studies ก่อนหน้าทีกล่าวมา เพื่อศึกษาความปลอดภัยของยากลุ่ม NSBBs ในผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory ascites พบว่าการได้รับยากลุ่ม NSBBs ไม่เพิ่มอัตราการเสียชีวิตเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะ refractory ascites (relative risk [RR] 0.95; 95% confidence interval [CI]: 0.57–1.61, $I^2 = 97\%$)²² และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ NSBBs

(RR 0.99, 95% CI: 0.70–1.40, $I^2 = 82\%$)²³ อย่างไรก็ตาม meta-analysis ทั้งสองงานวิจัยมีความแตกต่างกันในส่วนของการวิจัยที่รวบรวมมาวิเคราะห์ โดยเฉพาะประเด็นของเกณฑ์ที่ใช้ประเมินภาวะ refractory ascites และมีรูปแบบงานวิจัยที่ต่างกัน ดังนั้น งานวิจัยทางคลินิกที่มีอยู่ในปัจจุบันเกี่ยวกับผลของการใช้ยากลุ่ม NSBBs ต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยภาวะ refractory ascites จึงยังไม่สามารถสรุปผลได้อย่างชัดเจน

เนื่องจากผลของยากลุ่ม NSBBs ที่มีผลต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วย refractory ascites นั้นยังไม่ชัดเจน ปัจจุบันแนวทางการรักษา Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021

ตารางที่ 1 คุณสมบัติของยากลุ่ม NSBBs ที่ใช้ในโรคตับแข็ง^{2,8}

คุณสมบัติของยา	Propranolol	Carvedilol	Nadolol
ขนาดยาสำหรับการป้องกันการเกิด variceal bleeding ในครั้งแรก และการเป็นซ้ำ	รับประทาน 20-40 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ขนาดยาสูงสุดต่อวัน ในผู้ที่มีท้องมาน 160 มิลลิกรัม ต่อวัน ในผู้ที่ไม่มียาท้องมาน 320 มิลลิกรัม ต่อวัน	รับประทาน 6.25 มิลลิกรัม วันละครั้ง และสามารถปรับเพิ่มได้เป็นวันละ 2 ครั้ง ขนาดยาสูงสุดต่อวัน 12.5 มิลลิกรัมต่อวัน	รับประทาน 20-40 มิลลิกรัม วันละครั้ง ขนาดยาสูงสุดต่อวัน ในผู้ที่มีท้องมาน 80 มิลลิกรัม ต่อวัน ในผู้ที่ไม่มียาท้องมาน 160 มิลลิกรัม ต่อวัน
การจับกับโปรตีนในเลือด	ร้อยละ 90	ร้อยละ 98	ร้อยละ 30
ปริมาตรการกระจายของยา	4.3 ลิตรต่อกิโลกรัม 4.2 ลิตรต่อกิโลกรัม (โรคตับแข็ง)	115 ลิตรต่อกิโลกรัม	2 ลิตรต่อกิโลกรัม
การเมแทบอลิซึมผ่านตับ	ร้อยละ 50-70 (first-pass effect)	ร้อยละ 98 (ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง มีระดับยาเพิ่มขึ้น 4-7 เท่า)	ไม่ผ่านตับ
ค่าครึ่งชีวิต	2.9 ชั่วโมง 7.2 ชั่วโมง (โรคตับแข็ง)	7-10 ชั่วโมง	20-24 ชั่วโมง
การกำจัดยาผ่านทางไต	ร้อยละ 96-99 ในรูปของยาที่เปลี่ยนแปลง (metabolites)	น้อยกว่าร้อยละ 2 ในรูปของยาที่ไม่เปลี่ยนแปลง (unchanged)	ร้อยละ 73 ในรูปของยาที่เปลี่ยนแปลง
การปรับขนาดยาในผู้ที่ตับมีการทำงานบกพร่อง	ไม่ต้องปรับขนาดยา ยกเว้นกรณีมีภาวะท้องมานร่วมด้วย	ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ที่ตับมีการทำงานบกพร่องขั้นรุนแรง	ไม่ต้องปรับขนาดยา ยกเว้นกรณีมีภาวะท้องมานร่วมด้วย

ตารางที่ 2 ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาในกลุ่ม NSBBs ในผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory ascites จากงานวิจัยทางคลินิก

ข้อมูลงานวิจัย	Serste และคณะ ⁶	Serste และคณะ ²¹	Robins และคณะ ²⁴
รูปแบบงานวิจัย	การศึกษาจากเหตุไปหาผล แบบไปข้างหน้า (prospective cohort)	ศึกษาแบบสองระยะไขว้กัน (self-control crossover)	การศึกษาจากเหตุไปหาผล แบบย้อนหลัง (retrospective cohort)
ระยะเวลาในการทำงานวิจัย (เดือน)	8 (1-47)	9.9 (3-20)	10 (2-71)
กลุ่มประชากรในงานวิจัย (คน)	Refractory ascites (77)	Refractory ascites (10)	Refractory ascites (36)
อายุ (ปี, ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน)	60.9 $\pm$ 12.2	59.1 $\pm$ 10.7	55*
ชนิดของยาในกลุ่ม NSBBs	Propranolol	Propranolol	Propranolol
ขนาดยาในกลุ่ม NSBBs (มิลลิกรัมต่อวัน, ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	113 $\pm$ 46	132 $\pm$ 46	48.9*
แบ่งกลุ่มตามคะแนน Child-Pugh (คน)			
B	20	2	-
C	57	8	23
คะแนน MELD (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	18.8 $\pm$ 4	17.7 $\pm$ 4.4	
อัตราการเต้นของหัวใจ, ครั้งต่อนาที	65 (54-79)	65 $\pm$ 5	83
ความดันโลหิตขณะบีบตัว, มิลลิเมตร ปรอท	103 (91-119)	108 $\pm$ 6	116.5
ความดันโลหิตขณะคลายตัว, มิลลิเมตร ปรอท	73 (55-89)	-	-
ระดับอัลบูมินในเลือด, กรัมต่อเดซิลิตร	2.6 (0.4-4.7)	2.8 $\pm$ 0.8	-
ระดับโปรตีนของน้ำในช่องท้อง, กรัมต่อเดซิลิตร	1.1 (0.09-2.5)	1.2 $\pm$ 0.5	-
ผลการศึกษาหลัก (primary outcome)	กลุ่มที่ได้รับยา propranolol มีโอกาสรอดชีวิตที่ 1 ปี อยู่ที่ ร้อยละ 19 (95% CI; 9-29) เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับยา ร้อยละ 64 (95% CI; 52-76), p -value < 0.0001]	การใช้ propranolol อาจจะ ทำให้เพิ่มความเสี่ยงของ para- centesis-induced circula- tory dysfunction	ไม่มีความแตกต่างของ Kap- lan-Meier survival curves ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ propra- nolol (18 เดือน) และกลุ่มที่ไม่ ได้รับ propranolol (11 เดือน) (p -value = 0.93, log- rank test)
อื่น ๆ		กลุ่มประชากรในการศึกษามี จำนวนน้อย	

CI = confidence interval

MELD = Model For End-Stage Liver Disease

NSBBs = non-selective beta blockers

* ระบุเป็นค่ามัธยฐาน

ตารางที่ 2 ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาในกลุ่ม NSBBs ในผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory ascites จากงานวิจัยทางคลินิก (ต่อ)

ข้อมูลงานวิจัย	Bang และคณะ ¹⁷		Kalambokis และคณะ ¹⁸
รูปแบบงานวิจัย	การศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง		การศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง
ระยะเวลาในการทำงานวิจัย (เดือน)	28		36
กลุ่มประชากรในงานวิจัย (คน)	Mildly decompensated cirrhosis (3,075)	Severely decompensated cirrhosis (644)	Cirrhosis (559); refractory ascites (ร้อยละ 49)
อายุ (ปี, ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	56 $\pm$ 10	56 $\pm$ 10	57 (51-64)*
ชนิดของยาในกลุ่ม NSBBs	Propranolol		Propranolol
ขนาดยาในกลุ่ม NSBBs (มิลลิกรัมต่อวัน, ค่ามัธยฐาน (ควอร์ไทล์ที่ 1 - ควอร์ไทล์ที่ 3))	97 (77-145)	96 (67-129)	-
แบ่งกลุ่มตามคะแนน Child-Pugh (คน)			
B	-	-	380
C	-	-	134
คะแนน MELD (ค่ามัธยฐาน (ควอร์ไทล์ที่ 1 - ควอร์ไทล์ที่ 3))	-	-	12 (8-15)
อัตราการเต้นของหัวใจ, ครั้งต่อนาที	-	-	-
ความดันโลหิตขณะบีบตัว, มิลลิเมตรปรอท	-	-	89
ความดันโลหิตขณะคลายตัว, มิลลิเมตรปรอท	-	-	-
ระดับอัลบูมินในเลือด, กรัมต่อเดซิลิตร	-	-	3.3 (2.9-3.8)
ระดับโปรตีนของน้ำในช่องท้อง, กรัมต่อเดซิลิตร	-	-	-
ผลการศึกษาลึก (primary outcome)	ในกลุ่มผู้ป่วย mildly decompensated cirrhosis และ severely decompensated cirrhosis ที่ได้รับยา propranolol ลดความเสี่ยงในการเสียชีวิต HR 0.7 (95% CI; 0.6-0.9) และ HR 0.6 (95% CI; 0.4-0.9) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาตามลำดับ ซึ่งจะพบในผู้ป่วยที่ได้รับ propranolol < 160 มิลลิกรัมต่อวันเท่านั้น**		ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh B ที่ได้รับยา propranolol มีอัตราการเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญที่ระยะเวลา 2 ปี แต่ผู้ป่วย Child-Pugh C หรือที่มี MELD score $\geq$ 18 มีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยา propranolol ที่ระยะเวลา 6 เดือน

CI = confidence interval

HR = hazard ratio

MELD = Model For End-Stage Liver Disease

NSBBs = non-selective beta blockers

* ระบุเป็นค่ามัธยฐาน

** Mildly decompensated cirrhosis คือ ผู้ป่วยที่มีการทำ paracentesis มาทั้งหมด $\leq$ 4 ครั้ง; severely decompensated cirrhosis คือ ผู้ป่วยที่มีการทำ paracentesis มาทั้งหมด > 4 ครั้ง

ตารางที่ 2 ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาในกลุ่ม NSBBs ในผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory ascites จากงานวิจัยทางคลินิก (ต่อ)

ข้อมูลงานวิจัย	Onali และคณะ ¹⁵	Sinha และคณะ ¹⁹	Bhutta และคณะ ¹⁶
รูปแบบงานวิจัย	การศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง	การศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง	การศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบหลายศูนย์ (multicenter cohort)
ระยะเวลาในการทำงานวิจัย (เดือน)	7	27.6	15 วัน
กลุ่มประชากรในงานวิจัย (คน)	Ascites (128); refractory ascites ร้อยละ 32	Ascites ที่มีความรุนแรงระดับ mild-severe (132)	Ascites (307) ; refractory ascites ร้อยละ 54
อายุ (ปี, ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	53.8 $\pm$ 10	59.1	58 $\pm$ 10
ชนิดของ NSBBs	Propranolol	Carvedilol	Propranolol, nadolol, carvedilol
ขนาดยาในกลุ่ม NSBBs (มิลลิกรัมต่อวัน, ค่ามัธยฐาน)	80 (IQR 40)	12.5 (range 6.25 -12.5)	Propranolol 40 มิลลิกรัมต่อวัน Nadolol 20 มิลลิกรัมต่อวัน Carvedilol 12.5 มิลลิกรัมต่อวัน
แบ่งกลุ่มตามคะแนน Child-Pugh (คน)			
B	76	-	-
C	40	-	-
คะแนน MELD (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	14 $\pm$ 6	13 $\pm$ 6	20 $\pm$ 8
อัตราการเต้นของหัวใจ, ครั้งต่อนาที	70	-	80 $\pm$ 17
ความดันโลหิตขณะบีบตัว, มิลลิเมตรปรอท	110	-	-
ความดันโลหิตขณะคลายตัว, มิลลิเมตรปรอท	64	-	-
ระดับอัลบูมินในเลือด, กรัมต่อเดซิลิตร	-	2.8	-
ผลการศึกษาลึก (primary outcome)	ผู้ป่วยที่รับ propranolol มีจำนวนผู้เสียชีวิตน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาที่เวลา 4 เดือน (ร้อยละ 16 เทียบกับ ร้อยละ 32, p -value = 0.002)	ในกลุ่มที่ mild ascites การได้รับ carvedilol ลดอัตราการเสียชีวิตได้ ร้อยละ 43 ส่วนในกลุ่มที่ severe ascites การได้รับ carvedilol ไม่มีผลเพิ่มอัตราการเสียชีวิต	ผู้ป่วย refractory ascites กลุ่มที่ได้รับยา NSBBs มีโอกาสรอดชีวิตที่ 14 วันไม่ต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยา (p -value = 0.1085, log rank test; p -value = 0.2946, Wilcoxon)
อื่น ๆ	-	ความรุนแรงของ ascites แบ่งโดยใช้การฉายรังสี	-

CI = confidence interval

HR = hazard ratio

IQR = interquartile range

MELD = Model For End-Stage Liver Disease

NSBBs = non-selective beta blockers

Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases ปี ค.ศ. 2021²⁵ ได้แนะนำให้หยุดยาในกลุ่ม NSBBs ในผู้ป่วย refractory ascites เมื่อผู้ป่วยมีการทำงานของระบบไหลเวียนเลือดผิดปกติ (circulatory dysfunction) โดยพิจารณาจาก

1. มีความดันของเลือดสูงสุดขณะหัวใจห้องล่างบีบตัว (systolic blood pressure) น้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท ซึ่งถ้าเกิดภาวะดังกล่าวขึ้น จะส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของระบบ sympathetic และระบบ renin-angiotensin-aldosterone มากขึ้น ก่อให้เกิดการคั่งของเกลือและน้ำและเกิดการหดตัวของหลอดเลือดทั่วร่างกาย รวมไปถึงไต จึงทำให้ภาวะ refractory ascites แย่ลง
2. ระดับโซเดียมในเลือดน้อยกว่า 130 มิลลิโมลต่อลิตร ซึ่งเป็นผลลัพธ์มาจากการคั่งของน้ำในร่างกายจนทำให้ระดับโซเดียมในเลือดลดลง
3. เกิดไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury)

ซึ่งเกิดจากการหดหลอดเลือดของไตที่มากเกินไปจากการกระตุ้นระบบ sympathetic และระบบ renin-angiotensin-aldosterone

ทั้งนี้ สามารถกลับมาเริ่มให้ยาในกลุ่ม NSBBs ในผู้ป่วยได้อีกครั้งเมื่อภาวะดังกล่าวหายไป (ตารางที่ 3) ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม NSBBs ได้ ให้พิจารณารักษาเส้นเลือดโป่งพองในหลอดอาหารและป้องกันการเกิด variceal bleeding โดยการฉีดยาหรือรัดเส้นเลือดขอผ่านการส่องกล้อง (esophageal variceal band ligation) หรือการใส่ท่อโลหะที่ยึดได้ (stent) เข้าไปแทรกในเนื้อตับ เพื่อเชื่อมระหว่าง portal vein และ hepatic vein (transjugular intrahepatic portosystemic shunt)¹¹ นอกจากนี้ การปรับเพิ่มขนาดยาหรือการใช้ยาในกลุ่ม NSBBs ขนาดสูงในภาวะท้องมาน ควรติดตามผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นด้วย ได้แก่ ความดันโลหิตลดต่ำลง ระดับโซเดียมในเลือดต่ำ ภาวะไตวายจากโรคตับแข็ง หรือภาวะท้องมานที่แย่ลง

ตารางที่ 3 คำแนะนำการใช้ยา NSBBs สำหรับการป้องกันการเกิด variceal bleeding ในครั้งแรกและการเป็นซ้ำ¹¹

ลักษณะของผู้ป่วย	คำแนะนำ
ผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory ascites และ/หรือการติดเชื้อแบคทีเรียของน้ำในช่องท้องที่มีภาวะ circulatory dysfunction โดยมีข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ • ความดันของเลือดสูงสุดขณะหัวใจห้องล่างบีบตัวน้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท • ระดับโซเดียมในเลือดน้อยกว่า 130 มิลลิโมลต่อลิตร • เกิดไตวายเฉียบพลัน	พิจารณาหยุดยาหรือลดขนาดยา NSBBs
เมื่อภาวะ circulatory dysfunction นั้นหายไปหลังจากหยุดยาหรือลดขนาดยา NSBBs	พิจารณาการเริ่มใช้ยา NSBBs หรือเพิ่มขนาดยาได้อีกครั้ง
ผู้ป่วยที่ไม่สามารถพิจารณาการเริ่มใช้ยา NSBBs หลังจากหยุดยา	พิจารณาการรักษาอื่นแทนการได้รับยา NSBBs (esophageal variceal band ligation, transjugular intrahepatic portosystemic shunt)
ผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory ascites และ/หรือการติดเชื้อแบคทีเรียของน้ำในช่องท้องที่ไม่มีหลักฐานของภาวะ circulatory dysfunction	พิจารณาไม่หยุดยา NSBBs
ผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory ascites ที่ได้รับยา NSBBs	พิจารณาติดตามระดับโซเดียมในเลือด, ความดันโลหิต, ระดับ creatinine ในเลือด

NSBBs = nonselective beta blockers

บทสรุป

ภาวะ refractory ascites ที่เกิดในระยะสุดท้ายของโรคตับแข็งมีการกระตุ้นระบบ sympathetic และระบบ renin-angiotensin-aldosterone อยู่ในระดับสูงมาก แต่ยังไม่สามารถรักษาระดับความดันเฉลี่ยภายในหลอดเลือดแดงไว้ได้ ดังนั้น การได้รับยาในกลุ่ม NSBBs ที่มีผลลด cardiac output นั้นอาจทำให้ภาวะ refractory ascites แย่ลงหรือเสียชีวิตได้ แต่เนื่องจากผลของยาในกลุ่ม NSBBs ที่มีผลต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วย refractory ascites จากงานวิจัยทางคลินิกนั้นยังไม่ชัดเจน ปัจจุบันแนวทางการรักษาได้แนะนำให้หยุดยาในกลุ่ม NSBBs ใน

ผู้ป่วย refractory ascites เมื่อผู้ป่วยเกิด circulatory dysfunction และระวังการปรับเพิ่มขนาดยาหรือการใช้ยาในกลุ่ม NSBBs ขนาดสูงในภาวะท้องมาน ดังนั้น ในฐานะบุคลากรทางการแพทย์ ควรเลือกชนิด ขนาดยา และความถี่ในการบริหารยาของยาในกลุ่ม NSBBs ให้เหมาะสมตามข้อบ่งใช้ของการป้องกันการเกิด variceal bleeding ในครั้งแรกและการเป็นซ้ำในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ร่วมกับการติดตามความดันโลหิต ระดับ creatinine ในเลือด และระดับโซเดียมในเลือดระหว่างการให้ยาหรือปรับเพิ่มขนาดยาในกลุ่ม NSBBs ในผู้ป่วย refractory ascites เพื่อเฝ้าระวังการเกิด circulatory dysfunction

เอกสารอ้างอิง

1. Runyon BA, AASLD. Introduction to the revised American association for the study of liver diseases practice guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology*. 2013;57(4):1651-3.
2. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014.
3. Adebayo D, Neong SF, Wong F. Refractory ascites in liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(1):40-7.
4. Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med*. 2004;350(16):1646-54.
5. Moreau R, Deleuge P, Pessione F, Hillaire S, Durand F, Lebrec D, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int*. 2004;24(5):457-64.
6. Serste T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology*. 2010;52(3):1017-22.
7. Salerno F, Guevara M, Bernardi M, Moreau R, Wong F, Angeli P, et al. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. *Liver Int*. 2010;30(7):937-47.
8. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017;65(1):310-35.
9. Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;60(3):643-53.
10. Krag A, Wiest R, Albillos A, Gluud LL. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of beta-blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut*. 2012;61(7):967-9.
11. Moctezuma-Velazquez C, Kalainy S, Abraldes JG. Beta-blockers in patients with advanced liver disease: has the dust settled? *Liver Transpl*. 2017;23(8):1058-69.
12. Pena MA, Horga JF, Zapater P. Variations of pharmacokinetics of drugs in patients with cirrhosis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(3):441-58.
13. Maharaj S, Seegobin K, Perez-Downes J, Bajric B, Chang S, Reddy P. Severe carvedilol toxicity without overdose - caution in cirrhosis. *Clin Hypertens*. 2017;23:25.
14. Bossen L, Krag A, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P.

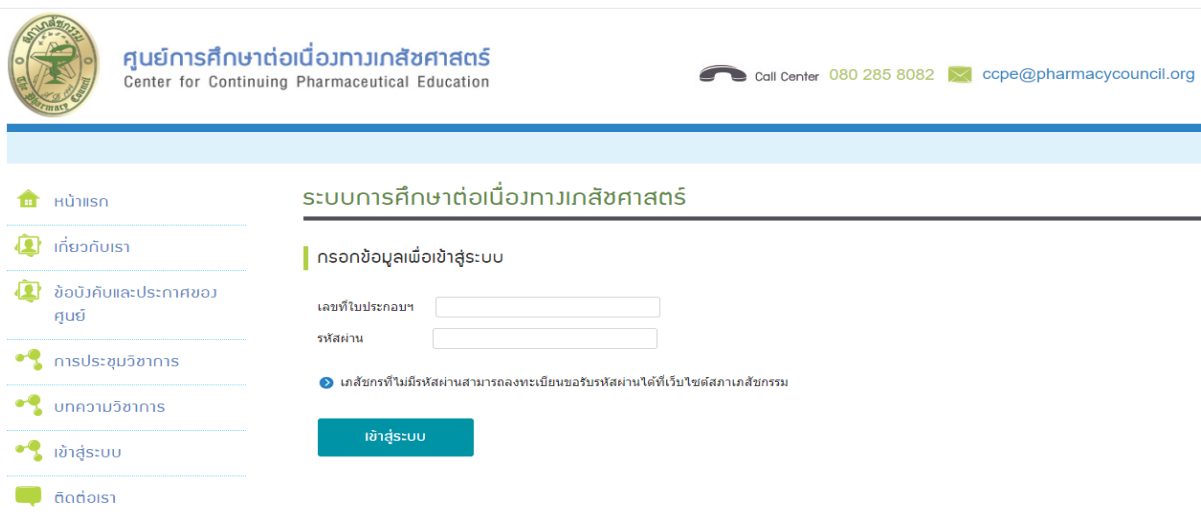
- Nonselective beta-blockers do not affect mortality in cirrhosis patients with ascites: post Hoc analysis of three randomized controlled trials with 1198 patients. *Hepatology*. 2016;63(6):1968-76.
15. Onali S, Kalafateli M, Majumdar A, Westbrook R, O'Beirne J, Leandro G, et al. Non-selective beta-blockers are not associated with increased mortality in cirrhotic patients with ascites. *Liver Int*. 2017;37(9):1334-44.
 16. Bhutta AQ, Garcia-Tsao G, Reddy KR, Tandon P, Wong F, O'Leary JG, et al. Beta-blockers in hospitalised patients with cirrhosis and ascites: mortality and factors determining discontinuation and reinitiation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(1):78-85.
 17. Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, Jensen JE, Bendtsen F. Effect of propranolol on survival in patients with decompensated cirrhosis: a nationwide study based Danish patient registers. *Liver Int*. 2016;36(9):1304-12.
 18. Kalambokis GN, Christodoulou D, Baltayiannis G, Christou L. Propranolol use beyond 6 months increases mortality in patients with Child-Pugh C cirrhosis and ascites. *Hepatology*. 2016;64(5):1806-8.
 19. Sinha R, Lockman KA, Mallawaarachchi N, Robertson M, Plevris JN, Hayes PC. Carvedilol use is associated with improved survival in patients with liver cirrhosis and ascites. *J Hepatol*. 2017;67(1):40-6.
 20. Tergast TL, Kimmann M, Laser H, Gerbel S, Manns MP, Cornberg M, et al. Systemic arterial blood pressure determines the therapeutic window of non-selective beta blockers in decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(6):696-706.
 21. Serste T, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Melot C, Valla D, et al. Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: a cross-over study. *J Hepatol*. 2011;55(4):794-9.
 22. Chirapongsathorn S, Valentin N, Alahdab F, Krittanawong C, Erwin PJ, Murad MH, et al. Nonselective beta-blockers and survival in patients with cirrhosis and ascites: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(8):1096-104.e9. doi: 10.1016/j.cgh.2016.01.012.
 23. Wong RJ, Robinson A, Ginzberg D, Gomes C, Liu B, Bhuket T. Assessing the safety of beta-blocker therapy in cirrhosis patients with ascites: a meta-analysis. *Liver Int*. 2019;39(6):1080-8.
 24. Robins A, Bowden A, Watson W, Smith F, Gelson W, Griffiths W. Beta-blockers in cirrhosis patients with refractory ascites. *Hepatology*. 2014;59(5):2054-5.
 25. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Gines P, Ling SC, Nadim MK, et al. Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 practice guidance by the American association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2021;74(2):1014-48.

คำชี้แจง

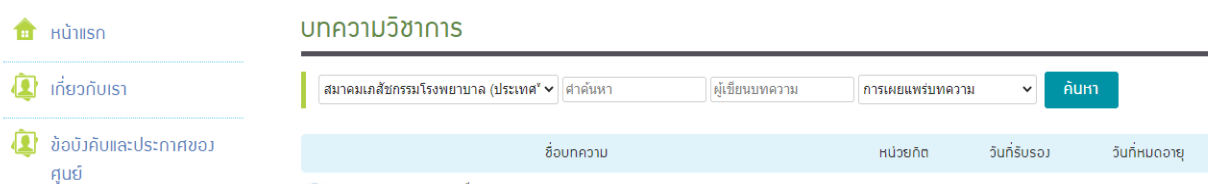
การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล
ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

สามารถสมัครสมาชิกได้ที่: <https://www.thaihp.org>

ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ที่เว็บไซต์
ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม www.ccpe.pharmacycouncil.org โดยระบุเลขที่ใบประกอบวิชาชีพ
และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทาง
เภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)



จากนั้นให้เข้าไปในหัวข้อ “บทความวิชาการ” และเลือกชื่อสถาบันหลักเป็น “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” หรือพิมพ์ชื่อเรื่องบทความในช่องค้นหา



เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่
ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป



ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่านเกณฑ์