

การใช้อาเรนितिในการรักษาภาวะหัวใจวายเรื้อรัง




นายเกียรติ ฮั่นตระกูล

## สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2550  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

RANITIDINE IN TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE



Mr. Keerati Hantrakool

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic year 2007

Copyright of Chulalongkorn University


หัวข้อวิทยานิพนธ์      การใช้ยาแอนติบิโอติกในการรักษาภาวะหัวใจวายเรื้อรัง  
โดย                              นาย กิรติ อ้นตระกูล  
สาขาวิชา                      อายุรศาสตร์  
อาจารย์ที่ปรึกษา              อาจารย์ นายแพทย์ จักรพันธ์ ชัยพรหมประสิทธิ์

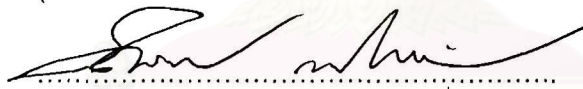
---


คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

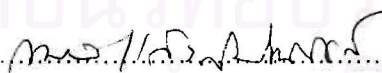
.....  .....      คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ อติศร ภัทราดุลย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....  .....      ประธานกรรมการ  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธีระพงษ์ ตันทวีเชียร)

 .....      อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(อาจารย์ นายแพทย์ จักรพันธ์ ชัยพรหมประสิทธิ์)

.....  .....      กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(นายแพทย์ บัญชา ศันสนีวิทยากุล)

.....  .....      กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ กมล แก้วกิติณรงค์)

กิริติ ฮันตระกูล : การใช้ยาแรมนิทีดินในการรักษาภาวะหัวใจวายเรื้อรัง (RANITIDINE IN TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE) อ. ที่ปรึกษา : อ. นพ. จักรพันธ์ ชัยพรหมประสิทธิ์, 77 หน้า

**วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาว่าการให้ยากลุ่มต้านตัวรับฮิสตามีนชนิดที่2 โดยการใช้ยาแรมนิทีดินมีประโยชน์ในการรักษาภาวะหัวใจวายเรื้อรัง

**ความสำคัญและที่มา** เป็นที่ทราบกันดีว่าการใช้ยากลุ่มต้านตัวรับเบต้ามีประโยชน์ในการรักษาภาวะหัวใจวายเรื้อรังและตัวรับฮิสตามีนชนิดที่2ที่ถูกกระตุ้นจะกระตุ้นโปรตีนจีเอสในแบบเดียวกันกับตัวรับเบต้าที่ถูกกระตุ้น ดังนั้นการใช้ยากลุ่มต้านตัวรับฮิสตามีนชนิดที่2 อาจจะมีประโยชน์ในการรักษาภาวะหัวใจวายเรื้อรัง

**วิธีการ** ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเรื้อรังจำนวน50คนถูกแยกเป็น2กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับยาแรมนิทีดิน300มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา16สัปดาห์ ส่วนกลุ่มที่สองได้รับยาหลอกเป็นระยะเวลาที่เท่ากัน จากนั้นทำการตรวจวัดระดับสาร NTproBNP ในเลือด, ตรวจการทำงานของหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงทั้งก่อนและหลังการให้การรักษานำมาเปรียบเทียบกัน

**ผลการศึกษา** การใช้ยาแรมนิทีดิน 300 มิลลิกรัมต่อวันมีแนวโน้มทำให้ระดับสาร NT-proBNP ในเลือดสูงขึ้น (จาก  $2,131 \pm 3,039$  pg/ml เป็น  $2,811 \pm 4,714$  pg/ml) ในขณะที่ระดับสาร NT-proBNP ในเลือดของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีแนวโน้มลดลง (จาก  $1,710 \pm 1,796$  pg/ml เป็น  $1,485 \pm 1,660$  pg/ml) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.262$ )

**บทสรุป** ยาแรมนิทีดินไม่สามารถใช้ลดระดับสาร NT-proBNP ในภาวะหัวใจวายเรื้อรังได้ภายในระยะเวลา 16 สัปดาห์

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา ..... อายุรศาสตร์  
สาขาวิชา ..... อายุรศาสตร์  
ปีการศึกษา ..... 2550

ลายมือชื่อนิสิต .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

## 4974707230 : MAJOR MEDICINE

KEY WORDS : CHRONIC HEART FAILURE/ RANITIDINE/ B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE/ N-TERMINAL PRO-B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE

KEERATI HANTRAKOOL : RANITIDINE IN TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE. THESIS ADVISOR : JARKARPUN CHAIPROMPRASIT, M.D. 77 pp.

**OBJECTIVES** To determine whether the blockade of histamine H<sub>2</sub>-receptors using ranitidine is beneficial for the pathophysiology of chronic heart failure (CHF).

**BACKGROUND** Because  $\beta_1$ -adrenergic blocking agent is beneficial for the pathophysiology of CHF and activated H<sub>2</sub>-receptors cause activation of Gs-protein the same way as activated  $\beta_1$ -adrenergic receptors do, so H<sub>2</sub>-receptor blocking agents may be beneficial for the treatment of CHF.

**METHODS** 50 stable symptomatic CHF patients were randomly divided into 2 groups. One group received ranitidine of 300 mg/day for 16 weeks, and the other group received placebo for the same period. Blood level of NTproBNP and left ventricular function obtained by echocardiography were recorded both before and after the treatment in both groups.

**RESULTS** Ranitidine of 300 mg/d increase plasma NTproBNP level (from 2,131±3,039 pg/ml to 2,811±4,714 pg/ml) while placebo decrease plasma NTproBNP level (from 1,710±1,796 pg/ml to 1,485±1,660 pg/ml) but without statistical significant (p=0.262).

**CONCLUSIONS** Ranitidine did not decrease NTproBNP level in patient with CHF within 16 weeks period.

Department Medicine

Field of study Medicine

Academic year 2007

Student's signature 

Advisor's signature 

Co-advisor's signature \_\_\_\_\_

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้มีรายชื่อดังต่อไปนี้ที่ได้ให้ความช่วยเหลือแก่ผู้วิจัยจนงานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ผู้ป่วยที่อาสาเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยนี้ทุกท่าน

อาจารย์นายแพทย์จักรพันธ์ ชัยพรหมประสิทธิ์ และคณาจารย์ในสาขาวิชาโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ ร.พ.จุฬาลงกรณ์ทุกท่าน ที่ได้ให้คำแนะนำ ความรู้ ติดตามผลการวิจัย และตรวจทานแก้ไขบทความมาโดยตลอด

คุณพนมมา งามงอน, คุณสุนิสา ม่วงเมือง, คุณชลอ คณา เจ้าหน้าที่วิทยาศาสตร์การแพทย์ และเจ้าหน้าที่สาขาวิชาโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ ร.พ.จุฬาลงกรณ์ทุกท่าน ที่ให้การช่วยเหลือดูแลและอำนวยความสะดวกแก่ผู้ป่วย ระหว่างการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง

หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ ร.พ.จุฬาลงกรณ์ ที่สนับสนุนด้านสถานที่ที่ใช้ในการทำวิจัย, อุปกรณ์สำนักงาน และเครื่องตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง

คุณสาคร ปิงสุทวิวงศ์ และคณะที่ให้การสนับสนุนในการเก็บตัวอย่างโลหิตและทำการตรวจระดับสาร NT-proBNP ทางห้องปฏิบัติการ

บริษัท เบอร์ลินฟาร์มาซูติคอลอินดัสตรี จำกัด (Berlin Pharmaceutical Industry Co, Ltd) ที่ได้ให้การสนับสนุนยาที่ใช้ในการศึกษาวิจัยนี้ทั้งหมด ทั้งยาแรมนิทีนและยาหลอก

บริษัท โรช ไดแอกโนสติกส์ (Roche Diagnostics) ที่ได้ให้การสนับสนุนน้ำยาชุดการตรวจระดับสาร NT-proBNP ทางห้องปฏิบัติการ

บิดา มารดา อันเป็นที่รัก, เคารพและเป็นกำลังใจให้กับผู้วิจัยเสมอ

ครอบครัวผู้วิจัยที่มีส่วนช่วยในการพิมพ์และการพิสูจน์อักษร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



# สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ญ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.4 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	2
1.5 วิธีการดำเนินการวิจัย.....	3
1.6 ปัญหาทางจริยธรรม.....	3
1.7 ข้อยกเว้นของการวิจัย.....	4
1.8 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	5
2.1 ภาวะหัวใจวายเรื้อรัง.....	5
2.1.1 Adrenergic Nervous System .....	7
2.1.2 การกระตุ้นตัวรับเบต้าชนิดที่หนึ่ง ( $\beta_1$ -adrenergic receptor).....	8
2.1.3 การลดลงของตัวรับเบต้าชนิดที่หนึ่ง ( $\beta_1$ -adrenergic desensitization).....	9
2.1.4 การรักษาด้วยยากลุ่ม $\beta_1$ -blocker.....	10
2.2 ตัวรับฮิสตามีน (Histamine Receptor).....	11
2.2.1 Histamine $H_2$ -receptor.....	11
2.2.2 บทบาทของ Histamine ต่อการทำงานของหัวใจ.....	12
2.2.3 $H_2$ -blocker ในการรักษาภาวะหัวใจวายเรื้อรัง.....	15
2.2.4 Ranitidine.....	15
2.3 Natriuretic peptides.....	16

	หน้า
2.3.1 กระบวนการสร้างสาร BNP .....	18
2.3.2 การออกฤทธิ์ของ Natriuretic Peptides .....	19
2.3.3 ค่าปกติของ BNP/NTproBNP ในกระแสเลือด.....	22
2.3.4 การวัดระดับสาร BNP/NTproBNP ในกระแสเลือด.....	22
2.3.5 ประโยชน์ของสาร BNP/NTproBNP ในทางคลินิก.....	29
บทที่ 3 วิธีการวิจัย.....	33
3.1 ประชากร.....	33
3.2 การสังเกตและการวัด.....	34
3.3 การรวบรวมข้อมูล.....	35
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	35
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	37
4.1 ข้อมูลพื้นฐาน.....	37
4.2 การเปรียบเทียบผลที่ได้ก่อนและหลังได้รับการรักษา.....	39
4.3 การเปรียบเทียบการกำเริบของภาวะหัวใจวายและอาการไม่พึงประสงค์.....	42
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	43
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	43
5.2 อภิปรายผลการวิจัย.....	43
5.3 ข้อเสนอแนะ.....	46
รายการอ้างอิง.....	47
ภาคผนวก.....	69
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	77



## สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	แสดงข้อมูลพื้นฐานเปรียบเทียบข้อมูลของทั้งสองกลุ่ม.....	39
2	แสดงข้อมูลหลังได้รับการรักษาเปรียบเทียบข้อมูลของทั้งสองกลุ่ม.....	40



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญภาพ

ภาพที่		หน้า
1	แสดงสูตรโครงสร้างโมเลกุลของ Ranitidine.....	15
2	แสดงโครงสร้างการเรียงตัวของสายกรดอะมิโนของสาร ANP, BNP และ CNP เปรียบเทียบกัน.....	17
3	แสดงโครงสร้างการเรียงตัวของสายกรดอะมิโนของสาร DNP .....	18
4	แสดงการย่อยสาร proBNP ด้วยเอนไซม์ Furin ได้สาร NTproBNP ที่มีสายกรด อะมิโน 76 ตัวและสาร BNP ที่มีสายกรดอะมิโน 32 ตัว.....	19
5	แสดงการจับกันของ NPs และ NPRs ชนิดต่างๆ.....	20
6	แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าBNPและค่าNTproBNPเมื่อBNP > 300pg/ml.....	23
7	แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าBNPและค่าNTproBNPเมื่อBNP ≤ 300pg/ml.....	23
8	แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า NTproBNP ในช่วงระหว่างวันตามเวลาพัก.....	28
9	แสดงแผนภูมิการแบ่งกลุ่มการรักษา.....	38
10	แสดงค่า NTproBNP ก่อนและหลังการให้การรักษาด้วยยาทั้งสองกลุ่ม.....	40
11	แสดงค่า NTproBNP ของผู้ป่วยในแต่ละรายของทั้งสองกลุ่มการรักษา.....	41
12	แสดงค่า Log(NTproBNP) ของผู้ป่วยในแต่ละรายของทั้งสองกลุ่มการรักษา.....	41
13	แสดงค่าการบีบตัวของหัวใจ (Simpson) ของผู้ป่วยในแต่ละรายของทั้งสองกลุ่ม.....	42

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

การรักษาภาวะหัวใจวายเรื้อรังในปัจจุบันได้ก้าวหน้าไปมาก มีการศึกษาพบว่า การให้การ รักษาโดยการให้ยากกลุ่ม  $\beta$ -adrenergic receptor blocker สามารถลดอาการเหนื่อย เพิ่มคุณภาพชีวิต และสามารถลดอัตราการตายในการรักษาภาวะหัวใจวายเรื้อรังได้[1-3]

ในปัจจุบัน การรักษาหลักในภาวะหัวใจวายเรื้อรังตามมาตรฐาน[4, 5] คือการให้ยากกลุ่ม  $\beta$ -adrenergic receptor blocker ( $\beta$ -blocker) และยากกลุ่มที่ไปยับยั้งการทำงานของระบบ Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) ได้แก่ยากกลุ่ม Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI), Angiotensin II receptor blocker (ARB), Aldosterone antagonist เป็นต้น เพื่อลดการเกิด Neurohormonal activation ซึ่งสามารถลดอาการเหนื่อย เพิ่มคุณภาพชีวิตและสามารถลดอัตราการตายในภาวะหัวใจวายเรื้อรังได้ อย่างไรก็ตามยาทั้งสองกลุ่มข้างต้นมีผลทำให้เกิดอาการที่ไม่พึงประสงค์ที่มีอันตรายสูงและยังมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยบางภาวะ

ได้มีการศึกษาพบว่า Histamine-2 receptor ( $H_2$ -receptor) นั้นมีอยู่เป็นจำนวนมากที่เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ[6, 7] ซึ่งเมื่อถูกกระตุ้น จะมีฤทธิ์กระตุ้นการบีบตัวของหัวใจและกระตุ้นอัตราการเต้นของหัวใจ[6-9] โดยการกระตุ้นนั้นจะกระตุ้นผ่านทาง Gs protein ซึ่งทำให้เกิดมีการสร้างและสะสม Cyclic adenosine monophosphate (cAMP) เช่นเดียวกับการกระตุ้นผ่านทาง  $\beta$ -adrenergic receptor [6, 7, 10-12] เพราะฉะนั้นยากกลุ่ม  $H_2$ -receptor antagonist จึงอาจมีประโยชน์ในการรักษาภาวะหัวใจวายเรื้อรังได้เช่นเดียวกับยากกลุ่ม  $\beta$ -adrenergic receptor blocker

มีการศึกษาทบทวนข้อมูลย้อนหลังพบว่า การให้ยากกลุ่มลดกรดในกระเพาะอาหารมีความสัมพันธ์กับการลดลงของระดับสาร B-type natriuretic peptide (BNP) ในเลือด[13] ต่อมา มีการศึกษาการใช้ยา Famotidine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม  $H_2$ -receptor antagonist ในผู้ป่วยภาวะหัวใจวายเรื้อรัง พบว่าสามารถลดระดับของสาร BNP ในเลือดและลดอัตราการเข้านอนในโรงพยาบาลซ้ำอันเนื่องมาจากภาวะหัวใจวายเรื้อรังกำเริบลงได้[14] ทั้งนี้ยากกลุ่ม  $H_2$ -receptor antagonist มีใช้มานานหลายสิบปี มีความปลอดภัยสูง[15] หาใช้ได้ง่ายแม้อยู่ในชนบทที่ห่างไกลและราคาถูก ถ้าสามารถใช้ยากกลุ่มนี้ในการรักษาภาวะหัวใจวายเรื้อรังได้ จะมีประโยชน์สำหรับผู้ป่วยในภาวะนี้อย่างมาก โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้ยาตามมาตรฐานทั้งสองกลุ่มที่กล่าวมาแล้วไม่ว่าในกรณีใดๆได้

## 1.2 คำถามของการวิจัย

### คำถามหลัก (Primary Research Question)

การใช้ยา Ranitidine ในการรักษาภาวะหัวใจวายเรื้อรังสามารถลดระดับของสาร N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide (NTproBNP) ในกระแสโลหิตได้หรือไม่

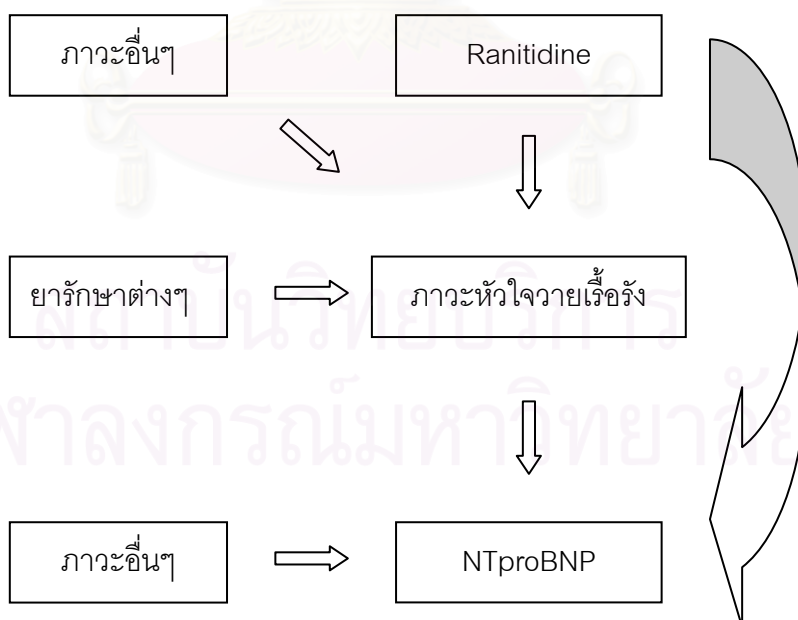
### คำถามรอง (Secondary Research Question)

การใช้ยา Ranitidine ในการรักษาภาวะหัวใจวายเรื้อรังสามารถลดระดับอาการเหนื่อยจากหัวใจวายเรื้อรัง เพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย เพิ่มการบีบตัวของหัวใจหรือลดอัตราการนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจวายเฉียบพลันได้หรือไม่

## 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาถึงการลดลงของระดับสาร NTproBNP ในกระแสโลหิตในผู้ป่วยโรคหัวใจวายเรื้อรังที่ได้รับการรักษาด้วยยา Ranitidine

## 1.4 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



## 1.5 วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้ใช้รูปแบบการวิจัยแบบ Prospective Double-blinded Randomize Controlled Trial โดยการนำอาสาสมัครผู้ป่วยโรคหัวใจวายเรื้อรังที่มาตรวจติดตามการรักษาที่คลินิกผู้ป่วยอายุรกรรมหรือคลินิกผู้ป่วยโรคหัวใจ แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตามกฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา มาแบ่งเป็นสองกลุ่มอย่างสุ่ม กลุ่มแรกจะได้รับการรักษาด้วยยา Ranitidine (150 mg) รับประทานครั้งละ 1 เม็ดวันละสองครั้ง ส่วนกลุ่มที่สองจะได้รับการรักษาด้วยยาหลอก (Placebo) รับประทานครั้งละ 1 เม็ดวันละสองครั้งเช่นเดียวกัน ทั้งสองกลุ่มจะได้รับการตรวจวัดปริมาณระดับสาร N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide (NTproBNP) ในกระแสโลหิต การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง และการประเมินความรุนแรงของโรคและคุณภาพชีวิตด้วยแบบสอบถาม ทั้งก่อนและหลังจากได้รับยาดังกล่าวเป็นระยะเวลาสี่เดือน โดยทั้งสองกลุ่มจะได้รับการรักษาตามมาตรฐานที่ควรได้รับตามเดิมเหมือนก่อนเข้าร่วมศึกษาวิจัยควบคู่กันไป จากนั้นจึงเก็บรวบรวมข้อมูล แล้วทำการวิเคราะห์เพื่อหาความสัมพันธ์ของระดับสาร NTproBNP ในกระแสโลหิตและการรักษาด้วยยา Ranitidine

## 1.6 ปัญหาทางจริยธรรม

ผู้ป่วยที่มีภาวะโรคหัวใจวายเรื้อรังทุกรายต้องมาตรวจติดตามที่คลินิกผู้ป่วยนอกเป็นประจำตามปกติเพื่อการรักษา ในการมาตรวจติดตามบางครั้งผู้ป่วยต้องได้รับการเจาะเลือดตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อตรวจระดับน้ำตาลในคนที่ เป็นโรคเบาหวาน ตรวจการทำงานของไตและเกลือแร่ต่างๆ หรือการทำงานของระบบอื่นๆในร่างกายตามความจำเป็นในแต่ละราย การตรวจระดับสาร NTproBNP ในเลือด ผู้วิจัยจะทำการตรวจเลือดของผู้ป่วยไม่เกิน 10 ml ต่อการตรวจ 1 ครั้ง ซึ่งในบางกรณีที่ผู้ป่วยต้องได้รับการเจาะเลือดตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆดังกล่าวข้างต้นอยู่แล้ว อาจไม่มีความจำเป็นต้องใช้ปริมาณเลือดเพิ่มเติมจากเดิมแต่อย่างใด ซึ่งปริมาณเลือดดังกล่าวเป็นปริมาณที่ไม่มีผลกระทบต่อสุขภาพของผู้ป่วย ระดับสาร NTproBNP ในเลือดที่ตรวจได้ไม่มีผลอย่างใดในการปรับเปลี่ยนการรักษาผู้ป่วย โดยผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการรักษาต่างๆตามมาตรฐานเดิมนอกจากนี้แล้วผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงซึ่งไม่เป็นอันตรายต่อร่างกาย และยา Ranitidine เป็นยาที่มีใช้ในประเทศไทยมาเป็นระยะเวลายาวนาน เป็นที่ยอมรับกันในความปลอดภัยของยาและสามารถทำการซื้อขายได้ตามร้านขายยาทั่วไปโดยไม่ต้องใช้ใบสั่งยาจากแพทย์ ผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับคำอธิบายจากผู้วิจัยโดยมีการชี้แจงถึงภาวะแทรกซ้อนต่างๆที่อาจเกิดขึ้นได้ และได้ลงชื่อในใบคำยินยอมเพื่อเข้าร่วมการวิจัยอย่างเป็นทางการลักษณะอักษร

การศึกษานี้ได้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมในงานวิจัยของคณะ  
แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### 1.7 ข้อจำกัดของการวิจัย

เนื่องจากประชากรเป้าหมายเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์  
ซึ่งโดยส่วนใหญ่จะอยู่ในช่วงการปรับการรักษาที่เป็นมาตรฐานเดิมอยู่ก่อน อาจมีผลรบกวนต่อตัว  
แปรที่วัดได้ และระยะเวลาในการศึกษาวิจัยที่มีจำกัด จึงไม่สามารถทำการติดตามผลการรักษาให้  
นานกว่านี้ได้ และการใช้แบบสอบถามถึงคุณภาพชีวิตนั้นยังไม่ได้มีการตรวจสอบความถูกต้องและ  
ความน่าเชื่อถือของแบบสอบถาม และค่าการตรวจที่ได้จากการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง  
นั้นมีความผันแปรขึ้นอยู่กับผู้ทำเป็นหลักซึ่งอาจมีอคติได้

### 1.8 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

หากพบว่าสามารถใช้ Ranitidine ในการรักษาภาวะหัวใจวายเรื้อรังควบคู่ไปกับการรักษา  
ตามมาตรฐานเดิม จะมีประโยชน์อย่างมากในการใช้รักษาภาวะหัวใจวายเรื้อรังโดยเฉพาะในกรณีที่  
การรักษาตามมาตรฐานแบบเดิมไม่สามารถให้ได้อันเนื่องมาจากสาเหตุใดๆก็ตามหรือให้การรักษา  
ตามมาตรฐานแบบเดิมแล้วแต่ผลการรักษาอาจยังไม่เป็นที่น่าพอใจ

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1 ภาวะหัวใจวายเรื้อรัง

ภาวะหัวใจวายเรื้อรัง เป็นภาวะที่มีการแสดงออกทางคลินิกของความผิดปกติของหัวใจทั้งในแง่ความผิดปกติของโครงสร้างและหน้าที่การทำงานของหัวใจ ภาวะหัวใจวายนั้นแต่เดิมเชื่อว่าเกิดจากการคั่งของเกลือและน้ำอันเนื่องมาจากไต (Cardiorenal model)[16] การรักษาภาวะนี้จึงเน้นไปที่การให้ยาขับปัสสาวะเพื่อปรับสมดุลน้ำและเกลือของร่างกาย อย่างไรก็ตามการรักษาแบบนี้ไม่สามารถลดการดำเนินไปของโรคและอัตราการตายของผู้ป่วยลงได้

ภาวะหัวใจวายนั้นยังเกิดร่วมกับการลดลงของปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจและการหดตัวของหลอดเลือดส่วนปลาย ทำให้เชื่อได้ว่าภาวะหัวใจวายเกิดขึ้นมาจากการที่หัวใจสูบฉีดโลหิตไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆไม่ได้เพียงพอ (Cardiocirculatory or Hemodynamic model)[16] จึงได้มีการรักษาภาวะนี้ด้วยการให้ยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการบีบตัวของหัวใจ (Inotroph) และยาที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดส่วนปลาย (Vasodilator) เพื่อช่วยเพิ่มปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจ และเช่นเดียวกับแบบจำลองแรก การรักษาด้วยการให้ยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการบีบตัวของหัวใจดังกล่าวมีหลักฐานว่านอกจากไม่ลดอัตราการตายแล้ว เมื่อใช้ไปในระยะยาวยังเพิ่มอัตราการตายของผู้ป่วยด้วย[17-19]

แบบจำลองทั้งสองแบบข้างต้นสามารถอธิบายปรากฏการณ์ต่างๆของภาวะหัวใจวายที่เกิดจากการคั่งของน้ำและเกลือได้ แต่ไม่สามารถอธิบายปรากฏการณ์ที่พบว่าการดำเนินไปของโรคที่เพิ่มขึ้น (Disease progression) ได้

ปัจจุบันหลักฐานต่างๆพบว่าภาวะหัวใจวายนั้นเป็นภาวะที่มีการดำเนินไปของโรคอย่างต่อเนื่อง[16] ซึ่งเกิดขึ้นหลังจากมีปัจจัยต้นกำเนิดบางอย่างได้แก่ การบาดเจ็บต่อกล้ามเนื้อหัวใจ เช่นกล้ามเนื้อหัวใจตาย กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ เป็นต้น ภาวะที่หัวใจต้องรับภาระต่อความดันและปริมาณโลหิตที่เพิ่มขึ้น เช่น ภาวะโรคหัวใจรั่ว และ/หรือ ตีบ หรือเป็นภาวะที่มีความผิดปกติของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจเอง เช่น โรคกล้ามเนื้อหัวใจที่เกิดจากยีนที่ผิดปกติ และหรือมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม ซึ่งปัจจัยต้นกำเนิดดังกล่าว มักจะทำให้มีความผิดปกติของการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ โดยที่ผู้ป่วยอาจมีหรือไม่มีอาการก็ได้

ในบทความต่อไปนี้จะเน้นไปถึงการดำเนินไปอย่างต่อเนื่องของโรคหลังจากมีปัจจัยต้นกำเนิดที่มีผลทำให้การบีบตัวของหัวใจลดลง โดยจะไม่กล่าวถึงภาวะที่การบีบตัวของหัวใจยังคงปกติหรือ

ลดลงเล็กน้อย การจะเข้าใจการดำเนินไปอย่างต่อเนื่องของโรค จะต้องเข้าใจกระบวนการตอบสนองของหัวใจต่อสิ่งเร้าที่เกิดขึ้น

การปรับสภาพสมดุลของการทำงานของหัวใจขึ้นอยู่กับการสื่อสารเชื่อมต่อที่เกิดขึ้นระหว่างหัวใจ อวัยวะระบบอื่นๆของร่างกาย และสภาวะแวดล้อมภายนอก ซึ่งการสื่อสารดังกล่าวเกิดขึ้นโดยมีการส่งตัวส่งสัญญาณไปยังหัวใจผ่านทางระบบประสาทและระบบฮอร์โมน เมื่อหัวใจได้รับสัญญาณดังกล่าวแล้ว หัวใจจะปรับสภาพการทำงานของตัวมันเองให้สอดคล้องกับความต้องการของร่างกายขณะนั้นๆ

การตอบสนองของการทำงานของหัวใจต่อสภาพต่างๆจะมีสองชนิดด้วยกัน

1) ชนิดระยะสั้น (Short term or functional response) เป็นชนิดที่ตอบสนองต่อการกระตุ้นได้เร็วเป็นวินาทีหรือเป็นนาาที แต่โดยมากการตอบสนองนี้จะเกิดขึ้นได้ไม่นาน ได้แก่ การตอบสนองต่อภาวะการออกกำลังกาย หรือ การสูญเสียเลือด เป็นต้น

2) ชนิดระยะยาว (Proliferative or transcriptional response) เป็นการตอบสนองต่อตัวกระตุ้นที่เกิดขึ้นต่อเนื่องเป็นระยะเวลายาวนานกว่าชนิดแรก การตอบสนองเกิดขึ้นช้ากว่า อาจใช้เวลาเป็นสัปดาห์จนถึงเป็นปี ได้แก่ การตอบสนองของหัวใจต่อภาวะความดันโลหิตสูง กล้ามเนื้อหัวใจตาย เป็นต้น การตอบสนองชนิดนี้มักเกิดจากการทำงานของหัวใจในระดับเซลล์ ได้แก่ กระบวนการแสดงออกของยีนและกระบวนการสร้างโปรตีนที่เปลี่ยนไป ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบในระดับเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและโครงสร้างของหัวใจโดยรวม[20]

ปัจจุบันเชื่อว่า การดำเนินไปของโรคนี้เกิดจากการส่งสัญญาณกระตุ้นหัวใจผ่านทางฮอร์โมนประสาท (Neurohormonal model) เป็นการกระตุ้นการทำงานที่มากเกินไปในระดับโมเลกุล[16] ซึ่งเป็นผลจากกลไกชดเชย (Compensatory mechanism) ของร่างกายในภาวะที่การบีบตัวของหัวใจลดลงหรือไม่เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย กลไกการชดเชยดังกล่าวทำงานผ่านทางระบบอะดรีเนอร์จิก (Adrenergic nervous system)[21, 22] และระบบเรนิน (Renin-angiotensin-aldosterone system) เพื่อเพิ่มปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจให้มากขึ้น โดยการทำให้เกิดการคั่งของเกลือและน้ำในร่างกาย การหดตัวของหลอดเลือดส่วนปลาย และการบีบตัวของหัวใจที่เพิ่มขึ้น นอกจากนี้แล้ว การกระตุ้นการทำงานของหัวใจผ่านระบบดังกล่าวยังมีผลทำให้เกิดการกระตุ้นระบบสารสื่อการอักเสบ (Inflammatory mediators) ต่างๆ ซึ่งมีผลทำให้เกิดการซ่อมแซมและการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของกล้ามเนื้อหัวใจ (Repair and Remodeling)[16]

โดยสรุปนั้น กลไกการชดเชยที่ทำงานผ่านทางฮอร์โมนประสาททั้งสองระบบข้างต้นนั้นจะทำให้หัวใจตอบสนองทั้งในระยะสั้น (Functional response) และในระยะยาว (Proliferative or

Transcriptional response) โดยในระยะสั้นนั้นมีประโยชน์ในการปรับสมดุลหรือเพิ่มปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจ แต่ในระยะยาวกลับเป็นผลเสียต่อหัวใจ

บทความนี้จะกล่าวถึงการทำงานของระบบอะดรีเนอจิกเป็นหลัก

### 2.1.1 Adrenergic Nervous System

เมื่อเกิดการเปลี่ยนแปลงของปริมาณเลือดและความดันเลือดที่ออกจากหัวใจ จะเกิดการกระตุ้นตัวรับที่อยู่ตามอวัยวะต่างๆ ทั้งตัวรับที่ทำให้เกิดการกระตุ้นหัวใจตามมาผ่านทางระบบซิมพาเทติก ( Sympathetic Nervous system) และเกิดการดำเนินงานที่ลดลงของระบบพาราซิมพาเทติก (Parasympathetic Nervous system) ซึ่งเป็นระบบที่ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของหัวใจอีกทอดหนึ่ง อาทิ ตัวรับที่กล้ามเนื้อลาย (Muscle metaboreceptor) และตัวรับที่ทำหน้าที่ในทางตรงกันข้าม คือ ตัวรับที่ทำให้เกิดการดำเนินงานที่ลดลงของระบบซิมพาเทติก และเกิดการกระตุ้นการทำงานของระบบพาราซิมพาเทติก ซึ่งเป็นผลให้เกิดการยับยั้งการทำงานของหัวใจขึ้น อาทิ ตัวรับที่อยู่ตามหลอดเลือด (Arterial baroreceptor), ตัวรับที่อยู่หัวใจและปอด (Cardiopulmonary mechanoreceptor)

ผลการดำเนินงานของหัวใจที่มีความแรงของการบีบตัวลดลง ทำให้ปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจลดลง เป็นผลทำให้เกิดการกระตุ้นระบบซิมพาเทติกดังกล่าว เพื่อปรับปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจให้ไปเลี้ยงร่างกายได้อย่างเพียงพอ ผลดังกล่าวทำให้สารสื่อประสาทนอร์อิพิเนฟริน (Norepinephrine) ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทที่มีฤทธิ์ในการกระตุ้นหัวใจโดยตรง ออกมาปริมาณมากในกระแสเลือด โดยถูกสร้างมาจากตัวเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจเองและจากส่วนปลายเซลล์ประสาทที่มาเลี้ยงหัวใจ (Terminal nerve ending) สารสื่อประสาทนอร์อิพิเนฟรินนี้จะไปกระตุ้นตัวรับหลายชนิดที่อยู่บนผิวของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ โดยเฉพาะตัวรับเบต้าชนิดที่หนึ่ง ( $\beta_1$ -adrenergic receptor or  $\beta_1$ -receptor) ซึ่งจะมีผลให้เกิดแรงในการบีบตัวของหัวใจเพิ่มขึ้นและอัตราการเต้นของหัวใจจะเพิ่มขึ้น (ดังจะได้กล่าวถึงต่อไป) แต่ทั้งนี้พบว่าเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจต้องการพลังงานมากขึ้นเพื่อการนี้ นอกเหนือจากนี้ สารสื่อประสาทนอร์อิพิเนฟรินยังกระตุ้นให้เกิดการเต้นผิดปกติของหัวใจห้องล่าง (Ventricular tachycardia) หรือหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน (Sudden cardiac arrest) ได้โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือด

## 2.1.2 การกระตุ้นตัวรับเบต้าชนิดที่หนึ่ง ( $\beta_1$ -adrenergic receptor)

เมื่อตัวรับเบต้าชนิดที่หนึ่งถูกกระตุ้น ตัวมันเองจะจับกับ G protein (Guanyl nucleotide-binding protein) ซึ่งเป็นโปรตีนที่สามารถจับกับ Guanine triphosphate (GTP) และ Guanine nucleotide อื่นๆ ทำหน้าที่เชื่อมต่อระหว่างตัวรับที่ผิวเซลล์ที่ถูกกระตุ้นและเอ็นไซม์หรือโปรตีนทำงานที่อยู่ทีผิวเซลล์ ในระบบ  $\beta$ -adrenergic system จะประกอบไปด้วย ตัวรับเบต้า ( $\beta_1$ -receptor), G proteins cyclase, adenylyl cyclase

G proteins ชนิดที่จับกับ  $\beta_1$ -receptor ประกอบไปด้วยสามหน่วยย่อย (Heterotrimeric G protient) ได้แก่ จีอัลฟา ( $G\alpha$ ) เป็นหน่วยที่มีตำแหน่งตัวรับจับกับ Guanyl nucleotide , จีเบต้า( $G\beta$ ) และจีแกมมา( $G\gamma$ ) โดยปกติ หน่วยจีอัลฟา( $G\alpha$ ) ซึ่งแต่เดิมจับอยู่กับ Guanine diphosphate (GDP) เมื่อจับตัวรับที่ผิวเซลล์ จะเหนี่ยวนำให้ตัวรับที่ผิวเซลล์จับกับสารที่มากกระตุ้น (Ligand) ได้ง่าย (ในที่นี้คือ Norepinephrine) เมื่อตัวรับที่ผิวเซลล์ถูกกระตุ้น หน่วยจีอัลฟา( $G\alpha$ )จะแลก GDP กับ GTP และทำให้  $G\beta\gamma$  แยกตัวออกมาจากหน่วยจีเบต้าและจีแกมมา ( $G\beta\gamma$  dimer) จากนั้น  $G\alpha$  ที่เชื่อมกับ GTP จะแยกตัวออกจากตัวรับ (receptor) ไปกระตุ้นสารอื่นๆต่อไป ภาวะนี้ทำให้ตัวรับจับกับสารที่มากกระตุ้น (Ligand) ได้ไม่ดี จึงปล่อย Ligand ออกไป ต่อมา  $G\alpha$ -GTP จะปล่อย Pi และกลับคืนสู่สภาพเดิมเป็น  $G\alpha$ -GDP แล้วจะไปจับกับ  $G\beta\gamma$  กลายเป็น G protein ซึ่งจะไปจับกับตัวรับต่อไป จะเห็นได้ว่า ตัวกระตุ้นจะจับกับตัวรับได้นั้น ตัวรับ (ชนิด G protein-couple receptor) จะต้องจับกับ G protein ก่อนเพิ่มการเหนี่ยวนำ (Affinity) กับตัวกระตุ้น ทั้ง  $G\alpha$  และ  $G\beta\gamma$  dimmer จะไปกระตุ้นหรือยับยั้งการทำงานของสารอื่นๆ ได้แก่ Adenylyl cyclase, Phospholipase C, Ion channels เป็นต้น

เมื่อตัวรับเบต้าถูกกระตุ้น จะกระตุ้น G proteins สองชนิดคือ Gs (Stimulatory G) และ Gi (Inhibitory G) โดยจะไปกระตุ้นและยับยั้งการทำงานของ Adenylyl cyclase ตามลำดับ โดยที่  $\beta_1$  จะกระตุ้น Gs และ  $\beta_2$  จะกระตุ้นทั้ง Gs และ Gi เมื่อ Adenylyl cyclase ถูกกระตุ้นจะเกิดการสังเคราะห์ cyclic Adenosine Monophosphate (cAMP) จาก Adenosine Triphosphate (ATP) ซึ่งเป็นตัวนำสัญญาณต่อไป cAMP จะไปจับกับ cAMP-dependent protein kinase ได้แก่ protein kinase A (PK-A) ซึ่งจะไปกระตุ้น L-type calcium channel อีกต่อหนึ่งทำให้ประจุแคลเซียมไหลเข้ามาในเซลล์ เป็นผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นของประจุแคลเซียมในเซลล์

โดยทั่วไปการเพิ่มขึ้นของประจุแคลเซียมในเซลล์นั้นส่งผลทำให้การบีบตัวของหัวใจแรงขึ้น (Functional response) โดยขึ้นกับอัตราเร็วของการเพิ่มขึ้นของระดับประจุแคลเซียมในเซลล์ในแต่ละจังหวะการบีบตัวของหัวใจ ในแง่ตรงกันข้าม การที่ประจุแคลเซียมมีมากขึ้นเกินไปอย่างรวดเร็วมีรายงานว่าทำให้เกิดการตายของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจทั้งแบบ necrosis และ apoptosis ขึ้นได้[23-

25] และในกรณีที่ระดับประจุแคลเซียมค่อยๆมีปริมาณสะสมเพิ่มขึ้นในเซลล์อย่างช้าๆเป็นระยะเวลานาน ยังจะไปกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการทำงานของเซลล์ได้ (Proliferative response) ซึ่งเกิดขึ้นโดยการเปิดของ T-type calcium channel, Stretch-operated calcium channel เป็นต้น ประจุแคลเซียมที่เพิ่มขึ้นจะไปกระตุ้น phosphatase ที่จับกับ Calcineurin ที่ทำหน้าที่ dephosphorylating inactive form ของ Nuclear factor of activated T cell (NFAT) ซึ่งเป็น transcriptional factor อย่างหนึ่ง ทำให้เกิด hypertrophic response ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจต่อภาวะการทำงานที่มากขึ้น

ในระยะยาว PK-A ที่ถูกกระตุ้นนั้นสามารถส่งสัญญาณแบบ Proliferative pathway ได้ด้วยเช่นกันโดยเกิด phosphorylating transcriptional regulator ได้แก่ cAMP receptor element-binding protein (CREB) และ cAMP receptor element modulator protein (CREM) นอกจากนี้แล้ว  $\beta$ -receptor ที่จับกับ  $\beta$ -arrestin ( $\beta$ -receptor- $\beta$ -arrestin complex) ที่ถูกกลืนเข้าไปในเซลล์ไม่สามารถส่งสัญญาณแบบ Functional pathway ได้แต่ยังสามารถส่งสัญญาณแบบ Proliferative pathway ได้[26] รวมถึง  $G\alpha$  และ  $G\beta\gamma$  dimer โดยการกระตุ้นผ่านทาง Mitogen-activated protein kinase (MAP kinase pathway)

### 2.1.3 การลดลงของตัวรับเบต้าชนิดที่หนึ่ง ( $\beta_1$ -adrenergic desensitization)

เมื่อเกิดการกระตุ้นผ่านทางสารสื่อประสาทนอร์อิพิเนฟรินเป็นเวลานาน พบว่าตัวรับเบต้าชนิดที่หนึ่งบนผิวของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจจะลดปริมาณลง (Down regulation or desensitization of  $\beta$ -receptor)[27, 28] การลดลงของตัวรับเบต้าชนิดที่หนึ่งนี้มีทั้งผลดีและผลเสียต่อหัวใจ นอกจากนี้ยังพบว่าในภาวะหัวใจวาย จะมีการเพิ่มการทำงานของโปรตีน  $\beta$ -ARK1 ( $\beta$ -adrenergic receptor kinase 1)[29, 30] ซึ่งทำหน้าที่จับกับตัวรับเบต้า[31] เพื่อเพิ่มความสามารถในการยึดจับกับโปรตีน  $\beta$ -arrestin (uncoupling) โดยที่เมื่อโปรตีน  $\beta$ -arrestin จับกับตัวรับเบต้าแล้ว ส่วนหนึ่งจะทำให้ตัวรับเบต้าพร้อมใช้งานต่อไป ส่วนหนึ่งจะกระตุ้นให้เกิดกระบวนการกลืน (Internalization) ตัวรับเบต้าเข้าไปในเซลล์เพื่อนำไปใช้สร้างใหม่ (Recycling) แต่ในบางครั้งตัวรับเบต้าที่ถูกกระบวนการกลืนดังกล่าวกลับถูกนำไปทำลายโดยไลโซโซม (Lysosome) ซึ่งอาจเป็นสาเหตุของตัวรับเบต้าที่ลดลง

ผลดีของการลดลงของตัวรับเบต้าชนิดที่หนึ่งนี้คือการป้องกันการบาดเจ็บของหัวใจจากการขาดพลังงานอันเนื่องมาจากการทำงานหนักที่ถูกกระตุ้นอย่างต่อเนื่องและยาวนานซึ่งจะป้องกันการเกิดภาวะประจุแคลเซียมที่มากเกินไปในเซลล์ ป้องกันการเกิดการบาดเจ็บของเซลล์ มีการศึกษาใน



หนูที่มีการทำงานของยีน  $\beta$ -ARK มากเกินไปจะมีโอกาสเป็นโรคหัวใจวายน้อย[32] ส่วนข้อเสียคือทำให้ Maximal Reserve ลดลงจากการที่ Maximal exercise capacity ลดลง[33] โดยเป็นผลจากการบีบตัวของหัวใจลดลงเมื่อได้รับตัวกระตุ้นเบต้า[34, 35] การลดลงของตัวรับดังกล่าวพบร่วมกับการลดลงของเอ็มอาร์เอ็นเอ (mRNA) ซึ่งแปรไปด้วยกันกับความรุนแรงของภาวะหัวใจวาย

เห็นได้ว่าการกระตุ้น  $\beta_1$ -receptor ดังกล่าวในระยะสั้นอาจทำให้หัวใจบีบเลือดออกจากหัวใจได้เพิ่มขึ้น แต่เมื่อการกระตุ้นเป็นไปอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลายาวนาน พบว่าเกิดการสร้างสารสื่อประสาทนอร์อิพิเนฟรินที่น้อยลงและการเก็บกลับคืนของสารนี้ที่สลายเซลล์ประสาทลดลง รวมถึงเกิดการบาดเจ็บต่อเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและการเปลี่ยนแปลงการทำงานของเซลล์ดังกล่าวข้างต้น เป็นผลให้การทำงานของหัวใจโดยรวมแยลงและภาวะหัวใจวายดำเนินไปมากขึ้น

#### 2.1.4 การรักษาด้วยยากลุ่ม $\beta_1$ -blocker

ในปัจจุบันยากลุ่ม  $\beta_1$ -blocker ถือเป็นที่ยอมรับว่าเป็นหนึ่งในยาหลักในการรักษาภาวะหัวใจวายเรื้อรังร่วมกับยากลุ่ม Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) มีข้อมูลมากมายในแง่การลดอัตราการตายและลดอาการของภาวะนี้[2, 3, 36-41] นอกจากนี้แล้วยังทำให้กล้ามเนื้อหัวใจทำงานได้ดีขึ้น[1, 42, 43] เนื่องจากยากลุ่มนี้จะไปยับยั้งการกระตุ้น  $\beta_1$ -receptor ทำให้ในระยะยาว จะลดการบาดเจ็บต่อกล้ามเนื้อหัวใจจากภาวะประจุแคลเซียมที่มากเกินไป ลดการส่งสัญญาณแบบ Proliferative pathway ผ่านทาง ประจุแคลเซียม, G protein component, cAMP, PK-A และ  $\beta$ -receptor- $\beta$ -arrestin complex เป็นต้น นอกจากนี้แล้วยังลดการเกิด  $\beta$ -adrenergic desensitization อีกด้วย ทั้งหมดนี้เป็นผลทำให้ลดการเกิดการเปลี่ยนแปลงทั้งในแง่โครงสร้างและการทำงานในระดับเซลล์ ทำให้การดำเนินไปของภาวะหัวใจวายเรื้อรังนี้ชะลอตัวลงได้

อย่างไรก็ตาม ยากลุ่ม  $\beta_1$ -blocker นี้ไม่สามารถใช้ในการรักษาภาวะหัวใจวายเรื้อรังได้ในผู้ป่วยทุกรายเนื่องจากผลแทรกซ้อนของยาที่มีหลายประการ[44] ได้แก่ ทำให้เกิดหัวใจเต้นช้า (Bradycardia and heart block), หลอดลมหดตัว (Bronchospasm), ความดันโลหิตลดลง เป็นต้น ได้มีความพยายามศึกษาที่ยากลุ่ม Histamine  $H_2$  receptor antagonist ( $H_2$ -blocker) ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง Histamine  $H_2$  receptor ( $H_2$ -receptor) ซึ่งเมื่อตัวรับนี้ถูกกระตุ้นจะทำงานด้วยกลไกที่คล้ายคลึงกันกับ  $\beta_1$ -receptor[11, 12] จึงมีความหวังว่าอาจใช้ยากลุ่ม  $H_2$ -blocker ที่มีผลข้างเคียงน้อยกว่ายากลุ่ม  $\beta_1$ -receptor มาใช้ในการรักษาภาวะหัวใจวายเรื้อรังได้



## 2.2 ตัวรับฮิสตามีน (Histamine Receptor)

หลังจากมีการค้นพบ Histamine ได้ 20 ปี ก็มีการสังเคราะห์ Histamine receptor antagonists (หรือที่นิยมเรียกกันว่า Antihistamines) ขึ้น ในปี ค.ศ.1936[45, 46] ซึ่งนำไปสู่การศึกษาเกี่ยวกับผลของ Histamine ที่มีต่อเนื้อเยื่อหลากหลายชนิดกันอย่างกว้างขวาง ในบางการศึกษามีรายงานว่า Antihistamine สามารถป้องกันภาวะการบีบตัวของอย่างรุนแรงของหลอดลม (Bronchospasm) ในหนูที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้อย่างรุนแรง (anaphylaxis) หลังได้รับสาร Histamine แต่กลับพบว่าในบางการศึกษานั้น ผลของ Histamine กลับไม่เป็นไปตามที่คาดการณ์ไว้ เช่น Antihistamines 3 ชนิดไม่มียับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารที่ถูกกระตุ้นโดยสาร Histamine (Histamine-stimulated gastric secretion)[47] หรือหลอดเลือดที่ขยายตัวเนื่องจากถูกกระตุ้นโดยสาร Histamine กลับถูกยับยั้งเพียงเล็กน้อยจาก Antihistamine ตัวหนึ่ง จากการศึกษาเหล่านี้ทำให้เกิดแนวความคิดที่ว่า ผลของ Histamine ที่มีต่อเนื้อเยื่อต่าง ๆ นั้น ต้องเกิดจากการกระตุ้นผ่านทางตัวรับฮิสตามีน (Histamine receptor) มากกว่าหนึ่งชนิด[6] ซึ่งแนวคิดนี้นำไปสู่การศึกษาต่างๆ จนค้นพบว่า Histamine receptor มีทั้งสิ้น 3 ชนิด แบ่งได้ตามลักษณะทางชีวโมเลกุล ในที่นี้จะขอกล่าวถึงแต่ Histamine receptor ชนิดที่ 2 ( $H_2$ -receptor)

### 2.2.1 Histamine $H_2$ -receptor

$H_2$ -receptor นั้นพบในเนื้อเยื่อหลากหลายชนิด เช่น สมอง เซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหาร เซลล์ไขมัน กล้ามเนื้อหัวใจ เซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่ผนังหลอดเลือด เซลล์เม็ดเลือดขาวทั้ง Basophils และ Neutrophils ซึ่งผลจากการกระตุ้นนี้มีลักษณะเฉพาะเจาะจงกับเซลล์แต่ละชนิด[6]

กลไกการออกฤทธิ์ของ  $H_2$ -receptor เกิดขึ้นผ่านทาง protein  $G_s$  ซึ่งถูกกระตุ้นโดย Histamine มีผลทำให้เกิดการคั่งของสาร cAMP ในเซลล์ และมีการปล่อยแคลเซียมออกมาเป็นจำนวนมากทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อที่ถูกกระตุ้นนั้นต่อไป[7, 11, 12]

ผลของ Histamine ที่มีต่อเนื้อเยื่อต่างๆ โดยการกระตุ้นผ่านทาง  $H_2$ -receptor[6, 7]

- เซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหาร พบว่าการกระตุ้น  $H_2$ -receptor โดย Histamine มีผลอย่างมากในกระบวนการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร ในขณะที่เดียวกันกระบวนการนี้ก็ถูกยับยั้งโดยสารที่มีฤทธิ์ต้าน  $H_2$ -receptor ( $H_2$ -blocker) ซึ่งช่วยสนับสนุนว่า Histamine มีบทบาทควบคุมการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารจริง[48]
- หัวใจ มีการสะสมของ  $H_2$ -receptor เป็นปริมาณมากในเนื้อเยื่อหัวใจของสัตว์ส่วนใหญ่ ซึ่งเมื่อกระตุ้น  $H_2$ -receptor จะทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของความเร็วและความ

แรงในการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (Positive inotropic effect and chronotropic effect) กับทั้งหัวใจห้องบนและห้องล่าง[8, 48-50] ดังจะได้กล่าวถึงต่อไป

- กล้ามเนื้อเรียบ เมื่อกระตุ้น  $H_2$ -receptor ที่มีอยู่ในส่วนของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด ทางเดินหายใจและมดลูกจะมีผลให้กล้ามเนื้อเรียบเหล่านั้นคลายตัว [48, 51, 52]
- ระบบภูมิคุ้มกัน การกระตุ้น  $H_2$ -receptor ที่มีอยู่ในเซลล์เม็ดเลือดขาวสามารถยับยั้งกระบวนการเกี่ยวกับภูมิคุ้มกันได้ด้วย[7] โดยการกระตุ้น  $H_2$ -receptor ที่เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด Basophils และ Mast cells จะยับยั้งไม่ให้เกิดการปล่อย Histamine[9, 53, 54] นอกจากนี้ยังพบว่าการกระตุ้น  $H_2$ -receptor ที่เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด Lymphocytes ยังยับยั้งการสร้าง antibody, T-cell, cell-mediated cytotoxicity และ cytokine อีกด้วย[55-57]
- ระบบประสาทส่วนกลาง การกระตุ้น  $H_2$ -receptor ที่มีอยู่ในสมองจะทำให้เกิดกระบวนการ hyperpolarization และ facilitation ของการส่งสัญญาณในระบบประสาทส่วนกลาง นอกจากนี้ยังมีผลลดอัตราของ neuronal firing ด้วย[58, 59]

## 2.2.2 บทบาทของ Histamine ต่อการทำงานของหัวใจ

Histamine นั้นสามารถออกฤทธิ์ต่อหัวใจและหลอดเลือดได้โดยผ่านทางกระตุ้นตัวรับ (Receptor) สองชนิด คือ  $H_1$ -receptor และ  $H_2$ -receptor ในกล้ามเนื้อหัวใจของมนุษย์ประกอบไปด้วยตัวรับทั้งสองชนิดดังกล่าวข้างต้น

ได้มีการศึกษาพบว่า เมื่อได้รับสาร Histamine เข้าไป ร่างกายจะเกิดปฏิกิริยาต่างๆ เช่น หน้าแดง หลอดเลือดขยายตัว และหัวใจสูบฉีดเลือดเพิ่มมากขึ้น เป็นต้น ซึ่งปรากฏการณ์เหล่านี้ เคยเป็นที่ถกเถียงกันว่าปรากฏการณ์เป็นผลมาจากการที่มีความต้านทานในหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงส่วนต่างๆของร่างกาย (Systemic vascular resistance) ลดลงและหัวใจเต้นเร็วขึ้นเพียงแค่นั้น หรือเกิดจากการที่ Histamine มีผลโดยตรงต่อกล้ามเนื้อหัวใจโดยเพิ่มความแรงในการบีบตัวของหัวใจ (Positive inotropic effect) ร่วมด้วยอีกทางหนึ่ง[60]

การศึกษาต่อมาพบว่า Histamine มีผลต่อการทำงานของหัวใจของสัตว์หลายๆ ชนิด โดยผลที่เกิดขึ้นนั้นจะมีลักษณะเฉพาะเจาะจงกับสิ่งมีชีวิตแต่ละชนิด ดังที่ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบในห้องทดลองโดยใช้เนื้อเยื่อหัวใจของหนูกับแมว โดยพบว่า เมื่อมีสาร Histamine มากกระตุ้นผ่าน Histamine  $H_2$ -receptor ที่มีอยู่ในเนื้อเยื่อหัวใจของหนูจะทำให้มีอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น

กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างบีบตัวแรงขึ้นและมีเลือดไหลผ่านหลอดเลือดโคโรนารีมากขึ้น ซึ่งเป็นผลจากการที่มีปริมาณเลือดที่ถูกบีบออกจากหัวใจ (Cardiac output) เพิ่มมากขึ้น[61, 62] ส่วนในเนื้อเยื่อหัวใจของแมวที่สภาวะเดียวกัน การกระตุ้น  $H_2$ -receptor นั้นมีผลให้กล้ามเนื้อหัวใจบีบตัวในอัตราที่เร็วขึ้นและมีปริมาณเลือดที่ไหลในหลอดเลือดโคโรนารีเพิ่มขึ้น แต่ไม่พบว่ามี การเปลี่ยนแปลงของ ความแรงในการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซึ่งต่างจากที่พบในเนื้อเยื่อหัวใจของหนู[63]

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาผลของ Histamine ต่อการทำงานของหัวใจโดยทำการศึกษาในหัวใจของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม พบว่า Histamine มีผลต่อการทำงานของหัวใจ 4 ด้านด้วยกัน ได้แก่ กระตุ้นให้ความเร็วของการบีบตัวของหัวใจเพิ่มขึ้น (Positive chronotropic effect), ทำให้การนำกระแสไฟฟ้าจากหัวใจห้องบนไปห้องล่างได้ลดลง (Negative dromotropic effect), กระตุ้นให้ ความแรงของการบีบตัวของหัวใจเพิ่มขึ้น (Positive inotropic effect) และ เพิ่ม cardiac automaticity โดยเมื่อกระตุ้น Histamine receptor ชนิดหนึ่งในสัตว์ต่างชนิดกันก็จะให้ผลต่างกัน เป็นลักษณะเฉพาะสำหรับสัตว์ชนิดนั้นๆ ซึ่งพบว่าการกระตุ้น Histamine  $H_1$ -receptor ส่วนใหญ่ จะทำให้ความเร็วของการบีบตัวของหัวใจเพิ่มขึ้น (Positive chronotropic effect), ทำให้การนำกระแสไฟฟ้าจากหัวใจห้องบนไปห้องล่างได้ลดลง (Negative dromotropic effect) และทำให้ cardiac automaticity เพิ่มขึ้น[64, 65]

เมื่อพบว่า Histamine มีผลต่อการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจในสัตว์แต่ละชนิดแตกต่างกัน ดังกล่าว จึงเกิดข้อสงสัยมากมายเกี่ยวกับผลของ Histamine ที่มีต่อการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ ในมนุษย์

ในมนุษย์นั้น ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับผลของ Histamine ที่มีต่อการทำงานของเซลล์หัวใจของ ทารกในครรภ์ในหลอดทดลอง[60] โดยพบว่า Histamine จะไปกระตุ้น  $H_2$ -receptor ทำให้หัวใจห้อง บนขวามีอัตราการเต้นของหัวใจเร็วขึ้น (Positive chronotropic effect) และทำให้ความแรงในการ บีบตัวของหัวใจที่ขีงขวาทั้งห้องบนและห้องล่างแรงขึ้น (Positive inotropic effect) ด้วย ต่อมาได้มี การศึกษาในหัวใจของมนุษย์ที่เสียชีวิตแล้ว โดยทำการศึกษาในหลอดทดลองซึ่งสามารถยืนยันได้ว่า กล้ามเนื้อหัวใจมีการตอบสนองต่อ Histamine จริง[66] และในการศึกษาในคนปกติพบว่า Histamine สามารถเพิ่มความแรงและความเร็วในการบีบตัวของหัวใจซึ่งถูกยับยั้งได้ด้วย Cimetidine[60, 66] ซึ่งมีฤทธิ์ต้าน  $H_2$ -receptor ( $H_2$ -receptor antagonist) นอกจากนี้ยังมี การศึกษาที่แสดงว่า  $H_1$ -receptor มีบทบาทน้อยมากเกี่ยวกับการตอบสนองของหัวใจต่อสาร Histamine จึงสรุปได้ว่ากลไกการกระตุ้นการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายของ Histamine เกิดขึ้น ผ่านทาง  $H_2$ -receptor เช่นเดียวกับกับหัวใจห้องบนขวานั้นเอง[66]

มีการศึกษาถึงผลจากการกระตุ้น  $H_2$ -receptor ที่เกิดขึ้นกับระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยเปรียบเทียบระหว่างการกระตุ้นด้วยสาร Histamine กับ Nitroprusside ซึ่งทั้งสารสองตัวต่างก็เป็นตัวกระตุ้นให้หลอดเลือดขยายตัวที่ออกฤทธิ์สั้นและมีประสิทธิภาพสูง (High potency) แต่ Nitroprusside ไม่มีฤทธิ์ต่อกล้ามเนื้อหัวใจโดยตรง จากการศึกษาในอาสาสมัครที่สุขภาพแข็งแรงดีพบว่า การกระตุ้น  $H_2$ -receptor จะเกิดผลต่างๆมากมายได้แก่ มีหน้าแดงและผิวตามร่างกายมีสีแดงจากการมีหลอดเลือดขยายตัว มีเส้นเลือดฝอยที่เยื่อตาขาวขยายตัวมาก (Conjunctival suffusion) และอาจทำให้ปวดศีรษะแบบ throbbing ได้ นอกจากนี้ยังพบว่าอาสาสมัครทุกรายรู้สึกหัวใจเต้นแรงมากขึ้นด้วย ซึ่งผลเหล่านี้เกิดอย่างรวดเร็วและถูกยับยั้งหรือแก้ไขได้โดยยา Cimetidine (ซึ่งเป็น  $H_2$ -receptor antagonist) ในขณะที่สาร Nitroprusside มีผลทำให้หน้าแดงเพียงเล็กน้อยเท่านั้น และผลดังกล่าวไม่ถูกยับยั้งโดยยา Cimetidine ซึ่งผลจากการศึกษาค้นคว้านี้แสดงให้เห็นว่า Histamine มีผลเพิ่มการบีบตัวของหัวใจโดยตรง และสุดท้ายจะทำให้หลอดเลือดขยายตัวตามมา [60] นอกจากนี้ยังพบว่า เมื่อกระตุ้น  $H_1$ -receptor จะมีผลทำให้ทำให้หลอดเลือดแดงโคโรนารี (Coronary artery) หดตัวซึ่งให้ผลเหมือนกับการกระตุ้น  $\alpha$ -adrenergic receptor ในขณะที่การกระตุ้น  $H_2$ -receptor จะมีผลทำให้หลอดเลือดแดงโคโรนารีนี้คลายตัว [67] ซึ่งให้ผลเหมือนกับการกระตุ้น  $\beta$ -receptor ดังนั้นเมื่อมีการกระตุ้นตัวรับที่เพิ่มการทำงานของหัวใจอันได้แก่  $H_2$ -receptor หรือ  $\beta$ -receptor จะมีผลทำให้กล้ามเนื้อของหัวใจต้องการออกซิเจนเพิ่มมากขึ้น ทำให้หลอดเลือดแดงโคโรนารีขยายตัวเพื่อ ทำให้ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจเพิ่มมากขึ้น

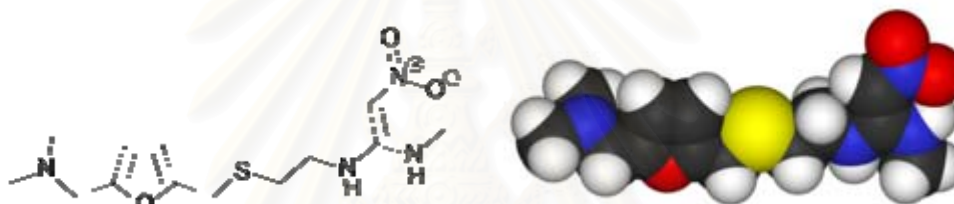
นอกจากนี้ยังมีการศึกษาต่างๆอีกมากมายเกี่ยวกับผลของ Histamine ต่อการทำงานของหัวใจ โดยในการศึกษาหนึ่งได้กล่าวไว้ว่า ผลของ Histamine ที่มีต่อหัวใจห้องล่างของมนุษย์นั้นจะถูกบดบังโดยการหลั่งสาร Catecholamines [67] ในการศึกษาต่อมาพบผลที่ตรงข้ามกับการศึกษานี้ โดยพบว่า เมื่อไม่ได้รับยา Propranolol ซึ่งมีฤทธิ์ต้าน  $\beta$ -adrenergic receptor ก็พบว่าปริมาณ Histamine ที่ตรวจพบไม่ได้มีมากขึ้นแต่อย่างใด ซึ่งบ่งบอกว่า การกระตุ้น  $\beta$ -adrenergic receptor ไม่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองของ Histamine [66]

ความสำคัญอย่างหนึ่งของ Histamine ที่มีต่อการทำงานของหัวใจในทางคลินิกได้แก่ ในปฏิกิริยาการแพ้ เช่น ภาวะการแพ้สารทึบแสงในการตรวจทางรังสี สามารถกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาต่างๆที่มีผลต่อการทำงานของหัวใจดังที่ได้กล่าวไปแล้ว ทำให้เกิดการกระตุ้นหัวใจที่รุนแรงและอาจกระตุ้นให้มีภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ ซึ่งเป็นอันตรายอย่างยิ่งต่อผู้ที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจอยู่แล้ว ดังนั้นในภาวะที่ผู้ป่วยเกิดปฏิกิริยาการแพ้ดังกล่าว แพทย์จะต้องระลึกรู้เสมอว่า อาจต้องใช้ทั้ง  $H_1$ -blocker และ  $H_2$ -blocker ในการป้องกันรักษา มิเช่นนั้นผู้ป่วยอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้

### 2.2.3 H<sub>2</sub>-blocker ในการรักษาภาวะหัวใจวายเรื้อรัง

การศึกษากการใช้ยาในกลุ่ม H<sub>2</sub>-blocker ที่ผ่านมาส่วใหญ่เป็นการศึกษาในโรคกระเพาะอาหารไม่ได้มีการใช้รักษาในโรคอื่นมากนัก อย่างไรก็ตามมีการศึกษาในการรักษาภาวะหัวใจวายโดยการใช้ยา Famotidine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม H<sub>2</sub>-blocker ในผู้ป่วยจำนวน 25 ราย เทียบกับยา Teprenone ซึ่งเป็นยาที่ใช้ในโรคกระเพาะอาหารเป็นระยะเวลาหกเดือนพบว่าสามารถลดอาการ ลดอัตราการนอนโรงพยาบาลและลดระดับสาร B-type Natriuretic Peptide (BNP) ที่จะได้กล่าวถึงต่อไปได้[14] ในอนาคตจึงอาจจะมีการใช้ยาในกลุ่ม H<sub>2</sub>-blocker ในการรักษาภาวะหัวใจวายเรื้อรัง

### 2.2.4 Ranitidine



ภาพที่ 1 แสดงสูตรโครงสร้างโมเลกุลของ Ranitidine

Ranitidine เป็นยาในกลุ่ม H<sub>2</sub>-blocker ถูกสังเคราะห์ขึ้นเมื่อปี ค.ศ. 1981 ชื่อเต็มคือ (E)-N-(2-((5-((dimethylaminomethyl)furan-2-yl)methylthio)ethyl)-N'-methyl-2-nitroethene-1,1-diamine) สูตรโครงสร้าง C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (ตามภาพที่ 1) มีค่า Bioavailability 39-88% ค่าครึ่งชีวิต 2-3 ชั่วโมง โดยจะถูก metabolism ที่ตับและถูกขับออกทางไตประมาณ 30-70% ผลข้างเคียงเล็กน้อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก ท้องเสีย มึนงง ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย ผื่นคัน เป็นต้น ผลข้างเคียงรุนแรงได้แก่ ภาวะซีมเศร่า สับสน จำเือนชัดขึ้นง่าย ผม่วง ภาวะผิดปกติทางเพศ เป็นต้น แต่อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงรุนแรงดังกล่าวพบได้น้อยมาก[15] ยานี้ได้ถูกนำมาใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษาโรคแผลในกระเพาะอาหาร ในการศึกษาจะศึกษาผลของยา Ranitidine ต่อภาวะหัวใจวายเรื้อรังโดยดูผลเป็นระดับของสาร N-terminal proBNP (NTproBNP) ในเลือด

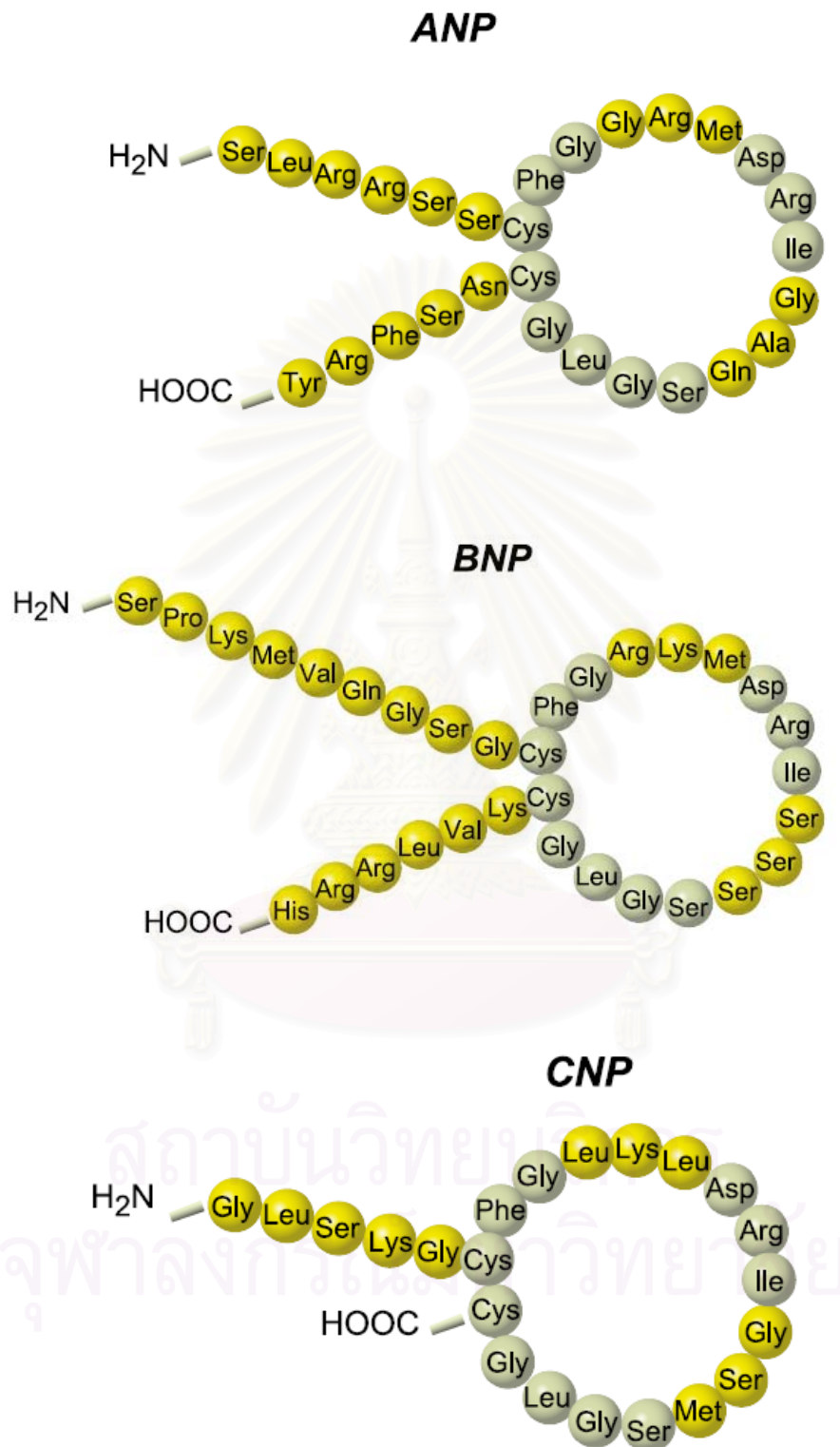


## 2.3 Natriuretic Peptides

Natriuretic peptides (NPs) เป็นโปรตีนที่มีคุณสมบัติทำให้เกิดการขับเกลือ (Natriuresis) และน้ำ (Diuresis) ทางปัสสาวะ แบ่งเป็นหลักๆ ในคน ได้ 3 ชนิดคือ Atrial natriuretic peptide (ANP), B-type natriuretic peptide (BNP), C-type natriuretic peptide (CNP)

NPs ถูกค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1956 โดยพบว่ามีการหลั่งจากหัวใจห้องบน (Atrium) ในขณะที่ทำให้เกิดการตึงตัวของผนังห้องหัวใจ มีฤทธิ์ทำให้มีปริมาณปัสสาวะออกมามากขึ้น[68] ลักษณะการออกฤทธิ์ทำงานแบบระบบต่อมไร้ท่อ ต่อมาเมื่อมีการสกัดสารนั้นได้จึงเรียกสารนั้นว่า Atrial natriuretic peptide ในเวลาต่อมาพบว่าสารที่สกัดจากสมองหมู่มีฤทธิ์คล้ายกับ ANP จึงเรียกสารนี้ว่า Brain-type natriuretic peptide แต่ต่อมาพบว่าสาร BNP นั้นถูกสร้างขึ้นเป็นหลักโดยกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่าง (Ventricular myocardium) ซึ่งสามารถสร้าง BNP ได้มากกว่าสมอง จึงเปลี่ยนชื่อเป็น B-type natriuretic peptide ส่วน C-type natriuretic peptide นั้น พบว่ามีการสังเคราะห์จากเซลล์เยื่อหุ้ม (Endothelial cell) กล้ามเนื้อหัวใจ สมอง ไต และลำไส้เล็ก เป็นต้น สาร CNP นี้พบว่ามีอยู่ในกระแสเลือดน้อยมาก[69, 70] จึงคาดว่าสารนี้ทำหน้าที่โดยการควบคุมการหดตัวและขยายตัวของหลอดเลือดเฉพาะที่เป็นหลัก มีรายงานว่าการขาด C-type natriuretic peptide นั้น อาจมีฤทธิ์ยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของกล้ามเนื้อหัวใจ (Myocardial Remodeling) หลังเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน[71] นอกเหนือจาก 3 ชนิดข้างต้นแล้ว ยังพบว่ามี NPs ชนิดใหม่อยู่ในพิษของงูชนิดหนึ่ง (Green Mamba, *Dendroaspis angusticeps*) ถูกตั้งชื่อว่า Dendroaspis natriuretic peptide หรือ D-type natriuretic peptide (DNP)[72] ออกฤทธิ์คล้ายกับสาร ANP โดยที่ในขณะที่พบสารที่มีฤทธิ์คล้าย DNP (DNP-like substance) ในมนุษย์ แต่ยังไม่สามารถพิสูจน์ได้แน่ชัดว่าเป็นชนิดเดียวกับสาร DNP ที่พบในพิษงูหรือไม่ NPs ทั้ง 4 ตัวนั้นมีสูตรโครงสร้างที่คล้ายคลึงกัน โดยมีกรดอะมิโน 17 ตัวเชื่อมต่อกันเป็นวงเป็นโครงสร้างหลัก (ดังภาพที่ 2 และภาพที่ 3) ในบทความนี้จะขอกล่าวเน้นถึงสาร BNP เป็นหลัก





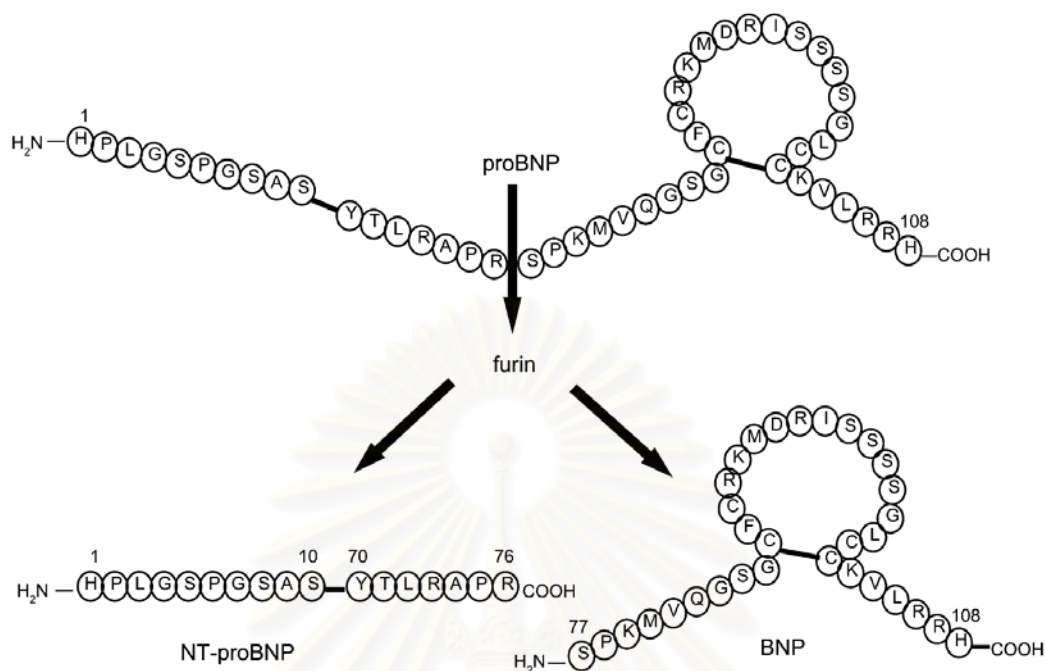
ภาพที่ 2 แสดงโครงสร้างการเรียงตัวของสายกรดอะมิโนของสาร ANP, BNP และ CNP  
เปรียบเทียบกัน



ภาพที่ 3 แสดงโครงสร้างการเรียงตัวของสายกรดอะมิโนของสาร DNP

### 2.3.1 กระบวนการสร้างสาร BNP

BNP ถูกควบคุมการสร้างโดยยีนที่อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 1 เช่นเดียวกับสาร ANP ในภาวะปกตินั้นจะถูกสร้างจากหัวใจห้องบน (Atrial tissue) โดยที่เมื่อเกิดภาวะหัวใจวายจะถูกสร้างขึ้นเป็นปริมาณมากที่หัวใจห้องล่าง (Ventricular myocardium) โดยแรกเริ่มจะเป็นโปรตีนที่เรียกว่า Pre-proBNP ซึ่งมีกรดอะมิโน 134 ตัว ต่อมาจะถูกย่อยเหลือโปรตีน proBNP ซึ่งมีกรดอะมิโน 108 ตัว ต่อมาจะถูกย่อยอีกทอดหนึ่งด้วยเอนไซม์ Furin[73] (ดังภาพที่ 4) ได้สาร 2 ชนิด คือ N-terminal proBNP (NTproBNP) ที่เป็นสายกรดอะมิโนเดิมของ proBNP โดยมีกรดอะมิโนลำดับที่ 1 ถึง 76 นับจากด้านที่มีไนโตรเจน และ BNP (หรือ BNP<sub>32</sub>) ที่เกิดจากกรดอะมิโนของ proBNP ปลายด้านที่มีกลุ่มกรด (COOH) ตัวที่ 1 ถึง 32 สารทั้งสองตัวนี้ถูกสร้างแบบ 1:1 (นับโดยจำนวนโมเลกุล) โดยที่สารที่มีความสามารถในการออกฤทธิ์ได้ (Active form) คือ BNP ส่วน NTproBNP ไม่พบว่าสามารถออกฤทธิ์ได้ (Inactive form) ได้มีการตรวจวัดสารทั้ง 2 ชนิดนี้เพื่อใช้ประโยชน์ในทางคลินิกมากมาย



ภาพที่ 4 แสดงการย่อยสาร proBNP ด้วยเอนไซม์ Furin ได้สาร NTproBNP ที่มีสายกรดอะมิโน 76 ตัวและสาร BNP ที่มีสายกรดอะมิโน 32 ตัว

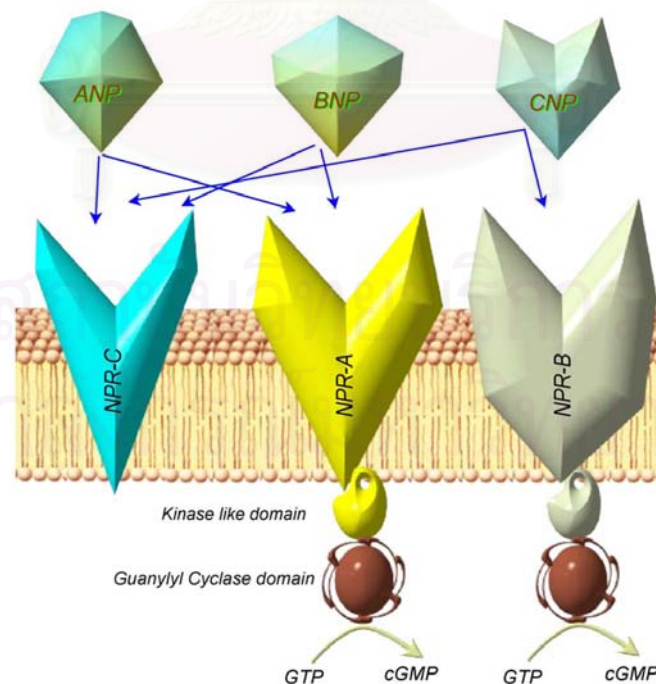
BNP (และ NTproBNP) จะถูกสร้างมากขึ้นเมื่อเกิดความเครียดของผนังห้องหัวใจ (Wall stress) ที่สูงขึ้น พบได้ในหลายภาวะ ได้แก่ ภาวะน้ำเกิน ภาวะหัวใจวาย ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายหรือขาดเลือด ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบได้จากสาเหตุที่ไม่เกี่ยวกับหัวใจโดยตรง ได้แก่ ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดแดงที่ไปที่ปอด (Pulmonary thromboembolism) ภาวะการขาดออกซิเจน โดยที่ไม่ต้องมีการบีบตัวของหัวใจที่ผิดปกติ[74]

BNP นั้นจะถูกสร้างอย่างรวดเร็วเมื่อถูกกระตุ้นและจะถูกปล่อยออกมาในกระแสเลือด[75, 76] ไม่ได้มีการสร้างสะสมเก็บไว้ดังเช่น ANP ที่จะมีการสร้างอย่างช้าๆเก็บไว้ในเซลล์และจะถูกปล่อยออกมาทันทีเมื่อถูกกระตุ้น[68, 77] เพราะฉะนั้นเมื่อมีสิ่งกระตุ้น จะพบสาร ANP ในกระแสเลือดก่อนการตรวจพบสาร BNP[78] ซึ่งต้องใช้เวลาในกระบวนการสร้าง

### 2.3.2 การออกฤทธิ์ของ Natriuretic Peptides

BNP ที่ถูกสร้างขึ้นจะไปทำหน้าที่ต่อต้านการคั่งของเกลือโซเดียม (Natriuresis) ต่อต้านการหดตัวของหลอดเลือด (Vasodilatory effect) ฤทธิ์ยับยั้งระบบ Renin-Angiotensin-Aldosterone system (RAAS) และต้านฤทธิ์การหดตัวของหลอดเลือดจาก Angiotensin II โดยกลไกการออกฤทธิ์

นั้น BNP จะไปจับกับตัวรับ (Natriuretic peptide receptor หรือ NPR) ซึ่งพบในเนื้อเยื่อเกือบทุกชนิด โดยจะไปออกฤทธิ์ที่หัวใจ ไต และ หลอดเลือดเป็นหลัก ตัวรับ Natriuretic peptide receptor นี้มี 3 ชนิด ได้แก่ NPR-A, NPR-B และ NPR-C โดย BNP (รวมถึง ANP) มีแฉวมโน้ม (High affinity) ที่ จะจับกับ NPR-A มากกว่า ส่วน NPR-B จะจับกับ CNP ได้ดีกว่า หลังจากที NPs ทั้ง 3 ชนิดจับกับ NPR ดังกล่าวแล้ว จะเกิดการกระตุ้นเซลล์โดยผ่านทาง Cyclic Guanosine Monophosphate (cGMP) ซึ่งจะทำหน้าที่เป็นตัวทำปฏิกิริยาต่อไป ส่วนตัวรับ NPR-C นั้นสามารถจับกับ NPs ทั้ง 3 ชนิดได้ดี (ดังภาพที่ 5) เชื่อว่า NPR-C นั้นจะทำหน้าที่เป็นตัวกำจัดทั้ง ANP, BNP และ CNP ออกจากกระแสเลือด โดยเมื่อถูกกระตุ้นด้วย NPs ดังกล่าว จะไม่ได้มีการสร้างสาร cGMP เกิดขึ้น แต่จะเกิดขบวนการดั่งสารเชิงซ้อนนี้ (NPs-NPRC complex) เข้าสู่เซลล์ แล้วถูกกระบวนการย่อยสลายต่อไป นอกจากนี้แล้วยังมีเอนไซม์ Neutral endopeptidase (NEP) ซึ่งพบได้ที่เซลล์ของท่อไต (Renal tubular cell) และเซลล์หลอดเลือด เป็นตัวย่อยสลาย NPs ทั้ง 3 ชนิดนี้อีกด้วย ส่วนสาร NTproBNP นั้นไม่สามารถจับกับตัวรับ NPR ได้ และถูกกำจัดออกจากกระแสเลือดโดยถูกขับออกทางไตเป็นหลัก ทำให้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องพบว่ามีค่าของระดับสาร NTproBNP ในเลือดสูงขึ้นได้ ค่าครึ่งชีวิตของสาร BNP และ NTproBNP เป็น 20-30 นาทีและ 1-2 ชั่วโมง ตามลำดับ[79, 80]



ภาพที่ 5 แสดงการจับกันของ NPs และ NPRs ชนิดต่างๆ

การออกฤทธิ์ของ NPs นั้น ได้มีการศึกษาทั้งในอาสาสมัครและในสัตว์ทดลอง ที่พบว่า NPs มีฤทธิ์ดังนี้

1. ที่โกลเมอรูลาร์ (Glomerular) ทำให้หลอดเลือดแดงฝอยที่เข้าสู่แคปซูลของโบวแมนขยายตัว (Afferent arterioles vasodilatation) และทำให้หลอดเลือดแดงฝอยที่ออกจากแคปซูลของโบวแมนขยายตัว (Efferent arterioles vasoconstriction) ทำให้เพิ่มการกรองออกจากไต (Glomerular Filtration Rate, GFR)[81-83] นอกจากนี้ยังออกฤทธิ์ที่ Mesangial cell ทำให้เพิ่มพื้นที่ผิวกรองของโกลเมอรูลาร์เป็นผลให้เพิ่มการกรองออกจากไต (GFR) ได้อีกทาง[84]
2. ที่ท่อนำของเสียสู่กรวยไต (Collecting duct) จะมีฤทธิ์ลดการดูดซึมเกลือโซเดียมกลับสู่กระแสเลือด ทำให้เพิ่มการขับเกลือโซเดียมออกทางไตมากขึ้น[85, 86]
3. ลดการหลั่งสาร Renin และยับยั้งระบบ RAAS[87-90]

ที่หัวใจและหลอดเลือดพบว่า NPs มีฤทธิ์ดังนี้

1. เพิ่มการซึมผ่าน (Permeability) ของหลอดเลือดทำให้ปริมาตรเลือดลดลงโดยไปอยู่นอกหลอดเลือด (Extravascular compartment)[91]
2. ทำให้หลอดเลือดขยายตัว (Vasodilatory effect) ทำให้เลือดอยู่ในระบบหลอดเลือดดำมากขึ้นและกลับสู่หัวใจลดลง
3. ลดการทำงานของระบบซิมพาเทติก (Sympathetic tone) ที่หัวใจและหลอดเลือด โดยยับยั้งการส่งสัญญาณจากตัวรับแรงดัน (Baroreceptor) ลดการหลั่งสารเคทีโคลามีน (Catecholamine) ที่ปลายประสาท และยังอาจทำให้ระบบพาราซิมพาเทติก (Parasympathetic system) ถูกกระตุ้นได้ง่ายขึ้น[92, 93]
4. ลดการแบ่งตัวของเซลล์ (Antimitogenic activity) มีรายงานว่า ANP และ CNP สามารถลดการแบ่งตัวของเซลล์หลอดเลือดที่เพาะเลี้ยงไว้ในหลอดเลือดแดงคาโรติด (Carotid artery) ของหนูที่ถูกทำให้บาดเจ็บได้ โดยกระบวนการผ่านทาง cGMP ซึ่งแสดงว่า NPs อาจจะมีบทบาทในกระบวนการซ่อมแซมหลอดเลือดในภาวะต่างๆ อาทิ ความดันโลหิตสูง ไขมันอุดตันหลอดเลือด (Atherosclerosis) เป็นต้น[94, 95]
5. ป้องกันการเกิดพังพืดในกล้ามเนื้อหัวใจ (Cardiac fibrosis) มีการศึกษาพบว่ามี การสร้าง BNP ใน Cardiac fibroblast[96] และในหนูที่ไม่มียีนสร้าง BNP พบว่าเกิดพังพืดขึ้นในกล้ามเนื้อหัวใจ[97] เชื่อว่า BNP นั้นอาจมีฤทธิ์เกี่ยวกับระบบการซ่อมแซมหัวใจ (Repair and Remodeling) ด้วย



ที่สมองพบว่า NPs สามารถออกฤทธิ์เพื่อเสริมกับฤทธิ์ของตัวมันเองที่มีต่อระบบอื่นๆได้ ดังนี้

1. ลดความอยากรับประทานเกลือและความกระหายน้ำ[98, 99]
2. ลดการหลั่งสาร Vasopressin
3. ลดการทำงานของระบบซิมพาเทติก (Sympathetic tone) ที่ก้านสมอง[92, 93, 100]

### 2.3.3 ค่าปกติของ BNP/NTproBNP ในกระแสเลือด

ค่าปกติของ NPs นั้น ขึ้นอยู่กับว่าเราตรวจวัดระดับ NPs ในประชากรแบบไหน[101, 102] ประชากรที่มีการทำงานของหัวใจผิดปกติที่มีหรือไม่มีอาการหรือประชากรนักกีฬาที่มีร่างกายแข็งแรง เป็นต้น ค่าที่ได้ยังขึ้นกับค่าความชุกของภาวะต่างๆดังกล่าวในประชากรที่จะวัด นอกจากนี้ ค่า NPs ยังขึ้นกับเพศและอายุอีกด้วย พบว่าในคนอายุน้อยที่มีสุขภาพปกติแข็งแรง ค่า BNP จะน้อยกว่า 25 pg/ml และค่า NTproBNP จะน้อยกว่า 70 pg/ml [103]

ส่วนค่าที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะหัวใจวาย นิยมใช้ค่า BNP  $\geq$  100 pg/ml[104, 105] และค่า NTproBNP  $\geq$  300 pg/ml[106]

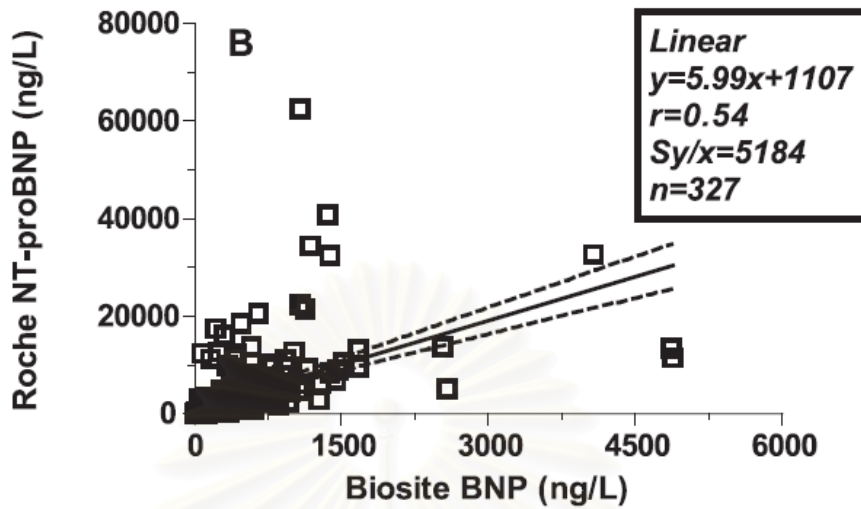
### 2.3.4 การวัดระดับสาร BNP/NTproBNP ในกระแสเลือด

ชนิดของ BNP ที่เลือกใช้คือทั้ง BNP<sub>32</sub> (BNP ที่มีกรดอะมิโน 32 ตัว) และ NT-proBNP<sub>96</sub> (NT-proBNP ที่มีกรดอะมิโน 96 ตัว) สามารถใช้แทนกันได้ ทั้งสองตัวมีค่าไปในทางเดียวกันที่ดี [107, 108] อย่างไรก็ตามต้องทราบว่าค่าตัวเลขที่ได้จากการวัดของสารทั้งสองตัวนั้นไม่สามารถเปรียบเทียบกันได้โดยตรงเนื่องจากมีปัจจัยต่างๆที่ต่างกัน (ได้แก่ ค่าครึ่งชีวิต (Half life) ค่ามวลโมเลกุล ฯลฯ) มาเกี่ยวข้อง บางการศึกษาพบค่าความสัมพันธ์ของค่าทั้งสองเป็นสมการ[108] (ดังภาพที่ 6 และ ภาพที่ 7)

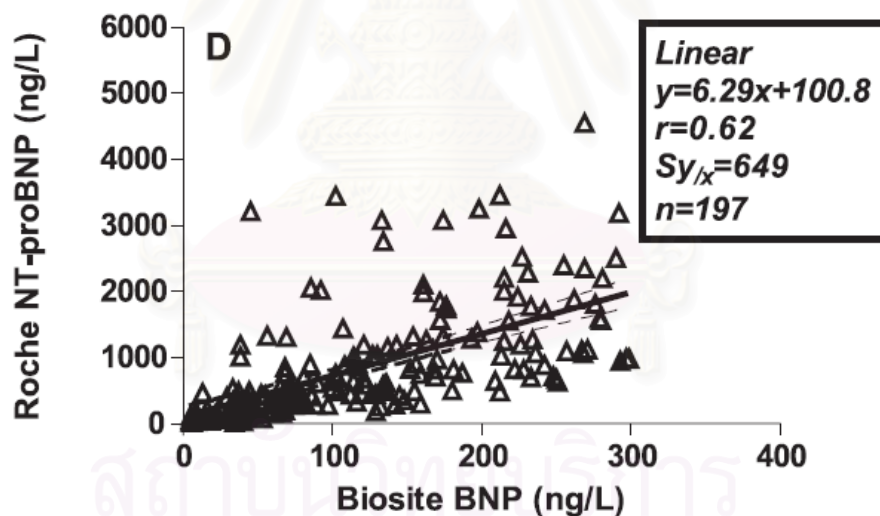
$$\text{NTproBNP [Roche]} = 5.99 \times (\text{BNP [Biosite]}) + 1,107 \quad \text{เมื่อ BNP} > 300 \text{ pg/ml และ}$$

$$\text{NTproBNP [Roche]} = 6.29 \times (\text{BNP [Biosite]}) + 100.8 \quad \text{เมื่อ BNP} \leq 300 \text{ pg/ml}$$





ภาพที่ 6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า BNP และค่า NTproBNP เมื่อ BNP > 300 pg/ml



ภาพที่ 7 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า BNP และค่า NTproBNP เมื่อ BNP ≤ 300 pg/ml

การตรวจวัด BNP/NTproBNP ทางคลินิกในปัจจุบันใช้ชุดการตรวจสำเร็จรูป (Commercial kit) เป็นส่วนใหญ่ เทคนิคการตรวจขึ้นกับบริษัทผู้ผลิตแต่ละราย ซึ่งก็จะมีความแม่นยำต่างกัน การเก็บตัวอย่างเลือดส่งตรวจนิยมเก็บจากเส้นเลือดดำ โดยสามารถเก็บในหลอดแก้วหรือหลอดพลาสติกที่มีสารกันเลือดแข็งตัวเป็นสาร EDTA หรือสาร Heparin ก็ได้ พบว่าความคงตัวของสาร NTproBNP นั้นมีมากกว่าสาร BNP โดยการตรวจสาร BNP นั้นสามารถเก็บเลือดตัวอย่างไว้ที่

อุณหภูมิห้องได้เป็นเวลา 4 ชั่วโมง, ที่อุณหภูมิ 4°C ได้เป็นเวลา 24 ชั่วโมง, ที่อุณหภูมิ -20°C ได้เป็นเวลา 48 ชั่วโมง ในขณะที่การตรวจสาร NTproBNP นั้นสามารถเก็บเลือดตัวอย่างไว้ที่อุณหภูมิห้องได้เป็นเวลาอย่างน้อย 48 ชั่วโมง, ที่อุณหภูมิ 4°C ได้เป็นเวลาอย่างน้อย 6 วัน, ที่อุณหภูมิ -20°C ได้เป็นเวลาอย่างน้อย 10 วัน[108] แต่ถ้าเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20°C ถึง -80°C สามารถเก็บไว้ได้ถึงอย่างน้อย 3 เดือน[107] โดยค่าที่วัดได้ไม่เปลี่ยนแปลงไปมากนัก นอกจากนี้ค่าที่วัดได้ยังไม่เปลี่ยนแปลงมากจากภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในตัวอย่างเลือดที่มีความเข้มข้นเลือดที่สูง (Hemoglobin < 20 g/l) ภาวะไขมันในโลหิตสูง (Triglyceride < 20 g/l) และภาวะดีซ่าน (Total bilirubin < 0.6 g/l) อีกด้วย[108]

ชุดการตรวจทั้ง BNP/NTproBNP ในปัจจุบัน เมื่อนำมาตรวจหาสารดังกล่าวในผู้ป่วยภาวะหัวใจวายจะพบปริมาณสารทั้งสองสูงขึ้นมากในกระแสเลือด มีการศึกษาหนึ่งพบว่าปริมาณสาร BNP ที่ตรวจวัดได้ในผู้ป่วยภาวะหัวใจวายโดยใช้ชุดการตรวจโดยทั่วไปนั้นมีค่าสูง แต่เมื่อตรวจด้วยวิธีพิเศษแล้วในบางรายกลับไม่พบสาร BNP<sub>32</sub> ในกระแสเลือดเลย[109] มีรายงานว่าค่า BNP/NTproBNP ที่วัดได้เมื่อนำมาวิเคราะห์แล้ว พบสาร BNP/NTproBNP ที่มีมวลโมเลกุลสูง และที่มีมวลโมเลกุลต่ำกว่า โดยสาร BNP/NTproBNP ที่มีมวลโมเลกุลสูงนั้นเชื่อว่าเป็นสาร proBNP ที่อยู่ในกระแสเลือด[110] มีรายงานการศึกษาชุดการตรวจสาร BNP/NTproBNP ในหลายบริษัทผู้ผลิตพบว่าชุดการตรวจเหล่านั้นสามารถตรวจจับสาร proBNP ได้ด้วยอย่างแม่นยำ โดยที่ไม่มีการตรวจกับกันเองข้ามกลุ่ม (Cross reactivity)[111] กล่าวคือ ชุดการตรวจสาร BNP จะสามารถตรวจจับสาร BNP และ สาร proBNP ได้แต่ไม่สามารถตรวจจับสาร NTproBNP ได้ และชุดการตรวจสาร NTproBNP จะสามารถตรวจจับสาร NTproBNP และ สาร proBNP ได้แต่ไม่สามารถตรวจจับสาร BNP ได้ เพราะฉะนั้นต้องระลึกอยู่เสมอว่า ในชุดการตรวจปัจจุบัน ระดับค่า BNP/NTproBNP ที่ตรวจวัดได้จะรวมระดับของสาร proBNP ในกระแสเลือดด้วย นอกเหนือจากนี้แล้ว ข้อมูลข้างต้นยังอธิบายปรากฏการณ์ที่ตรวจวัด BNP ได้สูงในกระแสเลือดในผู้ป่วยภาวะหัวใจวาย แต่พบการออกฤทธิ์ของ BNP กลับน้อยลง (BNP paradox)[112] เนื่องจากได้ทำการตรวจวัดระดับของ proBNP รวมเข้าไปด้วยโดยที่ฤทธิ์ของ proBNP มีน้อยกว่าฤทธิ์ของ BNP อยู่ประมาณ 6-8 เท่า[111] นอกจากนี้ยังแสดงให้เห็นว่า ในผู้ป่วยภาวะหัวใจวายอาจมีภาวะการขาดสาร BNP ร่วมอยู่ด้วย

- ปัจจัยที่มีผลทำให้ค่า BNP/NT-proBNP สูงขึ้น
  - ความชรา (Advance age) พบว่าอายุมากมีความสัมพันธ์กับค่า BNP ที่สูงขึ้น [101, 102, 113] มีรายงานว่าในผู้สูงอายุพบ NPR-C ที่ทำหน้าที่กำจัด BNP มีจำนวนลดลง[114]

- เพศหญิง พบว่าเพศหญิงมีระดับ BNP/NT-proBNP สูงกว่าเพศชายในทุกกลุ่มอายุ [101]
- โรคไต มีหลายปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงมีระดับ BNP/NT-proBNP ที่สูงขึ้น อย่างแรกคือ มีการขับถ่ายสารทั้งสองตั้งทางปัสสาวะลดลง โดยพบว่าค่า BNP มีความสัมพันธ์กับค่า GFR ที่ลดลง แต่ไม่มากเท่ากับความสัมพันธ์ระหว่าง NT-proBNP กับ GFR ที่ลดลง น่าจะเป็นจาก BNP ถูกกำจัดโดยตัวรับ NPR-C และย่อยสลายโดย NEP (Neutral endopeptide) แต่ NT-proBNP ไม่ถูกย่อยสลายโดยวิธีดังกล่าวและถูกขับออกทางไตมากกว่า อย่างที่สองคือ ผู้ป่วยโรคไตวายมีแนวโน้มที่จะมีโรคความดันโลหิตสูง ซึ่งเป็นเหตุให้เกิดกล้ามเนื้อหัวใจหนา นอกจากนี้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะมีแรงดันในหัวใจทั้งห้องบนและห้องล่างสูงกว่าประชากรทั่วไป ซึ่งเป็นสาเหตุให้ค่า BNP สูงขึ้นได้ โดยทั่วไปควรแปรผล NT-proBNP ด้วยความระมัดระวังเมื่อ  $GFR < 60 \text{ ml/mim}/1.7 \text{ m}^2$  แต่อย่างไรก็ตาม มีข้อมูลว่าในคนไข้ที่  $GFR < 60 \text{ ml/mim}/1.7 \text{ m}^2$  นั้น NT-proBNP ก็ยังสามารถใช้พยากรณ์โรคได้ และอาจจะใช้ค่า NT-proBNP  $> 1,200 \text{ pg/ml}$  ในการวินิจฉัยภาวะหัวใจวายในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้โดยมีค่า sensitivity 89% และค่า specificity 72% [115]
- ภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายทำงานผิดปกติ พบว่า BNP ยังสูงขึ้นได้ในภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายทำงานผิดปกติ (Left ventricular dysfunction)[76, 116, 117] หรือในภาวะที่เคยมีหัวใจวายมาก่อนโดยที่ครั้งนี้อาจไม่ได้มีการกำเริบของภาวะหัวใจวาย โดยค่าที่ได้มักจะมีค่าสูงขึ้นเล็กน้อยระหว่างค่าที่พบได้ในคนปกติทั่วไปและค่าที่พบในภาวะหัวใจวาย[104]
- ภาวะ Acute coronary syndrome พบว่ามีระดับ BNP/NTproBNP สูงขึ้นได้ในเลือดโดยไม่ต้องมีภาวะหัวใจวาย[117, 118]
- ในผู้ป่วยโรคปอดก็อาจมีค่า BNP ที่สูงขึ้นได้ ทำให้การวินิจฉัยแยกโรคระหว่างสาเหตุที่มาจากหัวใจและปอดโดยใช้ค่า BNP/NTproBNP เป็นไปด้วยความลำบากมากขึ้น อย่างไรก็ตาม ค่า BNP/NTproBNP ที่สูงขึ้นในโรคปอดมักจะสูงขึ้นเล็กน้อย โดยจะไม่สูงมากเหมือนผู้ป่วยโรคหัวใจวาย พบว่าในผู้ป่วยที่มีโรคปอดเดิมอยู่แล้ว และมีภาวะหัวใจวายเกิดขึ้นใหม่ ก็ยังสามารถใช้ค่า BNP ช่วยในการวินิจฉัยได้โดยที่อาจใช้ระดับตัวเลขที่สูงขึ้นเล็กน้อย[119]

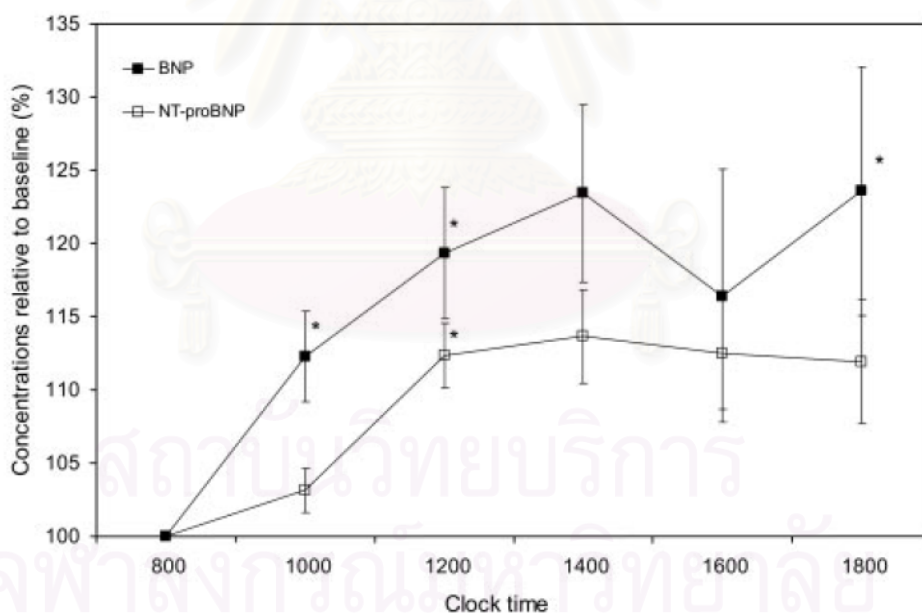
- ความเครียดต่อผนังหัวใจห้องล่างขวา นอกจากนี้ ในภาวะที่มีความเครียดต่อผนังหัวใจห้องล่างขวามากขึ้น ก็อาจจะทำให้สาร BNP/NTproBNP ถูกผลิตจากหัวใจห้องล่างขวามากขึ้นได้ ได้แก่ ภาวะแรงดันในปอดสูง ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ปอดเฉียบพลัน (Acute pulmonary embolism) โดยพบว่าค่า NPs ที่ต่ำ (BNP < 50 pg/ml, NTproBNP < 500 pg/ml) สามารถทำนายได้ว่าโรคในรายนั้นมักจะไม่รุนแรง[120, 121]
- High output status เช่น ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) โรคตับแข็ง (Cirrhosis)[122] โรคต่อมไทรอยด์ทำงานมากผิดปกติ (Hyperthyroidism) ทำให้ค่า BNP/NTproBNP สูงขึ้นได้โดยที่ไม่ทราบสาเหตุชัดเจน โดยพบว่าในภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด สามารถใช้ค่า NTproBNP มาพยากรณ์โรคได้[123-125] ในภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานมากผิดปกติ ก็พบค่า BNP สูงขึ้นได้เล็กน้อย โดยที่ค่านี้จะลดลงเมื่อภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานมากผิดปกติดีขึ้น[126]
- ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด Atrial fibrillation ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดนี้ จะมีค่า BNP สูงขึ้นได้ มีการเสนอว่าควรใช้ค่าตัด (Cut of value) ที่ BNP > 200 pg/ml จะทำให้ specificity ดีขึ้นและ sensitivity ลดลงไม่มาก[127, 128]
- ปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ การออกกำลังกายในผู้ที่มีภาวะหัวใจวาย อาจทำให้ระดับ BNP ในเลือดสูงขึ้นได้ถึง 10-30% โดยไม่พบภาวะนี้ในคนปกติ[129, 130] และการได้รับสารละลายทางเส้นโลหิต ซึ่งอาจทำให้ค่า NTproBNP สูงขึ้นได้มากกว่า 200%[131]
- ปัจจัยที่มีผลทำให้ค่า BNP/NT-proBNP ต่ำลง
  - ความอ้วน มีหลายการศึกษาพบว่าในคนอ้วนจะมีระดับ BNP ต่ำกว่าคนผอม[102, 132-134] ทั้งในคนปกติและคนที่ภาวะหัวใจวาย ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการที่มี NPR-C ที่ผิวของ Adipocyte มากขึ้น จึงกำจัด BNP ได้มากขึ้น[135] แต่บางการศึกษาพบว่าค่า BNP นั้นแปรตาม Lean mass ไม่ใช่ Fat mass[136] ส่วนค่า NT-proBNP นั้นพบว่ามีค่าลดลงเล็กน้อยเท่านั้น[137] อย่างไรก็ตาม ในคนอ้วนนั้นค่า BNP/NTproBNP ก็ยังสามารถใช้พยากรณ์โรคได้[138] แต่ค่าที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะหัวใจวายนั้นอาจต้องใช้ค่าที่น้อยลง โดยที่การจะได้ค่า sensitivity เท่ากับ 90% ในการวินิจฉัยภาวะหัวใจวายในคนไข้ที่มาด้วยอาการเหนื่อย และจะได้ค่า specificity เท่ากับ 70% เป็นอย่างน้อย ต้องใช้ค่า (Cut point value) ดังต่อไปนี้ใน

การวินิจฉัยภาวะหัวใจวายในแต่ละกลุ่มน้ำหนักจำแนกตามค่า Body Mass Index (BMI;  $BMI = \frac{\text{น้ำหนัก(กิโลกรัม)}}{\text{ความสูง(เมตร)}^2}$  ยกกำลังสอง; หน่วยเป็น กิโลกรัมต่อเมตรกำลังสอง)[133]

- กลุ่มที่มี  $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$  ใช้ค่า  $BNP \geq 170 \text{ pg/ml}$
  - กลุ่มที่มี  $25 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 35 \text{ kg/m}^2$  ใช้ค่า  $BNP \geq 110 \text{ pg/ml}$
  - กลุ่มที่มี  $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$  ใช้ค่า  $BNP \geq 54 \text{ pg/ml}$
- ภาวะน้ำท่วมปอดเฉียบพลัน (Flash pulmonary edema) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายอย่างรวดเร็วและมาถึงมือแพทย์โดยใช้เวลาน้อยกว่า 1 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการ อาจตรวจวัดค่า BNP ได้ต่ำกว่าความเป็นจริง เนื่องจากเหตุผลดังได้กล่าวแล้วข้างต้น เพราะ BNP ไม่มีการสะสมในเซลล์ กระบวนการสร้างโดยการกระตุ้นในระดับยีนต้องใช้เวลาในระดับหนึ่งจึงจะสามารถตรวจวัดระดับ BNP ในกระแสเลือดได้ ถึงแม้ว่ากระบวนการสร้างจะใช้เวลาเร็วกว่า กระบวนการสร้าง ANP ก็ตาม[139]
  - ต้นเหตุอยู่เหนือกว่าหัวใจห้องล่างซ้าย (Cause that is upstream from the left ventricle) เนื่องจากภาวะหัวใจวายบางภาวะ ถึงแม้จะมีการเพิ่มขึ้นของแรงดันเลือดที่มีการอุดกั้นในเส้นเลือดที่ไปปอด (Pulmonary capillary wedge pressure, PCWP) ก็ตาม แต่ก็ไม่ได้เพิ่มค่าความเครียดที่ผนังของหัวใจห้องล่างซ้ายมากนัก ได้แก่ ภาวะลิ้นไม่ตรัสตีบ โรคเยื่อหุ้มหัวใจบีบรัด เป็นต้น ภาวะเหล่านี้อาจมีค่า BNP ปกติหรือสูงขึ้นได้เพียงเล็กน้อยเท่านั้น ซึ่งค่าที่ได้จะไม่สัมพันธ์กับอาการเหนื่อยจากภาวะดังกล่าว[140]
- ปัจจัยอื่นๆที่มีผลต่อค่า BNP/NTproBNP
    - ค่าความผันแปรของการวัด (Analytic variance) เกิดขึ้นจากเทคนิคของวิธีวัดเอง ในปัจจุบันการวัดระดับ BNP/NTproBNP นั้นใช้ชุดวัดสำเร็จรูป (Commercial kit) ที่มีค่าความผันแปรของการวัดที่ต่างกัน โดยการวัดระดับสาร NTproBNP ของบริษัท Roche นั้นจะมีค่าความผันแปรของการวัดน้อยที่สุด (ประมาณไม่เกิน 2%) ส่วนการวัดระดับสาร BNP แบบข้างเตียง (Point of care) จะมีค่าความผันแปรของการวัดสูงกว่า 4-5 เท่าตัว[141]
    - ค่าความผันแปรในแต่ละช่วงเวลา (Biological variation) มีการศึกษาในระดับของสาร BNP และ NTproBNP ในเลือดที่วัดด้วยวิธีต่างๆในคนที่มีการหัวใจวายที่มีอาการ



คงที่ในช่วงเวลาต่างๆกัน พบว่า ช่วงเช้าจะมีระดับสารทั้งสองในปริมาณที่ต่ำที่สุด และค่อยๆมากขึ้นเรื่อยๆจนคงที่ในช่วงกลางวัน[142] (ดูภาพที่ 8) ในช่วงระยะเวลา ระหว่างวันในบุคคลคนเดียวกัน (Intraindividual variation) มีความผันแปรสูง (12% และ 9% ใน BNP และ NTproBNP ตามลำดับ) นอกจากนี้ ยังมีค่าความผันแปรในแต่ละวัน (27% และ 20% ใน BNP และ NTproBNP ตามลำดับ) และความผันแปรในแต่ละสัปดาห์ (41% และ 35% ใน BNP และ NTproBNP ตามลำดับ) มีค่าสูงขึ้นเรื่อยๆ ทำให้ค่าระดับการเปลี่ยนแปลงของสารทั้งสองที่ตรวจห่ากันมากกว่าสัปดาห์จะถือว่ามีความต่างกันอย่างน้อยทางสถิติได้นั้นมีค่าสูงตามไปด้วย (Reference change value (RCV) เท่ากับ 113% และ 98% ใน BNP และ NTproBNP ตามลำดับ)[142] อีกการศึกษาหนึ่งก็ได้ผลคล้ายคลึงกัน (RCV เท่ากับ 66% และ 49% ใน BNP และ NTproBNP ตามลำดับ)[143] การศึกษาอื่นๆในคนปกติและคนที่มีภาวะหัวใจวายนั้นก็มีแนวโน้มไปในทิศทางเดียวกัน[141]



ภาพที่ 8 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า NTproBNP ในช่วงระหว่างวันตามเวลานาฬิกา



### 2.3.5 ประโยชน์ของสาร BNP/NTproBNP ในทางคลินิก

ปัจจุบันในทางคลินิก มีการนำค่า BNP มาใช้กันอย่างแพร่หลาย ทั้งในแง่ของการวินิจฉัยแยกโรคของผู้ป่วยที่มาด้วยอาการเหนื่อย ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจวาย ใช้ในการพยากรณ์โรค ใช้ในการเฝ้าติดตามการรักษาโรค และอาจจะใช้ในการคัดกรองผู้ป่วยในภาวะต่างๆในอนาคต

- การวินิจฉัยภาวะหัวใจวาย

พบว่าระดับสาร NPs มีปริมาณสูงแปรตามความรุนแรงของภาวะหัวใจวาย[76, 144-147] จึงมีการศึกษาการใช้ค่าสาร BNP ในการวินิจฉัยภาวะหัวใจวายในผู้ป่วยที่มาห้องฉุกเฉินด้วยอาการเหนื่อย (โดยใช้ค่า BNP  $\geq$  100 pg/ml)[104] พบว่ามีความแม่นยำมากกว่าการวินิจฉัยโดยแพทย์ที่แผนกฉุกเฉิน โดยมีค่า sensitivity เท่ากับ 90% และค่า specificity เท่ากับ 76%

ส่วนการศึกษากการใช้ NTproBNP ในการวินิจฉัยภาวะหัวใจวายนั้น เมื่อใช้ค่า 300 pg/ml จะมีค่า sensitivity เท่ากับ 99% และค่า specificity เท่ากับ 68% กลุ่มที่มีภาวะหัวใจวายจะมีค่ามัธยฐาน (Median) เกิน 4,000 pg/ml เปรียบเทียบกับ 130 pg/ml ในรายที่ไม่ใช่ภาวะหัวใจวายในการศึกษานี้แนะนำให้ใช้ค่า NTproBNP < 300 pg/ml ในการตัดการวินิจฉัยภาวะหัวใจวายทั้งในการวินิจฉัยแยกโรค (Negative predictive value เท่ากับ 99%)[106] ส่วนในผู้สูงอายุ นั้น อาจจะต้องใช้ค่าที่สูงกว่านี้ในการให้การวินิจฉัยภาวะหัวใจวาย

นอกจากนี้แล้วค่า BNP ยังสามารถนำมาใช้ในการวินิจฉัยภาวะหัวใจวายที่มีการบีบตัวของหัวใจเป็นปกติ (Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction) ได้อีกด้วย [148-150]

อาจกล่าวได้ว่า การใช้ค่า BNP/NTproBNP ในการวินิจฉัยและวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยที่มาห้องฉุกเฉินด้วยอาการเหนื่อยนั้นมีความแม่นยำและยังช่วยลดอัตราการนอนโรงพยาบาลและค่าใช้จ่ายที่ใช้ในการตรวจรักษาที่เกิดขึ้นโดยรวมได้[151, 152]

- การรักษาภาวะหัวใจวาย

- มีการใช้ Nesiritide ซึ่งเป็น Natriuretic peptide มาใช้รักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจวายเฉียบพลันซึ่งช่วยให้มีการขับเกลือและน้ำออกจากร่างกาย มีฤทธิ์ช่วยขยายหลอดเลือดและยังมีฤทธิ์ยับยั้งระบบ RAAS ดังกล่าวอีกด้วย Nesiritide จึงเป็นยาที่ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจวายเฉียบพลันที่ดี อย่างไรก็ตาม Nesiritide ช่วยลดแต่อาการแต่ไม่ช่วยลดอัตราการตาย ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนว่าการรักษาด้วย Nesiritide ในระยะยาวจะมีประโยชน์ในทางคลินิก[153-155]

- การพยากรณ์โรค

- ภาวะหัวใจวาย (Congestive heart failure) พบว่าระดับสาร NPs มีปริมาณสูงแปรตามความรุนแรงของโรค[76, 144-147] มีรายงานว่าค่า BNP ที่เพิ่มขึ้นทุกๆ 100 pg/ml จะเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการตาย (Risk of death) ประมาณ 35%[156] ค่า BNP สามารถพยากรณ์โรคในผู้ป่วยภาวะหัวใจวายที่มาจากห้องซุกเงินได้ดีกว่าการประเมินโดยแพทย์ที่แผนกซุกเงิน[157] และมีรายงานใน Val-HeFT study ว่าผู้ป่วยที่มีค่า BNP สูงจะมีอัตราการตายสูงที่สุดอีกด้วย[158]
- โรคเส้นเลือดหัวใจตีบที่มีอาการคงที่ (Chronic stable angina) นอกเหนือจากการประเมินความเสี่ยงอื่นๆแล้ว พบว่าค่า BNP/NTproBNP สามารถพยากรณ์โรคได้ดี [159-161]
- Acute coronary syndrome (ACS) ในภาวะ ACS นี้สามารถใช้ค่า BNP/NTproBNP ในการพยากรณ์โรคได้ บางรายงานพบว่าใช้ได้ดีกว่า Troponin [162] โดยที่ถ้าค่าสูงนานเกิน 3-6 เดือน ยังมีความสัมพันธ์กับภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายทำงานผิดปกติ (Left ventricular dysfunction) ด้วย[116, 163]
- Sudden cardiac death (SCD) มีรายงานว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก 452 รายที่มี การบีบตัวของหัวใจน้อยกว่า 35% ผู้ป่วยรายที่มีค่า BNP น้อยกว่า 130 pg/ml ตายด้วย SCD 1 ราย แต่ในรายที่มีค่า BNP มากกว่าหรือเท่ากับ 132 pg/ml ตายด้วย SCD 19 ราย[164] ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตาย (Myocardial infarction; MI) 521 รายค่า BNP สามารถพยากรณ์การเกิด SCD ได้[165] นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า ค่า BNP ในผู้ป่วยก่อนที่จะใส่ Automatic Implantable Cardioverter Defibrillator (AICD) สามารถพยากรณ์การช็อคที่เหมาะสม (Appropriate defibrillation treatment)[166]
- Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) ค่า BNP ก่อนทำการรักษาด้วย CRT สามารถพยากรณ์การตอบสนองต่อ CRT ที่ 6 เดือนได้[167] และเมื่อได้รับการรักษาด้วย CRT แล้วพบว่าค่า BNP ลดลง[168]
- โรคลิ้นหัวใจ (Valvular heart disease) ค่า BNP/NTproBNP มีค่าสูงขึ้นได้ในโรคลิ้นหัวใจ พบว่ามีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะ Mitral regurgitation[169] ภาวะ Mitral stenosis เองก็ทำให้ค่า BNP สูงขึ้นได้เล็กน้อยแต่ไม่เกิน 100 pg/ml และมีจะค่าลดลงหลังจากการทำ Percutaneous Valvulotomy[170] นอกจากนั้นค่า NTproBNP ยังสัมพันธ์กับค่า Mitral valvular area และ Mean mitral pressure gradient[171] นอกจากนี้ ในภาวะ Aortic

stenosis และภาวะ Aortic regurgitation ยังพบว่าค่า NPs สามารถใช้พยากรณ์โรคและความรุนแรงของโรคได้[172-174]

- การเฝ้าติดตามโรคและใช้เป็นแนวทางในการรักษา
  - ประเภทผู้ป่วยใน มีรายงานว่าค่า NPs มีความสัมพันธ์กับค่า Pulmonary Capillary Wedge Pressure (PCWP) และเมื่อการรักษาภาวะหัวใจวายกำเริบ (Decompensated heart failure) ดีขึ้นแล้ว จนค่า PCWP ลดลง จะพบว่าค่า NPs จะลดลงด้วย[175] ในทางตรงกันข้าม ถ้าระดับ NPs ไม่ลดลงจะสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี[176, 177] นอกจากนี้แล้ว ค่า BNP/NTproBNP ในวันที่จำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลสามารถทำนายการเสียชีวิตและการที่ต้องกลับมานอนพักรักษาตัวใหม่ในโรงพยาบาลได้[176, 178] การตรวจระดับค่า BNP/NTproBNP ในวันแรกรับจึงมีความสำคัญในแง่การวินิจฉัย การพยากรณ์โรคที่ต้องเร่งให้การรักษา และการตรวจระดับค่า BNP/NTproBNP ในวันที่จำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลซึ่งเป็นวันที่สารถนำในตัวผู้ป่วยอยู่ในสภาพสมดุลจึงมีความสำคัญในการปรับการรักษาให้เหมาะสมมากขึ้น
  - ประเภทผู้ป่วยนอก เนื่องจากมีหลายการศึกษาพบว่าระดับ BNP/NTproBNP นั้นแปรผันตามความรุนแรงของภาวะหัวใจวาย[179, 180] มีหลายการศึกษาพบว่า การปรับการให้การรักษาภาวะหัวใจวายโดยระดับค่า BNP/NTproBNP เทียบกับการประเมินอาการทางคลินิก สามารถลดอัตราการตายได้[181, 182] โดยพบว่าในกลุ่มที่ใช้ค่า BNP เป็นตัวประเมิน แพทย์มีแนวโน้มที่จะใช้ขนาดยา ACEI,  $\beta$ -blocker มากกว่าในกลุ่มที่ใช้อาการทางคลินิกประเมินผู้ป่วย ในแง่การตรวจติดตามผู้ป่วยนอก การตรวจค่า BNP อาจใช้ในการประเมินระดับความรุนแรงของภาวะหัวใจวายในคนๆนั้นได้คร่าวๆ โดยค่าที่เปลี่ยนแปลงไป เช่น สูงขึ้น อาจใช้เป็นตัวบ่งชี้ว่าการดำเนินไปของโรคเป็นมากขึ้นหรือโรคอาจจะกำเริบขึ้นได้อีก ดีกว่าการใช้ค่าหนึ่งค่าใด (Cut point value) ในการวินิจฉัยตามปกติ หรือค่าที่ต่ำลงมาก อาจหมายถึง การให้ยาขับปัสสาวะจนผู้ป่วยอยู่ในสภาวะขาดน้ำมากเกินไป[182, 183]
- การคัดกรองผู้ป่วย
  - ในประชากรทั่วไป มีผู้ที่มีความผิดปกติของหัวใจห้องล่างซ้ายทำงานผิดปกติ (Left ventricular dysfunction) โดยที่ไม่มีอาการ[184] และการวินิจฉัยในปัจจุบันด้วยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง (Echocardiography) ไม่สามารถใช้คัดกรองในประชากรหมู่มาก

ได้ การใช้ค่า NPs ซึ่งจะมีค่าสูงขึ้นในภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายทำงานผิดปกติ จึงอาจนำไปใช้ประโยชน์ตรงนี้ได้ แต่ในประชากรทั่วไปนั้นมีความชุก (Prevalence) ของภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายทำงานผิดปกติต่ำ ทำให้การคัดกรองโดยใช้ค่า NPs นั้นใช้ได้ดีเฉพาะค่าที่ต่ำ ซึ่งหมายถึงโอกาสเป็นโรคต่ำตามไปด้วย (High negative predictive value)[146, 185, 186] อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาในประชากรปกติจำนวนมากพบว่า ค่า BNP ที่สูงขึ้นเล็กน้อยสามารถเพิ่มโอกาสเสียชีวิตและการเกิดเหตุไม่พึงประสงค์ (Cardiovascular event) อาทิ หัวใจวายเฉียบพลัน เส้นโลหิตสมองอุดตัน เป็นต้น[187] มีรายงานว่าถ้าค่าความชุกของภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายทำงานผิดปกติมีค่าประมาณ 1% สามารถใช้ค่าระดับ BNP ที่สูงกว่า 24 pg/ml ในการตัดสินใจส่งการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงของหัวใจเพื่อความคุ้มค่าได้[188]



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 3

### วิธีการวิจัย

#### 3.1 ประชากร

##### 3.1.1 ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคหัวใจวายเรื้อรัง

##### 3.1.2 ประชากรตัวอย่าง

ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหัวใจวายเรื้อรังและเข้ารับการรักษาตัวที่คลินิกผู้ป่วยอายุรกรรมหรือคลินิกผู้ป่วยโรคหัวใจ แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

##### 3.1.3 กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

ผู้ป่วยอายุ 15-80 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหัวใจวายเรื้อรังและมีการบีบตัวของหัวใจลดลง (Left Ventricular Ejection Fraction) น้อยกว่า 45% จากสาเหตุต่างๆดังนี้

- โรคกล้ามเนื้อหัวใจ (Cardiomyopathy)
- โรคหัวใจจากความดันโลหิตสูง (Hypertensive heart disease)
- โรคหัวใจขาดเลือด (Ischemic heart disease)

##### 3.1.4 กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- ตั้งครรภ์
- โรคไตวายรุนแรง
- โรคตับรุนแรง
- โรคถุงลมโป่งพอง (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
- โรคหลอดเลือดดำที่ปอดอุดตัน (Pulmonary Thromboembolism)
- โรคหัวใจห้องข้างขวาอย่างเดียว (Isolated Right-sided Heart Failure)
- โรคลิ้นหัวใจที่เป็นรุนแรง (Severe Valvular Heart Disease)
- โรคผนังกันห้องหัวใจรั่ว (Intracardiac shunt)
- ผู้ป่วยที่มีโรคอื่น ๆ ที่การพยากรณ์โรคไม่ดีและอาจมีชีวิตอยู่ได้ไม่นาน
- ผู้ป่วยที่มีแนวโน้มไม่สามารถติดตามการรักษาต่อเนื่องได้
- ผู้ป่วยที่ไม่ยินยอมให้ความร่วมมือในการศึกษา

## 3.2 การสังเกตและการวัด

### 3.2.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ได้แก่ เพศ อายุ ส่วนสูง น้ำหนัก โรคประจำตัวอื่นๆ สาเหตุของโรคหัวใจวายเรื้อรัง ประวัติการรักษาและยาต่างๆที่ผู้ป่วยได้รับขณะทำการศึกษา ระดับความรุนแรงของอาการเหนื่อย(New York Heart Association Functional Class; NYHA Fc) ความดันโลหิต ความเร็วของชีพจร จังหวะการเต้นของหัวใจ(Rhythm) ระดับความเข้มข้นในเลือดของสารครีอะตินิน(Creatinine) และค่าการขจัดของครีอะตินิน(Creatinine clearance)

### 3.2.2 ข้อมูลที่ศึกษา

- ระดับสาร NTproBNP ในเลือด
- ผลการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง
- ระดับความรุนแรงของอาการเหนื่อยประเมินด้วย NYHA Fc และแบบสอบถามคุณภาพชีวิต
- อัตราการนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน

### 3.2.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวัด

- NTproBNP

โดยผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษารับทุกคนจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อหาระดับสาร NTproBNP ในเลือด โดยผู้ป่วยจะถูกเจาะเลือดโดยผู้ชำนาญ ตัวอย่างเลือดจะถูกวิเคราะห์ผลทุกวันอังคารและวันพฤหัสบดีที่เร็วที่สุดนับจากวันเก็บตัวอย่างเลือด ทั้งนี้ไม่เกินระยะเวลา 72 ชั่วโมง ก่อนการตรวจวิเคราะห์ผล ตัวอย่างเลือดที่ได้จะถูกปั่นแยกน้ำเลือดและเม็ดเลือดออกจากกัน หากไม่มีการตรวจวิเคราะห์ผลในวันนั้น น้ำเลือด (Plasma) ที่ได้จะถูกเก็บที่อุณหภูมิ -20°C เพื่อรอการวิเคราะห์ผลต่อไป การหาระดับสาร NTproBNP นั้นจะใช้ชุดเครื่องมือและน้ำยาตรวจด้วยระบบ Elecsys 1010 ของ บริษัท Roche Diagnostics ซึ่งมีความแม่นยำสูงในช่วงการตรวจระหว่าง 5-35,000 pg/ml ซึ่งครอบคลุมช่วงระดับสาร NTproBNP ที่คาดว่าจะตรวจพบ ผลที่ได้จะถูกรายงานในหน่วย pg/ml

- การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (Echocardiogram)



การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงจะใช้เครื่องตรวจของบริษัท Aloka รุ่น SSD-5500 ทำการตรวจวัดหา

- ขนาดห้องหัวใจห้องล่างซ้ายทั้งช่วงบีบตัวและคลายตัว (Left Ventricular Internal Diameter during Systolic and Diastolic phase; LVIDs, LVIDd) โดยวัดในระบบ M-Mode ในทำการตรวจ Parasternal Long Axis View
- เปอร์เซ็นต์การหดตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (Left Ventricular Fractional Shortening; FS) ได้จากการคำนวณจากค่า LVIDs และค่า LVIDd ข้างต้น โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปที่มาพร้อมกับเครื่องตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง
- เปอร์เซ็นต์การบีบเลือดออกจากหัวใจห้องล่างซ้าย (Left Ventricular Ejection Fraction; LVEF) ทำการวัดสองวิธี วิธีแรกใช้วิธี Teicholz โดยวัดในระบบ M-Mode ในทำการตรวจ Parasternal Long Axis View คำนวณโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปที่มาพร้อมกับเครื่องตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง และวิธีที่สองใช้วิธี Simpson โดยวัดในระบบ B-Mode (2D) ในทำการตรวจ Apical Four Chambers View และ Apical Two Chambers View คำนวณโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปที่มาพร้อมกับเครื่องตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง
- การคลายตัวของหัวใจห้องล่าง (Diastolic Function) วัดโดยการวัด Mitral E velocity, Mitral A velocity และ Mitral Deceleration Time ด้วยเทคนิค Doppler Imaging และโดยการวัด Tissue Mitral E velocity และ Tissue Mitral A velocity ด้วยเทคนิค Tissue Doppler Imaging
- แบบสอบถามเพื่อประเมินคุณภาพชีวิต

### 3.3 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

ผู้ทำการวิจัยเป็นผู้เก็บรวบรวมข้อมูล บันทึกข้อมูล และตรวจสอบความสมบูรณ์ของข้อมูล เพื่อให้ได้ครบถ้วนตามจำนวนที่ต้องการ และนำมาวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

### 3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

การทดสอบความแตกต่างของปัจจัยพื้นฐาน (Baseline Characteristic) ก่อนการให้การรักษา ระหว่างกลุ่มการรักษา (กลุ่มที่ได้รับยา Ranitidine และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) โดยตัวแปรที่มี

ลักษณะเชิงคุณภาพจะได้รับการนับแจกแจงความถี่และใช้ตัวทดสอบสถิติแบบ Chi-square และตัวแปรที่มีลักษณะเชิงปริมาณจะได้รับการคิดค่ากลางข้อมูล (ค่าเฉลี่ย) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของข้อมูลตามความเหมาะสมและใช้ตัวทดสอบสถิติแบบ Independent t-test ส่วนการทดสอบทางสถิติของค่า NTproBNP จะถูกคิดทดสอบโดยตรงและโดยรูปแบบที่ถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูปของ Logarithm (Logarithm Transformation)

การทดสอบเพื่อดูประสิทธิภาพของยา Ranitidine เทียบกับยาหลอกโดยศึกษาค่าปัจจัยต่างๆ จะใช้ตัวทดสอบสถิติแบบ ANCOVA ในการเปรียบเทียบค่าตัวแปรก่อนและหลังการให้การรักษา

ในการทดสอบทางสถิติทุกการทดสอบ จะใช้ค่าความเชื่อมั่นที่ระดับ 95% ( $\alpha=0.05$ ) จึงจะถือว่ามีความสำคัญทางสถิติ



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 4

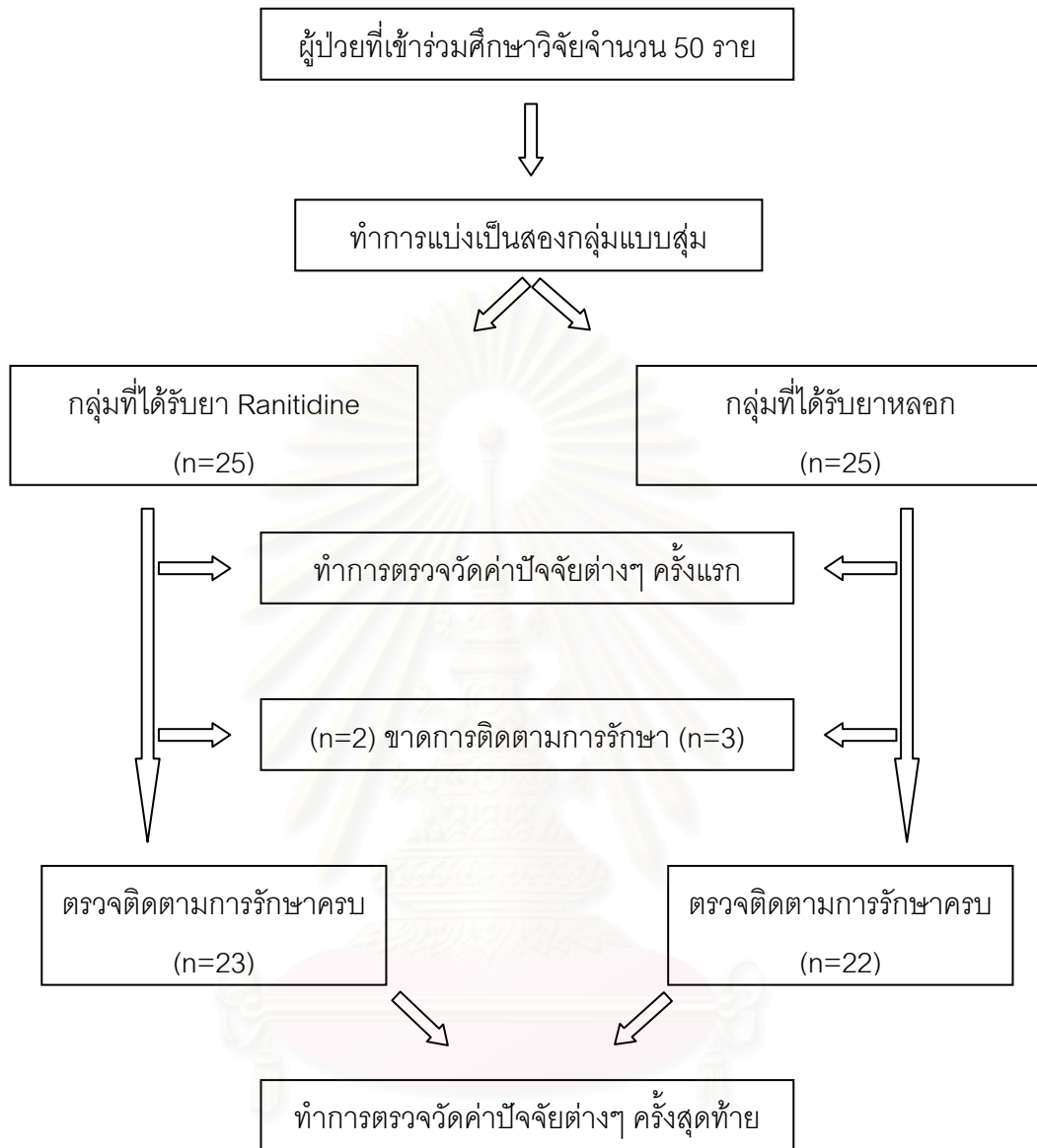
### ผลการวิจัย

#### 4.1 ข้อมูลพื้นฐาน

มีผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกเข้ามาทำการศึกษาวิจัยทั้งสิ้น 50 คน โดยได้รับการคัดสรรเป็นสองกลุ่มแบบสุ่ม กลุ่มแรกได้รับยา Ranitidine และกลุ่มที่สองได้รับยาหลอก โดยได้รับเลือกเป็นจำนวนกลุ่มละ 25 คนเท่าๆกัน เมื่อสิ้นสุดการรักษาที่สี่เดือนแล้ว พบว่ามีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามาตรวจติดตามและได้ทำการวัดผลครั้งที่สองจนเสร็จสิ้น เป็นจำนวน 23 คนในกลุ่มแรกและ 22 คนในกลุ่มยาหลอก รวมทั้งสิ้น 45 ราย ผู้ที่ขาดการวัดผลในครั้งที่สองจำนวน 5 รายเนื่องมาจากสาเหตุต่างๆ อาทิ ไปตรวจติดตามการรักษาที่โรงพยาบาลอื่นๆ ไม่สะดวกในการมาตรวจในช่วงเวลาที่ได้นัดหมาย และมีผลข้างเคียงจากการรักษา (ดังภาพที่ 9)

ผู้ป่วย 45 รายแบ่งเป็นชาย 31 ราย และหญิง 14 ราย มีอายุเฉลี่ยประมาณ 60 ปี เป็นเบาหวาน 18 ราย ความดันโลหิตสูง 14 ราย โรคหัวใจขาดเลือด 25 ราย โรคกล้ามเนื้อหัวใจ 20 ราย มีระดับความเหนื่อย NYHA Fc I 1 ราย NYHA Fc II 40 รายและ NYHA Fc III 4 ราย จังหวะการเต้นของหัวใจเป็นปกติ(Sinus rhythm) 38 ราย เป็น Atrial fibrillation 6 รายและเป็นจากเครื่องกระตุ้นหัวใจ (VVI-mode Permanent Pacemaker) 1 ราย โดยไม่พบความแตกต่างกันระหว่างทั้งสองกลุ่ม การได้รับการรักษาก่อนเข้าร่วมการศึกษาวิจัย ทั้งสองกลุ่มได้รับยาดิจิตัลลิส (Digitalis) ยาขับปัสสาวะชนิดลูป(Loop diuretic) ยากลุ่มไนเตรท(Nitrate) ยากลุ่มต้านตัวรับเบต้า ( $\beta$ -adrenergic receptor blocker) ยากลุ่มต้านเอ็นไซม์เอส(ACE inhibitor) ยากลุ่มต้านตัวรับแองจิโอเทนซินที่สอง(Angiotensin II receptor inhibitor) ยากลุ่มสเตติน(Statin) ไม่แตกต่างกัน ยกเว้นกลุ่มที่ได้ยา Ranitidine จะได้รับยากลุ่มต้านอัลโดสเทอโรน (Aldosterone antagonist) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ข้อมูลอื่นๆ (ดังตารางที่ 1)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาพที่ 9 แสดงแผนภูมิการแบ่งกลุ่มการรักษา

Baseline Characteristic	Placebo group (n=22)	Ranitidine group (n=23)	p-value
Gender			0.824
Male	16 (65.2%)	15 (72.7%)	
Female	6 (34.8%)	8 (27.3%)	
Age	61.7 ± 9.9	59.2 ± 12.1	0.460
BMI	24.42 ± 3.99	24.87 ± 4.85	0.738
Underlying disease			
DM	9 (40.9%)	9 (39.1%)	1.000
HT	8 (36.4%)	6 (26.1%)	0.673
IHD	10 (45.5%)	15 (65.2%)	0.301
Cardiomyopathy	12 (54.5%)	8 (34.8%)	0.301
NYHA Functional class			0.583
Fc I	0 (0%)	1 (4.5%)	
Fc II	21 (91.3%)	19 (88.9%)	
Fc III	2 (8.7%)	2 (9.1%)	
SBP	124.9 ± 21.0	121.0 ± 20.8	0.538
DBP	75.5 ± 9.1	74.7 ± 10.9	0.790
HR	73.3 ± 13.0	71.7 ± 13.5	0.691
NT-proBNP	1,710 ± 1,796	2,131 ± 3,039	0.577
Log (NT-proBNP)	3.01 ± 0.48	2.98 ± 0.59	0.887
LV function			
LVIDd	62.6 ± 12.6	61.3 ± 11.0	0.718
LVIDs	53.0 ± 12.6	51.2 ± 11.8	0.629
FS	15.9 ± 4.6	16.5 ± 5.8	0.735
LVEF (Teicholz)	32.7 ± 8.8	33.5 ± 11.0	0.784
LVEF (Simpson)	30.7 ± 7.9	29.0 ± 10.9	0.557
Medication			
Digitalis	11 (50%)	10 (43.5%)	0.889
Loop diuretic	17 (77.3%)	20 (87.0%)	0.646
Nitrate	6 (27.3%)	4 (17.4%)	0.661
β-blocker	12 (54.5%)	15 (65.2%)	0.670
ACEI	19 (86.4%)	16 (69.6%)	0.319
ARB	3 (13.6%)	3 (13.0%)	1.000
Aldactone	5 (22.7%)	13 (56.5%)	0.045
Statin	11 (50.0%)	16 (69.6%)	0.301

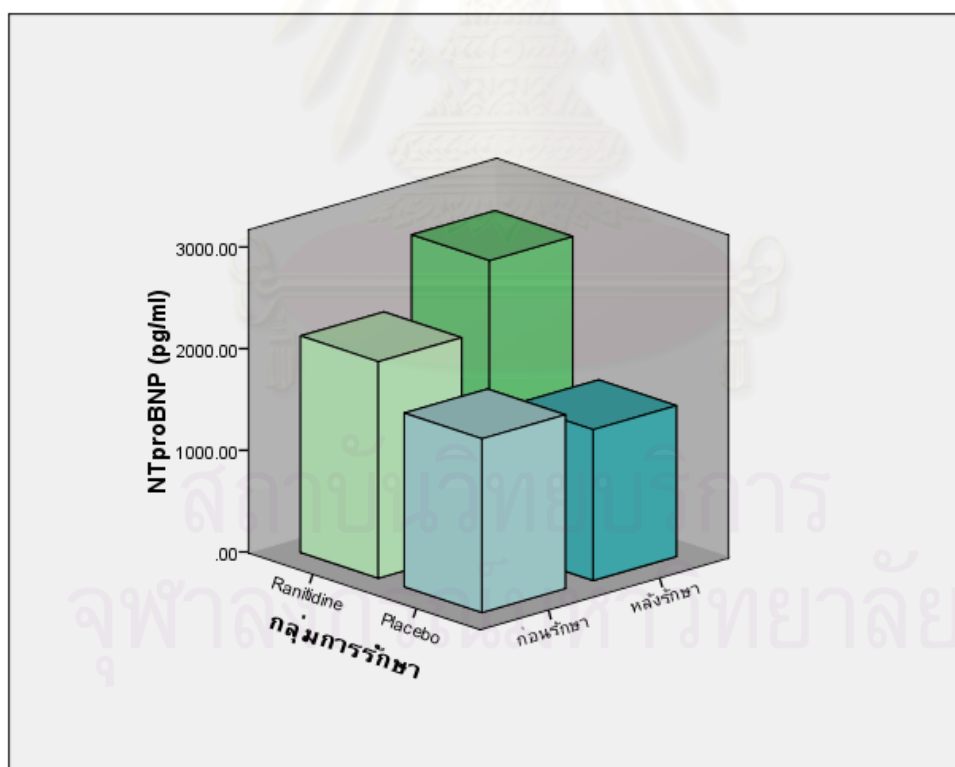
ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานเปรียบเทียบข้อมูลของทั้งสองกลุ่ม

#### 4.2 การเปรียบเทียบผลที่ได้ก่อนและหลังได้รับการรักษา

ไม่พบว่ามีความแตกต่างของระดับ NTproBNP และการทำงานของบีบตัวของหัวใจระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Ranitidine และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีขนาดห้องหัวใจในช่วงบีบตัวเล็กลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่เมื่อคำนวณเป็นร้อยละของการบีบตัวแล้วกลับไม่พบความแตกต่างดังกล่าว ข้อมูลอื่นๆดังตารางที่ 2

Characteristic	Control group (n=22)	Ranitidine group (n=23)	p-value
Weight	63.3 ± 13.7	65.4 ± 17.3	0.667
BMI	24.75 ± 4.29	25.37 ± 4.95	0.688
SBP	128.1 ± 16.7	127.8 ± 32.3	0.626
DBP	76.4 ± 8.7	76.9 ± 12.5	0.722
HR	74.8 ± 15.6	70.7 ± 14.9	0.375
NT-proBNP	1,485 ± 1,660	2,811 ± 4,714	0.262
NT-proBNP changed	-225 ± 590	680 ± 3,819	0.273
Log (NT-proBNP)	2.88 ± 0.59	2.98 ± 0.68	0.323
Log (NT-proBNP) Changed	-0.125 ± 0.389	-0.001 ± 0.420	0.313
LV function			
LVIDd	62.3 ± 11.4	64.8 ± 11.9	0.073
LVIDs	50.1 ± 13.6	53.8 ± 13.4	0.005
FS	20.8 ± 9.0	17.7 ± 8.3	0.060
LVEF (Teicholz)	40.3 ± 15.4	35.2 ± 14.9	0.072
LVEF (Simpson)	33.7 ± 13.5	32.3 ± 12.5	0.963
Questionnaires score	19.6 ± 14.8	20.2 ± 14.9	0.861

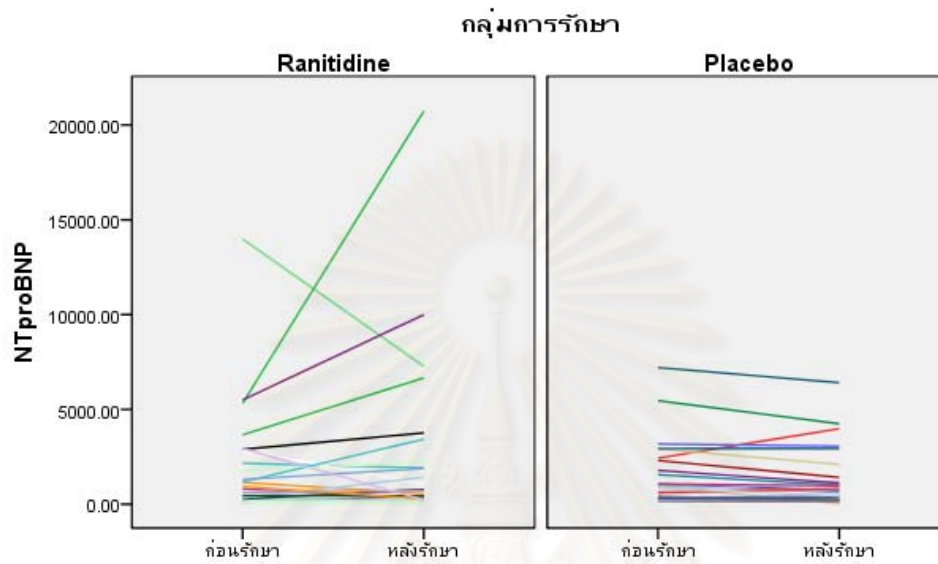
ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลหลังได้รับการรักษาเปรียบเทียบข้อมูลของทั้งสองกลุ่ม



ภาพที่ 10 แสดงค่า NTproBNP ก่อนและหลังการให้การรักษาด้วยยาทั้งสองกลุ่ม (p=0.262)

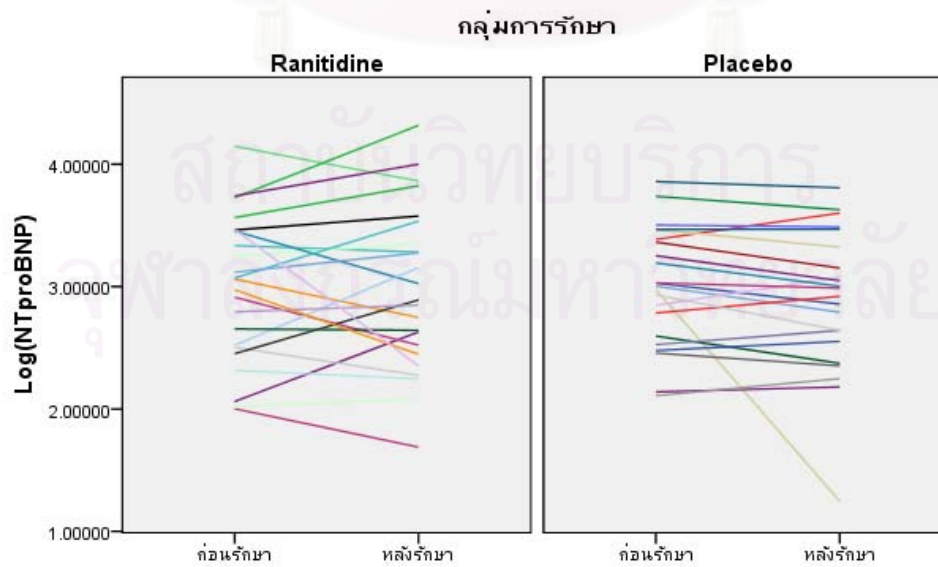


กราฟแสดงค่า NTproBNP ในแต่ละรายของทั้งสองกลุ่ม



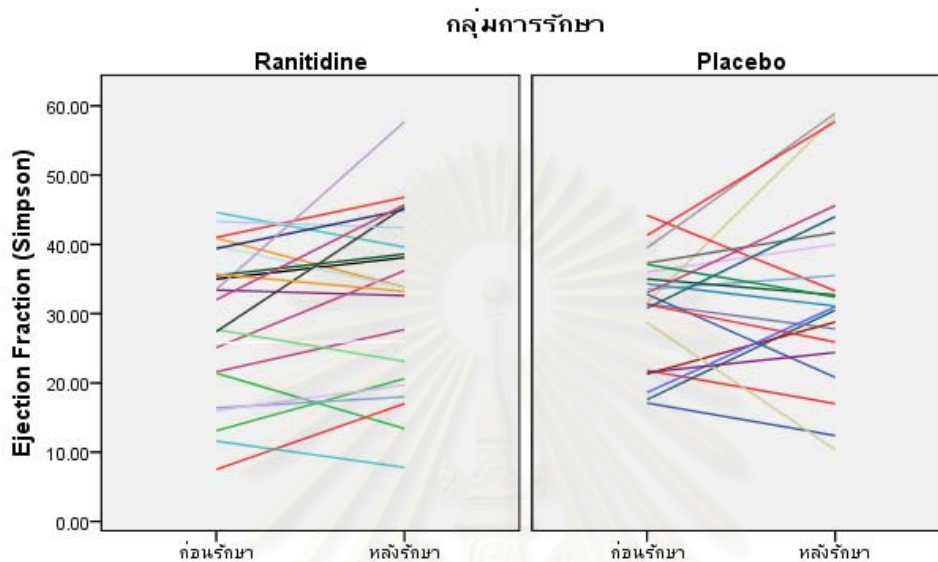
ภาพที่ 11 แสดงค่า NTproBNP ของผู้ป่วยในแต่ละรายของทั้งสองกลุ่มการรักษา (p=0.262)

กราฟแสดงค่า Log(NTproBNP) ในแต่ละรายของทั้งสองกลุ่ม



ภาพที่ 12 แสดงค่า Log(NTproBNP) ของผู้ป่วยในแต่ละรายของทั้งสองกลุ่มการรักษา (0.323)

### กราฟแสดงค่าการบีบตัวของหัวใจ (Simpson) ในแต่ละรายของทั้งสองกลุ่ม



ภาพที่ 13 แสดงค่าการบีบตัวของหัวใจ (Simpson) ของผู้ป่วยในแต่ละรายของทั้งสองกลุ่ม ( $p=0.963$ )

#### 4.3 การเปรียบเทียบการกำเริบของภาวะหัวใจวายและอาการไม่พึงประสงค์

ไม่พบความแตกต่างกันของการกำเริบของภาวะหัวใจวายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีผู้ป่วยกลุ่มละ 1 ราย ที่มีอาการกำเริบจนต้องเข้ารับการรักษาทันทีที่โรงพยาบาลแบบผู้ป่วยใน

ไม่พบความแตกต่างกันของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกและมีผู้ป่วย 3 รายในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Ranitidine มีอาการไม่พึงประสงค์ดังนี้

- มีนงงศีรษะ มี 1 รายมีอาการมีนงงศีรษะโดยหยุดยาแล้วดีขึ้น แต่ต่อมากลับมีอาการเวียนศีรษะ โดยที่ไม่มีอาการอื่น
- ผื่นคัน มี 1 รายที่มีอาการผื่นคันโดยที่เมื่อจบการศึกษาและหยุดยา อาการดังกล่าวได้หายไป
- ความแข็งแรงของอวัยวะเพศชายลดลง มี 1 ราย โดยที่เมื่อหยุดยาแล้วอาการดีขึ้น

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### 5.1 สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้พบว่า ไม่มีความแตกต่างของระดับ NTproBNP การทำงานบีบตัวของหัวใจและคุณภาพชีวิตประเมินโดยแบบสอบถามระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Ranitidine และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเป็นเวลาทั้งสิ้นสี่เดือน พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีขนาดห้องหัวใจในช่วงบีบตัวเล็กลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่เมื่อคำนวณเป็นร้อยละของการบีบตัวแล้วกลับไม่พบความแตกต่างดังกล่าว

#### 5.2 อภิปรายผล

จากรายงานก่อนหน้านี้[14] พบว่ายา Famotidine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม H<sub>2</sub>-Blocker สามารถลดระดับสาร BNP ในเลือดของผู้ป่วยภาวะหัวใจวายเรื้อรังได้ แต่ในการศึกษานี้ ยา Ranitidine ไม่สามารถลดระดับสาร NTproBNP ในเลือดของผู้ป่วยภาวะหัวใจวายเรื้อรังได้ สาเหตุที่เป็นไปได้ได้แก่

- ไม่ใช่ว่ายากลุ่ม H<sub>2</sub>-Blocker ทุกตัวสามารถใช้ได้

เป็นที่ทราบกันดีว่าการรักษาภาวะหัวใจวายเรื้อรังโดยการใช้ยากลุ่ม  $\beta_1$ -Blocker นั้นไม่สามารถใช้ยากลุ่มนี้ได้ทุกตัว เนื่องจากยาในกลุ่มนี้จะออกฤทธิ์ต่างกันเล็กน้อยในรายละเอียด ทำให้ในปัจจุบันมีเพียงยา Carvediol, Metoprolol succinate, Bisoprolol, Nebivolol[4, 5] เท่านั้นที่แนะนำให้ใช้ได้ ฤทธิ์ของยากลุ่ม H<sub>2</sub>-Blocker เองก็อาจเป็นเช่นเดียวกัน

- ยากลุ่ม H<sub>2</sub>-Blocker มีฤทธิ์แรงน้อยกว่ายากลุ่ม  $\beta_1$ -Blocker

ปกติแล้วยากลุ่ม H<sub>2</sub>-Blocker มีฤทธิ์แรงน้อยกว่ายาในกลุ่ม  $\beta_1$ -Blocker อาจเนื่องจากมีความสามารถจับกับตัวรับที่ผิวเซลล์น้อยกว่าหรือมีจำนวนตัวรับที่ผิวเซลล์น้อยกว่าก็ตาม การให้ยาในกลุ่มนี้จึงอาจไม่มีความสามารถเพียงพอในการลดการสร้างสาร cAMP และลดการนำประจุแคลเซียมเข้าสู่เซลล์ได้ดีเท่ากับยาในกลุ่ม  $\beta_1$ -Blocker ทำให้เห็นผลการรักษาที่ไม่ดีมาก

- ไม่ได้มีฤทธิ์ยับยั้งสาร Catecholamine

ยากลุ่ม H<sub>2</sub>-Blocker ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับเบต้า ในภาวะหัวใจวายเรื้อรังนั้น จะมีการเพิ่มขึ้นของการกระตุ้นผ่านทางสาร Catecholamine เป็นจำนวนมาก[21, 22] ซึ่งมีฤทธิ์

แรงกว่าการกระตุ้นผ่านทาง  $H_2$ -receptor ดังนั้นในภาวะที่ยังมีการกระตุ้นผ่านทางสาร Catecholamine อยู่ การให้ยาในกลุ่ม  $H_2$ -Blocker จึงอาจไม่ได้ผลที่ดีพอ นอกจากนี้การกระตุ้นผ่านทางสาร Catecholamine นั้นยังสามารถส่งสัญญาณ (Proliferative signaling) ไปกระตุ้นหรือยับยั้งการทำงานในระดับอื่นโดยผ่าน  $\beta$ -receptor- $\beta$ -arrestin complex ดังที่ได้กล่าวมาแล้วในบทที่ 2 โดยกระบวนการนี้ไม่ได้ผ่านทางสาร cAMP ซึ่งไม่สามารถยับยั้งได้ด้วยยาในกลุ่ม  $H_2$ -Blocker ได้ การให้ยาในกลุ่มนี้จึงอาจต้องให้ควบคู่กับยาในกลุ่ม  $\beta_1$ -blocker จึงจะเห็นผลที่ดีได้

- ค่าครึ่งชีวิตที่สั้น (Short half life)

เทียบเคียงจากการศึกษาเรื่องการใช้ยา  $\beta_1$ -blocker ในการรักษาภาวะหัวใจวายเรื้อรัง การใช้ยาที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้น (Metoprolol tartrate) ได้ผลไม่ดีเท่ากับยาที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว (Metoprolol succinate extended release)[2, 189, 190] เพราะฉะนั้นการใช้ยาในกลุ่ม  $H_2$ -blocker ที่มีฤทธิ์สั้นจึงอาจจะได้ผลไม่ดี

- ความแรงของยา (Potency)

ความแรงของยา Famotidine นั้นมีมากกว่ายา Ranitidine อาจเป็นเหตุให้ผลจากการใช้ยา Ranitidine มีไม่มากพอเมื่อเทียบกับยา Famotidine ในการศึกษาก่อนหน้านี้

- ความดื้อยา (Tolerance)

มีรายงานว่ายาในกลุ่ม  $H_2$ -blocker เมื่อใช้เป็นระยะเวลานานๆ เช่นมากกว่าหนึ่งเดือนนั้นไม่สามารถคงสภาพการลดกรดในระดับเท่าเดิมได้ ไม่มีข้อมูลว่าการดื้อยาแบบที่แสดงออกโดยฤทธิ์การลดกรดที่กระเพาะอาหารแบบนี้จะเกิดกับการออกฤทธิ์ที่หัวใจด้วย

- ความผันผวนของค่า NTproBNP ในแต่ละช่วงเวลา (Biological variation)

มีรายงานว่าค่า NTproBNP มีความผันผวนค่อนข้างสูง[141-143] มีการศึกษาว่าการที่จะกล่าวได้ว่าค่านี้มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติค่า NTproBNP นี้ต้องมีการเปลี่ยนแปลงอย่างน้อย 49-98% (66-113% สำหรับค่า BNP) [142, 143] การที่ค่า NTproBNP มีความผันผวนที่สูงนี้อาจทำให้ผลที่ได้จากการศึกษาไม่แน่นอนได้ อย่างไรก็ตามค่า BNP จากการศึกษาทั่วไปที่มีการเปลี่ยนแปลงไม่ถึงค่าดังกล่าวแต่ยังสามารถใช้พยากรณ์โรคได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[191] ค่า NTproBNP ที่เปลี่ยนแปลงไม่เกินค่าดังกล่าวจึงอาจยังคงใช้ได้ในการติดตามและการพยากรณ์โรค

- ระยะการให้การรักษาที่สั้นเกินไป

มีการศึกษาว่าการให้ยา  $\beta_1$ -blocker นั้นไม่สามารถลดระดับค่า BNP ได้ในหนึ่งเดือนแต่สามารถลดระดับค่า BNP ได้ที่สามเดือน[182] ยากลุ่ม  $H_2$ -blocker นั้นมีประสิทธิภาพไม่ดีเท่ายากลุ่ม  $\beta_1$ -blocker จึงอาจต้องใช้ระยะเวลาในการรักษายาวนานกว่าและอาจต้องใช้เวลานานกว่าสี่เดือนดังเช่นในการศึกษาด้วยยา Famotidine ก่อนหน้านี้ที่ใช้เวลาศึกษานานหกเดือน[14]

- ลักษณะผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษา

ในการศึกษาการให้ยา Famotidine ก่อนหน้านี้[14] ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม  $\beta_1$ -blocker และยากลุ่ม ACEI ด้วยขนาดยาที่เหมาะสมอยู่แล้วก่อนเข้าร่วมการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบกับในการศึกษานี้ที่มีผู้ป่วยเพียงประมาณครึ่งเดียวที่ได้รับยากลุ่ม  $\beta_1$ -blocker และมีผู้ป่วยเพียงประมาณสองในสามส่วนที่ได้รับยากลุ่ม ACEI อยู่ก่อนเข้าร่วมการศึกษาวิจัย และผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้รับขนาดยาในระดับที่เหมาะสม ทำให้ผลการรักษาที่ได้อาจไม่ได้ผลเพียงพอ

- ปฏิสัมพันธ์กับยา Aldactone

พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Ranitidine นั้นได้รับยา Aldactone มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอันเนื่องมาจากการสุมผู้ป่วยนั้นไม่ได้ใช้การได้รับยา Aldactone มาใช้ในการสุมด้วย ถ้ายา Ranitidine มีปฏิสัมพันธ์กับยา Aldactone (Drug Interaction) ก็อาจเป็นเหตุให้การศึกษานี้ไม่เห็นผลดีของยา Ranitidine ได้

- ยากลุ่ม  $H_2$ -blocker อาจไม่สามารถใช้รักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจวายเรื้อรังได้ผลดี

อย่างไรก็ตาม ถ้าสังเกตผลการรักษาที่ได้ (ดูตารางที่ 2 รูปภาพที่ 11 และภาพที่ 12) จะเห็นว่าค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของการเปลี่ยนแปลงค่า NTproBNP ของกลุ่มที่ได้รับยา Ranitidine นั้นมีค่ามากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอยู่มาก ( $SD_{(Ranitidine)} = 3,819 \text{ pg/ml}$ ,  $SD_{(Placebo)} = 590 \text{ [g/ml]}$ ) อาจแสดงได้ว่าในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกนั้น มีการเปลี่ยนแปลงของค่า NTproBNP ไม่มากในขณะที่การเปลี่ยนแปลงของค่า NTproBNP ในกลุ่มที่ได้รับยา Ranitidine นั้นมีค่ามาก กล่าวคือในกลุ่มที่ได้รับยา Ranitidine นั้นถ้าระดับค่า NTproBNP ลดลงจะลดลงมากในทางตรงกันข้ามถ้าระดับค่า NTproBNP เพิ่มขึ้นจะเพิ่มขึ้นมากเช่นกัน

ถ้านำกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า NTproBNP ลดลงทั้งหมดทั้ง 25 รายเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Ranitidine (11 ราย, ลดลง  $1,222 \pm 2,010 \text{ pg/ml}$ ) และยาหลอก (14 ราย, ลดลง  $533 \pm 363 \text{ pg/ml}$ ) พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา Ranitidine มีค่า NTproBNP ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.031$ ) ในทางตรงกันข้าม ถ้านำกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า NTproBNP



เพิ่มขึ้นทั้งหมดทั้ง 20 รายเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Ranitidine (12 ราย, เพิ่มขึ้น  $2,424 \pm 4,308$  pg/ml) และยาหลอก (8 ราย, เพิ่มขึ้น  $313 \pm 529$  pg/ml) พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา Ranitidine มีค่า Logarithm transformation of NTproBNP เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.035$ )

จากการที่ค่า NTproBNP มีการเปลี่ยนแปลงค่อนข้างมากในกลุ่มที่ได้รับยา Ranitidine นั้น อาจมีปัจจัยบางอย่างที่ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งดีขึ้นและอีกกลุ่มหนึ่งแย่ลง เมื่อได้วิเคราะห์เฉพาะกลุ่มที่ได้รับยา Ranitidine นั้นโดยแบ่งเป็นกลุ่มที่มีค่า NTproBNP เพิ่มขึ้นและกลุ่มที่มีค่า NTproBNP ลดลง พบว่ากลุ่มที่มีค่า NTproBNP ลดลงมีค่าความดันเลือด Systolic มากกว่า ( $131$  mmHg และ  $112$  mmHg ตามลำดับ,  $p=0.026$ ) และอัตราการเต้นของหัวใจน้อยกว่ากลุ่มที่มีค่า NTproBNP เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $66$  bpm และ  $77$  bpm ตามลำดับ,  $p=0.044$ ) โดยที่กลุ่มที่มีค่า NTproBNP ลดลงมีแนวโน้มของค่าการบีบตัวของหัวใจมากกว่ากลุ่มที่มีค่า NTproBNP เพิ่มขึ้นอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (Ejection fraction by Simpson method =  $33\%$  และ  $25\%$  ตามลำดับ,  $p=0.061$ ) อย่างไรก็ตามเนื่องจากขนาดตัวอย่างไม่มากจึงยังไม่อาจสรุปได้แน่ชัด

### 5.3 ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากการศึกษานี้สรุปได้ว่ายา Ranitidine ไม่สามารถนำมาใช้รักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจวายเรื้อรังทั่วไปได้ผลดีในระยะเวลาสี่เดือน แต่ผลการศึกษาดังกล่าวก็ยังมีข้อจำกัดอยู่บางอย่างดังที่ได้กล่าวแล้วข้างต้น นอกจากนี้ยังมีแนวโน้มที่มีผู้ป่วยบางส่วนได้ผลดีขึ้นและบางส่วนแย่ลง อาจจะมีปัจจัยสำคัญบางอย่างที่ทำให้ผลการรักษาเปลี่ยนไปในทางตรงกันข้าม อย่างไรก็ตาม ควรจะมีการศึกษาในกลุ่มนี้ต่อไปในการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจวายเรื้อรังเนื่องจากยาในกลุ่มนี้มีความปลอดภัยสูง [15] ราคาถูก โดยที่อาจศึกษาในระยะเวลาที่นานขึ้น ใช้ยาที่ออกฤทธิ์ได้นานขึ้น เช่นในรูปแบบ Extended Release หรือ Controlled Release นอกจากนี้ยังอาจต้องเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยา  $\beta$ -blocker ร่วมด้วย และอาจต้องเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีความดันโลหิต อัตราการเต้นของชีพจร และการบีบตัวของหัวใจที่ต่างกัน ซึ่งอาจเป็นปัจจัยที่ทำให้ผลการรักษาที่ได้นั้นต่างกันไปในทิศทางตรงกันข้ามก็ได้

## รายการอ้างอิง

- [1] Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, 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(21):1349-55.
- [2] Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF). The Lancet. 1999;353(9169):2001-7.
- [3] The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. The Lancet. 1999;353(9146):9-13.
- [4] Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol. 2005;46(6):e1-82.
- [5] Authors/Task Force M, Swedberg K, Writing C, Cleland J, Dargie H, Drexler H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005;26(11):1115-40.
- [6] Hill SJ, Ganellin CR, Timmerman H, Schwartz JC, Shankley NP, Young JM, et al. International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors. Pharmacol Rev. 1997;49(3):253-78.
- [7] Hill SJ. Distribution, properties, and functional characteristics of three classes of histamine receptor. Pharmacol Rev. 1990;42(1):45-83.
- [8] Hattori Y, Kimura S, Fujii S, Kanno M. Effects of histamine on mechanical performance and biochemical and electrical activity in the heart of monkeys (Macaca fuscata). European Journal of Pharmacology. 1983;91(1):11-9.
- [9] Levi RC, Alloatti G. Histamine modulates calcium current in guinea pig ventricular myocytes. J Pharmacol Exp Ther. 1988;246(1):377-83.

- [10] Leurs R, Smit MJ, Timmerman H. Molecular pharmacological aspects of histamine receptors. Pharmacology & Therapeutics. 1995;66(3):413-63.
- [11] Johnson CL, Weinstein H, Green JP. Studies on Histamine H2 Receptors Coupled to Cardiac Adenylate Cyclase: Blockade by H2 and H1 Receptor Antagonists. Mol Pharmacol. 1979;16(2):417-28.
- [12] Johnson CL, Weinstein H, Green JP. Studies on histamine H2 receptors coupled to cardiac adenylate cyclase Effects of guanylnucleotides and structural requirements for agonist activity. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects. 1979;587(2):155-68.
- [13] Kim J, Washio T, Yamagishi M, Yasumura Y, Nakatani S, Hashimura K, et al. A novel data mining approach to the identification of effective drugs or combinations for targeted endpoints--application to chronic heart failure as a new form of evidence-based medicine. Cardiovasc Drugs Ther. 2004;18(6):483-9.
- [14] Kim J, Ogai A, Nakatani S, Hashimura K, Kanzaki H, Komamura K, et al. Impact of Blockade of Histamine H2 Receptors on Chronic Heart Failure Revealed by Retrospective and Prospective Randomized Studies. Journal of the American College of Cardiology. 2006;48(7):1378-84.
- [15] Mills JG, Koch KM, Webster C, Sirgo MA, Fitzgerald K, Wood JR. The safety of ranitidine in over a decade of use. Aliment Pharmacol Ther. 1997;11(1):129-37.
- [16] Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and Models in Heart Failure: The Biomechanical Model and Beyond. Circulation. 2005;111(21):2837-49.
- [17] Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. N Engl J Med. 1991;325(21):1468-75.
- [18] Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, Lorell BH, Bourge RC, Jaski BE, et al. A Dose-Dependent Increase in Mortality with Vesnarinone among Patients with Severe Heart Failure. N Engl J Med. 1998;339(25):1810-6.
- [19] Feldman AM, Bristow MR, Parmley WW, Carson PE, Pepine CJ, Gilbert EM, et al. Effects of Vesnarinone on Morbidity and Mortality in Patients with Heart Failure. N Engl J Med. 1993;329(3):149-55.

- [20] Schwartz K, Boheler KR, de la Bastie D, Lompre AM, Mercadier JJ. Switches in cardiac muscle gene expression as a result of pressure and volume overload. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 1992;262(3):R364-9.
- [21] Rundqvist B, Elam M, Bergmann-Sverrisdottir Y, Eisenhofer G, Friberg P. Increased Cardiac Adrenergic Drive Precedes Generalized Sympathetic Activation in Human Heart Failure. Circulation. 1997;95(1):169-75.
- [22] Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Johns JA, Korner PI. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. Circulation. 1986;73(4):615-21.
- [23] Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper Gt. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. Circulation. 1992;85(2):790-804.
- [24] White M, Wiechmann RJ, Roden RL, Hagan MB, Wollmering MM, Port JD, et al. Cardiac Beta-Adrenergic Neuroeffector Systems in Acute Myocardial Dysfunction Related to Brain Injury : Evidence for Catecholamine-Mediated Myocardial Damage. Circulation. 1995;92(8):2183-9.
- [25] Narula J, Haider N, Virmani R, DiSalvo TG, Kolodgie FD, Hajjar RJ, et al. Apoptosis in Myocytes in End-Stage Heart Failure. N Engl J Med. 1996;335(16):1182-9.
- [26] Luttrell LM, Ferguson SS, nbsp, G, Daaka Y, Miller WE, et al. -Arrestin-Dependent Formation of 2 Adrenergic Receptor-Src Protein Kinase Complexes. Science. 1999;283(5402):655-61.
- [27] White M, Roden R, Minobe W, Khan MF, Larrabee P, Wollmering M, et al. Age-related changes in beta-adrenergic neuroeffector systems in the human heart. Circulation. 1994;90(3):1225-38.
- [28] Bristow MR. {beta}-Adrenergic Receptor Blockade in Chronic Heart Failure. Circulation. 2000;101(5):558-69.
- [29] Ungerer M, Bohm M, Elce JS, Erdmann E, Lohse MJ. Altered expression of beta-adrenergic receptor kinase and beta 1- adrenergic receptors in the failing human heart. Circulation. 1993;87(2):454-63.

- [30] Ungerer M, Parruti G, Bohm M, Puzicha M, DeBlasi A, Erdmann E, et al. Expression of beta-arrestins and beta-adrenergic receptor kinases in the failing human heart. Circ Res. 1994;74(2):206-13.
- [31] Freedman NJ, Liggett SB, Drachman DE, Pei G, Caron MG, Lefkowitz RJ. Phosphorylation and Desensitization of the Human [IMAGE][IMAGE]-Adrenergic Receptor. J Biol Chem. 1995;270(30):17953-61.
- [32] Penela P, Murga C, Ribas C, Tutor AS, Peregrin S, Mayor JF. Mechanisms of regulation of G protein-coupled receptor kinases (GRKs) and cardiovascular disease. Cardiovascular Research. 2006;69(1):46-56.
- [33] White M, Yanowitz F, Gilbert EM, Larrabee P, O'Connell JB, Anderson JL, et al. Role of beta-adrenergic receptor downregulation in the peak exercise response in patients with heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. The American Journal of Cardiology. 1995;76(17):1271-6.
- [34] Fowler MB, Laser JA, Hopkins GL, Minobe W, Bristow MR. Assessment of the beta-adrenergic receptor pathway in the intact failing human heart: progressive receptor down-regulation and subsensitivity to agonist response. Circulation. 1986;74(6):1290-302.
- [35] Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, Quigg RJ, Creager MA, Marsh JD, et al. Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of postsynaptic beta-adrenergic desensitization. Circulation. 1989;80(2):314-23.
- [36] Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, Risser RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. Journal of the American College of Cardiology. 1995;25(5):1154-61.
- [37] Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, Taylor DO, Yanowitz FD, Bristow MR. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: A double-blind randomized study. Journal of the American College of Cardiology. 1995;25(6):1225-31.

- [38] Effects of Carvedilol, a Vasodilator- $\beta$ -Blocker, in Patients With Congestive Heart Failure Due to Ischemic Heart Disease. Circulation. 1995;92(2):212-8.
- [39] Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, Kukin ML, Schwartz B, Penn J, et al. Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Long-term Efficacy of Carvedilol in Patients With Severe Chronic Heart Failure. Circulation. 1995;92(6):1499-506.
- [40] Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, et al. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients With Severe Chronic Heart Failure: Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. Circulation. 2002;106(17):2194-9.
- [41] A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. Circulation. 1994;90(4):1765-73.
- [42] Colucci WS, Packer M, Bristow MR, Gilbert EM, Cohn JN, Fowler MB, et al. Carvedilol Inhibits Clinical Progression in Patients With Mild Symptoms of Heart Failure. Circulation. 1996;94(11):2800-6.
- [43] Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, et al. Carvedilol Produces Dose-Related Improvements in Left Ventricular Function and Survival in Subjects With Chronic Heart Failure. Circulation. 1996;94(11):2807-16.
- [44] Lechat P, Escolano S, Golmard JL, Lardoux H, Witchitz S, Henneman JA, et al. Prognostic Value of Bisoprolol-Induced Hemodynamic Effects in Heart Failure During the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). Circulation. 1997;96(7):2197-205.
- [45] Barger G, Dale HH. Chemical structure and sympathomimetic action of amines. J Physiol. 1910;41(1-2):19-59.
- [46] Bovet D. INTRODUCTION TO ANTIHISTAMINE AGENTS AND ANTERGAN DERIVATIVES. Annals of the New York Academy of Sciences. 1950;50(9):1089-126.
- [47] Loew ER. PHARMACOLOGY OF ANTIHISTAMINE COMPOUNDS. Physiol Rev. 1947;27(4):542-73.



- [48] Black JW, Duncan WAM, Durant CJ, Ganellin CR, Parsons EM. Definition and Antagonism of Histamine H<sub>2</sub>-receptors. Nature. 1972;236(5347):385-90.
- [49] Inui J, Imamura H. Restoration by histamine of the calcium-dependent electrical and mechanical response in the guinea-pig papillary muscle partially depolarized by potassium. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1976;294(3):261-9.
- [50] Hattori Y, Levi R. Adenosine selectively attenuates H<sub>2</sub>- and beta-mediated cardiac responses to histamine and norepinephrine: an unmasking of H<sub>1</sub>- and alpha-mediated responses. J Pharmacol Exp Ther. 1984;231(2):215-23.
- [51] Ottosson A, Jansen I, Edvinsson L. Pharmacological characterization of histamine receptors in the human temporal artery. Br J Clin Pharmacol. 1989;27(2):139-45.
- [52] Edvinsson L, Gross PM, Mohamed A. Characterization of histamine receptors in cat cerebral arteries in vitro and in situ. J Pharmacol Exp Ther. 1983;225(1):168-75.
- [53] Lichtenstein LM, Gillespie E. The effects of the H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> antihistamines on "allergic" histamine release and its inhibition by histamine. J Pharmacol Exp Ther. 1975;192(2):441-50.
- [54] Lett-Brown MA, Leonard EJ. Histamine-Induced Inhibition of Normal Human Basophil Chemotaxis to C<sub>5</sub>a. J Immunol. 1977;118(3):815-8.
- [55] Melmon KL, Rocklin RE, Rosenkranz RP. Autacoids as modulators of the inflammatory and immune response. The American Journal of Medicine. 1981;71(1):100-6.
- [56] Melmon KL, Bourne HR, Weinstein Y, Shearer GM, Kram J, Bauminger S. Hemolytic plaque formation by leukocytes in vitro. Control by vasoactive hormones. J Clin Invest. 1974;53(1):13-21.
- [57] Griswold DE, Alessi S, Badger AM, Poste G, Hanna N. Inhibition of T suppressor cell expression by histamine type 2 (H<sub>2</sub>) receptor antagonists. J Immunol. 1984;132(6):3054-7.
- [58] McCormick DA, Williamson A. Modulation of neuronal firing mode in cat and guinea pig LGNd by histamine: possible cellular mechanisms of histaminergic control of arousal. J Neurosci. 1991;11(10):3188-99.

- [59] Kostopoulos G, Psarropoulou C, Haas HL. Membrane properties, response to amines and to tetanic stimulation of hippocampal neurons in the genetically epileptic mutant mouse tottering. Experimental Brain Research. 1988;72(1):45-50.
- [60] Watkins J, Dargie HJ, Brown MJ, Krikler DM, Dollery CT. Effects of histamine type 2 receptor stimulation on myocardial function in normal subjects. Br Heart J. 1982;47(6):539-45.
- [61] Flynn SB, Gristwood RW, Owen DAA. Characterization of an isolated, working guinea-pig heart including effects of histamine and noradrenaline. Journal of Pharmacological Methods. 1978;1(3):183-95.
- [62] Flynn SB, Gristwood RW, Owen DA. Differentiation of the roles of histamine H1- and H2-receptors in the mediation of the effects of histamine in the isolated working heart of the guinea-pig. Br J Pharmacol. 1979;65(1):127-37.
- [63] Flynn SB, Gristwood RW, Owen DA. The effects of histamine on the working kitten heart in vitro: comparison with the effects of noradrenaline [proceedings]. J Physiol. 1979;289:65P-6P.
- [64] Levi R, Capurro N, Lee C-H. Pharmacological characterization of cardiac histamine receptors: Sensitivity to H1- and H2-receptor agonists and antagonists. European Journal of Pharmacology. 1975;30(2):328-35.
- [65] Woods JR, Jr., Brinkman CR, Dandavino A, Murayama K, Assali NS. Action of histamine and H1 and H2 blockers on the cardiopulmonary circulation. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 1977;232(1):H73-8.
- [66] Eckel L, Gristwood RW, Nawrath H, Owen DA, Satter P. Inotropic and electrophysiological effects of histamine on human ventricular heart muscle. J Physiol. 1982;330(1):111-23.
- [67] Ginsburg R, Bristow MR, Stinson EB, Harrison DC. Histamine receptors in the human heart. Life Sciences. 1980;26(26):2245-9.
- [68] Henry JP, Gauer OH, Reeves JL. Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. Circ Res. 1956;4(1):85-90.

- [69] Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. C-Type natriuretic peptide (CNP): A new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. Biochemical and Biophysical Research Communications. 1990;168(2):863-70.
- [70] Furuya M, Takehisa M, Minamitake Y, Kitajima Y, Hayashi Y, Ohnuma N, et al. Novel natriuretic peptide, CNP, potently stimulates cyclic GMP production in rat cultured vascular smooth muscle cells. Biochemical and Biophysical Research Communications. 1990;170(1):201-8.
- [71] Soeki T, Kishimoto I, Okumura H, Tokudome T, Horio T, Mori K, et al. C-type natriuretic peptide, a novel antifibrotic and antihypertrophic agent, prevents cardiac remodeling after myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology. 2005;45(4):608-16.
- [72] Schweitz H, Vigne P, Moinier D, Frelin C, Lazdunski M. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). J Biol Chem. 1992;267(20):13928-32.
- [73] Sawada Y, Suda M, Yokoyama H, Kanda T, Sakamaki T, Tanaka S, et al. Stretch-induced Hypertrophic Growth of Cardiocytes and Processing of Brain-type Natriuretic Peptide Are Controlled by Proprotein-processing Endoprotease Furin. J Biol Chem. 1997;272(33):20545-54.
- [74] Toth M, Vuorinen KH, Vuolteenaho O, Hassinen IE, Uusimaa PA, Leppaluoto J, et al. Hypoxia stimulates release of ANP and BNP from perfused rat ventricular myocardium. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 1994;266(4):H1572-80.
- [75] Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S-i, Ogawa Y, et al. Rapid Ventricular Induction of Brain Natriuretic Peptide Gene Expression in Experimental Acute Myocardial Infarction. Circulation. 1995;92(6):1558-64.
- [76] Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. Circulation. 1994;90(1):195-203.

- [77] Mantymaa P, Vuolteenaho O, Marttila M, Ruskoaho H. Atrial stretch induces rapid increase in brain natriuretic peptide but not in atrial natriuretic peptide gene expression in vitro. Endocrinology. 1993;133(3):1470-3.
- [78] Qi W, Kjekshus J, Hall C. Differential responses of plasma atrial and brain natriuretic peptides to acute alteration in atrial pressure in pigs. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. 2000;60(1):55 - 63.
- [79] Holmes SJ, Espiner EA, Richards AM, Yandle TG, Frampton C. Renal, endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. J Clin Endocrinol Metab. 1993;76(1):91-6.
- [80] Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 1999;230:132-42.
- [81] Janssen WM, de Zeeuw D, van der Hem GK, de Jong PE. Renal tubular sensitivity to atrial natriuretic factor in essential hypertension. J Hypertens. 1994;12(4):439-47.
- [82] Weidmann P, Hasler L, Gnadinger MP, Lang RE, Uehlinger DE, Shaw S, et al. Blood levels and renal effects of atrial natriuretic peptide in normal man. J Clin Invest. 1986;77(3):734-42.
- [83] Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. Nature. 1986;324(6096):473-6.
- [84] Stockand J, Sansom S. Regulation of filtration rate by glomerular mesangial cells in health and diabetic renal disease. American Journal of Kidney Diseases. 1997;29(6):971-81.
- [85] Davidson NC, Struthers AD. Brain natriuretic peptide. J Hypertens. 1994;12(4):329-36.
- [86] Zeidel ML, Kikeri D, Silva P, Burrowes M, Brenner BM. Atrial natriuretic peptides inhibit conductive sodium uptake by rabbit inner medullary collecting duct cells. J Clin Invest. 1988;82(3):1067-74.
- [87] Laragh JH. Atrial natriuretic hormone, the renin-aldosterone axis, and blood pressure-electrolyte homeostasis. N Engl J Med. 1985;313(21):1330-40.

- [88] Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. J Clin Invest. 1995;96(3):1280-7.
- [89] Akabane S, Matsushima Y, Matsuo H, Kawamura M, Imanishi M, Omae T. Effects of brain natriuretic peptide on renin secretion in normal and hypertonic saline-infused kidney. European Journal of Pharmacology. 1991;198(2-3):143-8.
- [90] Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, Yandle TG. Differing biological effects of equimolar atrial and brain natriuretic peptide infusions in normal man. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(11):3871-6.
- [91] Wijeyaratne CN, Moulton PJ. The effect of alpha human atrial natriuretic peptide on plasma volume and vascular permeability in normotensive subjects. J Clin Endocrinol Metab. 1993;76(2):343-6.
- [92] Yang RH, Jin HK, Wyss JM, Chen YF, Oparil S. Pressor effect of blocking atrial natriuretic peptide in nucleus tractus solitarius. Hypertension. 1992;19(2):198-205.
- [93] Schultz HD, Gardner DG, Deschepper CF, Coleridge HM, Coleridge JC. Vagal C-fiber blockade abolishes sympathetic inhibition by atrial natriuretic factor. Am J Physiol. 1988;255:R6-13.
- [94] Itoh H, Pratt RE, Dzau VJ. Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. J Clin Invest. 1990;86(5):1690-7.
- [95] Furuya M, Aisaka K, Miyazaki T, Honbou N, Kawashima K, Ohno T, et al. C-Type Natriuretic Peptide Inhibits Intimal Thickening after Vascular Injury. Biochemical and Biophysical Research Communications. 1993;193(1):248-53.
- [96] Tsuruda T, Boerrigter G, Huntley BK, Noser JA, Cataliotti A, Costello-Boerrigter LC, et al. Brain Natriuretic Peptide Is Produced in Cardiac Fibroblasts and Induces Matrix Metalloproteinases. Circ Res. 2002;91(12):1127-34.
- [97] Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, Nakamura K, Nakao K, Suda M, et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2000;97(8):4239-44.

- [98] Burrell LM, Lambert HJ, Baylis PH. Effect of atrial natriuretic peptide on thirst and arginine vasopressin release in humans. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 1991;260(3):R475-9.
- [99] Blackburn RE, Samson WK, Fulton RJ, Stricker EM, Verbalis JG. Central oxytocin and ANP receptors mediate osmotic inhibition of salt appetite in rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 1995;269(2):R245-51.
- [100] Steele MK, Gardner DG, Xie PL, Schultz HD. Interactions between ANP and ANG II in regulating blood pressure and sympathetic outflow. Am J Physiol. 1991;260:R1145-51.
- [101] Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. Journal of the American College of Cardiology. 2002;40(5):976-82.
- [102] Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PWF, et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. The American Journal of Cardiology. 2002;90(3):254-8.
- [103] Daniels LB, Allison MA, Clopton P, Redwine L, Siecke N, Taylor K, et al. Use of natriuretic peptides in pre-participation screening of college athletes. International Journal of Cardiology. 2008;124(3):411-4.
- [104] Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med. 2002;347(3):161-7.
- [105] McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et al. B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Judgment in Emergency Diagnosis of Heart Failure: Analysis From Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. Circulation. 2002;106(4):416-22.
- [106] Januzzi JJJ, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency department (PRIDE) study. The American Journal of Cardiology. 2005;95(8):948-54.



- [107] Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. Clinical Endocrinology. 1997;47(3):287-96.
- [108] Yeo K-TJ, Wu AHB, Apple FS, Kroll MH, Christenson RH, Lewandrowski KB, et al. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. Clinica Chimica Acta. 2003;338(1-2):107-15.
- [109] Hawkridge AM, Heublein DM, Bergen HR, III, Cataliotti A, Burnett JC, Jr., Muddiman DC. Quantitative mass spectral evidence for the absence of circulating brain natriuretic peptide (BNP-32) in severe human heart failure. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2005;102(48):17442-7.
- [110] Shimizu H, Masuta K, Aono K, Asada H, Sasakura K, Tamaki M, et al. Molecular forms of human brain natriuretic peptide in plasma. Clinica Chimica Acta. 2002;316(1-2):129-35.
- [111] Liang F, O'Rear J, Schellenberger U, Tai L, Lasecki M, Schreiner GF, et al. Evidence for Functional Heterogeneity of Circulating B-Type Natriuretic Peptide. Journal of the American College of Cardiology. 2007;49(10):1071-8.
- [112] Goetze JP, Kastrup J, Rehfeld JF. The paradox of increased natriuretic hormones in congestive heart failure patients: Does the endocrine heart also fail in heart failure? Eur Heart J. 2003;24(16):1471-2.
- [113] Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Urban LH, Mahoney DW, et al. Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and B-Type Natriuretic Peptide in the General Community: Determinants and Detection of Left Ventricular Dysfunction. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(2):345-53.
- [114] Kawai K, Hata K, Tanaka K, Kubota Y, Inoue R, Masuda E, et al. Attenuation of biologic compensatory action of cardiac natriuretic peptide system with aging. The American Journal of Cardiology. 2004;93(6):719-23.
- [115] Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, et al. Renal Function, Congestive Heart Failure, and Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Measurement: Results From the ProBNP Investigation of

- Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(1):91-7.
- [116] Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, et al. Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Adrenomedullin : New Neurohormonal Predictors of Left Ventricular Function and Prognosis After Myocardial Infarction. Circulation. 1998;97(19):1921-9.
- [117] Luchner A, Hengstenberg C, Lowel H, Trawinski J, Baumann M, Riegger GAJ, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide After Myocardial Infarction: A Marker Of Cardio-Renal Function. Hypertension. 2002;39(1):99-104.
- [118] Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. Circulation. 1993;88(1):82-91.
- [119] Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. Journal of the American College of Cardiology. 2002;39(2):202-9.
- [120] Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels Increase in Proportion to the Extent of Right Ventricular Dysfunction in Pulmonary Hypertension. Journal of the American College of Cardiology. 1998;31(1):202-8.
- [121] Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide as a Prognostic Indicator in Patients With Primary Pulmonary Hypertension. Circulation. 2000;102(8):865-70.
- [122] Yildiz R, Yildirim B, Karıncaoglu M, Harputluoglu M, Hilmioglu F. Brain natriuretic peptide and severity of disease in non-alcoholic cirrhotic patients. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2005;20(7):1115-20.
- [123] Varpula M, Pulkki K, Karlsson S, Ruokonen E, Pettila V. Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2007;35(5):1277-83.

- [124] Rudiger A, Gasser S, Fischler M, Hornemann T, von Eckardstein A, Maggiorini M. Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure. Crit Care Med. 2006;34(8):2140-4.
- [125] Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, et al. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. Crit Care Med. 2004;32(3):660-5.
- [126] Schultz M, Faber J, Kistorp C, Jarlov A, Pedersen F, Wiinberg N, et al. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states. Clinical Endocrinology. 2004;60(1):54-9.
- [127] Ellinor PT, Low AF, Patton KK, Shea MA, MacRae CA. Discordant atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide levels in lone atrial fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2005;45(1):82-6.
- [128] Knudsen CW, Omland T, Clopton P, Westheim A, Wu AHB, Duc P, et al. Impact of Atrial Fibrillation on the Diagnostic Performance of B-Type Natriuretic Peptide Concentration in Dyspneic Patients: An Analysis From the Breathing Not Properly Multinational Study. Journal of the American College of Cardiology. 2005;46(5):838-44.
- [129] Kjaer A, Appel J, Hildebrandt P, Petersen CL. Basal and exercise-induced neuroendocrine activation in patients with heart failure and in normal subjects. European Journal of Heart Failure. 2004;6(1):29-39.
- [130] Steele IC, McDowell G, Moore A, Campbell NPS, Shaw C, Buchanan KD, et al. Responses of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide to exercise in patients with chronic heart failure and normal control subjects. European Journal of Clinical Investigation. 1997;27(4):270-6.
- [131] Heringlake M, Heide C, Bahlmann L, Eichler W, Pagel H, Schmucker P, et al. Effects of tilting and volume loading on plasma levels and urinary excretion of relaxin, NT-pro-ANP, and NT-pro-BNP in male volunteers. J Appl Physiol. 2004;97(1):173-9.

- [132] Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, Ventura HO, Harris BC, et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2004;43(9):1590-5.
- [133] Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure: Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. American Heart Journal. 2006;151(5):999-1005.
- [134] Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PWF, et al. Impact of Obesity on Plasma Natriuretic Peptide Levels. Circulation. 2004;109(5):594-600.
- [135] Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Paci VM, Espinosa E, Rappelli A. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. J Endocrinol Invest. 1996;19(9):581-5.
- [136] Das SR, Drazner MH, Dries DL, Vega GL, Stanek HG, Abdullah SM, et al. Impact of Body Mass and Body Composition on Circulating Levels of Natriuretic Peptides: Results From the Dallas Heart Study. Circulation. 2005;112(14):2163-8.
- [137] Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, Cameron R, Anwaruddin S, Baggish AL, et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: A ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. American Heart Journal. 2005;149(4):744-50.
- [138] Horwich TB, Hamilton MA, Fonarow GC. B-Type Natriuretic Peptide Levels in Obese Patients With Advanced Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(1):85-90.
- [139] Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. Circulation. 1993;87(2):464-9.
- [140] Leya FS, Arab D, Joyal D, Shioura KM, Lewis BE, Steen LH, et al. The Efficacy of Brain Natriuretic Peptide Levels in Differentiating Constrictive Pericarditis From Restrictive Cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology. 2005;45(11):1900-2.

- [141] Wu AHB, Smith A, Wieczorek S, Mather JF, Duncan B, White CM, et al. Biological variation for N-Terminal Pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. The American Journal of Cardiology. 2003;92(5):628-31.
- [142] Bruins S, Fokkema MR, Romer JWP, DeJongste MJL, van der Dijs FPL, van den Ouweland JMW, et al. High Intraindividual Variation of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and Amino-Terminal proBNP in Patients with Stable Chronic Heart Failure. Clin Chem. 2004;50(11):2052-8.
- [143] O'Hanlon R, O'Shea P, Ledwidge M, O'Loughlin C, Lange S, Conlon C, et al. The Biologic Variability of B-Type Natriuretic Peptide and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Stable Heart Failure Patients. Journal of Cardiac Failure. 2007;13(1):50-5.
- [144] Clerico A, Iervasi G, Del Chicca MG, Emdin M, Maffei S, Nannipieri M, et al. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. J Endocrinol Invest. 1998;21(3):170-9.
- [145] Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, Castro A, Martins L, Cerqueira-Gomes M. Evaluation of Brain Natriuretic Peptide in the Diagnosis of Heart Failure. Cardiology. 2000;93(1-2):19-25.
- [146] McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. The Lancet. 1998;351(9095):9-13.
- [147] Wallen T, Landahl S, Hedner T, Nakao K, Saito Y. Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly. Heart. 1997;77(3):264-7.
- [148] Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-Natriuretic Peptide in Detecting Diastolic Dysfunction: Comparison With Doppler Velocity Recordings. Circulation. 2002;105(5):595-601.
- [149] Yamaguchi H, Yoshida J, Yamamoto K, Sakata Y, Mano T, Akehi N, et al. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure

- independent of ventricular hypertrophy. Journal of the American College of Cardiology. 2004;43(1):55-60.
- [150] Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, et al. B-Type Natriuretic Peptide Strongly Reflects Diastolic Wall Stress in Patients With Chronic Heart Failure: Comparison Between Systolic and Diastolic Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(4):742-8.
- [151] Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H, for the Canadian Multicenter Improved Management of Patients With Congestive Heart Failure Study I. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing Improves the Management of Patients With Suspected Acute Heart Failure: Primary Results of the Canadian Prospective Randomized Multicenter IMPROVE-CHF Study. Circulation. 2007;115(24):3103-10.
- [152] Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-Type Natriuretic Peptide in the Evaluation and Management of Acute Dyspnea. N Engl J Med. 2004;350(7):647-54.
- [153] Elkayam U, Akhter MW, Singh H, Khan S, Usman A. Comparison of effects on left ventricular filling pressure of intravenous nesiritide and high-dose nitroglycerin in patients with decompensated heart failure. The American Journal of Cardiology. 2004;93(2):237-40.
- [154] Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, Abraham WT, Bourge RC, Johnson AD, et al. Intravenous Nesiritide, a Natriuretic Peptide, in the Treatment of Decompensated Congestive Heart Failure. N Engl J Med. 2000;343(4):246-53.
- [155] Publication Committee for the VI. Intravenous Nesiritide vs Nitroglycerin for Treatment of Decompensated Congestive Heart Failure: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2002;287(12):1531-40.
- [156] Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. BMJ. 2005;330(7492):625-.
- [157] Maisel A, Hollander JE, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G, et al. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT): A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency



- department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. Journal of the American College of Cardiology. 2004;44(6):1328-33.
- [158] Anand IS, Fisher LD, Chiang Y-T, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Changes in Brain Natriuretic Peptide and Norepinephrine Over Time and Mortality and Morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Circulation. 2003;107(9):1278-83.
- [159] Richards M, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, et al. Comparison of B-Type Natriuretic Peptides for Assessment of Cardiac Function and Prognosis in Stable Ischemic Heart Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(1):52-60.
- [160] Schnabel R, Lubos E, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Bickel C, Lackner KJ, et al. B-Type Natriuretic Peptide and the Risk of Cardiovascular Events and Death in Patients With Stable Angina: Results From the AtheroGene Study. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(3):552-8.
- [161] Bibbins-Domingo K, Gupta R, Na B, Wu AHB, Schiller NB, Whooley MA. N-Terminal Fragment of the Prohormone Brain-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP), Cardiovascular Events, and Mortality in Patients With Stable Coronary Heart Disease. JAMA. 2007;297(2):169-76.
- [162] James SK, Lindback J, Tilly J, Siegbahn A, Venge P, Armstrong P, et al. Troponin-T and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Predict Mortality Benefit From Coronary Revascularization in Acute Coronary Syndromes: A GUSTO-IV Substudy. Journal of the American College of Cardiology. 2006;48(6):1146-54.
- [163] Lindahl B, Lindback J, Jernberg T, Johnston N, Stridsberg M, Venge P, et al. Serial analyses of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: A Fragmin and fast Revascularisation during InStability in coronary artery disease (FRISC)-II substudy. Journal of the American College of Cardiology. 2005;45(4):533-41.
- [164] Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, et al. B-Type Natriuretic Peptide Predicts Sudden Death in Patients With Chronic Heart Failure. Circulation. 2002;105(20):2392-7.

- [165] Tapanainen JM, Lindgren KS, Makikallio TH, Vuolteenaho O, Leppaluoto J, Huikuri HV. Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. Journal of the American College of Cardiology. 2004;43(5):757-63.
- [166] Verma A, Kilicaslan F, Martin DO, Minor S, Starling R, Marrouche NF, et al. Preimplantation B-type natriuretic peptide concentration is an independent predictor of future appropriate implantable defibrillator therapies. Heart. 2006;92(2):190-5.
- [167] Lellouche N, De Diego C, Cesario DA, Vaseghi M, Horowitz BN, Mahajan A, et al. Usefulness of Preimplantation B-Type Natriuretic Peptide Level for Predicting Response to Cardiac Resynchronization Therapy. The American Journal of Cardiology. 2007;99(2):242-6.
- [168] Fruhwald FM, Fahrleitner-Pammer A, Berger R, Leyva F, Freemantle N, Erdmann E, et al. Early and sustained effects of cardiac resynchronization therapy on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with moderate to severe heart failure and cardiac dyssynchrony. Eur Heart J. 2007;28(13):1592-7.
- [169] Sutton TM, Stewart RAH, Gerber IL, West TM, Richards AM, Yandle TG, et al. Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. Journal of the American College of Cardiology. 2003;41(12):2280-7.
- [170] Tharaux PL, Dussaule JC, Hubert-Brierre J, Vahanian A, Acar J, Ardaillou R. Plasma atrial and brain natriuretic peptides in mitral stenosis treated by valvulotomy. Clin Sci (Lond). 1994;87(6):671-7.
- [171] Arat-Ozkan A, Kaya A, Yigit Z, Balci H, Okcun B, Yazicioglu N, et al. Serum N-Terminal pro-BNP Levels Correlate with Symptoms and Echocardiographic Findings in Patients with Mitral Stenosis. Echocardiography. 2005;22(6):473-8.
- [172] Gerber IL, Stewart RAH, Legget ME, West TM, French RL, Sutton TM, et al. Increased Plasma Natriuretic Peptide Levels Reflect Symptom Onset in Aortic Stenosis. Circulation. 2003;107(14):1884-90.
- [173] Gerber IL, Stewart RAH, French JK, Legget ME, Greaves SC, West TM, et al. Associations between plasma natriuretic peptide levels, symptoms, and left

- ventricular function in patients with chronic aortic regurgitation. The American Journal of Cardiology. 2003;92(6):755-8.
- [174] Nessmith MG, Fukuta H, Brucks S, Little WC. Usefulness of an Elevated B-Type Natriuretic Peptide in Predicting Survival in Patients With Aortic Stenosis Treated Without Surgery. The American Journal of Cardiology. 2005;96(10):1445-8.
- [175] Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: A pilot study. Journal of Cardiac Failure. 2001;7(1):21-9.
- [176] Cheng V, Kazanegra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. Journal of the American College of Cardiology. 2001;37(2):386-91.
- [177] Bettencourt P, Ferreira S, Azevedo A, Ferreira A. Preliminary data on the potential usefulness of B-type natriuretic peptide levels in predicting outcome after hospital discharge in patients with heart failure. The American Journal of Medicine. 2002;113(3):215-9.
- [178] Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2004;43(4):635-41.
- [179] Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, et al. Attenuation of Compensation of Endogenous Cardiac Natriuretic Peptide System in Chronic Heart Failure : Prognostic Role of Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentration in Patients With Chronic Symptomatic Left Ventricular Dysfunction. Circulation. 1997;96(2):509-16.
- [180] Lee S-C, Stevens TL, Sandberg SM, Heublein DM, Nelson SM, Jougasaki M, et al. The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure. Journal of Cardiac Failure. 2002;8(3):149-54.

- [181] Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide-Guided Therapy to Improve Outcome in Heart Failure: The STARS-BNP Multicenter Study. Journal of the American College of Cardiology. 2007;49(16):1733-9.
- [182] Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espine EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. The Lancet. 2000;355(9210):1126-30.
- [183] Murdoch DR, McDonagh TA, Byrne J, Blue L, Farmer R, Morton JJ, et al. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: Randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. American Heart Journal. 1999;138(6):1126-32.
- [184] Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of Systolic and Diastolic Ventricular Dysfunction in the Community: Appreciating the Scope of the Heart Failure Epidemic. JAMA. 2003;289(2):194-202.
- [185] Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Jr. Plasma Brain Natriuretic Peptide to Detect Preclinical Ventricular Systolic or Diastolic Dysfunction: A Community-Based Study. Circulation. 2004;109(25):3176-81.
- [186] Nakamura M, Endo H, Nasu M, Arakawa N, Segawa T, Hiramori K. Value of plasma B type natriuretic peptide measurement for heart disease screening in a Japanese population. Heart. 2002;87(2):131-5.
- [187] Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma Natriuretic Peptide Levels and the Risk of Cardiovascular Events and Death. N Engl J Med. 2004;350(7):655-63.
- [188] Heidenreich PA, Gubens MA, Fonarow GC, Konstam MA, Stevenson LW, Shekelle PG. Cost-effectiveness of screening with B-type natriuretic peptide to identify patients with reduced left ventricular ejection fraction. Journal of the American College of Cardiology. 2004;43(6):1019-26.

- [189] Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, et al. Effects of Controlled-Release Metoprolol on Total Mortality, Hospitalizations, and Well-being in Patients With Heart Failure: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). JAMA. 2000;283(10):1295-302.
- [190] Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, 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. The Lancet. 2003;362(9377):7-13.
- [191] Takeda Y, Fukutomi T, Suzuki S, Yamamoto K, Ogata M, Kondo H, et al. Effects of carvedilol on plasma B-type natriuretic peptide concentration and symptoms in patients with heart failure and preserved ejection fraction. The American Journal of Cardiology. 2004;94(4):448-53.



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



แบบบันทึกการเก็บข้อมูล (Case record form)

ID No.....

Gender..... Age..... year

Date of enrollment.....

Underlying disease

DM       HT  Ischemic heart disease     Cardiomyopathy

Others..... (identify)

Duration of CHF..... year

Date of first dose of Study Drug .....

	Pre-treatment	Post-treatment
Date of NT-proBNP collection		
NT-proBNP level (pg/ml)		
Date of Echocardiogram		
Weight (kg)		
Height (cm)		
SBP (mmHg)		
DBP (mmHg)		
Rhythm (Sinus or AF)		
HR (bpm)		
LVIDd (mm)		
LVIDs (mm)		
FS (%)		
EF by Teicholz (%)		
EF by Simpson (%)		
Mitral E velocity (m/s)		
Mitral A velocity (m/s)		
Mitral E/A (ratio)		

Mitral DT (ms)		
Mitral Em velocity (cm/s)		
Mitral Am velocity (cm/s)		
Mitral E/Em (ratio)		
Date of QOL assessment		
Questionnaires score		
NYHA Functional class		

### Concomittent medication

#### Pre-treatment

- [ ] Digoxin dose.....mg/d compliance [ ]  $\geq 80\%$  [ ]  $< 80\%$
- [ ] Diuretic except Aldactone dose.....mg/d compliance [ ]  $\geq 80\%$  [ ]  $< 80\%$
- [ ] Nitrate dose.....mg/d compliance [ ]  $\geq 80\%$  [ ]  $< 80\%$
- [ ] Beta-adrenergic blocker dose.....mg/d compliance [ ]  $\geq 80\%$  [ ]  $< 80\%$
- [ ] ACE inhibitor dose.....mg/d compliance [ ]  $\geq 80\%$  [ ]  $< 80\%$
- [ ] ARB dose.....mg/d compliance [ ]  $\geq 80\%$  [ ]  $< 80\%$
- [ ] Spironolactone dose.....mg/d compliance [ ]  $\geq 80\%$  [ ]  $< 80\%$
- [ ] Statin dose.....mg/d compliance [ ]  $\geq 80\%$  [ ]  $< 80\%$
- [ ] Others.....dose.....mg/d compliance [ ]  $\geq 80\%$  [ ]  $< 80\%$

#### Post-treatment

- [ ] Digoxin dose.....mg/d compliance [ ]  $\geq 80\%$  [ ]  $< 80\%$
- [ ] Diuretic except Aldactone dose.....mg/d compliance [ ]  $\geq 80\%$  [ ]  $< 80\%$
- [ ] Nitrate dose.....mg/d compliance [ ]  $\geq 80\%$  [ ]  $< 80\%$
- [ ] Beta-adrenergic blocker dose.....mg/d compliance [ ]  $\geq 80\%$  [ ]  $< 80\%$
- [ ] ACE inhibitor dose.....mg/d compliance [ ]  $\geq 80\%$  [ ]  $< 80\%$
- [ ] ARB dose.....mg/d compliance [ ]  $\geq 80\%$  [ ]  $< 80\%$
- [ ] Spironolactone dose.....mg/d compliance [ ]  $\geq 80\%$  [ ]  $< 80\%$
- [ ] Statin dose.....mg/d compliance [ ]  $\geq 80\%$  [ ]  $< 80\%$
- [ ] Others.....dose.....mg/d compliance [ ]  $\geq 80\%$  [ ]  $< 80\%$

**Dose adjustment**

- |  |                                   |                                   |                               |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Digoxin                         | <input type="checkbox"/> Increase | <input type="checkbox"/> Decrease | <input type="checkbox"/> Same |
| <input type="checkbox"/> Diuretic except spironolactone  | <input type="checkbox"/> Increase | <input type="checkbox"/> Decrease | <input type="checkbox"/> Same |
| <input type="checkbox"/> Nitrate                         | <input type="checkbox"/> Increase | <input type="checkbox"/> Decrease | <input type="checkbox"/> Same |
| <input type="checkbox"/> Beta-adrenergic blocker         | <input type="checkbox"/> Increase | <input type="checkbox"/> Decrease | <input type="checkbox"/> Same |
| <input type="checkbox"/> ACE inhibitor                   | <input type="checkbox"/> Increase | <input type="checkbox"/> Decrease | <input type="checkbox"/> Same |
| <input type="checkbox"/> Angiotensin receptor antagonist | <input type="checkbox"/> Increase | <input type="checkbox"/> Decrease | <input type="checkbox"/> Same |
| <input type="checkbox"/> Spironolactone                  | <input type="checkbox"/> Increase | <input type="checkbox"/> Decrease | <input type="checkbox"/> Same |
| <input type="checkbox"/> Statin                          | <input type="checkbox"/> Increase | <input type="checkbox"/> Decrease | <input type="checkbox"/> Same |
| <input type="checkbox"/> Others.....                     | <input type="checkbox"/> Increase | <input type="checkbox"/> Decrease | <input type="checkbox"/> Same |

- |  |                |
|--|----------------|
| Number of all-cause admission.....               | Specified..... |
| Number of cardiovascular admission.....          | specified..... |
| Number of worsening heart failure admission..... | specified..... |

### แบบสอบถามเกี่ยวกับคุณภาพชีวิต

ภาวะหัวใจวายเรื้อรังที่ท่านเป็นอยู่ทำให้  
 ในระยะหนึ่งเดือนที่ผ่านมา,ท่านไม่สามารถ  
 ใช้ชีวิตอย่างที่ต้องการได้.....โดยทำให้ทำ

	ไม่มีผล	มีผลปานกลาง	มีผลอย่างมาก			
	0	1	2	3	4	5
1) เกิดอาการบวมขึ้นที่เท้าหรือขา	0	1	2	3	4	5
2) ต้องนั่งหรือนอนพักในช่วงระหว่างวัน	0	1	2	3	4	5
3) เดินหรือขึ้นบันไดด้วยความยากลำบาก	0	1	2	3	4	5
4) ทำงานบ้านด้วยความยากลำบาก	0	1	2	3	4	5
5) เดินทางออกจากบ้านด้วยความยากลำบาก	0	1	2	3	4	5
6) มีปัญหาในการนอนตอนกลางคืน	0	1	2	3	4	5
7) ทำกิจกรรมร่วมกับครอบครัวหรือเพื่อนๆด้วยความลำบาก	0	1	2	3	4	5
8) ทำงานหาเงินใช้ด้วยความลำบาก	0	1	2	3	4	5
9) ไม่สามารถทำงานอดิเรกหรือเล่นกีฬาอย่างที่อยากทำได้	0	1	2	3	4	5
10) มีปัญหาในการทำกิจกรรมทางเพศ	0	1	2	3	4	5
11) ต้องจำกัดอาหารที่อยากทาน	0	1	2	3	4	5
12) เหนื่อยหอบ, หายใจไม่ออก	0	1	2	3	4	5
13) เพลีย, ล้า, ไม่มีแรงทำงานอะไร	0	1	2	3	4	5
14) ต้องเข้านอนรักษาตัวในโรงพยาบาล	0	1	2	3	4	5
15) ต้องเสียค่าใช้จ่ายเพื่อการรักษาพยาบาล	0	1	2	3	4	5
16) เกิดอาการข้างเคียงจากการรักษา	0	1	2	3	4	5
17) รู้สึกว่าท่านเป็นภาระต่อครอบครัว, เพื่อนหรือผู้ดูแล	0	1	2	3	4	5
18) รู้สึกสูญเสียความสามารถในการควบคุมอารมณ์ตนเอง	0	1	2	3	4	5
19) ต้องรู้สึกกังวลต่อสภาพที่เป็น	0	1	2	3	4	5
20) รู้สึกไม่มีสมาธิหรือความจำต่างๆลดลง	0	1	2	3	4	5
21) รู้สึกซึมเศร้า	0	1	2	3	4	5

รวมข้อ ..... ..

รวมคะแนน ..... ..

ID.....

วันที่.....

เริ่ม / สิ้นสุด การวิจัย

## รายละเอียดโครงการวิจัย

**ชื่อโครงการ** การใช้ยาแรมนิทีดินในการรักษาภาวะหัวใจวายเรื้อรัง

**วัตถุประสงค์ของการศึกษาวิจัย**

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงการลดลงของระดับสาร NT-proBNP ในเลือด, การลดลงของอาการเหนื่อยจากภาวะหัวใจวายเรื้อรัง, การทำงานการบีบตัวของหัวใจและคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ในผู้ป่วยโรคหัวใจวายเรื้อรังโดยการใช้ยาแรมนิทีดิน (Ranitidine) ในการรักษา

**รายละเอียดของการศึกษาวิจัย**

อาสาสมัครผู้ป่วยโรคหัวใจวายเรื้อรังจำนวนประมาณ 50 คนจะเข้าร่วมในการศึกษานี้โดยอาสาสมัครจะได้รับการสัมภาษณ์ถึงประวัติความเจ็บป่วยรวมทั้งได้รับการตรวจร่างกายก่อนเริ่มการศึกษา

หากอาสาสมัครมีคุณสมบัติครบถ้วนที่จะเข้าร่วมในการศึกษานี้ อาสาสมัครจะได้รับการสัมภาษณ์ถึงคุณภาพชีวิต, การตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการและการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจเมื่อเริ่มและสิ้นสุดการศึกษาวิจัย โดยผู้วิจัยจะทำการแบ่งอาสาสมัครเป็นสองกลุ่มโดยการสุ่ม กลุ่มแรกจะได้รับยาแรมนิทีดิน (Ranitidine) และกลุ่มที่สองจะได้รับยาหลอก (Placebo) โดยทั้งสองกลุ่มจะได้รับการรักษาตามมาตรฐานที่ควรได้รับตามเดิมเหมือนก่อนเข้าร่วมศึกษาวิจัยควบคู่กันไป เป็นระยะเวลาทั้งสิ้นสี่เดือน

ผลการตรวจจะได้รับการวิเคราะห์โดยแพทย์ผู้ทำการวิจัย หากอาสาสมัครมีข้อสงสัยประการใดกรุณาติดต่อนายแพทย์ กิรติ ฮันตระกูล สาขาวิชาโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ รพ.จุฬาลงกรณ์ เบอร์โทรศัพท์ 02-2564184 ต่อ 9 หรือเบอร์ตรง 081-6801306 หรือติดต่อสำนักงานจริยธรรมการวิจัย 02-2564455 ต่อ 14,15

**ข้อห้ามในการตรวจรักษา**

อาสาสมัครที่มีประวัติแพ้ยาหรือประวัติผลข้างเคียงที่รุนแรงต่อยาแรมนิทีดิน (Ranitidine)

**ปฏิสัมพันธ์ของยาแรมนิทีดินกับยาอื่น (Drug Interaction)**

ยาแรมนิทีดินอาจทำให้ระดับการออกฤทธิ์ของยา วาฟาริน (Warfarin) เปลี่ยนแปลงทั้งเพิ่มขึ้นหรือลดลง

ยาแรมนิทีดินอาจทำให้การดูดซึมของยา ไตรอะโซแลม (Triazolam) เพิ่มขึ้นได้ 10-30%

ยาโพรเพนทรีน (Propantheline) อาจทำให้ระดับยาแรมนิทีดินสูงขึ้นเพียงเล็กน้อย

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ผลการวิจัยนี้จะแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของการใช้ยาแรมนิทีดีน (Ranitidine) ในการรักษาภาวะหัวใจวายเรื้อรัง ซึ่งอาจจะก่อประโยชน์แก่อาสาสมัครโดยตรงในแง่การลดลงของอาการที่เกิดจากภาวะหัวใจวายเรื้อรัง, ลดอัตราการนอนโรงพยาบาลอันเนื่องมาจากภาวะหัวใจวายเรื้อรังกำเริบ โดยคำรักษาพยาบาลในส่วนของ การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจและการตรวจระดับสาร NT-proBNP ในเลือดจะได้รับการสนับสนุนจากผู้วิจัย ระหว่างทำการศึกษาหากพบว่าอาสาสมัครมีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจากการใช้ยา ผู้วิจัยจะสิ้นสุดการวิจัยทันที ทั้งนี้อาสาสมัครสามารถถอนตัวจากการศึกษาได้ทุกช่วงเวลา

ข้อมูลต่างๆของอาสาสมัครในการศึกษานี้จะถูกรักษาไว้เป็นความลับและจะแสดงเฉพาะใน ส่วนที่เป็นข้อมูลทางวิชาการและในรูปที่เป็นการสรุปผลโดยไม่เปิดเผยชื่อของผู้เข้าร่วมการวิจัย



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## ใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้าพเจ้า นาย / นาง /นางสาว \_\_\_\_\_ อายุ \_\_\_\_\_ ปี  
 ยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยเรื่อง การใช้ยาแวนนิทีดินในการรักษาภาวะหัวใจวายเรื้อรัง โดย  
 ที่ข้าพเจ้าได้รับทราบรายละเอียดการศึกษา วัตถุประสงค์และวิธีการดำเนินการวิจัย ตลอดจน  
 ประโยชน์ที่จะได้รับและอาการไม่พึงประสงค์ที่มีโอกาสเกิดขึ้น และมีความเข้าใจเป็นอย่างดีแล้ว  
 ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมการศึกษานี้โดยสมัครใจ หากมีปัญหาหรือข้อสงสัยใดเกิดขึ้น ข้าพเจ้า  
 สามารถสอบถามจากผู้วิจัยได้ โดยการติดต่อนายแพทย์ กীরติ ฮันตระกูล สาขาวิชาโรคหัวใจและ  
 หลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ รพ.จุฬาลงกรณ์ เบอร์โทรศัพท์ 02-2564184 ต่อ 9 หรือเบอร์ตรง  
 081-6801306 หรือติดต่อสำนักงานจริยธรรมการวิจัย เบอร์โทรศัพท์ 02-2564455 ต่อ 14,15 และ  
 ข้าพเจ้าทราบว่า ข้าพเจ้าสามารถถอนตัวจากโครงการศึกษานี้เมื่อใดก็ได้ จึงลงนามไว้ท้ายหนังสือ  
 ฉบับนี้

ลงชื่อ \_\_\_\_\_ (อาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการศึกษา)  
 ( \_\_\_\_\_ )

\_\_\_\_\_ (ผู้วิจัย)

( นายแพทย์ กীরติ ฮันตระกูล )

\_\_\_\_\_ (พยาน)

( \_\_\_\_\_ )

\_\_\_\_\_ (พยาน)

( \_\_\_\_\_ )

วันที่ \_\_\_\_\_

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ	น.พ. กীরติ ฮันตระกูล	
อายุ	30 ปี	
วัน เดือน ปีเกิด	4 มกราคม 2521	
ที่อยู่	160/7-9 ม.5 ถ.พหลโยธิน ต.นครชุม อ.เมือง จ.กำแพงเพชร 62000	
ประวัติครอบครัว	บิดาชื่อ มารดาชื่อ	น.พ. สัมพันธ์ ฮันตระกูล อาชีพ รับราชการ นาง แสงเดือน ฮันตระกูล อาชีพ แม่บ้าน
การศึกษา	ประถมศึกษา มัธยมศึกษา ตอนต้น มัธยมศึกษา ตอนปลาย ระดับมหาวิทยาลัย	โรงเรียนอนุบาลกำแพงเพชร โรงเรียนกำแพงเพชรพิทยาคม โรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา วิทยาไทย แพทยศาสตร์บัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ว.ว. อายุรศาสตร์ทั่วไป
ประวัติการทำงาน	พ.ค. 2543 – เม.ย. 2544 พ.ค. 2544 – พ.ค. 2546 มิ.ย. 2546 – พ.ค. 2549 มิ.ย. 2549 – ปัจจุบัน	แพทย์เพิ่มพูนทักษะ ร.พ.สวรรคภ์ประชารักษ์ แพทย์ใช้ทุนแผนกอายุรกรรม ร.พ.สวรรคภ์ประชารักษ์ แพทย์ประจำบ้านสาขาวิชาอายุรศาสตร์ ร.พ.จุฬาลงกรณ์ แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาวิชาโรคหัวใจและ หลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ ร.พ.จุฬาลงกรณ์

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย