บทบาทของยา ivabradine ในผู้ป่วยภาวะหัวใจวายเรื้อรัง

Role of Ivabradine in chronic heart failure

อาจารย์ เภสัชกรหญิง ปุณยวีร์ พืชสะกะ
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม
รหัสกิจกรรม: 1014-1-000-002-07-2568
วันที่รับรอง: 20 กรกฎาคม 2568
วันที่หมดอายุ: 19 กรกฎาคม 2569
จำนวนหน่วยกิต: 2.5

วัตถุประสงค์

1. ทราบข้อมูลทั่วไปทางยาของยา ivabradine
2. ทราบข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่สำคัญของยา ivabradine
3. ทราบบทบาทของยา ivabradine ในการนำไปใช้ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว
4. สามารถใช้ยาและติดตามการรักษาด้วยยา ivabradine ได้อย่างเหมาะสม

บทคัดย่อ

ยา ivabradine เป็นยาในกลุ่ม funny channel inhibitor (I_f inhibitor) ออกฤทธิ์โดยการจับที่บริเวณด้านในของ HCN4 channel หรือ funny channel อย่างเฉพาะเจาะจงใน sino-atrial node (SA node) ยับยั้งการเคลื่อนที่ผ่านเข้า-ออกของประจุโซเดียมและโพแทสเซียม ส่งผลให้ลดความเร็วในการเกิด funny current (I_f) ทำให้ลดอัตราเร็วในการสร้างสัญญาณไฟฟ้าของ SA node และลดอัตราการเต้นของหัวใจ ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (US Food and Drug Administration, USFDA), European Medicines Agency (EMA) และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย ให้ใช้ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มี LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 35 ที่มีจังหวะการเต้นของหัวใจเป็นแบบ sinus rhythm และมีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักมากกว่าหรือเท่ากับ 70 ครั้งต่อนาที ที่ได้รับยา beta blocker ขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ หรือใช้ในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ยากลุ่ม beta blocker เพื่อลดการเข้านอนโรงพยาบาลด้วยสาเหตุจากภาวะหัวใจล้มเหลว และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยมีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าการให้ยา ivabradine ร่วมกับยาตามแนวทางการรักษา ได้แก่ ยากลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) หรือ angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือ angiotensin receptor blockers (ARBs) ยากลุ่ม beta-blockers และยากลุ่ม mineralocorticoid receptor antagonist (MRAs) สามารถเพิ่มประสิทธิภาพต่อผลลัพธ์ทางคลินิกดังกล่าวได้

คำสำคัญ: ivabradine, funny channel inhibitor, chronic heart failure, stable heart failure

บทนำ

ภาวะหัวใจล้มเหลวเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ สมาคมโรคหัวใจแห่งสหรัฐอเมริกา (American Heart Association, AHA) ได้รายงานสถิติของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวจาก 204 ประเทศทั่วโลกในปี 2019 พบว่ามีผู้ป่วยประมาณ 56.2 ล้านคน อย่างไรก็ตามเนื่องจากข้อจำกัดในการเข้าถึงข้อมูลผู้ป่วยในบางประเทศ ทำให้จำนวนผู้ป่วยที่รายงานน้อยกว่าความเป็นจริง[1] มีรายงานอุบัติการณ์การเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวประมาณ 1-20 คนต่อประชากร 1,000 คน-ปี และพบว่ามีอุบัติการณ์สูงขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุ[2]

ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) เป็นกลุ่มอาการทางคลินิกที่เกิดจากหัวใจมีความสามารถในการสูบฉีด และ/หรือ เติมเลือดลดลง หรือเกิดจากความผิดปกติของโครงสร้าง และ/หรือ การทำงานของหัวใจที่ผิดปกติ ส่งผลให้ปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจ (cardiac output) ลดลง ร่างกายจึงมีกลไกในการปรับตัวชดเชย (compensation mechanism) เพื่อรักษาระดับปริมาณเลือดที่สูบฉีดออกจากหัวใจให้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย[2] โดยการเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ เพิ่มแรงบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ เพิ่มแรงต้านของระบบหลอดเลือดหัวใจ การปรับตัวดังกล่าวเกิดจากการกระตุ้นระบบฮอร์โมนประสาท (neurohormone system) ที่สำคัญ ได้แก่ ระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติค (sympathetic nervous system) ระบบ renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) และระบบ natriuretic peptide[3]

การจำแนกชนิดของภาวะหัวใจล้มเหลว สามารถแบ่งเป็น 3 ชนิดหลัก ตามการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular ejection fraction, LVEF) โดยในผู้ป่วยที่มี LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 จัดเป็นผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) กรณีผู้ป่วยมี LVEF มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 จัดเป็นผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายปกติ (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) และกรณีที่ผู้ป่วยมี LVEF ในช่วงร้อยละ 41-49 จัดเป็นผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงเล็กน้อย (heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF)[4]

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะหัวใจล้มเหลว และยาตามแนวทางการรักษาในภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติ ทำให้การสูบฉีดเลือดผิดปกติ ส่งผลให้ปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจลดลง ร่างกายจะมีกลไกในการปรับตัวชดเชยผ่านการกระตุ้นระบบฮอร์โมนประสาท ดังนี้

1. ระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติค (sympathetic nervous system, SNS)

เมื่อร่างกายรับรู้ว่า CO ลดลง จะเกิดการกระตุ้นระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติค โดยผ่านการทำงานของ baroreceptor reflex เพิ่มการหลั่งของสารนอร์อิพิเนฟริน (norepinephrine) และแคททิโคลามีน (catecholamines) ชนิดอื่นๆ สารดังกล่าวจะจับกับตัวรับอะดรีเนอร์จิก ชนิดเบต้า (beta-adrenergic receptor) ทำให้เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ (positive chronotropic) เพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจ (positive inotropic) เพิ่มอัตราการคลายตัวของหัวใจ (positive lusitropic) และเพิ่มการนำไฟฟ้าหัวใจจากห้องบนลงสู่ห้องล่าง (positive dromotropic) เพื่อรักษาระดับปริมาณเลือดที่สูบฉีดออกจากหัวใจให้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกายซึ่งเป็นผลดีในระยะแรก ในระยะยาวการกระตุ้นระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติคทำ

ให้เกิดผลเสียต่อหัวใจ โดยอาจทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ และเกิดผนังหัวใจห้องล่างซ้ายหนาตัว (left ventricular hypertrophy) ได้[5, 6]

มีหลักฐานทางวิชาการที่ยืนยันว่าการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจส่งผลเพิ่มอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease, CAD) และผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว โดยพบว่าอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักที่มากกว่า 80 ครั้งต่อนาที เป็นสาเหตุของการเกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจและทำให้ภาวะหัวใจล้มเหลวแย่ลงได้[7]

2. renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)

การลดลงของ CO มีผลทำให้เลือดไปเลี้ยงไตลดลง ส่งผลให้กระตุ้น RAAS ทำให้ angiotensin II ซึ่งมีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัวทำงานเพิ่มขึ้น โดยไตจะหลั่ง renin เพื่อเปลี่ยน angiotensinogen เป็น angiotensin I และ angiotensin I จะถูกเปลี่ยนเป็น angiotensin II โดยการทำงานของ angiotensin converting enzyme (ACE) นอกจากฤทธิ์หดหลอดเลือด angiotensin II ยังมีฤทธิ์ในการกระตุ้นการหลั่ง aldosterone จากต่อมหมวกไต (adrenal gland) เพื่อเพิ่มการดูดกลับของโซเดียม กระตุ้นการสร้างและการหลั่ง vasopressin ทำให้เพิ่มการเก็บน้ำ และยังกระตุ้นการหลั่ง norepinephrine ด้วย โดยสรุปผลจากการกระตุ้น RAAS ทำให้เกิดการคั่งของน้ำและโซเดียม เพื่อเพิ่มปริมาณเลือดกลับสู่หัวใจ (preload) ในขณะที่การเพิ่มการหดตัวของหลอดเลือด เป็นการเพิ่มแรงต้านของระบบหลอดเลือดหัวใจ (systemic vascular resistance, SVR) หรือเพิ่มแรงต้านการบีบตัวของหัวใจ (afterload) ในระยะยาวจะทำให้เกิดการคั่งของน้ำและเกลือทำให้ผู้ป่วยแสดงอาการของภาวะน้ำเกิน นอกจากนี้ยังมีผลทำให้เซลล์บุผนังหลอดเลือดทำงานผิดปกติ (endothelial dysfunction) เกิดผนังหลอดเลือดหนาตัว เหนี่ยวนำให้กล้ามเนื้อหัวใจหนาตัว และเกิด fibrosis ได้ [6, 8]

3. natriuretic peptide system (NPS)

Natriuretic peptide เป็นระบบที่ทำงานตรงข้ามกับระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติค และ RAAS จะถูกกระตุ้นมากขึ้นในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว ทำหน้าที่ป้องกันไม่ให้หัวใจทำงานหนักเกินไป natriuretic peptide มีด้วยกัน 3 ชนิด ชนิดที่ทำหน้าที่หลักในภาวะหัวใจล้มเหลว ได้แก่ atrial natriuretic peptide (ANP) พบมากที่หัวใจห้องบน และ brain natriuretic peptide (BNP) พบมากที่หัวใจห้องล่าง ทั้ง ANP และ BNP จะตอบสนองต่อปริมาตรและแรงดันในหัวใจที่เพิ่มขึ้น ทำหน้าที่ตรงข้ามกับ angiotensin II โดยมีฤทธิ์ในการขับโซเดียมและน้ำ ยับยั้งการดูดกลับของโซเดียมที่ท่อไต ขยายหลอดเลือด และยับยั้งการหลั่ง aldosterone อย่างไรก็ตาม ANP และ BNP จะถูกทำลายโดยเอนไซม์ชื่อว่า neprilysin ในร่างกาย[6, 9]

ปัจจุบันแนวทางการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังของ American College of Cardiology (ACC) and American Heart Association (AHA) and Heart Failure Society of America (HFSA) ในปี ค.ศ. 2022 และ European Society of Cardiology (ESC) ในปี ค.ศ. 2021 มีคำแนะนำการให้ยาตามแนวทางการรักษา (guideline-directed medical therapy, GDMT) ทั้งหมด 4 กลุ่มหลัก ได้แก่ 1. ยากลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) ได้แก่ sacubitril/valsartan หรือยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) หรือยากลุ่ม angiotensin receptor blocker (ARB) ในกรณีที่ไม่สามารถทนต่อยากลุ่ม ACEI ได้ 2. ยากลุ่ม beta-blocker 3. ยากลุ่ม mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) 4. ยากลุ่ม sodium glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitor[4, 10]

แม้ว่ายาในกลุ่ม beta-blocker จะเป็นยาที่แนะนำให้ใช้เป็นยาหลักในผู้ป่วย HFrEF เนื่องจากมีข้อมูลในการลดอัตราการเสียชีวิต และมีประสิทธิภาพในการลดอัตราการเต้นของหัวใจ อย่างไรก็ตาม พบว่าการสั่งจ่ายยากลุ่มดังกล่าวมีแนวโน้มน้อยกว่ายาในกลุ่ม ACEI/ARB เนื่องจากมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยบางราย เช่น ผู้ป่วยโรคหืดหรือมีภาวะหลอดลมไวเกิน (reactive airway disease) หรือกำลังมีภาวะน้ำเกิน (volume overload) ทำให้ไม่สามารถเริ่มยาได้ นอกจากนี้ยังมีจำนวนผู้ป่วยที่สามารถเพิ่มขนาดยาจนถึงขนาดยาเป้าหมายได้ค่อนข้างน้อย หรือบางรายต้องหยุดยา เนื่องจากมีข้อจำกัดในเรื่องผลข้างเคียง ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตต่ำ อาการหายใจลำบาก มีอาการเหนื่อยเพิ่มขึ้น เนื่องจากมีผลทำให้การบีบตัวของหัวใจลดลง (negative inotropic effect) ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงของยาได้[11, 12]

ยา ivabradine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการลดอัตราการเต้นของหัวใจ ในแนวทางการรักษาของ ACC/AHA/HFSA ในปี 2022 และ ESC ในปี 2021 แนะนำว่าควรพิจารณาใช้ยา ivabradine ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มี LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 35 (New York Heart Association, NYHA class II-III) ที่มีอาการคงที่ และได้รับยาตามแนวทางการรักษา (GDMT) ได้แก่ ยากลุ่ม ACEI/(หรือ ARNI) และยากลุ่ม MRA รวมถึงได้รับยาในกลุ่ม beta blocker ในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ โดยผู้ป่วยต้องมีจังหวะการเต้นของหัวใจเป็นปกติ (sinus rhythm) และยังมีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักมากกว่าหรือเท่ากับ 70 ครั้งต่อนาที เพื่อประสิทธิภาพในการลดการเข้านอนโรงพยาบาลด้วยสาเหตุจากภาวะหัวใจล้มเหลว และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (class IIa recommendation) นอกจากนี้ใน ESC ปี 2021 มีคำแนะนำว่าควรพิจารณาใช้ยา ivabradine ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มี LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 35 ที่มีจังหวะการเต้นของหัวใจเป็นแบบ sinus rhythm และยังมีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักมากกว่าหรือเท่ากับ 70 ครั้งต่อนาที ที่ไม่สามารถทนต่อยาหรือมีข้อห้ามใช้ยากลุ่ม beta blocker เพื่อลดการเข้านอนโรงพยาบาลด้วยสาเหตุจากภาวะหัวใจล้มเหลว และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (class IIa recommendation)[4, 10]

ความสัมพันธ์ของอัตราการเต้นของหัวใจและผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด [7]

การศึกษาแรกที่พบความสัมพันธ์ของอัตราการเต้นของหัวใจและอัตราการเสียชีวิต ได้แก่ การศึกษา Framingham ของ Kannel และคณะในปี 2000 โดยพบว่าอัตราการเต้นของหัวใจที่เพิ่มขึ้นทุกๆ 10 ครั้งต่อนาที เพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุคิดเป็นร้อยละ 20 และเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากสาเหตุโรคหัวใจและหลอดเลือดคิดเป็นร้อยละ 14[13] ต่อมามีการศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจชื่อว่าการศึกษา CASS (Coronary Artery Surgery Study) ในปี 2005 ติดตามผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจจำนวน 24,913 คน เป็นระยะเวลานาน 14.7 ปี พบว่าการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ อัตราการเสียชีวิตจากสาเหตุโรคหัวใจและหลอดเลือด และการเข้านอนโรงพยาบาลจากสาเหตุโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยพบผู้ป่วยที่มีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักมากกว่าหรือเท่ากับ 83 ครั้งต่อนาที มีความเสี่ยงเสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่มีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 62 ครั้งต่อนาที คิดเป็น 1.32 เท่า [hazard ratio (HR)=1.32, 95%CI 1.19-1.47, P<0.0001] และเพิ่มความเสี่ยงเสียชีวิตจากสาเหตุโรคหัวใจและหลอดเลือด คิดเป็น 1.31 เท่า (HR=1.31, 95%CI 1.15-1.48, P<0.0001) โดยมีการปรับปัจจัยรบกวนที่อาจมีผลต่อผลลัพธ์ทางคลินิกแล้ว และเมื่อเปรียบเทียบอัตราการเข้านอน

โรงพยาบาลจากสาเหตุโรคหัวใจและหลอดเลือดพบว่ากลุ่มที่มีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักมากกว่าหรือเท่ากับ 83 ครั้งต่อนาที และกลุ่มที่มีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพัก 77-82 ครั้งต่อนาที พบว่ามีความเสี่ยงสูงกว่ากลุ่มที่มีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 62 ครั้งต่อนาทีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คิดเป็น 1.14 เท่าและ 1.11 เท่าตามลำดับ[14] ในปี 2012 Antoni และคณะทำการศึกษาในผู้ป่วยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ชนิดพบการยกตัวอย่างผิดปกติของช่วง ST segment (ST Segment Elevation Myocardial Infarction, STEMI) ในคลื่นไฟฟ้าหัวใจ จำนวน 1,453 คนที่ได้รับการรักษาด้วยการขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยบอลลูนและใส่ขดลวด (Percutaneous Coronary Intervention, PCI) และได้รับยาตามแนวทางการรักษา ได้แก่ ยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิด, ยากลุ่ม beta-blocker, ยากลุ่ม ACEI/ARB, และยาลดไขมันกลุ่ม statin ติดตามเป็นระยะเวลา 40 เดือนพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักก่อนกลับบ้านมากกว่าหรือเท่ากับ 70 ครั้งต่อนาที มีอัตราการเสียชีวิตจากสาเหตุโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงเป็น 2 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักก่อนกลับบ้านน้อยกว่า 70 ครั้งต่อนาที และพบว่าอัตราการเต้นของหัวใจที่เพิ่มขึ้นทุก 5 ครั้งต่อนาที เพิ่มความเสี่ยงเสียชีวิตจากสาเหตุโรคหัวใจและหลอดเลือดคิดเป็นร้อยละ 29 และร้อยละ 24 ที่ 1 ปี และ 4 ปีตามลำดับ[15]

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติ โดย Fox และคณะในปี 2005 เป็นการศึกษากลุ่มย่อยของการศึกษา ชื่อว่า BEAUTIFUL (Morbidity–mortality Evaluation of the If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Disease and Left-ventricular Dysfunction) ศึกษาความสัมพันธ์ของการอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักและผลลัพธ์ทางคลินิก ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติ (LVEF $\leqslant$ 40%) พบว่าในกลุ่มควบคุม ผู้ป่วยที่มีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักมากกว่าหรือเท่ากับ 70 ครั้งต่อนาที มีอัตราการเสียชีวิตจากสาเหตุโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงขึ้นคิดเป็นร้อยละ 34 ($p=0.0041$) และเพิ่มอัตราการนอนโรงพยาบาลจากสาเหตุภาวะหัวใจล้มเหลว ($p<0.0001$) คิดเป็นร้อยละ 53 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักน้อยกว่า 70 ครั้งต่อนาที นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการเต้นของหัวใจที่เพิ่มขึ้นทุก 5 ครั้งต่อนาที เพิ่มความเสี่ยงการเสียชีวิตจากสาเหตุโรคหัวใจและหลอดเลือดคิดเป็นร้อยละ 8 ($p=0.005$) และเพิ่มความเสี่ยงการนอนโรงพยาบาลจากสาเหตุภาวะหัวใจล้มเหลว คิดเป็นร้อยละ 16 ($p<0.001$)[16]

ประโยชน์ของการลดอัตราการเต้นของหัวใจในผู้ป่วย HFrEF[7]

ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวมักมีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักสูงกว่าคนปกติ เนื่องจากมีการยับยั้งการทำงานของเส้นประสาท vagal อย่างต่อเนื่องเพื่อลดการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติพาราซิมพาเทติค นอกจากนี้ยังเพิ่มการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติค เพื่อรักษาระดับปริมาณเลือดที่สูบฉีดออกจากหัวใจให้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย มีหลายการศึกษาที่ยืนยันว่าการลดอัตราการเต้นของหัวใจโดยใช้ยากลุ่ม beta-blocker ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้ โดยการศึกษาชนิดการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) ซึ่งรวบรวมงานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิภาพของยากลุ่ม beta-blocker ทั้งสิ้น 23 การศึกษา มีผู้ป่วย HFrEF จำนวน 19,209 คน พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจที่ลดลงทุกๆ 5 ครั้งต่อนาที ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้ร้อยละ 18[17] นอกจากนี้การลดอัตราการเต้นของหัวใจยังช่วยให้การบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายของผู้ป่วยดีขึ้นด้วย[18]

ปัจจุบันมีข้อมูลสนับสนุนการใช้ยา ivabradine ซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์ลดอัตราการการเต้นของหัวใจ โดยไม่มีผลต่อพลศาสตร์ของเลือด (hemodynamics) และไม่มีผลต่อระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติคในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิดที่มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง จากการศึกษา BEAUTIFUL[19] โดย Fox และคณะในปี 2008 มีจำนวนผู้ป่วยจำนวน 10,917 คน ติดตามการรักษาเป็นระยะเวลา 12 เดือน พบว่าสามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจลง 6 ครั้งต่อนาที เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มรับยา ต่อมาในปี 2010 Swedberg และคณะได้ทำการศึกษาชื่อว่า SHIFT study ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มี LVEF ≤ 35% และมีอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่าหรือเท่ากับ 70 ครั้งต่อนาที แม้จะได้รับยาตามแนวทางการรักษา รวมถึงกลุ่ม beta-blocker แล้ว พบว่าผู้ป่วยที่มีอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่าหรือเท่ากับ 87 ครั้งต่อนาที มีอัตราการเสียชีวิตจากสาเหตุภาวะหัวใจล้มเหลวคิดเป็น 3.56 เท่า และมีอัตราการนอนโรงพยาบาลจากสาเหตุภาวะหัวใจล้มเหลวคิดเป็น 2.99 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีอัตราการเต้นของหัวใจในช่วง 70-72 ครั้งต่อนาที และพบว่าผลลัพธ์รวมหลักทางคลินิก (primary composite endpoint) ดังที่ได้กล่าวข้างต้น เพิ่มขึ้นร้อยละ 3 ในทุกการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจ 1 ครั้งต่อนาที จากการศึกษายังพบว่า ยา ivabradine สามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจลงได้ 10.9 ครั้งต่อนาที และลดผลลัพธ์รวมหลักทางคลินิก ได้แก่ การนอนโรงพยาบาลด้วยสาเหตุจากภาวะหัวใจล้มเหลว และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด คิดเป็นร้อยละ 18 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม[20]

สำหรับการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจโดยวิธีอื่น เช่น การรักษาด้วยไฟฟ้าความถี่สูงผ่านสายสวน (ablation) ที่ atrioventricular node (AV node) หรือการกระตุ้นหัวใจห้องบน (atrial pacing) ร่วมกับการให้ยากลุ่ม beta-blocker พบว่าในผู้ป่วยที่มีการตั้งค่าการกระตุ้นให้อัตราการเต้นของหัวใจเท่ากับ 80 ครั้งต่อนาที เป็นเวลา 14 เดือน มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายแย่กว่าในกลุ่มที่มีการตั้งค่าอัตราการเต้นของหัวใจเท่ากับ 60 ครั้งต่อนาที[21] จากข้อมูลดังกล่าวสรุปได้ว่า การลดอัตราการเต้นของหัวใจไม่ว่าโดยวิธีการใดล้วนมีผลดีต่อผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

ข้อมูลทั่วไปของยา ivabradine[22]

ยา ivabradine ได้รับการรับรองจาก European Medicines Agency (EMA) ในปี 2005 และได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (US Food and Drug Administration, USFDA) ในปี 2015 ให้ใช้ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มี LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 35 ที่มีจังหวะการเต้นของหัวใจเป็นแบบ sinus rhythm และมีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักมากกว่าหรือเท่ากับ 70 ครั้งต่อนาที ที่ได้รับยา beta blocker ขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ หรือไม่สามารถทนต่อยา หรือมีข้อห้ามใช้ยากลุ่ม beta blocker เพื่อลดการเข้านอนโรงพยาบาลด้วยสาเหตุจากภาวะหัวใจล้มเหลว และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด

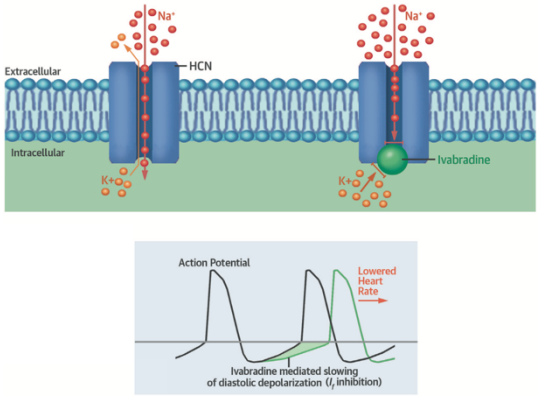
ในประเทศไทย ยา ivabradine ได้รับการขึ้นทะเบียนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ในปี 2563 และมีคำแนะนำให้ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังเพื่อลดการเข้านอนโรงพยาบาลด้วยสาเหตุจากภาวะหัวใจล้มเหลว และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ในผู้ป่วยมีจังหวะการเต้นของหัวใจเป็นแบบ sinus rhythm และมีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักมากกว่าหรือเท่ากับ 70 ครั้งต่อนาที ที่ได้รับยา beta blocker ขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้[23]

กลไกการออกฤทธิ์[22, 24-26]

ยา ivabradine จัดเป็นยาตัวเดียวในกลุ่ม funny channel inhibitor (I_f inhibitor) มีกลไกการออกฤทธิ์ปิดกั้น funny channel ซึ่งมีบทบาทต่อการเกิดศักย์ทำงาน (action potential) ในระยะที่ 4 (phase 4) ของ sino-atrial node (SA node) ซึ่งเป็นเซลล์กำหนดอัตราการเต้นของหัวใจ และมีคุณสมบัติในการสร้างสัญญาณไฟฟ้าได้เอง (automaticity)

Funny channel หรือเรียกอีกชื่อว่า hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) channel เนื่องจากถูกกระตุ้นโดยภาวะ hyperpolarization โดยความต่างศักย์ต่ำที่สุดที่กระตุ้นให้ HCN channel เปิด (threshold potential) อยู่ที่ 40-45 มิลลิโวลต์ ซึ่งเป็นค่าความต่างศักย์ที่ติดลบค่อนข้างมาก นอกจากนี้ยังถูกกระตุ้นโดย cyclic adenosine monophosphate (cAMP) ที่เกิดจากการกระตุ้นระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติค ปัจจุบันพบว่าในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม มีทั้งหมด 4 isoforms ได้แก่ HCN1, HCN2, HCN3, HCN4 ในมนุษย์ isoform ที่พบมากที่ SA node ได้แก่ HCN4 นอกจากนี้ยังพบที่ atrioventricular node (AV node) ด้วย การเกิด depolarization จะเริ่มเมื่อมีการเปิดของ HCN4 channel เกิดการเคลื่อนที่ของโซเดียมไอออนเข้าเซลล์ (inward current (Na^+)) และมีการเคลื่อนที่ออกของโพแทสเซียมไอออนอย่างช้าๆ (outward current (K^+)) สุทธิจะเกิดเป็นกระแสไหลเข้าเนื่องจากมีปริมาณของโซเดียมไอออนไหลเข้าเซลล์มากกว่า เกิดเป็นกระแสที่เรียกว่า funny current (I_f) โดยความเร็วในการเกิด I_f จะเป็นตัวกำหนดอัตราเร็วในการสร้างสัญญาณไฟฟ้าของ SA node หรือคือการกำหนดอัตราการเต้นของหัวใจนั่นเอง

ยา ivabradine จะจับที่บริเวณด้านในของ HCN4 channel อย่างเฉพาะเจาะจงใน SA node ยับยั้งการเคลื่อนที่ผ่านเข้า-ออกของประจุส่งผลให้ลดความเร็วในการเกิด I_f ทำให้ลดอัตราเร็วในการสร้างสัญญาณไฟฟ้าของ SA node และลดอัตราการเต้นของหัวใจที่ควบคุมโดย SA node เท่านั้น ดังนั้นในกรณีผู้ป่วยมีหัวใจเต้นผิดจังหวะ ที่ไม่ได้เกิดจากการควบคุมโดย SA node เช่น atrial fibrillation ยาจะไม่แสดงประสิทธิผลที่ชัดเจน และมีแนวโน้มการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ หากพิจารณาจากกราฟแสดง action potential ของ SA node จะเห็นความชัน (slope) ของ phase 4 ลดลง ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยา ivabradine (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 22)

ข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์[24-28]

ยา ivabradine ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อการยับยั้งการเกิด I_f ที่ SA node ทำให้ลดอัตราการเต้นของหัวใจโดยไม่มีผลลดแรงบีบตัวของหัวใจ ไม่มีผลต่อการนำไฟฟ้าในหัวใจ ไม่มีผลต่อความดันโลหิต ซึ่งแตกต่างจากยากลุ่ม beta-blocker นอกจากนี้ยาไม่มีผลต่อการเกิด QTc prolongation และลดการเกิด remodeling ของหัวใจห้องล่างซ้ายได้ ยาจะออกฤทธิ์ได้ดีในผู้ป่วยที่มีอัตราการเต้นของหัวใจตั้งต้นที่เร็ว เนื่องจากยาจะเข้าจับในขณะที่ channel เปิดออกแล้วเท่านั้น (open state) เรียกคุณสมบัติดังกล่าวว่า use dependence ในขณะเดียวกันการที่ยามีคุณสมบัติดังกล่าวทำให้มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจเต้นช้ากว่าปกติชนิดรุนแรง (severe bradycardia) ได้ค่อนข้างน้อย โดยขนาดยาที่แนะนำ (2.5-10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) สามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจขณะพัก หรือขณะออกกำลังได้ประมาณ 10 ครั้งต่อนาที มีข้อมูลว่าการลดอัตราการเต้นของหัวใจแปรผันตามขนาดยาที่เพิ่มขึ้น มีลักษณะเป็นเส้นตรงจนถึงขนาดยา 15-20 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง การให้ยาในขนาดที่สูงกว่านี้ไม่มีผลในการลดอัตราการเต้นของหัวใจ

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์[24, 25, 27-29]

- **การดูดซึม (absorption)**

ในอาสาสมัครสุขภาพดี ยา ivabradine แสดงคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงเส้น พบว่ายามีการดูดซึมอย่างรวดเร็วภายหลังการบริหารยาในภาวะอดอาหาร โดยมีระดับยาสูงสุดภายใน 1 ชั่วโมงหลังรับประทานยา ระยะเวลาที่ระดับยาสูงสุดจะเพิ่มเป็น 2 ชั่วโมงหากรับประทานร่วมกับอาหาร อย่างไรก็ตามยามีค่าชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์ (absolute bioavailability) เพียงร้อยละ 40 ในภาวะอดอาหาร เนื่องจากยาถูกทำลายที่ตับและลำไส้เล็ก (first-pass metabolism) และพบว่าค่าชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์จะเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 20-40 เมื่อรับประทานร่วมกับอาหาร หลังให้นาในขนาด 5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง พบว่าที่สภาวะคงที่ (steady state) มีค่าเฉลี่ยความเข้มข้นยา เท่ากับ 10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

- **การกระจายยา (distribution)**

ในอาสาสมัครสุขภาพดี ยา ivabradine มีปริมาตรการกระจายยาที่ steady state ประมาณ 100 ลิตร ยาจับกับโปรตีนในเลือด (protein binding) ประมาณร้อยละ 70 ระยะเวลาที่ปริมาณยากระจายออกจากเลือดได้ครึ่งหนึ่ง (distribution half-life) เท่ากับ 2 ชั่วโมง

- **การเปลี่ยนสภาพยา (metabolism)**

ยา ivabradine จะถูกเปลี่ยนสภาพโดย cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) ที่ตับและลำไส้เล็กเป็นหลัก ได้สารที่มีฤทธิ์เทียบเท่ายา ivabradine ชื่อว่า N-desmethylated derivative (S18982) ปริมาณคิดเป็นร้อยละ 40 ของยา ivabradine โดย S18982 จะถูกเปลี่ยนสภาพโดย CYP3A4 เช่นกัน และถูกขับออกทางอุจจาระและปัสสาวะในสัดส่วนที่เท่ากัน

- **การขจัดยา (elimination)**

ยา ivabradine จะมีการขจัดยาออกทางไต (renal clearance) ประมาณ 4.2 ลิตรต่อชั่วโมง มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 6-12 ชั่วโมง โดยมีการขับผ่านทางไตในรูปไม่เปลี่ยนแปลงทางปัสสาวะเพียงร้อยละ 4

การศึกษาสำคัญของ ivabradine ในภาวะหัวใจล้มเหลว

การศึกษาในผู้ป่วย HFrEF ที่มีอาการคงที่

การศึกษาแรกเริ่มที่มีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติ (left ventricular dysfunction) ได้แก่การศึกษา BEAUTIFUL[19] (Morbidity-Mortality Evaluation of the I_f Inhibitor Ivabradine in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction) โดย Fox และคณะ ในปี 2008 เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomised controlled study) โดยมีการปกปิดข้อมูลทั้ง 2 ทาง (double-blind) ทำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติ (LVEF $\leqslant$ 40%) ที่มีจังหวะการเต้นของหัวใจเป็นแบบ sinus rhythm และมีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ครั้งต่อนาที และมีอาการคงที่ จำนวน 10,917 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา ivabradine ขนาดเริ่มต้น 5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และปรับเพิ่มเป็น 7.5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ติดตามผลลัพธ์หลักคือผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากสาเหตุโรคหัวใจและหลอดเลือด การนอนโรงพยาบาลจากสาเหตุภาวะหัวใจล้มเหลว และการนอนโรงพยาบาลจากสาเหตุการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาโดยเฉลี่ย 19 เดือน พบว่ามีผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม beta-blocker คิดเป็นร้อยละ 87 ผู้ป่วยร้อยละ 61 จัดอยู่ใน NYHA class II, ร้อยละ 23 จัดอยู่ใน NYHA class III และไม่มีผู้ป่วยที่จัดอยู่ใน NYHA class IV ผลการศึกษาพบว่ายา ivabradine สามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจลง 6 ครั้งต่อนาที ที่ 12 เดือนเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มรับยา ผลจากการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการเกิดผลลัพธ์ทางคลินิกในกลุ่มที่ได้รับยา ivabradine และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (HR=1.00, 95% CI 0.91–1.1, p=0.94) อย่างไรก็ตามจากการศึกษาในกลุ่มย่อยพบว่าในผู้ป่วยที่มีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 70 ครั้งต่อนาที มีแนวโน้มจะได้ประโยชน์จากการใช้ยา จึงเป็นที่มาของการศึกษาต่อมา

การศึกษาชื่อว่า SHIFT[20] (Systolic Heart Failure Treatment With the I_f Inhibitor Ivabradine Trial) โดย Swedberg และคณะ ปี 2010 เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม โดยมีการปกปิดข้อมูลทั้ง 2 ทาง ทำในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มี LVEF $\leqslant$ 35% (NYHA class II–IV) มีจังหวะการเต้นของหัวใจเป็นแบบ sinus rhythm และมีอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่าหรือเท่ากับ 70 ครั้งต่อนาที แม้จะได้รับยาตามแนวทางการรักษา รวมถึงกลุ่ม beta-blocker ในขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ จำนวน 6,505 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา ivabradine ขนาดเริ่มต้น 5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และปรับเพิ่มเป็น 7.5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ติดตามผลลัพธ์หลักคือผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากสาเหตุโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือการนอนโรงพยาบาลจากสาเหตุภาวะหัวใจล้มเหลว หลังจากติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาโดยเฉลี่ย 22.9 เดือน พบว่ามีผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม beta-blocker คิดเป็นร้อยละ 90 โดยได้รับยาในขนาดที่แนวทางการรักษาแนะนำเพียงร้อยละ 26 ได้รับยา ACEI/ARB และ MRA คิดเป็นร้อยละ 93 และร้อยละ 61 ตามลำดับ ผู้ป่วยร้อยละ 49 จัดอยู่ใน NYHA class II, ร้อยละ 50 จัดอยู่ใน NYHA class III และมีเพียงร้อยละ 2 จัดอยู่ใน NYHA class IV ผลการศึกษาพบว่าเกิดผลลัพธ์หลักในกลุ่มที่ได้รับยา ivabradine คิดเป็นร้อยละ 24 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก คิดเป็นร้อยละ 29 นั่นคือยา ivabradine ลดความเสี่ยงในการเกิดผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากสาเหตุโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือการนอนโรงพยาบาลจากสาเหตุภาวะหัวใจล้มเหลวได้ร้อยละ 18 (HR=0.82, 95%CI 0.75–0.90, p<0.0001) เมื่อศึกษาผลลัพธ์รองพบว่ายา ivabradine มีผลลดอัตราการนอนโรงพยาบาลจากสาเหตุภาวะหัวใจล้มเหลวเป็นหลัก โดยคิดเป็นร้อยละ 26 (HR=0.74, 95%CI 0.66–0.83, p<0.0001) ในขณะที่ไม่มีผลลดการเสียชีวิตจากสาเหตุ

โรคหัวใจและหลอดเลือด (HR=0.91, p=0.128) อย่างไรก็ตามเมื่อมีการติดตามผลของการเสียชีวิตจากสาเหตุภาวะหัวใจล้มเหลว พบว่ายา ivabradine สามารถลดความเสี่ยงได้คิดเป็นร้อยละ 26 (HR=0.74 95%CI 0.58–0.94, p=0.014) จากการศึกษามีรายงานการถอนตัวออกจากการศึกษาคิดเป็นร้อยละ 21 ในกลุ่มที่ได้รับยา ivabradine และร้อยละ 19 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (P = 0.017) อย่างไรก็ตามมีรายงานการเกิดอาการข้างเคียงรุนแรงในกลุ่มที่ได้รับยา ivabradine น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (P = 0.025) มีรายงานการเกิดภาวะหัวใจเต้นช้ากว่าปกติที่แสดงอาการ (symptomatic bradycardia) คิดเป็นร้อยละ 5 ในกลุ่มที่ได้รับยา ivabradine ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.0001) เกิดอาการข้างเคียงเกี่ยวกับการมองเห็นผิดปกติ โดยมีการมองเห็นแสงในขณะที่หลับตา (phosphenes) คิดเป็นร้อยละ 3 ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.0001) และพบว่าเกิดภาวะหัวใจห้องบนเต้นสั่นพริ้ว (atrial fibrillation) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.012) จากการศึกษานี้สามารถสรุปได้ว่ายา ivabradine ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการลดอัตราการเต้นของหัวใจในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับ beta blocker ขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ หรือในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ยากลุ่ม beta blocker เพื่อลดการกำเริบของภาวะหัวใจล้มเหลวได้ นอกจากนี้ยังมีการศึกษากลุ่มย่อยอีกหลายการศึกษา ดังแสดงในตารางที่ 1

การศึกษา J-SHIFT[30] โดย Tsutsui และคณะในปี 2019 เป็นการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา ivabradine ในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มี LVEF $\leqslant$ 35% (NYHA class II–IV) มีจังหวะการเต้นของหัวใจเป็นแบบ sinus rhythm และมีอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ครั้งต่อนาที แม้จะได้รับยาตามแนวทางการรักษาแล้ว แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา ivabradine และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก กลุ่มละ 127 คน ผลการศึกษาพบว่าที่ระยะเวลาเฉลี่ย 19 เดือน กลุ่มที่ได้รับยา ivabradine มีอัตราการเต้นของหัวใจลดลงเฉลี่ยมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และลดผลลัพธ์ทางคลินิกได้แก่ ผลรวมของการเสียชีวิตจากสาเหตุภาวะหัวใจล้มเหลว และการนอนโรงพยาบาลจากสาเหตุภาวะหัวใจล้มเหลวได้ร้อยละ 33 อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากประชากรในการศึกษาค่อนข้างน้อย

จากการศึกษาการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมาน ของ Waranugraha และคณะในปี 2024 โดยวิเคราะห์ผลของยา ivabradine ต่อผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วย HFrEF โดยรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมจำนวน 9 การศึกษา มีผู้ป่วยจำนวน 18,972 คน พบว่ายา ivabradine ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 0.79; 95% CI 0.64–0.98; p=0.03) และลดอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (RR 0.80; 95% CI 0.65–0.97; p=0.03) อย่างไรก็ตาม พบว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้แก่ การเกิดหัวใจเต้นช้าทั้งที่ไม่มีอาการและมีอาการเกิดสูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับ ivabradine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [31]

การศึกษาในผู้ป่วย HFpEF

EDIFY[32] โดย Komajda และคณะ ในปี 2017 ทำการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม โดยมีการปกปิดข้อมูลทั้ง 2 ทาง ในผู้ป่วย HFpEF (LVEF $\geqslant$ 45%) NYHA class II–III ที่มีจังหวะการเต้นของหัวใจเป็นแบบ sinus rhythm และมีอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่าหรือเท่ากับ 70 ครั้งต่อนาที จำนวน 171 คน

แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา ivabradine 7.5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก เพื่อดูประสิทธิภาพของยา ivabradine ต่อการทำงานของหัวใจ โดยติดตามผลลัพธ์ที่ 8 เดือน ได้แก่ E/e′ ratio, ระยะทางที่ผู้ป่วยสามารถเดินได้ภายในระยะเวลา 6 นาที (6-minutes walking distance, 6MWD) และค่า NT-proBNP ผลการศึกษาพบว่าการเปลี่ยนแปลงของผลลัพธ์ที่ติดตาม ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

บทบาทของยา ivabradine ในภาวะหัวใจล้มเหลว

จากหลักฐานเชิงประจักษ์ที่กล่าวมาข้างต้น แนวทางการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังของประเทศสหรัฐอเมริกา (ACC/AHA/HFSA ปี 2022) และยุโรป (ESC ปี 2021) มีคำแนะนำว่าควรพิจารณาใช้ยา ivabradine ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มี LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 35 (NYHA class II-III) ที่มีจังหวะการเต้นของหัวใจเป็น sinus rhythm และยังมีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักมากกว่าหรือเท่ากับ 70 ครั้งต่อนาทีแม้จะได้รับยาตามแนวทางการรักษา ได้แก่ ยากลุ่ม ACEI/(หรือ ARNI) ยากลุ่ม MRA รวมถึงได้รับยาในกลุ่ม beta blocker ในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ หรือในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ของยากลุ่ม beta blocker ดังที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น สำหรับการใช้ในผู้ป่วยที่มี LVEF $\geqslant$ 45% ยังไม่มีการแนะนำการใช้ เนื่องจากข้อมูลการศึกษาไม่พบการเปลี่ยนแปลงผลลัพธ์ทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญ อีกทั้งยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกของยา ivabradine ต่อผลลัพธ์หลักทางโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วยเช่นกัน

ตารางที่ 1 การศึกษากลุ่มย่อยของ SHIFT study

ชื่อผู้วิจัย (ปีที่ตีพิมพ์)	ลักษณะผู้ป่วย (จำนวนผู้ป่วย)	ผลลัพธ์หลัก	ผลการศึกษา (ivabradine vs placebo) [HR (95% CI); P]	สรุปผลการศึกษา
Tavazzi, et al (2013)[33]	ผู้ป่วยแบ่งตามช่วงอายุ ดังนี้ (< 53 ปี จำนวน 1,522 คน 53-59 ปี จำนวน 1,521 คน 60-68 ปี จำนวน 1,750 คน ≥ 69 ปี จำนวน 1,712 คน)	ผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากสาเหตุโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือการนอนโรงพยาบาลจากสาเหตุภาวะหัวใจล้มเหลว	< 53 ปี: HR 0.62, 95%CI 0.50 – 0.78; P < 0.001 53-59 ปี: HR 0.82, 95%CI 0.67 – 1.01; P = 0.064 60-68 ปี: HR 0.96, 95%CI 0.80 – 1.14; P = 0.621 ≥ 69 ปี: HR 0.84, 95%CI 0.71 – 0.99; ; P = 0.035	ยา ivabradine มีแนวโน้มสามารถใช้ได้ในผู้ป่วยทุกช่วงอายุ
Borer, et al (2014)[34]	ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง (LVEF ≤ 20% และ/หรือ NYHA class IV (272 คน)	ผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากสาเหตุโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือการนอนโรงพยาบาลจากสาเหตุภาวะหัวใจล้มเหลว	RHR ≥ 75: HR 0.75, 95%CI 0.57-0.99; P= 0.045 RHR < 75: HR 0.84, 95%CI 0.67-1.07; P=0.16	ยา ivabradine สามารถใช้ได้ในผู้ป่วยที่มี LVEF ≤ 20% และ/หรือ NYHA class IV โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ครั้งต่อนาที
Komajda, et al (2016)[35]	ผู้ป่วยที่มีการนอนโรงพยาบาลจากสาเหตุภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างน้อย 1 ครั้ง (1,186 คน)	การกลับเข้านอนโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุ ที่ 1,2,3 เดือน	ที่ 1 เดือน: IRR 0.70, 95% (CI) 0.50–1.00, *P* < 0.05 ที่ 2 เดือน: IRR 0.75, 95% CI 0.58–0.98, *P* = 0.03	ยา ivabradine ลดการกลับเข้านอนโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุ ที่ 1,2,3 เดือนได้

			ที่ 3 เดือน: IRR 0.79, 95% CI 0.63–0.99, *P* = 0.04	
Abdin, et al (2023)[36]	ผู้ป่วยที่มี RHR ≥ 75 bpm (4,150 คน)	ผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากสาเหตุโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือการนอนโรงพยาบาลจากสาเหตุภาวะหัวใจล้มเหลว	RHR ≥ 75: HR 0.76, 95% CI 0.68–0.85 RHR < 75: HR 0.97, 95% CI 0.81–1.16	ยา ivabradine มีประสิทธิภาพในผู้ป่วยที่มีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ครั้งต่อนาที

* IRR; incidence rate ratio, SBP; systolic blood pressure, RHR; resting heart rate

ลักษณะของผู้ป่วยที่ได้ประโยชน์จากการใช้ยา ivabradine อ้างอิงตามหลักฐานเชิงประจักษ์ ควรมีลักษณะดังนี้ 1. ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มี LVEF น้อยกว่าร้อยละ 35 2. ผู้ป่วยที่มีจังหวะการเต้นของหัวใจเป็น sinus rhythm และมีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ครั้งต่อนาที (เห็นประสิทธิภาพชัดเจน) และพบว่าในผู้ป่วยกลุ่มนี้ใช้ระยะเวลาในการเห็นผลลดผลลัพธ์ทางคลินิกเร็วกว่าในผู้ป่วยที่มีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักมากกว่าหรือเท่ากับ 70 ครั้งต่อนาที คือที่ 67 วัน และ 102 วัน ตามลำดับ[37] 3. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถเพิ่มขนาดยา beta-blocker จนถึงขนาดยาเป้าหมายได้ (น้อยกว่าร้อยละ 50 ของขนาดยาเป้าหมาย)[20] หรือผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ยากลุ่ม beta-blocker และจากการศึกษากลุ่มย่อยพบว่าประสิทธิภาพของยายังคงเดิมในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ มีโรคร่วมเป็นโรคเบาหวาน โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง[38] และประสิทธิภาพของยาไม่ขึ้นกับเพศ อายุ สาเหตุของภาวะหัวใจล้มเหลว และ NYHA[22] สำหรับการใช้ในผู้ป่วย acute heart failure ยังต้องรอผลจากการศึกษา SHIFT-AHF ต่อไป

รูปแบบและขนาดยาที่แนะนำ[24, 29, 39, 40]

ยา ivabradine เป็นยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (film-coated tablet) มี 2 ความแรง ได้แก่ 5 มิลลิกรัม และ 7.5 มิลลิกรัม

ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำ ได้แก่ 2.5-5 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้งพร้อมอาหาร และปรับขนาดยา ทุก 2 สัปดาห์ โดยมีเป้าหมายอัตราการเต้นของหัวใจ 50-60 ครั้งต่อนาที ขนาดยาสูงสุดคือ 7.5 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง หากผู้ป่วยทนต่อยาได้ หากผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยาได้ เช่น มีอัตราการเต้นของหัวใจช้ากว่าปกติ คือน้อยกว่า 50 ครั้งต่อนาที หรือเกิดภาวะหัวใจเต้นช้ากว่าปกติที่แสดงอาการ ขณะที่ใช้ขนาดยาเริ่มต้นอาจลดขนาดยาเหลือ 2.5 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง หากยังคงมีอัตราการเต้นของหัวใจน้อยกว่า 50 ครั้งต่อนาที หรือเกิดภาวะหัวใจเต้นช้ากว่าปกติที่แสดงอาการแม้จะลดยาแล้ว ควรพิจารณาหยุดยา และไม่ควรเริ่มยาหากมีอัตราการเต้นของหัวใจน้อยกว่า 60 ครั้งต่อนาที

ในผู้ป่วยที่มีประวัติความผิดปกติของการนำสัญญาณไฟฟ้าในหัวใจ หรือมีความเสี่ยงในการเกิดความดันโลหิตไม่คงที่หากมีภาวะหัวใจเต้นช้ากว่าปกติ หรือผู้สูงอายุที่มีอายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไป แนะนำให้เริ่มขนาดยา 2.5 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง และปรับขนาดยาตามอัตราการเต้นของหัวใจ

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง (Child Pugh A หรือ B) หรือมีการทำงานของไตบกพร่อง ไม่มีคำแนะนำในการปรับขนาดยา ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง (CrCl < 15 มิลลิลิตรต่อนาที) เนื่องจากไม่มีข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

มีการแนะนำการใช้ยาในผู้ป่วยเด็ก โดยอ้างอิงจากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม โดยมีการปกปิดข้อมูลทั้ง 2 ทาง ในผู้ป่วยเด็กอายุ 6-12 ปีจำนวน 116 คนที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิดที่มีห้องหัวใจขยายตัวผิดปกติ (dilated cardiomyopathy) มี LVEF $\leqslant$ 45% (NYHA class II–IV) มีจังหวะการเต้นของหัวใจเป็นแบบ sinus rhythm และมีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักมากกว่าค่าปกติในแต่ละช่วงอายุ แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา ivabradine และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ติดตามการรักษาเป็นเวลา 12 เดือน โดยดูผลลัพธ์เป็น LVEF, NYHA, NT-proBNP และคุณภาพชีวิต พบว่ากลุ่มที่ได้รับยามีจำนวนผู้ป่วยที่มีการบีบตัวของหัวใจดีขึ้น อาการทางคลินิก (NYHA) ดีขึ้น และมีแนวโน้มคุณภาพชีวิตดีขึ้น ในขณะที่การลดลงของ NT-proBNP และอาการข้างเคียงจากยาไม่มีความแตกต่างกันเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยขนาดยาจะขึ้นอยู่กับช่วงอายุและน้ำหนักของเด็ก[41]

ข้อห้ามใช้ และข้อควรระวังในการใช้ยา[24, 26, 28, 39, 40]

1. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh C) เนื่องจากอาจเกิดการสะสมของยาและเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการข้างเคียง คือ ภาวะหัวใจเต้นช้ากว่าปกติ
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวแย่ลงเฉียบพลัน (acute decompensated HF), มีภาวะช็อกจากโรคหัวใจ (cardiogenic shock), กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute myocardial infarction), ภาวะความดันโลหิตต่ำ (ความดันน้อยกว่า 90/ 50 มิลลิเมตรปรอท), กลุ่มอาการ sick sinus, มีอาการเจ็บหน้าอกไม่คงที่ (unstable angina), ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดปิดกั้นอย่างสมบูรณ์ (third-degree AV block หรือ complete heart block) รวมถึงผู้ป่วยที่มี second-degree AV block ร่วมกับมีอัตราการเต้นของหัวใจน้อยกว่า 70 ครั้งต่อนาที, มีการปิดกั้นของ SA node หรือเป็นผู้ป่วยที่จำเป็นต้องอาศัยเครื่องกระตุ้นหัวใจ
3. หลีกเลี่ยงการใช้ในหญิงตั้งครรภ์ เนื่องจากมีข้อมูลในสัตว์ทดลอง พบว่ายา ivabradine อาจทำให้เกิดพิษต่อทารกในครรภ์ และหากมีการใช้ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ควรมีการแนะนำให้คุมกำเนิดร่วมด้วยในระหว่างใช้ยา หากมีความจำเป็นต้องใช้ยาควรมีการติดตามอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะการใช้ในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ และหลีกเลี่ยงในหญิงให้นมบุตรเนื่องจากไม่มีข้อมูล
4. หลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่มีการเต้นของหัวใจห้องบน หรือหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะ
5. ไม่แนะนำการใช้ร่วมกับยา diltiazem ยา verapamil และยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 อย่างแรง (potent CYP3A4 inhibitors) เช่น ยาฆ่าเชื้อรา ketoconazole ยาฆ่าเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม macrolide หรือ ยาต้านเชื้อไวรัสกลุ่ม protease inhibitors

อาการไม่พึงประสงค์และการจัดการ[22, 24, 26-29]

จากการศึกษา SHIFT และ BEAUTIFUL มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ภาวะหัวใจเต้นช้ากว่าปกติที่แสดงอาการ เช่น อาการเวียนศีรษะ อ่อนเพลีย เป็นต้น คิดเป็นร้อยละ 5-11 ในกลุ่มที่ได้รับยา ivabradine ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 1-1.2) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) เช่นเดียวกับการเกิดภาวะหัวใจเต้นช้ากว่าปกติที่ไม่แสดงอาการ พบประมาณร้อยละ 6-11 ในกลุ่มที่ได้รับยา ivabradine และร้อยละ 1-1.3 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ($p<0.0001$) หากพบอาการข้างเคียงดังกล่าวอาจพิจารณาลดขนาดยา หากยังคงมีอัตราการเต้นของหัวใจน้อยกว่า 50 ครั้งต่อนาที หรือเกิดภาวะหัวใจเต้นช้ากว่าปกติที่แสดงอาการแม้ลดยาแล้ว ควรพิจารณาหยุดยา

ภาวะหัวใจห้องบนเต้นสั่นพริ้ว พบร้อยละ 5.3-9 ในกลุ่มที่ได้รับยา ivabradine และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 3.8-8) มีการศึกษาวิเคราะห์อภิมานพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา ivabradine ทำให้เกิดภาวะหัวใจห้องบนเต้นสั่นพริ้วสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกคิดเป็นร้อยละ 15 (number needed to harm, NNH = 58)[42] สำหรับกลไกการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัด แต่สันนิษฐานว่าเกิดจากความแปรผันทางพันธุกรรมของ HCN4 ทำให้ยา ivabradine มีการออกฤทธิ์เพิ่มขึ้น ทำให้ยับยั้งทั้ง SA node และ AV node เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดกระแสไฟฟ้าไหลวนและเกิดภาวะหัวใจห้องบนเต้นสั่นพริ้วตามมา ดังนั้นหากมีการใช้ยา ibabradine ควรมีการตรวจติดตามจังหวะการเต้นของหัวใจ หากพบภาวะดังกล่าวควรหยุดยา

การเกิด phosphenes พบร้อยละ 3-5.4 ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 0.5-1) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) โดยกลไกผ่านการปิดกั้น HCN1 และยับยั้งการเกิด hyperpolarization current (I_h) ที่ตัวรับแสงในจอประสาทตา (retina) เป็นอาการข้างเคียงที่ไม่รุนแรงและเกิดขึ้นชั่วคราว ถูกกระตุ้นจากการเปลี่ยนแปลงความเข้มแสงอย่างรวดเร็ว มักพบในช่วง 2 เดือนแรกของการรับประทานยาสามารถหายได้เองระหว่างใช้ยา หรือต้องหยุดยาในผู้ป่วยบางราย

นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ ivabradine มีระยะ QT ยืดออก โดยอาจเกิดจากการลดอัตราการเต้นของหัวใจ อย่างไรก็ตามไม่พบว่าเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะ แต่อาจต้องระมัดระวังการใช้ร่วมกับยาที่เหนี่ยวนำให้เกิด QT prolongation ชนิดอื่น และมีรายงานการเกิดภาวะความดันโลหิตสูงร้อยละ 9 สำหรับอาการข้างเคียงอื่นที่มีการรายงานภายหลังการวางจำหน่ายยา พบว่ายาทำให้เกิดผื่น อาการคัน การมองเห็นภาพซ้อน (diplopia), การเกิด angioedema, การเกิดผื่นลมพิษ, การมองเห็นผิดปกติ, การเกิดผื่น erythema, อาการบ้านหมุน, ปวดศีรษะ และเกิด first- degree AV block

การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา[24, 29]

เนื่องจากยามีกระบวนการเปลี่ยนแปลงสภาพยาผ่านการทำงานของ CYP3A4 เป็นหลัก การให้ยา ivabradine ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำการทำงานของ CYP3A4 แรงมาก เช่น St. John's wort, ยา carbamazepine, phenytoin, rifampicin หรือยากลุ่ม barbiturates มีผลลด AUC และ Cmax มากกว่าร้อยละ 50 และการให้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 แรงมากเช่น ยาฆ่าเชื้อรากลุ่ม azole เช่น ketoconazole, itraconazole ยาฆ่าเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม macrolide เช่น clarithromycin หรือยาต้านเชื้อไวรัสกลุ่ม protease inhibitors มีผลเพิ่ม AUC และ Cmax มากกว่า 2 เท่า ส่วนการได้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 แรงปานกลาง เช่นยา diltiazem, verapamil และ grapefruit juice มีผลเพิ่มระดับ AUC และ Cmax ประมาณ 2 เท่า ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการให้ร่วมกับยากลุ่มดังกล่าว เนื่องจากอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจเต้นช้ากว่าปกติรุนแรง และเกิดการนำไฟฟ้าในหัวใจผิดปกติได้

ยา ivabradine ต้องระวังการเกิดอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์กับยาที่มีผลลดอัตราการเต้นของหัวใจ เช่นยา digoxin, amiodarone และยากลุ่ม beta blockers เนื่องจากอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจเต้นช้ากว่าปกติรุนแรงได้

บทสรุป

ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังมักมีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักสูงกว่าคนปกติ ปัจจุบันมีหลักฐานเชิงประจักษ์ยืนยันว่าอัตราการเต้นของหัวใจที่สูงขึ้น มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของการเสียชีวิตจากสาเหตุโรคหัวใจและหลอดเลือด และเพิ่มความเสี่ยงการนอนโรงพยาบาลจากสาเหตุภาวะหัวใจล้มเหลว

แนวทางการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังของ ACC/AHA/HFSA ปี 2022 และ ESC ปี 2021 มีคำแนะนำการให้ยาตามแนวทางการรักษา โดยหนึ่งในกลุ่มยาที่มีการแนะนำให้ใช้คือยากลุ่ม beta-blocker ซึ่งมีประโยชน์ในการลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด อย่างไรก็ตามพบว่าการสั่งจ่ายยามีแนวโน้มที่น้อย และผู้ป่วยจำนวนมากไม่สามารถเพิ่มขนาดยาจนถึงขนาดยาเป้าหมายได้ เนื่องจากมีข้อจำกัดในเรื่องผลข้างเคียง ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตต่ำ อาการเหนื่อย หายใจลำบาก ยา ivabradine มีกลไกการออกฤทธิ์ปิดกั้น funny channel ซึ่งมีบทบาทในการเกิด action potential ของ SA node ซึ่งเป็นเซลล์กำหนดอัตราการเต้นของหัวใจ ทำให้ลดอัตราการเต้นของหัวใจโดยไม่มีผลลดแรงบีบตัวของหัวใจ ไม่มีผลต่อการนำไฟฟ้าในหัวใจ ไม่มีผลต่อความดันโลหิต ซึ่งแตกต่างจากยากลุ่ม beta-blocker มีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าการให้ร่วมกับยาตามแนวทางการรักษา ได้แก่ ยากลุ่ม ACEI/(หรือ ARNI) ยากลุ่ม MRA รวมถึงยากลุ่ม beta blocker ในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ หรือผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ของยากลุ่ม beta blocker ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มี LVEF น้อยกว่าร้อยละ 35 (NYHA class II-III) ที่มีจังหวะการเต้นของหัวใจเป็น sinus rhythm และยังมีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักมากกว่าหรือเท่ากับ 70 ครั้งต่อนาที มีประสิทธิภาพลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือลดการนอนโรงพยาบาลจากสาเหตุภาวะหัวใจล้มเหลว โดยให้ยาในขนาดเริ่มต้น 5 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้งพร้อมอาหาร และปรับขนาดยา ทุก 2 สัปดาห์ โดยมีเป้าหมายอัตราการเต้นของหัวใจ 50-60 ครั้งต่อนาที ขนาดยาสูงสุดคือ 7.5 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง หากผู้ป่วยทนต่อยาได้ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่องในระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง อาการไม่พึงประสงค์ที่ต้องติดตาม ได้แก่ ภาวะหัวใจเต้นช้ากว่าปกติ ภาวะหัวใจห้องบนเต้นสั่นพริ้ว และการเกิดความผิดปกติในการมองเห็น (phosphenes) หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำหรือยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบผลการศึกษาที่แน่ชัดในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitor ร่วมด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. Circulation. 2024;149(8):e347-e913.
2. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Cardiovasc Res. 2023;118(17):3272-87.
3. Schwinger RH. Pathophysiology of heart failure. Cardiovascular diagnosis and therapy. 2021;11(1):263.
4. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145(18):e895-e1032.
5. Borovac JA, D'Amario D, Bozic J, Glavas D. Sympathetic nervous system activation and heart failure: Current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers. World J Cardiol. 2020;12(8):373-408.
6. Jackson G, Gibbs CR, Davies MK, Lip GYH. Pathophysiology. BMJ. 2000;320(7228):167-70.
7. Hori M, Okamoto H. Heart rate as a target of treatment of chronic heart failure. Journal of Cardiology. 2012;60(2):86-90.

8. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. J Vet Intern Med. 2019;33(2):363-82.
9. Kuwahara K. The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications. Pharmacol Ther. 2021;227:107863.
10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2021;42(36):3599-726.
11. Hery E, Jourdain P, Funck F, Bellorini M, Loiret J, Thebault B, et al. [Prediction of intolerance to beta blocker therapy in chronic heart failure patients using BNP]. Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2004;53(6):298-304.
12. Gheorghiade M, Colucci WS, Swedberg K. β-Blockers in Chronic Heart Failure. Circulation. 2003;107(12):1570-5.
13. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. Am J Hypertens. 2000;13(1 Pt 2):3s-10s.
14. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J. 2005;26(10):967-74.
15. Antoni ML, Boden H, Delgado V, Boersma E, Fox K, Schalij MJ, et al. Relationship between discharge heart rate and mortality in patients after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. European Heart Journal. 2011;33(1):96-102.
16. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. The Lancet. 2008;372(9641):817-21.
17. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. Ann Intern Med. 2009;150(11):784-94.
18. Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA, Gamble GD, López-Sendón J, Sharpe N. Effects of carvedilol on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the CAPRICORN Echo Substudy. Circulation. 2004;109(2):201-6.
19. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008;372(9641):807-16.
20. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010;376(9744):875-85.
21. Thackray SD, Ghosh JM, Wright GA, Witte KK, Nikitin NP, Kaye GC, et al. The effect of altering heart rate on ventricular function in patients with heart failure treated with beta-blockers. Am Heart J. 2006;152(4):713.e9-13.
22. Koruth JS, Lala A, Pinney S, Reddy VY, Dukkipati SR. The Clinical Use of Ivabradine. Journal of the American College of Cardiology. 2017;70(14):1777-84.
23. Yingchoncharoen T, Kanjanavanich R. Heart Failure Council of Thailand (HFCT) 2019 Heart Failure Guideline: Pharmacologic Treatment of Chronic Heart Failure - Part II. J Med Assoc Thai 2019;102:368-72.
24. Tse S, Mazzola N. Ivabradine (Corlanor) for Heart Failure: The First Selective and Specific I f Inhibitor. P t. 2015;40(12):810-4.

25. Thorup L, Simonsen U, Grimm D, Hedegaard ER. Ivabradine: Current and Future Treatment of Heart Failure. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2017;121(2):89-97.
26. Sathyamurthy I, Newale S. Ivabradine: Evidence and current role in cardiovascular diseases and other emerging indications. Indian Heart Journal. 2018;70:S435-S41.
27. Chaudhary R, Garg J, Krishnamoorthy P, Shah N, Lanier G, Martinez MW, et al. Ivabradine:Heart Failure and Beyond. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 2016;21(4):335-43.
28. Chen C, Kaur G, Mehta PK, Morrone D, Godoy LC, Bangalore S, et al. Ivabradine in cardiovascular disease management revisited: a review. Cardiovascular Drugs and Therapy. 2021:1-12.
29. Petite SE, Bishop BM, Mauro VF. Role of the Funny Current Inhibitor Ivabradine in Cardiac Pharmacotherapy: A Systematic Review. American Journal of Therapeutics. 2018;25(2):e247-e66.
30. Tsutsui H, Momomura S-i, Yamashina A, Shimokawa H, Kihara Y, Saito Y, et al. Efficacy and Safety of Ivabradine in Japanese Patients With Chronic Heart Failure ── J-SHIFT Study ──. Circulation Journal. 2019;83(10):2049-60.
31. Waranugraha Y, Rizal A, Tjahjono CT, Vilado IY, David NI, Abudan F, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials Assessing Clinical and Haemodynamic Outcomes of Ivabradine in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Patients. Heart, Lung and Circulation. 2024;33(7):962-74.
32. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, Metra M, Pieske B, Ponikowski P, et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. European Journal of Heart Failure. 2017;19(11):1495-503.
33. Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Lainscak M, et al. Efficacy and safety of ivabradine in chronic heart failure across the age spectrum: insights from the SHIFT study. European Journal of Heart Failure. 2013;15(11):1296-303.
34. Borer JS, Böhm M, Ford I, Robertson M, Komajda M, Tavazzi L, et al. Efficacy and Safety of Ivabradine in Patients With Severe Chronic Systolic Heart Failure (from the SHIFT Study). The American Journal of Cardiology. 2014;113(3):497-503.
35. Komajda M, Tavazzi L, Swedberg K, Böhm M, Borer JS, Moyne A, et al. Chronic exposure to ivabradine reduces readmissions in the vulnerable phase after hospitalization for worsening systolic heart failure: a post-hoc analysis of SHIFT. European Journal of Heart Failure. 2016;18(9):1182-9.
36. Abdin A, Komajda M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L, Batailler C, et al. Efficacy of ivabradine in heart failure patients with a high-risk profile (analysis from the SHIFT trial). ESC Heart Failure. 2023;10(5):2895-902.
37. Böhm M, Abdin A, Slawik J, Mahfoud F, Borer J, Ford I, et al. Time to benefit of heart rate reduction with ivabradine in patients with heart failure and reduced ejection fraction. European Journal of Heart Failure. 2023;25(8):1429-35.
38. Böhm M, Robertson M, Ford I, Borer JS, Komajda M, Kindermann I, et al. Influence of Cardiovascular and Noncardiovascular Co-morbidities on Outcomes and Treatment Effect of Heart Rate Reduction With Ivabradine in Stable Heart Failure (from the SHIFT Trial). Am J Cardiol. 2015;116(12):1890-7.
39. U.S. Food and Drug Administration. Corlanor (ivabradine) [prescribing information]. Silver Spring (MD): FDA; 2021 [cited 2025 Jul 16]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/206143s008,209964s002lblrpl.pdf

40. European Medicines Agency. Procoralan (ivabradine): EU summary of product characteristics [Internet]. Amsterdam: EMA; [cited 2025 Jul 16]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/procoralan-epar-product-information_en.pdf

41. Bonnet D, Berger F, Jokinen E, Kantor PF, Daubeney PEF. Ivabradine in Children With Dilated Cardiomyopathy and Symptomatic Chronic Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2017;70(10):1262-72.

42. Fox K, Komajda M, Ford I, Robertson M, Böhm M, Borer JS, et al. Effect of ivabradine in patients with left-ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of individual patient data from the BEAUTIFUL and SHIFT trials. Eur Heart J. 2013;34(29):2263-70.