



ประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยากลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor
ร่วมกับยาตามการรักษามาตรฐานเปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว



โดย
นางสาวภมรวิดี ศรีประทุม

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก แผนก ก แบบ ก 1 ระดับปริญญาโทมหาบัณฑิต

มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2565

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศิลปากร

ประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยากุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor ร่วมกับยาตามการรักษามาตรฐานเปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก แผนก ก แบบ ก 1 ระดับปริญญาโทมหาบัณฑิต
มหาวิทยาลัยศิลปากร
ปีการศึกษา 2565
ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศิลปากร

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ANGIOTENSIN RECEPTOR-NEPRILYSIN
INHIBITOR PLUS STANDARD TREATMENT VERSUS STANDARD TREATMENT IN
HEART FAILURE



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for Master of Pharmacy CLINICAL PHARMACY
Silpakorn University
Academic Year 2022
Copyright of Silpakorn University

หัวข้อ	ประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาในกลุ่ม angiotensin receptor-nepriylisin inhibitor ร่วมกับยาตามการรักษา มาตรฐานเปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยภาวะหัวใจ ล้มเหลว
โดย	นางสาวภมรวิดี ศรีประทุม
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก แผนก ก แบบ ก 1 ระดับปริญญาโทมหาบัณฑิต
อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ปิยรัตน์ พิมพ์สี
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นัทที พรประภา

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับพิจารณาอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา ตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

.....คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(ศาสตราจารย์ ดร. พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์)

พิจารณาเห็นชอบโดย

.....ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร. อรัณย์ เจริญญาณเมธา)
.....อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ปิยรัตน์ พิมพ์สี)
.....อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นัทที พรประภา)

.....ผู้ทรงคุณวุฒิภายใน
(รองศาสตราจารย์ ดร. พรวัลย์ บุญเมือง)

640820004 : เกสซ์กรรมคลินิก แผน ก แบบ ก 1 ระดับปริญญามหาบัณฑิต

คำสำคัญ : ภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง, Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ยาทามการรักษามาตรฐาน, การเสียชีวิตทุกสาเหตุ, การนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว

นางสาว ภมรวดี ศรีประทุม: ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยากลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor ร่วมกับยาทามการรักษามาตรฐานเปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ปิยรัตน์ พิมพัสี

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างยากลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) เมื่อให้ร่วมกับยาทามการรักษามาตรฐาน และการรักษามาตรฐาน ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) ในด้านการเสียชีวิตทุกสาเหตุ การนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว รวมถึงระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว วัตถุประสงค์รอง คือ 1) เพื่อศึกษาประสิทธิผลการลดการเสียชีวิตทุกสาเหตุ หรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว หรือระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF ที่ได้รับยากลุ่ม ARNI ในขนาดยาที่แตกต่างกัน 2) เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของค่า left ventricular ejection fraction (LVEF) และ New York Heart Association class (NYHA class) ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF หลังได้รับยา ARNI ร่วมกับยาทามการรักษามาตรฐาน เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว ในระยะเวลา 12 เดือน และ 3) เพื่อศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF ที่ได้รับยากลุ่ม ARNI ร่วมกับยาทามการรักษามาตรฐาน เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective cohort study) ณ สถาบันโรคทรวงอก เก็บข้อมูลระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2564 ติดตามต่อเนื่องนาน 12 เดือน ในผู้ป่วยจำนวน 240 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา ARNI ร่วมกับยาทามการรักษามาตรฐาน 111 ราย และกลุ่มที่ได้รับยารักษามาตรฐานแต่ไม่ได้รับยา ARNI 129 ราย ผลลัพธ์หลัก ไม่พบผู้ป่วยเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม ARNI ร่วมกับยาทามการรักษามาตรฐาน พบจำนวนผู้เสียชีวิตทุกสาเหตุทั้งหมด 8 ราย ในกลุ่มที่ได้รับยารักษามาตรฐาน (ร้อยละ 6.2) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $P = 0.008$ พบจำนวนผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวทั้งหมด 54

ราย อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม ARNI ร่วมกับยาตามการรักษามาตรฐานจำนวน 10 ราย (ร้อยละ 9) และกลุ่มที่ได้รับยาการรักษาตามมาตรฐาน 44 ราย (ร้อยละ 34.1) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Hazard ratio; HR 0.20; 95% CI 0.10– 0.40; $P < 0.001$) ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวไม่แตกต่างกัน ($P = 0.163$) ผลลัพธ์รอง เมื่อวิเคราะห์ผลลัพธ์การเสียชีวิตทุกสาเหตุ การนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว และระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวตามขนาดยากลุ่ม ARNI พบว่าไม่แตกต่างกัน ผลการเปลี่ยนแปลงค่า LVEF เริ่มต้นกับเมื่อรักษาไปนาน 12 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม ARNI ร่วมกับยาตามการรักษา มาตรฐานมีร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่า LVEF เพิ่มขึ้นด้วยค่ามัธยฐาน (median) 11 และค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์ (Interquartile Range: IQR) 18.0 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาการรักษาตามมาตรฐาน มีร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่า LVEF เพิ่มขึ้นด้วย median (IQR) เท่ากับ 4 (13.6) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) การเปรียบเทียบร้อยละของผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลง NYHA class ในเดือนที่ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐาน กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐานเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน โดยพบว่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเรื่องภาวะความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนท่า ($P < 0.001$), อาการเวียนศีรษะ ($P = 0.037$) และ ไอแห้ง ($P = 0.009$)



640820004 : Major CLINICAL PHARMACY

Keyword : Heart failure with reduced ejection fraction, Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, Standard treatment, All-cause mortality, Hospitalization for heart failure

MISS Pamonwadee SRIPRATUM : Effectiveness and safety of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor plus standard treatment versus standard treatment in heart failure Thesis advisor : Piyarat Pimsi

The main objective of this study was to compare the effectiveness between angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) plus standard treatment and standard treatment in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) in term of all-cause mortality, heart failure hospitalization, and length of stay for heart failure admission. Secondary objectives were to; 1) Study the effectiveness of all-cause mortality or heart failure hospitalization or length of stay for heart failure admission in different dose of ARNI, 2) Study the changes of Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) and New York Heart Association Class (NYHA class) at baseline and 12-month following the treatment of ARNI plus standard treatment compared to standard treatment, and 3) Study the incidence of adverse drug reactions in patients receiving ARNI plus standard treatment compared to those who received standard treatment. This retrospective cohort study collected data from January 1st 2016 to June 30th 2021 with 12-month following at Central Chest Institute of Thailand. A total of 240 patients were included, 111 patients were in ARNI plus standard treatment group and 129 patients were in standard treatment group. There was statistical different in all-cause mortality ($P = 0.008$) between two groups. As no death was found in ARNI plus standard treatment group, but, 8 patients (6.2%) in standard treatment group died. 54 patients admitted due to heart failure with 10 patients (9%) in ARNI plus standard treatment group and 44 patients (34.1%) in standard treatment group. This difference showed statistically significant (Hazard ratio; HR 0.20; 95%CI 0.10-0.40; $P < 0.001$). However, there was no statistical difference in length of stay for heart failure admission. Secondary outcomes revealed no significant difference in all-cause mortality, heart failure hospitalization, and length of stay for heart failure admission

among different doses. LVEF improvement showed significantly difference median (IQR) = 11% (18.0%) in ARNI plus standard treatment group and median (IQR) = 4% (13.6%) in standard treatment group ($P < 0.001$). Comparison of NYHA class improvement at 12 months follow-up indicated by percentage of patients showed a significant difference between two groups ($P < 0.001$). Incidence of adverse drug reactions in patients receiving ARNI plus standard treatment was lower than that was found in the standard treatment group, including symptomatic hypotension ($P < 0.001$), dizziness ($P = 0.037$), and dry cough ($P = 0.009$).



กิตติกรรมประกาศ

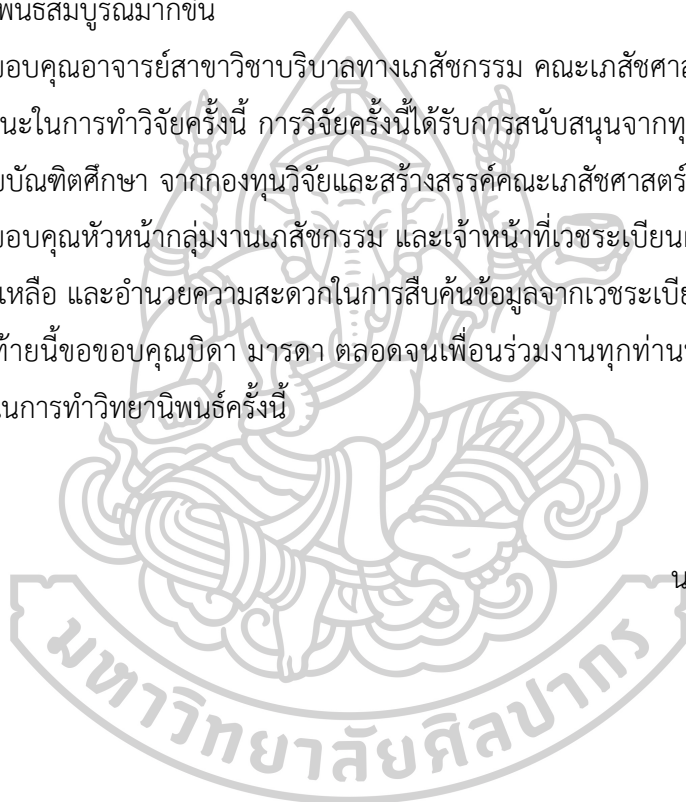
วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จสมบูรณ์ได้ด้วยความกรุณาจาก ภก.ผศ.ดร.ปิยรัตน์ พิมพ์สี อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก และ ภญ.ผศ.ดร.นันทิ พรประภา อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ให้คำแนะนำ ให้ความรู้ ช่วยเหลือ และผลักดันให้การทำวิทยานิพนธ์เล่มนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี ขอขอบคุณ ภก.รศ.ดร.อรัญญ์ เจษฎาญาณเมธา ประธานกรรมการและผู้ทรงคุณวุฒิภายนอกในการสอบป้องกันวิทยานิพนธ์ และภญ.รศ.ดร.พรพลัย บุญเมือง กรรมการผู้ทรงคุณวุฒิภายใน ที่ช่วยให้คำแนะนำ เพื่อให้วิทยานิพนธ์สมบูรณ์มากขึ้น

ขอขอบคุณอาจารย์สาขาวิชาบริหารทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ที่ให้ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยครั้งนี้ การวิจัยครั้งนี้ได้รับการสนับสนุนจากทุนอุดหนุนการวิจัยประเภทนักศึกษาระดับบัณฑิตศึกษา จากกองทุนวิจัยและสร้างสรรค์คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

ขอขอบคุณหัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม และเจ้าหน้าที่เวชระเบียนผู้ป่วย สถาบันโรคทรวงอก ที่ให้ความช่วยเหลือ และอำนวยความสะดวกในการสืบค้นข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย

สุดท้ายนี้ขอขอบคุณบิดา มารดา ตลอดจนเพื่อนร่วมงานทุกท่านที่คอยเป็นกำลังใจ และให้การสนับสนุนในการทำวิทยานิพนธ์ครั้งนี้

นางสาว ภมรวดี ศรีประทุม



สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ฉ
กิตติกรรมประกาศ.....	ช
สารบัญ.....	ฅ
สารบัญตาราง.....	ฉ
สารบัญภาพ.....	ฐ
บทที่ 1.....	1
บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
1.3 สมมติฐานงานวิจัย.....	4
1.4 ขอบเขตของการวิจัย.....	4
1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ.....	5
1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	6
บทที่ 2.....	7
2.1 ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับภาวะหัวใจล้มเหลว.....	7
2.2 แนวทางในการใช้ยารักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF.....	13
2.3 ข้อมูลยาในกลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor.....	14
2.4 การศึกษาของยา angiotensin receptor-neprilysin inhibitor ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF.....	19
บทที่ 3.....	28

3.1 รูปแบบการวิจัย	28
3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง	28
3.3 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา (Inclusion criteria).....	28
3.4 เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria).....	28
3.6 ขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา.....	29
3.7 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล	30
3.8 กรอบแนวคิดการวิจัย.....	32
3.9 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย.....	32
บทที่ 4	35
4.1 ขั้นตอนคัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัย.....	35
35	
4.2 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	36
4.3 ผลลัพธ์หลักด้านประสิทธิผลจากการรักษา.....	38
4.4 ผลลัพธ์ตามขนาดยาในกลุ่ม ARNI.....	40
4.5 ผลลัพธ์การเปลี่ยนแปลงของค่า left ventricular ejection fraction (LVEF)	41
4.6 ผลลัพธ์การเปลี่ยนแปลงของ The New York Heart Association (NYHA class).....	42
4.7 การศึกษาด้านอาการไม่พึงประสงค์จากยา.....	44
บทที่ 5	46
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	46
5.2 อภิปรายผล	46
5.3 ข้อจำกัดของงานวิจัย.....	52
5.4 ข้อเสนอแนะ	52
รายการอ้างอิง	53
ภาคผนวก.....	58

ภาคผนวก ก..... 59

ภาคผนวก ข..... 61

ประวัติผู้เขียน..... 65



สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 อาการและอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว.....	11
ตารางที่ 2 ขนาดยา sacubitril/valsartan เริ่มต้นในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวแต่ละราย	18
ตารางที่ 3 แสดงประสิทธิภาพของยาจากการศึกษาของ PARADIGM-HF ⁽⁸⁾	21
ตารางที่ 4 แสดงอาการไม่พึงประสงค์จากยาจากการศึกษาของ PARADIGM-HF ⁽⁸⁾	22
ตารางที่ 5 การศึกษาประสิทธิภาพผลของยากลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor ใน real-world study รูปแบบ retrospective cohort study.....	25
ตารางที่ 6 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	36
ตารางที่ 7 ผลลัพธ์หลักที่ระยะเวลา 12 เดือน ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF.....	38
ตารางที่ 8 ปัจจัยที่มีผลต่อการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวหรือเสียชีวิตทุกสาเหตุ	39
ตารางที่ 9 ผลลัพธ์ที่วิเคราะห์ตามขนาดยากลุ่ม ARNI	41
ตารางที่ 10 ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของค่า LVEF เปรียบเทียบก่อนและหลังจากได้รับยาเป็นเวลา 12 เดือน.....	41
ตารางที่ 11 จำนวน (ร้อยละ) ของผู้ป่วยที่แสดงอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา.....	45

สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยา sacubitril/valsartan ⁽³⁴⁾	15
ภาพที่ 2 กรอบแนวคิดการวิจัย	32
ภาพที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย	34
ภาพที่ 4 ขั้นตอนคัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัย	35
ภาพที่ 5 กราฟ Kaplan-Meier แสดงเกิดผลลัพธ์ของการเสียชีวิตทุกสาเหตุ หรือการนอน โรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในระยะเวลา 12 เดือนเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มได้รับยากลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน และกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานโดยใส่ปัจจัย NYHA class II และ III, โรคไตเรื้อรัง และโรคประจำตัวมากกว่าหรือเท่ากับ 3 โรคร่วมด้วย	40
ภาพที่ 6 กราฟแสดงร้อยละของผู้ป่วยที่เปลี่ยนเป็น NYHA class I เมื่อติดตามการให้ยาในระยะเวลา 3, 6 และ 12 เดือน กลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐานเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ การรักษามาตรฐาน	43
ภาพที่ 7 กราฟแสดงร้อยละของผู้ป่วยที่อยู่ใน NYHA class II และ NYHA class III เมื่อติดตามการให้ ยาในระยะเวลา 3, 6 และ 12 เดือน กลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐาน	43

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ภาวะหัวใจล้มเหลวเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ พบว่าทั่วโลกมีผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวสูงถึง 64.3 ล้านคน⁽¹⁾ และร้อยละ 50 เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF)⁽²⁾ ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว มีรายงานการเสียชีวิตระหว่างการรักษาในโรงพยาบาล โดยในประชากรฝั่งตะวันตกมีรายงานการเสียชีวิตร้อยละ 3.8 ถึงร้อยละ 9 และในประชากรเอเชียพบร้อยละ 2 ถึงร้อยละ 6 ในประเทศไทยพบว่ามีผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวร้อยละ 6 เสียชีวิตขณะที่นอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว โดยประมาณร้อยละ 17 ถึงร้อยละ 45 ของผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวเสียชีวิตภายใน 1 ปี และมากกว่าร้อยละ 50 เสียชีวิตภายใน 5 ปี⁽³⁾

การรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวตามแนวทางการรักษาอย่างเหมาะสมด้วยยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) หรือ angiotensin receptor blockers (ARB) หรือ angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) ร่วมกับ beta-adrenergic receptor antagonists (beta-blocker), mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) และ sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor (SGLT2i) ยาเหล่านี้มีเป้าหมายเพื่อยับยั้งกระบวนการ neurohormonal activation ช่วยชะลอการดำเนินโรค ช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และมีข้อมูลประสิทธิภาพทางคลินิกที่ชัดเจนในการลดความเสี่ยงเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว และลดการเสียชีวิตของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF ได้^(4, 5)

ยา sacubitril/valsartan เป็นยาชนิดแรกในกลุ่ม ARNI ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US FDA) สำหรับใช้ในการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF ^(6, 7) เมื่อปี พ.ศ.2558 จากการศึกษา PARADIGM-HF⁽⁸⁾ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว โดยศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง sacubitril/valsartan (LCZ696) เป็นยาสูตรผสม กับยา enalapril โดยศึกษาแบบ double-blind, randomized controlled trial ในผู้ป่วย

หัวใจล้มเหลวเรื้อรัง left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 40\%$, NYHA class II-IV จำนวน 8,339 คน ระยะเวลาเฉลี่ย 27 เดือน โดยเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ LCZ696 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง กับ enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับการสุ่ม ผู้ป่วยจะต้องผ่านช่วง screening period และ run-in period ก่อน ซึ่งผู้ป่วยจะได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์ จากนั้นจะได้รับ LCZ696 เริ่มต้นขนาด 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ปรับขนาดเพิ่มขึ้นเป็น 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 4-6 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงข้างยาได้จะถูกสุ่มในอัตราส่วน 1:1 เพื่อทำการรักษาต่อไป ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา LCZ696 สามารถลด primary composite outcome ได้แก่ การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวลดลงร้อยละ 20⁽⁸⁾ และมีการศึกษาสนับสนุนข้อมูลทางด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยากลุ่ม ARNI⁽⁹⁻¹²⁾ ในปี พ.ศ. 2564 Tsutsui H และคณะ⁽¹³⁾ ในลักษณะเดียวกันกับการศึกษา PARADIGM-HF ในจำนวนผู้ป่วย 223 คน แต่พบว่าการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวไม่แตกต่างกัน สำหรับการศึกษานี้ในประเทศไทยพบเพียงแค่หนึ่งการศึกษาในปี พ.ศ. 2564 Rattanavipanon W และคณะ⁽¹⁴⁾ ศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยากลุ่ม ARNI เทียบกับการรักษาตามมาตรฐาน ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว HFrEF จำนวน 187 คน ระยะเวลาทำการรักษา 12 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ARNI สามารถลด primary composite outcome ของการเสียชีวิตหรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาตามการรักษาตามมาตรฐาน จากการศึกษาพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับกลุ่ม ARNI ในขนาดยาตามเป้าหมายการรักษาเพียงร้อยละ 55.2 ในปี พ.ศ. 2563 Kido K และคณะ⁽¹⁵⁾ ได้ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยากลุ่ม ARNI ในขนาดยาที่แตกต่างกัน 3 ขนาดคือ ขนาด 24/26 มิลลิกรัม, ขนาด 47/52 มิลลิกรัม และขนาด 97/103 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว HFrEF จำนวนผู้ป่วย 721 คน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาด 97/103 มิลลิกรัม หรือขนาด 47/52 มิลลิกรัม มีผลลดการเสียชีวิตหรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาด 24/26 มิลลิกรัม อย่างไรก็ตาม ยังไม่พบการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา ARNI ในขนาดยาที่แตกต่างกัน ต่อการลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตทั้งหมด หรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว และเปรียบเทียบกับยาตามรักษามาตรฐานในประเทศไทย

สถาบันโรคทรวงอกเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิเฉพาะทางด้านโรคหัวใจ ที่มีผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเข้ารับการรักษาเป็นจำนวนมาก เริ่มมีการใช้ยากลุ่ม ARNI ตั้งแต่ปี พ.ศ.2559

โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยาตามการรักษามาตรฐานแล้วแต่ยังคงแสดงอาการของภาวะหัวใจล้มเหลว อยู่ และพบว่ามีผู้ป่วยจำนวนมากที่ได้รับยากลุ่ม ARNI ในขนาดยาที่ไม่ถึงขนาดตามเป้าหมายการรักษา และผู้ป่วยแต่ละรายสามารถทนต่อขนาดยาที่ใช้ในการรักษาได้แตกต่างกัน

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยากลุ่ม ARNI ของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HF_rEF ต่อการลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตทุกสาเหตุ หรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว และเปรียบเทียบกับยาตามการรักษามาตรฐาน ณ สถาบันโรคทรวงอก ดังนั้นการศึกษานี้จะทำให้ทราบผลลัพธ์ของการรักษาด้วยยากลุ่ม ARNI ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ทั้งในด้านประสิทธิผล ความปลอดภัย และอาการไม่พึงประสงค์ เพื่อนำไปใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นสำหรับสนับสนุนแนวทางการให้บริบาลทางเภสัชกรรมแก่แพทย์ในการพิจารณาใช้ยากลุ่ม ARNI และเฝ้าระวังติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวต่อไป

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.2.1 วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยากลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor เมื่อให้ร่วมกับยาตามการรักษามาตรฐาน กับการรักษามาตรฐาน ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HF_rEF

ในด้าน

- การเสียชีวิตทุกสาเหตุ
- การนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว
- ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว

1.2.2 วัตถุประสงค์รอง

1.2.2.1 เพื่อศึกษาประสิทธิผลการลดการเสียชีวิตทุกสาเหตุ หรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว หรือระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HF_rEF ที่ได้รับยากลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor ในขนาดยาที่แตกต่างกัน

1.2.2.2. เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของค่า left ventricular ejection fraction (LVEF) และ New York Heart Association class (NYHA class) ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว

เรื้อรังชนิด HFrEF ก่อนและหลังได้รับยา angiotensin receptor-neprilysin inhibitor ร่วมกับยาตามการรักษามาตรฐาน เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว ในระยะเวลา 12 เดือน

1.2.2.3. เพื่อศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF ที่ได้รับยากลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor ร่วมกับยาตามการรักษามาตรฐาน เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว

1.3 สมมติฐานงานวิจัย

1.3.1 การเสียชีวิตทุกสาเหตุ หรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว หรือระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF ที่ได้รับยากลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor ร่วมกับยาตามการรักษามาตรฐาน มีความแตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาตามการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว

1.3.2. ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF ที่ได้รับยา angiotensin receptor-neprilysin inhibitor ในขนาดยาที่แตกต่างกันมีประสิทธิผลในการรักษาที่แตกต่างกัน

1.3.3. ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF ที่ได้รับยากลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor ร่วมกับการรักษามาตรฐาน มีค่า left ventricular ejection fraction (LVEF) และ The New York Heart Association (NYHA class) ก่อนและหลังได้รับยา angiotensin receptor-neprilysin inhibitor ร่วมกับการรักษามาตรฐาน ในระยะเวลา 12 เดือน แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว

1.3.4. ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF ที่ได้รับยากลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor ร่วมกับการรักษามาตรฐาน เกิดอาการไม่พึงประสงค์แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว

1.4 ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective cohort study) โดยสืบค้นข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวจากรหัส ICD-10 (I50.0) และเข้ารับการรักษาที่สถาบันโรคทรวงอก ตั้งแต่เดือน มกราคม พ.ศ. 2559 ถึงเดือน มิถุนายน พ.ศ. 2564 เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล เพื่อศึกษาผลลัพธ์ของ

การใช้ยาในกลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF ทั้งในแง่ประสิทธิผล และความปลอดภัยเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาตรฐาน โดยติดตามผู้ป่วยแต่ละรายเป็นระยะเวลาต่อเนื่อง 12 เดือน

1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ

1.5.1 ภาวะหัวใจล้มเหลวชนิด heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) หมายถึง ภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง กล้ามเนื้อหัวใจมีลักษณะบาง และบีบตัวได้ไม่ดี มีค่า LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40^(2, 5)

1.5.2 Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) หมายถึง กลุ่มยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวชนิด HFrEF เพื่อลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจล้มเหลว และการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว ในปัจจุบันมียาเพียงชนิดเดียวคือ sacubitril/valsartan มี 3 ความแรง คือ 50 มิลลิกรัม 100 มิลลิกรัม และ 200 มิลลิกรัม⁽¹⁶⁾

- Sacubitril/valsartan 50 มก. ประกอบด้วย sacubitril 24 มก. และ valsartan 26 มก.
- Sacubitril/valsartan 100 มก. ประกอบด้วย sacubitril 47 มก. และ valsartan 52 มก.
- Sacubitril/valsartan 200 มก. ประกอบด้วย sacubitril 97 มก. และ valsartan 103 มก.

1.5.3 Maximum tolerated dose หมายถึง ขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนได้ โดยไม่มีผลข้างเคียงจากยาหรือต้องปรับขนาดยาลดลง⁽¹⁷⁾

1.5.4 ยาดตามการรักษามาตรฐาน (standard treatment) หมายถึง การรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวด้วยยาในกลุ่ม beta-blocker และยาในกลุ่ม MRA ร่วมกับยาในกลุ่มอื่นๆ ได้แก่ ACEI/ARB, SGLT2i, diuretic, isosorbide dinitrate, hydralazine, ivabradine และ digoxin เป็นต้น

1.5.5 การนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว (hospitalization for heart failure) หมายถึง การพักรักษาตัวข้ามคืน หรือมากกว่านั้นในโรงพยาบาล รวมถึงห้องฉุกเฉิน บริเวณที่ใช้สังเกตอาการ หรือหอผู้ป่วยใน จากอาการของภาวะหัวใจล้มเหลว⁽¹⁸⁾

1.5.6 การเสียชีวิตทุกสาเหตุ (all-cause mortality) หมายถึง การเสียชีวิตทั้งหมดที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโดยไม่ได้คำนึงถึงสาเหตุของการเสียชีวิต⁽¹⁹⁾

1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1.6.1 ทราบผลลัพธ์ของการรักษาด้วยยากลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF ทั้งในด้านประสิทธิผล ความปลอดภัย และอาการไม่พึงประสงค์

1.6.2 ทราบความแตกต่างของขนาดยากลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor ทั้งในด้านประสิทธิผลในการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF

1.6.3 เพื่อนำไปใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นสำหรับการสนับสนุนแนวทางในการให้บริบาลทางเภสัชกรรม และการเฝ้าระวังติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยากลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว



บทที่ 2

วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยได้ศึกษาแนวคิด และทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง ประกอบด้วยเนื้อหา ดังนี้

2.1 ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับภาวะหัวใจล้มเหลว

2.2 แนวทางในการใช้ยารักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HF rEF

2.3 ข้อมูลยาในกลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor

2.4 การศึกษาของยา angiotensin receptor-neprilysin inhibitor ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HF rEF

2.1 ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับภาวะหัวใจล้มเหลว

2.2.1 คำนิยามของภาวะหัวใจล้มเหลว⁽²⁰⁾

ภาวะหัวใจล้มเหลว คือ กลุ่มอาการทางคลินิกที่พบได้ เช่น หายใจลำบาก, บวมตามส่วนปลาย และอ่อนเพลีย อาจพบร่วมกับอาการแสดงของหลอดเลือดดำที่คอโป่ง, มีเสียงที่ปอด โดยมีสาเหตุมาจากโครงสร้าง และ/หรือ การทำงานของหัวใจที่ผิดปกติ ทำให้ความดันบริเวณ intracardiac สูงขึ้น และ/หรือ ส่งผลให้ cardiac output ไม่เพียงพอในขณะพัก และ/หรือในระหว่างการออกกำลังกาย⁽⁵⁾

2.2.2 พยาธิสรีรวิทยา (pathophysiology)

ภาวะหัวใจล้มเหลวเกิดจากความเสียหายของกล้ามเนื้อหัวใจ นำไปสู่ความผิดปกติในการบีบตัวและคลายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้ cardiac output ต่ำ ส่งผลกระตุ้นการหลั่ง neurohormone ซึ่งเป็นกระบวนการชดเชยเพื่อให้อวัยวะต่างๆ ในร่างกายสามารถทำงานได้ปกติ แต่การกระตุ้นการทำงานของ neurohormone ในระยะยาวจะทำให้เกิดความเสียหายของกล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้เกิดภาวะหัวใจโต หรือ fibrosis และนำไปสู่ภาวะหัวใจล้มเหลวในที่สุด neurohormone ที่มีบทบาทสำคัญและมีผลต่อกล้ามเนื้อหัวใจโดยตรงคือ norepinephrine และ angiotensin II ซึ่งเกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบ sympathetic และระบบ renin angiotensin aldosterone system (RAAS) ตามลำดับ เมื่อ cardiac output ต่ำ การยืดขยายหลอดเลือดน้อย เกิดการกระตุ้นการทำงานของ baroreceptor reflex ในระบบประสาทอัตโนมัติ ส่งผลกระตุ้นการทำงานของ

ระบบประสาท sympathetic ให้หลังสารสื่อประสาท norepinephrine กระตุ้นการทำงานของหัวใจผ่าน beta-1 receptor ในระยะสั้นมีผลเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ (positive chronotropic) เพิ่มแรงในการบีบตัวของหัวใจ (positive inotropic) เพิ่มอัตราการคลายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ ลดระยะเวลาการเติมเลือดจากหัวใจห้องบนสู่ห้องล่าง (diastolic ventricular filling time) เพิ่มการนำไฟฟ้าจากหัวใจห้องบนสู่หัวใจห้องล่าง (positive dromotropic) ทำให้ heart cycle สั้นลงและหัวใจเต้นเร็วขึ้น เป็นกระบวนการเพื่อคงระดับ cardiac output และความดันโลหิตในร่างกาย⁽²¹⁾

นอกจากผลที่หัวใจแล้ว norepinephrine ยังจับกับ beta-1 receptor ที่เซลล์ juxtaglomerular apparatus กระตุ้นการหลั่ง renin ได้โดยตรง ประกอบกับระบบไหลเวียนที่ไตลดลง ความตึงของผนังหลอดเลือดขาเข้า (afferent arteriole) ลดลง ก็สามารถกระตุ้นการหลั่ง renin ได้เช่นกัน ส่งผลให้กระตุ้นกระบวนการ RAAS โดย renin เปลี่ยน angiotensinogen เป็น angiotensin I และถูกเอนไซม์ angiotensin converting enzyme (ACE) เปลี่ยนเป็น angiotensin II จากนั้น angiotensin II จับกับ angiotensin I receptor และ angiotensin II receptor มีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดผ่าน angiotensin I receptor เป็นหลัก โดยทำให้

1. หลอดเลือดหดตัวเพื่อเพิ่มความดันโลหิต หดหลอดเลือดขาออกที่ไต (efferent arteriole) เพื่อคงการไหลเวียนของเลือดที่ไตและอัตราการกรองของไต
2. กระตุ้นการหลั่ง norepinephrine จากปลายประสาท sympathetic มีผลเพิ่มการบีบตัวของหัวใจ เพิ่มความดันโลหิต
3. กระตุ้นการหลั่ง aldosterone จากต่อมหมวกไต และ antidiuretic hormone (ADH) ที่ระบบประสาทส่วนกลาง มีผลเพิ่มการดูดกลับของน้ำและเกลือ⁽²²⁾

กระบวนการเหล่านี้เกิดขึ้นเพื่อเพิ่ม cardiac output และคงระดับความดันโลหิตของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามในระยะยาวการกระตุ้น beta-1 receptor เป็นเวลานานทำให้เกิดการ down regulation และการทำงานของ beta-1 receptor นำไปสู่เกิดการหนาตัวของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มการใช้พลังงานของกล้ามเนื้อหัวใจ เพิ่มความเสี่ยงต่อกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดจากการเพิ่มความตึงของกล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้เซลล์เกิด apoptosis และ necrosis นอกจากนี้ยังเพิ่มโอกาสของการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะจากการเพิ่ม cardiac myocyte automaticity และลด threshold ของการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (positive bathmotropic effect) อีกทั้งการกระตุ้นทำงานของ RAAS เป็นเวลานานมีผลทำให้ angiotensin II และ

aldosterone ผลิตออกมามากขึ้นในร่างกาย โดย angiotensin II จะไปจับกับ angiotensin I receptor ส่งผลให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด เกิดการคั่งของน้ำและเกลือ นอกจากนี้จะทำให้เกิดการคั่งของน้ำและเกลือแล้ว ระดับฮอร์โมน aldosterone ที่สูงเป็นระยะเวลานาน ยังมีผลเหนี่ยวนำให้เกิด endothelial dysfunction และ vascular hypertrophy ของหลอดเลือด เหนี่ยวนำให้เกิดการหนาตัวกล้ามเนื้อหัวใจและกระตุ้นกระบวนการ proliferative ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ นำไปสู่ cardiac remodeling และ fibrosis ในที่สุด^(23, 24)

ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างที่ขยายมากกว่าปกติ หรือเป็นระยะเวลานาน เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างจะมีการหลั่งฮอร์โมน pro-BNP เข้าสู่กระแสเลือดซึ่งยังไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ จะออกฤทธิ์ได้เมื่อตัดส่วนปลายด้านกลุ่ม amino ออก กลายเป็น B-type natriuretic peptide (BNP) ส่วนที่ออกฤทธิ์ และ N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) ไม่มีฤทธิ์ เมื่อเลือดคั่งอยู่ในห้องหัวใจและไม่สามารถถูกสูบฉีดออกไปได้ กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างจะหลั่ง BNP เข้าสู่กระแสเลือดเพื่อไปออกฤทธิ์ที่ไต ทำให้ไตเร่งการขับน้ำและเกลือออกไปกับปัสสาวะ ส่งผลให้ช่วยลดความดันเลือดและปริมาณน้ำเลือดในร่างกาย ลดปริมาณเลือดที่เข้าสู่ห้องหัวใจ⁽²⁵⁾ แต่ BNP จะถูกขจัดออกจากกระแสเลือดอย่างรวดเร็วเนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตที่สั้น พบว่าค่า BNP มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 20 นาที สั้นกว่า NT-proBNP ที่มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 120 นาที จะตรวจพบ NT-proBNP ในกระแสเลือดหลังเกิดอาการจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้ยาวนานกว่า BNP และมีปริมาณในกระแสเลือดสูงกว่า BNP ถึง 6 เท่า^(26, 27)

2.2.3 การวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง⁽⁵⁾

การวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังประกอบด้วยอาการหรืออาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว ร่วมกับหลักฐานทางห้องปฏิบัติการที่บ่งบอกถึงภาวะการทำงานของหัวใจที่ผิดปกติ การวินิจฉัยอาจต้องพิจารณาประวัติความเจ็บป่วยประกอบด้วย ในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคเบาหวาน มีประวัติดื่มแอลกอฮอล์ โรคไตเรื้อรัง ได้รับยารักษาเมรังค์โดยตัวยาที่มีผลต่อหัวใจ และมีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจโต หรือเสียชีวิตเฉียบพลัน

นอกจากนี้ยังแนะนำให้ทดสอบผลทางห้องปฏิบัติการเพื่อช่วยยืนยันผลในการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ดังนี้

1. การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram: ECG) ผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ผิดปกติ แสดงให้เห็นถึงความผิดปกติบางอย่างเช่น ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ คลื่นไฟฟ้าลักษณะ Q wave กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายโต และ QRS complex กว้าง สิ่งเหล่านี้เพิ่มความน่าเชื่อถือในการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลว และเป็นแนวทางในการรักษา
2. ระดับ natriuretic peptide hormone (NP) แนะนำให้ตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังพบว่ามีค่า B-type natriuretic peptide (BNP) ≥ 35 ng/L และมีค่า NT-proBNP ≥ 125 ng/L⁽²⁸⁾
3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ได้แก่ ระดับยูเรีย (urea) และสมตุลเกลือแร่ต่างๆในกระแสเลือด ผลทางโลหิตวิทยา รวมไปถึงการทำงานของตับและต่อมไทรอยด์ เพื่อจำแนกภาวะหัวใจล้มเหลวออกจากโรคอื่น และเป็นข้อมูลในการเลือกใช้ยาในการรักษาอย่างเหมาะสม
4. การตรวจโดยใช้คลื่นเสียงความถี่สูง (echocardiography) เพื่อดูการทำงานของหัวใจ โดยเฉพาะการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย นอกจากนี้การทำ echocardiography ยังให้ข้อมูลในด้านต่างๆเพิ่มเติม ได้แก่ ขนาดของห้องหัวใจ, ลักษณะการหนาตัวของหัวใจ, ส่วนของผนังหัวใจที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติ, การทำงานของลิ้นหัวใจ และการคลายตัวของหัวใจเพื่อรองรับเลือด
5. การฉายรังสีภาพทรวงอก (chest x-ray) ซึ่งอาจช่วยในการแยกวินิจฉัยสาเหตุอื่นที่อาจเป็นไปได้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะหอบเหนื่อย เช่น โรคทางปอด นอกจากนี้อาจเป็นข้อมูลช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลว หากรังสีภาพทรวงอกแสดงให้เห็นถึงการมีน้ำในปอดหรือมีลักษณะหัวใจโต

2.2.4 อาการและอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว⁽⁵⁾

ตารางที่ 1 อาการและอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว

อาการ	อาการแสดง
อาการที่พบบ่อย <ul style="list-style-type: none"> - หายใจลำบาก (breathlessness) - นอนราบไม่ได้ (orthopnea) - สะดุ้งตื่นกะทันหันในขณะหลับเพราะหายใจลำบาก (paroxysmal nocturnal dyspnea) - ความทนในการออกกำลังกายลดลง - อ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย ใช้เวลาพักนานขึ้นหลังจากออกกำลังกาย - อาการบวมส่วนปลาย เช่นเท้าบวมทั้ง 2 ข้าง 	อาการแสดงที่มีความจำเพาะต่อภาวะหัวใจล้มเหลว <ul style="list-style-type: none"> - ตรวจพบหลอดเลือดดำที่คอโป่ง (elevated jugular venous pressure) - กดตับแล้วพบหลอดเลือดดำที่คอโป่ง (hepatojugular reflux) - ตรวจพบเสียง S3 gallop - ตรวจพบ laterally displaced apical impulse แสดงถึงภาวะหัวใจโต
อาการที่พบบ่อย <ul style="list-style-type: none"> - ไอตอนกลางคืน (nocturnal cough) - หายใจมีเสียงหวีด (wheezing) - ท้องอืด (bloated feeling) - ไม่อยากอาหาร (loss of appetite) - สับสน มึนงง (confusion) - อาการซึมเศร้า (depression) - ใจสั่น (palpitations) - เวียนศีรษะ (dizziness) - หน้ามืด (syncope) - งอตัวแล้วมีอาการเหนื่อย (orthopnea) 	อาการแสดงที่มีความจำเพาะต่อภาวะหัวใจล้มเหลวน้อย <ul style="list-style-type: none"> - น้ำหนักเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 kg ภายใน 1 สัปดาห์ - น้ำหนักลดในผู้ป่วย advance heart failure - ผอมแห้ง (cachexia) - เสียงฟู่ของหัวใจ (cardiac murmur) - ภาวะบวมส่วนปลาย (peripheral oedema) - ฟังปอดพบเสียง crepitations - ตรวจพบน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) - หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) - หัวใจเต้นไม่สม่ำเสมอ (irregular pulse) - หายใจเร็ว (tachypnoea) - การหายใจแบบ Cheyne Stokes - ภาวะตับโต (hepatomegaly) - ภาวะท้องมาน (ascites) - มือเท้าเย็น (cold extremities) - ปัสสาวะลดลง (oliguria) - ความดันโลหิตแคบ (narrow pulse pressure)

2.2.5 การแบ่งประเภทของภาวะหัวใจล้มเหลว

การแบ่งประเภทผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวมีประโยชน์เพื่อใช้เป็นหลักพิจารณาแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง ซึ่งอาจแยกตามข้อมูลผู้ป่วยดังนี้

The American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)

แบ่งตามระยะของภาวะหัวใจล้มเหลวตามการพัฒนาและการดำเนินไปของโรค⁽⁴⁾

Stage A	ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว แต่ไม่มีความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจ หรืออาการของภาวะหัวใจล้มเหลว
Stage B	มีความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจ แต่ยังไม่มีอาการหรืออาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว
Stage C	มีความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจ ร่วมกับเคยแสดงอาการของภาวะหัวใจล้มเหลว หรือกำลังแสดงอาการของภาวะหัวใจล้มเหลวอยู่
Stage D	มีความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจรุนแรง มีอาการมาก และจำเป็นต้องได้รับการดูแลรักษาเป็นพิเศษ

The New York Heart Association (NYHA)

แบ่งตามความสามารถของผู้ป่วยในการดำเนินกิจกรรมในชีวิตประจำวัน และอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว^(20, 29)

Class I	ใช้ชีวิตประจำวันได้ปกติ โดยไม่ปรากฏอาการของภาวะหัวใจล้มเหลว
Class II	ทำกิจกรรมทั่วไปได้น้อยลงบ้าง ไม่มีอาการขณะพัก แต่แสดงอาการเมื่อทำกิจกรรมเพียงเล็กน้อย
Class III	ทำกิจกรรมทั่วไปได้น้อยลงมาก ไม่มีอาการขณะพัก แต่แสดงอาการเมื่อทำกิจกรรมเล็กน้อย
Class IV	มีอาการของภาวะหัวใจล้มเหลวตลอดเวลา แม้ขณะพักอยู่หนึ่งหรือทำกิจกรรมเล็กน้อยก็มีอาการ

แบ่งตามภาวะการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular ejection fraction)^(5, 28)

HF with reduced EF (HFrEF)	ภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีค่า LVEF \leq ร้อยละ 40
HF with mildly reduced EF (HFmrEF)	ภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีค่า LVEF อยู่ในช่วงร้อยละ 41-49
HF with preserved EF (HFpEF)	ภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีค่า LVEF \geq ร้อยละ 50
HF with improved EF (HFimpEF)	ภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีค่า LVEF ก่อนเริ่มรักษา \leq 40 ภายหลังได้รับการรักษาผู้ป่วยมีค่า LVEF \geq ร้อยละ 10 และมีค่า LVEF $>$ ร้อยละ 40

การจำแนกผู้ป่วยตามค่า LVEF นั้นมีความสำคัญในการค้นหาสาเหตุ การพยากรณ์โรค โรคร่วมและการตอบสนองต่อการรักษา ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF การใช้ยาตามแนวทางการรักษาอย่างเหมาะสมสามารถเพิ่มค่า LVEF พื้นคั้นการทำงานของหัวใจ ลดอัตราการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลและอัตราการเสียชีวิตได้⁽²⁸⁾

2.2 แนวทางการใช้ยารักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF

การรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวตามแนวทางการรักษาอย่างเหมาะสมด้วยยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) หรือ angiotensin receptor blockers (ARB) หรือ angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) ร่วมกับ beta-adrenergic receptor antagonist (beta-blocker), mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) และ sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor (SGLT2i) มีเป้าหมายเพื่อยับยั้งกระบวนการ neurohormonal activation ช่วยชะลอการดำเนินโรค เพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และมีข้อมูลประสิทธิผลทางคลินิกที่ชัดเจนในการลดความเสี่ยงในการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF ได้^(4, 5) ดังนั้นยาเหล่านี้จึงถูกจัดอยู่ในกลุ่ม guideline directed medication therapy (GDMT) ถูกแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF ทุกรายที่ไม่มีข้อห้ามใช้ American College of Cardiology (ACC) ได้ออกแนวทางการใช้ยาปี 2021⁽⁴⁾ (expert consensus decision pathways) ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มีอาการ (HFrEF stage C) พิจารณาเริ่มยากลุ่ม beta-blocker หรือ ARNI/ACEI/ARB (แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม ARNI) โดยพิจารณาเริ่มยาพร้อมกันทั้ง 2 กลุ่ม หรือเริ่มทีละกลุ่ม ทั้งนี้ขึ้นกับอาการผู้ป่วย ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะน้ำเกินสามารถเริ่มให้ยากลุ่ม ARNI/ACEI/ARB ได้แต่ไม่ควรให้ยาในกลุ่ม beta-blocker ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำเกิน หรือมีอาการเหนื่อยอยู่ แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม

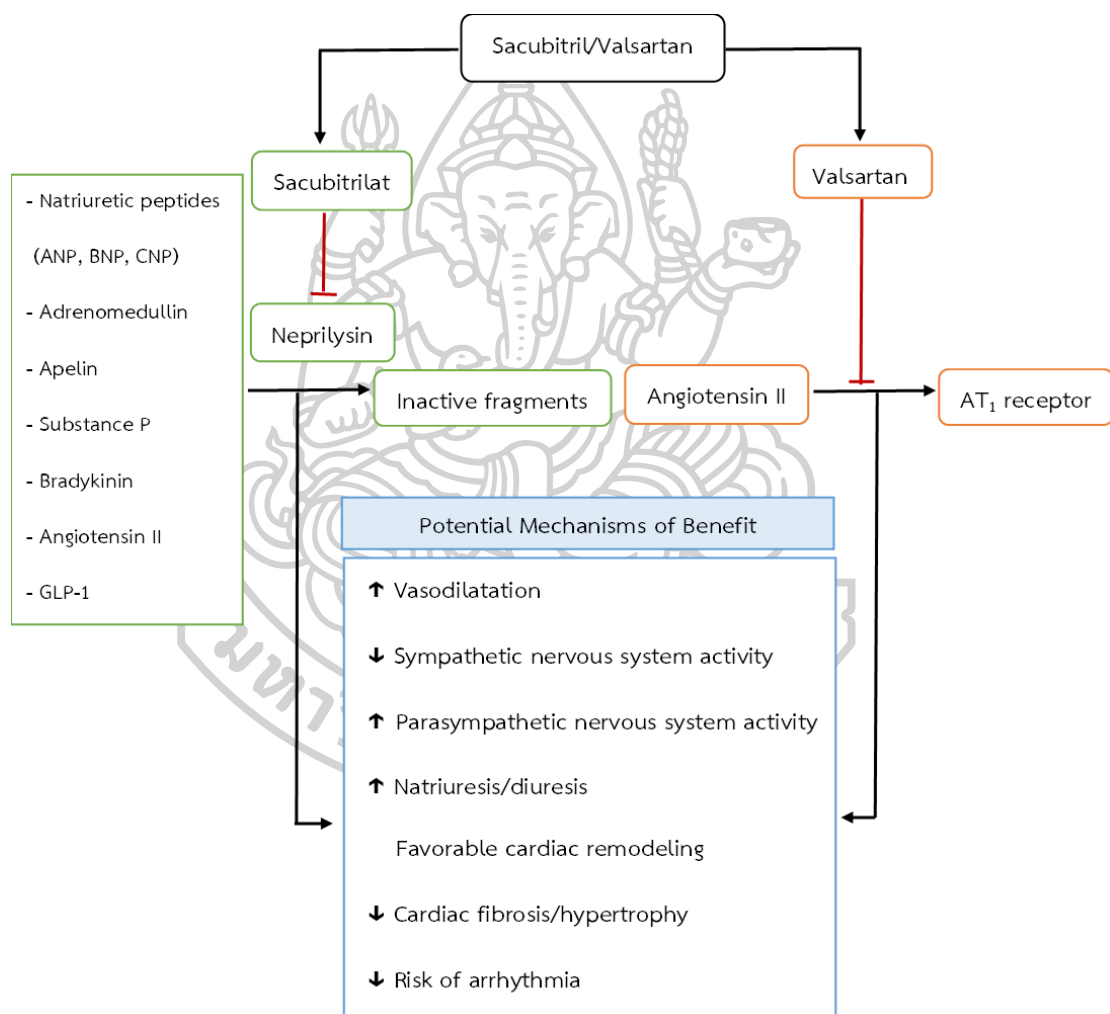
diuretic เพื่อลดภาวะน้ำเกิน ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF ที่มีค่า LVEF \leq 35% มีจังหวะการเต้นของหัวใจชนิด sinus rhythm รับประทาน beta-blocker ในขนาดสูงสุดแล้วแต่ยังคงมีอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า 70 ครั้งต่อนาที แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม ivabradine เพื่อลดความเสี่ยงในการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล นอกจากนี้ยังพิจารณาให้ hydralazine ร่วมกับ isosorbide dinitrate ในผู้ป่วยชาว African Americans ร่วมกับการรักษาด้วย ACEI, beta-blocker และ MRA แล้วแต่ยังคงมีอาการ หรือพิจารณาใช้สำหรับผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF แสดงอาการโดยไม่สามารถใช้ยากลุ่ม ACEI, ARB ได้หรือใช้แล้วเกิดผลข้างเคียง⁽²⁰⁾ ยาที่ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวจะมีประสิทธิภาพสูงสุดเมื่อให้ในขนาดเป้าหมายการรักษา ดังนั้นจึงจำเป็นต้องปรับขนาดยาทุก 2-4 สัปดาห์เพื่อให้ได้ขนาดยาตามเป้าหมายการรักษา

2.3 ข้อมูลยากลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor

2.3.1 เกสัชวิทยาของยากลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNI)

ยากลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor เป็นยาที่ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว ในปัจจุบันมียาเพียงชนิดเดียวคือ sacubitril/valsartan หรือ LCZ696 เป็นโมเลกุลเชิงซ้อนในรูปเกลือไอโซเตียมของยา prodrug sacubitril และ valsartan ในอัตราส่วน 1:1 โดย prodrug sacubitril ถูกเปลี่ยนแปลงให้อยู่ในรูป sacubitrilat ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ neprilysin ซึ่งเป็น neutral endopeptidase โดยปกติทำหน้าที่เปลี่ยนแปลง vasoactive peptide เช่น natriuretic peptides, adrenomedullin, apelin, substance P, bradykinin และอื่นๆ ให้อยู่ในรูปที่ไม่ออกฤทธิ์⁽³⁰⁾ การศึกษาทางคลินิกพบว่าการใช้ยายับยั้ง neprilysin มีผลเพิ่มระดับของฮอร์โมน B-type natriuretic peptide (BNP) เมื่อเลือดคั่งอยู่ในห้องหัวใจและไม่สามารถถูกสูบฉีดออกไปได้ กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างจะหลั่ง BNP เข้าสู่กระแสเลือดเพื่อไปออกฤทธิ์ที่ไต ทำให้ไตเร่งการขับน้ำและเกลือออกไปกับปัสสาวะ ส่งผลให้ช่วยลดความดันโลหิต ลดปริมาตรเลือดที่เข้าสู่ห้องหัวใจ⁽²⁵⁾ BNP มีบทบาทสำคัญในการยับยั้งกระบวนการ ventricular fibrosis และยังลดระดับ N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ proBNP ที่ไม่ออกฤทธิ์ บ่งบอกถึงการลดลงของ cardiac wall stress และ cardiac injury⁽³¹⁾ แต่อย่างไรก็ตาม BNP ถูกทำลายได้ง่ายโดยเอนไซม์ neprilysin การใช้ยา sacubitril เพื่อยับยั้งเอนไซม์ neprilysin จึงเพิ่มระดับของ BNP ทำให้เกิด vasodilation และ natriuresis ยับยั้งการเกิด cardiac fibrosis และ hypertrophy⁽³²⁾ นอกจากนี้พบว่า เอนไซม์ neprilysin ยังทำลายฮอร์โมน angiotensin II ดังนั้นการใช้ยายับยั้งเอนไซม์ neprilysin จะมีผลเพิ่มฤทธิ์ของ angiotensin II จับกับ angiotensin I receptor

ส่งผลเพิ่มฤทธิ์การหดตัวของหลอดเลือด ทำให้ภาวะหัวใจล้มเหลวแย่ลงได้ จึงเป็นที่มาของการให้ยา sacubitril ร่วมกับยา valsartan ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม ARB เพื่อยับยั้งการจับของ angiotensin II กับ angiotensin I receptor ทำให้หลอดเลือดขยายตัว ยับยั้งการหลั่ง aldosterone ลดการดูดกลืนน้ำ และเกลือแร่ ช่วยลด preload ลด afterload ลด systolic wall stress ของหัวใจ และเพิ่ม cardiac output⁽³³⁾



ภาพที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยา sacubitril/valsartan⁽³⁴⁾

2.3.2 เภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNI)

ยา sacubitril/valsartan อยู่ในรูป prodrug เพื่อให้ยามีความคงตัว ละลายน้ำได้ดี เมื่อรับประทานโมเลกุลเชิงซ้อนของยาจะแยกออกจากกันเป็น sacubitril และ valsartan เมื่อดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย sacubitril ที่อยู่ในรูป prodrug จะถูกเอนไซม์ esterase จากตับตัดหมู่ ethyl ester ได้เป็น sacubitrilat หรือ LBO657 ให้อยู่ในรูปออกฤทธิ์ ยา sacubitril/valsartan เข้าสู่ระดับความเข้มข้นสูงสุดในกระแสเลือด (t_{max}) ใช้ระยะเวลาประมาณ 2-3 ชั่วโมง

ระยะเวลาในการเข้าสู่ระดับความเข้มข้นสูงสุดในกระแสเลือด (t_{max})⁽³⁵⁾

Sacubitril	0.5 ชั่วโมง
Sacubitrilat หรือ LBO657	2 ชั่วโมง
Valsartan	1.5 ชั่วโมง

ยา sacubitril/valsartan มีค่าชีวประสิทธิผล \geq ร้อยละ 60 อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา สามารถรับประทานยาได้ทั้งก่อนและหลังอาหาร หลังจากรับประทานยา sacubitril/valsartan วันละ 2 ครั้ง ยาจะเข้าสู่ระดับคงที่ในกระแสเลือดประมาณ 3 วัน ยาจับกับโปรตีนในเลือดได้ร้อยละ 94 – 97 มีค่ากระจายยากว้าง (V_d) sacubitril มีค่า V_d 103 ลิตร valsartan มีค่า V_d 75 ลิตร เนื่องจากยาละลายน้ำได้ดี จึงเข้าสู่ blood brain barrier น้อย sacubitrilat ไม่ถูก metabolite ผ่านตับ ถูกขับออกทางปัสสาวะร้อยละ 52 - 68 ในขณะที่ยา valsartan ถูก metabolite ผ่าน CYP 2C9 โดย cytochrome P450 ที่ตับประมาณร้อยละ 20 และถูกขับออกทางอุจจาระเป็นหลักร้อยละ 86 ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh C)

ยา sacubitrilat ไม่ถูก metabolite ผ่านตับ ส่วน valsartan ถูก metabolite ผ่านตับโดย cytochrome P450 เพียงร้อยละ 20 การบริหารยาอื่นที่ผ่าน cytochrome P450 ควบคู่ไปด้วยไม่มีผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ ยา omeprazole, metformin, levonorgestrel-ethinyl estradiol, digoxin, warfarin, furosemide, carvedilol, amlodipine, hydrochlorothiazide, atorvastatin, sildenafil^(30, 36) สำหรับการให้ยา sacubitril/valsartan ร่วมกับ lithium อาจมีผลทำให้ระดับ lithium สูงขึ้น ส่งผลให้เกิด lithium toxicity หากจำเป็นต้องให้ยาร่วมกัน แนะนำให้เริ่มใช้ lithium ในขนาดต่ำ ค่อยๆปรับขนาด lithium อย่างช้าๆ ติดตามระดับ serum lithium และอาการของการเกิด lithium toxicity อย่างใกล้ชิด⁽³⁷⁾

ยา sacubitril/valsartan มีค่าครึ่งชีวิตยาว โดย sacubitrilat มีค่าครึ่งชีวิต 10 - 12 ชั่วโมง ส่วน valsartan มีค่าครึ่งชีวิต 9.9-20.8 ชั่วโมง ใช้นยา sacubitril/valsartan แนะนำให้รับประทานวันละ 2 ครั้ง เพื่อให้มีระดับยาที่ยับยั้งเอนไซม์ neprilysin ได้ตลอด 24 ชั่วโมง⁽³⁰⁾

2.3.3 ขนาดยา sacubitril/valsartan ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว

ขนาดยา sacubitril/valsartan เริ่มต้นในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่เคยได้รับยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB ขนาด >10 มก.ต่อวันมาก่อน แนะนำให้เริ่มยาในขนาด 100 มิลลิกรัม (มก.) (sacubitril 49 มก. และ valsartan 51 มก.) วันละ 2 ครั้ง ควรปรับขนาดยา เพิ่มเป็น 2 เท่า ทุก 2-4 สัปดาห์ เพื่อให้ได้ขนาดยาตามเป้าหมายการรักษา คือขนาด 200 มก. (sacubitril 97 มก. และ valsartan 103 มก.) หรือในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนได้ ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง (eGFR < 30 ml/min/1.73m²), การทำงานของตับบกพร่องระดับปานกลาง (Child-Pugh Class B), ไม่เคยได้รับยากลุ่ม ACEI/ ARB มาก่อน หรือเคยได้รับยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB ขนาด ≤10 มก.ต่อวัน แนะนำให้เริ่มยาในขนาด 50 มก. (sacubitril 24 มก. และ valsartan 26 มก.) วันละ 2 ครั้ง ปรับขนาดยาเพิ่มเป็น 2 เท่า ทุก 2-4 สัปดาห์ ดังแสดงในตารางที่ 2 เนื่องจากยามีผลทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ ระดับ potassium ในเลือดสูง ระดับ creatinine ในเลือดสูง ในระหว่างการปรับขนาดยาควรติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา ภาวะความดันโลหิตต่ำ, ระดับ potassium, creatinine, eGFR, อาการไอ, ภาวะ angioedema อย่างใกล้ชิด และปรับขนาดยาให้ได้ขนาดยาตามเป้าหมายการรักษา คือขนาด 200 มก. (sacubitril 97 มก. และ valsartan 103 มก.) วันละ 2 ครั้ง หรือในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนได้ ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาในกลุ่ม ACEI มาก่อน แล้วต้องการเปลี่ยนเป็นยา sacubitril/valsartan ควรเว้นระยะห่างก่อนเริ่มยา sacubitril/valsartan 36 ชั่วโมง เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะ angioedema^(4, 30)

ตารางที่ 2 ขนาดยา sacubitril/valsartan เริ่มต้นในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวแต่ละราย

ลักษณะผู้ป่วย	ขนาดยาเริ่มต้น ⁽⁴⁾
เคยได้รับยากลุ่ม ACEI/ARB ขนาดสูง enalapril > 10 mg/day, valsartan > 160 mg/day หรือยา ACEI/ARB อื่นในขนาดเทียบเท่ากัน	49/51 mg twice daily
เคยได้รับยากลุ่ม ACEI/ARB ขนาดต่ำถึงปานกลาง enalapril ≤10 mg/day, valsartan ≤160 mg/day หรือยา ACEI/ARB อื่นในขนาดเทียบเท่ากัน	24/26 mg twice daily
ไม่เคยได้รับยากลุ่ม ACEI/ARB มาก่อน	
มีการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง (eGFR < 30 ml/min/1.73m ²)	
มีการทำงานของไตบกพร่องระดับปานกลาง (Child-Pugh Class B)	
อายุ 75 ปีขึ้นไป	

2.3.4 ข้อควรระวังในการใช้ยา มีดังนี้⁽⁴⁾

- ความดันโลหิตต่ำ SBP < 100 mmHg
- ระดับ potassium สูง
- ค่า eGFR < 30 ml/min/1.73m²
- ตับป่องระดับปานกลาง (Child-Pugh Class B)
- Renal artery stenosis
- มีภาวะขาดน้ำ

2.3.5 ข้อห้ามใช้⁽⁴⁾

- ได้รับยากลุ่ม ACEI ในช่วง 36 ชั่วโมงก่อนเริ่มยา
- มีประวัติ angioedema
- ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร เนื่องจากยามีผลต่อทารกในครรภ์ และยังไม่มียาการศึกษาเรื่องผลของยาที่ผ่านทางน้ำนมต่อทารกในมนุษย์ แต่พบว่ายาสามารถผ่านน้ำนมได้ในสัตว์ทดลอง
- ตับบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh Class C)
- ใช้ร่วมกับยา aliskiren ในผู้ป่วยเบาหวาน
- มีประวัติแพ้ยากลุ่ม ARB หรือ ARNI

2.3.6 อาการไม่พึงประสงค์ของยา sacubitril/valsartan⁽³⁵⁾

Common

- Hypotension 18%
- Hyperkalemia 12-16%
- Dizziness 6%

Serious

- Renal failure 5%
- Angioedema 0.5%

2.4 การศึกษาของยา angiotensin receptor-neprilysin inhibitor ในผู้ป่วยภาวะหัวใจ

ล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF

2.4.1 ผลของยากลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor ต่อการทำงานของหัวใจ

ในปี พ.ศ. 2561 Martens P และคณะ⁽³⁸⁾ ศึกษาผลการ reverse remodeling จากการรักษาด้วยยา sacubitril/ valsartan ในระยะเวลา 4 เดือน โดยศึกษาแบบ prospective, single-center, assessor- blinded study ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF < 35% NYHA class II-IV ที่เคยได้รับยากลุ่ม ACEI หรือ ARB ในขนาดที่เหมาะสมอย่างน้อย 4 สัปดาห์ จำนวน 125 คน พบว่าหลังจากได้รับการรักษาด้วยยา sacubitril/ valsartan มีผลทำให้ค่า LVEF ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากร้อยละ 29.6±6 เพิ่มขึ้นร้อยละ 34.8±6 (P <0.001)

ในปี พ.ศ. 2562 Januzzi JL และคณะ⁽³⁹⁾ ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของ NT-proBNP เปรียบเทียบก่อนและหลังรับยา sacubitril/valsartan ในระยะเวลา 12 เดือน (PROVE-HF) โดยศึกษาแบบ prospective, single-group, open-label study ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง HFrEF NYHA class II-IV จำนวน 794 คน ในการศึกษาที่มีกลุ่มผู้ป่วยรายใหม่ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวไม่เกิน 60 วัน ผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติการใช้ยากลุ่ม ACEI/ARB มาก่อน หรือเคยได้รับยากลุ่ม ACEI/ARB มาก่อนหน้านานแล้ว พบว่าการใช้ sacubitril/valsartan สามารถลด NT-proBNP จาก 816 pg/mL (interquartile range [IQR], 332-1822) เหลือ 455 pg/mL (IQR, 153-1090) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (difference, p <0.001) หลังจากได้รับยา sacubitril/valsartan ระยะเวลา 12 เดือน เพิ่ม LVEF เฉลี่ยจากร้อยละ 28.2 เป็น ร้อยละ 37.8 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (difference, 9.4%[95% CI, 8.8% to 9.9%]; P < 0.001) เมื่อเทียบกับก่อนได้รับยา

2.4.2 การศึกษาด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยากลุ่ม angiotensin receptor-nepriysin inhibitor ในรูปแบบ randomized controlled trial

ในปี พ.ศ. 2557 การศึกษาของ McMurray JJV และคณะ⁽⁸⁾ ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง sacubitril/valsartan (LCZ696) เป็นยาสูตรผสม กับยา enalapril (PARADIGM-HF) โดยศึกษาแบบ double-blind, randomized controlled trial ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง left ventricular ejection fraction (LVEF) \leq 40%, NYHA class II-IV จำนวน 8,339 คน ระยะเวลาเฉลี่ย 27 เดือน เพื่อศึกษาผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตภาวะหัวใจล้มเหลวหรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว โดยเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ LCZ696 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง กับ enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับการสุ่ม ผู้ป่วยจะต้องผ่านช่วง screening period และ run-in period ก่อน ซึ่งผู้ป่วยจะได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์ จากนั้นจะได้รับ LCZ696 เริ่มต้นขนาด 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ปรับขนาดเพิ่มขึ้นเป็น 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 4-6 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงข้างยาได้จะถูกสุ่มในอัตราส่วน 1:1 เพื่อทำการรักษาต่อไป ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา LCZ696 สามารถลด primary composite outcome ได้แก่ การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน ลดลงร้อยละ 20 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR: 0.80; 95% CI: 0.73-0.87; P <0.001) ดังแสดงในตารางที่ 3



ตารางที่ 3 แสดงประสิทธิผลของยาจากการศึกษาของ PARADIGM-HF⁽⁸⁾

Outcome	LCZ696 (N=4187)	Enalapril (N=4212)	Hazard Ratio or Difference (95% CI)	P Value
<u>Primary composite outcome</u> no. (%)				
Death from cardiovascular causes or first hospitalization for worsening heart failure	914 (21.8)	1117 (26.5)	0.80 (0.73–0.87)	<0.001
Death from cardiovascular causes	558 (13.3)	693 (16.5)	0.80 (0.71–0.89)	<0.001
First hospitalization for worsening heart failure	537 (12.8)	658 (15.6)	0.79 (0.71–0.89)	<0.001
<u>Secondary outcomes</u> no. (%)				
Death from any cause	711 (17.0)	835 (19.8)	0.84 (0.76–0.93)	<0.001
Change in KCCQ clinical summary score at 8 mo	-2.99±0.36	-4.63±0.36	1.64 (0.63–2.65)	0.001
New-onset atrial fibrillation	84 (3.1)	83 (3.1) 108	0.97 (0.72–1.31)	0.83
Decline in renal function	94 (2.2)	108 (2.6)	0.86 (0.65–1.13)	0.28

เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา enalapril ในด้านอาการไม่พึงประสงค์จากยา พบว่ากลุ่มที่ได้รับ LCZ696 เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำที่มีอาการมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา enalapril ร้อยละ 14 และร้อยละ 9.2 ตามลำดับ (P <0.001) กลุ่มที่ได้รับ LCZ696 เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำที่มีอาการร่วมกับมีค่า systolic blood pressure <90 mmHg มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา enalapril ร้อยละ 2.7 และร้อยละ 1.4 ตามลำดับ (P <0.001) กลุ่มที่ได้รับ LCZ696 เกิดอาการไอน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา enalapril ร้อยละ 11.3 และร้อยละ 14.3 ตามลำดับ (P <0.001) ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงอาการไม่พึงประสงค์จากยาจากการศึกษาของ PARADIGM-HF⁽⁸⁾

Event	LCZ696 (N=4187)	Enalapril (N=4212)	P Value
<u>Hypotension</u>			
Symptomatic	588 (14.0)	388 (9.2)	<0.001
Symptomatic with systolic blood pressure <90 mmHg	112 (2.7)	59 (1.4)	<0.001
<u>Elevated serum creatinine</u>			
≥2.5 mg/dl	139 (3.3)	188 (4.5)	0.007
≥3.0 mg/dl	63 (1.5)	83 (2.0)	0.10
<u>Elevated serum potassium</u>			
>5.5 mmol/liter	674 (16.1)	727 (17.3)	0.15
>6.0 mmol/liter	181 (4.3)	236 (5.6)	0.007
Cough	474 (11.3)	601 (14.3)	<0.001
<u>Angioedema</u>			
No treatment or use of antihistamines only	10 (0.2)	5 (0.1)	0.19
Use of catecholamines or glucocorticoids without hospitalization	6 (0.1)	4 (0.1)	0.52
Hospitalization without airway compromise	3 (0.1)	1 (<0.1)	0.31
Airway compromise	0	0	-

ในปี พ.ศ. 2564 Tsutsui H และคณะ⁽¹³⁾ ศึกษาประสิทธิภาพของยา sacubitril/valsartan เทียบกับยา enalapril ในประเทศญี่ปุ่น (PARALLEL-HF) โดยศึกษาแบบ double-blind, randomized controlled trial ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง HFrEF NYHA class II-IV, LVEF≤35% จำนวน 223 คน ระยะเวลาเฉลี่ย 33.9 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา sacubitril/valsartan และ enalapril สามารถลดการเสียชีวิตหรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวไม่แตกต่างกัน (HR 1.09; 95% CI 0.65–1.82; p=0.6260) ผลข้างเคียงจากยาในเรื่องภาวะ hypotension, การเพิ่มขึ้นของระดับ serum creatinine, การเพิ่มขึ้นของระดับ serum potassium, อาการไอ และภาวะ angioedema ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 2 กลุ่ม ในการศึกษา Tsutsui H และคณะ มีผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาแตกต่างจากการศึกษา McMurray JJV และคณะ เนื่องจากการศึกษา Tsutsui H และคณะ มีขนาดกลุ่มตัวอย่าง

น้อย การเกิดเหตุการณ์ต่ำ ทำให้ผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยาไม่แตกต่างกัน ในผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 2 กลุ่ม

ในปี พ.ศ. 2564 Bano S และคณะ⁽⁹⁾ ศึกษาประสิทธิภาพของยา sacubitril/valsartan เทียบกับยา enalapril ในประเทศปากีสถาน โดยศึกษาแบบ randomized control trial ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว LVEF <40% จำนวน 364 คน ติดตามในระยะ 12 เดือน หรือจนกระทั่งเกิดเหตุการณ์เข้ารับการรักษาทันทีในโรงพยาบาลหรือเสียชีวิตจากภาวะหัวใจล้มเหลว พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา sacubitril/valsartan สามารถลดการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้มากกว่า enalapril อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 0.61; 95% CI 0.39–0.97; P = 0.03) แต่ลดการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้ไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม (RR 0.47; 95% CI 0.19–1.12; P = 0.09)

ในการศึกษา Bano S และคณะ มีผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพในการลดการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวสอดคล้องกับการศึกษา McMurray JJV และคณะ แต่ผลการลดการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจล้มเหลวแตกต่างจากการศึกษา McMurray JJV เนื่องจากการศึกษา Bano S มีขนาดกลุ่มตัวอย่างน้อย และระยะเวลาศึกษาวินิจฉัยน้อยกว่าการศึกษา McMurray JJV

2.4.3 การศึกษาประสิทธิภาพของยากลับ angiotensin receptor-neprilysin inhibitor ใน real-world study

ในปี พ.ศ. 2561 Vecchis RD และคณะ⁽¹⁰⁾ ศึกษาการเสียชีวิตทั้งหมด การนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว และผลลัพธ์ด้านความปลอดภัย (symptomatic hypotension, angioedema, hyperkalemia และ worsening renal function) ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่เคยได้รับยา กลุ่ม ACEI หรือ ARB มาก่อน แล้วเปลี่ยนมาใช้ยา sacubitril/valsartan เทียบกับ conventional therapy (รับยากลับ ACEI หรือ ARB) โดยศึกษาแบบ retrospective cohort study ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว HFrEF NYHA class II-III จำนวน 132 คน ในอิตาลี ระยะเวลาทำการศึกษา 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ sacubitril/valsartan สามารถลดการเสียชีวิตทั้งหมด (OR 0.14; CI 0.04–0.50) และการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว (OR 0.03; 95% CI 0.01–0.14) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ conventional therapy ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ sacubitril/valsartan มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะ hypotension มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ conventional therapy (OR 3.14; 95% CI 0.94–10.55) เกิด angioedema, worsening renal function, hyperkalemia ไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม

ในปี พ.ศ. 2563 Cheng PC และคณะ⁽¹¹⁾ ศึกษาการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว และการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจล้มเหลว ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่ได้รับยากลุ่ม ARNI เทียบกับยากลุ่ม ARB โดยศึกษาแบบ retrospective cohort study ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว HFrEF LVEF <40% จำนวน 991 คน ในไต้หวัน ระยะเวลาทำการศึกษาคือ 12 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ARNI สามารถลด primary composite outcome ของการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจล้มเหลวและการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา ARB (HR 0.74; 95% CI, 0.57–0.96; P=0.029)

ในปี พ.ศ. 2564 Pathadka S และคณะ⁽¹²⁾ ศึกษาการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว และการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจล้มเหลว ในผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับยา sacubitril/valsartan เทียบกับยา enalapril ในฮ่องกง โดยศึกษาแบบ retrospective cohort study จำนวน 3,237 คน ระยะเวลาติดตามข้อมูลผู้ป่วยเฉลี่ย 5.3 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ sacubitril/valsartan สามารถลดผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจล้มเหลวหรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา enalapril (sacubitril/valsartan vs. enalapril: 46.7 vs. 60.9 per 100 person-years; HR 0.58; 95% CI 0.45-0.75; P <0.0001)

ในปี พ.ศ. 2564 Riaz M และคณะ⁽⁴⁰⁾ ศึกษาประสิทธิผลของยา sacubitril/valsartan เทียบกับยา aldosterone antagonist ในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยศึกษาแบบ retrospective cohort study ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวชนิด HFrEF ที่ถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลหลังจากที่เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว จำนวน 3,927 คน ระยะเวลาทำการศึกษาคือ 12 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา sacubitril/valsartan ลดการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวร้อยละ 27 (adjusted HR 0.73; 95% CI 0.58– 0.91; P = 0.006) และลดการนอนโรงพยาบาลโดยรวมทั้งหมดร้อยละ 31 (adjusted HR 0.69; 95% CI 0.61– 0.79; P = 0.001) เมื่อเทียบกับยา aldosterone antagonist

ในปี พ.ศ. 2564 Rattanavipanon W และคณะ⁽¹⁴⁾ ศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา ARNI เทียบกับการรักษาตามมาตรฐาน ในประเทศไทย โดยศึกษาแบบ retrospective cohort study ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว HFrEF LVEF ≤40% จำนวน 187 คน ระยะเวลาทำการศึกษาคือ 12 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา ARNI สามารถลด primary composite outcome ของการเสียชีวิตหรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา

ตามการรักษาตามมาตรฐาน (HR 0.34; 95% CI: 0.15–0.80; P = 0.013) ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ARNI มีอาการและอาการแสดงจากภาวะหัวใจล้มเหลวประกอบด้วย dyspnea (P = 0.004), orthopnea (P = 0.036) และ fatigue (P = 0.004) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการรักษาตามมาตรฐาน ผลลัพธ์รองด้านความปลอดภัยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ARNI มีรายงานการเกิด orthostatic hypotension (P = 0.032) มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาตามการรักษาตามมาตรฐาน ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 การศึกษาประสิทธิผลของยากลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor ใน real-world study รูปแบบ retrospective cohort study

การศึกษา ระยะเวลา	ลักษณะ ผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย	ผลการศึกษา
Vecchis RD และ คณะ ⁽¹⁰⁾ Italy 6 เดือน	HFrEF: NYHA class II–III	132 คน ARNI = 44 Conventional therapy = 88	ยากลุ่ม ARNI ลดการเสียชีวิตทั้งหมด (OR 0.14; CI 0.04–0.50) และการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว (OR 0.03; 95% CI 0.01–0.14) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ conventional therapy ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ sacubitril/valsartan มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะ hypotension มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ conventional therapy (OR 3.14; 95% CI 0.94–10.55) เกิด angioedema, worsening renal function, hyperkalemia ไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม
Cheng PC และ คณะ ⁽¹¹⁾ Taiwan 12 เดือน	HFrEF LVEF <40 %	991 คน ARNI = 502 ARB = 489	ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ARNI สามารถลด primary composite outcome ของการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจล้มเหลวและการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ARB (HR 0.74; 95% CI, 0.57–0.96; p=0.029)
Pathadka S และ คณะ ⁽¹²⁾ Hong Kong 5.3 เดือน	Diagnosis HF	3,237 คน ARNI = 1,056 Enalapril = 2,181	ผู้ป่วยที่ได้รับ sacubitril/valsartan ลดผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจล้มเหลวหรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา enalapril (HR 0.58; 95% CI 0.45-0.75; P <0.0001)
Riaz M และคณะ ⁽⁴⁰⁾ USA 12 เดือน	After first HFrEF hospital discharge	3,927 คน ARNI = 1,088 Aldosterone antagonist = 2,839	ผู้ป่วยที่ได้รับกลุ่ม ARNI สามารถลดการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวร้อยละ 27 (adjusted HR 0.73; 95% CI 0.58– 0.91; P = 0.006) และลดการนอนโรงพยาบาลโดยรวมทั้งหมดร้อยละ 31 (adjusted HR 0.69; 95% CI 0.61– 0.79; P = 0.001) เมื่อเทียบกับยากลุ่ม aldosterone antagonist

การศึกษา ระยะเวลา	ลักษณะ ผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย	ผลการศึกษา
Rattanaivanon W และคณะ ⁽¹⁴⁾ Thailand 12 เดือน	HFrEF LVEF ≤40 %	187 คน ARNI = 87 Standard treatment = 100	ผู้ป่วยที่ได้รับยาARNI สามารถลด primary composite outcome ของการเสียชีวิตหรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาตามการรักษาตามมาตรฐาน (HR 0.34; 95% CI: 0.15–0.80; P = 0.013) ผู้ป่วยที่ได้รับยาARNI มีอาการและอาการแสดงจากภาวะหัวใจล้มเหลวประกอบด้วย dyspnea (P = 0.004), orthopnea (P = 0.036) และ fatigue (P = 0.004) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการรักษาตามมาตรฐาน ผลลัพธ์รองด้านความปลอดภัยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาARNI มีรายงานการเกิด orthostatic hypotension (P = 0.032) มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาตามการรักษาตามมาตรฐาน

2.4.4 การศึกษาประสิทธิผลของยาARNI ในขนาดยาที่แตกต่างกัน

ในปี พ.ศ. 2563 Kido K และคณะ⁽¹⁵⁾ ได้ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาARNI ในขนาดยาที่แตกต่างกัน 3 ขนาด คือ ขนาด 24/26 มิลลิกรัม, ขนาด 47/52 มิลลิกรัม และขนาด 97/103 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว HFrEF จำนวนผู้ป่วย 721 คน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาด 97/103 มิลลิกรัม หรือขนาด 47/52 มิลลิกรัม มีผลลดการเสียชีวิตหรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาด 24/26 มิลลิกรัม

ในปี พ.ศ. 2563 Cheng PC และคณะ⁽¹¹⁾ ได้ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาARNI ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 200 มิลลิกรัม/วัน กับขนาดน้อยกว่า 200 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว HFrEF จำนวนผู้ป่วย 431 คน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 200 มิลลิกรัม/วัน สามารถลด primary composite outcome ของการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจล้มเหลวและการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดน้อยกว่า 200 มิลลิกรัม/วัน (HR 0.62; 95% CI, 0.38–1.03; P = 0.066)

อย่างไรก็ดียังไม่พบการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา angiotensin receptor-neprilysin inhibitor ในขนาดยาที่แตกต่างกัน ต่อการลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตทั้งหมด หรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในประเทศไทย



บทที่ 3 วิธีการดำเนินงานวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) โดยการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วย 2 กลุ่ม จำแนกตามรูปแบบการใช้ยา ได้แก่ ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่ได้รับยากลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor ร่วมกับยาตามการรักษามาตรฐาน และผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่ได้รับยาตามการรักษามาตรฐาน

3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีค่า LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 40 ณ สถาบันโรคทรวงอก ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2564 และติดตามผู้ป่วยแต่ละรายเป็นระยะเวลาต่อเนื่อง 12 เดือน

3.3 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา (Inclusion criteria)

- 3.3.1. ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวมีอายุ 18 ปีขึ้นไป
- 3.3.2. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวชนิด HFrEF 6 เดือนขึ้นไป
- 3.3.3. แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

กลุ่มศึกษา คือ ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่ได้รับยากลุ่ม ARNI อย่างน้อย 3 เดือนขึ้นไป ร่วมกับยาตามการรักษามาตรฐานกลุ่ม beta-blocker และยากลุ่ม MRA ร่วมกับยาในกลุ่มอื่นๆ ได้แก่ SGLT2i, diuretic, isosorbide dinitrate, hydralazine, ivabradine และ digoxin เป็นต้น

กลุ่มเปรียบเทียบ คือ ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่ได้รับยาตามการรักษามาตรฐานด้วยยากลุ่ม beta-blocker และยากลุ่ม MRA ร่วมกับยาในกลุ่มอื่นๆ ได้แก่ ACEI/ARB, SGLT2i, diuretic, isosorbide dinitrate, hydralazine, ivabradine และ digoxin เป็นต้น

3.4 เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)

- 3.4.1. ผู้ป่วยที่มีค่า systolic blood pressure น้อยกว่าหรือเท่ากับ 90 mmHg
- 3.4.2. ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการดำเนินโรคใน Stage D หรือ NYHA class IV

3.4.3. ผู้ป่วยที่มีข้อมูลในเวชระเบียนไม่สมบูรณ์ ขาดข้อมูลที่จำเป็นต้องใช้ในการวิเคราะห์ผลการศึกษา

3.5 เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

3.5.1. แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

- ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ประกอบด้วย เพศ, อายุ, น้ำหนัก, ส่วนสูง, ค่า NYHA Class เริ่มต้นประเมินโดยแพทย์ผู้รักษา, โรคประจำตัว, วันที่ผู้ป่วยเริ่มได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลว ชนิด HFrEF
- ประวัติการรักษา ประกอบด้วย ข้อมูลการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว, ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว, การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ, ประวัติรายการยา และขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ
- ผลการตรวจร่างกายและผลทางห้องปฏิบัติการ ประกอบด้วย ค่าความดันโลหิต, ค่าอัตราการเต้นของหัวใจ, ค่า serum creatinine, ค่า eGFR, ค่า sodium, ค่า potassium, ค่า LVEF เริ่มต้น และหลังจากได้รับยา 12 เดือนจากการตรวจ echocardiography โดยขึ้นกับการตัดสินใจของแพทย์ที่รักษาผู้ป่วย และ NYHA Class หลังจากได้รับยา 12 เดือนประเมินโดยแพทย์ที่รักษาผู้ป่วย
- อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา ประกอบด้วย symptomatic hypotension, hypotension (SBP<90 mmHg), ค่า serum creatinine สูง (≥ 2.5 mg/dL), hyperkalemia (> 5.5 mmol/L), dizziness, dry cough

3.5.2. เวชระเบียนผู้ป่วย

3.5.3. ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของสถาบันโรคทรวงอก

3.6 ขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาจากงานวิจัยก่อนหน้าของ Rattanavipanon W และคณะ⁽¹⁴⁾ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor มีการเสียชีวิตหรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวร้อยละ 11.5 ในกลุ่มที่ได้รับยา standard

treatment มีการเสียชีวิตหรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวร้อยละ 28 โดยนำข้อมูลดังกล่าวมาคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างตามสมการ⁽⁴¹⁾

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 P(1-P)}{(P_1 - P_2)^2}$$

กำหนดช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ยอมรับค่าความคลาดเคลื่อนไม่เกินร้อยละ 5 และอำนาจการทดสอบที่ร้อยละ 80

n = ขนาดของตัวอย่างแต่ละกลุ่มที่ต้องการศึกษา

P_1 = สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับยาลุ่ม ARNI แล้วเกิดเหตุการณ์ เท่ากับ 0.12

P_2 = สัดส่วนของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาลุ่ม ARNI แล้วเกิดเหตุการณ์ เท่ากับ 0.28

$$P = (P_1 + P_2) / 2 = (0.12 + 0.28) / 2 = 0.20$$

Z_{α} = ค่า Z ที่ระดับความเชื่อมั่นที่กำหนด โดยที่ระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เท่ากับ 1.96

Z_{β} = ค่า Z ที่ระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 80 เท่ากับ 0.84

$$n = \frac{2(1.96 + 0.84)^2 0.2(1-0.2)}{(0.12 - 0.28)^2}$$

$$n = 96$$

จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษาจำนวนอย่างน้อยกลุ่มละ 96 ราย และเพื่อป้องกันกรณีที่ไม่สามารถติดตามข้อมูลผู้ป่วยได้อย่างต่อเนื่อง จึงคำนวณขนาดตัวอย่างเพิ่มร้อยละ 20 ดังนั้นขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้ควรมีอย่างน้อยกลุ่มละ 120 ราย

3.7 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ทางสถิติ ทำโดยใช้โปรแกรม IBM SPSS Statistics version 26

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ใช้สถิติเชิงพรรณนาเพื่ออธิบายคุณลักษณะประชากร โดยการหาจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

- ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ โรคร่วม ค่า NYHA Class และยาที่ได้รับร่วม รายงานเป็นความถี่ และร้อยละ วิเคราะห์ข้อมูลเชิงอนุมานเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ chi-square test

- ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย ค่า LVEF ค่าความดันโลหิต ทดสอบการกระจายตัวของข้อมูลโดยใช้สถิติ Kolmogorov-Smirnov กรณีข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ รายงานเป็นค่าเฉลี่ย (mean) และค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) กรณีข้อมูลมีการแจกแจงไม่ปกติ รายงานเป็นค่ากลาง (median) และพิสัยควอไทล์ (interquartile range, IQR) วิเคราะห์ข้อมูลเชิงอนุมานเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ independent t-test ในกรณีข้อมูลมีการแจกแจงปกติ ใช้ Mann-Whitney U test กรณีข้อมูลแจกแจงไม่ปกติ

ผลลัพธ์จากการศึกษา

- เปรียบเทียบข้อมูลการเสียชีวิตทุกสาเหตุ การนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HF rEF ระหว่างกลุ่ม หลังได้รับยา 12 เดือน โดยใช้สถิติ chi-square test

- เปรียบเทียบข้อมูล ค่า LVEF ก่อนและหลังได้รับยา 12 เดือน โดยใช้สถิติ paired t-test ในกรณีข้อมูลมีการแจกแจงปกติ ใช้สถิติ Wilcoxon test กรณีข้อมูลแจกแจงไม่ปกติ และเปรียบเทียบข้อมูล ค่า LVEF ระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ independent t-test ในกรณีข้อมูลมีการแจกแจงปกติ ใช้ Mann-Whitney U test กรณีข้อมูลแจกแจงไม่ปกติ

- เปรียบเทียบข้อมูล ค่า NYHA Class ก่อนและหลังได้รับยา 12 เดือน และเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ chi-square test

- รายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยาเป็นความถี่ และร้อยละ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ chi-square test

- วิเคราะห์หาระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis) ของการเสียชีวิตทุกสาเหตุ หรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในระยะเวลา 1 ปี โดยใช้ cox proportional hazard model เพื่อให้สามารถปรับตัวแปรต้นที่คาดว่าเป็น confounder ได้แก่ อายุ โรคประจำตัว แสดงผลในรูปแบบ Kaplan-Meier curve โดยกำหนดให้

X = อายุ, โรคประจำตัว, ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว

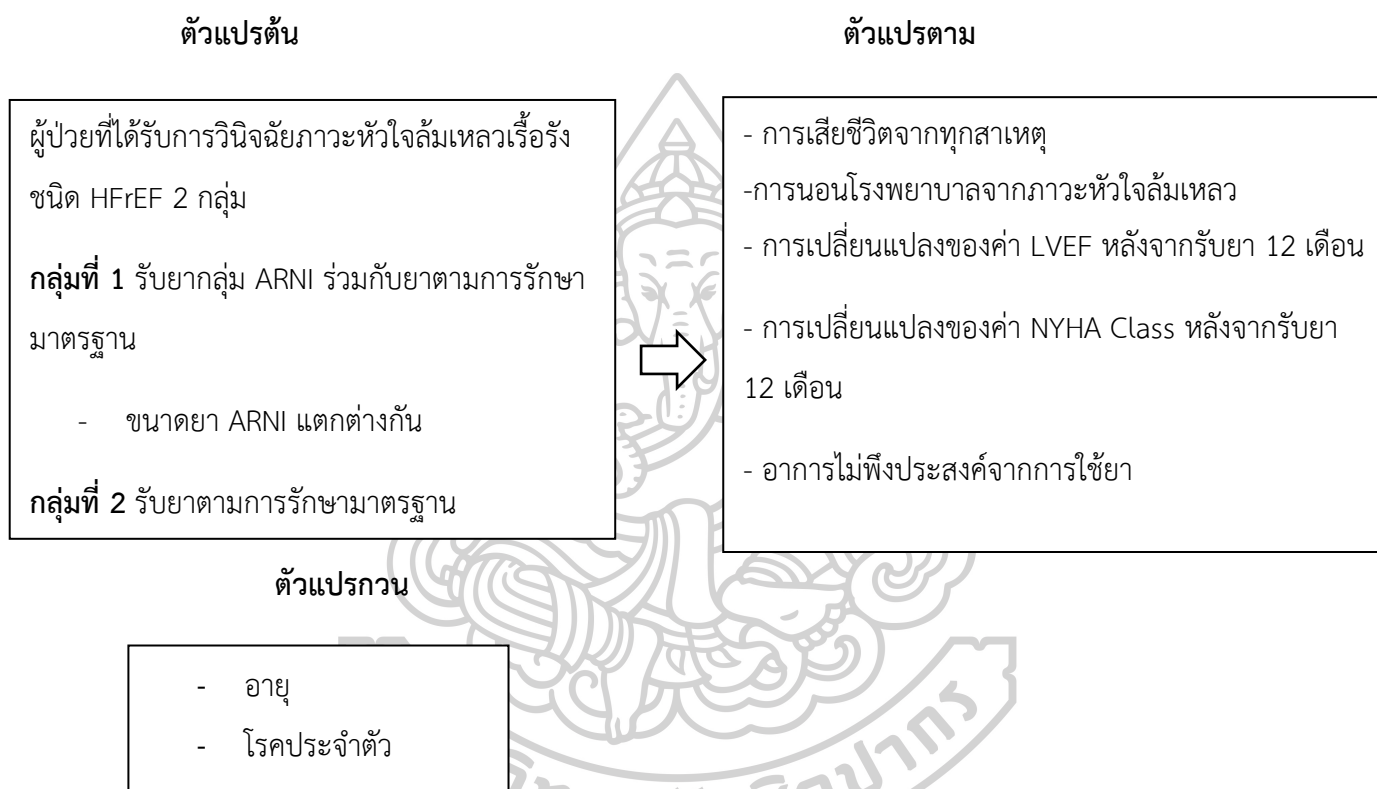
Y = การเสียชีวิตทุกสาเหตุ หรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวครั้งแรก

Event คือ การเสียชีวิตทุกสาเหตุ หรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวครั้งแรก ในช่วงระยะเวลาที่ศึกษา 12 เดือน

Censored คือ การนอนโรงพยาบาลด้วยสาเหตุอื่น, ผู้ป่วยไม่มาตามนัด/ถูกส่งต่อไปรักษาที่โรงพยาบาลอื่น และไม่เกิดเหตุการณ์การเสียชีวิตทุกสาเหตุ หรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว ในช่วงระยะเวลาที่ศึกษา 12 เดือน

งานวิจัยนี้กำหนดระดับนัยสำคัญที่ p-value น้อยกว่า 0.05

3.8 กรอบแนวคิดการวิจัย



ภาพที่ 2 กรอบแนวคิดการวิจัย

3.9 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

3.9.1. ค้นหารายชื่อผู้ป่วยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของสถาบันโรคทรวงอก โดยสืบค้นข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวจากรหัส ICD-10 (I50) ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2564 เพื่อพิจารณาคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์กำหนดอาสาสมัคร เข้าร่วมการศึกษา และเกณฑ์กำหนดอาสาสมัครออกจากการศึกษา

3.9.2. จำแนกผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มตามรูปแบบการใช้ยา คือ ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่ได้รับยากลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor ร่วมกับยาตามการรักษามาตรฐาน และผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่ได้รับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว

3.9.3. เก็บข้อมูลผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างจากเวชระเบียนผู้ป่วย เช่น ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย รายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ ข้อมูลประสิทธิผลการรักษา และอาการไม่พึงประสงค์จากยา เป็นต้น แล้วบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูลวิจัย

3.9.4. รวบรวมข้อมูลเพื่อประเมินผลลัพธ์ที่ต้องการศึกษา ดังนี้

ผลลัพธ์หลัก (Primary outcome) การเสียชีวิตทุกสาเหตุ การนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor ร่วมกับยาตามการรักษามาตรฐาน เทียบกับการรับยาตามการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว โดยจะติดตามผลลัพธ์ในระยะเวลา 12 เดือน

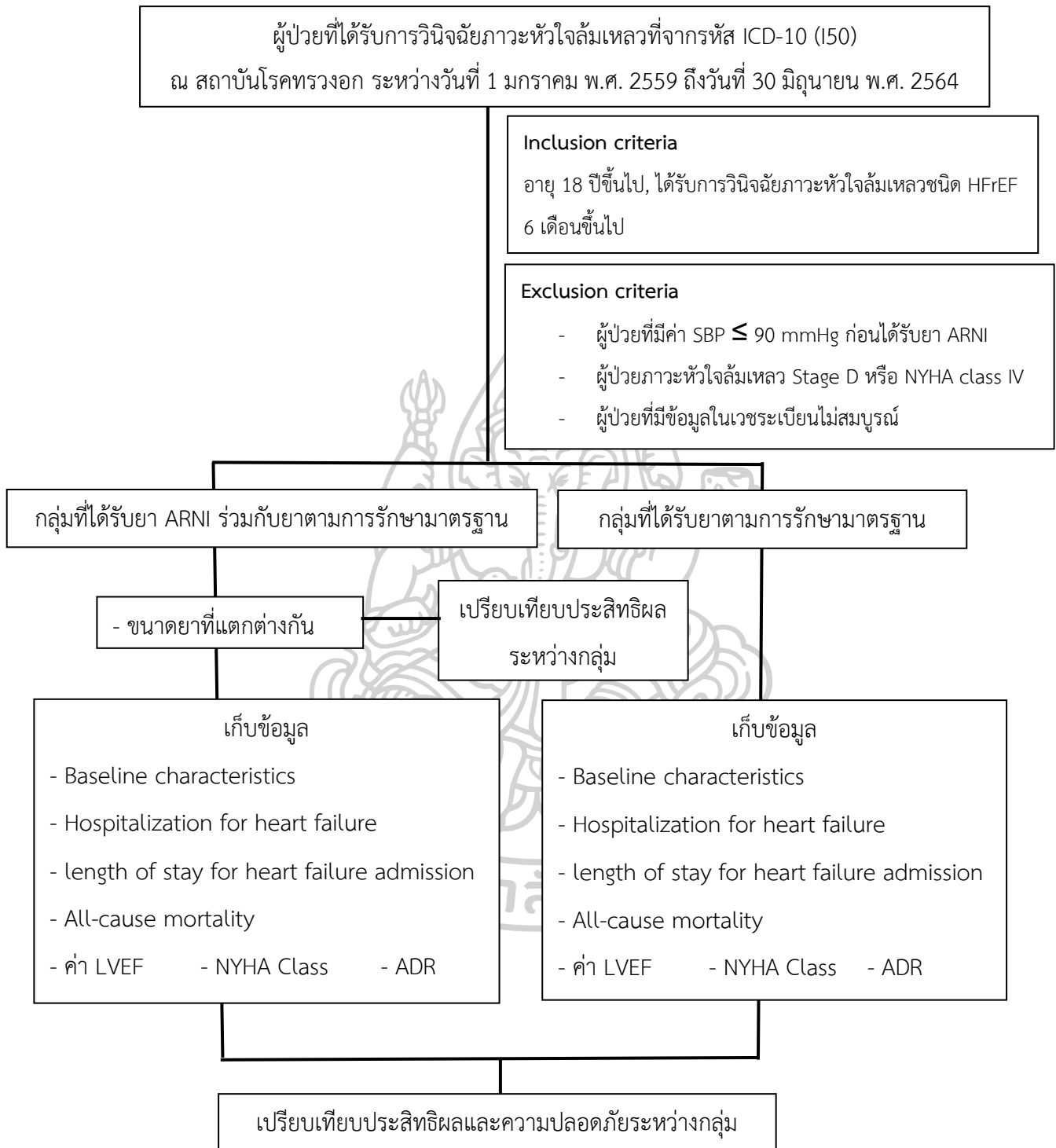
ผลลัพธ์รอง (Secondary outcome)

Effectiveness outcome ได้แก่

- การนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว หรือการเสียชีวิตทุกสาเหตุในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor ในขนาดยาที่แตกต่างกัน
- การเปลี่ยนแปลงของค่า LVEF, ค่า NYHA Class หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor ร่วมกับยาตามการรักษามาตรฐาน เทียบกับการรับยาตามการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียวในระยะเวลา 12 เดือน

Safety outcome ได้แก่ การเกิดภาวะ symptomatic hypotension, hypotension (SBP <90 mmHg), ค่า serum creatinine สูง (≥ 2.5 mg/dL), hyperkalemia (> 5.5 mmol/L), dizziness, dry cough หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor ร่วมกับยาตามการรักษามาตรฐาน เทียบกับการรับยาตามการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว

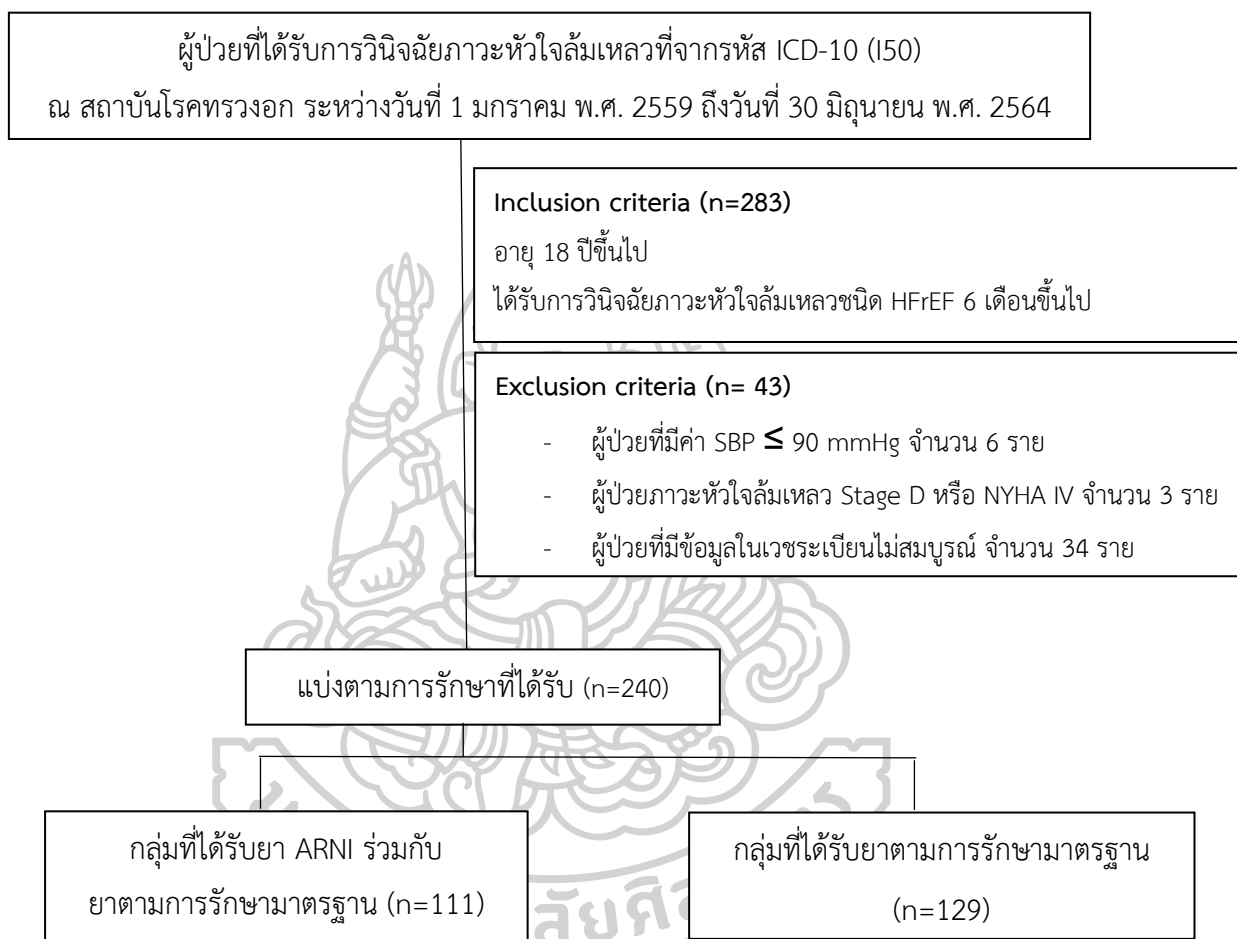
วิธีดำเนินการวิจัย



ภาพที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย

บทที่ 4 ผลการวิจัย

4.1 ขั้นตอนคัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัย



ภาพที่ 4 ขั้นตอนคัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัย

4.2 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

จากการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วย และฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของสถาบันโรคทรวงอกในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีค่า LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 ณ สถาบันโรคทรวงอก ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2564 เมื่อพิจารณาตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกของการวิจัย มีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การวิจัยทั้งหมด 240 ราย ผู้ป่วยในการศึกษาเป็นเพศชายจำนวน 152 ราย (ร้อยละ 63.3) อายุ median (IQR) เท่ากับ 62 (16) ปี แบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ARNI ร่วมกับยาตามการรักษามาตรฐานจำนวน 111 ราย (ร้อยละ 46.3) ผู้ป่วยที่ได้รับยาตามการรักษามาตรฐานแต่ไม่ได้รับยาในกลุ่ม ARNI จำนวน 129 ราย (ร้อยละ 53.8) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีลักษณะใกล้เคียงกัน แต่พบความแตกต่างของ อายุ ค่า LVEF เริ่มต้น การได้รับยาในกลุ่ม SGLT2i และ ivabradine ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	ARNI ร่วมกับ Standard treatment n=111	Standard treatment n=129	p-value
อายุ (ปี); median (IQR)	63 (14.00)	59 (16.50)	0.04 ^c
เพศชาย; จำนวน (ร้อยละ)	67 (60.4)	85 (65.9)	0.375 ^a
ดัชนีมวลกาย (kg/m ²); median (IQR)	24.34 (5.34)	23.63 (5.41)	0.241 ^c
ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลว			
6 เดือน-น้อยกว่า 1 ปี; จำนวน (ร้อยละ)	33 (29.7)	50 (38.8)	0.504 ^a
1-5 ปี; จำนวน (ร้อยละ)	49 (44.1)	52 (40.3)	
6-10 ปี; จำนวน (ร้อยละ)	23 (20.7)	22 (17.1)	
มากกว่า 10 ปี; จำนวน (ร้อยละ)	6 (5.4)	5 (3.9)	
NYHA Class เริ่มต้น			
NYHA Class I; จำนวน (ร้อยละ)	21 (18.9)	25 (19.4)	0.973 ^a
NYHA Class II; จำนวน (ร้อยละ)	67 (60.4)	76 (58.9)	
NYHA Class III; จำนวน (ร้อยละ)	23 (20.7)	28 (21.7)	
ค่า LVEF เริ่มต้น (%); median (IQR)	30 (12.00)	26 (11.45)	0.012 ^c
SBP เริ่มต้น; median (IQR)	115 (26)	115 (25)	0.508 ^c
DBP เริ่มต้น; median (IQR)	70 (15)	71 (17)	0.477 ^c
Heart rate เริ่มต้น; median (IQR)	77 (23)	76 (23)	0.582 ^c
Creatinine เริ่มต้น; ค่าเฉลี่ย ± SD	1.04 ± 0.22	1.08 ± 0.30	0.246 ^b
eGFR เริ่มต้น; ค่าเฉลี่ย ± SD	71.17 ± 18.84	74.20 ± 23.88	0.282 ^b

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	ARNI ร่วมกับ Standard treatment n=111	Standard treatment n=129	p-value
Sodium เริ่มต้น; median (IQR)	139 (3)	138 (3)	0.008 ^c
Potassium เริ่มต้น; ค่าเฉลี่ย ± SD	4.12 ± 0.41	4.22 ± 0.51	0.620 ^b
โรคประจำตัว; จำนวน (ร้อยละ)			
โรคความดันโลหิตสูง	78 (70.3)	87 (67.4)	0.637 ^a
โรคเบาหวาน	33 (29.7)	49 (38.0)	0.179 ^a
โรคไขมันในเลือดสูง	80 (72.1)	94 (72.9)	0.890 ^a
โรคหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว	26 (23.4)	26 (20.2)	0.540 ^a
โรคหลอดเลือดหัวใจ	37 (33.3)	32 (24.8)	0.146 ^a
โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด	27 (24.3)	32 (24.8)	0.931 ^a
โรคไตเรื้อรัง	26 (23.4)	31 (24.0)	0.912 ^a
มีโรคประจำตัว ≥ 3 โรค			
ยาที่ได้รับรวมด้วย; จำนวน (ร้อยละ)			
ACEi	-	59 (45.7)	-
ARB	-	62 (48.1)	-
SGLT2i	13 (11.7)	1 (0.8)	< 0.001 ^a
Diuretics	83 (74.8)	107 (82.9)	0.120 ^a
Isosorbide Dinitrate	2 (1.8)	4 (3.1)	0.520 ^a
Hydralazine	3 (2.7)	1 (0.8)	0.245 ^a
Ivabradine	13 (11.7)	4 (3.1)	0.010 ^a
Digoxin	24 (21.6)	23 (17.8)	0.460 ^a

^a วิเคราะห์ด้วยสถิติ Chi-square test

^b วิเคราะห์ด้วยสถิติ Independent t-test

^c วิเคราะห์ด้วยสถิติ Mann-Whitney U test

NYHA class = New York Heart Association class, LVEF = Left ventricular ejection fraction,

SBP = Systolic blood pressure, DBP = Diastolic blood pressure,

ACEi = Angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARB = Angiotensin-receptor blockers,

SGLT2i = Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors

4.3 ผลลัพธ์หลักด้านประสิทธิผลจากการรักษา

จากการศึกษาผลลัพธ์เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 12 เดือน ไม่พบผู้ป่วยเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน ส่วนในกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานพบว่ามีผู้ป่วยเสียชีวิตทุกสาเหตุจำนวน 8 ราย (ร้อยละ 6.2) มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.008$)

การนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในกลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน พบว่ามีจำนวน 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 9 เทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐาน มีจำนวน 44 ราย (ร้อยละ 34.1) มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวไม่แตกต่างกัน ($P = 0.163$) มีค่า median (IQR) เท่ากับ 8 (4) วัน เปรียบเทียบ 5 (5) วัน ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ผลลัพธ์หลักที่ระยะเวลา 12 เดือน ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF

เปรียบเทียบผลลัพธ์หลักที่ระยะเวลา 12 เดือน	ARNI ร่วมกับ Standard treatment n=111	Standard treatment n=129	p-value
- การเสียชีวิตทุกสาเหตุ จำนวน (ร้อยละ)	0 (0)	8 (6.2)	0.008 ^a
- การนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว จำนวน (ร้อยละ)	10 (9)	44 (34.1)	< 0.001 ^a
- ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว median (IQR) วัน	8 (4)	5 (5)	0.163 ^b

^a วิเคราะห์ด้วยสถิติ Chi-square test

^b วิเคราะห์ด้วยสถิติ Mann-Whitney U test

เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตทุกสาเหตุ หรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวโดยใช้สถิติ univariate cox proportional hazard model พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตทุกสาเหตุ หรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.1$) คือ ผู้ป่วย HFrEF ที่มี NYHA class II และ III (HR 3.50; 95% CI 1.27-9.67; $P = 0.016$) เปรียบเทียบกับ NYHA class I ระดับโซเดียมน้อยกว่า 136 mEq/L (HR 1.85; 95% CI 0.96-3.58; $P = 0.066$) โรคเบาหวาน (HR 1.73; 95% CI 1.03 – 2.92; $P = 0.039$) โรคไขมันในเลือดสูง (HR 1.79; 95% CI 0.99-3.90; $P = 0.052$) โรคไตเรื้อรัง (HR 2.17; 95% CI 1.2-3.72; $P = 0.005$) โรคประจำตัวมากกว่าหรือเท่ากับ 3 โรค (HR 2.50; 95% CI 1.35-4.64; $P = 0.004$) และกลุ่มที่ได้รับ ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน (HR 0.21; 95% CI 0.11-0.42; $P < 0.001$)

เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตทุกสาเหตุ หรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวโดยใช้สถิติ multivariate cox proportional hazard model ด้วยวิธี backward stepwise พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตทุกสาเหตุ หรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) คือผู้ป่วย HFrEF ที่มี NYHA class II และ III (HR 3.26; 95% CI 1.17-9.07; $P = 0.023$) เปรียบเทียบกับ มี NYHA class I โรคไตเรื้อรัง (HR 1.86; 95% CI 1.05-3.28; $P = 0.033$) โรคประจำตัวมากกว่าหรือเท่ากับ 3 โรค (HR 1.96; 95% CI 1.02-3.78; $P = 0.044$) กลุ่มที่ได้รับ ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน (HR 0.20; 95% CI 0.10-0.40; $P < 0.001$) ดังแสดงในตารางที่ 8

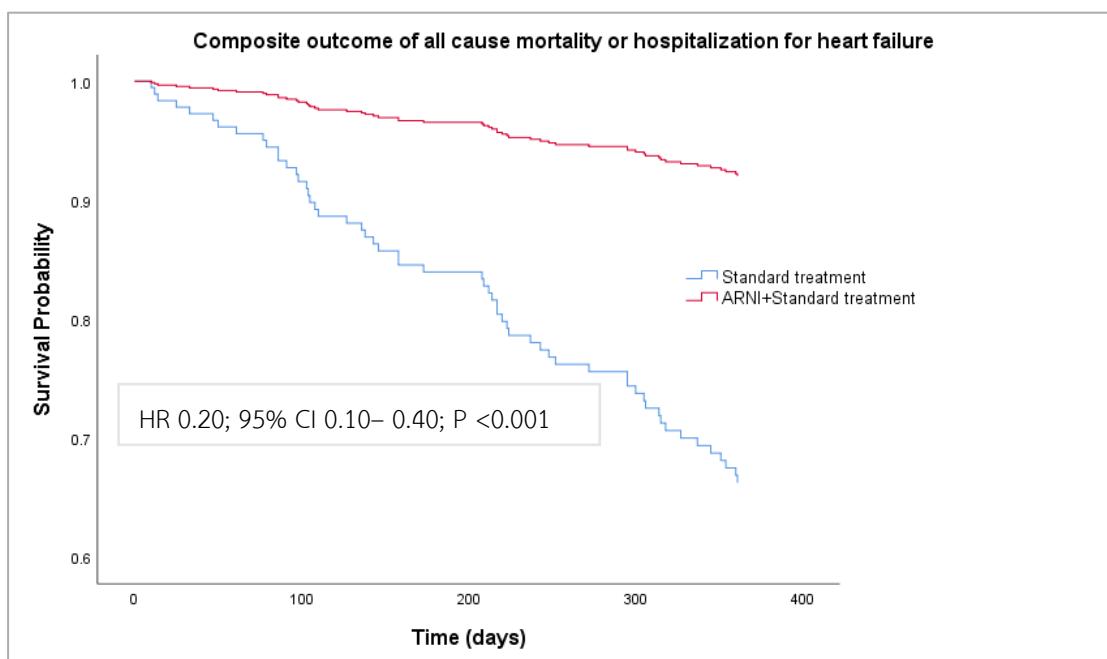
ตารางที่ 8 ปัจจัยที่มีผลต่อการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวหรือเสียชีวิตทุกสาเหตุ

ปัจจัย	univariate analysis		multivariate analysis	
	HR (95%CI)	p-value	HR (95%CI)	p-value
อายุ ≥ 65 ปี	0.78 (0.45-1.34)	0.361	-	-
เพศชาย	1.00 (0.59-1.71)	0.996	-	-
NYHA class II และ III	3.50 (1.27-9.67)	0.016*	3.26 (1.17-9.07)	0.023**
ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวมากกว่า 1 ปี	1.53 (0.85-2.77)	0.155	-	-
SBP > 150 mmHg	0.72 (.18-2.95)	0.646	-	-
HR > 70 ครั้ง/นาที	0.88 (.51-1.52)	0.644	-	-
Na < 136 mEq/L	1.85 (0.96-3.58)	0.066*	1.69 (0.87-3.28)	0.122
Diabetes	1.73 (1.03-2.92)	0.039*	0.96 (0.52-1.75)	0.889
Dyslipidemia	1.97 (0.99-3.90)	0.052*	1.36 (0.62-3.01)	0.441
Atrial fibrillation	1.10 (0.59-2.05)	0.753	-	-
Coronary artery disease	1.48 (0.86-2.55)	0.158	-	-
Myocardial infarction	1.30 (0.73-2.31)	0.380	-	-
Chronic kidney disease	2.17 (1.27-3.72)	0.005*	1.86 (1.05-3.28)	0.033**
โรคประจำตัวมากกว่าหรือเท่ากับ 3 โรค	2.50 (1.35-4.64)	0.004*	1.96 (1.02-3.78)	0.044**
รับยากกลุ่ม SGLT2i	0.56 (0.22-1.40)	0.213	-	-
รับยากกลุ่ม Ivabradine	1.042 (0.38-2.88)	0.937	-	-
กลุ่มที่ได้รับ ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน	0.21 (0.11-0.42)	$< 0.001^*$	0.20 (0.10-0.40)	$< 0.001^{**}$

* ใช้สถิติ univariate cox proportional hazard model กำหนดให้ p-value < 0.1

** ใช้สถิติ multivariate cox proportional hazard model กำหนดให้ p-value < 0.05

แสดงผลในรูปแบบกราฟ Kaplan-Meier โดยพบว่ากลุ่มได้รับยา กลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน เกิดผลลัพธ์ของการเสียชีวิตทุกสาเหตุ หรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR=0.20; ; 95% CI: 0.10-0.40; P<0.001) ดังแสดงในภาพที่ 5



ภาพที่ 5 กราฟ Kaplan-Meier แสดงเกิดผลลัพธ์ของการเสียชีวิตทุกสาเหตุ หรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในระยะเวลา 12 เดือนเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มได้รับยา กลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน และกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานโดยใส่ปัจจัย NYHA class II และ III, โรคไตเรื้อรัง และโรคประจำตัวมากกว่าหรือเท่ากับ 3 โรคร่วมด้วย

4.4 ผลลัพธ์ตามขนาดยา กลุ่ม ARNI

เมื่อวิเคราะห์ผลลัพธ์ตามขนาดยา กลุ่ม ARNI ไม่พบว่ามีผู้ป่วย HFrEF รายใดเสียชีวิต แต่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา กลุ่ม ARNI ขนาดน้อยกว่า 200 มิลลิกรัมต่อวัน มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 91 ราย มีผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวจำนวน 9 ราย (ร้อยละ 9.9) ไม่แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา กลุ่ม ARNI ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 200 มิลลิกรัมต่อวัน มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 20 ราย ซึ่งมีผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 5) (P=0.489) ดังแสดงในตารางที่ 9 อย่างไรก็ตามระยะเวลาอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวของผู้ป่วยที่ได้รับยา กลุ่ม ARNI น้อยกว่า 200 มิลลิกรัมต่อวัน มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 7.11 วัน (SD ± 2.93) ไม่แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา กลุ่ม ARNI มากกว่าหรือเท่ากับ 200 มิลลิกรัมต่อวัน มีระยะเวลาอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวเท่ากับ 8 วัน

ตารางที่ 9 ผลลัพธ์ที่วิเคราะห์ตามขนาดยาในกลุ่ม ARNI

วิเคราะห์ผลลัพธ์ตามขนาดยาในกลุ่ม ARNI	< 200 mg/day n= 91	≥ 200 mg/day n= 20	p-value
- การเสียชีวิตทุกสาเหตุ จำนวน	0	0	-
- การนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว จำนวน (ร้อยละ)	9 (9.9)	1 (5.0)	0.489 ^a

^a วิเคราะห์ด้วยสถิติ Chi-square test

4.5 ผลลัพธ์การเปลี่ยนแปลงของค่า left ventricular ejection fraction (LVEF)

จากการศึกษาผลลัพธ์ร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่า LVEF เริ่มต้นเปรียบเทียบกับค่า LVEF หลังจากได้รับยาเป็นเวลา 12 เดือน พบว่าทั้ง 2 กลุ่ม มีค่า LVEF เพิ่มขึ้นมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) โดยกลุ่มที่ได้รับยาในกลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน มีร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่า LVEF เพิ่มขึ้น มีค่า median (IQR) เท่ากับ 11 (18.0) ส่วนกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานมีร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่า LVEF เพิ่มขึ้น โดยมีค่า median (IQR) เท่ากับ 4 (13.6) เมื่อเปรียบเทียบร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่า LVEF ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาในกลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน และกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐาน พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) เช่นกัน ดังแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของค่า LVEF เปรียบเทียบก่อนและหลังจากได้รับยาเป็นเวลา 12 เดือน

ร้อยละการเปลี่ยนแปลงของค่า LVEF เป็นเวลา 12 เดือน	ARNI ร่วมกับ Standard treatment n=75*	Standard treatment n=107*	p-value
เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของ ค่า LVEF (%)ระหว่าง 2 กลุ่ม median (IQR)	+11 (18.0)	+4 (13.6)	< 0.001 ^a

^a วิเคราะห์ด้วยสถิติ Mann-Whitney Test

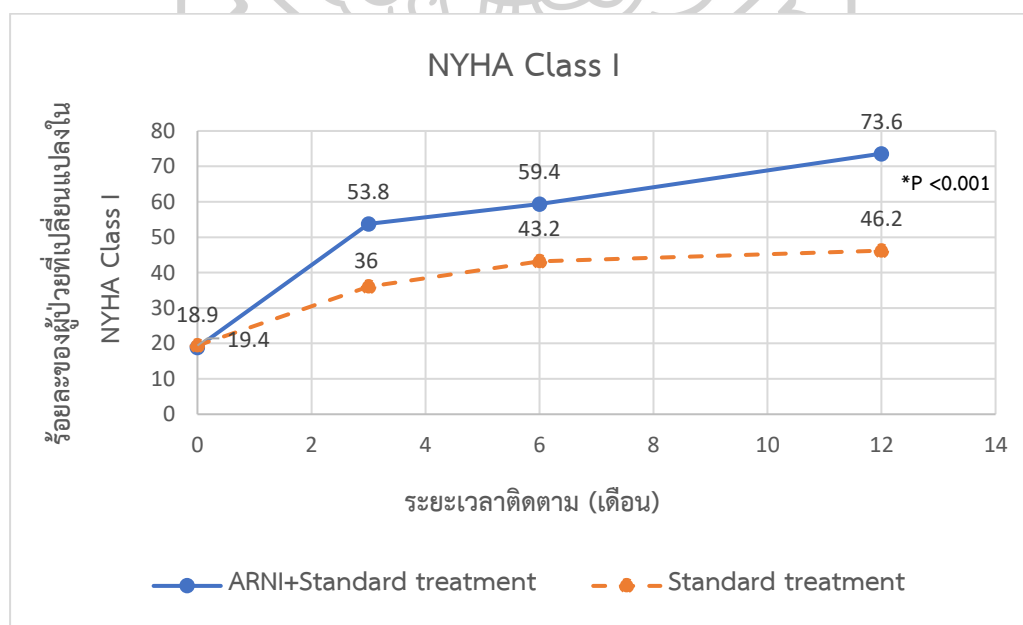
* หมายถึงเหตุ

มีการรายงานผล LVEF ที่ระยะเวลา 12 เดือน ในกลุ่มรับยา sacubitril/valsartan 75 ราย จาก 111 ราย

มีการรายงานผล LVEF ที่ระยะเวลา 12 เดือน ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา sacubitril/valsartan 107 ราย จาก 129 ราย

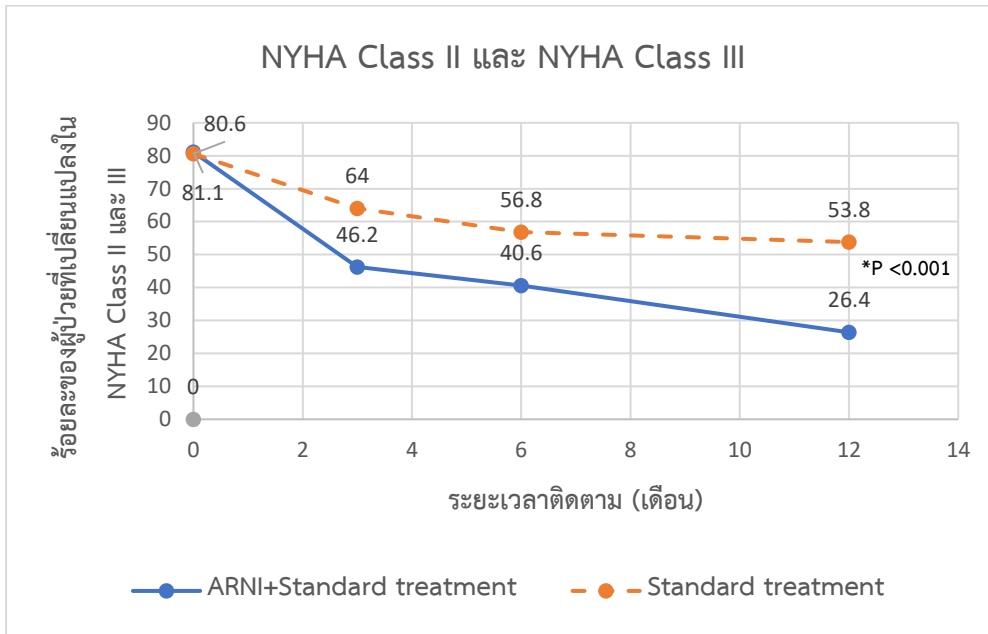
4.6 ผลลัพธ์การเปลี่ยนแปลงของ The New York Heart Association (NYHA class)

จากการศึกษาผลลัพธ์การเปลี่ยนแปลงค่า NYHA class ในระยะเวลา 3, 6 และ 12 เดือน กลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน มีร้อยละของผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงอยู่ใน NYHA class I เท่ากับ 53.8, 59.4, 73.6 ตามลำดับ กลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานมีร้อยละของผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงอยู่ใน NYHA class I เท่ากับ 36, 43.2, 46.2 ตามลำดับ พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของค่า NYHA class ไปในทิศทางที่ดีขึ้น โดยเฉพาะในช่วงเดือนที่ 3 ที่พบว่ามียาร้อยละการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นอย่างชัดเจน และผลการเปรียบเทียบร้อยละของผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงอยู่ใน NYHA class I ที่ 12 เดือน ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน กับกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐาน ทดสอบด้วยสถิติ Chi-square test พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) โดยมีร้อยละของผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงอยู่ใน NYHA class I ที่ 12 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐานมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว ดังแสดงในภาพที่ 6 สอดคล้องกับร้อยละของผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงอยู่ใน NYHA class II และ NYHA class III ลดลง เมื่อติดตามในระยะเวลา 3, 6 และ 12 เดือน ดังแสดงในภาพที่ 7 จากการเปรียบเทียบร้อยละของผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงอยู่ใน NYHA class II และ NYHA class III ในเดือนที่ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน กับกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐาน ทดสอบด้วยสถิติ Chi-square test พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$)



* ทดสอบด้วยสถิติ Chi-square test

ภาพที่ 6 กราฟแสดงร้อยละของผู้ป่วยที่เปลี่ยนเป็น NYHA class I เมื่อติดตามการใช้ยาในระยะเวลา 3, 6 และ 12 เดือน กลุ่มที่ได้รับยากลับ ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐานเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐาน



* ทดสอบด้วยสถิติ Chi-square test

ภาพที่ 7 กราฟแสดงร้อยละของผู้ป่วยที่อยู่ใน NYHA class II และ NYHA class III เมื่อติดตามการใช้ยาในระยะเวลา 3, 6 และ 12 เดือน กลุ่มที่ได้รับยากลับ ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐานเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐาน

4.7 การศึกษาด้านอาการไม่พึงประสงค์จากยา

1. ภาวะความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนท่า (symptomatic hypotension)

เมื่อศึกษาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาในระยะเวลา 12 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา กลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน มีภาวะ symptomatic hypotension จำนวน 13 ราย (ร้อยละ 11.7) เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาตามการรักษามาตรฐาน พบจำนวน 42 ราย (ร้อยละ 32.6) ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$)

2. ภาวะความดันโลหิตต่ำขณะที่หัวใจบีบตัวน้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท (hypotension SBP <90 mmHg)

พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา กลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน มีภาวะความดันโลหิตต่ำขณะที่หัวใจบีบตัวน้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท จำนวน 22 ราย (ร้อยละ 19.8) ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาตามการรักษามาตรฐาน ซึ่งพบจำนวน 29 ราย (ร้อยละ 22.5) ($P = 0.615$)

3. ระดับครีเอตินีนมากกว่าหรือเท่ากับ 2.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (creatinine ≥ 2.5 mg/dL)

พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา กลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน มีระดับครีเอตินีนมากกว่าหรือเท่ากับ 2.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.9) ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาตามการรักษามาตรฐาน ซึ่งพบจำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.8) ($P = 0.915$)

4. ระดับโพแทสเซียมมากกว่า 5.5 มิลลิโมลต่อลิตร (hyperkalemia > 5.5 mmol/L)

พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา กลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน มีระดับโพแทสเซียมมากกว่า 5.5 มิลลิโมลต่อลิตร จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 4.5) ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาตามการรักษามาตรฐาน ซึ่งพบจำนวน 5 ราย (ร้อยละ 3.9) ($P = 0.808$)

5. อาการเวียนศีรษะ (dizziness)

พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา กลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐานมีอาการเวียนศีรษะ จำนวน 17 ราย (ร้อยละ 15.3) เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาตามการรักษามาตรฐาน พบจำนวน 34 ราย (ร้อยละ 26.4) ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.037$)

6. อาการไอแห้ง (dry cough)

พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐานมีอาการไอแห้ง จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 2.7) เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาตามการรักษามาตรฐาน พบจำนวน 15 ราย (ร้อยละ 11.6) ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P= 0.009$)

ตารางที่ 11 จำนวน (ร้อยละ) ของผู้ป่วยที่แสดงอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา	ARNI ร่วมกับ Standard treatment n=111	Standard treatment n=129	p-value ^a
Symptomatic hypotension จำนวน (ร้อยละ)	13 (11.7)	42 (32.6)	< 0.001
Hypotension (SBP<90 mmHg) จำนวน (ร้อยละ)	22 (19.8)	29 (22.5)	0.615
Creatinine (≥ 2.5 mg/dL) จำนวน (ร้อยละ)	1 (0.9)	1 (0.8)	0.915
Hyperkalemia (>5.5 mmol/L) จำนวน (ร้อยละ)	5 (4.5)	5 (3.9)	0.808
Dizziness จำนวน (ร้อยละ)	17 (15.3)	34 (26.4)	0.037
Dry cough จำนวน (ร้อยละ)	3 (2.7)	15 (11.6)	0.009

^a วิเคราะห์ด้วยสถิติ Chi-square test



บทที่ 5

สรุปผล อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

ผลการวิจัยพบว่ากลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน สามารถลดการเสียชีวิตทุกสาเหตุ และการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว ได้แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.08$ และ $P < 0.001$ ตามลำดับ) ผลลัพธ์การเปลี่ยนแปลงของค่า LVEF และ NYHA class ในระยะเวลา 12 เดือนพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = <0.001$) เมื่อวิเคราะห์ผลลัพธ์การเสียชีวิตทุกสาเหตุ การนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว และระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวตามขนาดยากลุ่ม ARNI พบว่าไม่แตกต่างกัน ด้านอาการไม่พึงประสงค์พบว่ากลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน มีภาวะความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนท่า, อาการเวียนศีรษะ และอาการไอแห้ง แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาตามการรักษาตามมาตรฐาน ($P = <0.001$, 0.037 และ 0.009 ตามลำดับ)

5.2 อภิปรายผล

ผลลัพธ์หลัก (Primary outcome)

การวิจัยนี้ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยากลุ่ม ARNI เมื่อให้ร่วมกับยาตามการรักษามาตรฐาน กับการรักษาตามมาตรฐานเพียงอย่างเดียว ติดตามการรักษาในระยะเวลา 12 เดือน ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF ที่เข้ารับการรักษ ณ สถาบันโรคทรวงอก จำนวน 240 ราย ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2564 เป็นการศึกษาในรูปแบบ real world study ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ ARNI ร่วมกับยาตามการรักษาตามมาตรฐาน ไม่พบการเสียชีวิตทุกสาเหตุ มีการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวร้อยละ 9 พบ ซึ่งพบว่าแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับผลการศึกษาของ PARADIGM-HF โดย McMurray JJV และคณะ⁽⁸⁾ ในปี พ.ศ. 2557 ซึ่งเป็นการศึกษาในรูปแบบ randomized controlled trial ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างยา กลุ่ม ARNI กับยา enalapril ในขนาดยาตามเป้าหมาย ติดตามระยะเวลา 27 เดือน ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ

ยากลุ่ม ARNI สามารถลด primary composite outcome ได้แก่ การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันได้ร้อยละ 21.8 ซึ่งพบแตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ enalapril อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังเป็นไปในแนวทางเดียวกับผลการศึกษาอื่นๆในเอเชียที่เป็นรูปแบบ real world study ของ Cheng PC และคณะ⁽¹¹⁾ ในปี พ.ศ. 2563 เปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างยากลุ่ม ARNI กับยากลุ่ม ARB ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ARNI สามารถลด primary composite outcome ได้ร้อยละ 18.9 ซึ่งพบแตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ARB อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการศึกษา Rattanavipanon W และคณะ⁽¹⁴⁾ ในปี พ.ศ. 2563 ที่มีการเพียงการศึกษาเดียวในประเทศไทย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ARNI สามารถลด primary composite outcome ของการเสียชีวิตหรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้ร้อยละ 11.5 ซึ่งพบแตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับยาตามการรักษาตามมาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จะเห็นได้ว่าผลการศึกษาครั้งนี้ไม่พบผู้ป่วยเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา กลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน และมีจำนวนผู้ป่วยการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวน้อยกว่าการศึกษาอื่น ทั้งนี้อาจจะเป็นผลจากการศึกษาครั้งนี้ติดตามผู้ป่วยระยะเวลา 12 เดือน ไม่ได้รวบรวมผู้ป่วย NYHA functional class IV หรือ stage D เข้ามาในการศึกษา ประกอบกับผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกรายจะต้องได้รับยารักษาภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างน้อย 2 กลุ่ม คือ ยากลุ่ม beta-blocker ประกอบด้วยยา carvedilol, bisoprolol, metoprolol, nebivolol และยากลุ่ม MRA ซึ่งยาทั้งสองกลุ่มนี้มีผลลดการเสียชีวิตและนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว⁽⁵⁾ เมื่อพิจารณาถึงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษาจะพบว่าทั้ง 2 กลุ่ม มีข้อมูลระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลว และ NYHA Class เริ่มต้น ไม่แตกต่างกัน แต่พบความแตกต่างของค่า LVEF ซึ่งจากการศึกษาครั้งนี้ได้มีการกำหนดเกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา คือ LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 ซึ่งเป็นไปในแนวทางเดียวกับการศึกษาอื่นก่อนหน้านี้^(8, 9, 11, 14) และสอดคล้องกับแนวทางการรักษาผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF^(4, 5) ในส่วนของข้อมูลยาที่ได้รับร่วม พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา กลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน มีผู้ที่ได้รับยากลุ่ม SGLT2i ร้อยละ 11 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาตามการรักษาตามมาตรฐาน มีเพียงร้อยละ 0.8 ถึงแม้ว่ายา กลุ่ม SGLT2i จะมีผลลดการเสียชีวิตและการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว ซึ่งเมื่อนำการได้รับยากลุ่ม SGLT2i ในการศึกษามาวิเคราะห์ด้วย univariate cox proportional hazard model กลับไม่พบว่าเมื่อผลต่อการเสียชีวิตและการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว สำหรับการศึกษา ก่อนหน้านี้ในปี พ.ศ. 2564 Rattanavipanon W และคณะ⁽¹⁴⁾ ไม่ได้วิเคราะห์ผลของการได้รับยากลุ่ม

SGLT2i ในกลุ่มผู้ป่วย กลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน เนื่องจากยากลุ่ม SGLT2i เพิ่งได้รับรองให้ใช้ในผู้ป่วย HFrEF ที่มีโรคเบาหวานร่วมและไม่มีโรคเบาหวานร่วม เมื่อปี พ.ศ. 2564 ตาม American College of Cardiology 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment ⁽⁴⁾ สำหรับจำนวนผู้ป่วยได้รับยา ivabradine และค่ามัธยฐานของอายุที่แตกต่างกันของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ถึงแม้ว่า ivabradine จะมีผลลดเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือการนอนโรงพยาบาลในผู้ป่วย HFrEF ที่มีอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่าหรือเท่ากับ 70 ครั้งต่อนาที จากการศึกษา Swedberg K และคณะ ⁽⁴²⁾ (SHIFT trial) ในปี พ.ศ.2553 แต่เมื่อวิเคราะห์ด้วย Univariate cox proportional hazard model ก็ไม่พบว่ามีผลต่อการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว เช่นเดียวกัน สำหรับผลลัพธ์ของระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวไม่แตกต่างกัน ในทั้ง 2 กลุ่ม (P = 0.163) โดยยังไม่พบการศึกษาใดก่อนหน้านี้ที่ศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวระหว่าง 2 กลุ่มดังกล่าว

เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อผลลัพธ์ของการเสียชีวิตทุกสาเหตุหรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวด้วย multivariate cox proportional hazard model พบว่าผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มี NYHA class II-III มีโรคไตเรื้อรัง และมีโรคประจำตัวมากกว่าหรือเท่ากับ 3 โรค จะมีความเสี่ยงการเสียชีวิตทุกสาเหตุหรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่ได้รับยากลุ่ม ARNI เมื่อให้ร่วมกับยาตามการรักษามาตรฐาน การเสียชีวิตทุกสาเหตุหรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกันจะเห็นได้ว่าผลการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวของการศึกษารั้งนี้สอดคล้องกับคำแนะนำของแนวทางเวชปฏิบัติสากลในปัจจุบัน ^(4, 5, 43) ซึ่งแนะนำให้ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง HFrEF ที่มีอาการควรได้รับยาตาม guideline directed medication therapy ทุกราย ⁽⁴⁾ โรคไตเรื้อรังมีผลทำให้ปรับขนาดยาให้ได้ขนาดตามเป้าหมายในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวได้ยาก เนื่องจากอาจเกิดผลข้างเคียงจากยา ได้แก่ ยาในกลุ่ม ACEI, ARB, ARNI ทำให้เกิดภาวะ hyperkalemia, serum creatinine สูง และผู้ป่วยโรคประจำตัวมากกว่าหรือเท่ากับ 3 โรค มีผลทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนได้ง่าย อย่างไรก็ตามกลุ่มที่ได้รับ ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน ยังสามารถลดการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว

ผลลัพธ์ตามขนาดยากลุ่ม ARNI

การศึกษาครั้งนี้ไม่พบผู้ป่วยเสียชีวิตทุกสาเหตุในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน เมื่อวิเคราะห์ผลลัพธ์การนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว ไม่พบความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ARNI ขนาดน้อยกว่า 200 มิลลิกรัมต่อวัน และผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ARNI ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 200 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษา Cheng PC และคณะ⁽¹¹⁾ ในปี พ.ศ. 2563 ในไต้หวัน ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ARNI ขนาดน้อยกว่า 200 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 168 ราย และผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ARNI ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 200 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 246 ราย ก็ไม่พบความแตกต่างในด้านประสิทธิผลของยาระหว่าง 2 ขนาดเช่นเดียวกัน ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาในสหรัฐอเมริกา Kido K และคณะ⁽¹⁵⁾ ในปี พ.ศ. 2563 Kido K และคณะ⁽¹⁵⁾ ได้ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยา ARNI ในขนาดยาที่แตกต่างกัน 3 ขนาด คือ ขนาด 24/26 มิลลิกรัม, ขนาด 47/52 มิลลิกรัม และขนาด 97/103 มิลลิกรัม จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 721 ราย พบว่าเมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาด 24/26 มิลลิกรัม กับขนาด 97/103 มิลลิกรัม พบว่ากลุ่มที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 97/103 มิลลิกรัม มีจำนวนผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว หรือจำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากภาวะหัวใจล้มเหลวน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาด 47/52 มิลลิกรัม กับขนาด 97/103 มิลลิกรัม ไม่พบความแตกต่างทั้งจำนวนผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว หรือจำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากภาวะหัวใจล้มเหลว ทั้งนี้อาจเกิดจากการศึกษาครั้งนี้มีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาน้อยทำให้ไม่พบความแตกต่างในด้านประสิทธิผลของยาเมื่อเปรียบเทียบระหว่างขนาดยา ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยเอเชียที่มี BMI ที่ต่ำกว่าผู้ป่วยชาวยุโรป จากการศึกษาของ Hu J และคณะ⁽⁴⁴⁾ ในปี 2563 ศึกษาประโยชน์ของยา ARNI ขนาดต่ำกว่าขนาดยาเป้าหมายในประเทศจีน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา ARNI ขนาดต่ำกว่าขนาดยาเป้าหมายมีการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างหัวใจดีขึ้น และมีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นเช่นกัน โดยผู้ป่วยสามารถทนต่อยา และลดการหยุดยาจากภาวะความดันโลหิตต่ำ โดยผู้ป่วยได้รับขนาดยา ARNI ต่ำกว่าขนาดเป้าหมาย ก็ได้รับประโยชน์จากยา ARNI ถึงแม้จากผลการศึกษาในครั้งนี้ และการศึกษาดังกล่าวข้างต้นดูเหมือนว่าผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวชนิด HFREF ชาวเอเชียตอบสนองกับ ARNI ในขนาดต่ำกว่าขนาดเป้าหมาย แต่ไม่พบรายงานการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อชาติและผลลัพธ์ของ ARNI รวมถึงไม่พบรายงานการศึกษา

ความสัมพันธ์ระหว่างพันธุกรรมและ neprilysin อีกเช่นเดียวกัน ดังนั้นควรศึกษาประสิทธิผลของ ฆนาดยา ARNI ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFref ชาวไทยเพิ่มเติม

ผลลัพธ์การเปลี่ยนแปลงของค่า left ventricular ejection fraction (LVEF)

สำหรับการศึกษาเปรียบเทียบร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของค่า LVEF เปรียบเทียบก่อน และหลังจากได้รับยากลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐานเป็นเวลา 12 เดือน กลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน มีค่าร้อยละของค่า LVEF เพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 11 เมื่อเปรียบเทียบกับ ก่อนได้รับยา และเพิ่มขึ้นแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่ง สอดคล้องกับการศึกษาของ Martens P และคณะ⁽³⁸⁾ ศึกษาเป็นระยะเวลา 4 เดือน และการศึกษา Januzzi JL และคณะ⁽³⁹⁾ ศึกษาเป็นระยะเวลา 12 เดือนพบว่ายากลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษา มาตรฐานมีร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของค่า LVEF เพิ่มขึ้นประมาณ ร้อยละ 5.2 และ ร้อยละ 9.6 ตามลำดับ จากการศึกษาทั้งหมดที่กล่าวมาในข้างต้น แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ARNI มี แนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของค่า LVEF ในทางที่ดีขึ้น

ผลลัพธ์การเปลี่ยนแปลงของ The New York Heart Association (NYHA class)

จากการศึกษาผลลัพธ์การเปลี่ยนแปลงค่า NYHA class ในระยะเวลา 3, 6 และ 12 เดือน กลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน มีร้อยละของผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงอยู่ใน NYHA class I เท่ากับ 53.8, 59.4, 73.6 ตามลำดับ กลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานมีร้อยละของ ผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงอยู่ใน NYHA class I เท่ากับ 36, 43.2, 46.2 ตามลำดับ พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของค่า NYHA class ไปในทิศทางที่ดีขึ้น โดยเฉพาะในช่วงเดือนที่ 3 ที่พบว่ามียร้อยละการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นอย่างชัดเจน สอดคล้องกับร้อยละของผู้ป่วยที่มีการ เปลี่ยนแปลงอยู่ใน NYHA class II และ NYHA class III ลดลง เมื่อติดตามในระยะเวลา 3, 6 และ 12 เดือนเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงค่า NYHA class ในเดือนที่ 12 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน กับกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐาน พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงดีกว่าอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ ผลการศึกษาครั้งนี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Mazza A และคณะ⁽⁴⁵⁾ ในปี 2563 ติดตามการรักษาระยะเวลา 12 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ARNI มีการเปลี่ยนแปลงของ NYHA class III เป็น NYHA class II ร้อยละ 24.9 และมีการเปลี่ยนแปลงของ NYHA class II เป็น NYHA class I ร้อยละ 55.4 และมีการเปลี่ยนแปลงดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาด้านอาการไม่พึงประสงค์จากยา

จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาในเรื่องภาวะ symptomatic hypotension ร้อยละ 11.7, hypotension (SBP<90 mmHg) ร้อยละ 19.8, creatinine (≥ 2.5 mg/dL) ร้อยละ 0.9, hyperkalemia (>5.5 mmol/L) ร้อยละ 4.5, dizziness ร้อยละ 15.3 และ dry cough ร้อยละ 2.7 ตามลำดับ ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา ARNI ร่วมกับการรักษามาตรฐาน มีแนวโน้มการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐาน โดยพบว่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในเรื่องภาวะ symptomatic hypotension, dizziness และ dry cough เมื่อเปรียบเทียบกับร้อยละการเกิดภาวะ symptomatic hypotension พบว่ามีความใกล้เคียงกับการศึกษา PARADIGM-HF⁽⁸⁾ และ PARALLEL-HF⁽¹³⁾ พบร้อยละ 14 และ ร้อยละ 11.7 แต่ในเรื่องการเกิดภาวะ creatinine (≥ 2.5 mg/dL), ภาวะ hyperkalemia (>5.5 mmol/L) และ dry cough พบว่าทั้ง 2 การศึกษาเกิดอาการไม่พึงประสงค์ข้างต้นมากกว่าการศึกษาในครั้งนี้ อาจเป็นผลมาจากทั้ง 2 การศึกษา ผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมกันศึกษาจะต้องได้รับยา ARNI ถึงขนาดเป้าหมายคือ 400 mg/day แต่ในการศึกษาครั้งนี้มีผู้ป่วยที่ได้รับยาถึงขนาดเป้าหมายเพียงร้อยละ 1.8 แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูง มีโอกาสที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยามากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดต่ำ โดยสอดคล้องกับการศึกษาของ Rattanavipanon W และคณะ⁽¹³⁾ ศึกษาในประเทศไทย ที่พบว่าผู้ป่วยได้รับยา ARNI ถึงขนาดเป้าหมายร้อยละ 55.2 พบว่าเกิดภาวะ symptomatic hypotension ร้อยละ 25.3 และ dry cough ร้อยละ 8 ซึ่งพบมากกว่าการศึกษาครั้งนี้ ในเรื่องภาวะ dizziness จากการศึกษา Park JJ และคณะ⁽⁴⁶⁾ ศึกษาในประเทศเกาหลี เกิดภาวะ dizziness ร้อยละ 5.7 เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาครั้งนี้พบว่าในการศึกษาครั้งนี้มีร้อยละการเกิดภาวะ dizziness มากกว่า อาจเป็นผลมาจากการศึกษาครั้งนี้ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจะต้องได้รับยาทั้ง 2 กลุ่ม คือ ยาในกลุ่ม beta-blocker และยาในกลุ่ม MRA ซึ่งยาทั้ง 2 กลุ่มนี้มีรายงานการเกิดภาวะ dizziness เช่นกัน

5.3 ข้อจำกัดของงานวิจัย

- การศึกษาครั้งนี้เก็บข้อมูลของขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับเฉพาะกลุ่ม ARNI โดยยังขาดข้อมูลของขนาดยาที่ได้รับร่วมด้วย โดยเฉพาะขนาดยาตามการรักษามาตรฐานภาวะหัวใจล้มเหลว ซึ่งอาจเป็นปัจจัยอย่างหนึ่งที่ส่งผลต่อผลลัพธ์ของการศึกษาได้

- รูปแบบการศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง ทำให้ข้อมูลบางส่วนสูญหายหรือไม่ได้ถูกบันทึกไว้ ทำให้ขาดในเรื่องข้อมูลปัจจัยกวนที่อาจมีผลต่อผลลัพธ์ในการศึกษา เช่น ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวในโรงพยาบาลอื่น ความร่วมมือในการรับประทานยา การใช้ยาอื่นที่ไม่ได้รับจากทางโรงพยาบาล การใช้สมุนไพร/อาหารเสริม

- การศึกษาบางช่วงเวลาอยู่ในช่วงการระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ผู้ป่วยไม่สามารถมาตรวจและติดตามอาการที่โรงพยาบาลได้ ทำให้ข้อมูลบางส่วนในการศึกษาไม่ครบถ้วน

5.4 ข้อเสนอแนะ

- การศึกษาในอนาคตควรศึกษาในรูปแบบการศึกษาไปข้างหน้า เพื่อที่จะสามารถติดตามข้อมูลผู้ป่วยได้อย่างครบถ้วน โดยเฉพาะความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย

- จากการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้รับยาถึงขนาดเป้าหมายเพียงร้อยละ 1.8 ควรมีการศึกษาเรื่องปัจจัยที่มีผลทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถปรับยาได้ถึงขนาดเป้าหมาย

- ศึกษาในรูปแบบ Multicenter เพื่อให้มีจำนวนผู้ป่วยในการศึกษามากขึ้น

- ศึกษาในระยะเวลามากกว่า 12 เดือน เพื่อติดตามผลลัพธ์ในด้านอื่นๆ เช่น จำนวนการนอนโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลว และการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจล้มเหลว

รายการอ้างอิง

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(8):1342-56.
2. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL, Jr. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2020;324(5):488-504.
3. Krittayaphong R, Laothavorn P, Hengrussamee K, Sanguanwong S, Kunjara-Na-Ayudhya R, Rattanasumawong K, et al. Ten-year survival and factors associated with increased mortality in patients admitted for acute decompensated heart failure in Thailand. *Singapore Med J*. 2020;61(6):320-6.
4. Maddox Thomas M, Januzzi James L, Allen Larry A, Breathett K, Butler J, Davis Leslie L, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(6):772-810.
5. 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.
6. Dargad RR, Prajapati MR, Dargad RR, Parekh JD. Sacubitril/valsartan: A novel angiotensin receptor-neprilysin inhibitor. *Indian Heart J*. 2018;70 Suppl 1(Suppl 1):S102-s10.
7. Fala L. Entresto (Sacubitril/Valsartan): First-in-Class Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor FDA Approved for Patients with Heart Failure. *Am Health Drug Benefits*. 2015;8(6):330-4.
8. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(11):993-1004.
9. Bano S, Bai P, Kumar S, Kumar N, Ali A, Pariya F, et al. Comparison of

Sacubitril/Valsartan Versus Enalapril in the Management of Heart Failure. *Cureus*. 2021;13(7).

10. De Vecchis R, Ariano C, Di Biase G, Noutsias M. Sacubitril/valsartan for heart failure with reduced left ventricular ejection fraction : A retrospective cohort study. *Herz*. 2019;44(5):425-32.

11. Chang P-C, Wang C-L, Hsiao FC, Wen M-S, Huang C-Y, Chou C-C, et al. Sacubitril/valsartan vs. angiotensin receptor inhibition in heart failure: a real-world study in Taiwan. *ESC Heart Failure*. 2020;7.

12. Pathadka S, Yan VKC, Li X, Tse G, Wan EYF, Lau H, et al. Hospitalization and Mortality in Patients With Heart Failure Treated With Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril: A Real-World, Population-Based Study. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:602363.

13. Tsutsui H, Momomura SI, Saito Y, Ito H, Yamamoto K, Sakata Y, et al. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan in Japanese Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction - Results From the PARALLEL-HF Study. *Circ J*. 2021;85(5):584-94.

14. Rattanavipanon W, Sotananusak T, Yamaae F, Chandrsawang A, Kaewkan P, Nathisuwan S, et al. Real-world experience of angiotensin receptor/neprilysin inhibitor (ARNI) usage in Thailand: a single-center, retrospective analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021;21(1):324.

15. Kido K, Bianco C, Caccamo M, Fang W, Sokos G. Evaluating Sacubitril/Valsartan Dose Dependence on Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Ann Pharmacother*. 2021;55(9):1069-75.

16. Entresto (sacubitril/valsartan) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more.[cited 2022 Feb 02]. [Available from: <https://reference.medscape.com/drug/entresto-sacubitril-valsartan-1000010>].

17. Du AX, Westerhout CM, McAlister FA, Shanks M, Oudit GY, Paterson DI, et al. Titration and Tolerability of Sacubitril/Valsartan for Patients With Heart Failure in Clinical Practice. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019;73(3):149-54.

18. A Comparison Of Outcomes In Patients In New York Heart Association (NYHA) Class II Heart Failure When Treated With Eplerenone Or Placebo In Addition To

Standard Heart Failure Medicines - Full Text View - ClinicalTrials.gov. 2022.

19. all-cause mortality 2022 [cited 2022 Feb 21]. Available from: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/all-cause+mortality>.
20. ปิยภัทร ชุณหรัศม์, อธิภัทร ยิ่งชนม์เจริญ, อยุธยา. แนวทางเวชปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและดูแลผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว. กรุงเทพฯ: สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์; 2562.
21. Encyclopedia of Heart Diseases|SpringerLink: Name Humana Press; 2021 [cited 2022 Jan 01]. Available from: <https://link.springer.com/referencework/10.1007/978-1-60761-219-3#bibliographic-info>.
22. Bavishi C, Bangalore S, Messerli FH. Renin Angiotensin Aldosterone System Inhibitors in Hypertension: Is There Evidence for Benefit Independent of Blood Pressure Reduction? *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2016;59(3):253-61.
23. ปรียนตร วิไลรัตน์, ภูษวิญญ์ อรุณมานะกุล. เกสัชกรรมปฏิบัติสู่ความเป็นเลิศในโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดหัวใจ. เชียงใหม่: ศูนย์ฝึกอบรมการบริหารทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่; 2564.
24. Schiffrin CMF, Ernesto L. Role of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Cardiovascular Disease. 2015.
25. Cardiac Biomarkers and Heart Failure - American College of Cardiology. 2021.
26. NT-proBNP A New Test for Diagnosis, Prognosis and Management of Congestive Heart Failure | USC Journal 2021. Available from: <https://www.uscjournal.com/articles/nt-probnp-new-test-diagnosis-prognosis-and-management-congestive-heart-failure#ReferencesTab>.
27. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2021;1-19.
28. Drazner H, Felker GM, Gerasimos F, Gregg CF, Mona F, Juan-Esteban G-M, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2021;27(4):387-413.
29. Yancy Clyde W, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Donald E, Drazner Mark H, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the*

American College of Cardiology. 2013;62(16):e147-e239.

30. McCormack PL. Sacubitril/valsartan: a review in chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Drugs*. 2016;76(3):387-96.
31. Packer M, McMurray JJV, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared With Enalapril on the Risk of Clinical Progression in Surviving Patients With Heart Failure. *Circulation*. 2015;131(1):54-61.
32. Packer M, McMurray JJV. Importance of endogenous compensatory vasoactive peptides in broadening the effects of inhibitors of the renin-angiotensin system for the treatment of heart failure. *The Lancet*. 2017;389(10081):1831-40.
33. Menendez JT. The Mechanism of Action of LCZ696. *Card Fail Rev*. 2016;2(1):40-6.
34. Docherty Kieran F, Vaduganathan M, Solomon Scott D, McMurray John JV. Sacubitril/Valsartan. *JACC: Heart Failure*. 2020;8(10):800-10.
35. IBM Watson Health Products: 2 0 2 1 [cited 2022 Feb 23]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true>.
36. Sunkara SA, Pierre J, MbchB, Parasar P, Priyamvada C, ra, et al. Assessment of Drug Interaction Potential between LCZ696, an Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor, and Digoxin or Warfarin | OMICS International. *Clinical Pharmacology & Biopharmaceutics*. 2015;4(4):1.
37. US Products By Brand | Novartis United States of America: @novartis; 2021[cited 2022 Jan 09]. Available from: <https://www.novartis.us/product-list>.
38. Martens P, Beliën H, Dupont M, Vandervoort P, Mullens W. The reverse remodeling response to sacubitril/valsartan therapy in heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiovascular Therapeutics*. 2018;36(4):e12435.
39. Januzzi JL, Jr., Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*. 2019;322(11):1085-95.
40. Riaz M, Smith SM, Dietrich EA, Pepine CJ, Park H. Effectiveness of sacubitril/valsartan versus aldosterone antagonists in heart failure with reduced ejection

fraction: A retrospective cohort study. *Pharmacotherapy*. 2021;41(9):710-21.

41. Lwanga SK, Lemeshow S, World Health O. *Sample size determination in health studies : a practical manual / S. K. Lwanga and S. Lemeshow*. 1991.
42. 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.
43. McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol*. 2021;37(4):531-46.
44. Hu J, Wu Y, Zhou X, Wang X, Jiang W, Huo J, et al. Beneficial Effects of Sacubitril/Valsartan at Low Doses in an Asian Real-World Heart Failure Population. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;76(4):445-51.
45. Mazza A, Townsend DM, Torin G, Schiavon L, Camerotto A, Rigatelli G, et al. The role of sacubitril/valsartan in the treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction in hypertensive patients with comorbidities: From clinical trials to real-world settings. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;130:110596.
46. Park JJ, Lee SE, Cho HJ, Choi JO, Yoo BS, Kang SM, et al. Real-World Usage of Sacubitril/Valsartan in Korea: A Multi-Center, Retrospective Study. *Int J Heart Fail*. 2022;4(4):193-204.



ภาคผนวก





COA No. 102/2565

REC No. 038/2565

กรมการแพทย์
สถาบันโรคทรวงอก
คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ สถาบันโรคทรวงอก กระทรวงสาธารณสุข
74 ถนนติวานนท์ อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี 11000
โทร 02-547-0999 ต่อ 30219

เอกสารรับรองโครงการวิจัย

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ สถาบันโรคทรวงอก ดำเนินการให้การรับรองโครงการวิจัยตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับคนที่เป็นมาตรฐานสากลได้แก่ Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline และ International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice หรือ ICH-GCP

ชื่อโครงการ : “ประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยา กลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor ร่วมกับยาตามการรักษามาตรฐานเปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว” (Effectiveness and safety of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor plus standard treatment versus standard treatment in heart failure)

รหัสโครงการ : REC 038/2565


หัวหน้าโครงการวิจัย : นางสาวภรณี ศรีประทุม

สังกัด : กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันโรคทรวงอก

รายงานความก้าวหน้า : ส่งรายงานความก้าวหน้าอย่างน้อย 1 ครั้ง/ปี หรือ
ส่งรายงานฉบับสมบูรณ์หากดำเนินโครงการเสร็จสิ้นก่อน 1 ปี

เอกสารที่ได้รับการรับรอง :

1. บันทึกข้อความ แบบเอกสารที่ CCIT REC 01 ที่ สธ 0316 ลงวันที่ 26 สิงหาคม 2565 เรื่อง ขอส่งโครงการวิจัยเพื่อพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัย (Initial protocol submission)
2. ประวัติผู้วิจัยและผู้วิจัยร่วม (Principal investigator's CV) และสำเนาเอกสารรับรองผ่านการฝึกอบรม GCP Training
3. แบบยื่นขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย (Submission form for Ethics Review) AF 06-02/01.0
4. แบบฟอร์มผู้วิจัยใช้ประเมินตนเอง (Self Assessment form for PI) AF 09-01/01.0
5. แบบแสดงการมีผลประโยชน์ทับซ้อนและทุนวิจัย (Conflict of interest and funding form) AF 09-02/01.0
6. โครงการวิจัยฉบับย่อ (Protocol summary) FM-CRC-02-00 Version: 01.00 ฉบับวันที่ 26 สิงหาคม 2565
7. โครงการวิจัยฉบับเต็ม (Full protocol) FM-CRC-03-00 Version: 01.00 ฉบับวันที่ 26 สิงหาคม 2565
8. แบบบันทึกข้อมูล Version: 01.00 ฉบับวันที่ 26 สิงหาคม 2565
9. อิเล็กทรอนิกส์ไฟล์ข้อมูลการวิจัย

ลงนาม : 

(นายแพทย์ธรรมรัฐ ฉันทแดนสุวรรณ)

ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์
สถาบันโรคทรวงอก

วันที่รับรอง : 12 กันยายน 2565

ทั้งนี้ การรับรองนี้มีเงื่อนไขดังที่ระบุไว้ด้านหลังทุกข้อ (ดูด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)

ลงนาม : 

(นายแพทย์บุญจง จึงวัฒนวิชัย)

เลขานุการคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์
สถาบันโรคทรวงอก

วันที่หมดอายุ : 11 กันยายน 2566



Case No.....

แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

เพศ ชาย หญิง อายุ.....ปี
น้ำหนัก.....kg ส่วนสูง.....cm BMI.....kg/m²
ค่า LVEF เริ่มต้น (%) NYHA Class เริ่มต้น

วันที่เริ่มวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลว.....

โรคประจำตัว

- Hypertension Diabetes Dyslipidemia
 Atrial fibrillation Coronary artery disease Myocardial infarction
 Chronic kidney disease Others.....

ส่วนที่ 2 ประวัติการรักษา

การเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวหรือเสียชีวิต

HF hospitalization วันที่.....

ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล.....

Death วันที่.....

สาเหตุ.....

รายการยา วันที่.....
ยาที่เคยได้รับมาก่อนหน้า							
ACEI or ARB							
<input type="checkbox"/> ARNI							
<input type="checkbox"/> ACEI () Enalapril () Ramipril							
<input type="checkbox"/> ARB () Losartan () Valsartan () Candesartan							
<input type="checkbox"/> Beta-blocker () Carvedilol () Bisoprolol () Metoprolol () Nebivolol							
<input type="checkbox"/> SGLT2i () Dapagliflozin () Empagliflozin							
() Spironolactone							
() Diuretics							
() Isosorbide dinitrate							
() Hydralazine							
() Ivabradine							
() Digoxin							

ผลตรวจร่างกาย/ ผลทางห้องปฏิบัติการ	วัน/เดือน/ปี							
Body weight (kg)								
BP (mmHg)								
HR (beats/min)								
Creatinine (mg/dL)								
eGFR (mL/min/1.73m ²)								
Sodium (mmol/L)								
Potassium (mmol/L)								
LVEF (%)	หลังจากได้รับยา 12 เดือน.....							
NYHA Class	หลังจากได้รับยา 12 เดือน.....							
อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา								
Symptomatic hypotension								
Hypotension (SBP<90 mmHg)								
Creatinine (≥2.5 mg/dL)								
Hyperkalemia (>5.5mmol/L)								
Dizziness								
Dry cough								
Others.....								

ผู้บันทึกข้อมูล.....

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นางสาวภมรวดี ศรีประทุม
วัน เดือน ปี เกิด	09 ธันวาคม 2532
สถานที่เกิด	จังหวัดสกลนคร
วุฒิการศึกษา	เกสัชศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
ที่อยู่ปัจจุบัน	185/1308 ต.บางกระสอ อ.เมือง จ.นนทบุรี

