

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการได้ยาต่ำกว่าขนาดเป้าหมายในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาการบริหารทางเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2566

FACTORS ASSOCIATED WITH SUB – TARGETED THERAPEUTIC DOSE AMONG CHRONIC  
HEART FAILURE PATIENTS



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Pharmaceutical Care  
Department of Pharmacy Practice  
Faculty of Pharmaceutical Sciences  
Chulalongkorn University  
Academic Year 2023

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการได้ยาค่าต่ำกว่าขนาดเป้าหมายในผู้ป่วย หัวใจล้มเหลวเรื้อรัง
โดย	นายคณิงจิตร ทิศกุล
สาขาวิชา	การบริหารทางเภสัชกรรม
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	อาจารย์ เกสัชกรหญิงศยา กุลมาศ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.สมฤทัย วัชรวิวัฒน์ อาจารย์ นายแพทย์เอกราช อริยะชัยพาณิชย์

---

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย อนุญาติให้บัณฑิตวิทยาลัย อนุญาติให้บัณฑิตวิทยาลัย อนุญาติให้บัณฑิตวิทยาลัย เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์  
(ศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.พรอนงค์ อร่ามวิทย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.พรวัลย์ บุญเมือง)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(อาจารย์ เกสัชกรหญิงศยา กุลมาศ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(ศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.สมฤทัย วัชรวิวัฒน์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(อาจารย์ นายแพทย์เอกราช อริยะชัยพาณิชย์)

..... กรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.ณัฐดา อารีเปี่ยม)

คณิงจิตร ทิศกุล : ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการได้ยาต่ำกว่าขนาดเป้าหมายในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง. ( FACTORS ASSOCIATED WITH SUB – TARGETED THERAPEUTIC DOSE AMONG CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS) อ.ที่ปรึกษาหลัก : อ. ภาณุ.ยศยา กุลมาศ, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ศ. ภาณุ. ดร.สมฤทัย วัชรวิวัฒน์,อ. นพ.เอกราช อริยะชัย พาณิชย์

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการได้รับยาในกลุ่ม Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือ Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) หรือ Angiotensin receptor blockers (ARBs) ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย ในผู้ป่วยคนไทยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่เกิดร่วมกับการบีบตัวของหัวใจห้องซ้ายล่างลดลง

วิธีการดำเนินการวิจัย: การวิจัยเชิงวิเคราะห์จากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยคนไทยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่เกิดร่วมกับการบีบตัวของหัวใจห้องซ้ายล่างลดลง แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลตราด และโรงพยาบาลพระปกเกล้า ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2559 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2563 ทุกราย วิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษานี้มีจำนวน 396 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย จำนวน 289 ราย กลุ่มที่ได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย จำนวน 107 ราย เมื่อควบคุมปัจจัยอื่นๆที่ศึกษา พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย คือ NYHA class III/IV (Odd ratio=1.84), 95%CI (1.11, 3.06) และการได้รับยากลุ่ม beta blockers ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย (Odd ratio=0.37), 95%CI (0.22, 0.6)

สรุปผลการวิจัย: ปัจจัย NYHA class III/IV เพิ่มความเสี่ยงที่ผู้ป่วยจะได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย การได้รับยากลุ่ม beta blockers ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย ช่วยลดความเสี่ยงที่จะทำให้ผู้ป่วยได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย

สาขาวิชา	การบริหารทางเภสัชกรรม	ลายมือชื่อนิสิต .....
ปีการศึกษา	2566	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....
		ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....
		ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

# # 6470023733 : MAJOR PHARMACEUTICAL CARE

KEYWORD: Heart failure, factor, sub - target dose

Kanungjitr Tissakool : FACTORS ASSOCIATED WITH SUB – TARGETED THERAPEUTIC DOSE AMONG CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS. Advisor: YOTSAYA KUNLAMAS Co-advisor: Prof. SOMRATAI VADCHARAVIVAD, Ph.D., Aekarach Ariyachaipanich, M.D.

Objective: To analyze factors associated with Thai heart failure with reduced ejection fraction patients who received sub-target doses of Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNIs), and angiotensin receptor blockers (ARBs).

Methods: The retrospective cohort study was designed to collect data on Thai heart failure with reduced ejection fraction patients at Out-patient Clinic, Trat Hospital and Phrapokklao Hospital from January 2016 to December 2020. Thirteen factors were analyzed to determine their association with the sub-target group.

Results: Among 396 patients, there were 289 patients in sub-target group. After the others factors were adjusted, the factors that were associated with sub-target group were NYHA class III/IV (Odd ratio=1.84), 95%CI (1.11, 3.06) and the receiving over 50% target dose of beta blockers (Odd ratio=0.37), 95%CI (0.22, 0.6)

Conclusion: NYHA class III/IV was a factor that increased risk of sub-target dose but the receiving of  $\geq 50\%$  target dose of beta blockers was a factor that decreased risk.

Field of Study: Pharmaceutical Care

Academic Year: 2023

Student's Signature .....

Advisor's Signature .....

Co-advisor's Signature .....

Co-advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดีโดยได้รับความช่วยเหลือและความกรุณาเป็นอย่างยิ่งจาก อ. ญญา ยศยา กุลมาศ ศ.ภญ. ดร.สมฤทัย วัชรวิวัฒน์ อ. นพ. เอกราช อริยะชัยพาณิชย์ อาจารย์ที่ปรึกษาและอาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ผู้ที่ถ่ายทอดความรู้และให้คำปรึกษาเสมอมา รวมทั้งอาจารย์ทุกท่านที่กรุณาให้คำปรึกษา

ขอขอบพระคุณ นายแพทย์สุพจน์ แพรมิตร อดีตผู้อำนวยการโรงพยาบาลตราด ที่ให้โอกาสผู้วิจัยได้ศึกษาต่อในครั้งนี้

ขอขอบพระคุณนายแพทย์สุชาติ ตันตินิรามัย ผู้อำนวยการโรงพยาบาลตราด และนายแพทย์ธีระพงศ์ ตุนาค ผู้อำนวยการโรงพยาบาลพระปกเกล้า ที่อนุญาตให้ผู้วิจัยเข้าทำการวิจัยในแผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลตราด จังหวัดตราด และโรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

ขอขอบพระคุณ เกษัชกรสายชล ชำปฏี อดีตหัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลตราด ที่ให้โอกาสผู้วิจัยได้ศึกษาต่อในครั้งนี้

ขอขอบพระคุณ เกษัชกรบุญเย็น หนูเล็ก หัวหน้ากลุ่มเภสัชกรรม โรงพยาบาลตราด และเจ้าหน้าที่กลุ่มงานเภสัชกรรมทุกท่าน ที่ช่วยเหลือในการให้ผู้วิจัยได้ทำการวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณ เกษัชกรหญิงพันชกานต์ ริมศิริ และเจ้าหน้าที่กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้าทุกท่าน ที่ช่วยเหลือในการให้ผู้วิจัยได้ทำการวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณบิดา มารดา ที่คอยให้กำลังใจและสนับสนุนมาโดยตลอด

ขอขอบคุณเพื่อนทุกคน เพื่อนร่วมชั้นปี ที่คอยเป็นกำลังใจให้เสมอมา ให้คำปรึกษาที่ดีและช่วยเหลือในทุก ๆ เรื่อง

คณิงจิตร์ ทิศกุล

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....ค	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... ง	ง
กิตติกรรมประกาศ..... จ	จ
สารบัญ..... ฉ	ฉ
สารบัญตาราง..... ช	ช
สารบัญรูปภาพ..... ญ	ญ
บทที่ 1 บทนำ..... 1	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา..... 1	1
วัตถุประสงค์การวิจัย..... 3	3
คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย..... 5	5
สมมติฐานการวิจัย..... 7	7
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ..... 10	10
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง..... 11	11
ภาวะหัวใจล้มเหลว..... 11	11
การรักษาด้วยยาสำหรับผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว..... 14	14
งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการที่ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวได้รับยารักษาด้วยยาใน ขนาดต่ำกว่าขนาดเป้าหมาย..... 17	17
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย..... 23	23
รูปแบบการวิจัย..... 23	23
ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง..... 23	23
วิธีดำเนินการวิจัย..... 25	25

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย .....	26
การเก็บข้อมูลการวิจัย.....	26
การวิเคราะห์ข้อมูล .....	27
ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม.....	34
ปัญหาและอุปสรรคในการวิจัย .....	34
รายละเอียดงบประมาณการวิจัย .....	35
การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน .....	36
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	37
ข้อมูลทั่วไป โรคประจำตัวและยาของผู้ป่วย .....	38
อัตราการเสียชีวิต อัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวของผู้ป่วยที่ ได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI.....	52
วิเคราะห์กลุ่มย่อย.....	53
อัตราการเสียชีวิต อัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวของผู้ป่วยที่ ได้รับยากลุ่ม beta blockers.....	53
อัตราการเสียชีวิต อัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวของผู้ป่วยที่ ได้รับยากลุ่ม MRAs .....	54
บทที่ 5 อภิปรายและสรุปผลการวิจัย.....	55
บรรณานุกรม .....	2
ประวัติผู้เขียน .....	8



## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	17
ตารางที่ 2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	18
ตารางที่ 3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	19
ตารางที่ 4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	20
ตารางที่ 5 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	21
ตารางที่ 6 สมมติฐานและสถิติที่ใช้ทดสอบ .....	28
ตารางที่ 7 สมมติฐานและสถิติที่ใช้ทดสอบ .....	29
ตารางที่ 8 สมมติฐานและสถิติที่ใช้ทดสอบ .....	30
ตารางที่ 9 สมมติฐานและสถิติที่ใช้ทดสอบ .....	31
ตารางที่ 10 สมมติฐานและสถิติที่ใช้ทดสอบ .....	32
ตารางที่ 11 สมมติฐานและสถิติที่ใช้ทดสอบ .....	33
ตารางที่ 12 รายละเอียดงบประมาณการวิจัย .....	35
ตารางที่ 13 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน.....	36
ตารางที่ 14 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	40
ตารางที่ 15 ข้อมูลโรคประจำตัวผู้ป่วย .....	41
ตารางที่ 16 ข้อมูลโรคประจำตัวและยาของผู้ป่วย .....	42
ตารางที่ 17 ข้อมูลยาของผู้ป่วย.....	43
ตารางที่ 18 ข้อมูลยาของผู้ป่วย (ต่อ).....	44
ตารางที่ 19 ขนาดยากลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI เมื่อสิ้นสุดการติดตามผู้ป่วย .....	45
ตารางที่ 20 อาการไม่พึงประสงค์.....	45
ตารางที่ 21 การได้รับยาในขนาดเป้าหมายของกลุ่มยา beta blockers และ MRAs ร่วมด้วย.....	47

ตารางที่ 22 ปัจจัยที่ต้องการศึกษา.....49

ตารางที่ 23 แสดงผลการวิเคราะห์ univariate logistic regression ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการ  
ได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย.....50

ตารางที่ 24 แสดงผลการวิเคราะห์ multivariate logistic regression ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการ  
ได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย.....51



## สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 กรอบแนวความคิดงานวิจัย .....	4
รูปที่ 2 รูปแสดงจำนวนผู้เข้าร่วมงานวิจัยแต่ละลำดับชั้นจนสิ้นสุดการศึกษา.....	38



## บทที่ 1

### บทนำ

#### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) จากการนิยามของ European society of cardiology (ESC) หมายถึง กลุ่มอาการที่เกิดจากความผิดปกติของโครงสร้างและการทำงานของหัวใจส่งผลให้ปริมาณเลือดที่ปั๊มตัวออกจากหัวใจลดลง<sup>1</sup> ความชุกของภาวะหัวใจล้มเหลวในประเทศฝั่งตะวันตกอยู่ที่ร้อยละ 1-2 ในผู้ใหญ่และเพิ่มขึ้นตามอายุ อายุที่น้อยกว่า 55 ปีความชุกจะเพิ่มขึ้นร้อยละ 1 และเมื่ออายุมากกว่า 70 ปีความชุกจะเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 10 ข้อมูลอุบัติการณ์ของภาวะหัวใจล้มเหลวปี พ.ศ. 2556 ในยุโรปพบอุบัติการณ์อยู่ที่ 5 ต่อ 1000 คนปีในผู้ใหญ่ ข้อมูลอัตราการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจล้มเหลวในสหรัฐอเมริกาอยู่ที่ร้อยละ 50 หลังจากรับการวินิจฉัยหัวใจล้มเหลวไป 5 ปี<sup>1</sup> มีข้อมูลการศึกษาทางระบาดวิทยาในปี พ.ศ. 2551<sup>2</sup> ถึงอัตราการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจล้มเหลวหลังจากรับการวินิจฉัยไป 1 เดือน 1 ปี และ 5 ปีอยู่ที่ร้อยละ 10.4 ร้อยละ 22 และร้อยละ 42.3 ตามลำดับ ข้อมูลความชุกของภาวะหัวใจล้มเหลวในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ในปี พ.ศ. 2557 อยู่ที่ร้อยละ 5-7<sup>1</sup> ส่วนข้อมูลความชุกของภาวะหัวใจล้มเหลวในประเทศไทยยังไม่ทราบแน่ชัด<sup>3</sup> จากการศึกษา Thai ADHERE study ในปี พ.ศ. 2553 อัตราการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจล้มเหลวของผู้ป่วยอยู่ที่ร้อยละ 10 ต่อปีและร้อยละ 50 หลังจากรับการวินิจฉัยไป 5 ปี<sup>4</sup> ซึ่งก็สอดคล้องกับข้อมูลจากประเทศฝั่งตะวันตก ดังนั้นภาวะหัวใจล้มเหลวจึงเป็นปัญหาใหญ่ทางการแพทย์<sup>5</sup>

ภาวะหัวใจล้มเหลวนั้นสามารถแบ่งเป็นประเภทได้ตามร้อยละของการปั๊มตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular ejection fraction, LVEF) เป็น 3 ประเภท ได้แก่ ประเภทที่ค่า LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 เรียกว่า heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) ประเภทที่ค่า LVEF อยู่ในช่วงร้อยละ 41-49 เรียกว่า heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) และประเภทที่ค่า LVEF มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 เรียกว่า heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)<sup>1,6</sup>

การรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวตามแนวทางการรักษาในปัจจุบันของ ESC ปี พ.ศ. 2564 มีเป้าหมายในการรักษาคือลดการเสียชีวิต ลดการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวและเพิ่มความสามารถในการทำกิจกรรมในการดำเนินชีวิตหรือเพิ่มคุณภาพชีวิต โดยแนะนำให้การรักษาด้วยยาเป็นหลัก กลุ่มยาที่แนวทางการรักษาแนะนำเป็นทางเลือกแรกสำหรับผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวประเภทที่การบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงแบบ HFrEF ทุกรายที่ไม่มีข้อห้ามใช้นั้น ประกอบด้วยกลุ่มยา angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือกลุ่ม angiotensin receptor-nepriylisin inhibitor (ARNI) กลุ่มยา beta blockers กลุ่มยา mineralocorticoid receptor antagonist (MRAs) และกลุ่มยา Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor หากไม่สามารถใช้ยากกลุ่ม ACEIs หรือ ARNI ได้ แนะนำให้เลือกใช้กลุ่มยา angiotensin receptor blockers (ARBs) เป็นทางเลือกรองได้ ซึ่งกลุ่มยาที่แนวทางการรักษาแนะนำนั้น มีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าสามารถลดการเสียชีวิต ลดการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวและเพิ่มความสามารถในการทำกิจกรรมในการดำเนินชีวิตหรือเพิ่มคุณภาพชีวิตได้เมื่อได้รับยาในกลุ่มดังกล่าวจนถึงขนาดเป้าหมาย<sup>7-12</sup>

ข้อมูลจากการศึกษาของ Ouwerkerk W และคณะ ปี พ.ศ. 2563<sup>13</sup> นั้นระบุว่า การได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs และ beta blockers ร่วมกันในขนาดเป้าหมายนั้นลดการเสียชีวิตได้มากที่สุดถึงร้อยละ 68 แต่ในขณะเดียวกันนั้น กลับพบว่าเมื่อได้รับยาในกลุ่มดังกล่าว ในขนาดที่ต่ำกว่าเป้าหมายแต่ได้ร่วมกันในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมายนั้น ลดการเสียชีวิตหรือการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้มากกว่าการได้รับยาในขนาดเป้าหมายเพียงกลุ่มเดียว อย่างไรก็ตามจากข้อมูลการศึกษาของ Greene SJ และคณะ ปี พ.ศ. 2562 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs กลุ่ม ARNI กลุ่ม beta blockers และกลุ่ม MRAs ในขนาดยาเป้าหมายนั้นอยู่ที่ร้อยละ 20 ร้อยละ 2 ร้อยละ 20 และร้อยละ 25 ตามลำดับ<sup>14</sup> โดยปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยได้รับยากกลุ่มเหล่านี้ในขนาดที่ต่ำกว่าขนาดเป้าหมายตามแนวทางการรักษานั้นแตกต่างกัน

หากเป็นยาในกลุ่ม ACEIs หรือ ARNI นั้น ปัจจัยที่พบคือผู้ป่วยสูงอายุ<sup>15</sup> ผู้ป่วยที่มีประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วง 12 เดือน<sup>15</sup> ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ค่า estimated glomerular filtration rate (eGFR) น้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อ นาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร<sup>15</sup> ผู้ป่วยที่ความดันโลหิต systolic blood pressure ต่ำ<sup>15</sup> ผู้ป่วยที่

มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงมากกว่า 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (มก./ดล.)<sup>15,16</sup> ผู้ป่วยที่มีค่า LVEF ต่ำ<sup>15</sup> ผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคตาม New York Heart Association (NYHA) class III/IV<sup>15</sup> และผู้ป่วยที่ได้รับยาขับปัสสาวะ furosemide ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 80 มิลลิกรัมต่อวัน<sup>17</sup>

ปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม MRAs ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมายนั้นมีความคล้ายกับปัจจัยที่พบในกลุ่มที่ได้รับยา ACEIs/ARNI<sup>15,18</sup> แต่มีปัจจัยเรื่องเพศชายและโรคหลอดเลือดหัวใจที่เพิ่มเติมขึ้นมา<sup>16,19</sup> ส่วนปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม beta blockers ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมายนั้นมีเพิ่มเติมเรื่อง อัตราการเต้นของหัวใจต่ำกว่า 55 ครั้งต่อนาที<sup>15</sup> ผู้ป่วยที่มีโรคหอบหืดหรือโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ผู้ป่วยที่มีโรค atrial fibrillation ทั้งนี้ ยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ซึ่งเป็นยาที่แนะนำตามแนวทางการรักษานั้น มีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่ามีประโยชน์อย่างมากในการลดการเสียชีวิตหรือการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้ โดย enalapril ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม ACEIs นั้นมีข้อมูลบางการศึกษาที่สามารถลดการเสียชีวิตได้ถึงร้อยละ 40<sup>20</sup> เมื่อเทียบกับยาหลอก ในขณะที่ยากลุ่ม ARNI นั้นลดการเสียชีวิตได้ถึงร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับยา enalapril<sup>8</sup> โดยการใช้ยาในกลุ่มเหล่านี้มีการใช้ยาจำนวนมากเพราะ enalapril lisinopril captopril และ losartan ล้วนเป็นยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ แต่ถึงอย่างไรในประเทศไทย ยังไม่มีการศึกษาถึงข้อมูลสัดส่วนผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมายและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการที่ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม ACEIs หรือ ARNI หรือ ARBs ในขนาดยาที่ต่ำกว่าเป้าหมายตามแนวทางการรักษา จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

## วัตถุประสงค์การวิจัย

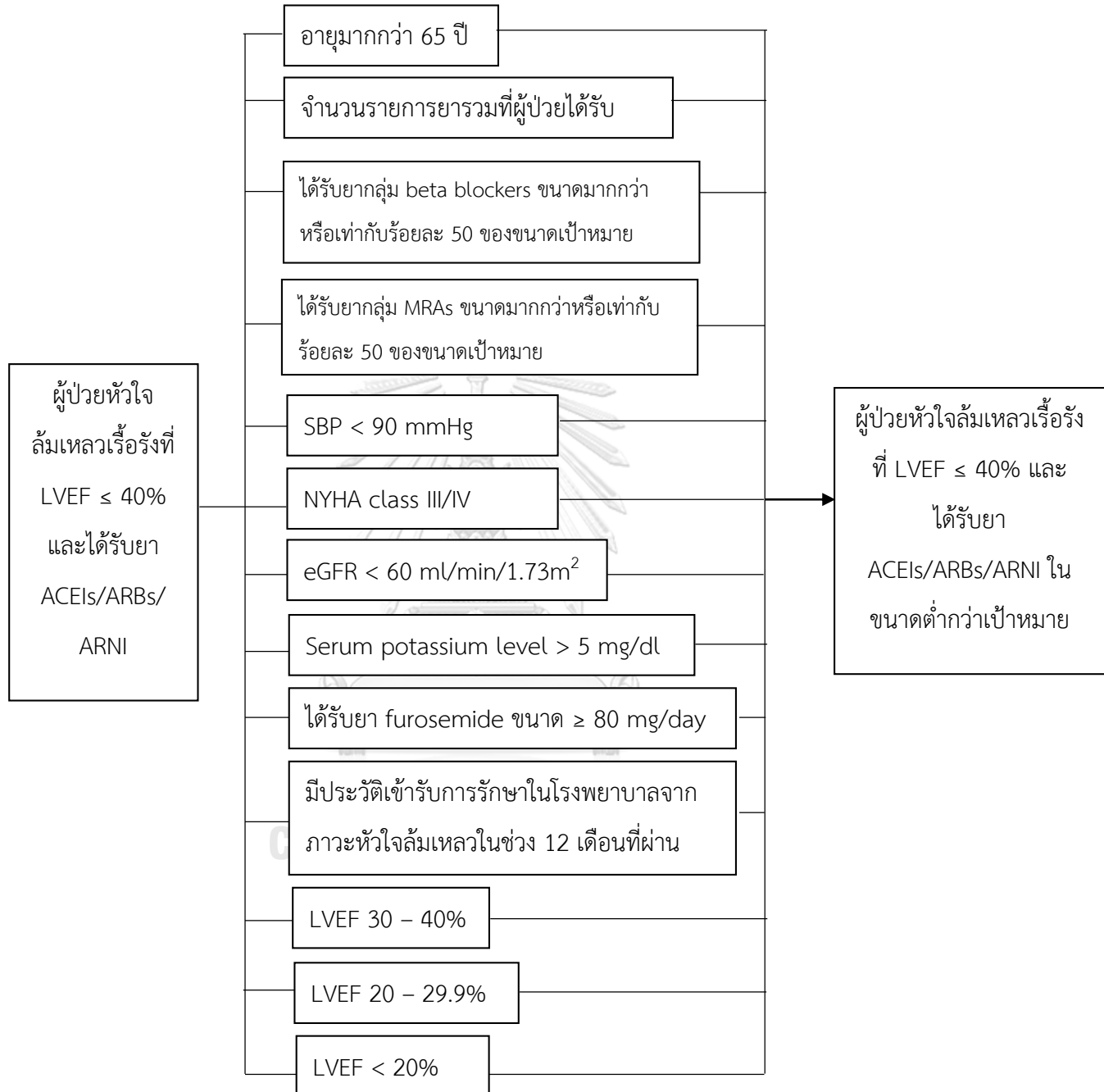
### วัตถุประสงค์หลัก

1. ศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการได้รับยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือ angiotensin receptor blockers (ARBs) หรือ angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNI) ต่ำกว่าขนาดยาเป้าหมายตามแนวทางการรักษาสำหรับผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

### วัตถุประสงค์รอง

1. ศึกษาอัตราการเสียชีวิตหรือเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย

กรอบแนวคิดงานวิจัย



รูปที่ 1 กรอบแนวความคิดงานวิจัย

### คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

1. ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกว่ามีภาวะหัวใจล้มเหลว และมีค่า LVEF จากการตรวจ echocardiography ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 ในช่วง 12 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา<sup>1,14</sup>
2. กลุ่มยาตามแนวทางการรักษา สำหรับงานวิจัยนี้หมายถึง
  - ยากลุ่ม ACEIs/ARNI/ARBs ได้แก่ ยา enalapril lisinopril captopril ramipril sacubitril/valsartan losartan candesartan และ valsartan ซึ่งหากได้รับยาในกลุ่ม ARNI หรือกลุ่ม ARBs แล้วนั้นจะทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถได้รับยาในกลุ่ม ACEIs ตัวอื่นร่วมกันได้<sup>1</sup>
  - ยากลุ่ม beta blockers ได้แก่ carvedilol bisoprolol nebivolol metoprolol succinate และ metoprolol tartrate<sup>1</sup>
  - ยากลุ่ม MRAs ได้แก่ spironolactone<sup>1</sup>
3. ขนาดยาเป้าหมายของยาแต่ละรายการ หมายถึงขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับมากกว่าหรือเท่ากับดังต่อไปนี้<sup>1</sup>

- Enalapril	ขนาด 20 มิลลิกรัม (มก.) ต่อวัน
- Lisinopril	ขนาด 20 มก. ต่อวัน
- Captopril	ขนาด 150 มก. ต่อวัน
- Ramipril	ขนาด 10 มก. ต่อวัน
- Losartan	ขนาด 150 มก. ต่อวัน
- Valsartan	ขนาด 320 มก. ต่อวัน
- Candesartan	ขนาด 32 มก. ต่อวัน
- sacubitril/valsartan	ขนาด 194/206 มก. ต่อวัน
- carvedilol	ขนาด 50 มก. ต่อวัน
- bisoprolol	ขนาด 10 มก. ต่อวัน
- metoprolol succinate	ขนาด 200 มก. ต่อวัน



- metoprolol tartrate ขนาด 200 มก. ต่อวัน
  - nebivolol ขนาด 10 มก. ต่อวัน
  - spironolactone ขนาด 50 มก. ต่อวัน
4. กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs หรือ ARNI อย่างน้อย 1 รายการในขนาดที่ต่ำกว่าขนาดเป้าหมายตามแนวทางการรักษา เมื่อติดตามข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วยแต่ละรายครบ 12 เดือน ซึ่งถือเป็นวันสิ้นสุดการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยรายนั้นๆ
  5. กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs หรือ ARNI อย่างน้อย 1 รายการในขนาดเป้าหมายตามแนวทางการรักษาหรือได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมายแต่เป็นขนาดยาที่แพทย์พิจารณาว่าเป็นขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้โดยมีบันทึกทางการแพทย์ ในช่วง 12 เดือนที่ติดตามข้อมูลการใช้ยา ซึ่งถือเป็นวันสิ้นสุดการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยรายนั้นๆ โดโนจะวิเคราะห์และแสดงผลของขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ในรูปแบบร้อยละของขนาดยาเป้าหมาย
  6. อายุมากกว่า 65 ปี หมายถึง ผู้ที่เข้าร่วมการวิจัยมีอายุมากกว่า 65 ปี ก่อนเข้าร่วมการวิจัยของผู้ป่วยแต่ละราย
  7. ความดันโลหิตซิสโตลิก (systolic blood pressure, SBP) หมายถึงความดันโลหิตซิสโตลิกครั้งที่ต่ำที่สุดของผู้ป่วยในวันที่ผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย
  8. NYHA class III/IV หมายถึง การที่ผู้ป่วยมีบันทึกในเวชระเบียนว่ามีความรุนแรงของอาการที่ปัจจุบันที่สุดอยู่ในระดับ NYHA class III หรือ IV ก่อนเข้าร่วมการวิจัย
  9. โรคไตเรื้อรังที่ค่า eGFR น้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร หมายถึง ผู้ป่วยมีผล eGFR น้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ในวันที่ผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยของผู้ป่วยแต่ละราย
  10. ผู้ป่วยมีประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา หมายถึง ผู้ป่วยมีประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วง 12 เดือนก่อนเข้าร่วมการวิจัย

11. การได้รับยาขับปัสสาวะ furosemide ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 80 มิลลิกรัมต่อวัน หมายถึง ผู้ป่วยได้รับยา furosemide แบบรับประทานขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 80 มิลลิกรัมต่อวัน ในวันที่เข้าร่วมการวิจัยของผู้ป่วยแต่ละราย
12. ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงมากกว่า 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หมายถึงผู้ป่วยที่มีผลระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงมากกว่า 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในวันที่เข้าร่วมการวิจัยของผู้ป่วยแต่ละราย
13. Left ventricular ejection fraction (LVEF) หมายถึง ค่า LVEF ในช่วง 12 เดือนก่อนเข้าร่วมการวิจัยของผู้ป่วยตามเกณฑ์การคัดเข้าการวิจัย
14. จำนวนรายการยา คือ จำนวนของรายการยาที่ผู้ป่วยใช้ต่อเนื่องทุกรายการ ในวันที่เข้าร่วมการวิจัย โดยไม่นับรวมรายการยาที่รักษาเฉพาะเมื่อมีอาการ
15. การได้รับยากลุ่ม beta blockers ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย คือ ผู้เข้าร่วมการวิจัยได้รับยา carvedilol ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 25 มก. ต่อวัน bisoprolol ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 5 มก. ต่อวัน metoprolol succinate ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 100 มก. ต่อวัน metoprolol tartrate ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 100 มก. ต่อวัน nebivolol ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 5 มก. ต่อวัน ในวันที่ติดตามเก็บข้อมูลผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละรายนั้น
16. การได้รับยากลุ่ม MRAs ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย คือ ผู้เข้าร่วมการวิจัยได้รับยา spironolactone ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 25 มก. ในวันที่ติดตามเก็บข้อมูลผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละรายนั้น

### สมมติฐานการวิจัย

1. ผู้ป่วยผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีปัจจัยอายุมากกว่า 65 ปี, จำนวนรายการยารวมที่ผู้ป่วยได้รับ, ได้รับยาใน

กลุ่ม beta blockers ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย, รับประทานในกลุ่ม MRAs ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย, ความดันโลหิตซิสโตลิกน้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท, NYHA class III/IV, โรคไตเรื้อรังที่ค่า eGFR น้อยกว่า 60 มิลลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร, ประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา, การได้รับยาขับปัสสาวะ furosemide ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 80 มิลลิกรัมต่อวัน, ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงมากกว่า 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, LVEF อยู่ในช่วงร้อยละ 30 - 40, LVEF อยู่ในช่วงร้อยละ 20 -29.9, LVEF ต่ำกว่าร้อยละ 20 แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย

2. ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีปัจจัยอายุมากกว่า 65 ปี แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย
3. ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีปัจจัยจำนวนรายการยารวมที่ผู้ป่วยได้รับ แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย
4. ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีปัจจัย การได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย
5. ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีปัจจัย ได้รับยาในกลุ่ม MRAs ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย
6. ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีปัจจัยความดันโลหิตซิสโตลิกน้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย

7. ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีปัจจัย NYHA class III/IV แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย
8. ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีปัจจัย โรคไตเรื้อรังที่ค่า eGFR น้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย
9. ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีปัจจัย ประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมาแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย
10. ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีปัจจัยการได้รับยาขับปัสสาวะ furosemide ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 80 มิลลิกรัมต่อวัน แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย
11. ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีปัจจัย ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงมากกว่า 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย
12. ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีปัจจัย LVEF อยู่ในช่วงร้อยละ 30 - 40 แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย
13. ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีปัจจัย LVEF อยู่ในช่วงร้อยละ 20 - 29.9 แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย
14. ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีปัจจัย LVEF น้อยกว่าร้อยละ 20 แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย
15. อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย

16. อัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย

#### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทำให้ทราบถึงข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยที่ส่งผลให้ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังได้รับยากกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดที่ต่ำกว่าขนาดยาเป้าหมายตามการแนะนำจากแนวทางการรักษา



## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

จากการทบทวนวรรณกรรม แบ่งเป็น 3 ส่วน ได้แก่ 2.1 ภาวะหัวใจล้มเหลว 2.2 การรักษาด้วยยาสำหรับผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว 2.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการที่ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวได้รับยารักษาด้วยยาในขนาดต่ำกว่าขนาดเป้าหมาย

#### ภาวะหัวใจล้มเหลว

แบ่งเนื้อหาเป็น 5 ส่วน ได้แก่ 2.1.1 นิยามของภาวะหัวใจล้มเหลว 2.1.2 ข้อมูลทางระบาดวิทยาของภาวะหัวใจล้มเหลว 2.1.3 สาเหตุการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว 2.1.4 อาการและอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว 2.1.5 ความรุนแรงของภาวะหัวใจล้มเหลว

#### นิยามของภาวะหัวใจล้มเหลว

ภาวะหัวใจล้มเหลวจากการนิยามของ European society of cardiology (ESC) หมายถึงกลุ่มอาการที่เกิดจากความผิดปกติของโครงสร้างและการทำงานของหัวใจส่งผลให้ปริมาณเลือดที่ปั๊มตัวออกจากหัวใจลดลง<sup>1</sup> ส่วนคำนิยามจากสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยนิยามว่าภาวะหัวใจล้มเหลวคือกลุ่มอาการที่เกิดจากการทำงานที่ผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือดส่งผลให้เกิดอาการและอาการแสดงของผู้ป่วย<sup>3</sup>

คำจำกัดความของภาวะหัวใจล้มเหลวนั้นหากแบ่งประเภทตามร้อยละการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular ejection fraction, LVEF) เป็น 3 ประเภท ได้แก่ น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 ร้อยละ 41-49 และมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 เรียกว่า heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) และ heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) ตามลำดับ<sup>1,6</sup>

### ข้อมูลทางระบาดวิทยาของภาวะหัวใจล้มเหลว

ความชุกของภาวะหัวใจล้มเหลวในประเทศฝั่งตะวันตกอยู่ที่ร้อยละ 1-2 ในผู้ใหญ่ และเพิ่มขึ้นตามอายุ อายุที่น้อยกว่า 55 ปีความชุกจะเพิ่มขึ้นร้อยละ 1 และเมื่ออายุมากกว่า 70 ปีความชุกจะเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 10 ข้อมูลอุบัติการณ์ของภาวะหัวใจล้มเหลวปี พ.ศ. 2556 ในยุโรปพบอุบัติการณ์อยู่ที่ 5 ต่อ 1000 คนปีในผู้ใหญ่ ข้อมูลอัตราการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจล้มเหลวในสหรัฐอเมริกาอยู่ที่ร้อยละ 50 หลังจากได้รับการวินิจฉัยหัวใจล้มเหลวไป 5 ปี<sup>1</sup> มีข้อมูลการศึกษาทางระบาดวิทยาในปี พ.ศ. 2551<sup>2</sup> ถึงอัตราการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจล้มเหลวหลังจากได้รับการวินิจฉัยไป 1 เดือน 1 ปี และ 5 ปีอยู่ที่ร้อยละ 10.4 ร้อยละ 22 และร้อยละ 42.3 ตามลำดับ ข้อมูลความชุกของภาวะหัวใจล้มเหลวในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ในปีพ.ศ. 2557 อยู่ที่ร้อยละ 5-7<sup>1</sup> ส่วนข้อมูลความชุกของภาวะหัวใจล้มเหลวในประเทศไทยยังไม่ทราบแน่ชัด<sup>3</sup> จากการศึกษา Thai ADHERE study ในปี พ.ศ. 2553 อัตราการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจล้มเหลวของผู้ป่วยอยู่ที่ร้อยละ 10 ต่อปีและร้อยละ 50 หลังจากได้รับการวินิจฉัยไป 5 ปี<sup>4</sup> ซึ่งก็สอดคล้องกับข้อมูลจากประเทศฝั่งตะวันตก

### สาเหตุการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว

สาเหตุที่เกิดจากความผิดปกติของโครงสร้างหรือการทำงานของหัวใจ สาเหตุที่พบมากที่สุดคือโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) สาเหตุอื่นๆเช่น โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmias) โรคลิ้นหัวใจ (valvular heart disease) โรคกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ (cardiomyopathy) โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (congenital heart disease) โรคกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติเนื่องจากความดันโลหิตสูง (hypertensive heart disease)<sup>1</sup> สาเหตุที่เกิดจากความผิดปกติอื่นนอกเหนือจากหัวใจ เช่น การติดเชื้อ (viral myocarditis) โรคข้อและรูมาติสซั่ม (rheumatology) โรคต่อมไร้ท่อ (Endocrinology) ยาหรือสารพิษบางชนิด เช่น doxorubicin แอลกอฮอล์ ตะกั่ว<sup>3</sup>

### อาการและอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว

อาการของภาวะหัวใจล้มเหลวที่ตรวจพบเช่น elevated jugular venous pressure hepatojugular reflux หรือ third heart sound (gallop rhythm) อาการแสดงที่พบได้บ่อยเช่น เหนื่อย (dyspnea) นอนราบไม่ได้ (orthopnea) ตื่นมาเหนื่อยกลางคืน (paroxysmal nocturnal dyspnea) บวม (edema)<sup>1</sup>

### ความรุนแรงของภาวะหัวใจล้มเหลว

ความรุนแรงของภาวะหัวใจล้มเหลว หากแบ่งตาม New York Heart Association (NYHA) เป็นการแบ่งความรุนแรงตามความสามารถในการออกกำลังกายของผู้ป่วย แบ่งเป็น 4 ระดับ ดังนี้

ระดับที่ 1 (class I) ใช้ชีวิตประจำวันได้ปกติ โดยไม่ปรากฏอาการของภาวะหัวใจล้มเหลว<sup>3</sup>

ระดับที่ 2 (class II) ทำกิจกรรมทั่วไปได้น้อยลงบ้าง ไม่มีอาการขณะพัก แต่การทำกิจกรรมทั่วไปจะทำให้แสดงอาการเล็กน้อย<sup>3</sup>

ระดับที่ 3 (class III) ทำกิจกรรมทั่วไปได้น้อยลงมาก ไม่มีอาการขณะพัก แต่แสดงอาการเมื่อทำกิจกรรมเพียงเล็กน้อย<sup>3</sup>

ระดับที่ 4 (class IV) มีอาการของภาวะหัวใจล้มเหลวตลอดเวลา แม้ขณะพักอยู่นิ่งหรือทำกิจกรรมเล็กน้อยก็มีอาการ<sup>3</sup>



## การรักษาด้วยยาสำหรับผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว

แนวทางการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว ปัจจุบันของ ESC ปี พ.ศ. 2564<sup>1</sup> มีเป้าหมายในการรักษาคือลดการเสียชีวิต ลดการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว เพิ่มความสามารถในการทำกิจกรรมและเพิ่มคุณภาพชีวิต โดยคำแนะนำการรักษาด้วยยาในผู้ป่วย HFrEF นั้นมีหลักฐานเชิงประจักษ์อ้างอิงมากกว่าการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวประเภทอื่น ซึ่งคำแนะนำจาก ESC ปี พ.ศ. 2564 นั้นแนะนำว่าผู้ป่วยทุกรายที่ไม่มีข้อห้ามใช้ยาในกลุ่มเหล่านี้ ควรจะได้รับยาในกลุ่มเหล่านี้ทุกรายรวมทั้งควรได้รับยาในขนาดเป้าหมายที่แนะนำตามแนวทางการรักษาด้วย<sup>1</sup> กลุ่มยาดังกล่าวได้แก่ angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือ angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI), beta blockers, mineralocorticoids receptor antagonist (MRAs) และ sodium glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors หากไม่สามารถใช้ยากกลุ่ม ACEIs หรือ ARNI ได้ ให้พิจารณาใช้ยากกลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) แทนได้ ซึ่งขนาดยาเป้าหมายนั้นคือขนาดยาที่มาจากหลักฐานเชิงประจักษ์ของยาแต่ละชนิดในกลุ่มยาดังกล่าว ว่าให้ผลในการลดการเสียชีวิต ลดการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว เพิ่มความสามารถในการทำกิจกรรมและเพิ่มคุณภาพชีวิต<sup>7-12</sup> ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มดังกล่าวแต่ไม่สามารถได้รับถึงขนาดยาเป้าหมายด้วยสาเหตุการทนต่อยาไม่ได้หรือสาเหตุอื่นนั้นถือว่าเป็นขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ (maximally tolerated dose)<sup>1,6</sup> ซึ่งทั้งแนวทางการรักษาของ ESC ปี พ.ศ. 2564 และแนวทางการรักษาของ American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) ปี พ.ศ. 2565 แนะนำว่าผู้ป่วยควรได้รับยาที่แนะนำทุกกลุ่ม ในขนาดเป้าหมายหรือขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้

ประโยชน์ในการลดการเสียชีวิตหรือลดการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวจากการใช้ยาในกลุ่ม ACEIs นั้น มีผลจากการศึกษาของ Kjekshus J และคณะ ปี พ.ศ. 2535<sup>20</sup> ว่าการได้รับยา enalapril สามารถลดการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่มีภาวะน้ำท่วมปอดได้ร้อยละ 40 เมื่อเทียบกับยาหลอก ในขณะเดียวกัน การศึกษาของ Yusuf S และคณะ ปี พ.ศ. 2534<sup>7</sup> แสดงผลการศึกษาที่ติดตามผลเป็นระยะเวลา 3.5 ปี ว่าการได้รับยา enalapril ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ LVEF น้อยกว่า

หรือเท่ากับร้อยละ 35 สามารถลดการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุได้ร้อยละ 16 เมื่อเทียบกับยาหลอก และหากไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม ACEIs ได้ การเปลี่ยนไปใช้กลุ่ม ARBs แทนนั้นมีผลจากการศึกษาของ Granger CB และคณะ ปี พ.ศ.2546<sup>21</sup> ว่าการใช้ยา candesartan ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่ LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 ติดตามไป 2.8 ปี พบว่าลดการเสียชีวิตหรือการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลได้ร้อยละ 23 เมื่อเทียบกับยาหลอก สำหรับยาในกลุ่ม ARNI นั้นมีการศึกษาของ McMurray JJV และคณะ ในปี พ.ศ. 2557<sup>8</sup> ทำการศึกษานาน 2.3 ปี ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ค่า LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 พบว่ายา sacubitril/valsartan สามารถลดการเสียชีวิตหรือการรับการรักษาในโรงพยาบาลจากโรคหัวใจได้ร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับ enalapril

ยาในกลุ่ม beta blockers นั้น มีการศึกษาของ Packer M และคณะ ปี พ.ศ. 2544<sup>22</sup> ติดตามการได้รับยา carvedilol เทียบกับยาหลอกเป็นระยะเวลา 0.9 ปี ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ค่า LVEF น้อยกว่าร้อยละ 25 นั้น ผลคือการใช้ carvedilol สามารถลดการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุได้ร้อยละ 35 ท้ายที่สุดในส่วนของยาในกลุ่ม MRAs นั้นมีข้อมูลจากการศึกษาของ Pitt B และคณะ ปี พ.ศ. 2542<sup>10</sup> ทำการศึกษานาน 2 ปี ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ค่า LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 35 ผลคือ spironolactone สามารถลดการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุได้ร้อยละ 30 เมื่อเทียบกับยาหลอก

อย่างไรก็ตามมีการศึกษาเชิงสังเกต (observational study) หลายการศึกษา ที่แสดงข้อมูลจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาถึงขนาดเป้าหมาย ซึ่งเป็นข้อมูลการใช้ยาจริง (real world data) ไม่ได้เป็นข้อมูลการใช้ยาที่อยู่ในการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่ม (randomized controlled trial, RCT) โดยส่วนใหญ่เป็นข้อมูลการใช้ยาในกลุ่ม ACEIs, ARBs, ARNI, beta blockers และ MRAs เนื่องจากเป็นยาที่มีการใช้อย่างแพร่หลายเป็นระยะเวลานาน<sup>23,24</sup> ส่วนยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors นั้นเป็นยาใหม่ที่น่าสนใจในแนวทางการรักษาล่าสุด<sup>1,6</sup> ข้อมูลการใช้ยาในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวจึงมีน้อยกว่ายาในกลุ่มอื่นในแนวทางการรักษาที่มีการแนะนำมาในแนวทางการรักษาก่อนหน้านี้

ข้อมูลการศึกษาของ Greene SJ และคณะในปี พ.ศ. 2561<sup>18</sup> ทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา เป็นการศึกษาลงสังเกตแบบไปข้างหน้า (prospective observational study) แสดงข้อมูลสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดเป้าหมายของแต่ละกลุ่มยา ACEIs/ARBs, ARNI, beta blockers และ MRAs อยู่ที่ร้อยละ 17.5 ร้อยละ 14 ร้อยละ 27.5 และร้อยละ 76.6 ตามลำดับ และยังมีการศึกษาอีกการศึกษาของ Greene SJ และคณะในปี พ.ศ. 2562<sup>14</sup> ทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาเช่นเดียวกัน แสดงสัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดเป้าหมายของกลุ่มยา ACEIs/ARBs, ARNI, beta blockers และ MRAs อยู่ที่ร้อยละ 11.1 ร้อยละ 1.7 ร้อยละ 20.3 และร้อยละ 25.4 ตามลำดับ

การศึกษาของ Ouwerkerk W และคณะ ในปี พ.ศ. 2560<sup>25</sup> เป็นการศึกษาลงสังเกตแบบไปข้างหน้า ทำการศึกษาในยุโรป<sup>26</sup> แสดงข้อมูลสัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดเป้าหมายของกลุ่มยา ACEIs/ARBs อยู่ที่ร้อยละ 22 และกลุ่มยา beta blockers อยู่ที่ร้อยละ 12 นอกจากนี้ยังมีอีกการศึกษาหนึ่งของ Ouwerkerk W และคณะ ในปี พ.ศ. 2563<sup>13</sup> เป็นการศึกษาลงสังเกตแบบไปข้างหน้าเช่นเดียวกัน ทำการศึกษาในยุโรปและมีข้อมูลในเอเชียบางส่วน<sup>27,28</sup> ได้แสดงข้อมูลสัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดเป้าหมายของกลุ่มยา ACEIs/ARBs อยู่ที่ร้อยละ 2.5 และกลุ่มยา beta blockers อยู่ที่ร้อยละ 2.8<sup>13</sup> ซึ่งจากการศึกษานี้ ได้แสดงผลการศึกษาว่าการได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs และ beta blockers ร่วมกันในขนาดเป้าหมายทั้งสองกลุ่มนั้นลดการเสียชีวิตได้มากที่สุดถึงร้อยละ 68 แต่ในขณะเดียวกันนั้น พบว่าแม้ได้รับยาในกลุ่มดังกล่าวในขนาดที่ต่ำกว่าเป้าหมายแต่ได้ร่วมกันในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมายนั้น ลดการเสียชีวิตหรือการเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้มากกว่าการได้รับยาในขนาดเป้าหมายเพียงกลุ่มเดียวกลุ่มใดกลุ่มหนึ่ง จึงได้สรุปผลการศึกษาว่าการได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs และ beta blocker ร่วมกัน แม้จะยังไม่ได้ขนาดเป้าหมายแต่การได้ยาร่วมกันนั้นมีประโยชน์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการได้ยาในขนาดที่มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย

จากการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้นนั้น พบว่าผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวแบบ HFref ส่วนใหญ่ได้รับยาที่แนะนำตามแนวทางการรักษาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย ทั้งกลุ่มยา ACEIs/ARBs ARNI beta blockers และ MRAs จึงทำให้มีการทำการศึกษาถึงปัจจัยที่ส่งผลหรือมีความสัมพันธ์กับการที่ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมายตามกลุ่มยานั้นๆ ปัจจัยดังกล่าวนี้มีความแตกต่างกันในแต่ละกลุ่มยา ดังแสดงในตารางที่ 1 - 5

งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการที่ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวได้รับยารักษาด้วยยา  
ในขนาดต่ำกว่าขนาดเป้าหมาย

ตารางที่ 1 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ผู้วิจัยและ รูปแบบงานวิจัย	ผู้เข้าร่วมการ วิจัย	ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย ในแต่ละกลุ่มยา			
		ACEIs/ARBs	ARNI	Beta blockers	MRAs
Greene SJ และคณะ ปี พ.ศ. 2561 <sup>18</sup> การศึกษาเชิงสังเกต แบบไปข้างหน้า (prospective observational study) ประเทศสหรัฐอเมริกา	ผู้ป่วยหัวใจ ล้มเหลวที่ LVEF $\leq$ 40% จำนวน 3,518 คน ระยะเวลา การศึกษานาน 12 เดือน	- เชื้อชาติอื่นที่ไม่ใช่ Caucasian - ประวัติการเข้ารับ การรักษาใน โรงพยาบาลจาก ภาวะหัวใจล้มเหลว ในช่วง 12 เดือนที่ ผ่านมา - NYHA functional class ระดับ III/IV - โรคหอบหืดหรือ โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง	- โรค หลอดเลือด หัวใจ - อัตรา การเต้น หัวใจที่ เพิ่มขึ้น	- อายุมาก - เชื้อชาติ Hispanic - ประวัติการเข้ารับการรักษา ในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจ ล้มเหลวในช่วง 12 เดือนที่ ผ่านมา - NYHA functional class ระดับ III/IV - โรคหลอดเลือดหัวใจ - อัตราการเต้นหัวใจที่เพิ่มขึ้น - การสูบบุหรี่ - โรคหอบหืดหรือโรคปอดอุด กั้นเรื้อรัง	- เพศชาย - โรค atrial fibrillation - ค่า LVEF ที่เพิ่มสูงขึ้น
Greene SJ และคณะ ปี พ.ศ. 2562 <sup>14</sup> การศึกษาเชิงสังเกต แบบไปข้างหน้า (prospective observational study) ประเทศสหรัฐอเมริกา	ผู้ป่วยหัวใจ ล้มเหลวที่ LVEF $\leq$ 40% จำนวน 2,588 คน ระยะเวลา การศึกษานาน 12 เดือน		- อายุมาก - ค่า LVEF ที่เพิ่ม สูงขึ้น	- อายุมาก - ประวัติการเป็น ventricular tachycardia หรือ ventricular fibrillation	- ค่า LVEF ที่เพิ่มสูงขึ้น - โรคหลอดเลือด หัวใจ

คำย่อ LVEF = left ventricular ejection fraction NYHA = New York Heart Association, ACEIs = angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs = angiotensin receptor blockers, ARNI = angiotensin receptor - neprilysin inhibitor, MRA = Mineralocorticoid receptor antagonist

ตารางที่ 2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ผู้วิจัยและรูปแบบงานวิจัย	ผู้เข้าร่วมการวิจัย	ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมายในแต่ละกลุ่มยา		
		ACEIs/ARBs	Beta blockers	MRAs
Hirt MN และคณะ ปี พ.ศ. 2559 <sup>29</sup> การศึกษาวิเคราะห์บันทึกทางการแพทย์อิเล็กทรอนิกส์และการสัมภาษณ์ (electronic health record analysis and interview) ในประเทศเยอรมนี	ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว จำนวน 206 คน	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ระดับครีเอตินีนเพิ่มขึ้น</li> <li>- ภาวะความดันโลหิตต่ำ</li> <li>- แพทย์ลืมนปรับเพิ่มขนาดยา</li> <li>- ความดันโลหิตอยู่ในระดับปกติจึงไม่เพิ่มขนาดยา</li> <li>- แพทย์ไม่สนใจการปรับเพิ่มยาในขนาดเป้าหมาย</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ภาวะอัตราการเต้นหัวใจช้า</li> <li>- ภาวะความดันโลหิตต่ำ</li> <li>- ความดันโลหิตหรืออัตราการเต้นหัวใจอยู่ในระดับปกติจึงไม่เพิ่มขนาดยา</li> <li>- แพทย์ลืมนปรับเพิ่มขนาดยา</li> <li>- แพทย์ไม่สนใจการปรับเพิ่มยาในขนาดเป้าหมาย</li> <li>- ภาวะซึมเศร้า</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง</li> </ul>
Ouwerkerk W และคณะ ปี พ.ศ. 2560 <sup>30</sup> การศึกษาเชิงวิเคราะห์จากเหตุไปหาผลแบบไปข้างหน้า (prospective cohort study) ประเทศในทวีปยุโรป	ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่ LVEF $\leq$ 40% จำนวน 2100 คน ระยะเวลาการศึกษานาน 9 เดือน	<ul style="list-style-type: none"> <li>- เพศหญิง</li> <li>- ดัชนีมวลกายต่ำ</li> <li>- ค่า alkaline phosphatase สูง</li> <li>- การทำงานของไตแย่งลง</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- อายุมาก</li> <li>- อัตราการเต้นหัวใจต่ำ</li> <li>- ความดันโลหิตไดแอสโตลิก (diastolic blood pressure) ต่ำ</li> <li>- ภาวะน้ำคั่งในปอด (pulmonary congestion)</li> </ul>	

คำย่อ LVEF = left ventricular ejection fraction, ACEIs = angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs = angiotensin receptor blockers, ARNI = angiotensin receptor - neprilysin inhibitor, MRA = Mineralocorticoid receptor antagonist

ตารางที่ 3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ผู้วิจัยและ รูปแบบงานวิจัย	ผู้เข้าร่วมการ วิจัย	ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย ในแต่ละกลุ่มยา		
		ACEIs/ARBs	Beta blockers	MRAs
Cowie MR และคณะ ปี พ.ศ. 2564 <sup>31</sup> การศึกษาเชิงสังเกตแบบไป ข้างหน้า (prospective observational study) ประเทศในทวีปยุโรป	ผู้ป่วยหัวใจ ล้มเหลวที่ LVEF $\leq$ 40% จำนวน 7,095 คน	- โรคไตเรื้อรัง	- อายุมากขึ้น  - ค่า LVEF ที่เพิ่มสูงขึ้น	- โรคไตเรื้อรัง

คำย่อ LVEF = left ventricular ejection fraction, ACEIs = angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs = angiotensin receptor blockers, ARNI = angiotensin receptor - neprilysin inhibitor, MRA = Mineralocorticoid receptor antagonist

ตารางที่ 4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ผู้วิจัยและ รูปแบบงานวิจัย	ผู้เข้าร่วมการวิจัย	ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยาในขนาดต่ำกว่า เป้าหมาย ในแต่ละกลุ่มยา	
		ACEIs/ARBs	Beta blockers
Barywani SB และคณะ ปี พ.ศ. 2558 <sup>32</sup> การศึกษาเชิงวิเคราะห์จากเหตุไปหา ผลแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) ประเทศสวีเดน	ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่ LVEF $\leq$ 40% จำนวน 185 คน ระยะเวลาการศึกษา นาน 8 ปี	- ความดันโลหิตต่ำกว่า 100 มิลลิเมตรปรอท - ครีเอทีนีนเพิ่มขึ้นร้อยละ 40 จากเดิม - โพแทสเซียมในเลือดเพิ่ม สูงขึ้นมากกว่า 5.5 มิลลิโมลต่อ ลิตร	- ภาวะอัตราหัวใจเต้นช้า - ความดันโลหิตต่ำกว่า 100 มิลลิเมตรปรอท - อาการปอดอุดกั้นแย่ง
Gilstrap LG และคณะ ปี พ.ศ. 2561 <sup>33</sup> การศึกษาเชิงสังเกตไปข้างหน้า (prospective observational study) ประเทศสหรัฐอเมริกา	ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว ที่เข้ารับการรักษาใน โรงพยาบาล จำนวน 226 คน	- การทำงานของไตแย่ง - ความดันโลหิตต่ำ - การได้รับยากระตุ้นหัวใจ (inotropic drug) หรือมีภาวะ cardiogenic shock	- การทำงานของไตแย่ง - อาการโรคปอดแย่ง - ความดันโลหิตต่ำ - ได้รับยากระตุ้นหัวใจ (inotropic drug) หรือมี ภาวะ cardiogenic shock
Ter Maaten JM และคณะ ปี พ.ศ. 2563 <sup>17</sup> การศึกษาแบบการศึกษาเชิงสังเกต ไปข้างหน้า (prospective observational study) ประเทศในทวีปยุโรป	ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว จำนวน 2,516 คน ระยะเวลาการศึกษา นาน 12 เดือน	- การได้รับยาขับปัสสาวะชนิด loop diuretic ขนาดสูง (ขนาด เทียบเท่าสูงกว่า 80 มิลลิกรัม ต่อวันของยา furosemide)	

คำย่อ LVEF = left ventricular ejection fraction, ACEIs = angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs =  
angiotensin receptor blockers

ตารางที่ 5 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ผู้วิจัยและรูปแบบงานวิจัย	ผู้เข้าร่วมการวิจัย	ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมายของกลุ่มยา ARNI
Martens P และคณะ ปี พ.ศ. 2561 <sup>34</sup> การศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) ประเทศเบลเยียม	ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่ LVEF <35% จำนวน 120 คน ระยะเวลาศึกษา 12 เดือน	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ภาวะความดันโลหิตต่ำ</li> <li>- ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง</li> <li>- การทำงานของไตแย่ง</li> <li>- คั้น</li> <li>- ท้องเสีย</li> <li>- การมองเห็นไม่ชัด</li> </ul>
Du AX และคณะ ปี พ.ศ. 2562 <sup>35</sup> การศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) ประเทศแคนาดา	ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว จำนวน 126 คน ระยะเวลาศึกษา 24 เดือน	<ul style="list-style-type: none"> <li>- การทำงานของไตแย่ง</li> <li>- ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง</li> <li>- ภาวะความดันโลหิตต่ำ</li> <li>- ผื่น และ/หรือ อ่อนเพลีย</li> <li>- ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือกับการใช้ยา</li> </ul>
Moliner-Abós C และคณะ ปี พ.ศ. 2562 <sup>36</sup> การศึกษาเชิงวิเคราะห์จากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) ประเทศสเปน	ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่ LVEF ≤40% จำนวน 108 คน ระยะเวลาศึกษา 17 เดือน	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง</li> <li>- ภาวะความดันโลหิตต่ำ</li> </ul>

คำย่อ LVEF = left ventricular ejection fraction, ARNI = angiotensin receptor - neprilysin inhibitor



จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องพบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยาในกลุ่ม ACEIs /ARBs และ ARNI ต่ำกว่าขนาดเป้าหมาย<sup>14,15,18</sup> คือ เชื้อชาติ อายุ เพศหญิง ภาวะความดันโลหิตต่ำ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง โรคไตเรื้อรังหรือการทำงานของไตลดลง ประวัติการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา NYHA class III/IV การได้รับยาขับปัสสาวะชนิด loop diuretic ขนาดสูง การได้รับยากระตุ้นหัวใจ (inotropic drug) หรือมีภาวะ cardiogenic shock โรคหลอดเลือดหัวใจ ค่า LVEF ที่เพิ่มสูงขึ้น

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยาในกลุ่ม MRAs ต่ำกว่าขนาดเป้าหมายมีคล้ายคลึงกับปัจจัยในกลุ่มที่ได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ต่ำกว่าเป้าหมาย โดยแตกต่างตรงที่มีปัจจัยเพศชาย<sup>18</sup> เพิ่มเติม และไม่พบปัจจัยเรื่องภาวะความดันโลหิตต่ำมาเกี่ยวข้อง

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ต่ำกว่าขนาดเป้าหมาย<sup>14,15,18</sup> คือ อายุ เชื้อชาติ ประวัติการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา อัตราการเต้นหัวใจช้า ภาวะความดันโลหิตต่ำ โรค atrial fibrillation โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหอบหืดหรือโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังหรือภาวะที่อาการของโรคปอดแย่ลง NYHA class III/IV

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการที่ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมายตามแนวทางการรักษานั้นมีความแตกต่างกันไปในแต่ละกลุ่มยา ซึ่งเป็นผลจากการความแตกต่างของการออกแบบการศึกษา การเก็บข้อมูลและประเทศที่ทำการศึกษา ทั้งนี้ในประเทศไทยมีการศึกษาถึงข้อมูลการเสียชีวิตหรือการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากการใช้ยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดที่ต่ำกว่าเป้าหมายอยู่บ้าง แต่ยังไม่มีการศึกษาถึงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการที่ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย ซึ่งเป็นอีกกลุ่มยาที่มีประโยชน์อย่างมากในการลดการเสียชีวิตหรือการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้ ดังนั้นการศึกษาวินิจฉัยจึงต้องการศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการที่ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมายที่แนวทางการรักษาแนะนำ

### บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

#### รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงวิเคราะห์จากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study)

#### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

##### 1. ประชากร

ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ที่มีค่า LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 ที่เข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลตราด จังหวัดตราด และคลินิกหัวใจล้มเหลว โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

##### 2. กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังทุกราย ที่มีค่า LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 ที่เข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลตราด จังหวัดตราด และคลินิกหัวใจล้มเหลว ห้องตรวจโรคหัวใจ โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี ในช่วงตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2559 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2563 และติดตามข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วยแต่ละรายนาน 12 เดือน หรือสิ้นสุดเมื่อผู้ป่วยเสียชีวิตภายในระยะเวลา 12 เดือน

#### เกณฑ์การคัดอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่อายุ 18 ปีขึ้นไป
2. ได้รับการวินิจฉัยเป็นครั้งแรกว่าเป็นผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังตามรหัสวินิจฉัยโรค (ICD-10) รหัส I50 และมีค่าผลตรวจ LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40
3. รับประทานในกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs หรือ ARNI อย่างน้อย 1 รายการ

#### เกณฑ์การคัดอาสาสมัครออกจากการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่มีข้อมูลในเวชระเบียนที่ไม่สมบูรณ์เพียงพอในการวิเคราะห์ผลการศึกษา
2. ผู้ป่วยที่มีประวัติการปลูกถ่ายหัวใจหรือมีการวางแผนปลูกถ่ายหัวใจในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา

### 3. การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง

วัตถุประสงค์หลักของการวิจัยนี้คือ

1. ศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการได้รับยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือ angiotensin receptor blockers (ARBs) หรือ angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNI) ต่ำกว่าขนาดยาเป้าหมายตามแนวทางการรักษา สำหรับผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

ผู้วิจัยจึงคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับการวิจัยตามวัตถุประสงค์หลัก โดยศึกษาปัจจัยในวันที่ผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย จำนวน 13 ปัจจัย ได้แก่ อายุมากกว่า 65 ปี จำนวนรายการยาของผู้ป่วยที่ได้รับ ได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย ได้รับยาในกลุ่ม MRAs ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย ความดันโลหิตซิสโตลิก น้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท NYHA class III/IV โรคไตเรื้อรังที่ค่า eGFR น้อยกว่า 60 มิลลิกรัม/นาที่/ 1.73 ตารางเมตร ประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา การได้รับยาขับปัสสาวะ furosemide ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 80 มิลลิกรัมต่อวัน ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงมากกว่า 5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร LVEF อยู่ในช่วงร้อยละ 30 – 40 ร้อยละ 20 -29.9 และช่วงต่ำกว่าร้อยละ 20 การใช้สถิติวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก (logistic regression analysis) นั้นหลักการคำนวณหาขนาดตัวอย่าง (N) คือ  $N \geq 30p$ ; เมื่อ p คือ จำนวนตัวแปร/ปัจจัยที่ต้องการศึกษา จึงต้องใช้กลุ่มตัวอย่างอย่างน้อย  $30 \times 13$  ปัจจัย เท่ากับ 390 คน

### 4. การแบ่งกลุ่มตัวอย่าง

1. กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดยาที่ต่ำกว่าขนาดยาเป้าหมายตามแนวทางการรักษา
2. กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดยาที่มากกว่าหรือเท่ากับขนาดยาเป้าหมายตามแนวทางการรักษา

## วิธีดำเนินการวิจัย

1. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการที่ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดยาที่ต่ำกว่าขนาดยาเป้าหมาย จากการศึกษาของประเทศ ไทยและต่างประเทศ
2. ผู้วิจัยพัฒนาแบบบันทึกเพื่อเก็บรวบรวมข้อมูลทั่วไปและข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วย
3. ผู้วิจัยคัดเลือกสถานที่สำหรับดำเนินงานวิจัยซึ่งคือ โรงพยาบาลตราด เป็นโรงพยาบาลประจำจังหวัด ขนาด 312 เตียง ให้การบริการรักษาผู้ป่วยนอก มีหอผู้ป่วยจำนวน 19 หอผู้ป่วย และโรงพยาบาลพระปกเกล้าซึ่งเป็นโรงพยาบาลศูนย์ ขนาด 755 เตียง
4. ผู้วิจัยดำเนินการขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จังหวัดตราด และจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี ผู้วิจัยดำเนินการเก็บข้อมูลการวิจัยด้วยแบบบันทึกการเก็บข้อมูลที่พัฒนาขึ้น
5. หลังจากเก็บรวบรวมข้อมูลทั่วไปและข้อมูลขนาดยาของผู้ป่วย ดำเนินการแบ่งกลุ่มผู้ป่วย ดังนี้
  1. กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดยาที่ต่ำกว่าขนาดยาเป้าหมายตามแนวทางการรักษา
  2. กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดยาที่มากกว่าหรือเท่ากับขนาดยาเป้าหมายตามแนวทางการรักษา
6. ติดตามข้อมูลผู้ป่วยแต่ละรายเป็นระยะเวลา 12 เดือนหรือสิ้นสุดเมื่อผู้ป่วยเสียชีวิต ในช่วง 12 เดือนที่ติดตาม สิ้นสุดระยะเวลาเก็บข้อมูลการวิจัย ซึ่งคือวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564
7. ผู้วิจัยรวบรวมและตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูล นำมาวิเคราะห์ผลโดยใช้โปรแกรม STATA version 14 และสรุปผลการวิจัย

## เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยประกอบด้วย
  - 1.1 เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย
  - 1.2 ความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ
  - 1.3 ผลการประเมินความรุนแรงของภาวะโรคด้วย New York Heart Association (NYHA) functional class ผลร้อยละของค่า LVEF จากการตรวจ echocardiography ที่ปัจจุบันที่สุด สาเหตุการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง โรคร่วม
  - 1.4 ผลการตรวจร่างกายและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ เช่นระดับโพแทสเซียมในเลือด ค่าซีรั่มครีเอทีนีน ค่าประมาณการทำงานของไต (eGFR)
2. แบบบันทึกข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วยในวันที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าการศึกษา ทั้งชนิดของยาและขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ

## การเก็บข้อมูลการวิจัย

เก็บรวบรวมข้อมูลหลังจากผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จาก คณะกรรมการแล้ว โดยดำเนินการเก็บข้อมูลการวิจัยด้วยแบบบันทึกการเก็บข้อมูลที่พัฒนาขึ้นจากข้อมูลเวชระเบียนและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลตราดจนครบจำนวนกลุ่มตัวอย่างตามที่คำนวณไว้ หลังจากเก็บรวบรวมข้อมูลทั่วไปและข้อมูลขนาดยาของผู้ป่วย ดำเนินการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามขนาดยากลุ่ม ACEIs/ARNI/ARBs ที่ผู้ป่วยได้รับ ดังนี้

1. กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดยาที่ต่ำกว่าขนาดยาเป้าหมายตามแนวทางการรักษา
2. กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดยาที่มากกว่าหรือเท่ากับขนาดยาเป้าหมายตามแนวทางการรักษา

ระยะเวลาในการเก็บข้อมูลนั้นเริ่มเก็บข้อมูลคัดผู้ป่วยเข้าการศึกษาตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 และติดตามข้อมูลการใช้ยาเป็นระยะเวลา 12 เดือน นั่นคือวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 เป็นวันที่สิ้นสุดการเก็บข้อมูลการศึกษาทั้งหมด

## การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม STATA version 14

### 1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ใช้สถิติเชิงพรรณนา ดังนี้

1.1 ข้อมูลเชิงกลุ่ม เช่น เพศ โรคร่วม NYHA class สถิติที่ใช้คือ ความถี่และร้อยละ ทดสอบความแตกต่างทางสถิติโดยใช้สถิติ chi-square test

1.2 ข้อมูลต่อเนื่อง เช่น น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย ความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ ค่า LVEF สถิติที่ใช้คือ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ทดสอบความแตกต่างทางสถิติโดยใช้สถิติ independent t-test ในข้อมูลที่มีการกระจายแบบปกติ ส่วนข้อมูลที่มีการกระจายไม่ปกตินั้น สถิติที่ใช้คือ ค่ามัธยฐาน และพิสัยควอไทล์ ทดสอบความแตกต่างทางสถิติโดยใช้สถิติ Mann - Whitney U test/ Wilcoxon rank sum test

### 2. วิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการที่ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดต่ำกว่าขนาดยาเป้าหมายตามแนวทางการรักษา ด้วยสถิติเชิงอนุมาน ดังตารางที่ 6 - 11

ตารางที่ 6 สมมติฐานและสถิติที่ใช้ทดสอบ

สมมติฐาน	ตัวแปร	สถิติที่ใช้
<p>1. ผู้ป่วยผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีปัจจัยอายุมากกว่า 65 ปี, จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ, ได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย, ได้รับยาในกลุ่ม MRAs ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย, ความดันโลหิตซิสโตลิกน้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท, NYHA class III/IV, โรคไตเรื้อรังที่ค่า eGFR น้อยกว่า 60 มิลลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร, ประวัติเข้ารับการรักษารักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา, การได้รับยาขับปัสสาวะ furosemide ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 80 มิลลิกรัมต่อวัน, ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงมากกว่า 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, LVEF อยู่ในช่วงร้อยละ 30 - 40, LVEF อยู่ในช่วงร้อยละ 20 -29.9, LVEF ต่ำกว่าร้อยละ 20 แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย</p>	<p>ตัวแปรต้น: (ตัวแปรกลุ่ม) (มี/ไม่มี)</p> <p>อายุมากกว่า 65 ปี, การได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย, ได้รับยาในกลุ่ม MRAs ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย, ความดันโลหิตซิสโตลิกน้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท, NYHA class III/IV, โรคไตเรื้อรังที่ค่า eGFR น้อยกว่า 60 มิลลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร, ประวัติเข้ารับการรักษารักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา, การได้รับยาขับปัสสาวะ furosemide ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 80 มิลลิกรัมต่อวัน, ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงมากกว่า 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, LVEF อยู่ในช่วงร้อยละ 30 - 40, LVEF อยู่ในช่วงร้อยละ 20 -29.9, LVEF ต่ำกว่าร้อยละ 20 (ตัวแปรต่อเนื่อง) จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ</p> <p>ตัวแปรตาม: (ตัวแปรกลุ่ม)</p> <p>ผู้ป่วยได้รับยาขนาดต่ำกว่าขนาดยาเป้าหมาย (ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย/ได้รับยาในขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย)</p>	<p>multivariate logistic regression analysis โดยแสดงค่า odds ratio (OR) ค่า 95%CI และ กำหนด <math>p &lt; 0.05</math></p>

คำย่อ LVEF = left ventricular ejection fraction NYHA = New York Heart Association, ACEIs = angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs = angiotensin receptor blockers, ARNI = angiotensin receptor - neprilysin inhibitor, MRA = Mineralocorticoid receptor antagonist, eGFR = estimated Glomerular Filtration Rate

ตารางที่ 7 สมมติฐานและสถิติที่ใช้ทดสอบ

สมมติฐาน	ตัวแปร	สถิติที่ใช้
2. ผู้ป่วยผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีปัจจัยอายุมากกว่า 65 ปี แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย	ตัวแปรต้น: (ตัวแปรกลุ่ม) ปัจจัยอายุมากกว่า 65 ปี (มี/ไม่มี) ตัวแปรตาม: (ตัวแปรกลุ่ม) ผู้ป่วยได้รับยาขนาดต่ำกว่าขนาดยาเป้าหมาย (ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย/ได้รับยาในขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย)	logistic regression analysis โดยแสดงค่า odds ratio (OR) ค่า 95%CI และกำหนด $p < 0.05$
3. ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีปัจจัย จำนวนรายการยารวมที่ผู้ป่วยได้รับ แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย	ตัวแปรต้น: (ตัวแปรต่อเนื่อง) ปัจจัย จำนวนรายการยารวมที่ผู้ป่วยได้รับ ตัวแปรตาม: (ตัวแปรกลุ่ม) ผู้ป่วยได้รับยาขนาดต่ำกว่าขนาดยาเป้าหมาย (ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย/ได้รับยาในขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย)	logistic regression analysis โดยแสดงค่า odds ratio (OR) ค่า 95%CI และกำหนด $p < 0.05$
4. ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีปัจจัย ได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย	ตัวแปรต้น: (ตัวแปรกลุ่ม) ปัจจัย ได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย (มี/ไม่มี) ตัวแปรตาม: (ตัวแปรกลุ่ม) ผู้ป่วยได้รับยาขนาดต่ำกว่าขนาดยาเป้าหมาย (ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย/ได้รับยาในขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย)	logistic regression analysis โดยแสดงค่า odds ratio (OR) ค่า 95%CI และกำหนด $p < 0.05$

คำย่อ ACEIs = angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs = angiotensin receptor blockers, ARNI = angiotensin receptor - neprilysin inhibitor



ตารางที่ 8 สมมติฐานและสถิติที่ใช้ทดสอบ

สมมติฐาน	ตัวแปร	สถิติที่ใช้
5. ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีปัจจัย ได้รับยาในกลุ่ม MRAs ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย	ตัวแปรต้น: (ตัวแปรกลุ่ม) ปัจจัย ได้รับยาในกลุ่ม MRAs ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย (มี/ไม่มี) ตัวแปรตาม: (ตัวแปรกลุ่ม) ผู้ป่วยได้รับยาขนาดต่ำกว่าขนาดยาเป้าหมาย (ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย/ได้รับยาในขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย)	logistic regression analysis โดยแสดงค่า odds ratio (OR) ค่า 95%CI และกำหนด $p < 0.05$
6. . ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีปัจจัย ความดันโลหิตซิสโตลิกน้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย	ตัวแปรต้น: (ตัวแปรกลุ่ม) ความดันโลหิตซิสโตลิกน้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท (มี/ไม่มี) ตัวแปรตาม: (ตัวแปรกลุ่ม) ผู้ป่วยได้รับยาขนาดต่ำกว่าขนาดยาเป้าหมาย (ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย/ได้รับยาในขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย)	logistic regression analysis โดยแสดงค่า odds ratio (OR) ค่า 95%CI และกำหนด $p < 0.05$
7. ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีปัจจัย NYHA class III/IV แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย	ตัวแปรต้น: (ตัวแปรกลุ่ม) ปัจจัย NYHA class III/IV (มี/ไม่มี) ตัวแปรตาม: (ตัวแปรกลุ่ม) ผู้ป่วยได้รับยาขนาดต่ำกว่าขนาดยาเป้าหมาย (ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย/ได้รับยาในขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย)	logistic regression analysis โดยแสดงค่า odds ratio (OR) ค่า 95%CI และกำหนด $p < 0.05$
8. ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีปัจจัย โรคไตเรื้อรังที่ค่า eGFR น้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย	ตัวแปรต้น: (ตัวแปรกลุ่ม) ปัจจัยโรคไตเรื้อรังที่ค่า eGFR น้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร (มี/ไม่มี) ตัวแปรตาม: (ตัวแปรกลุ่ม) ผู้ป่วยได้รับยาขนาดต่ำกว่าขนาดยาเป้าหมาย (ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย/ได้รับยาในขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย)	logistic regression analysis โดยแสดงค่า odds ratio (OR) ค่า 95%CI และกำหนด $p < 0.05$

ตารางที่ 9 สมมติฐานและสถิติที่ใช้ทดสอบ

สมมติฐาน	ตัวแปร	สถิติที่ใช้
9. ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีปัจจัย ประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว ในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมาแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย	ตัวแปรต้น: (ตัวแปรกลุ่ม) ปัจจัยประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา(มี/ไม่มี) ตัวแปรตาม: (ตัวแปรกลุ่ม) ผู้ป่วยได้รับยาขนาดต่ำกว่าขนาดยาเป้าหมาย (ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย/ได้รับยาในขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย)	logistic regression analysis โดยแสดงค่า odds ratio (OR) ค่า 95%CI และกำหนด $p < 0.05$
10. ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีปัจจัยการได้รับยาขับปัสสาวะ furosemide ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 80 มิลลิกรัมต่อวัน แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย	ตัวแปรต้น: (ตัวแปรกลุ่ม) ปัจจัยการได้รับยาขับปัสสาวะ furosemide ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 80 มิลลิกรัมต่อวัน (มี/ไม่มี) ตัวแปรตาม: (ตัวแปรกลุ่ม) ผู้ป่วยได้รับยาขนาดต่ำกว่าขนาดยาเป้าหมาย (ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย/ได้รับยาในขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย)	logistic regression analysis โดยแสดงค่า odds ratio (OR) ค่า 95%CI และกำหนด $p < 0.05$
11. ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีปัจจัย ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงมากกว่า 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย	ตัวแปรต้น: (ตัวแปรกลุ่ม) ปัจจัยภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงมากกว่า 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (มี/ไม่มี) ตัวแปรตาม: (ตัวแปรกลุ่ม)ผู้ป่วยได้รับยาขนาดต่ำกว่าขนาดยาเป้าหมาย (ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย/ได้รับยาในขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย)	logistic regression analysis โดยแสดงค่า odds ratio (OR) ค่า 95%CI และกำหนด $p < 0.05$

คำย่อ LVEF = left ventricular ejection fraction NYHA = New York Heart Association, ACEIs = angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs = angiotensin receptor blockers, ARNI = angiotensin receptor - neprilysin inhibitor, MRA = Mineralocorticoid receptor antagonist, eGFR = estimated Glomerular Filtration Rate

### ตารางที่ 10 สมมติฐานและสถิติที่ใช้ทดสอบ

สมมติฐาน	ตัวแปร	สถิติที่ใช้
12. ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีปัจจัย LVEF อยู่ในช่วงร้อยละ 30 - 40 แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย	ตัวแปรต้น: (ตัวแปรกลุ่ม) ปัจจัย LVEF อยู่ในช่วงร้อยละ 30 - 40 (มี/ไม่มี) ตัวแปรตาม: (ตัวแปรกลุ่ม) ผู้ป่วยได้รับยาขนาดต่ำกว่าขนาดยาเป้าหมาย (ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย/ได้รับยาในขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย)	logistic regression analysis โดยแสดงค่า odds ratio (OR) ค่า 95%CI และกำหนด $p < 0.05$
13. ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีปัจจัย LVEF อยู่ในช่วงร้อยละ 20 - 29.9 แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย	ตัวแปรต้น: (ตัวแปรกลุ่ม) ปัจจัย LVEF อยู่ในช่วงร้อยละ 20 - 29.9 (มี/ไม่มี) ตัวแปรตาม: (ตัวแปรกลุ่ม) ผู้ป่วยได้รับยาขนาดต่ำกว่าขนาดยาเป้าหมาย (ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย/ได้รับยาในขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย)	logistic regression analysis โดยแสดงค่า odds ratio (OR) ค่า 95%CI และกำหนด $p < 0.05$
14. ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีปัจจัย LVEF น้อยกว่าร้อยละ 20 แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย	ตัวแปรต้น: (ตัวแปรกลุ่ม) ปัจจัย LVEF น้อยกว่าร้อยละ 20 (มี/ไม่มี) ตัวแปรตาม: (ตัวแปรกลุ่ม) ผู้ป่วยได้รับยาขนาดต่ำกว่าขนาดยาเป้าหมาย (ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย/ได้รับยาในขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย)	logistic regression analysis โดยแสดงค่า odds ratio (OR) ค่า 95%CI และกำหนด $p < 0.05$

คำย่อ LVEF = left ventricular ejection fraction NYHA = New York Heart Association, ACEIs = angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs = angiotensin receptor blockers, ARNI = angiotensin receptor - neprilysin inhibitor, MRA = Mineralocorticoid receptor antagonist, eGFR = estimated Glomerular Filtration Rate

### ตารางที่ 11 สมมติฐานและสถิติที่ใช้ทดสอบ

สมมติฐาน	ตัวแปร	สถิติที่ใช้
15. อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย	ตัวแปรต้น: (ตัวแปรกลุ่ม) ผู้ป่วยได้รับยาขนาดต่ำกว่าขนาดยาเป้าหมาย (ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย/ได้รับยาในขนาดยา มากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย) ตัวแปรตาม: (ตัวแปรกลุ่ม) การเสียชีวิต (เสียชีวิต/ไม่เสียชีวิต)	Chi – square test หรือ Fisher exact test
16. อัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย	ตัวแปรต้น: (ตัวแปรกลุ่ม) ผู้ป่วยได้รับยาขนาดต่ำกว่าขนาดยาเป้าหมาย (ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย/ได้รับยาในขนาดยา มากกว่าหรือเท่ากับขนาดเป้าหมาย) ตัวแปรตาม: (ตัวแปรกลุ่ม) การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว (เข้ารับการรักษา/ไม่เข้ารับการรักษา)	Chi – square test หรือ Fisher exact test

คำย่อ ACEIs = angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs = angiotensin receptor blockers, ARNI = angiotensin receptor - neprilysin inhibitor

## ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

ผู้วิจัยจะดำเนินการขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จาก คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลตราด จังหวัดตราด และ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี เพื่อ พิจารณาเห็นชอบและจะดำเนินการวิจัยหลังจากโครงการวิจัยผ่านการพิจารณาจริยธรรม โดยยึดหลักดังต่อไปนี้

หลักความเคารพในบุคคล (Respect of person) ข้อมูลของผู้ที่เข้าร่วมการวิจัยนั้น ผู้วิจัยจะเก็บรักษาความลับของผู้เข้าร่วมการวิจัย โดยไม่มีส่วนใดในแบบบันทึกข้อมูล หรือ รายงานการวิจัย รวมทั้งผลการวิจัยที่ตีพิมพ์ที่จะสามารถระบุถึงตัวตนของผู้เข้าร่วมการวิจัย ได้

หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/ Non-beneficence) การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงสังเกตแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ไม่มีการแทรกแซงโดยผู้วิจัยถึง ผู้เข้าร่วมการวิจัยหรือแพทย์ผู้ให้การรักษา จึงไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้เข้าร่วมการวิจัยแต่ ประการใด อีกทั้งยังเป็นประโยชน์ในการเป็นข้อมูลความรู้สำหรับการพัฒนาแนวทางการ รักษาสำหรับผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังในอนาคตต่อไป

หลักความยุติธรรม (Justice) การวิจัยนี้จะเก็บข้อมูลโดยคำนึงถึงความยุติธรรม โดย การจัดการข้อมูลของผู้เข้าร่วมการวิจัยนั้นจะเป็นไปตามกระบวนการดำเนินการวิจัยด้วย ความสัตย์จริง ไม่มีการปลอมแปลงหรือเปลี่ยนแปลงข้อมูลของผู้เข้าร่วมการวิจัยเพื่อ เปลี่ยนแปลงผลการวิจัย

## ปัญหาและอุปสรรคในการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์จากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง เก็บรวบรวม ข้อมูลจากบันทึกในเวชระเบียนหรือฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล ทำให้มี ปัญหา ที่ข้อมูลขาดความครบถ้วนในบางส่วนได้ ส่งผลต่อการวิเคราะห์ผลการศึกษา ซึ่งอาจเป็น ข้อจำกัดของการศึกษานี้ได้

## รายละเอียดงบประมาณการวิจัย

## ตารางที่ 12 รายละเอียดงบประมาณการวิจัย

ค่าใช้จ่าย	รายละเอียด	จำนวนเงิน (บาท)
ค่าเอกสารแบบบันทึกข้อมูล		
- แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	ชุดละ 2 บาท จำนวน 400 ชุด	800
- แบบบันทึกข้อมูลการใช้จ่ายของผู้ป่วย	ชุดละ 2 บาท จำนวน 400 ชุด	800
ค่าของที่ระลึกสำหรับสถานที่เก็บข้อมูล	ชุดละ 500 บาท จำนวน 4 ชุด	2000
ค่าเดินทาง	วันละ 100 บาท จำนวน 30 วัน	3000
ค่าเอกสารและทำรูปเล่มรายงาน	เล่มละ 500 บาท จำนวน 5 เล่ม	2500
รวม		9,100

### การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน

ดำเนินงานวิจัยตั้งแต่เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2565 ถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2566

#### ตารางที่ 13 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน

	ก.ค.2565	ส.ค.2565	ก.ย.2565	ต.ค.2565	พ.ย.2565	ธ.ค.2565	ม.ค.2566	ก.พ.2566	มี.ค.2566	เม.ย.2566	พ.ค.2566	มิ.ย.2566
1.ระยะเตรียมการ												
•เขียนโครงการวิจัย	←						→					
•เสนอโครงการวิจัย							↔					
•เตรียมเครื่องมือเก็บข้อมูล	←						→					
•ขอจริยธรรม								↔				
2.ระยะดำเนินการ												
•เก็บรวบรวมข้อมูล										↔		
•ตรวจสอบข้อมูล										↔		
3.วิเคราะห์ข้อมูล											↔	
4.สรุปผลการวิจัย											↔	
5.นำเสนอและจัดพิมพ์												↔

## บทที่ 4

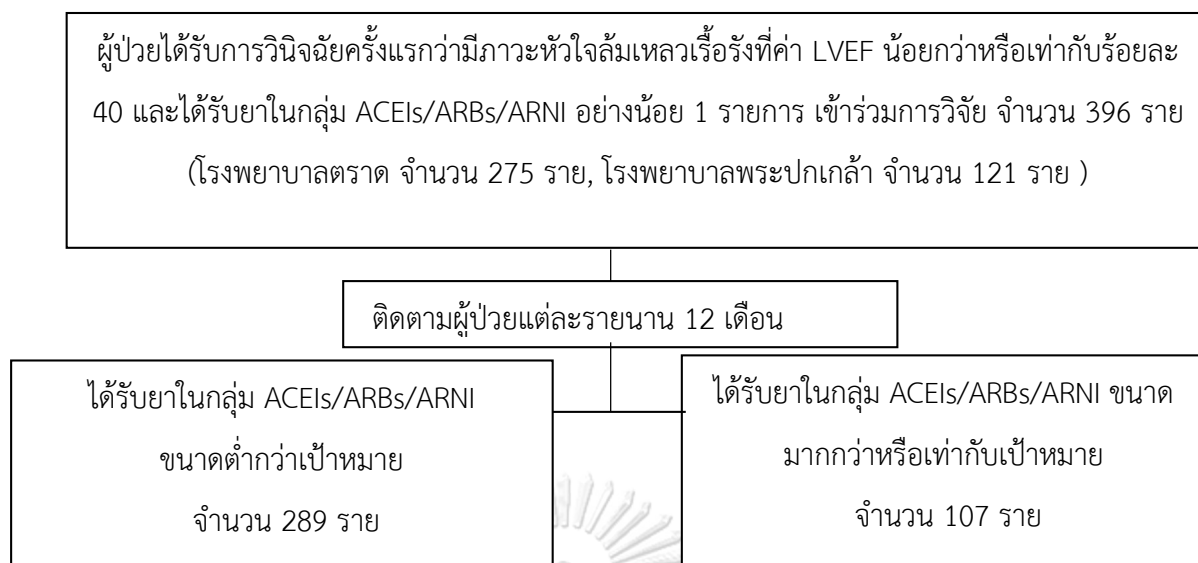
### ผลการวิจัย

ผลการศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ต่ำกว่าขนาดยา เป้าหมายตามแนวทางการรักษาสำหรับผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ที่ค่า LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 40 โดยได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ จังหวัดตราด ตามหนังสืออนุมัติเลขที่ 4/ปี 2566 และ จากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ จังหวัดจันทบุรี/เขตสุขภาพที่ 6 ตามหนังสืออนุมัติเลขที่ 026/ปี 2566 ทำการศึกษาเก็บรวบรวม ข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนแผนกผู้ป่วยนอก คลินิกโรคหัวใจและหลอดเลือด โรงพยาบาลตราด จังหวัดตราดและห้องตรวจหัวใจล้มเหลว ห้องตรวจโรคหัวใจ โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวตามรหัส ICD – 10 จำนวน 2,072 ราย มีผลตรวจค่า LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 จำนวน 412 ราย และจากผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมีผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI อย่างน้อย 1 รายการ จำนวน 396 ราย จึงมีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์เข้าร่วมการวิจัย จำนวน 396 ราย เมื่อดำเนินการติดตามผลการใช้ยาของผู้ป่วยแต่ละรายนาน 12 เดือน จึงแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ตามขนาดยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ที่ผู้ป่วยได้รับเมื่อติดตามครบระยะเวลา คือ กลุ่มที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย จำนวน 289 ราย และกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย จำนวน 107 ราย ดังแสดงในรูปที่ 2

ผลการวิจัยแบ่งเป็น 3 ส่วน ได้แก่

- ข้อมูลทั่วไป โรคประจำตัวและยาของผู้ป่วย
- ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย
- อัตราการเสียชีวิต อัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI กลุ่ม beta blockers และกลุ่ม MRAs





รูปที่ 2 รูปแสดงจำนวนผู้เข้าร่วมงานวิจัยแต่ละลำดับชั้นจนสิ้นสุดการศึกษา

### ข้อมูลทั่วไป โรคประจำตัวและยาของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 396 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย 289 ราย คิดเป็นร้อยละ 73 จากผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด และกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย 107 ราย คิดเป็นร้อยละ 27 จากผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย ร้อยละ 63.7 และ 56.1 ตามลำดับ อายุเฉลี่ยของทั้ง 2 กลุ่มอยู่ที่  $63.1 \pm 14.5$  และ  $60.2 \pm 14.7$  ปี ไม่แตกต่างกัน หากแยกเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปีนั้น กลุ่มที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมายนั้นมีสัดส่วนอยู่ที่ร้อยละ 49.5 กลุ่มที่ได้รับยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายมีร้อยละ 37.4 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.032$ ) เช่นเดียวกับดัชนีมวลกาย กลุ่มที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมายนั้นดัชนีมวลกายเฉลี่ยเท่ากับ  $23.8 \pm 5.2$  กิโลกรัมต่อตารางเมตร (กก./ตร.ม.) กลุ่มที่ได้รับยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายดัชนีมวลกายเฉลี่ยเท่ากับ  $25.9 \pm 6.2$  กก./ตร.ม. แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.001$ ) ทั้งนี้ในส่วนของประวัติการสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ ความดันโลหิตซิสโตลิกเฉลี่ยและมัธยฐานของอัตราการเต้นของหัวใจของทั้งสองกลุ่มนั้นไม่มีความแตกต่างกัน

ข้อมูลโรคประจำตัวของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนั้น ค่าเฉลี่ยของผลตรวจ LVEF ค่า eGFR ค่าซีรัม ครีเอตินินและซีรัม โปแทสเซียม ไม่แตกต่างกัน ในขณะที่ NYHA functional class นั้น กลุ่มที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมายมีผู้ป่วยที่ NYHA class II ร้อยละ 24.9 กลุ่มที่ได้รับยาขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายมีอยู่ที่ร้อยละ 39.2 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.005$ ) ในขณะที่เดียวกันผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายมีผู้ป่วยที่ NYHA class III ร้อยละ 41.2 แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายที่มีร้อยละ 25.2 อย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกัน ( $p = 0.006$ )

โรคประจำตัวของทั้ง 2 กลุ่มนั้น มีเบาหวานและโรคหืดที่ทั้ง 2 กลุ่มมีความแตกต่างกัน ส่วนโรคประจำตัวอื่นๆ ไม่พบความแตกต่าง จำนวนรายการยาทั้งหมดที่ได้รับของทั้ง 2 กลุ่มก็ไม่แตกต่างกัน ชนิดกลุ่มยาที่ได้รับส่วนใหญ่ไม่แตกต่างกัน มีแตกต่างกันในส่วนของกลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายได้รับยากลับ beta blockers ร่วมด้วยร้อยละ 84.7 ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายนั้นอยู่ที่ร้อยละ 97.2 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.001$ ) และการได้รับยา metformin กับ glipizide ร่วมด้วยที่ทั้ง 2 กลุ่มนั้น ได้รับแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.001$  และ  $p = 0.026$  ตามลำดับ) ขนาดยาของยากลับหลักที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวตามแนวทางการรักษา ส่วนใหญ่ทั้ง 2 กลุ่มได้รับไม่แตกต่างกัน มีเพียงขนาดของยา carvedilol ที่ได้รับแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ )

ตารางที่ 14 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไป	จำนวนคน (ร้อยละ) หรือ ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือ ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)			p-value <sup>a</sup>
	จำนวนรวม (n=396)	กลุ่มที่ได้รับยา ขนาดต่ำกว่า เป้าหมาย (n=289)	กลุ่มที่ได้รับยาขนาด มากกว่าหรือเท่ากับ เป้าหมาย (n=107)	
เพศ				0.168
ชาย	244 (61.6)	184 (63.7)	60 (56.1)	
หญิง	152 (38.4)	105 (36.3)	47 (43.9)	
อายุ (ปี)				
เฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	62.4 $\pm$ 14.6	63.2 $\pm$ 14.5	60.2 $\pm$ 14.7	0.073 <sup>b</sup>
ผู้ที่อายุมากกว่า 65 ปี	183 (46.2)	143 (49.5)	40 (37.4)	0.032
ดัชนีมวลกาย (กก./ตร.ม.)				
เฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	24.4 $\pm$ 5.5	23.8 $\pm$ 5.2	25.9 $\pm$ 6.2	0.001*
การสูบบุหรี่				
สูบบุหรี่	29 (7.3)	25 (8.6)	4 (3.7)	0.1
เคยสูบบุหรี่แต่ปัจจุบันเลิกแล้ว	116 (29.3)	92 (31.8)	24 (22.5)	0.068
ไม่สูบบุหรี่	251 (63.4)	172 (59.5)	79 (73.8)	0.009*
การดื่มแอลกอฮอล์				
ดื่มแอลกอฮอล์	27 (6.8)	18 (6.2)	9 (8.4)	0.444
เคยดื่มแต่ปัจจุบันเลิกแล้ว	67 (17)	55 (19)	12 (11.2)	0.065
ไม่ดื่มแอลกอฮอล์	302 (76.2)	216 (74.7)	86 (80.4)	0.216
ความดันโลหิตซิสโตลิก (มิลลิเมตรปรอท)				
เฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	125.6 $\pm$ 21.0	125.7 $\pm$ 20.8	125.4 $\pm$ 21.5	0.919 <sup>b</sup>
อัตราการเต้นหัวใจ (ครั้งต่อนาที)				
มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์, IQR)	82 (72,96)	82 (72,96)	80 (70,90)	0.109 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Chi-square test <sup>b</sup>วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Independent t-test <sup>c</sup>วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Mann-Whitney U test

\*p - value < 0.05, คำย่อ: N = number, IQR = Interquartile range, กก./ตร.ม. = กิโลกรัม/ตารางเมตร

ตารางที่ 15 ข้อมูลโรคประจำตัวผู้ป่วย

ข้อมูลโรคประจำตัวผู้ป่วย	จำนวนคน (ร้อยละ) หรือ ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน			p-value <sup>a</sup>
	จำนวนรวม (n=396)	กลุ่มที่ได้รับยาขนาด ต่ำกว่าเป้าหมาย (n=289)	กลุ่มที่ได้รับยาขนาด มากกว่าหรือเท่ากับ เป้าหมาย (n=107)	
LVEF (%)				
เฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	27.7 $\pm$ 7.9	27.7 $\pm$ 7.8	27.6 $\pm$ 8.5	0.841 <sup>b</sup>
LVEF 30 – 40%	179 (45.2)	129 (44.6)	50 (46.7)	0.71
LVEF 20 – 29.9%	144 (36.4)	108 (37.4)	36 (33.6)	0.49
LVEF < 20%	73 (18.4)	52 (18)	21 (19.6)	0.71
NYHA functional class				
Class I	125 (31.6)	90 (31.1)	35 (32.7)	0.58
Class II	114 (28.8)	72 (24.9)	42 (39.3)	0.005*
Class III	146 (36.9)	119 (41.2)	27 (25.2)	0.006*
Class IV	8 (2.0)	5 (1.7)	3 (2.8)	0.5 <sup>d</sup>
ไม่มีบันทึกข้อมูล NYHA class	3 (0.8)	3 (1.1)	0	0.56 <sup>d</sup>
eGFR (มล./นาที/1.73ตร.ม.)				
เฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	67.7 $\pm$ 25.8	68.3 $\pm$ 25.1	65.9 $\pm$ 27.7	0.414 <sup>b</sup>
ซีรัม ครีเอตินีน (ก./ดล.)				
เฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	1.2 $\pm$ 0.8	1 $\pm$ (0.4)	1.1 $\pm$ (0.6)	0.55 <sup>c</sup>
ซีรัม โพแทสเซียม (มก./ดล.)				
เฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	4 $\pm$ 0.6	4 $\pm$ 0.6	4.1 $\pm$ 0.6	0.19 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Chi-square test <sup>b</sup>วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Independent t-test <sup>c</sup>วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Mann-Whitney U test

<sup>d</sup>วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Fisher's exact test, \*p – value < 0.05, คำย่อ N = number, LVEF = left ventricular ejection

fraction NYHA = New York Heart Association eGFR = estimated Glomerular Filtration Rate, กก./ตร.ม. = กิโลกรัม/ตารางเมตร, มล./นาที/1.73 ตร.ม.= มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร, มก./วัน = มิลลิกรัม/วัน, มก./ดล. = มิลลิกรัม/เดซิลิตร, ก./ดล.= กรัม/เดซิลิตร

ตารางที่ 16 ข้อมูลโรคประจำตัวและยาของผู้ป่วย

ข้อมูลโรคประจำตัวและยาของผู้ป่วย	จำนวนคน (ร้อยละ) หรือ ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน			p-value <sup>a</sup>
	จำนวนรวม (n=396)	กลุ่มที่ได้รับยา ขนาดต่ำกว่า เป้าหมาย (n=289)	กลุ่มที่ได้รับยาขนาด มากกว่าหรือเท่ากับ เป้าหมาย (n=107)	
โรคประจำตัว				
เบาหวาน	124 (31.3)	77 (26.6)	47 (43.9)	0.001*
ความดันโลหิตสูง	354 (89.4)	257 (88.9)	97 (90.7)	0.62
ไขมันในเลือดผิดปกติ	296 (74.8)	211 (73.0)	85 (79.4)	0.19
โรคหลอดเลือดหัวใจ	279 (70.4)	207 (71.6)	72 (67.3)	0.4
โรคหลอดเลือดสมอง	26 (6.5)	14 (4.8)	8 (7.5)	0.3
ตับแข็ง (Cirrhosis)	9 (2.3)	6 (2.1)	3 (2.8)	0.7 <sup>b</sup>
โรคหืด	20 (6.9)	20 (6.9)	0 (0)	0.003 <sup>b*</sup>
ปอดอุดกั้นเรื้อรัง	31 (7.8)	25 (8.6)	6 (5.6)	0.317
โรคไตเรื้อรัง	240 (60.6)	167 (57.8)	73 (68.2)	0.059
โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย	13 (3.3)	8 (2.8)	5 (4.7)	0.35 <sup>b</sup>
ภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก (atrial fibrillation)	100 (25.2)	79 (27.3)	21 (19.6)	0.117
โรคหัวใจโตชนิดผนังหัวใจหนาตัว (Dilated cardiomyopathy)	178 (44.9)	125 (43.3)	53 (49.5)	0.265
จำนวนรายการรวมของผู้ป่วย เฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	7.6 $\pm$ 2.6	7.6 $\pm$ 2.7	7.8 $\pm$ 2.3	0.49 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Chi-square test <sup>b</sup>วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Independent t-test <sup>c</sup>วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Mann-Whitney U test <sup>d</sup>

วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Fisher's exact test \*p - value < 0.05, คำย่อ N = number

ตารางที่ 17 ข้อมูลยาของผู้ป่วย

ข้อมูลยาของผู้ป่วย	จำนวนคน (ร้อยละ) หรือ ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือ ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)			p-value <sup>a</sup>
	จำนวนรวม (n=396)	กลุ่มที่ได้รับยาขนาด ต่ำกว่าเป้าหมาย (n=289)	กลุ่มที่ได้รับยาขนาด มากกว่าหรือเท่ากับ เป้าหมาย (n=107)	
ยาที่ผู้ป่วยได้รับ				
Amlodipine	34 (8.6)	27 (9.3)	7 (6.5)	0.377
Manidipine	18 (4.5)	11 (3.8)	7 (6.5)	0.278 <sup>d</sup>
Hydralazine	30 (7.6)	25 (8.6)	5 (4.7)	0.184
Doxazosin	20 (5.1)	15 (5.2)	5 (4.7)	0.835
Warfarin	67 (16.9)	52 (18)	15 (14)	0.349
NOACs	3 (0.8)	0 (0)	3 (2.8)	0.019 <sup>dx</sup>
Digoxin	47 (11.8)	37 (12.8)	10 (9.4)	0.345
Aspirin	236 (59.6)	175 (60.5)	61 (57)	0.523
P2Y12 inhibitor	157 (39.6)	116 (40.1)	41 (38.3)	0.742
NSAIDs	13 (3.3)	11 (3.8)	2 (1.9)	0.527 <sup>d</sup>
ACEIs/ARBs/ARNI	416 (105.3)	301 (104.5)	115 (107.5)	0.858
ACEIs	288 (72.7)	212 (73.3)	76 (71)	0.644
ARBs	115 (29)	85 (29.4)	30 (28)	0.789
ARNI	14 (3.5)	5 (1.7)	9 (8.4)	0.003 <sup>dx</sup>
ACEIs to ARBs	17 (4.5)	11 (4.1)	6 (5.6)	0.414 <sup>d</sup>
ARBs to ARNI	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (1.8)	0.179 <sup>d</sup>
Beta blockers	349 (88.1)	245 (84.7)	104 (97.2)	0.001 <sup>*</sup>
MRAs	170 (42.9)	119 (41.2)	51 (47.6)	0.247
SGLT2 inhibitor	2 (0.5)	2 (0.7)	0 (0)	1 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Chi-square test <sup>b</sup>วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Independent t-test <sup>c</sup>วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Mann-Whitney U test

<sup>d</sup>วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Fisher's exact test \*p - value < 0.05, ค่าย่อ N = number, NOACs = Non-vitamin K Oral

Anticoagulant, NSAIDs = Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug, ACEIs = angiotensin converting enzyme inhibitors,

ARBs = angiotensin receptor blockers, ARNI = angiotensin receptor - neprilysin inhibitor, MRA = Mineralocorticoid receptor antagonist, SGLT-2 = sodium-glucose co-transporter-2

ตารางที่ 18 ข้อมูลยาของผู้ป่วย (ต่อ)

ข้อมูลยาของผู้ป่วย	จำนวนคน (ร้อยละ) หรือ ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือ ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)			p-value <sup>a</sup>
	จำนวนรวม (n=396)	กลุ่มที่ได้รับยาขนาด ต่ำกว่าเป้าหมาย (n=289)	กลุ่มที่ได้รับยาขนาด มากกว่าหรือเท่ากับ เป้าหมาย (n=107)	
ยาที่ผู้ป่วยได้รับ(ต่อ)				
Metformin	80 (20.2)	47 (16.3)	33 (30.8)	0.001*
Glipizide	53 (13.4)	32 (11.1)	21 (19.6)	0.026*
Insulin	37 (9.3)	24 (8.3)	13 (12.1)	0.243
DPP4 inhibitors	5 (1.2)	5 (1.7)	0 (0)	0.33 <sup>d</sup>
Statins	287 (72.5)	207 (71.6)	80 (74.8)	0.53
Isosorbide mononitrate	46 (11.6)	33 (11.4)	13 (12.3)	0.81
Isosorbide dinitrate	25 (6.3)	18 (6.2)	7 (6.5)	0.91
ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ (มก.)				
Spirolactone	27.2 $\pm$ 15.5	27.2 $\pm$ 16.5	27.4 $\pm$ 13.3	0.94 <sup>b</sup>
Furosemide	40 (40,80)	40 (40,80)	40 (20,80)	0.96 <sup>c</sup>
Enalapril	5 (2.5,10)	5 (2.5,7.5)	5 (5,15)	<0.001 <sup>c*</sup>
Losartan	50 (25,50)	50 (25,50)	50 (37.5,62.5)	0.2 <sup>c</sup>
Sacubitril/valsartan	123.2 $\pm$ 54.1	105 $\pm$ 62.2	133 $\pm$ 50	0.37 <sup>b</sup>
Carvedilol	6.25 (6.25,12.5)	6.25 (6.25,12.5)	12.5 (6.25,25)	<0.001 <sup>c*</sup>
Bisoprolol	5.4 $\pm$ 2.5	5.5 $\pm$ 2.2	5.4 $\pm$ 2.9	0.93 <sup>b</sup>
Nebivolol	2.5 (1.25,2.5)	1.25 (0,1.25)	2.5 (1.25,2.5)	0.32 <sup>c</sup>
Metoprolol tartrate	88.8 $\pm$ 52.5	81.2 $\pm$ 52.1	103.8 $\pm$ 50.8	0.07 <sup>b</sup>
Dapaglifozin	10 $\pm$ 0	10 $\pm$ 0	0	-

<sup>a</sup>วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Chi-square test

<sup>b</sup>วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Independent t-test

<sup>c</sup>วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Mann-Whitney U test <sup>d</sup>วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Fisher's exact test

\*p - value < 0.05, ค่าย่อ N = number

**ตารางที่ 19** ขนาดยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI เมื่อสิ้นสุดการติดตามผู้ป่วย

ขนาดยาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับ (มก./วัน)	ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือ ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)			p-value <sup>a</sup>
	จำนวนรวม (n=396)	กลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย (n=289)	กลุ่มที่ได้รับยาขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย (n=107)	
Enalapril	5 (2.5,10)	5 (2.5,10)	20 (5,20)	<0.001*
Losartan	50 (25,75)	50 (25,50)	75 (25,150)	0.02*
Sacubitril/valsartan	250 (100,400)	200 (100,200)	400 (200,400)	0.11

<sup>a</sup>วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Mann-Whitney U test \*p - value < 0.05, ค่าย่อ N = number, มก. = มิลลิกรัม

**ตารางที่ 20** อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์	จำนวนคน (ร้อยละ)			p-value <sup>a</sup>
	จำนวนรวม (n=396)	กลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย (n=289)	กลุ่มที่ได้รับยาขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย (n=107)	
ซีรัม ครีเอทีนีนเพิ่มขึ้น	27 (6.8)	8 (2.8)	19 (17.8)	<0.001*
ภาวะความดันโลหิตต่ำ	4 (1.0)	1 (0.3)	3 (2.8)	0.06 <sup>b</sup>
ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.9)	0.47 <sup>b</sup>
ภาวะไตวายเฉียบพลัน	3 (0.8)	2 (0.3)	1 (0.9)	1 <sup>b</sup>
ไอ	17 (4.3)	11 (3.8)	6 (5.6)	0.42 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Chi-square test

<sup>b</sup>วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Fisher's exact test

\*p - value < 0.05

ค่าย่อ N = number



ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดเป้าหมายหรือขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้นั้น แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดเป้าหมาย จำนวน 58 ราย คิดเป็นร้อยละ 14.6 จากผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด และผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ จำนวน 49 ราย คิดเป็นร้อยละ 12.4 จากผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด เหตุผลที่ทำให้ไม่สามารถปรับเพิ่มขนาดยาจนถึงขนาดเป้าหมายได้ และแพทย์พิจารณาให้ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับนี้เป็นขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ ส่วนใหญ่คือ ผู้ป่วยมีค่า LVEF ที่ดีขึ้น ถูกจัดเป็นผู้ป่วยประเภท heart failure with improved ejection fraction (HFIEF) จำนวน 21 ราย มีการเพิ่มขึ้นของซีรัม ครีเอทีนีน จำนวน 19 ราย มีภาวะความดันโลหิตต่ำร่วมกับมีอาการ จำนวน 3 ราย และเหตุผลอื่น เช่น ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการปรับวิธีใช้ยาเนื่องจากมีอาการหูตึงร่วมกับมีโรคทางจิตเวชร่วมด้วย มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง แพทย์แผนกอื่นมาปรับลดยา แพทย์ต้องการปรับยาในกลุ่ม diuretics เพิ่มขึ้นเพียงกลุ่มเดียวก่อน

กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย จำนวน 289 ราย มีการระบอบอาการไม่พึงประสงค์ในเวชระเบียน การเพิ่มขึ้นของซีรัม ครีเอทีนีน จำนวน 8 ราย ภาวะความดันโลหิตต่ำร่วมกับมีอาการ จำนวน 1 ราย มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง จำนวน 1 ราย ภาวะไตวายเฉียบพลัน จำนวน 2 ราย มีอาการไอ 11 ราย แต่ไม่มีบันทึกทางการแพทย์ว่าเป็นเหตุผลที่ทำให้ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับในขนาดนั้นเป็นขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้

การได้รับยากลุ่ม beta blockers ร่วมด้วย ทั้งการได้รับในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย หรือการได้รับยาในขนาดเป้าหมายเลยนั้น กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมายนั้นมีความแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังแสดงในตารางที่ 21 ส่วนการได้รับยากลุ่ม MRAs ร่วมด้วยนั้น กลุ่มที่ได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีได้รับยา กลุ่ม MRAs ในขนาดเป้าหมายร่วมกับร้อยละ 10.4 กลุ่มได้รับยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายมีร้อยละ 18.7 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.027$ )

ผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดเป้าหมาย ที่ไม่ใช่ขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้หรือขนาดมากกว่าร้อยละ 50 ของเป้าหมายของทั้งกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI beta blockers และ MRAs ร่วมกัน 3 กลุ่ม มีจำนวน 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 1.8 จากผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด ได้รับ

ยาในขนาดเป้าหมายของกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ร่วมกับ beta blockers จำนวน 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.3 ได้รับยาในขนาดเป้าหมายของกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ร่วมกับ MRAs จำนวน 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 1.8 และได้รับยาในขนาดเป้าหมายของกลุ่ม beta blockers ร่วมกับ MRAs จำนวน 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 1.8

ตารางที่ 21 การได้รับยาในขนาดเป้าหมายของกลุ่มยา beta blockers และ MRAs ร่วมด้วย

	ผู้ป่วยที่ได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI จำนวนคน (ร้อยละ)		p-value <sup>a</sup>
	กลุ่มที่ได้รับยาขนาด ต่ำกว่าเป้าหมาย (n=289)	กลุ่มที่ได้รับยาขนาด มากกว่าหรือเท่ากับ เป้าหมาย (n=107)	
ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม beta blockers ร่วมด้วย	245 (84.7)	104 (97.2)	0.001*
ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม beta blockers ร่วมด้วยใน ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของ เป้าหมาย	64 (22.2)	49 (45.8)	<0.001*
ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม beta blockers ร่วมด้วยใน ขนาดเป้าหมาย	23 (7.9)	23 (21.5)	<0.001*
ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม MRAs ร่วมด้วย	119 (41.2)	51 (47.6)	0.25
ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม MRAs ร่วมด้วยในขนาด มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของเป้าหมาย	94 (32.5)	41 (38.3)	0.28
ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม MRAs ร่วมด้วยในขนาด เป้าหมาย	30 (10.4)	20 (18.7)	0.027*

<sup>a</sup>วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Chi-square test <sup>b</sup>วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Fisher's exact test

\*p – value < 0.05, คำย่อ N = number, MRA = Mineralocorticoid receptor antagonist

### ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการได้ยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย

ปัจจัยที่ต้องการศึกษาทั้งหมด 13 ปัจจัย ได้แก่ อายุมากกว่า 65 ปี จำนวนรายการยารวมที่ผู้ป่วยได้รับ การได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย การได้รับยาในกลุ่ม MRAs ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย SBP น้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท NYHA class III/IV โรคไตเรื้อรังที่ค่า eGFR น้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา การได้รับยาขับปัสสาวะ furosemide ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 80 มก./วัน ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงมากกว่า 5 มก./ดล. LVEF อยู่ในช่วงร้อยละ 30 – 40 ช่วงร้อยละ 20 – 29.9 และต่ำกว่าร้อยละ 20 ได้แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีปัจจัยดังกล่าวในตารางที่ 22

เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยทั้ง 13 ปัจจัยด้วยสถิติ univariate logistic regression ดังแสดงในตารางที่ 23 โดยที่ยังไม่ได้นำปัจจัยอื่นๆมาวิเคราะห์ร่วมด้วย พบว่ามีปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 3 ปัจจัย คือ อายุมากกว่า 65 ปี  $OR_{crude}$  (95%CI) เท่ากับ 1.64 (1.04 - 2.58) ( $p = 0.033$ ) การได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย  $OR_{crude}$  (95%CI) เท่ากับ 0.34 (0.21 - 0.54) ( $p < 0.001$ ) และ NYHA class III/IV  $OR_{crude}$  (95%CI) เท่ากับ 1.96 (1.21 - 3.17) ( $p = 0.006$ ) โดยค่า VIF ของปัจจัยศึกษาซึ่งเป็นตัวแปรอิสระทุกตัว มีค่าเข้าใกล้ 1 แสดงว่าตัวแปรอิสระทุกตัวแปรไม่เกิด multicollinearity จึงนำไปวิเคราะห์แบบ multivariate logistic regression

ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่ต้องการศึกษาทั้ง 13 ปัจจัยด้วยสถิติ stepwise multivariate logistic regression เมื่อควบคุมปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ อายุมากกว่า 65 ปี โรคไตเรื้อรังที่ค่า eGFR น้อยกว่า 60 มิลลิตร/นาที/ 1.73 ตารางเมตรและประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิตินั้นมี การได้รับยาในกลุ่ม beta blocker ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย  $OR_{Adjusted}$  (95%CI) เท่ากับ 0.37 (0.22 - 0.6) ( $p < 0.001$ )

และ NYHA class III/IV OR<sub>Adjusted</sub> (95%CI) เท่ากับ 1.84 (1.11 – 3.06) (p = 0.018) ดัง  
แสดงในตารางที่ 24

ตารางที่ 22 ปัจจัยที่ต้องการศึกษา

ปัจจัย	จำนวนคน (ร้อยละ)	
	กลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย (n=289)	กลุ่มที่ได้รับยาขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย (n=107)
อายุมากกว่า 65 ปี	143 (49.5)	40 (37.4)
จำนวนรายการยารวมที่ผู้ป่วยได้รับเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	7.6 ± 2.7	7.8 ± 2.3
ได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย	64 (22.2)	49 (45.8)
ได้รับยาในกลุ่ม MRAs ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย	94 (32.5)	41 (38.3)
ความดันโลหิตซิสโตลิก น้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท	12 (4.2)	5 (4.7)
NYHA class III/IV	125 (43.3)	30 (28)
โรคไตเรื้อรังที่ค่า eGFR น้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม.	109 (37.7)	43 (40.2)
ประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา	245 (84.8)	96 (89.7)
การได้รับยาขับปัสสาวะ furosemide ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 80 มก./วัน	62 (21.5)	20 (18.7)
ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงมากกว่า 5 มก./ดล.	21 (7.3)	6 (5.6)
LVEF อยู่ในช่วงร้อยละ 30 - 40	129 (44.6)	50 (46.7)
LVEF อยู่ในช่วงร้อยละ 20 -29.9	108 (37.4)	36 (33.6)
LVEF ต่ำกว่าร้อยละ 20	52 (18)	21 (19.6)

คำย่อ N = number, LVEF = left ventricular ejection fraction NYHA = New York Heart Association eGFR = estimated Glomerular Filtration Rate, MRA = Mineralocorticoid receptor antagonist, มล./นาที/1.73 ตร.ม.=มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร, มก./วัน = มิลลิกรัม/วัน, มก./ดล. = มิลลิกรัม/เดซิลิตร

**ตารางที่ 23** แสดงผลการวิเคราะห์ univariate logistic regression ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย

ปัจจัย	กลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย (n=289)		
	Crude OR (95%CI)	p-value <sup>a</sup>	VIF
อายุมากกว่า 65 ปี	1.64 (1.04 - 2.58)	0.033*	1.15
จำนวนรายการยารวมที่ผู้ป่วยได้รับ	0.97 (0.89 - 1.06)	0.494	1.16
ได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย	0.34 (0.21 - 0.54)	<0.001*	1.08
ได้รับยาในกลุ่ม MRAs ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย	0.78 (0.49 - 1.23)	0.281	1.13
ความดันโลหิตซิสโตลิก น้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท	0.88 (0.3 - 2.57)	0.821	1.06
NYHA class III/IV	1.96 (1.21 - 3.17)	0.006*	1.11
โรคไตเรื้อรังที่ค่า eGFR น้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม.	0.9 (0.57 - 1.41)	0.654	1.17
ประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา	0.64 (0.32 - 1.29)	0.209	1.04
การได้รับยาขับปัสสาวะ furosemide ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 80 มก./วัน	1.19 (0.68 - 2.08)	0.55	1.08
ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงมากกว่า 5 มก./ดล.	1.32 (0.52 - 3.36)	0.562	1.05
LVEF อยู่ในช่วงร้อยละ 30 - 40	0.92 (0.59 - 1.43)	0.71	1.27
LVEF อยู่ในช่วงร้อยละ 20 - 29.9	1.17 (0.74 - 1.88)	0.494	-
LVEF ต่ำกว่าร้อยละ 20	0.9 (0.51 - 1.58)	0.71	1.30

<sup>a</sup>วิเคราะห์โดยใช้สถิติ univariate logistic regression \*p - value < 0.05, คำย่อ N = number, LVEF = left ventricular ejection fraction NYHA = New York Heart Association eGFR = estimated Glomerular Filtration Rate, MRA = Mineralocorticoid receptor antagonist, OR = Odd ratio, มล./นาที/1.73 ตร.ม.=มิลลิลิตร/นาที/1.73ตารางเมตร, มก./วัน = มิลลิกรัม/วัน, มก./ดล. = มิลลิกรัม/เดซิลิตร, VIF = Variance Inflation Factor

**ตารางที่ 24** แสดงผลการวิเคราะห์ multivariate logistic regression ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย

ปัจจัย	กลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย (n=289)	
	Adjusted OR (95%CI)	p-value <sup>a</sup>
อายุมากกว่า 65 ปี	1.61 (0.98 - 2.65)	0.059
ได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย	0.37 (0.22 - 0.6)	<0.001*
NYHA class III/IV	1.84 (1.11 - 3.06)	0.018*
โรคไตเรื้อรังที่ค่า eGFR น้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม.	0.67 (0.41 - 1.12)	0.127
ประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา	0.56 (0.27 - 1.16)	0.116

วิเคราะห์โดยใช้สถิติ stepwise multivariate logistic regression \*p - value < 0.05 คำย่อ N = number, NYHA = New York Heart Association eGFR = estimated Glomerular Filtration Rate, OR = Odd ratio, มล./นาที/1.73 ตร.ม.=มิลลิลิตร/นาที/1.73ตารางเมตร

## อัตราการเสียชีวิต อัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI

ผลการวิเคราะห์รวมอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุหรือการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วงระยะเวลา 12 เดือนที่ติดตามข้อมูล พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมายเกิดทั้งหมด 149 เหตุการณ์ คิดเป็นร้อยละ 51.6 กลุ่มที่ได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายเกิดทั้งหมด 35 เหตุการณ์ คิดเป็นร้อยละ 32.7 วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Chi-square test พบแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.001$ ) ระยะเวลาเฉลี่ยที่เสียชีวิตหรือเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวของกลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายคือ  $217.2 \pm 59.5$  วัน ระยะเวลาเฉลี่ยของกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายคือ  $220.0 \pm 99.0$  วัน ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ ( $p = 0.23$ )

เมื่อแยกวิเคราะห์อัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในช่วงระยะเวลาที่ติดตาม 12 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมายเสียชีวิตทั้งหมด 36 ราย คิดเป็นร้อยละ 12.5 แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายซึ่งเสียชีวิตทั้งหมด 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 1.9 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.001$ ) ระยะเวลาเฉลี่ยที่เสียชีวิตของกลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายคือ  $211.5 \pm 72.5$  วัน ระยะเวลาเฉลี่ยของกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายคือ  $230.7 \pm 59.5$  วัน ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ ( $p = 0.23$ ) ระยะเวลาเฉลี่ยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวของกลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายคือ  $219.0 \pm 59.0$  วัน ระยะเวลาเฉลี่ยของกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายคือ  $231.4 \pm 58.7$  วัน ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ ( $p = 0.27$ )

อัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลว ในช่วงระยะเวลาที่ติดตาม 12 เดือน กลุ่มที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมายเกิดทั้งหมด 113 ราย คิดเป็นร้อยละ 39.1 กลุ่มที่ได้รับยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายนั้นเกิดทั้งหมด 33 ราย คิดเป็นร้อยละ 30.8 ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อย ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดเป้าหมายกับกลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ พบว่าผลการวิเคราะห์รวมอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุหรือการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วงระยะเวลา 12 เดือนที่ติดตามข้อมูล กลุ่มที่ได้รับยาขนาดเป้าหมายมีทั้งหมด 14 เหตุการณ์ คิดเป็นร้อยละ 24.1 จากทั้งหมด 58 รายที่ได้รับยา

ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดเป้าหมาย กลุ่มที่ได้รับยาขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้มีทั้งหมด 21 เหตุการณ์ คิดเป็นร้อยละ 42.9 จากทั้งหมด 49 รายที่ได้รับยากลับ ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Chi-square test พบแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.04$ )

แยกวิเคราะห์อัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในช่วงระยะเวลาที่ติดตาม 12 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับยากลับ ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดเป้าหมาย เสียชีวิตทั้งหมด 0 ราย กลุ่มที่ได้รับยากลับ ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ เสียชีวิตทั้งหมด 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.1 จากทั้งหมด 49 รายที่ได้รับยากลับ ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ ( $p=0.207$ )

แยกวิเคราะห์อัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว ในช่วงระยะเวลาที่ติดตาม 12 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับยากลับ ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดเป้าหมาย มีทั้งหมด 14 ราย คิดเป็นร้อยละ 24.1 จากทั้งหมด 58 ราย กลุ่มที่ได้รับยากลับ ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ ทั้งหมด 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 38.8 จากทั้งหมด 49 ราย ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ ( $p=0.102$ )

### วิเคราะห์กลุ่มย่อย

#### อัตราการเสียชีวิต อัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวของผู้ป่วยที่ได้รับยากลับ beta blockers

ผลการวิเคราะห์รวมอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุหรือการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย เกิดทั้งหมด 172 เหตุการณ์ คิดเป็นร้อยละ 49.1 กลุ่มที่ได้รับยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายนั้นเกิดทั้งหมด 12 เหตุการณ์ คิดเป็นร้อยละ 26.1 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.003$ )

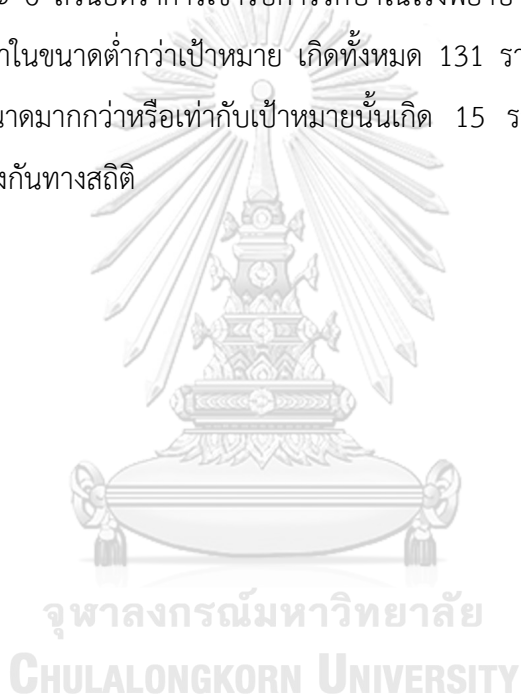
แยกวิเคราะห์เป็นอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุเพียงอย่างเดียว กลุ่มที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย เกิดทั้งหมด 37 ราย คิดเป็นร้อยละ 10.6 กลุ่มที่ได้รับยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายนั้นเกิดทั้งหมด 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.2 ส่วนอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวนั้น กลุ่มที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่า



เป้าหมาย เกิดทั้งหมด 135 ราย คิดเป็นร้อยละ 38.6 กลุ่มที่ได้รับยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายนั้นเกิด 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 23.9 ไม่พบความแตกต่างกันทางสถิติ

### อัตราการเสียชีวิต อัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวของผู้ป่วยที่ได้รับยากลับ MRAs

อัตราการเสียชีวิต กลุ่มที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย เกิดทั้งหมด 35 ราย คิดเป็นร้อยละ 10.1 กลุ่มที่ได้รับยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายนั้นเกิดทั้งหมด 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 6 ส่วนอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวนั้น กลุ่มที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย เกิดทั้งหมด 131 ราย คิดเป็นร้อยละ 37.8 กลุ่มที่ได้รับยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายนั้นเกิด 15 ราย คิดเป็นร้อยละ 30 ไม่พบความแตกต่างกันทางสถิติ



## บทที่ 5

### อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์หลักคือ ศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการได้รับยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือ angiotensin receptor blockers (ARBs) หรือ angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNI) ต่ำกว่าขนาดยาเป้าหมายตามแนวทางการรักษาสำหรับผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

ผลการศึกษาเมื่อติดตามการใช้ยาของผู้ป่วยแต่ละรายจากทั้ง 2 โรงพยาบาล นาน 12 เดือน สามารถแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย และกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย โดยในกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมายนั้นพบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการได้รับได้รับยากกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติมี 2 ปัจจัย คือการได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย ค่า  $OR_{Adjusted}$  (95%CI) เท่ากับ 0.37 (0.22 - 0.6) ( $p < 0.001$ ) และ NYHA class III/IV ค่า  $OR_{Adjusted}$  (95%CI) เท่ากับ 1.84(1.11–3.06) ( $p = 0.018$ )

#### ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

จากข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษานี้สอดคล้องกับข้อมูลการศึกษาก่อนหน้าทั้งในยุโรปและสหรัฐอเมริกา<sup>14</sup>ที่พบว่าส่วนใหญ่เป็นเพศชายทั้งกลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายและกลุ่มที่ได้รับยาขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย ประมวลร้อยละ 63.6 และ 56.1 ตามลำดับ อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ต่ำกว่าเป้าหมายคือ  $63.2 \pm 14.5$  ปี กลุ่มที่ได้รับยาขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย เท่ากับ  $60.2 \pm 14.7$  ปี ทั้งเพศและอายุเฉลี่ยของทั้ง 2 กลุ่มนั้น ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ แต่หากแบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปี กลุ่มที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมายมีผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปี ร้อยละ 49.5 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาขนาดมากกว่าเท่ากับเป้าหมายมีอยู่ที่ย้อยละ 37.4 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.032$ ) จากการศึกษาของ Greene SJ และคณะ ปี พ.ศ. 2562<sup>14</sup> พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยากกลุ่ม ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีอายุเฉลี่ยมากกว่ากลุ่มที่ได้รับในขนาดเป้าหมายอย่างมีนัยสำคัญ แต่ในการศึกษาเดียวกันนี้ ผู้ป่วยที่

ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs ขนาดต่ำกว่าเป้าหมายกับกลุ่มที่ได้รับยาขนาดเป้าหมายนั้น อายุเฉลี่ยไม่แตกต่างกันซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาวิจัยครั้งนี้

ดัชนีมวลกายเฉลี่ยของกลุ่มที่ได้รับยาต่ำกว่าเป้าหมายเท่ากับ  $23.8 \pm 5.2$  กิโลกรัม/ตารางเมตร กลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายเฉลี่ยเท่ากับ  $25.9 \pm 6.2$  กิโลกรัม/ตารางเมตร แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าเช่นกันที่ว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต่ำกว่าเป้าหมายหรือไม่ได้รับยาจะมีดัชนีมวลกายที่น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาถึงขนาดเป้าหมาย มีบางการศึกษาที่อธิบายเหตุผลว่าการที่ดัชนีมวลกายต่ำสามารถบ่งบอกได้ถึงผู้ป่วยมีภาวะแอลบูมินในเลือดต่ำ มีภาวะขาดสารอาหาร มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี<sup>14</sup> ทำให้ไม่สามารถได้รับยาในขนาดเป้าหมายได้ แต่ถึงอย่างไรผู้วิจัยไม่นำปัจจัยเรื่องดัชนีมวลกายต่ำมาเป็นปัจจัยที่ต้องการศึกษาถึงความสัมพันธ์กับการได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย เพราะดัชนีมวลกายของประชากรในการศึกษาก่อนหน้าในสหรัฐอเมริกามีความแตกต่างจากดัชนีมวลกายของประชากรเอเชีย แต่ผลการศึกษาที่พบความแตกต่างกันของดัชนีมวลกายเฉลี่ยในกลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายกับกลุ่มที่ได้รับยาขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย ทำให้ในอนาคตอาจต้องศึกษาต่อไปถึงความสัมพันธ์ของการที่ดัชนีมวลกายต่ำกับการได้รับยาต่ำกว่าเป้าหมาย

ประวัติการสูบบุหรี่และการดื่มแอลกอฮอล์นั้น กลุ่มที่ได้รับยาต่ำกว่าเป้าหมายนั้นมีผู้ป่วยที่ไม่สูบบุหรี่ร้อยละ 59.5 กลุ่มได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายมีผู้ไม่สูบบุหรี่ร้อยละ 73.8 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ประวัติเรื่องการที่ยังบุหรืออยู่ เคยสูบแต่เลิกแล้ว และประวัติเรื่องการดื่มแอลกอฮอล์ เคยดื่มแต่เลิกแล้วหรือไม่เคยดื่มเลยของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แม้ว่าจะมีบางการศึกษาในประเทศสวีเดนและประเทศอื่นในยุโรป<sup>13,37</sup> ที่แสดงข้อมูลสอดคล้องกันว่าผู้ป่วยที่ได้ยาต่ำกว่าเป้าหมายนั้นมีผู้ไม่สูบบุหรี่น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย แต่ถึงอย่างไรยังไม่มีข้อมูลการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของการสูบบุหรี่หรือดื่มแอลกอฮอล์กับการได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีแต่การศึกษาที่แสดงผลว่าการที่ผู้ป่วยยังสูบบุหรี่อยู่หรือมีผลกับการได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย<sup>18</sup> ผู้วิจัยจึงคิดว่าปัจจัยเรื่องการสูบบุหรี่และการดื่มแอลกอฮอล์นั้นไม่เป็นปัจจัยกวนในการศึกษาครั้งนี้

ความดันโลหิตซิสโตลิกเฉลี่ยของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายและกลุ่มที่ได้รับยาขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายคือ  $125.7 \pm 20.8$  และ  $125.4 \pm 21.5$

มิลลิเมตรปรอท ไม่พบความแตกต่างของทั้ง 2 กลุ่ม จากการศึกษาก่อนหน้านี้ทั้งในยุโรปและอเมริกา<sup>30</sup> ความดันโลหิตซิสโตลิกโดยเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 120 – 138 มิลลิเมตรปรอทซึ่งไม่แตกต่างกันทั้งกลุ่มที่ได้รับยาขนาดเป้าหมายและขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย และมีบางการศึกษาในยุโรป<sup>30</sup>ที่ความดันโลหิตซิสโตลิกของกลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาดเป้าหมายอย่างมีนัยสำคัญ แต่ผลการศึกษาของทุกการศึกษาที่กล่าวถึงนั้นให้ผลไปในแนวทางเดียวกันว่าความดันโลหิตซิสโตลิกที่ต่ำ มีความสัมพันธ์กับการได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย

ค่าเฉลี่ยของระดับโพแทสเซียมในเลือดของผู้ป่วยทั้งกลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายและกลุ่มที่ได้รับยาขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย เท่ากับ  $4 \pm 0.6$  มิลลิกรัม/เดซิลิตร ไม่แตกต่างกันและไม่ได้อยู่ในระดับที่เป็นภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงมากกว่า 5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ที่เป็นข้อจำกัดในการปรับขนาดยาเพิ่มหรือเป็นข้อห้ามในการใช้ยา

NYHA class กลุ่มที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมายมีผู้ป่วยที่ NYHA class II ร้อยละ 24.9 กลุ่มที่ได้รับยาขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายมีอยู่ที่ร้อยละ 39.2 ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายมีผู้ป่วยที่ NYHA class III ร้อยละ 41.2 กลุ่มที่ได้รับยาขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายมีร้อยละ 25.2 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.005$  และ  $0.006$  ตามลำดับ) ซึ่งข้อมูลผู้ป่วยนี้สอดคล้องกับหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ ศึกษาในยุโรปและสหรัฐอเมริกา รวมถึงมีข้อมูลจากเอเชียด้วย<sup>30</sup>ที่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมายนั้นจะมีผู้ป่วยที่อยู่ใน NYHA class II น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย ในทางกลับกันกลุ่มที่ได้รับยาต่ำกว่าเป้าหมายจะมีผู้ป่วยที่อยู่ใน NYHA class III มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย

ค่า LVEF เฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งกลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายและขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายนั้นไม่แตกต่างกัน อยู่ที่ประมาณร้อยละ 27.7 ไม่แตกต่างอย่างมากจากการศึกษาในสหรัฐอเมริกาและยุโรป ที่อยู่ที่ประมาณร้อยละ 30 จากการศึกษาทบทวนวรรณกรรมที่พบว่าปัจจัยเรื่องการทำ LVEF ที่สูงนั้นทำให้มีโอกาสได้รับยาในกลุ่ม ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมายมากขึ้น<sup>30</sup> ในขณะเดียวกันก็มีข้อมูลขัดแย้งว่าการที่ LVEF ที่สูงนั้นทำให้การได้รับยากกลุ่ม ACEIs/ARBs ในขนาดเป้าหมายมากขึ้น การที่ค่า LVEF บอกลำดับการทำงานบีบตัวของหัวใจที่ดีขึ้น แต่ไม่สามารถบ่งบอกได้ถึงความสำเร็จของการรักษาความผิดปกติทาง

โครงสร้างหรือการทำงานของหัวใจ การที่ LVEF สูงจึงไม่สามารถบอกได้ว่าผู้ป่วยรายนั้น ดีกว่าผู้ป่วยที่ค่า LVEF ต่ำ จำเป็นต้องใช้ปัจจัยอื่นพิจารณาร่วมด้วย การศึกษาครั้งนี้จึงนำ ปัจจัยเรื่องค่า LVEF นี้แบ่งเป็นช่วงเพื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ของช่วงค่า LVEF ที่มี ความสัมพันธ์กับการได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย

โรคประจำตัวของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ส่วนใหญ่ไม่ได้แตกต่างกัน มีแตกต่างกันที่กลุ่มที่ ได้ยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายเป็นโรคเบาหวานร้อยละ 26.6 กลุ่มที่ได้ยาขนาดมากกว่าหรือ เท่ากับเป้าหมายเป็นเบาหวานร้อยละ 43.9 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ส่งผลให้การได้รับยา รักษาเบาหวานอย่าง metformin และ glipizide ของทั้ง 2 กลุ่มแตกต่างกันอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติด้วย แตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้า<sup>14,18,30</sup> ที่กลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่า เป้าหมายเป็นโรคเบาหวานน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย แต่ไม่ พบความแตกต่างทางสถิติ ส่วนอีกโรคประจำตัวของผู้ป่วยที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ คือโรคหอบหืด ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายเป็นโรคหอบหืดร้อยละ 6.9 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายไม่มีผู้ป่วยที่เป็นโรคหอบหืดเลย มีการศึกษาของ Greene SJ และคณะปี พ.ศ. 2562<sup>14</sup> ที่มีผลการศึกษาเช่นเดียวกันว่าผู้ป่วยที่ ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายนั้นเป็นโรคหืดหรือปอดอุดกั้นเรื้อรังมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ ข้อมูลทั่วไปอื่นๆของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่ได้แตกต่างกัน ทั้งนี้ข้อมูลค่า LVEF เฉลี่ยของผู้ป่วย ทั้งหมดเท่ากับร้อยละ  $27.7 \pm 7.9$  ใกล้เคียงกับข้อมูลจากการศึกษาของ Ouwerkerk W และคณะ ปี พ.ศ. 2563<sup>13</sup> ค่าเฉลี่ยเท่ากับร้อยละ 27.7 อาจเป็นเพราะการศึกษานี้มีข้อมูล ของคนเอเชียร่วมด้วยประมาณร้อยละ 69.1 ในขณะที่อีกการศึกษา<sup>30</sup> ที่ทำการศึกษาในยุโรป ทั้งหมดนั้นมีค่ามัธยฐานของ LVEF เท่ากับ 30

อาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยที่กลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายและกลุ่มที่ ได้รับยาขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญคือ การเพิ่มขึ้นของ ซีรัม ครีเอทีนิน โดยกลุ่มที่ได้รับยาขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายมีมากกว่า แต่ข้อมูล อาการไม่พึงประสงค์นี้อาจไม่สะท้อนถึงความเป็นจริงทั้งหมด เนื่องจากเป็นการเก็บข้อมูล ย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยจึงมีข้อจำกัดด้านการบันทึกข้อมูลไม่ครบถ้วน รวมถึงการ บันทึกอาการไม่พึงประสงค์ในเวชระเบียนของแพทย์แต่ไม่เป็นการระบุว่าเป็นเหตุผลที่ทำให้ ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับขณะนั้นเป็นขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ ถือเป็นข้อจำกัดหนึ่งใน

การศึกษาครั้งนี้ แม้ว่าผู้ป่วยจะมีอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเป็นสาเหตุให้ไม่สามารถปรับขนาดยาเพิ่มได้ หรือมีเหตุผลอื่นที่อาจทำให้ไม่ปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น เช่น ผู้ป่วยเป็น HFIEF แต่เนื่องจากไม่มีบันทึกในเวชระเบียนอย่างชัดเจนจึงไม่สามารถจัดผู้ป่วยที่มีอาการเหล่านี้ เป็นกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ตามคำจำกัดความในการศึกษาวิจัยครั้งนี้

### ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย

จากผลการศึกษา เมื่อควบคุมปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ อายุมากกว่า 65 ปี โรคไตเรื้อรังที่ค่า eGFR น้อยกว่า 60 มิลลิลิตร/นาที/1.73ตารางเมตรและประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา พบว่า มี 2 ปัจจัย ที่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นั่นคือ NYHA class III/IV และการได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย ส่วนปัจจัยอื่นที่ศึกษานั้น ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

NYHA class III/IV นั้น เมื่อทำการวิเคราะห์แบบ univariate logistic regression แสดงค่า  $OR_{Crude}$  (95%CI) เท่ากับ 1.96 (1.21 – 3.17) ( $p = 0.006$ ) ค่า  $p < 0.25$ <sup>38</sup> จึงนำไปวิเคราะห์แบบ multivariate logistic regression ต่อ ได้ค่า  $OR_{Adjusted}$  (95%CI) เท่ากับ 1.84 (1.11 – 3.06) ( $p = 0.018$ ) ผลจากการวิเคราะห์ทั้งแบบ univariate และ multivariate สอดคล้องกันว่า NYHA class III/IV นั้นมีความสัมพันธ์กับการได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย NYHA class III/IV เป็นปัจจัยที่จะเพิ่มโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายถึง 1.84 เท่า ซึ่งผลการศึกษาก่อนหน้านี้ในสหรัฐอเมริกา<sup>18</sup> พบว่าปัจจัยเรื่อง NYHA class III/IV ลดโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARBs ในขนาดเป้าหมายและอีกการศึกษาในสหรัฐอเมริกา เช่นเดียวกัน<sup>14</sup> ให้ผลการศึกษาว่าปัจจัยเรื่อง NYHA class III/IV เพิ่มโอกาสที่จะได้รับยากลุ่ม ARNI ในขนาดยาที่ต่ำลงจากเดิม จากข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษาวิจัยครั้งนี้กับการศึกษาก่อนหน้า<sup>13,14,18,37</sup> ที่มีความสอดคล้องกันว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายมีผู้ป่วยที่ NYHA class III/IV มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย ในทางกลับกัน กลุ่มที่ได้รับยาขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย มีผู้ป่วย NYHA class II มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายอย่างมีนัยสำคัญ จึงเป็นผลให้เมื่อนำมา

วิเคราะห์ความสัมพันธ์ ปัจจัย NYHA class III/IV จึงมีความสัมพันธ์กับการได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายอย่างมาก แต่เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังจึงไม่สามารถควบคุมให้ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของทั้ง 2 กลุ่มนั้นมีความไม่แตกต่างกันได้ จึงเป็นข้อจำกัดอย่างหนึ่งในการนำผลการศึกษานี้ไปประยุกต์ใช้

การได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย ในการวิเคราะห์แบบ univariate ได้ค่า  $OR_{Crude}$  เท่ากับ 0.34 (0.21 - 0.54) ( $p < 0.001$ ) เมื่อวิเคราะห์แบบ multivariate ค่า  $OR_{Adjusted}$  (95%CI) เท่ากับ 0.37 (0.22 - 0.6) ( $p < 0.001$ ) ผลจากการวิเคราะห์คือการได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย สามารถช่วยลดโอกาสในการที่ผู้ป่วยจะได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมายได้ 0.37 เท่าหรือเท่ากับร้อยละ 63 มีการศึกษาเชิงสังเกตก่อนหน้านี้ที่เก็บรวบรวมข้อมูลจากหลายประเทศในยุโรปและเอเชีย<sup>13</sup> ได้แสดงผลการศึกษาไว้ว่าหนึ่งว่าการได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARBs และ beta blockers ร่วมกันในขนาดที่มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย นั้นสามารถลดการเสียชีวิตหรือการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลได้ จึงเป็นข้อมูลในการที่แนวทางการรักษาปัจจุบันของ ESC ปี พ.ศ. 2564 แนะนำว่าควรเริ่มยาตามแนวทางการรักษาพร้อมกันหลายกลุ่มได้ หากผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามใช้<sup>1</sup> แต่ถึงอย่างไรการศึกษานั้น<sup>13</sup> ไม่มีการวิเคราะห์ผลว่าการได้รับยา beta blockers ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมายนั้น ส่งผลต่อการได้ยา ACEIs/ARBs ในขนาดเป้าหมายหรือต่ำกว่าเป้าหมาย มีอีกหนึ่งการศึกษาในประเทศสวีเดน<sup>37</sup> ที่ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยมีความสอดคล้องผลการศึกษาครั้งนี้คือผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมายนั้นได้รับยากลุ่ม beta blockers ร่วมด้วยน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาในขนาดเป้าหมายอย่างมีนัยสำคัญ แต่การศึกษานี้ก็ไม่ได้วิเคราะห์เช่นกันว่าการได้รับ beta blockers ร่วมด้วยมากกว่านั้นส่งผลต่อการปรับขนาดยา ACEIs/ARBs/ARNI อย่างไร ยังไม่มีการศึกษาอื่นๆที่ศึกษาว่าการได้ beta blockers ในขนาดที่สูงมากกว่าร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมายนั้นส่งผลต่อการได้ยา ACEIs/ARBs ในขนาดเป้าหมายหรือต่ำกว่าเป้าหมายอย่างไร สันนิษฐานว่าเหตุผลที่ผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม beta blockers ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมายอยู่แล้วนั้น เกิดจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความแข็งแรงหรือมีความสามารถในการทนต่อการปรับเพิ่มขนาดยาขึ้นได้อยู่แล้ว จึงสามารถทนต่อเพิ่มยาให้ได้ถึงขนาดเป้าหมายทุกกลุ่มพร้อมกันตาม

คำแนะนำของแนวทางการรักษา ส่งผลต่อการพยายามปรับเพิ่มขนาดยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ตามมาด้วย อีกเหตุผลหนึ่งที่เป็นไปได้คือ การได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย ส่งผลให้การทำงานของปอดของหัวใจดีขึ้น จากการยับยั้ง neurohormonal ทำให้ทนต่อการเพิ่มขนาดของยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ได้มากขึ้น จึงสามารถปรับเพิ่มขนาดยาถึงเป้าหมายได้

จากการศึกษาก่อนหน้านี้ในประเทศสหรัฐอเมริกา<sup>14,15</sup> มีผลการศึกษาว่าผู้ป่วยที่อายุมากขึ้น มีความสัมพันธ์กับการได้รับยาในกลุ่ม ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย และมีอีกการศึกษาหนึ่งในยุโรปที่ศึกษาในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 70 ปีแล้วได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs ในขนาดเป้าหมายมากกว่าผู้ป่วยที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 70 ปีอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน แต่ผลการศึกษาของการศึกษานี้พบว่าเมื่อวิเคราะห์ปัจจัยอายุมากกว่า 65 ปีแบบ univariate นั้นค่า  $OR_{Crude}$  (95%CI) เท่ากับ 1.64 (1.04 - 2.58) ( $p = 0.033$ ) นั่นคือมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อนำไปวิเคราะห์ต่อแบบ multivariate ได้ค่า  $OR_{Adjusted}$  (95%CI) เท่ากับ 1.61 (0.98 - 2.64) ( $p = 0.059$ ) แม้จะไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ปัจจัยอายุที่มากกว่า 65 ปีนี้ ถือว่ามีแนวโน้มอย่างมากที่จะมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับในยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย ซึ่งก็สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า

การศึกษาก่อนหน้านี้ในยุโรปและเอเชียบางส่วน ที่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs ขนาดต่ำกว่าเป้าหมายนั้นมีประวัติการรับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วง 12 เดือนก่อนหน้า มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาในขนาดเป้าหมายอย่างมีนัยสำคัญ<sup>13,25</sup> และอีกการศึกษาในสหรัฐอเมริกาที่ให้ผลการศึกษาว่าประวัติการรับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วง 12 เดือนก่อนหน้านั้นเป็นปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย<sup>14,18</sup> แต่ผลการศึกษาของการศึกษาครั้งนี้พบว่า ปัจจัยเรื่องประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา เมื่อวิเคราะห์แบบ univariate ค่า  $OR_{Crude}$  (95%CI) เท่ากับ 0.64 (0.32 - 1.28) ( $p = 0.209$ ) ซึ่ง  $p < 0.25$  จึงนำไปวิเคราะห์แบบ multivariate ได้ค่า  $OR_{Adjusted}$  (95%CI) เท่ากับ 0.55 (0.27 - 1.15) ( $p = 0.116$ ) ไม่พบความสัมพันธ์ทางสถิติ ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาก่อนหน้า อาจเกิดจากบริบทของการศึกษาครั้งนี้ที่แตกต่างจากการศึกษาในต่างประเทศ เพราะผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยครั้งนี้ ส่วนใหญ่มี



อาการของภาวะหัวใจล้มเหลวจนทำให้ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลก่อนแล้วจึงได้ทำการส่งตรวจ echocardiography เพื่อประเมินค่า LVEF ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เข้าร่วมการวิจัยครั้งนี้มีประวัติการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมาก่อน ทั้งกลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายและกลุ่มที่ได้มากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย มีปัจจัยนี้ไม่แตกต่างกัน

ปัจจัยเรื่องโรคไตเรื้อรังที่ค่า eGFR น้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร จากการวิเคราะห์แบบ univariate ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญแต่เมื่อทำการวิเคราะห์ด้วยวิธี stepwise multivariate logistic regression พบว่าปัจจัยนี้เป็นปัจจัยที่อยู่ในสมการที่แสดงถึงความสัมพันธ์ โดยมีผลที่จะลดโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.127$ ) ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาก่อนหน้านี้ทั้งของการศึกษาในยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs<sup>29-31,33</sup> และ ARNI<sup>34,35</sup> ที่แสดงว่าปัจจัยเรื่องโรคไตเรื้อรัง หรือการทำงานของไตที่แย่งลง หรือการเพิ่มขึ้นของระดับซีรัม ครีเอทีนิน ส่งผลต่อการทำให้ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย ความแตกต่างของผลการวิจัยนี้อาจเกิดได้จากการศึกษาก่อนหน้านี้วิเคราะห์การทำงานของไตที่แย่งลงโดยวิเคราะห์แบบตัวแปรต่อเนื่องจึงสามารถสรุปได้ว่าการทำงานของไตที่แย่งลงนั้นส่งผลต่อการได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย แต่การศึกษาวิจัยครั้งนี้ต้องการศึกษาถึงค่า eGFR ที่ควรเป็นจุดที่แสดงความสัมพันธ์กับการที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย โดยเลือกศึกษาที่จุดที่ eGFR น้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อ นาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ซึ่งเป็นการศึกษาตัวแปรที่เป็นเชิงกลุ่ม แต่ผลการศึกษาที่ออกมาไม่พบความสัมพันธ์นี้อาจเป็นเพราะไม่ใช่จุดที่ควรระวังในปรับยา ทำให้ในผู้ป่วยที่ eGFR ต่ำกว่าในการศึกษานี้อาจจะสามารถปรับเพิ่มขนาดยาได้ แต่ก็ยังต้องการการศึกษาต่อไป

สำหรับปัจจัยอื่นที่ศึกษาแล้วพบว่าปัจจัยดังกล่าวไม่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นั่น หากวิเคราะห์ทีละปัจจัยเริ่มจาก เรื่องจำนวนยาที่ผู้ป่วยได้รับ จากการศึกษาก่อนหน้าที่พบว่าปัญหาความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยนั้นส่งผลทำให้ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย<sup>15</sup> ซึ่งอาจจะเกิดจากจำนวนยาที่ผู้ป่วยได้รับ แต่ผลการศึกษานี้พบว่าจำนวนยาที่ผู้ป่วยได้รับ ในกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมายและกลุ่มที่ได้รับขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย นั้นไม่แตกต่างกัน เมื่อวิเคราะห์แล้วจึงไม่พบความสัมพันธ์ของปัจจัยนี้

การได้รับยาในกลุ่ม MRAs ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย จากการวิเคราะห์ univariate พบว่าเป็นปัจจัยที่มีแนวโน้มในการลดโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย ซึ่งอาจจะเกิดจากเหตุผลที่แพทย์ปรับเพิ่มยากลุ่มหลักตามแนวทางการรักษาทุกกลุ่มให้ได้ในขนาดเป้าหมายพร้อมกันอยู่แล้ว จึงทำให้ปัจจัยนี้มีแนวโน้มเป็นไปตามผลการศึกษา แต่เนื่องจากการปรับยากลุ่ม MRAs ให้ได้ถึงขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมายในประเทศไทยนั้นมีความเป็นไปได้ง่ายกว่าปรับยาในกลุ่ม beta blockers ด้วยบริบทของขนาดยาในเม็ดยาที่จ่ายให้กับผู้ป่วย ทำให้กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมายและกลุ่มที่ได้รับขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายนั้นอาจจะมีปัจจัยนี้ไม่แตกต่างกันมาก จึงทำให้ผลของการวิเคราะห์ปัจจัยนี้แตกต่างจากกลุ่ม beta blockers

ความดันโลหิตซิสโตลิกน้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท ที่ผลการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์กับการได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย ขัดแย้งกับการศึกษาก่อนหน้านี้หลายการศึกษา<sup>29,32-36</sup> ที่ระบุว่าภาวะความดันโลหิตต่ำส่งผลต่อการได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย เหตุผลที่เป็นไปได้ 2 ประการคือ จำนวนผู้ป่วยที่เกิดปัจจัยความดันโลหิตซิสโตลิกน้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท ในการศึกษาครั้งนี้มีน้อย ไม่สามารถวิเคราะห์ความแตกต่างได้ และอีกประการหนึ่งคือ อ้างอิงจากผลการศึกษาของ Barywani SB และคณะ ปี พ.ศ. 2558<sup>32</sup> ที่พบว่า ความดันโลหิตซิสโตลิกที่น้อยกว่า 100 มิลลิเมตรปรอท เป็นปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย แต่การศึกษานี้ต้องการศึกษาที่ความดันโลหิตซิสโตลิกน้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท จึงทำให้ได้ผลการศึกษาที่แตกต่างกัน

การได้รับยาขับปัสสาวะ furosemide ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 80 มิลลิกรัมต่อวัน จากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ทำการศึกษาในประเทศแถบยุโรป พบว่าการได้รับยากลุ่ม loop diuretic ขนาดสูงมีความสัมพันธ์กับการปรับเพิ่มยา ACEIs/ARBs และทำให้ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย<sup>17</sup> แต่ผลการศึกษานี้ขัดแย้งกับการศึกษาก่อนหน้า ซึ่งอาจเกิดได้จากการศึกษานี้ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหัวใจล้มเหลวครั้งแรก ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่อาจจะยังได้รับยาขับปัสสาวะในขนาดสูงอยู่ทั้งกลุ่มที่ได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมายและกลุ่มที่ได้ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย

ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงมากกว่า 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร แม้ว่าในหลาย การศึกษาก่อนจะพบว่า การมีภาวะโพแทสเซียมสูงจะทำให้ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย 16,32,34-36 แต่ผลการศึกษาคั้งนี้ขัดแย้งกับการศึกษาก่อนหน้า เนื่องจากผู้ป่วยที่เข้าร่วมการ วิจัยคั้งนี้มีปัจจัยนี้น้อย จึงให้ผลการรักษาที่แตกต่างจากการศึกษาอื่น

การศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่าการที่ LVEF สูงขึ้นนั้นทำให้ผู้ป่วยได้รับยา ARNI ขนาด ต่ำกว่าเป้าหมาย<sup>14,15</sup> อีกทั้งยังมีข้อมูลการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด เป้าหมายนั้น มีผู้ป่วยที่ค่า LVEF น้อยกว่าร้อยละ 30 น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่า เป้าหมาย<sup>37</sup> ซึ่ง LVEF ที่น้อยกว่าร้อยละ 30 นั้นถือเป็นหนึ่งในเกณฑ์พิจารณาว่าผู้ป่วยเป็น ภาวะหัวใจล้มเหลวระยะสุดท้าย<sup>1,39</sup> แต่การศึกษานี้จึงต้องการศึกษาว่าค่า LVEF ที่สูงนั้นมี ความสัมพันธ์กับการได้ยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย โดยแบ่งระดับ LVEF เป็นช่วง ผลการศึกษา พบว่าขัดแย้งกับการศึกษาก่อนหน้า ซึ่งอาจเกิดได้จากค่า LVEF ของผู้ป่วยในการศึกษาคั้งนี้ ทั้งกลุ่มที่ได้ยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายและกลุ่มที่ได้มากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายนั้นไม่ แตกต่างกันมาก

### อัตราการเสียชีวิต อัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวของผู้ป่วยที่ ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย

ผลการศึกษาคั้งนี้พบว่าเมื่อวิเคราะห์รวมทั้งอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุหรือ อัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลว กลุ่มที่ได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมายนั้นเกิดขึ้นแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาขนาด มากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเกิดมากกว่าถึงร้อยละ 18.9 หากวิเคราะห์เป็นการเสียชีวิตเพียงอย่างเดียว เกิดขึ้นมากกว่าร้อยละ 10.6 ซึ่งพบความ แตกต่างของทั้ง 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาขนาด เป้าหมายกับต่ำกว่าเป้าหมายของการศึกษาคั้งนี้มีความใกล้เคียงกับการศึกษาขนาดใหญ่ใน ต่างประเทศ ที่พบว่า การได้รับยากลับ ACEIs ในขนาดเป้าหมายนั้น ลดการเสียชีวิตได้ มากกว่าการได้รับยาหลออร้อยละ 16<sup>7</sup> และจากการศึกษาชื่อ PARADIGM - HF ที่ผล การศึกษาพบว่า การได้รับยากลับ ARNI ในขนาดเป้าหมายลดการเสียชีวิตได้มากกว่าการที่ ได้รับยา enalapril ร้อยละ 20<sup>40</sup> แม้ว่ารูปแบบการศึกษาและขนาดกลุ่มตัวอย่างการศึกษาจะ มีความแตกต่างกัน แต่ผลการศึกษาเป็นไปในทิศทางเดียวกัน

เมื่อวิเคราะห์แยกเป็นการรับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว พบว่าผลการศึกษาของทั้ง 2 กลุ่มนั้นไม่แตกต่างกัน สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ในประเทศแถบยุโรปและมีข้อมูลบางส่วนในเอเชีย<sup>13</sup> ที่พบว่าผลการวิเคราะห์รวมอัตราการเสียชีวิตหรือการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว และอัตราการเสียชีวิตนั้น กลุ่มที่ได้รับขนาดต่ำกว่าเป้าหมายจะเกิดมากกว่ากลุ่มที่ได้รับขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การที่อัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเพียงอย่างเดียวไม่พบความแตกต่างกันของทั้ง 2 กลุ่ม อาจเกิดได้จากกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายนั้นมีผู้ป่วยที่ความรุนแรงอยู่ในระดับ NYHA class II มากกว่า กลุ่มที่ได้รับขนาดต่ำกว่าเป้าหมายก็มีผู้ป่วยที่ความรุนแรงระดับ NYHA class III มากกว่าจึงทำให้ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับขนาดต่ำกว่าเป้าหมายมีความรุนแรงของโรคมากกว่า อัตราการเสียชีวิตจึงอาจแตกต่างกันแต่อัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวนั้นอาจจะไม่แตกต่างกันมาก เมื่อพิจารณาอัตราการเสียชีวิตหรือการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม beta blockers และ MRAs ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมายเทียบกับกลุ่มที่ได้รับในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายที่วิเคราะห์กลุ่มย่อยร่วมด้วย พบว่าหากวิเคราะห์รวมอัตราการเสียชีวิตหรืออัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลนั้น จะพบความแตกต่างอย่างชัดเจนระหว่างกลุ่มที่ได้รับขนาดต่ำกว่าเป้าหมายกับกลุ่มที่ได้รับขนาดตามเป้าหมาย แต่หากวิเคราะห์แยกเป็นอัตราการเสียชีวิตหรือการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอย่างใดอย่างหนึ่งนั้น ไม่พบความแตกต่างเช่นกัน

ยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors เป็นกลุ่มยาอีกกลุ่มที่แนวทางการรักษาแนะนำว่าผู้ป่วยทุกรายควรได้รับหากไม่มีข้อห้ามใช้ เนื่องจากมีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าสามารถช่วยลดการเสียชีวิตในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง แต่จากผลการศึกษาครั้งนี้มีผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors จำนวนน้อย เนื่องจากเป็นการศึกษาย้อนหลังก่อนที่แนวทางการรักษาแนะนำการใช้ยากลุ่มนี้ จึงไม่สามารถนำมาวิเคราะห์อัตราการเสียชีวิตหรือการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้ หากมีการศึกษาต่อไปในอนาคตที่มีการใช้ยากลุ่มนี้มากขึ้น อาจมีผลการวิเคราะห์เรื่องอัตราการเสียชีวิตหรือการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลที่แตกต่างจากการศึกษานี้ รวมถึงอาจนำการได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ร่วมด้วยเป็น

ปัจจัยที่ต้องศึกษาต่อถึงความสัมพันธ์กับการได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย

### ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะสำหรับการวิจัยในอนาคต

1. การศึกษานี้เป็นการศึกษาวิจัยแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง จึงไม่สามารถควบคุมความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มได้ การนำผลการศึกษาวิจัยครั้งนี้ไปใช้จึงอาจต้องระมัดระวังใช้ในบริบทของผู้ป่วยที่มีข้อมูลทั่วไปแตกต่างจากการศึกษาครั้งนี้
2. การศึกษานี้ศึกษาถึงผลลัพธ์ของการที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมายกับได้รับขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย นั่นคือมีผลลัพธ์ 2 อย่าง หากแบ่งกลุ่มผลลัพธ์การติดตามการใช้ยาเพิ่มเป็นหลายกลุ่ม เช่น กลุ่มที่ไม่ได้รับยา กลุ่มที่ได้รับยาขนาดเท่ากับช่วงร้อยละ 1 – 49.9 ของขนาดเป้าหมาย กลุ่มที่ได้รับยาขนาดเท่ากับช่วงร้อยละ 50 – 99.9 ของขนาดเป้าหมาย และกลุ่มที่ได้รับยาขนาดเท่ากับร้อยละ 100 หรือมากกว่าขนาดเป้าหมาย อาจทำให้เห็นผลการวิจัยแตกต่างออกไปและมีประเด็นสำหรับการนำไปใช้มากขึ้น
3. การศึกษาครั้งนี้ ปัจจัยที่ศึกษาหรือเป็นตัวแปรต้นที่ต้องการศึกษานั้นส่วนใหญ่เป็นตัวแปรเชิงกลุ่ม เนื่องจากต้องการศึกษาถึงปัจจัยที่เป็นจุดใดจุดหนึ่งที่แสดงถึงความสัมพันธ์ต่อการได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย เพื่อให้บุคคลากรทางการแพทย์ที่นำผลการศึกษานี้ไปใช้ในการปฏิบัติงานจริงมีข้อมูลถึงจุดเปลี่ยนที่ชัดเจนในการติดตามผู้ป่วย แต่หากศึกษาปัจจัยที่เป็นตัวแปรต่อเนื่องเพิ่มขึ้น อาจได้ผลการศึกษาแตกต่างจากการศึกษานี้ไปใช้ในการประกอบการปฏิบัติงานจริงเพิ่มขึ้น
4. รูปแบบการศึกษาของการศึกษาวิจัยครั้งนี้ศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยที่ต้องการศึกษากับผลลัพธ์ที่เป็นขนาดยาเป้าหมาย โดยใช้สถิติ logistic regression หากทำการวิจัยในอนาคตที่ศึกษาเพิ่มเติมถึงระยะเวลาที่ปัจจัยเหล่านั้นส่งผลต่อผลลัพธ์ที่เกิดขึ้น อาจได้ข้อมูลผลการศึกษาที่มีประโยชน์เพิ่มขึ้น
5. อัตราการเสียชีวิตในผลการศึกษานี้เป็นอัตราการเสียชีวิตที่ได้จากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลทั้ง 2 แห่งเพียงเท่านั้น ไม่ได้รวมข้อมูลจากสำนักทะเบียนราษฎร จึงอาจไม่สะท้อนถึงข้อมูลการเสียชีวิตของผู้ป่วยทั้งหมด

6. การศึกษาครั้งนี้ศึกษาเฉพาะปัจจัยที่ส่งผลต่อผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI หากศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มที่ได้รับยากลุ่มนี้ร่วมกับ beta blockers MRAs และ SGLT2 inhibitors ก็จะได้ผลการศึกษาที่มีประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยมากขึ้น

### การนำผลการศึกษาวิจัยนี้ไปประยุกต์ใช้ในทางคลินิก

จากแนวทางการศึกษาในปัจจุบันที่แนะนำให้ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวควรได้รับยาที่แนะนำตามแนวทางการรักษาทุกรายที่ไม่มีข้อห้ามใช้ และควรได้รับยาในขนาดเป้าหมาย เพื่อลดการเสียชีวิต ลดการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว แต่ถึงอย่างไร ยังมีผู้ป่วยจำนวนมากที่ไม่ได้รับยาที่แนะนำตามแนวทางการรักษาในขนาดเป้าหมาย โดยในส่วนของยากลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยได้รับยากลุ่มนี้ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมายจากผลการศึกษานี้คือ ปัจจัยเรื่อง NYHA class III/IV และการได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย

NYHA class III/IV มีแนวโน้มที่เพิ่มโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมายอย่างมีนัยสำคัญ การนำผลการศึกษานี้ไปใช้ในการดูแลผู้ป่วยคือการจัดการปัจจัยเรื่อง NYHA class III/IV ซึ่งเป็นปัจจัยที่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ หากจัดการให้ผู้ป่วยมี NYHA class ที่ดีขึ้นได้ ก็จะสามารถปรับเพิ่มยา ACEIs/ARBs/ARNI ขึ้นถึงขนาดเป้าหมายได้

การได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย เป็นปัจจัยที่ลดโอกาสที่ผู้ป่วยที่จะได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ข้อมูลผลการศึกษานี้เป็นประโยชน์อย่างมาก สำหรับการปฏิบัติงานจริงในการดูแลผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว เนื่องจากเป็นหลักฐานว่าสามารถที่จะปรับเพิ่มยาทั้งกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI และ beta blockers เพิ่มขึ้นเพื่อให้ได้ถึงขนาดเป้าหมายพร้อมกันได้ หากผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม beta blockers ขนาดสูงมากกว่าร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมายอยู่แล้วนั้น สามารถปรับเพิ่มยากลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ได้ ถ้าไม่มีข้อห้ามใช้หรือข้อควรระวังอื่นๆ ก็จะสามารถเป็นการเพิ่มโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับยากลุ่มนี้ในขนาดเป้าหมายได้มากขึ้น

## สรุปผลการวิจัย

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยารักษาผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย ได้แก่ปัจจัยเรื่อง NYHA class III/IV ที่เพิ่มโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับยาก่อนนี้ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย และอีกปัจจัยหนึ่งที่ให้ผลในทางกลับกัน นั่นคือปัจจัยเรื่องการได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมายร่วมด้วย ซึ่งเป็นปัจจัยที่ช่วยลดโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY





## ภาคผนวก ก แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย				
รหัสผู้ป่วย (HN).....				
อายุ.....ปี	เพศ ชาย หญิง	น้ำหนัก.....kg	ส่วนสูง ..... cm	BMI.....kg/m <sup>2</sup>
การสูบบุหรี่	<input type="checkbox"/> ไม่เคยสูบ	<input type="checkbox"/> สูบ.....มวน/วัน นาน.....ปี	<input type="checkbox"/> เคยสูบ เลิกมาแล้ว...ปี	
การดื่มแอลกอฮอล์	<input type="checkbox"/> ไม่ดื่ม	<input type="checkbox"/> ดื่ม.....แก้ว/ สัปดาห์ นาน.....ปี	<input type="checkbox"/> เลิกดื่มแล้ว เคยดื่มนาน.....ปี	
วันที่ได้รับการ วินิจฉัยว่าเป็นผู้ป่วย หัวใจล้มเหลว	.....			
วันแรกที่เข้าร่วมการ วิจัย	ความดันโลหิต SBP	...../..... มม. ปรอท	อัตราการ เต้นหัวใจ	.....ครั้ง/นาที
วันสิ้นสุดการวิจัย	ความดันโลหิต SBP	...../..... มม. ปรอท		
โรคร่วม	<input type="checkbox"/> HT <input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> DLP <input type="checkbox"/> CAD	<input type="checkbox"/> AF <input type="checkbox"/> DCM <input type="checkbox"/> CKD <input type="checkbox"/> ESRD	<input type="checkbox"/> Cirrhosis <input type="checkbox"/> Asthma <input type="checkbox"/> COPD <input type="checkbox"/> Stroke	
NYHA functional class	<input type="checkbox"/> class I	<input type="checkbox"/> class II	<input type="checkbox"/> class III	<input type="checkbox"/> class IV
LVEF (%)	.....	มีประวัติเข้ารับการ รักษาในโรงพยาบาล จากภาวะหัวใจ ล้มเหลวในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา	<input type="checkbox"/> มี <input type="checkbox"/> ไม่มี .....	

จำนวนรายการยา รวม ..... รายการ		1.	
		2.	
		3.	
		4.	
		.	
		.	
		.	
		.	
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ			
eGFR วันแรก (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )		eGFR วันสุดท้าย (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	
eGFR < 60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/>		
Serum potassium (mg/dL) วันแรก		Serum potassium (mg/dL) วันสุดท้าย	
Potassium ≥ 5 mg/dL	<input type="checkbox"/>		

## ภาคผนวก ข แบบบันทึกข้อมูลการใช้ยาผู้ป่วย

แบบบันทึกข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วย			
กลุ่มยา	ขนาดยา	ขนาดยาเป้าหมาย	
ACEIs/ARNI/ ARBs			
Enalapril	.....มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> มากกว่าหรือเท่ากับ 20 มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> น้อยกว่า 20 มก. ต่อวัน
Lisinopril	.....มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> มากกว่าหรือเท่ากับ 20 มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> น้อยกว่า 20 มก. ต่อวัน
Captopril	.....มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> มากกว่าหรือเท่ากับ 150 มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> น้อยกว่า 150 มก. ต่อวัน
Ramipril	.....มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> มากกว่าหรือเท่ากับ 10 มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> น้อยกว่า 10 มก. ต่อวัน
Sacubitril/ valsartan	.....มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> มากกว่าหรือเท่ากับ 184/206 มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> น้อยกว่า 184/206 มก. ต่อวัน
Losartan	.....มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> มากกว่าหรือเท่ากับ 150 มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> น้อยกว่า 150 มก. ต่อวัน
Candesartan	.....มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> มากกว่าหรือเท่ากับ 320 มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> น้อยกว่า 320 มก. ต่อวัน
Valsartan	.....มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> มากกว่าหรือเท่ากับ 32 มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> น้อยกว่า 32 มก. ต่อวัน
<b>ขนาดมากกว่าร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย</b>			
<b>MRA</b>			
Spirolactone	.....มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> มากกว่าหรือเท่ากับ 25 มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> น้อยกว่า 25 มก. ต่อวัน
<b>beta blocker</b>			
Carvedilol	.....มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> มากกว่าหรือเท่ากับ 25 มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> น้อยกว่า 25 มก. ต่อวัน

Bisoprolol	.....มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> มากกว่าหรือเท่ากับ 5 มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> น้อยกว่า 5 มก. ต่อวัน
Metoprolol succinate	.....มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> มากกว่าหรือเท่ากับ 100 มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> น้อยกว่า 100 มก. ต่อวัน
Metoprolol tartrate	.....มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> มากกว่าหรือเท่ากับ 100 มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> น้อยกว่า 100 มก. ต่อวัน
Nebivolol	.....มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> มากกว่าหรือเท่ากับ 5 มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> น้อยกว่า 5 มก. ต่อวัน
<b>SGLT2 inhibitor</b>			
Empaglifozin	.....มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> มากกว่าหรือเท่ากับ 5 มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> น้อยกว่า 5 มก. ต่อวัน
Dapaglifozin	.....มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> มากกว่าหรือเท่ากับ 5 มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> น้อยกว่า 5 มก. ต่อวัน
<b>Diuretic</b>		<b>ขนาดยาตามปัจจัยที่ต้องการศึกษา</b>	
Furosemide	.....มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> มากกว่าหรือเท่ากับ 80 มก. ต่อวัน	<input type="checkbox"/> น้อยกว่า 80 มก. ต่อวัน
ผลลัพธ์ทางคลินิกเมื่อติดตามครบ 12 เดือน	<input type="checkbox"/> เสียชีวิตจากทุกสาเหตุ	<input type="checkbox"/> เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว	<input type="checkbox"/> ไม่เกิดผลลัพธ์ทั้ง 2 อย่างข้างต้น



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

## บรรณานุกรม

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-3726.
2. Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am J Cardiol*. 2008;101(7):1016-1022.
3. Ariyachaipanich A, Krittayaphong R, Kunjara N, et al. Heart Failure Council of Thailand (HFCT) 2019 Heart Failure Guideline: Introduction and Diagnosis. *J Med Assoc Thai*. 2019;102(2):231-239.
4. Laothavorn P, Hengrussamee K, Kanjanavanit R, et al. Thai acute decompensated heart failure registry (Thai ADHERE). *CVD Prevention and Control*. 2010;5(3):89-95.
5. Parker RB, Nappi JM, Cavallari LH. Chronic Heart Failure. In: DiPiro JT, Yee GC, Posey LM, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V, eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 11e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2020.
6. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032.
7. Investigators\* S. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(5):293-302.
8. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(11):993-1004.
9. Investigators C-I. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet*. 1999;353(9146):9-13.

10. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(10):709-717.
11. Packer M, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effect of sodium–glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *European journal of heart failure*. 2019;21(10):1270-1278.
12. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):347-357.
13. Ouwerkerk W, Teng THK, Tromp J, et al. Effects of combined renin–angiotensin–aldosterone system inhibitor and beta-blocker treatment on outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: insights from BIOSTAT-CHF and ASIAN-HF registries. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(8):1472-1482.
14. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, et al. Titration of medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(19):2365-2383.
15. Greene SJ, Tan X, Yeh Y-C, et al. Factors associated with non-use and sub-target dosing of medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Heart Failure Reviews*. 2021:1-13.
16. Delgado-Jiménez JF, Segovia-Cubero J, Almenar-Bonet L, et al. Prevalence, Incidence, and Outcomes of Hyperkalaemia in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction from a Spanish Multicentre Study: SPANIK-HF Design and Baseline Characteristics. *J Clin Med*. 2022;11(5).
17. Ter Maaten JM, Martens P, Damman K, et al. Higher doses of loop diuretics limit uptitration of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109(8):1048-1059.
18. Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(4):351-366.

19. Savarese G, Carrero JJ, Pitt B, et al. Factors associated with underuse of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of 11 215 patients from the Swedish Heart Failure Registry. *European journal of heart failure*. 2018;20(9):1326-1334.
20. Kjekshus J, Swedberg K, Snapinn S. Effects of enalapril on long-term mortality in severe congestive heart failure. *The American journal of cardiology*. 1992;69(1):103-107.
21. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *The Lancet*. 2003;362(9386):772-776.
22. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106(17):2194-2199.
23. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation*. 2013;128(16):e240-e327.
24. UK NA-A, Atherton JJ, Bauersachs J, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200.
25. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *European Heart Journal*. 2017;38(24):1883-1890.
26. Voors AA, Anker SD, Cleland JG, et al. A systems BIOlogy Study to TAilored Treatment in Chronic Heart Failure: rationale, design, and baseline characteristics of BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):716-726.
27. Teng T-HK, Tromp J, Tay WT, et al. Prescribing patterns of evidence-based heart failure pharmacotherapy and outcomes in the ASIAN-HF registry: a cohort study. *The Lancet Global Health*. 2018;6(9):e1008-e1018.
28. Tromp J, Tay WT, Ouwerkerk W, et al. Multimorbidity in patients with heart failure from 11 Asian regions: A prospective cohort study using the ASIAN-HF registry. *PLoS medicine*. 2018;15(3):e1002541.
29. Hirt MN, Muttardi A, Helms TM, van den Bussche H, Eschenhagen T. General practitioners' adherence to chronic heart failure guidelines regarding medication: the



GP-HF study. *Clinical Research in Cardiology*. 2016;105(5):441-450.

30. Ouwerkerk W, Voors A, Anker S, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *European heart journal*. 2017;38(24):1883-1890.

31. Cowie MR, Schöpe J, Wagenpfeil S, et al. Patient factors associated with titration of medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY international registry. *ESC heart failure*. 2021;8(2):861-871.

32. Barywani SB, Ergatoudes C, Schaufelberger M, Petzold M, Fu ML. Does the target dose of neurohormonal blockade matter for outcome in systolic heart failure in octogenarians? *International Journal of Cardiology*. 2015;187:666-672.

33. Gilstrap LG, Stevenson LW, Small R, et al. Reasons for guideline nonadherence at heart failure discharge. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(15):e008789.

34. Martens P, Beliën H, Dupont M, Mullens W. Insights into implementation of sacubitril/valsartan into clinical practice. *ESC heart failure*. 2018;5(3):275-283.

35. Du AX, Westerhout CM, McAlister FA, et al. Titration and tolerability of sacubitril/valsartan for patients with heart failure in clinical practice. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2019;73(3):149-154.

36. Moliner-Abós C, Rivas-Lasarte M, Pamies Besora J, et al. Sacubitril/valsartan in real-life practice: experience in patients with advanced heart failure and systematic review. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2019;33(3):307-314.

37. D'Amario D, Rodolico D, Rosano GM, et al. Association between dosing and combination use of medications and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: data from the Swedish Heart Failure Registry. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(5):871-884.

38. Hosmer D, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. 2 ed. United States: John Wiley & Sons, Inc.; 2000.

39. Chantrarat T, Yingchoncharoen T, Kanjanavanich R, Kanjanavanich R, Ayudhya R, Porapakkham P. Heart Failure Council of Thailand (HFCT) 2019 heart failure guideline: sudden cardiac death and device therapy in heart failure. *J Med Assoc Thai*. 2019;102(5):618-622.

40. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus

enalapril in heart failure. *n engl j med.* 2014;371:993-1004.





จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	คณิงจิตร ทิศกุล
วัน เดือน ปี เกิด	25 พฤศจิกายน 2534
สถานที่เกิด	ตราด
วุฒิการศึกษา	ปริญญาตรี เกษตรศาสตร์บัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ที่อยู่ปัจจุบัน	47/3 หมู่ที่ 4 ตำบลวังกระแจะ อำเภอเมืองตราด จังหวัดตราด



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY