

ผลการรักษาทางคลินิกจากการรักษาด้วยยาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวจากภาวะการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง

อรวรรณ อุนไพรวรรณ พ.บ.*, ยุปดี อินทร์น้อย ภ.บ.*, เกียรติกร เสงศ์มี พ.บ.**

*สถาบันโรคทรวงอก ตำบลบางกระสอ อำเภอเมืองนนทบุรี จังหวัดนนทบุรี 11000

**โรงพยาบาลหัวใจกรุงเทพ แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพมหานคร 10310

Abstract: Optimization of Medical Treatment in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Clinical Outcomes in the New Era

Orawan Anupraiwan, M.D.*, Yuppadee Innoi, Pharm. D.*,

Kriengkrai Hengrussamee, M.D.**

*Central Chest Institute of Thailand, Bangkrasor, Mueang Nonthaburi, Nonthaburi 11000

**Bangkok Heart Hospital, Bangkapi, Huaykwang, Bangkok 10310

(E-mail: dr.orawan.tuk@gmail.com)

(Received: April 22, 2021; Revised: September 17, 2021; Accepted: October 04, 2021)

Background: Patients with heart failure are at risk of rehospitalization and high mortality. Current heart failure guidelines recommend the evidence-based pharmacological management for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) to improve clinical outcomes. The challenge is how to construct optimal treatment for better results and minimized adverse events in clinical practice. **Objective:** We aimed to determine the association between patients with HFrEF who were prescribed target or optimal dose of medications and clinical outcomes. **Methods:** This was an analytic study in patients with HFrEF from January 2008 to December 2019. Primary outcome was the composite of cardiovascular death or heart failure hospitalization. The secondary outcome was all-cause death. Univariate and multivariate analysis were used to estimate the independent effects of predictor variables and survival. **Results:** There were 345 patients were enrolled with mean age 58.34 ± 12.97 years. The majority of patients were male, NYHA functional class I-II and non-ischemic cardiomyopathy. Few patients were achieved target dose of ACEI/ARB (16.81%), beta-blockers (47.09%), spironolactone (6.34%) and ARNI (13.95%). At follow up, patients who received < 50% target dose of beta-blockers and ACEI/ARB were associated with more primary outcome (log rank $p < 0.01$), whereas those who received spironolactone cannot demonstrate the difference in outcome (log rank $p = 0.09$). In multivariate analysis, NYHA functional class III-IV ($p = 0.003$) and atrial fibrillation ($p = 0.007$) were an independent predictor of worse clinical outcomes. While, patients with improve LVEF ($p < 0.001$) and received $\geq 50\%$ target dose of ACEI/ARB ($p = 0.017$) were an independent predictor of favorable outcomes. **Conclusion:** This study demonstrated significant gaps between clinical practice and guideline-directed medical therapy in current era of HFrEF therapies. Patients who received neurohormonal blockade medications $\geq 50\%$ dosage of target dose were associated with improve LVEF and better outcomes.

Keywords: Heart failure with reduced ejection fraction, Optimization of medical treatment, Target dose, Clinical outcomes

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: ปัจจุบันมีการพัฒนามาตรฐานการรักษาด้วยยาในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเพื่อให้ผลการรักษาที่ดี แต่ยังคงพบ

ว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีการเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลซ้ำและยังมีอัตราการเสียชีวิตสูง ในทางเวชปฏิบัติยังมีความหลากหลายในการปรับยาในผู้ป่วยแต่ละรายเพื่อให้ได้รับการรักษาด้วยยาที่เหมาะสม

ให้ผลการรักษาที่ดี และลดการเกิดภาวะแทรกซ้อน **วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาผลของการรักษาด้วยยาและขนาดยาในเวชปฏิบัติและขนาดยาเป้าหมาย ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวจากภาวะการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงและศึกษาปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อการรักษาผู้ป่วย **วิธีการ:** การศึกษา analytic study ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวจากภาวะการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2551 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 ผลลัพธ์หลักคือการเสียชีวิตจากภาวะโรคหัวใจหรือการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว ผลลัพธ์รองคือการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ รวมทั้งศึกษาปัจจัยที่มีผลกับผลการรักษาทางคลินิกโดยการวิเคราะห์การถดถอยเอกลนามและการวิเคราะห์การถดถอยพหุนาม **ผล:** ผู้ป่วยจำนวน 345 ราย อายุเฉลี่ย 58.34 ± 12.97 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย, NYHA functional class I-II และเป็นผู้ป่วยกลุ่ม non-ischemic cardiomyopathy ผู้ป่วยได้รับขนาดยาขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยควรได้รับของยาในกลุ่ม ACEI/ARB, beta-blocker, spironolactone และ ARNI ร้อยละ 16.81, 47.09, 6.34 และ 13.95 ตามลำดับ จาก survival analysis พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา beta-blocker และ ACEI/ARB ขนาด < ร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย เกิดผลลัพธ์หลักมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาด > ร้อยละ 50 (log rank $p < 0.01$) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา spironolactone ไม่มีความแตกต่างกันในการเกิดผลลัพธ์หลัก (log rank $p = 0.09$) ผลการวิเคราะห์ multivariate analysis พบว่าปัจจัยที่มีผลทำให้มีโอกาสดังกล่าวเกิดผลลัพธ์หลักมากกว่าได้แก่ ผู้ป่วยที่มี NYHA functional class III-IV ($p = 0.003$) และโรคหัวใจเต้นระริก ($p = 0.007$) ปัจจัยที่มีผลให้มีโอกาสดังกล่าวเกิดผลลัพธ์หลักน้อยกว่าได้แก่ ผู้ป่วยที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายดีขึ้น ($p < 0.001$) และผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาในกลุ่ม ACEI/ARB > ร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย ($p = 0.017$) **สรุป:** จากการศึกษาพบว่าปัจจุบันในเวชปฏิบัติยังมีผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวส่วนน้อยที่ได้รับยาขนาดเป้าหมายตามมาตรฐาน ผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยา กลุ่ม neurohormonal blockade > ร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายดีขึ้นรวมทั้งผลลัพธ์การรักษที่ดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาดังกล่าวในขนาด < ร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย

คำสำคัญ: ภาวะหัวใจล้มเหลวจากภาวะการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง การปรับยาที่เหมาะสม ยาขนาดสูงสุดตามเป้าหมายผลการรักษาทางคลินิก

บทนำ

ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเป็นปัญหาที่สำคัญทางสาธารณสุขเนื่องจากพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลซ้ำและมีอัตราการเสียชีวิตสูง จากการศึกษาของ Thai ADHERE พบว่ามีอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ 1 ปี, 5 ปี และ 10 ปีอยู่ที่ 28%, 58.2% และ 73.3 ตามลำดับ¹ ในปัจจุบันได้มีแนวทางในการกำหนดมาตรฐานการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวจากภาวะบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (heart failure

reduced ejection fraction, HFrEF) ซึ่งได้แก่ผู้ป่วยที่มี left ventricular ejection fraction (LVEF) น้อยกว่าร้อยละ 40 โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อชะลอการดำเนินของโรค ลดอัตราการเสียชีวิต ลดอัตราการนอนซ้ำในโรงพยาบาลและทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น²⁻⁵ การรักษาด้วยยาในกลุ่ม neurohormonal blockade เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว ซึ่งประกอบด้วยยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin receptor blockers (ARBs), beta-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) และ angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) เป็นต้นโดยการรักษาด้วยยาแต่ละกลุ่มนั้นควรมีการปรับขนาดยาขนาดสูงสุดตามเป้าหมายที่ผู้ป่วยควรได้รับ (target dose) แต่ในทางเวชปฏิบัติพบว่าผู้ป่วยทุกรายไม่สามารถรับยาที่ขนาดสูงสุดได้เนื่องจากผู้ป่วยบางรายมีข้อจำกัดในการใช้ยาหรืออาจมีภาวะแทรกซ้อนหลังจากการรักษาด้วยยา⁶ จึงเป็นที่มาของงานวิจัยนี้เพื่อศึกษาผลของการรักษาด้วยยาในผู้ป่วย HFrEF โดยการปรับยาที่เหมาะสม (optimization of medical treatment; OMT) และทราบถึงปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาผู้ป่วย เพื่อเป็นแนวทางในการพัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวได้อย่างเหมาะสมในเวชปฏิบัติ

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการศึกษา analytic study โดยผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการวิจัยและจริยธรรมวิจัยสถาบันโรคทรวงอก มีเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าการศึกษาได้แก่ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีที่มีภาวะ HFrEF ซึ่งเข้ารับการรักษาในคลินิกหัวใจล้มเหลว สถาบันโรคทรวงอกระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2551 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 และมาตรวจตามนัดสม่ำเสมอ การคัดกลุ่มตัวอย่างออกจากการวิจัยได้แก่ผู้ป่วยที่ขาดการรักษและผู้ป่วยที่จำหน่ายออกจากคลินิก อายุรแพทย์โรคหัวใจเป็นผู้ให้การรักษ ผู้ป่วยโดยมีการปรับยาและการรักษาตามมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วย²⁻⁵ โดยการปรับยาเพื่อให้ได้ optimal dose หมายถึงการปรับยาเพื่อให้ได้ขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยจะสามารถรับได้โดยไม่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนแก่ผู้ป่วยจากการปรับขนาดและชนิดของยา คณะผู้วิจัยได้ทำการรวมข้อมูลจากเวชระเบียนได้แก่ ข้อมูลพื้นฐาน, สัญญาณชีพ, น้ำหนัก, ส่วนสูง, ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ, New York Heart Association (NYHA) functional class, 6-minute walk test (6MWT), ผลการตรวจหัวใจด้วยคลื่นสั่นสะท้อนความถี่สูง, การใช้ยา ชนิดและขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นระหว่างได้รับการรักษา

ผลการรักษาทางคลินิกได้แก่ผลลัพธ์หลัก (primary outcome) คือผลลัพธ์รวม (composite endpoint) ของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจ (cardiovascular death) หรือการรับไว้รักษาเป็นผู้ป่วยในของโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลวครั้งแรก (first HF hospitalization) ผลลัพธ์รอง (secondary

outcome) คือการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all cause-death) การวิเคราะห์ข้อมูลทำโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ JMP version 14.1 การวิเคราะห์ข้อมูลที่เป็น categorical variables เสนอโดยใช้จำนวน, ความถี่, ร้อยละ ทำการเปรียบเทียบความแตกต่างโดยใช้ chi-squared test หรือ Fisher's exact test ข้อมูลที่เป็น continuous variables แสดงเป็น mean $\pm$ SD หรือ median (interquartile range, IQR ที่ 1 และ 3) การเปรียบเทียบความแตกต่างโดยใช้ student's t-test หรือ Wilcoxon test การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis) โดย Kaplan-Meier survival curve ปัจจัยที่มีผลกับผลการรักษาทางคลินิกวิเคราะห์ด้วย univariate และ multivariate regression analysis นำเสนอข้อมูลด้วย hazard ratio (HR) และ 95% confidence interval (95% CI) ที่ค่า $p < 0.05$ แสดงถึงการมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผล

1. ลักษณะส่วนบุคคล

จากจำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในคลินิกหัวใจล้มเหลวทั้งหมด 663 ราย มีการคัดออกจากการศึกษา 318 รายเนื่องจาก

มารับการรักษาไม่ต่อเนื่อง 138 ราย, จำหน่ายออกจากคลินิกหัวใจล้มเหลว 47 ราย และส่งตัวเพื่อรักษาต่อโรงพยาบาลต้นสังกัด 133 ราย ทำให้มีผู้ป่วยที่คงอยู่ในการศึกษานี้ 345 ราย ระยะเวลาในการติดตามการรักษามีค่ามัธยฐาน 51.25 (IQR 23.36, 87.45) เดือน อายุเฉลี่ย 58.34 ± 12.97 ปี เพศชายร้อยละ 66.38 มี body mass index (BMI) เฉลี่ย 23.94 ± 4.71 kg/m² ผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ใน NYHA functional class I-II ร้อยละ 85.22 สาเหตุของภาวะหัวใจล้มเหลวเนื่องจาก non-ischemic cardiomyopathy ร้อยละ 64.06 มีโรคร่วมได้แก่ ไขมันในเลือดสูง, ความดันโลหิตสูง, เบาหวาน, โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ และโรคไตเรื้อรังเป็นจำนวน ร้อยละ 79.42, 58.84, 38.26, 34.49 และ 31.30 ตามลำดับ ความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดผลลัพธ์หลักเมื่อเริ่มการศึกษา (baseline clinical characteristics) ดังแสดงในตารางที่ 1 พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันระหว่างเพศ, อายุ, BMI, ชีพจร, การใส่ device และ LVEF ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดผลลัพธ์หลักพบว่าผู้ป่วย NYHA functional class I-II น้อยกว่า, ความดันโลหิตตัวบนต่ำกว่า, 6MWT น้อยกว่า และมีโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โรคไตเรื้อรัง และโรคหัวใจเต้นระริกน้อยกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดผลลัพธ์หลัก

ตารางที่ 1 ความแตกต่างระหว่างลักษณะส่วนบุคคลของกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดผลลัพธ์หลักเมื่อเริ่มการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐาน	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=345)	กลุ่มผู้ป่วยไม่เกิดผลลัพธ์หลัก (n=196)	กลุ่มผู้ป่วยเกิดผลลัพธ์หลัก (n=149)	p-value
ระยะเวลาในการติดตามการรักษา (เดือน)	51.25 (23.36, 87.45)	62.97 (28.62, 92.25)	44.75 (17.43, 77.20)	< 0.01
อายุ (ปี)	58.34 $\pm$ 12.97	57.93 $\pm$ 12.39	58.86 $\pm$ 13.72	0.51
เพศชาย	229 (66.38)	135 (68.88)	94 (63.09)	0.26
NYHA functional class I-II	294 (85.22)	180 (91.84)	114 (76.51)	< 0.01
Body mass index (kg/m ²)	23.94 $\pm$ 4.71	24.16 $\pm$ 4.73	23.65 $\pm$ 4.69	0.32
ความดันโลหิตตัวบน (มม.ปรอท)	118.19 $\pm$ 18.77	121.10 $\pm$ 17.04	114.10 $\pm$ 20.25	< 0.01
ชีพจร (ครั้ง/นาที)	81.15 $\pm$ 15.08	80.82 $\pm$ 15.31	81.57 $\pm$ 14.83	0.65
6-minute walk test (เมตร)	358.85 $\pm$ 94.99	368.04 $\pm$ 90.71	342.58 $\pm$ 100.57	0.04
สาเหตุของภาวะหัวใจล้มเหลว				
Non-ischemic cardiomyopathy	221 (64.06)	139 (70.92)	82 (55.03)	< 0.01
Ischemic cardiomyopathy	124 (35.94)	57 (29.08)	67 (44.97)	< 0.01
ประวัติโรคร่วม				
ไขมันในเลือดสูง	274 (79.42)	157 (80.10)	117 (78.52)	0.72
ความดันโลหิตสูง	203 (58.84)	112 (57.17)	91 (61.07)	0.46
เบาหวาน	132 (38.26)	66 (33.67)	66 (44.30)	0.04
โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ	119 (34.49)	55 (28.06)	64 (42.95)	< 0.01
โรคไตเรื้อรัง	108 (31.30)	48 (25.13)	60 (40.27)	< 0.01
โรคหัวใจเต้นระริก	86 (24.93)	30 (15.31)	56 (37.58)	< 0.01

ตารางที่ 1 ความแตกต่างระหว่างลักษณะส่วนบุคคลของกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดผลลัพธ์หลักเมื่อเริ่มการศึกษา (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐาน	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=345)	กลุ่มผู้ป่วยไม่เกิดผลลัพธ์หลัก (n=196)	กลุ่มผู้ป่วยเกิดผลลัพธ์หลัก (n=149)	p-value
ประวัติได้รับการใส่ device				
ICD	23 (6.67)	11 (5.61)	12 (8.05)	0.37
CRT หรือ CRTD	20 (5.80)	9 (4.59)	11 (7.38)	0.27
ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ				
Albumin (g/dL)	3.93 ± 0.45	4.06 ± 0.37	3.76 ± 0.50	< 0.01
eGFR (mL/min/1.73m ²)	71.20 ± 21.51	75.66 ± 21.30	65.48 ± 20.47	< 0.01
Hemoglobin (g/dL)	12.88 ± 1.86	12.88 ± 1.74	12.87 ± 2.02	0.96
Hemoglobin A1c (%)	7.53 ± 1.71	6.91 ± 1.50	8.39 ± 1.63	< 0.01
Electrocardiography				
QRS duration (msec)	114.51 ± 27.31	109.30 ± 25.45	121.38 ± 28.24	< 0.01
Left bundle branch block	34 (9.97)	18 (9.28)	16 (10.88)	0.62
Echocardiographic parameters				
LVEF (%)	25.89 ± 8.97	26.02 ± 8.91	25.73 ± 9.09	0.77
LVEDD (cm)	6.42 ± 0.93	6.35 ± 0.89	6.51 ± 0.98	0.12
Improved LVEF	145 (42.03)	110 (56.12)	35 (23.49%)	< 0.01

ข้อมูลนำเสนอเป็นจำนวน (ร้อยละ), ค่าเฉลี่ย ± standard deviation, ค่ามัธยฐาน (interquartile range ที่ 1 และ 3)

CRT = cardiac resynchronization therapy, CRT-D = cardiac resynchronization therapy with defibrillator, eGFR = estimated glomerular filtration rate, ICD = implantable cardioverter-defibrillator, LVEDD = left ventricular end-diastolic diameter, LVEF = left ventricular ejection fraction, NYHA = New York Heart Association

2. การรักษาด้วยยา

ผู้ป่วยได้รับการปรับยาโดยอายุแพทย์โรคหัวใจและดูแลผู้ป่วยร่วมกับทีมสหสาขาวิชาชีพ สำหรับยาที่ผู้ป่วยได้รับเปรียบเทียบกับเมื่อเริ่มการศึกษาและสิ้นสุดการศึกษาดังแสดงในรูปที่ 1 พบว่าร้อยละของยาในกลุ่ม beta-blocker ที่ผู้ป่วยที่ได้รับไม่แตกต่างกัน ในขณะที่ยาในกลุ่ม ARNI, hydralazine/nitrate, ivabradine, และ SGLT2i ที่ผู้ป่วยที่ได้รับมีเพิ่มขึ้น แต่ยาในกลุ่ม ACEI/ARB ที่ผู้ป่วยที่ได้รับมีลดลงหลังสิ้นสุดการศึกษาเนื่องจากได้รับการเปลี่ยนเป็น ARNI (ร้อยละ 13.57) และ hydralazine/nitrate (ร้อยละ 6.43) สำหรับร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาตาม target dose ของยาในกลุ่ม ACEI/ARB, beta-blocker, spironolactone, ARNI, ivabradine และ hydralazine/nitrate เท่ากับ 16.81, 47.09, 6.34, 13.95, 37.04 และ 14.71 ตามลำดับ โดยได้รับขนาดยาคิดเป็นร้อยละของ target dose ของยาในกลุ่มข้างต้นร้อยละ 49.71, 68.26, 45.01, 48.10, 57.41 และ 40.28 ตามลำดับ และได้ทำการเปรียบเทียบจำนวน (ร้อยละ) ของผู้ป่วยที่ได้รับยาเป็นช่วงของร้อยละ target dose ที่ร้อยละ 0-25, 26-50, 51-75, 76-100 ดังแสดงไว้ในตารางที่ 2 ระยะเวลาในการปรับยาเพื่อให้ได้ OMT ของยาในกลุ่ม ACEI/ARB, beta-blocker, spironolactone, ARNI, ivabradine และ hydralazine/nitrate มีค่ามัธยฐาน (IQR) อยู่ที่ 6.48 (0.08, 29.22)

เดือน, 12.17 (2.00, 32.75) เดือน, 0.75 (0, 16.25) เดือน, 8.64 (1.75, 15.25) เดือน, 2.5 (0, 14.41) เดือน และ 11.29 (0.38, 33.13) เดือน ตามลำดับ

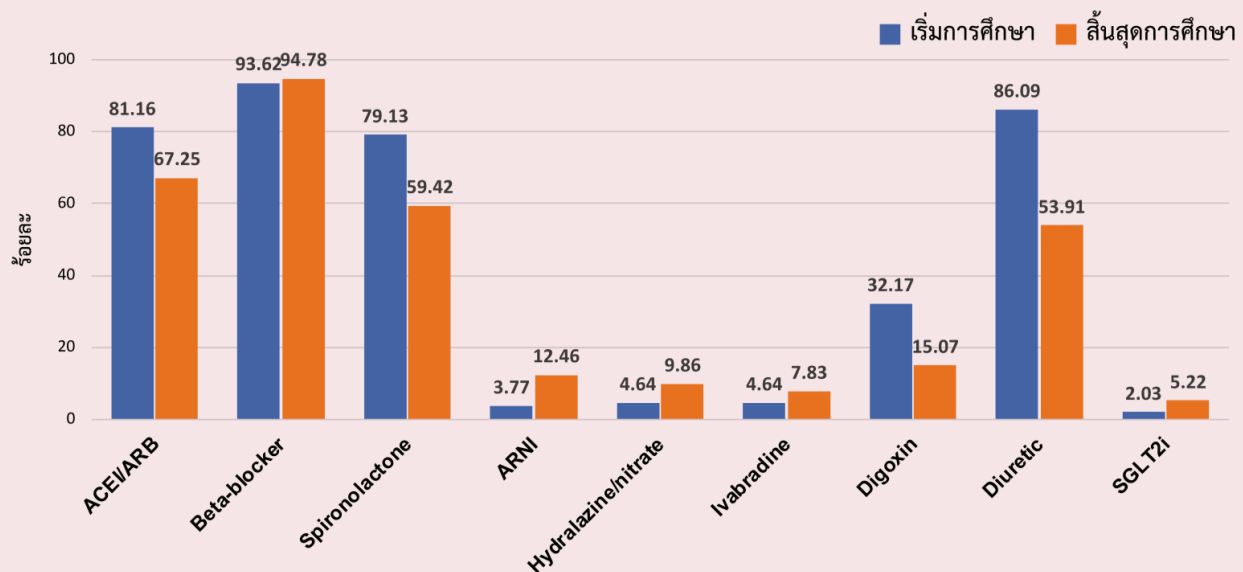
เมื่อทำการเปรียบเทียบการรักษาด้วยยาระหว่างผู้ป่วยที่เกิดผลลัพธ์หลักกับกลุ่มที่ไม่เกิดผลลัพธ์หลักดังแสดงในตารางที่ 3 พบว่าผู้ป่วยที่เกิดผลลัพธ์หลักได้รับยาในกลุ่ม ACEI/ARB และ beta-blocker น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดผลลัพธ์หลัก ในขณะที่ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับยา ARNI และ ivabradine ไม่แตกต่างกัน กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดผลลัพธ์หลักได้รับขนาดยาเฉลี่ยมากกว่ากลุ่มที่เกิดผลลัพธ์หลักได้แก่ยาในกลุ่ม ACEI/ARB (ร้อยละ 55.15 vs 40.78, $p < 0.01$), beta-blocker (ร้อยละ 75.33 vs 58.14, $p < 0.01$) และ ARNI (ร้อยละ 55.36 vs 36.81, $p = 0.02$) แต่ได้รับขนาดยาในกลุ่ม spironolactone, hydralazine/nitrate และ ivabradine ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

3. ผลการรักษา

ระหว่างการศึกษาผู้ป่วยเสียชีวิตทั้งหมด 106 ราย (ร้อยละ 30.73) เกิดผลลัพธ์หลัก 149 ราย (ร้อยละ 43.19) เสียชีวิตจากภาวะโรคหัวใจและหลอดเลือด 63 ราย (ร้อยละ 18.26) โดยมีสาเหตุการเสียชีวิตตามรายละเอียดดังนี้ ภาวะหัวใจล้มเหลว 33 ราย (ร้อยละ 52.38), ภาวะหัวใจหยุดเต้นฉับพลัน 20 ราย (ร้อยละ 31.75),

กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด 5 ราย (ร้อยละ 7.94), หัวใจเต้นผิดจังหวะ 3 ราย (ร้อยละ 4.76) และโรคหลอดเลือดสมอง 2 คน (ร้อยละ 3.17) จาก survival analysis ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม beta-blocker, ACEI/ARB และ spironolactone โดยแบ่งผู้ป่วยที่ได้รับยาดังกล่าวออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับขนาดยาน้อยกว่าร้อยละ 50 ของ target dose และกลุ่มที่ได้รับยา มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของ target dose พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา beta-blocker และ ACEI/ARB ขนาดยาน้อยกว่าร้อยละ 50 ของ target dose เกิดผลลัพธ์หลักมากกว่ากลุ่มที่ได้รับขนาดยามากกว่า

หรือเท่ากับร้อยละ 50 (log rank $p < 0.01$) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา spironolactone ไม่มีความแตกต่างกันในการเกิดผลลัพธ์หลักระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (log rank $p = 0.09$) ดังแสดงในรูปที่ 2 (A-C) นอกจากนั้นยังพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม beta-blocker, ACEI/ARB และ spironolactone ขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของ target dose เกิดผลลัพธ์รองน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาน้อยกว่าร้อยละ 50 ของ target dose โดยมี log rank $p < 0.01$, $p < 0.01$ และ $p = 0.045$ ตามลำดับ รูปที่ 2 (D-F)



ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB = angiotensin receptor blocker, ARNI = angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, SGLT2i = sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor

รูปที่ 1 เปรียบเทียบยาที่ผู้ป่วยได้รับในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเมื่อเริ่มและสิ้นสุดการศึกษา

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบขนาดแต่ละกลุ่มคิดเป็นช่วงของร้อยละของ target dose ที่ผู้ป่วยได้รับ

ร้อยละของ Target dose	0-25%	26-50%	51-75%	76-100%
ACEI	47 (51)	19 (21)	5 (6)	21 (22)
ARB	28 (21)	40 (30)	51 (38)	16 (11)
BB	79 (25)	67 (21)	20 (6)	155 (48)
ARNI	17 (37)	18 (39)	4 (9)	7 (15)
Spironolactone	72 (35)	116 (57)	4 (2)	13 (6)
Hydralazine/nitrate	28 (62)	9 (20)	1 (2)	7 (16)
Ivabradine	3 (11)	4 (15)	10 (37)	10 (37)

ตารางที่ 3 ความแตกต่างระหว่างชนิดของยาที่ผู้ป่วยได้รับเมื่อสิ้นสุดการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดผลลัพธ์หลัก

ตัวแปร	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=345)	กลุ่มผู้ป่วยไม่เกิด ผลลัพธ์หลัก (n=196)	กลุ่มผู้ป่วยเกิดผลลัพธ์ หลัก (n=149)	p-value
ยาที่ผู้ป่วยได้รับ				
ACEI/ARB	232 (67.25)	142 (72.45)	90 (60.40)	0.02
Beta-blocker	327 (94.78)	192 (97.96)	135 (90.60)	< 0.01
ARNI	43 (12.46)	26 (13.27)	17 (11.41)	0.61
Spironolactone	205 (59.42)	105 (53.57)	100 (67.11)	0.01
Hydralazine/nitrate	34 (9.86)	11 (5.61)	23 (15.44)	< 0.01
Ivabradine	27 (7.83)	13 (6.63)	14 (9.40)	0.34
ขนาดยาเป็นร้อยละของ target dose				
ACEI/ARB	49.71 ± 29.60	55.15 ± 29.96	40.78 ± 26.85	< 0.01
Beta-blocker	68.26 ± 35.34	75.33 ± 33.18	58.14 ± 35.99	< 0.01
ARNI	48.10 ± 26.87	55.36 ± 29.55	36.81 ± 17.40	0.02
Spironolactone	45.01 ± 20.30	44.05 ± 19.77	46.03 ± 20.88	0.49
Hydralazine/Nitrate	40.28 ± 28.57	41.25 ± 28.67	39.50 ± 29.05	0.84
Ivabradine	57.41 ± 34.49	54.15 ± 37.24	60.49 ± 32.39	0.65
ยากลุ่มอื่น				
Digoxin	52 (15.07)	18 (9.18)	34 (22.82)	< 0.01
Diuretic	186 (53.91)	65 (33.16)	121 (81.21)	< 0.01
SGLT2i	18 (5.22)	9 (4.59)	9 (6.04)	0.55
GLP1a	5 (1.46)	4 (2.05)	1 (0.68)	0.40
Antiplatelet	187 (54.20)	103 (52.55)	84 (56.38)	0.48
Statin	287 (83.19)	170 (86.73)	117 (78.52)	0.04
Oral anticoagulant	87 (25.29)	31 (15.90)	56 (37.58)	< 0.01

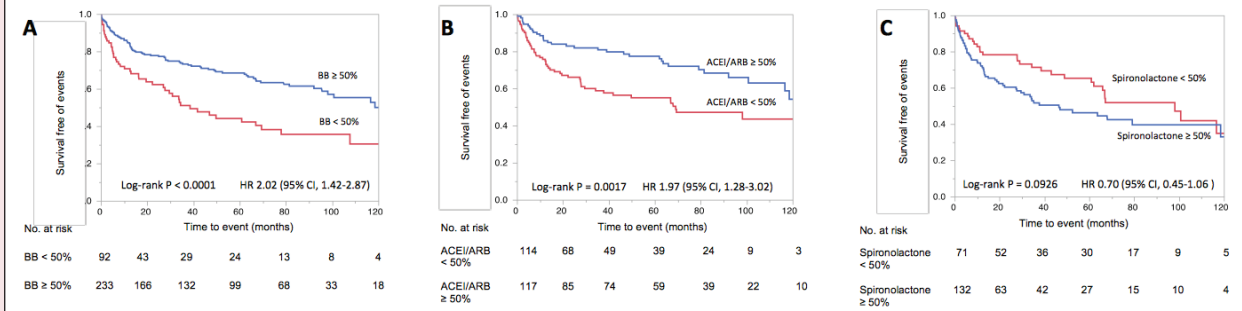
ข้อมูลนำเสนอเป็นจำนวน (ร้อยละ), ค่าเฉลี่ย ± standard deviation (ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; GLP1a, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor)

4. ผลการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษาทางคลินิก

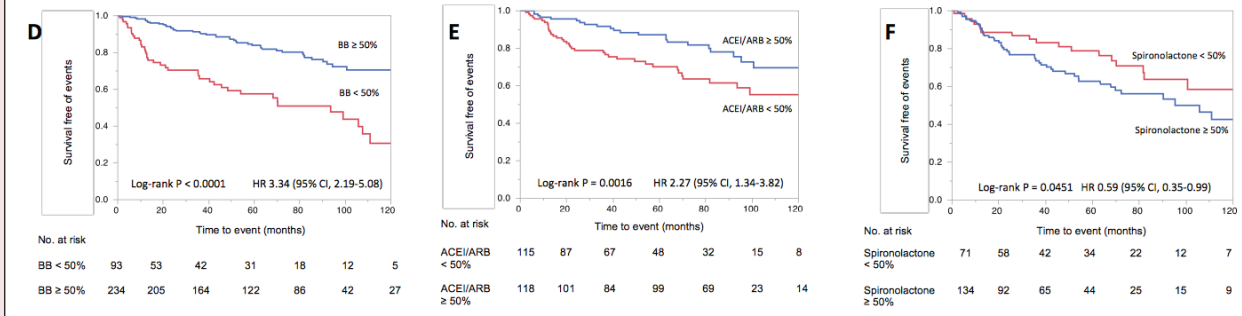
จากการวิเคราะห์ univariate regression analysis (ตารางที่ 4) พบว่าปัจจัยที่มีผลเกิดผลลัพธ์หลัก (primary outcome) ระหว่างการรักษามากกว่าได้แก่ผู้ป่วยที่มี NYHA functional class III-IV, เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ, โรคหัวใจเต้นระริก, เบาหวาน, ความดันโลหิตตัวบนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 90 มม.ปรอท, eGFR น้อยกว่า 60 ml/min/1.73m², และ QRS duration ที่เพิ่มขึ้น ปัจจัยที่มีผลทำให้ผลลัพธ์หลักระหว่างการรักษาน้อยกว่าได้แก่ 6MWT ที่เพิ่มขึ้น, LVEF มากกว่าร้อยละ 40 หลังรับการรักษา (heart failure improved EF; HFIEF) และได้รับยาในกลุ่ม ACEI/ARB ขนาดยา

มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของ target dose การวิเคราะห์ด้วย multivariate regression analysis พบว่าปัจจัยที่มีผลที่ผู้ป่วยจะเกิดผลลัพธ์หลักมากกว่าได้แก่ NYHA functional class III-IV (p = 0.003; adjusted HR 3.44, 95% CI=1.60, 7.15) และโรคหัวใจเต้นระริก (p = 0.007; adjusted HR 2.31, 95% CI=1.29, 4.15) ส่วนปัจจัยที่มีผลที่จะเกิดผลลัพธ์หลักระหว่างการรักษาน้อยกว่าได้แก่ ผู้ป่วยที่ improved LVEF (p < 0.001; adjusted HR 0.31, 95% CI=0.17, 0.58) และได้รับยาในกลุ่ม ACEI/ARB ขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของ target dose (p = 0.017; adjusted HR 0.49, 95% CI=0.27, 0.88)

Primary outcome (Cardiovascular death or heart failure hospitalization)



Secondary outcome (All-cause death)



ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB = angiotensin receptor blocker, BB = beta-blocker

รูปที่ 2 ผลการศึกษากวาระวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis)

ตารางที่ 4 ผลการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อผลลัพธ์หลักทางคลินิก (primary outcome)

ตัวแปร	Univariate		Multivariate	
	HR (95%CI)	p-value	HR (95%CI)	p-value
ลักษณะทางคลินิกเมื่อเริ่มการศึกษา				
เพศชาย	0.83 (0.59, 0.16)	0.27		
อายุ > 75 ปี	1.28 (0.76, 2.15)	0.36		
NYHA functional class III-IV	2.63 (1.80, 3.86)	< 0.001	3.44 (1.60, 7.15)	0.003
โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ	1.81 (1.28, 2.54)	< 0.001		
โรคหัวใจเต้นระริก	2.02(1.44, 2.83)	< 0.001	2.31 (1.29, 4.15)	0.007
เบาหวาน	1.45 (1.04, 2.00)	0.03		
Body mass index* (kg/m ²)	0.98 (0.94, 1.01)	0.16		
ความดันโลหิตตัวบน $\leq$ 90 มม.ปรอท	2.22 (1.13, 4.38)	0.02		
ชีพจร < 70 ครั้ง/นาที	0.70 (0.47, 1.05)	0.08		
6-minute walk test* (เมตร)	0.99 (0.99, 1.00)	0.01		
การตรวจทางห้องปฏิบัติการเมื่อเริ่มการศึกษา				
eGFR < 60 (ml/min/1.73m ²)	1.80 (1.29, 2.50)	< 0.001		
Hemoglobin < 12 mg/dL	1.30 (0.89, 1.89)	0.17		
QRS duration* (msec)	4.61 (2.34, 8.81)	< 0.001		
Left bundle branch block	1.25(0.74, 2.11)	0.15		
Baseline LVEF* (ร้อยละ)	0.64 (1.61, 1.57)	0.34		
Improved LVEF	0.28 (0.19, 0.41)	< 0.001	0.31 (0.17, 0.58)	< 0.001

ตารางที่ 4 ผลการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อผลลัพธ์หลักทางคลินิก (primary outcome) (ต่อ)

ตัวแปร	Univariate		Multivariate	
	HR (95%CI)	p-value	HR (95%CI)	p-value
การรักษาด้วยยา				
Beta-blocker $\geq$ 50% ของ target dose	0.50 (0.35, 0.71)	< 0.001		
ACEI/ARB $\geq$ 50% ของ target dose	0.51 (0.33, 0.79)	0.002	0.49 (0.27, 0.88)	0.017
Spironolactone $\geq$ 50% ของ target dose	1.44 (0.94, 2.20)	0.09		

* Per unit change in regression

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB = angiotensin receptor blocker, ARNI = angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, eGFR = estimated glomerular filtration rate, LVEF = left ventricular ejection fraction, NYHA = New York Heart Association)

วิจารณ์

การศึกษานี้เป็นการศึกษา analytic study ที่ต้องการทราบผลของการรักษาด้วยยาและปัจจัยที่มีต่อ clinical outcomes ในผู้ป่วย HFrEF ที่ได้รับการรักษาในคลินิกหัวใจล้มเหลวโดยทีมสหสาขาวิชาชีพ พบว่าการรักษาด้วยยาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวยังมีความแตกต่างกันระหว่าง guideline-directed medical therapy (GDMT)²⁻⁵ กับการรักษาผู้ป่วยในเวชปฏิบัติ พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา beta-blocker มากกว่าร้อยละ 90 และได้รับยาต่อเนื่องตลอดการศึกษา ในขณะที่ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม ACEI/ARB และ spironolactone มีการใช้ลดลงเมื่อสิ้นสุดการศึกษา สาเหตุเนื่องมาจากผู้ป่วยบางรายมีอาการไม่ดีขึ้น, มีภาวะแทรกซ้อนหรือมีข้อห้ามในการใช้ยาทำให้มีการหยุดใช้ยาหรือมีการเปลี่ยนมาใช้อยากลุ่มอื่นทดแทน ผลการศึกษานี้มีความใกล้เคียงกับการศึกษา IMPROVE HF⁷ โดยผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยอายุรแพทย์โรคหัวใจเช่นเดียวกับการศึกษานี้ แต่มีความต่างจากการศึกษาของ CHAMP-HF⁸ ที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยแพทย์ปฐมภูมิหรืออายุรแพทย์โรคหัวใจ ซึ่งอาจจะเป็นปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่มดังกล่าวน้อยกว่าส่วนยาในกลุ่ม ARNI และ SGLT2i เป็นยาที่เริ่มมีการใช้มากขึ้นเพียงเล็กน้อยเมื่อสิ้นสุดการศึกษา การใช้ยาในกลุ่มยา ARNI เป็นยาในกลุ่มใหม่ที่มีการใช้ในการรักษาผู้ป่วยในปีพุทธศักราช 2559 ส่วนยาในกลุ่ม SGLT2i เป็นยาที่ใช้ในการรักษาเบาหวานที่มีผลการศึกษาสามารถลดการเกิด cardiovascular event ในผู้ป่วย HFrEF ทั้งที่เป็นหรือไม่เป็นเบาหวาน⁹⁻¹⁰ ในต่างประเทศมีการกำหนดแนวทางการใช้ยาในกลุ่ม SGLT2i ในผู้ป่วยที่หลังได้รับยาในกลุ่ม neurohormonal blockade แล้วยังมี NYHA functional class II-IV⁴ แต่ในประเทศไทยยังกำหนดให้ใช้ในเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน เนื่องจากยาทั้งสองกลุ่มข้างต้นเป็นยาในกลุ่มที่อยู่นอกบัญชียาหลักแห่งชาติจึงเป็นข้อจำกัดทำให้ยังมีจำนวนผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่มนี้เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยเมื่อสิ้นสุดการศึกษา การรักษาผู้ป่วย HFrEF ตาม GDMT ได้มีการกำหนด target dose ของยาแต่ละชนิดเนื่องจากมีการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดที่สูงกว่าสามารถลดการเกิด clinical outcomes ได้มากกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับขนาดต่ำ¹¹⁻¹² แต่ในทางเวชปฏิบัติพบว่าผู้ป่วยทุกราย

ไม่สามารถรับยาที่ขนาดสูงสุดได้^{8,13-15} สอดคล้องกับการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับขนาดต่ำกว่า GDMT แนะนำ ผู้ป่วยได้รับยา กลุ่ม ACEI/ARB, spironolactone และ ARNI ถึงขนาด target dose น้อยกว่าร้อยละ 17 ในขณะที่ยาในกลุ่ม beta-blocker มีผู้ป่วยได้รับยาถึง target dose ร้อยละ 47

การศึกษานี้ปัจจัยที่มีผลต่อ clinical outcomes พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับกลุ่ม ACEI/ARB และ beta-blocker ขนาดสูงกว่าเกิด adverse clinical outcome น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับขนาดต่ำกว่า¹⁶⁻¹⁷ เช่นเดียวกับการศึกษานี้ที่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 มีการเกิดผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รองน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับขนาดน้อยกว่าร้อยละ 50 ของ target dose ข้อมูลจากการศึกษา BIOSTAT-HF พบว่าไม่พบความแตกต่างในการเกิด clinical outcomes ระหว่างที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEI/ARB และ beta-blocker ที่ขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 กับผู้ป่วยที่ได้รับ ยาในกลุ่ม ACEI/ARB และ beta-blocker ที่ขนาดยาน้อยกว่าร้อยละ 50 ของ target dose¹⁶ เนื่องจากอาจจะมีข้อจำกัดบางประการในการใช้ยา จากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของ target dose มีการเกิด adverse clinical outcome น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับขนาดต่ำกว่า ในส่วนของ spironolactone พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับในการเกิดผลลัพธ์หลักแต่มีแนวโน้มที่จะเกิดผลลัพธ์รองน้อยกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับขนาดสูง แตกต่างจากผลการศึกษา RALES¹⁸ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา spironolactone มีอัตราการเสียชีวิตและการนอนโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลวน้อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาตามมาตรฐานซึ่งในขณะนั้นผู้ป่วยได้รับ ACEI ร้อยละ 95 แต่ได้รับ beta-blocker เพียงร้อยละ 11 แตกต่างจากการศึกษานี้ที่ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม ACEI/ARB ร้อยละ 67 และผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม beta-blocker มากถึงร้อยละ 94

เมื่อเปรียบเทียบแต่ละการศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อ clinical outcomes¹⁹⁻²⁰ พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ทำให้เกิด adverse clinical outcomes เช่นเดียวกับการศึกษานี้ ได้แก่ NYHA function class III-IV, มีโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ, โรคหัวใจเต้น

ระริก, เบาหวาน, ภาวะไตเสื่อม, ความดันโลหิตต่ำ และ QRS duration ที่เพิ่มขึ้น แต่ยังคงมีความแตกต่างกันในบางปัจจัยที่ไม่สอดคล้องกันกับการศึกษานี้เช่น อายุที่มากขึ้น โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบ ลิ้นหัวใจตีบหรือรั่วรุนแรง, BMI และชีพจรที่เพิ่มมากขึ้น เป็นต้น สาเหตุเนื่องมาจากในแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกันในเชื้อชาติ ระยะเวลาในการทำการรักษา และลักษณะของผู้ป่วยมีเข้าร่วมการศึกษา ทำให้มีบางปัจจัยที่มีผลต่อเกิดผลลัพธ์ทางคลินิกที่แตกต่างกัน จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย HFIEF เกิดผลลัพธ์หลักน้อยกว่าในผู้ป่วยที่ยังคงมี LVEF น้อยกว่า 40% ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่าผู้ป่วย HFIEF ซึ่งแสดงมีภาวะของ reverse cardiac remodeling นั้นมีพยากรณ์โรคดีกว่าและเกิด adverse clinical outcomes น้อยกว่า²¹⁻²³

ผลจากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม ACEI/ARB และ beta-blocker ขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของ target dose เป็นปัจจัยที่มีผลในการลดการเกิด adverse clinical outcome เช่นเดียวกับการศึกษาใน IN-HF Registry¹⁹ และ ESC-HF²⁰ เมื่อทำการวิเคราะห์ multivariate analysis พบว่ามีเพียงผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEI/ARB ขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของ target dose ยังคงมีผลในการลดการเกิดผลลัพธ์หลัก ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ beta-blocker

ขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของ target dose ไม่เห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญสถิติในการเกิดผลลัพธ์หลัก อาจเนื่องจากผู้ป่วยในการศึกษานี้ได้รับ beta-blocker มากถึงร้อยละ 94

สรุป

จากการศึกษานี้ทำการรักษาผู้ป่วย HFREF ที่เข้ารับการรักษาในคลินิกหัวใจล้มเหลว โดยทีมสหสาขาวิชาชีพ ถึงแม้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษาได้รับกลุ่มยา neurohormonal blockade ตามมาตรฐาน GDMT แต่ในทางเวชปฏิบัติพบว่ายังมีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาที่ target dose ค่อนข้างต่ำ เนื่องจากมีข้อจำกัดการใช้ยาในผู้ป่วยบางราย ทำให้ผู้ป่วยทุกรายไม่สามารถรับยาที่ขนาดสูงสุดได้ โดยพบว่าปัจจัยที่มีผลทำให้ผู้ป่วยมีการเกิดผลลัพธ์หลักมากกว่าได้แก่ ผู้ป่วยที่มี NYHA functional class III-IV และโรคหัวใจเต้นระริก ส่วนปัจจัยที่มีผลทำให้เกิดผลลัพธ์หลักน้อยกว่าได้แก่ ผู้ป่วยกลุ่ม HFIEF และผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาในกลุ่ม ACEI/ARB มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของ target dose ดังนั้นจากการศึกษานี้พบว่า การปรับขนาดยาในกลุ่ม neurohormonal blockade มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของ target dose สามารถลดการเกิด adverse clinical outcomes ได้

References

1. Krittayaphong R, Laothavorn P, Hengrussamee K, Sanguanwong S, Kunjara-Na-Ayudhya R, Rattanasumawong K, et al. Ten-year survival and factors associated with increased mortality in patients admitted for acute decompensated heart failure in Thailand. Singapore Med J 2020; 61: 320-6.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37:2129-200.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation 2017; 136: e137-e161.
4. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol 2021; 77: 772-810.
5. Buakhamsri A, Chirakarnjanakorn S, Sanguanwong S, Porapakkham P, Kanjanavanich R. Heart Failure Council of Thailand (HFCT) 2019 heart failure guideline: pharmacologic treatment of chronic heart failure-part I. J Med Assoc Thai 2019;102:240-4.
6. Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, et al. The EuroHeart Failure Survey programme-a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe: Part 2: treatment. Eur Heart J 2003;24:464-74.
7. Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, Gheorghiadu M, Heywood JT, et al. Improving evidence-based care for heart failure in outpatient cardiology practices: primary results of the Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting (IMPROVE HF). Circulation 2010;122:585-96.
8. Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry. J Am Coll Cardiol 2018; 72:351-66.
9. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019; 381:1995-2008.
10. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med 2020; 383:1414-24.

11. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 100:2312-8.
12. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94:2807-16.
13. Kalra PR, Morley C, Barnes S, Menown I, Kassianos G, Padmanabhan S, et al. Discontinuation of beta-blockers in cardiovascular disease: UK primary care cohort study. *Int J Cardiol* 2013; 167:2695-99.
14. Gheorghiade M, Albert NM, Curtis AB, Thomas Heywood J, McBride ML, Inge PJ, et al. Medication dosing in outpatients with heart failure after implementation of a practice-based performance improvement intervention: findings from IMPROVE HF. *Congest Heart Fail* 2012;18:9-17.
15. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J* 2017; 38: 1883-90.
16. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 374:1840-8.
17. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Eng J Med* 1999;341:709-17.
18. Tavazzi L, Senni M, Metra M, Gorini M, Cacciatore G, Cacciatore G, et al. IN-HF (Italian Network on Heart Failure) Outcome Investigators. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) outcome registry. *Circ Heart Fail* 2013;6:473-81.
19. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013;15:808-17.
20. Basuray A, French B, Ky B, Vorovich E, Olt C, Sweitzer NK, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers, and outcomes. *Circulation* 2014;129:2380-7.
21. Florea VG, Rector TS, Anand IS, Cohn JN. Heart Failure with Improved Ejection Fraction: Clinical Characteristics, Correlates of Recovery, and Survival: Results from the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail* 2016;9: e003123.
22. Park CS, Park JJ, Mebazaa A, Oh IY, Park HA, Cho HJ, et al. Characteristics, Outcomes, and Treatment of Heart Failure with Improved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc* 2019;8: e011077.