อัตราการตายและการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังในโรงพยาบาลมหาสารคาม
Mortality and Re-Hospitalization in Chronic Heart Failure in Mahasarakham hospital.

เกศินี วานิชชัง
Kesinee Wanichang

นายแพทย์ชำนาญการ อายุรศาสตร์โรคหัวใจ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น 40000
Medical physician, Thai Board of Cardiology Division of Internal Medicine Khonkaen Hospital, Khonkaen 40000
Corresponding Author: *E-mail: cremowanit15@gmail.com
(Received: 11 August 2022 Revised: 7 November 2022 Accepted: 9 December 2022)

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : ศึกษาอัตราการตายและการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

รูปแบบและวิธีวิจัย : ทำการศึกษาเชิงพรรณนาย้อนหลังในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด left ventricular ejection fraction (LVEF) ต่ำกว่าร้อยละ 50 ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึง 31 ธันวาคม 2562 ซึ่งได้ติดตามการรักษาอย่างน้อย 6 เดือน โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบอัตราการตายและการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวในแต่ละปี

ผลการศึกษา : พบผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวชนิด LVEF ต่ำกว่าร้อยละ 50 และได้ติดตามการรักษาอย่างน้อย 6 เดือน ทั้งหมดจำนวน 192 คน โดยพบผู้ป่วยเสียชีวิต 27 คน คิดเป็นร้อยละ 4.7 ต่อปี และมีผู้ป่วยเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลว 70 คน คิดเป็นร้อยละ 12.1 ต่อปี และจากการศึกษาเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานเช่น เพศ อายุ โรคประจำตัว ยาที่ได้รับ รวมทั้งอัตราการตายและเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวในแต่ละปีพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่าระยะเวลา optimize medication มีแนวโน้มเร็วขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแต่ละปี

สรุปผลการศึกษา : ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวชนิด LVEF ต่ำกว่าร้อยละ 50 ใน โรงพยาบาลมหาสารคามมีอัตราการเสียชีวิตและการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวอยู่ในระดับที่ยอมรับได้เมื่อเทียบกับฐานข้อมูลของ Thai Acute Decompensated Heart Failure Registry และไม่เปลี่ยนแปลงในระยะที่ผ่านมา

คำสำคัญ : ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง, การเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลว, อัตราการตาย, ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด LVEF ต่ำกว่าร้อยละ 50

ABSTRACT

Objective : A study of mortality and re-hospitalization in chronic heart failure (HF)

Method : The data was retrospectively collected from January 1, 2017 to December 31, 2019 in the patients who were diagnosed with chronic HF with left ventricular ejection fraction (LVEF) less than 50% and were followed for at least 6 months, The primary outcomes were changes in patients' characteristics, treatment pattern, rate of mortality and re-hospitalization during each calendar year.

Result : A total of 192 patients were enrolled, which 27 patients died (all-cause death) accounting for a mortality rate of 4.7% per year and 70 patients were re-hospitalized for chronic HF and the rate of re-hospitalization for chronic HF was at 12.1% per year. A yearly comparative study of baseline data such as gender, age, underlying disease, combination therapy (ACEI/ARB, beta-blocker, MRA), optimizing medication, as well as yearly rates of mortality and re-hospitalization from heart failure did not differ significantly. However, the duration of optimize medication was significantly shorten during the later years.

Conclusion : Mortality and rate of re-hospitalization of patients with chronic HF and LVEF <50% at Mahasarakam hospital was acceptable, which their rates were steady during the current years.

Keyword : chronic heart failure, heart failure reduce ejection fraction, mortality, re-hospitalization.

บทนำ

ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขของประเทศไทยเนื่องจากเป็นโรคที่อัตราการตายสูงรวมทั้งทำให้ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลบ่อยๆ ซึ่งทำให้สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายในโรงพยาบาล ในประเทศไทยตามรายงานสถิติสาธารณสุข สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุข 22 ปี ย้อนหลัง
ปี พ.ศ. 2537–2559 ปรับปรุงข้อมูล 29 พฤศจิกายน 2559 พบว่าสาเหตุการเสียชีวิตจากโรคหัวใจเป็นหนึ่งในสามลำดับแรกของการเสียชีวิตทั้งหมด ซึ่งส่วนหนึ่งเกิดจากภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ดังนั้นการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ถูกต้องและเหมาะสมอาจทำให้ลดอัตราการเสียชีวิต ชะลอความเสื่อมของกล้ามเนื้อหัวใจ ลดการนอนรักษาในโรงพยาบาลและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

ภาวะหัวใจล้มเหลวเป็นกลุ่มอาการโดยมีอาการที่สำคัญดังนี้ หายใจลำบากและอ่อนเพลียรวมทั้งมีน้ำและเกลือคั่งในร่างกายซึ่งมีสาเหตุจากความผิดปกติของการทำงานหัวใจซึ่งอาจเกิดจากมีความผิดปกติของโครงสร้างของหัวใจหรือการทำงานของหัวใจโดยมีผลต่อการสูบฉีดเลือดไปเลี้ยงส่วนต่างๆ ของร่างกายหรือการรับเลือดกลับสู่หัวใจทั้งขณะภาวะพักหรือภาวะ stress[1] ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังเป็นกลุ่มอาการที่มีสาเหตุจากความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจหลายชนิด เช่น โรคหัวใจแต่กำเนิด ความผิดปกติของลิ้นหัวใจ ความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจ ความผิดปกติของเยื่อหุ้มหัวใจ และความผิดปกติของหลอดเลือดหัวใจเป็นต้น เนื่องจากการรักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวจากสาเหตุต่างๆ มีความแตกต่างกัน เช่น การผ่าตัดแก้ไขในกรณีที่เกิดจากลิ้นหัวใจตีบหรือลิ้นหัวใจรั่ว ดังนั้นการวินิจฉัยถึงสาเหตุของหัวใจล้มเหลวจึงมีความจำเป็น นอกจากนี้ยังจำแนกประเภทภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังแบ่งได้หลายแบบโดยการศึกษานี้อาจจะแบ่งตามการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจเป็น 3 กลุ่ม[1-6] คือ

1. Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF): ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด LVEF ต่ำกว่าร้อยละ 40

2. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด LVEF มากกว่าร้อยละ 50

3. Heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF): ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด LVEF ระหว่างร้อยละ 40-49

แนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว HFrEF โดยกลุ่มยาที่มีประโยชน์สำหรับผู้ป่วย HFrEF ได้แก่ยากลุ่ม neurohormonal activation เช่น angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI), angiotensin II receptor blocker (ARB), beta-blocker และ mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) โดยหลักการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวควรได้รับยาทั้ง 3 กลุ่มข้างต้นและควรได้รับการปรับขนาดยาจนถึงขนาดสูงที่สุดที่แนะนำสำหรับการรักษาหรือขนาดสูงสุดเท่าที่ผู้ป่วยสามารถรับได้โดยไม่เกิดผลข้างเคียง (optimize medication)[7-9] เป้าหมายในการรักษาคือ การป้องกัน การรักษาและควบคุมโรคที่เป็นปัจจัยหรือสาเหตุของการทำงานผิดปกติของหัวใจซึ่งนำไปสู่ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังรวมทั้งการป้องกัน ชะลอการเสื่อมของการทำงานของหัวใจ ปรับปรุงคุณภาพชีวิต และลดอัตราการตาย ดังนั้นเราจึงต้องการศึกษาบริบทภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังในโรงพยาบาลมหาสารคามเพื่อที่จะได้ทราบถึงผลการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเพื่อที่จะเป็นแนวทางในการพัฒนาองค์กรและปรับปรุงในการดูแลรักษาและป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจจะก่อให้เกิดการเพิ่มอัตราการตายและการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซึ่งอาจจะก่อให้เกิดค่าใช้จ่ายรักษาพยาบาลที่เพิ่มขึ้น

วัตถุประสงค์

ศึกษาเปรียบเทียบอัตราการตายและการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังในช่วงปี พ.ศ. 2560 ถึง2562

รูปแบบและวิธีวิจัย

การวิจัยเชิงพรรณนาย้อนกลับ (retrospective analysis study) ตั้งแต่ 1 มกราคม 2560 ถึง 31 ธันวาคม 2562 ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวชนิด LVEF ต่ำกว่าร้อยละ 50 ที่มาติดตามการรักษาในโรงพยาบาลมหาสารคามอย่างน้อย 6 เดือน

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย inclusion criteria

ใช้เวชระเบียนของผู้ป่วยมีภาวะหัวใจล้มเหลวชนิด LVEF ต่ำกว่าร้อยละ 50 และอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย exclusion criteria

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวจากความผิดปกติของลิ้นหัวใจ
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวจากโรคหัวใจแต่กำเนิด
3. ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวจากความผิดปกติของเยื่อหุ้มหัวใจ

การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลมหาสารคาม ตามรหัสโครงการวิจัย เลขที่ MSKH_REC 64-01-039

วิธีการวิจัย/วิธีดำเนินการวิจัย

ค้นหาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวชนิด LVEF ต่ำกว่าร้อยละ 50 ตั้งแต่ 1 มกราคม 2560 ถึง 31 ธันวาคม 2562ในโรงพยาบาลมหาสารคามโดยค้นตาม International Classification of Disease and Related Health Problem 10th Revision (ICD 10) รหัสที่ใช้ในการค้นหา I42.0-I42.9 และ I25.5 เพื่อคัดกรองหาผู้เข้าร่วมโครงการ โดยใช้เกณฑ์คัดเลือกอาสาสมัครเข้าและออกตามดังกล่าวข้างต้น โดยทำการเก็บรายละเอียดข้อมูลสำคัญตามแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่สร้างไว้ ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก สิทธิการรักษา โรคร่วมอื่น ๆ ยาที่ผู้ป่วยได้รับ ขนาดยา ภาวะแทรกซ้อนจากภาวะหัวใจล้มเหลว การเข้านอนโรงพยาบาลซ้ำและอัตราการตายจากภาวะหัวใจล้มเหลว และนำข้อมูลที่ได้มาทำการวิเคราะห์และศึกษาปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว รวมทั้งปัจจัยส่งเสริมที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนของภาวะหัวใจล้มเหลวและผลการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์ (data analysis and statistics)

ในการวิเคราะห์จะศึกษาสาเหตุของการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวในโรงพยาบาลมหาสารคาม การรักษารวมทั้งผลการรักษาภาวะโรคหัวใจล้มเหลวคือการเข้านอนโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวและอัตราการตายเป็นอัตราการตายจากทุกสาเหตุ รวมทั้งปัจจัยที่มีผลต่อการเข้านอนโรงพยาบาลและอัตราการตายจากภาวะหัวใจล้มเหลว โดยวิเคราะห์คุณลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย โดยใช้ descriptive statistics ประกอบด้วย ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน (median) และค่าต่ำสุด สูงสุด และวิเคราะห์อัตราการรอดชีพ (survival analysis) โดยวิธีการของ Kaplan-Meier estimates of survival curve และการทดสอบโดย Log Rank (Mantel-CoX) ใช้สถิติ One-Way Anova และการทดสอบโดย Fisher exact test ในการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานในแต่ละปี โดยใช้โปรแกรม SPSS เวอร์ชั่น 22 วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ กำหนดค่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยอาศัย

เกณฑ์ p-value < 0.05

ขนาดตัวอย่างและการคำนวณ

n event = 2(Z 1-a/2+Z1-b)2/(log eHR)2

a = 0.05 b = 0.2 Hazard Ratio (HR) : 0.7 sample size (n) = 124[5]

ผลการศึกษา

ระหว่าง 1 มกราคม 2560 ถึง 31 ธันวาคม 2562 พบผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง โดยค้นหาข้อมูลจาก data base จากการลง ICD 10 ทั้งหมด 1,382 คน พบความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจ 1,067 คน คิดเป็นร้อยละ 77.2 ความผิดปกติของลิ้นหัวใจ 257 คน คิดเป็นร้อยละ 18.5 ความผิดปกติหัวใจแต่กำเนิด 30 คน คิดเป็นร้อยละ 2.1 และความผิดปกติของเยื่อหุ้มหัวใจ 28 คน คิดเป็นร้อยละ 2.0 ซึ่งความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจที่เกิดร่วมกับ LVEF ต่ำกว่าร้อยละ 50 มีจำนวน 236 คน และหัวใจล้มเหลวที่เกิดร่วมกับ LVEF มากกว่าร้อยละ 50 มีจำนวน 831 คน

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวชนิด LVEF ต่ำกว่าร้อยละ 50 ที่มาติดตามการรักษาในโรงพยาบาลมหาสารคามอย่างน้อย 6 เดือนมีทั้งหมด 192 คน โดยแบ่งเป็น ischemic cardiomyopathy 50 คน และ non-ischemic cardiomyopathy 142 คน เป็นเพศชาย 147 คน คิดเป็นร้อยละ 76.6 อายุเฉลี่ย 58.2 ปี โรคความดันโลหิตสูงจำนวน 80 คน คิดเป็นร้อยละ 41.7 โรคเบาหวาน 51 คน คิดเป็นร้อยละ 26.7 โดย HbA1C เฉลี่ย 8.0 mg% โรคหลอดเลือดสมองจำนวน 25 คน คิดเป็นร้อยละ 13 โรคหัวใจเต้นพลิ้ว 57 คน คิดเป็นร้อยละ 29.7 โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง 9 คน คิดเป็นร้อยละ 4.7 โรคไตเรื้อรัง โดย creatinine clearance (CrCl) < 30 ml/min จำนวน 34 คน คิดเป็นร้อยละ 18.3 ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 24.2 สูบบุหรี่ 70 คน คิดเป็นร้อยละ 36.5 และตรวจ echocardiography พบว่า LVEF เฉลี่ย 31.9% โดย LVEF ≤ 40 % จำนวน 162 คน คิดเป็นร้อยละ 84.3 และ LVEF 41-49 % จำนวน 30 คน คิดเป็นร้อยละ 15.6 นอกจากนี้มีการประเมินอาการโดย New York Heart Association (NYHA) functional class พบว่าส่วนใหญ่ NYHA II 125 คน คิดเป็นร้อยละ 65 ส่วนการรักษาพบว่าได้รับยา ACEI หรือ ARB 131 คน คิดเป็นร้อยละ 68.2 กลุ่ม beta-blocker 159 คน คิดเป็นร้อยละ 82.8 กลุ่ม MRA 113 คน คิดเป็นร้อยละ 58.8 และพบว่าผู้ป่วยที่ได้ยากลุ่ม ACEI/ARB หรือ beta blocker หรือ MRA 2 ชนิดขึ้นไป 134 คน คิดเป็นร้อยละ 69.8 โดยได้รับยา 2 กลุ่ม จำนวน 44 คน คิดเป็นร้อยละ 22.9 และได้รับยาทั้ง 3 กลุ่ม จำนวน 87 คน คิดเป็นร้อยละ 45.3 และมีผู้ป่วย optimize medication 55 คน คิดเป็นร้อยละ 28.6 และติดตามการรักษาเฉลี่ย 27 เดือน

ผลการการศึกษานี้พบว่ามีผู้ป่วยเสียชีวิต (all cause death) 27 คน คิดเป็นร้อยละ 14.1 เสียชีวิตจาก cardiovascular disease 15 คน คิดเป็นร้อยละ 55.6 และอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 4.7 ต่อปี โดยพบว่าผู้ป่วยเสียชีวิตเฉลี่ย 362 วันหลังจากวินิจฉัยโรค และพบว่ามีผู้ป่วยเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจ
ล้มเหลว 70 คน คิดเป็นร้อยละ 36.5 และคิดอัตราการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวร้อยละ 12.1 ต่อปี รวมทั้งการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวเฉลี่ย 97 วันหลังจากวินิจฉัยโรค

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษาโดยเปรียบเทียบแต่ละปี

ข้อมูล	ปี 2560 70 ราย	ปี 2561 64 ราย	ปี 2562 58 ราย	p-value
อายุ ค่าเฉลี่ย (SD)	58.7 (14.3)	58.2 (14.7)	57.4 (12.8)	0.86
เพศชาย (ร้อยละ)	52 (74.3)	49 (76.6)	46 (79.3)	0.80
ดัชนีมวลกาย ค่าเฉลี่ย (SD)	24.0 (5.1)	24.7 (5.7)	23.8 (4.8)	0.63
ความดันโลหิต ค่าเฉลี่ย (SD)	123.4 (16.3)	123.6 (14.7)	125.6 (14.5)	0.68
ชีพจร ค่าเฉลี่ย (SD)	74 (10.9)	80.8 (13.2)	76.5 (12.9)	0.01
NYHA FC II (ร้อยละ)	45 (64.3)	42 (65.6)	38 (65.5)	0.41
คลินิกโรคหัวใจ (ร้อยละ)	40 (57.1)	31 (48.5)	40 (69.0)	0.04

ข้อมูล	ปี 2560 70 ราย	ปี 2561 64 ราย	ปี 2562 58 ราย	p-value
โรคร่วม				
โรคความดันโลหิตสูง (ร้อยละ)	25 (35.7)	30 (46.9)	26 (44.8)	0.38
โรคเบาหวาน (ร้อยละ)	23 (32.9)	14 (21.9)	13 (22.4)	0.26
โรคหลอดเลือดสมอง (ร้อยละ)	8 (11.4)	9 (14.0)	8 (13.8)	0.88
โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (ร้อยละ)	2 (2.9)	3 (4.7)	4 (6.9)	0.56
โรคหัวใจเต้นพลิ้ว (ร้อยละ)	18 (25.7)	17 (26.6)	21 (36.2)	0.37
โรคไขมันในเลือดสูง (ร้อยละ)	45 (64.3)	28 (43.8)	30 (51.7)	0.055
โรคไทรอยด์ (ร้อยละ)	5 (7.1)	3 (4.7)	6 (10.3)	0.49
โรคตับ (ร้อยละ)	4 (5.7)	3 (4.7)	4 (6.9)	0.87
โรคไตเรื้อรัง CrCl < 30 ml/min (ร้อยละ)	10 (14.3)	12 (18.8)	13 (22.4)	0.52
Non-ischemic cardiomyopathy (ร้อยละ)	46 (65.7)	47 (73.4)	49 (84.4)	0.05
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ				
Hb (g/dL) ค่าเฉลี่ย (SD)	11.7 (2.1)	11.2 (2.5)	11.7 (2.2)	0.47
CrCl (ml/min) ค่าเฉลี่ย (SD)	69.4 (40.4)	66.3 (44.9)	67.3 (38.9)	0.50
Potassium (mmol/L) ค่าเฉลี่ย (SD)	4.2 (0.5)	4.3 (0.5)	4.2 (0.4)	0.25
HbA1C (mg%) ค่าเฉลี่ย (SD)	8.3 (1.5)	7.5 (0.8)	7.9 (1.4)	0.43
LVEF (%), ค่าเฉลี่ย (SD)	32.4 (9.3)	31.1 (8.3)	29.3 (8.7)	0.15
การใช้ยา				
ACEI/ARB (ร้อยละ)	46 (65.7)	44 (68.7)	40 (68.9)	0.90
Beta-blocker (ร้อยละ)	57 (81.4)	52 (81.2)	50 (86.2)	0.71
MRA (ร้อยละ)	38 (54.2)	36 (56.2)	39 (67.2)	0.41
Statins (ร้อยละ)	41 (58.5)	31 (48.4)	30 (51.7)	0.41
Anticoagulant (ร้อยละ)	21 (28.5)	20 (31.2)	21 (34.4)	0.76
Antiplatelet (ร้อยละ)	40 (57.1)	28 (43.7)	26 (44.8)	0.38
ได้รับยากลุ่ม ACEI/ARB หรือ Beta- blocker หรือ MRA 2 ชนิดขึ้นไป (ร้อยละ)	47 (67.2)	42 (65)	42 (72.4)	0.55
ระยะเวลาที่ได้รับยา 2 ชนิดขึ้นไปหลังจากวินิจฉัยโรค ค่าเฉลี่ย (วัน)	109	45	37	0.016
ได้รับการปรับเพิ่มขนาดยา (optimal medication of ACEI/ARB, Beta-blocker, MRA) (ร้อยละ)	23 (32.9)	14 (21.9)	19 (32.8)	0.29
ระยะเวลาปรับเพิ่มขนาดยา optimal medication หลังจากวินิจฉัยโรค ค่าเฉลี่ย (วัน)	581	447	283	0.004

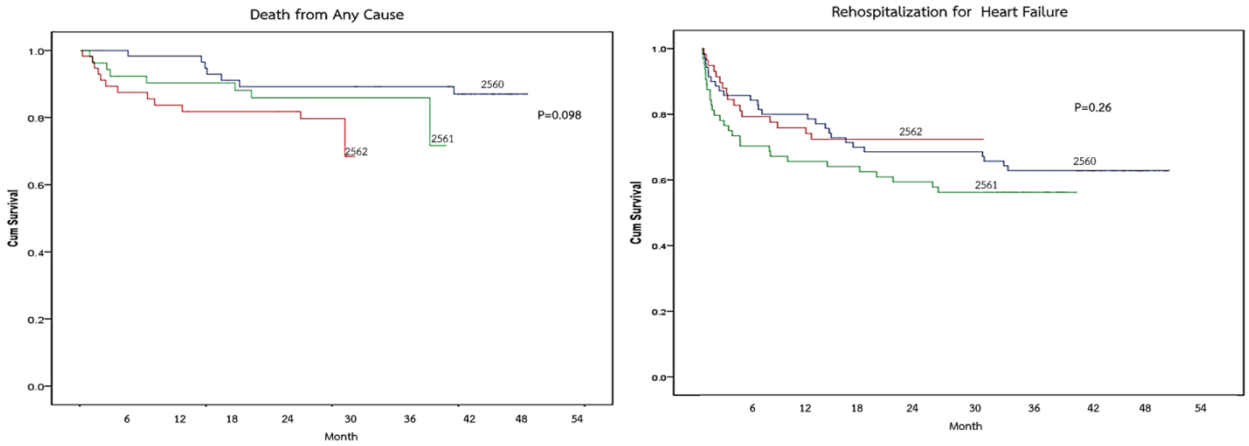
ACEI; angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB; angiotensin II receptor blocker, CrCl; creatinine clearance,

Hb; Hemoglobin, LVEF; left ventricular ejection fraction, MRA; mineralocorticoid receptor antagonists, NYNA;

New York Heart Association, SD; standard deviation

ตารางที่ 1 แสดงเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐาน ระหว่าง ปี 2560 ปี 2561 และปี 2562 พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้านข้อมูลพื้นฐาน เช่น เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย ความดันโลหิต การประเมินอาการโดยการใช้ NYHA รวมถึงโรคประจำตัว เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคหลอดเลือดสมอง โรคหัวใจเต้นพลิ้ว โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคไตเรื้อรัง แต่อย่างไรก็ตามพบว่าในปี 2562 และปี 2561 มีแนวโน้มเป็นกลุ่ม non-ischemic cardiomyopathy มากกว่า ischemic cardio-myopathy และผู้ป่วยอยู่ในคลินิกโรคหัวใจมากกว่าปี 2560 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการได้รับยากลุ่ม ACEI หรือ ARB กลุ่ม beta-blocker และ กลุ่ม MRA พบว่าผู้ป่วยที่ได้ยา 2 ชนิดขึ้นไปและได้รับการปรับเพิ่มขนาดยา (optimal medication of ACEI/ ARB, beta blocker, MRA) ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแต่ละปี แต่จะเห็นว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแง่ระยะเวลาได้รับยากลุ่ม 2 ชนิดขึ้นไปหลังวินิจฉัยโรค โดยพบว่าปี 2560 ระยะเวลาในการเริ่มยากลุ่ม 2 ชนิดขึ้นไปมากกว่าปี 2561 และ ปี 2562 ตามลำดับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมทั้งระยะเวลาในการปรับเพิ่มขนาดยา (optimize medication) หลังวินิจฉัยโรคพบว่า ปี 2560 ใช้ระยะเวลาในการปรับเพิ่มขนาดยา (optimize medication) มากกว่า ปี 2561 และ ปี 2562 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรตามพบว่าผู้ป่วยเสียชีวิตและผู้ป่วยเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแต่ละปี

กราฟที่ 1 เปรียบเทียบการเสียชีวิตและเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวในแต่ละปี



ผลการการศึกษานี้พบว่ารูป a แสดง Kaplan-Meier estimate ของผู้เสียชีวิต ซึ่งผู้ป่วยเสียชีวิต (all cause death) 27 คน คิดเป็นร้อยละ 14.1 เสียชีวิตจาก cardiovascular disease 15 คน โดยถ้าเปรียบเทียบระหว่าง ปี 2560 ปี 2561 และปี 2562 พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และอัตราเสียชีวิตเฉลี่ยร้อยละ 4.7 ต่อปี พบว่าระยะเวลาเฉลี่ยผู้ป่วยเสียชีวิต 362 วันหลังจากวินิจฉัยโรค และรูป b แสดง Kaplan-Meier estimate ของการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลว โดยพบว่ามีผู้ป่วยเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลว 70 คน คิดเป็นร้อยละ 36.5 และคิดอัตราการนอนโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวเฉลี่ยร้อยละ 12.1 ต่อปี โดยถ้าเปรียบเทียบระหว่าง ปี 2560 ปี 2561 และปี 2562 พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ โดยระยะเวลาเฉลี่ยการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลว 97 วันหลังจากวินิจฉัยโรค จากกราฟทั้งสองพบว่าอัตราการเสียชีวิตและการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแต่ละปี

ตารางที่ 2 ปัจจัยกระตุ้นผู้ป่วยเสียชีวิตและเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลว

ปัจจัย	จำนวนผู้ป่วย ราย (ร้อยละ)
ไม่จำกัดน้ำ ไม่หลีกเลี่ยงอาหารเค็ม	47 (67.1)
รับประทานยาไม่ถูกต้อง ไม่รับประทานยาตามแพทย์สั่ง	37 (52.8)
รับประทานยาที่กระตุ้นภาวะหัวใจล้มเหลว รวมทั้งไม่ได้รับการปรับยาจากแพทย์	
ภาวะไตวายเรื้อรังมากขึ้น	23 (32.8)
ภาวะติดเชื้อ	22 (31.4)
อื่นๆ เช่น ไทรอยด์ทำงานผิดปกติ ภาวะซีด โรคหลอดเลือดสมอง	19 (27.1)
ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ	16 (22.8)
ความดันโลหิตสูง	13 (18.5)
ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด	11 (15.7)

จากตารางที่ 2 พบว่าปัจจัยเสี่ยงในผู้ป่วยที่ศึกษาซึ่งสามารถกระตุ้นให้ผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตและเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวส่วนใหญ่เกิดจากการไม่จำกัดน้ำ ไม่หลีกเลี่ยงอาหารเค็ม รวมถึงไม่ติดตามภาวะน้ำเกินร้อยละ 67 รองลงมาคือ รับประทานยาไม่ถูกต้อง ไม่รับประทานยาตามแพทย์สั่ง รับประทานยาที่กระตุ้นภาวะหัวใจล้มเหลว เช่น ยากลุ่ม Non-Steroidal Anti-inflammatory (NSAID), pioglitazone รวมทั้งผู้ป่วยที่ไม่รับการปรับยาจากแพทย์ ร้อยละ 52 และภาวะไตวายเรื้อรังมากขึ้นร้อยละ 32.8 ภาวะติดเชื้อร้อยละ 31.4 ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะร้อยละ 22.8 และภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดร้อยละ 15.7

อภิปรายผล

จากการศึกษาเปรียบเทียบอัตราการตายและการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด LVEF ต่ำกว่าร้อยละ 50 ตั้งแต่ 1 มกราคม 2560 ถึง 31 ธันวาคม 2562 ในโรงพยาบาลมหาสารคามพบว่าอัตราการตายและการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแต่ละปี โดยพบว่าอัตราการตายร้อยละ 4.7 ต่อปี และอัตราการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังร้อยละ 12.1 ต่อปี ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นๆ ก่อนหน้านี้[10] นอกจากนี้ยังพบข้อมูลการใช้ยาในโรงพยาบาลซึ่งมีข้อสังเกตดังนี้ มีผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACEI หรือ ARB และยาขับปัสสาวะในกลุ่ม MRA พบเพียงร้อยละ 68.2 และ 58.8 ตามลำดับ ซึ่งถือว่าน้อยกว่าการศึกษาอื่นๆ[7,9] ทั้งนี้อาจจะอธิบายได้จากในการศึกษานี้มีผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 18.3 มีภาวะไตวายเรื้อรัง CrCl < 30 ml/min ซึ่งมีข้อห้ามในการให้ยากลุ่ม ACEI หรือ ARB และยากลุ่ม MRA และจากการทบทวนเวชระเบียนพบว่าแพทย์บางส่วนยังขาดความรู้ในการให้ยาและปรับเพิ่มยากลุ่มนี้รวมทั้งการติดตามภาวะแทรกซ้อน เช่น ภาวะโพแทสเซียมสูง ค่า creatinine สูงขึ้น ภาวะความดันโลหิตต่ำ นอกจากนี้ผู้ป่วยบางคนได้รับยาขับปัสสาวะกลุ่มอื่นเช่น ยากลุ่ม loop diuretic ยากลุ่ม thiazides หรือ ยากลุ่ม amiloride ทำให้ไม่ได้รับยากลุ่ม MRA รวมทั้งบางส่วนที่ได้ยากลุ่ม MRA รับร่วมกับยากลุ่ม ACEI หรือ ARB แล้วมีค่า creatinine เพิ่มมากขึ้นและมีภาวะโพแทสเซียมสูงทำให้ต้องหยุดยาเป็นต้น ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา 2 ชนิดขึ้นไปของยาทั้ง 3 กลุ่มคือยากลุ่ม ACEI หรือ ARB, beta-blocker, MRA และผู้ป่วยที่ได้รับ optimize medication พบเพียงร้อยละ 68.9 และ 28.6 ตามลำดับ ซึ่งน้อยกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ [12,13,14,15] ทั้งนี้อาจสอดคล้องกับเหตุผลการใช้ยาข้างต้น

นอกจากนี้ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างปี 2560 ปี 2561 และปี 2562 พบว่าไม่มีความแตกต่างในด้านข้อมูลพื้นฐาน เช่น เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย ความดันโลหิต การประเมินอาการโดย NYHA functional class รวมถึงโรคประจำตัว เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคหลอดเลือดสมอง ภาวะหัวใจเต้นพลิ้ว โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคไตเรื้อรัง รวมทั้งการรักษาด้วยยากลุ่ม ACEI หรือ ARB กลุ่ม beta-blocker และกลุ่ม MRA 2 ชนิดขึ้นไปและได้รับการปรับเพิ่มขนาดยา (optimize medication) ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแต่ละปี แต่จะเห็นว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแง่ระยะเวลาที่ได้ยา 2 ชนิดขึ้นไป และระยะเวลา optimize medication พบว่ามีแนวโน้มได้รับยาเร็วขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งอาจจะสอดคล้องกับจำนวนผู้ป่วยอยู่ในคลินิกโรคหัวใจมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามจะพบว่าการเสียชีวิตและเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวไม่ได้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าระยะเวลาการเข้านอนรักษา ในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวเฉลี่ย 97 วันหลังวินิจฉัยโรคและระยะเวลาผู้ป่วยเสียชีวิตเฉลี่ย 362 วันหลังวินิจฉัยโรค แต่จะเห็นได้ว่าระยะเวลาที่เริ่มได้ยา 2 ชนิดขึ้นไปเฉลี่ย 65 วันหลังวินิจฉัยโรค และระยะเวลาในการปรับให้ได้ optimize medication เฉลี่ย 444 วันหลังวินิจฉัยโรค ซึ่งอาจจะล่าช้าไปที่จะป้องกันการเสียชีวิตและเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้เมื่อเทียบกับการศึกษาอื่น[16] ซึ่งพบว่าการเริ่มการให้ยาทั้ง 3 กลุ่มก่อนกลับบ้าน ควรจะเริ่มภายใน 30 วัน และควรจะ optimize medication ทั้ง 3 กลุ่มภายใน 3 เดือน จึงจะได้ clinical benefits ที่จะลดอัตราการตายและการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง และพบว่าผู้ป่วยที่ได้ยาทั้ง 3 กลุ่มจากการศึกษาก่อนหน้านี้[16]

ได้ clinical benefits มากกว่าผู้ป่วยได้รับยา 2 กลุ่ม ซึ่งการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 3 กลุ่มเพียงร้อยละ 45.3 และพบว่าผู้ป่วยในการศึกษานี้มีโรคร่วมหลายภาวะโดยเฉพาะโรคไตวายเรื้อรัง นอกจากนี้เป็นผู้ป่วยไม่ได้รับการใส่เครื่องกระตุกไฟฟ้าหัวใจชนิดถาวรซึ่งอาจจะลดอัตราการตายและพบการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้ เช่น automated implantable cardioverter defibrillator หรือ cardiac resynchronization pacing รวมทั้งปัจจุบันยังมียาใหม่ที่ลดการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลว เช่น ยากลุ่ม sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2)[11,12] และยากลุ่ม angiotensin receptor blocker/neprilysin inhibitor (ARNI)[13,14,15] ซึ่งยากลุ่มใหม่ทั้งสองชนิดดังกล่าวยังไม่มีใช้ที่โรงพยาบาลมหาสารคามในช่วงปี พ.ศ. 2560-2562 เหตุผลข้างต้นอาจส่งผลกระทบต่อการศึกษาในครั้งนี้โดยอาจทำให้ผู้ป่วยในการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงเนื่องจากไม่ได้รับการรักษาที่เต็มที่เหมาะสมมีสัดส่วนที่สูง และทำให้การเสียชีวิตและการเข้านอนรักษาซ้ำในโรงพยาบาลไม่เปลี่ยนแปลงในระหว่างช่วงที่ทำการศึกษา

นอกจากนี้ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากการไม่จำกัดน้ำ ไม่หลีกเลี่ยงอาหารเค็ม รวมถึงไม่ติดตามภาวะน้ำเกิน รองลงมาคือ รับประทานยาไม่ถูกต้อง ไม่รับประทานยาตามแพทย์สั่ง การรับประทานยาที่กระตุ้นภาวะหัวใจล้มเหลว เช่น ยากลุ่ม NSAID, pioglitazone หรือแพทย์ไม่ปรับยาให้เหมาะสม เป็นต้น ดังนั้นอาจจะเป็นแนวทางในการพัฒนาในการดูแลผู้ป่วยต่อไป เช่น การ rechallenge ยาตั้งแต่วินิจฉัยโรคหรือปรับยาให้ได้ทั้ง 3 กลุ่มตั้งแต่ก่อนกลับบ้านและนัดติดตามปรับยาในช่วงแรกทุก 1- 2 สัปดาห์เพื่อที่จะได้ optimize medication ให้เร็วที่สุด นอกจากนี้อาจจะลดปัจจัยกระตุ้นภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมด้วยจึงต้องให้ความรู้ คำแนะนำเกี่ยวกับการปฏิบัติตัวแก่ผู้ป่วยและญาติก่อนกลับบ้านเกี่ยวกับการกินยาอย่างถูกต้อง หลีกเลี่ยงอาหารเค็ม งดเหล้าและบุหรี่ การติดตามภาวะน้ำเกิน การชั่งน้ำหนัก และการปรับยาขับปัสสาวะโดยผู้ป่วยเองรวมทั้งการสังเกตอาการผิดปกติที่ต้องมาพบแพทย์ก่อนนัดเพื่อลดความเสี่ยงปัจจัยที่เพิ่มการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวและการเสียชีวิต

สรุปผลการศึกษา

ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวชนิด LVEF ต่ำกว่าร้อยละ 50 ในโรงพยาบาลมหาสารคาม โดยอัตราการเสียชีวิตและการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวคิดเป็นร้อยละ 4.7 ต่อปีและร้อยละ 12.1 ต่อปี ตามลำดับ ซึ่งอยู่ในระดับที่ยอมรับได้เมื่อเทียบกับฐานข้อมูลของ Thai Acute Decompensated Heart Failure Registry[17] ซึ่งพบว่าอัตราการตายจากภาวะหัวใจล้มเหลวร้อยละ 5.5 ต่อปีและพบว่าไม่เปลี่ยนแปลงในระยะที่ผ่านมา ดังนั้นควรพัฒนาทีมดูแลผู้ป่วย แพทย์ พยาบาล เภสัชกร รวมถึงเวชศาสตร์ฟื้นฟูในการดูแลผู้ป่วยแบบบูรณาการ และให้ความรู้ผู้ป่วยและญาติ ตั้งแต่ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลและแบบผู้ป่วยนอกเพื่อลดความเสี่ยงปัจจัยที่เพิ่มการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวและการเสียชีวิต

ข้อเสนอแนะ

1. ควรพัฒนาทีมดูแลผู้ป่วยตั้งแต่แพทย์ พยาบาล เภสัชกร รวมถึงเวชศาสตร์ฟื้นฟูในการดูแลผู้ป่วยแบบบูรณาการและให้ความรู้ผู้ป่วยและญาติ ตั้งแต่ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลและแบบผู้ป่วยนอก เช่น การให้ความรู้แพทย์ในการใช้ยาและการปรับเพิ่มยารักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง พยาบาลสามารถให้ความรู้เกี่ยวการดูแลและการปฏิบัติตัวแก่ผู้ป่วยและญาติ เภสัชกรแนะนำการเฝ้าระวังผลข้างเคียงของยา การปรับยาขับปัสสาวะแก่ผู้ป่วยและญาติ เวชศาสตร์ฟื้นฟูประเมินความสามารถในการทำงานของร่างกายผู้ป่วย เป็นต้น

2. มีตัวชี้วัดในการติดตามการรักษาทั้งก่อนกลับบ้านและแบบผู้ป่วยนอกเพื่อลดอัตราการเสียชีวิต ชะลอความเสื่อมของกล้ามเนื้อหัวใจ ลดการนอนรักษาในโรงพยาบาลและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

3. ควรมีการตรวจค้นหาผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิด LV dysfunction ที่ยังไม่มีอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังเพื่อ early detection และสามารถรักษาได้ทันท่วงที

4. ควรดูแลและลดความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง เช่น ควบคุมความดันโลหิตสูง งดเหล้า งดบุหรี่ ควบคุมภาวะไขมันในเลือดสูง เบาหวาน เป็นต้น

ข้อจำกัดการศึกษา

เนื่องจากการศึกษานี้ไม่ใช่การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมจึงอาจจะทำให้การความเอนเอียงโดยการคัดเลือกลำดับเวลาที่ได้รับปัจจัยศึกษากับการเกิดเหตุการณ์ยากที่จะประเมิน รวมทั้งการศึกษานี้เป็นการทบทวนเวชระเบียนทำให้ประวัติการรักษาขึ้นกับการบันทึกและการวินิจฉัยของแพทย์ที่ดูแลเป็นหลัก

เอกสารอ้างอิง

1. 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(27):2129–200.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused up date of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. 2017;70(6):776–803.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. 2013;62(16):e147–e239.
4. John R. Kapoor, Roger Kapoor, Christine Ju, Paul A. Heidenreich, et al. Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Re duced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol HF. 2016;4:464–472.
5. Buakhamsri A, Chirakarnjanakorn S,Sanguanwong S,et al. Heart Failure Council of Thailand (HFCT) 2019 Heart Failure Guideline: Pharmacologic Treatment of Chronic Heart Failure - Part I. J Med Assoc Thai.2019;102(2):240-244.
6. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al. Clinical Presentation, Management, and In-Hospital Out comes of Patients Admitted with Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Systolic Function. J Am Coll Cardiol. 2006;47:76– 84.
7. Bertram Pitt, Faiez Zannad, Willem Remme, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. N Engl J Med. 1999;341(10):709-717.
8. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med. 1991;325:293–302.
9. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carve dilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med. 1996;334(21):1349–1355.
10. กมลรัตน์ ทองปลั่ง. การดูแลผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังแบบสหสาขาวิชาชีพในคลินิกหัวใจล้มเหลวโรงพยาบาลนครปฐม. วารสารแพทย์เขต 4-5. 2561;37(2):108-118.
11. Gaziano TA, Fonarow GC, Claggett B, et al. Cost- effectiveness analysis of sacubitril/valsartan vs enal aprilin patients with heart failure and reduced ejection fraction. JAMA Cardiol. 2016; 1(6):666–72.
12. Okumura N, Jhund PS, Gong J, et al. Effects of sacubitril/valsartan in the PARADIGM-HF trial (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Mor bidity in Heart Failure) according to back- ground therapy. Circ Heart Fail. 2016;9(9):1-8.
13. M. Packer, S.D. Anker, J. Butler, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart. N Engl J Med. 2020;383:1413-1424.

14. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. Eur Heart J. 2020;41(25):2379–2392.
15. Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, et al. Effect of dapagliflozin in patients with HFrEF treated with sacubitril/valsartan: the DAPA-HF trial. J Am Coll Cardiol HF. 2020;8(10):811–818.
16. Neal M Dixit, MD, MBA, Shivani Shah, PharmD, APh, et al. Optimizing Guideline-directed Medical Therapies for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction During Hospitalization. US Cardiology Review. 2021;15:e07.
17. Laothavorn P, Hengrussamee K, Kanjanavanit R, et al. Thai Acute Decompensated Heart Failure Registry (Thai ADHERE). CVD Prevention and Control. 2010;5:89-95.