

ORIGINAL ARTICLE

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการได้รับยากลุ่มยับยั้งการทำงานของระบบเรนินแองจิโอเทนซิน ขนาดต่ำกว่าเป้าหมายในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง

Factors Associated with Sub-Target Dose of Renin-Angiotensin Blockage among Chronic

Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Patients

คณิงจิตร ทิสกุล, ภ.บ.¹, สมฤทัย วัชรวิวัฒน์, ภ.บ.², เอกရာช อริยะชัยพาณิชย์, พ.บ.^{3,4}

วัจน์สิทธิ์ ชัยปฏิวัติ, ภ.บ.⁵, ยศยา กุลมาศ, ภ.บ.²

Kanungjitr Tissakool, Pharm. D.¹, Somratai Vadcharavivad, Pharm. D.²,

Aekarach Ariyachaipanich, M.D.^{3,4}, Watsit Chaipatiwat, Pharm. D.⁵, Yotsaya Kunlamas, Pharm. D.²

¹กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลตราด, ²ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย,

³กลุ่มงานภาวะหัวใจล้มเหลวและอายุรศาสตร์การปลูกถ่ายหัวใจ สาขาวิชาอายุรศาสตร์หัวใจและหลอดเลือด

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย,

⁴ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ด้านการปลูกถ่ายอวัยวะ ศูนย์โรคหัวใจ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย,

⁵กลุ่มวิชาเภสัชวิทยาและการบริหารทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ

¹Pharmacy Department, Trat Hospital,

²Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University,

³Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University,

⁴Excellent Center for Organ Transplantation, King Chulalongkorn Memorial Hospital.

⁵Department of Pharmacology and Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmaceutical Sciences,

Huachiew Chalermprakit University

Corresponding author E-mail: yotsaya.k@pharm.chula.ac.th

Received: November 17, 2023 Revised: April 26, 2024 Accepted: May 10, 2024

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหา: แนวทางเวชปฏิบัติในปัจจุบันแนะนำให้ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง ควรได้รับยากลุ่ม Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือ Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNI) หรือ Angiotensin receptor blockers (ARBs) ในขนาดเป้าหมาย เนื่องจากมีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าสามารถลดอัตราการเสียชีวิตและอัตราการนอนโรงพยาบาลได้ แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักยังได้รับการปรับขนาดยาเหล่านี้ไม่ถึงเป้าหมาย ปัจจุบันในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาเพื่อหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการได้รับยาในกลุ่มนี้ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย

วัตถุประสงค์: เพื่อหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย ในผู้ป่วยคนไทยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง

วิธีการศึกษา: การวิจัยเชิงวิเคราะห์จากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยคนไทยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลตราด และโรงพยาบาลพระปกเกล้า ตั้งแต่กราคม พ.ศ. 2559 ถึงธันวาคม พ.ศ. 2563 โดยใช้แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย แล้ววิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมายด้วยสถิติการถดถอยโลจิสติก

ผลการศึกษา: การศึกษานี้มีผู้ป่วยจำนวน 396 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย 289 ราย และกลุ่มที่ได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย 107 ราย เมื่อควบคุมปัจจัยอื่นๆ ที่ศึกษา พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย คือ New York Heart Association (NYHA) class III/IV (odd ratio 1.75; 95%CI 1.06-2.88, $p=0.03$) และการได้รับยา Beta-blockers ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย (odd ratio 0.37; 95%CI 0.23-0.61, $p<0.001$)

สรุป: ปัจจัย NYHA class III/IV เพิ่มความเสี่ยงที่ผู้ป่วยจะได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย ในขณะที่การได้รับยากลุ่ม Beta-blockers ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย ช่วยลดความเสี่ยงที่จะทำให้ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย ซึ่งเป็นปัจจัยที่สามารถเปลี่ยนแปลงได้

คำสำคัญ: ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการได้ยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย, การรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว, ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง, การได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย

ClinicalTrials.gov Identifier, NCT06382571

ABSTRACT

BACKGROUND: Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNIs), or angiotensin receptor blockers (ARBs) are recommended by the guidelines for all patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction. However, in real-world data, most patients are unable to achieve the targeted dose of these medications. In Thailand, there has been no study conducted on the factors associated with sub-target doses of ACEIs/ARBs/ARNI.

OBJECTIVES: To analyze the factors associated with heart failure with reduced ejection fraction patients who have received sub-target doses of ACEIs/ARBs/ARNI among the Thai population.

METHODS: This retrospective cohort study was conducted in Trat and Phrapokklao Hospitals from January 2016 to December 2020. Out-Patient Clinic medical records of those with heart failure with reduced ejection fraction were reviewed using case record forms. Thirteen factors were analyzed by logistic regression to determine the association with the sub-target dose group.

RESULTS: A total of 396 patients were included in this study, and 289 patients were treated with the sub-target dose. After adjusting all factors, it was found that NYHA class III/IV was associated with the sub-target dose (odds ratio 1.75; 95%CI 1.06-2.88, $p=0.03$). Receiving over 50% of the target dose of Beta-blockers was the protective factor (odd ratios 0.37; 95%CI 0.23-0.61, $p<0.001$).

CONCLUSIONS: NYHA class III/IV was the factor that increased the risk of receiving the sub-target dose; however, receiving $\geq 50\%$ of the target dose of Beta-blockers was the factor that decreased the risk. Furthermore, both of these factors were modifiable.

KEYWORDS: factors, chronic heart failure, heart failure with reduced ejection fraction, sub-target dose

ClinicalTrials.gov Identifier, NCT06382571

บทนำ

ภาวะหัวใจล้มเหลว (Heart Failure, HF) เป็นกลุ่มอาการทางคลินิกที่เกิดจากความผิดปกติของโครงสร้างและ/หรือการทำงานของหัวใจ ส่งผลให้ปริมาณเลือดที่ถูกปั๊มออกจากหัวใจ (Cardiac Output, CO) ลดลง ร่างกายจะมีกลไกการปรับตัวชดเชย (compensatory mechanisms) เพื่อรักษาปริมาณเลือดที่สูบนี้ออกจากหัวใจให้เพียงพอกับความต้องการของร่างกาย ผ่านการกระตุ้นระบบประสาทฮอโมน (neurohormonal system) ซึ่งมีความสำคัญต่อการดำเนินโรค การกระตุ้นระบบดังกล่าวอย่างต่อเนื่องมีผลต่อการปรับเปลี่ยนโครงสร้างของหัวใจ (cardiac remodelling) ทำให้เกิดอาการและอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลวในที่สุด โดยหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะหัวใจล้มเหลว มักมีอัตราเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและมีอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มสูงขึ้น¹⁻²

แนวทางเวชปฏิบัติการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวจาก European Society of Cardiology (ESC) ปี พ.ศ. 2564¹ และ American College of Cardiology (AHA/ACC/HFSA) ปี พ.ศ. 2565² แนะนำให้ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (chronic heart failure) ที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF) น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 ซึ่งจัดว่าเป็นผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, HFrEF) ทุกรายที่ไม่มีข้อห้าม ควรได้รับยาเพื่อปรับเปลี่ยนระบบ Neurohormonal ที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ชี้ถึงผลลัพธ์ทางคลินิกในการลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล 4 กลุ่มยา คือ กลุ่มยา Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) หรือกลุ่ม Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor (ARNI) โดยหากไม่สามารถใช้ยา กลุ่ม ACEIs หรือ ARNI ได้ แนะนำให้เลือกใช้กลุ่มยา Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) เป็นทางเลือก รองได้ กลุ่มยา Beta-blockers กลุ่มยา Mineralocorticoid Receptor Antagonist (MRAs) และกลุ่มยา Sodium-glucose Cotransporter-2 Inhibitors (SGLT-2 inhibitors) รวมถึงให้รับเพิ่มขนาดยาในแต่ละกลุ่มจนถึงขนาด

เป้าหมาย (targeted dose) หรือขนาดใกล้เคียงเป้าหมายที่สุดเท่าที่ผู้ป่วยจะทนได้ (maximum tolerated dose)

ในคลินิกปฏิบัติ การปรับเพิ่มขนาดยาในแต่ละกลุ่มให้ถึงขนาดเป้าหมายยังมีสัดส่วนน้อย แม้ว่าจากการศึกษาพบว่าการได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs และ Beta-blockers ที่ยังไม่ถึงขนาดสูงสุด แต่ให้ร่วมกันในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย จะยังคงมีประสิทธิผลสามารถลดอัตราการนอนโรงพยาบาลและการเสียชีวิตได้³ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลการศึกษาในคลินิกปฏิบัติจริง มีผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs, ARNI, Beta-blockers และ MRAs ในขนาดเป้าหมาย เพียงร้อยละ 11 ร้อยละ 2 ร้อยละ 20 และร้อยละ 25 ตามลำดับ แม้ติดตามเป็นระยะเวลา 12 เดือน สัดส่วนการปรับขนาดยาขึ้นยังไม่แตกต่างจากเดิมมากนัก⁴ ซึ่งการศึกษาถึงปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่ต่ำกว่าขนาดเป้าหมาย จะทำให้ทราบปัจจัยที่อาจปรับเปลี่ยนและกระตุ้นให้มีการพิจารณาปรับขนาดยาสูงขึ้นได้

การศึกษาในต่างประเทศ พบว่ามีปัจจัยที่ผู้ป่วยได้รับยากกลุ่ม ACEIs และ ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ⁵ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีค่า Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) น้อยกว่า 60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร ผู้ป่วยที่มีค่า LVEF สูง ผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคตาม New York Heart Association (NYHA) class III/IV และผู้ป่วยที่ได้รับยาขับปัสสาวะ Furosemide ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 80 มิลลิกรัม/วัน เป็นต้น⁵⁻⁶

สำหรับประเทศไทย การศึกษาปัจจัยเกี่ยวกับขนาดยาที่แนวทางเวชปฏิบัติการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวแนะนำยังมีจำนวนจำกัด มีเพียงการศึกษาถึงลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่ได้รับยากกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI, Beta-blockers และ MRAs ที่ปรับยาได้ถึงขนาดเป้าหมาย⁷ แต่ยังไม่มีการศึกษาปัจจัยจากข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วย ปัจจัยทางคลินิกของผู้ป่วย หรือการได้รับยากกลุ่มอื่นตามแนวทางเวชปฏิบัติร่วมด้วยถึงความสัมพันธ์กับการได้รับยากกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI

ขนาดต่ำกว่าเป้าหมายตามที่แนวทางเวชปฏิบัติการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวแนะนำ ในผู้ป่วยคนไทยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง นอกจากนี้ยังหาสัดส่วนการเสียชีวิตและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI

วิธีการศึกษา

การวิจัยเชิงวิเคราะห์จากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) ได้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์จังหวัดตราด เลขที่ 4/2566 และจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์จังหวัดจันทบุรี/เขตสุขภาพที่ 6 เลขที่ 026/2566 ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยคนไทยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง มีค่า LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 ที่มารักษาแผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลตราด จังหวัดตราด และคลินิกหัวใจล้มเหลว โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี ในช่วงระหว่างมกราคม พ.ศ. 2559 ถึงธันวาคม พ.ศ. 2563 โดยมีระยะเวลาติดตามข้อมูลการไต่ถามในผู้ป่วยแต่ละรายนาน 12 เดือน หรือสิ้นสุดเมื่อผู้ป่วยเสียชีวิตภายในระยะเวลา 12 เดือน

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเข้าร่วมการวิจัย ได้แก่ ผู้ป่วยที่อายุ 18 ปีขึ้นไป ได้รับการวินิจฉัยเป็นครั้งแรกว่าเป็นผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังตามรหัสวินิจฉัยโรค (ICD-10) รหัส I50 มีค่าผลตรวจ LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 และได้รับยาในกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs หรือ ARNI อย่างน้อย 1 รายการในวันที่เข้าร่วมการวิจัย

เกณฑ์การคัดออกจากการวิจัย ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีข้อมูลในเวชระเบียนไม่สมบูรณ์เพียงพอในการวิเคราะห์ผล และผู้ป่วยที่มีประวัติการปลูกถ่ายหัวใจหรือมีการวางแผนปลูกถ่ายหัวใจในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา

การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง คำนวณจากวัตถุประสงค์หลัก คือ หาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมายตามแนวทางเวชปฏิบัติการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังแนะนำ โดยศึกษาปัจจัยในวันที่ผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย จากการทบทวนวรรณกรรม³⁻⁶ จำนวน 13 ปัจจัย

ได้แก่ อายุมากกว่า 65 ปี จำนวนรายการยารวมที่ผู้ป่วยได้รับ การได้รับยาในกลุ่ม Beta-blockers ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย การได้รับยาในกลุ่ม MRAs ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย ความดันโลหิตซิสโตลิก น้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท NYHA class III/IV เป็นโรคไตเรื้อรังที่ค่า eGFR น้อยกว่า 60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร มีประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา การได้รับยาขับปัสสาวะ Furosemide ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 80 มิลลิกรัม/วัน มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงมากกว่า 5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร มีค่า LVEF อยู่ในช่วงร้อยละ 30-40 ร้อยละ 20-29.9 และช่วงต่ำกว่าร้อยละ 20 โดยสถิติวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก (logistic regression analysis) มีหลักการคำนวณหาขนาดตัวอย่าง (N) คือ $N \geq 30p$; เมื่อ p คือ จำนวนตัวแปร-ปัจจัยที่ต้องการศึกษา⁸ ดังนั้น ต้องใช้กลุ่มตัวอย่างอย่างน้อยจำนวน 30×13 ปัจจัย เท่ากับ 390 ราย

เครื่องมือวิจัย

รวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลตราดและโรงพยาบาลพระปกเกล้า โดยใช้แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (case record form) ซึ่งประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย เช่น อายุ เพศ น้ำหนัก ประวัติโรคร่วม รายการยาและขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ ผลตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เป็นต้น และเก็บข้อมูลปัจจัยที่เกี่ยวข้อง (ที่ได้มาจากการทบทวนวรรณกรรม) วันที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะหัวใจล้มเหลวครั้งแรก จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลว

วิธีดำเนินการวิจัย

เมื่อดำเนินการคัดผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย หลังจากนั้นทำการเก็บข้อมูลผู้ป่วย ติดตามผลลัพธ์ของผู้ป่วยแต่ละรายนาน 12 เดือน หรือสิ้นสุดเมื่อผู้ป่วยเสียชีวิตภายในระยะเวลา 12 เดือน เมื่อครบระยะเวลาติดตามแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามขนาดยา ACEIs/ARBs/ARNI ออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย กับกลุ่มที่ได้รับยาขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายหรือ

ขนาดใกล้เคียงเป้าหมายที่สุดเท่าที่ผู้ป่วยจะทนได้¹ แล้วจึงวิเคราะห์ผลปัจจัยที่ต้องการศึกษา

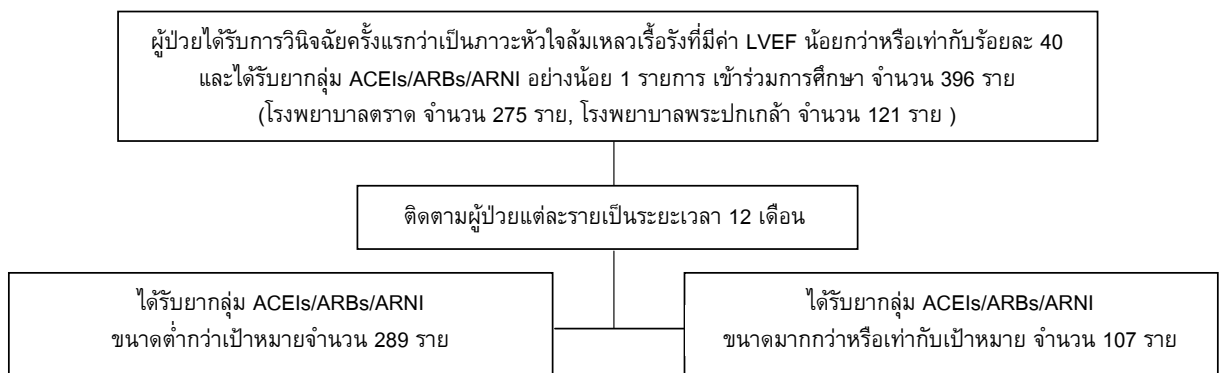
การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่ได้จากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ มีการทวนสอบความสมบูรณ์ครบถ้วนและความถูกต้อง ก่อนนำมาวิเคราะห์ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย วิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา โดยข้อมูลเชิงกลุ่ม แสดงผลเป็นความถี่และร้อยละ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ Chi-square test หรือ Fisher's exact test ตามความเหมาะสม ข้อมูลแบบต่อเนื่อง ทดสอบการกระจายตัวของข้อมูลด้วยสถิติ Kolmogorov-Smirnov แล้วแสดงผลและวิเคราะห์ตามการกระจายตัวของข้อมูล โดยข้อมูลที่มีการกระจายตัว แบบปกติแสดงผลด้วยค่าเฉลี่ย (mean)± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard Deviation, SD) ข้อมูลที่มีการกระจายแบบไม่ปกติแสดงผลด้วยค่ามัธยฐาน (median) และพิสัยควอไทล์ (Interquartile Range, IQR) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ Independent t-test หรือ Mann-Whitney U test/Wilcoxon rank sum test ตามการกระจายของข้อมูลแบบปกติและไม่ปกติตามลำดับ วิเคราะห์หาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการที่ผู้ป่วยได้รับ

ยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายโดยใช้สถิติ Multiple logistic regression โดยเมื่อวิเคราะห์แบบ Univariable logistic regression แล้วพบว่าปัจจัยใดที่ $p < 0.25$ จะนำมาวิเคราะห์ต่อด้วย Multivariable logistic regression⁸ นำเสนอเป็นค่า odd ratio (OR) และค่า 95% confidence interval (95%CI) วิเคราะห์สัดส่วนการเสียชีวิตหรือการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยสถิติ Chi-square test หรือ Fisher's exact test การศึกษาที่กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ โดยวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป STATA version 14

ผลการศึกษา

การศึกษานี้เก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง จากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ แผนกผู้ป่วยนอก คลินิกโรคหัวใจและหลอดเลือด โรงพยาบาลตราด จังหวัดตราด และห้องตรวจหัวใจล้มเหลว โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 มีจำนวนผู้ป่วยในแต่ละขั้นตอน (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาแต่ละลำดับขั้นจนสิ้นสุดการศึกษา

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือก เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 396 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย 289 ราย (ร้อยละ 73) ของผู้ป่วยทั้งหมด และกลุ่มที่ได้รับยาขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย 107 ราย (ร้อยละ 27) ของผู้ป่วยทั้งหมด การ

เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม พบว่าทั้ง 2 กลุ่มมีลักษณะพื้นฐานทั่วไปโดยส่วนใหญ่ ไม่แตกต่างกัน ยกเว้น ดัชนีมวลกาย NYHA class II NYHA class III โรคประจำตัวเบาหวาน และโรคหอบหืดที่ทั้ง 2 กลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษาจำนวน 396 ราย

ข้อมูล	จำนวนคน (ร้อยละ) หรือ ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)			p-value
	จำนวนรวม (n=396)	กลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย (n=289)	กลุ่มที่ได้รับยาขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย (n=107)	
ข้อมูลทางประชากร				
เพศชาย ^a	244 (61.6)	184 (63.7)	60 (56.1)	0.17
อายุ (ปี) ^b	62.4±14.6	63.2±14.5	60.2±14.7	0.07
ดัชนีมวลกาย (กก./ตร.ม.) ^b	24.4±5.5	23.8±5.2	25.9±6.2	0.001
สูบบุหรี่ ^a	29 (7.3)	25 (8.6)	4 (3.7)	0.1
ข้อมูลทางคลินิก				
ความดันโลหิตซิสโตลิก (มม.ปรอท) ^b	125.6±21.0	125.7±20.8	125.4±21.5	0.92
อัตราการเต้นหัวใจ (ครั้งต่อนาที) ^c	82 (72-96)	82 (72-96)	80 (70-90)	0.11
LVEF (%) ^b	27.7±7.9	27.7±7.8	27.6±8.5	0.84
NYHA class I ^a	125 (31.6)	89 (30.8)	36 (33.6)	0.58
NYHA class II ^a	114 (28.8)	72 (24.9)	42 (39.3)	0.005
NYHA class III ^a	146 (36.9)	119 (41.2)	27 (25.2)	0.006
NYHA class IV ^d	8 (2.0)	5 (1.7)	3 (2.8)	0.50
โรคประจำตัว				
เบาหวาน ^a	124 (31.3)	77 (26.6)	47 (43.9)	0.001
ความดันโลหิตสูง ^a	354 (89.4)	257 (88.9)	97 (90.7)	0.62
ไขมันในเลือดผิดปกติ ^a	296 (74.7)	211 (73.0)	85 (79.4)	0.19
โรคหลอดเลือดหัวใจ ^a	279 (70.4)	207 (71.6)	72 (67.3)	0.4
ภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก (AF) ^a	100 (25.3)	79 (27.3)	21 (19.6)	0.12
โรคหอบหืด ^d	20 (5.1)	20 (6.9)	0 (0)	0.003
ปอดอุดกั้นเรื้อรัง ^a	31 (7.8)	25 (8.7)	6 (5.6)	0.32
โรคไตเรื้อรัง ^a	240 (60.6)	167 (57.8)	73 (68.2)	0.06
ข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ^b				
eGFR (มล./นาที/1.73 ตร.ม.)	67.7±25.8	68.3±25.1	65.9±27.7	0.41
ซีรัม ครีเอตินีน (ก./ดล.)	1.3±0.8	1.2±0.8	1.3±1.0	0.55
ซีรัม โพแทสเซียม (มก./ดล.)	4±0.6	4±0.6	4.1±0.6	0.19
ข้อมูลยา				
จำนวนรายการยารวมที่ผู้ป่วยได้รับยา				
ที่ผู้ป่วยได้รับ (ชนิด) ^b	7.6±2.6	7.6±2.7	7.8±2.3	0.49
ACEIs ^a	288 (72.7)	212 (73.3)	76 (71)	0.64
ARBs ^a	115 (29)	85 (29.4)	30 (28)	0.79
ARNI ^d	14 (3.5)	5 (1.7)	9 (8.4)	0.003
Beta-blockers ^a	349 (88.1)	245 (84.8)	104 (97.2)	0.001
MRAs ^a	170 (42.9)	119 (41.2)	51 (47.7)	0.25
ขนาดยา(มก./วัน)				
Enalapril ^c	5 (2.5-10)	5 (2.5-7.5)	5 (5-15)	<0.001
Losartan ^c	50 (25-50)	50 (25-50)	50 (37.5-62.5)	0.2
Sacubitril/valsartan ^b	123.2±54.1	105±62.2	133±50	0.37

^aวิเคราะห์ด้วย Chi-square test, ^bวิเคราะห์ด้วยสถิติ Independent t-test, ^cวิเคราะห์ด้วย Mann-Whitney U test, ^dวิเคราะห์ด้วยสถิติ Fisher's exact test, คำย่อ N=number, AF=Atrial fibrillation, LVEF=left ventricular ejection fraction, NYHA=New York Heart Association, ACEIs=angiotensin converting enzyme inhibitors, ARNI=angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARBs=angiotensin receptor blockers, MRAs=mineralocorticoid receptor antagonists, eGFR=estimated Glomerular Filtration Rate, กก./ตร.ม.=กิโลกรัม/ตารางเมตร, มล./นาที/1.73 ตร.ม.=มิลลิลิตร/นาที/1.73ตารางเมตร, มก./วัน=มิลลิกรัม/วัน, มก./ดล.=มิลลิกรัม/เดซิลิตร, ก./ดล.=กรัม/เดซิลิตร, มม.ปรอท=มิลลิเมตรปรอท

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย

ปัจจัยที่ต้องการศึกษาทั้งหมด 13 ปัจจัย เมื่อวิเคราะห์ด้วยสถิติ Univariable logistic regression พบว่ามีปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 3 ปัจจัย คือ อายุมากกว่า 65 ปี (crude odd ratio, OR crude 1.64; 95%CI 1.04-2.58, $p=0.03$) การได้รับยาในกลุ่ม Beta-blockers ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย (OR crude 0.34; 95%CI 0.21-0.54, $p<0.001$) และ NYHA class III/IV (OR crude 1.96; 95%CI 1.21-3.17, $p=0.006$) (ตารางที่ 2)

ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่ต้องการศึกษาทั้ง 13

ปัจจัย ด้วยสถิติ Multivariable logistic regression พบว่าเมื่อควบคุมปัจจัย อายุมากกว่า 65 ปี และประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การได้รับยา Beta-blockers ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย (adjusted odd ratio, OR adjusted 0.37; 95%CI 0.23-0.61, $p<0.001$) และ NYHA class III/IV (OR adjusted 1.75; 95%CI 1.06-2.88, $p=0.03$) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 2 ผลการวิเคราะห์ Univariable logistic regression ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย ของผู้ป่วยจำนวน 396 ราย

ปัจจัย	Crude OR (95%CI)	p-value
อายุมากกว่า 65 ปี	1.64 (1.04–2.58)	0.03
จำนวนรายการยารวมที่ผู้ป่วยได้รับ	0.97 (0.89–1.06)	0.49
การได้รับยาในกลุ่ม Beta-blockers ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย	0.34 (0.21–0.54)	<0.001
การได้รับยาในกลุ่ม MRAs ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย	0.78 (0.49–1.23)	0.28
ความดันโลหิตซิสโตลิก น้อยกว่า 90 มม.ปรอท	0.88 (0.3–2.57)	0.82
NYHA class III/IV	1.96 (1.21–3.17)	0.006
โรคไตเรื้อรังที่ค่า eGFR น้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม.	0.9 (0.57–1.41)	0.65
ประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา	0.64 (0.32–1.29)	0.21
การได้รับยาขับปัสสาวะ Furosemide ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 80 มก./วัน	1.19 (0.68–2.08)	0.55
ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงมากกว่า 5 มก./ดล.	1.32 (0.52–3.36)	0.56
LVEF อยู่ในช่วงร้อยละ 30-40	0.92 (0.59–1.43)	0.71
LVEF อยู่ในช่วงร้อยละ 20-29.9	1.17 (0.74–1.88)	0.49
LVEF ต่ำกว่าร้อยละ 20	0.90 (0.51–1.58)	0.71

คำย่อ LVEF=Left Ventricular Ejection Fraction, NYHA=New York Heart Association, MRAs=Mineralocorticoid Receptor Antagonists, eGFR=estimated Glomerular Filtration Rate, มล./นาที/1.73 ตร.ม.=มิลลิลิตร/นาที/1.73ตารางเมตร, มก./วัน=มิลลิกรัม/วัน, มก./ดล.=มิลลิกรัม/เดซิลิตร, มม. ปรอท=มิลลิเมตรปรอท

ตารางที่ 3 ผลการวิเคราะห์ Multivariable logistic regression ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย ของผู้ป่วยจำนวน 396 ราย

ปัจจัย	Adjusted OR (95%CI)	p-value
อายุมากกว่า 65 ปี	1.45 (0.9-2.32)	0.13
การได้รับยาในกลุ่ม Beta-blockers ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย	0.37 (0.23-0.61)	<0.001
NYHA class III/IV	1.75 (1.06-2.88)	0.03
ประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา	0.55 (0.26-1.13)	0.1

คำย่อ NYHA=New York Heart Association

การเสียชีวิต และการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI

ผลการวิเคราะห์รวมสัดส่วนการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุหรือการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วงระยะเวลา 12 เดือนที่ติดตามข้อมูล พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย เสียชีวิตหรือการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวทั้งหมด 149 เหตุการณ์ คิดเป็นร้อยละ 51.6 โดยกลุ่มที่ได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายเกิดทั้งหมด 35 เหตุการณ์ คิดเป็นร้อยละ 32.7 วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Chi-square test พบแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.001$)

เมื่อแยกวิเคราะห์สัดส่วนการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในช่วงระยะเวลาที่ติดตาม 12 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมายเสียชีวิตทั้งหมด 36 ราย (ร้อยละ 12.5) แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายซึ่งเสียชีวิตทั้งหมด 2 ราย (ร้อยละ 1.9) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.001$)

การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลว ในช่วงระยะเวลาที่ติดตาม 12 เดือน กลุ่มที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าเป้าหมายเกิดทั้งหมด 113 ราย (ร้อยละ 39.1) กลุ่มที่ได้รับยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายนั้นเกิดทั้งหมด 33 ราย (ร้อยละ 30.8) ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

อภิปรายผล

การรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงด้วยยา มุ่งหวังให้ยับยั้งกระบวนการกระตุ้นระบบนิวโรฮอร์โมน โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อลดอัตราการเสียชีวิต อัตราการกลับมานอนโรงพยาบาลซ้ำ และเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วย โดยยาที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ถึงผลลัพธ์ทางคลินิกข้างต้น ได้แก่ ACEIs/ARBs/ARNI, Beta-blockers, MRAs และ SGLT-2 inhibitors นอกจากนี้ประสิทธิภาพของการรักษายังขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับด้วย ดังนั้น จึงจำเป็นต้องปรับขนาดยาทุก 2-4 สัปดาห์ ให้ได้ขนาดยาเป้าหมาย

ตามที่แนวทางเวชปฏิบัติการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังแนะนำ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากคลินิกปฏิบัติจริงยังคงมีส่วนผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่ได้รับยาในแต่ละกลุ่มถึงขนาดยาเป้าหมายจำนวนน้อย ข้อมูลจากการศึกษาในต่างประเทศพบว่ามีหลากหลายปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับยาในขนาดที่ต่ำกว่าเป้าหมาย

สำหรับประเทศไทยการศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกจากคลินิกปฏิบัติจริงเพื่อหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย ซึ่งอาจนำมาร่วมพิจารณาส่งเสริมหรือแก้ไขหากเป็นปัจจัยที่สามารถปรับเปลี่ยนได้ เพื่อปรับยาให้กับผู้ป่วยในขนาดที่สูงขึ้น

ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษานี้ สอดคล้องกับข้อมูลการศึกษาก่อนหน้านี้ในปี พ.ศ. 2561 ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARBs ต่ำกว่าขนาดเป้าหมายกับกลุ่มที่ได้รับยาขนาดเป้าหมายมีอายุเฉลี่ยไม่แตกต่างกัน⁹

ดัชนีมวลกายเฉลี่ยของกลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายเท่ากับ 23.8 ± 5.2 กิโลกรัม/ตารางเมตร น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายซึ่งมีดัชนีมวลกายเฉลี่ยเท่ากับ 25.9 ± 6.2 กิโลกรัม/ตารางเมตร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายหรือไม่ได้รับยา จะมีดัชนีมวลกายที่น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาถึงขนาดเป้าหมาย⁴ มีบางการศึกษาที่อธิบายเหตุผลว่าการที่ดัชนีมวลกายต่ำสามารถบ่งบอกได้ว่าผู้ป่วยมีภาวะแอลบูมินในเลือดต่ำ มีภาวะขาดสารอาหาร มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ทำให้ไม่สามารถได้รับยาในขนาดเป้าหมายได้ ทั้งนี้ในการศึกษานี้ผู้วิจัยไม่ได้นำดัชนีมวลกายมาเป็นปัจจัยที่ต้องการศึกษา เนื่องจากดัชนีมวลกายของประชากรในการศึกษาก่อนหน้านี้ในสหรัฐอเมริกามีความแตกต่างจากดัชนีมวลกายของประชากรเอเชีย แต่ในผลการศึกษาดังนี้ที่พบความแตกต่างของดัชนีมวลกายเฉลี่ยระหว่างสองกลุ่ม ทำให้ในอนาคตอาจต้องศึกษาถึงความสัมพันธ์ของดัชนีมวลกายต่ำกับการได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายต่อไป

ความดันโลหิตซิสโตลิกเฉลี่ยในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้

ทั้งในยุโรปและอเมริกา¹⁰ ที่ไม่พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยความดันโลหิตของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มเช่นกัน แต่ผลการศึกษาของทุกการศึกษาที่กล่าวถึงนั้นให้ผลไปในแนวทางเดียวกันว่า ความดันโลหิตซิสโตลิกที่ต่ำมีความสัมพันธ์กับการได้รับยาต่ำกว่าขนาดเป้าหมาย ซึ่งข้อมูลความดันโลหิตในการศึกษาก่อนหน้าส่วนใหญ่เป็นตัวแปรต่อเนื่อง ส่วนในการศึกษาครั้งนี้วิเคราะห์เป็นข้อมูลเชิงกลุ่มคือ ความดันโลหิตซิสโตลิกน้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท จึงให้ผลการศึกษาที่แตกต่างกันได้

กลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายมีผู้ป่วยที่ NYHA class II ร้อยละ 24.9 กลุ่มที่ได้รับยาขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายมีอยู่ที่ร้อยละ 39.3 ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายมีผู้ป่วยที่ NYHA class III ร้อยละ 41.2 กลุ่มที่ได้รับยาขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมายมีร้อยละ 25.2 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.005$ และ 0.006 ตามลำดับ) สอดคล้องกับหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ในยุโรป สหรัฐอเมริกาและเอเชีย^{4,5} ที่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย จะมีผู้ป่วยที่อยู่ใน NYHA class II น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย ในทางกลับกันกลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายจะมีผู้ป่วยที่อยู่ใน NYHA class III มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย

การทำงานของไตของผู้ป่วยในการศึกษานี้ถือว่าไม่ได้อยู่ในระดับที่ต่ำจนไม่สามารถปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นให้ถึงขนาดเป้าหมายได้ โดยค่า eGFR ของทั้งกลุ่มที่ได้รับยาต่ำกว่าขนาดเป้าหมายและขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย เฉลี่ยเท่ากับ 68.3 ± 25.1 และ 65.9 ± 27.7 มิลลิลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร และค่าซีรัมครีเอตินีน เฉลี่ยเท่ากับ 1.2 ± 0.8 และ 1.3 ± 1.0 กรัม/เดซิลิตร โดยไม่แตกต่างกันทางสถิติ

ค่าเฉลี่ยของระดับโพแทสเซียมในเลือดของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ไม่แตกต่างกันและไม่ได้อยู่ในระดับที่เป็นภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงมากกว่า 5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร อันจะเป็นข้อจำกัดในการปรับขนาดยาเพิ่มหรือเป็นข้อห้ามในการใช้ยา

ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ต่ำกว่าขนาดเป้าหมาย เมื่อ

ควบคุมปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ อายุมากกว่า 65 ปี และการมีประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา พบว่ามี 2 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ NYHA class III/IV และการได้รับยาในกลุ่ม Beta-blockers ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย

NYHA class III/IV เพิ่มโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย 1.75 เท่า ซึ่งจากผลการศึกษาก่อนหน้านี้ในสหรัฐอเมริกา⁹ พบว่า NYHA class III/IV ลดโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับยา ACEIs/ARBs ถึงขนาดเป้าหมาย จากข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยในงานวิจัยครั้งนี้ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีผู้ป่วยที่ NYHA class III/IV มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยมีความรุนแรงของอาการของโรคที่มากกว่า อาการยังไม่คงที่ มักมีข้อห้ามใช้หรือข้อควรระวังในการใช้ยามากขึ้น ทำให้โอกาสปรับเพิ่มขนาดยาจนถึงเป้าหมายทำได้ยากขึ้น แม้ว่าผลการศึกษาครั้งนี้พบว่า NYHA class III/IV เป็นหนึ่งในปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ต่ำกว่าขนาดเป้าหมายอย่างมีนัยสำคัญ แต่เนื่องจากการที่ผู้ป่วยที่ NYHA class III/IV มีข้อจำกัดในการปรับเพิ่มยาอยู่แล้ว อาจเป็นปัจจัยกวนในการวิเคราะห์ผลการศึกษานี้ได้ แม้ว่าจะใช้สถิติเพื่อควบคุมปัจจัยกวนแล้ว ซึ่งเป็นข้อจำกัดหนึ่งในการนำผลการศึกษาไปใช้

การได้รับยาในกลุ่ม Beta-blockers ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย ลดโอกาสการได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมายได้ 0.37 เท่า หรือลดได้ร้อยละ 63 โดยก่อนหน้านี้ยังไม่มีงานวิเคราะห์ว่าการได้รับยา Beta-blockers ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมายนั้นส่งผลต่อการได้ยา ACEIs/ARBs ในขนาดเป้าหมายหรือต่ำกว่าเป้าหมายอย่างไร สันนิษฐานว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม Beta-blockers ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมายอยู่แล้วนั้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความแข็งแรงหรือมีความสามารถในการทนต่อการปรับเพิ่มขนาดยาขึ้นได้อยู่แล้ว จึงสามารถทนต่อการเพิ่มยาให้ได้ถึงขนาดเป้าหมายทุกกลุ่มพร้อมกันตามคำแนะนำของแนวทาง

เวชปฏิบัติ ส่งผลต่อการพยายามปรับเปลี่ยนขนาดยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ตามมาด้วย อีกเหตุผลหนึ่งที่เป็นไปได้คือ การได้รับยาในกลุ่ม Beta-blockers ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย มีผลให้การบีบตัวของหัวใจดีขึ้น จากการยับยั้ง Neurohormonal¹¹ ทำให้ทนต่อการเพิ่มขนาดของยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ได้มากขึ้น

จากหลายการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าอายุที่มากขึ้นสัมพันธ์กับการได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย³ ซึ่งผลการวิเคราะห์ปัจจัยอายุมากกว่า 65 ปี โดยที่ยังไม่ได้นำปัจจัยอื่นๆ มาพิจารณาด้วย พบว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.03$) แต่เมื่อวิเคราะห์โดยควบคุมปัจจัยอื่นๆ กลับไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.13$) อย่างไรก็ตาม อายุที่มากกว่า 65 ปีนั้น ถือว่ามีแนวโน้มอย่างมากที่จะมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับในยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย หากศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่ขนาดใหญ่ขึ้น อาจพบผลการศึกษาที่แตกต่างจากนี้

การศึกษาก่อนหน้านี้ในยุโรปและเอเชีย^{4,10} แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย มีประวัติการรับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วง 12 เดือนก่อนหน้ามากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาในขนาดเป้าหมาย แต่ในการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า ปัจจัยประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา เมื่อวิเคราะห์ทั้งแบบ Univariable และ Multivariable ไม่พบความสัมพันธ์ทางสถิติ ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาก่อนหน้า อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยครั้งนี้ส่วนใหญ่มีอาการของภาวะหัวใจล้มเหลวจนทำให้ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลก่อนแล้ว จึงได้ทำการส่งตรวจ Echocardiography เพื่อประเมินค่า LVEF ทำให้การวิจัยครั้งนี้มีประวัติการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลทั้งสองกลุ่มที่ไม่ต่างกัน ซึ่งอาจแตกต่างจากบริบทการศึกษาในต่างประเทศที่อาจทำการตรวจ Echocardiography ในผู้ป่วยทุกราย

สำหรับปัจจัยอื่นๆ ในการศึกษาครั้งนี้ ได้แก่ จำนวนรายการยารวมที่ผู้ป่วยได้รับ การได้รับยาในกลุ่ม MRAs ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมาย

ความดันโลหิตซิสโตลิกที่น้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท โรคไตเรื้อรังที่ค่า eGFR น้อยกว่า 60 มิลลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร การได้รับยาขับปัสสาวะ Furosemide ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 80 มิลลิกรัม/วัน ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง หรือช่วงค่า LVEF ไม่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ปัจจัยที่สามารถวิเคราะห์เป็นตัวแปรต่อเนื่องได้ เช่น ความดันโลหิต ค่าโพแทสเซียมในเลือด หรือค่า LVEF หากมีการศึกษาต่อไปอาจพบผลการศึกษาที่แตกต่างจากผลการศึกษานี้

เมื่อวิเคราะห์ผลรวมของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุหรือการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำกว่าเป้าหมายมีสัดส่วนมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาดมากกว่าหรือเท่ากับเป้าหมาย แม้ว่าผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า⁵ แต่การเสียชีวิตหรือการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลนั้นมีปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้องอีกมาก และเนื่องจากไม่ใช่ตัวแปรประสงค์หลัก ตัวแปรกวที่เลือกมาศึกษาอาจไม่ใช่ตัวแปรกวที่เหมาะสมในการตอบคำถามวิจัยในข้อนี้ได้อย่างชัดเจน แต่เนื่องด้วยความแตกต่างที่พบค่อนข้างมาก จึงควรมีการศึกษาที่ออกแบบมาเพื่อตอบคำถามประเด็นนี้ได้อย่างน่าเชื่อถือยิ่งขึ้นต่อไป

การศึกษาก่อนหน้านี้ให้ผลที่อาจนำไปใช้ประโยชน์ได้ ดังนี้คือ ทำให้ทราบถึงปัจจัย NYHA class III/IV เป็นปัจจัยที่เพิ่มโอกาสให้ผู้ป่วยขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย ซึ่งเป็นปัจจัยสามารถเปลี่ยนแปลงแก้ไขได้ ส่วนการได้รับยาในกลุ่ม Beta-blockers ในขนาดสูงนั้น เป็นปัจจัยที่ลดโอกาสที่ผู้ป่วยที่จะได้รับยาต่ำกว่าขนาดเป้าหมาย นั่นคือแม้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม Beta-blockers ขนาดสูงอยู่แล้ว สามารถปรับเปลี่ยนยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ได้ ถ้าไม่มีข้อห้ามใช้หรือข้อควรระวังอื่นๆ ก็จะเพิ่มโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับยาในกลุ่มหลักของแนวทางเวชปฏิบัติในขนาดเป้าหมายมากขึ้น

การศึกษานี้เก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง จึงไม่สามารถควบคุมความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มได้ การนำผลการศึกษาวินิจฉัยครั้งนี้ไปใช้จึงอาจต้องระมัดระวังใช้ในบริบทที่แตกต่างกัน หากมีการศึกษาที่นำปัจจัยอื่นๆ มาร่วมวิเคราะห์อาจให้ผลที่แตกต่างจาก

การศึกษา

สรุปผลการดำเนินการวิจัย ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยารักษาผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังในกลุ่ม ACEIs/ARBs/ARNI ขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย ได้แก่ ปัจจัย NYHA class III/IV ที่เพิ่มโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับยาในกลุ่มนี้ในขนาดต่ำกว่าเป้าหมาย และอีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ผลในทางกลับกันนั้นคือ การได้รับยาในกลุ่ม Beta-blockers ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของขนาดเป้าหมายร่วมด้วย เป็นปัจจัยที่ช่วยลดโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับยา ACEIs/ARBs/ARNI ต่ำกว่าขนาดเป้าหมาย

ผลประโยชน์ทับซ้อน: ไม่มี

แหล่งเงินทุนสนับสนุน: ไม่มี

เอกสารอ้างอิง

- Mc Donagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:3599–726.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the american college of cardiology/american heart association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation* [Internet]. 2022 [cited 2023 Oct 15];145(18):e895-e1032. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/epdf/10.1161/CIR.0000000000001063>
- Ouwerkerk W, Teng TK, Tromp J, Tay WT, Cleland JG, van Veldhuisen DJ, 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. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1472-82.
- Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, Sharma PP, Vaduganathan M, Albert NM, et al. Titration of medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2365-83.
- Greene SJ, Tan X, Yeh YC, Bernauer M, Zaidi O, Yang M, et al. Factors associated with non-use and sub-target dosing of medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Heart Fail Rev* 2022;27:741-53.
- Ter Maaten JM, Martens P, Damman K, Dickstein K, Ponikowski P, Lang CC, et al. Higher doses of loop diuretics limit uptitration of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2020;109:1048-59.
- Hemapanairoa J, Khongmee T, Prikri W, Intarachumnum S, Hongsumrite C, Prompaison S, et al. The prevalence and characteristic of patients achieve target doses of medications used to treat heart failure with reduced ejection fraction at heart failure clinic. *The Bangkok Medical Journal* 2022;18:83-7.
- Hosmer D, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 2000.
- 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.
- 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.
- Parker RB, Nappi JM, Cavallari LH. Chronic heart failure. In: DiPiro JT, Yee GC, Posey LM, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V, editors. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 11th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2020. p.191-220.