

ภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการฟื้นตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย Heart Failure with Recovered Left Ventricular Ejection Fraction

วารวูธ เมธีศิริวัฒน์ พ.บ.,
วว. อายูรศาสตร์โรคหัวใจ
กลุ่มงานอายุรกรรม
โรงพยาบาลสมุทรสาคร
จังหวัดสมุทรสาคร

Warawut Mateesiriwat M.D.,
Dip., Thai Board of Cardiology
Division of Internal Medicine
Samutsakhon Hospital
Samut Sakhon

บทคัดย่อ

ภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการฟื้นตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (heart failure with recovered left ventricular ejection fraction; HFrecEF) คือ ภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีหลักฐานการตรวจ การบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular ejection fraction; LVEF) ครั้งแรก น้อยกว่าร้อยละ 40 และต่อมาตรวจพบค่า LVEF ดีขึ้นกว่าเดิมมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 และค่าดังกล่าวมากกว่าร้อยละ 40 การฟื้นตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายขึ้นอยู่กับสาเหตุของการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวตั้งแต่ต้น โดยภาวะที่สามารถแก้ไขได้โดยเหลือพยาธิสภาพที่กล้ำเนื้อหัวใจน้อยกว่า พบว่ามีการฟื้นตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายดีกว่า เช่น ในผู้ป่วย tachycardia-induced cardiomyopathy, Takotsubo cardiomyopathy, และภาวะ hyperthyroidism ตลอดจนยาที่ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวก็ส่งผลต่อการฟื้นตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย อย่างไรก็ตามการทำงานของหัวใจที่ดีขึ้นจนปกติ ส่วนใหญ่จะเป็นการปรับตัวเข้าสู่ภาวะใหม่มากกว่าจะเป็นการสงบของโรค แนวทางการรักษาที่แนะนำในปัจจุบันจึงอิงตามแนวทางการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF) ในปัจจุบันยังไม่แนะนำให้หยุดการรักษาที่เคยได้รับแม้ว่าอาการปกติและค่า LVEF กลับเป็นปกติ แต่หากมีความจำเป็นต้องหยุดการรักษาอาจพิจารณาโดยเฉพาะในกลุ่มที่สาเหตุได้รับการแก้ไขแล้ว การดำเนินโรคไม่เรื้อรัง และไม่สร้างพยาธิสภาพถาวรในกล้ามเนื้อหัวใจ รวมถึงผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วงตั้งครรรภ์ที่มีการฟื้นตัวของการทำงานของหัวใจจนเป็นปกติ ก็อาจจะอยู่ในกลุ่มที่หยุดการรักษาได้

คำสำคัญ : ภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการฟื้นตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย หัวใจล้มเหลวที่มีการลดลงของการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย ภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วงตั้งครรรภ์

วารสารแพทยเขต 4-5 2564 ; 40(2) : 295-306.

ABSTRACT

Heart failure with recovered left ventricular ejection fraction (HFrecEF) is defined as heart failure previously documented that LV ejection fraction (LVEF) was less than 40% and subsequent follow-up study after treatment showed more than 10% improvement of LVEF and greater than 40%. The recovery of LVEF depends on the etiology of LV systolic dysfunction that causes heart failure with reduced LV ejection fraction (HFrEF) and also the treatment of heart failure. Heart failure with less severity or full recovery of myocardial pathology has better recovery of LVEF such as in tachycardia induced cardiomyopathy, Takotsubo cardiomyopathy, and hyperthyroidism. However, the recovery of LVEF reflects adaptation to the new balance of myocardial function rather than fully remission of pathology of the disease. The recommendation for treatment of HFrecEF is still based on the treatment guideline for HFrEF, even in patient with normal functional capacity and normal LVEF. Termination of HFrecEF treatment may be considered in patient with completely correctable causes of heart failure such as peripartum cardiomyopathy with normal LVEF.

Keywords : heart failure with recovered left ventricular ejection fraction, heart failure with reduced left ventricular ejection fraction, peripartum cardiomyopathy

Received : Oct 1, 2020 Revised : Oct 9, 2020 Accepted : Dec 10, 2020

Reg 4-5 Med J 2021 ; 40(2) : 295-306.

บทนำ

ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวในปัจจุบันมีปริมาณเพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมาก ส่วนหนึ่งจากองค์ความรู้การดูแลผู้ป่วยหัวใจ และหลอดเลือดในระยะเฉียบพลันที่พัฒนาขึ้นเป็นอย่างมาก ผู้ป่วยเสียชีวิตน้อยลง ประชากรในประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้มีภาวะหัวใจล้มเหลว อยู่ที่ร้อยละ 5-7 ในขณะที่ข้อมูลความชุกของประเทศไทยยังไม่ชัดเจน อัตราการเสียชีวิตจากภาวะนี้ในประเทศไทยไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ข้อมูลของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว เฉียบพลันที่ได้รับการรักษา แบบผู้ป่วยใน จากการศึกษา THAI-ADHERE Registry ระบุว่าอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยใน อยู่ที่ร้อยละ 5.5 โดยจำนวนวันนอน โรงพยาบาลมีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 7.5 วัน โดยทั่วไปอัตราการเสียชีวิตของภาวะหัวใจล้มเหลวอยู่ที่ร้อยละ 10 ต่อปี และร้อยละ 50 ของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเสียชีวิตภายใน 5 ปีหลังได้รับการวินิจฉัย

ในปัจจุบันการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) มีความก้าวหน้า ทำให้มีผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาเพิ่มสูงขึ้น กระทั่งบางส่วนมีการฟื้นตัวของการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular ejection fraction recovery) กลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ เนื่องจากความรู้เกี่ยวกับภาวะดังกล่าวยังมีไม่มากนัก รวมทั้งยังไม่มีแนวทางปฏิบัติที่เป็นมาตรฐานหลังพบว่าการบีบตัวกลับมาปกติ แพทย์ผู้ดูแลจึงอาจได้รับคำถามจากผู้ป่วยว่า พยาธิสภาพในหัวใจกลับสู่ความปกติแล้วหรือไม่ สามารถหยุดหรือลดการใช้ยารักษาหัวใจล้มเหลวได้หรือไม่ ความเข้าใจเรื่องดังกล่าวจะสามารถช่วยให้แพทย์ผู้ดูแลมีความมั่นใจในการดูแลผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่มีการฟื้นตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายมากขึ้น

วิธีการสืบค้นข้อมูล

สืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูล Pubmed โดยใช้คำค้นหาที่เกี่ยวข้อง อาทิ heart failure with recovered ejection fraction, heart failure with improved ejection fraction, reverse cardiac remodeling, reverse myocardial remodeling, left ventricular function recovery, left ventricular ejection fraction recovery, cardiac function recovery, myocardial recovery, left ventricular function improvement, และ cardiac function improvement และเลือกข้อมูลบางส่วนมาทบทวนในลักษณะบทความพินิจ (review article)

เนื้อหาที่ทบทวน

ความก้าวหน้าของการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) ในปัจจุบันส่งผลให้การดูแลผู้ป่วยภาวะดังกล่าวมีคุณภาพมากขึ้น มีแนวโน้มของอัตราการตายหลังออกจากโรงพยาบาลที่ลดลง^{1,2} โดยเฉพาะความก้าวหน้าของการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดการบีบตัวของหัวใจห้องซ้ายลดลง (heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF) ตลอดระยะเวลาที่สามสิบปีที่ผ่านมา การใช้ยารักษาหัวใจล้มเหลวตามแนวทางเวชปฏิบัติ (guideline directed medical therapy; GDMT) สามารถลดอัตราการตายโดยรวมได้ถึงร้อยละ 56³ ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่รอดชีวิตบางส่วน ในระยะต่อมาอาจมีค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular ejection fraction; LVEF) เพิ่มขึ้นได้ ซึ่งอาจเกิดขึ้นเอง⁴ หรือเป็นผลจากการรักษาด้วยยารักษาหัวใจล้มเหลว^{5,6} การเปลี่ยนแปลงนี้ย่อมมีผลต่อพยากรณ์โรคของผู้ป่วย โดยมีการศึกษาแบบไปข้างหน้าที่พบความสัมพันธ์ของการเพิ่มขึ้นของ LVEF (เพิ่มขึ้นจากครั้งแรกร้อยละ 5) กับอัตราการตายที่ลดลง (ร้อยละ 12)⁷ และเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วย HFrEF ที่ไม่มีการฟื้นตัวของ LVEF ก็พบว่าอัตราการรอดชีวิตโดยไม่

และปราศจากภาวะแทรกซ้อน (event-free survival) มากกว่า⁸ จนมีผู้ตั้งสมมติฐานว่าผู้ป่วยสองกลุ่มนี้น่าจะมีพยากรณ์โรคที่แตกต่างกัน^{9,10} อย่างไรก็ตาม ยังไม่ได้มีการกำหนดแนวทางการวินิจฉัยหรือรักษาเฉพาะของภาวะนี้ เนื่องจากยังมีข้อมูลน้อยและไม่มีนิยามที่ชัดเจน นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดการบีบตัวของหัวใจห้องซ้ายปกติ (heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF) ก็มีพยากรณ์โรคที่ดีกว่าเช่นเดียวกัน และมีการเปลี่ยนแปลงของการบีบตัวของหัวใจในระยะยาวแตกต่างกันโดยสิ้นเชิง^{7,8} แม้ผู้ป่วยทั้งสองภาวะจะมีค่า LVEF อยู่ในเกณฑ์ปกติเหมือนกัน แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วย HFpEF ที่สามารถกลับมาทำงานของหัวใจอยู่ในเกณฑ์ปกติ อาจจะมีพยากรณ์โรคคนละแบบกับผู้ป่วย HFpEF

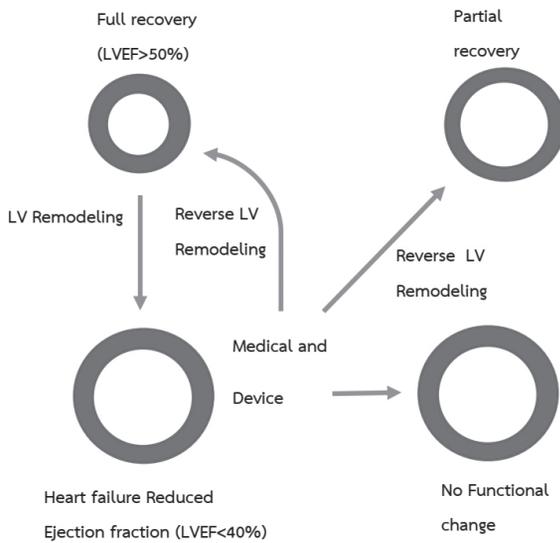
การเปลี่ยนแปลงของการทำงานของหัวใจในลักษณะที่มีการฟื้นตัวกลับสู่ความปกติของผู้ป่วย HFrEF ปัจจุบันเป็นที่รู้จักในชื่อของ heart failure with recovered left ventricular ejection fraction (HFrecEF) หรือ heart failure with improved ejection fraction¹¹ โดยทั่วไปถือรวมเอาผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัย HFrEF (LVEF น้อยกว่าร้อยละ 35 ถึง 50 แล้วแต่นิยามของแต่ละการศึกษา^{8,12,13}) ที่ต่อมามีการฟื้นตัวของค่า LVEF ดีขึ้นเกินกว่าเป็นเพียงแค่ความแปรปรวนของการวัด¹¹ โดยล่าสุดในปี 2020 ได้มีคำแนะนำของ Scientific Expert Panel ทีพิมพ์ในวารสาร Journal of American College of Cardiology แนะนำให้เรียกว่าผู้ป่วยเป็นกลุ่ม HFrecEF โดยใช้เกณฑ์ดังต่อไปนี้

1. มีหลักฐานการตรวจ LVEF ครั้งแรกน้อยกว่าร้อยละ 40
2. ตรวจพบค่า LVEF ดีขึ้นกว่าเดิม มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 และค่าดังกล่าวต้องมากกว่าร้อยละ 40

โดยการเปลี่ยนแปลงนี้ควรจะต้องเกิดขึ้นพร้อมกับการลดลงของปริมาตรในหัวใจห้องล่างซ้าย

(left ventricular end diastolic volume; LVEDV) และควรทำการวัดซ้ำหลังจากวัดครั้งแรก 3 ถึง 6 เดือน ในสถานะที่มีสัญญาณชีพคงที่ เพื่อลดโอกาสเกิดปัจจัย ตัวกวนของการเปลี่ยนแปลงของ LVEF ต่อสถานะที่ หัวใจต้องทำงานเพิ่มในขณะนั้น (loading conditions)⁹ ทั้งนี้ยังแนะนำว่าการติดตามการเปลี่ยนแปลงของ LVEF ในระยะยาว เป็นสิ่งที่จำเป็นอย่างยิ่งในการวินิจฉัย กล่าวคือไม่ควรวินิจฉัยจากผลการตรวจเพียงครั้งเดียว และไม่ควรด่วนสรุปว่าผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่มีการ

เปลี่ยนแปลงของ LVEF ในช่วงกลาง (heart failure with mid-range fraction; HFmrEF) คือมี LVEF ในช่วงร้อยละ 40 ถึง 49 เป็นผู้ป่วยที่อยู่ในระยะฟื้นตัว จาก HFrEF เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว มีความหลากหลายของการดำเนินโรค (natural history) คืออาจเป็น ได้ทั้งผู้ป่วย HFrEF ที่กำลังฟื้นตัว และผู้ป่วย HFpEF ที่กำลังมี LVEF แ่ลงจากสาเหตุอื่น ๆ^{7,14} การประเมิน LVEF เพียงครั้งเดียวย่อมไม่สามารถแยกผู้ป่วยทั้งสอง กลุ่มออกได้



การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและการทำงานของหัวใจภายหลัง ได้รับการรักษาด้วยยาหรือเครื่องกระตุ้นหัวใจ(ดัดแปลงจาก Wilcox, J. E., et al).

เนื่องจากยังเป็นเรื่องที่ยังใหม่และแต่ละ การศึกษาใช้นิยามที่แตกต่างกัน ทำให้ยังไม่ทราบ อุบัติการณ์ที่แท้จริงของภาวะ HFrecEF ข้อมูลจากการ ศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า เมื่อติดตามไปเป็นระยะเวลา 5 ปี ร้อยละ 39 ของผู้ป่วย HFrEF มีค่า LVEF กลับมามากกว่า หรือเท่ากับร้อยละ 50⁷ และจากการศึกษา IMPROVE-HF ซึ่งเป็นลักษณะการศึกษาแบบไปข้างหน้าพบว่า เมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 24 เดือนผู้ป่วยที่มี LVEF เพิ่มขึ้น จากเดิมร้อยละ 10 มีจำนวนร้อยละ 29¹⁵ ในขณะที่ข้อมูล จากบางการศึกษารายงานอุบัติการณ์ที่น้อยกว่านี้ เช่น ข้อมูลจากการศึกษา Valsartan Heart Failure Trial

(Val-HeFT) พบว่า ผู้ป่วยที่มีการฟื้นตัวของ LVEF (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40) ใน 12 เดือนแรก มีจำนวนเพียงร้อยละ 9¹² และอีกการศึกษาหนึ่ง ซึ่งรวบรวมเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจ ล้มเหลวเรื้อรัง มีอุบัติการณ์การฟื้นตัวของ LVEF ที่มากกว่า หรือเท่ากับร้อยละ 50 เพียงร้อยละ 10⁸ นอกจากนี้ การศึกษาขนาดเล็กอื่นๆ ได้รายงานอุบัติการณ์ของการ ฟื้นตัว LVEF (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50) อยู่ใน ช่วง ร้อยละ 25 ถึง 72¹¹ อุบัติการณ์ที่แตกต่างกันนี้นอกจาก จะเกิดจากการกำหนดยาที่แตกต่างกันแล้ว อาจเกิดจากความหลากหลายของพยาธิสภาพ

ในหัวใจของผู้ป่วยในแต่ละการศึกษาอีกด้วย การทบทวนวรรณกรรมหนึ่งรายงานว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการฟื้นตัวของ LVEF มีความแตกต่างกันตามพยาธิสภาพและสาเหตุของกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ โดยร้อยละของผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ HFrecEF อาจสูงถึงร้อยละ 60 ถึง 100 ในกลุ่มที่เกิดความผิดปกติจากหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดเร็ว (tachycardia-induced cardiomyopathy) ความผิดปกติจาก Takotsubo cardiomyopathy และภาวะฮอร์โมนไทรอยด์สูง (hyperthyroidism) แต่ในกลุ่มที่มีสาเหตุอื่น จะมีอุบัติการณ์ของ HFrecEF ที่ต่ำกว่า¹³ นอกจากนี้อาจเกิดจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด cardiac resynchronizing therapy (CRT) แล้วมีการตอบสนองดีมาก (super-responders) ในแต่ละการศึกษามีจำนวนไม่เท่ากัน

กลไกทางพยาธิสรีรวิทยาที่อธิบายการฟื้นตัวของหัวใจยังไม่ทราบแน่ชัด มีผู้ตั้งข้อสังเกตว่าการเพิ่มขึ้นของ LVEF มักเกิดขึ้นพร้อมกับการลดลงของ LVEDV ที่กลับสู่เกณฑ์ปกติด้วยเช่นกัน ซึ่งทั้งสองค่านี้อาจเป็นตัวแทนของกระบวนการฟื้นตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (reverse remodeling)¹⁶ ซึ่งกระบวนการนี้หมายความรวมถึงการเปลี่ยนแปลงทั้งในระดับ molecular และ cellular ยกตัวอย่างเช่น

- การลดลงของกระบวนการเกิดพังผืด (fibrosis) เช่น การลดลงของ osteopontin สารในกลุ่ม matrix metalloproteinases (MMPs) tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) และคอลลาเจนใน extracellular matrix (ECM) รวมถึงการมีสัดส่วนของ MMPs ต่อ TIMPs ที่กลับสู่สมดุล¹⁷

- การปรับเปลี่ยนกระบวนการใช้พลังงานของหัวใจ (metabolic shift) เพื่อทดแทนความสามารถในการใช้ออกซิเจนของไมโทคอนเดรีย (mitochondrial oxidative capacity) ที่ลดลง โดยอาศัยพลังงานจากกระบวนการ glycolysis และ ketone oxidation ที่เพิ่มขึ้นทดแทน¹⁷
- ผลจากยารักษาโรคหัวใจล้มเหลวต่อการทำงานระดับเซลล์ที่ดีขึ้น อาทิ กระบวนการ calcium signaling และการทำงานของ ryanodine receptor ที่กลับมาทำงานปกติ¹⁸ การเพิ่มขึ้นของโปรตีนชนิด inhibitory G-protein-coupled การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ทำให้เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจกลับมามีขนาดและการทำงานที่ดีขึ้น¹¹ หัวใจมีการบีบตัว (contractility) โดยรวมดีขึ้น โครงสร้างของหัวใจ (LV geometry) กลับคืนมาใกล้เคียงสภาพปกติ เกิดการเลื่อนของ pressure-volume loop (PV loop) และกราฟ end-diastolic pressure volume relationship (EDPVR) กลับมาทางซ้าย¹⁶ ซึ่งหมายถึงที่ปริมาตรและความดันในหัวใจลดลง ความเปลี่ยนแปลงนี้เรียกอีกอย่างหนึ่งว่า LV unloading ซึ่งเป็นผลจากการที่ loading conditions เดิมที่เคยกระทำต่อหัวใจน้อยลง เช่น การมีความเค้นต่อผนังหัวใจ (LV wall stress) หรือการมี ภาวะ afterload ไม่สมดุล (afterload mismatch) ที่ลดลง ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความผิดปกติของการนำสัญญาณไฟฟ้าหัวใจร่วมด้วย ความผิดปกติดังกล่าวจะส่งผลให้เกิดการบีบตัวของผนังหัวใจแต่ละฝั่งเกิดไม่พร้อมกัน (dyssynchrony) เช่น ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่มี left bundle branch block (LBBB) การใช้ CRT ปรับให้จังหวะการบีบตัวของผนังหัวใจแต่ละด้านเกิดใกล้เคียงกันมากที่สุด จะเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดการฟื้นตัวของกล้ามเนื้อหัวใจได้¹⁹

ปัจจัยทำนายการฟื้นตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย	
ปัจจัยทางคลินิก	สาเหตุไม่ได้เกิดจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ระยะเวลาของภาวะหัวใจล้มเหลวเป็นมาไม่นาน เพศหญิง ไม่มี LBBB LBBB ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย CRT
Echocardiography หรือ CMR imaging	Lower LVEF, greater contractility on strain imaging Greater LV diameters LGE absence
Biomarkers	Lower NT-proBNP Lower troponin Lower sST2

ดัดแปลงจาก Wilcox, J. E., et al.

อย่างไรก็ตามแม้จะดูเหมือนว่ากลไกต่างๆ เหล่านี้ สามารถทำให้การทำงานของหัวใจดีขึ้นจนปกติ แต่การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวส่วนใหญ่จะเป็นการปรับตัวเข้าสู่สภาวะใหม่ มากกว่าจะเป็นการสงบของโรค (myocardial remission) อย่างแท้จริง⁹ ซึ่งควรจะเกิดกระบวนการย้อนกลับสู่สภาวะปกติทั้ง molecular cellular และ LV geometry¹⁶ ในความเป็นจริงผู้ป่วย HFrecEF จะยังคงมีการแสดงออกของยีนบางอย่างที่แตกต่างจากคนปกติ¹⁷ รวมถึงจะยังตรวจพบการใช้พลังงานระดับเซลล์ (metabolic shift) เหมือนขณะที่มีอาการหัวใจล้มเหลว เช่น lactate ภายใต้ออกซิเจนที่ยังสูง หรือ ยังพบกระบวนการ ketone oxidation เพิ่มขึ้น แม้ว่าจะมี LV unloading แล้ว¹⁷ ซึ่งในทางคลินิกก็สามารถตรวจพบค่าตัวชี้วัดทางชีวภาพ (biomarkers) ที่เกี่ยวข้องกับภาวะหัวใจล้มเหลวสูงกว่าปกติได้ในผู้ป่วยบางรายเช่นกัน อาทิ B-type natriuretic peptide (BNP) soluble suppression of tumorigenicity-2 (sST2)^{8,1} นอกจากนี้จากการศึกษาเดียวกันยังพบ cardiac troponin-I สูงกว่าเกณฑ์ปกติในผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 44⁸ หลักฐานสนับสนุนแนวคิดนี้อีกประการหนึ่ง คือ การหยุดการรักษาด้วยยารักษาหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วย HFrecEF ที่ไม่มีอาการแล้ว อาจจะมีโอกาสกลับมา มีความผิดปกติซ้ำได้ มีการศึกษา TRED-HF โดย Halliday และคณะ²⁰ ในปี 2019 ซึ่งเป็นการศึกษา

แบบสุ่มและติดตามไปข้างหน้า พบว่าเมื่อติดตามผู้ป่วยที่เคยมีค่า LVEF น้อยกว่าร้อยละ 40 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาจนไม่มีอาการผิดปกติ ร่วมกับมีค่า NT-pro-BNP น้อยกว่า 250 นาโนกรัมต่อลิตร LVEF และ LVEDV ปกติ (จำนวนผู้ป่วยในการศึกษา 51 ราย โดยร้อยละ 69 เป็นผู้ป่วย dilated cardiomyopathy ชนิดไม่ทราบสาเหตุ) เป็นระยะเวลา 6 เดือน กลุ่มที่หยุดยามีค่า LVEF เฉลี่ยต่ำลง และผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 44 ของกลุ่มนี้ได้รับการวินิจฉัยว่ามีอาการกลับเป็นซ้ำของโรคกล้ามเนื้อหัวใจ (relapse dilated cardiomyopathy) จากการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (echocardiography)²⁰ นอกจากนี้การศึกษานานเล็กอื่นๆ พบว่าการหยุดยา beta blocker อาจจะทำให้มีอาการแสดงของหัวใจล้มเหลวกลับเป็นซ้ำหรือ LVEF ต่ำลงกว่าปกติได้²¹ ข้อมูลดังกล่าวข้างต้นสนับสนุนความคิดที่ว่า การรักษาหัวใจล้มเหลวที่มีในปัจจุบันเพียงแค่ช่วยให้หัวใจปรับเข้าสู่การทำงานที่ดีขึ้นเทียบเท่าปกติเท่านั้น ไม่ได้ทำให้เกิด myocardial remission

มีหลักฐานมากมายสนับสนุนประโยชน์ของการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวด้วยยาในกลุ่ม GDMT ต่อการเกิดการฟื้นตัวของหัวใจ (LV recovery) โดยเฉพาะการให้ยาในกลุ่ม beta blocker การศึกษา Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study-II (CIBIS-II)²² และ

Reversal of Ventricular Remodeling with Toprol-XL (REVERT)²³ พบการเพิ่มขึ้นของตัวชี้วัดการทำงานของหัวใจ เช่น LVEF หรือ fraction shortening เมื่อติดตามผู้ป่วยที่ได้รับยาเป็นระยะเวลา 6-12 เดือน และยา Sacubitril/Valsartan²⁴ สามารถลด LVEDV และ LV end systolic volume (LVESV) แต่ไม่พบประโยชน์นี้จากยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB^{25,26} นอกจากนี้ยังพบว่าลักษณะทางพันธุกรรมอาจช่วยทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วย GDMT เช่น ผู้ป่วยที่มี truncating mutations ของยีน titin-A จะตอบสนองต่อการรักษาดีกว่า⁹ ในขณะที่ผู้ป่วยที่มี mutation ของตัวรับ beta1-adrenergic หรือ angiotensin-converting enzyme (ACE) อาจจะไม่ตอบสนองต่อการรักษาดังกล่าว⁹ สำหรับปัจจัยอื่นๆ ที่สัมพันธ์การเพิ่มขึ้นของ LVEF ได้แก่ เพศหญิง หัวใจล้มเหลวที่ไม่ได้เกิดจากการขาดเลือด (non-ischemic cause) ระยะเวลาเป็นโรคสั้น โครงสร้างของหัวใจที่เปลี่ยนแปลง (cardiac remodeling) ไม่มากจนเกินไป¹¹

สาเหตุและของพยาธิสภาพภายในหัวใจ เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อการเกิด LV recovery หลังรักษาและติดตามผู้ป่วย ดังเช่นที่กล่าวไปข้างต้น ผู้ป่วยในกลุ่มที่มีสาเหตุเฉพาะบางประเภท เช่น stress-induced cardiomyopathy tachycardia-induced cardiomyopathy หรือสาเหตุจาก hyperthyroidism จะมีอุบัติการณ์ของ HFrecEF สูง¹³ โดยสาเหตุในกลุ่มนี้มักเป็นโรคหรือภาวะที่สามารถรักษาให้หายได้ในขณะที่โรคในกลุ่ม inflammation เช่น กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis) หรือ abnormal immune response เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลวช่วงตั้งครรภ์ (peripartum cardiomyopathy; PPCM) จะมีอุบัติการณ์ของ HFrecEF ที่ต่ำกว่า โดยบางส่วนมีการเพิ่มขึ้นของ LVEF แต่ไม่ถึงเกณฑ์ HFrecEF¹³ อย่างไรก็ตามผู้ป่วย PPCM ที่รักษาแล้วสามารถฟื้นคืนค่า LVEF เกินร้อยละ 50 ได้ มักจะมีพยากรณ์โรคดีและโอกาสการกลับเป็นซ้ำ

น้อย²⁷ นอกจากนี้สาเหตุในกลุ่มที่กล้ามเนื้อหัวใจไม่มีการขาดเลือด (non-ischemic cause) อาจตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามากกว่ากลุ่มที่มีกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (ischemic cause) มีหลักฐานสนับสนุนจากการศึกษา Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment (MOCHA) พบว่า กลุ่ม non-ischemic cause ที่ได้รับ carvedilol ในขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวัน มีการเพิ่มขึ้นของ LVEF ที่สูงกว่ากลุ่ม ischemic cause²⁸

ปัจจุบันมีเทคนิคการตรวจแบบ non-invasive แพร่หลายมากขึ้น ช่วยให้แพทย์ตรวจพบความผิดปกติของหัวใจในระดับน้อยที่ไม่แสดงออกทางคลินิก (subclinical) อาทิ strain imaging และ cardiac magnetic resonance (CMR) imaging การตรวจเหล่านี้นอกจากใช้วินิจฉัยพยาธิสภาพของหัวใจ ยังมีบทบาทในการติดตามหรือช่วยทำนายโอกาสที่ผู้ป่วยจะเกิดกระบวนการ reverse remodeling ได้ โดยมีปัจจัยที่สนับสนุน ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของค่า global longitudinal strain (GLS) การมี LV dyssynchrony (ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย CRT) การมี LVEDV เพิ่มไม่มากนัก การมีขนาด left atrium ปกติ การตรวจพบ LV contractile reserve และการตรวจไม่พบ late-gadolinium enhancement จาก CMR²⁹ ซึ่งไม่เพียงแต่จะให้ประโยชน์ในแง่ของการพยากรณ์โรค ในอีกทางหนึ่งยังสามารถทำให้แพทย์ผู้รักษาและผู้ป่วยเกิดความตระหนักต่อความผิดปกติในระดับ subclinical ที่อาจหลงเหลืออยู่ได้ หรืออาจเป็นข้อมูลแก่แพทย์ผู้รักษาในการสนับสนุนให้ผู้ป่วยคงการรักษาเดิมต่อเนื่อง แม้อาการและการทำงานของหัวใจกลับเป็นปกติแล้ว รวมไปถึงการใช้ในการติดตามผู้ป่วยในกรณีเกิดภัยอันตรายต่อกล้ามเนื้อหัวใจขึ้นใหม่ สาเหตุเดิมกลับเป็นซ้ำ หรือมีความจำเป็นต้องให้การรักษาที่อาจเกิดความเสียหาย เช่น ยาเคมีบำบัด ข้อมูลการตรวจเพิ่มเติมจากการตรวจ non-invasive test ก็อาจจะใช้ในการติดตามได้

Scientific Expert Panel⁹ แนะนำว่าในการประเมินผู้ป่วยหลังวินิจฉัย HFrecEF ดังนี้

- แพทย์ควรให้ความสำคัญต่อการวินิจฉัยและสืบค้นหาสาเหตุของภาวะหัวใจล้มเหลว รวมถึงสอบถามประวัติความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องและประวัติครอบครัว เนื่องจากมีผลต่อพยากรณ์โรคและแนวทางรักษา
- แนะนำการตรวจติดตามในช่วงที่ยังมีอาการและอาการแสดงผิดปกติตามความเร่งด่วน
- หลังพบว่ามี การฟื้นตัวของหัวใจเข้าสู่ภาวะ HFrecEF แล้ว แนะนำให้ติดตามผู้ป่วยต่อทุก 6 เดือน ในช่วง 12 ถึง 18 เดือนแรก ซึ่งประกอบด้วย การซักประวัติ ตรวจร่างกาย และอาจรวมถึงการใช้ biomarkers เช่น natriuretic peptide ในการติดตามด้วย จากนั้นเมื่อพ้นช่วง 18 เดือนแรก ร่วมกับมีอาการและอาการแสดงคงที่ อาจจะติดตามห่างออกเป็นปีละครั้ง⁹
- คลื่นไฟฟ้าหัวใจควรเป็นอีกเครื่องมือที่ใช้ในการตรวจติดตามด้วย โดยแนะนำว่าผู้ป่วยที่จะให้การวินิจฉัยว่ามี HFrecEF ควรมีลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่กลับสู่ปกติร่วมด้วย หากยังมีความผิดปกติให้คาดการณ์ว่ายังมีความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจหลงเหลืออยู่⁹
- การติดตามด้วย echocardiography หลังวินิจฉัย HFrecEF ควรทำทุก 6 เดือน ในช่วง 12 ถึง 18 เดือนแรกเพื่อเฝ้าระวัง หลังจากนั้นอาจห่างออกเป็นทุก 1 ถึง 3 ปี และอาจใช้การตรวจติดตาม GLS ร่วมด้วย เนื่องจากมีข้อมูลว่า การตรวจพบค่าสัมบูรณ์ของ GLS ที่เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 8 มีโอกาสจะเกิดการฟื้นตัวของ LVEF ที่เพิ่มขึ้น

มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 และมากกว่าเดิมร้อยละ 10³⁰

- แนะนำให้มีการตรวจด้วย CMR imaging อย่างน้อย 1 ครั้ง เมื่อวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลว เพื่อประเมินพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อหัวใจ ด้วยเทคนิค late gadolinium enhancement หรือ T1 mapping และควรทำอีกครั้งหลังจากวินิจฉัย HFrecEF แล้ว 1 ปี เพื่อประเมินการหลงเหลืออยู่ของพยาธิสภาพที่อาจเกิดขึ้นถาวร

สำหรับแนวทางการรักษาหลักของผู้ป่วยกลุ่มนี้ ยังคงยึดตามหลักฐานอ้างอิงการรักษาของ HFref ตามแนวทางเวชปฏิบัติ เนื่องจากข้อมูลในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีไม่มากนัก^{9,11}

บทวิจารณ์

ภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการฟื้นตัว กำลังเป็นประเด็นที่ได้รับความสนใจ แม้ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะดูเหมือนหายเป็นปกติแต่ในความเป็นจริงแล้ว ยังถือว่าเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงและยังต้องได้รับการเฝ้าระวัง ในเวชปฏิบัติ ผู้ป่วยดังกล่าวมักมีคำถามถึงแพทย์ผู้รักษาเสมอว่า ยาที่รับประทานจำเป็นต้องกินต่อเนื่องเพียงใด สามารถลดยาหรือหยุดยาได้หรือไม่ เนื่องจากอาจจะมีข้อบ่งห้ามหรือความจำเป็นที่ต้องหยุดยา เช่น ผู้ป่วยต้องการมีบุตร หรือมีผลการทำงานของไตที่แย่ลง หรือในบางรายอาจได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวตั้งแต่อายุน้อยอาจมีคำถามว่าต้องรักษาต่ออีกนานเท่าไร จากข้อมูลที่มีในปัจจุบันยังไม่แนะนำให้หยุดการรักษาที่เคยได้รับแม้ว่าอาการปกติและค่า LVEF กลับเป็นปกติ แต่หากมีความจำเป็นอาจจะพิจารณาเป็นกรณี โดยเฉพาะในกลุ่มที่สาเหตุได้รับการแก้ไขแล้ว หรือเป็นโรคที่การดำเนินโรคไม่เรื้อรัง และไม่สร้างพยาธิสภาพถาวรในกล้ามเนื้อหัวใจ รวมถึงผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว

ช่วงตั้งครุฑรายที่มีการฟื้นตัวของการทำงานหัวใจจนเป็นปกติ ก็อาจจะอยู่ในกลุ่มที่หยุดการรักษาได้เช่นกัน ทั้งนี้พึงระวังไม่แนะนำให้ผู้ป่วยหยุดการรักษาในกลุ่มที่มีโอกาสกลับเป็นซ้ำสูงหรือกลุ่มที่คาดว่าจะมีพยาธิตักษณภาพในหัวใจ เช่น โรคกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ กลุ่มที่มีความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน รวมถึงกลุ่มที่หัวใจล้มเหลวโดยไม่ทราบสาเหตุ เนื่องจากไม่สามารถหาข้อสนับสนุนได้ว่า มีปัจจัยใดส่งเสริมการกลับเป็นซ้ำหรือแก้ไขได้บ้าง หากมีความจำเป็นต้องหยุดยา แพทย์ควรมั่นใจว่าผู้ป่วยไม่มีอาการผิดปกติและติดตามการทำงานของหัวใจต่อเนื่อง ระหว่างมีการเปลี่ยนแปลงการรักษา ร่วมกับ สำหรับแนวทางการติดตามในบางประเด็น เช่น ความถี่ในการตรวจ echocardiography หรือ การส่งตรวจติดตาม natriuretic peptide ซึ่งอาจจะยังไม่สามารถทำได้ในทุกโรงพยาบาลในประเทศไทย แพทย์อาจพิจารณาเลือกส่งตรวจตามบริบทของสถานพยาบาลนั้นๆ เช่น อาจพิจารณาส่งตรวจในกลุ่มที่มีความเสี่ยงมาก ยังไม่ได้รับการแก้ไขสาเหตุ หรือมีความจำเป็นต้องใช้ยาที่มีผลลดการทำงานของหัวใจในระยะยาว สำหรับผู้ป่วยกลุ่มที่หัวใจล้มเหลวกลับเป็นซ้ำ อาจพิจารณาส่งต่อให้แพทย์เฉพาะทางโรคหัวใจ

สรุป

การรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการฟื้นตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (heart failure with recovered left ventricular ejection fraction; HFrecEF) ยังคงใช้ตามแนวทางการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF) ไม่แนะนำให้หยุดการรักษาที่เคยได้รับ แม้ว่าอาการปกติและค่า LVEF กลับเป็นปกติ แต่หากมีความจำเป็นต้องหยุดการรักษาอาจพิจารณาโดยเฉพาะในกลุ่มที่สาเหตุได้รับการแก้ไขแล้ว และไม่สร้างพยาธิตักษณภาพในกล้ามเนื้อหัวใจ เช่น ในผู้ป่วย tachycardia-induced

cardiomyopathy, Takotsubo cardiomyopathy, ภาวะ hyperthyroidism รวมถึงผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วงตั้งครุฑ ในรายที่มีการฟื้นตัวของการทำงานหัวใจจนเป็นปกติ ก็อาจจะอยู่ในกลุ่มที่หยุดการรักษาได้

อย่างไรก็ตามยังมีประเด็นอื่นอีกมากรอการต่อยอดจากการศึกษาใหม่ๆ โดยเฉพาะคำถามที่ว่าอะไรคือปัจจัยที่ทำให้โรคสงบ (myocardial remission) การตรวจเพิ่มเติมใดที่มีบทบาทช่วยในการจำแนกผู้ป่วย หรือมีปัจจัยใดที่สนับสนุนการฟื้นตัวของหัวใจเมื่อได้รับการรักษาที่จำเพาะ (precision medicine) ผู้ป่วยรายใดจำเป็นต้องติดตามต่อเนื่องใกล้ชิด และมีความจำเป็นในการใช้อุปกรณ์อิเล็กทรอนิกส์หัวใจชนิดฝัง (cardiac implantable electronic device; CIED) อย่างต่อเนื่องหรือไม่ในผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเข้าสู่ระยะโรคสงบได้แล้ว ในอนาคตหากมีการศึกษาที่น่าเชื่อถือสามารถตอบคำถามเหล่านี้ได้ ก็จะเป็นประโยชน์แก่แพทย์และผู้ป่วย ทำให้มีความปลอดภัยและความมั่นใจในการรักษาและติดตามภาวณี้มากยิ่งขึ้น อายุรแพทย์อายุรแพทย์โรคหัวใจ และแพทย์ที่เกี่ยวข้อง ควรให้ความสนใจ และติดตามข้อมูลการศึกษาในอนาคตต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 141(9): e139-e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.
2. Buddeke J, Valstar GB, van Dis I, et al. Mortality after hospital admission for heart failure: improvement over time, equally strong in women as in men. *BMC Public Health*. 2020; 20(1): 36.

3. Burnett H, Earley A, Voors AA, et al. Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Network Meta-Analysis. *Circ Heart Fail.* 2017; 10(1):e003529. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003529.
4. Francis GS, Johnson TH, Ziesche S, et al. Marked spontaneous improvement in ejection fraction in patients with congestive heart failure. *Am J Med.* 1990; 89(3): 303-7. doi: 10.1016/0002-9343(90)90342-b.
5. van Campen LC, Visser FC, Visser CA. Ejection fraction improvement by beta-blocker treatment in patients with heart failure: an analysis of studies published in the literature. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998; 32 Suppl 1: S31-5. doi: 10.1097/00005344-199800003-00006.
6. Packer M, Antonopoulos GV, Berlin JA, et al. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of a meta-analysis. *Am Heart J.* 2001; 141(6): 899-907. doi: 10.1067/mhj.2001.115584.
7. Dunlay SM, Roger VL, Weston SA, et al. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2012; 5(6): 720-6. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.966366.
8. Basuray A, French B, Ky B, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers, and outcomes. *Circulation.* 2014; 129(23): 2380-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006855.
9. Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, et al. Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(6): 719-34. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.075.
10. Punnoose LR, Givertz MM, Lewis EF, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: a distinct clinical entity. *J Card Fail.* 2011; 17(7): 527-32. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.03.005.
11. Gulati G, Udelson JE. Heart Failure With Improved Ejection Fraction: Is it Possible to Escape One's Past? *JACC Heart Fail.* 2018; 6(9): 725-33. doi: 10.1016/j.jchf.2018.05.004
12. Florea VG, Rector TS, Anand IS, et al. 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(7):e003123. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003123.
13. Givertz MM, Mann DL. Epidemiology and natural history of recovery of left ventricular function in recent onset dilated cardiomyopathies. *Curr Heart Fail Rep.* 2013; 10(4): 321-30. doi: 10.1007/s11897-013-0157-5.
14. Wilcox JE, Mann DL. Beta-blockers for the treatment of heart failure with a mid-range ejection fraction: deja-vu all over again? *Eur Heart J.* 2018; 39(1): 36-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehx663.

15. Wilcox JE, Fonarow GC, Yancy CW, et al. Factors associated with improvement in ejection fraction in clinical practice among patients with heart failure: findings from IMPROVE HF. *Am Heart J.* 2012; 163(1): 49-56 e2. doi: 10.1016/j.ahj.2011.10.001.
16. Mann DL, Barger PM, Burkhoff D. Myocardial recovery and the failing heart: myth, magic, or molecular target? *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(24):2465-72. doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.062.
17. Kim GH, Uriel N, Burkhoff D. Reverse remodelling and myocardial recovery in heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2018; 15(2): 83-96. doi: 10.1038/nrcardio.2017.139.
18. Reiken S, Wehrens XH, Vest JA, et al. Beta-blockers restore calcium release channel function and improve cardiac muscle performance in human heart failure. *Circulation.* 2003; 107(19): 2459-66. doi: 10.1161/01.CIR.0000068316.53218.49.
19. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, et al. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J.* 2012; 163(2): 260-7 e3. doi: 10.1016/j.ahj.2011.11.014.
20. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet.* 2019; 393(10166): 61-73. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32484-X.
21. Hopper I, Samuel R, Hayward C, et al. Can medications be safely withdrawn in patients with stable chronic heart failure? systematic review and meta-analysis. *J Card Fail.* 2014; 20(7): 522-32. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.04.013.
22. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999; 353(9146): 9-13.
23. Colucci WS, Koliass TJ, Adams KF, et al. Metoprolol reverses left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: the REversal of VEentricular Remodeling with Toprol-XL (REVERT) trial. *Circulation.* 2007; 116(1): 49-56. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666016.
24. Januzzi JL, Jr., Prescott MF, Butler J, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA.* 2019; 322(11): 1085-95. doi: 10.1001/jama.2019.12821.
25. Investigators S, Yusuf S, Pitt B, et al. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992; 327(10): 685-91. doi: 10.1056/NEJM199209033271003.
26. Solomon SD, Skali H, Anavekar NS, et al. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction. *Circulation.* 2005; 111(25): 3411-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.508093.

27. Amos AM, Jaber WA, Russell SD. Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. *Am Heart J.* 2006; 152(3): 509-13. doi: 10.1016/j.ahj.2006.02.008.
28. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation.* 1996; 94(11): 2807-16. doi: 10.1161/01.cir.94.11.2807.
29. Aimo A, Gaggin HK, Barison A, et al. Imaging, Biomarker, and Clinical Predictors of Cardiac Remodeling in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2019; 7(9): 782-94. doi: 10.1016/j.jchf.2019.06.004.
30. Swat SA, Cohen D, Shah SJ, et al. Baseline Longitudinal Strain Predicts Recovery of Left Ventricular Ejection Fraction in Hospitalized Patients With Nonischemic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(20): e09841. doi: 10.1161/JAHA.118.009841.