



ประสิทธิผลของการรักษาโรคหัวใจล้มเหลวชนิดกล้ามเนื้อหัวใจทำงานลดลงด้วยยา Angiotensin Receptor Blocker/Nepriylsin inhibitor ในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช

พงศธร พัชระสุภา

ศูนย์โรคหัวใจ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช

Effectiveness of Angiotensin Receptor Blocker/Nepriylsin Inhibitor in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Patients at Somdejphrajaotaksin Maharaj Hospital

Phongsathon Pacharasupa

Cardiac Center, Department of Internal Medicine,

Somdejphrajaotaksin Maharaj Hospital

Received: 13 September 2022 / Revised: 13 December 2022 / Accepted: 3 January 2023

บทคัดย่อ

หลักการและวัตถุประสงค์: เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยโรค heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) ในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช มีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นทุกปี และได้เริ่มมีการใช้ยา angiotensin receptor blocker/nepriylsin inhibitor (ARNI) ใน HF clinic จากงานวิจัยในต่างประเทศที่ผ่านมาพบว่ายา ARNI ช่วยให้อาการของโรค HFrEF ดีขึ้นด้วยหลายกลไก (เพิ่มการขับโซเดียมออกทางปัสสาวะ ลดเลือดขยายตัว การเจริญของเซลล์และมีการปรับเปลี่ยนโครงสร้างของหัวใจ) ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของยา ARNI ในผู้ป่วยโรค HFrEF ในเวชปฏิบัติจริงในประเทศไทย ผลทางคลินิกหลัก คือ improvement of left ventricular ejection fraction (LVEF), ผลทางคลินิกรอง คือ improvement of cardiac size (LA size, LVIDd) และ New York Heart Association Functional Classification (NYHA)

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาที่ทดลองกลุ่มเดียว (quasiexperiment one group pre-posttest study design) โดยเก็บข้อมูล (ข้อมูลทางกายภาพ เฉพาะบุคคล NYHA โรคประจำตัว ยาที่ใช้รักษาโรคหัวใจล้มเหลว ระยะเวลาที่เปลี่ยนมาใช้ยา ARNI สัญญาณชีพ ระดับโพแทสเซียมในเลือด serum creatinine eGFR ผลตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง) ในผู้ป่วยโรค HFrEF ที่ได้รับยา ARNI ใน HF clinic ตั้งแต่วันที่ 1 กันยายน 2563 ถึง 31 สิงหาคม 2564 โดยเก็บข้อมูลจนครบ 12 เดือน

ผลการศึกษา: ผู้เข้าร่วมวิจัย 35 ราย (อายุเฉลี่ย 66.20 ± 0.44 ปี), เพศชาย 26 ราย (ร้อยละ 74.3), ค่า mean LVEF (เมื่อเริ่มต้นรักษา, หลังได้รับยา ARNI ที่ 3 และ 12 เดือน) ร้อยละ 29.81 ± 9.48 , 48.05 ± 9.80 และ 49.58 ± 9.32 ตามลำดับ, mean LVEF change (เมื่อเริ่มต้นรักษากับหลังได้รับยา ARNI ที่ 3, เมื่อเริ่มต้นรักษากับหลังได้รับยา ARNI ที่ 12 เดือน และหลังได้รับยา ARNI ที่ 3 กับ 12 เดือน) เพิ่มขึ้นร้อยละ 18.25 ($p < 0.001$), 19.77 ($p < 0.001$) และ 1.52 ($p = 0.011$) ตามลำดับ, ค่า cardiac size ลดลงดังนี้ ค่า mean LA size (เมื่อเริ่มต้นรักษา, หลังได้รับยา ARNI ที่ 3 และ 12 เดือน) 4.28 ± 0.71 ซม., 4.05 ± 0.62 ซม. และ 3.98 ± 0.60 ซม. ตามลำดับ, mean LA size change (เมื่อเริ่มต้นรักษากับหลังได้รับยา ARNI ที่ 3, เมื่อเริ่มต้นรักษากับหลังได้รับยา ARNI ที่ 12 เดือน และหลังได้รับยา ARNI ที่ 3 กับ 12 เดือน) ลดลง 0.22 ซม. ($p < 0.001$), 0.30 ซม. ($p < 0.001$) และ 0.08 ซม. ($p = 0.016$) ตามลำดับ, ค่า mean LVIDd (เมื่อเริ่มต้นรักษา, หลังได้รับยา ARNI ที่ 3 และ 12 เดือน) 5.72 ± 0.66 ซม., 5.52 ± 0.61 ซม. และ 5.35 ± 0.58 ซม. ตามลำดับ, mean LVIDd change (เมื่อเริ่มต้นรักษากับหลังได้รับยา ARNI ที่ 3, เมื่อเริ่มต้นรักษากับหลังได้รับยา ARNI ที่ 12 เดือน และหลังได้รับยา ARNI ที่ 3 กับ 12 เดือน) ลดลง 0.21 ซม. ($p < 0.001$), 0.37 ซม. ($p < 0.001$) และ 0.16 ซม. ($p < 0.001$) ตามลำดับ, ค่า median NYHA (เมื่อเริ่มต้นรักษา, หลังได้รับยา ARNI ที่ 3 และ 12 เดือน) เท่ากับ 3.00 ± 1.00 , 2.00 ± 1.00 และ 2.00 ± 1.00 ตามลำดับ, NYHA (เมื่อเริ่มต้นรักษากับหลังได้รับยา ARNI ที่ 3, เมื่อเริ่มต้นรักษากับหลังได้รับยา ARNI ที่ 12 เดือน) ลดลงเป็น 2.00 ± 1.00 ($p < 0.001$), 2.00 ± 1.00 ($p < 0.001$) ตามลำดับ, NYHA (หลังได้รับยา ARNI ที่ 3 กับ 12 เดือน) เท่าเดิมคือ 2.00 ± 1.00 ($p = 0.317$), ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับโพแทสเซียมในเลือด, ระดับ creatinine ในเลือด, ค่า eGFR และไม่พบภาวะความดันโลหิตต่ำในอาสาสมัคร

สรุป: จากการศึกษาผลของยา ARNI ในผู้ป่วยโรค HFrEF พบว่าค่า LVEF และค่า cardiac size (LA size, LVIDd) ดีขึ้นตั้งแต่เดือนที่ 3 และยังคงดีขึ้นอีกในเดือนที่ 12 หลังรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และค่า NYHA มีแนวโน้มดีขึ้นตั้งแต่เดือนที่ 3 และยังคงอยู่จนถึงเดือนที่ 12 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในการศึกษา

คำสำคัญ: โรคหัวใจล้มเหลวชนิดกล้ามเนื้อหัวใจทำงานลดลง, ยารักษาโรคหัวใจล้มเหลว

Corresponding author: Phongsathon Pacharasupa, E-mail: mootae_mootae@hotmail.com

Abstract

Background and Objectives: Due to patients with HFrEF had increased tendency in Somdejphrajaotaksin Maharaj Hospital annually, and they were started ARNI treatment in HF clinic. Many abroad studies shown benefits of ARNI for improve symptoms in patients with HFrEF by many mechanisms (increase urine sodium excretion, vasodilatation, anti-proliferative effect and reverse cardiac remodeling). So, this study aimed to study the effectiveness and adverse events of ARNI in HFrEF patients at HF clinic in Thai practice, primary outcome is improvement of left ventricular ejection fraction (LVEF). Secondary outcomes are improvements of cardiac size (LA size, LVIDd) and New York Heart Association Functional Classification (NYHA).

Methods: The quasiexperiment one group pre-posttest study was conducted to collect data (anthropometric data, NYHA, underlying diseases, guideline-directed therapy drugs, duration to change ARNI, vital signs, serum potassium, serum creatinine, eGFR, echocardiographic parameters) from patients with HFrEF who attended in HF clinic at Somdejphrajaotaksin Maharaj Hospital from September 1, 2020 to August 31, 2021 for a period of 12 months.

Results: A total of 35 patients (26 male, 74.3%), mean age 66.20 ± 0.44 years, were included. Mean LVEF (baseline, 3rd ARNI mo, 12th ARNI mo) were $29.81 \pm 9.48\%$, $48.05 \pm 9.80\%$, $49.58 \pm 9.32\%$, respectively. From baseline to 3rd ARNI mo, baseline to 12th ARNI mo, and from 3rd to 12th ARNI mo, mean LVEF change increased 18.25% ($p < 0.001$), 19.77 % ($p < 0.001$) and 1.52% ($p = 0.011$) respectively. The cardiac size (LA size, LVIDd). Mean LA size (baseline, 3rd ARNI mo, 12th ARNI mo) were 4.28 ± 0.71 cm, 4.05 ± 0.62 cm, 3.98 ± 0.60 cm, respectively. From baseline to 3rd ARNI mo, baseline to 12th ARNI mo, and from 3rd to 12th ARNI mo, mean LA size change decreased 0.22 cm ($p < 0.001$), 0.30 cm ($p < 0.001$) and 0.08 cm ($p = 0.016$), respectively. Mean LVIDd (baseline, 3rd ARNI mo, 12th ARNI mo) were 5.72 ± 0.66 cm, 5.52 ± 0.61 cm, 5.35 ± 0.58 cm, respectively. From baseline to 3rd ARNI mo, baseline to 12th ARNI mo, and from 3rd to 12th ARNI mo, mean LVIDd change decreased 0.21 cm ($p < 0.001$), 0.37 cm ($p < 0.001$) and 0.16 cm ($p < 0.001$), respectively. Median NYHA (baseline, 3rd ARNI mo, and 12th ARNI mo) were 3.00 ± 1.00 , 2.00 ± 1.00 , 2.00 ± 1.00 , respectively. From baseline to 3rd ARNI mo, baseline to 12th ARNI mo, and from 3rd to 12th ARNI mo, NYHA change were 2.00 ± 1.00 ($p < 0.001$), 2.00 ± 1.00 ($p < 0.001$), 2.00 ± 1.00 ($p = 0.317$) respectively. There were no statistically significant difference in serum potassium level, serum creatinine and eGFR during treatment period and no hypotension was reported in volunteers.

Conclusion: In patients with HFrEF treated with sacubitril-valsartan (ARNI), The cardiac function (LVEF), cardiac size (LA size, LVIDd) and NYHA were improved significantly from the 3rd month until 12th month of ARNI treatment. No adverse event was reported.

Keywords: heart failure with reduced ejection fraction, heart failure drugs

บทนำ

ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (chronic heart failure: CHF) เป็นกลุ่มอาการของการดำเนินโรคระยะท้าย ๆ ของโรคหัวใจแทบทุกชนิดและเป็นโรคเรื้อรังที่เป็นปัญหาสำคัญทางด้านสาธารณสุขของประเทศไทยปัญหาหนึ่ง เนื่องจากเป็นโรคที่รักษาไม่หายขาด จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาอย่างต่อเนื่องและมีค่าใช้จ่ายสูงในการรักษาในระยะยาว

ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังพบได้บ่อย มีความชุกเฉลี่ยร้อยละ 1 ของประชากร ปัจจุบันคาดว่าผู้ป่วย CHF มากกว่า 170 ล้านคนทั่วโลก และอาจจะเพิ่มขึ้นเป็น 200 ล้านคนในอีก 10 ปีข้างหน้า ภาวะ CHF มีอัตราการเสียชีวิตค่อนข้างสูง เฉลี่ยร้อยละ 10 ต่อปี ทำให้คุณภาพชีวิตลดลง มีโอกาสต้องเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล และมีระยะเวลาอนเฉลี่ย 10-20 วัน¹

สถานการณ์ภาวะหัวใจล้มเหลวในประเทศไทยมีแนวโน้มมากขึ้น ส่วนหนึ่งเป็นจากความรู้ในการดูแลผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดในระยะเฉียบพลัน (acute coronary syndrome: ACS) ที่พัฒนาเป็นอย่างมาก ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตน้อยลง ในเขตภาคตะวันออกเฉียงใต้พบว่ามีผู้ป่วย CHF ประมาณร้อยละ 1-2 ของประชากร ในขณะที่ข้อมูลความชุกยังไม่ชัดเจน ข้อมูลประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้มีความชุกร้อยละ 5-7 อัตราการเสียชีวิตจากภาวะ CHF ยังไม่ชัดเจนจากการศึกษา THAI-ADHERE Registry ในผู้ป่วยภาวะ CHF พบว่าอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยในมีประมาณร้อยละ 5.5 มีมัธยฐานระยะเวลาอน 7.5 วัน โดยทั่วไปอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยภาวะ CHF เท่ากับร้อยละ 10 ต่อปี และร้อยละ 50 ของผู้ป่วย CHF เสียชีวิตภายใน 5 ปีหลังได้รับการวินิจฉัยเป็น CHF²

ในปัจจุบันมีความก้าวหน้าในการรักษาภาวะ CHF พบว่าการรักษาด้วยยากกลุ่ม neurohormonal blockers ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้ประมาณครึ่งหนึ่งจากเดิมและทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าเดิมแต่ในเวชปฏิบัติทั่วไปพบที่ยังไม่ดีขึ้น โดยอาจจะมาจากหลายสาเหตุ โดยหนึ่งในสาเหตุหนึ่งคือ ผู้ป่วยยังไม่ได้ยามาตรฐานครบ (guideline-directed therapy) ได้แก่ ยา beta-blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers: ACEIs/ARBs, aldosterone receptor antagonists: MRAs)¹ Nepriylsin หรือ membrane metallo-endopeptidase, neutral endopeptidase, NEP เป็นเอนไซม์ที่ย่อยสลาย atrial natriuretic peptide (ANP) และ brain natriuretic peptide (BNP) ซึ่งเปปไทด์สองชนิดนี้ช่วยลดปริมาตรเลือดและเอนไซม์นี้ช่วยย่อยสลายเปปไทด์ชนิดอื่น ๆ รวมทั้งเปปไทด์ฮอร์โมนด้วย เช่น glucagon, oxytocin, enkephalins, bradykinin, substance P, angiotensin I, angiotensin II และ endothelin-1 ถึงแม้ว่า nepriylsin จะพบได้ทั่วร่างกาย แต่พบมากที่สุดที่ brush border ของท่อไตส่วนต้น (proximal renal tubules) ดังนั้นการยับยั้งเอนไซม์นี้ ด้วย nepriylsin inhibitors มีผลลดการทำลายเปปไทด์เหล่านั้นข้างต้น ซึ่งการมี natriuretic

peptides (ANP และ BNP), bradykinin และ substance P คงเหลืออยู่มากจะส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นการขับโซเดียมออกทางปัสสาวะ หลอดเลือดขยายและต้านการเจริญของเซลล์ (anti-proliferative effect) ซึ่งมีผลดีต่อโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูงและภาวะหัวใจล้มเหลว³⁻⁵

จากการเพิ่มการทำงานของระบบ natriuretic peptide (NP) พบว่าช่วยสนับสนุนว่ามีประโยชน์สำหรับผู้ป่วย heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) ที่มีค่า LVEF น้อยกว่าร้อยละ 40 เช่น ขยายหลอดเลือด ขับเกลือออกทางปัสสาวะ และช่วยลดการปรับโครงสร้างหัวใจ ซึ่งเกิดขึ้นเพิ่มเติมจากการปรับลดการทำงานของระบบ renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) จากยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs และ MRAs¹

สำหรับยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง NEP (ไม่ได้ยับยั้ง ACE) และมีจำหน่ายแล้วได้แก่ sacubitril โดยทำเป็นยาสูตรผสมร่วมกับ valsartan ใช้รักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง valsartan เป็น angiotensin receptor blocker (ARB) ออกฤทธิ์ต้าน angiotensin II โดยเลือกยับยั้งที่ AT1 receptor และส่งผลให้เกิดการยับยั้งการหลั่งอัลโดสเตอโรน (angiotensin II-dependent aldosterone release) ส่วน sacubitril เป็น prodrug ต้องเปลี่ยนเป็น active metabolite คือ LBQ657 จึงออกฤทธิ์เป็น nepriylsin inhibitor ซึ่ง nepriylsin เป็นเอนไซม์ที่ย่อยสลายทั้ง ANP และ BNP, bradykinin และ substance P ดังนั้นทั้ง valsartan และ sacubitril จึงส่งเสริมให้เพิ่มการขับโซเดียมออกทางปัสสาวะ หลอดเลือดขยาย และต้านการเจริญของเซลล์ จึงเป็นผลดีต่อภาวะหัวใจล้มเหลว⁴⁻⁶

จากการศึกษาของ McMurray และคณะ⁷ โดยเปรียบเทียบการใช้ LCZ696 ซึ่งประกอบด้วย valsartan และ sacubitril ในอัตราส่วน 1:1 โมลาร์ กับยา ACEI คือ enalapril ขนาด 10 มก. วันละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วย HFrEF ที่มีค่า LVEF น้อยกว่าร้อยละ 40 ที่แสดงอาการขณะเป็นผู้ป่วยนอก พบว่า LCZ696 สามารถลดอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลของผู้ป่วยเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว ลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงลดอัตราการเสียชีวิตโดยรวมได้มากกว่าการรักษามาตรฐานด้วย enalapril

จากการศึกษาของ James และคณะ⁸ พบว่าหลังการรักษาผู้ป่วย HFrEF ด้วยยา ARNI มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของ NT-proBNP และพบว่า cardiac volume and function ดีขึ้นในเดือนที่ 12 หลังการรักษา ซึ่ง NT-proBNT เป็น N-terminal fragment ของ prohormone BNP โดยพบว่ามีค่าสูงขึ้นเมื่อมีการขยายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ ดังเช่นในภาวะหัวใจล้มเหลว⁹

ปัจจุบันใน heart failure clinic (HF clinic) ของโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช อำเภอเมือง จังหวัดตาก พบผู้ป่วย HFrEF มีแนวโน้มจำนวนเพิ่มมากขึ้นในแต่ละปีงบประมาณ และเริ่มมีการใช้ยา valsartan-sacubitril (ARNI)

ใน HF clinic จากการศึกษาข้างต้นผู้วิจัยสนใจผลของการรักษาผู้ป่วย HFrEF ที่ได้รับยา ARNI ในเวชปฏิบัติจริงในประเทศไทย ว่ายาให้ผลเช่นเดียวกันกับการศึกษาข้างต้นหรือไม่ และจะส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นหรือไม่ และหากดีขึ้นจะเห็นผลเมื่อใดหลังใช้ยา เกิดอาการไม่พึงประสงค์บ้างหรือไม่ และผู้วิจัยยังเห็นถึงความสำคัญที่นำผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นมาเป็นข้อมูลในการพัฒนาแนวทางการรักษาให้ถูกต้อง และเหมาะสมมากยิ่งขึ้น

วิธีการศึกษา

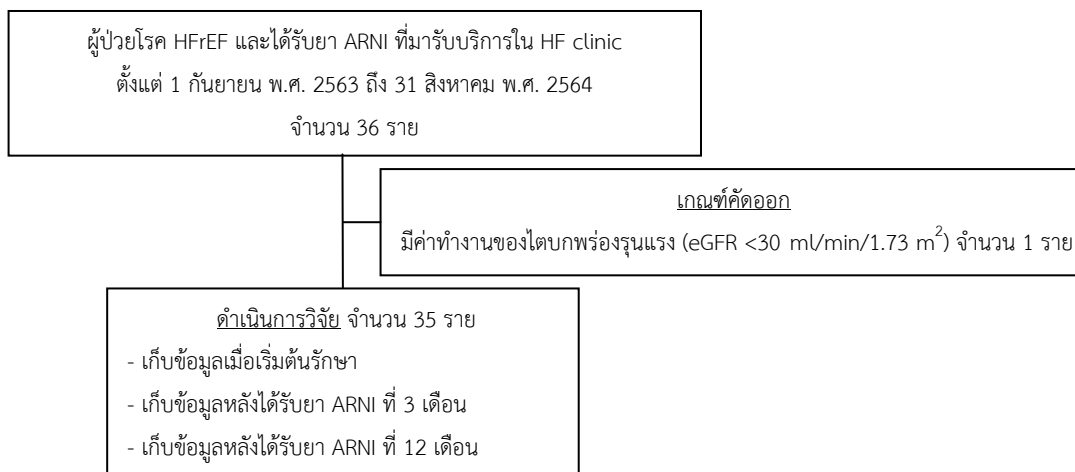
รูปแบบการศึกษา เป็นการศึกษาแบบกึ่งทดลองกลุ่มเดียว (quasiexperiment one group pre-posttest study design)

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง สำหรับประชากรที่ใช้ในการวิจัย คือ ผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไป และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหัวใจล้มเหลวชนิดกล้ามเนื้อหัวใจทำงานลดลง (HFrEF) ด้วยการตรวจ transthoracic echocardiography และได้รับยา ARNI (โดย ARNI ที่ใช้ในการศึกษา คือ ขนาด 200 มก. ที่ประกอบด้วย sacubitril ขนาด 97 มก. และ valsartan 103 มก. เนื่องจากปัจจัยด้านการบริหารจัดการยา) ที่มารับบริการใน HF clinic ในช่วงวันที่ 1 กันยายน พ.ศ. 2563 ถึง 31 สิงหาคม พ.ศ. 2564 โดยตามเก็บข้อมูลจนครบ 12 เดือนในแต่ละราย

เกณฑ์การคัดออกของกลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง (eGFR <30มล./นาที/1.73 ม²) มีประวัติภูมิไวเกินต่อ valsartan และ sacubitril สตรีตั้งครรภ์ หรือมีความดันโลหิตต่ำ (BP <90/60 มิลลิเมตรปรอท)

จำนวนกลุ่มตัวอย่างได้มาจากการคำนวณจากการใช้โปรแกรม G power รุ่น 3.19.4 ได้กลุ่มตัวอย่าง จำนวน 31 ราย มีค่า power เท่ากับ 0.85 และมีค่าความคลาดเคลื่อนที่ระดับ 0.05 ซึ่งอยู่ในระดับที่ยอมรับได้ จากนั้น มีการเก็บข้อมูลเพิ่มอีกร้อยละ 10 รวมเป็นกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 34 ราย โดยอ้างอิงจากจำนวนผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวชนิดกล้ามเนื้อหัวใจทำงานลดลงของโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช จำนวน 152 ราย จากนั้นจึงนำมาคำนวณโดยใช้โปรแกรมดังกล่าว

จากประชากรทั้งหมด 36 ราย มารับบริการในช่วง 1 กันยายน พ.ศ. 2563 ถึง 31 สิงหาคม พ.ศ. 2564 เข้าเกณฑ์คัดออก 1 ราย เนื่องจากมีค่าการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง (eGFR <30 มล./นาที/1.73 ม²) เหลือกลุ่มตัวอย่างจำนวน 35 ราย (แผนภาพที่ 1)



แผนภาพที่ 1 แนวทางการศึกษา

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา คือ แบบบันทึกเกี่ยวกับงานวิจัย ได้แก่ (1) ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย เช่น เพศ อายุ ความสูง น้ำหนักตัว ค่าดัชนีมวลกาย (body mass index: BMI) โรคประจำตัว ความดันโลหิตและ New York Heart Association Functional Classification (NYHA) (2) ผลทางห้องปฏิบัติการ และ (3) ผลตรวจ transthoracic echocardiogram

การวิเคราะห์ข้อมูล ผู้วิจัยใช้สถิติ ดังนี้ สำหรับข้อมูลพรรณนาชนิดต่อเนื่องที่มีการกระจายแบบปกติ แสดงในรูปค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean±SD) สำหรับข้อมูลพรรณนาชนิดต่อเนื่องที่มีการกระจายแบบไม่ปกติ แสดงในรูปค่ามัธยฐานและค่าพิสัยควอไทล์ (median±IQR)

สำหรับข้อมูลพรรณนาชนิดไม่ต่อเนื่อง แสดงในรูปร้อยละ สำหรับข้อมูลชนิดต่อเนื่องที่มีการกระจายแบบปกติ วิเคราะห์ด้วย paired t-test สำหรับข้อมูลต่อเนื่องที่มีการกระจายแบบไม่ปกติ วิเคราะห์ด้วย Wilcoxon matched pairs signed rank test กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ p<0.05 วิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดด้วยโปรแกรม SPSS version 20.0

งานวิจัยนี้ผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช หมายเลขโครงการที่ 8/2563 ลงวันที่ 1 กันยายน 2563

ผลการศึกษา

จากการเก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวชนิดกล้ามเนื้อหัวใจทำงานลดลง (HFrEF) และได้รับยา ARNI ที่มารับบริการใน HF clinic ในช่วงวันที่ 1 กันยายน พ.ศ. 2563 ถึง 31 สิงหาคม พ.ศ. 2564 ที่เข้าร่วมงานวิจัย จำนวน 35 ราย

จากตารางที่ 1 แสดงข้อมูลลักษณะทั่วไป เมื่อเริ่มต้นรักษา ดังนี้ อายุเฉลี่ย 66.20 ± 0.44 ปี เป็นเพศชาย 26 ราย (ร้อยละ 74.3) ค่า NYHA symptom severity class ระดับ II จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 8.6) ระดับ III จำนวน 18 ราย (ร้อยละ 51.4) ระดับ IV จำนวน 14 ราย (ร้อยละ 40.0) มีความสูงเฉลี่ย 163.94 ± 7.76 ซม. มีน้ำหนักเฉลี่ย 67.28 ± 13.46 กก. มีดัชนีมวลกาย (BMI) เฉลี่ย 24.95 ± 4.32 กก./ม² มีโรคประจำตัว ทั้ง 35 ราย ดังนี้ โรคความดันโลหิตสูง 29 ราย (ร้อยละ 82.9) โรคเบาหวาน 15 ราย (ร้อยละ 42.9) โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด 26 ราย (ร้อยละ 74.3) และได้รับการสวนเส้นเลือดหัวใจและใส่ขดลวด หรือผ่าตัดเปลี่ยนเส้นเลือดหัวใจ (cardiac catheterization angiography: CAG, percutaneous coronary intervention: PCI, coronary artery bypass graft: CABG) 17 ราย (ร้อยละ 48.6) โรคไขมันในเลือดสูง 27 ราย (ร้อยละ 77.1) โรคหัวใจห้องบนเต้นพลิ้ว (atrial fibrillation: AF) 11 ราย (ร้อยละ 31.4) ได้รับการรักษาตามมาตรฐานของโรคหัวใจล้มเหลว (guideline-directed therapy: GDT) ดังนี้ ได้รับยา beta-blockers 35 ราย (ร้อยละ 100) ได้รับยา angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers (ACEIs/ARBs) 32 ราย (ร้อยละ 91.4) ได้รับยา mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) 32 ราย (ร้อยละ 91.4) ระยะเวลาเฉลี่ยในการเปลี่ยนยา ACEIs/ARBs ไปเป็นยา ARNI เท่ากับ 22.83 ± 27.95 วัน มีค่าทางห้องปฏิบัติการจากเลือด ดังนี้ ค่า serum creatinine (Cr) เท่ากับ 1.28 ± 0.35 มก./ดล. ค่า estimated glomerular filtration rate (eGFR) เท่ากับ 59.58 ± 20.73 มล./นาที/1.73 ม² ระดับโพแทสเซียมในเลือด (serum potassium: K) เท่ากับ 3.86 ± 0.52 mEq/L ค่า systolic blood pressure (SBP) เท่ากับ 122.11 ± 14.57 มิลลิเมตรปรอท diastolic blood pressure (DBP) เท่ากับ 73.60 ± 11.49 มิลลิเมตรปรอท ค่าซีฟจร เท่ากับ 79.71 ± 14.89 ครั้ง/นาที echocardiographic parameters ดังนี้ ค่า left ventricular ejection fraction (LVEF) เท่ากับร้อยละ 29.81 ± 9.48 ขนาดหัวใจห้องบนซ้าย (left atrial size) เท่ากับ 4.28 ± 0.71 ซม. ขนาดหัวใจห้องล่างซ้ายขณะคลายตัวสุด (left ventricular internal diameter end diastole: LVIDd) เท่ากับ 5.72 ± 0.66 ซม.

จากตารางที่ 2 แสดงข้อมูลค่า mean LVEF (เมื่อเริ่มต้นรักษา หลังได้รับยา ARNI ที่ 3 และ 12 เดือน) เท่ากับร้อยละ 29.81 ± 9.48 , 48.05 ± 9.80 และ 49.58 ± 9.32 ตามลำดับ โดยเปรียบเทียบเมื่อเริ่มต้นรักษากับหลังได้รับยา ARNI ที่ 3 เดือน, เมื่อเริ่มต้นรักษากับหลังได้รับยา ARNI ที่ 12 เดือน และหลังได้รับยา ARNI ที่ 3 กับ 12 เดือน พบว่าค่า mean LVEF เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยคิดเป็นร้อยละ 18.25 ($p < 0.001$), 19.77 ($p < 0.001$) และ 1.52 ($p = 0.011$) ตามลำดับ

ขนาดหัวใจห้องบนซ้ายเฉลี่ย (mean left atrial size: mean LA size) เมื่อเริ่มต้นรักษา, หลังได้รับยา ARNI ที่ 3 และ 12 เดือน เท่ากับ 4.28 ± 0.71 , 4.05 ± 0.62 และ 3.98 ± 0.60 ซม. ตามลำดับ โดยเปรียบเทียบเมื่อเริ่มต้นรักษากับหลังได้รับยา ARNI ที่ 3 เดือน เมื่อเริ่มต้นรักษากับหลังได้รับยา ARNI ที่ 12 เดือน และหลังได้รับยา ARNI ที่ 3 กับ 12 เดือน พบว่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยคิดเป็น 0.22 ซม. ($p < 0.001$), 0.30 ซม. ($p < 0.001$) และ 0.08 ซม. ($p = 0.016$) ตามลำดับ

ขนาดหัวใจห้องล่างซ้ายขณะคลายตัวสุดเฉลี่ย (mean left ventricular internal diameter end diastole: mean LVIDd) เมื่อเริ่มต้นรักษา, หลังได้รับยา ARNI ที่ 3 และ 12 เดือน เท่ากับ 5.72 ± 0.66 , 5.52 ± 0.61 และ 5.35 ± 0.58 ซม. ตามลำดับ โดยเปรียบเทียบเมื่อเริ่มต้นรักษากับหลังได้รับยา ARNI ที่ 3 เดือน, เมื่อเริ่มต้นรักษากับหลังได้รับยา ARNI ที่ 12 เดือน และหลังได้รับยา ARNI ที่ 3 กับ 12 เดือน พบว่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยคิดเป็น 0.21 ซม. ($p < 0.001$), 0.37 ซม. ($p < 0.001$) และ 0.16 ซม. ($p < 0.001$) ตามลำดับ

ค่า median NYHA (เมื่อเริ่มต้นรักษา, หลังได้รับยา ARNI ที่ 3 และ 12 เดือน) เท่ากับระดับที่ 3.00 ± 1.00 , ระดับที่ 2.00 ± 1.00 และระดับที่ 2.00 ± 1.00 ตามลำดับ โดยเปรียบเทียบเมื่อเริ่มต้นรักษากับหลังได้รับยา ARNI ที่ 3 เดือน และเมื่อเริ่มต้นรักษากับหลังได้รับยา ARNI ที่ 12 เดือน พบว่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) แต่เมื่อเปรียบเทียบหลังได้รับยา ARNI ที่ 3 กับ 12 เดือนพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.317$)

ตารางที่ 1 ข้อมูลลักษณะทั่วไป เมื่อเริ่มต้นรักษา โดยมีผู้เข้าร่วมงานวิจัย (n=35)

ลักษณะทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
อายุเฉลี่ย, ปี (mean ± SD)	66.20 ±0.44
เพศ	
- ชาย	26 (74.3)
- หญิง	9 (25.7)
New York Heart Association Functional Classification (NYHA)	
- II	3 (8.6)
- III	18 (51.4)
- IV	14 (40.0)
ความสูงเฉลี่ย, ซม. (mean ± SD)	163.94 ±7.76
น้ำหนักตัวเฉลี่ย, กก. (mean ± SD)	67.28 ±13.46
ดัชนีมวลกายเฉลี่ย, กก./ม ² (mean ± SD)	24.95 ±4.32
Medical history	
- Hypertension	29 (82.9)
- Diabetes <i>mellitus</i>	15 (42.9)
- Ischemic heart disease	26 (74.3)
- Coronary revascularization (CAG with PCI, CABG)	17 (48.6)
- <i>Dyslipidemia</i>	27 (77.1)
- Atrial fibrillation (AF)	11 (31.4)
- Premature ventricular contraction (PVC)	1 (2.9)
- Heavy alcohol drinking	1 (2.9)
- Amphetamine use	1 (2.9)
Guideline-directed therapy received at baseline	
- Beta-blockers	35 (100.0)
- ACEIs/ARBs	32 (91.4)
- MRAs	32 (91.4)
ระยะเวลาเฉลี่ยในการเปลี่ยนยา ACEIs/ARBs ไปเป็นยา ARNI, วัน (mean ± SD)	22.83 ±27.95
Baseline laboratory	
- Serum creatinine (Cr), mg/dL (mean ± SD)	1.28 ±0.35
- Estimated glomerular filtration rate (eGFR), mL/min/1.73m ² (mean ± SD)	59.58 ±20.73
- Serum potassium: K, mEq/L (mean ± SD)	3.86 ±0.52
Baseline vital signs	
- Systolic blood pressure (SBP), mmHg (mean ± SD)	122.11 ±14.57
- Diastolic blood pressure (DBP), mmHg (mean ± SD)	73.60 ±11.49
- Pulse rate, beats/min (mean ± SD)	79.71 ±14.89
Baseline of echocardiographic parameters	
- Left ventricular ejection fraction (LVEF), % (mean ± SD)	29.81 ±9.48
- Left atrial size (LA size), cm (mean ± SD)	4.28 ±0.71
- Left ventricular internal diameter end diastole (LVIDd), cm (mean ± SD)	5.72 ±0.66

ตารางที่ 2 ข้อมูลที่เก็บเมื่อเริ่มต้นรักษา (baseline), หลังได้รับยา ARNI ที่ 3 เดือน (at 3rd ARNI month) และหลังได้รับยา ARNI ที่ 12 เดือน (at 12th ARNI month)

	Baseline (mean±SD) T ₀	At 3 rd ARNI month (mean±SD) T ₁	At 12 th ARNI month (mean±SD) T ₃	Mean change from T ₀ -T ₃	p-value	Mean change from T ₀ -T ₃	p-value	Mean change from T ₀ -T ₃	p-value
Cardiac function and cardiac size									
LVEF, %	29.81±9.48	48.05±9.80	49.58±9.32	18.25	<0.001	19.77	<0.001	1.52	0.011
LA size, cm	4.28±0.71	4.05±0.62	3.98±0.60	-0.22	<0.001	-0.30	<0.001	-0.08	0.016
LVIDd, cm	5.72±0.66	5.52±0.61	5.35±0.58	-0.21	<0.001	-0.37	<0.001	-0.16	<0.001
NYHA	3.00±1.00*	2.00±1.00*	2.00±1.00*		<0.001		<0.001		0.317
Laboratory results									
Serum creatinine, mg/dL	1.28±0.35	1.24±0.35	1.13±0.35	-0.04	0.271	-0.04	0.432	0.01	0.863
eGFR, mL/min/1.73 m ²	59.58±20.73	61.94±21.31	61.68±22.69	2.36	0.181	2.40	0.370	0.03	0.989
Serum potassium: K, mEq/L	3.86±0.52	4.00±0.49	3.99±0.49	0.14	0.188	0.13	0.207	-0.01	0.893

*median±IQR

IQR = Interquartile range (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)

จากตารางที่ 2 แสดงค่าทางห้องปฏิบัติการจากเลือดเมื่อเริ่มต้นรักษา serum creatinine (Cr) เท่ากับ 1.28 ± 0.35 มก./ดล., estimated glomerular filtration rate (eGFR) เท่ากับ 51.92 ± 20.73 มล./นาที/1.73 ม², ระดับโพแทสเซียมในเลือด (potassium: K) เท่ากับ 3.86 ± 0.52 mEq/L, หลังได้รับยา ARNI ที่ 3 เดือน Cr เท่ากับ 1.24 ± 0.35 มก./ดล., eGFR เท่ากับ 61.94 ± 21.31 มล./นาที/1.73 ม² และ K เท่ากับ 4.00 ± 0.49 mEq/L, หลังได้รับยา ARNI ที่ 12 เดือน Cr เท่ากับ 1.13 ± 0.35 มก./ดล., eGFR เท่ากับ 61.68 ± 22.69 มล./นาที/1.73 ม² และ K เท่ากับ 3.99 ± 0.49 mEq/L โดยเปรียบเทียบเมื่อเริ่มต้นรักษากับหลังได้รับยา ARNI ที่ 3 เดือน เมื่อเริ่มต้นรักษากับหลังได้รับยา ARNI ที่ 12 เดือน และหลังได้รับยา ARNI ที่ 3 กับ 12 เดือน พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของยา ARNI ในการศึกษานี้คือ ไม่พบภาวะ hypotension (at 3rd ARNI mo: SBP 118.71 ± 15.12 มิลลิเมตรปรอท, DBP 67.54 ± 10.63 มิลลิเมตรปรอท, at 12th ARNI mo: SBP 119.97 ± 14.63 มิลลิเมตรปรอท, DBP 68.37 ± 10.43 มิลลิเมตรปรอท) ปริมาณยา ARNI ในเดือนที่ 12 เท่ากับ median±IQR 100 ± 100 มก./วัน

วิจารณ์

จากการศึกษาผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวชนิดกล้ามเนื้อหัวใจทำงานลดลง (HFrEF) และได้รับยา ARNI ที่มารับบริการใน HF clinic ในช่วง 1 กันยายน พ.ศ. 2563 ถึง 31 สิงหาคม พ.ศ. 2564 มีผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 35 ราย ซึ่งเป็นการศึกษาและเปรียบเทียบกันในกลุ่มศึกษากลุ่มเดียว (single group) จึงสามารถช่วยลดอคติระหว่างกลุ่มศึกษาได้ ในการศึกษานี้พบว่า cardiac function ซึ่งประเมินจาก ค่า LVEF มีแนวโน้มดีขึ้นเร็วตั้งแต่หลังรักษาด้วย ARNI ที่ 3 เดือนและยังมีแนวโน้มดีขึ้นอีกไปจนถึงหลังรักษาด้วย ARNI ที่ 12 เดือน cardiac size ซึ่งประเมินจาก ค่า LA size และ LVIDd มีแนวโน้มมีขนาดเล็กลงเร็วตั้งแต่หลังรักษาด้วย ARNI ที่ 3 เดือนและยังมีแนวโน้มมีขนาดเล็กลงอีกไปจนถึงหลังรักษาด้วย ARNI ที่ 12 เดือน ค่า NYHA มีแนวโน้มดีขึ้นเร็วตั้งแต่หลังรักษาด้วย ARNI ที่ 3 เดือนและยังดีอยู่จนถึงที่ 12 เดือน โดยทั้งค่า cardiac function และ cardiac size เปลี่ยนแปลงเร็วตั้งแต่การรักษาที่ 3 เดือนซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ James และคณะ⁸ พบว่าหลังการรักษาผู้ป่วย HFrEF ด้วยยา ARNI มีผลให้ cardiac volume and function ดีขึ้นในเดือนที่ 12 หลังการรักษา โดยเริ่มศึกษาการเปลี่ยนแปลงตั้งแต่เดือนที่ 6 จนถึงเดือนที่ 12 หลังรักษาด้วย ARNI

ในการศึกษานี้ มีการติดตามค่าทางห้องปฏิบัติการจากเลือดเพื่อเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนจากยา ARNI ซึ่งประกอบไปด้วย sacubitril และ valsartan ยา valsartan เป็นยาในกลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) มีข้อเฝ้าระวัง ได้แก่ ภาวะ hyperkalemia, มีค่า creatinine เพิ่มขึ้นมาก และค่า eGFR ลดลงมาก แต่จากการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งก่อนและหลังรักษาของค่าเหล่านี้ รวมทั้งไม่พบภาวะ hypotension

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นกลุ่มผู้ป่วย HFrEF ที่ได้รับยา ARNI เพียงกลุ่มเดียว ในอนาคตควรจะมีการศึกษาเพิ่มในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาแบบเดิม (neurohormonal blockers) และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตผิดปกติมาก (eGFR 15- 29 มล./นาที/1.73 ม²) เนื่องจากผู้ป่วย HFrEF จำนวนไม่น้อยที่มีค่าการทำงานของไตผิดปกติมาก จะได้รับประโยชน์เหมือนการศึกษาข้างต้นหรือไม่เพียงใด

ข้อจำกัดของการศึกษาพบอุปสรรคในการแบ่งเม็ดยา และปรับขนาดยา เนื่องจากการศึกษานี้มียา ARNI ขนาด 200 มก. เพียงขนาดเดียว

สรุป

จากการศึกษาผลของยา ARNI ในผู้ป่วย HFrEF พบว่าค่า LVEF และค่า cardiac size (LA size, LVIDd) ดีขึ้นตั้งแต่เดือนที่ 3 และยังคงดีขึ้นอีกในเดือนที่ 12 หลังได้ยา ARNI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และค่า NYHA มีแนวโน้มดีขึ้นตั้งแต่เดือนที่ 3 และยังคงอยู่จนถึงเดือนที่ 12 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในการศึกษา

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้เข้าร่วมการศึกษา พยาบาล และเจ้าหน้าที่ใน HF clinic โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช ที่ได้สนับสนุนการเก็บข้อมูลเกี่ยวกับการศึกษา และผู้ทรงคุณวุฒิทั้ง 3 ท่าน (นพ.วันชัย พิณิชชกร นพ.โตมร ทองศรี และนพ.ศราวุธ นุกุลอุดมพานิชย์) ที่ช่วยตรวจเครื่องมือวิจัยและให้คำปรึกษาในการทำการศึกษาครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Kanjanawanit R. Comprehensive heart failure management program. Chiang Mai: Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital; 2013.
2. Chunharas P, Yingchoncharoen T, Kunjara Na Ayuthaya R, editor. Heart failure council of Thailand (HFCT) 2019 heart failure guideline. Bangkok: Nextstep design; 2019.
3. Paulis L, Rajkovicova R, Simko F. New developments in the pharmacological treatment of hypertension: dead-end or a glimmer at the horizon?. *Curr Hypertens Rep* 2015;17(6):557. doi: 10.1007/s11906-015-0557-x.
4. Lillyblad MP. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition with sacubitril/valsartan in chronic systolic heart failure: understanding the new PARADIGM. *Ann Pharmacother* 2015;49:1237-51.
5. Bavishi C, Messerli FH, Kadosh B, Ruilope LM, Kario K. Role of neprilysin inhibitor combinations in hypertension: insights from hypertension and heart failure trials. *Eur Heart J* 2015;36(30):1967-73.
6. Wang Y, Seto SW, Gollledge J. Angiotensin II, sympathetic nerve activity and chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 2014;19(2):187-98.
7. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala DR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371(11):993-1004.
8. James L, Januzzi Jr, Margret FP, Javed B, Michael F, Alan SM, 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. *J Am Med Assoc* 2019;322(11):1085-95.
9. Hunt PJ, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM, Espiner EA. The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulation human plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;214(3):1175-83.

SMJ