

# แนวทางการดูแลและจัดการผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

## updated ตามแนวทางของ ESC 2021

ภก.กฤติน บัณฑิตานุกูล

### บทนำ

บทความนี้เรียบเรียงข้อมูลเกี่ยวกับการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (chronic heart failure) โดยอ้างอิงตามแนวทางของ European Society of Cardiology (ESC) ที่มีการปรับปรุงและตีพิมพ์ในเดือนสิงหาคม ค.ศ. 2021 ที่ผ่านมาเป็นหลัก ซึ่งมีการปรับเปลี่ยนคำแนะนำบางหัวข้อในการรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง โดยจะเน้นไปที่การให้ยาตามลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยมากขึ้น รวมทั้งบทบาทของการใช้ยาในกลุ่ม sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง เนื่องจากมีการตีพิมพ์ประโยชน์ของยาในศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

### คำจำกัดความของภาวะหัวใจล้มเหลว<sup>1</sup>

ภาวะหัวใจล้มเหลว เป็นกลุ่มอาการทางคลินิก ซึ่งมีอาการสำคัญได้แก่ อาการเหนื่อยในขณะออกกำลังกาย การบวมที่บริเวณข้อเท้า และอ่อนเพลีย โดยผู้ป่วยอาจมีอาการแสดงร่วมด้วยได้แก่ แรงดันในเส้นเลือดดำ jugular เพิ่มขึ้น การบวมตามร่างกาย หรือการมีเสียงอากาศผ่านของเหลวในปอดขณะหายใจเข้า อาการและอาการแสดงเหล่านี้ที่เกิดขึ้นจากความผิดปกติของโครงสร้างหรือการทำงานของหัวใจ ทำให้แรงดันภายในหัวใจเพิ่มขึ้น และหัวใจไม่สามารถสูบฉีดเลือดไปเลี้ยงร่างกายได้ตามปกติในขณะพักหรือออกกำลังกาย

การหาสาเหตุในการทำให้เกิดความผิดปกติของหัวใจเป็นกระบวนการสำคัญในการวินิจฉัย ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง หรือ chronic heart failure (CHF) เนื่องจากมีบทบาทสำคัญในการกำหนดการรักษา สาเหตุหลักของการเกิดภาวะ CHF คือการที่กล้ามเนื้อหัวใจมีการทำงานที่ผิดปกติไป แต่อาจเกิดจากความผิดปกติอื่น ๆ ได้ เช่น ลิ้นหัวใจผิดปกติ การเต้นและการนำไฟฟ้าของหัวใจผิดปกติ หรือการผิดปกติของ endocardium หรือ pericardium

โดยทั่วไปภาวะ CHF จะมีการดำเนินไปของโรคอย่างค่อนข้างคงที่และได้รับการรักษาดูแลในสถานะผู้ป่วยนอก โดยอาจจะมีหรือไม่มีอาการแสดงทางคลินิก ในระหว่างที่ได้รับการรักษาติดตาม หากผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกที่แย่ลง ต้องการการประเมินหรือการรักษาแบบเร่งด่วน มักจะเป็นการรักษาในสถานะผู้ป่วยใน โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้จะถูกจัดอยู่ในกลุ่มภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน หรือ acute heart failure (AHF)

### การแบ่งชนิดของภาวะหัวใจล้มเหลว

การแบ่งชนิดของภาวะ CHF มักจะอาศัยค่า left ventricular ejection fraction (LVEF) ในการแบ่ง เนื่องการศึกษาส่วนใหญ่ในภาวะ CHF ใช้ค่า LVEF เป็นเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย และผู้ป่วย

ที่มีค่า LVEF  $\leq$  40% มักจะเป็นกลุ่มที่ตอบสนองได้ดีต่อการรักษา โดยตามแนวทางของ ESC 2021 ได้จัดแบ่งชนิดของภาวะ CHF แตกต่างไปจากแนวทางการรักษามาก่อนหน้านี้<sup>2</sup> รวมถึงแนวทางการรักษาภาวะ CHF ของ American College of Cardiology/American Heart Association<sup>3</sup> และแนวทางเวชปฏิบัติการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวของประเทศไทยในปี ค.ศ. 2019<sup>4</sup> โดยเปลี่ยนคำจาก heart failure with mid-range ejection fraction ไปเป็น heart failure with mildly reduced ejection fraction และในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะใช้อาการและอาการแสดง รวมทั้งค่า LVEF เป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัย

ตารางที่ 1 คำนิยามชนิดของภาวะหัวใจล้มเหลวที่แบ่งตามค่า LVEF ในแนวทางเวชปฏิบัติ ESC 2021<sup>1</sup>

Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)	Heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF)	Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)
Symptom $\pm$ signs	Symptom $\pm$ signs	Symptom $\pm$ signs
LVEF $\leq$ 40%	LVEF 41-49%	LVEF $\geq$ 50%
		- มีการตรวจพบความผิดปกติของโครงสร้างหรือการทำงานของหัวใจ ได้แก่ LV diastolic dysfunction, LV filling pressure เพิ่มขึ้น รวมถึงการมีระดับ natriuretic peptides เพิ่มขึ้น

นอกจากนี้ ตามแนวทางเวชปฏิบัติการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวของประเทศไทยในปี ค.ศ. 2019 ได้ให้คำนิยามผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม HFrEF ที่มีค่า LVEF มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 หลังได้รับการรักษาจัดเป็นผู้ป่วย LVEF recovery<sup>4</sup>

#### อุบัติการณ์และความชุกของภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

แม้ว่าในปัจจุบันการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดจะดีขึ้น แต่อุบัติการณ์ของภาวะ CHF ยังคงเพิ่มขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้น โดยในทวีปยุโรปพบว่าอุบัติการณ์ของภาวะ CHF จะเท่ากับ 5 คนต่อ 1000 คนต่อปี (person-year) ขณะที่ความชุกในการเกิดภาวะ CHF จะเท่ากับ 1-2% อย่างไรก็ตามในผู้ที่มีอายุมากกว่า 70 ปี ความชุกในการเกิดภาวะ CHF จะมากกว่า 10% นอกจากนี้การศึกษาในทวีปยุโรปจะพบว่าประมาณร้อยละ

ละ 60 ของผู้ป่วย CHF จะเป็น HFrEF ขณะที่ HFmrEF และ HFpEF จะพบประมาณร้อยละ 24 และ 16 ตามลำดับ

### สาเหตุของการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

สาเหตุหลักของการเกิดภาวะ CHF คือ โรคหลอดเลือดหัวใจ และความดันโลหิตสูง สำหรับสาเหตุอื่นๆ เช่น

- โรคลิ้นหัวใจ
- โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ
- กล้ามเนื้อหัวใจพิการ (cardiomyopathy)
- โรคหัวใจผิดปกติแต่กำเนิด (congenital heart disease)
- การติดเชื้อ
- ยาบางชนิดเช่น ยาเคมีบำบัดกลุ่ม anthracyclines, trastuzumab, และ VEGF inhibitors เป็นต้น

### การพยากรณ์โรคของภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

แม้ว่าในปัจจุบันผู้ป่วย CHF จะมีการพยากรณ์โรคที่ดีขึ้น อย่างไรก็ตามอัตราการเสียชีวิตยังคงสูง โดยในการศึกษาแบบสำรวจ (observational study) ผู้ป่วย CHF จะมีอัตราการเสียชีวิตที่ 5 ปี ประมาณร้อยละ 53-67 นอกจากนี้ผู้ป่วยภาวะ CHF มักจะมีคุณภาพชีวิตที่แย่ลง โดยผู้ป่วยจะมีค่าเฉลี่ยในการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลอย่างน้อยปีละครั้ง

### การวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง<sup>1-5</sup>

การวินิจฉัยภาวะ CHF จะพิจารณาจากอาการและอาการแสดงของผู้ป่วย ร่วมกับการตรวจพบความผิดปกติของหัวใจ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีประวัติกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดหัวใจ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน การดื่มสุราเรื้อรัง โรคไตวายเรื้อรัง การได้รับสารที่มีพิษต่อหัวใจ และผู้ที่มีประวัติกล้ามเนื้อหัวใจพิการในครอบครัว

อาการและอาการแสดงที่พบได้บ่อยของผู้ป่วย CHF ได้แก่ อาการหายใจขัด นอนราบไม่ได้ (orthopnea) การตื่นขึ้นมาหอบตอนกลางคืน (paroxysmal nocturnal dyspnea) ความสามารถในการออกกำลังกายลดลง อ่อนเพลีย ข้อเท้าบวม หรือตรวจร่างกายพบภาวะ elevated jugular venous pressure, hepatojugular reflux, gallop rhythm เป็นต้น

การตรวจที่ช่วยในการวินิจฉัยภาวะ CHF ได้แก่ ECG, echocardiography, chest X-ray และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยเฉพาะการตรวจพบฮอร์โมน B-type natriuretic peptide (BNP) หรือ N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) เพิ่มขึ้น

## การจัดระดับความรุนแรงของภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure classification)

การจัดระดับของภาวะหัวใจล้มเหลวตาม ACCF/AHA จะเน้นในส่วนการดำเนินโรคตามความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจและอาการ สำหรับ functional classification ตาม New York Heart Association (NYHA) จะเน้นถึงสมรรถภาพการออกกำลังกายและความรุนแรงของอาการภาวะหัวใจล้มเหลว ดังแสดงไว้ตามตารางที่ 5

ตารางที่ 2 การประเมินภาวะหัวใจล้มเหลวตาม ACCF/AHA และ NYHA functional classification<sup>3,5</sup>

ACCF/AHA Stages of HF	NYHA Functional Classification
Stage A: ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อภาวะหัวใจล้มเหลว แต่ยังไม่มีการสร้างของหัวใจผิดปกติ หรือมีอาการของภาวะหัวใจล้มเหลว	Class I: ผู้ป่วยไม่มีข้อจำกัดในการทำกิจกรรมต่างๆ
Stage B: ผู้ป่วยมีโครงสร้างของหัวใจผิดปกติ แต่ยังไม่มีอาการหรืออาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว (Structural heart disease)	Class II: ผู้ป่วยไม่มีอาการในขณะพัก แต่การทำกิจกรรมประจำวัน หรือกิจกรรมอื่น ๆ ที่ต้องออกแรงมากขึ้น ทำให้มีอาการของภาวะหัวใจล้มเหลว
Stage C: ผู้ป่วยมีโครงสร้างของหัวใจผิดปกติ ร่วมกับมีอาการของภาวะหัวใจล้มเหลว	Class III: ผู้ป่วยไม่มีอาการในขณะพัก แต่การทำกิจกรรมประจำวันเพียงเล็กน้อยทำให้มีอาการของภาวะหัวใจล้มเหลว
Stage D: ผู้ป่วยมีภาวะหัวใจล้มเหลวรุนแรงที่ต้องการการรักษาพิเศษ	Class IV: ผู้ป่วยมีอาการในขณะพัก หรือไม่สามารถทำกิจกรรมต่างๆ ได้

## เป้าหมายในการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว<sup>1</sup>

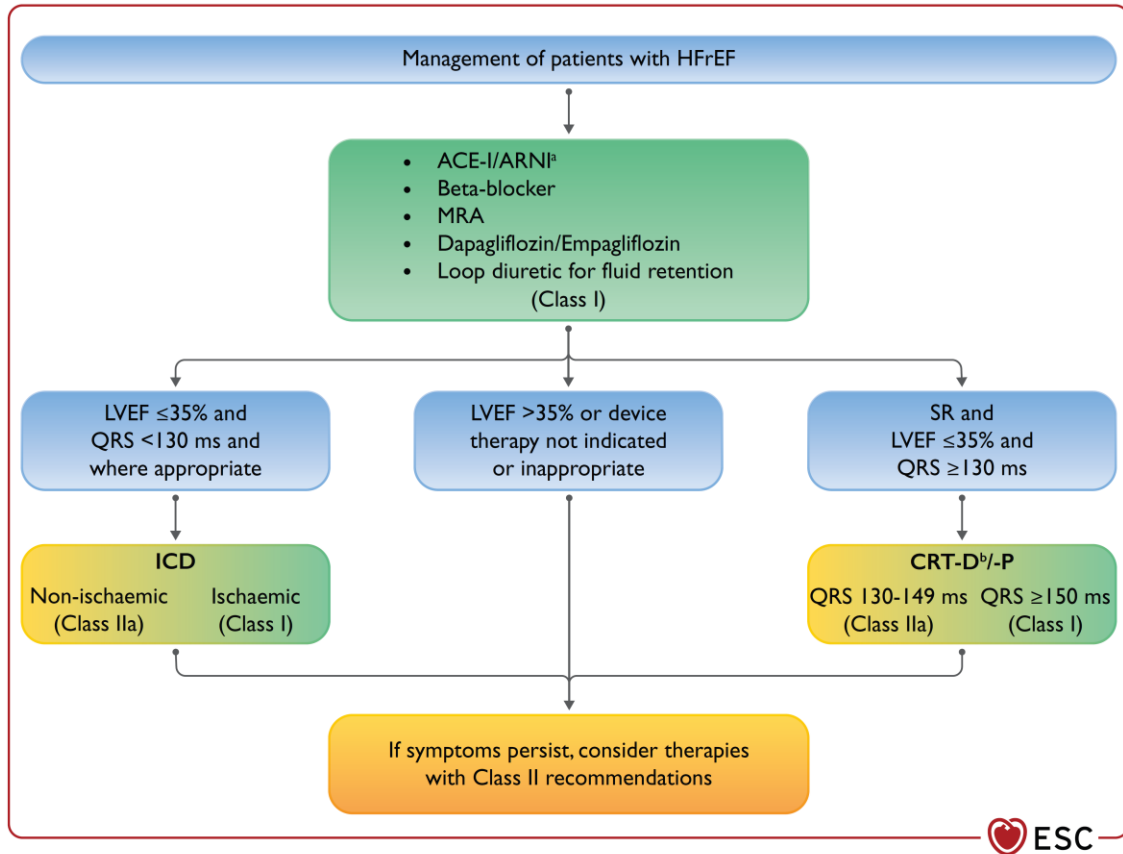
การรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังมีเป้าหมายหลัก 3 ข้อได้แก่

1. ลดอัตราการเสียชีวิต
2. ป้องกันการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน
3. เพิ่มคุณภาพชีวิต และความสามารถในการทำกิจกรรมต่าง ๆ ของผู้ป่วย

## การรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

หลักฐานทางวิชาการในปัจจุบันพบว่าการใช้ยาเพื่อต้านการทำงานของระบบ renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) ได้แก่ยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin receptor blockers (ARBs), mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) หรือ angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNI) สามารถลดการเสียชีวิต ลดการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล และบรรเทาอาการของผู้ป่วย HFrEF ได้ เช่นเดียวกับยาในกลุ่ม beta-blockers (BBs) ที่ต้านการทำงานของระบบประสาท sympathetic ดังนั้นแนวทางการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวต่าง ๆ จึงแนะนำให้

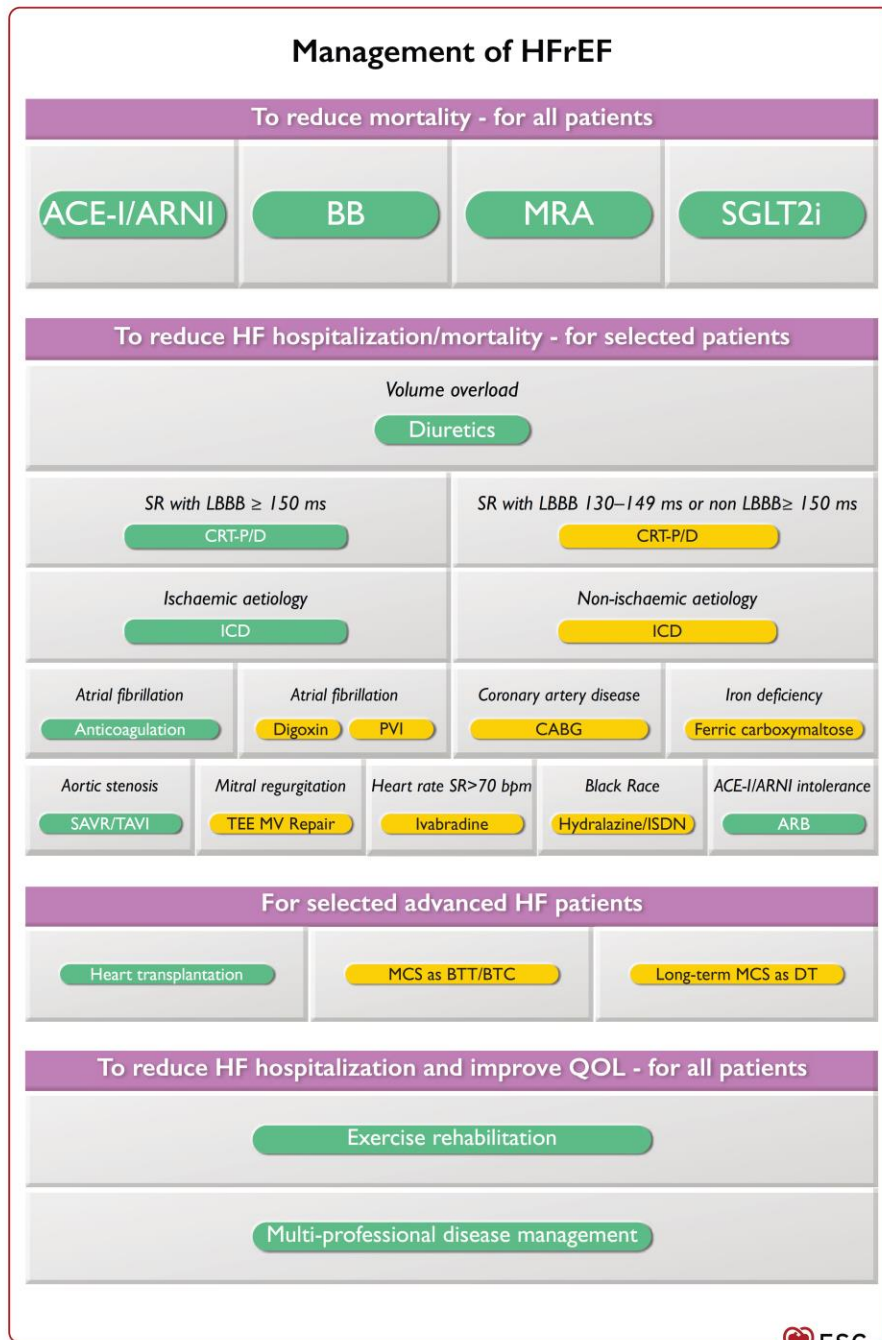
ผู้ป่วย HFrEF ทุกรายควรได้รับยาตั้งกล่าวหากไม่มีข้อห้ามใช้<sup>1-3,5,6</sup> และควรเพิ่มขนาดยาจนถึงขนาดที่ใช้ในการศึกษาทางคลินิก หรือในขนาดที่ผู้ป่วยทนได้ โดยแนวทางการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังตาม ESC 2021 ได้แนะนำการรักษาตั้งรูปที่ 1 และ 2



**Figure 2** Therapeutic algorithm of Class I Therapy Indications for a patient with heart failure with reduced ejection fraction. ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARNI = angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; CRT-D = cardiac resynchronization therapy with defibrillator; CRT-P = cardiac resynchronization therapy with pacemaker; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; QRS = Q, R, and S waves (on a 12-lead electrocardiogram); SR = sinus rhythm. <sup>a</sup>As a replacement for ACE-I. <sup>b</sup>Where appropriate. Class I = green. Class IIa = Yellow.

\*Class II recommendations ได้แก่ Ivabradine, Hydralazine + Nitrate, Digoxin และ Vericiguat

รูปที่ 1 แนวทางการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวตามแนวทาง ESC ในปี ค.ศ. 2021<sup>1</sup>



**Figure 3** Central illustration. Strategic phenotypic overview of the management of heart failure with reduced ejection fraction. ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BB = beta-blocker; b.p.m. = beats per minute; BTC = bridge to candidacy; BTT = bridge to transplantation; CABG = coronary artery bypass graft; CRT-D = cardiac resynchronization therapy with defibrillator; CRT-P = cardiac resynchronization therapy with pacemaker; DT = destination therapy; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; ISDN = isosorbide dinitrate; LBBB = left bundle branch block; MCS = mechanical circulatory support; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; MV = mitral valve; PVI = pulmonary vein isolation; QOL = quality of life; SAVR = surgical aortic valve replacement; SGLT2i = sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; SR = sinus rhythm; TAVI = transcatheter aortic valve replacement; TEE = transcatheter edge to edge. Colour code for classes of recommendation: Green for Class of recommendation I; Yellow for Class of recommendation IIa (see Table 1 for further details on classes of recommendation). The Figure shows management options with Class I and IIa recommendations. See the specific Tables for those with Class IIb recommendations.

รูปที่ 2 แนวทางการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวตามลักษณะของผู้ป่วยตามแนวทาง ESC ในปี ค.ศ. 2021<sup>1</sup>

ในการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว นอกจากการใช้ยาแล้วควรมีการดูแลรักษาแบบไม่ใช้ยาร่วมด้วย (non-pharmacological) ได้แก่<sup>1-3,5,6</sup>

- จำกัดการรับประทานโซเดียมและน้ำในปริมาณที่เหมาะสม โดยผู้ป่วยแต่ละรายอาจจะมีการจำกัดปริมาณที่ไม่เท่ากันขึ้นกับความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยแต่ละราย
- ออกกำลังกายอย่างเหมาะสม ภาวะหัวใจล้มเหลวไม่จัดเป็นข้อห้ามในการออกกำลังกาย แต่ควรออกกำลังกายให้เหมาะสมกับสถานะของผู้ป่วย
- พักผ่อนให้เพียงพอ
- ห้ามใช้ยาที่ส่งผลทำให้ภาวะหัวใจล้มเหลวของผู้ป่วยแย่ลงเช่น NSAIDs, pioglitazone หรือยาในกลุ่ม calcium channel blockers (CCBs) โดยเฉพาะ verapamil และ diltiazem รวมถึง short acting dihydropyridine CCBs เช่น nifedipine แต่ยกเว้น amlodipine และ felodipine ที่มีข้อมูลว่าอาจไม่ส่งผลเสียต่อผู้ป่วยกลุ่มนี้
- ฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ และโรคปอดบวม

### ยาที่ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (HFrEF) ตามแนวทางการรักษา ESC 2021

เมื่อกล้ามเนื้อหัวใจได้รับบาดเจ็บจากสาเหตุต่าง ๆ เช่น ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือภาวะความดันโลหิตสูงเป็นเวลานาน เป็นต้น จะส่งผลให้เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (cardiac myocyte) สูญเสียความสามารถในการบีบและ/หรือคลายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ ส่งผลทำให้ cardiac output (ปริมาตรเลือดที่หัวใจสูบฉีดออกจากหัวใจห้องล่างซ้ายต่อนาที) ลดต่ำลง ทำให้ร่างกายมีการเกิดกลไกปรับตัวชดเชย (compensatory mechanism) เพื่อพยายามปรับเพิ่มระบบไหลเวียนโลหิต (circulatory homeostasis) และความดันโลหิตให้เป็นปกติ โดยกระตุ้นระบบ neurohormonal ผ่านระบบประสาท sympathetic nervous system และระบบ RAAS รวมทั้งฮอร์โมนและ cytokine อื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง เช่น natriuretic peptides, arginine vasopressin และ endothelin เป็นต้น แต่หากกระบวนการ compensate นี้ถูกกระตุ้นอยู่ตลอดเวลา ในระยะยาว neurohormonal substance เหล่านี้ จะเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของกล้ามเนื้อหัวใจและผนังหลอดเลือด (cardiac remodeling and vascular remodeling) ทำให้ความสามารถในการบีบตัวของหัวใจลดลง, แรงต้านทานในหลอดเลือดเพิ่มสูงขึ้น และหัวใจทำงานหนักมากขึ้น<sup>7-10</sup> เกิดเป็นวงจรต่อเนื่อง ซึ่งส่งผลเสียต่อหัวใจ และทำให้ภาวะหัวใจล้มเหลวแย่ลง

เมื่อ cardiac output ลดลง ส่งผลให้ปริมาตรเลือดที่ไปเลี้ยงไตลดลง sympathetic nervous system จึงกระตุ้นให้มีการหลั่ง renin เพื่อเปลี่ยน angiotensinogen เป็น angiotensin II โดย angiotensin converting enzyme สาร angiotensin II ออกฤทธิ์โดยจับกับ angiotensin II type I receptor (AT<sub>1</sub> receptor) ทำให้เกิดผลได้แก่<sup>7-10</sup>

- ที่หลอดเลือดทำให้เกิด vasoconstriction

- ที่ท่อไตมีผลเพิ่มการดูดกลับของ  $\text{Na}^+$  จึงมีการดูดกลับน้ำเข้าสู่กระแสเลือด ทำให้ blood volume เพิ่มขึ้น
- มีผลเพิ่มการสร้างและหลั่ง aldosterone เพิ่มการดูดกลับของ  $\text{Na}^+$  และน้ำ จึงเพิ่ม blood volume ได้
- ทำให้มีการหลั่งของสาร vasopressin หรือ antidiuretic hormone (ADH) ซึ่งไปออกฤทธิ์ที่ distal tubule และ collecting duct ของไต มีผลเพิ่มการดูดน้ำกลับเพิ่มขึ้น และเกิด vasoconstriction
- angiotensin II สามารถกระตุ้นระบบประสาท sympathetic ให้หลั่ง norepinephrine เพิ่มขึ้น จึงมีผลเพิ่ม cardiac output และเพิ่มแรงต้านทานในเส้นเลือด
- angiotensin II สามารถกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและหลอดเลือด ทำให้เกิดภาวะ cardiac hypertrophy และผนังหลอดเลือดหนาขึ้น

นอกจากนี้เมื่อร่างกายมี cardiac output ลดลง ร่างกายจะกระตุ้นระบบ sympathetic nervous system เพิ่มขึ้น ทำให้มีการหลั่ง norepinephrine และ catecholamine อื่นๆ มีผลทำให้เพิ่มการบีบตัวของหัวใจ และเพิ่มอัตราเร็วในการเต้นของหัวใจ เพื่อเพิ่มเลือดไปเลี้ยงอวัยวะสำคัญต่าง ๆ ขณะเดียวกัน norepinephrine สามารถส่งผลให้เกิดภาวะหลอดเลือดหดตัว ดังนั้นในระยะยาวจึงเป็นการเพิ่มภาระของหัวใจ เนื่องจากต้องบีบเลือดผ่านแรงต้านทานที่สูงขึ้น ทำให้หัวใจทำงานเพิ่มขึ้น เป็นการเพิ่ม oxygen demand ของหัวใจ นอกจากนี้การที่ระดับ norepinephrine สูงอยู่เป็นระยะเวลาานาน ทำให้เกิดผลเสียต่อกล้ามเนื้อหัวใจ โดยส่งผลให้ปริมาณและความไวในการตอบสนองของ  $\beta_1$ -receptor ลดลง ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจตอบสนองต่อ adrenergic stimulation ลดลง จึงลดความสามารถในการบีบตัวของหัวใจ<sup>7-10</sup>

ยาที่มีหลักฐานทางวิชาการว่าสามารถช่วยลดอัตราการเสียชีวิต และนอนโรงพยาบาลในผู้ป่วย HF ส่วนมากจะออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับการยับยั้ง neurohormonal activation ซึ่งเป็นพยาธิสรีระวิทยาที่สำคัญที่ทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว นอกจากนี้ยังมีกลุ่มยาอื่นๆที่มีความสำคัญต่อการรักษาผู้ป่วยด้วย ยาชนิดต่างๆ ที่ใช้รักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง มีดังต่อไปนี้

#### ACEIs/ARBs<sup>1-3,5-10</sup>

- ACEIs ออกฤทธิ์ยับยั้ง angiotensin converting enzyme ไม่ให้เปลี่ยน angiotensin I เป็น angiotensin II ทำให้ระดับ angiotensin II ลดลง ลดการหลั่ง aldosterone จึงมีผลลด ventricular remodeling, myocardial fibrosis, myocyte apoptosis, cardiac hypertrophy, ลดการหลั่ง norepinephrine, เกิด vasodilation และลดการคั่งของน้ำและเกลือ
- ACEIs จัดเป็นยากลุ่มแรก ๆ ที่มีผลการศึกษาทางคลินิกที่แสดงให้เห็นว่าสามารถลดการเสียชีวิต และการเจ็บป่วย รวมถึงการบรรเทาอาการในผู้ป่วย HF rEF



- ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยา ACEIs สามารถใช้ยาในกลุ่ม ARBs แทนได้ หากไม่มีข้อห้ามใช้
- ARBs ออกฤทธิ์โดยต้านการจับของ angiotensin II ที่ AT-1 receptor
- ยากลุ่ม ARBs ถูกใช้เป็นยาทางเลือกในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยา ACEIs จากอาการไอ หรือ angioedema หากจะใช้ ARBs แทนในกรณีที่เกิด angioedema จาก ACEIs ควรให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยและเฝ้าระวังการเกิด angioedema เนื่องจาก ARBs มีรายงานว่าทำให้เกิด angioedema ได้เช่นกัน
- ผู้ป่วย HFrEF ทุกคนควรได้รับยาในกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs หากไม่มีข้อห้ามใช้
- ควรเริ่มยา ACEIs หรือ ARBs ในขนาดต่ำ ๆ ในผู้ป่วย HF ที่มีอาการคงที่ และเพิ่มขนาดยาอย่างช้า ๆ จนกระทั่งถึงขนาดยาที่สูงที่สุดที่ผู้ป่วยทนได้ หรือขนาดยาที่ใช้ในการศึกษา
- ไม่แนะนำการใช้ยาสามกลุ่มต่อไปนี้ร่วมกันได้แก่ ACEIs, ARBs และ spironolactone เนื่องจากมีผลทำให้ไตวายมากขึ้น และระดับโพแทสเซียมในเลือดเพิ่มสูงขึ้นได้

ขนาดยา ACEIs/ARBs ที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วย HFrEF แสดงไว้ในตารางที่ 3 และ 4

ตารางที่ 3 ชื่อและขนาดยากลุ่ม ACEIs ที่แนะนำในผู้ป่วย HFrEF

Medicine	Initial Daily Dose	Maximum Daily Dose
Captopril	6.25 mg TID	50 mg TID
Enalapril	2.5 mg BID	10 to 20 mg BID
Fosinopril	5 to 10 mg OD	40 mg OD
Lisinopril	2.5 to 5 mg OD	20 to 40 mg OD
Perindopril	2 mg OD	8 to 16 mg OD
Quinapril	5 mg BID	20 mg BID
Ramipril	1.25 to 2.5 mg OD	10 mg OD
Trandolapril	1 mg OD	4mg OD

ตารางที่ 4 ชื่อและขนาดยาในกลุ่ม ARBs ที่แนะนำในผู้ป่วย HFrEF

Medicine	Initial Daily Dose	Maximum Daily Dose
Candesatan	4 to 8 mg OD	32 mg OD
Losartan	25 to 50 mg OD	50 to 100 mg OD
Valsatan	20 to 40 mg BID	160 mg BID

ยา ACEIs/ARBs มีข้อห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์, ผู้ที่อยู่ในภาวะช็อก, และผู้ที่เป็น bilateral renal artery stenosis นอกจากนี้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ ACEIs/ARBs หรือหากจำเป็นต้องใช้ยาควรใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มี SBP น้อยกว่า 80 mmHg, serum creatinine มากกว่า 3 mg/dL และ serum potassium มากกว่า 5.0 mEq/L

อาการไม่พึงประสงค์ของการใช้ยา ACEIs/ARBs ได้แก่ ความดันโลหิตต่ำ ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูง และค่าการทำงานของไตลดต่ำลง เมื่อเริ่มใช้ยาควรมีการติดตามค่าการทำงานของไตและค่าโพแทสเซียมในเลือดภายใน 1-2 สัปดาห์หลังเริ่มยา และติดตามเป็นระยะ ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีแนวโน้มว่าจะมีภาวะ hypotension และผู้ป่วยที่ได้รับโพแทสเซียมเสริมร่วมด้วย

อาการไอที่เกิดจากการใช้ยา ACEIs มักเป็นอาการไอแห้ง ๆ เกิดได้ภายในไม่กี่ชั่วโมงหลังเริ่มยา หรือสัปดาห์ถึงเดือนหลังเริ่มยา หลังจากหยุดยาอาการจะดีขึ้นใน 1-4 สัปดาห์ แต่บางรายอาการอาจดีขึ้นหลังจากหยุดยาถึง 3 เดือน หากอาการไม่รุนแรงอาจพิจารณาให้ยาต่อไป แต่หากไม่สามารถทนได้แนะนำให้หยุดยาและใช้ ARBs แทน หากผู้ป่วยมีประวัติ angioedema จาก ACEIs ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาซ้ำ และพิจารณาเลือกใช้ ARBs แทน

**BBs**<sup>1-3,5-10</sup>

- ยาในกลุ่ม BBs ออกฤทธิ์ ยับยั้งการจับของ catecholamine กับ adrenergic receptors โดยเฉพาะ beta1-receptor จึงลดผลเสียของการกระตุ้นหัวใจที่มากจนเกิดผลเสียกับหัวใจ
- ในการศึกษาทางคลินิกพบว่าการใช้ยาในกลุ่ม BBs โดยให้ร่วมกับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs และ diuretics ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มีอาการคงที่ หรือผู้ป่วยที่เคยมีอาการของภาวะ HF ทุกรายที่ไม่มีข้อห้ามใช้ ไม่ว่าจะมึประวัติเป็น myocardial ischemia หรือไม่สามารถลดการเสียชีวิต และการเจ็บป่วย รวมถึงการบรรเทาอาการในผู้ป่วย HFrEF
- ยาในกลุ่ม BBs ที่ควรนำมาใช้ในผู้ป่วย HFrEF มี 4 ชนิดได้แก่ carvedilol, bisoprolol, sustain release metoprolol succinate และ nebivolol เนื่องจากมีหลักฐานทางวิชาการว่าสามารถลดการเสียชีวิตในผู้ป่วย HFrEF ได้
- การเริ่มใช้ BBS ควรเริ่มยาในขนาดต่ำ ๆ ในผู้ป่วย HFrEF ที่มีอาการคงที่ และเพิ่มขนาดยาอย่างช้า ๆ จนกระทั่งถึงขนาดยาตามเป้าหมาย หรือขนาดยาที่สูงที่สุดที่ผู้ป่วยสามารถทน

ได้ อย่างไรก็ตามไม่ควรปรับขนาดยาขึ้นเร็วกว่า 2 สัปดาห์ และติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดหลังจากที่มีการปรับยาทุกครั้ง ควรหลีกเลี่ยงการหยุดยา BBs อย่างทันที เนื่องจากจะทำให้อาการหัวใจล้มเหลวของผู้ป่วยทรุดลงได้

- การเริ่มใช้ยา BBs ในผู้ป่วย HFrEF สามารถเริ่มให้พร้อมกับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs ได้เลย โดยไม่จำเป็นต้องใช้ยา ACEIs/ARBs จนถึงขนาดสูงสุดก่อน

ข้อห้ามใช้ยา BBs ได้แก่ผู้ป่วยหอบหืดที่มี active bronchospasm ผู้ป่วยที่มี second-degree AV block ผู้ป่วยที่มี heart rate น้อยกว่า 50 ครั้งต่อนาที และผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะช็อก สำหรับโรค COPD ไม่จัดเป็นข้อห้ามใช้แต่เป็นข้อควรระวัง อย่างไรก็ตามควรหลีกเลี่ยงการใช้ carvedilol ในผู้ป่วย COPD เนื่องจากจัดเป็น non-selective BBs

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้หลังจากได้รับยากลุ่ม beta-blockers ได้แก่ fatigue, bradycardia, heart block และ hypotension เป็นต้น ภาวะ fluid retention อาจเกิดได้โดยจะเกิดในช่วง 3-5 วันหลังเริ่มหรือปรับยาขึ้น

ตารางที่ 5 ชื่อและขนาดยากลุ่ม beta-blockers ที่แนะนำในผู้ป่วย HFrEF

Medicine	Initial Daily Dose	Maximum Daily Dose
Bisoprolol	1.25 mg OD	10 mg OD
Carvedilol	3.125 mg BID	25 mg BID
Metoprolol succinate	12.5 – 25 mg OD	200 mg OD
Nebivololol	1.25 mg OD	10 mg OD

#### MRAs<sup>1-3,5-10</sup>

- ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ต้านการจับของ aldosterone กับ mineralocorticoid receptor (MR) ที่ท่อไตส่วน collecting duct และ distal tubule จึงลดการดูดกลับของ Na<sup>+</sup> และลดการขับออกของ K<sup>+</sup> นอกจากนี้ยังพบ mineralocorticoid receptor ที่เนื้อเยื่ออื่น ๆ เช่น กล้ามเนื้อหัวใจ และ endothelial cell การใช้ยา MRAs สามารถช่วยลดการเกิด endothelial dysfunction, LV hypertrophy และ cardiac fibrosis ได้ ยาที่มีข้อมูลการใช้ในภาวะหัวใจล้มเหลวมี 2 ชนิด คือ spironolactone ซึ่งออกฤทธิ์ต้านตัวรับแบบไม่จำเพาะเจาะจง และ eplerenone ที่ออกฤทธิ์ต้านอย่างจำเพาะเจาะจงกับ mineralocorticoid receptor จึงไม่เกิดภาวะ gynecomastia อย่างไรก็ตามในประเทศไทยมีเพียง spironolactone เท่านั้น
- การศึกษาทางคลินิกพบว่าการใช้ spironolactone ในขนาดต่ำ ๆ ในผู้ป่วย HFrEF ที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs และ BBs ในขนาดที่แนะนำแล้วแต่ยังคงมีอาการของ

โรคหัวใจล้มเหลว สามารถลดการรักษาตัวในโรงพยาบาล และการเสียชีวิตจากภาวะ HF รวมถึงช่วยบรรเทาอาการของผู้ป่วย

- การใช้ยา MRAs ควรใช้ในผู้ป่วย HFrEF ที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือดน้อยกว่า 5 มิลลิโมลต่อลิตร และ serum creatinine น้อยกว่า 2.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในเพศชาย หรือ 2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในเพศหญิง รวมทั้งค่า glomerular filtration rate มากกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาที

ควรเริ่มใช้ spironolactone ในขนาด 12.5 ถึง 25 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับผู้ที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะ hyperkalemia หรือผู้ที่มีค่าการทำงานของไตลดต่ำกว่าปกติ (30-49 ml/min) อาจปรับแผนการใช้ยาเริ่มต้นเป็นวันเว้นวัน หากจะเริ่ม aldosterone receptor antagonist ในผู้ป่วยเคยได้รับยาโพแทสเซียมเสริมมาก่อน ควรพิจารณาหยุดหรือปรับลดขนาดของโพแทสเซียมเสริม และติดตามค่าการทำงานของไตและระดับโพแทสเซียมในเลือดอย่างใกล้ชิด พร้อมทั้งให้คำแนะนำเรื่องการหลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่ม NSAIDs และอาหารที่มีโพแทสเซียมสูง ผู้ป่วยทั่วไปควรติดตามค่าการทำงานของไตและระดับโพแทสเซียมในเลือดประมาณ 2-3 วันแรก และที่ 7 วันหลังเริ่มยา และควรติดตามอย่างต่อเนื่องตามทุก 1 เดือนในช่วง 3 เดือนแรก หลังจากนั้นติดตามทุกๆ 3 เดือน หากระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงมากกว่า 5.5 mEq/L ควรหยุดยาหรือลดขนาดยา และรักษาต้นเหตุที่ทำให้ระดับโพแทสเซียมสูง

#### ARNI<sup>1-3,5,6</sup>

natriuretic peptide ได้แก่ ANP, BNP และ CNP เป็นสารที่ร่างกายสร้างขึ้น และมีฤทธิ์ได้แก่ vasodilation, ลดการเกิด cardiac fibrosis และเพิ่มการขับน้ำและเกลือออกจากร่างกาย neprilysin เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ย่อยสลาย endogenous vasoactive peptide หลายชนิด รวมทั้ง natriuretic peptides ยา neprilysin inhibitor สามารถยับยั้งการทำลาย natriuretic peptide ทำให้ร่างกายมีระดับ natriuretic peptide สูงขึ้น จึงส่งผลดีต่อภาวะหัวใจล้มเหลว แต่ขณะเดียวกันยาสามารถทำให้ระดับ angiotensin II สูงขึ้นได้ จึงมีการผลิตยา neprilysin inhibitor ร่วมกับ RAAS blockade เพื่อยับยั้งผลของ angiotensin II ที่เพิ่มขึ้น ได้แก่ sacubitril/valsartan

จากการศึกษาขนาดใหญ่ของยา ARNI ได้แก่ PARADIGM-HF<sup>11</sup> เปรียบเทียบผลการรักษาผู้ป่วย HFrEF (LVEF  $\leq$  40%) ที่มี NYHA FC II-IV ด้วยยา sacubitril/valsartan กับ enalapril ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน พบว่า sacubitril/valsartan สามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้เพิ่มขึ้นร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับ enalapril 20 mg/day รวมทั้งสามารถลดอัตราการเสียชีวิตโดยรวม ลดอัตราการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตามแนวทางการรักษาแนะนำให้ผู้ป่วย HFrEF (LVEF < 40%) ที่ยังคงมีอาการแม้ว่าจะได้รับการรักษาตามแนวทางการรักษาด้วยยา ACEIs/ARBs, BBs และ MRAs อาจพิจารณาเปลี่ยน ACEIs หรือ ARBs ที่ได้รับเป็น ARNI (sacubitril/valsartan) มีการศึกษาทางคลินิกพบว่าการใช้ ARNI ในผู้ป่วย HFrEF ที่ไม่มี

ประวัติเคยได้รับ ACEIs มาก่อนยังคงมีประสิทธิภาพและความปลอดภัย<sup>12,13</sup> ดังนั้นในบางกรณีอาจพิจารณาเลือกใช้เป็นยาอันดับแรกแทนการใช้ ACEIs/ARBs ได้

ข้อห้ามใช้ของยา sacubitril/valsartan ได้แก่ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์, ผู้ป่วยที่มีประวัติ angioedema, และห้ามใช้ร่วมกับยากลุ่ม ACEIs และ ARBs ในผู้ป่วยที่เคยได้รับยากลุ่ม ACEIs มาก่อนควรหยุดยาอย่างน้อย 36 ชั่วโมงก่อนเริ่มยา sacubitril/valsartan เพื่อป้องกันความดันโลหิตต่ำและ angioedema

ควรเริ่มยาที่ขนาด 50 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง (sacubitril 24 mg/valsartan 26 mg) หลังจากนั้นให้เพิ่มขนาดเป็นสองเท่าทุก 2-4 สัปดาห์ โดยมีขนาดยาเป้าหมายที่ 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือเท่าที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ หลังจากเริ่มยาหรือปรับยา sacubitril/valsartan ควรติดตามค่าการทำงานของไต ระดับโพแทสเซียมและความดันโลหิตอย่างใกล้ชิด

### SGLT-2 inhibitors

- SGLT-2 inhibitors ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ sodium-glucose cotransporter 2 ซึ่งพบบริเวณท่อไตส่วนต้น (proximal convoluted tubule) ของหน่วยไต (nephron) โดย SGLT-2 เป็นตัวขนส่งที่มีหน้าที่ในการดูดกลับกลูโคสที่กรองผ่าน glomerulus กลับเข้าสู่ร่างกาย ดังนั้นเมื่อยับยั้ง SGLT-2 จึงส่งผลให้ร่างกายไม่สามารถดูดกลับกลูโคสจากปัสสาวะได้ ปริมาณกลูโคสที่ถูกขับออกทางปัสสาวะจึงเพิ่มขึ้น และทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง<sup>14</sup> ยาในกลุ่มนี้ที่มีข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วย HFrEF ได้แก่ dapagliflozin และ empagliflozin
- ในการศึกษา Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (DAPA-HF)<sup>15</sup> เป็นการศึกษาแบบ randomized, double-blind เพื่อประเมินผลของยา dapagliflozin 10 mg วันละครั้งเปรียบเทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วย HFrEF ที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานอยู่ก่อนแล้ว โดยมีค่า LVEF  $\leq 40\%$  และจัดอยู่ใน NYHA class II-IV การศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมจำนวน 4,744 ราย มีอายุเฉลี่ย 66 ปี ผู้เข้าร่วมการศึกษาประมาณ 40% จะมีประวัติเป็นโรคเบาหวาน ค่า LVEF เฉลี่ยประมาณ 31% และผู้เข้าร่วมการศึกษามีค่า GFR เฉลี่ยประมาณ 66 ml/min/1.73m<sup>2</sup> โดยทำการติดตามผลเป็นเวลาเฉลี่ย 18.2 เดือน พบว่า dapagliflozin สามารถลดการเกิดผลรวมของ worsening heart failure (hospitalization หรือ an urgent visit resulting in intravenous therapy for heart failure) หรือ cardiovascular death ได้ร้อยละ 26 (hazard ratio [HR] 0.74; 95% confidence interval [CI] 0.65-0.85), ลดการเกิด first worsening heart failure ได้ร้อยละ 30 (HR 0.70; 95% CI 0.59-0.83), ลดการเกิด cardiovascular death ได้ร้อยละ 18 (HR 0.82; 95% CI 0.69-0.98) และลดการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุได้ร้อยละ 17 (HR 0.83; 95% CI 0.71-0.97) นอกจากนี้พบว่ายาสามารถช่วยบรรเทาอาการ เพิ่มความสามารถในการออกกำลังกาย และคุณภาพชีวิตในผู้ป่วย HFrEF ได้ โดยประสิทธิภาพของยาจะไม่ขึ้นกับประวัติโรคเบาหวานหรือระดับ A1C

- การศึกษา Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure (EMPEROR-Reduced)<sup>16</sup> เป็นการศึกษาแบบ randomized, double-blind เพื่อประเมินผลของ empagliflozin 10 mg วันละครั้ง ในผู้ป่วย HFrEF ที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานอยู่ก่อนมีค่า LVEF  $\leq$  40% และจัดอยู่ใน NYHA class II-IV โดยเปรียบเทียบกับยาหลอก การศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมจำนวน 3,730 ราย มีอายุเฉลี่ย 67 ปี ผู้เข้าร่วมการศึกษาประมาณครึ่งหนึ่งมีประวัติเป็นโรคเบาหวาน ค่า LVEF เฉลี่ยของผู้เข้าร่วมการศึกษามีค่าประมาณ 27% และผู้เข้าร่วมการศึกษามีค่า GFR เฉลี่ยประมาณ 62 ml/min/1.73m<sup>2</sup> เมื่อทำการติดตามผลการศึกษาเป็นเวลาเฉลี่ย 16 เดือน พบว่ายา empagliflozin สามารถลดการเกิดผลรวมของ cardiovascular death หรือ hospitalization for worsening heart failure ได้ร้อยละ 25 (HR 0.75; 95% CI 0.65-0.86) และลดจำนวนทั้งหมดของการเข้าโรงพยาบาลจากภาวะ HF ได้ร้อยละ 30 (HR 0.70; 95% CI 0.58-0.85) รวมทั้งสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิต และชะลอการเสื่อมของไตได้ดีกว่ายาหลอก โดยประสิทธิภาพของยาจะไม่ขึ้นกับประวัติโรคเบาหวาน

ตามแนวทางการรักษาภาวะ HFrEF ของ ESC ในปี ค.ศ.2021 ได้แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในผู้ป่วย HFrEF ที่ได้รับการรักษามาตรฐานด้วย ACEIs/ARB หรือ ARNI และ BBs รวมทั้ง MRAs อยู่ก่อน โดยไม่จำเป็นว่าผู้ป่วยต้องมีโรคเบาหวาน<sup>1</sup>

อาการไม่พึงประสงค์ของยาได้แก่ ปัสสาวะบ่อย, เพิ่มความเสี่ยงการติดเชื้อในระบบสืบพันธุ์และทางเดินปัสสาวะโดยเฉพาะในผู้หญิง, มีผลเพิ่มระดับ serum creatinine ได้ในช่วงแรกที่ใช้ยา แต่ไม่จำเป็นต้องหยุดยา รวมถึงเพิ่มความเสี่ยงในการขาดน้ำได้ ดังนั้นในการใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะชนิดอื่น ควรมีการติดตามอาการขาดน้ำ และอาจต้องมีการปรับขนาดยาขับปัสสาวะลง

#### Diuretic<sup>1-3,5,6</sup>

พิจารณาให้ diuretics ในผู้ป่วยที่มีอาการหรืออาการแสดงของภาวะน้ำเกิน การศึกษาของยาขับปัสสาวะในภาวะหัวใจล้มเหลวพบว่า ยาสามารถลดอาการเหนื่อย ลดภาวะบวมที่ขา เพิ่มความสามารถออกกำลังกาย และลดการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลของผู้ป่วย HFrEF ได้ แต่ไม่สามารถลดการเสียชีวิต

ยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretic มีประสิทธิภาพในการขับน้ำและโซเดียมได้สูงกว่ากลุ่ม thiazides จึงมักนิยมใช้มากกว่าในผู้ป่วย HFrEF การปรับขนาดยาจะขึ้นกับภาวะน้ำที่เกินและน้ำหนักตัวของผู้ป่วย โดยควรเลือกใช้ในขนาดที่ต่ำที่สุดที่สามารถควบคุมสภาวะน้ำเกินของผู้ป่วยได้ อย่างไรก็ตามต้องควบคุมปริมาณโซเดียมในแต่ละวันร่วมด้วย และหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีผลทำให้เกิดภาวะน้ำเกินได้ เช่นยาในกลุ่ม NSAIDs อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดได้หลังใช้ยาขับปัสสาวะ ได้แก่ hyponatremia, hypokalemia, hypomagnesemia, dehydration และ hypotension เป็นต้น

#### Ivabradine<sup>1-3,5,6</sup>

ในภาวะปกติ sinoatrial node (SA node) เป็น pacemaker ที่กำหนดอัตราการเต้นของหัวใจ การสร้างสัญญาณไฟฟ้า ของ SA node จะมี  $I_f$  current ซึ่งเป็น Na channel ชนิดหนึ่งเป็นตัวที่มีบทบาทสำคัญในการเกิดศักย์ไฟฟ้าของหัวใจ

ยา ivabradine เป็นยาที่ออกฤทธิ์ปิดกั้น  $I_f$  channel อย่างจำเพาะเจาะจง ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีระวิทยาไฟฟ้า สทำให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลง แต่ไม่มีผลต่อระดับความดันโลหิต

ในการศึกษาทางคลินิกของยา ivabradine พบว่ายาสามารถลดผลรวมของ cardiovascular mortality และ HF hospitalization ได้ในผู้ป่วย symptomatic (NYHA FC II-III) HFrEF ที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน มีค่า LVEF  $\leq 35\%$  และมีอัตราการเต้นของหัวใจเป็นปกติ (sinus rhythm) แต่มีอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า 70 ครั้งต่อนาที รวมทั้งมีประวัติเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยภาวะ HF ในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา โดยประสิทธิภาพจะเกิดจากประโยชน์ในการลดอัตราการเข้าพักรักษาในโรงพยาบาลเป็นหลัก<sup>17</sup>

ขนาดยาที่แนะนำเริ่มต้นคือ 5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และขนาดยาสูงสุดที่ให้ได้คือ 7.5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง อาการไม่พึงประสงค์ของยาได้แก่ หัวใจเต้นช้า ในผู้ป่วยบางรายอาจมีผลต่อการมองเห็นได้ แต่เมื่อหยุดใช้ยาอาการผิดปกติจะหายไป

#### Hydralazine- Nitrate<sup>1-3,5-11</sup>

การศึกษาทางคลินิกพบว่าการใช้ยา hydralazine ร่วมกับ nitrate จะมีผลดีในผู้ป่วย African – American ที่มีภาวะ HFrEF โดยได้รับยา ACEIs, BBs และ MRAs แล้วยังคงมีอาการของโรค<sup>18</sup> หรือในผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้ยา ACEIs/ARBs ได้ อาจพิจารณาให้ hydralazine- nitrate แทน โดยการศึกษาในอดีตที่ยังไม่มีการใช้ ACEIs และ BBs พบว่าการใช้ hydralazine ร่วมกับ nitrate สามารถลดการเสียชีวิตของผู้ป่วย HF ได้<sup>19</sup>

การใช้ยาในการศึกษาจะใช้เป็นยาเม็ดผสมโดยในยา 1 เม็ด ประกอบด้วยยา hydralazine 37.5 มิลลิกรัม และยา isosorbide dinitrate 20 มิลลิกรัม โดยเริ่มยา 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง และปรับขนาดยาได้จนถึงครั้งละ 2 เม็ด วันละ 3 ครั้ง เพื่อให้ได้ขนาดรวมต่อวันของยา hydralazine 225 มิลลิกรัม และ isosorbide dinitrate 120 มิลลิกรัม อย่างไรก็ตามหากเป็นเม็ดยาที่ไม่ได้รวมยาสองชนิดในเม็ดเดียวกัน ควรแบ่งการให้ยาเป็นวันละ 2-3 ครั้ง และเริ่มยาในขนาดต่ำ จากนั้นจึงเพิ่มขนาดยาให้ได้เป้าหมายตามขนาดยา อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดได้ ได้แก่ อาการปวดศีรษะ เวียนหัว ไม่สบายท้อง

#### Digoxin<sup>1-3,5-11</sup>

Digoxin ออกฤทธิ์ต้าน Na-K ATPase ในการศึกษาพบว่า digoxin ไม่สามารถช่วยลดอัตราการเสียชีวิต แต่ช่วยลดอัตราการนอนโรงพยาบาลจากภาวะ HF อาจพิจารณาใช้ในผู้ป่วย HFrEF ที่มีภาวะ atrial fibrillation ร่วมด้วยเพื่อช่วยควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ

ปัจจุบันแนวทางการรักษาผู้ป่วย HFrEF แนะนำว่าอาจพิจารณาเพิ่มยา digoxin ในผู้ป่วย HFrEF ที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานแล้วยังคงมีอาการ โดยขนาดยาที่ใช้อยู่ที่ 0.125-0.25 มิลลิกรัมต่อวัน ควรเริ่มยาที่ขนาดต่ำ หรืออาจให้วันเว้นวันในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี หรือมีค่าการทำงานของไตผิดปกติ

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น ได้แก่ หัวใจเต้นผิดจังหวะ, คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร, การมองเห็นผิดปกติ และสับสน เป็นต้น ความเสี่ยงในการเกิดพิษจากยาจะเพิ่มขึ้นเมื่อ serum digoxin level มากกว่า 2 ng/mL อย่างไรก็ตาม digoxin intoxication อาจเกิดเมื่อมี digoxin level อยู่ในระดับปกติได้หากผู้ป่วยมีปัจจัยที่ส่งเสริม เช่น hypokalemia, hypomagnesemia และ hypothyroid เป็นต้น โดยทั่วไปในภาวะหัวใจล้มเหลวควรมีระดับ digoxin level ประมาณ 0.5-0.8 ng/ml และระดับ digoxin level ไม่ควรเกิน 1.2 ng/ml ไม่จำเป็นต้องเจาะวัดระดับยา digoxin ในผู้ป่วยทุกราย อาจพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด digoxin intoxication เท่านั้น

## แนวทางการรักษาผู้ป่วยภาวะ HF อื่น ๆ

เนื่องด้วยในปัจจุบัน ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกในการใช้ยาในกลุ่มหลักทั้ง ACEIs/ARBs, BBs, MRAs และ ARNI ในผู้ป่วยภาวะ HEmrEF ดังนั้นในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ผู้ป่วยควรได้รับ diuretic เพื่อบรรเทาอาการของภาวะน้ำเกิน และอาจพิจารณาใช้ยาในกลุ่มหลักอื่น ๆ ร่วมด้วยในการรักษา<sup>1</sup>

สำหรับผู้ป่วยภาวะ HFpEF ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานทางวิชาการที่พบว่า ยาในกลุ่มต่าง ๆ สามารถลดการเสียชีวิตในผู้ป่วย HFpEF ได้ โดยทั้งการศึกษาในการใช้ยา ACEIs/ARBs, MRAs, ARNI รวมถึง digoxin พบว่ายาดังกล่าวสามารถลดการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลของผู้ป่วย HF ได้ แต่ไม่ลดการเสียชีวิต ดังนั้นการรักษาผู้ป่วย HFpEF ในปัจจุบันจึงแนะนำเพียงการควบคุมระดับความดันโลหิต ควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ ออกกำลังกายอย่างเหมาะสม ลดน้ำหนักตัวในผู้ที่มีภาวะอ้วน เลิกสูบบุหรี่ในผู้ที่สูบบุหรี่ ลดการดื่มแอลกอฮอล์ รักษาโรคร่วมที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ และให้ยาขับปัสสาวะในผู้ป่วยที่มีภาวะคั่งของของเหลว<sup>1</sup>

อย่างไรก็ตามผู้ป่วยภาวะ HFpEF มักจะมีโรคร่วมอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่นภาวะความดันโลหิตสูง หรือโรคหลอดเลือดหัวใจ ดังนั้นผู้ป่วยจึงมักจะได้รับยา ACEIs/ARBs, BBs หรือ MRAs ร่วมด้วยในการรักษาโรคร่วมของผู้ป่วย

ในเดือนสิงหาคมปี ค.ศ. 2021 ได้มีการตีพิมพ์ผลการศึกษา Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction (EMPEROR-Preserved)<sup>21</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ randomized, double-blind เพื่อประเมินผลของยา empagliflozin 10 mg วันละครั้ง เพิ่มเติมจากการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ เปรียบเทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วย HFpEF ที่ โดยมีค่า LVEF > 40% และจัดอยู่ใน NYHA class II-IV การศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมจำนวน 5,988 ราย อายุเฉลี่ย 72 ปี ผู้เข้าร่วมการศึกษาประมาณ 50% มีประวัติเป็นโรคเบาหวาน ค่า LVEF เฉลี่ยประมาณ 54% และผู้เข้าร่วมการศึกษามีค่า GFR เฉลี่ยประมาณ 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> โดยทำการติดตามผลเป็นเวลาเฉลี่ย 26.2 เดือน พบว่า empagliflozin สามารถลดการเกิดผลรวมของ cardiovascular death หรือ hospitalization for heart failure ได้ร้อยละ 21 (HR 0.79; 95% CI 0.69-0.90) โดยเป็นผลหลักมาจากการลดความเสี่ยงในการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล รวมทั้ง empagliflozin สามารถลดจำนวนทั้งหมดของการเข้าโรงพยาบาลจากภาวะ HF ได้ร้อยละ 27 (HR 0.73; 95% CI 0.61-0.88) นอกจากนี้ยาสามารถชะลอการเสื่อมของไตได้ดีกว่ายาหลอก โดยประสิทธิภาพของยาจะไม่ขึ้นกับประวัติโรคเบาหวาน



## เอกสารอ้างอิง

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al, ESC Scientific Document Group, 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, European Heart Journal, 2021;, ehab368. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368> [Accessed 17/9/2021].
2. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats AD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2017.
4. Ariyachaipanich A, Krittayaphong R, Kunjara Na Ayudhya R, Yingchoncharoen T, Buakhamsri A, et al. Heart Failure Council of Thailand (HFCT) 2019 Heart Failure Guideline: Introduction and Diagnosis. J Med Assoc Thai 2019;102(2):231-9.
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al . 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013;128:e240–e327.
6. Buakhamsri A, Chirakarnjanakorn S, Sanguanwong S, Porapakkham P, Kanjanavanich R. Heart Failure Council of Thailand (HFCT) 2019 Heart Failure Guideline: Pharmacologic Treatment of Chronic Heart Failure - Part I. J Med Assoc Thai 2019;102:240-4.
7. Loscalzo J. Cardiovascular medicine. Harrison's. 2nd ed ;Mc Graw Hill Education. 2013.

8. Dipiro J, Talbert R, Yee G, Matzke GR, Wells BG, Posny LM. Pharmacotherapy: a pathophysiology approach. 9th ed ;Mc Graw Hill Education. 2014.
9. Koda-Kimble MA, Young LY, Alldredge BK, Corelli RL, Guglielmo BJ, Kradjan WA. Applied Therapeutics the clinical use of drugs. 9th ed; Lippincott William & Wilkins 2009
10. สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์ร่วมกับชมรมหัวใจล้มเหลวแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว พ.ศ. 2557. เอพีสพรีน. 2557.
11. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014 Sep 11;371(11):993-1004.
12. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, et al; TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. Eur J Heart Fail. 2019 Aug;21(8):998-1007.
13. Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, Desai AS, Duffy CI, Ambrosy AP, et al. Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Randomly Assigned to Sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial. Circulation. 2019 May 7;139(19):2285-2288.
14. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020 Feb 4;75(4):422-434.
15. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019;381:1995-2008.
16. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.
17. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010;376:875-885.

18. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Jr., Ferdinand K, et al; African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049-2057.
19. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;314:1547-1552.
20. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Aug 27. doi: 10.1056/NEJMoa2107038. Epub ahead of print.