

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะหัวใจล้มเหลว

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ภญ. ใจนุช กาญจนภู

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

รหัสกิจกรรม: 1014-1-000-003-06-2563

วันที่รับรอง: 30 มิ.ย. 63

วันที่หมดอายุ: 29 มิ.ย. 64

จำนวนหน่วยกิต: 2.5

วัตถุประสงค์

1. อธิบายพยาธิสรีรวิทยาและกลไกการดำเนินโรคของภาวะหัวใจล้มเหลว
2. ประยุกต์หลักการทางสรีรวิทยาในการนำไปใช้ในภาวะหัวใจล้มเหลว

ภาวะหัวใจล้มเหลว (Heart Failure)

ระบบไหลเวียนโลหิตมีหน้าที่ในการรักษาความดันโลหิตแดง (arterial blood pressure) เพื่อให้อวัยวะส่วนปลายได้รับเลือดไปเลี้ยงอย่างเพียงพอ ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure หรือ congestive heart failure) คือ ภาวะที่หัวใจไม่สามารถสูบฉีดเลือดได้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association หรือ ACC/AHA ปี 2013 ให้นิยามของภาวะหัวใจล้มเหลวไว้ดังนี้ “หัวใจล้มเหลวเป็นอาการทางคลินิกที่ซับซ้อน เกิดจากความผิดปกติทางโครงสร้างหรือการทำงานในการเติมเลือด (filling) หรือการสูบฉีดเลือด (ejection) ออกจากหัวใจห้องล่าง” อาการแสดงสำคัญของภาวะหัวใจล้มเหลว ได้แก่ หายใจขัด (dyspnea) และอ่อนล้า (fatigue) ซึ่งทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถออกกำลังกายหรือออกแรงหนักๆได้ และมีการคั่งของน้ำตามที่ต่างๆ ซึ่งนำไปสู่การเกิดภาวะน้ำคั่งในปอด (pulmonary congestion) น้ำคั่งในช่องท้อง (splanchnic congestion) และอาการบวมน้ำ (peripheral edema) ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการเหนื่อยหอบขณะออกกำลังกายหรือทำกิจกรรมต่างๆ โดยไม่มีการคั่งของน้ำร่วม การวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวอาศัยอาการทางคลินิกประกอบกับประวัติและผลการตรวจร่างกายเพื่อช่วยในการวินิจฉัยภาวะดังกล่าว

การทำงานของหัวใจ (cardiac function)

การทำงานของหัวใจสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ส่วน ได้แก่

- 1) การทำงานที่เกี่ยวข้องกับการกำหนดจังหวะการเต้นของหัวใจ (chronotropic function) ซึ่งเป็นหน้าที่ของ SA node และอวัยวะที่เกี่ยวข้องกับการนำสัญญาณภายในหัวใจ
- 2) การทำงานที่เกี่ยวข้องกับการบีบตัวของหัวใจห้องล่าง (inotropic function) ซึ่งเป็นหน้าที่และการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่าง ความสัมพันธ์ระหว่างการทำงานของหัวใจห้องบนและหัวใจห้องล่าง และการทำงานของลิ้นหัวใจ

ภาวะหัวใจล้มเหลว เกิดขึ้นเนื่องจากหัวใจสูญเสีย inotropic function โดย inotropic function ของหัวใจ ขึ้นกับปัจจัยหลัก 3 ปัจจัย ดังนี้

- ก. **Preload** หรือ ภาระ (load) ที่หัวใจต้องแบกรับในการนำส่งเลือดออกจากห้องหัวใจ ซึ่งก็คือ แรงดันที่กระทำต่อผนังของห้องหัวใจก่อนที่หัวใจเริ่มบีบตัว ขึ้นกับปริมาตรในห้องหัวใจก่อนการบีบตัว หรือ end

diastolic volume (EDV) โดยทั่วไปเมื่อหัวใจมี preload เพิ่มขึ้น กล้ามเนื้อหัวใจจะหดตัวด้วยแรงที่เพิ่มขึ้นส่งผลให้ปริมาตรเลือดที่หัวใจสูบฉีดออกไปได้ใน 1 ครั้ง (stroke volume, SV) เพิ่มขึ้นด้วยเช่นกัน

- ข. **Afterload** หรือ แรงดันที่ต้านการทำงานของหัวใจ หรือแรงดันที่ต้านการไหลของเลือดออกจากหัวใจนั่นเอง โดยทั่วไปเมื่อ afterload ของหัวใจเพิ่มขึ้น SV จะลดลง ตัวอย่างเช่น ภาวะความดันโลหิตสูง หรือ ลิ้นหัวใจ aortic แข็ง จะทำให้หัวใจห้องล่างบีบตัวสร้างความดันในท้องหัวใจมากขึ้นกว่าเดิม เพื่อดันให้ลิ้นหัวใจเปิด ระยะเวลาเปิดของลิ้นหัวใจจึงสั้นลง ทำให้ SV ลดลง
- ค. **Contractility** หรือความสามารถในการบีบตัวของหัวใจ โดยทั่วไปเมื่อ contractility ของหัวใจเพิ่มขึ้น กล้ามเนื้อหัวใจจะบีบตัวสร้างแรงดันภายในท้องหัวใจได้เพิ่มขึ้น จึงเป็นผลให้การเปิดของลิ้นหัวใจนานขึ้น หัวใจจึงบีบตัวให้ SV เพิ่มขึ้นได้

การแบ่งระยะของภาวะหัวใจล้มเหลว

ภาวะหัวใจล้มเหลวเกิดจากการเปลี่ยนแปลงปัจจัยที่มีผลต่อ inotropic function และพัฒนาต่อไปเป็นหัวใจล้มเหลว ในที่สุด ซึ่งการดำเนินโรคของภาวะหัวใจล้มเหลวโดยทั่วไปเป็นแบบเรื้อรัง ดังนั้นจึงเรียกภาวะหัวใจล้มเหลวว่า chronic heart failure ภาวะหัวใจล้มเหลวแบ่งตามการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยาได้เป็น 3 ระยะ ดังนี้

- 1) ระยะที่ 1 ระยะของการเกิดความผิดปกติในการทำงานของหัวใจ ซึ่งผู้ป่วยอาจเริ่มมีการเปลี่ยนแปลง preload, afterload หรือ contractility
- 2) ระยะที่ 2 ระยะที่มีการ compensation หรือ การปรับตัว (compensated phase) ซึ่งระบบควบคุมการทำงานของหัวใจและเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจมีการปรับตัวเพื่อให้หัวใจสามารถทำงานในภาวะที่มีความผิดปกติได้
- 3) ระยะที่ 3 ระยะที่มีการทำงานของหัวใจล้มเหลว (decompensated phase) ซึ่งเป็นระยะที่มีการปรับตัวไม่สามารถช่วยพยุงการทำงานของหัวใจให้เป็นปกติ หัวใจจึงทำงานหนักขึ้นและเริ่มตายหรือเกิดการเปลี่ยนแปลงของหัวใจอย่างถาวร เป็นผลให้หัวใจไม่สามารถสูบฉีดเลือดให้เพียงพอต่อความต้องการ และเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวในที่สุด

ในทางคลินิก ACC/AHA 2013 แบ่งระยะของการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว ตามการพัฒนาและการดำเนินไปของโรค เป็น 4 ระยะ ดังนี้

- 1) ระยะ A ระยะที่มีความเสี่ยงต่อการพัฒนาเป็นโรคหัวใจล้มเหลว แต่ยังไม่พบความผิดปกติทางโครงสร้างของหัวใจหรืออาการของหัวใจล้มเหลว
- 2) ระยะ B ระยะที่พบความผิดปกติทางโครงสร้างของหัวใจ แต่ยังไม่แสดงอาการของหัวใจล้มเหลว
- 3) ระยะ C ระยะที่พบความผิดปกติทางโครงสร้างของหัวใจ และพบอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว
- 4) ระยะ D ภาวะหัวใจล้มเหลวที่ร่างกายไม่สามารถจัดการได้ จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยวิธีการพิเศษ

ส่วน The New York Heart Association (NYHA) แบ่งระยะของภาวะหัวใจล้มเหลวตามความสามารถของผู้ป่วยในการดำเนินกิจกรรมทางกายภาพในชีวิตประจำวัน รวมถึงการเกิดอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว (NYHA functional classification) ดังนี้

- 1) ระยะ I ไม่มีข้อจำกัดในการทำกิจกรรมทางกายภาพ การทำกิจกรรมในชีวิตประจำวันไม่ส่งผลให้เกิดอาการของหัวใจล้มเหลว
- 2) ระยะ II มีข้อจำกัดในการทำกิจกรรมทางกายภาพบ้าง ไม่พบอาการในขณะพัก แต่อาจแสดงอาการเมื่อเริ่มออกแรงทำกิจกรรมปกติในชีวิตประจำวัน

- 3) ระยะ III มีข้อจำกัดในการทำกิจกรรมทางกายภาพอย่างชัดเจน ไม่พบอาการในขณะพัก แต่แสดงอาการเมื่อกำลังทำกิจกรรมที่ใช้แรงน้อยกว่ากิจกรรมตามปกติทั่วไป
- 4) ระยะ IV ไม่สามารถทำกิจกรรมทางกายภาพใดๆ ได้โดยไม่มีอาการของหัวใจล้มเหลว หรือมีอาการของหัวใจล้มเหลวแม้ในขณะพัก

สาเหตุของภาวะหัวใจล้มเหลว

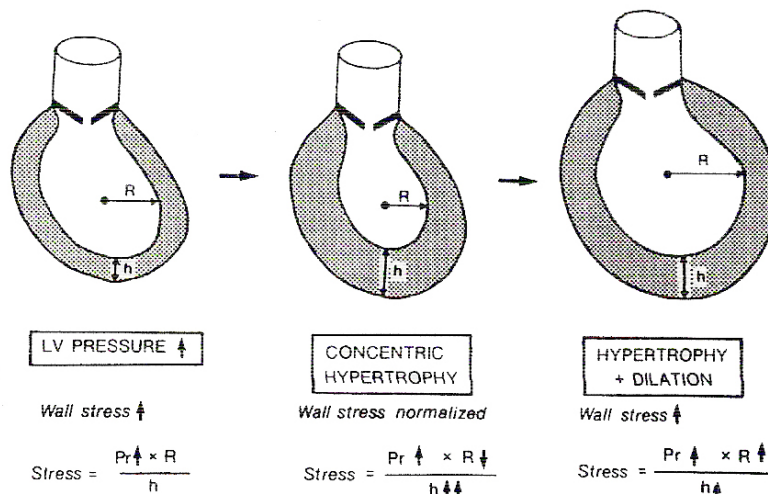
สาเหตุของภาวะหัวใจล้มเหลวสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 สาเหตุหลักๆ ดังนี้

1) Pressure overload

เกิดจากสาเหตุใดๆ ที่ทำให้หัวใจต้องสร้างความดันในท้องหัวใจเพิ่มขึ้น หัวใจอยู่ในสภาวะที่ความดันในหัวใจห้องล่างสูงตลอดเวลา ภาวะดังกล่าวจะทำให้เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจเกิดการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้าง และเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวตามมา สาเหตุส่วนใหญ่ได้แก่ การมี afterload เพิ่มขึ้น เช่น aortic stenosis ซึ่งเป็นภาวะที่ลิ้นหัวใจ aortic แข็งทำให้ลิ้นเปิดให้เลือดออกจากหัวใจห้องล่างช้ายากขึ้น หรือ ภาวะความดันโลหิตสูงเรื้อรัง (hypertension) ซึ่งมีแรงดันโลหิตเลือด aorta สูงขึ้น และต้านไม่ให้ลิ้นหัวใจ aortic เปิดออก หัวใจจึงต้องบีบตัวสร้างความดันในหัวใจห้องล่างซ้ำให้สูงพอที่จะชนะแรงดันต้านทานใน aorta การที่ pressure load ในหัวใจห้องล่างสูงขึ้นจะทำให้ผนังของห้องหัวใจห้องล่างมีความตึง (wall tension หรือ wall stress) เพิ่มขึ้น รวมทั้งแรงดันในท้องหัวใจที่สูงขึ้นจะทำให้ห้องหัวใจขยายตัว (ventricular dilatation) และยิ่งทำให้ wall stress สูงขึ้นไปอีกตาม Laplace's Law

$$\text{Wall stress (T)} = \frac{\text{Ventricular pressure (P)} \times \text{Radius (r)}}{2 \times \text{Wall thickness (h)}}$$

หัวใจจะเกิดการปรับตัว (compensation) เพื่อลด wall stress เรียกว่า ระยะ compensated phase โดยการเกิด hypertrophy คือ เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจมีขนาดใหญ่ขึ้นแบบ concentric hypertrophy ห้องหัวใจหนาขึ้นโดยที่รัศมีของห้องหัวใจไม่เปลี่ยนแปลงหรือลดลง หัวใจจึงสามารถสูบฉีดเลือดได้ดีขึ้นกว่าเดิม แต่ในท้ายที่สุด การเกิด concentric hypertrophy ไม่สามารถปรับการทำงานของหัวใจได้ หัวใจจะขยายตัว (heart dilatation) และเกิดอาการของหัวใจล้มเหลวตามมา เรียก ระยะ decompensated phase



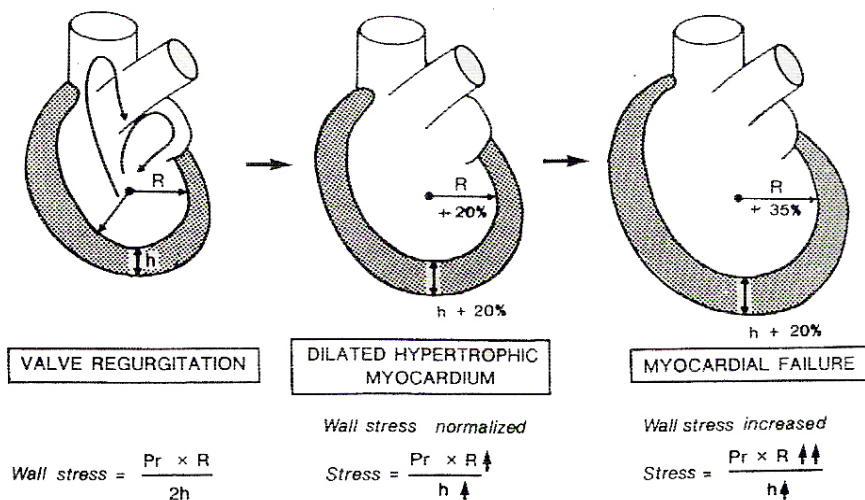
รูปที่ 1 การเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวจาก pressure overload และ การเกิด concentric hypertrophy (Opie LH, 1991)

2) Volume overload

เกิดจากสาเหตุใดๆ ที่ทำให้ห้องหัวใจต้องรับภาระจากการมีปริมาตรเลือดที่สูงขึ้นในห้องหัวใจห้องล่างตลอดเวลา ภาวะดังกล่าวจะทำให้เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจเกิดการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้าง และเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวตามมาได้เช่นกัน สาเหตุส่วนใหญ่ ได้แก่ ภาวะที่มี preload เพิ่มขึ้น เช่น ลิ้นหัวใจรั่ว (valvular regurgitation) ทำให้มีเลือดไหลย้อนกลับเข้าสู่หัวใจห้องล่างในระยะที่หัวใจห้องล่างคลายตัว หัวใจต้องทำงานหนักขึ้นเพื่อสูบฉีดปริมาตรเลือดที่เพิ่มขึ้นในแต่ละครั้ง ทำให้หัวใจมี volume load เพิ่มขึ้น การสูบฉีดปริมาตรเลือดที่เพิ่มขึ้นต้องอาศัยห้องหัวใจที่ใหญ่ขึ้น หรืออาศัยเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจที่มี contractility มากขึ้น เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจจึงมีการปรับตัวโดยเกิดการขยายขนาดตามความยาว (longitudinal hypertrophy) ทำให้ขนาดของห้องหัวใจเพิ่มขึ้นโดยความหนาของชั้นกล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มขึ้นไม่มากนัก ตามกฎของ Frank-Starling เมื่อกล้ามเนื้อหัวใจถูกยืดให้ยาวขึ้น การหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจจะเพิ่มขึ้นด้วย การปรับตัวแบบนี้ทำให้เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจทำงานที่ความยาวสูงสุด และเกิดการหดตัวสูงสุดตลอดเวลา อย่างไรก็ตามถ้าเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจถูกยืดเกินขีดจำกัด การหดตัวของหัวใจจะลดลง

การเพิ่มขนาดของห้องหัวใจอย่างเดียวนั้นจะทำให้ wall stress เพิ่มขึ้นได้ ดังนั้นหัวใจจึงเกิด hypertrophy ทำให้ผนังของห้องหัวใจหนาตัวขึ้นด้วยเพื่อลด wall stress เราเรียกการปรับตัวนี้ว่า eccentric hypertrophy ในระยะสุดท้ายของการเกิดหัวใจล้มเหลวลักษณะนี้ volume load จะเพิ่มขึ้นและขยายห้องหัวใจมากขึ้น เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจจะเกิด hypertrophy ได้ไม่เพียงพอต่อการชดเชย wall stress ที่เพิ่มขึ้น ทำให้การทำงานของหัวใจล้มเหลวในที่สุด

ผนังหัวใจในภาวะ volume overload มีความหนาไม่เท่า pressure overload ทำให้ oxygen supply/demand ratio ต่ำกว่า หัวใจจึงทนต่อ volume overload ได้ดีกว่า และเข้าสู่ระยะสุดท้ายช้ากว่า pressure overload



รูปที่ 2 การเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวจาก volume overload และการเกิด eccentric hypertrophy (Opie LH, 1991)

3) อื่นๆ เช่น primary myocardial failure (cardiomyopathy) และ mechanical heart failure

3.1 Cardiomyopathy

เป็นภาวะที่มีการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ โดยพยาธิสภาพเกิดที่กล้ามเนื้อหัวใจเอง โดยหัวใจมี pressure และ volume load ปกติ แบ่งได้เป็น 3 ชนิด

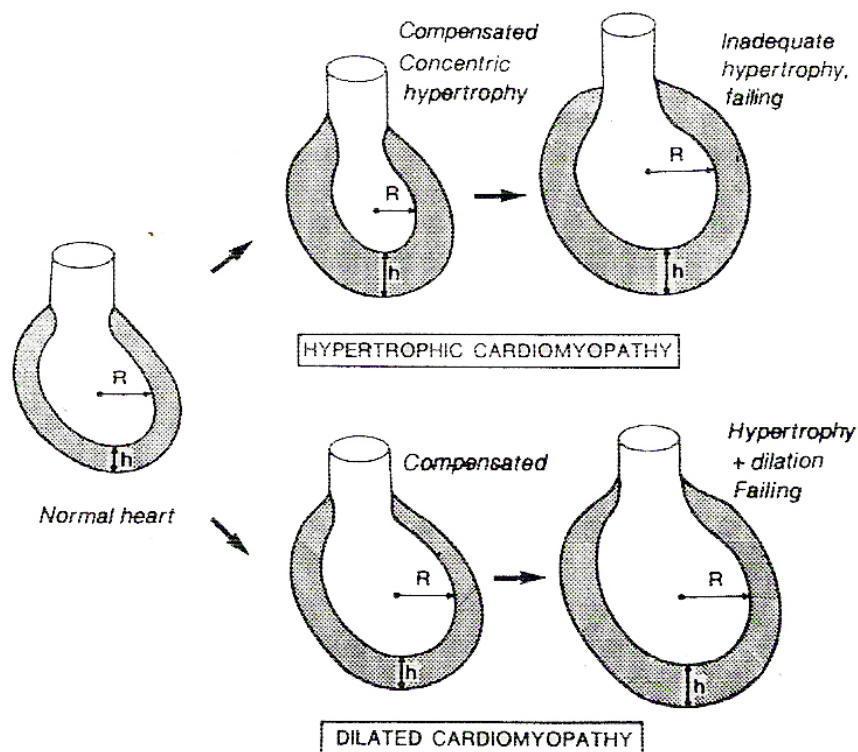
- **Hypertrophic cardiomyopathy** คือภาวะที่เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจมีการเจริญเติบโตโดยมีการขยายขนาดของเซลล์ขึ้น (concentric hypertrophy) หัวใจสูบฉีดเลือดออกไปได้มากในแต่ละครั้ง (high systolic ejection fraction) เกิด diastole dysfunction เพราะห้องหัวใจมีขนาดเล็กลงเนื่องจากภาวะ hypertrophy ทำให้เลือดไหลเข้าห้องหัวใจไม่ได้ ถ้าห้องหัวใจหนามากโดยเฉพาะถ้ามีการหนาตัวขึ้นของ interventricular septum จะอุดกั้นเลือดไม่ให้ไหลออกทาง aorta ในระยะที่หัวใจบีบตัว ทำให้หัวใจต้องบีบตัวมากขึ้นเรื่อยๆเพื่อสูบฉีดเลือดออกไปให้ได้ ภาวะที่การอุดกั้นทางเดินเลือดนี้ เรียกว่า hypertrophic obstructive cardiomyopathy

- **Dilated cardiomyopathy** คือภาวะที่กล้ามเนื้อหัวใจไม่สามารถให้กำเนิดแรงดันในห้องหัวใจได้ ejection fraction ลดลง ทำให้มีเลือดค้างอยู่ในห้องหัวใจเพิ่มขึ้น หัวใจจึงมี volume load มากขึ้น หัวใจจะขยายตัว (dilation) และมีการปรับตัวโดยการเกิด eccentric hypertrophy การเกิด cardiomyopathy ลักษณะนี้สามารถเกิดขึ้นได้เสมอถ้าเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจถูกทำลาย เช่น ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis) เป็นต้น

- **Restrictive cardiomyopathy** เป็น cardiomyopathy ที่พบน้อย เป็นภาวะที่เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจมีความผิดปกติโดยมีการยับยั้งทาง mechanical ไม่ให้หัวใจคลายตัว (relaxation)

3.2 Mechanical heart failure

เป็นภาวะที่เกิดความผิดปกติ ทำให้ไม่สามารถเติมเลือดเข้าสู่หัวใจห้องล่างได้ (obstruction of left ventricular filling) เช่น mitral stenosis ซึ่งเป็นภาวะลิ้นหัวใจ mitral แข็งทำให้ลิ้นหัวใจเปิดได้ไม่เต็มที่ขณะที่เลือดเติมลงสู่หัวใจห้องล่าง หรือ congestive pericarditis ซึ่งเป็นภาวะที่เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบทำให้ห้องหัวใจไม่สามารถขยายเพื่อรองรับเลือดได้มากพอ เป็นต้น restrictive cardiomyopathy จัดเป็นภาวะหัวใจล้มเหลวแบบหนึ่งเช่นกัน



รูปที่ 3 การเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวจากใน cardiomyopathy (Opie LH, 1991)

การดำเนินโรคจากภาวะ hypertrophy สู่วภาวะหัวใจล้มเหลว (Progression from hypertrophy to failure)

หัวใจสามารถปรับตัวเพื่อให้ทำงานได้ในภาวะที่มี pressure หรือ volume overload นั่นคือหัวใจมีความสามารถในการเกิด compensation โดยการเกิด hypertrophy ของห้องหัวใจ จากนั้นเมื่อการ compensation ไม่เพียงพอหรือล้มเหลว ก็จะทำให้เกิด heart failure ได้ในที่สุด สาเหตุที่ทำให้การ compensation ไม่ประสบความสำเร็จอธิบายได้โดยหลักของ oxygen supply to demand ratio หรืออัตราส่วนของการได้รับออกซิเจนต่อความต้องการออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจไม่สมดุล

อัตราส่วนของการได้รับออกซิเจนต่อความต้องการออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจลดลง เนื่องจากหลายสาเหตุ ดังนี้

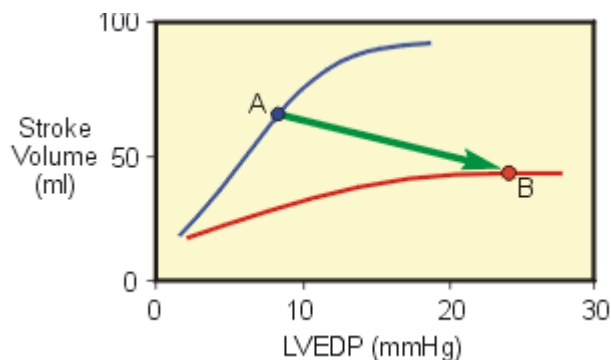
- กล้ามเนื้อหัวใจเกิด hypertrophy ทำให้ทำงานหนักมากขึ้น ต้องการออกซิเจนมากขึ้น ทำให้ปริมาณที่เลือดส่งมาเลี้ยงเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอ
- เกิด subendocardial ischemia เนื่องจากชั้นของกล้ามเนื้อหัวใจที่หนาขึ้น ทำให้ชั้นของ subendocardium ถูกกดทับและขาดเลือด เมื่อเกิดการขาดเลือดขึ้นบ่อยๆก็จะกระตุ้นให้มีการสร้างเนื้อเยื่อเกี่ยวพันเพิ่มขึ้น และเกิด fibrosis
- อัตราการไหลของเลือดในหลอดเลือดฝอยบริเวณกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอ (capillary inadequate) เนื่องจากชั้นกล้ามเนื้อหัวใจหนาขึ้น ทำให้อัตราส่วนระหว่างพื้นที่ผิวที่เกิดการแลกเปลี่ยนของหลอดเลือดฝอยต่อปริมาตรของเซลล์กล้ามเนื้อลดลง นอกจากนี้ระยะทางระหว่างหลอดเลือดฝอยกับเซลล์กล้ามเนื้อ ยิ่งห่างกันมากขึ้นด้วย

ในระยะสุดท้าย หัวใจจะเกิด fibrosis เนื่องจากขาดออกซิเจน และปริมาณเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจน้อยลง เนื่องจากเกิด apoptosis ห้องหัวใจจึงขยายออก (ventricle dilatation) และเกิดอาการของภาวะหัวใจล้มเหลวในที่สุด

อาการของภาวะหัวใจล้มเหลว (syndrome of heart failure)

เมื่อหัวใจทำงานล้มเหลวจะทำให้เกิดความผิดปกติต่างๆ ทาง hemodynamic ตามมาเป็นลูกโซ่ โดยอาการของโรคเริ่มจาก

- 1) กล้ามเนื้อหัวใจทำงานลดลง (impaired inotropic state) สร้างแรงในการหดตัว (force) ลดลง Frank-Starling curve ต่ำลง (รูปที่ 4)
- 2) เมื่อ inotropic state ลดลง ทำให้เลือดค้างอยู่ในหัวใจมากขึ้น ventricular pressure เพิ่มขึ้นและความดันในหลอดเลือด pulmonary เพิ่มขึ้นด้วย เกิดภาวะน้ำคั่งในปอดและความดันในหลอดเลือดดำสูงขึ้น (increased venous pressure) ตามมา
- 3) มีการเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทและฮอร์โมน (neurohormonal changes) โดยมี sympathetic tone เพิ่มขึ้น มีการกระตุ้นระบบ rennin-angiotensin-aldosterone และเกิดการคั่งของน้ำ ทำให้เกิดการบวม น้ำขึ้น เราจึงเรียกภาวะหัวใจล้มเหลวว่า congestive heart failure เนื่องจากมีการคั่งและสะสมน้ำภายในร่างกายมาก



รูปที่ 4 การเปลี่ยนแปลงความสามารถในการบีบตัวของหัวใจในภาวะหัวใจล้มเหลว (Klabunde RE, 2011)

เราสามารถแบ่งชนิดของอาการของการทำงานของหัวใจล้มเหลวได้สองชนิด

1. Backward failure

เมื่อหัวใจห้องล่างทำงานลดลง เป็นผลให้มีปริมาตรเลือดค้างอยู่ในห้องหัวใจมากขึ้น ปริมาตรเลือดภายหลังหัวใจบีบตัว (end systolic volume: ESV) เพิ่มขึ้น จากนั้นเลือดจะเต็มเข้าสู่หัวใจห้องล่าง ทำให้หัวใจมี EDV เพิ่มขึ้น ความดันในห้องหัวใจสูงขึ้น ความดันที่เพิ่มขึ้นนี้เป็นผลให้ความดันในระบบหลอดเลือด pulmonary เพิ่มขึ้น (pulmonary hypertension) และเกิดการกรองผ่านหลอดเลือดฝอย pulmonary เพิ่มขึ้น เป็นสาเหตุให้เกิดอาการปอดบวมน้ำ (pulmonary edema) น้ำคั่งอยู่ในปอด ปอดทำงานเพื่อแลกเปลี่ยนก๊าซได้ไม่ดี ผู้ป่วยจึงมีอาการหายใจลำบากทั้งในขณะนั่งและนอนราบ ไอ (cough) มีเสียงในปอด (crepitation) จากนั้นภาวะความดันโลหิตสูงในหลอดเลือดแดง pulmonary ส่งผลให้หัวใจห้องล่างขวาทำงานหนักขึ้น เนื่องจาก afterload ของหัวใจห้องล่างขวาเพิ่มขึ้น และทำให้เกิดหัวใจห้องล่างขวาล้มเหลวตามมา เมื่อหัวใจห้องล่างขวาทำงานล้มเหลวจะทำให้เลือดค้างอยู่ในห้องหัวใจเพิ่มขึ้น ความดันในห้องหัวใจด้านขวาสูงขึ้นทำให้ความดันเลือดในหลอดเลือดดำสูงขึ้นตามไปด้วย เราจะสังเกตเห็นการโป่งออกของหลอดเลือดดำ jugular และมีอาการแทรกซ้อนอื่นๆ ตามมา เช่น ตับโต และการทำงานของตับผิดปกติ เนื่องจากมีเลือดไปคั่งที่ตับมากขึ้น เกิดการบวมน้ำได้ทั่วร่างกายเนื่องจากความดันในหลอดเลือดฝอยทั่วร่างกายสูงขึ้นทำให้เกิดการกรองน้ำที่หลอดเลือดฝอยเพิ่มขึ้น อาการแสดงที่สำคัญของ backward failure ได้แก่ อาการหายใจขัด หรือหายใจลำบาก ตับโต ท้องมาน บวม น้ำ ริดสีดวงทวาร เป็นต้น

2. Forward failure

เมื่อหัวใจสูบฉีดเลือดได้ลดลง เลือดที่บีบออกไปแต่ละครั้ง (stroke volume) จะลดลง ส่งผลให้ cardiac output (CO) ลดลง ความดันโลหิตในหลอดเลือดแดงลดลง (hypotension) ผู้ป่วยจะรู้สึกอ่อนแรง (fatigue) เหนื่อยง่าย ภาวะความดันโลหิตต่ำจะกระตุ้น baroreceptor และเพิ่มการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก ทำให้เกิดหัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) และอาจไม่สม่ำเสมอ หลอดเลือดแดงทั่วปอดหดตัว (vasoconstriction) จากการกระตุ้น α -receptor ที่หลอดเลือด นอกจากนี้ระบบประสาทซิมพาเทติกยังไปกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนต่างๆ เช่น กระตุ้นการหลั่ง renin ทำให้ระบบ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) ถูกกระตุ้น โดย angiotensin II มีผลทำให้หลอดเลือดหดตัว ซึ่งจะทำให้ภาวะหัวใจล้มเหลวแย่ลง เนื่องจากจะยิ่งไปเพิ่ม afterload ของหัวใจ นอกจากนี้ angiotensin II ยังกระตุ้นการหลั่ง aldosterone จากต่อมหมวกไตทำให้มีการดูดกลับโซเดียมที่ท่อไต เกิดการคั่งของน้ำและเกลือ ส่งผลให้เกิดการบวมน้ำได้มากขึ้นด้วย นอกจากนี้ภาวะที่เลือดมีความดันต่ำบวกกับมีหลอดเลือดหดตัว จะทำให้อัตราการไหลของเลือดที่ไตลดลง ทำให้ไตกรองของเหลวได้ลดลงและเกิดการคั่งของน้ำและโซเดียมได้อีกทางหนึ่ง

ภาวะหัวใจล้มเหลว ชนิด systolic และ diastolic dysfunction

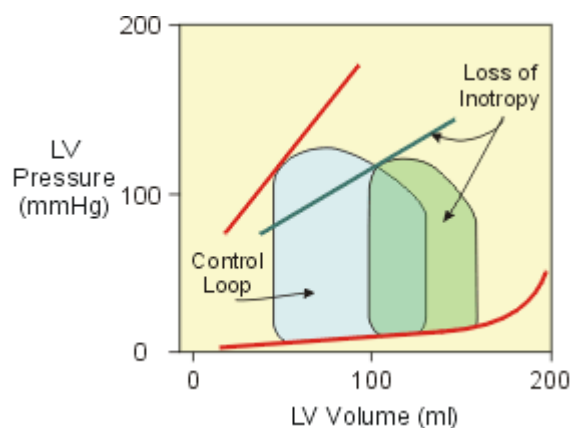
ภาวะหัวใจล้มเหลวสามารถแบ่งย่อยออกเป็นภาวะ systolic dysfunction และ diastolic dysfunction

- 1) **Systolic dysfunction** คือ การที่หัวใจมีความสามารถในการหดตัว หรือสูบฉีดเลือดลดลงกว่าปกติ หรือ มี contractility ลดลง ซึ่งมักจะพบในโรคหัวใจล้มเหลวแบบ dilated cardiomyopathy หรือภาวะหัวใจล้มเหลวเนื่องจากเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจตาย หรือ ภาวะหัวใจล้มเหลวจาก volume และ pressure overload ซึ่งจะทำให้กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างเกิด hypertrophy เพื่อเพิ่มความสามารถในการบีบตัวของหัวใจ แต่เมื่อการ compensation นี้ล้มเหลว เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจจะเริ่มตายและเกิด fibrosis สุดท้ายจะทำให้ contractility ของหัวใจลดลงในที่สุด หัวใจล้มเหลวชนิดนี้ จะมี ejection fraction ลดลง (reduced ejection fraction) ซึ่ง ejection fraction สามารถคำนวณได้จากสมการนี้

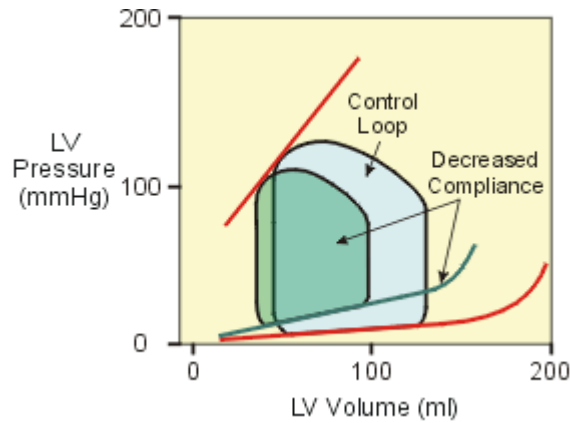
$$\text{Ejection fraction} = \frac{\text{Stroke volume}}{\text{End diastolic volume}}$$

- 2) **Diastolic dysfunction** คือ การที่หัวใจมีความสามารถในการขยายตัวเพื่อรองรับเลือดลดลง ทำให้ปริมาตรเลือดก่อนการบีบตัวของหัวใจหรือ EDV ลดลง ซึ่งส่งผลให้ SV และ CO ลดลงได้อีกทางหนึ่ง หัวใจล้มเหลวชนิดนี้มักมี ejection fraction ปกติ (preserved ejection fraction)

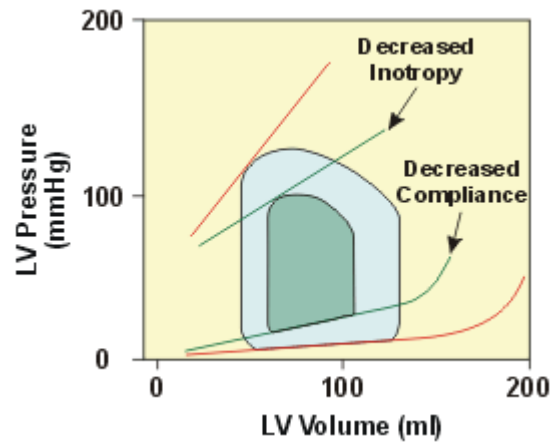
โดยทั่วไปเรามักคิดว่า ภาวะหัวใจล้มเหลวเป็นภาวะที่เกิดจาก systolic dysfunction อย่างเดียว คือ หัวใจมี inotropic state หรือ contractility ลดลง ทำให้มีการหดตัวและ ejection fraction ลดลง แต่ปัจจุบัน พบว่าภาวะหัวใจล้มเหลวเป็นผลลัพธ์ของทั้ง systolic และ diastolic dysfunction กล่าวคือนอกจากหัวใจจะบีบตัวให้ SV ลดลงแล้ว ความสามารถในการเติมเลือดสู่หัวใจห้องล่างก็ลดลงด้วย ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงเป็นเวลานาน ทำให้หัวใจต้องทำงานในภาวะที่ afterload สูงตลอดเวลา หัวใจจึงต้องทำงานหนักขึ้นเพื่อเอาชนะ afterload นั้น ผลคือ หัวใจมีการปรับตัวทำให้ชั้นกล้ามเนื้อหัวใจหนาตัวขึ้น แบบ concentric hypertrophy ขนาดของหัวใจห้องล่างเล็กลง ซึ่งการหนาตัวของชั้นกล้ามเนื้อหัวใจจะส่งผลทำให้หัวใจมีความยืดหยุ่นลดลง ความสามารถในการขยายตัวเพื่อรองรับเลือดในระยะเติมเลือด (filling phase) จึงลดลงด้วย แสดงให้เห็นว่านอกจากผู้ป่วยจะเกิดภาวะ systolic heart failure แล้ว ก็อาจเกิด diastolic heart failure ร่วมด้วยได้เช่นกัน



รูปที่ 5 Systolic dysfunction ในภาวะหัวใจล้มเหลว (Klabunde RE, 2011)



รูปที่ 6 Diastolic dysfunction ในภาวะหัวใจล้มเหลว (Klabunde RE, 2011)



รูปที่ 7 Systolic และ diastolic dysfunction ในภาวะหัวใจล้มเหลว (Klabunde RE, 2011)

การปรับตัวต่อภาวะหัวใจล้มเหลว (Compensation to heart failure)

1) Heterometric compensation

หมายถึง การปรับตัวของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจทำให้ขนาดของห้องหัวใจและความหนาของผนังหัวใจเปลี่ยนแปลงไป เพื่อให้หัวใจสามารถทำงานได้อย่างสมดุลมากที่สุด ซึ่งการปรับตัวของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจนั้นจะเกิดขึ้นตาม Laplace's law

ตาม Laplace's Law
$$T = \frac{Pr}{2h}$$

(หมายเหตุ: T = tension; P = pressure; r = radius; h = thickness)

ภาวะหัวใจล้มเหลวเป็นผลให้มี ESV เพิ่มขึ้น เนื่องจากหัวใจทำงานลดลง ทำให้มีปริมาตรเลือดค้างอยู่ในหัวใจเพิ่มขึ้น เมื่อมีเลือดเต็มเข้ามาในในรอบถัดไปก็จะทำให้ EDV เพิ่มขึ้น และทำให้ end diastolic pressure (EDP) เพิ่มขึ้น เมื่อ pressure ในห้องหัวใจเพิ่มขึ้น wall tension จะเพิ่มขึ้นด้วย ชั้นกล้ามเนื้อหัวใจจะปรับตัวโดยการเกิด hypertrophy โดยมี 2 แบบ

- **Concentric hypertrophy** ใน pressure overload กล้ามเนื้อหัวใจต้องให้กำเนิดความดันสูงขึ้น เพื่อจะดันเลือดออกไปจากห้องหัวใจ ดังนั้นเมื่อความดันสูงขึ้น wall tension จะสูงขึ้นตามไปด้วย เพื่อให้ wall tension กลับมาเป็นปกติ หัวใจจะปรับตัวให้มีความหนาของกล้ามเนื้อหัวใจมากขึ้น โดยที่รัศมีของห้องหัวใจไม่เปลี่ยนแปลงหรือลดลง

$$T = \frac{P \times r}{2h}$$

- **Eccentric hypertrophy** ใน volume overload หัวใจต้องรับปริมาตรเลือดเพิ่มขึ้น โดยปริมาตรเลือดนี้ทำให้ผนังหัวใจยืดขยายและบางลง ทำให้มี wall tension มากขึ้น ดังนั้นหัวใจจึงปรับตัวให้มี hypertrophy เพื่อเพิ่มความหนาของผนังหัวใจให้สมดุลกับปริมาตรของหัวใจที่ขยายออก

$$T = \frac{P \times r}{2h}$$

2) Homometric compensation

หมายถึง การปรับตัวของร่างกายต่อภาวะหัวใจล้มเหลว เพื่อให้ระบบหัวใจและหลอดเลือดยังสามารถทำงานเพื่อสูบฉีดโลหิตไปยังอวัยวะส่วนปลายได้อย่างเป็นปกติ ทั้งนี้ จะมีการกระตุ้นการทำงานของระบบประสาทและฮอร์โมนหลายชนิด

- การกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก

ภาวะหัวใจล้มเหลวส่งผลทำให้ CO ลดลง และมีความดันโลหิตต่ำลง ซึ่งจะกระตุ้น baroreceptor reflex ทำให้ระบบประสาทซิมพาเทติกทำงานเพิ่มขึ้น การทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกมีผลต่อการทำงานของอวัยวะต่างๆ ดังนี้

ระบบประสาทซิมพาเทติกมีผลเพิ่ม inotropy หรือ contractility ของกล้ามเนื้อหัวใจ เพื่อกระตุ้นให้ SV เพิ่มขึ้น เพื่อต้องการให้มี CO เพิ่มขึ้น ภาวะหัวใจล้มเหลวเป็นภาวะที่มี CO ลดลง และมี EDV สูงขึ้น เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจจึงทำงานอยู่ที่ความยาวสูงสุด (resting length) เพื่อให้ได้ SV สูงที่สุด (ตามกฎของ Frank-Starling) แต่ถ้าผู้ป่วยออกกำลังกายผู้ป่วยจะไม่สามารถเพิ่มการบีบตัวของหัวใจ หรือ เพิ่ม CO ได้ การรักษาโดยการให้ยาในกลุ่ม inotropic drugs ซึ่งออกฤทธิ์เพิ่มระดับแคลเซียมในเซลล์ ทำให้แคลเซียมจับกับ troponin C ได้มากขึ้น และเป็นการเพิ่ม contractility ของหัวใจ หัวใจจะทำงานได้ดีขึ้นและสามารถปรับการทำงานได้เมื่อมีความต้องการ เช่น ขณะออกกำลังกาย อย่างไรก็ตามระบบประสาทซิมพาเทติกมีผลกระตุ้นที่ SA node ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจสูงขึ้น ซึ่งอาจทำให้หัวใจต้องทำงานหนักขึ้น และเกิดความเสี่ยงต่อการพัฒนาของภาวะหัวใจล้มเหลวได้มากขึ้นได้

ระบบประสาทซิมพาเทติกมีผลกระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือดแดง เพิ่ม total peripheral resistance (TPR) หัวใจต้องทำงานหนักขึ้นเนื่องจาก afterload เพิ่มขึ้น ขณะที่การหดตัวของหลอดเลือดทำให้ความดันในหลอดเลือดดำเพิ่มขึ้น หัวใจจึงต้องทำงานหนักขึ้นเนื่องจากมี preload เพิ่มขึ้นอีกด้วย

- การกระตุ้นระบบ Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

การทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกที่ juxtaglomerular apparatus จะกระตุ้นให้มีการหลั่ง renin ออกมาเป็นผลให้มีการสร้าง angiotensin II เพิ่มขึ้น นอกจากนี้อัตราการไหลของเลือดที่ไตลดลงจากการเกิดการหดตัวของหลอดเลือดร่วมกับภาวะความดันโลหิตต่ำในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว จะกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง renin ได้ด้วย

Angiotensin II ทำให้หลอดเลือดแดงหดตัวและทำให้อาการของหัวใจล้มเหลวแย่ลง นอกจากนี้ angiotensin II ยังกระตุ้นการหลั่ง aldosterone จากต่อมหมวกไต aldosterone ทำหน้าที่กระตุ้นการดูดกลับโซเดียมที่ท่อไต ดังนั้นจึงทำให้เกิดการคั่งของน้ำและโซเดียม (water and sodium retention) และทำให้เกิดภาวะบวมน้ำขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่า aldosterone ยังส่งผลต่อเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจในกระบวนการอักเสบ fibrosis, hypertrophy และ remodeling ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจด้วย

- การกระตุ้นการหลั่ง atrial natriuretic peptide (ANP) และ brain natriuretic peptide (BNP)

จากที่กล่าวมาทั้งหมดการปรับตัวของร่างกายมักทำให้อาการของหัวใจล้มเหลวแย่ลงมากกว่าจะดีขึ้น ANP เป็นฮอร์โมนตัวเดียวที่ถูกกระตุ้นในภาวะหัวใจล้มเหลวแล้วเป็นผลดีต่อการทำงานของหัวใจ ANP หลังเพิ่มขึ้นในภาวะหัวใจล้มเหลวเนื่องจากหัวใจห้องบนถูกยืด (stretch) จากการมีเลือดมาคั่งอยู่มากขึ้น ส่งผลกระตุ้น volume receptor และหลั่ง ANP ออกมา ส่วน BNP นั้นหลั่งมาจากเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างขณะที่หัวใจห้องล่างถูกยืด โดยหลั่งมาพร้อมกับ NT-pro-BNP ในปี 2017 ACC/AHA/HFSA ได้แนะนำการใช้ BNP และ NT-pro-BNP เป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพ (biomarker) สำหรับการวินิจฉัยและการพยากรณ์โรคหัวใจล้มเหลว natriuretic peptides ออกฤทธิ์ผ่าน cyclic GMP ทำหน้าที่เพิ่มการขับปัสสาวะโดยการเพิ่มการขับออกของโซเดียมและน้ำทางไต ขยายหลอดเลือด (vasodilation) ยับยั้งการทำงานของ angiotensin II และยับยั้งการหลั่ง aldosterone นอกจากนี้ ANP และ BNP ยังออกฤทธิ์ยับยั้งการเกิด hypertrophy ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ และมีผลยับยั้งการอักเสบและการเกิด fibrosis ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจด้วย ANP และ BNP ถูกทำลายโดยเอนไซม์ peptidase ชื่อ neprilysin

อย่างไรก็ตามการเพิ่มขึ้นของ ANP และ BNP ในภาวะหัวใจล้มเหลวนั้น อาจไม่เพียงพอสำหรับการต้านผลของฮอร์โมนอื่นๆ ต่อการเกิดหลอดเลือดหดตัวและภาวะคั่งของน้ำในร่างกาย การดำเนินไปของโรคหัวใจล้มเหลวจึงเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง

หัวใจข้างขวาล้มเหลว (Right-sided heart failure)

โดยปกติภาวะหัวใจห้องล่างขวาล้มเหลวเป็นผลที่ตามมาจากการเกิดหัวใจห้องล่างซ้ายล้มเหลว ภาวะหัวใจห้องล่างขวาล้มเหลวเพียงอย่างเดียว (isolated right side heart failure) พบได้ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงในหลอดเลือดแดง pulmonary เราเรียกภาวะหัวใจห้องล่างขวาล้มเหลวจากสาเหตุนี้ว่า cor pulmonale ภาวะนี้ทำให้หัวใจห้องล่างขวาทำงานหนักขึ้นเนื่องจากมี pressure overload ต่อหัวใจห้องล่างขวา หัวใจห้องล่างขวาจะเกิด hypertrophy และ dilatation ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องล่างขวาล้มเหลวอย่างเดียวจะไม่พบอาการน้ำคั่งในปอดเหมือนที่พบในภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายล้มเหลว ดังนั้นอาการที่ปอดของผู้ป่วยหัวใจห้องล่างขวาล้มเหลว เช่น อาการของน้ำคั่งในปอด จะไม่รุนแรงเท่าผู้ป่วยหัวใจห้องล่างซ้ายล้มเหลว แต่อาการในระบบหลอดเลือดดำในระบบหลอดเลือด systemic และที่ตับ จะพบได้มากและรุนแรงกว่า เช่น อาการท้องมาน ตับโต แขนขาบวม น้ำ ริดสีดวงทวาร เป็นต้น

แนวทางการใช้ยาสำหรับการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว

แนวทางในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว มีดังนี้

1. **ลด preload** กลุ่มยาที่ใช้ ได้แก่ ยาขับปัสสาวะ เช่น thiazide และ loop diuretics ยาขับปัสสาวะมีประโยชน์ เพื่อลดการคั่งของน้ำในร่างกาย ลดอาการบวม น้ำ และลด preload ของหัวใจ
2. **ลด afterload** กลุ่มยาที่ใช้ ได้แก่ ยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) และยากลุ่มขยายหลอดเลือด

ยาในกลุ่ม ACEIs ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง angiotensin II ลดการหดตัวของหลอดเลือด มีผลทำให้ TPR ลดลง และทำให้ afterload ต่อหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง เช่นเดียวกับผลของยาในกลุ่มขยายหลอดเลือดอื่นๆ เช่น hydralazine ซึ่งมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดแดง จึงสามารถลด afterload ต่อหัวใจได้เช่นกัน

3. **เพิ่ม contractility ของหัวใจ** กลุ่มยาที่ใช้ ได้แก่ ยาในกลุ่ม inotropic drugs เช่น

digoxin ออกฤทธิ์เพิ่มระดับแคลเซียมในเซลล์กล้ามเนื้อและเพิ่ม inotropic state ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ โดย ACC/AHA 2013 แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มี ejection fraction ลดลง

4. **ลดการทำงานของระบบ renin-angiotensin aldosterone** กลุ่มยาที่ใช้ ได้แก่ ยาในกลุ่ม ACEIs ยาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists (ARBs) ยาในกลุ่ม aldosterone antagonists

ยาในกลุ่ม ACEIs และ ยาในกลุ่ม ARBs ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ angiotensin II มีผลลด afterload และ preload ของหัวใจได้ นอกจากนี้ยังสามารถยับยั้งการทำงานของ sympathetic tone ได้อีกด้วย ส่วนยาในกลุ่ม aldosterone antagonist สามารถลดการทำงานของ aldosterone ลดการบวมหน้าได้ และนอกจากนี้ยังสามารถลดการ remodeling และ hypertrophy ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจได้อีกด้วย

5. **ลดการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก** กลุ่มยาที่ใช้ ได้แก่ ยาในกลุ่ม beta blockers ยาในกลุ่ม hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) channel หรือ pacemaker channel inhibitors

ยาในกลุ่ม beta blockers มีประโยชน์ในภาวะหัวใจล้มเหลว แม้ว่ายาเหล่านี้จะลดความสามารถในการบีบตัวของหัวใจ แต่ยาสามารถลดผลของระบบประสาทซิมพาเทติกต่อเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ลดการเกิด remodeling ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ลดอัตราการเต้นของหัวใจ และลดการหลั่ง renin ได้ ยาในกลุ่ม beta blockers ที่มีการศึกษาว่าสามารถลดอัตราการตายในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว และ ACC/AHA 2013 แนะนำให้ใช้ ได้แก่ bisoprolol, carvedilol และ metoprolol succinate ชนิดออกฤทธิ์เนิ่น

ยาในกลุ่ม HCN channel inhibitors ได้แก่ ivabradine ออกฤทธิ์ยับยั้ง HCN channel ซึ่งเป็น pacemaker channel ซึ่งถูกกระตุ้นโดยระบบประสาทซิมพาเทติกใน SA node สามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจได้ โดยไม่มีผลต่อ contractility ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ จากการศึกษาพบว่า ivabradine มีประโยชน์ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวชนิดที่มี ejection fraction ลดลง และมีอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า 70 ครั้ง/นาที และได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดสูงแล้ว

6. **เพิ่มการทำงานของ natriuretic peptide** กลุ่มยาที่ใช้ ได้แก่ angiotensin II receptor blocker and neprilysin inhibitors (ARNIs)

ยาในกลุ่ม ARNIs เป็นยาผสมระหว่าง neprilysin inhibitors คือ sacubitril และยาในกลุ่ม ARBs คือ valsartan ซึ่งยา sacubitril สามารถยับยั้ง neprilysin ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สลาย natriuretic peptide มีผลเพิ่มการทำงานของ natriuretic peptide และใช้ร่วมกับ valsartan ในการยับยั้งระบบ RAAS จากการศึกษาพบว่า ยา sacubitril/valsartan มีผลดีต่อการทำงานของหัวใจ ลดการเกิด hypertrophy และ fibrosis ได้ดีกว่าการใช้ยาเดี่ยว

เอกสารอ้างอิง

1. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Journal of the American College of Cardiology 2013, 62(16): 1495–539.
2. 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2017, 70(6): 776 – 803
3. Barrett KE and Barman SM. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 25th ed. 2015, New York, NY: McGraw-Hill Medical
 4. Dipiro J.T., Talbert R.L., Yee G.C., et.al. eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 10th ed. 2016, New York, NY: McGraw-Hill Education.
 5. Hall J.E. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 13th ed. 2015, Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
 6. Kasper D.L., and Fauci AS. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th ed. 2015, New York, NY: The McGraw-Hill.
 7. Klabunde, RE. *Cardiovascular Physiology Concepts*, 2nd ed. 2011, Philadelphia, PA.: Lippincott Williams and Wilkins.
 8. Koepfen BM, and Stanton BA. *Berne and Levy Physiology*. 7th ed. 2017, Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier.
 9. Kumar V., and Abbas AK, eds. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. 9th ed. 2015, Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders.
 10. Lilly L.S., ed. *Pathophysiology of heart disease: A collaborative project of medical students and faculty*. 6th ed. 2015, Philadelphia, PA.: Lippincott Williams and Wilkins.
 11. Lothar A, and Hein L. *Pharmacology of heart failure: From basic science to novel therapies*. *Pharmacology and Therapeutics* 2016, 166: 136–49.
 12. Millane T, Jackson G, Gibbs CR, and Lip GYH. *ABC of heart failure Acute and chronic management strategies* *BMJ* 2017, 320: 559-62.
 13. Opie L.H. *The heart: physiology and metabolism*. 2nd ed. 1991, Raven Press. New York, NY.
 14. Porth, C.M. *Essential of pathophysiology: Concepts of altered health states*. 4th ed. 2014, Philadelphia, PA.: Lippincott Williams an Wilkins.
 15. Silbernagel S, and Lang F. *Color atlas of pathophysiology*, 3rd ed. 2016, Stuttgart ; New York : Thieme.