

ผลลัพธ์รวมการเสียชีวิตและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุของ ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยากลุ่มปิดกั้นตัวรับชนิดเบต้าในขนาดต่าง ๆ

มนสิชา มาสิง¹, อลิศรา แสงวิรุณ สุจริต², ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล³

¹กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

²ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

³ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของยากลุ่มปิดกั้นตัวรับชนิดเบต้า (beta-blockers) ในขนาดต่าง ๆ ได้แก่ บิโซโพรลอล (bisoprolol) และคาร์วีโดลอล (carvedilol) ในระดับสูง กลาง และต่ำ ต่อผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ และการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุ (composite outcome of all-cause mortality and hospitalization: COACMH) ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังในระยะเวลา 1 ปี **วิธีการ:** การศึกษาเชิงวิเคราะห์จากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง ครั้งนี้ทำโดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (ICD10: I500) ที่เข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 การศึกษาติดตาม COACMH ของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มปิดกั้นตัวรับชนิดเบต้าในขนาดต่าง ๆ เป็นระยะเวลา 1 ปี **ผลการวิจัย:** จากผู้ป่วยในการวิจัยทั้งสิ้น 542 ราย มีผู้ได้รับยาในขนาดเป้าหมายเพียงร้อยละ 3.3 ของผู้ป่วยทั้งหมด ผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูงหรือได้รับยาในขนาดมากกว่าร้อยละ 50 ของขนาดยาเป้าหมาย มีการเสียชีวิตและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุในระยะเวลา 1 ปี น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาในขนาดต่ำหรือได้รับยาในขนาดน้อยกว่าร้อยละ 25 ของขนาดยาเป้าหมายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR=0.63, 95%CI 0.41–0.95, P=0.03) **สรุป:** ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มปิดกั้นตัวรับชนิดเบต้าในขนาดยาสูง เกิด COACMH ต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดยาต่ำ ดังนั้นผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นจนถึงขนาดยาสูงสุดที่สามารถทนได้หากไม่มีข้อห้ามใช้ เพื่อประสิทธิผลสูงสุดจากยา

คำสำคัญ: ภาวะหัวใจล้มเหลว ยากลุ่มปิดกั้นตัวรับชนิดเบต้า ขนาดยา การเสียชีวิต การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

รับต้นฉบับ: 25 ก.ค. 2563, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 2 ก.ย. 2563, รับผิดชอบพิมพ์: 6 ก.ย. 2563

ผู้ประสานงานบทความ: มนสิชา มาสิง กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช อำเภอเมือง จังหวัดนครศรีธรรมราช 80000

E-mail: monsichann3@hotmail.co.th

Composite Outcome of All-Cause Mortality and Hospitalization among Chronic Heart Failure Patients Receiving Different Doses of Beta-Blockers

Monsicha Masing¹, Alisara Sangviroon Sujarit², Thitima Wattanavijitkul³

¹Pharmacy Department, Maharaj Nakhonsithammarat Hospital

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

³Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

Abstract

Objective: To compare effectiveness of high, medium and low dose beta-blockers (carvedilol and bisoprolol) on one-year composite outcome of all-cause mortality and all-cause hospitalization (COACMH) in chronic heart failure patients. **Methods:** This retrospective cohort study collected data from medical records of chronic heart failure patients with ICD10: I500 receiving care from outpatient department of Maharaj Nakhonsithammarat hospital from January 1, 2013 to December 31, 2018. The study measured one-year COACMH of patients with various doses of beta-blockers. **Results:** Of the total of 542 patients in the study, only 3.3% of subjects reached target dose of beta blockers. Those receiving high dose of the drugs (higher than 50% of target dose) showed a significantly lower one-year COACMH rate than those with low dose group (lower than 25% of target dose) (HR=0.63, 95%CI 0.41–0.95, P=0.03). **Conclusion:** Patients with high dose of beta blockers had a significantly lower one-year COACMH rate than those with low dose group. Therefore, doses of the drugs should be titrated in all patients to reach maximum tolerated dose if there are no contraindication in order to achieve maximum effectiveness.

Keywords: heart failure, beta blockers, dose, mortality, hospitalization

บทนำ

ยากลุ่ม beta blockers ได้รับการแนะนำให้ใช้เป็นยากลุ่มแรก ร่วมกับยากลุ่ม Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) ในการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว (1,3) และมีหลักฐานเชิงประจักษ์แสดงว่าขนาดยาเป้าหมายของยา carvedilol และ bisoprolol มีประสิทธิผลในการช่วยลดอัตราการเสียชีวิตและอัตราการนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (5-7)

แนวทางในการสั่งใช้ยาในกลุ่มนี้ คือ ควรเริ่มยา beta blockers ในผู้ป่วยที่มีสภาวะคงที่ และควรเริ่มยาในขนาดต่ำในช่วงเริ่มต้นการรักษา และปรับเพิ่มขนาดยาครั้งละ 2 เท่าของขนาดยาเดิม การปรับยาแต่ละครั้งควรห่างกันไม่น้อยกว่า 2 สัปดาห์ จนถึงขนาดยาเป้าหมายหรือขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนได้โดยไม่มีอาการข้างเคียง (1) European Society of Cardiology (ESC) Guideline for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure ปี 2016 (1) และ Heart Failure Council of Thailand (HFCT) Guideline ปี 2019 (3) กำหนดขนาดยาเริ่มต้นและขนาดยาเป้าหมายของยา carvedilol ที่ 3.125 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และ 25 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และ bisoprolol 1.25 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และ 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง จากการศึกษาในทวีปเอเชีย ได้แก่ จีนและญี่ปุ่น (8-9) พบว่ามีผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม beta blockers (carvedilol และ bisoprolol) ในขนาดยาเป้าหมายเพียงร้อยละ 9 ถึง 13 ของผู้ป่วยทั้งหมด สอดคล้องกับการศึกษาระดับนานาชาติ QUALIFY global survey (10) ซึ่งมีประชากรชาวเอเชีย จำนวนร้อยละ 28.9 (รวมทั้งประชากรชาวไทย) ที่พบว่า มีเพียงร้อยละ 14.8 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยา beta blockers ในขนาดยาเป้าหมาย การศึกษาดังกล่าวพบว่า มีผู้ป่วยจำนวนน้อยที่ได้รับยาในขนาดยาเป้าหมาย และเนื่องจากการศึกษาประสิทธิภาพของยากลุ่ม beta blockers ในขนาดที่แตกต่างกันในต่างประเทศพบว่า ขนาดยาที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตและการเข้านอนในโรงพยาบาลของผู้ป่วย (11-17) การได้รับยาในขนาดสูงช่วยลดความเสี่ยงการเสียชีวิตและเข้านอนในโรงพยาบาลได้มากกว่าขนาดยาต่ำ การศึกษาในหลายประเทศที่สอดคล้องกัน เช่น การศึกษาเพิ่มเติมของ CIBIS II (11) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา bisoprolol ในขนาดสูงช่วยลดโอกาสเสียชีวิตและลดความเสี่ยงในการเข้านอนในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุของผู้ป่วยได้เมื่อเปรียบเทียบกับ

ขนาดยาต่ำ และสอดคล้องกับการศึกษาในสหรัฐอเมริกา MOCHA Trial (17) ในผู้ป่วยที่ได้รับ carvedilol พบว่าขนาดยาสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต เช่นเดียวกับผลการศึกษาในเอเชีย ที่ประเทศญี่ปุ่น การศึกษา MUCHA Trial (14) พบว่า carvedilol ช่วยลดความเสี่ยงการเสียชีวิตได้ร้อยละ 71 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา 5 มิลลิกรัมต่อวันและร้อยละ 80 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา 20 มิลลิกรัมต่อวัน

การศึกษานำร่อง ในผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง จากฐานข้อมูลโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช พบว่ามีผู้ป่วยโรคนี้ที่ได้รับยากลุ่ม beta blockers ได้แก่ bisoprolol และ carvedilol ในขนาดยาเป้าหมาย มีเพียง 4 ราย หรือ ร้อยละ 1.2 ของผู้ป่วยทั้งหมด ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 98.8) ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าขนาดยาเป้าหมาย ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาข้อมูลประสิทธิผลของยากลุ่ม beta blockers ในขนาดที่แตกต่างกันในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชาวไทย ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาถึงประสิทธิผลของยา carvedilol และ bisoprolol ซึ่งเป็นยาที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่ามีประสิทธิผลในการช่วยลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลได้ รวมทั้งมีการใช้ยาในโรงพยาบาลในปริมาณมาก ว่ายาดังกล่าวในขนาดสูง กลาง และต่ำ มีผลต่ออัตราการเสียชีวิต (mortality) และการเข้านอนในโรงพยาบาล (hospitalization) อย่างไร

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์จากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) ซึ่งได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

ตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่เข้ารับการรักษาในคลินิกอายุรกรรม แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ที่ได้รับ beta blockers ได้แก่ bisoprolol และ carvedilol ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 และติดตามผลผู้ป่วยแต่ละรายเป็นระยะเวลาต่อเนื่อง 1 ปีหรือจนถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 เกณฑ์คัดเข้า ได้แก่ 1) อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป 2) ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (I500: congestive heart failure) 3) มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มีอาการคงที่ และไม่มีประวัติเกิดหรือ

กลับเข้านอนในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันในช่วงระยะเวลา 6 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมงานวิจัย 4) ได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ต่อเนื่องในขนาดเดิมเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์ กรณีผู้ป่วยได้รับการปรับขนาดยาในช่วงระยะเวลาที่ศึกษา จะใช้ข้อมูลจากขนาดยาสุดท้ายที่ผู้ป่วยได้รับต่อเนื่องอย่างน้อย 6 สัปดาห์

ส่วนเกณฑ์คัดออกคือ 1) ได้รับการใส่สายสวนหลอดเลือดหัวใจ หรือการผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจบายพาส ในระยะเวลา 6 เดือนก่อนคัดเลือกเข้าร่วมงานวิจัย 2) มีการเปลี่ยนแปลงขนาดยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARBs (Angiotensin II Receptor Blockers) หรือ ARNI (Angiotensin Receptor Blocker/Neprilysin Inhibitor) หรือ spironolactone หรือ diuretics ที่ได้รับร่วมด้วยในระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ต่อเนื่องอย่างน้อย 6 สัปดาห์ 3) ผู้ป่วยที่มีค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 หรือได้รับการวินิจฉัยเป็น ภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีค่าการบีบตัวของหัวใจปกติ (HFpEF) 4) ผู้ป่วยที่มีประวัติการเข้านอนในโรงพยาบาลในระยะเวลา 3 เดือนก่อนคัดเลือกเข้าร่วมงานวิจัย 5) ข้อมูลเวชระเบียนไม่สมบูรณ์เพียงพอที่จะนำมาศึกษา

การคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับการเปรียบเทียบผลลัพธ์การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุระหว่างขนาดยาสูง กลาง และต่ำ ด้วย Cox proportional hazard model กำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ($\alpha=0.05$) และอำนาจการทดสอบที่ร้อยละ 80 ($\beta=0.20$) และใช้โปรแกรมสถิติ STATA version 15.0 ในการคำนวณพารามิเตอร์อื่น ๆ อ้างอิงจากผลการศึกษาของ MOCHA trial (17) การเปรียบเทียบผลลัพธ์การเสียชีวิตของผู้ป่วยระหว่างยา carvedilol ขนาดกลางและต่ำ มีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) เท่ากับ 0.35 และโอกาสการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับยา carvedilol เท่ากับร้อยละ 6 การแทนค่าในสูตรสามารถคำนวณเหตุการณ์ได้จำนวน 29 เหตุการณ์และต้องใช้ขนาดตัวอย่างเท่ากับ 475 ราย ผู้วิจัยเพิ่มขนาดตัวอย่างขึ้นร้อยละ 10 เพื่อป้องกันตัวอย่างขาดหายเนื่องจากปัญหาข้อมูลไม่สมบูรณ์ ดังนั้น ขนาดตัวอย่างทั้งหมดที่ใช้ในการวิจัยควรมีอย่างน้อย 528 ราย

เครื่องมือการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย คือ แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย ประกอบด้วย 4 ส่วน ได้แก่ 1) ข้อมูลทั่วไป ประกอบด้วย เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ผลการประเมิน

functional class ชนิดของภาวะหัวใจล้มเหลวแบ่งตามค่า ejection fraction สาเหตุของการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ประวัติการรักษา และโรคร่วม 2) ผลการตรวจร่างกายและผลทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ ในระยะเวลาหลังครบ 6 สัปดาห์หลังได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดยาคงที่มาเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์ ส่วนอัตราการเต้นของหัวใจและระดับความดันโลหิตบันทึก 2 ครั้ง คือ หลังครบ 6 สัปดาห์ และระยะเวลาหลังครบระยะเวลา 1 ปี ในการติดตามผู้ป่วย 3) ข้อมูลการใช้ยาในวันที่ได้รับยาในขนาดคงที่ครบ 6 สัปดาห์ ชนิดและขนาดยาในกลุ่ม beta blockers ที่ได้รับ รวมทั้งยาในกลุ่มอื่น ๆ ตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว 4) ข้อมูลการเสียชีวิตของผู้ป่วยจากทุกสาเหตุ และการเข้านอนในโรงพยาบาลของผู้ป่วยด้วยสาเหตุต่าง ๆ และบันทึกข้อมูลวันแรกที่ผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย (วันที่ได้รับยาในขนาดคงที่ครบ 6 สัปดาห์) วันสุดท้ายที่ผู้ป่วยมาติดตามอาการที่โรงพยาบาล วันที่ผู้ป่วยเกิดผลลัพธ์การเสียชีวิต การเข้านอนในโรงพยาบาลด้วยสาเหตุต่าง ๆ และสถานะการเกิดผลลัพธ์ของผู้ป่วยหลังจากติดตามผู้ป่วยแต่ละรายต่อเนื่อง 1 ปี

ขั้นตอนการวิจัย

ผู้วิจัยสืบค้นข้อมูลผู้ป่วยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครราชสีมา ย้อนหลัง 6 ปี ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 โดยใช้รหัสวินิจฉัยโรค (ICD-10) ภาวะหัวใจล้มเหลว จากระหัส I500 เชื่อมโยงกับข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ร่วมกับ ได้แก่ carvedilol และ bisoprolol หลังจากนั้นดำเนินการคัดเลือกตัวอย่างตามเกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยและเกณฑ์คัดผู้ป่วยออกจากงานวิจัย

หลังจากเก็บข้อมูล ผู้วิจัยคำนวณขนาดยาในกลุ่ม beta blockers ที่ผู้ป่วยได้รับ โดยเปรียบเทียบขนาดยา bisoprolol และ carvedilol เป็นสัดส่วนของขนาดยาเป้าหมายของยาแต่ละชนิด การศึกษาแบ่งผู้ป่วยตามขนาดยาที่ได้รับเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับขนาดยาต่ำ กลาง และสูง คือ ได้รับขนาดยาน้อยกว่าร้อยละ 25, ร้อยละ 25 ถึงน้อยกว่าร้อยละ 50 และร้อยละ 50-100 ของขนาดยาเป้าหมาย

การศึกษาติดตามผู้ป่วยแต่ละรายต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 1 ปี จนถึงระยะเวลาที่ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือระยะเวลาสิ้นสุดการเก็บ

ข้อมูลงานวิจัย คือ วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2562 โดยกำหนด
1) วันแรกที่ผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย คือ วันแรกหลังจากที่ได้รับยากลุ่ม beta blockers ในขนาดคงที่ ครบ 6 สัปดาห์
2) วันสุดท้ายที่ผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย คือ วันที่ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือกลับเข้านอนโรงพยาบาลหรือวันสุดท้ายที่มีข้อมูลภายในระยะเวลาที่ศึกษาหรือวันสิ้นสุดงานวิจัย (31 ธันวาคม พ.ศ.2562) 3) ข้อมูลสาเหตุการเสียชีวิต 4) การเข้านอนในโรงพยาบาลของผู้ป่วยด้วยสาเหตุต่าง ๆ
5) ข้อมูลผู้ป่วย ณ วันที่ผู้ป่วยมาติดตามอาการเป็นครั้งสุดท้าย และประเมินสถานะของผู้ป่วย ณ วันสุดท้ายที่เก็บข้อมูล การเกิด/ไม่เกิดผลลัพธ์ การศึกษาคำนวณระยะเวลาที่เกิดผลลัพธ์ในผู้ป่วยเป็น person-year ผลลัพธ์ที่ศึกษาได้แก่ ผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (composite outcome of all-cause mortality and hospitalization: COACMH) ในระยะเวลา 1 ปี

การวิเคราะห์ข้อมูล

การสรุปข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัยใช้การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงพรรณนา และใช้ Chi-square test ทดสอบความสัมพันธ์ของข้อมูลทั่วไปกับขนาดยาที่ได้รับ ใช้สถิติ oneway ANOVA ใช้ทดสอบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่ม การเปรียบเทียบผลลัพธ์ที่ต้องการศึกษาระหว่างขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับใช้ Cox proportional hazard model การศึกษารายงานค่าความเสี่ยงเป็น adjusted hazard ratio (HR) และ 95%CI ระดับนัยสำคัญทางสถิติกำหนดที่ P น้อยกว่า 0.05 ส่วนข้อมูลระยะเวลาปลอดเหตุการณ์ (time to event) วิเคราะห์โดยใช้ Kaplan-Meier analysis โดยใช้โปรแกรมสถิติ STATA version 15.0

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยนอกจำนวน 1,453 รายได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังและได้รับยากลุ่ม beta blockers ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 ผู้ที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าและออกของงานวิจัยมีทั้งสิ้น 542 ราย มีอายุเฉลี่ย 67.4 ± 15.4 ปี เป็นผู้ป่วยเพศชาย 283 ราย (ร้อยละ 52.2) ผู้ป่วยที่ได้รับยา carvedilol มากกว่า bisoprolol คิดเป็นร้อยละ 88.2 และ 11.8 ของผู้ป่วยในการวิจัยทั้งหมดตามลำดับ (รูปที่ 1)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาในขนาดต่ำ (286 รายหรือร้อยละ 52.7) มีผู้ได้รับยาขนาดยากลาง 169 ราย (ร้อยละ 31.2) และขนาดยาสูง 87 ราย (ร้อยละ 16.1) ผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดเป้าหมาย จำนวน 18 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.3 ของผู้ป่วยทั้งหมด ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยแสดงในตารางที่ 1 ผู้ป่วยที่ได้รับยา beta blockers ทั้ง 3 กลุ่มขนาดยามีลักษณะทั่วไปคล้ายคลึงกัน ยกเว้นข้อมูลน้ำหนักตัวในระยะหลังครบ 6 สัปดาห์ โรคประจำตัวร่วมที่เป็นหัวใจเด่นพลัว เช่นเดียวกับประวัติการทำหัตถการโรคหัวใจ โดยพบความแตกต่างของการมีประวัติการใช้เครื่องกระตุ้นไฟฟ้าหัวใจ ซึ่งพบในกลุ่มที่ได้รับขนาดยาสูงมากกว่า ขนาดยากลางและต่ำ ยาอื่น ๆ ที่ได้ร่วมกับกลุ่ม beta blockers มีความใกล้เคียงกันระหว่าง 3 กลุ่มขนาดยา แต่พบความต่างระหว่างกลุ่มในการใช้ยา trimetazidine และยาลดระดับไขมันในเลือดร่วมกับยากลุ่ม beta blockers

ผู้ป่วยเสียชีวิตจากทุกสาเหตุมีจำนวนทั้งหมด 58 ราย คิดเป็นร้อยละ 10.7 ของผู้ป่วย ผู้ป่วยที่มีข้อมูลการเสียชีวิตในโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราชในระยะเวลา 1 ปีหลังได้รับยากลุ่ม beta blockers ในขนาดคงที่เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์มีจำนวน 5 ราย ซึ่งเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจจำนวน 4 ราย และเส้นเลือดสมองอุดตันจำนวน 1 ราย ข้อมูลจากสำนักทะเบียนราษฎรพบข้อมูลผู้ป่วยเสียชีวิตอีกจำนวน 53 รายโดยไม่มีข้อมูลระบุสาเหตุการเสียชีวิต ผู้ป่วยที่เสียชีวิตส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม beta blockers ในขนาดต่ำจำนวน 33 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.5 ซึ่งมีจำนวนมากกว่ากลุ่มที่ได้รับขนาดกลาง (17 รายหรือร้อยละ 10) และขนาดสูง (8 รายหรือร้อยละ 9.2)

นอกจากนี้พบข้อมูลการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในผู้ป่วย 181 ราย ตั้งแต่ 1 ถึง 7 ครั้งต่อราย (เฉลี่ย 0.55 ± 0.45 ครั้ง) สาเหตุการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลของผู้ป่วยครั้งแรกในระยะเวลาที่ติดตามผู้ป่วย 1 ปี ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจจำนวน 58 ราย (ร้อยละ 32) ภาวะหัวใจล้มเหลวจำนวน 47 ราย (ร้อยละ 25.9) โรคหลอดเลือดสมองจำนวน 11 ราย (ร้อยละ 6.0) โรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจจำนวน 8 ราย (ร้อยละ 4.4) ภาวะไตวายจำนวน 6 ราย (ร้อยละ 3.3) โรคเมร็งจำนวน 4 ราย (ร้อยละ 2.2) และอื่น ๆ จำนวน 47 ราย (ร้อยละ 25.9)

ในช่วงติดตามผู้ป่วยในระยะเวลา 1 ปี พบ COACMH ในผู้ป่วยจำนวน 210 ราย คิดเป็นร้อยละ 38.7

ของผู้ป่วยทั้งหมด ผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาต่ำเกิด COACMH มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับขนาดกลางและขนาดสูง คือ 124 ราย, 60 ราย และ 26 ราย (ร้อยละ 43.4, 35.3 และ 29.9) ตามลำดับ การศึกษานี้พบอุบัติการณ์การเกิด COACMH เท่ากับ 49.5 ต่อ 100 person-year (95%CI : 43.2 – 56.6) เมื่อเวลาผ่านไป 1 ปี

อัตราการเกิด COACMH ในระยะเวลา 1 ปี ระหว่างขนาดยาทั้ง 3 กลุ่ม มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (log-rank test = 0.049) ดังแสดงตามรูปที่ 2 เมื่อนำข้อมูลของผู้ป่วยมาศึกษาอิทธิพลของขนาดยา

ต่อผลลัพธ์ในระยะเวลา 1 ปี โดยใช้ Cox proportional hazard model พบว่า ขนาดยาเป็นปัจจัยในการป้องกัน COACMH ได้ เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดยาต่างกันทั้ง 3 กลุ่ม พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดยาสูง (HR=0.63, 95%CI 0.41–0.95, P=0.03) มีแนวโน้มในการเกิด COACMH น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาในขนาดต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คิดเป็นร้อยละ 37 ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดกลาง (HR=0.78, 95%CI 0.57–1.06, P=0.11) มีแนวโน้มในการเกิดผลลัพธ์รวมน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มขนาดยาต่ำ (ร้อยละ 22)



รูปที่ 1. จำนวนผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าและออกของงานวิจัย

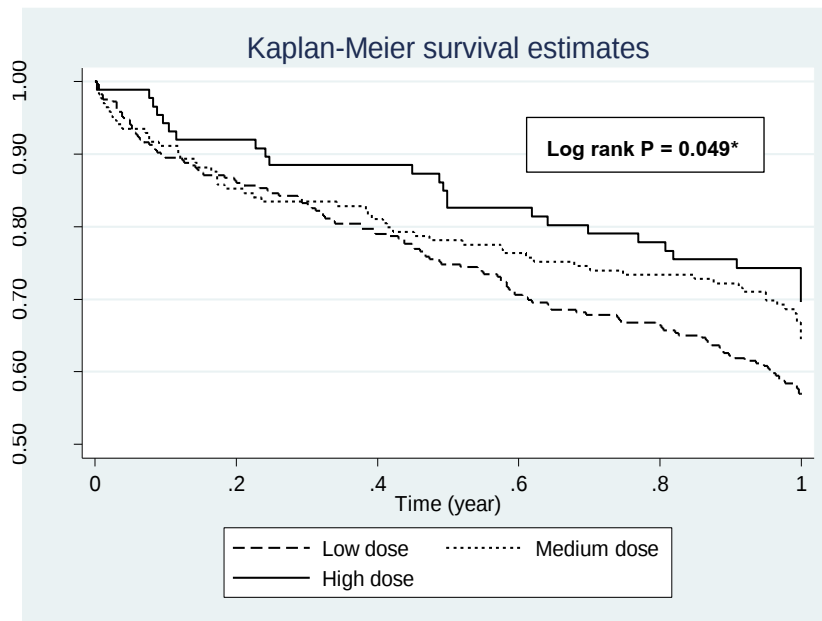
ตารางที่ 1. ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	ขนาดยาในกลุ่ม beta blockers ที่ผู้ป่วยได้รับ			P
	ต่ำ (N=286)	กลาง (N=169)	สูง (N=87)	
อายุเฉลี่ย (ปี), ค่าเฉลี่ย±SD	66.6±16.4	68.1±14.4	68.8±13.8	0.065 ^a
เพศ, จำนวนคน (ร้อยละ)				0.704 ^b
ชาย	147 (51.4)	87 (51.5)	49 (56.3)	
หญิง	139 (48.6)	82 (48.5)	38 (46.7)	
ชนิด heart failure ตาม ejection fraction, จำนวน (ร้อยละ)				0.583 ^b
HFrEF ¹	159 (55.6)	86 (50.9)	45 (51.7)	
HFmrEF ²	127 (44.4)	83 (49.1)	42 (48.3)	
ความรุนแรงของโรค heart failure (NYHA ³ class), จำนวน (ร้อยละ)				0.581 ^b
class I	158 (55.2)	85 (50.3)	44 (50.6)	
class II	95 (33.2)	63 (37.3)	30 (34.5)	
class III	25 (8.8)	19 (11.2)	12 (13.8)	
class IV	8 (2.8)	2 (1.2)	1 (1.2)	
สาเหตุของ heart failure, จำนวน (ร้อยละ)				0.998 ^b
DCM ⁴	30 (10.5)	23 (13.6)	15 (17.2)	
ischemic	14 (4.9)	28 (16.6)	6 (6.9)	
valvular heart disease	43 (15.9)	25 (14.8)	13 (14.9)	
อื่นๆ	1(0.3)	1 (0.6)	0 (0)	
น้ำหนัก (กิโลกรัม) ใน first visit, ค่าเฉลี่ย±SD	59.7±13.9	62.5±13.1	64.0±16.3	< 0.050 ^a
น้ำหนัก (กิโลกรัม) หลังติดตามเป็นเวลา 1 ปี, ค่าเฉลี่ย±SD	59.6±14.2	61.8±13.4	63.3±16.8	0.071 ^a
อัตราการเต้นของหัวใจ (ครั้ง/นาที) ใน first visit, ค่าเฉลี่ย±SD	83.5±16.2	82.1±14.5	83.3±15.2	0.675 ^a
อัตราการเต้นของหัวใจ (ครั้ง/นาที) หลังติดตามเป็นระยะเวลา 1 ปี, ค่าเฉลี่ย±SD	79.3±16.2	78.8±15.9	78.8±11.1	0.083 ^a
ระดับความดันโลหิต systolic (มิลลิเมตรปรอท) ใน first visit, ค่าเฉลี่ย±SD	124.7±23.0	124.0±19.4	123.9±17.7	0.888 ^a
ระดับความดันโลหิต diastolic (มิลลิเมตรปรอท) ใน first visit, ค่าเฉลี่ย±SD	73.4±15.0	75.2±13.9	75.9±15.2	0.246 ^a
ระดับความดันโลหิต systolic (มิลลิเมตรปรอท) หลังติดตามเป็นระยะเวลา 1 ปี, ค่าเฉลี่ย±SD	124.1±63.6	124.9±19.2	123.5±18.1	0.970 ^a
ระดับความดันโลหิต diastolic (มิลลิเมตรปรอท) หลังติดตามเป็นระยะเวลา 1 ปี, ค่าเฉลี่ย±SD	71.4±13.1	73.2±13.5	73.0±14.2	0.096 ^a
โรคประจำตัวร่วม, จำนวนคน (ร้อยละ)				
ความดันโลหิตสูง	65 (22.7)	42 (24.8)	24 (27.6)	0.631 ^b
เบาหวาน	78 (27.3)	49 (29.0)	23 (26.4)	0.888 ^b
ไขมันในเลือดสูง	46 (16.1)	39 (23.1)	19 (21.8)	0.148 ^b
หลอดเลือดหัวใจ (CAD ⁵)	78 (27.3)	53 (31.4)	33 (37.9)	0.155 ^b
หอบหืด	2 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.2)	0.880 ^b
ปอดอุดกั้นเรื้อรัง	14 (4.9)	6 (3.5)	4 (4.6)	0.794 ^b

ตารางที่ 1. ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (ต่อ)

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	ขนาดยาในกลุ่ม beta blockers ที่ผู้ป่วยได้รับ			P
	ต่ำ (N=286)	กลาง (N=169)	สูง (N=87)	
ไตวายเรื้อรัง	56 (19.6)	32 (18.9)	19 (21.8)	0.854 ^b
Hemodialysis/CAPD6	3 (1.1)	2 (1.2)	0 (0)	0.631 ^b
หัวใจเต้นพลิ้ว (AF7)	50 (17.5)	38 (22.5)	27 (31.0)	< 0.050 ^b
โรคตับ	4 (1.4)	2 (1.2)	1 (1.2)	0.973 ^b
โรคระบบประสาท	3 (1.1)	2 (1.2)	0 (0)	0.611 ^b
หลอดเลือดสมอง	6 (2.1)	5 (3.0)	3 (3.5)	0.733 ^b
โลหิตจาง	25 (8.7)	13 (7.7)	6 (6.9)	0.834 ^b
ประวัติการทำหัตถการโรคหัวใจ, จำนวนคน (ร้อยละ)				
CAG	40 (14.0)	33 (19.5)	19 (21.8)	0.052 ^b
PCI	23 (8.0)	19 (11.2)	13 (14.9)	0.114 ^b
CABG	11 (3.8)	5 (2.9)	2 (2.3)	0.146 ^b
Pacemaker/AICD	6 (2.1)	5 (2.9)	8 (9.2)	< 0.050 ^b
ยาที่ได้รับร่วม, จำนวนคน (ร้อยละ)				
ACEI ⁸	95 (33.2)	64 (37.9)	38 (43.7)	0.183 ^b
ARBs ⁹	53 (18.5)	39 (23.1)	20 (23.0)	0.432 ^b
ARNI ¹⁰	3 (1.1)	6 (3.5)	1 (1.2)	0.139 ^b
spironolactone	104 (36.3)	65 (38.5)	41 (47.1)	0.196 ^b
diuretic	218 (76.2)	131 (77.5)	70 (80.5)	0.709 ^b
hydralazine	15 (5.2)	13 (7.7)	6 (6.9)	0.562 ^b
nitrate	88 (30.7)	53 (31.4)	34 (39.1)	0.524 ^b
trimetazidine	6 (2.1)	14 (8.3)	12 (13.8)	< 0.050 ^b
dhp-ccb ¹¹	34 (11.9)	20 (11.8)	13 (15.0)	0.727 ^b
non-dhp ccb ¹²	3 (1.1)	4 (2.4)	2 (2.3)	0.499 ^b
ivabradine	2 (0.7)	5 (2.9)	1 (1.2)	0.149 ^b
digoxin	56 (19.6)	31 (18.3)	20 (23.0)	0.673 ^b
amiodarone	3 (1.1)	1 (0.6)	1 (1.2)	0.860 ^b
antiplatelets	188 (65.7)	113 (65.7)	54 (62.1)	0.808 ^b
anticoagulants	57 (20.0)	34 (20.1)	27 (31.0)	0.073 ^b
lipid lowering drugs	200 (69.9)	136 (80.5)	72 (83.0)	< 0.050 ^b
antidiabetic drugs	65 (22.7)	40 (23.7)	20 (23.0)	0.063 ^b
SGLT2i ¹³	1(0.4)	1 (0.6)	1 (1.2)	0.676 ^b

a: oneway ANOVA, b: chi-square test, 1: HFrEF= heart failure with reduced ejection fraction, 2: HFmrEF= heart failure with mid-range ejection fraction, 3: NYHA class= New York Heart Association functional class, 4: DCM=dilated cardiomyopathy, 5: CAD=coronary artery disease, 6: CAPD = continuous ambulatory peritoneal dialysis, 7: AF=atrial fibrillation, 8: ACEI= angiotensin converting enzyme inhibitors, 9: ARBs= angiotensin receptor blockers, 10: ARNI= angiotensin receptor neprilysin inhibitors, 11: DHP-CCB = dihydropyridine calcium channel blockers, 12: Non-DHP CCB= non-dihydropyridine calcium channel blockers, 13: SGLT2i=sodium glucose co-transporter type 2 inhibitors



รูปที่ 2. การวิเคราะห์ Kaplan-Meier แสดงผลลัพธ์รวมการเสียชีวิตและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุแยกตามขนาดยา

การวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ univariable Cox proportional hazard model พบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด COACMH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ อายุ (HR=1.01, 95%CI 1.00 – 1.02, P=0.011) กลุ่มขนาดยาสูง (HR=0.63, 95%CI 0.41 – 0.95, P=0.030) และกลุ่มขนาดยากลาง (HR=0.78, 95%CI 0.57 – 1.06, P=0.112) เมื่อเปรียบเทียบกับขนาดต่ำ ชนิดภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (HR=1.39, 95%CI 1.05 – 1.83, P=0.019), NYHA functional class II (HR=1.52, 95%CI 1.05 – 1.83, P=0.019) เปรียบเทียบกับ class I, โรคโลหิตจาง (HR=2.17, 95%CI 1.44 – 3.25, P=0.004) และใช้ยากกลุ่ม non-dihydropyridine calcium channel blockers (HR=4.54, 95%CI 1.09 – 18.8, P=0.037) ร่วมด้วย

เมื่อนำปัจจัยที่มีค่า P-value น้อยกว่า 0.25 เป็นตัวแปรอิสระในการวิเคราะห์ด้วย multivariable Cox proportional hazard model พบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด COACMH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ อายุ (HR=1.01, 95%CI 1.00 – 1.02, P=0.008) กลุ่มขนาดยาสูง (HR=0.64, 95%CI 0.42 – 0.98, P=0.044) เมื่อเปรียบเทียบกับขนาดต่ำ ชนิดภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (HR=1.41, 95%CI 1.07 – 1.86, P=0.014), NYHA functional class II (HR=1.55,

95%CI 1.06 – 2.28, P=0.024) เปรียบเทียบกับ class I, โรคโลหิตจาง (HR=2.22, 95%CI 1.54 – 3.38, P=0.001) และใช้ยากกลุ่ม non-dihydropyridine calcium channel blockers ร่วมด้วย (HR=3.52, 95%CI 1.07 – 11.55, P=0.038)

การอภิปรายผล

การศึกษาในต่างประเทศส่วนใหญ่พบสัดส่วนของผู้ป่วยได้รับยาในขนาดยาเป้าหมายที่สูงกว่าที่พบในงานวิจัยนี้ ซึ่งพบเพียงร้อยละ 3.3 ของผู้ป่วยทั้งหมด Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) (5) พบผู้ป่วยร้อยละ 42 ที่ได้รับการปรับขนาดยาเพิ่มถึง 10 มิลลิกรัมต่อวัน การศึกษา Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) (6) พบผู้ป่วยที่ได้รับยา carvedilol ถึงขนาดยาเป้าหมายร้อยละ 60 การศึกษาในประเทศกลุ่มเอเชีย เช่น การศึกษาของ Nabeta และคณะในประเทศญี่ปุ่น ปี 2016 (8) พบว่ามีผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม beta blockers (carvedilol และ bisoprolol) ถึงขนาดยาเป้าหมายร้อยละ 13 ของผู้ป่วยทั้งหมด เช่นเดียวกับการศึกษาระดับนานาชาติ QUALIFY global survey ปี 2016 (10) ที่พบว่า ร้อยละ 14.8 ของผู้ป่วยทั้งหมดได้รับยาในขนาดยาเป้าหมาย

การวิเคราะห์ผลด้วย multivariable Cox proportional hazard model พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อ COACMH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อายุ กลุ่มขนาดยาสูงเมื่อเปรียบเทียบกับขนาดต่ำ ชนิดภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง, NYHA functional class II เปรียบเทียบกับ class I, โรคโลหิตจาง และใช้ยากลุ่ม non-dihydropyridine calcium channel blockers รวมด้วย ดังนั้นหลังจากการวิเคราะห์ปัจจัยกวนต่างๆ โดยวิธีทางสถิติแล้วพบว่า ขนาดยายังเป็นปัจจัยหลักที่ส่งผลต่อการเกิด COACMH ผลการวิจัยในประเด็นของขนาดยาสอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศ (7,11-18) เช่น การศึกษา MOCHA trial (17) พบว่า ขนาดยา carvedilol มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเสียชีวิตของผู้ป่วยและสัมพันธ์กันในเชิงเส้นตรง ผู้ที่ได้รับยาในขนาดยาสูงมีความเสี่ยงในการเสียชีวิตต่ำกว่าขนาดยากลาง และขนาดยาต่ำ เช่นเดียวกับการช่วยลดอัตราการเข้านอนในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุ และช่วยลดอัตราการเข้านอนในโรงพยาบาลด้วยโรคหลอดเลือดหัวใจ นอกจากนี้ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยจากการศึกษา CIBIS II- (11) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา bisoprolol ขนาดยาสูง มีโอกาสการเสียชีวิตน้อยลงอย่างมีนัยสำคัญ การเข้านอนโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุและการเข้านอนโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ที่ได้รับยาขนาดสูงและกลางต่ำมีน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาในขนาดต่ำ การศึกษาของ Ouwerkerk และคณะ (18) ในผู้ที่ได้รับยา beta blocker ในขนาดที่ต่างกัน 3 ระดับ ก็พบผลเช่นเดียวกัน

การวิเคราะห์ผลเพิ่มเติมพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม beta blockers ใน 3 ขนาดที่ต่างกันมีความแตกต่างกันในเรื่องน้ำหนักตัวในระยะหลังครบ 6 สัปดาห์ โรคหัวใจเต้นพลิ้ว ประวัติการทำการหัตถการโรคหัวใจ ประวัติการใช้เครื่องกระตุ้นไฟฟ้าหัวใจ และการใช้ยา trimetazidine และยาลดระดับไขมันในเลือดร่วมด้วย การนำปัจจัยดังกล่าวไปร่วมวิเคราะห์โดยใช้ multivariable Cox proportional hazard model พบว่า ปัจจัยดังกล่าวไม่มีผลต่อ COACMH

ข้อจำกัดในงานวิจัยมีหลายประการ งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลังจึงมีข้อมูลเวชระเบียนบางส่วนที่ไม่สมบูรณ์ ได้แก่ การบันทึกข้อมูลไม่ครบถ้วนชัดเจน เวชระเบียนบางส่วนถูกทำลายไปเนื่องจากไม่มีประวัติในการมาติดตามอาการที่โรงพยาบาลเป็นเวลา 5 ปีขึ้นไป และการมีข้อจำกัดในการติดตามผลลัพธ์การเสียชีวิต นอกจากนี้

ผู้ป่วยที่ได้ยาในขนาดยาสูงมีจำนวนไม่มาก ทำให้จำนวนผู้ป่วยมีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม ซึ่งอาจส่งผลกับการวิเคราะห์ผลข้อมูลการเสียชีวิตได้ ข้อมูลจากทะเบียนราษฎรส่วนใหญ่ไม่สามารถติดตามสาเหตุการเสียชีวิตได้ นอกจากนี้ยังมีปัจจัยต่าง ๆ ที่มีความสำคัญ แต่ไม่สามารถติดตามข้อมูลได้ในการศึกษานี้ ได้แก่ ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย รวมทั้งข้อจำกัดในการทำ echocardiogram ของผู้ป่วย

เนื่องจากงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง จึงมีข้อมูลเวชระเบียนบางส่วนที่ไม่สมบูรณ์ซึ่งอาจจะส่งผลต่อการวิเคราะห์ข้อมูลได้ ดังนั้นการศึกษเพิ่มเติมในอนาคต อาจจะมีการศึกษาแบบไปข้างหน้า และควบคุมปัจจัยต่างๆ โดยการทำ propensity matching เพื่อลดอคติและปัจจัยกวนต่าง ๆ ที่อาจจะส่งผลต่อการวิจัย นอกจากนี้ การศึกษานี้ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 1 ปี เนื่องจากข้อจำกัดในระยะเวลาการติดตามผู้ป่วยและบริบทของการเข้าถึงข้อมูลเวชระเบียน ในเบื้องต้นสามารถเห็นแนวโน้มข้อมูลความแตกต่างของผลลัพธ์ระหว่างขนาดยา 3 กลุ่มได้ หากมีการศึกษาเพิ่มเติม ควรติดตามผลลัพธ์ในระยะเวลาที่นานขึ้น อาจจะสามารถเห็นความแตกต่างของ COACMH ระหว่างขนาดยา 3 กลุ่มที่ชัดเจนได้มากขึ้น

สรุป

ผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดต่ำ และผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดสูงยังมีจำนวนไม่มาก อัตราการเกิด COACMH ระหว่างผู้ป่วยที่ได้ยาในขนาดทั้งสามระดับ มีความแตกต่างกันในระยะเวลา 1 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดยาสูงมีแนวโน้มในการเกิด COACMH น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาในขนาดต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นจนถึงขนาดยาสูงสุดที่สามารถทนได้หากไม่มีข้อห้ามใช้ และควรปรับแนวทางการรักษาการเลือกขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยเฉพาะราย เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดสูงในจำนวนที่เพิ่มขึ้น ทั้งนี้เพื่อประสิทธิผลสูงสุดจากยาและลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลของผู้ป่วย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ รศ. ภญ. ดร.สุญญาณี พงษ์ชนานุกร อ. นพ.เอกราช อริยะชัยพาณิชย์ และ รศ. ภก.สุรกิจ นาห์

สุวรรณ ที่กรุณาให้ข้อเสนอแนะในงานวิจัย ขอขอบพระคุณ
นายแพทย์ทรงเกียรติ เล็กตระกูล ผู้อำนวยการโรงพยาบาล
มหาราชนครศรีธรรมราช ที่อนุญาตให้เก็บข้อมูลงานวิจัย
ขอขอบพระคุณนายแพทย์อนุวัตร รินทรวิฑูรย์ แพทย์
ประจำศูนย์หัวใจ ที่ให้ข้อเสนอแนะในงานวิจัย
ขอขอบพระคุณหัวหน้าและเจ้าหน้าที่กลุ่มงานเภสัชกรรม
หัวหน้าและเจ้าหน้าที่งานเวชระเบียนผู้ป่วย โรงพยาบาล
มหาราชนครศรีธรรมราช ที่ให้ความช่วยเหลือและอำนวยความสะดวก
ในการสืบค้นข้อมูลเวชระเบียนเป็นอย่างดี
ขอขอบพระคุณนายอำเภอ ปลัดอำเภอและเจ้าหน้าที่งาน
ทะเบียนราษฎร อำเภอเมือง จังหวัดนครศรีธรรมราช ที่ให้
ความอนุเคราะห์ข้อมูลสำหรับงานวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJS, 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) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37: 2129-200.
2. Cowie MR MA, Wood DA, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208-25.
3. Ariyachaipanich A, Krittayaphong R, Kunjara N, Yingchoncharoen T, Buakhamsri A, Suvachittanont N. Heart Failure Council of Thailand (HFCT) 2019 Heart Failure Guideline: Guideline development. *J Med Assoc Thai* 2019; 102: 231-9.
4. Laothavorn P, Hengrussamee K, Kanjanavanit R, Moleerergpoom W, Laorakpongse D, Pachirat O, et al. Thai Acute Decompensated Heart Failure Registry (Thai ADHERE). *CVD Prev Control* 2010; 5: 89-95.
5. CIBIS-II C. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999; 353: 9-13.
6. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002; 106: 2194-9.
7. Packer M CA, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8.
8. Nabeta T, Inomata T, Iida Y, Ikeda Y, Iwamoto-Ishida M, Ishii S, et al. Prognostic significance of beta-blocker up-titration in conjunction with cardiac resynchronization therapy in heart failure management. *Heart Vessels*. 2016; 31: 1109-16.
9. Xu Y, Shi Y, Zhu Z, Cui C, Li B, Chen F, et al. Prognosis of patients with heart failure and reduced ejection fraction in China. *Exp Ther Med*. 2013; 6:1437-42.
10. Komajda M, Anker SD, Cowie MR, Filippatos GS, Mengelle B, Ponikowski P, et al. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18: 514-22.
11. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, Lechat P, Jaillon P. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *Eur Heart J* 2003; 24: 552-9.
12. Fiuzat M, Wojdyla D, Pina I, Adams K, Whellan D, O'Connor CM. Heart rate or beta-blocker dose? association with outcomes in ambulatory heart failure patients with systolic dysfunction: Results from the HF-ACTION Trial. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 109-15.
13. Ajam T, Ajam S, Devaraj S, Fudim M, Kamalesh M. Effect on mortality of higher versus lower beta-blocker (metoprolol succinate or carvedilol) dose in

- patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2018; 122: 994-8.
14. Hori M, Sasayama S, Kitabatake A, Toyo-oka T, Handa S, Yokoyama M, et al. Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients with chronic heart failure: the Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment (MUCHA) trial. *Am Heart J*. 2004; 147: 324-30.
 15. Okamoto H, Hori M, Matsuzaki M, Tsutsui H, Yamazaki T, Nagai R, et al. Minimal dose for effective clinical outcome and predictive factors for responsiveness to carvedilol: Japanese chronic heart failure (J-CHF) study. *Int J Cardiol*. 2013; 164: 238-44.
 16. Liao KM, Lin TY, Huang YB, Kuo CC, Chen CY. The evaluation of beta-adrenoceptor blocking agents in patients with COPD and congestive heart failure: a nationwide study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 2573-81.
 17. Bristow MR GE, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation*. 1996; 94: 2807–16.
 18. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J* 2017; 38: 1883-90.