Thai Journal of Pharmacy Practice
TJPP
บทความวิชาการ

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวขนส่งร่วมของโซเดียม-กลูโคส 2 ในการใช้รักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิดการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง

ธร อำนวยผลวิวัฒน์

ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ในปัจจุบัน ยากลุ่มออกฤทธิ์ยับยั้ง sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) ได้แก่ยา dapagliflozin และยา empagliflozin ได้ถูกนำมาใช้รักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF) ยากลุ่มนี้มีประสิทธิภาพในการลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจและลดอัตราการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวทั้งผู้ที่มีโรคเบาหวานร่วมและผู้ที่ไม่มีโรคเบาหวานร่วมที่มีระดับความสามารถการประกอบกิจวัตรประจำวันซึ่งประเมินตามเกณฑ์ข้อ New York Heart Association อยู่ในระดับ 2 ถึงระดับ 4 การใช้ยากลุ่มนี้ควรพิจารณาให้ร่วมกับยากลุ่มหลักที่ใช้รักษาผู้ป่วย HFrEF ในปัจจุบันเริ่มมีการนำยากลุ่มนี้ไปในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีโรคเบาหวานร่วมตามแนวทางเวชปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากลุ่มนี้ ได้แก่ การติดเชื้อบริเวณทางเดินปัสสาวะและการติดเชื้อราบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ ภาวะขาดน้ำและการเสียสมดุลเกลือแร่ ดังนั้นจึงควรมีการติดตามการใช้ยากลุ่มนี้ทั้งเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยเพื่อให้เกิดผลการรักษาที่ดีที่สุดต่อผู้ป่วย

คำสำคัญ: ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวขนส่งร่วมของโซเดียม-กลูโคส 2 **โรค**หัวใจล้มเหลว หัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจของล่างซ้ายลดลง

รับต้นฉบับ: 6 ส.ค. 2564, **ได้รับบทความฉบับปรับปรุง**: 9 ก.ย. 2564, **รับลงตีพิมพ์**: 10 ก.ย. 2564

ผู้ประสานงานบทความ: ธร อำนวยผลวิวัฒน์ ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail: tornamnuay@gmail.com

TJPP Thai Journal of Pharmacy Practice
Vol. 14 No 3 Jul-Sep 2022

Thai Journal of Pharmacy Practice TJPP

Review article

Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter-2 in the Treatment for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

Dhorn Amnuayphonwiwat

Department of Pharmacy, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

Abstract

Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors including dapagliflozin and empagliflozin have been currently used to treat heart failure patients with reduced ejection fraction (HFrEF). This class of drug is effective in reducing mortality from coronary heart disease, and rate of hospital admissions in heart failure patients with or without diabetes as comorbidity and having the New York Heart Association Functional Classification at the level 2-4. These drugs should be used in conjunction with the main drug for treating of HFrEF. These drugs have been used in heart failure patients with diabetes mellitus according to the clinical practice guidelines for diagnosing and treating patients with heart failure. Adverse reactions to this group of drugs include urinary tract infections and genital mycotic infections, dehydration and electrolyte imbalance. Therefore, the efficacy and safety of these drugs should be monitored in order to achieve the best therapeutic effect in patients.

Keywords: sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors, heart failure, heart failure with reduced ejection fraction

บทนำ

ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยทั่วโลกและมีผู้ป่วยด้วยโรคนี้เพิ่มจำนวนสูงขึ้นเรื่อย ๆ ข้อมูลจาก National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) ในช่วงปี ค.ศ.2013-2016 พบว่า ชาวอเมริกันที่มีอายุมากกว่าเท่ากับ 20 ปีขึ้นไปประมาณ 6.2 ล้านคนมีภาวะหัวใจล้มเหลว ซึ่งมีแนวโน้มเพิ่มจำนวนสูงขึ้นเมื่อเทียบกับปี ค.ศ.2009-2012 (1) แนวโน้มความชุกของการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วงปี ค.ศ.2012-2030 อาจเพิ่มสูงขึ้นมากกว่า 8 ล้านคน โดยเริ่มพบในชาวอเมริกันที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป สถิตินี้ชี้ว่า จำนวนผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเพิ่มสูงขึ้นอย่างรวดเร็วและพบในทุกช่วงอายุของประชากร (1)

การศึกษา Thai Acute Decompensated Heart Failure Registry (Thai ADHERE) สำรวจโรงพยาบาล 18 แห่งของประเทศไทยในช่วงเดือนมีนาคม ปี ค.ศ. 2006 ถึงเดือนพฤศจิกายน ปี ค.ศ. 2007 พบว่ามีผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวจำนวน 2,041 คน มีอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลเท่ากับร้อยละ 5.5 (2) ซึ่งนับว่าเป็นอัตราเสียชีวิตที่สูง ภาวะหัวใจล้มเหลวมีจึงเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญในปัจจุบัน

หลักการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวตามแนวทางเวชปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว ค.ศ. 2019 (Heart Failure Council of Thailand (HFCT) 2019 Heart Failure Guideline) คือ การค้นหาสาเหตุของภาวะหัวใจล้มเหลว การสืบค้นโรคร่วมของผู้ป่วย และการปรับปริมาณสารน้ำของผู้ป่วยให้เหมาะสม

ในการรักษาควรพัฒนาให้เกิดการดูแลผู้ป่วยด้วยทีมสหสาขาวิชาชีพและควรรักษาผู้ป่วยให้สอดคล้องกับเวชปฏิบัติในปัจจุบัน (3)

ในปี ค.ศ.2021 มีคำแนะนำใหม่เกี่ยวกับการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวจาก American College of Cardiology 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment (4) โดยในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF) ให้ใช้ยากลุ่ม sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors ในผู้ป่วย HFrEF ที่มีโรคเบาหวานร่วมหรือไม่มีโรคเบาหวานร่วมและมีระดับความสามารถการประกอบกิจวัตรประจำวันระดับ 2 (ผู้ป่วยที่มีข้อจำกัดในการทำกิจวัตรประจำวันบ้าง) ถึงระดับ 4 (ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทำกิจกรรมทั่วไปได้ตามปกติ) (New York Heart Association: NYHA class II-IV) หลังจากที่ผู้ป่วยเริ่มรักษาด้วยยากลุ่ม beta-blocker และ angiotensin receptor antagonist แล้ว เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจและลดอัตราเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ตลอดจนช่วยชะลอการเสื่อมของไต

ยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors เป็นยาที่รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดจากการขับน้ำตาลออกทางปัสสาวะ การศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษาพบว่า ยามีประโยชน์ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ โดยยามีประสิทธิภาพในการรักษาและป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวในปัจจุบัน ได้มีการนำยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors คือยา dapagliflozin และ ยา empagliflozin มาใช้ร่วมกับยากลุ่มหลักในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจและลดอัตราเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว

พยาธิสภาพ

ภาวะหัวใจล้มเหลวเป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจหรือการทำงานของหัวใจในการเติมเลือดหรือสูบฉีดเลือดออกจากหัวใจห้องล่างซ้าย ทำให้ไม่สามารถสูบฉีดเลือดไปเลี้ยงส่วนต่าง ๆ ของร่างกายได้อย่างเพียงพอ ทำให้ระบบประสาทและฮอร์โมน (neuro-hormonal system) และสาร cytokine ถูกกระตุ้น จนเกิดการปรับเปลี่ยนโครงสร้างของหัวใจห้องล่างซ้าย และส่งผลเสียในระยะยาวต่อโครงสร้างหัวใจ (maladaptive remodeling) (3, 5) ภาวะนี้ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการเหนื่อยและไม่สามารถประกอบกิจวัตรประจำวันได้เหมือนเดิม

สาเหตุของภาวะหัวใจล้มเหลว

สาเหตุของภาวะหัวใจล้มเหลวเกิดได้จากระบบหลอดเลือดหัวใจ เช่น โรคลิ้นหัวใจ โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ และอาจเกิดได้จากสาเหตุที่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับระบบหลอดเลือดหัวใจ เช่น การติดเชื้อ การได้รับสารพิษจากภายนอก โรคต่อมไร้ท่อ โรคข้อ และรูมาติสซั่ม เป็นต้น (3)

อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดงที่บ่งบอกถึงความผิดปกติของภาวะหัวใจล้มเหลว เช่น อาการนอนราบไม่ได้ (orthopnea) อาการหายใจไม่สะดวกขณะนอนหลับและต้องตื่นเนื่องจากอาการหายใจไม่สะดวก (paroxysmal nocturnal dyspnea) อาการบวมอาการท้องมาน (ascites) อวัยวะส่วนปลายต่าง ๆ เย็น ความดันโลหิตต่ำ การตรวจร่างกายพบเสียงกรอบแกรบ (crepitation) เส้นเลือดดำที่คอโป่งพอง (jugular vein distension) และการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ล้มเหลว (worsening organ) (3)

แนวทางการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว

การรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวตามแนวทางเวชปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว ค.ศ. 2019 ของประเทศไทย (HFCT 2019 Heart Failure Guideline) (3) แบ่งประเภทผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวตามการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย โดยพิจารณาจากค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular ejection fraction: LVEF) ดังนี้ 1. ภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF) หมายถึง ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีค่า LVEF < ร้อยละ 40 2. HF (heart failure) with mid-range EF (HFmrEF) หมายถึง ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีค่า LVEF ร้อยละ 40-49 3. HF with preserved EF (HFpEF) หมายถึง ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีค่า LVEF ≥ ร้อยละ 50 และ 4. recovery หมายถึง ผู้ป่วยกลุ่ม HFrEF ที่ให้การรักษาแล้วค่า LVEF กลับมา > ร้อยละ 50

การใช้ยาในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวมีหลักฐานทางวิชาการชัดเจนในผู้ป่วยกลุ่ม HFrEF ว่า ยาสามารถลดอัตราการเสียชีวิตและอัตราเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ชะลอการดำเนินไปของโรค ฟื้นฟูสมรรถภาพทางกาย และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ส่วนในผู้ป่วยกลุ่ม HFmrEF และผู้ป่วยกลุ่ม HFpEF ยังไม่มีหลักฐานว่าได้ประโยชน์จากการใช้ยาในการรักษา จึงให้การรักษาตามอาการของผู้ป่วย รักษาโรคร่วมของผู้ป่วย และควบคุมปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย

แนวทางการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่ม HFrEF

สำหรับการใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม HFrEF แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วยยากลุ่มหลัก (standard treatment) ที่ช่วยปรับสมดุลของ neuro-hormonal system ให้เหมาะสม ซึ่งสามารถช่วยลดอัตราการเสียชีวิตและอัตราเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลได้ ยากลุ่มหลักได้แก่ยากลุ่ม beta-blockers ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง renin-angiotensin system ได้แก่ยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) ยากลุ่ม angiotensin II receptor blockers (ARBs) และยากลุ่ม angiotensin II receptor blocker/neprilysin inhibitor (ARNIs) และยากลุ่ม mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs)

ทั้งนี้ผู้ป่วยที่มีปริมาณสารน้ำโดยรวมในร่างกายเกินปกติ (wet status) ควรได้รับยาขับปัสสาวะเพื่อบรรเทาอาการร่วมด้วย สำหรับการใช้ยากลุ่ม If-channel inhibitors ยา digoxin และยา hydralazine และยา isosorbide dinitrate สามารถลดอัตราเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและมีประโยชน์ในผู้ป่วยบางกลุ่ม แต่ผลต่อการลดอัตราการเสียชีวิตยังไม่ชัดเจน

สำหรับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors มีคำแนะนำใหม่ที่ใช้ยากลุ่มนี้ในการรักษาผู้ป่วย HFrEF จาก American College of Cardiology 2021 Update to the 2017 ACC Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment (4) ซึ่งมีโรคเบาหวานร่วมหรือไม่มีโรคเบาหวานร่วมและผู้ป่วยมีระดับ NYHA class II-IV หลังจากที่ผู้ป่วยเริ่มการรักษาด้วยยากลุ่มหลักคือ ยากลุ่ม beta-blockers และยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง renin-angiotensin system ผู้ป่วยสามารถเริ่มยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ร่วมกับยากลุ่มหลัก เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจและลดอัตราเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และช่วยชะลอการเสื่อมของไต การใช้ยากลุ่มนี้ต้องมีการติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดและเกิดความปลอดภัยในการใช้ยาต่อผู้ป่วย ทั้งนี้คำแนะนำของการใช้กลุ่มยาต่าง ๆ ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม HFrEF แสดงในตารางที่ 1 และขนาดยาที่ใช้ในการรักษาแสดงอยู่ในตารางที่ 2

การใช้ SGLT-2 inhibitors ใน HFrEF

ยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในระยะแรกถูกใช้เป็นยารักษาโรคเบาหวาน โดยออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดจากการยับยั้งการทำงานของ sodium—glucose cotransporter-2 ที่ท่อไตส่วนต้น (proximal convoluted tubule) ที่มีหน้าที่ดูดกลูโคสกลับเข้าสู่กระแสเลือด ผลของการยับยั้งการทำงานทำให้ไม่เกิดการดูดกลับกลูโคสเข้าสู่ร่างกาย จึงเกิดการขับกลูโคสออกทางปัสสาวะมากขึ้น ส่งผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง

แต่ในปัจจุบันยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ถูกเริ่มนำมาใช้รักษาผู้ป่วยกลุ่ม HFrEF เนื่องจากมีหลักฐานทางวิชาการหลายการศึกษาว่าสามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจและลดอัตราการเข้ารับรักษาในโรงพยาบาล ซึ่งยาในกลุ่ม SGLT2-inhibitors ที่มีหลักฐานทางวิชาการสนับสนุนสำหรับการใช้ในผู้ป่วย HFrEF คือยา dapagliflozin และยา empagliflozin สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ของยาในการรักษา HFrEF ยังไม่ทราบชัดเจน แต่สันนิษฐานว่า ยามีกลไกการออกฤทธิ์ 2 ประการ (5) คือ 1) ยามีฤทธิ์ทำให้เกิด osmotic diuresis จึงเกิดการขับ osmotic agents ได้แก่ การขับกลูโคสออกทางปัสสาวะ (glucouria) การขับโซเดียมออกทางปัสสาวะ (natriuresis) การเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวมักเกิดการคั่งของโซเดียมและสารน้ำ ดังนั้นฤทธิ์ natriuresis จะช่วยลดการคั่งของโซเดียมและสารน้ำได้ จึงช่วยลดปริมาตรของเลือดก่อนที่จะสูบฉีดออกจากหัวใจ (preload) ส่งผลให้การทำงานของหัวใจดีขึ้น และ 2) ยามีผลต่อระบบเผาผลาญของร่างกาย (metabolic effects) โดยเพิ่มระดับสารกลูคากอน (glucagon) และสารคีโตน (ketone bodies) ในร่างกาย ซึ่งเกิดจากการที่ยาออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลโดยขับกลูโคสออกทางปัสสาวะ ทำให้การดูดกลับกลูโคสเข้าสู่ร่างกายลดลง ร่างกายจึงกระตุ้นให้เกิดการสร้างสารคีโตนขึ้น ทั้งนี้การเพิ่มระดับสารกลูคากอนและสารคีโตนในร่างกาย จะส่งผลให้เกิดการเพิ่มพลังงานในเซลล์ของหัวใจ ทำให้การ

ตารางที่ 1. คำแนะนำในการใช้กลุ่มยาต่าง ๆ ในผู้ป่วยกลุ่ม HFrEF (3,4)

กลุ่มยา	คำแนะนำในการใช้ยา
beta-blockers (bisoprolol, carvedilol, metoprolol succinate (รูปแบบยาออกฤทธิ์เนิ่น) nebivolol	-แนะนำให้ผู้ป่วย HFrEF ทุกรายได้รับยาตัวใดตัวหนึ่งดังนี้ bisoprolol, carvedilol, sustained-release metoprolol succinate หรือ nebivolol เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตและลดอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล -แนะนำให้เริ่มยาในขนาดต่ำ ๆ ในผู้ป่วยที่มีอาการคงที่ ไม่มีภาวะน้ำเกิน และพิจารณาเพิ่มขนาดยาอย่างช้า ๆ ทุก 2 อาทิตย์เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดสูงสุดตามเป้าหมายหรือขนาดยาเท่าที่ผู้ป่วยทนได้ -ติดตามชีพจร ความดันโลหิต และอาการเหนื่อยหลังจากเริ่มใช้ยาและระหว่างปรับขนาดยา -อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ เวียนศีรษะ หน้ามืด อ่อนเพลียหรือเหนื่อยมากขึ้น
ACEIs (captopril, enalapril, lisinopril, ramipril) ARBs (candesartan, losartan, valsartan)	-แนะนำให้ผู้ป่วย HFrEF ทุกรายได้รับยานี้เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตและลดอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล -แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม ARBs แทนยากลุ่ม ACEIs หากผู้ป่วยมีผลข้างเคียงจากยากลุ่ม ACEIs -แนะนำให้เริ่มยาในขนาดต่ำ ๆ ในผู้ป่วยที่มีอาการคงที่และพิจารณาเพิ่มขนาดยาอย่างช้า ๆ ทุก 2 อาทิตย์ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดสูงสุดตามเป้าหมายเท่าที่ผู้ป่วยทนได้ -ควรติดตามความดันโลหิต การทำงานของไต และระดับโพแทสเซียมหลังจากเริ่มใช้ยาและระหว่างปรับขนาดยา -อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ ไอแห้ง ๆ ความดันโลหิตต่ำลงเวลาเปลี่ยนอิริยาบถ ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูง
ARNIs (sacubitril/valsartan)	-แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม ARNIs แทนยากลุ่ม ACEIs/ARBs สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม ACEIs/ARBs ยากลุ่ม beta-blockers และยากลุ่ม MRAs แล้ว แต่ยังมีอาการภาวะหัวใจล้มเหลวเพื่อลดอัตราการเสียชีวิตและลดอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล -อาจพิจารณาเริ่มยากลุ่ม ARNIs ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยากลุ่ม ACEIs หรือยากลุ่ม ARBs มาก่อน โดยผู้ป่วยควรมีค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัว (SBP) > 100 mmHg และผู้ป่วยมีอายุ < 75 ปี -แนะนำให้เริ่มยาในขนาดต่ำ ๆ ในผู้ป่วยที่มีอาการคงที่ โดยผู้ป่วยที่ใช้ขนาดยา equivalent enalapril ≤ 10 mg ต่อวันหรือขนาดยา equivalent valsartan ≤ 160 mg ต่อวัน ให้เริ่มขนาดยา sacubitril/valsartan 24/26 mg 2 ครั้งต่อวัน -ผู้ป่วยที่ใช้ขนาดยา equivalent enalapril > 10 mg ต่อวันหรือขนาดยา equivalent valsartan > 160 mg ต่อวัน ให้เริ่มยา sacubitril/valsartan ในขนาด 49/51 mg 2 ครั้งต่อวัน และพิจารณาเพิ่มขนาดยาอย่างช้า ๆ ทุก 2 อาทิตย์ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดสูงสุดตามเป้าหมายเท่าที่ผู้ป่วยทนได้ -พิจารณาติดตามความดันโลหิต การทำงานของไต และระดับโพแทสเซียมหลังจากเริ่มใช้ยาและระหว่างปรับขนาดยา -อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ ความดันโลหิตต่ำลงเวลาเปลี่ยนอิริยาบถ ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูง
mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) (eplerenone, spironolactone)	-แนะนำให้ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม ACEIs/ARBs และยากลุ่ม beta-blockers และมีอาการภาวะหัวใจล้มเหลว ควรได้รับยากลุ่ม MRAs ขนาดต่ำเพื่อลดอัตราการเสียชีวิตและลดอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล -ควรใช้ยาในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR ≥ 30 มล./นาที/1.73 $ม^2$ หรือมีค่า serum creatinine ≤ 2.5 มก./ดล. ในเพศชาย และมีค่า serum creatinine ≤ 2.0 มก./ดล. ในเพศหญิง หรือมีระดับโปแตสเซียมในเลือด ≤ 5.0 มิลลิโมล/ลิตร และผู้ป่วยมีระดับ NYHA class II-IV

ตารางที่ 1. คำแนะนำในการใช้กลุ่มยาต่าง ๆ ในผู้ป่วยกลุ่ม HFrEF (3,4) (ต่อ)

กลุ่มยา	คำแนะนำในการใช้ยา
	-พิจารณาติดตามการทำงานของไต และระดับโพแทสเซียมหลังจากเริ่มใช้ยาและระหว่างปรับขนาดยา -อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูง เจ็บคัดตึงเต้านมในเพศชาย เวียนศีรษะ หน้ามืด
If -channel inhibitors (ivabradine)	-อาจพิจารณาใช้ยาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม ACEIs/ARBs ยากลุ่ม beta-blockers และยากลุ่ม MRAs และยังมีอาการภาวะหัวใจล้มเหลว โดยผู้ป่วยมีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพัก (resting heart rate) ≥ 70 ครั้งต่อนาที (มีจังหวะการเต้นของหัวใจแบบชนิด sinus rhythm) โดยที่ผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม beta-blockers ในขนาดยาสูงสุดหรือเท่าที่ผู้ป่วยทนได้และผู้ป่วยมีระดับ NYHA class II-III เพื่อลดอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว -พิจารณาติดตามอัตราการเต้นของหัวใจหลังจากเริ่มใช้ยาและระหว่างปรับขนาดยา -อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว หัวใจเต้นช้า
digoxin	-อาจพิจารณาใช้ยาสำหรับผู้ป่วยที่มีจังหวะการเต้นของหัวใจแบบชนิด sinus rhythm ที่ยังแสดงอาการแม้ว่าได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม ACEIs/ARBs ยากลุ่ม beta-blockers และยากลุ่ม MRAs อย่างเหมาะสมแล้ว เพื่อลดอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล -พิจารณาติดตามซีพจรและระดับยาในเลือดหลังจากเริ่มใช้ยาและระหว่างปรับขนาดยา -อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ มองเห็นแสงสีเขียวเหลือง
hydralazine และ isosorbide dinitrate	อ-าจพิจารณาใช้ยา hydralazine ร่วมกับยา isosorbide dinitrate สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยากลุ่ม ACEIs/ARBs ได้หรือใช้แล้วเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการยา -พิจารณาติดตามความดันโลหิตของผู้ป่วยหลังจากเริ่มใช้ยาและระหว่างปรับขนาดยา -อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ เวียนศีรษะ ความดันโลหิตต่ำ
กลุ่มยาขับปัสสาวะ (loop diuretics, thiazide diuretics)	-พิจารณาใช้ยาในผู้ป่วยที่มีปริมาณสารน้ำโดยรวมในร่างกายเกินปกติ (wet status) เพื่อบรรเทาอาการ -พิจารณาติดตามการทำงานของไตระหว่างใช้ยา -อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ ระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ระดับโซเดียมในเลือดต่ำ กระหายน้ำ ปากแห้ง คอแห้ง
SGLT-2 inhibitors (dapagliflozin empagliflozin)	-พิจารณาใช้ยาในผู้ป่วย HFrEF ที่มีโรคเบาหวานร่วมหรือไม่มีโรคเบาหวานร่วมและผู้ป่วยมีระดับ NYHA class II-IV หลังจากที่ผู้ป่วยเริ่มการรักษาด้วยยากลุ่มหลัก (ยากลุ่ม beta-blockers และยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง renin-angiotensin system) -พิจารณาติดตามการทำงานของไตระหว่างใช้ยา -อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ ภาวะขาดน้ำ และเสียสมดุลเกลือแร่

บีบตัวของหัวใจดีขึ้น ดังนั้นจากกลไกการออกฤทธิ์ดังกล่าว ผู้ป่วยกลุ่ม HFrEF ทั้งที่มีโรคเบาหวานร่วมและไม่มีโรคเบาหวานร่วม จึงได้รับประโยชน์จากการได้รับยากลุ่มนี้

ยา dapagliflozin

เภสัชจลนศาสตร์: ยา dapagliflozin มีเภสัชจลนศาสตร์เป็นแบบเส้นตรง (linear-pharmacokinetics) โดยมีขนาดการรักษาในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวคือ 10 mg วันละ 1 ครั้ง ยาผ่านการรับรองในอเมริกาและสหภาพยุโรป การใช้ยานี้ควรพิจารณาการทำงานของไตด้วย ผู้ป่วยมีค่า estimated GFR ≥ 30 มล./นาที/1.73 ม^2 ไม่ต้องปรับขนาดยา ส่วนผู้ป่วยที่มีค่า estimated GFR < 30 มล./นาที/1.73 ม^2 ให้ระมัดระวังการใช้ยา เนื่องจากมีข้อมูลไม่เพียงพอในการปรับขนาดยา รวมถึงประสิทธิภาพและความ

ตารางที่ 2. ขนาดยาเริ่มการรักษาและขนาดยาเป้าหมายในแต่ละกลุ่มยาที่ใช้ตามแนวทางการรักษาผู้ป่วย HFrEF (3,4)

ยา	ขนาดยาเริ่มการรักษา	ขนาดยาเป้าหมาย
beta-blockers		
bisoprolol	1.25 mg วันละ 1 ครั้ง	10 mg วันละ 1 ครั้ง
carvedilol	3.125 mg วันละ 2 ครั้ง	25 mg วันละ 2 ครั้ง ถ้าน้ำหนักตัว < 85 กิโลกรัม
		50 mg วันละ 2 ครั้ง ถ้าน้ำหนักตัว ≥ 85 กิโลกรัม
metoprolol succinate	12.5–25 mg วันละ 1 ครั้ง	200 mg วันละ 1 ครั้ง
nebivolol	1.25 mg วันละ 1 ครั้ง	10 mg วันละ 1 ครั้ง
ACEIs		
captopril	6.25 mg วันละ 3 ครั้ง	50 mg วันละ 3 ครั้ง
enalapril	2.5 mg วันละ 2 ครั้ง	10-20 mg วันละ 2 ครั้ง
lisinopril	2.5-5 mg วันละ 1 ครั้ง	20-40 mg วันละ 1 ครั้ง
ramipril	1.25-2.5 mg วันละ 1 ครั้ง	10 mg วันละ 1 ครั้ง
ARBs		
candesartan	4–8 mg วันละ 1 ครั้ง	32 mg วันละ 1 ครั้ง
losartan	25–50 mg วันละ 1 ครั้ง	50-150 mg วันละ 1 ครั้ง
valsartan	20-40 mg วันละ 2 ครั้ง	160 mg วันละ 2 ครั้ง
MRAs		
eplerenone	25 mg วันละ 1 ครั้ง	50 mg วันละ 1 ครั้ง
spironolactone	12.5-25 mg วันละ 1 ครั้ง	25-50 mg วันละ 1 ครั้ง
SGLT-2 inhibitors		
dapagliflozin	10 mg วันละ 1 ครั้ง	10 mg วันละ 1 ครั้ง
empagliflozin	10 mg วันละ 1 ครั้ง	10 mg วันละ 1 ครั้ง
vasodilators		
hydralazine	25 mg วันละ 3 ครั้ง	75 mg วันละ 3 ครั้ง
isosorbide dinitrate	20 mg วันละ 3 ครั้ง	40 mg วันละ 3 ครั้ง
if -channel inhibitors		ปรับขนาดยาจนได้อัตราการเต้นของหัวใจ 50-60 ครั้ง
ivabradine	2.5–5 mg วันละ 2 ครั้ง	ต่อนาที โดยขนาดยาสูงสุดคือ 7.5 mg วันละ 2 ครั้ง

ปลอดภัยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ข้อห้ามใช้ของยาคือ ผู้ที่เคยมีประวัติแพ้ยารุนแรง โรคเบาหวานประเภทที่ 1 และผู้ที่ได้รับการฟอกไต (dialysis)

เมื่อยาเข้าสู่ร่างกายจะมีการดูดซึมจากทางเดินอาหารอย่างรวดเร็ว ค่า bioavailability เท่ากับร้อยละ 78 โดยระยะเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุด (T_{max}) ประมาณ 0.9-2 ชั่วโมง หากรับประทานยาร่วมกับอาหาร ค่า T_{max} จะเพิ่มขึ้นประมาณ 1 ชั่วโมง แต่ไม่มีผลต่อปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับเป็นหลักด้วยเอ็นไซม์ glucuronosyl transferase subtype UGT1A9 กลายเป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ คือสาร dapagliflozin 3-O-glucuronide จากนั้นจะถูกขจัดออกทางไต ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 8.95 ถึง 12.9 ชั่วโมง (6)

ประสิทธิภาพในการรักษา HFrEF: ยา dapagliflozin เป็นยาที่มีหลักฐานทางวิชาการจากหลายการศึกษาเกี่ยวกับการใช้รักษาผู้ป่วย HFrEF การศึกษา DAPA-HF (Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction) ในปี ค.ศ. 2019 ทำการศึกษาในผู้ป่วย HFrEF จำนวน 4,744 คนที่มีค่า EF ≤ ร้อยละ40 มี NYHA class II III หรือ IV และมีค่า

estimated GFR ≥ 30 มล./นาที/1.73 ม^2 ตัวอย่างมีโรคเบาหวานร่วม 1,982 คนและไม่มีโรคเบาหวานร่วม 2,762 คนและผู้ป่วยได้รับการรักษามาตรฐานแล้ว ตัวอย่างได้รับยา dapagliflozin 10 mg วันละ 1 ครั้ง เทียบกับยาหลอกเป็นเวลาประมาณ 18 เดือน ผลการศึกษาพบว่า ยา dapagliflozin ช่วยลดอัตราการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลโดยไม่ได้นัดหมายของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวและการเข้ารับยาฉีดแบบฉุกเฉินเพื่อบรรเทาอาการหัวใจล้มเหลว และสามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio, 0.74; 95% confidence interval [CI], 0.65 to 0.85; P < 0.001) (7)

การศึกษา DEFINE-HF (Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction) ในผู้ป่วย HFrEF 263 คนที่มีค่า EF ≤ ร้อยละ 40 และมี NYHA class II-III มีค่า estimated GFR ≥ 30 มล./นาที/1.73 ม^2 และมีค่า N-terminal pro b-type natriuretic peptide (NTproBNP) ≥400 pg/mL (เป็นสารที่ส่งผลเสียต่อการทำงานของหัวใจที่เพิ่มสูงขึ้น) ตัวอย่างได้รับยา dapagliflozin 10 mg วันละ 1 ครั้งเทียบกับยาหลอกเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ผลการศึกษาคือยา dapagliflozin สามารถลดค่าเฉลี่ย NTproBNP เมื่อได้รับยาที่ 6 สัปดาห์และที่ 12 สัปดาห์ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก(P=0.43) เมื่อพิจารณาคะแนนจากแบบสอบถาม KCCQ-OS ที่ประเมินการทำกิจวัตร อาการ คุณภาพชีวิต และการทำงานในสังคม ร่วมกับพิจารณากลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า NTproBNP ลดลงร้อยละ 20 พบว่า กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา dapagliflozin มีค่าเฉลี่ยคะแนน KCCQ-OS สูงขึ้น ≥5 คะแนนหรือมีสัดส่วนของผู้ที่ค่า NTproBNP ลดลงร้อยละ 20 มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR 1.8, 95% CI 1.03-3.06, P=0.039) (8)

ผลการวิจัยจากทั้ง 2 การศึกษาชี้ว่า ยา dapagliflozin ส่งผลให้การรักษาของผู้ป่วย HFrEF ดีขึ้นได้

empagliflozin

เภสัชจลนศาสตร์: ยา empagliflozin มีเภสัชจลนศาสตร์เป็นแบบเส้นตรง ขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว คือ 10 mg วันละ 1 ครั้ง ยาผ่านการรับรองในอเมริกาและสหภาพยุโรป การใช้ยานี้ควรพิจารณาการทำงานของไตด้วย ผู้ป่วยมีค่า estimated GFR ≥ 20 มล./นาที/1.73 ม^2 ไม่ต้องปรับขนาดยา ส่วนผู้ป่วยที่มีค่า estimated GFR < 20 มล./นาที/1.73 ม^2 ให้ระมัดระวังการใช้ยา เนื่องจากมีข้อมูลไม่เพียงพอในการปรับขนาดยาและรวมถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัย ข้อห้ามใช้ยา คือ ผู้ที่มีประวัติแพ้ยารุนแรง ผู้ที่เป็นโรคเบาหวานประเภทที่ 1 และผู้ได้รับการฟอกไต (dialysis)

ยาถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารอย่างรวดเร็ว ค่า bioavailability เท่ากับร้อยละ 78 โดยมีเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุด (T_{max}) ประมาณ 1.25 - 1.78 ชั่วโมง หากรับประทานยาร่วมกับอาหาร ปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดจะลดลงร้อยละ 16 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก ยานี้สามารถรับประทานได้ทั้งก่อนและหลังอาหาร ยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับเป็นหลักด้วยเอ็นไซม์ glucuronosyl transferase subtype UGT2B7, UTG1A3, UGT1A8 และ UGT1A9 ได้เป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ คือ 2-, 3-, and 6-O glucuronide empagliflozin จากนั้นจะถูกขจัดออกทางไต ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 12.4 ชั่วโมง (9)

ประสิทธิภาพใน HFrEF: การศึกษาหลักเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา empagliflozin ในผู้ป่วยกลุ่ม HFrEF คือ EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction) (10) ซึ่งทำในผู้ป่วย HFrEF จำนวน 3,730 คนที่มีค่า EF ≤ ร้อยละ 40 มี NYHA class II-IV ตัวอย่างมีโรคเบาหวานร่วม 1,856 คน หรือไม่มีโรคเบาหวานร่วม 1,874 คน และได้รับการรักษามาตรฐานแล้ว กลุ่มตัวอย่างได้รับยา empagliflozin 10 mg วันละ 1 ครั้ง เทียบกับยาหลอกเป็นเวลา 16 เดือน ผลการศึกษาพบว่า ยา empagliflozin ลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจและลดอัตราการเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio, 0.75; 95% confidence interval [CI], 0.65 to 0.86; P <0.001) เมื่อเทียบกับยาหลอก ทั้งยังสามารถลดความเสี่ยงของการเกิดอาการของภาวะหัวใจล้มเหลวที่แย่ลงทั้งผู้ป่วย HFrEF ประเภทผู้ป่วยในและประเภทผู้ป่วยนอกได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.001) เมื่อเทียบกับยาหลอก ยา empagliflozin ยังช่วยลดการใช้ยาขับปัสสาวะขนาดสูงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.001) เมื่อเทียบกับยาหลอก กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ

ยา empagliflozin มีจำนวนครั้งของการเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่จำเป็นต้องใช้การดูแลขั้นวิกฤต (intensive care) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.008) เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกและสามารถช่วยลดการใช้ยากระตุ้นการบีบตัวของหัวใจหรือการผ่าตัด ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.005) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก

การวิเคราะห์อภิมานโดยใช้ผลจากการศึกษา EMPEROR-Reduced และ DAPA-HF trials (11) พบว่ายากลุ่ม SGLT-2 inhibitors (ยา dapagliflozin และยา empagliflozin) สามารถลดการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจหรือการนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว ถึงแม้ว่ายา dapagliflozin และยา empagliflozin จะมีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม HFrEF ที่มีโรคเบาหวานร่วมหรือไม่มีโรคเบาหวานร่วม มี NYHA class II-IV และให้ยาร่วมกับการรักษามาตรฐาน แต่ยังพบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ต้องติดตามเมื่อเริ่มให้ยากับผู้ป่วยเพื่อให้ผู้ป่วยเกิดความปลอดภัยจากการใช้ยา

อาการไม่พึงประสงค์ของ SGLT-2 inhibitors

อาการไม่พึงประสงค์ของ SGLT-2 inhibitors ที่สำคัญซึ่งพบบ่อย 3 อาการ ได้แก่ 1) การติดเชื้อบริเวณทางเดินปัสสาวะและการติดเชื้อราบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ เนื่องจากยามีผลยับยั้งการดูดกลับของกลูโคสบริเวณท่อไต จึงทำให้มีกลูโคสขับออกมาทางปัสสาวะ ซึ่งสัมพันธ์กับการเจริญที่เพิ่มขึ้นของเชื้อแบคทีเรียและเชื้อราบางชนิด วิธีการรักษา คือการให้ยาต้านจุลชีพตามแนวทางการรักษาและผู้ป่วยควรหมั่นทำความสะอาดบริเวณทางเดินปัสสาวะและบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์อย่างสม่ำเสมอเพื่อป้องกันการติดเชื้อ 2) ภาวะขาดน้ำและการเสียสมดุลเกลือแร่ (volume depletion) เนื่องจากยามีฤทธิ์ขับปัสสาวะ จึงอาจทำให้มีอาการกระหายน้ำมาก ปากแห้ง คอแห้ง และปัสสาวะบ่อย การจัดการกับอาการนี้ คือ ควรปรับขนาดยาขับปัสสาวะที่ผู้ป่วยได้รับให้เหมาะสมหรือให้สารน้ำทดแทน การป้องกันอาการนี้ทำโดยให้ผู้ป่วยควรจิบน้ำบ่อย ๆ แต่ไม่ควรเกินปริมาณที่แพทย์กำหนด และหลีกเลี่ยงพฤติกรรมที่เสี่ยงต่อการขาดน้ำรุนแรง เช่น การออกกำลังกายอย่างหักโหม การดื่มแอลกอฮอล์ เป็นต้น และ 3) ภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) หลังจากการให้ยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ผู้ป่วยจะมีค่า eGFR ลดลงอย่างรวดเร็วในช่วงแรกของการใช้ยา ทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ ดังนั้นจึงควรติดตามค่าการทำงานของไตของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดหลังจากการได้รับยา โดยควรระมัดระวังการใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง ผู้ป่วยที่ได้รับกลุ่มยาขับปัสสาวะ และผู้ป่วยที่มีปริมาตรของเลือดน้อย (hypovolemia)

อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยากลุ่มนี้ซึ่งพบได้ไม่บ่อย ได้แก่ 1) ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ซึ่งมักพบในผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานร่วม เนื่องจากยามีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือด จึงอาจทำให้เกิดอาการหน้ามืด เวียนศีรษะ ใจสั่น การจัดการกับภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ คือ ควรให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรต 15 กรัม และวัดระดับกลูโคสในเลือดซ้ำอีก 15-20 นาทีหลังจากการรับประทานอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตครั้งแรก หากระดับน้ำตาลในเลือด ≤ 70 มก./ดล. ให้รับประทานอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรต 15 กรัมซ้ำอีกครั้ง เมื่อผู้ป่วยวัดระดับกลูโคสในเลือด > 80 มก./ดล. ร่วมกับมีอาการดีขึ้น หากมีอาการรุนแรงถึงขั้นหมดสติ ให้พบแพทย์และให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารต่อเนื่องทันทีเมื่อถึงเวลาอาหารมื้อหลัก การป้องกัน คือควรรับประทานอาหารให้ตรงเวลาและรับประทานยาให้ถูกต้องและสม่ำเสมอตามแพทย์สั่ง (12) 2) ภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตนจากเบาหวาน (ketoacidosis) พบในผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานร่วม เนื่องจากยาออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือด โดยขับกลูโคสออกทางปัสสาวะ ทำให้การดูดกลับกลูโคสเข้าสู่ร่างกายลดลง ร่างกายจึงกระตุ้นให้เกิดกระบวนการย่อยสลายไขมันและเกิดการสร้างสารคีโตนขึ้น จึงอาจทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนมาก ปวดท้อง กระหายน้ำมาก หายใจหอบลำบาก ลมหายใจมีกลิ่น สับสน หากอาการรุนแรง ผู้ป่วยอาจมีอาการซึม หมดสติ การจัดการกับอาการนี้ คือ ควรหยุดยาและรีบมาพบแพทย์ทันที หากผู้ป่วยวางแผนเข้ารับการผ่าตัด ควรแจ้งแพทย์ว่าใช้ยากลุ่มนี้อยู่ เนื่องจากแพทย์อาจพิจารณาหยุดยากลุ่มนี้ก่อนผ่าตัดบางชนิดเพื่อลดความเสี่ยงจากการที่ภาวะ stress ของการผ่าตัดอาจกระตุ้นให้เกิดการสร้างสารคีโตนได้ และ 3) การเกิดเนื้อตายจากการติดเชื้อแบคทีเรียที่อวัยวะเพศและบริเวณข้างเคียง (Fournier's gangrene) ซึ่งเป็นอาการที่พบได้น้อยแต่มีความรุนแรง จึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยพิจารณาหยุดใช้ยาทันทีและควรรีบมาพบแพทย์เพื่อพิจารณาใช้ยาอื่นทดแทน

จากอาการไม่พึงประสงค์ของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ที่กล่าวมา บุคลากรทางการแพทย์จึงควรให้ความรู้กับผู้ป่วยเรื่องการปฏิบัติตัวเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์และวิธีการป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถใช้ยาได้อย่างต่อเนื่องและเกิดความปลอดภัยจากการใช้ยา

สรุป

ผู้ป่วยกลุ่ม HFrEF ควรได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มหลัก (beta-blockers, ACEIs/ARBs/ARNIs และ MRAs) เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตและอัตราเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว และควรพิจารณาการใช้ยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors (ยา dapagliflozin และยา empagliflozin) ร่วมด้วย โดยให้ยาในผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานร่วมหรือไม่มีโรคเบาหวานร่วม ที่มี NYHA class II-IV และมีค่า estimated GFR ≥ 20 มล./นาที/1.73 ม^2 สำหรับยา empagliflozin หรือค่า estimated GFR ≥ 30 มล./นาที/1.73 ม^2 สำหรับยา dapagliflozin ยากลุ่มนี้สามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจและลดอัตราการเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว การใช้ยาควรปรับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับให้ถึงขนาดยาเป้าหมายหรือขนาดยาเท่าที่ผู้ป่วยทนได้ เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพในการรักษาและควรติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา รวมถึงมีการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างเหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. Virani S, Alonso A, Benjamin E, Bittencourt M, Callaway C, Carson A, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2020; 141: e139-e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.
2. Moleerergpoom W, Hengrussamee K, Piyayotai D, Jintapakorn W, Sukhum P, Kunjara-Na-Ayudhya R, et al. Predictors of in-hospital mortality in acute decompensated heart failure (Thai ADHERE). J Med Assoc Thai 2013; 96: 157-64.
3. Phrommintikul A, Buakhamsri A, Janwanishstaporn S, Sanguanwong S, Suvachittanont N. Heart Failure Council of Thailand (HFCT) 2019 heart failure guideline: acute heart failure. J Med Assoc Thai 2019; 102: 373-9.
4. Maddox T, Januzzi J, Allen L, Breathett B, Butler J, Davis L, et al. American College of Cardiology 2021 update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment. J Am Coll Cardiol 2021; 77: 772-810.
5. Lam CSP, Chandramouli C, Ahooja V, Verma S. SGLT-2 Inhibitors in heart failure: current management, unmet needs, and therapeutic prospects. J Am Heart Assoc 2019; 8: e013389.
6. Anon. Dapagliflozin. In: In depth answers [database on the internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2021 [cited Aug 4, 2021]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
7. McMurray J, Solomon S, Inzucchi S, Køber L, Kosiborod M, Martinez F, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019; 381: 1995-2008.
8. Nassif M, Windsor S, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi S, et al. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Circulation. 2019; 140:1463–76.
9. Anon. Empagliflozin. In: In depth answers [data base on internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2021 [cited Aug 4, 2021]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
10. Anker S, Butler J, Filippatos G, Khan M, Marx N, Lam C, et al. Empagliflozin outcome trial in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction. Circulation 2021; 143: 337-49.
11. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPAHF trials. Lancet 2020; 396: 819-29.

12. Diabetes Association of Thailand. Diabetes clinical practice guideline 2017. 3rd ed. Bangkok: Romyen Publication; 2017.