

## **ผลลัพธ์การรักษาของยา sacubitril/valsartan ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง: ประสบการณ์ในสถานพยาบาลระดับตติยภูมิแห่งหนึ่งในประเทศไทย**

ภมรวิทย์ ศรีประทุม<sup>1</sup>, ปิยรัตน์ พิมพ์สี<sup>2</sup>, นัทที พรประภา<sup>2</sup>

<sup>1</sup>กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันโรคทรวงอก

<sup>2</sup>สาขาวิชาบริบาลทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์

### **บทคัดย่อ**

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาผลลัพธ์การรักษาของยา sacubitril/valsartan ในผู้ป่วยชาวไทยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF) ต่อการการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว และการเปลี่ยนแปลงของค่า left ventricular ejection fraction (LVEF) โดยเปรียบเทียบกับผู้ป่วย HFrEF ที่ไม่ได้รับยา sacubitril/valsartan **วิธีการ:** การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบ retrospective study เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วย HFrEF ที่ได้รับยา sacubitril/valsartan ร่วมกับยารักษาตามมาตรฐาน (กลุ่มศึกษา) 111 ราย และกลุ่มผู้ป่วย HFrEF ที่ได้รับยารักษาตามมาตรฐานเพียงอย่างเดียว (กลุ่มควบคุม) 129 ราย การศึกษาเก็บข้อมูลระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2564 ติดตามต่อเนื่องนาน 12 เดือน ณ สถาบันโรคทรวงอก ผลลัพธ์หลัก คือ การนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว **ผลการวิจัย:** เมื่อติดตามผู้ป่วยไปเป็นระยะเวลา 12 เดือน พบผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาจำนวน 10 ราย (ร้อยละ 9) เข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวซึ่งน้อยกว่ากลุ่มควบคุม (44 รายหรือร้อยละ 34.1) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio; HR 0.20; 95% CI 0.10-0.41; P <0.001) เมื่อรักษาไปนาน 12 เดือน กลุ่มศึกษามีร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่า LVEF เพิ่มขึ้นจากค่าเริ่มต้นด้วยค่ามัธยฐาน 11 และค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์ (interquartile range: IQR) 18.0 ในขณะที่กลุ่มที่ควบคุมมีค่าเท่ากับ 4 (13.6) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P <0.001) **สรุป:** ผู้ป่วย HFrEF ที่ได้รับยา sacubitril/valsartan สามารถลดอัตราการเข้านอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้มากกว่า และมีร้อยละการเพิ่มขึ้นของค่า LVEF ที่สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา sacubitril/valsartan อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

**คำสำคัญ:** ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง ยา sacubitril/valsartan การนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว การบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย

รับต้นฉบับ: 8 พ.ค. 2566, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 6 มิ.ย. 2566, รั้งลงตีพิมพ์: 10 มิ.ย. 2566

**ผู้ประสานงานบทความ:** ปิยรัตน์ พิมพ์สี สาขาวิชาบริบาลทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์

อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 E-mail: Pimsi\_p@su.ac.th

## **Therapeutic Outcomes of Sacubitril/Valsartan in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Experience from a Tertiary Hospital in Thailand**

Pamonwadee Sripratum<sup>1</sup>, Piyarat Pimsi<sup>2</sup>, Nattee Pornprapha<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Central Chest Institute of Thailand

<sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace Campus

### **Abstract**

**Objective:** To study the treatment outcomes of sacubitril/valsartan in Thai patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) in terms of heart failure hospitalization and the changes of Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) compared to HFrEF patients without sacubitril/valsartan use. **Methods:** This retrospective study compared between 111 HFrEF patients receiving sacubitril/valsartan plus standard treatment (study group) and 129 HFrEF patients with standard treatment (control group). Data were collected from January 1<sup>st</sup>, 2016 to June 30<sup>th</sup>, 2021 with a 12-month follow-up at Central Chest Institute of Thailand. The primary outcome of this study was heart failure hospitalization. **Results:** After a 12-month follow-up, 10 (9%) patients in the study group were hospitalized due to heart failure with a significantly lower rate than that in the control group (44 patients or 34.1%) with hazard ratio (HR) 0.20 and 95%CI 0.10-0.41 (P <0.001). After a 12-month treatment, median of LVEF improvement from baseline in the study group was 11% with interquartile range (IQR) 18.0, which was significantly higher than that in the control group at 4% (13.6) (P <0.001). **Conclusion:** HFrEF patients who received sacubitril/valsartan had a significantly lower rate of heart failure hospitalization and had a significantly higher LVEF improvement compare to those of patients without treatment with sacubitril/valsartan.

**Keywords:** heart failure with reduced ejection fraction, sacubitril/valsartan, heart failure hospitalization, left ventricular ejection fraction

## บทนำ

ภาวะหัวใจล้มเหลวเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ พบว่าทั่วโลกมีผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวสูงถึง 64.3 ล้านคน (1) และร้อยละ 50 เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF) (2) ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว มีรายงานการเสียชีวิตระหว่างการรักษาในโรงพยาบาล ร้อยละ 3.8 ถึงร้อยละ 9 ในประชากรฝั่งตะวันตก และร้อยละ 2 ถึงร้อยละ 6 ในประชากรเอเชีย ในประเทศไทยพบว่ามีผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวร้อยละ 6 เสียชีวิตขณะที่นอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวโดยประมาณร้อยละ 17 ถึงร้อยละ 45 ของผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวเสียชีวิตภายใน 1 ปี และมากกว่าร้อยละ 50 เสียชีวิตภายใน 5 ปี (3)

การรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวตามแนวทางการรักษาอย่างเหมาะสมด้วยยากกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) หรือ angiotensin receptor blockers (ARB) หรือ angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) ร่วมกับ beta-adrenergic receptor antagonists (beta-blocker), mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) และ sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor (SGLT2i) มีเป้าหมายเพื่อยับยั้งกระบวนการ neurohormonal activation มีผลชะลอการดำเนินโรค ช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ลดการนอนโรงพยาบาล และลดการเสียชีวิตของผู้ป่วย HFrEF (4-6)

sacubitril/valsartan เป็นยาสูตรผสมสำหรับรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว โดย sacubitril เป็นยากกลุ่ม ARNI ซึ่งเป็น prodrug ที่จะถูกเปลี่ยนแปลงให้อยู่ในรูป sacubitrilat ซึ่งสามารถยับยั้งการทำงานของ neprilysin (7) การศึกษาทางคลินิกพบว่า การยับยั้ง neprilysin มีผลเพิ่มระดับของฮอร์โมน B-type natriuretic peptide (BNP) ทำให้หลอดเลือดขยาย เพิ่มการขับโซเดียมออกทางปัสสาวะ (natriuresis) ยับยั้งการเกิดพังผืดที่หัวใจ (cardiac fibrosis) และยับยั้งการเกิดหัวใจหนาผิดปกติ (hypertrophy) จึงส่งผลดีต่อภาวะหัวใจล้มเหลว (8)

จากการรวบรวมวรรณกรรมที่เกี่ยวกับการใช้ยา sacubitril/valsartan ในการรักษาผู้ป่วย HFrEF พบว่าการศึกษาในสภาพจริง (real world study) ยังมีจำนวนจำกัด โดยเฉพาะอย่างยิ่งการศึกษาในประเทศไทย การวิจัย

นี้จึงศึกษาการใช้ sacubitril/valsartan สำหรับผู้ป่วย HFrEF ในสถาบันโรคทรวงอกซึ่งเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ เฉพาะทางด้านโรคหัวใจในสภาพจริง โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว และร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของค่า left ventricular ejection fraction (LVEF) และศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวหลังจากได้รับยา sacubitril/valsartan ร่วมกับยาตามการรักษามาตรฐานเป็นเวลา 12 เดือน เพื่อนำองค์ความรู้ดังกล่าวไปประยุกต์ใช้ในการบริบาลทางเภสัชกรรมกับผู้ป่วย HFrEF แบบเฉพาะราย

## วิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยจากเหตุไปหาผลแบบ retrospective study ที่ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ของสถาบันโรคทรวงอก รหัสโครงการ REC 038/2565

### ตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย คือ ผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไปซึ่งได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง HFrEF มาแล้วเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือนขึ้นไปในระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2564 ณ สถาบันโรคทรวงอก และได้รับการติดตามเป็นระยะเวลาต่อเนื่อง 12 เดือน ส่วนเกณฑ์คัดออกคือ 1) ผู้ป่วยที่มีค่าความดันโลหิตบน (systolic blood pressure: SBP) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 90 mmHg 2) ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการดำเนินโรคใน New York Heart Association (NYHA) functional class IV หรือ Stage D

ผู้ป่วยที่ผ่านตามเกณฑ์ข้างต้นถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้ 1) กลุ่มที่ได้รับยา sacubitril/valsartan หรือกลุ่มศึกษา คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยาดังกล่าวอย่างน้อย 3 เดือนขึ้นไป ร่วมกับยาตามการรักษามาตรฐานกลุ่ม beta-blocker และยา spironolactone ร่วมกับยาในกลุ่มอื่น ๆ ได้แก่ SGLT2i, furosemide, isosorbide dinitrate, hydralazine, ivabradine และ digoxin เป็นต้น โดยไม่รวมถึงยาในกลุ่ม ACEI/ARB และ 2) กลุ่มที่ไม่ได้รับยา sacubitril/valsartan หรือกลุ่มควบคุม คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยาตามการรักษามาตรฐานกลุ่ม beta-blocker และยา spironolactone ร่วมกับยาในกลุ่มอื่น ๆ ได้แก่ ACEI/ARB, SGLT2i, furosemide, isosorbide dinitrate, hydralazine, ivabradine และ digoxin เป็นต้น

การคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับการเปรียบเทียบผลลัพธ์การนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา sacubitril/valsartan เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ใช้สูตรสำหรับเปรียบเทียบข้อมูลเชิงคุณภาพของประชากรสองกลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน (10) โดยกำหนดช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 และอำนาจการทดสอบที่ร้อยละ 80 จากผลการศึกษาของ Rattanavipanon และคณะ (9) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา sacubitril/valsartan เกิดผลลัพธ์ที่สนใจร้อยละ 11.5 และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาเกิดผลลัพธ์ร้อยละ 26 ผลการคำนวณได้ขนาดตัวอย่างขั้นต่ำในแต่ละกลุ่มเท่ากับ 113 ราย

### ขั้นตอนการวิจัย

ผู้วิจัยสืบค้นข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวจากรหัส ICD-10 (I50) ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2564 จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของสถาบันโรคทรวงอก โดยพิจารณาคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์คัดออกจากการวิจัย การศึกษาเริ่มติดตามผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาตั้งแต่ผู้ป่วยได้ยา sacubitril/valsartan เป็นครั้งแรกจนครบ 12 เดือน เช่นเดียวกับผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมที่ติดตามตั้งแต่ได้รับการรักษามาตรฐานเป็นครั้งแรกจนครบ 12 เดือน

ผู้วิจัยเก็บข้อมูลผู้ป่วยแต่ละรายจากเวชระเบียนผู้ป่วยแล้วบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูลวิจัย ประกอบด้วย 1) ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ประกอบด้วย เพศ อายุ น้ำหนัก, ส่วนสูง ค่า NYHA functional class เริ่มต้นที่ประเมินโดยแพทย์ผู้รักษา โรคประจำตัว วันที่ผู้ป่วยเริ่มได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง HF rEF 2) ประวัติการรักษา ประกอบด้วย ประวัติรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ ข้อมูลการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว โดยเริ่มเก็บผลลัพธ์การนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวหลังจากได้รับยาในการศึกษาครบ 3 เดือน ทั้งนี้ การนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว หมายถึง การพักรักษาตัวข้ามคืนหรือมากกว่านั้นในโรงพยาบาล รวมถึงการใช้บริการจากห้องฉุกเฉิน บริเวณที่ใช้สังเกตอาการ หรือหอผู้ป่วยในจากอาการของภาวะหัวใจล้มเหลว และ 3) ผลการตรวจร่างกายและผลทางห้องปฏิบัติการ ประกอบด้วย ค่าความดันโลหิต ค่าอัตราการเต้นของหัวใจ ค่า sodium ค่า LVEF (left ventricular ejection fraction) เริ่มต้น และค่า LVEF หลังจากได้รับยา 12 เดือน จากการตรวจ echocardiography โดยขึ้นกับการตัดสินใจของแพทย์ผู้รักษา

### การวิเคราะห์ทางสถิติ

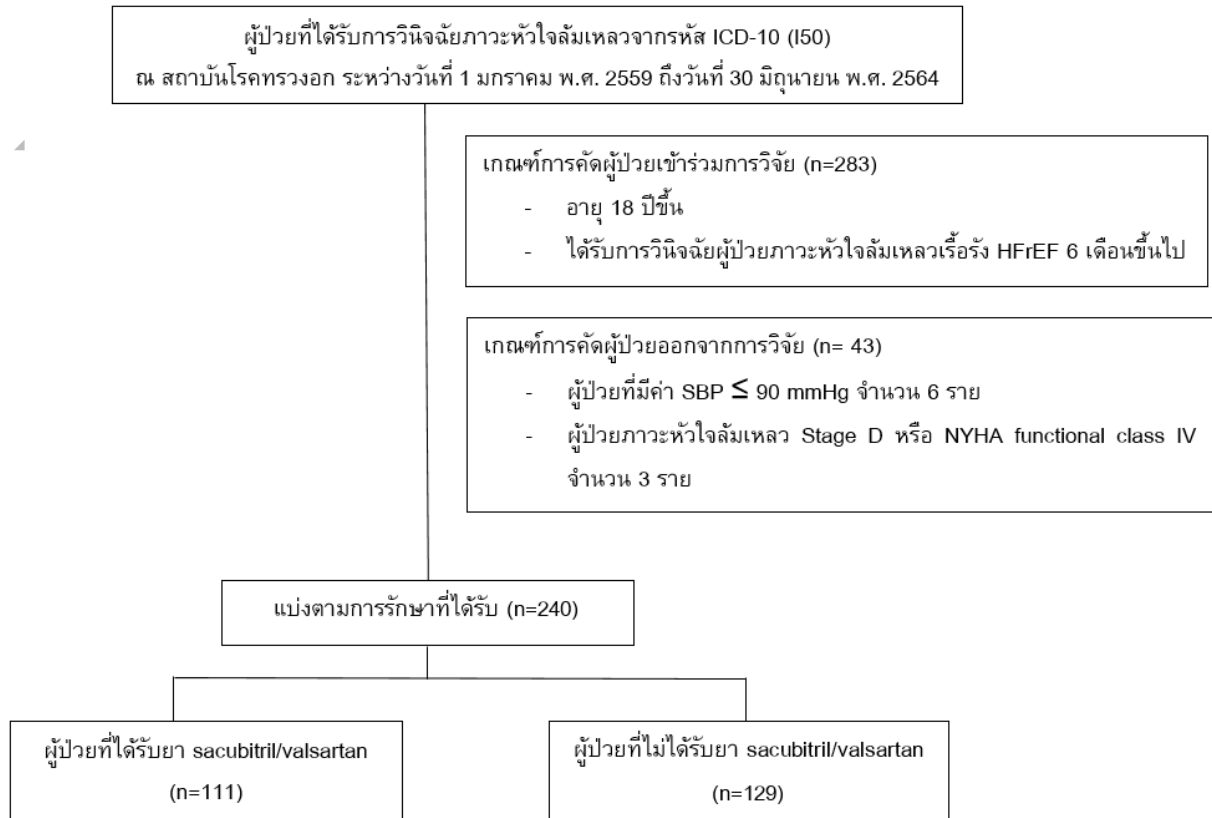
การวิเคราะห์ทางสถิติใช้โปรแกรม IBM SPSS Statistics version 26 การศึกษาใช้สถิติเชิงพรรณนาเพื่ออธิบายคุณลักษณะประชากร และเปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมในกรณีที่ข้อมูลแจกแจงปกติด้วย independent sample t test ส่วนในกรณีที่ข้อมูลแจกแจงไม่ปกติ ทดสอบด้วย Mann-Whitney U test การศึกษาใช้ univariate cox proportional hazard model เพื่อหาตัวแปรที่สัมพันธ์กับผลลัพธ์ โดยกำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่  $P < 0.1$  สำหรับปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติจะถูกนำมาเป็นตัวแปรอิสระเพื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับผลลัพธ์การนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวด้วย multivariate cox proportional hazard model โดยกำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่  $P < 0.05$  และรายงานผลด้วย hazard ratio (HR) และช่วงความเชื่อมั่น 95% (95% Confidence Interval หรือ 95% CI) และวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis) ด้วย Kaplan-Meier curve

### ผลการวิจัย

ผู้ป่วยเข้ารวมการศึกษาทั้งหมด 240 ราย (รูปที่ 1) เป็นเพศชายจำนวน 152 ราย (ร้อยละ 63.3) ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์ หรือ interquartile range: IQR) ของอายุเท่ากับ 62 (16) ปี แบ่งเป็นกลุ่มศึกษา คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยา sacubitril/valsartan จำนวน 111 ราย (ร้อยละ 46.3) และกลุ่มเปรียบเทียบ คือ ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา sacubitril/valsartan จำนวน 129 ราย (ร้อยละ 53.8) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีลักษณะใกล้เคียงกัน แต่พบความแตกต่างของอายุ ค่า LVEF เริ่มต้น การได้รับยา กลุ่ม SGLT2i และ ivabradine ดังแสดงในตารางที่ 1

### การนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว

เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 12 เดือน พบผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวทั้งหมด 54 ราย คิดเป็นร้อยละ 22.5 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด โดยเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา sacubitril/valsartan จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 9) และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา sacubitril/valsartan จำนวน 44 ราย (ร้อยละ 34.1) จำนวนการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวของกลุ่มศึกษาน้อยกว่ากลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.001$ )



**รูปที่ 1.** จำนวนผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดผู้ป่วยเข้าและออกของงานวิจัย

**ตารางที่ 1.** ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

| ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย                                       | กลุ่มที่ได้รับยา<br>sacubitril/valsartan<br>n=111 | กลุ่มที่ไม่ได้รับยา<br>sacubitril/valsartan<br>n=129 | P                  |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------|
| อายุ (ปี); มัธยฐาน (IQR)                                     | 63 (14.00)                                        | 59 (16.50)                                           | 0.04 <sup>c</sup>  |
| เพศชาย; จำนวน (ร้อยละ)                                       | 67 (60.4)                                         | 85 (65.9)                                            | 0.375 <sup>a</sup> |
| ดัชนีมวลกาย (kg/m <sup>2</sup> ); มัธยฐาน (IQR)              | 24.34 (5.34)                                      | 23.63 (5.41)                                         | 0.241 <sup>c</sup> |
| ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลว; จำนวน (ร้อยละ) |                                                   |                                                      |                    |
| 6 เดือน-น้อยกว่า 1 ปี                                        | 33 (29.7)                                         | 50 (38.8)                                            | 0.504 <sup>a</sup> |
| 1-5 ปี                                                       | 49 (44.1)                                         | 52 (40.3)                                            |                    |
| 6-10 ปี                                                      | 23 (20.7)                                         | 22 (17.1)                                            |                    |
| มากกว่า 10 ปี                                                | 6 (5.4)                                           | 5 (3.9)                                              |                    |
| NYHA functional class เริ่มต้น; จำนวน (ร้อยละ)               |                                                   |                                                      |                    |
| class I                                                      | 21 (18.9)                                         | 25 (19.4)                                            | 0.973 <sup>a</sup> |
| class II                                                     | 67 (60.4)                                         | 76 (58.9)                                            |                    |
| class III                                                    | 23 (20.7)                                         | 28 (21.7)                                            |                    |
| ค่า LVEF เริ่มต้น (%); มัธยฐาน (IQR)                         | 30 (12.00)                                        | 26 (11.45)                                           | 0.012 <sup>c</sup> |
| SBP เริ่มต้น; มัธยฐาน (IQR)                                  | 115 (26)                                          | 115 (25)                                             | 0.508 <sup>c</sup> |
| DBP เริ่มต้น; มัธยฐาน (IQR)                                  | 70 (15)                                           | 71 (17)                                              | 0.477 <sup>c</sup> |

**ตารางที่ 1.** ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (ต่อ)

| ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย                      | กลุ่มที่ได้รับยา<br>sacubitril/valsartan<br>n=111 | กลุ่มที่ไม่ได้รับยา<br>sacubitril/valsartan<br>n=129 | P                   |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------|
| อัตราการเต้นของหัวใจเริ่มต้น; มัธยฐาน (IQR) | 77 (23)                                           | 76 (23)                                              | 0.582 <sup>c</sup>  |
| sodium เริ่มต้น; มัธยฐาน (IQR)              | 139 (3)                                           | 138 (3)                                              | 0.008 <sup>c</sup>  |
| โรคประจำตัว; จำนวน (ร้อยละ)                 |                                                   |                                                      |                     |
| โรคความดันโลหิตสูง                          | 78 (70.3)                                         | 87 (67.4)                                            | 0.637 <sup>a</sup>  |
| โรคเบาหวาน                                  | 33 (29.7)                                         | 49 (38.0)                                            | 0.179 <sup>a</sup>  |
| โรคไขมันในเลือดสูง                          | 80 (72.1)                                         | 94 (72.9)                                            | 0.890 <sup>a</sup>  |
| โรคหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว                     | 26 (23.4)                                         | 26 (20.2)                                            | 0.540 <sup>a</sup>  |
| โรคหลอดเลือดหัวใจ                           | 37 (33.3)                                         | 32 (24.8)                                            | 0.146 <sup>a</sup>  |
| โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด                  | 27 (24.3)                                         | 32 (24.8)                                            | 0.931 <sup>a</sup>  |
| โรคไตเรื้อรัง                               | 26 (23.4)                                         | 31 (24.0)                                            | 0.912 <sup>a</sup>  |
| ยาที่ได้รับร่วมด้วย; จำนวน (ร้อยละ)         |                                                   |                                                      |                     |
| ACEI                                        | 0 (0)                                             | 59 (45.7)                                            | -                   |
| ARB                                         | 0 (0)                                             | 62 (48.1)                                            | -                   |
| SGLT2i                                      | 13 (11.7)                                         | 1 (0.8)                                              | <0.001 <sup>a</sup> |
| furosemide                                  | 83 (74.8)                                         | 107 (82.9)                                           | 0.120 <sup>a</sup>  |
| isosorbide dinitrate                        | 2 (1.8)                                           | 4 (3.1)                                              | 0.520 <sup>a</sup>  |
| hydralazine                                 | 3 (2.7)                                           | 1 (0.8)                                              | 0.245 <sup>a</sup>  |
| ivabradine                                  | 13 (11.7)                                         | 4 (3.1)                                              | 0.010 <sup>a</sup>  |
| digoxin                                     | 24 (21.6)                                         | 23 (17.8)                                            | 0.460 <sup>a</sup>  |

a วิเคราะห์ด้วยสถิติ Chi-square test

b วิเคราะห์ด้วยสถิติ Independent t-test

c วิเคราะห์ด้วยสถิติ Mann-Whitney U test

เริ่มต้น คือ ก่อนได้รับยาที่ศึกษา; NYHA functional class = New York Heart Association functional class, LVEF = left ventricular ejection fraction, SBP = systolic blood pressure, DBP = diastolic blood pressure, ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARB = angiotensin-receptor blockers, SGLT2i = sodium glucose cotransporter 2 inhibitors

เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวด้วย univariate cox proportional hazard model (ตารางที่ 2) พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.1$ ) คือ ผู้ป่วย HFrEF ที่มี NYHA functional class II และ III (HR 3.22; 95% CI 1.16-8.94;  $P = 0.024$ ) เปรียบเทียบกับ NYHA functional class I ระดับโซเดียมน้อยกว่า 136 mEq/L (HR 1.81; 95% CI 0.91-3.59;  $P = 0.093$ ) โรคไขมันในเลือดสูง (HR 1.79; 95% CI 0.09-3.56;  $P = 0.097$ ) โรคหลอดเลือดหัวใจ (HR 1.65; 95% CI 0.95-2.88;  $P = 0.076$ ) โรคไตเรื้อรัง (HR 2.07; 95% CI 1.18-

3.63;  $P = 0.011$ ) และการได้รับยา sacubitril/valsartan (HR 0.24; 95% CI 0.12-0.47;  $P < 0.001$ )

จากตารางที่ 2 เมื่อใช้ปัจจัยที่พบว่ามีนัยสำคัญข้างต้นเป็นปัจจัยทำนายการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวด้วย multivariate cox proportional hazard model พบว่าปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) คือ ผู้ป่วย HFrEF ที่มี NYHA functional class II และ III (HR 3.03; 95% CI 1.09-8.44;  $P = 0.034$ ) เปรียบเทียบกับ มี NYHA functional class I โรคไตเรื้อรัง (HR 1.93; 95% CI 1.09-3.43;  $P = 0.024$ ) และการได้รับยา sacubitril/valsartan (HR 0.20; 95% CI 0.10-0.41;  $P < 0.001$ ) ดัง



**ตารางที่ 2.** ปัจจัยที่มีผลต่อการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว

| ปัจจัย                                                   | univariate analysis |            | multivariate analysis |               |
|----------------------------------------------------------|---------------------|------------|-----------------------|---------------|
|                                                          | HR (95%CI)          | P          | HR (95%CI)            | P             |
| อายุ $\geq 65$ ปี                                        | 0.73 (0.41-1.31)    | 0.291      | -                     | -             |
| เพศชาย                                                   | 0.96 (0.55-1.67)    | 0.887      | -                     | -             |
| NYHA functional class II และ III                         | 3.22 (1.16-8.94)    | 0.024*     | 3.03 (1.09-8.44)      | 0.034**       |
| ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวมากกว่า 1 ปี | 1.39 (0.76-2.52)    | 0.286      | -                     | -             |
| SBP $>150$ mmHg                                          | 0.38 (0.05-2.75)    | 0.339      | -                     | -             |
| อัตราการเต้นของหัวใจ $\leq 70$ ครั้ง/นาที                | 0.77 (0.45-1.33)    | 0.346      | -                     | -             |
| sodium $< 136$ mEq/L                                     | 1.81 (0.91-3.59)    | 0.093*     | 1.77 (0.88-3.53)      | 0.108         |
| โรคเบาหวาน                                               | 1.46 (0.85-2.53)    | 0.173      | -                     | -             |
| โรคไขมันในเลือดสูง                                       | 1.79 (0.90-3.56)    | 0.097*     | 1.56 (0.78-3.13)      | 0.206         |
| โรคหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว                                  | 1.21 (0.65-2.27)    | 0.545      | -                     | -             |
| โรคหลอดเลือดหัวใจ                                        | 1.65 (0.95-2.88)    | 0.076*     | 1.69 (0.95-2.99)      | 0.072         |
| โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด                               | 1.19 (0.65-2.19)    | 0.581      | -                     | -             |
| โรคไตเรื้อรัง                                            | 2.07 (1.18-3.63)    | 0.011*     | 1.93 (1.09-3.43)      | 0.024**       |
| ได้ยากกลุ่ม SGLT2i                                       | 0.52 (0.21-1.31)    | 0.165      | -                     | -             |
| ได้ยากกลุ่ม Ivabradine                                   | 0.96 (0.35-2.67)    | 0.942      | -                     | -             |
| ได้ยา sacubitril/valsartan                               | 0.24 (0.12-0.47)    | $<0.001^*$ | 0.20 (0.10-0.41)      | $<0.001^{**}$ |

\* ใช้สถิติ univariate cox proportional hazard model,  $P < 0.1$

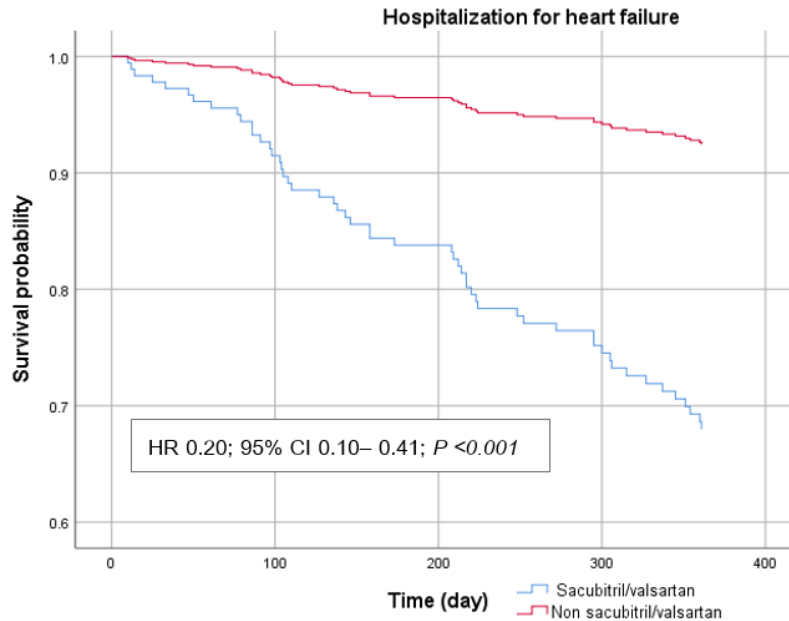
\*\* ใช้สถิติ multivariate cox proportional hazard model,  $P < 0.05$

แสดงในตารางที่ 2 และแสดงผลลัพธ์การนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว โดยแยกตามกลุ่มที่ได้รับยา sacubitril/valsartan และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา sacubitril/valsartan โดยใส่ปัจจัย NYHA functional class II และ III และโรคไตเรื้อรังร่วมด้วย แสดงผลในรูปแบบกราฟ Kaplan-Meier (รูปที่ 2)

### การเปลี่ยนแปลงของค่า LVEF

เมื่อศึกษาร้อยละของการเปลี่ยนแปลงค่า LVEF เริ่มต้นเปรียบเทียบกับค่า LVEF หลังจากติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 12 เดือน พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา sacubitril/valsartan 75 รายจากทั้งหมด 111 ราย มีการรายงานผล

LVEF ที่ระยะเวลา 12 เดือน โดยมีมัธยฐาน (IQR) ของร้อยละของการเพิ่มขึ้นของค่า LVEF จากค่าเริ่มต้นเท่ากับ 11 (18.0) ซึ่งเป็นการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.001$ ) ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้รับยา sacubitril/valsartan 107 รายจากทั้งหมด 129 รายมีการรายงานผล LVEF ที่ระยะเวลา 12 เดือน ในกลุ่มนี้มีมัธยฐาน (IQR) ของค่าดังกล่าวเท่ากับ 4 (13.6) ซึ่งเป็นการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ( $P < 0.001$ ) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา sacubitril/valsartan เป็นระยะเวลา 12 เดือน มีร้อยละของการเพิ่มขึ้นของ LVEF มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา sacubitril/valsartan อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.001$ ) เช่นกัน



**รูปที่ 2.** กราฟ Kaplan-Meier แสดงผลลัพธ์การนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว โดยแยกตามกลุ่มที่ได้รับยา sacubitril/valsartan และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา sacubitril/valsartan โดยควบคุม NYHA functional class II และ III และโรคไตเรื้อรัง

## การอภิปรายผล

การศึกษานี้เปรียบเทียบประสิทธิผลของยา sacubitril/valsartan ในผู้ป่วย HFrEF ณ สถาบันโรคทรวงอก จำนวน 240 ราย ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2564 โดยเป็นการศึกษาในสภาพจริงของการรักษา กลุ่มที่ได้รับยา sacubitril/valsartan มีจำนวนผู้ที่นอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวเพียงร้อยละ 9 ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยานี้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ PARADIGM-HF โดย McMurray และคณะ (6) ในปี พ.ศ. 2557 ที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา sacubitril/valsartan เทียบกับยา enalapril ในขนาดยาตามเป้าหมาย เมื่อติดตามระยะเวลา 27 เดือน พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา sacubitril/valsartan มีการนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวร้อยละ 12.8 ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ enalapril อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในปี พ.ศ. 2564 Rattanavipanon และคณะ (9) ศึกษาในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง HFrEF จำนวน 187 ราย ในสภาพจริงของการรักษา พบผู้ป่วยที่ได้รับยา sacubitril/valsartan นอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวร้อยละ 11.5 ซึ่งน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาตามมาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน จะเห็นว่าการศึกษานี้ผู้ป่วย HFrEF ที่ได้รับ sacubitril/valsartan มีจำนวนการ

นอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวน้อยกว่าการศึกษาอื่น ทั้งนี้อาจจะเป็นผลจากการศึกษาครั้งนี้ไม่ได้รวบรวมผู้ป่วย NYHA functional class IV หรือ stage D เข้ามาในการศึกษา ประกอบกับผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกรายต้องได้รับการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างน้อย 2 กลุ่ม คือ beta-blocker และยา spironolactone ซึ่งยาทั้งสองกลุ่มนี้มีผลลดการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว (5) เมื่อพิจารณาถึงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา sacubitril/valsartan มีผู้ที่ได้รับยากกลุ่ม SGLT2i ร้อยละ 11 ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้รับยา sacubitril/valsartan มีเพียงร้อยละ 0.8 ถึงแม้ว่ายากกลุ่ม SGLT2i จะมีผลลดการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว ซึ่งเมื่อนำการได้รับยากกลุ่ม SGLT2i มาวิเคราะห์ด้วย univariable cox proportional hazard model กลับไม่พบว่ามีส่วนต่อการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว สำหรับการศึกษาก่อนหน้านี้ในปี พ.ศ. 2564 Rattanavipanon และคณะ (9) ไม่ได้วิเคราะห์ผลของการได้รับยากกลุ่ม SGLT2i ในกลุ่มผู้ป่วย HFrEF ที่ได้รับ sacubitril/valsartan เนื่องจากยากกลุ่ม SGLT2i เพิ่งได้ถูกแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วย HFrEF ที่มีโรคเบาหวานร่วมและไม่มีโรคเบาหวานร่วมเมื่อปี พ.ศ. 2564 ตาม American College of Cardiology 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment (4) สำหรับการได้รับยา ivabradine และอายุ เมื่อวิเคราะห์ด้วย



univariate cox proportional hazard model ไม่พบว่ามีความแตกต่างของการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวเช่นกัน

เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวด้วย multivariate cox proportional hazard model พบว่า ผู้ป่วย HFrEF ที่มี NYHA functional class II-III หรือมีโรคไตวายเรื้อรังจะมีความเสี่ยงการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวเพิ่มขึ้นประมาณ 3 เท่า และ 2 เท่าตามลำดับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ผู้ป่วย HFrEF ที่ได้รับยา sacubitril/valsartan มีการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวลดลงเหลือเพียง 0.2 เท่า หรือลดการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้ถึงร้อยละ 80 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วย HFrEF ที่ไม่ได้รับยา sacubitril/valsartan อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกัน จะเห็นได้ว่าผลการศึกษเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวของการศึกษาคำนี้สอดคล้องกับคำแนะนำของแนวทางเวชปฏิบัติสากลในปัจจุบัน (4, 5) ซึ่งแนะนำให้ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลว HFrEF เรื้อรังที่มีอาการควรได้รับยาตามแนวทางการรักษาทุกราย

ในการเปรียบเทียบร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของค่า LVEF หลังจากได้รับยา sacubitril/valsartan เป็นเวลา 12 เดือนเมื่อเทียบกับระดับก่อนได้ยา กลุ่มที่ได้รับยา sacubitril/valsartan มีค่าร้อยละของค่า LVEF เพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 11 ซึ่งเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา sacubitril/valsartan อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Martens และคณะ (11) เป็นระยะเวลา 4 เดือน และการศึกษาของ Januzzi และคณะ (12) เป็นระยะเวลา 12 เดือนที่พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ sacubitril/valsartan (ARNI) มีร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของค่า LVEF เพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 5.2 และร้อยละ 9.6 ตามลำดับ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาในสภาพจริง จึงมีข้อดีในแง่ของการประยุกต์ใช้ผลลัพธ์ของการศึกษาซึ่งทำในบริบทของประเทศไทย จะเห็นว่าเมื่อเปรียบเทียบการศึกษานี้กับการศึกษาของ PARADIGM-HF (6) ซึ่งเป็นการทดลองเชิงสุ่มแบบมีกลุ่มควบคุมที่ผู้ป่วยในการศึกษาทุกรายถูกกำหนดให้ได้รับยา sacubitril/valsartan ในขนาดเป้าหมาย คือ 400 มิลลิกรัมต่อวัน แต่การศึกษานี้ผู้ป่วยได้รับยา sacubitril/valsartan ในขนาดยาสูงสุดที่สามารถทนได้ (maximum tolerated dose) ตามสภาพจริงของการ

ใช้ยา ผู้ป่วยแต่ละรายในการศึกษาจึงได้รับยา sacubitril/valsartan ในขนาดที่แตกต่างกัน แต่ก็ยังแสดงผลประสิทธิภาพในการลดอัตราการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว และเพิ่ม LVEF ได้สอดคล้องกับการศึกษาดังกล่าวข้างต้น

ข้อจำกัดของการศึกษาในสภาพจริง คือ ไม่สามารถควบคุมปัจจัยต่าง ๆ ได้เช่นเดียวกับการวิจัยเชิงทดลอง จึงเห็นได้ว่า ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยในกลุ่มศึกษา และกลุ่มเปรียบเทียบมีความแตกต่างกันในบางปัจจัย ผู้วิจัยจึงนำเฉพาะปัจจัยที่แตกต่างกันมาวิเคราะห์ด้วย univariate cox proportional hazard model เพื่อแสดงให้เห็นว่า ปัจจัยดังกล่าวบางตัวไม่มีผลต่อผลลัพธ์การนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวข้างต้น นอกจากนี้การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง ทำให้ข้อมูลในเวชระเบียนบางส่วนไม่ครบถ้วน และไม่สามารถเก็บข้อมูลของตัวแปรบางตัวที่อาจมีผลต่อผลลัพธ์ของการศึกษา เช่น ความร่วมมือในการใช้ยา เป็นต้น

ปัจจุบันยา sacubitril/valsartan ยังไม่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2565 จึงมีข้อจำกัดในการเข้าถึงยา sacubitril/valsartan ของผู้ป่วย HFrEF โดยมีผู้ใช้เฉพาะในบางโรงพยาบาลที่มีขนาดใหญ่ เช่น โรงพยาบาลที่เป็นโรงเรียนแพทย์หรือโรงพยาบาลเฉพาะทาง แต่จากผลลัพธ์ของการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยาอย่างชัดเจนดังกล่าวข้างต้น ทำให้เชื่อได้ว่า หากสามารถเพิ่มการเข้าถึงยา sacubitril/valsartan ให้กับผู้ป่วย HFrEF ได้ ก็จะส่งผลดีต่อการเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และลดค่าใช้จ่ายในการดูแลผู้ป่วยโรคนี้ที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว การศึกษาในอนาคตควรศึกษาในรูปแบบการศึกษาไปข้างหน้า เพื่อที่จะสามารถติดตามข้อมูลผู้ป่วยได้อย่างครบถ้วน โดยเฉพาะความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย และควรศึกษาในแบบพหุสถาบัน (multicenter) เพื่อให้มีจำนวนผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้น ตลอดจนเพิ่มระยะเวลาการติดตามผู้ป่วยให้มากกว่า 12 เดือนเพื่อให้สามารถติดตามผลลัพธ์ในด้านอื่น ๆ เช่น จำนวนการนอนโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวและการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจล้มเหลว

## สรุป

ผู้ป่วย HFrEF ที่ได้รับยา sacubitril/valsartan ต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 12 เดือน สามารถลดจำนวนการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้มากกว่า และมี

ร้อยละการเพิ่มขึ้นของค่า LVEF ที่สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา sacubitril/valsartan อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้น ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจล่างซ้ายน้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 ควรได้รับ sacubitril/valsartan ร่วมกับยาตามการรักษามาตรฐาน

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณอาจารย์สาขาวิชาพยาบาลทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ที่ให้ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยครั้งนี้ ขอขอบคุณหัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรมและเจ้าหน้าที่เวชระเบียนผู้ป่วยสถาบันโรคทรวงอก ที่ให้ความช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกในการสืบค้นข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย การวิจัยครั้งนี้ได้รับการสนับสนุนจากทุนอุดหนุนการวิจัยประเภทนักศึกษาระดับบัณฑิตศึกษาจากกองทุนวิจัยและสร้างสรรค์คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

## เอกสารอ้างอิง

- Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 1342-56.
- Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL, Jr. Heart failure with reduced ejection fraction: A review. *JAMA*. 2020; 324: 488-504.
- Krittayaphong R, Laothavorn P, Hengrussamee K, Sanguanwong S, Kunjara-Na-Ayudhya R, Rattanasu mawong K, et al. Ten-year survival and factors associated with increased mortality in patients admitted for acute decompensated heart failure in Thailand. *Singapore Med J* 2020; 61: 320-6.
- Maddox Thomas M, Januzzi James L, Allen Larry A, Breathett K, Butler J, Davis Leslie L, et al. 2021 Update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: Answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77: 772-810.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599-726.
- McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004.
- McCormack PL. Sacubitril/valsartan: a review in chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Drugs* 2016; 76: 387-96.
- Packer M, McMurray JJV. Importance of endogenous compensatory vasoactive peptides in broadening the effects of inhibitors of the renin-angiotensin system for the treatment of heart failure. *Lancet* 2017; 389: 1831-40.
- Rattanavipanon W, Sotananusak T, Yamaae F, Chandrsawang A, Kaewkan P, Nathisuwan S, et al. Real-world experience of angiotensin receptor/neprilysin inhibitor (ARNI) usage in Thailand: a single-center, retrospective analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2021; 21: 324. doi: 10.1186/s12872-021-02145-9.
- Lwanga SK, Lemeshow S. Sample size determination in health studies [online]. 1991 [cited Apr 29, 2022]. Available from: [apps.who.int/iris/handle/10665/40062](https://apps.who.int/iris/handle/10665/40062).
- Martens P, Beliën H, Dupont M, Vandervoort P, Mullens W. The reverse remodeling response to sacubitril/valsartan therapy in heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiovasc Ther* 2018; 36: e12435.
- Januzzi JL, Jr., Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, et al. Association of change in n-terminal pro-b-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA* 2019; 322: 1085-95.