

## **ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และการใช้ยา Sacubitril/valsartan ในการรักษา ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิดการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายปกติ**

ธร อำนาจผลวิวัฒน์

หน่วยงานบริหารเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

### **บทคัดย่อ**

ในปัจจุบันมีการใช้ยา sacubitril/valsartan ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเฉพาะชนิดการบีบตัวของห้องล่างซ้ายลดลง (heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF) โดยมีประสิทธิภาพในการลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ และสามารถลดอัตราการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลซ้ำด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว แต่แนวทางในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวในปัจจุบัน ยาดังกล่าวสามารถเป็นยาทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดการบีบตัวของห้องล่างซ้ายปกติ (heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF) โดยยาช่วยลดระดับ N-terminal pro b-type natriuretic peptide ทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นได้ ทั้งนี้ควรคำนึงถึงความปลอดภัยในการใช้ยาร่วมด้วย อาการไม่พึงประสงค์ของยา sacubitril/valsartan ได้แก่ ความดันโลหิตต่ำลงเวลาเปลี่ยนอิริยาบถและภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ดังนั้นจึงควรติดตามการใช้ยาทั้งในด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และการนำไปใช้เพื่อให้เกิดผลการรักษาที่ดีและเหมาะสมต่อผู้ป่วย รวมถึงปลอดภัยจากการใช้ยา

**คำสำคัญ:** ซาคูบิทริล-วาลซาร์แทน ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนโดทรีนและตัวรับแองจิโอเทนซิน ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายปกติ

รับต้นฉบับ: 23 มิ.ย. 2568, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 3 ส.ค. 2568, รับลงตีพิมพ์: 10 ส.ค. 2568

ผู้ประสานงานบทความ: ธร อำนาจผลวิวัฒน์ หน่วยงานบริหารเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล บางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700 E-mail: tornamnuy@gmail.com

## Effectiveness, Safety and Use of Sacubitril/valsartan in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Dhorn Amnuayphonwiwat

Outpatient Pharmaceutical Care Unit, Department of Pharmacy, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

### Abstract

Currently, sacubitril/valsartan is used in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). It shows efficacy in reducing mortality from cardiovascular disease and lowering the rate of hospital readmissions due to heart failure. According to current heart failure treatment guidelines, this drug can also be considered as an alternative therapy for patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). It has been shown to reduce N-terminal pro b-type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels, thereby improving patients' symptoms. However, safety in its use should be carefully considered. Adverse effects of sacubitril/valsartan include orthostatic hypotension and hyperkalemia. Therefore, its use should be closely monitored in terms of efficacy, safety, and appropriateness of use to ensure optimal therapeutic outcomes and patient safety.

**Keywords:** sacubitril/valsartan, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, heart failure, heart failure with preserved ejection fraction

### บทนำ

ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure: HF) เป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญในปัจจุบันที่ควรจัดการอย่างเร่งด่วน ความชุกของ HF เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ทั่วโลก โดยมีค่ารักษาพยาบาลที่ค่อนข้างสูง จึงเป็นปัญหาทางเศรษฐกิจที่สำคัญ จากสถิติข้อมูลของ National Health and Nutrition Examination Survey ของ American Heart Association (AHA) (1) พบว่า ในช่วงปี ค.ศ.2017-2020 ชาวอเมริกันที่มีอายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไปประมาณ 6.7 ล้านคนมีภาวะหัวใจล้มเหลวและมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นร้อยละ 3 ในปี ค.ศ. 2030 (1)

การเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดการบีบตัวของห้องล่างซ้ายปกติ (heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF) มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นเรื่อย ๆ โดยมีอัตราการเกิดประมาณ 27 คน ต่อ 10,000 person-years และมีการคาดการณ์ในอนาคตว่า การเกิด HFpEF จะสูงกว่าการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดการบีบตัวของหัวใจห้องล่าง

ซ้ายลดลง (heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF) โดยการเกิด HFpEF อาจเป็นสาเหตุหลักของการเกิด HF ทั้งหมดและขณะนี้ถือเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญที่ควรจัดการอย่างเร่งด่วน (2)

สำหรับในทวีปเอเชีย ความชุกในการเกิด HF สูงขึ้นอย่างรวดเร็ว จากการศึกษาทางระบาดวิทยาและผลกระทบของ HF ในเอเชีย (3) พบว่า จำนวนผู้ป่วย HF ชาวเอเชียเพิ่มสูงขึ้นในช่วงปี ค.ศ. 1990 ถึง 2019 โดยในเอเชียกลางมีจำนวนผู้ป่วยเพิ่มขึ้นร้อยละ 33 และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้มีจำนวนผู้ป่วยเพิ่มขึ้นร้อยละ 186

จากการศึกษาภาระจากโรค HF ในผู้ป่วยไทยโดยใช้ข้อมูลจริง (4) พบว่า การเกิด HFpEF เป็นสาเหตุหลักของการเกิด HF มากกว่า HFrEF สัดส่วนของการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยภาวะ HF เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ และพบความเสี่ยงสูงถึงร้อยละ 87.8 ในการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลซ้ำด้วยภาวะ HF ภายใน 180 วัน ผู้ป่วยที่มีภาวะ HF มีอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในปีค.ศ. 2018

และค.ศ. 2019 เท่ากับ ร้อยละ 9.1 และ 8.0 ตามลำดับ และส่วนใหญ่เสียชีวิตภายใน 30 วันหลังออกจากโรงพยาบาล ดังนั้นจึงควรมีการป้องกันและเฝ้าระวังการเกิด HFpEF ร่วมกับการพัฒนาการรักษาและดูแลผู้ป่วยให้ดีขึ้น เพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตและลดค่าใช้จ่ายในการรักษา

ในปัจจุบัน วิธีการรักษา HF ถูกแบ่งตามประเภทของ HF คือ HFrEF, HFmrEF (heart failure with mildly reduced ejection fraction: HFmrEF) และ HFpEF แนวทางการรักษา HFrEF ในปัจจุบันกำหนดให้ใช้ยาหลักในการรักษาที่เป็นสูตรมาตรฐาน 4 กลุ่ม (guideline-directed medical therapy: GDMT) (5,6) ได้แก่ ยากลุ่ม beta-blockers (BBs), renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockade or angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNI), mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) และ sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตและอัตราการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลซ้ำด้วยภาวะ HF ส่วนการรักษา HFmrEF แนวทางการรักษาจะแนะนำยากลุ่มขับปัสสาวะและยากลุ่ม SGLT2i เป็นลำดับแรก และใช้ยากลุ่ม RAAS, MRA, BBs เป็นยาทางเลือกในการรักษา

ส่วนการรักษาภาวะ HFpEF เดิมที่ใช้การรักษาโรคร่วมของผู้ป่วยที่อาจทำให้เกิด HF กำเริบเป็นหลัก แต่ในปัจจุบัน มีการแนะนำให้ใช้ยาในการรักษา HFpEF มากขึ้นโดยแนวทางเวชปฏิบัติของสมาคมโรคหัวใจแห่งยุโรป (European Society of Cardiology: ESC) ปี 2021 สำหรับการวินิจฉัยและการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันและเรื้อรัง ซึ่งได้รับการปรับปรุงเฉพาะประเด็นที่มีหลักฐานใหม่ ในปี 2023 (2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines) (5) และแนวทางเวชปฏิบัติปี 2022 ของสมาคมโรคหัวใจอเมริกัน (American Heart Association: AHA) วิทยาลัยแพทย์โรคหัวใจอเมริกัน (American College of Cardiology: ACC) และสมาคมภาวะหัวใจล้มเหลวอเมริกัน (Heart Failure Society of America: HFSA) สำหรับการจัดการภาวะหัวใจล้มเหลว (2022 AHA/ACC/HFSA Guideline) (6) ทั้งสองแนวทางเวชปฏิบัติแนะนำให้ใช้ยากลุ่มขับปัสสาวะโดยเป็นคำแนะนำใน class I หรือคำแนะนำว่ายาที่มีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงอย่างชัดเจน (5-6) ยากลุ่ม SGLT2i ได้รับคำแนะนำใน class I (5) และ class 2a (หรือยาที่มีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง) (6) ส่วนยากลุ่ม MRA, angiotensin receptor blockers (ARB) และ ARNI

อาจพิจารณาใช้ในการรักษา HFpEF โดยคำแนะนำให้ใช้อยู่ใน class 2b หรือยาอาจมีประโยชน์มากกว่าหรือพอ ๆ กับความเสี่ยง (5-6) เพื่อให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น เนื่องจากมีผู้ป่วยภาวะ HFpEF ที่ยังไม่สามารถควบคุมอาการได้จากยากลุ่มเดิม ในปัจจุบัน มีการศึกษาใหม่เกี่ยวกับการใช้ยากลุ่ม ARNI (sacubitril/valsartan หรือ sac/val) มากขึ้นในการลดอาการ HF ลดการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลจาก HF และลดระดับ N-terminal pro b-type natriuretic peptide (NTproBNP) ซึ่งเป็นสารชีวเคมี (biomarker) ที่ร่างกายสร้างขึ้นจากกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างเมื่อหัวใจต้องทำงานหนักหรือมีแรงดันในหัวใจสูงขึ้น เช่น ใน HF sac/val จึงเป็นยาทางเลือกในการรักษา HFpEF

บทความทบทวนวรรณกรรมนี้ต้องการเผยแพร่ข้อมูลแก่บุคลากรทางการแพทย์ในประเด็นหลักการใช้ยาในการรักษาผู้ป่วย HFpEF ตามแนวทางเวชปฏิบัติ คุณสมบัติของยา sac/val ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยาดังกล่าว เพื่อให้ผลลัพธ์ที่ดีในการรักษาและความปลอดภัยกับผู้ป่วย

## พยาธิสภาพ

ภาวะ HFpEF ส่วนใหญ่เกิดจากความผิดปกติของการคลายตัวของหัวใจ โดยความตึงในหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricle: LV) ที่สูงขึ้นทำให้เกิดการเสื่อมสภาพ (LV remodeling) และเกิดการแข็งเกร็ง (LV stiffness) ทำให้จังหวะที่หัวใจห้องบนกับหัวใจห้องล่างเกิดการบีบตัวและคลายตัวไม่ประสานกัน การเสื่อมสภาพของ LV เกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคอ้วน โรคเบาหวาน หรือการอักเสบของหลอดเลือด ซึ่งทำให้เกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจ ความรุนแรงของการเกิดโรคอาจนำไปสู่การเสื่อมสภาพของหัวใจห้องบนซ้าย (left atrium: LA) เกิดภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรัว (mitral regurgitation) จากการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างของ LA หรือเกิดภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชั่วคราว (paroxysmal atrial fibrillation (AF)) และชนิดถาวร (permanent AF) และอาจนำไปสู่เกิดการเสื่อมสภาพของหัวใจห้องล่างขวาและหัวใจห้องบนขวา ส่งผลทำให้ปริมาณเลือดที่สูบฉีดออกจากหัวใจโดยรวมลดลง ผู้ป่วยจึงเกิดอาการเหนื่อยและน้ำท่วมปอดได้ ทั้งนี้อาจทำให้ค่า NTproBNP สูงขึ้นหรือมีค่าปกติได้ (2) ซึ่งต่างกับพยาธิสภาพของภาวะ HFrEF ที่ทำให้ปริมาณเลือดที่สูบฉีดออก

จากหัวใจลดลง ส่งผลทำให้ระบบ neuro-hormonal system และระบบ RAAS ถูกกระตุ้นเพื่อให้หัวใจทำงานมากขึ้น แต่ในระยะยาว การถูกกระตุ้นนี้จะส่งผลเสียต่อโครงสร้างของหัวใจ (maladaptive remodeling)

### อาการและอาการแสดง

อาการที่เกิดขึ้นจาก HFpEF คือ อาการเหนื่อย อาการนอนราบไม่ได้ (orthopnea) อาการหายใจไม่สะดวก ขณะนอนหลับ และต้องตื่นเนื่องจากอาการหายใจไม่สะดวก (paroxysmal nocturnal dyspnea) น้ำท่วมปอด (lung crepitation) แขนขาบวม (pitting edema) (2) และมีอาการแสดง ได้แก่ ภาวะเลือดคั่งในหลอดเลือดดำที่คอจากการกดที่ตับ (hepatojugal reflux) ภาวะหลอดเลือดดำคอโป่งพอง (neck vein distention) ภาพถ่ายรังสีพบหัวใจโต (radiographic cardiomegaly) และการได้ยินเสียงหัวใจที่สาม (S3 gallop)

### แนวทางการรักษา HFpEF

แนวทางการรักษาทั้งจาก 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines ( 5) และ 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline (6) แบ่งประเภท HF ตามค่าสัดส่วนปริมาตรเลือดที่หัวใจห้องล่างซ้ายบีบออกจากหัวใจต่อการบีบหนึ่งครั้ง (left ventricular ejection fraction: LVEF) ของผู้ป่วยตามตารางที่ 1 บทความนี้กล่าวถึงการรักษาภาวะ HFpEF เป็นหลัก การรักษาผู้ป่วยภาวะ HFpEF

ต้องรักษาโรคร่วม ควบคุมปัจจัยเสี่ยงในผู้ป่วยที่ส่งผลให้เกิดภาวะ HF กำเริบ และให้การรักษาด้วยยาเพื่อลดอัตราการเสียชีวิต ลดอัตราการเข้ารักษาในโรงพยาบาลซ้ำด้วย HF และพัฒนาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

### แนวทางการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่ม HFpEF

แนวทางการรักษา 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines (5) แนะนำการใช้ยากลุ่มยับยั้งปั๊มหัวใจเพื่อบรรเทาอาการบวม และยากลุ่ม SGLT2i ได้แก่ ยา dapagliflozin และ empagliflozin เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ และลดอัตราการเข้ารักษาในโรงพยาบาลซ้ำด้วย HF รวมทั้งการรักษาที่สาเหตุของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคร่วมของผู้ป่วย ซึ่งเป็นคำแนะนำ class I ในการรักษา

แนวทางการรักษา 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline (6) แนะนำให้ใช้ยากลุ่มยับยั้งปั๊มหัวใจเพื่อบรรเทาอาการบวม (คำแนะนำ class 1) แนะนำยากลุ่ม SGLT2i ได้แก่ยา dapagliflozin และยา empagliflozin เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ และอัตราการเข้ารักษาในโรงพยาบาลซ้ำด้วย HF และการรักษาที่สาเหตุของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (คำแนะนำ class 2a) และยังแนะนำให้ใช้ยากลุ่ม ARNIs, MRAs และ ARB เพื่อทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น เนื่องจากมีผู้ป่วย HFpEF ที่ยังไม่สามารถควบคุมอาการได้จากยากลุ่มเดิม หรือใช้เพื่อควบคุมความดันโลหิต (คำแนะนำ class 2b) แต่ไม่แนะนำ

**ตารางที่ 1.** ประเภทภาวะหัวใจล้มเหลวตามค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย

| ประเภทภาวะหัวใจล้มเหลว                                                                                                          | สัดส่วนปริมาตรเลือดที่หัวใจห้องล่างซ้ายบีบออกจากหัวใจต่อการบีบหนึ่งครั้ง (left ventricular ejection fraction: LVEF)                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. ภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF)                 | ค่า LVEF ≤ ร้อยละ 40                                                                                                               |
| 2. ภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงเล็กน้อย (heart failure with mildly reduced ejection fraction: HFmrEF) | ค่า LVEF ร้อยละ 40-49                                                                                                              |
| 3. ภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายปกติ (heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF)               | ค่า LVEF ≥ ร้อยละ 50                                                                                                               |
| 4. ภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการพัฒนาของการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (heart failure with improved ejection fraction: HFimpEF)       | ค่า LVEF ≤ ร้อยละ 40 ที่ให้การรักษาแล้ว ค่า LVEF กลับมา > ร้อยละ 40 โดยมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 10 เทียบกับการประเมินครั้งแรก |

ยากลุ่ม nitrates หรือกลุ่ม phosphodiesterase-5 inhibitors ในการรักษา HFpEF (คำแนะนำ class 3) นอกจากนี้ยังมีคำแนะนำในการรักษาผู้ป่วย HFpEF ที่มีโรคความดันโลหิตสูงร่วมด้วย โดยควรควบคุมระดับความดันโลหิตให้ได้ตาม

เป้าหมาย เพื่อลดโอกาสการเกิด HF กำเริบ (คำแนะนำ class 1)

ทั้งนี้ขนาดยาและคำแนะนำของการใช้กลุ่มยาต่าง ๆ ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม HFpEF แสดงอยู่ในตารางที่ 2

**ตารางที่ 2.** ขนาดยาและคำแนะนำของการใช้กลุ่มยาต่าง ๆ ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม HFpEF (5-7)

| กลุ่มยา                                                       | ขนาดยา                                                                                                                                                                                         | คำแนะนำในการใช้ยา                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (คำแนะนำ class 1)   | dapagliflozin 10 mg วันละครั้ง<br>empagliflozin 10 mg วันละครั้ง                                                                                                                               | - ติดตามการทำงานของไตหลังจากเริ่มใช้ยา 2-4 อาทิตย์<br>- อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ ภาวะขาดน้ำและเสียสมดุลเกลือแร่                                                                                                                                                                                                                                   |
| diuretics (คำแนะนำ class 1)                                   | ขนาดยาเริ่มต้น: furosemide 40 mg วันละครั้ง<br>ขนาดยาเริ่มต้น: hydrochlorothiazide 25-50 mg วันละครั้ง<br>ขนาดยาเริ่มต้น: tolvaptan 15-30 mg วันละครั้ง (8)<br>ปรับขนาดยาตามสภาวะบวมของผู้ป่วย | - ติดตามการทำงานของไต<br>- ติดตามระดับโซเดียมและโพแทสเซียม<br>- อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ ภาวะขาดน้ำและเสียสมดุลเกลือแร่<br>- ความดันโลหิตลดลงต่ำลงเมื่อเปลี่ยนท่าทาง เวียนศีรษะ<br>- ท้องผูก คลื่นไส้ อาเจียน<br>- ระดับน้ำตาลและโซเดียมในเลือดสูง (สำหรับยา tolvaptan)                                                                                                                       |
| mineralocorticoid receptor antagonists (คำแนะนำ class 2b)     | spironolactone 25 mg วันละครั้ง<br>จากนั้น ค่อย ๆ ปรับเพิ่ม จนถึง 50 mg วันละครั้ง                                                                                                             | - ควรใช้ยาในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR $\geq$ 30 มล./นาที/1.73 ม <sup>2</sup> หรือมีค่า serum creatinine $\leq$ 2.5 มก./ดล. ในเพศชายและมีค่า serum creatinine $\leq$ 2.0 มก./ดล. ในเพศหญิง หรือมีระดับโพแทสเซียมในเลือด $\leq$ 5.0 มิลลิโมล/ลิตร<br>- ติดตามการทำงานของไต ติดตามระดับโพแทสเซียม<br>- อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูง เจ็บคัดตึงเต้านมในเพศชาย เวียนศีรษะ หน้ามืด |
| angiotensin receptor blocker (คำแนะนำ class 2b)               | candesartan 4-8 mg วันละครั้ง<br>จากนั้น ค่อย ๆ ปรับเพิ่ม จนถึง 32 mg วันละครั้ง                                                                                                               | - ติดตามการทำงานของไต<br>- ติดตามระดับโพแทสเซียม<br>- อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูง อาการความดันต่ำเวลาเปลี่ยนอิริยาบถ                                                                                                                                                                                                                                                    |
| angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (คำแนะนำ class 2b) | sacubitril/valsartan 24 mg/26 mg วันละ 2 ครั้ง จากนั้น ค่อย ๆ ปรับเพิ่มจนถึง 97 mg/103 mg วันละ 2 ครั้ง(ขนาดยาเป้าหมาย)                                                                        | - ติดตามการทำงานของไต<br>- ติดตามระดับโพแทสเซียม<br>- อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูง อาการความดันต่ำเวลาเปลี่ยนอิริยาบถ                                                                                                                                                                                                                                                    |

หมายเหตุ ระดับคำแนะนำ class I หมายถึง มีหลักฐานหรือความเห็นเป็นเอกฉันท์ว่าการรักษานั้น ให้ประโยชน์ชัดเจนมากกว่าความเสี่ยง; ระดับคำแนะนำ class 2b หมายถึง ประโยชน์อาจมีมากกว่าความเสี่ยง แต่หลักฐาน/ความมั่นใจ ยังจำกัดหรือไม่ชัดเจน

### เภสัชวิทยาของยา sacubitril/valsartan

ยา sac/val อยู่ในกลุ่มยา ARNIs ยา sacubitril มีกลไกการออกฤทธิ์โดยการยับยั้งเอนไซม์ neprilysin ที่เป็นตัวทำลาย vasoactive peptide ทำให้ระดับ vasoactive peptide เพิ่มขึ้น ส่งผลให้หลอดเลือดเกิดการขยายตัว และช่วยให้เกิดการขับโซเดียมและขับน้ำออกจากร่างกาย ทำให้อาการเหนื่อยและอาการบวมดีขึ้น ยา valsartan ยับยั้ง angiotensin II type-I receptor ทำให้เกิดการยับยั้งการสร้าง angiotensin II ทำให้หลอดเลือดขยายตัว ส่งผลลดระดับความดันโลหิต และทำให้ลดการสร้างฮอร์โมน aldosterone ที่ทำให้เกิดการดูดกลับการของน้ำและเกลือแร่ การออกฤทธิ์ของยา sac/val ช่วยให้ผู้ป่วยภาวะ HF มีอาการที่ดีขึ้น ลดระดับ NTproBNP และความดันโลหิต และพัฒนาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

สำหรับภาวะ HFpEF ที่เกิดจากความผิดปกติของการคลายตัวของ LV ทำให้ LV เสื่อมสภาพ ผู้ป่วยจึงเกิดอาการภาวะ HF ตามมาพร้อมกับมีระดับ NTproBNP ที่สูงขึ้น สาเหตุของการที่ LV เสื่อมสภาพอาจเกิดจากภาวะความดันโลหิตสูง ยา sac/val ช่วยเพิ่มระดับ vasoactive peptide ทำให้เกิดหลอดเลือดขยายตัว ลดความดันโลหิต และทำให้เกิดการขับน้ำส่วนเกินออกมากขึ้น ผู้ป่วยจึงมีอาการเหนื่อยลดลง ดังนั้นจากการออกฤทธิ์ของยา sac/val จึงทำให้ผู้ป่วย HF ได้ประโยชน์จากการใช้ยากลุ่มนี้ แต่ควรคำนึงถึงประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์จากยาร่วมด้วย เพื่อให้เกิดความปลอดภัยต่อผู้ป่วย

### เภสัชจลนศาสตร์ของยา sacubitril/valsartan

ยา sac/val มีเภสัชจลนศาสตร์เป็นแบบเส้นตรง (linear-pharmacokinetics) ขนาดยาสำหรับการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวคือ sacubitril 24 มก./valsartan 26 มก. ถึง sacubitril 97 มก./valsartan 103 มก. วันละ 2 ครั้ง ข้อห้ามใช้ของยา คือ 1. ผู้ที่เคยมีประวัติแพ้ยารุนแรง 2. ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติแพ้ยารุนแรง โดยเคยเกิด angioedema จากการรักษาด้วยยากลุ่ม ACEI หรือ ARB 3. ห้ามใช้ร่วมกับยากลุ่ม ACEI และยา aliskiren ในโรคผู้ป่วยเบาหวาน 4. ห้ามใช้ในหญิงที่ตั้งครรภ์และให้นมบุตร และ 5. ห้ามใช้ในภาวะตับบกพร่องรุนแรง (severe hepatic impairment)

ยา sacubitril/valsartan ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร ยา sacubitril เป็น prodrug จะถูกเมแทบอลิซึมเป็นสาร LBQ657 ที่ออกฤทธิ์ได้ ยานี้มีค่า bioavailability ไม่

น้อยกว่าร้อยละ 60 โดยระยะเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุด ( $T_{max}$ ) เท่ากับ 1.5-2 ชั่วโมง อาหารไม่มีผลต่อปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด จึงสามารถกินยานี้พร้อมหรือกินไม่พร้อมอาหารก็ได้ ยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับเป็นหลัก โดยยา sacubitril จะถูกเปลี่ยนเป็นสาร LBQ657 โดยเอนไซม์ esterases จากนั้นสาร LBQ657 จะไม่ถูกเมแทบอลิซึม ส่วนตัวยา valsartan ถูกเมแทบอลิซึมเล็กน้อย จากนั้นถูกขับออกทางไต ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 11.5 ชั่วโมง (9)

### ประสิทธิภาพในการรักษา HFpEF

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ sac/val ในการรักษา HFpEF ถูกศึกษาในหลายการศึกษา การศึกษาแรก คือ Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction (PARAGON-HF) trial (9) เป็นการศึกษาประสิทธิภาพของตัวยา sac/val ในการลดอัตราการนอนโรงพยาบาลด้วย HF และการลดอัตราการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยภาวะ HFpEF 4822 คน ที่มี NYHA class II ถึง IV ค่า EF  $\geq 45\%$  มีค่า NT-proBNP สูงร่วมกับมีการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างหัวใจ การศึกษาให้ยา sacubitril ขนาด 97 mg และ valsartan 103 mg วันละ 2 ครั้ง เทียบกับยา valsartan 160 mg วันละ 2 ครั้ง การประเมินผลลัพธ์หลักพบว่า ยา sac/val สามารถลดการนอนโรงพยาบาลด้วย HF และลดการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ ยา valsartan (rate ratio=0.87; 95% confidence interval [CI], 0.75 to 1.01; P=0.06) เมื่อวิเคราะห์ผลแยกตามเพศ พบว่า ยา sac/val สามารถลดการนอนโรงพยาบาลด้วย HF และการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ในเพศหญิงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยา valsartan (rate ratio = 0.73; 95% CI 0.59-0.90) นอกจากนี้เมื่อวิเคราะห์ผลแยกตาม LVEF พบว่า ยา sac/val สามารถลดการนอนโรงพยาบาลด้วย HF และลดการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ในผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ย LVEF  $\leq 57\%$  อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยา valsartan (rate ratio = 0.78; 95% CI 0.64-0.95)

การวิเคราะห์ผลลัพธ์รองพบว่า เมื่อใช้ยา sac/val เป็นเวลา 8 เดือน ผู้ป่วยมีระดับ NYHA class ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยา valsartan (P<0.05) ยา sac/val มีผลลดการทำงานของไตน้อยกว่า

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยา valsartan ( $P < 0.05$ ) โดยสรุป จากการศึกษายังไม่พบว่ายา sac/val สามารถลดการนอนโรงพยาบาลด้วย HF และการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วย HFpEF ได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่พบว่าทำให้มีระดับ NYHA class ดีขึ้นได้ และยาไม่ประโยชน์ในผู้ป่วยเพศหญิงและผู้ที่มีความเสี่ยง LVEF  $\leq 57\%$

การศึกษาถัดมาคือ Prospective Comparison of ARNI With ARB Given Following Stabilization In Decompensated HFpEF (PARAGLIDE-HF) (11) ที่ศึกษาประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และการทนต่อยา sac/val ในผู้ป่วย HF ที่มีค่า EF  $> 40\%$  ที่เพิ่งเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวกำเริบไม่เกิน 30 วันหรือเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วย HF ไม่เกิน 30 วัน ซึ่งรวมถึงการใช้บริการห้องฉุกเฉินหรือมาตรวจก่อนนัดด้วยภาวะ HF และต้องได้รับยาขับปัสสาวะแบบฉีดทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับมีระดับ NT-proBNP เพิ่มขึ้น ตัวอย่างได้รับยาทั้งในขณะนอนโรงพยาบาลและหลังจากออกจากโรงพยาบาล 30 วัน การศึกษานี้รวมผู้ป่วยที่มีค่าประมาณอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate: eGFR)  $\geq 20$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> และมีค่าความดันโลหิตบน  $\geq 100$  mmHg และไม่มีการคัดผู้ป่วยออกด้วยค่าดัชนีมวลกาย (body mass index: BMI) ในขณะการศึกษา PARAGON-HF (9) จะไม่รับผู้ป่วยที่มีค่า  $\leq$  eGFR 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ค่าความดันโลหิตบน  $\leq 110$  mmHg และค่า BMI  $> 40$  kg/m<sup>2</sup> เข้าร่วมการศึกษา

การศึกษา PARAGLIDE-HF ให้ยา sac/val โดยปรับขนาดยาให้ได้ตามเป้าหมายคือ 97/103 mg วันละ 2 ครั้ง และเปรียบเทียบกับยา valsartan 160 mg วันละ 2 ครั้ง การวิเคราะห์ผลลัพธ์หลักพบว่า ยา sac/val สามารถลดระดับ NT-proBNP ในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา valsartan อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ratio of change: 0.85; 95% CI: 0.73-0.999;  $P = 0.049$ ) เมื่อวิเคราะห์จำแนกตามค่า EF พบว่า ผู้ป่วยที่มีค่า EF  $\leq 60\%$  จะได้ประโยชน์จากยาในการลดระดับ NT-proBNP มากกว่าผู้ป่วยที่มีค่า EF  $> 60\%$  อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P$  ของปฏิสัมพันธ์ระหว่างยาและค่า EF = 0.033)

ผลลัพธ์รองในการศึกษาเป็นผลลัพธ์รวมที่แต่ละผลลัพธ์ย่อยมีลำดับความสำคัญต่างกัน (hierarchical composite) ประกอบด้วยอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด อัตราการเข้านอนโรงพยาบาลด้วย HF

การมาตรวจอย่างเร่งด่วนด้วย HF และการเปลี่ยนแปลงของระดับ NT-proBNP ในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 ผลการศึกษาพบว่า ยา sac/val เกิดผลลัพธ์รองน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา valsartan แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (95% CI: 0.93-1.52;  $P = 0.16$ ) เมื่อจำแนกผลการศึกษาตามค่า EF พบว่า ผู้ป่วยที่มีค่า EF  $> 60\%$  จะได้ประโยชน์จากยาน้อยกว่าผู้ป่วยที่มีค่า EF  $\leq 60\%$  อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเรื่องการลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด อัตราการเข้านอนโรงพยาบาลด้วย HF การมาตรวจอย่างเร่งด่วนด้วย HF และกลุ่มที่มี EF  $\leq 60\%$  มีโอกาสได้ผลลัพธ์ที่ดีกว่ากลุ่มที่ EF  $> 60\%$  อยู่ 1.46 เท่า (95% CI: 1.09-1.95) ในเรื่องของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ยา sac/val ส่งผลทำให้การทำงานของไตลดลง ได้น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา valsartan อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR: 0.61; 95% CI: 0.40-0.93) แต่เพิ่มการเกิดอาการความดันโลหิตต่ำที่มีอาการแสดงได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา valsartan อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR: 1.73; 95% CI: 1.09-2.76) โดยสรุป ผลการศึกษาพบว่า ยา sac/val ช่วยลดระดับ NT-proBNP สำหรับผู้ป่วย HF ที่มี EF  $> 40\%$  โดยสามารถเริ่มยาในผู้ป่วย HF ตั้งแต่นอนโรงพยาบาลหรือเป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้นอนโรงพยาบาลที่เกิดภาวะ HF กำเริบ อาการไม่พึงประสงค์ที่ต้องระวัง คือ อาการความดันโลหิตต่ำ

จากนั้นมีการนำผลการศึกษา PARAGLIDE-HF มาวิเคราะห์เพิ่มเติมตามแผนซึ่งกำหนดไว้ล่วงหน้า (prespecified analysis) (12) เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและการทนต่อยา sac/val ในผู้ป่วยที่มีค่า EF  $> 40\%$  และเกิดอาการของโรค HF กำเริบภายในเวลาไม่เกิน 30 วัน โดยเริ่มยาตอนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเปรียบเทียบกับ การเริ่มยาตอนออกจากโรงพยาบาล การวิเคราะห์ผลลัพธ์หลักของการศึกษาพบว่า ความแตกต่างของยา sac/val และยา valsartan ในเรื่องความสามารถในการลดระดับ NT-proBNP ในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 ไม่ขึ้นกับช่วงเวลาการเริ่มยา โดยในกลุ่มที่เริ่มยาตอนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลพบว่าค่าเฉลี่ยเรขาคณิตลดลง 0.86 (95% CI 0.70–1.05) ขณะที่กลุ่มที่เริ่มยาตอนออกจากโรงพยาบาลมีค่าเฉลี่ยเรขาคณิตลดลง 0.87 (95% CI 0.70–1.09) ทั้งนี้ค่า  $P$  ของปฏิสัมพันธ์ระหว่างยาและเวลาที่เริ่มให้ยาเท่ากับ 0.99 สำหรับผลลัพธ์รองในการศึกษาเป็นผลลัพธ์รวมดังที่กล่าวมาแล้ว การวิเคราะห์ผลลัพธ์รองทำโดยคำนวณ win ratio หรือสัดส่วนของผลที่แสดงว่า sac/val ได้ผลดีกว่า valsartan

สำหรับผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยานอกโรงพยาบาล win ratio เท่ากับ 1.43 (95% CI 0.91 ถึง 2.26;  $P = 0.12$ ) ส่วนผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยาในโรงพยาบาล มีค่า win ratio เท่ากับ 1.09 (95% CI 0.82 ถึง 1.45;  $P = 0.57$ )

อาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ความดันโลหิตต่ำที่มีอาการแสดง ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง และภาวะการทำงานของไตที่แย่ลง ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างการเริ่มยาตอนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และการเริ่มยาตอนออกจากโรงพยาบาล ( $P$  ของปฏิสัมพันธ์ระหว่างยาและช่วงเวลาที่เริ่มให้ยา  $>0.1$ ) ดังนั้นจากการศึกษาที่สามารถสรุปได้ว่า สามารถเริ่มยา sac/val ในตอนที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือเริ่มยาตอนออกจากโรงพยาบาลได้ ซึ่งผลไม่แตกต่างกันทั้งทางด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย ดังนั้นควรเริ่มยาตั้งแต่อยู่ที่โรงพยาบาล โดยยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาในผู้ป่วยที่มีค่า EF  $> 40\%$  และเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวกำเริบภายใน 30 วัน และไม่มี ความแตกต่างกันในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ดังนั้นหากสามารถให้ยา sac/val ตั้งแต่เวลาที่ผู้ป่วยกำลังรับการรักษาในโรงพยาบาลจะช่วยทำให้ผู้ป่วยมีผลการรักษาที่ดีก่อนที่ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล

โดยสรุป การใช้ยา sac/val ในผู้ป่วย HFpEF ไม่สามารถลดอัตราการนอนโรงพยาบาลด้วย HF และอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ยาสามารถช่วยลดระดับ NT-proBNP จึงช่วยลดอาการ HF ได้ ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยพบว่าประโยชน์ของยามีมากกว่าในผู้ป่วยเพศหญิง ผู้ป่วยที่มีค่า LVEF  $\leq 60\%$  และการออกฤทธิ์ของยาเหมาะกับผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง ทั้งนี้จากผลการศึกษาอาจพิจารณาเริ่มยาในผู้ป่วยภาวะ HF ตั้งแต่เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือเป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้รักษาตัวในโรงพยาบาลแต่มี HF กำเริบภายใน 30 วัน เพื่อช่วยลดระดับ NT-proBNP อาการไม่พึงประสงค์ที่ต้องระวัง คือ อาการความดันโลหิตต่ำ ในกรณีที่ผู้ป่วยนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลและไม่มีข้อห้ามในการใช้ยา sac/val ควรให้ยานี้ตั้งแต่การรักษาในโรงพยาบาล เพื่อช่วยให้เกิดผลการรักษาที่ดีก่อนที่ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลเนื่องจากไม่มีความแตกต่างกันในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างช่วงระยะเวลาการเริ่มยาประสิทธิภาพในการรักษา HFpEF ของยา sac/val สรุปอยู่ในตารางที่ 3

## อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยของยา sac/val ได้แก่ อาการความดันโลหิตต่ำเวลาเปลี่ยนอิริยาบถ (ร้อยละ 15.8) ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง (ร้อยละ 13.2) และภาวะการทำงานของไตที่แย่ลง (ร้อยละ 10.8) (10) สำหรับการป้องกันการเกิดอาการความดันโลหิตต่ำเวลาเปลี่ยนอิริยาบถทำได้โดยการลุกนั่งเปลี่ยนอิริยาบถช้า ๆ ประมาณ 5-10 นาที และการดื่มน้ำให้เพียงพอ แต่ไม่ให้เป็นปริมาณที่แพทย์กำหนด หากมีอาการรุนแรงหน้ามืด เป็นลม หหมดสติ ให้รีบพบแพทย์ สำหรับการป้องกันการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงและภาวะไตวาย ทำได้โดยการติดตามระดับโพแทสเซียมและค่าการทำงานของไตหลังจากเริ่มยาไป 2-4 อาทิตย์ เพื่อติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา

## สรุป

การรักษา HFpEF สามารถใช้ยา SGLT2i, ยาขับปัสสาวะ MRA, ARB และ ARNI ซึ่งควรพิจารณาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย สำหรับตัวยา sac/val มีประสิทธิภาพในการรักษา HFpEF (เป็นคำแนะนำในระดับ class 2b) ในการลดระดับ NTproBNP ลดความดันโลหิต และช่วยขับน้ำส่วนเกินออก ผู้ป่วยจึงมีอาการเหนื่อยที่ลดลง ทั้งนี้ควรพิจารณาใช้ยานี้ในผู้ป่วย HFpEF ที่มีความดันโลหิตสูง ผู้ป่วยเพศชายที่มีค่า LVEF  $< 55-60\%$  และผู้ป่วยเพศหญิง โดยสามารถเริ่มยาตอนนอนโรงพยาบาลได้เพื่อผลลัพธ์ที่ดีในการรักษา ทั้งนี้หากเริ่มใช้ยา ควรมีการติดตามการทำงานของไตและระดับโพแทสเซียมใน 2-4 สัปดาห์แรกหลังจากเริ่มใช้ยาและควรติดตามอาการความดันโลหิตต่ำเวลาเปลี่ยนอิริยาบถ และเพิ่มความระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยกลุ่มสูงอายุ เพื่อให้เกิดความปลอดภัยจากการใช้ยา

## เอกสารอ้างอิง

1. Bozkurtet B, Ahmad T, Alexander K, Baker W, Bosak K, Breathett K, et al. Heart failure epidemiology and outcomes statistics: A report of the Heart Failure Society of America. J Card Fail 2023; 29: 1412-51.
2. Borlaug Barry A, Sharma K, Shah Sanjiv J, Ho Jennifer E. Heart failure with preserved ejection

**ตารางที่ 3.** ประสิทธิภาพในการรักษา HFpEF ของยา sacubitril/valsartan

| การศึกษา             | รูปแบบการศึกษา                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ผลการศึกษา                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PARAGON-HF<br>(10)   | เป็นการศึกษาประสิทธิภาพของ sac/val ในการลดอัตราการนอนโรงพยาบาลด้วย HF และอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยภาวะ HFpEF 4822 คน ที่มี NYHA class II ถึง IV ค่า EF $\geq$ 45% มีค่า NT-proBNP สูง ร่วมกับมีการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างหัวใจ โดยให้ยา sac/val (ขนาด 97 mg/103 mg) วันละ 2 ครั้ง เทียบกับยา valsartan 160 mg วันละ 2 ครั้ง                                                                         | การวิเคราะห์ผลลัพธ์หลักพบว่า ยา sac/val ไม่สามารถลดอัตราการนอนโรงพยาบาลด้วย HF และอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วย HFpEF ได้อย่างมีนัยสำคัญ (rate ratio 0.87; 95% CI 0.75 to 1.01; P=0.06) แต่ในส่วนผลลัพธ์รอง พบว่า ยา sac/val ทำให้ NYHA class ระดับดีขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญ (P<0.05) และตัวยา มีประโยชน์มากกว่าในผู้ป่วยเพศหญิงและผู้ที่มีค่าเฉลี่ย LVEF $\leq$ 57% (HR 0.78; 95% CI 0.64-0.95)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| PARAGLIDE-HF<br>(11) | เป็นการศึกษาประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และการทนต่อยา ยา sac/val ในผู้ป่วย HF ที่มีค่า EF >40 % ที่เพิ่งเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวกำเริบไม่เกิน 30 วันเปรียบเทียบกับยา valsartan ร่วมกับมีระดับ NT-proBNP เพิ่มสูงขึ้น การศึกษาให้ยา sac/val โดยปรับขนาดยาให้ได้ขนาดยาเป้าหมายคือ 97/103 mg วันละ 2 ครั้ง เปรียบเทียบกับยา valsartan 160 mg วันละ 2 ครั้ง การศึกษาให้ยาทั้งในขณะที่ยังนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลและหลังจากออกจากโรงพยาบาล | การวิเคราะห์ผลลัพธ์หลักพบว่า ความแตกต่างของยา sac/val และยา valsartan ในเรื่องความสามารถในการลดระดับ NT-proBNP ในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 ไม่ขึ้นกับช่วงเวลาการเริ่มยา โดยในกลุ่มที่เริ่มยาตอนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลพบว่าค่าเฉลี่ยเรขาคณิตลดลง 0.86 (95% CI 0.70–1.05) ขณะที่กลุ่มที่เริ่มยาตอนออกจากโรงพยาบาลมีค่าเฉลี่ยเรขาคณิตลดลง 0.87 (95% CI 0.70–1.09)<br>ผลลัพธ์รองในการศึกษาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยานอกโรงพยาบาล win ratio เท่ากับ 1.43 (95% CI 0.91 ถึง 2.26; P = 0.12) ส่วนผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยาในโรงพยาบาล มีค่า win ratio เท่ากับ 1.09 (95% CI 0.82 ถึง 1.45; P = 0.57)<br>อาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ความดันโลหิตต่ำที่มีอาการแสดง ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง และภาวะการทำงานของไตที่แย่ลง ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการเริ่มยาตอนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล เปรียบเทียบกับการเริ่มยาตอนออกจากโรงพยาบาล (P ของปฏิสัมพันธ์ >0.1) |

fraction: JACC scientific statement. J Am Coll Cardiol 2023; 81: 1810-34. doi: 10.1016/j.jacc.2023.01.049.

- Feng J, Zhang Y, Zhang J. Epidemiology and burden of heart failure in Asia. JACC. Asia. 2024; 4: 249–64.
- Jiampo P, Tangkittikasem T, Boonyapiphat T, Senthong V, Torpongpun A. Real-world heart failure burden in Thai patients. Cardiol Ther 2024; 13: 281-97.

- McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023; 44: 3627-39.
- Heidenreich P, Bozkurtet B, Aguilar D, Allen L, Byun J, Colvin M, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: A report of the

- American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145: e895-e1032.
7. Kittleson M, Panjrath G, Amancherla K, Davis L, Deswal A, Dixon D, et al. 2023 ACC expert consensus decision pathway on management of heart failure with preserved ejection fraction: A report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81: 1835–78.
  8. MIMS Thailand. Tolvaptan [online] 2025 [cited Jul 20, 2025] Available from: [www.mims.com/thailand/drug/info/tolvaptan?mtype=generic](http://www.mims.com/thailand/drug/info/tolvaptan?mtype=generic)
  9. Entresto [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2024.
  10. Solomon S, McMurray J, Anand I, Ge J, Lam C, Maggioni A, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381:1609-20.
  11. Mentz R, Ward J, Hernandez A, Lepage S, Morrow D, Sarwat S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in patients with mildly reduced or preserved ejection fraction and worsening heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2023; 82: 1–12.
  12. Nouhravesh N, Cyr D, Hernandez A, Morrow D, Velazquez E, Ward J, et al. In-hospital or out-of-hospital initiation of Sacubitril/valsartan versus valsartan in patients with mildly reduced or preserved ejection fraction after a worsening heart failure event: The PARAGLIDE-HF Trial. *J Am Heart Assoc.* 2025; 14: e037899.