

ประสิทธิผลของยากุ่มปิดกั้นตัวรับชนิดเบต้าในขนาด สูง กลาง และต่ำ
ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2562
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECTIVENESS OF HIGH, MEDIUM AND LOW DOSE BETA-BLOCKER DRUGS IN CHRONIC
HEART FAILURE PATIENTS



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy Practice
FACULTY OF PHARMACEUTICAL SCIENCES

Chulalongkorn University

Academic Year 2019

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ประสิทธิภาพของยากลุ่มปิดกั้นตัวรับชนิดเบต้าในขนาด สูง กลาง และต่ำ ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง
โดย	น.ส.มนสิชา มาสิง
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.จิตติมา วัฒนวิจิตรกุล
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	อาจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.อลิศรา แสงวิรุณ สุจริต

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.รุ่งเพ็ชร สกุลบำรุงศิลป์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.สุญญาณี พงษ์ธนานิกร)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.จิตติมา วัฒนวิจิตรกุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(อาจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.อลิศรา แสงวิรุณ สุจริต)

..... กรรมการ
(อาจารย์ นายแพทย์เอกราช อริยะชัยพาณิชย์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ เภสัชกรสุรภกิจ นาทีสุวรรณ)

มนสิขมา มาสิง : ประสิทธิภาพของยากลุ่มปิดกั้นตัวรับชนิดเบต้าในขนาด สูง กลาง และต่ำ ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง . (EFFECTIVENESS OF HIGH, MEDIUM AND LOW DOSE BETA-BLOCKER DRUGS IN CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ผศ. ภาญ. ดร.ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล, อ.ที่ปรึกษาร่วม : อ. ภาญ. ดร.อลิศรา แสงวิรุณ สุจจริต

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของขนาดยากลุ่มยาปิดกั้นตัวรับชนิดเบต้า ได้แก่ ไบโซโพรลอลและคาร์วีโดลอล ในขนาดยาสูง (ร้อยละ 50 ถึง 100 ของขนาดยาเป้าหมาย) กลาง (ร้อยละ 25 ถึง 50 ของขนาดยาเป้าหมาย) และต่ำ (น้อยกว่าร้อยละ 25 ของขนาดยาเป้าหมาย) ต่อผลลัพธ์การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ ผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุและผลลัพธ์ในการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังในระยะเวลา 1 ปี

วิธีการดำเนินการ: การศึกษาวิจัยเชิงวิเคราะห์จากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียน ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (ICD10: I500) ที่เข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครศรีธรรมราช ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 และได้รับยาปิดกั้นตัวรับชนิดเบต้า ในขนาดคงที่ต่อเนื่องอย่างน้อย 6 สัปดาห์ติดตามผลผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 1 ปี

ผลการวิจัย: จากผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์ 542 ราย มีเพียงร้อยละ 3.3 ที่ได้รับยาปิดกั้นเบต้าในขนาดยาเป้าหมาย ส่วนใหญ่ได้รับยาปิดกั้นตัวรับชนิดเบต้าในขนาดต่ำ (286 รายหรือร้อยละ 52.7) พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มปิดกั้นตัวรับชนิดเบต้าในขนาดสูง (87 รายหรือร้อยละ 16.1) เกิดผลลัพธ์รวมการเสียชีวิตและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุในระยะเวลา 1 ปี น้อยกว่ากลุ่มขนาดยาต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR=0.63, 95%CI 0.41–0.95, p=0.03) กลุ่มขนาดยาสูงมีแนวโน้มเกิดผลลัพธ์การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและผลลัพธ์การเข้ารับการรักษาจากโรคหัวใจและหลอดเลือดน้อยกว่ากลุ่มขนาดยาต่ำเช่นเดียวกัน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยากลุ่มยาปิดกั้นเบต้าในขนาดยาสูงเกิดผลลัพธ์รวมการเสียชีวิตและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุต่ำกว่าที่ได้รับยาในขนาดยาต่ำ ดังนั้นยากลุ่มปิดกั้นเบต้าควรได้รับการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นจนถึงขนาดยาเป้าหมายหรือขนาดยาสูงสุดที่สามารถทนได้หากไม่มีข้อห้ามใช้ เพื่อประสิทธิภาพสูงสุดจากยา

สาขาวิชา เกษษกรรมคลินิก

ปีการศึกษา 2562

ลายมือชื่อนิสิต

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

6176138333 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORD: Heart failure, Beta-blockers drug, Dose, Mortality, Hospitalization

Monsicha Masing : EFFECTIVENESS OF HIGH, MEDIUM AND LOW DOSE BETA-BLOCKER DRUGS IN CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS. Advisor: Asst. Prof. Thitima Wattanavijitkul, Ph.D. Co-advisor: ALISARA SANGVIROON SUJARIT, Ph.D.

Objective: To compare effectiveness of high (≥ 50 - 100% of target dose), medium (25 - < 50% of target dose) and low dose (< 25% of target dose) beta-blocker drugs (carvedilol and bisoprolol) on 1-year all-cause mortality, composite outcome of all-cause mortality and all-cause hospitalization and cardiovascular hospitalization outcome in chronic heart failure patients

Methods: Retrospective cohort study, collecting data from medical records in chronic heart failure patients (ICD10: I500) at the outpatient department in Maharaj Nakhonsithammarat hospital from 1st January 2013 to 31st December 2018, with 1-year monitoring.

Results: Of the 542 included patients, only 3.3% reached target dose of beta blockers. A majority of patients (286 patients, 52.7%) received low dose of beta blockers. The high dose group (87 patients, 16.1%) showed a significantly lower composite outcome of 1-year all-cause mortality and hospitalization than the low dose group (HR=0.63, 95%CI 0.41–0.95, p=0.03). Similarly, 1-year all-cause mortality and cardiovascular hospitalization tended to be lower in the high dose group compared with the low dose group but they were not statistically significant.

Conclusion: Chronic heart failure patients receiving high dose beta-blockers had composite outcome of 1-year all-cause mortality and hospitalization lower than those receiving low dose. Beta blocker dose should be up-titrated to a maximum tolerated dose or the target dose, if not contraindicated, for maximum effectiveness.

Field of Study: Clinical Pharmacy

Academic Year: 2019

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ผศ. ภาณุ. ดร.ธิตติมา วัฒนวิจิตรกุล และ อ. ภาณุ. ดร.อลิศรา แสงวิรุณ
สุจริต อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์และที่ปรึกษาร่วม ที่ให้ข้อเสนอแนะในงานวิจัย ตลอดจนช่วยผลักดัน
การทำวิทยานิพนธ์จนสำเร็จ

ขอขอบพระคุณ รศ. ภาณุ. ดร.สุญาณี พงษ์ธนานิกร อ. นพ.เอกราช อริยะชัยพาณิชย์ และ รศ.
ภก.สุรภกิจ นาทีสุวรรณ ที่สละเวลาและกรุณาให้ข้อเสนอแนะในงานวิจัย

ขอขอบพระคุณนายแพทย์ทรงเกียรติ เล็กตระกูล ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมหาราช
นครศรีธรรมราช ที่อนุญาตให้เก็บข้อมูลงานวิจัย

ขอขอบพระคุณนายแพทย์อนุวัตร รินทรวิฑูรย์ แพทย์ประจำศูนย์หัวใจ ที่ให้ข้อเสนอแนะใน
งานวิจัย

ขอขอบพระคุณหัวหน้าและเจ้าหน้าที่กลุ่มงานเภสัชกรรม หัวหน้าและเจ้าหน้าที่งานเวช
ระเบียนผู้ป่วย โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ที่ให้ความช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกในการ
สืบค้นข้อมูลเวชระเบียนเป็นอย่างดี

ขอขอบพระคุณบิดาและครอบครัว ตลอดจนเพื่อนร่วมงานทุกท่านที่เป็นกำลังใจให้กับผู้วิจัย
เสมอมา

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูงมา ณ ที่นี้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

มนสิชา มาสิง

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....ค	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....ง	ง
กิตติกรรมประกาศ.....จ	จ
สารบัญ.....ฉ	ฉ
สารบัญตาราง.....ณ	ณ
สารบัญรูปภาพ.....ญ	ญ
บทที่ 1 บทนำ.....12	12
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....12	12
1.2 วัตถุประสงค์การวิจัย.....15	15
1.3 สมมติฐานการวิจัย.....16	16
1.4 กรอบแนวคิดการวิจัย (Conceptual Framework).....16	16
1.5 คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....17	17
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....20	20
2.1 สาเหตุของภาวะหัวใจล้มเหลว.....21	21
2.2 การวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลว.....24	24
2.3 แนวทางการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว.....25	25
2.4 ยากลุ่ม beta blockers ที่ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว.....27	27
2.5 ประสิทธิภาพของขนาดยากลุ่ม beta blockers กับผลลัพธ์การเสียชีวิตและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง.....34	34
2.6 ปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิผลของยาและขนาดยากลุ่ม beta blockers.....56	56
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....65	65

3.1 รูปแบบการวิจัย	65
3.2 ขอบเขตการวิจัย.....	65
3.3 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง	65
3.4 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย.....	67
3.5. เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	74
3.6. ตัวแปรที่ต้องการวัดในการวิจัย	74
3.7. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical consideration).....	74
3.8. รายละเอียดงบประมาณที่ใช้ในการวิจัย (Budget).....	75
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	76
4.1 ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย.....	76
4.2 ข้อมูลผลลัพธ์การเสียชีวิตและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลแยกตามกลุ่มขนาดยา.....	82
4.2.1 ผลลัพธ์การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ.....	82
4.2.2 ผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุ	84
4.2.3 ผลลัพธ์การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือด	84
4.3 ปัจจัยที่อาจมีผลต่อผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุ.....	86
4.4 ความสัมพันธ์ระหว่างช่วงอัตราการเต้นของหัวใจและกลุ่มขนาดยา	90
4.5 การปรับขนาดยา แยกตามกลุ่มขนาดยา	92
4.6 อาการข้างเคียงของยา	92
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ	93
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	93
5.2 อภิปรายผลการวิจัย.....	93
5.3 ข้อเสนอแนะ	98
ภาคผนวก 1.....	100

ภาคผนวก 2.....	106
บรรณานุกรม.....	108
ประวัติผู้เขียน.....	115



สารบัญตาราง

ตารางที่ 1	ขนาดยาเริ่มต้นและขนาดยาเป้าหมายของยาในกลุ่ม beta blockers	13
ตารางที่ 2	การจำแนกชนิดของภาวะหัวใจล้มเหลว	20
ตารางที่ 3	สาเหตุของภาวะหัวใจล้มเหลว.....	22
ตารางที่ 4	คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่ม beta blockers ที่ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว	32
ตารางที่ 5	คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ของยากลุ่ม beta blockers ที่ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว	32
ตารางที่ 6	ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพของยากลุ่ม beta blockers ในขนาดยาที่แตกต่างกันกับผลลัพธ์ต่อผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง.....	35
ตารางที่ 7	การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงอนุমান.....	71
ตารางที่ 8	ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย.....	77
ตารางที่ 9	ผลการตรวจร่างกายผู้ป่วย.....	80
ตารางที่ 10	ความเสี่ยงในการเกิดผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รองแยกตามกลุ่มขนาดยาโดยใช้ Cox proportional hazard model.....	86
ตารางที่ 11	ปัจจัยที่มีผลต่อผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุโดยใช้ Univariable cox proportional hazard model.....	87
ตารางที่ 12	ปัจจัยที่มีผลต่อผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุโดยใช้ Multivariable cox proportional hazard model.....	89
ตารางที่ 13	ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการเต้นของหัวใจและกลุ่มขนาดยา	91

สารบัญรูปร่างภาพ

รูปที่ 1 แนวทางการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF ตาม ESC Guideline 2016	27
รูปที่ 2 แนวทางการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF และ HFpEF ตาม Heart Failure Council of Thailand (HFCT) Guideline 2019	27
รูปที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของยากลุ่ม beta-blockers	30
รูปที่ 4 ขั้นตอนดำเนินงานวิจัยโดยสรุป	73
รูปที่ 5 จำนวนผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าและออกของงานวิจัย	76
รูปที่ 6 Kaplan-Meier แสดงผลลัพธ์แยกตามขนาดยา	83



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ภาวะหัวใจล้มเหลว คือ กลุ่มอาการทางคลินิกที่มีอาการแสดง เช่น หายใจลำบาก ขัดเท้าบวม และอาการอ่อนเพลีย ร่วมกับภาวะความดันโลหิตเล็ดดำที่สูงขึ้น อาการบวมในปอดและอาการบวมจากภายนอก ซึ่งอาจเกิดจากความผิดปกติของโครงสร้าง และ/หรือ การทำงานผิดปกติของหัวใจ ส่งผลต่อการบีบตัวของหัวใจที่ลดลงและ/หรือ แรงต้านภายในหัวใจที่เพิ่มขึ้นในขณะพักหรือระหว่างเคลื่อนไหวร่างกาย [1] อุบัติการณ์ของภาวะหัวใจล้มเหลว ในทวีปยุโรปเกิดขึ้นร้อยละ 0.4 ถึง 2 ในประชากรทั่วไป และผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 70 ปี [2] ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบที่เกิด 10 ใน 1000 รายของประชากรที่อายุมากกว่า 65 ปี และมีผู้ป่วยจำนวนถึง 1 ใน 8 ราย เสียชีวิตด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว [3] ในทวีปเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ เกิดขึ้นร้อยละ 5 ถึง 7 [4] ปัจจุบันยังไม่มีรายงานข้อมูลอุบัติการณ์การเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวในประเทศไทย การศึกษาของศูนย์โรคหัวใจ 18 แห่งทั่วประเทศไทย (Thai ADHERE) ในปี 2006 ถึง 2007 พบว่ามีผู้ป่วยถึงร้อยละ 5.4 ของประชากรที่เสียชีวิตด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว และระยะเวลาที่ผู้ป่วยเข้านอนในโรงพยาบาลเฉลี่ย 7.5 วัน [1, 5] จากอัตราการเสียชีวิตและอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล รวมถึงค่ารักษาพยาบาลในอัตราที่สูงขึ้น ทำให้การรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวได้บรรจุให้เป็นหนึ่งในแผนพัฒนาระบบบริการสุขภาพโรคหัวใจ กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย (Thai service plan) ในช่วงปี 2018 ถึง 2022 การใช้จ่ายเป็นแนวทางในการรักษาหลักในปัจจุบัน ซึ่งมีเป้าหมายเพื่อรักษาอาการทางคลินิก เพิ่มความสามารถในการทำงานและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ลดอัตราการนอนโรงพยาบาลและอัตราการเสียชีวิต กลุ่มยาที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าสามารถช่วยลดอัตราการนอนโรงพยาบาลและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย ได้แก่ กลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs), กลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs), กลุ่ม aldosterone antagonists, กลุ่ม angiotensin receptor neprilysin inhibitors (ARNI) และ กลุ่ม beta blockers [1]

ยากลุ่ม beta blockers แนะนำให้ใช้เป็นยากลุ่มแรกร่วมกับยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) ในการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง [1, 4] และ

จากการศึกษา Thai ADHERE พบว่า beta blockers มีการสั่งใช้ในผู้ป่วยประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง [5] ปัญหาที่สำคัญในการบริหารยาในกลุ่มนี้ คือ ระยะเวลาที่ควรเริ่มต้นให้ยาและการปรับขนาดยาในผู้ป่วย ควรเริ่มยา beta blockers ในผู้ป่วยที่มีสภาวะคงที่ (stable heart failure) และหลีกเลี่ยงการเริ่มยาในผู้ป่วยที่สภาวะโรคไม่คงที่ [1] ได้แก่ มีประวัติเกิดอาการภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันในช่วง 4 สัปดาห์ก่อนได้รับยา หรือเข้านอนในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีอาการกำเริบ (worsening heart failure) มีภาวะ heart block หรืออัตราการเต้นของหัวใจน้อยกว่า 50 ครั้งต่อนาที มีสภาวะน้ำเกิน (congestion) ความดันโลหิตต่ำ (systolic blood pressure ต่ำกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท) มี jugular venous pressure มีน้ำในช่องท้อง (ascites) มีอาการบวมน้ำบริเวณภายนอก (peripheral oedema) ควรเริ่มยาในขนาดต่ำในช่วงเริ่มต้นการรักษา และปรับขนาดยาครั้งละ 2 เท่าของขนาดยาเดิม ในแต่ละครั้งอยู่ในช่วงระยะเวลาไม่น้อยกว่า 2 สัปดาห์ เพื่อให้ถึงขนาดยาเป้าหมาย (target dose) หรือขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนได้ โดยไม่มีอาการข้างเคียง [1] European Society of Cardiology (ESC) guideline for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure ปี 2016 [1] และ Heart Failure Council of Thailand (HFCT) Guideline ปี 2019 [4] กำหนด target dose ของยาในกลุ่มนี้ที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์แสดงถึงการลดอัตราการนอนโรงพยาบาลและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย ได้แก่ metoprolol succinate CR/XL [6] หรือ metoprolol tartrate [7], bisoprolol [8], carvedilol [9, 10] และ nebivolol [11] ไว้ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ขนาดยาเริ่มต้นและขนาดยาเป้าหมายของยาในกลุ่ม beta blockers

ยา	ขนาดยาเริ่มต้น (Starting dose)	ขนาดยาเป้าหมาย (Target dose)
Metoprolol succinate CR/XL	12.5 ถึง 25 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	200 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง
Bisoprolol	1.25 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง
Carvedilol	3.125 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	25 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง
Nebivolol	1.25 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง

มีการศึกษาแบบ multicenter ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิดสัดส่วนความสามารถในการบีบตัวของหัวใจลดลง (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) ของกลุ่มประเทศยุโรปและสหรัฐอเมริกาหลายการศึกษาที่แสดงถึงผลดีของการใช้ยาในขนาดยาเป้าหมาย การศึกษา The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) [8] ศึกษาเปรียบเทียบการให้ bisoprolol เริ่มต้นวันละ 1.25 มิลลิกรัม ปรับเพิ่มทุก 3 สัปดาห์โดยมีขนาดยาเป้าหมายคือ 10

มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับการให้ placebo ในผู้ป่วย HFrEF (LVEF \leq 35%, New York Heart Association (NYHA) class III-IV) ที่ได้รับการรักษามาตรฐานด้วยยาขับปัสสาวะและ ACEIs พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับยา bisoprolol ในขนาดยาเป้าหมาย ช่วยลดอัตราการตายได้ร้อยละ 34 (all-cause mortality rate 12% vs placebo 17%, hazard ratio 0.66 [95% CI 0.54–0.81]) ทั้งนี้มีผู้ป่วยร้อยละ 42 ที่สามารถปรับเพิ่มได้ถึง 10 มิลลิกรัมต่อวัน ร้อยละ 11.5 ได้รับยา 7.5 มิลลิกรัมต่อวัน และ ร้อยละ 13.2 ได้รับยา 5 มิลลิกรัมต่อวัน การศึกษา The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) [9, 10] พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับยา carvedilol ถึง target dose ร้อยละ 60 ของผู้ป่วยทั้งหมด โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาด target dose จะช่วยลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตได้ถึงร้อยละ 35 เมื่อเปรียบเทียบกับ placebo การศึกษา Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) [6] มีผู้ป่วยที่ได้รับยา metoprolol succinate CR/XL ถึง target dose จำนวนร้อยละ 64 ของผู้ป่วยทั้งหมด ซึ่งมีความเสี่ยงในการเสียชีวิตร้อยละ 19 น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo นอกจากนี้ยังมีการศึกษา Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) [11] พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับยา nebivolol มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 31.1 เปรียบเทียบกับ placebo ร้อยละ 35.3 [hazard ratio (HR) 0.86, 95% CI 0.74–0.99; P=0.039]

สำหรับในประเทศไทยกลุ่มเอเชีย มีการศึกษาของ Nabeta และคณะในประเทศญี่ปุ่นปี 2016 [12] พบว่ามีผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับ cardiac resynchronization therapy (CRT) ได้รับยาในกลุ่ม beta blockers (carvedilol และ bisoprolol) ถึงขนาด target dose ร้อยละ 13 ของผู้ป่วยทั้งหมด และการศึกษาในประเทศจีน โดย Yu และคณะ ปี 2013 [13] เพื่อดูปัจจัยที่มีผลต่อการปรับขนาดยาในกลุ่ม ACEIs และกลุ่ม beta blockers พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาด target dose เพียงร้อยละ 9 ของผู้ป่วยทั้งหมด โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 36) ที่ได้รับยาในขนาดร้อยละ 25 ถึง 50 ของ target dose การศึกษาระดับนานาชาติ QUALIFY global survey ปี 2016 [14] ที่มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินการปฏิบัติตามแนวทาง 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure ในการศึกษานี้มีประชากรชาวเอเชีย จำนวนร้อยละ 28.9 ซึ่งมีข้อมูลผู้ป่วยชาวไทยร่วมด้วย พบการใช้ยาในกลุ่ม beta blockers ร้อยละ 86.7 ของผู้ป่วย โดยมีเพียงร้อยละ 14.8 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยาในขนาด target dose

จากการศึกษานำร่อง (pilot study) จากฐานข้อมูลโรงพยาบาลมหาราชานครศรีธรรมราช ผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ตามรหัส ICD10: I500 (congestive heart

failure) ที่เข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาล ในช่วงเดือนมกราคม ถึง มีนาคม พ.ศ.2562 พบว่ามีผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์แสดงถึงการลดอัตราการนอนโรงพยาบาลและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีในโรงพยาบาล ได้แก่ bisoprolol และ carvedilol จำนวน 253 ราย พบว่ามีเพียง 4 ราย หรือ ร้อยละ 1.2 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยาในขนาดยาเป้าหมาย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (136 รายหรือร้อยละ 53.7 ของผู้ป่วยทั้งหมด) ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าร้อยละ 25 ของขนาดยาเป้าหมาย ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาข้อมูลประสิทธิผลของยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดที่แตกต่างกันในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชาวไทย ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาถึงผลของยา beta blockers ในขนาดสูง กลาง และต่ำ ต่อผลลัพธ์เกี่ยวกับอัตราการเสียชีวิต (mortality) และการเข้านอนในโรงพยาบาล (hospitalization)

1.2. วัตถุประสงค์การวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

- เปรียบเทียบประสิทธิผลของขนาดยา beta blockers ได้แก่ bisoprolol และ carvedilol ในระดับสูง กลางและต่ำ ต่อผลลัพธ์การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality) ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังในระยะเวลา 1 ปี

วัตถุประสงค์รอง

- เปรียบเทียบประสิทธิผลของขนาดยา beta blockers ได้แก่ bisoprolol และ carvedilol ในระดับสูง กลางและต่ำ ต่อผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ และการเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุ (composite outcome of all-cause mortality and all-cause hospitalization) ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังในระยะเวลา 1 ปี
- เปรียบเทียบประสิทธิผลของขนาดยา beta blockers ได้แก่ bisoprolol และ carvedilol ในระดับสูง กลางและต่ำ ต่อผลลัพธ์ในการเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease hospitalization) ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังในระยะเวลา 1 ปี

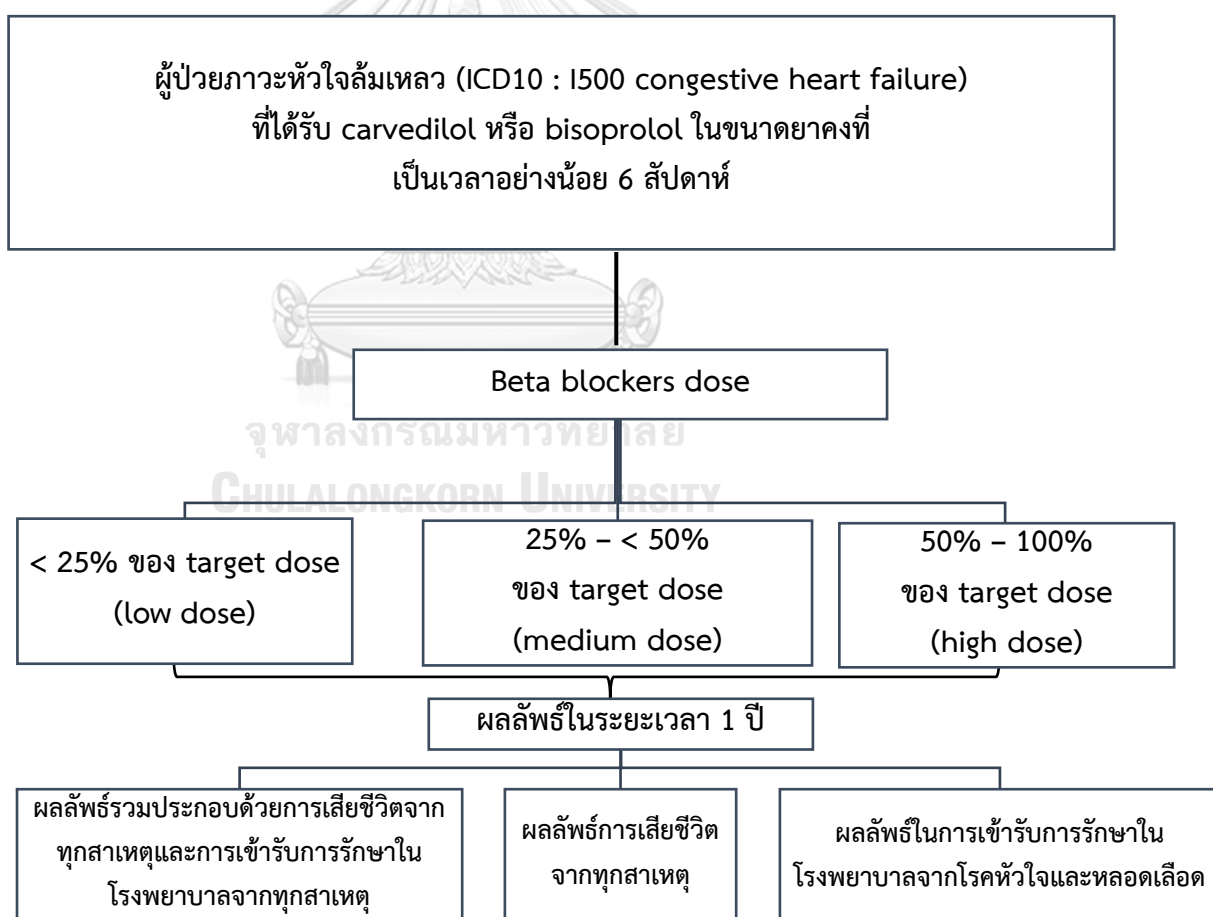
1.3 สมมติฐานการวิจัย

1.3.1 ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดสูง กลาง และ ต่ำ มีผลลัพธ์การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ แตกต่างกัน

1.3.2 ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดสูง กลาง และ ต่ำ มีผลลัพธ์รวมประกอบด้วยการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ และการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุ แตกต่างกัน

1.3.3 ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดสูง กลาง และ ต่ำ มีผลลัพธ์ในการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือด แตกต่างกัน

1.4 กรอบแนวคิดการวิจัย (Conceptual Framework)



1.5. คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

- 1.5.1 Stable heart failure หมายถึง ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มีอาการคงที่ และไม่มีบันทึกการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีอาการกำเริบ (worsening heart failure) หรือกลับเข้านอนในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันในช่วงระยะเวลา 6 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมงานวิจัย
- 1.5.2 Worsening heart failure หมายถึง ภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีอาการกำเริบ มีอาการเหนื่อยมากขึ้นและต้องกลับเข้านอนในโรงพยาบาล หรือ ได้รับการรักษาด้วย ยากลุ่ม positive inotropic ชนิดฉีด หรือยาขยายหลอดเลือดชนิดฉีด ในช่วงระยะเวลาก่อนเข้าร่วมงานวิจัย หรือ มีเส้นเลือดดำที่คอโป่งพอง (jugular venous pressure) หรือ มีน้ำในช่องท้อง (ascites) หรือ มี peripheral oedema หรือมีผลตรวจร่างกายพบสภาวะน้ำคั่ง (congestion) หรือได้รับยาขับปัสสาวะชนิดฉีดร่วมด้วย
- 1.5.3 Decompensated heart failure คือ ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่เคยได้รับการรักษา และมีอาการหรืออาการแสดงทางคลินิกไม่คงที่ ซึ่งอาจนำไปสู่การเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลกะทันหันหรืออย่างซ้ำๆ [1]
- 1.5.4 Target dose หมายถึง ขนาดยาเป้าหมายที่ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังได้รับอ้างอิงจาก 2016 European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [1] ได้แก่ carvedilol target dose เท่ากับ 25 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และ bisoprolol target dose เท่ากับ 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง
- 1.5.5 Stable dose หมายถึง ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับคงที่ต่อเนื่องเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์
- 1.5.6 New York Heart Association (NYHA) functional class แบ่งความรุนแรงของภาวะหัวใจล้มเหลว โดยประเมินตามประวัติ การรักษาที่แพทย์ระบุหรือประเมินไว้ในเวชระเบียนหรือฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์โรงพยาบาล ได้แก่
- Class I: ผู้ป่วยสบายดี ไม่มีอาการเหนื่อยขณะพัก ทำงานได้ปกติ
- Class II: ผู้ป่วยเดินแล้วเหนื่อยหรือทำงานประจำแล้วเหนื่อย
- Class III: ผู้ป่วยไม่มีอาการขณะพัก ทำกิจวัตรเล็กน้อยแล้วเหนื่อย
- Class IV: ผู้ป่วยเหนื่อยขณะพัก หรือมี bed ridden

- 1.5.7 Low dose คือ ขนาดยาน้อยกว่าร้อยละ 25 ของ target dose
 Medium dose คือ ขนาดยาร้อยละ 25 ถึงน้อยกว่าร้อยละ 50 ของ target dose
 High dose คือ ขนาดยาร้อยละ 50 ถึงร้อยละ 100 ของ target dose
- 1.5.8 Cardiovascular hospitalization คือ การเข้านอนในโรงพยาบาลของผู้ป่วยด้วยสาเหตุต่างๆที่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ การเกิด sudden death หรือ myocardial infarction หรือ unstable angina, angina pectoris หรือ chest pain หรือ ventricular tachycardia หรือ acute cerebrovascular disorder หรือ ventricular fibrillation หรือ atrial fibrillation หรือ cardiogenic shock หรือ heart failure
- 1.5.9 Start date คือ วันที่ผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย เป็นวันที่ผู้ป่วยได้รับยา beta blockers ในขนาดยาเดิม คงที่ครบ 6 สัปดาห์
- 1.5.10 Date of first visit คือ วันที่ของ visit แรกหลังได้รับยากลุ่ม beta blockers ในขนาดยาเดิมคงที่เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์
- 1.5.11 End date คือ วันที่ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือกลับเข้านอนในโรงพยาบาลครั้งแรกหลัง
- 1.5.12 Start date หรือ วันสิ้นสุดงานวิจัย (31 ธันวาคม พ.ศ.2562)
- 1.5.13 Last follow-up date คือ วันที่ผู้ป่วยมาติดตามอาการเป็นครั้งสุดท้ายหลังติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาต่อเนื่อง 1 ปี
- 1.5.14 Failure คือ สถานะของผู้ป่วยที่เกิดผลลัพธ์ ณ วันสุดท้ายที่สิ้นสุดการเก็บข้อมูลผู้ป่วยแต่ละรายหลังติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาต่อเนื่อง 1 ปี ได้แก่ การเสียชีวิตและกลับเข้านอนในโรงพยาบาลครั้งแรกหลังได้รับยา stable dose 6 สัปดาห์ หรือ ณ วันที่ 31 ธันวาคม 2562
- 1.5.15 Censored คือ สถานะของผู้ป่วยที่ไม่เกิดผลลัพธ์ ณ วันสุดท้ายที่สิ้นสุดการเก็บข้อมูลผู้ป่วยแต่ละรายหลังติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาต่อเนื่อง 1 ปี ได้แก่ การเสียชีวิตและกลับเข้านอนในโรงพยาบาลครั้งแรกหลังได้รับยา stable dose 6 สัปดาห์ หรือ ณ วันที่ 31 ธันวาคม 2562

1.6. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

ทราบลักษณะของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยากลุ่ม beta blockers ในขนาดคงที่ในช่วงขนาดยาแตกต่างกัน และทราบผลการเสียชีวิตและการเข้านอนใน

โรงพยาบาลด้วยสาเหตุต่างๆ ในระยะเวลา 1 ปี หลังได้รับยากลุ่ม beta blockers ในขนาด
คงที่ เพื่อเป็นแนวทางในการเลือกขนาดยาที่เหมาะสมและการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจ
ล้มเหลวเรื้อรังชาวไทยเฉพาะราย



บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ภาวะหัวใจล้มเหลว ตามนิยามของ European Society of Cardiology (ESC) Guideline 2016 [1] สามารถแบ่งได้เป็น 3 ประเภท ได้แก่ ชนิด Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF) คือ ผู้ป่วยที่มีค่า ejection fraction น้อยกว่า 40% ชนิด Heart Failure with mid-range Ejection Fraction (HFmrEF) คือ ผู้ป่วยที่มีค่า ejection fraction อยู่ในช่วง 40-49% และชนิด Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF) คือ ผู้ป่วยที่มีค่า ejection fraction มากกว่าหรือเท่ากับ 50% ร่วมกับอาการและอาการแสดงทางคลินิก นอกจากนี้ยังสามารถแบ่งชนิดของภาวะหัวใจล้มเหลวได้หลายแบบ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การจำแนกชนิดของภาวะหัวใจล้มเหลว [4]

รูปแบบการจำแนกชนิด	รูปแบบการแบ่งกลุ่ม	รายละเอียด
ACC /AHA stage	A	ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว แต่ไม่มี ความผิดปกติของโครงสร้างหลอดเลือดหัวใจ
	B	มีความผิดปกติของโครงสร้างหลอดเลือดหัวใจ แต่ไม่ปรากฏ อาการของภาวะหัวใจล้มเหลว
	C	มีความผิดปกติของโครงสร้างหลอดเลือดหัวใจ ร่วมกับมีอาการ แสดงเบื้องต้นหรืออาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมด้วย
	D	มีภาวะ Refractory heart failure และต้องการการรักษาจาก ผู้เชี่ยวชาญ
New York Heart Association (NYHA) functional class	I	ไม่มีข้อจำกัดในการออกกำลังกายหรือทำกิจวัตร สามารถออกกำลังกายได้ตามปกติและไม่ก่อให้เกิดอาการแสดงภาวะ หัวใจล้มเหลว
	II	มีข้อจำกัดในการออกกำลังกายหรือทำกิจวัตรเล็กน้อย ปกติขณะพัก แต่อาจมีอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว เล็กน้อยเมื่อมีการออกกำลังกายหรือทำกิจวัตรประจำวัน
	III	มีข้อจำกัดในการออกกำลังกายหรือทำกิจวัตร

รูปแบบการจำแนกชนิด	รูปแบบการแบ่งกลุ่ม	รายละเอียด
	IV	ปกติขณะพัก แต่อาจมีอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลวเมื่อมีการทำกิจกรรมประจำวันเพียงเล็กน้อย ไม่สามารถทำกิจกรรมประจำวันได้และมีอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว รวมทั้งมีอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลวขณะพัก
Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF)	rEF mrEF pEF Recovery	ค่าการบีบตัวของหัวใจ (LVEF) น้อยกว่า 40% ค่าการบีบตัวของหัวใจ (LVEF) อยู่ระหว่างช่วง 40% ถึง 50% ค่าการบีบตัวของหัวใจ (LVEF) มากกว่าหรือเท่ากับ 50% กลุ่มย่อยของผู้ป่วยที่เป็น HFrEF ซึ่งค่าการบีบตัวของหัวใจ (LVEF) ดีขึ้น มากกว่าหรือเท่ากับ 50% หลังได้รับการรักษา
ความเรื้อรังของโรค	เฉียบพลัน เรื้อรัง	อาการและอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลวแย่งลง ต้องการการประเมินหรือรักษาอย่างเร่งด่วน ส่วนใหญ่ต้องการการรักษาเป็นผู้ป่วยใน สามารถแบ่งย่อยเป็น ชนิด de novo HF หรือ acute decompensated HF (ADHF) ได้รับแนวทางการรักษาทางคลินิกคงที่ อาจจะมีหรือไม่มีอาการแสดงร่วมด้วย
การทำงานของระบบไหลเวียนโลหิต	Wet Dry Cold Warm	มีระดับน้ำคั่ง (congestion) ในร่างกายที่เพิ่มขึ้น มี volume ในหลอดเลือดที่เหมาะสม การทำงานของระบบไหลเวียนโลหิตที่ลดลง เสี่ยงต่อภาวะ shock ระบบไหลเวียนโลหิตไปยังส่วน peripheral ได้เพียงพอ

2.1 สาเหตุของภาวะหัวใจล้มเหลว

ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวประมาณร้อยละ 50 ไม่สามารถระบุสาเหตุได้ (idiopathic heart failure) การค้นหาสาเหตุการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวที่เฉพาะเจาะจงเป็นสิ่งจำเป็นต่อการวินิจฉัยเบื้องต้น เนื่องจากสาเหตุการเกิดบางอย่างสามารถทำการรักษาให้หายได้ เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีสาเหตุจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial ischemia) โรคความดันโลหิตสูง กล้ามเนื้อหัวใจหนาเนื่องจากการดื่มแอลกอฮอล์เป็นระยะเวลานาน (alcohol-induced cardiomyopathy)

ภาวะหัวใจเต้นเร็วที่กระตุ้นให้เกิดกล้ามเนื้อหัวใจหนา (tachycardia - induce cardiomyopathy) และความผิดปกติของลิ้นหัวใจ (valvular heart disease) ทั้งนี้ปัจจัยพยากรณ์โรคของผู้ป่วย (prognosis) ขึ้นอยู่กับพยาธิวิทยาทางหัวใจเบื้องต้นของผู้ป่วย รวมทั้งสาเหตุส่วนใหญ่ของภาวะหัวใจล้มเหลวมีสาเหตุจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเป็นหลัก สาเหตุของภาวะหัวใจล้มเหลวโดยทั่วไป แสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 สาเหตุของภาวะหัวใจล้มเหลว [4]

ระบบ	สาเหตุที่จำเพาะต่อการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว
ไม่ทราบสาเหตุ	Idiopathic cardiomyopathy
Coronary artery disease	<ul style="list-style-type: none"> • เคยเกิด myocardial infarction หรือ scar มาก่อน • Hibernating myocardium • Stunned myocardium • Microvascular myocardial dysfunction • Acute coronary syndrome
ความผิดปกติของระบบหลอดเลือดหัวใจ	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiomyopathy เนื่องจากโรคความดันโลหิตสูง • Valvular heart disease • Familial, genetic-related cardiomyopathy (ได้แก่ hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, left ventricular non-compaction cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy เป็นต้น) • Tachycardia-induced cardiomyopathy • Restrictive cardiomyopathy • Congenital heart disease • Pericardium (เช่น constrictive pericarditis)
การติดเชื้อหรือการอักเสบ	<ul style="list-style-type: none"> • เชื้อไวรัส (เช่น human immunodeficiency virus, cytomegalovirus, herpes simplex virus) • Myocarditis • เชื้อปรสิต (เช่น Chagas disease)
ระบบโรคข้อต่างๆ	<ul style="list-style-type: none"> • Rheumatoid arthritis • Systemic lupus erythematosus • Scleroderma

ระบบ	สาเหตุที่จำเพาะต่อการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว
สารพิษ	<ul style="list-style-type: none"> • แอลกอฮอล์ • ยาเคมีบำบัด (เช่น doxorubicin และ trastuzumab) • Methamphetamine • โคเคน • โลหะหนัก (เช่น ทองแดง ตะกั่ว)
ระบบต่อมไร้ท่อ	<ul style="list-style-type: none"> • ความผิดปกติของฮอร์โมนไทรอยด์ • ความผิดปกติของฮอร์โมนที่ช่วยในการเจริญเติบโต (growth hormone) • ความผิดปกติของการปลดปล่อยฮอร์โมนของต่อมหมวกไต (เช่น pheochromocytoma หรือ adrenal insufficiency) • Cardiomyopathy เนื่องจากโรคเบาหวาน
ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphocytic myocarditis • Giant cell myocarditis • Hypersensitivity และ eosinophilic myocarditis • Endomyocardial fibrosis
พยาธิสภาพที่ไม่ใช่ก้อนเนื้อ (Infiltrative disease)	<ul style="list-style-type: none"> • Amyloidosis • Sarcoidosis • Hemochromatosis (จากเหล็ก) • Glycogen storage diseases (เช่น Pompe disease) • Lysosomal storage diseases (เช่น Fabry disease)
ภาวะอื่นๆ	<ul style="list-style-type: none"> • ภาวะความเครียดที่กระตุ้นให้เกิดภาวะ cardiomyopathy • Peripartum cardiomyopathy • ภาวะพร่องโภชนาการ (เช่น ไทอามีน ซีลีเนียม)

อย่างไรก็ตาม สาเหตุการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวอาจจะไม่ใช่สาเหตุกระตุ้นหรือปัจจัยที่ก่อให้เกิดภาวะ worsening HF โดยทั้งหมด แต่ยังมีบางสภาวะซึ่งสามารถเป็นทั้งสาเหตุและปัจจัยที่ก่อให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้ [4]

2.2 การวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลว

การวินิจฉัยสามารถแบ่งตามอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่

- กลุ่มอาการที่แสดงภาวะน้ำเกิน (congestion) เช่น อาการเหนื่อย หายใจไม่สะดวกขณะนอนราบ (orthopnea) อาการหายใจไม่สะดวกขณะนอนหลับและต้องตื่นขึ้นเนื่องจากอาการหายใจไม่สะดวก (paroxysmal nocturnal dyspnea - PND) น้ำหนักขึ้น ปลายเท้าบวม มีน้ำในช่องท้อง (ascites) และ เสียงปอดผิดปกติ (crepitation)
- กลุ่มแสดงอาการที่มีการทำงานของระบบไหลเวียนโลหิตลดลง เช่น อาการเหนื่อย (dyspnea), อ่อนเพลีย (fatigue) อาการเหนื่อยขณะที่ออกกำลังกาย วิ่งเวียนศีรษะ หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) มี narrow pulse pressure เสียงหัวใจผิดปกติ โดยตรวจพบเสียง S3 gallop และอาการปลายมือหรือปลายเท้าซีดเย็น

โดยส่วนใหญ่แพทย์มักจะพิจารณาความผิดปกติของหัวใจโดยใช้ echocardiogram และ cardiac magnetic resonance imaging เป็นหลัก ซึ่งมักจะพบความผิดปกติของค่าการบีบตัวของหัวใจ (ejection fraction) รวมทั้งความผิดปกติของโครงสร้างและการทำงานของหัวใจ ได้แก่ ขนาดความหนาและน้ำหนักของหัวใจ นอกจากนี้ส่วนของด้านสรีรวิทยา พิจารณาความดันที่เพิ่มขึ้นในการส่งเลือดเข้าสู่หัวใจโดยใช้การตรวจสอบหลอดเลือดหัวใจ เช่น การเพิ่มความดันของห้องหัวใจล่างซ้ายเมื่อมีหัวใจคลายตัวเต็มที่ (Left Ventricular End-Diastolic Pressure : LVEDP) ข้อมูลส่วนใหญ่มักจะแสดงผลลัพธ์ในการรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น HFrEF แต่มีข้อมูลส่วนน้อยที่แสดงผลลัพธ์ต่อการรักษาในผู้ป่วยที่มีค่า ejection fraction สูงหรืออยู่ในระดับปกติ ควรพิจารณาค่า ejection fraction ร่วมด้วยทุกครั้งในการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลว เนื่องจากการแบ่งประเภทของภาวะหัวใจล้มเหลวโดยใช้ค่า ejection fraction จะช่วยในการแบ่งลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย การรักษา ตลอดจนผลการรักษาที่เกิดขึ้น และ หลักฐานทางวิชาการส่วนใหญ่มักจะมีผลสนับสนุนการรักษาโดยใช้ยา ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังและมีค่า ejection fraction อยู่ในระดับต่ำ นอกจากนี้ลักษณะของกล้ามเนื้อหัวใจที่เปลี่ยนแปลงไป หรือ cardiomyopathy สามารถแบ่งย่อยตามพยาธิวิทยา ได้แก่ dilated cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy และ restrictive cardiomyopathy ซึ่งการแบ่งกลุ่มลักษณะนี้อาจจะยังไม่ครอบคลุมลักษณะโรคทั้งหมดของภาวะหัวใจล้มเหลว อาจจะมีเกณฑ์แบ่งที่แตกต่างออกไป เช่น การแบ่งตามลักษณะทางคลินิก เพื่ออธิบายลักษณะต่างๆของผู้ป่วย ได้แก่ ischemic หรือ non-ischemic heart failure, high-

output หรือ low output heart failure, left, right, หรือ biventricular heart failure, และ backward หรือ forward heart failure เป็นต้น [1]

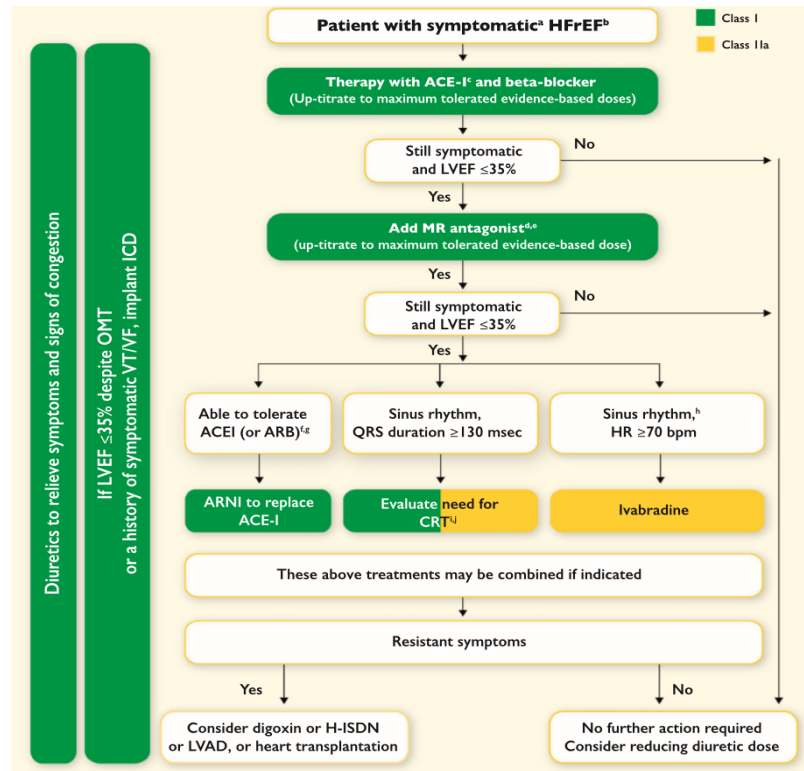
บางกรณีใช้การสังเกตความผิดปกติของระดับค่า B-type Natriuretic Peptide (BNP) หรือ N-terminal pro B-type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) เพื่อการวินิจฉัยที่ถูกต้อง ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง หากค่า BNP สูงกว่า 35 pg/ml และค่า NT-proBNP สูงกว่า 125 pg/ml จะพิจารณาเป็นค่าที่ผิดปกติ ส่วนหากค่า BNP สูงกว่า 100 pg/ml และค่า NT-proBNP สูงกว่า 450 pg/ml จะสามารถวินิจฉัยได้ว่าผู้ป่วยเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวแบบเฉียบพลัน หากค่า BNP หรือ NT-proBNP ต่ำกว่าที่กำหนดจะพิจารณาว่าผู้ป่วยไม่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเกิดขึ้น นอกจากนี้สิ่งที่ต้องพิจารณาร่วมด้วยคือ การเพิ่มขึ้นของค่า BNP หรือ NT-proBNP เนื่องจากสาเหตุอื่นนอกเหนือจากภาวะหัวใจล้มเหลว อาทิเช่น acute coronary syndrome, atrial fibrillation การผ่าตัดหัวใจ ผู้สูงอายุ ภาวะไตวาย anemia, sepsis หรือกรณีได้รับยากลุ่ม angiotensin receptor neprilysin inhibitors (ARNI) ซึ่งมีผลเพิ่มเฉพาะค่า BNP เป็นต้น [15]

2.3 แนวทางการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว

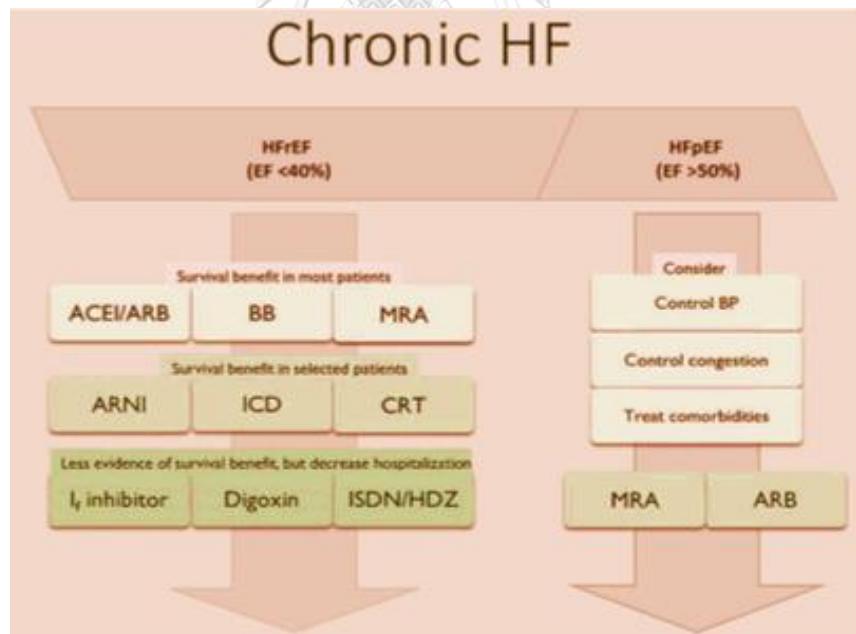
เป้าหมายของการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวได้แก่ เพื่อช่วยรักษาอาการทางคลินิก ความสามารถในการทำงาน เพิ่มคุณภาพชีวิต ป้องกันการกลับเข้านอนในโรงพยาบาลซ้ำ และลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย ซึ่งยาหลายชนิดที่ใช้รักษาภาวะหัวใจล้มเหลว ล้วนแต่แสดงผลต่อผู้ป่วยในระยะยาว [1] ซึ่งภาวะหัวใจล้มเหลวเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงการทำงานของกลุ่มฮอร์โมนที่ผลิตจากเซลล์ประสาทหรือนิวโรฮอโมน (neurohormonal) เป็นหลัก จากหลักฐานเชิงประจักษ์พบว่า ยาที่ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวมีส่วนช่วยในการปรับการทำงานของนิวโรฮอโมน ผลของการดำเนินของภาวะหัวใจล้มเหลว ลดอาการแสดงทางคลินิก และเพิ่มโอกาสในการรอดชีวิตของผู้ป่วย [1, 4]

แนวทางการรักษาในปัจจุบันตาม European Society of Cardiology (ESC) Guideline 2016 ได้กำหนดแนวทางการรักษากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF ที่มีค่า ejection fraction น้อยกว่าหรือเท่ากับ 35 % ดังรูปที่ 1 [1] และ Heart Failure Council of Thailand (HFCT) Guideline 2019 ได้กำหนดแนวทางการรักษากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF ที่มีค่า ejection fraction น้อยกว่า 40 % และชนิด HFpEF ที่มีค่า ejection fraction มากกว่า 50 % ดังรูปที่ 2 [4] การรักษาหลักจากทั้งสองแนวปฏิบัติ คือ การรักษาโดยใช้ยากลุ่ม neurohormonal antagonists เพื่อหวังผลในระยะยาวต่อผู้ป่วย

กลุ่มยาที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าสามารถช่วยลดอัตราการนอนโรงพยาบาลและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย [1] ได้แก่ ยากลุ่ม Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs), กลุ่ม Angiotensin Receptor Blockers, กลุ่ม aldosterone antagonists, และ กลุ่ม beta blockers นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในยา กลุ่ม Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitors (ARNI) และ ยา กลุ่ม sodium glucose cotransporters-2 inhibitor (SGLT-2i) [1, 4, 16, 17] ซึ่งแสดงผลลัพธ์ในการช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวและหรือมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว โดยยากลุ่ม ACEIs, aldosterone antagonists และ beta blockers มีประสิทธิภาพในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและแนะนำในผู้ป่วยทุกรายที่เป็น HFrEF หากไม่มีข้อห้ามใช้หรือสามารถทนต่ออาการข้างเคียงจากการใช้ยาได้ [1, 4] ส่วนยา กลุ่ม ARNI (sacubitril/valsartan) มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่แสดงว่ายามีประสิทธิภาพเหนือกว่ายากลุ่ม ACEI คือ enalapril ในการช่วยลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตและการเข้านอนในโรงพยาบาล โดยแนะนำให้ใช้แทนยากลุ่ม ACEI ในกรณีผู้ป่วย HFrEF ซึ่งมีลักษณะเช่นเดียวกับเกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าว หลังจากได้รับยาตามแนวปฏิบัติแล้วยังคงมีอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว [18] สำหรับยา กลุ่ม ARBs มีหลักฐานเชิงประจักษ์แสดงการช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย HFrEF แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงจากการใช้ ACEI ได้ [1] หลักการใช้ยาโดยทั่วไปแนะนำให้ปรับขนาดยาจนถึง target dose ตามหลักฐานเชิงประจักษ์ [1, 4] นอกจากนี้ตามแนวทางปฏิบัติแนะนำการใช้ ICD (implantable cardioverter defibrillator) และ CRT (cardiac resynchronization therapy) ช่วยในการลดอัตราการเสียชีวิตและลดการเข้านอนในโรงพยาบาลได้ในผู้ป่วยเฉพาะราย [1] โดยแนะนำให้ใช้ CRT ภายหลังได้รับยาตามแนวปฏิบัติแล้วยังคงมีอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังอยู่ มีค่า ejection fraction น้อยกว่าหรือเท่ากับ 35 เปอร์เซ็นต์ และมี QRS มากกว่าหรือเท่ากับ 130 มิลลิวินาที รวมทั้งมีภาวะ left bundle branch block (LBBB) (ใน sinus rhythm) หรือกรณีผู้ป่วยมีภาวะ atrial fibrillation ที่มี QRS มากกว่าหรือเท่ากับ 130 มิลลิวินาที ร่วมกับไม่มีภาวะ left bundle branch block (non-LBBB) [1] หากกรณีผู้ป่วยยังคงมีอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่าหรือเท่ากับ 70 ครั้งต่อนาที และมี sinus rhythm ควรพิจารณาปรับการใช้ยาเป็น ivabradine [1] ซึ่งมีหลักฐานเชิงประจักษ์ในการช่วยลดการเข้านอนในโรงพยาบาลได้ [1] นอกจากนี้หากผู้ป่วยยังคงมีอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ควรพิจารณาปรับยาเป็น digoxin หรือ hydralazine ร่วมกับ isosorbide dinitrate หรือ พิจารณาการใช้ left ventricular assist device (LVAD) เครื่องมือช่วยพยุงการทำงานของหัวใจ เพื่อช่วยปั๊มเพิ่มแรงดันส่งเลือดไปยังส่วนต่างๆ ของร่างกาย และส่งผลให้มีเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ ให้สามารถทำงานได้ปกติ หรือพิจารณาผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจซึ่งเป็นลำดับสุดท้ายของการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว [1, 4] โดยระหว่างการใช้ยาตามแนวทางปฏิบัติ สามารถพิจารณาการใช้ขับปัสสาวะ เพื่อลดอาการและอาการแสดงของภาวะน้ำเกินร่วมด้วย [1]



รูปที่ 1 แนวทางการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF ตาม ESC Guideline 2016 [1]



รูปที่ 2 แนวทางการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF และ HFpEF ตาม Heart Failure Council of Thailand (HFCT) Guideline 2019 [4]

2.4 ยากลุ่ม beta blockers ที่ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว

ยาในกลุ่ม beta blockers มีหลักฐานเชิงประจักษ์ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตและการเข้าอนโรพยาบาลในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวชนิด HFrEF ได้แก่ metoprolol succinate CR/XL [6] bisoprolol [8] , carvedilol [9, 10] และ nebivolol [11] ในการรักษาอาจจะได้ร่วมหรือไม่ร่วมกับยาในกลุ่ม ACEI และยังไม่มียข้อมูลสนับสนุนว่าควรเริ่มใช้ยาในกลุ่ม beta blockers ก่อนยาในกลุ่ม ACEI หรือไม่ โดยกลุ่ม beta blockers ควรเริ่มในผู้ป่วยที่มีสถานะทางคลินิกคงที่ ในขนาดยาต่ำๆ และปรับขนาดยาขึ้นจนถึงขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนต่ออาการข้างเคียงจากยาได้ ในกรณีผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน ควรเริ่มใช้ยาอย่างระมัดระวังในขณะที่ผู้ป่วยนอนในโรงพยาบาล และควรเริ่มใช้เมื่อผู้ป่วยอยู่ในสถานะทางคลินิกคงที่แล้ว (stable heart failure) [1] และช่วยลดโอกาสเสียชีวิต ลดโอกาสในการเกิดอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว ของผู้ป่วยที่มีประวัติของโรค myocardial infraction และ asymptomatic LV systolic dysfunction นอกจากนี้ยังแนะนำในผู้ป่วยที่เป็น asymptomatic LV systolic dysfunction และไม่มีประวัติของการเป็น myocardial infraction เพื่อลดโอกาสการเกิดอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว [4]

กลไกของยาในกลุ่ม beta blockers

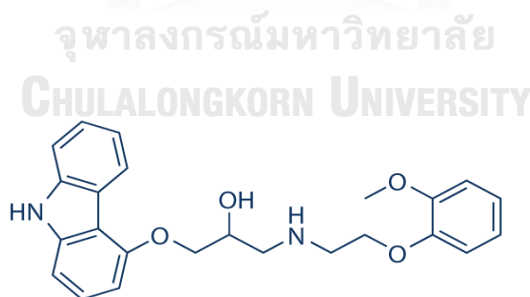
ออกฤทธิ์โดยการแย่งจับกับตัวรับชนิดเบต้า (β -receptor) การแบ่งกลุ่มของยาในกลุ่มนี้ขึ้นกับความจำเพาะเจาะจงต่อตัวรับเบต้าชนิดที่ 1 (β_1 -receptor) และตัวรับเบต้าชนิดที่ 2 (β_2 -receptor) และลักษณะจำเพาะอื่นที่อาจออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับเบต้าได้เช่นกัน หรืออาจเป็น intrinsic sympathomimetic activity คือการออกฤทธิ์ยับยั้งและกระตุ้นตัวรับเบต้าร่วมกัน หรือความสามารถในการละลายในไขมัน รวมทั้งการออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับอัลฟา (α) ร่วมกับตัวรับเบต้า ผลจากยาที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่ คือ ลดความดันโลหิตโดยอาศัยกลไกดั้งเดิมที่ตัวรับเบต้าโดยตรง [19]

ตัวรับชนิดเบต้ามีโครงสร้างของสายโพลีเปปไทด์ มีน้ำหนักโมเลกุล 67,000 มีสาร catecholamines (ทำหน้าที่กระตุ้น) และ beta blockers (ทำหน้าที่ยับยั้ง) เป็นตัวนำส่งหลักบริเวณตัวรับชนิดเบต้า ซึ่งสารทั้งสองตัวจะอยู่บนผิวของเซลล์ตัวรับปลายทาง เมื่อสาร catecholamines จับกับตัวรับจะเกิดการกระตุ้น adenyl cyclase ทำให้เกิดการสร้าง cyclic AMP ซึ่งการทำงานของเซลล์ต่างๆของร่างกายล้วนอาศัยการกระตุ้นหรือยับยั้งโดย cyclic AMP โดยสาร cyclic AMP บางส่วนถูกเมแทบอลิซึมโดย phosphodiesterase ซึ่งเป็นโปรตีนชนิด kinase ซึ่งเกี่ยวข้องกับโปรตีน R และเร่งปฏิกิริยาสารย่อย โดยกระบวนการ phosphorylation ของการเร่งปฏิกิริยาสารย่อยส่งผลต่อกระบวนการสุดท้าย โดยตัวรับเบต้ากระจายอยู่ในส่วนต่างๆของร่างกาย โดย β_1 -receptor พบในบริเวณหัวใจและ adipose tissue ส่วน β_2 -receptor พบในบริเวณเนื้อเยื่อ เช่น ปอดและเส้น

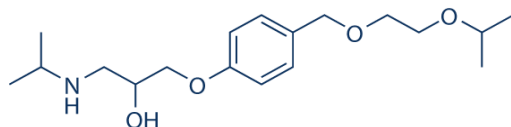
เลือด ซึ่ง β_1 -receptor เกี่ยวข้องกับการหลั่งสารเรนิน ผลของสาร catecholamines และการกระตุ้นประสาทซิมพาเทติกที่ออกฤทธิ์บนเนื้อเยื่อหัวใจ ผลของ beta blockers บนตัวรับขึ้นอยู่กับความจำเพาะต่อตัวรับและความเข้มข้นของระดับยาในเลือด ส่วนกลไกการช่วยลดความดันโลหิตเกี่ยวข้องกับ 4 กลไก ได้แก่ [19]

- ลดทอนกระบวนการหลั่งสารสื่อประสาทของ sympathetic outflow โดยจะมีผลโดยตรงต่อระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งมีส่วนต่อกลไกช่วยลดความดันโลหิตได้
- ลดทอนกระบวนการบีบตัวเอาเลือดออกจากหัวใจ (cardiac output) และหากใช้ยาอย่างต่อเนืองมีผลช่วยลดความต้านทานของหลอดเลือด (peripheral resistance) ซึ่งส่งผลช่วยลดความดันโลหิต
- ยับยั้งการหลั่งสารเรนินจากไต และลดการหลั่ง angiotensin-II ในกระแสเลือด
- การเพิ่มการเก็บและสะสมอะดรีนาลีนในเส้นประสาทซิมพาเทติกส่วนปลาย ซึ่งมีผลกระตุ้นสารนอะดรีนาลีน บริเวณ presynaptic β_2 -receptor และเพิ่มความดันโลหิตสูง ซึ่ง beta blockers มีผลยับยั้งกระบวนการเหล่านี้ เพื่อช่วยในการลดความดันโลหิตสูง

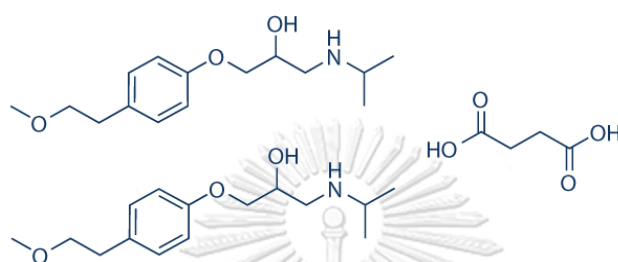
โครงสร้างของยาในกลุ่มนี้มีความแตกต่างกันไป ดังแสดงในรูปที่ 3 โครงสร้างหลักร่วมกันคือ aminopropanol ต่ออยู่กับโครงสร้างวงแหวนอะโรมาติก โดยส่วนใหญ่มักอยู่ในรูปแบบ racemic mixtures และมีหลาย isomers ผลในการช่วยลดความดันโลหิตเกี่ยวข้องกับ levorotatory(l) stereoisomer ส่วน dextrorotatory (d) stereoisomers มีผลทางคลินิกในยาบางชนิด เช่น nebivolol ผ่านกลไกการช่วยลดการเต้นของหัวใจและขยายหลอดเลือด



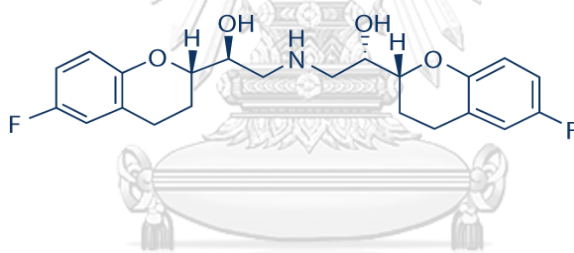
Carvedilol



Bisoprolol



Metoprolol succinate



Nebivolol

รูปที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของยาในกลุ่ม beta-blockers [20]

เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาในกลุ่ม beta blockers [19]

การดูดซึมยา

ยาถูกดูดซึมจากระบบทางเดินอาหารโดยกระบวนการแพร่ ในบริเวณส่วนของลำไส้เป็นหลัก อัตราการดูดซึมอยู่ในช่วงร้อยละ 30 ถึง 90 ขึ้นกับยาแต่ละชนิด ซึ่งเกี่ยวข้องกับความสามารถในการละลายในไขมันทำให้ยาสามารถดูดซึมได้รวดเร็วกว่ายาที่ละลายในน้ำ ดังตารางที่ 4 นอกจากนี้ยังขึ้นกับปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ gastric emptying time เป็นต้น

ความสามารถในการละลายในไขมันของตัวยา

ยาที่สามารถละลายในไขมันสามารถดูดซึมในระบบทางเดินอาหารได้อย่างรวดเร็ว ซึ่งส่งผลต่อ bioavailability ของยาที่ไม่แน่นอน เนื่องจากยาถูกเมแทบอลิซึมในส่วผนังของระบบทางเดินอาหารและตับ หากผู้ป่วยมีความผิดปกติในการเมแทบอลิซึมและการไหลเวียนเลือดที่บริเวณตับ ทำให้ไม่สามารถคาดการณ์ระดับการดูดซึมยาในผู้ป่วยได้ รวมทั้งในผู้สูงอายุ ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว และผู้ป่วยโรคตับแข็ง ในทางตรงข้าม ยาที่สามารถละลายในน้ำได้ดี ทำให้ตัวยาดูดซึมน้อยที่บริเวณลำไส้ และขับออกทางไตในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลง และขนส่งผ่าน blood brain barrier ได้น้อยเช่นกัน โดยยาเหล่านี้จะมี half life ที่ยาวขึ้น ดังตารางที่ 4

ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา ระดับยาในเลือด และผลลัพธ์ทางคลินิก

ยาที่สามารถละลายในไขมันได้ดี เมื่อผ่านการเมแทบอลิซึมผ่านตับสามารถกระจายในเลือดได้ในทางตรงกันข้าม ยาที่ขับผ่านทางไตจะกระจายตัวและเพิ่มระดับยาในเลือดได้น้อยกว่า เนื่องจากตัวยาคจะถูกขับออกทางไตในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง ดังตารางที่ 4 มีข้อมูลสนับสนุนหากมีระดับยาในเลือดในขนาดสูง อาจมีผลกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกได้มากขึ้น นอกจากนี้การกระจายของไขมันในร่างกายผู้ป่วยยังมีความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองต่อยากับปริมาณยาที่ผู้ป่วยได้รับเช่นกัน

Intrinsic sympathetic activity (ISA)

คือฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ตัวยามีการออกฤทธิ์ยับยั้งและกระตุ้นตัวรับเบต้าร่วมกัน โดยยากลุ่ม beta blockers จะจับกับตัวรับและกระตุ้นการทำงานที่บริเวณตัวรับเบต้า แต่มีความจำเพาะต่อบริเวณที่จับกับตัวรับต่ำ โดยผลจากยาจะอาศัยการทำงานผ่านระบบประสาทซิมพาเทติก ในสภาวะที่มี sympathetic tone ต่ำ เช่น ขณะพักหรือนอนหลับ จะเกี่ยวข้องกับการทำงานของ ISA ซึ่งจะลดอัตราการเต้นของหัวใจและ cardiac output ได้ หากยากระตุ้นผ่านตัวรับ β_2 -receptor จะมีผลขยายหลอดเลือด และลดการส่งเลือดไปเลี้ยงตามส่วนต่างๆของร่างกาย ในทางตรงกันข้ามในสภาวะร่างกายมีการกระตุ้นระบบซิมพาเทติกสูง เช่น ขณะออกกำลังกาย ร่วมกับการใช้ยาในขนาดสูง กลไกของยาอาจกระตุ้นการเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจได้น้อยลง ดังแสดงในตารางที่ 5

Membrane-stabilizing activity

เกี่ยวข้องกับความสามารถของยาในการออกฤทธิ์ซึ่งใกล้เคียงกับกลไกด้วยยา quinidine ในการช่วยลดอัตราการเพิ่มขึ้นของการเปลี่ยนแปลงความต่างศักย์ไฟฟ้าภายในเซลล์หัวใจ หรือลดคุณสมบัติยาเฉพาะที่ ผ่านกลไกที่ยา beta blockers ส่งผลต่อ sodium channel ซึ่งจะเกิดขึ้นใน

กรณีที่ได้รับยาในขนาดสูงกว่าขนาดยาที่จะออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับเบต้า ซึ่งอาจจะเกิดขึ้นกับยาบางตัวในกลุ่มนี้เท่านั้น ดังแสดงในตารางที่ 5 และกลไกนี้ไม่เกี่ยวข้องกับการลดระดับความดันโลหิต

ตารางที่ 4 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่ม *beta blockers* ที่ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว [19]

ยา	Half-life (h)	Absorption (%)	Bioavailability (%)	Protein binding (%)	Lipid Solubility	Clearance Liver	Clearance Kidney
Carvedilol	7	>90	30	98	Moderate	++++	+
Bisoprolol	6-9	90	90	33	Low	++	++
Metoprolol	3-4	>90	50	12	Moderate	+++++	----
Nebivolol	22	>90	12-96	98	NA	+++++	----

ตารางที่ 5 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ของยากลุ่ม *beta blockers* ที่ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว [19]

ยา	Selectivity	Intrinsic sympathetic activity	Membrane-stabilizing activity
Carvedilol	$\beta_1, \beta_2, \alpha_1$	---	++
Bisoprolol	β_1	---	---
Metoprolol	β_1	---	---
Nebivolol	β_1	+	---

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากลุ่ม *beta blockers* [19]

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยากลุ่ม *beta blockers* เกิดเนื่องจากกลไกการยับยั้งตัวรับชนิด β_2 ได้แก่ การขยายหลอดเลือด การขยายหลอดเลือด และเกี่ยวข้องกับกระบวนการขนส่งกลูโคสและไขมันในเลือด ทั้งนี้ขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ ลักษณะผู้ป่วย โดยการเลือกใช้ยาควรเปรียบเทียบกับประโยชน์และโทษจากการใช้ยาทางคลินิก

- ผลต่อระบบหลอดเลือดหัวใจ โดยอาศัยผลจาก chronotropic เนื่องจากตัวยาทำให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลง ลดอัตราเร็วของ ectopic pacemaker ลดการนำสัญญาณไฟฟ้าหัวใจ และเพิ่มระยะเวลาในการนำไป AV node (ส่งผลให้เกิดภาวะหัวใจเต้นช้าและ atrioventricular (AV) block) ควรติดตามผลเหล่านี้อย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการนำสัญญาณไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ และควรระมัดระวังการใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นๆ ที่มีฤทธิ์ negative chronotrope เช่น diltiazem, verapamil หรือ digoxin นอกจากนี้ยากลุ่มนี้อาจทำให้เกิดอาการผิดปกติของหลอดเลือดส่วนปลาย เกิดอาการปลายมือปลายเท้าเย็นชืด และ Raynaud's phenomenon (โรคเกี่ยวกับการไหลเวียนเลือดในหลอดเลือดแดงไปยังผิวหนังบางส่วนของร่างกายโดยเฉพาะ ได้แก่ นิ้วมือ นิ้วเท้า ปลายจมูกและหู) นอกจากนี้ nonselective beta blockers มีผลในการเพิ่มจำนวนตัวรับสัญญาณของตัวรับเบต้า หากมีการหยุดยาทันทีจะส่งผลให้การเพิ่มตัวรับสัญญาณและไม่สามารถยับยั้งสาร catecholamines ได้ ส่งผลให้เกิดอาการ ความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นเร็ว วิดกกังวล และเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด myocardial ischemia ในผู้ป่วยบางราย
- ผลต่อระบบเผาผลาญของร่างกาย โดย nonselective beta blockers ในผู้ป่วยโรคเบาหวานอาจจะปกปิดอาการของภาวะ hypoglycemia รวมทั้งอาการสั่นและหัวใจเต้นเร็วได้ โดยที่ยังมีอาการเหงื่อออกแสดงอยู่ มักจะแนะนำการใช้ selective beta blockers ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ส่วนข้อมูลเกี่ยวกับผลต่อ lipoprotein ในเลือดยังมีข้อมูลที่ขัดแย้งกันอยู่ บางส่วนอาจจะมีผลเพิ่มระดับไตรกลีเซอไรด์ และลดระดับ HDL ได้
- ผลต่อระบบทางเดินหายใจและปอด การใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยโรคหืด หรือมีโรคเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจ อาจเพิ่มการอุดกั้นของทางเดินหายใจและการบีบตัวของหลอดลม (bronchospasm) ที่ส่งผลอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ ส่วนในผู้ป่วยโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease) ที่ไม่อยู่ในระยะแสดงของโรค สามารถใช้ยากลุ่มนี้ได้โดยไม่มีข้อห้ามใช้
- ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์ อาจทำให้เกิดภาวะเสื่อมสมรรถภาพทางเพศหรือไม่มีอารมณ์ทางเพศ ส่วนใหญ่มักพบในผู้ป่วยที่ใช้ propranolol นอกจากนี้ยังอาจทำให้เกิดความผิดปกติของ ejaculation ได้
- ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งมักเกิดกับยาที่ละลายในไขมันได้ดีมากกว่ายาที่ละลายในน้ำ ซึ่งอาจทำให้เกิดอาการ อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ ผื่นร้ำ และโรคซึมเศร้า เป็นต้น

2.5 ประสิทธิภาพของขนาดยาของกลุ่ม beta blockers กับผลลัพธ์การเสียชีวิตและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง การศึกษาประสิทธิภาพของขนาดยาของกลุ่ม beta blockers ที่แตกต่างกันในต่างประเทศ ดังตารางที่ 6 พบว่า ขนาดยามีผลต่ออัตราการเสียชีวิต และการเข้านอนในโรงพยาบาลของผู้ป่วย มีการศึกษาในหลายประเทศที่สอดคล้องกัน เช่น ในประเทศยุโรป การศึกษาเพิ่มเติมของ CIBIS II [21] พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา bisoprolol ในขนาด high dose ช่วยลดโอกาสเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ เปรียบเทียบกับขนาด low dose (RH=0.30, 95% CI=0.19–0.46, $p < 0.0001$) และ ลดความเสี่ยงในการเข้านอนในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุในผู้ป่วยที่ได้รับยา low dose และสอดคล้องกับการศึกษาในสหรัฐอเมริกา การศึกษาเพิ่มเติมของ HF-ACTION [22] พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาสูงหรืออัตราการเต้นของหัวใจระดับต่ำ ช่วยลดโอกาสเสียชีวิตหรือการเข้านอนในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุได้มากกว่าขนาดยาต่ำหรืออัตราการเต้นของหัวใจสูง (HR: 0.77; $p < 0.03$ [95% CI: 0.7–0.86]) รวมทั้งผลการศึกษาของ Tarek และคณะ [23] พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยในระดับต่ำ และได้รับยาของกลุ่ม beta blockers high dose มี survival rate ดีกว่ากลุ่มที่มีอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยในระดับสูง (log rank p-value < 0.01) นอกจากนี้ผลการศึกษา MOCHA Trial [24] ในผู้ป่วยที่ได้รับ carvedilol พบว่าขนาดยาสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 6 (RR 0.356 [95% CI of 0.127–0.998], $P < .05$) ในขนาด 6.25 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เปรียบเทียบกับ 25 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เกิดขึ้นร้อยละ 1.1 (RR 0.06[95% CI, 0.009–0.512], $P < 0.001$) เช่นเดียวกับผลการศึกษาในเอเชีย เช่น การศึกษาในประเทศญี่ปุ่น MUCHA Trial [25] พบว่ายา carvedilol ขนาด 5 มิลลิกรัมและ 20 มิลลิกรัมช่วยลดโอกาสเสียชีวิตหรือเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดเปรียบเทียบกับ placebo ($p < 0.002$) และลดความเสี่ยงการเสียชีวิตได้ร้อยละ 71 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา 5 มิลลิกรัมต่อวันและร้อยละ 80 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา 20 มิลลิกรัมต่อวัน แต่ผลการศึกษาของ Hiroshi และคณะ [26] พบว่าผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและการเข้านอนโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือดและภาวะหัวใจล้มเหลว ในผู้ป่วยที่ได้รับยา carvedilol ขนาด 2.5 มิลลิกรัมต่อวันต่ำกว่ากลุ่ม 5 มิลลิกรัมต่อวัน คิดเป็นร้อยละ 14 และความสัมพันธ์ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.31$) การศึกษาในประเทศไต้หวัน [27] ศึกษาในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมกับปอดอุดกั้นเรื้อรัง พบว่ายา bisoprolol ขนาดสูงช่วยลดความเสี่ยงในการเสียชีวิต ([aHR] =0.51, 95% CI =0.29–0.89)) และลดโอกาสการเข้านอนในโรงพยาบาลด้วยภาวะ CHF exacerbation

ตารางที่ 6 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม *beta blockers* ในขนาดยาที่แตกต่างกันกับผลลัพธ์ต่อผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว
เรื้อรัง


ผู้ทำการวิจัยและปีที่ตีพิมพ์	วัตถุประสงค์การวิจัย	เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย	การออกแบบงานวิจัยและยาในกลุ่ม	ผลการศึกษา
<p>MOCHA Trial [24] ประเทศสหรัฐอเมริกา ปี 1996</p> <p>ศึกษาประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์ของยา carvedilol ที่สัมพันธ์กับขนาดยา และศึกษาลักษณะของผู้ป่วยที่สัมพันธ์กับขนาดยา carvedilol ในระยะเวลา 6 เดือนของ maintenance period ประกอบด้วยการวัดผลของความสามารถในการออกกำลังกายของผู้ป่วย การเปลี่ยนแปลงของ functional class คุณภาพชีวิตของผู้ป่วย การทำงานของหัวใจ อากาศหัวใจล้มเหลว การเข้านอนในโรงพยาบาลและเสียชีวิตของผู้ป่วย และวัตถุประสงค์หลักเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยา 3 ขนาดเทียบกับ placebo ที่สัมพันธ์กับความสามารถในการออก</p>	<p>เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย</p> <p>อายุระหว่าง 18 ถึง 85 ปี มีค่า ejection fraction น้อยกว่าหรือเท่ากับ 35 เปอร์เซ็นต์ และไม่มีอาการแสดงของอาการภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างน้อย 3 เดือน ผลหลังทำ 6-minute walk test อยู่ในช่วงระหว่าง 150 ถึง 425 เมตร รวมทั้งมีอาการแสดงทางคลินิกที่ได้แก่ ไม่มีมีการเปลี่ยนแปลงของ functional class หรือไม่มีอาการเข้านอนในโรงพยาบาลในระยะเวลา 1 เดือนก่อนเข้าร่วมงานวิจัย นอกจากนี้ได้รับยากลุ่มขับปัสสาวะในขนาดคงที่อย่างน้อย 2 สัปดาห์ และได้ขนาดยา ACEI คงที่อย่างน้อย 1 เดือน หากผู้ป่วยใช้ยา digoxin, hydralazine และ nitrate</p>	<p>double-blind, placebo-controlled, multicenter</p> <p>ยาในกลุ่ม <u>beta blockers</u> ที่ใช้</p> <p>แบ่งกลุ่มยา carvedilol เป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ placebo, low-dose carvedilol (6.25 mg BID), medium-dose carvedilol (12.5 mg BID), และ high-dose carvedilol (25 mg BID)</p> <p>ระยะเวลา</p> <p>ผู้ป่วยเข้าร่วม screening phase ในระยะเวลา 3 สัปดาห์ และ challenge phase 2 ถึง 4 สัปดาห์ เริ่มต้นขนาดยา 6.25 mg BID และสามารถลดขนาดยาเป็น 3.125 mg BID หากผู้ป่วยมีอาการของความดันโลหิตต่ำหรือ worsening heart failure และสามารถปรับขนาดขึ้นเป็น 6.25 mg BID ในช่วงระยะเวลา 2</p>	<p>Primary outcome ได้แก่ ความสามารถในการออกกำลังกายของผู้ป่วย การเปลี่ยนแปลงของ functional class คุณภาพชีวิตของผู้ป่วย</p> <p>Secondary outcome คือ การเข้านอนในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว หรือสาเหตุจากโรคหลอดเลือดหัวใจอื่นๆ ซึ่งวัดผลเมื่ออยู่ในระยะ maintenance phase อย่างน้อย 2 สัปดาห์ และอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยซึ่งวัดผลทั้งในระยะ challenge phase และ maintenance phase</p> <p>คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยจากการใช้แบบสอบถาม Minnesota Living With Heart Failure รวมทั้งการเปลี่ยนแปลง New York Heart Association (NYHA) functional class พบว่า ไม่มีมีความแตกต่างระหว่าง 4 กลุ่ม</p> <p>ยา carvedilol ช่วยลดอัตราการเข้านอนในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดได้อย่าง</p>	

ผู้ทำการวิจัยและปีที่ตีพิมพ์	วัตถุประสงค์การวิจัย	เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย	การออกแบบงานวิจัยและยาในกลุ่ม beta blockers	ผลการศึกษา
	<p>กำลังกายของผู้ป่วย รวมทั้งประเมินคุณภาพชีวิตโดยใช้แบบคำถาม Minnesota Living With Heart Failure</p>	<p>ควรเริ่มยามาอย่างน้อย 2 เดือนและได้รับยาในขนาดคงที่อย่างน้อย 1 เดือน ก่อนเข้าร่วมงานวิจัย รวมทั้งมีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักมากกว่าหรือเท่ากับ 68 ครั้งต่อนาที</p> <p>เกณฑ์คัดผู้ป่วยออกจางานวิจัย</p> <p>หากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น valvular disease, hypertrophic cardiomyopathy, หรือ postpartum cardiomyopathy หรือ ไม่สามารถควบคุมอาการของ ventricular tachycardia ได้ เกิดอาการของ Acute myocardial infarction ในช่วงระยะ 3 เดือนก่อนเข้าร่วมงานวิจัย และมีภาวะแทรกซ้อนในการทำหัตถ์หลอดเลือดหัวใจ CABG หรือผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจในช่วงระยะเวลา 6 เดือนข้างหน้า รวมทั้งมีอาการแสดงของ sick sinus syndrome, มี second หรือ third</p>	<p>สัปดาห์ และปรับขนาดขึ้นเป็น 12.5 mg BID และ 25 mg BID หากผู้ป่วยสามารถทนต่อยาแต่ละช่วงได้นานกว่า 2 สัปดาห์ จะสามารถสรุปได้ว่าผู้ป่วยมี maximum tolerated dose ในช่วงขนาดยาดังกล่าว หลังจากนั้นเข้าสู่ maintenance period ในระยะเวลา 6 เดือนซึ่งผู้ป่วยจะได้รับ placebo หรือยา carvedilol หรือยาขนาดใดขนาดหนึ่ง ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง</p> <p>สัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับขนาด target dose, อัตราการเต้นของหัวใจที่ baseline, 2, 4 และ 6 เดือน, ระดับความดันโลหิตในท่านั่ง, 6-minute walk test และ 9-minute self-powered treadmill walk tests และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย</p>	<p>ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และสัมพันธ์กันแบบ linear</p> <p>- ผลการเข้าอนในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุเท่ากับ ร้อยละ 23.8, 13.2, 18, และ 13.5 ในผู้ป่วยที่ได้รับ placebo, carvedilol low dose, medium-dose, และ high-dose (P=0.16, สัมพันธ์แบบ linear)</p> <p>- ยา carvedilol ช่วยลดอัตราการเข้าอนในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุเมื่อเทียบกับ placebo (P<.05)</p> <p>- ขนาดยา carvedilol มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้แก่ ร้อยละ 6 (log-rank analysis: RR 0.356 [95% CI 0.127-0.998], P<.05), ร้อยละ 6.7 (RR 0.416 [95% CI 0.158-1.097, P=.07), และร้อยละ 1.1 (RR 0.067 [95% CI, 0.009-0.512], P<.001) ในผู้ป่วยที่ได้รับขนาด 6.25 mg BID, 12.5 mg BID, และ 25 mg BID ตามลำดับ และผู้ป่วยที่ได้รับยาจะลดความ</p>

ผู้ทำการวิจัยและปีที่ตีพิมพ์	วัตถุประสงค์การวิจัย	เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย	การออกแบบงานวิจัยและยาในกลุ่ม	ผลการศึกษา
		<p>AV block และยังไม่ได้รับการรักษา ด้วย ICDs นอกจากนี้มีระดับความดันโลหิต systolic น้อยกว่า 85 มิลลิเมตรปรอท หรือมากกว่า 160 มิลลิเมตรปรอท มีโรคหลอดเลือดสมองเกิดขึ้นในช่วง 3 เดือนก่อนเข้าร่วมงานวิจัย เป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่ต้องใช้ยาขยายหลอดลมหรือกลูเมสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน มีค่า serum creatinine มากกว่า 2.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร มีค่า serum SGOT หรือ SGPT สูงขึ้น 3 เท่าของค่าปกติ มีความผิดปกติของถุงน้ำดี มีข้อจำกัดในการออกกำลังกาย มีความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ ได้แก่ hyperthyroidism โรคเบาหวานที่ต้องได้รับ insulin และมีประวัติเข้านอนโรงพยาบาลี รวมทั้งมีประวัติตีแผ่หลอดเลือดปริมาณมากกว่า 100 กรัมต่อวัน ไม่สามารถให้การยินยอม</p>	<p>beta blockers</p>	<p>เสี่ยงในการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<.001) เทียบกับ placebo</p>

ผู้ทำการวิจัยและปีที่ตีพิมพ์	วัตถุประสงค์การวิจัย	เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย	การออกแบบงานวิจัยและยาในกลุ่ม	ผลการศึกษา
CIBIS II	เพื่อศึกษาขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยเฉพาารายและได้ประโยชน์	แบบเข้าร่วมงานวิจัยได้ หรือเป็นผู้หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร และมี platelet count น้อยกว่า 100 000 mm ³ หรือ white blood cell count น้อยกว่า 3000 mm ³ หรือมีประวัติไตต่อยาหรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยากลุ่ม α -blockers หรือ beta blockers นอกจากนี้มีประวัติได้รับยาเหล่านี้ในช่วง 2 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมวิจัย ได้แก่ กลุ่ม monamine oxidase inhibitors, calcium channel blockers, flosequinan, α -blockers หรือ beta blockers, disopyramide, flecainide, encainide, moricizine, propafenone, หรือ sotalol. และมีประวัติใช้ Amiodarone .ในช่วง 3 เดือนก่อนเข้าร่วมงานวิจัย	ยาในกลุ่ม beta blockers ที่ใช้	- ผู้ป่วยที่ได้รับ low dose มีจำนวนร้อยละ 33, moderate dose มีจำนวนร้อยละ 25 และ


ผู้ทำการวิจัยและปีตีพิมพ์	วัตถุประสงค์การวิจัย	เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย	การออกแบบงานวิจัยและยาในกลุ่ม beta blockers	ผลการศึกษา
<p>-subgroup analysis [21] ประเทศฝรั่งเศส ปี 2002</p>	<p>จากการรักษาสูงสุด และศึกษาอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยจากการศึกษา CIBIS II ที่สัมพันธ์กับขนาดยา bisoprolol ที่ผู้ป่วยสามารถทนได้</p>	<p>New York Heart Association (NYHA) class III และ IV เคยได้รับการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว โดยเข้ารับการบำบัดด้วย ACEI มาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมงานวิจัย รวมทั้งยาในกลุ่ม vasodilator อื่นๆ สามารถใช้ได้เมกรณีผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยา ACEI ได้ แต่ได้ digoxin นอกจากรณีที่มีสถานะทางคลินิกที่อย่างน้อย 6 สัปดาห์ สำหรับผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว (3 เดือนกรณีผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเนื่องจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด) มีค่า ejection fraction น้อยกว่าหรือเท่ากับ 35 เปอร์เซ็นต์</p> <p>เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยออกจากรางงานวิจัย ผู้ป่วยที่ไม่สามารถโรคความดันโลหิตสูงได้ มีกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือปวดเค้นหน้าอกในช่วง 3 เดือนก่อนเข้าร่วมงานวิจัย รวมทั้งผู้ป่วยที่มีการ</p>	<p>ผู้ป่วยได้รับ bisoprolol ขนาดต่างๆ ได้แก่ 1.25 mg, 2.5 mg, 3.75 mg, 5 mg, 7.5 mg และ 10 mg วิเคราะห์ข้อมูลโดยแบ่งเป็นขนาดยา 3 ช่วง ได้แก่ low dose (1.25, 2.5 และ 3.75 mg ต่อวัน) moderate dose (5 หรือ 7.5 mg ต่อวัน) และ high dose (10 mg ต่อวัน) เปรียบเทียบกับ placebo <u>ระยะเวลา</u> ขนาดยาเริ่มต้นของยา bisoprolol (1.25, 2.5, 3.75 mg) ให้เป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์ และปรับขนาดยาสูงขึ้น (5 และ 7.5 mg) ตามอาการทางคลินิกของผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ จนถึง target dose (10 mg)</p>	<p>high dose มีจำนวนร้อยละ 43 เปรียบเทียบกับ placebo ร้อยละ 18, 21 และ 61 ตามลำดับ</p> <ul style="list-style-type: none"> - primary outcome คือ การเสียชีวิตของผู้ป่วยจากทุกสาเหตุ - secondary outcome คือ การเสียชีวิตของผู้ป่วยจากโรคหัวใจและหลอดเลือด การเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ไม่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจและหลอดเลือด การเข้าอนูในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุ การเข้าอนูในโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และการถอนตัวจากการรักษาอย่างถาวร - ผลการศึกษา มีผู้ป่วยเสียชีวิตจำนวน 384 ราย โดยได้รับยา bisoprolol จำนวน 156 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับขนาด high dose จะลดโอกาสการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญ (RH=0.30 [95%CI 0.19-0.46] p<0.0001) รวมทั้งกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ moderate dose (RH=0.49 [95%CI 0.32-0.75] p<0.0001) เปรียบเทียบกับยากลุ่ม low dose

ผู้ทำการศึกษาและปีตีพิมพ์	วัตถุประสงค์การวิจัย	เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย	การออกแบบงานวิจัยและยาในกลุ่ม beta blockers	ผลการศึกษา
		<p>ชนิดีหวิดหลอดเลือดหัวใจ หรือทำ CABG ในช่วง 6 เดือนก่อนเข้าร่วมงานวิจัย หรือมีน้ำหนักตัวเปลี่ยนแปลง หัวใจ หรือมี first degree AV block โดยที่ไม่มี การใส่ ICDs มาก่อน และมีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักน้อยกว่า 60 ครั้งต่อนาที</p>		<ul style="list-style-type: none"> - ความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด การเข้าอนโรคพยาบาลจากทุกสาเหตุ และการเข้าอนโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในกลุ่ม high dose และ moderate ต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ low dose - Bisoprolol ช่วยลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด การเข้าอนโรงพยาบาลจากโรคหลอดเลือดหัวใจและจากทุกสาเหตุได้ เมื่อเปรียบเทียบกับ placebo โดยไม่พิจารณาถึงความแตกต่างของขนาดยาที่ได้รับ
Mona Fiazat และคณะ (HF-ACTION Trial) [22] ประเทศสหรัฐอเมริกา ปี 2016	การศึกษาหลัก HF-ACTION Trial เพื่อทดสอบผลของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติในระดับ moderate ถึง severe ที่ได้รับการสอนออกกำลังกาย เปรียบเทียบกับผู้ป่วยทั่วไป ในการศึกษาที่มีเป็น	<p>เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัย</p> <p>ผู้ป่วยนอกที่มีการทางคลินิกที่มี การบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายน้อยลง หรือมี ejection fraction น้อยกว่า 35 เปอร์เซ็นต์ และมี New York Heart Association (NYHA) functional class II ถึง IV รวมทั้ง</p>	<p>multicenter, randomized controlled trial</p> <p>ยาในกลุ่ม <u>beta blockers</u> ที่ใช้ Carvedilol equivalent dose แบ่งตามขนาดยาเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ high dose \geq 25 mg ต่อวัน และ low dose $<$ 25 mg ต่อวัน</p>	<ul style="list-style-type: none"> - primary outcome คือ ผลลัพธ์รวมการเสียชีวิตของผู้ป่วยหรือการเข้าอนในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุ หรือผลลัพธ์การเสียชีวิตของผู้ป่วย - secondary outcome คือ การเสียชีวิตหรือการเข้าอนในโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือด การเสียชีวิตจาก

ผู้ทำการศึกษาและปีที่ตีพิมพ์	วัตถุประสงค์การวิจัย	เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย	การออกแบบงานวิจัยและยาในกลุ่ม beta blockers	ผลการศึกษา
<p>การศึกษาเพิ่มเติมจาก HF-ACTION Trial เพื่อทดสอบความสัมพัทธ์ระหว่างขนาดยา กลุ่ม beta blockers baseline, อัตราการเต้นของหัวใจที่ baseline และผลจากการศึกษาหลักของ HF-ACTION อคติผสมมติฐานว่า การปรับขนาดยาจนถึงขนาดสูง หรือการลดอัตรา การเต้นของหัวใจให้อยู่ในระดับต่ำลง อาจจะมีประโยชน์ต่อผลลัพธ์ทางโรคหลอดเลือดหัวใจ</p>	<p>ควรได้รับยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARBs และกลุ่ม beta blockers มาเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์</p> <p><u>เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยออกงานวิจัย</u></p> <p>ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมหรือมีข้อจำกัดในการเรียนการออกกำลังกาย หรือ มีกำหนดการในช่วงระยะเวลา 6 สัปดาห์ หรือวางแผนในช่วงระยะเวลา 6 เดือนเพื่อทำการทดสอบเกี่ยวกับหลอดเลือดหัวใจ หรือมีการใช้อุปกรณ์ซึ่งมีผลต่อการวัดผลอัตราการเต้นของหัวใจในระดับเป้าหมาย</p>	<p><u>ระยะเวลา</u></p> <p>ผู้ป่วยได้รับการสุ่มเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐาน และกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานร่วมกับได้รับการสอนออกกำลังกาย ซึ่งประกอบด้วยโปรแกรมการออกกำลังกายแบบแอโรบิคที่ระดับ 60% ถึง 70% ของอัตราการเต้นของหัวใจ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ตามด้วยการฝึกอบรมที่บ้านที่ระดับเดียวกัน 5 ครั้งต่อสัปดาห์ รวมทั้งหมด 36 ครั้ง โดยระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์เท่ากับ 2.5 ปี</p> <p><u>ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง</u></p> <p>อัตราการเต้นของหัวใจขณะพัก</p> <p>แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม high ≥ 70 ครั้งต่อนาที และกลุ่ม low < 70 ครั้งต่อนาที และวัดผล biomarker เจาะเลือดผู้ป่วยที่ค่า baseline, 3 เดือน และ 12 เดือน</p>	<p>โรคหัวใจและหลอดเลือดเฉียบพลัน และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดเฉียบพลันหรือการเข้านอนในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว</p> <p>- ความสัมพันธ์ระหว่างการศึกษาเสียชีวิตหรือการเข้านอนในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุ ขนาดยา และกลุ่มอัตราการเต้นของหัวใจ พบว่ากลุ่มยา low dose และ high HR มีผลลัพธ์ที่สูงกว่าอีกกลุ่ม</p> <p>- ปัจจัยเรื่องขนาดยา มีผลลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่อย่างไรก็ตามพบว่า ขนาดยาไม่มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์อื่น ๆ เนื่องจากเหตุผลของกลุ่มตัวอย่างที่น้อยเกินไป</p> <p>- เมื่อไม่พิจารณาปัจจัยอัตราการเต้นของหัวใจ พบว่า ผู้ป่วย HFrEF ที่ได้รับขนาดยา กลุ่ม high dose มีความสัมพันธ์ช่วงตลอดการเสียชีวิตและการเข้านอนโรงพยาบาล จากการศึกษาต่ออย่างมีนัยสำคัญ</p> <p>- ผลจากการศึกษา แนะนำว่า การปรับขนาดยา กลุ่ม beta blockers ในขนาดสูง</p>	

ผู้ทำการศึกษาและปีที่ตีพิมพ์	วัตถุประสงค์การวิจัย	เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย	การออกแบบงานวิจัยและยาในกลุ่ม beta blockers	ผลการศึกษา
<p>Ouwkerk W. Jaap และคณะ จาก BIOSTAT-CHF [28] กลุ่มประเทศยุโรป ปี 2017</p>	<p>เพื่อหาเหตุผลที่ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB และ beta blockers ไม่ถึงขนาดที่แนะนำตามแนวทางปฏิบัติ หรือ target dose และหาตัวชี้วัด เหตุผลและผลลัพธ์ทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับการที่ผู้ป่วยได้รับยาไม่ถึงขนาด target dose โดยใช้ข้อมูลจากการศึกษา BIOSTAT-CHF</p>	<p><u>เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยร่วมวิจัย</u> การศึกษา BIOSTAT-CHF เป็น การศึกษาในสถานพยาบาล 69 แห่ง จาก 11 ประเทศ โดยผู้ป่วยต้องมีอายุ มากกว่า 18 ปี และมีอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว รวมทั้งต้องมีการทำ echocardiography แสดงผลค่า ejection fraction น้อยกว่า 40 เปอร์เซ็นต์ หรือมีค่า BNP และหรือค่า NT-proBNP มากกว่า 400 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร หรือ มากกว่า 2000 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร และผู้ป่วยต้องได้รับยา furosemide ชนิดรับประทาน หรือชนิดฉีดขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 40 มิลลิกรัมต่อวัน</p> <p><u>เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยออกงานวิจัย</u> ได้รับยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARBs และ beta blockers มาก่อน หรือกำลัง</p>	<p>ยาในกลุ่ม beta blockers ที่ใช้ แบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเป็น กลุ่มที่ได้รับยา 0% หรือไม่ได้รับยา กลุ่ม beta blockers หรือ ACEI หรือ ARBs , ยา กลุ่ม beta blockers หรือ ACEI หรือ ARBs ขนาด 1-49%, ยาในกลุ่ม beta blockers หรือ ACEI หรือ ARBs ขนาด 50-99%, และยาในกลุ่ม beta blockers หรือ ACEI หรือ ARBs $\geq 100\%$ ของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำตาม guideline นอกจากนี้ยังมีภาวะอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยตามสาเหตุที่ผู้ป่วยไม่ได้รับยาในขนาดที่ guidelines แนะนำ ได้แก่</p> <p>(a) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้ขนาดยาตามที่แนะนำ ตาม guidelines (b) กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาตามขนาดที่แนะนำใน guideline เนื่องจากเกิด</p>	<p>อาจจะมีผลต่อผลลัพธ์ได้มากกว่าการลดอัตราการตายของหัวใจ</p> <p>- ผู้ป่วยร้อยละ 22 ที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARBs และร้อยละ 12 ได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาด target dose ใช้ Cox regression model เพื่อเปรียบเทียบผลระหว่าง 3 กลุ่ม และแสดงผลอัตราการรอดชีวิตโดยใช้ Kaplan-Meier curves.</p> <p>- ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARBs ในช่วง 0% และ 1-49% ของขนาดยาที่แนะนำ มีความเสี่ยงในการเสียชีวิต (HR 1.76[95% CI 1.54-1.98], และ HR 1.50[95%CI 1.33-1.67]) และผลลัพธ์รวมประกอบด้วยการเสียชีวิต และการหรือการเข้านอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวสูงกว่าอีก 2 กลุ่ม (HR 1.77[95% CI 1.61-1.94] และ HR 1.23[95%CI 1.09-1.36]) ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในช่วง 50-99% ของขนาดยาที่แนะนำ มีความเสี่ยง</p>

ผู้ทำการวิจัยและปีที่ตีพิมพ์	วัตถุประสงค์การวิจัย	เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย	การออกแบบงานวิจัยและยาในกลุ่ม beta blockers	ผลการศึกษา
	<p>ได้รับขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของ target dose</p>	<p>อาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว หรืออาการข้างเคียงจากยา</p> <p>(c) กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาตามขนาดที่แนะนำโดยไม่ทราบสาเหตุ</p> <p>ระยะเวลา</p> <p>stabilization phase ใช้ระยะเวลา 6 เดือน และต่อด้วยระยะเวลา 3 เดือนของการรักษา จะเป็น optimization phase ซึ่งในระยะนี้ optimization phase ผู้ป่วยจะเริ่มได้รับยาหรือได้รับการปรับขนาดยาในกลุ่ม ACEI, ARBs และหรือกลุ่ม beta blockers ตามแนวทางปฏิบัติของ European Society of Cardiology (ESC) guidelines โดยผู้ป่วยที่ผ่านระยะเวลาการปรับขนาดยาในช่วง 3 เดือนจะได้รับคัดเลือกเข้าร่วมงานวิจัย และผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดยาสูงสุดตามคำแนะนำของ guidelines หลังจากระยะเวลา 3 เดือน จะสรุป</p>	<p>การเสียชีวิตและผลลัพธ์รวมมีใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้รับขนาด $\geq 100\%$ (HR 0.82[95% CI 0.62–1.02] และ HR 0.86[95% CI 0.71–1.00])</p> <p>- ผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม beta blockers ในช่วง 0% และ 1–49% ของขนาดยาที่แนะนำ มีความเสี่ยงในการเสียชีวิต (HR 2.41[95% CI 2.13–2.68] และ HR 1.91[95% CI 1.74–2.08]) และผลลัพธ์รวมประกอบด้วยการเสียชีวิต และหรือการเข้านอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวสูงกว่าอีก 2 กลุ่ม (HR 1.51[95% CI 1.29–1.72] และ HR 1.27[95% CI 1.15–1.39])</p> <p>ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในช่วง 50 – 99% ของขนาดยาที่แนะนำ มีความเสี่ยงในการเกิดผลลัพธ์รวมมีใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้รับขนาด $\geq 100\%$ (HR 1.04[95% CI 0.89–1.20]) แต่เพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มที่ได้รับขนาด \geq</p>	

ผู้ทำการวิจัยและปีที่ตีพิมพ์	วัตถุประสงค์การวิจัย	เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย	การออกแบบงานวิจัยและยาในกลุ่ม beta blockers	ผลการศึกษา
		 <p>จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย CHULALONGKORN UNIVERSITY</p>	<p>ได้ว่าผู้ป่วยรายนั้นได้รับการปรับขนาดยาโดยสมบูรณ์</p> <p><u>ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง</u></p> <p>ปัจจัยที่มีผลต่อการที่ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARBs ในขนาดต่ำ ได้แก่ เพศ หญิง ประเทศที่เข้าร่วมงานวิจัย ผู้ป่วยที่มีค่า BMI และ eGFR ต่ำ และมีค่า alkaline phosphatase ในระดับสูง</p> <p>ปัจจัยที่มีผลต่อการที่ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดต่ำ ได้แก่ ผู้ป่วยสูงอายุ ประเทศที่เข้าร่วมงานวิจัย ผู้ป่วยที่มีอัตราการเต้นของหัวใจและระดับความดันโลหิต DBP ในระดับต่ำ และมีอาการแสดงของภาวะนำเกิน โดยกลุ่มประเทศที่ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARBs และ beta blockers ในขนาดต่ำ ได้แก่ แถบประเศศยุโรปใต้และกลาง</p> <p>ส่วนประเทศที่ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARBs และ beta blockers ใน</p>	<p>100 % ของขนาดที่แนะนำ (HR 1.29[95% CI 1.07–1.51])</p>

ผู้ทำการศึกษาและปีที่ตีพิมพ์	วัตถุประสงค์การวิจัย	เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย	การออกแบบงานวิจัยและยาในกลุ่ม beta blockers	ผลการศึกษา
Tarek Ajam และคณะ [23] ประเทศสหรัฐอเมริกา ปี 2018	เพื่อเปรียบเทียบผลของขนาดยา กลุ่ม beta blockers (carvedilol และ metoprolol succinate) และ อัตราการเต้นของหัวใจ ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFREF เพื่อวัดผลการเสียชีวิตของผู้ป่วย (mortality)	เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้ารวมวิจัย ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะหัวใจล้มเหลว และมีค่า ejection fraction < 40% (HFREF) จากผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก ตั้งแต่ 1 มกราคม ปี 2007 ถึง 27 มกราคม ปี 2015 จากฐานข้อมูลผู้ป่วยตามรหัส ICD-9 และได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ต่อเนื่องในระยะเวลา 30 วัน เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยออกจากงานวิจัย ผู้ป่วยไม่มาพบแพทย์และรับยาตามนัด หรือไม่ได้รับประทานยานานกว่า 30 วัน หรือข้อมูลไม่เพียงพอต่องานวิจัย หรือ ผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายใน 30 วัน ตั้งแต่เริ่มต้นงานวิจัย หรือ มีการเปลี่ยนแปลงชนิดของยา beta blockers ระหว่างงานวิจัย หรือมีอัตราการเต้น	ขนาดสูง ได้แก่ กลุ่มประเทศในสแกนดิเนเวีย ยาในกลุ่ม beta blockers ที่ใช้ มีผู้ป่วย 36,168 ราย ได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ได้แก่ carvedilol และ metoprolol succinate ขนาด low dose (< 25 mg ของ carvedilol dose) และ 77,842 ราย ได้รับยาขนาด high dose (≥ 25 mg ของ carvedilol dose) โดยยาในกลุ่ม โดยมีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 36,168 ราย ของกลุ่ม low dose หลังจาก postmatching กับกลุ่มผู้ป่วย high dose beta blockers ระยะเวลา เริ่มต้นตั้งแต่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในคลินิก จนถึงวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือสิ้นสุดงานวิจัย ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง แบ่งกลุ่มค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นของหัวใจตลอดการรักษาเป็น 4 quartiles	- อัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยลำดับที่ 1, 2, 3 และ 4 (HR quartiles) จากการ matching ได้แก่ 64 ครั้งต่อมาที่, 71 ครั้งต่อมาที่, และ 87 ครั้งต่อมาที่ ตามลำดับ - Kaplan-Meier survival estimate plots ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ high dose และ low dose beta blockers พบว่ากลุ่ม high dose มี survival rate สูงกว่ากลุ่ม low dose (log rank p-value < 0.01) และ Kaplan-Meier survival estimate plots ของกลุ่ม HR quartiles พบว่าผู้ป่วยที่มีอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยในระดับต่ำ มี survival rate สูงกว่าอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยระดับสูง (log rank p-value < 0.01) รวมทั้ง Kaplan-Meier survival plots ของขนาดยาในกลุ่ม beta blockers แบ่งตามอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ย (HR quartiles) พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยในระดับต่ำ ซึ่ง

ผู้ทำการวิจัยและปีที่ตีพิมพ์	วัตถุประสงค์การวิจัย	เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย	การออกแบบงานวิจัยและยาในกลุ่ม beta blockers	ผลการศึกษา
Anna Corletto และคณะ [29] ประเทศเยอรมนี ปี 2018	เพื่อหาความสัมพันธ์ของปัจจัยระหว่าง ขนาดยา กลุ่ม beta blockers ที่แตกต่างกันที่ผ่านการปรับขนาดจนถึง target dose กับ การปรับตามอัตราการเต้นของหัวใจเป้าหมาย และเพื่อศึกษาอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว รวมทั้งติดตามสภาวะทางคลินิกของผู้ป่วยในระยะเวลา 5 ปี ณ Städtisches Klinikum Ludwigshafen หรือ University Hospital Heidelberg ประเทศเยอรมนี	ของหัวใจเฉลี่ยต่ำกว่า 45 ครั้งต่อนาที จะถูกคัดออกจากงานวิจัย เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัย ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะหัวใจล้มเหลวตามแนวทางการวินิจฉัยตามอาการและการแสดงของ European Society of Cardiology (ESC) guideline ผู้ป่วยทุกรายได้รับยา กลุ่ม ACEI หรือ ARBs ร่วมด้วย และได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างน้อย 6 สัปดาห์ มีค่า ejection fraction น้อยกว่าหรือเท่ากับ 40 เปอร์เซ็นต์ โรคประจำตัว ซึ่งเป็นสาเหตุของภาวะหัวใจล้มเหลว ได้แก่ Ischemic heart disease ระบุจากเคยประวัติของโรค myocardial infraction หรือมีประวัติการฉีดยาหลอดเลือดหัวใจ และ Idiopathic dilated cardiomyopathy ผู้ป่วยที่	ยาในกลุ่ม beta blockers ที่ใช้ Target dose ในนิยามของการศึกษาที่นี้ คือ ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 95 ของขนาดยาที่แนวทางปฏิบัติแนะนำ หรือเท่ากับ carvedilol 47.5 mg หรือ bisoprolol 9.5 mg และอัตราการเต้นของหัวใจเป้าหมายขณะพัก มากกว่า 50 และ น้อยกว่า 70 ครั้งต่อนาที การแบ่งกลุ่มในการศึกษาแบ่งเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ A ผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาด target dose B ผู้ป่วยที่มี อัตราการเต้นของหัวใจอยู่ในขนาดเป้าหมาย แต่ไม่ได้รับยาในขนาด target dose C ผู้ป่วยที่ได้รับยา กลุ่ม beta blockers แต่อัตราการเต้นของหัวใจไม่ถึงขนาด	ได้รับยา กลุ่ม beta blockers high dose มี survival rate ดีกว่า (log rank p-value < 0.01) - Primary outcome คือ การเสียชีวิตของผู้ป่วย จากทุกสาเหตุ และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยในระยะเวลา 5 ปี - พบผู้ป่วยเสียชีวิตร้อยละ 43.9 โดยคิดเป็นร้อยละ 20.9 ของกลุ่ม A, ร้อยละ 28.4 ของกลุ่ม B, ร้อยละ 41.6 ของกลุ่ม C, และร้อยละ 62.8 ของกลุ่ม D (p < 0.001) - ในกลุ่ม A มีการใช้ยา carvedilol ร้อยละ 48.3 ในขณะที่ในกลุ่ม B และ C มีการใช้ metoprolol ในร้อยละ 50.2 และร้อยละ 53.4 ตามลำดับ - พบว่าการใช้ยา กลุ่ม beta blockers มีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยในระยะเวลา 5 ปี เท่ากับ ร้อยละ 37.6 ของผู้ป่วยที่ใช้ยา กลุ่ม beta blockers

ผู้ทำการศึกษาและปีที่ตีพิมพ์	วัตถุประสงค์การวิจัย	เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย	การออกแบบงานวิจัยและยาในกลุ่ม beta blockers	ผลการศึกษา
	<p>เข้าร่วมงานวิจัยต้องมีภาวะทางคลินิกคั่งที่หลังจากออกจากโรงพยาบาลหรือหลังจากกลับจากการติดตามอาการที่คลินิกผู้ป่วยนอก</p> <p><u>เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยออกจากงานวิจัย</u></p> <p>มีอาการ third AV block มีระดับความดันโลหิต systolic น้อยกว่าหรือเท่ากับ 90 มิลลิเมตรปรอท และมีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 ครั้งต่อนาที</p> <p>รวมทั้งมีค่า serum creatinine น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และค่าโพแทสเซียมในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 5.5 มิลลิโมลต่อลิตร และผู้ป่วยที่มีประวัติการรับประทานยาในกลุ่ม beta blockers ซึ่งไม่ได้อยู่ในแนวทางการรักษาจะถูกคัดออกจากงานวิจัย</p>	<p>เป้าหมายและไม่ถึงขนาดยา target dose</p> <p>D ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาในกลุ่ม beta blockers</p> <p><u>ระยะเวลา</u></p> <p>ศึกษาในช่วงระยะเวลาตั้งแต่ปี 1994 – 2009 ในผู้ป่วยจำนวน 1669 ราย โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับการติดตามไปตลอดและสิ้นสุดระยะเวลาติดตามเมื่อผู้ป่วยเสียชีวิต หรือสิ้นสุดงานวิจัย หากผู้ป่วยยังมีชีวิตอยู่จนระยะเวลาสิ้นสุดงานวิจัยหรือวัดสุดท้ายในการมาตามนัดของผู้ป่วย จะทำการบันทึกข้อมูลเป็น “alive” หากผู้ป่วยกำลังจะเข้ารับการรักษาผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจ จะมีการติดตามจนสิ้นสุดระยะการผ่าตัด</p> <p><u>ปัจจัยที่เกี่ยวข้องของ</u></p> <p>อัตราการเต้นของหัวใจเป้าหมายขณะพักมากกว่า 50 และ น้อยกว่า 70 ครั้งต่อนาที</p>	<p>เปรียบเทียบในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ร้อยละ 55.6 ($p \leq 0.001$)</p> <p>- Kaplan–Meier curve สำหรับผลการรอดชีวิตของผู้ป่วย ในขนาดยาที่แตกต่างกัน ในระยะเวลา 5 ปีพบว่าอัตราการเสียชีวิตเท่ากับร้อยละ 23.7 และ 22.7 ในกลุ่ม A และ B ตามลำดับ ส่วนในกลุ่ม C พบอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 37.6 และสัมพันธ์กับขนาดยา ($p = 0.0001$)</p> <p>- วิเคราะห์ผลอัตราการเสียชีวิตในกลุ่ม A พบว่าเกิดขึ้นร้อยละ 28.8 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาด target dose และมีอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่าหรือเท่ากับ 70 ครั้งต่อนาที</p> <p>- เปรียบเทียบผลระหว่างกลุ่ม A และกลุ่ม B พบว่าอัตราการรอดชีวิตในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาใน target dose และมีอัตราการเต้นของหัวใจที่ระดับเป้าหมาย มีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่า แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.16$)</p>	

ผู้ทำการศึกษาและปีที่ตีพิมพ์	วัตถุประสงค์การวิจัย	เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย	การออกแบบงานวิจัยและยาในกลุ่ม beta blockers	ผลการศึกษา
<p>MUCHA Trial [25] ประเทศญี่ปุ่น ปี 2004</p> <p>ขนาดยาเป้าหมายของ carvedilol ของประเทศญี่ปุ่น ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงและการเจ็บแน่นหน้าอก อยู่ในช่วง 10 ถึง 20 มิลลิกรัมต่อวัน แต่ยังไม่ชัดเจนประสิทธิภาพของยาในขนาด low dose ที่ใช้ในการรักษารักษาภาวะหัวใจล้มเหลว ดังนั้นการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ carvedilol ขนาด low dose ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวชาวญี่ปุ่น</p>	<p>เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัย ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น ischemic หรือ nonischemic cardiomyopathy ที่มีอาการคงที่ หรือมี with stable symptoms New York Heart Association (NYHA) functional class II หรือ III และมีค่า ejection fraction 40 เปอร์เซ็นต์ มีอายุระหว่าง 20 ถึง 79 ปี ผู้ป่วยสามารถใช้ยากลุ่มอื่น ๆ ร่วมด้วย ได้แก่ ยาขับปัสสาวะ, digitalis, ACEI, calcium channel blockers, vasodilators, และ antiarrhythmic agents</p> <p>เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยออกจางานวิจัย ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น valvular heart disease, hypertrophic obstructive cardiomyopathy และ cardiogenic shock มีระดับความดันโลหิต</p>	<p>randomized, multicenter, placebo-controlled, double-blinded ยานในกลุ่ม beta blockers ที่ใช้ ระยะไม่ลด</p> <p>ระยะเวลาในงานวิจัยแบ่งเป็น 5 phase ได้แก่ (1) screening, (2) challenge, (3) uptitration, (4) maintenance, และ (5) downtitration phase ในช่วง challenge phase ผู้ป่วยจะได้รับยา carvedilol 1.25 mg BID เป็นระยะเวลา 1 ถึง 2 สัปดาห์ และปรับขนาดยาเป็น 2.5 mg BID หากผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ จากนั้นในช่วง double-blinded uptitration phase หากผู้ป่วยสามารถทนต่อขนาดยาขนาด 2.5 mg BID ได้อย่างน้อย 2 สัปดาห์ โดยใน phase นี้ผู้ป่วยจะได้รับ placebo, carvedilol 2.5 mg BID และ 10 mg BID ในสัดส่วน 1:1:2 โดยในกลุ่มที่ได้รับขนาด 20 mg ได้รับการปรับขนาดในช่วง</p>	<p>Primary outcome คือ ส่วนอาการและการแสดงที่ดีขึ้นโดยการทดสอบและรักษาของแพทย์ โดยอาศัย protocol ประเมินผล เป็น 6 ระดับ ได้แก่ markedly improved, moderately improved, mildly improved, no change, worsened, or unassessable</p> <p>Secondary outcome คือ อัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ หรือการเข้าอนในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด การโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด การเสียชีวิตของโรงพยาบาลด้วย carvedilol 1.25 mg BID เป็นระยะเวลา 1 ถึง 2 สัปดาห์ และปรับขนาดยาเป็น 2.5 mg BID หากผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ จากนั้นในช่วง double-blinded uptitration phase หากผู้ป่วยสามารถทนต่อขนาดยาขนาด 2.5 mg BID ได้อย่างน้อย 2 สัปดาห์ โดยใน phase นี้ผู้ป่วยจะได้รับ placebo, carvedilol 2.5 mg BID และ 10 mg BID ในสัดส่วน 1:1:2 โดยในกลุ่มที่ได้รับขนาด 20 mg ได้รับการปรับขนาดในช่วง</p>	

ผู้ทำการศึกษาและปีที่ตีพิมพ์	วัตถุประสงค์การวิจัย	เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย	การออกแบบงานวิจัยและยาในกลุ่ม beta blockers	ผลการศึกษา
Hiroshi Okamoto และคณะ [26] ประเทศญี่ปุ่น ปี 2012	เพื่อวัดผลทางคลินิกของยา carvedilol ที่เกี่ยวข้องกับขนาดยา หรือการช่วยลดอัตราการเต้นของหัวใจ และขนาดยาค่าสุดท้ายที่ส่งผลกระทบต่ออัตราการรอดชีวิต โดยมี การ	systolic เท่ากับ 90 มิลลิเมตรปรอท หรือมีภาวะ bradycardia อัตราการเต้นของหัวใจ 60 ครั้งต่อนาที มี second หรือ third AV block มีภาวะ arrhythmia รุนแรง, unstable angina, resting angina, เป็นโรคหอบหืด, Raynaud phenomenon หรือทั้งหมดเป็น myocardial infarction หรือมีการทำ CABG ในช่วง 3 เดือนก่อนเข้าร่วมงานวิจัย นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ได้แก่ α -blockers, inotropic agents และ diltiazem hydrochloride หรือ verapamil hydrochloride ชนิดฉีด จะถูกคัดออกจากงานวิจัย	1 ถึง 2 สัปดาห์ และช่วง maintenance phase ผู้ป่วยจะได้ fixed dose ต่อไปเป็นระยะเวลา 24 ถึง 48 สัปดาห์ และเมื่อผู้ป่วยรายสุดท้ายได้รับยาครบ 24 สัปดาห์แล้ว ผู้ป่วยทุกรายจะเข้าสู่ downtitration phase ต่อไป บังจจัยที่เกี่ยวข้อง	ผู้ป่วยที่ได้รับ 5 mg และ ร้อยละ 80 ในผู้ป่วยที่ได้รับ 20 mg - Carvedilol ช่วยลดโอกาสกลับเข้านอนในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ทั้งขนาด 5 และ 20 mg ($p=0.003, p<0.001$) - ยาขนาด 5 mg ช่วยลดความเสี่ยงในการเข้านอนโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ร้อยละ 86 ส่วน 20 mg ลดได้ร้อยละ 85 เทียบกับ placebo รวมทั้งลดความเสี่ยงจากการเข้านอนโรงพยาบาลด้วย worsening HF ได้ร้อยละ 91 และ 88 ในยา 5 mg และ 20 mg ตามลำดับ
		เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัย	ยาในกลุ่ม beta blockers ที่ใช้ มีผู้ป่วย 364 รายจาก 130 ศูนย์การรักษาในประเทศญี่ปุ่นได้รับการสุ่มมาจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ โดยมี การ matching ระหว่างข้อมูลโรคประจำตัว	- primary endpoint คือ ผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและการเข้านอนโรงพยาบาลจากหัวใจและหลอดเลือดและภาวะหัวใจล้มเหลว ซึ่งเกิดขึ้นในผู้ป่วย 74 ราย


ผู้ทำการวิจัยและปีที่ตีพิมพ์	วัตถุประสงค์การวิจัย	เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย	การออกแบบงานวิจัยและยาในกลุ่ม beta blockers	ผลการศึกษา
<p>เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา carvedilol ในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น congestive heart failure รวมทั้งประเมิน surrogate markers เพื่อใช้ทำนายประสิทธิภาพของยา ได้แก่ อัตราการเต้นของหัวใจ ค่า BNP ค่า ejection fraction (EF) , New York Heart Association (NYHA) functional class และผลทางคลินิกอื่นๆ</p>	<p>ยา carvedilol มาก่อนเข้าร่วมงานวิจัย รวมทั้งมีอายุอยู่ระหว่างช่วง 20 – 80 ปี ที่เข้ารับการรักษาดังแต่กรกฎาคม ปี 2003 ถึง มกราคม ปี 2008</p> <p>เกณฑ์คัดผู้ป่วยออกจากการวิจัย</p> <p>ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น valvular heart disease, hypertrophic obstructive cardiomyopathy, cardiogenic shock, มี systolic blood pressure น้อยกว่า 90 mm Hg, มีภาวะ bradycardia (อัตราการเต้นของหัวใจน้อยกว่า 60 ครั้งต่อนาที , ได้รับการวินิจฉัยเป็น grade II or III atrioventricular block, มีภาวะ life-threatening arrhythmia, unstable angina, resting angina, asthma, Raynaud phenomenon, และintermittent claudication</p>	<p>ความรุนแรงของโรค อายุ และเพศ โดยใช้การสุ่มจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา carvedilol ขนาดต่างๆ เป็น 3 กลุ่มในสัดส่วน 1:1:1 ได้แก่ ขนาด 2.5 mg, 5 mg และ 20 mg</p> <p>ระยะเวลา</p> <p>ช่วง observation period ผู้ป่วยจะได้รับยาปรับขนาดยาช่วงระยะ 8 สัปดาห์ จาก 1.25 mg วันละ 2 ครั้ง จนถึง target dose 10 mg วันละ 2 ครั้ง ทั้งนี้ขึ้นกับความสามารถในการทนยาของผู้ป่วย จากนั้นผู้ป่วยจะมาพบแพทย์ตามนัดในช่วง 2 ถึง 8 สัปดาห์เป็นระยะเวลา 3 ปี โดยในทุก 6 เดือน ผู้ป่วยจะได้รับยาประเมิน functional class และ specific activity scale (SAS) โดยที่ละ 1 ครั้ง</p> <p>ได้รับการทำ ECG, เอกซเรย์ปอด , การทำ echocardiography, และผลแล็บอื่นๆ รวมถึง BNP ในช่วงสัปดาห์ที่ 0 ,</p>	<p>(20%) ในระยะเวลา 3 ปี ในช่วง follow-up period</p> <ul style="list-style-type: none"> - secondary endpoint คือ ผลลัพธ์การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ - primary endpoint เกิดขึ้นร้อยละ 14 โดยเกิดในกลุ่มที่ได้รับขนาด 2.5 mg ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ 5 mg ต่อวัน (p=0.31) และไม่พบความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่ม - secondary endpoint พบผู้ป่วยเสียชีวิตทั้งหมด 24 ราย - New York Heart Association (NYHA) functional class และค่า ejection fraction ไม่มีผลลดความเสียหายในการเสียชีวิตและการเข้านอนในโรงพยาบาล - อัตราการเต้นของหัวใจและค่า BNP ช่วยลดความเสียหายในการเสียชีวิตและการเข้านอนในโรงพยาบาล (p<0.001) โดย BNP ลดความเสียหายในการเสียชีวิตได้ร้อยละ 17 - ความแตกต่างของความเสียหายในการเสียชีวิตและกลับเข้านอนในโรงพยาบาล ที่เกี่ยวข้องกับ 	

ผู้ทำการวิจัยและปีที่ตีพิมพ์	วัตถุประสงค์การวิจัย	เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย	การออกแบบงานวิจัยและยาในกลุ่ม beta blockers	ผลการศึกษา
Naoko Kato และคณะ [30] ประเด็นญี่ปุ่น ปี 2013	ยา carvedilol มีการสั่งใช้ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวชนิด HFrEF มากกว่าร้อยละ 75 การศึกษานี้เกิดขึ้นที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยโตเกียว ประเทศญี่ปุ่น มีวัตถุประสงค์เพื่อวัดผลการปรับขนาดยาในกลุ่ม beta blockers และผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วย รวมทั้งศึกษา surrogate marker ที่อาจจะ	นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีอาการของ myocardial infarction หรือได้รับการทำ coronary artery bypass grafting ในช่วง 3 เดือนก่อนเข้าร่วมงานวิจัย จะถูกคัดออกจากงานวิจัย	24 และ 48 สัปดาห์ของ fixed-dose period <u>ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง</u> surrogate markers เพื่อให้ทำนายประสิทธิภาพของยา ได้แก่ อัตราการเต้นของหัวใจ, ค่า BNP, ค่า ejection fraction (EF), New York Heart Association (NYHA) functional class และผลทางคลินิกอื่น ๆ	การเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นของหัวใจ และค่า BNP ระหว่างช่วง observation period และ fixed-dose period พบว่าการเปลี่ยนแปลงในช่วง 3 เดือนสัมพันธ์กับผลในการช่วยลดความเสี่ยง ณ สัปดาห์ที่ 0 - BNP และอัตราการเต้นของหัวใจ ณ สัปดาห์ที่ 0 สามารถใช้เป็นตัวทำนายความเสี่ยงในการเสียชีวิตและการเข้านอนในโรงพยาบาลของผู้ป่วยได้
	ยา carvedilol มีการสั่งใช้ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวชนิด HFrEF มากกว่าร้อยละ 75 การศึกษานี้เกิดขึ้นที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยโตเกียว ประเทศญี่ปุ่น มีวัตถุประสงค์เพื่อวัดผลการปรับขนาดยาในกลุ่ม beta blockers และผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วย รวมทั้งศึกษา surrogate marker ที่อาจจะ	<u>เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยร่วมวิจัย</u> ผู้ป่วยที่เข้านอนในโรงพยาบาลด้วย HFrEF ในช่วงเดือนมกราคม 2002 และ ธันวาคม 2009 และเริ่มต้นยาในกลุ่ม beta blockers ตัวใดตัวหนึ่ง ได้แก่ carvedilol, bisoprolol และ metoprolol อยุ่มากกว่าหรือเท่ากับ 20 ปี มีค่า ejection fraction น้อยกว่า 50 เปอร์เซ็นต์	ยาในกลุ่ม beta blockers ที่ใช้ Carvedilol dose แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ low dose ขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 7.5 mg ต่อวัน และ high dose ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 10 <u>ระยะเวลา</u> ผู้ป่วยจะได้รับการปรับขนาดยา กลุ่ม beta blockers โดยแพทย์เฉพาะทางโรคหัวใจ หรือแพทย์ที่เกี่ยวข้อง โดยระยะเวลาสิ้นสุดของ titration phase	- Primary outcome คือ ผลลัพธ์รวม ประกอบด้วยการเข้านอนในโรงพยาบาลด้วย worsening HF และหรือการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ - Secondary outcome คือ ค่า ejection fraction และค่า BNP เมื่อสิ้นสุดระยะเวลางานวิจัย - ผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาด low dose สัมพันธ์กับความเสียหายในการเกิดอาการทางคลินิกของผู้ป่วยที่แย่ลง (HR 0.89[95%CI 0.84–0.94,

ผู้ทำการศึกษาและปีที่ตีพิมพ์	วัตถุประสงค์การวิจัย	เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย	การออกแบบงานวิจัยและยาในกลุ่ม beta blockers	ผลการศึกษา
	ช่วยพยากรณ์การดำเนินไปของภาวะโรคของผู้ป่วย	ผู้ป่วยที่ส่งต่อไปรักษาต่อ ณ โรงพยาบาลอื่นในจังหวัดจันทบุรี และผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEI และ ARBs	คือ 1 เดือนหลังจากผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดยาตามที่ โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มตามระยะเวลาที่ขนาดยาครั้งที่ 1 ระยะเวลาก่อน 31 ธันวาคม 2005 และกลุ่มที่ 2 ระยะเวลาหลัง 1 มกราคม 2006 บังจันท์เกียรติวงศ์ Surrogate marker ได้แก่ ขนาดยา และ อัตราการเต้นของหัวใจในระดับสูงและต่ำ	<p>P<0.001) และหลังพิจารณาตัวแปรอื่นๆ ที่อาจมีผล ได้แก่ อัตราการเต้นของหัวใจ อยู่ และ BNP พบว่าขนาดยา low dose ใช้เป็นตัวทำนายในการเกิดอาการทางคลินิกที่แย่งได้ (HR 0.91 [95%CI 0.84-0.98, P=0.009])</p> <ul style="list-style-type: none"> - ยาในกลุ่ม beta blockers ขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 7.5 mg ต่อวัน มีอุบัติการณ์เกิดผลลัพธ์รวมประเภทย่อยการเข้าอนโรคพยาบาลด้วย worsening HF และหรือการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุมากกว่าขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 10 mg ต่อวันจำนวน 3.7 เท่า (ร้อยละ 39 และร้อยละ 13 ตามลำดับ, P<0.001) (HR 3.71[95%CI 1.89-7.28, P<0.001]) - อัตราการเต้นของหัวใจที่สูงขึ้น สัมพันธ์กับผลลัพธ์ทางคลินิกที่แย่ง หากผู้ป่วยมีอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น 5 ครั้งต่อนาที จะเพิ่มความเสียหายในการเกิดผลลัพธ์รวมร้อยละ 17 (HR 1.17 [95%CI 1.05-1.32], P=0.007) <p>โดยในกลุ่มที่มีอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่าหรือเท่ากับ 72 ครั้งต่อนาที ส่งผลต่ออาการ</p>

ผู้ทำการศึกษาและปีที่ตีพิมพ์	วัตถุประสงค์การวิจัย	เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย	การออกแบบงานวิจัยและยาในกลุ่ม beta blockers	ผลการศึกษา
Kuang-Ming liao และคณะ [27]ประเทศไทย ปี 2017	เพื่อวัดผลทางคลินิกของยาในกลุ่ม beta blockers ต่างชนิดกัน ในการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว ร่วมกับโรคหลอดเลือดหัวใจเรื้อรัง รวมทั้งศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างยาในกลุ่ม beta blockers กับอาการภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันและการกำเริบของหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน	เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัย ใช้ฐานข้อมูลหลักประกันสุขภาพปี 2005 ในการสืบค้นข้อมูล คัดเลือกผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีอายุ 20 ปีบริบูรณ์ขึ้นไป ในระหว่างวันที่ 1 มกราคม ปี 2005 ถึง 31 ธันวาคม ปี 2012 โดยผู้ป่วยต้องได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะหัวใจล้มเหลว และโรคหลอดเลือดหัวใจเรื้อรังแบบผู้ป่วย	ยาในกลุ่ม beta blockers ที่ใช้ โดยกลุ่มตัวอย่างจะถูกแบ่งกลุ่มตามขนาดยาในกลุ่ม beta blockers หนึ่งต่อวัน ในระยะเวลา 90 วัน เป็นจำนวน 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม nonusers ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับ carvedilol < 3.125 mg, bisoprolol < 0.625 mg และ metoprolol < 25 mg ต่อวัน	ทางคลินิกที่แย่งเปรียบเทียบกับกลุ่มที่น้อยกว่า 72 ครั้งต่อวินาที (ร้อยละ 38 และ ร้อยละ 22 ตามลำดับ, P=0.010) (HR 1.93[95%CI 1.16– 3.21, P=0.012) และอัตราการเต้นของหัวใจที่ลดลงสัมพันธ์กับการทางคลินิกของผู้ป่วยที่ดีขึ้น (HR 0.98 [95% CI: 0.96–0.997] , P=0.020) - ขนาดยา high dose และอัตราการเต้นของหัวใจระดับต่ำ สัมพันธ์กับการทางคลินิกของผู้ป่วยที่ดีขึ้น (log-rank test, P<0.001) และผลลัพธ์รวมที่ลดลง
		เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัย ใช้ฐานข้อมูลหลักประกันสุขภาพปี 2005 ในการสืบค้นข้อมูล คัดเลือกผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีอายุ 20 ปีบริบูรณ์ขึ้นไป ในระหว่างวันที่ 1 มกราคม ปี 2005 ถึง 31 ธันวาคม ปี 2012 โดยผู้ป่วยต้องได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะหัวใจล้มเหลว และโรคหลอดเลือดหัวใจเรื้อรังแบบผู้ป่วย	ยาในกลุ่ม beta blockers ที่ใช้ โดยกลุ่มตัวอย่างจะถูกแบ่งกลุ่มตามขนาดยาในกลุ่ม beta blockers หนึ่งต่อวัน ในระยะเวลา 90 วัน เป็นจำนวน 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม nonusers ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับ carvedilol < 3.125 mg, bisoprolol < 0.625 mg และ metoprolol < 25 mg ต่อวัน	- Primary outcome คือ ผลลัพธ์การเสียชีวิตของผู้ป่วย - Secondary outcome คือ การเข้าอนูในโรงพยาบาลด้วยอาการภาวะหัวใจล้มเหลวหรืออาการของโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน - กลุ่มที่ได้รับยาในกลุ่ม beta blockers พบการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและการเข้าอนูในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวและโรค

ผู้ทำการศึกษาและปีที่ตีพิมพ์	วัตถุประสงค์การวิจัย	เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย	การออกแบบงานวิจัยและยาในกลุ่ม beta blockers	ผลการศึกษา
	<p>นอกภายใน 365 วัน หรือเข้านอนในโรงพยาบาลและได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะหัวใจล้มเหลวและโรคหลอดเลือดหัวใจอย่างน้อย 1 ครั้งก่อนเข้ารับงานวิจัย</p> <p>เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยออกจากงานวิจัย</p> <p>ผู้ป่วยที่เข้านอนในโรงพยาบาลนานกว่า 180 วัน และไม่มีประวัติการใช้ยาที่รักษาภาวะหัวใจล้มเหลว ได้แก่ beta blockers, ACEIs, ARBs, aliskiren, diuretics, milrinone, hydralazine, isosorbide dinitrate, และ isosorbide mononitrate ในระยะเวลา 1 ปีก่อนเข้าร่วมงานวิจัย</p> <p>รวมทั้งผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายใน 30 วัน หลังได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะหัวใจล้มเหลวและโรคหลอดเลือดหัวใจ</p>	<p>กลุ่ม low dose ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับ carvedilol ≥ 3.125 ถึง <6.25 mg, bisoprolol ≥ 0.625 ถึง <1.25 mg, และ metoprolol ≥ 25 ถึง <50 mg ต่อวัน</p> <p>กลุ่ม high dose ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับ carvedilol ≥ 6.25 mg, bisoprolol ≥ 1.25 mg, และ metoprolol ≥ 50 mg ต่อวัน</p> <p>ระยะเวลา</p> <p>Beta blockers nonusers คือ ผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่ม beta blockers ชนิดใดชนิดหนึ่งเป็นเวลาอย่างน้อยกว่า 90 วัน ก่อนเข้าร่วมงานวิจัย และ beta blockers users คือ ผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่ม beta blockers ชนิดใดชนิดหนึ่งในระยะเวลามากกว่า 90 วันก่อนเข้าร่วมงานวิจัย</p> <p><u>ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง</u></p>	<p>ปลอดภัยน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา แต่ไม่มีผลลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญ</p> <p>- ยากลุ่ม beta blockers ต่างชนิดกันไม่สัมพันธ์กับอัตราการเข้านอนโรงพยาบาลด้วยภาวะปลอดภัยกันเฉียบพลัน</p> <p>- งานวิจัยคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมกับโรคหลอดเลือดหัวใจโดยใช้ปัจจัยเรื่องระยะเวลาการได้รับยาที่พิจารณาเพื่อลด bias ซึ่งในการศึกษานี้พบว่าการใช้ยากลุ่ม beta blockers เพื่อรักษาอาการของโรคทั้ง 2 ชนิดอาจพบได้น้อย เนื่องจากทราบผลจากการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น เช่น ภาวะหลอดเลือดหดตัว ทำให้การศึกษาพบว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา พบผลลัพธ์ที่แย่กว่า</p>	

ผู้ทำการวิจัยและ ปีที่ตีพิมพ์	วัตถุประสงค์การวิจัย	เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย	การออกแบบงานวิจัยและยาในกลุ่ม beta blockers	ผลการศึกษา
		 <p>จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย CHULALONGKORN UNIVERSITY</p>	<p>ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ จำนวนและอัตราอาการเกิดอาการภาวะ หัวใจล้มเหลวหรืออาการของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังในระยะเวลา 1 ปีที่ผ่านมา รวมทั้งโรคร่วมและยาที่ใช้ร่วมกันในระยะเวลา นานกว่า 30 วัน โดยใช้ Propensity-score matching ระหว่าง กลุ่ม beta blockers users และ nonusers ในอัตราส่วน 1:1</p>	

2.6 ปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิผลของยาและขนาดยาของกลุ่ม beta blockers

จากการทบทวนวรรณกรรมดังแสดงในตารางที่ 6 พบว่า มีหลายการศึกษาแสดงปัจจัยต่างๆ ที่มีผลเกี่ยวข้องกับข้อมูลการเสียชีวิตและการเข้าอนในโรงพยาบาลเช่นกัน นอกเหนือจากปัจจัยเรื่องขนาดยา ได้แก่

2.6.1 อัตราการเต้นของหัวใจ

ยาในกลุ่ม beta blockers สามารถช่วยลดอัตราการเต้นของหัวใจ ในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปเกี่ยวกับผลจากยากับประสิทธิภาพในการช่วยลดอัตราการเต้นของหัวใจ การศึกษาแบบ meta-analysis ของ Alan และคณะและ Flannery และคณะ [31, 32] แสดงผลว่าหากผู้ป่วยมีอัตราเร็วของหัวใจที่ลดลงจะเป็นตัวชี้วัดประสิทธิผลทางคลินิกจากการใช้ยาในกลุ่ม beta blockers ในผู้ป่วย systolic HF ได้ดีกว่าขนาดยาที่ถึง target dose นอกจากนี้มีการศึกษาของ Pocock และ Bohm และคณะ [33, 34] พบว่า อัตราการเต้นของหัวใจเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว ในทางกลับกันการศึกษาผลจากยาในกลุ่ม beta blockers ที่อาจจะช่วยในการลดอัตราการเต้นของหัวใจได้ แต่ไม่สามารถสรุปได้ว่าการช่วยลดอัตราการเต้นของหัวใจจะใช้เป็นปัจจัยพยากรณ์โรคได้ [35] นอกจากนี้ยังมีการศึกษา COMET [7] พบว่าการปรับขนาดยาจนผู้ป่วยมีระดับอัตราการเต้นของหัวใจที่ต้องการและขนาดยา beta blockers ที่ผู้ป่วยได้รับ ไม่มีความเกี่ยวข้องกันกับผลลัพธ์ทางคลินิก แต่การศึกษาของ Alan และ Flannery พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจที่ลดลงส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้มากกว่าการปรับขนาดยาจนถึงเป้าหมาย [31, 32]

2.6.2 ระดับความดันโลหิต

ภาวะหัวใจล้มเหลวเกี่ยวข้องกับระดับความดันโลหิตสูง ปัจจัยสำคัญในการจัดการภาวะหัวใจล้มเหลว คือ การควบคุมระดับความดันโลหิตของผู้ป่วย การศึกษาแบบ meta-analyses ของ Thomopoulos และคณะ [36] พบว่าการลดความดันโลหิต systolic และ diastolic ได้ 10 และ 5 มิลลิเมตรปรอท โดยใช้ยาในกลุ่ม diuretics, ACEI, ARBs, และ beta blockers จะช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติมากกว่าลดความเสี่ยงในการเกิด stroke และผลลัพธ์ทางด้านโรคหัวใจและหลอดเลือดสัมพันธ์กับการลดลงของระดับความดันโลหิต systolic diastolic และ pulse pressure อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ในการศึกษาแบบ RCT [36] แสดงผลความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวและอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุกับการลดลงของระดับความดันโลหิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการศึกษาจำนวน 24 จาก 47 RCT [36] มีการศึกษาผลลัพธ์เกี่ยวกับภาวะหัวใจล้มเหลวโดยตรง พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับความดันโลหิต systolic และ pulse pressure ที่ลดลงกับการลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว (p-value

= 0.022 และ p-value = 0.024 ตามลำดับ) รวมทั้งลดอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุซึ่งรวมทั้งการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษาของ Stephen และคณะ [37] ในยา metoprolol CR/XL เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยโดยใช้อัตราการเต้นของหัวใจหรือความดันโลหิต systolic ไม่พบความแตกต่างระหว่างอาการไม่พึงประสงค์จากทั้งสองกลุ่ม

2.6.3 ค่า NT-proBNP หรือ BNP

เมื่อผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันควรได้รับการตรวจระดับ BNP หรือ NT-proBNP เพื่อใช้ในการตรวจหาสาเหตุเนื่องจากความผิดปกติของหัวใจหรือสาเหตุอื่นๆ โดยค่านี้มีความจำเพาะสูง [1] หากค่า BNP สูงกว่า 35 pg/ml และค่า NT-proBNP สูงกว่า 125 pg/ml จะพิจารณาเป็นค่าที่ผิดปกติ ส่วนหากค่า BNP สูงกว่า 100 pg/ml และค่า NT-proBNP สูงกว่า 450 pg/ml จะสามารถวินิจฉัยได้ว่าผู้ป่วยเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวแบบเฉียบพลัน หากค่า BNP หรือ NT-proBNP ต่ำกว่าที่กำหนดจะพิจารณาว่าผู้ป่วยไม่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเกิดขึ้น [4] ในบางกรณีอาจพบค่า NT-proBNP ในระดับต่ำในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะหัวใจล้มเหลว decompensated end-stage หรือ right-sided HF [1] การศึกษาของ Fiuzat และคณะ [22] พบว่า ไม่มีความแตกต่างของค่า NT-proBNP ระหว่างยาขนาดสูงและขนาดต่ำ

2.6.4 Functional class (New York Heart Association (NYHA) class)

การศึกษาของ Stephen และคณะ [37] พบว่าในผู้ป่วย NYHA class III และ class IV ที่ได้รับยา metoprolol CR/XL ไม่พบความแตกต่างในผลลัพธ์อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาเปรียบเทียบกับ placebo และเมื่อศึกษาการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและการเสียชีวิตของผู้ป่วยในระยะเวลา 2 เดือนโดยใช้ Kaplan Meier curve พบว่าไม่พบความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยที่เป็น NYHA class III และ IV ที่มีค่า ejection fraction น้อยกว่า 25 % เมื่อติดตามในระยะเวลา 90 วัน พบว่าในผู้ป่วยทั้งหมดมีค่า relative risk เท่ากับ 0.95 และในผู้ป่วย NYHA class II มีค่า relative risk เท่ากับ 0.81, NYHA class III และ IV มีค่า relative risk เท่ากับ 1.01 และ ผู้ป่วย NYHA class III และ IV ที่มีค่า ejection fraction น้อยกว่า 25 % มีค่า relative risk เท่ากับ 0.79

2.6.5 ชนิดของยาในกลุ่ม beta blockers

การศึกษาในประเทศนอร์เวย์ อังกฤษ และเยอรมนี ของ Hanna และคณะ [38] ในผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะหัวใจล้มเหลวชนิด HFrEF จำนวน 6010 ราย ที่ได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ได้แก่ bisoprolol, carvedilol และ metoprolol succinate เมื่อทำ propensity score matching พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ bisoprolol เสียชีวิตจำนวน 302 ราย คิดเป็นร้อยละ 29.5

ผู้ป่วยที่ได้รับ carvedilol เสียชีวิตจำนวน 637 ราย คิดเป็นร้อยละ 37 และยา metoprolol เสียชีวิต 1,232 ราย คิดเป็นร้อยละ 37 เช่นกัน นอกจากนี้เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของยาและอัตราการเสียชีวิต พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา bisoprolol และ carvedilol มีอัตราการเสียชีวิตที่ต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ metoprolol succinate (HR 0.80[95% CI 0.71–0.91], $p < 0.01$, และ HR 0.86[95% CI 0.78–0.94], $p < 0.01$) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเลือกชนิดของยา beta blockers กับอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (HR 0.90[95% CI 0.76–1.06] $p = 0.20$ ระหว่างยา bisoprolol และ carvedilol, HR 1.10[95% CI 0.93–1.31] $p = 0.24$ ระหว่างยา bisoprolol และ metoprolol succinate และ HR 1.08[95% CI 0.95–1.22] $p = 0.26$ ระหว่างยา carvedilol และ metoprolol succinate) โดยรวมพบว่ายาในกลุ่ม beta blockers ทั้ง 3 ชนิดมีผลต่ออัตราการเสียชีวิตที่ใกล้เคียงกันในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว [38] ส่วนการศึกษาของ Rasmus และคณะ [15] ในผู้ป่วยชาวเดนิชที่มีอายุ 35 ปีขึ้นไป ที่เข้ารับรักษาในโรงพยาบาลครั้งแรกด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว และได้รับยากลุ่ม beta blockers ภายใน 60 วันหลังจากออกจากโรงพยาบาล เมื่อศึกษาผลต่ออัตราการเสียชีวิตและการเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุ พบว่า carvedilol สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยในสัดส่วนที่น้อยกว่าเมื่อเทียบกับ metoprolol (HR 0.737, 0.714–0.761) ในขณะที่ bisoprolol ไม่สัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยเมื่อเปรียบเทียบกับ metoprolol (HR 1.020, 0.973–1.069) [15] เมื่อศึกษาชนิดของยาและยาขนาดสูงในกลุ่ม beta blockers พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา carvedilol ขนาดสูง (มากกว่า 50 มิลลิกรัมต่อวัน) มีผลช่วยลดความเสี่ยงอัตราการเสียชีวิตและการเข้านอนในโรงพยาบาลได้มากกว่ายาอื่นๆ ในกลุ่ม beta blockers [15] นอกจากนี้การศึกษาในประเทศเกาหลีใต้ [39] ในผู้ป่วย HFrEF ที่ได้รับยาหลังจากออกจากโรงพยาบาล พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา carvedilol และ bisoprolol ช่วยลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตได้มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา beta blockers กลับบ้าน (HR 0.59 [95% CI, 0.52-0.67] $p < 0.001$) แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่างยา carvedilol และ bisoprolol พบว่าไม่พบความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับยา 2 ชนิด (HR 1.21 [95% CI, 0.99-1.47] $p = 0.07$)

2.6.6 ยา Metoprolol tartrate เปรียบเทียบกับ Metoprolol succinate

การศึกษาของ Marrick และคณะ [40] เพื่อศึกษาเภสัชพลศาสตร์ของยา metoprolol CR/XL รับประทาน 25 ถึง 100 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้ง และ metoprolol tartrate รับประทาน 6.25 ถึง 50 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว การวัดผลทางเภสัชพลศาสตร์เปรียบเทียบกับค่า baseline และ 3 เดือนหลังได้รับยา ไม่พบความแตกต่างระหว่างยา metoprolol ทั้งสองรูปแบบในส่วนของผลทางเภสัชพลศาสตร์ โดยเมื่อได้รับยาในขนาดสูงพบว่าผลทางเภสัชพลศาสตร์เป็นไปในทิศทางเดียวกัน ได้แก่ ค่า cardiac index ที่ลดลง ค่า systemic vascular resistance ที่เพิ่มขึ้น และ

ค่า stroke volume index ที่ลดลง แต่ metoprolol succinate ในขนาดยาเริ่มต้นสามารถออกฤทธิ์ได้รวดเร็วกว่า metoprolol tartrate นอกจากนี้การศึกษาของ Quan-Yu และคณะ [41] เพื่อศึกษาความแตกต่างระหว่างยา metoprolol succinate SR/XL 75 ถึง 95 มิลลิกรัมต่อวัน และ metoprolol tartrate 25 ถึง 50 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ metoprolol SR/XL ช่วยลดอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยได้เมื่อเปรียบเทียบกับยา metoprolol tartrate (69.5 ± 7.6 และ 64.0 ± 5.4 , $p < 0.05$) และไม่พบความแตกต่างในส่วนค่าที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของหัวใจและไต ได้แก่ ค่า ejection fraction ค่า blood urea nitrogen และค่า serum creatinine ของยาทั้งสองชนิด โดยโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช มีเฉพาะตัวยา metoprolol tartrate ซึ่งในปัจจุบัน metoprolol tartrate ยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่แสดงประสิทธิผลต่อผลลัพธ์การเสียชีวิตและการเข้าอนในโรงพยาบาลของกลุ่มผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเปรียบเทียบกับ metoprolol succinate



2.6.7 ยาที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์และประสิทธิผลในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว

ยากลุ่ม Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) และ Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) และ กลุ่ม Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitors (ARNI)

การศึกษา CIBIS III trial [42] ในผู้ป่วย stable HF ซึ่งได้รับยา bisoprolol (target dose 10 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้ง) และ enalapril (target dose 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) ตัวใดตัวหนึ่งในช่วงแรกเป็นระยะเวลา 6 เดือน (monotherapy phase) และหลังจากนั้นได้ร่วมกันทั้งสองชนิด เป็นระยะเวลา 6 ถึง 24 เดือน ต่อผลอัตราการเสียชีวิต หรือการเข้าอนในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุ รวมทั้งอัตราการเสียชีวิตและหรือการเข้าอนในโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือด พบว่าผู้ป่วยได้รับยาทั้งสองกลุ่มในขนาดยามากกว่าร้อยละ 50 ของ target dose ($p < 0.001$) และพบว่าช่วง monotherapy phase เป็นปัจจัยสำคัญในการวัดผลลัพธ์ที่ต้องการข้างต้น ($p < 0.0001$) นอกจากนี้ปัจจัยต่างๆ ได้แก่ อายุ New York Heart Association (NYHA) class III การทำงานของไตที่บกพร่อง ภาวะ hypotension bradycardia และภาวะหัวใจล้มเหลวที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษาล้วนเป็นปัจจัยที่ทำให้การปรับขนาดยาไม่ถึง target dose ในยาทั้งสองชนิด รวมทั้งลำดับในการใช้ยาเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ยาทั้งสองชนิดปรับขนาดยาถึง target dose ใน monotherapy phase นอกจากนี้ในช่วงที่ได้รับยาร่วมกันพบว่า ขนาดยาสัมพันธ์กับลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยและอาการไม่พึงประสงค์จากยา

ยากลุ่ม ARNI ด้วยยา sacubitril/valsartan อาจส่งผลต่อการปรับขนาดยากลุ่ม beta blockers ซึ่งอาจมีผลลดระดับความดันโลหิต systolic เมื่อเปรียบเทียบกับ enalapril ซึ่งอาจส่งผลต่อขนาดยากลุ่ม beta blockers สูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ จากการศึกษา PARADIGM-HF [18] ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่มีค่า ejection fraction น้อยกว่า 40% ที่ได้รับยากลุ่ม ARNI (ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) หรือ enalapril (ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) ในระยะเวลา 27 เดือน พบว่าเกิดความเสียงของผลลัพธ์รวมในผู้ป่วยที่ได้รับยา ARNI ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา enalapril (HR 0.80 [95%CI 0.73 to 0.87] $p < 0.001$) รวมทั้งยา ARNI ช่วยลดความเสียงในการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวย้อยละ 21 ($p < 0.001$)

ยากลุ่ม aldosterone antagonists

การศึกษาของ Henry และคณะ [43] เพื่อศึกษาผลลัพธ์อัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ รวมทั้งการเสียชีวิตหรือกลับเข้าอนในโรงพยาบาลด้วยสาเหตุจากภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยที่เป็น severe HF โดยเปรียบเทียบผลของ carvedilol กับ placebo พบว่าผลจากยา carvedilol ในผู้ป่วย

ที่ได้หรือไม่ได้รับ spironolactone ใกล้เคียงกันและไม่มีผลกระทบต่ออาการข้างเคียงจากการทำงานของระบบซิมพาเทติก โดยศึกษาผลต่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยจากยา carvedilol เปรียบเทียบกับ placebo ในผู้ป่วยที่ได้รับ spironolactone (HR 0.65 [95%CI 0.36 -1.15]) และไม่ได้รับ spironolactone (HR 0.65 [95%CI 0.51- 0.83]) ผลต่ออัตราการเสียชีวิตหรือกลับเข้านอนในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุ (HR 0.76 [95%CI 0.55 -1.05] และ HR 0.76 [95%CI 0.66 - 0.88]) ผลต่ออัตราการเสียชีวิตหรือกลับเข้านอนในโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (HR 0.61[95%CI 0.42-0.89 และ HR 0.75[95%CI 0.64-0.88]) และผลต่ออัตราการเสียชีวิตหรือกลับเข้านอนในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว (HR 0.63[95%CI 0.43-0.94 และ HR 0.70[95%CI 0.59-0.84]) ในผู้ป่วยที่ได้รับ spironolactone และไม่ได้รับ spironolactone ตามลำดับ

ยากลุ่ม sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor

ยากลุ่ม sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor ที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตและการเข้านอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวได้แก่ empagliflozin [44] dapagliflozin [16, 45] และ canagliflozin [46] การศึกษา DAPA-HF [16] ยา dapagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เปรียบเทียบกับ placebo ในการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวชนิด HFREF ที่มีหรือไม่มีโรคเบาหวานร่วมด้วย โดยผู้ป่วยได้รับการรักษามาตรฐาน และได้รับ beta blockers ร่วมด้วยร้อยละ 96 ของผู้ป่วยทั้งหมด พบว่าผลลัพธ์รวมของการเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลด้วย worsening heart failure หรือเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin เกิดขึ้นร้อยละ 16.3 (HR 0.74[95%CI 0.65-0.85] $p < 0.001$) และพบว่าผู้ป่วยเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลด้วย worsening heart failure ร้อยละ 10 (HR 0.70[95% CI 0.59–0.83] $p < 0.001$) รวมทั้งเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดร้อยละ 9.6 (HR 0.82[95% CI 0.69–0.98] $p = 0.029$) ของผู้ป่วยทั้งหมดเปรียบเทียบกับ placebo สอดคล้องกับผลการศึกษา DECLARE-TIMI 58 [45] ที่ศึกษาผลจากยา dapagliflozin เช่นกัน นอกจากนี้การศึกษา EMPA-REG OUTCOME Trial [44] เพื่อศึกษาผลจากยา empagliflozin เปรียบเทียบกับ placebo ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโอกาสเกิดโรคทางหัวใจและหลอดเลือด พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ empagliflozin จะช่วยลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุได้ร้อยละ 30 ลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ร้อยละ 38 รวมทั้งลดความเสี่ยงในการเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวได้ร้อยละ 35 เมื่อเปรียบเทียบกับ placebo และล่าสุดมีข้อมูลยา canagliflozin ตามการศึกษา CREDENCE Trial [46] ในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและไตวายเรื้อรังระยะ mild และ moderate โดยมีร้อยละ 15 ของผู้ป่วยทั้งหมดมีภาวะหัวใจล้มเหลว พบว่า canagliflozin ช่วยลดความเสี่ยงในการเข้ารับการรักษานใน

โรงพยาบาลได้ร้อยละ 39 ($p < 0.001$) และลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ร้อยละ 22 ($p = 0.05$) โดยรวมสามารถสรุปได้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ทุกตัว ช่วยลดการเข้าอนในโรงพยาบาลของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีโรคเบาหวานร่วมด้วยได้

ยากลุ่มอื่น ๆ ที่มีผลควบคุมอัตราเร็วและจังหวะการเต้นของหัวใจ

Digoxin, amiodarone และ ivabradine

การควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว มีการติดตามผลโดยใช้ electrocardiography การใช้เครื่องติดตามการเต้นของหัวใจห้องล่างแบบพกพาสามารถประเมินผู้ป่วยขณะพัก ออกกำลังกายหรือขณะหลับได้ แต่ไม่สามารถประเมินการทำงานของหัวใจได้ตลอดเวลา ตรงกันข้ามกับเครื่องมือชนิดฝังในร่างกาย เช่น pacemakers CRT และ ICDs ใช้วัดอัตราการเต้นของหัวใจได้ตลอดเวลา อัตราการเต้นของหัวใจที่เหมาะสมของผู้ป่วย atrial fibrillation ร่วมกับภาวะหัวใจล้มเหลว คือ 60 ถึง 100 ครั้งต่อนาที ยากลุ่ม beta blockers และ digoxin สามารถช่วยในการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจได้ โดย beta blockers ช่วยลดอัตราการเต้นของหัวใจได้ตลอดเวลา ในขณะที่ digoxin จะมีผลลดอัตราการเต้นของหัวใจในช่วงกลางคืนได้มากกว่า นอกจากนี้ผลจากยา amiodarone และ ยากลุ่ม non-dihydropyridine CCBs สามารถช่วยลดอัตราการเต้นของหัวใจได้ แต่มีอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นและควรหลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วย HFrEF [1] นอกจากนี้การศึกษา SHIFT study [34] พบว่า ivabradine ช่วยลดอัตราการเต้นของหัวใจ อีกทั้งยังสามารถใช้ยาได้ในกรณีอัตราการเต้นของหัวใจน้อยกว่า 60 ครั้งต่อนาที

การควบคุมจังหวะการเต้นของหัวใจ ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ได้แก่ การใช้ยาหรือ electrical cardioversion และยังมีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่แสดงผลลดอัตราการเสียชีวิตได้มากกว่าการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ การทำ cardioversion ควรทำอย่างเร่งด่วนในกรณีผู้ป่วย atrial fibrillation ที่ส่งผลอันตรายต่อชีวิตและควรควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจให้คงที่ก่อนการทำ cardioversion และควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่ม antiarrhythmic class I และ dronedarone เนื่องจากเพิ่มโอกาสในการเสียชีวิตและโอกาสกลับเข้าอนในโรงพยาบาล [1] แต่การใช้ amiodarone ในผู้ป่วย chronic atrial fibrillation ทำให้เกิด sinus rhythm ลดอาการของ paroxysmal AF และช่วยให้เกิด sinus rhythm หลังจากได้รับการทำ cardioversion แล้ว [1]

2.6.8 โรคร่วมของผู้ป่วย

โรคร่วมของผู้ป่วยอาจจะส่งผลกระทบต่อการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว เช่น ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่ม ARBs ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง หรือยาบางชนิดที่รักษาโรคร่วมของผู้ป่วย

อาจทำให้เกิด worsening HF เช่น NSAIDs หรือยาเคมีบำบัดบางชนิด และอาการของหัวใจล้มเหลวของผู้ป่วยอาจมีผลเปลี่ยนแปลงแนวทางการรักษาโรคร่วมของผู้ป่วยเช่นกัน [1] อาทิเช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมกับ atrial fibrillation เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดหลอดเลือดอุดตัน เช่น โรคหลอดเลือดสมอง และส่งผลต่อการทำงานของหัวใจลดลง ทำให้อาการของภาวะหัวใจล้มเหลวแย่ลง [1] จากการศึกษาของ Kotecha และคณะ[47] พบว่าอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย atrial fibrillation เกิดขึ้นร้อยละ 21 ของผู้ป่วยทั้งหมด เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มี sinus rhythm และผู้ป่วยที่ได้รับยา beta blockers และมี sinus rhythm จะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.73[95%CI 0.67-0.80] $p < 0.001$) เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วย atrial fibrillation (HR 0.97 [95%CI 0.83-1.14] $p = 0.73$) โดยมีปัจจัยต่างๆที่เกี่ยวข้องได้แก่ อายุ, เพศ, ค่า ejection fraction, New York Heart Association (NYHA) class, อัตราการเต้นของหัวใจ และยาที่ได้รับร่วมกัน ผลโดยรวมพบว่ายาในกลุ่ม beta blockers ไม่ได้มีผลเหนือกว่ายาชนิดอื่นที่มีผลควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ และไม่ได้เป็นยาหลักในการควบคุมอาการผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมกับ atrial fibrillation

2.6.9 ขนาดยาเป้าหมาย (target dose) ยา carvedilol ของประเทศญี่ปุ่น

European Society of Cardiology (ESC) guideline for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure ปี 2016 [1] และ Heart Failure Council of Thailand (HFCT) Guideline ปี 2019 [4] กำหนด target dose ไว้ดังนี้ ได้แก่ carvedilol 25 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือ 50 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของประเทศญี่ปุ่นที่มีการกำหนด target dose ของยา carvedilol เท่ากับ 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือ 20 มิลลิกรัมต่อวัน อ้างอิงจากการศึกษาของ Ogihara และคณะ [48] เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา carvedilol ในผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงชนิดรุนแรง ซึ่งเคยได้รับยาขับปัสสาวะมาก่อน และมีระดับความดันโลหิต diastolic มากกว่า 120 มิลลิเมตรปรอทในครั้งแรก และมากกว่า 110 มิลลิเมตรปรอทหลังจากได้รับยาขับปัสสาวะไปแล้ว 1 สัปดาห์ จากนั้นเริ่มต้นให้ carvedilol ขนาด 5 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ปรับขนาดยาเป็น 10 และ 20 มิลลิกรัมต่อวัน จนระดับความดันโลหิตลดลงต่ำกว่า 100 มิลลิเมตรปรอทวัดผลใน 4 ถึง 8 สัปดาห์ พบว่า ค่าระดับความดันโลหิต diastolic ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ในผู้ป่วยทุกราย และอัตราการเต้นของหัวใจลดลงจาก 76 ± 2 เป็น 67 ± 2 ครั้งต่อนาที ผลการศึกษาสรุปว่าควรใช้ยา carvedilol ขนาด 10 ถึง 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงชนิดรุนแรงโดยให้ร่วมกับยาขับปัสสาวะ สอดคล้องกับการศึกษาของ Kishida และคณะ[49] เพื่อวัดผลของยา carvedilol ในการออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดในผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บแน่นหน้าอกโดยติดตามผลผ่าน Holter ช่วงสังเกตอาการของผู้ป่วยก่อนเข้าการศึกษาเป็นระยะเวลา 1

สัปดาห์ ผู้ป่วยจะได้รับ placebo หลังจากนั้นในช่วงระยะเวลา 1 ถึง 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยจะได้รับเป็น carvedilol ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน และการติดตามผ่าน Holter แสดงผลในส่วนของความถี่ ขนาด และระยะเวลาของการเกิด ST-segment depression ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ carvedilol ช่วยลดความถี่ในการเกิด ST depression ได้เมื่อเปรียบเทียบกับ placebo ($p < 0.01$) รวมทั้งขนาดและระยะเวลาในการเกิด ST depression ดีขึ้นหลังได้รับยา ($p < 0.01$ และ $p < 0.05$) โดยรวมพบว่ากลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม beta blockers รวมถึงกลไกในช่วยขยายหลอดเลือดด้วย ซึ่งจะมีผลลดอาการเจ็บแค้นหน้าอกได้เมื่อใช้ยาในขนาด 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง



บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

เป็นการศึกษาวิจัยเชิงวิเคราะห์จากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยากลุ่ม beta blockers ที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์แสดงถึงการลดอัตราการนอนโรงพยาบาลและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีในโรงพยาบาลมหाराชนครศรีธรรมราช ได้แก่ bisoprolol และ carvedilol ในระดับสูง กลางและต่ำ เพื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality) ผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุ (composite outcome of all-cause mortality and all-cause hospitalization) ผลลัพธ์ในการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease hospitalization) ติดตามผลผู้ป่วยแต่ละรายเป็นระยะเวลาต่อเนื่อง 1 ปี

3.2 ขอบเขตการวิจัย

ศึกษาในผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ได้รับยากลุ่ม beta blockers ได้แก่ bisoprolol และ carvedilol โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลมหाराชนครศรีธรรมราช โดยสืบค้นข้อมูลผู้ป่วยจากรหัส ICD-10 (I500 : congestive heart failure) ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 และติดตามผลต่อเนื่องจนถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2562

3.3 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือ ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่เข้ารับการรักษาในคลินิกอายุรกรรม แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลมหाराชนครศรีธรรมราช ที่ได้รับ beta blockers ได้แก่ bisoprolol และ carvedilol

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่เข้ารับการรักษาในคลินิกอายุรกรรม แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลมหाराชนครศรีธรรมราช ที่ได้รับ beta blockers ได้แก่

bisoprolol และ carvedilol ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 และติดตามผลต่อเนื่องจนถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2562

เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย (inclusion criteria)

1. อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
2. ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (I500: congestive heart failure)
3. เป็น stable heart failure พิจารณาจากภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มีอาการคงที่ และไม่มีประวัติเกิด worsening heart failure หรือกลับเข้านอนในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันในช่วงระยะเวลา 6 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมงานวิจัย
4. ได้รับยากลุ่ม beta blockers ต่อเนื่องในขนาดเดิมเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์ กรณีผู้ป่วยได้รับการปรับขนาดยาในช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษาจะใช้ข้อมูลจากขนาดยาสุดท้ายที่ผู้ป่วยได้รับต่อเนื่องอย่างน้อย 6 สัปดาห์

เกณฑ์คัดผู้ป่วยออกจากงานวิจัย (exclusion criteria)

1. ได้รับการทำ percutaneous coronary intervention (PCI) หรือ coronary bypass surgery (CABG) ในระยะเวลา 6 เดือนก่อนคัดเลือกเข้าร่วมงานวิจัย
2. มีการเปลี่ยนแปลงขนาดยา ACEI หรือ ARBs หรือ ARNI หรือ spironolactone หรือ diuretic ที่ได้รับร่วมด้วยในระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม beta blockers ต่อเนื่องอย่างน้อย 6 สัปดาห์
3. ผู้ป่วยที่มีค่า ejection fraction $\geq 50\%$ หรือได้รับการวินิจฉัยเป็น Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF)
4. ผู้ป่วยที่มีประวัติการเข้านอนในโรงพยาบาลในระยะเวลา 3 เดือนก่อนคัดเลือกเข้าร่วมงานวิจัย
5. ข้อมูลเวชระเบียนไม่สมบูรณ์เพียงพอที่จะนำมาศึกษาต่อ

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

$$n = \frac{E}{p_E}$$

$$E = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2}{\sigma^2 \times [\ln(HR)]^2}$$

$$p_E = 1 - \frac{S_1(t) + S_1(t)^{HR}}{2}$$

กำหนด α	คือ Type 1 error rate	β	คือ Type 2 error rate
HR	คือ Hazard Ratio	σ^2	คือ ค่าความแปรปรวน
Z	คือ ค่ามาตรฐานที่ขนาดความเชื่อมั่น 95% หรือขนาดนัยสำคัญ 0.05 มีค่าเท่ากับ 1.96		
n	คือ ขนาดตัวอย่าง	S	คือ โอกาสในการรอดชีวิต
E	คือ จำนวนเหตุการณ์ที่สนใจ	t	คือ ระยะเวลา

ค่ามาตรฐานที่ขนาดความเชื่อมั่น 95% ($\alpha=0.05$) สำหรับการศึกษาผลลัพธ์การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ ด้วยขนาด Power 80% ($\beta=0.20$) เพื่อเปรียบเทียบระหว่างขนาดยาสูง กลางและต่ำ โดยใช้โปรแกรมสถิติ STATA version 15 (STATA CropLP. LLC.) และ Cox proportional hazard model ในการคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง อ้างอิงจากผลการศึกษา MOCHA trial [24] เปรียบเทียบระหว่างยา carvedilol ขนาดกลางและต่ำ ต่อผลลัพธ์การเสียชีวิตของผู้ป่วยมีค่า Relative risk เท่ากับ 0.35 และโอกาสการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับยา carvedilol เท่ากับร้อยละ 6 จากการแทนค่าในสูตรสามารถคำนวณเหตุการณ์ได้จำนวน 29 เหตุการณ์และต้องใช้ขนาดตัวอย่างเท่ากับ 475 ราย ผู้วิจัยเพิ่มกลุ่มตัวอย่างเพื่อป้องกันปัญหาข้อมูลไม่สมบูรณ์สำหรับนำมาศึกษาต่อประมาณร้อยละ 10

ขนาดตัวอย่างทั้งหมดที่ใช้ในการวิจัยควรมีอย่างน้อย 528 ราย

3.4 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

แบ่งเป็น 3 ขั้นตอน ดังนี้

ขั้นตอนที่ 1 : การเตรียมการก่อนดำเนินงานวิจัย

1. ทบทวนวรรณกรรมและศึกษาข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
2. จัดเตรียมเครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย คือ แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย ประกอบด้วย 4 ส่วน (ภาคผนวก) ได้แก่

2.1 ข้อมูลทั่วไป ประกอบด้วย เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ผลการประเมิน functional class ชนิดของภาวะหัวใจล้มเหลวแบ่งตามค่า ejection fraction สาเหตุของการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ประวัติการรักษา โรคประจำตัวร่วม (comorbidity)

- 2.2 ผลการตรวจร่างกายและผลทางห้องปฏิบัติการต่างๆ รวมทั้งค่า NT-proBNP ใน visit แรกหลังได้รับยาในกลุ่ม beta blockers stable dose มาเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์ (first visit) ส่วนอัตราการเต้นของหัวใจและระดับความดันโลหิตบันทึก 2 ครั้ง คือ ใน first visit และ visit สุดท้ายหลังครบระยะเวลา 1 ปีในการติดตามผู้ป่วย
- 2.3 ข้อมูลการใช้ยาในวันที่ได้รับยาในขนาดคงที่ ครบ 6 สัปดาห์ (start date) ชนิดและขนาดยาในกลุ่ม beta blockers ที่ได้รับ รวมทั้งยาในกลุ่มอื่นๆ ตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว ข้อมูลการปรับขนาดยาและอาการข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยาในกลุ่ม beta blockers
- 2.4 ข้อมูลการเสียชีวิตของผู้ป่วยจากทุกสาเหตุ และการเข้านอนในโรงพยาบาลของผู้ป่วยด้วยสาเหตุต่างๆ ระบุวันแรกที่ยังผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย ณ วันที่ได้รับยา stable dose ครบ 6 สัปดาห์ วันสุดท้ายที่ยังผู้ป่วยมาติดตามอาการที่โรงพยาบาล วันที่ผู้ป่วยเกิดผลลัพธ์การเสียชีวิต การเข้านอนในโรงพยาบาลด้วยสาเหตุต่างๆ และสถานะผู้ป่วยหลังจากติดตามผู้ป่วยแต่ละรายต่อเนื่อง 1 ปี
3. ยื่นโครงร่างวิจัยเพื่อขอรับการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ณ โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช
4. ขออนุญาตเก็บข้อมูลผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ณ โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

ขั้นตอนที่ 2 : การดำเนินงานวิจัย

- สืบค้นข้อมูลผู้ป่วยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราชย้อนหลัง 6 ปี ระหว่าง วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 โดยใช้รหัสวินิจฉัยโรค (ICD-10) ภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) จากรหัส I500 เชื่อมโยงกับข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา กลุ่ม beta blockers ร่วมด้วย ได้แก่ carvedilol และ bisoprolol
- คัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง ตามเกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยและเกณฑ์คัดผู้ป่วยออกจากงานวิจัย
- เก็บข้อมูลกลุ่มตัวอย่างจากเวชระเบียนผู้ป่วย ได้แก่ ข้อมูลผู้ป่วยทั่วไป ผลการตรวจร่างกายและผลทางห้องปฏิบัติการ และข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วย (ภาคผนวก ก)

4. นำข้อมูลที่ได้จัดแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม beta blockers โดยพิจารณาเปรียบเทียบขนาดยาทุกชนิด ได้แก่ bisoprolol และ carvedilol เป็นสัดส่วนร้อยละของ target dose ของยาแต่ละชนิด โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเป็น 3 ระดับ ได้แก่
 - ขนาดยาต่ำ (low dose) คือ ขนาดยาน้อยกว่าร้อยละ 25 ของ target dose
 - ขนาดยากลาง (medium dose) คือ ขนาดยาร้อยละ 25 ถึงน้อยกว่าร้อยละ 50 ของ target dose
 - ขนาดยาสูง (high dose) คือ ขนาดยาร้อยละ 50 ถึงร้อยละ 100 ของ target dose
5. บันทึกข้อมูลการติดตามผู้ป่วยแต่ละรายต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 1 ปี จนถึงระยะเวลาที่ผู้ป่วยเสียชีวิต หรือระยะเวลาสิ้นสุดการเก็บข้อมูลงานวิจัย คือ วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2562 ตามแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (ภาคผนวก) ดังนี้
 - วันแรกที่ผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย (start date) คือ วันแรกหลังจากที่ได้รับยาในกลุ่ม beta blockers stable dose ครบ 6 สัปดาห์
 - วันสุดท้ายที่ผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย (end date) คือ วันที่ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือกลับเข้านอนโรงพยาบาลหรือวันสุดท้ายที่มีข้อมูลภายในระยะเวลาที่ศึกษา หรือ วันสิ้นสุดงานวิจัย (31 ธันวาคม พ.ศ.2562)
 - ข้อมูลสาเหตุการเสียชีวิตจากสำนักทะเบียนราษฎร
 - การเข้านอนในโรงพยาบาลของผู้ป่วยด้วยสาเหตุต่างๆ
 - ข้อมูลผู้ป่วย ณ วันที่ผู้ป่วยมาติดตามอาการเป็นครั้งสุดท้าย (last follow-up date)
6. ประเมินสถานะของผู้ป่วย ณ วันสุดท้ายที่เก็บข้อมูล เป็น ผู้ป่วยที่เกิดผลลัพธ์ (failure) และ ไม่เกิดผลลัพธ์ (censored) และประเมินระยะเวลาที่เกิดผลลัพธ์ในผู้ป่วยเป็น person-year
7. รวบรวมข้อมูลเพื่อประเมินผลลัพธ์ที่ต้องการศึกษา ได้แก่
 - 7.1 ผลลัพธ์หลัก (primary outcome) ได้แก่ ผลลัพธ์ของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality) ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ในระยะเวลา 1 ปี
 - 7.2 ผลลัพธ์รอง (secondary outcome) ได้แก่ ผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ และการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุ (composite outcome of all-cause mortality and all-cause hospitalization) ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ในระยะเวลา 1 ปี และ ผลลัพธ์ในการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease hospitalization) ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ในระยะเวลา 1 ปี

8. วิเคราะห์ข้อมูลและสรุปผลการวิจัย

ขั้นตอนที่ 3 : การวิเคราะห์ผล

1. การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงพรรณนา

1.1 ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ ผลการประเมิน functional class ชนิดของภาวะหัวใจล้มเหลวแบ่งตามค่า ejection fraction สาเหตุของการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังประวัติการรักษา โรคประจำตัวร่วม อาการข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยา จำนวนผู้ป่วยที่เข้านอนในโรงพยาบาลจากสาเหตุต่างๆ จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากทุกสาเหตุ จำนวนแสดงสถานะผู้ป่วยหลังจากติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 1 ปี แสดงเป็นความถี่และร้อยละ

1.2 ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ อัตราการเต้นของหัวใจและระดับความดันโลหิต น้ำหนักผลทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ค่า NT-proBNP ขนาดยาในกลุ่ม beta blockers และขนาดยาในกลุ่มอื่น ๆ ที่ใช้ร่วมด้วย และระยะเวลาที่ผู้ป่วยเกิดผลลัพธ์การเสียชีวิต การเข้านอนในโรงพยาบาล นับตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัยจนถึงวันสุดท้ายที่เกิดผลลัพธ์หรือสิ้นสุดงานวิจัย และวันสุดท้ายที่ผู้ป่วยมาติดตามอาการในระยะเวลา 1 ปี แสดงผลเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานในกรณีที่ข้อมูลมีการแจกแจงปกติ หรือแสดงเป็นค่ามัธยฐานและค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์ในกรณีที่ข้อมูลมีการแจกแจงไม่ปกติ

2. การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงอนุมาน

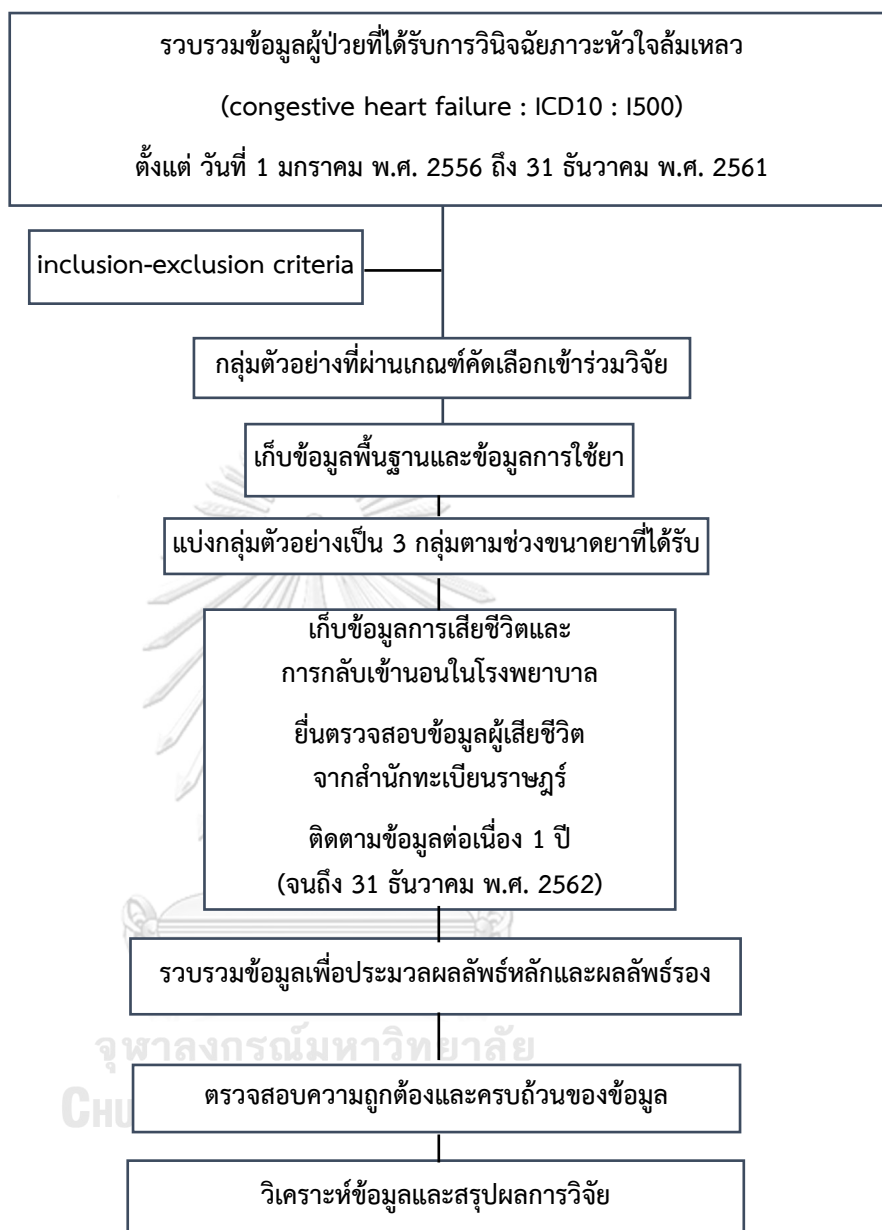
ใช้สถิติ Chi-square test ทดสอบความสัมพันธ์ของข้อมูลทั่วไป เปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปโดยใช้สถิติ Independent t-test กรณีเปรียบเทียบผลระหว่าง 2 กลุ่ม กรณีข้อมูลกระจายปกติ และใช้สถิติ Wilcoxon ranks sum test กรณีข้อมูลกระจายไม่ปกติ และเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปในกรณี 3 กลุ่มขึ้นไป โดยใช้สถิติ ANOVA หากข้อมูลกระจายปกติ และสถิติ Kruskal-Wallis test กรณีข้อมูลกระจายไม่ปกติ รวมทั้งเปรียบเทียบผลลัพธ์ที่ต้องการศึกษาโดยใช้ Cox proportional hazard model รายงานค่าความเสี่ยงเป็น adjusted hazard ratio และ 95% CI ระดับนัยสำคัญทางสถิติ p-value น้อยกว่า 0.05 ตามข้อมูลในตารางที่ 7 ส่วนข้อมูลที่ใช้วิเคราะห์ข้อมูลระยะเวลาปลอดเหตุการณ์ (time to event) วิเคราะห์โดยใช้ Kaplan-Meier analysis โดยใช้โปรแกรมสถิติ STATA version 15 (STATA CropLP. LLC.)

ตารางที่ 7 การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงอนุมาน

สมมติฐาน	ประเภทตัวแปร	สถิติที่ใช้
ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว เรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดสูง กลาง และต่ำ มีผลลัพธ์การเสียชีวิต จากทุกสาเหตุ แตกต่างกัน	ตัวแปรต้น ขนาดยาในกลุ่ม beta blockers แสดงผลเป็นสัดส่วน ร้อยละของ target dose ของ ยาแต่ละชนิด ในขนาดสูง กลางและต่ำ ตัวแปรตาม ผลลัพธ์การเสียชีวิตจากทุก สาเหตุ	Cox proportional hazard model รายงานค่าความเสี่ยง เป็น adjusted hazard ratio และ 95% CI (confidence interval) ระดับนัยสำคัญทาง สถิติ p-value น้อยกว่า 0.05
ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว เรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดสูง กลาง และต่ำ มีผลลัพธ์รวมของการ เสียชีวิตจากทุกสาเหตุ และ การเข้ารับการรักษาใน โรงพยาบาลจากทุกสาเหตุ แตกต่างกัน	ตัวแปรต้น ขนาดยาในกลุ่ม beta blockers แสดงผลเป็นสัดส่วน ร้อยละของ target dose ของ ยาแต่ละชนิด ในขนาดสูง กลางและต่ำ ตัวแปรตาม ผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิต จากทุกสาเหตุและการเข้ารับ การรักษาในโรงพยาบาลจาก ทุกสาเหตุ	Cox proportional hazard model รายงานค่าความเสี่ยง เป็น adjusted hazard ratio และ 95% CI (confidence interval) ระดับนัยสำคัญทาง สถิติ p-value น้อยกว่า 0.05
ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว เรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ในขนาดสูง กลาง และต่ำ มีผลลัพธ์ในการเข้ารับ การรักษาในโรงพยาบาลจาก โรคหัวใจและหลอดเลือด แตกต่างกัน	ตัวแปรต้น ขนาดยาในกลุ่ม beta blockers แสดงผลเป็นสัดส่วน ร้อยละของ target dose ของ ยาแต่ละชนิด ในขนาดสูง กลางและต่ำ ตัวแปรตาม	Cox proportional hazard model รายงานค่าความเสี่ยง เป็น adjusted hazard ratio และ 95% CI (confidence interval) ระดับนัยสำคัญทาง สถิติ p-value น้อยกว่า 0.05

สมมติฐาน	ประเภทตัวแปร	สถิติที่ใช้
	ผลลัพธ์ในการเข้ารับการรักษา ในโรงพยาบาลจากโรคหัวใจ และหลอดเลือด	





รูปที่ 4 ขั้นตอนดำเนินงานวิจัยโดยสรุป

3.5. เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

แบบบันทึกข้อมูลการวิจัย (ดูรายละเอียดในเอกสารภาคผนวก ก)

3.6. ตัวแปรที่ต้องการวัดในการวิจัย

ตัวแปรต้น ได้แก่ ขนาดยาในกลุ่ม beta blockers แสดงผลเป็นสัดส่วนร้อยละของ target dose ของยาแต่ละชนิด ในขนาดสูง กลางและต่ำ

ตัวแปรตาม ได้แก่ ผลลัพธ์การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ ผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุ และผลลัพธ์ในการกลับเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือด

3.7. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical consideration)

ผู้วิจัยขอดำเนินการขอรับพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลมหาราชานครศรีธรรมราช งานวิจัยนี้สามารถวิเคราะห์ข้อพิจารณาทางจริยธรรมที่เกี่ยวข้องตามหลักจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ดังนี้

3.7.1 หลักความเคารพในบุคคล (Respect for Person) ข้อมูลของผู้ป่วย ได้แก่ ข้อมูลส่วนตัวและการรักษาของผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการปกปิดเป็นความลับ โดยจะไม่มีการระบุชื่อ ข้อมูลที่อยู่ของผู้เข้าร่วมงานวิจัย จึงไม่สามารถระบุตัวตนของผู้เข้าร่วมวิจัยได้ ในทุกระบวนการของงานวิจัย ได้แก่ การเก็บข้อมูล บันทึกข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูลและการรายงานข้อมูล โดยมีเฉพาะผู้วิจัยเท่านั้นที่เข้าถึงข้อมูลได้ ซึ่งการนำเสนอผลของการวิเคราะห์ข้อมูลจะถูกรายงานออกมาเป็นภาพรวมและไม่ปรากฏข้อมูลส่วนตัวของผู้เข้าร่วมวิจัยแต่อย่างใด ทั้งนี้วัตถุประสงค์เพื่อนำไปสู่ผลสรุปทางข้อมูลทางวิชาการเท่านั้น

3.7.2 หลักแห่งผลประโยชน์ (Beneficence) งานวิจัยมุ่งผลเพื่อองค์ความรู้ใหม่ทางวิชาการ และข้อมูลอันเป็นประโยชน์ต่อส่วนรวม โดยผู้เข้าร่วมงานวิจัยจะไม่ได้รับผลประโยชน์โดยตรงใดๆจากการเข้าร่วมงานวิจัยนี้

3.7.3 หลักแห่งความยุติธรรม (Justice) งานวิจัยนี้มีเกณฑ์คัดเลือกเข้าร่วมงานวิจัย และเกณฑ์คัดเลือกออกจากการวิจัยที่ชัดเจน โดยทุกรายนั้นมีโอกาสในการได้รับการคัดเลือกเข้างานวิจัยเท่ากัน โดยปราศจากอคติใดๆ

3.8. รายละเอียดงบประมาณที่ใช้ในการวิจัย (Budget)

ค่าใช้จ่าย	รายละเอียด	จำนวนเงิน
เอกสารแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย	ชุดละ 5 บาท จำนวน 530 ชุด	2,650 บาท
ค่ากระดาษและอุปกรณ์สำนักงาน		2,000 บาท
ค่าเผยแพร่ผลงานวิจัย	ค่าใช้จ่ายในจัดทำรูปเล่มรายงาน	4,000 บาท
รวม		8,650 บาท

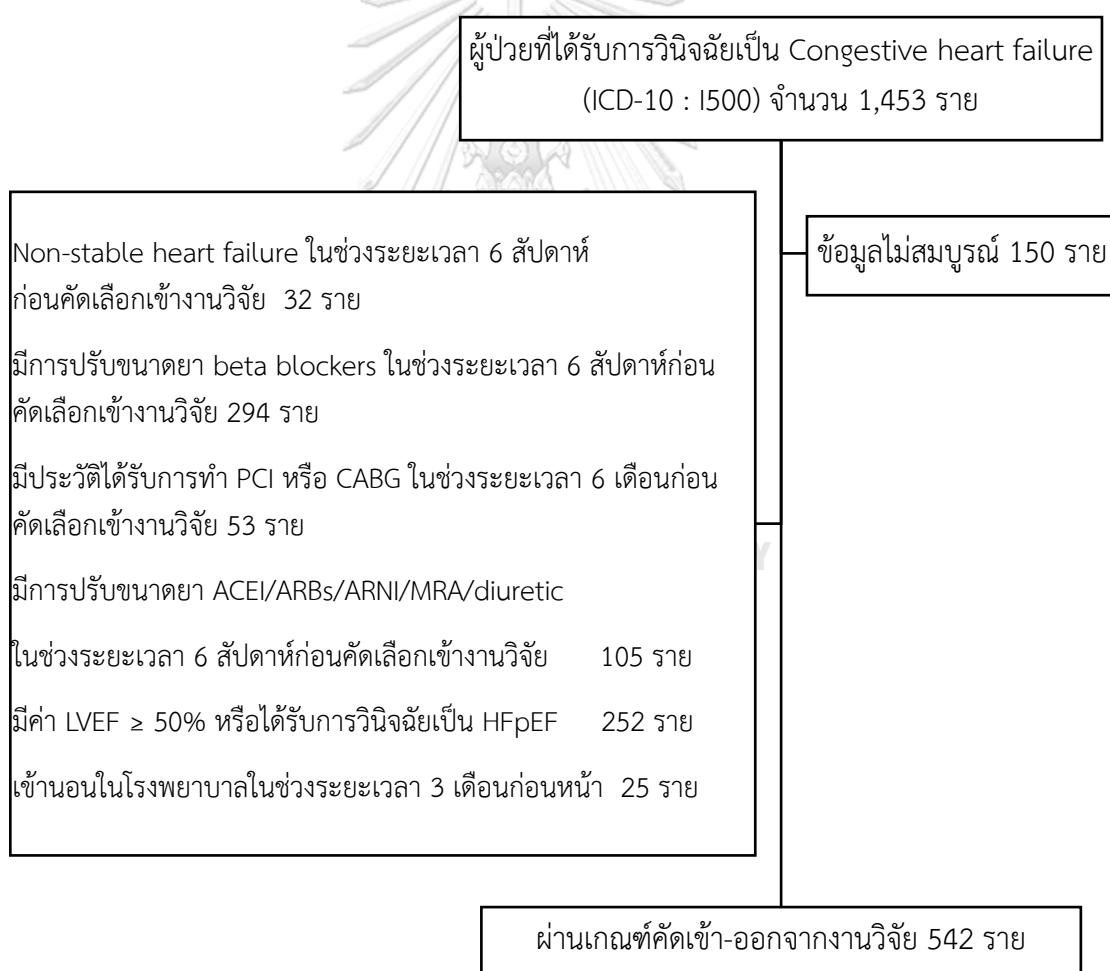


บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

จากการสืบค้นข้อมูลผู้ป่วยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลมหाराชนครศรีธรรมราช ย้อนหลัง 6 ปี ระหว่าง วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 โดยใช้รหัสวินิจฉัยโรค (ICD-10) ภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) จากรหัส I500 เชื่อมโยงกับข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา กลุ่ม beta blockers ร่วมด้วย ได้แก่ carvedilol และ bisoprolol จำนวน 1,453 ราย มีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้า-ออกจำนวน 542 ราย ดังแสดงในรูป



รูปที่ 5 จำนวนผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าและออกของงานวิจัย

ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 67.4 ± 15.4 ปี เป็นผู้ป่วยเพศชาย 283 ราย (ร้อยละ 52.2) โดยมีผู้ป่วยที่ได้รับยา carvedilol มากกว่า bisoprolol คิดเป็นร้อยละ 88.2 และ 11.8 ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด ตามลำดับ แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำจำนวน 286 ราย (ร้อยละ 52.7) ขนาดยากลาง 169 ราย (ร้อยละ 31.2) และขนาดยาสูง 87 ราย (ร้อยละ 16.1) ผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดเป้าหมาย (target dose) จำนวน 18 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.3 ของผู้ป่วยทั้งหมด จากลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ดังแสดงในตารางที่ 8 พบว่า ลักษณะทั่วไปมีความคล้ายคลึงกันในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม beta blockers ทั้ง 3 กลุ่ม ยกเว้น ข้อมูลน้ำหนักในระยะ first visit, โรคประจำตัวร่วมหัวใจเต้นพลิ้ว (Atrial fibrillation) เช่นเดียวกับประวัติการทำหัตถการโรคหัวใจ พบความแตกต่างในกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้ pacemaker หรือ AICD ซึ่งพบในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับขนาดสูงมากกว่าขนาดกลางและต่ำ ยาอื่น ๆ ที่ได้ร่วมกับกลุ่ม beta blockers มีความใกล้เคียงกันระหว่าง 3 กลุ่ม แต่พบความต่างระหว่างกลุ่มในการใช้ยา Trimetazidine และยาลดระดับไขมันในเลือด ร่วมกับยาในกลุ่ม beta blockers นอกจากนี้ในตารางที่ 9 ผลการตรวจร่างกายของผู้ป่วย ได้แก่ น้ำหนัก อัตราการเต้นของหัวใจ ระดับความดันโลหิต ใน 2 ช่วงระยะเวลา คือ ระยะเวลาหลังครบ 6 สัปดาห์ และระยะเวลาติดตาม 1 ปี รวมทั้งผลตรวจเลือด การทำงานของไต เป็นต้น พบว่ามีความใกล้เคียงกันในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาทั้ง 3 กลุ่ม

ตารางที่ 8 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (n=542 ราย)

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	ขนาดยาในกลุ่ม beta blockers			P-value
	ขนาดยาต่ำ 286 ราย n (%)	ขนาดยากลาง 169 ราย n (%)	ขนาดยาสูง 87 ราย n (%)	
อายุเฉลี่ย (ปี), mean±SD	66.6±16.4	68.1±14.4	68.8±13.8	0.065 ^a
เพศ ชาย	147 (51.4)	87 (51.5)	49 (56.3)	0.704 ^b
หญิง	139 (48.6)	82 (48.5)	38 (46.7)	
ชนิดของ Heart failure แบ่งตามค่า Ejection Fraction (%)				0.583 ^b
- HF _r EF	159 (55.6)	86 (50.9)	45 (51.7)	
- HF _m rEF	127 (44.4)	83 (49.1)	42 (48.3)	
ระดับความรุนแรงของ Heart failure (NYHA class)				0.581 ^b
Class I	158 (55.2)	85 (50.3)	44 (50.6)	

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	ขนาดยากลุ่ม beta blockers			P-value
	ขนาดยาต่ำ 286 ราย n (%)	ขนาดยากลาง 169 ราย n (%)	ขนาดยาสูง 87 ราย n (%)	
Class II	95 (33.2)	63 (37.3)	30 (34.5)	
Class III	25 (8.8)	19 (11.2)	12 (13.8)	
Class IV	8 (2.8)	2 (1.2)	1 (1.2)	
สาเหตุของ Heart failure				0.998 ^b
DCM	30 (10.5)	23 (13.6)	15 (17.2)	
Ischemic	14 (4.9)	28 (16.6)	6 (6.9)	
Valvular heart Disease	43 (15.9)	25 (14.8)	13 (14.9)	
อื่นๆ	1(0.3)	1 (0.6)	0 (0)	
โรคประจำตัวร่วม				
ความดันโลหิตสูง	65 (22.7)	42 (24.8)	24 (27.6)	0.631 ^b
เบาหวาน	78 (27.3)	49 (29.0)	23 (26.4)	0.888 ^b
ไขมันในเลือดสูง	46 (16.1)	39 (23.1)	19 (21.8)	0.148 ^b
หลอดเลือดหัวใจ (CAD)	78 (27.3)	53 (31.4)	33 (37.9)	0.155 ^b
หอบหืด	2 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.2)	0.880 ^b
ปอดอุดกั้นเรื้อรัง	14 (4.9)	6 (3.5)	4 (4.6)	0.794 ^b
ไตวายเรื้อรัง	56 (19.6)	32 (18.9)	19 (21.8)	0.854 ^b
- Hemodialysis/CAPD	3 (1.1)	2 (1.2)	0 (0)	0.631 ^b
หัวใจเต้นพลิ้ว (AF)	50 (17.5)	38 (22.5)	27 (31.0)	0.023 ^b
โรคตับ	4 (1.4)	2 (1.2)	1 (1.2)	0.973 ^b
โรคระบบประสาท	3 (1.1)	2 (1.2)	0 (0)	0.611 ^b
หลอดเลือดสมอง	6 (2.1)	5 (3.0)	3 (3.5)	0.733 ^b
โลหิตจาง	25 (8.7)	13 (7.7)	6 (6.9)	0.834 ^b
ประวัติการทำหัตถการ				
โรคหัวใจ				
- CAG	40 (14.0)	33 (19.5)	19 (21.8)	0.052 ^b

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	ขนาดยา กลุ่ม beta blockers			P-value
	ขนาดยาต่ำ 286 ราย n (%)	ขนาดยากลาง 169 ราย n (%)	ขนาดยาสูง 87 ราย n (%)	
- PCI	23 (8.0)	19 (11.2)	13 (14.9)	0.114 ^b
- CABG	11 (3.8)	5 (2.9)	2 (2.3)	0.146 ^b
- Pacemaker/AICD	6 (2.1)	5 (2.9)	8 (9.2)	0.006 ^b
ยาที่ได้รับรวม				
ACEI	95 (33.2)	64 (37.9)	38 (43.7)	0.183 ^b
ARBs	53 (18.5)	39 (23.1)	20 (23.0)	0.432 ^b
ARNI	3 (1.1)	6 (3.5)	1 (1.2)	0.139 ^b
Spirolactone	104 (36.3)	65 (38.5)	41 (47.1)	0.196 ^b
Diuretic	218 (76.2)	131 (77.5)	70 (80.5)	0.709 ^b
Hydralazine	15 (5.2)	13 (7.7)	6 (6.9)	0.562 ^b
Nitrate	88 (30.7)	53 (31.4)	34 (39.1)	0.524 ^b
Trimetazidine	6 (2.1)	14 (8.3)	12 (13.8)	0.001 ^b
DHP-CCB	34 (11.9)	20 (11.8)	13 (15.0)	0.727 ^b
Non-DHP CCB	3 (1.1)	4 (2.4)	2 (2.3)	0.499 ^b
Ivabradine	2 (0.7)	5 (2.9)	1 (1.2)	0.149 ^b
Digoxin	56 (19.6)	31 (18.3)	20 (23.0)	0.673 ^b
Amiodarone	3 (1.1)	1 (0.6)	1 (1.2)	0.860 ^b
Antiplatelets	188 (65.7)	113 (65.7)	54 (62.1)	0.808 ^b
Anticoagulants	57 (20.0)	34 (20.1)	27 (31.0)	0.073 ^b
Lipid lowering drugs	200 (69.9)	136 (80.5)	72 (83.0)	0.009 ^b
Antidiabetic drugs	65 (22.7)	40 (23.7)	20 (23.0)	0.063 ^b
- SGLT2i	1(0.4)	1 (0.6)	1 (1.2)	0.676 ^b

a : โดยใช้สถิติ oneway ANOVA, b : โดยใช้สถิติ chi-square test,

HFrEF= Heart failure with reduced ejection fraction, HFmrEF= Heart failure with mid-range ejection fraction, NYHA class= New York Heart Association functional class, DCM=Dilated cardiomyopathy, CAD=Coronary artery disease, CAPD = Continuous ambulatory peritoneal dialysis, AF=Atrial fibrillation, ACEI= Angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs= Angiotensin

receptor blockers, ARNI = Angiotensin receptor neprilysin inhibitors, DHP-CCB = Dihydropyridine calcium channel blockers, Non-DHP CCB = Non-dihydropyridine calcium channel blockers, SGLT2i=Sodium glucose co-transporter type 2 inhibitors

ตารางที่ 9 ผลการตรวจร่างกายผู้ป่วย

ผลการตรวจร่างกาย ของผู้ป่วย	ขนาดยาในกลุ่ม beta blockers			P-value
	ขนาดยาต่ำ 286 ราย mean±SD	ขนาดยากลาง 169 ราย mean±SD	ขนาดยาสูง 87 ราย mean±SD	
น้ำหนักใน first visit (กิโลกรัม)	59.7±13.9	62.5±13.1	64.0±16.3	0.057 ^a
น้ำหนักหลังติดตามเป็น ระยะเวลา 1 ปี (กิโลกรัม)	59.6±14.2	61.8±13.4	63.3±16.8	0.071 ^a
อัตราการเต้นของหัวใจใน first visit (ครั้งต่อนาที)	83.5±16.2	82.1±14.5	83.3±15.2	0.675 ^a
อัตราการเต้นของหัวใจหลัง ติดตามเป็นระยะเวลา 1 ปี (ครั้งต่อนาที)	79.3±16.2	78.8±15.9	78.8±11.1	0.083 ^a
Systolic blood pressure ใน first visit (mm Hg)	124.7±23.0	124.0±19.4	123.9±17.7	0.888 ^a
Diastolic blood pressure ใน first visit (mm Hg)	73.4±15.0	75.2±13.9	75.9±15.2	0.246 ^a
Systolic blood pressure หลังติดตามเป็นระยะเวลา 1 ปี (mm Hg)	124.1±63.6	124.9±19.2	123.5±18.1	0.970 ^a
Diastolic blood pressure หลังติดตามเป็นระยะเวลา 1 ปี (mm Hg)	71.4±13.1	73.2±13.5	73.0±14.2	0.096 ^a
Fasting blood sugar (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	73.0±105.9	69.3±74.0	71.7±71.2	0.919 ^a
HbA1C (มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์)	7.2±1.8	7.1±1.2	7.2±1.4	0.500 ^a

ผลการตรวจร่างกาย ของผู้ป่วย	ขนาดยากลุ่ม beta blockers			P-value
	ขนาดยาต่ำ 286 ราย mean±SD	ขนาดยากลาง 169 ราย mean±SD	ขนาดยาสูง 87 ราย mean±SD	
ระดับโซเดียมในเลือด (มิลลิ โมลต่อลิตร)	122.5±51.4	116.0±53.4	110.7±57.0	0.505 ^a
ระดับโพแทสเซียมในเลือด (มิลลิโมลต่อลิตร)	3.7±1.3	3.9±1.2	3.7±1.4	0.473 ^a
ระดับคลอไรด์ในเลือด (มิลลิ โมลต่อลิตร)	81.9±38.8	83.0±38.8	80.3±41.4	0.872 ^a
ระดับครีเอตินินในเลือด (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	1.2±0.9	1.5±0.8	1.3±0.6	0.326 ^a
ค่า eGFR (mL/min/1.73 m ²)	66.9±23.2	66.6±25.1	62.7±25.0	0.431 ^a
Hemoglobin (กรัมต่อ เดซิลิตร)	12.2±2.5	12.3±2.2	12.3±2.4	0.645 ^a
Hematocrit (เปอร์เซ็นต์)	36.8±9.4	37.8±6.6	37.5±7.2	0.433 ^a
NT-proBNP (พิโคกรัมต่อ มิลลิลิตร), median (iqr)	0(0)	0(0)	0(0)	0.708 ^b

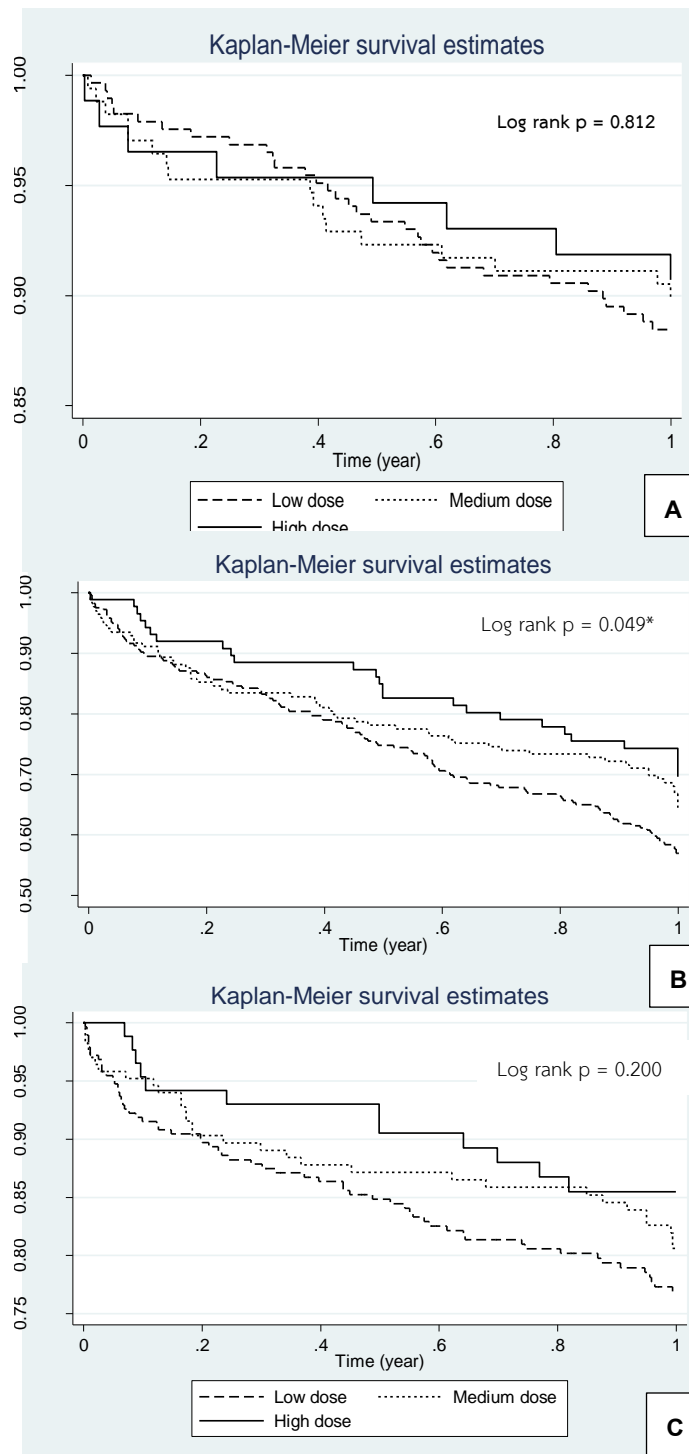
a : โดยใช้สถิติ oneway ANOVA, b : โดยใช้สถิติ kruskal-wallis test

4.2 ข้อมูลผลลัพธ์การเสียชีวิตและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลแยกตามกลุ่มขนาดยา

4.2.1 ผลลัพธ์การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ

ผู้ป่วยเสียชีวิตจากทุกสาเหตุทั้งหมด 58 ราย คิดเป็นร้อยละ 10.7 ของผู้ป่วยทั้งหมด ผู้ป่วยที่มีข้อมูลการเสียชีวิตในโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราชในระยะเวลา 1 ปี หลังได้รับยากลุ่ม beta blockers ในขนาดคงที่เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์จำนวน 5 ราย ซึ่งเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจจำนวน 4 ราย และเส้นเลือดสมองอุดตันจำนวน 1 ราย ข้อมูลจากสำนักทะเบียนราษฎร์พบข้อมูลผู้ป่วยเสียชีวิต จำนวน 53 ราย โดยไม่มีข้อมูลระบุสาเหตุการเสียชีวิต ผู้ป่วยที่เสียชีวิตส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม beta blockers ในขนาดต่ำ จำนวน 33 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.5 ซึ่งมากกว่ากลุ่มยาขนาดกลาง 17 ราย (ร้อยละ 10) และขนาดสูง จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 9.2) ตามลำดับ ในระยะเวลาติดตาม 507 person-year อุบัติการณ์การเสียชีวิตในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเท่ากับ 11.4 ต่อ 100 person-year (95%CI 8.8–15.0) เมื่อเวลาผ่านไป 1 ปี ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่ได้รับยา beta blockers มีโอกาสรอดชีวิต (survival probability) ได้ร้อยละ 89.6 (95%CI 86.7 – 91.9) และผลลัพธ์การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มที่ได้รับยาในขนาดต่ำ กลาง และสูงไม่แตกต่างกันในระยะเวลา 1 ปี (log-rank p-value = 0.812) ดังแสดงตามรูปที่ 6

เมื่อนำข้อมูลของผู้ป่วยมาศึกษาปัจจัยขนาดยาต่อผลลัพธ์ในระยะเวลา 1 ปี โดยใช้ Cox proportional hazard model เปรียบเทียบระหว่างขนาดยา 3 กลุ่ม (ตารางที่ 10) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูง และขนาดกลาง มีแนวโน้มในการเกิดผลลัพธ์การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุน้อยกว่ากลุ่มขนาดต่ำแต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ (HR=0.80, 95%CI 0.37–1.73, p=0.57 และ HR=0.87, 95%CI 0.48–1.57, p=0.65) ตามลำดับ



A : ผลลัพธ์การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุแยกตามขนาดยา

B : ผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ และการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุแยกตามขนาดยา

C : ผลลัพธ์การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือดแยกตามขนาดยา

รูปที่ 6 Kaplan-Meier แสดงผลลัพธ์แยกตามขนาดยา

4.2.2 ผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุ

พบข้อมูลผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุจำนวน 181 ราย จำนวนการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในช่วงติดตามผู้ป่วยในระยะเวลา 1 ปี มีตั้งแต่ 1 ถึง 7 ครั้งต่อคน (เฉลี่ย 0.55 ± 0.45 ครั้งต่อคน) สาเหตุการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลของผู้ป่วยครั้งแรกในระยะเวลาที่ติดตาม ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจจำนวน 58 ราย (ร้อยละ 32) ภาวะหัวใจล้มเหลวจำนวน 47 ราย (ร้อยละ 25.9) โรคหลอดเลือดสมองจำนวน 11 ราย (ร้อยละ 6.0) โรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจจำนวน 8 ราย (ร้อยละ 4.4) ภาวะไตวายจำนวน 6 ราย (ร้อยละ 3.3) โรคมะเร็งจำนวน 4 ราย (ร้อยละ 2.2) และอื่น ๆ จำนวน 47 ราย (ร้อยละ 25.9)

ผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุคิดเป็นผู้ป่วยจำนวน 210 ราย คิดเป็นร้อยละ 38.7 ของผู้ป่วยทั้งหมด ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มขนาดต่ำเกิดผลลัพธ์รวมมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มขนาดกลางและสูง จำนวน 124 ราย, 60 ราย และ 26 ราย (ร้อยละ 43.4, 35.3 และ 29.9) ตามลำดับ พบอุบัติการณ์เท่ากับ 49.5 ต่อ 100 person-year (95%CI 43.2 – 56.6) และเมื่อเวลาผ่านไป 1 ปี พบว่าผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่ได้รับยากลุ่ม beta blockers ช่วยลดโอกาสการเสียชีวิตและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุได้ ร้อยละ 61.5 (95%CI 57.2 – 65.5)

ผลลัพธ์รวมการเสียชีวิตและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุในระยะเวลา 1 ปี ระหว่างขนาดยาทั้ง 3 กลุ่ม มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (log-rank p-value = 0.049) ดังแสดงตามรูปที่ 6 เมื่อนำข้อมูลของผู้ป่วยมาศึกษาปัจจัยขนาดยาต่อผลลัพธ์ในระยะเวลา 1 ปี โดยใช้ Cox proportional hazard model เปรียบเทียบระหว่างขนาดยา 3 กลุ่ม (ตารางที่ 10) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูง (HR=0.63, 95%CI 0.41–0.95, p=0.03) มีแนวโน้มในการเกิดผลลัพธ์รวมการเสียชีวิตและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุน้อยกว่ากลุ่มขนาดต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนกลุ่มขนาดกลาง (HR=0.78, 95%CI 0.57–1.06, p=0.11) มีแนวโน้มในการเกิดผลลัพธ์รวมน้อยกว่ากลุ่มขนาดต่ำ แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ

4.2.3 ผลลัพธ์การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือด

ผลลัพธ์การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในระยะเวลา 1 ปี เกิดขึ้นในผู้ป่วยจำนวน 105 ราย (คิดเป็นร้อยละ 19.4 ของผู้ป่วยทั้งหมด) แยกสาเหตุการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจจำนวน 58 ราย (ร้อยละ 55) เช่น acute myocardial

infarction, angina pectoris, atrial fibrillation, cardiac arrest และ nonrheumatic valve disorder เป็นต้น ภาวะหัวใจล้มเหลวจำนวน 47 ราย (ร้อยละ 44.7) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา beta blockers ในขนาดต่ำ มากกว่าขนาดกลาง และสูง มีจำนวน 62 ราย, 31 ราย และ 12 ราย (ร้อยละ 21.7, 18.3 และ 13.8) ตามลำดับ พบการเกิดอุบัติเหตุการแท้งกับ 24 ต่อ 100 person-year (95%CI 19.8 – 29.0) และเมื่อเวลาผ่านไป 1 ปี ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่ได้รับยากลุ่ม beta blockers ช่วยลดโอกาสการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ร้อยละ 81.5 (95%CI 77.9 – 84.6) และผลลัพธ์การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือดของขนาดยาทั้ง 3 กลุ่มไม่แตกต่างกัน (log-rank p-value = 0.200) ดังแสดงในรูปที่ 6

เมื่อนำข้อมูลของผู้ป่วยมาศึกษาปัจจัยขนาดยาต่อผลลัพธ์ในระยะเวลา 1 ปี โดยใช้ Cox proportional hazard model เปรียบเทียบระหว่างขนาดยา 3 กลุ่ม (ตารางที่ 10) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูง (HR=0.58, 95%CI 0.31–1.09, p=0.09) และขนาดกลาง (HR=0.81, 95%CI 0.52–1.25, p=0.34) มีแนวโน้มในการเกิดผลลัพธ์การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือด น้อยกว่ากลุ่มขนาดต่ำ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 10 ความเสี่ยงในการเกิดผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รองแยกตามกลุ่มขนาดยาโดยใช้ Cox proportional hazard model

ผลลัพธ์	Unadjusted Hazard ratio (95%CI)		
	ขนาดยาต่ำ	ขนาดยากลาง	ขนาดยาสูง
ผลลัพธ์หลัก - ผลลัพธ์การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ	1	0.87 (0.48 – 1.57)	0.80 (0.37 – 1.73)
ผลลัพธ์รอง - ผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุ	1	0.78 (0.57 – 1.06)	0.63 (0.41 – 0.95)*
ผลลัพธ์รอง - ผลลัพธ์การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือด	1	0.81 (0.52 – 1.25)	0.58 (0.31 – 1.09)

p-value < 0.05 : sig*, ใช้สถิติ Cox proportional hazard model

จากผลลัพธ์ที่แสดงข้างต้นไม่พบความแตกต่างของผลลัพธ์การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุระหว่างขนาดยาต่ำ กลางและสูง แต่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มยาต่อผลลัพธ์รวมการเสียชีวิตและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ดังนั้นผู้วิจัยจึงศึกษาเพิ่มเติมถึงปัจจัยที่อาจส่งผลต่อผลลัพธ์รวมการเสียชีวิตและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลต่อไป

4.3 ปัจจัยที่อาจมีผลต่อผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุ

ปัจจัยที่มีผลต่อผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุ โดยใช้ Univariable cox proportional hazard model พบว่า อายุ กลุ่มขนาดยา ชนิดภาวะหัวใจล้มเหลวแบ่งตามการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย, NYHA functional class II, โรคโลหิต

จาง และใช้ยาในกลุ่ม Non-dihydropyridine calcium channel blockers ร่วมด้วย มีผลต่อผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางแสดงที่ 11

ตารางที่ 11 ปัจจัยที่มีผลต่อผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุโดยใช้ Univariable cox proportional hazard model

ปัจจัย	Hazard ratio (95%CI)	P-value
อายุ	1.01 (1.00 – 1.02)	0.011
เพศ ชาย	1	
หญิง	0.85 (0.59 – 1.24)	0.409
กลุ่มขนาดยา		
- ขนาดยาต่ำ	1	
- ขนาดยากลาง	0.78 (0.57 – 1.06)	0.112
- ขนาดยาสูง	0.63 (0.41 – 0.95)	0.030
ชนิด HF		
- HFmrEF	1	
- HFrEF	1.39 (1.05 – 1.83)	0.019
NYHA class		
- Class I	1	
- Class II	1.52 (1.00 – 2.03)	0.047
- Class III	1.43 (0.82 – 2.51)	0.209
- Class IV	0.70 (0.20 – 2.42)	0.574
ประวัติการทำหัตถการโรคหัวใจ		
- PCI	1.00 (0.99 – 1.00)	0.588
- CABG	1.22 (0.49 – 3.04)	0.663
- Pacemaker/AICD	1.58 (0.59 – 4.27)	0.361
โรคร่วม		
ความดันโลหิตสูง	0.93 (0.56 – 1.53)	0.772
เบาหวาน	1.19 (0.76 – 1.85)	0.444
ไขมันในเลือดสูง	0.70 (0.41 – 1.21)	0.206
หลอดเลือดหัวใจ	1.31 (0.84 – 2.02)	0.229

ปัจจัย	Hazard ratio (95%CI)	P-value
ไตวายเรื้อรัง	0.88 (0.56 – 1.39)	0.597
หัวใจเต้นพลิ้ว (AF)	0.76 (0.41 – 1.41)	0.384
โรคหลอดเลือดสมอง	1.48 (0.28 – 7.81)	0.641
โลหิตจาง	2.17 (1.44 – 3.25)	0.004
ยาที่ได้รับร่วม		
ACEIs	1.01 (0.65 – 1.55)	0.973
ARBs	0.74 (0.44 – 1.25)	0.266
ARNIs	2.45 (0.74 – 8.15)	0.144
Spironolactone	0.84 (0.54 – 1.29)	0.428
Furosemide	1.42 (0.89 – 2.25)	0.138
Hydralazine	1.31 (0.68 – 2.53)	0.413
Nitrate	1.08 (0.71 – 1.66)	0.706
Trimetazidine	0.86 (0.40 – 1.85)	0.710
DHP-CCB	1.30 (0.76 – 2.21)	0.330
Non-DHP CCB	4.54 (1.09 – 18.8)	0.037
Digoxin	1.32 (0.76 – 2.29)	0.324
Ivabradine	0.84 (0.17 – 4.16)	0.837
Amiodarone	0.77 (0.09 – 6.34)	0.810
น้ำหนัก first visit*	1.06 (0.92 – 1.23)	0.372
น้ำหนัก หลัง 1 ปี*	0.91 (0.79 – 1.05)	0.219

ใช้สถิติ Univariable cox proportional hazard model, * น้ำหนักทุก 5 กิโลกรัม

เมื่อนำปัจจัยที่มีค่า p-value น้อยกว่า 0.25 มาวิเคราะห์ผลแบบ Multivariable cox proportional hazard model พบว่า อายุ, กลุ่มขนาดยา, ภาวะหัวใจล้มเหลวชนิด HF rEF , NYHA functional class II เปรียบเทียบกับ class I, โรคโลหิตจาง และใช้ยา กลุ่ม Non-dihydropyridine calcium channel blockers ร่วมด้วย มีผลต่อผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางแสดงที่ 12

ตารางที่ 12 ปัจจัยที่มีผลต่อผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุโดยใช้ Multivariable cox proportional hazard model

ปัจจัย	Adjusted Hazard ratio (95%CI)	P-value
อายุ	1.01 (1.00 – 1.02)	0.008*
กลุ่มขนาดยา		
- ขนาดยากลาง	0.79 (0.58 – 1.59)	0.159
- ขนาดยาสูง	0.64 (0.42 – 0.98)	0.044*
ชนิด HF rEF	1.41 (1.07 – 1.86)	0.014*
NYHA class		
- Class II	1.55 (1.06 – 2.28)	0.024*
- Class III	1.58 (0.96 – 2.60)	0.072
โรคร่วม		
ไขมันในเลือดสูง	0.65 (0.42 – 1.01)	0.054
โรคหลอดเลือดหัวใจ	1.26 (0.86 – 1.86)	0.232
โรคโลหิตจาง	2.22 (1.54 – 3.38)	0.001*
ยาที่ได้รับร่วม		
ARNI	2.13 (0.76 – 5.94)	0.149
Non-DHP CCB	3.52 (1.07 – 11.55)	0.038*
Lipid lowering drugs	1.34 (0.86 – 2.09)	0.190
น้ำหนักหลัง 1 ปี*	0.96 (0.92 – 1.01)	0.107

p-value < 0.05 : sig*, ใช้สถิติ Multivariable cox proportional hazard model , *น้ำหนักทุก 5 กิโลกรัม

4.4 ความสัมพันธ์ระหว่างช่วงอัตราการเต้นของหัวใจและกลุ่มขนาดยา

การศึกษาผลลัพธ์เพิ่มเติม เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการเต้นของหัวใจกับกลุ่มขนาดยา โดยแบ่งช่วงอัตราการเต้นของหัวใจเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่มีอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่าเท่ากับ 70 ครั้งต่อนาที และน้อยกว่า 70 ครั้งต่อนาที กับความสัมพันธ์กับกลุ่มขนาดยา ดังตารางที่ 13 พบว่า ช่วงกลุ่มอัตราการเต้นของหัวใจทั้งสองกลุ่มสัมพันธ์กับกลุ่มขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในช่วงระยะเวลาหลังครบ 6 สัปดาห์ เมื่อเปรียบเทียบผลในเฉพาะผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับขนาดต่ำ ส่วนใหญ่มีอัตราการเต้นของหัวใจที่น้อยกว่า 70 ครั้งต่อนาที และเมื่อเปรียบเทียบผลในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดสูงส่วนใหญ่มีอัตราการเต้นของหัวใจที่สูงกว่า 70 ครั้งต่อนาที แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับกลุ่มขนาดยาในช่วงระยะเวลาติดตามผู้ป่วยครบ 1 ปี ดังนั้นอัตราการเต้นของหัวใจอาจจะเป็นหนึ่งปัจจัยที่ควรพิจารณาหากต้องการเลือกขนาดยาที่เหมาะสมให้กับผู้ป่วยเฉพาะราย



ตารางที่ 13 ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการเต้นของหัวใจและกลุ่มขนาดยา

ผลการตรวจร่างกาย	ระยะเวลาหลังครบ 6 สัปดาห์			ระยะเวลาติดตามผู้ป่วย 1 ปี			p-value
	Low dose N (%)	Medium dose N (%)	High dose N (%)	Low dose N (%)	Medium dose N (%)	High dose N (%)	
	อัตราการเต้นของหัวใจ < 70 ครั้งต่อนาที	52 (55.3)	37 (39.3)	5 (5.3)	67 (57.2)	31(26.5)	
≥ 70 ครั้งต่อนาที	234 (52.2)	132 (29.4)	82 (18.3)	219 (51.5)	138 (32.5)	68 (16.0)	

p-value < 0.05 : sig* , a : ใช้สถิติ Chi-square

4.5 การปรับขนาดยา แยกตามกลุ่มขนาดยา

ผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 542 ราย ในระยะเวลาติดตามผู้ป่วย 1 ปี พบว่า มีผู้ป่วยที่ปรับเปลี่ยนกลุ่มขนาดยาจำนวน 10 ราย ซึ่งมีเพียงร้อยละ 1.8 ของผู้ป่วยทั้งหมด โดยมีการปรับเปลี่ยนจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มขนาดยา คือ กลุ่มขนาดยาดำเดิมมีผู้ป่วย 286 ราย เพิ่มขึ้นเป็น 289 ราย กลุ่มขนาดยากลางเดิมมีผู้ป่วยจำนวน 169 ราย เพิ่มขึ้นเป็น 170 ราย และกลุ่มขนาดยาสูงเดิม 87 ราย ลดลงเป็น 81 ราย และหยุดใช้ยาจำนวน 2 ราย

4.6 อาการข้างเคียงของยา

จากการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลัง มีผู้ป่วยเพียง 6 รายที่มีการบันทึกอาการข้างเคียงจากยาในช่วงระยะเวลาติดตามผู้ป่วย 1 ปี ได้แก่ พบอาการ dizziness ในผู้ป่วยกลุ่มขนาดต่ำ จำนวน 3 ราย พบอาการ hypotension ในผู้ป่วยที่ได้รับขนาดต่ำ 1 ราย และขนาดกลาง 1 ราย พบผู้ป่วยมี bradycardia ในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดต่ำ 1 ราย โดยที่ไม่พบการบันทึกอาการ fatigue ในผู้ป่วยรายใด

ไม่พบการบันทึกข้อมูลอาการข้างเคียงจากยาในผู้ป่วยที่หยุดใช้ยาจำนวน 2 ราย และมีข้อมูลการเปลี่ยนชนิดยา beta blockers จำนวน 4 ราย ซึ่งเปลี่ยนจาก carvedilol เป็น bisoprolol และมีการบันทึกข้อมูลเนื่องจากเกิดอาการข้างเคียง hypotension จำนวน 1 ราย และ 3 รายไม่พบการบันทึกสาเหตุการเปลี่ยนยา

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 52.2) อยู่ในกลุ่มขนาดยาต่ำ มีผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดเป้าหมายเพียง ร้อยละ 3.3 จากการติดตามผลในระยะเวลา 1 ปี เมื่อเปรียบเทียบระหว่างขนาดยา 3 กลุ่ม พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูงมีเกิดผลลัพธ์รวมการเสียชีวิตและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุน้อยกว่ากลุ่มขนาดยาต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนผลต่อการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ และการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือด พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูงและกลางมีแนวโน้มในการเกิดผลลัพธ์น้อยกว่ากลุ่มขนาดยาต่ำแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการปรับขนาดยากลุ่ม beta blockers เพิ่มขึ้นจนถึงขนาดยาสูงสุดที่สามารถทนได้หากไม่มีข้อห้ามใช้ เพื่อประสิทธิผลสูงสุดจากยา

5.2 อภิปรายผลการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยเชิงวิเคราะห์จากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) มีผู้ป่วยซึ่งได้รับยากลุ่ม beta blockers 2 ชนิด ได้แก่ carvedilol และ bisoprolol ในขนาดยาที่เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ เข้าร่วมในงานวิจัยทั้งหมด 542 ราย และมีการติดตามผู้ป่วยแต่ละรายต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 1 ปี หรือติดตามผู้ป่วยรายสุดท้ายจนถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2562 จากงานวิจัยนี้พบข้อมูลอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยจากทุกสาเหตุ 11.4 ต่อ 100 person-year และพบอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในโรงพยาบาลคิดเป็น 1.1 ต่อ 100 person-year หรือร้อยละ 0.9 ของผู้ป่วยทั้งหมดในงานวิจัย โดยสาเหตุการเสียชีวิตในโรงพยาบาลที่พบได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ และโรคเส้นเลือดสมองอุดตัน เมื่อเปรียบเทียบจากผลการศึกษาในประเทศไทย คือ Thai Adhere [5] พบอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวในโรงพยาบาลที่ร้อยละ 5.4 ของผู้ป่วยในงานวิจัยทั้งหมด 1,612 ราย ซึ่งสาเหตุหลักในการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้แก่ การติดเชื้อในกระแสเลือด, ภาวะหัวใจล้มเหลว, หัวใจเต้นผิดจังหวะ และ โรคหลอดเลือดหัวใจ โดยอัตราการเสียชีวิตที่พบมีความแตกต่างกันมาก และในงานวิจัยนี้พบข้อมูลการเสียชีวิตในผู้ป่วยเพียง 5 รายเท่านั้น โดยไม่ทราบข้อมูลสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้เนื่องด้วยข้อจำกัดการเข้าถึงข้อมูลในทะเบียนราษฎร์

นอกจากนี้งานวิจัยพบว่า ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดยาเป้าหมายที่เพียงร้อยละ 3.3 ของผู้ป่วยทั้งหมดในงานวิจัย เปรียบเทียบผลการศึกษากับการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าสัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาจนถึงขนาดยาเป้าหมายมีความแตกต่างกันมาก ได้แก่ การศึกษา The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) [8] พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 42 ที่สามารถปรับเพิ่มได้ถึง 10 มิลลิกรัมต่อวัน การศึกษา The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) [9, 10] พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับยา carvedilol ถึงขนาดยาเป้าหมาย ร้อยละ 60 ของผู้ป่วยทั้งหมด รวมทั้งการศึกษาในประเทศกลุ่มเอเชีย มีการศึกษาของ Nabeta และคณะในประเทศญี่ปุ่นปี 2016 [12] พบว่ามีผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม beta blockers (carvedilol และ bisoprolol) ถึงขนาดยาเป้าหมาย ร้อยละ 13 ของผู้ป่วยทั้งหมด และการศึกษาในประเทศจีน โดย Yu และคณะ ปี 2013 [13] มีผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม beta blockers ในขนาดยาเป้าหมายเพียงร้อยละ 9 ของผู้ป่วยทั้งหมด เช่นเดียวกับ การศึกษาระดับนานาชาติ QUALIFY global survey ปี 2016 [14] มีเพียงร้อยละ 14.8 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยาในขนาดเป้าหมาย

งานวิจัยนี้มีสมมติฐานว่าผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่ได้รับยากลุ่ม beta blockers ในขนาดสูง กลางและต่ำ มีผลลัพธ์การเสียชีวิตและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลที่แตกต่างกัน หลังการติดตามเป็นระยะเวลา 1 ปี หากสมมติฐานเป็นจริง ผลลัพธ์ระหว่างขนาดยาทั้ง 3 กลุ่มควรมีความแตกต่างกัน หรือสอดคล้องกับการศึกษาประสิทธิผลของขนาดยากลุ่ม beta blockers ที่แตกต่างกันในต่างประเทศ [10, 11, 21, 23-27, 29, 39, 50, 51] จากงานวิจัยนี้พบว่าผลลัพธ์หลักในการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยา 3 กลุ่ม ไม่พบความแตกต่างกันในผลลัพธ์ทั้ง 3 กลุ่ม ซึ่งตามแนวทางการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว [1, 4] แนะนำว่าผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยากลุ่ม beta blockers ควรได้รับการปรับขนาดยาจนถึงขนาดยาเป้าหมายหากไม่มีข้อห้ามใช้ โดยจากงานวิจัยนี้พบผลลัพธ์การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดยาสูงคิดเป็นร้อยละ 9 ขนาดยากลางร้อยละ 10 และในขนาดยาต่ำร้อยละ 12 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษา MOCHA Trial [24] ซึ่งพบว่าขนาดยา carvedilol มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเสียชีวิตของผู้ป่วยและสัมพันธ์กันแบบ linear ซึ่งแนวโน้มพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูงมีความเสี่ยงในการเสียชีวิตต่ำกว่าขนาดต่ำและกลาง โดยพบผลลัพธ์การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดยาเป้าหมาย พบผลลัพธ์การเสียชีวิตในระยะเวลา 6 เดือน คิดเป็นร้อยละ 1.1 ของผู้ป่วยทั้งหมด ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดร้อยละ 50 ของขนาดยาเป้าหมาย พบอัตราการเสียชีวิตในระยะเวลา 6 เดือน ร้อยละ 6.7 ของผู้ป่วยทั้งหมด และพบอัตราการเสียชีวิตในระยะเวลา 6 เดือน ในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดร้อยละ 25 ของ

ขนาดยาเป้าหมายเท่ากับร้อยละ 6 ของผู้ป่วยทั้งหมด โดยในงานวิจัยนี้ได้กำหนดผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูง คือผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดร้อยละ 50 ถึง ร้อยละ 100 ของขนาดยาเป้าหมาย และมีผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดยาเป้าหมายเพียงร้อยละ 3.3 ของผู้ป่วยทั้งหมด รวมทั้งจากงานวิจัยนี้ผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูงมีจำนวนไม่มาก ทำให้เกิดความแตกต่างของจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มค่อนข้างมาก นอกจากนี้ในส่วนผลลัพธ์รอง ได้แก่ ผลลัพธ์รวมการเสียชีวิตและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุ พบผลลัพธ์รวมในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดต่ำ กลางและสูงเท่ากับร้อยละ 44, 35 และ 30 ของผู้ป่วยทั้งหมดตามลำดับ และสามารถสรุปผลได้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูง เกิดผลลัพธ์รวมได้ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.63, 95%CI 0.41-0.95, p=0.03) เมื่อเปรียบเทียบกับผลการศึกษาของ CIBIS II-subgroup analysis [21] พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา bisoprolol ขนาดสูงจะลดโอกาสการเสียชีวิตของผู้ป่วย และผลลัพธ์การเข้านอนโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุและการเข้านอนโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Ouwerkerk W. และคณะ จาก BIOSTAT-CHF [28] ที่ศึกษาผลลัพธ์การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในกลุ่มยา beta blocker 3 กลุ่ม โดยรวมแล้วพบว่า ขนาดยาสูงพบผลลัพธ์การเสียชีวิตที่ต่ำกว่าขนาดยาต่ำ ผลการศึกษาในงานวิจัยนี้มีแนวโน้มผลลัพธ์ที่สอดคล้องกับผลการศึกษาดังกล่าวเช่นเดียวกับการศึกษา MUCHA Trial [25] จากประเทศญี่ปุ่น พบว่ายา carvedilol ทั้งสองขนาดได้แก่ 5 mg และ 20 mg ต่อวัน พบว่า ยา carvedilol ช่วยลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตหรือการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ เมื่อเปรียบเทียบกับ placebo และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างขนาดยา 2 กลุ่ม พบว่ากลุ่มยาขนาดสูงช่วงลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ 80% ซึ่งมากกว่ายาในกลุ่มขนาดต่ำซึ่งช่วยลดความเสี่ยงได้เท่ากับ 71%

ปัจจัยที่อาจส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์รวมการเสียชีวิตและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุ โดยใช้ Univariable cox proportional hazard model ในการวิเคราะห์ผล พบว่า อายุ, กลุ่มขนาดยา, ชนิดภาวะหัวใจล้มเหลวแบ่งตามการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย, NYHA functional class II, โรคโลหิตจาง และใช้ยากลุ่ม Non-dihydropyridine calcium channel blockers ร่วมด้วย มีผลกระทบต่อผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อนำปัจจัยที่มีค่า p-value < 0.25 มาวิเคราะห์ผลเพิ่มเติมโดยใช้ Multivariable cox proportional hazard model พบว่า อายุ, กลุ่มขนาดยา, ภาวะหัวใจล้มเหลวชนิด HFrEF, NYHA

functional class II เปรียบเทียบกับ class I, โรคลิ้นหัวใจ และใช้ยาในกลุ่ม Non-dihydropyridine calcium channel blockers ร่วมด้วย มีผลต่อผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งจากปัจจัยดังกล่าว เมื่อนำมาเปรียบเทียบกับผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ปัจจัยอายุ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Ouwerkerk W. และคณะ [28] พบว่าผู้ป่วยที่สูงอายุ มีโอกาสเกิดผลลัพธ์การเสียชีวิตได้มากกว่าผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า ส่วนอีกหนึ่งปัจจัยคือ ขนาดยา ซึ่งสอดคล้องกับผลศึกษาที่ผ่านมา ดังกล่าวข้างต้น นอกจากนี้ ชนิดของภาวะหัวใจล้มเหลวแยกตามค่า ejection fraction โดยพบว่าผู้ป่วย HFrEF มีโอกาสเกิดผลลัพธ์การเสียชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยที่มีค่า ejection fraction ต่ำกว่า สอดคล้องกับการศึกษาของ Hiroshi และคณะ [25] พบว่าค่า ejection fraction สามารถใช้เป็นปัจจัยในการทำนายประสิทธิภาพของยาได้ ซึ่งพบว่าค่า ejection fraction ต่ำเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดผลลัพธ์การเสียชีวิต นอกจากนี้ปัจจัย NYHA functional class ซึ่งในงานวิจัยนี้พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ถูกคัดเลือกเข้าร่วมงานวิจัยส่วนใหญ่อยู่ใน functional class I-II เนื่องจากเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย กำหนดให้ผู้ป่วยต้องอยู่ในสถานะ stable heart failure และไม่มีประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในช่วงระยะเวลา 3 เดือนก่อนเข้าร่วม ทำให้ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงหรือ functional class III – IV มีในงานวิจัยจำนวนน้อย อ้างอิงจากการศึกษาของ Hiroshi และคณะ [49] พบว่า functional class เป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่ใช้ทำนายประสิทธิภาพของยาได้ สอดคล้องกับผลที่พบในงานวิจัยนี้ และอีกหนึ่งปัจจัย ได้แก่ โรคลิ้นหัวใจ สอดคล้องกับผลการศึกษาของคุณอิสราและคณะ พบว่าภาวะโลหินใจสัมพันธ์กับผลลัพธ์การเข้านอนโรงพยาบาลและการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังในผู้ป่วยชาวไทย รวมทั้งผู้ป่วยที่มีการใช้ Non-dihydropyridine calcium channel blockers ร่วมด้วยมักใช้เป็นยา ร่วมในการรักษาผู้ป่วย heart failure ที่มี atrial fibrillation ร่วมด้วย ซึ่งผู้ป่วยที่มี atrial fibrillation ร่วมด้วย มีความรุนแรงของภาวะหัวใจล้มเหลวมากกว่า ซึ่งส่งผลต่อผลลัพธ์การเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ อย่างไรก็ตาม หลังจากกำจัดตัวแปรกวนต่างๆ โดยใช้สถิติข้างต้น ผลการวิเคราะห์ดังกล่าวพบว่าขนาดยายังเป็นหนึ่งปัจจัยที่ส่งผลต่อผลลัพธ์รวมการเสียชีวิตและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอย่างทุกสาเหตุอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.044$)

ผู้ป่วยที่ถูกคัดเลือกเข้าร่วมในงานวิจัยส่วนใหญ่ได้รับยา carvedilol หรือร้อยละ 88.2 ของผู้ป่วยทั้งหมด ซึ่งผู้ป่วยส่วนน้อยที่ได้รับยา bisoprolol ซึ่งในงานวิจัยนี้มีเพียงร้อยละ 11.8 ของผู้ป่วยทั้งหมด และตามหลักเภสัชจลนศาสตร์ของยา bisoprolol พบว่ามีการขจัดยาผ่านไตประมาณร้อยละ 50 ถึง 60 ในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง และมีการขจัดยาผ่านทางปอดได้ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีการ

ทำงานของไตผิดปกติควรได้รับการปรับขนาดยา โดยตามข้อแนะนำหากผู้ป่วยมีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 40 มิลลิลิตรต่อนาที ควรเริ่มต้นขนาดยา bisoprolol 2.5 mg วันละ 1 ครั้ง และควรปรับขนาดยาด้วยความระมัดระวัง และติดตามค่าการทำงานของไตร่วมด้วย และผู้ป่วยมีภาวะไตวายอยู่ในระดับ 3 ถึง 5 มีเพียง 10 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 7.9 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา bisoprolol ทั้งหมด โดยมีผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูงทั้งหมด 27 ราย ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 43 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา bisoprolol ทั้งหมด ดังนั้นเหตุผลที่ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา bisoprolol ในขนาดสูงอาจเกิดจากความผิดปกติของการทำงานของไตของผู้ป่วย ซึ่งควรเป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่ควรพิจารณาร่วมด้วยในการปรับขนาดยาจนถึงขนาดยาสูงสุด

นอกจากนี้การศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาความสัมพันธ์ของกลุ่มขนาดยากับอัตราการเต้นของหัวใจ ซึ่งเป็น surrogate marker โดยแบ่งช่วงอัตราการเต้นของหัวใจเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่มีอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่าเท่ากับ 70 ครั้งต่อนาที และน้อยกว่า 70 ครั้งต่อนาที กับความสัมพันธ์กับกลุ่มขนาดยา พบว่าช่วงกลุ่มอัตราการเต้นของหัวใจทั้งสองกลุ่มสัมพันธ์กับกลุ่มขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในช่วงระยะเวลาหลังครบ 6 สัปดาห์ แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับกลุ่มขนาดยาในช่วงระยะเวลาติดตามผู้ป่วยครบ 1 ปี ซึ่งอาจใช้ปัจจัยอัตราการเต้นของหัวใจเป็นอีกหนึ่งปัจจัยในการพิจารณาเลือกขนาดยา beta blocker ให้กับผู้ป่วยเฉพาะราย และจากการวิเคราะห์ผลเพิ่มเติมจากตรวจร่างกายและลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยที่พบว่า ข้อมูลน้ำหนักในระยะ first visit, โรคประจำตัวร่วมหัวใจเต้นพลิ้ว (atrial fibrillation) เช่นเดียวกับประวัติการทำหัตถการโรคหัวใจ พบความแตกต่างในกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้ pacemaker หรือ AICD การใช้ยา Trimetazidine และยาลดระดับไขมันในเลือด ร่วมกับยา กลุ่ม beta blockers ที่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยา 3 กลุ่ม หลังจากนำผลดังกล่าวไปวิเคราะห์โดยใช้ Multivariable cox proportional hazard model พบว่าปัจจัยดังกล่าวไม่มีผลกระทบต่อผลลัพธ์การเสียชีวิตและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

ข้อจำกัดในงานวิจัยนี้ เนื่องจากในงานวิจัยกำหนดกลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่เข้ารับการรักษาในคลินิกอายุรกรรม แผนกผู้ป่วยนอกที่ได้รับ beta blockers ได้แก่ bisoprolol และ carvedilol จากเกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย ระบุผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (I50: congestive heart failure) จากฐานข้อมูลโรงพยาบาล ซึ่งอาจจะมีกลุ่มผู้ป่วยลิ้นหัวใจผิดปกติร่วมด้วย และบางส่วนได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจแล้ว ซึ่งกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ อาจจะไม่ได้อาการภาวะหัวใจล้มเหลวเป็นสภาวะหลัก อาจจะเป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่ไม่สามารถวิเคราะห์แยกเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวได้ และอาจจะส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ที่ต้องการ

ศึกษาได้ รวมทั้งในส่วนของการศึกษาคัดเลือกกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า ejection fraction น้อยกว่า 50% เข้าร่วมงานวิจัย จากผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า พบหลักฐานเชิงประจักษ์พบว่ายาในกลุ่ม beta blockers ช่วยลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตของกลุ่มผู้ป่วย HF rEF ได้ แต่ในขณะเดียวกันมีข้อมูลหลายการศึกษาที่พบว่า ผู้ป่วย HF m rEF ที่ได้รับยาในกลุ่ม beta blockers มีส่วนช่วยในการลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตได้เช่นกัน เมื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ดังกล่าวกับกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า ejection fraction มากกว่าหรือเท่ากับ 50% หรือ HF pEF เนื่องจากในงานวิจัยนี้ต้องการศึกษาประสิทธิผลของยาในกลุ่ม beta blockers ในผู้ป่วยชาวไทย ในปัจจุบันข้อมูลประสิทธิผลของยาในกลุ่มผู้ป่วย HF m rEF ยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ชัดเจนและยังไม่มีข้อมูลการศึกษาก่อนหน้านี้แสดงชัดเจนถึงประสิทธิผลของยาในกลุ่มผู้ป่วย HF rEF และ HF m rEF ชาวไทย ดังนั้นผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาวิจัยผู้ป่วยในกลุ่มนี้เพื่อเป็นข้อมูลสนับสนุนการศึกษาผลลัพธ์การเสียชีวิตในผู้ป่วยชาวไทย และเนื่องจากงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลังจึงมีข้อมูลเวชระเบียนบางส่วนที่ไม่สมบูรณ์ ได้แก่ การบันทึกข้อมูลในเวชระเบียนที่ไม่ครบถ้วนชัดเจน เวชระเบียนบางส่วนที่หายไปเนื่องจากเก็บข้อมูลในผู้ป่วยตั้งแต่ พ.ศ. 2556 ซึ่งมีเวชระเบียนบางส่วนที่ถูกทำลายไปเนื่องจากไม่มีประวัติในการมาติดตามอาการที่โรงพยาบาลในระยะเวลา 5 ปีขึ้นไป และข้อมูลบางส่วนมีการบันทึกข้อมูลไม่ครบถ้วน ได้แก่ ข้อมูลอาการข้างเคียงของยา และด้วยข้อจำกัดการติดตามผลลัพธ์ส่วนของผลลัพธ์การเสียชีวิต จำนวนผู้ป่วยที่ได้ยาในขนาดยาสูงมีจำนวนไม่มาก ซึ่งทำให้จำนวนผู้ป่วยแตกต่างกันระหว่างกลุ่มและข้อมูลจากทะเบียนราษฎร์ส่วนใหญ่ไม่สามารถติดตามสาเหตุการเสียชีวิตได้ อาจส่งผลกับการวิเคราะห์ผลข้อมูลการเสียชีวิตได้ นอกจากนี้มีปัจจัยต่างๆที่ไม่สามารถติดตามข้อมูลได้ ได้แก่ ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย รวมทั้งข้อจำกัดในการเข้าถึงการทำ echocardiogram ของผู้ป่วยทุกราย

5.3 ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลังจึงมีข้อมูลเวชระเบียนบางส่วนที่ไม่สมบูรณ์ ซึ่งอาจจะส่งผลต่อการวิเคราะห์ข้อมูลได้ ดังนั้นการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตอาจจะมีการออกแบบการศึกษาแบบไปข้างหน้า (cohort) และควบคุมตัวแปรกวนโดยใช้ propensity matching นอกจากนี้ระยะเวลาในการติดตามผลผู้ป่วยแต่ละราย จากการศึกษานี้มีการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 1 ปี เนื่องด้วยข้อจำกัดในระยะเวลาการติดตามผู้ป่วยและบริบทของการเข้าถึงข้อมูลเวชระเบียน ในเบื้องต้นสามารถเห็นแนวโน้มข้อมูลความแตกต่างของผลลัพธ์ระหว่างขนาดยา 3 กลุ่มได้ หากมีการศึกษาเพิ่มเติมควรติดตามผลลัพธ์ในระยะเวลาที่นานขึ้น อาจจะสามารถเห็นความแตกต่าง

ของผลลัพธ์รวมการเสียชีวิตและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลระหว่างขนาดยา 3 กลุ่มที่ชัดเจนได้มากขึ้น

ดังนั้นจากผลสรุปดังกล่าว งานวิจัยนี้อาจเป็นประโยชน์เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนประสิทธิผลของยากลุ่ม beta blockers ในขนาดสูงหรือมากกว่าร้อยละ 50 ของขนาดยาเป้าหมายในผู้ป่วยชาวไทยได้ และพบว่าผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นจนถึงขนาดยาสูงสุดที่สามารถทนได้ หากไม่มีข้อห้ามใช้ และควรปรับแนวทางการรักษาการเลือกขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยเฉพาะราย เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดสูงในจำนวนที่เพิ่มขึ้น ทั้งนี้เพื่อประสิทธิผลสูงสุดจากยาและลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลของผู้ป่วย





แบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย

ข้อมูลทั่วไป		
เพศ : <input type="checkbox"/> 0.หญิง <input type="checkbox"/> 1.ชาย	ว ด ป เกิด: __ / __ / ____	NYHA class : I / II / III / IV
น้ำหนัก : kg	ส่วนสูง : cm	
เกณฑ์การคัดเลือก		
อายุ ตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป	<input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่	
มีการใช้ยา beta blockers ต่อเนื่องในขนาดเดิมเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์	<input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่	
ถ้าใช่ วันที่เข้าร่วมงานวิจัย (Start date) __ / __ / ____		
มีการใช้ยา ACEI/ARBs/ARNI/MRA/diuretic ร่วมด้วยในช่วงที่ใช้ beta blocker ขนาด	<input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่	
ดังกล่าว		
ถ้าใช่ เป็นการใช้ในขนาดเดิมเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์	<input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่	
Stable heart failure ในช่วง ระยะเวลา 6 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมงานวิจัย	<input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่	
ผู้ป่วยที่มีค่า ejection fraction $\geq 50\%$ หรือได้รับการวินิจฉัยเป็น Heart Failure with	<input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่	
preserved Ejection Fraction (HFpEF)	<input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่	
ได้รับการทำ PCI หรือ CABG ในระยะเวลา 6 เดือนก่อนคัดเลือกเข้าร่วมงานวิจัย	<input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่	
ผู้ป่วยที่มีประวัติการเข้านอนในโรงพยาบาลในระยะเวลา 3 เดือนก่อนคัดเลือกเข้าร่วมงานวิจัย	<input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่	
ชนิดของ HF แบ่งตามค่า Ejection Fraction (EF)(%):	สาเหตุการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว :	
<input type="checkbox"/> HFrEF <input type="checkbox"/> HFmrEF	
ประวัติการรักษาเกี่ยวกับโรคหัวใจ :		
เคยได้รับการทำ coronary bypass surgery (CABG)	<input type="checkbox"/> 0.ไม่ใช่	<input type="checkbox"/> 1.ใช่ วันที่ __ / __ / ____
เคยได้รับการทำ CAG	<input type="checkbox"/> 0.ไม่ใช่	<input type="checkbox"/> 1.ใช่ วันที่ __ / __ / ____
เคยได้รับการทำ PCI	<input type="checkbox"/> 0.ไม่ใช่	<input type="checkbox"/> 1.ใช่ วันที่ __ / __ / ____
มีการใช้เครื่อง Pacemaker หรือ ICD	<input type="checkbox"/> 0.ไม่ใช่	<input type="checkbox"/> 1.ใช่ วันที่ __ / __ / ____
ประวัติเป็น valvular heart disease	<input type="checkbox"/> 0.ไม่ใช่	<input type="checkbox"/> 1.ใช่ วันที่ __ / __ / ____
- ระดับความรุนแรง <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderate <input type="checkbox"/> severe		
โรคร่วม :		
Hypertension	<input type="checkbox"/> 0.ไม่ใช่	<input type="checkbox"/> 1.ใช่ วันที่ __ / __ / ____
Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/> 0.ไม่ใช่	<input type="checkbox"/> 1.ใช่ วันที่ __ / __ / ____

Dyslipidemia	<input type="checkbox"/> 0.ไม่ใช่	<input type="checkbox"/> 1.ใช่ วันที่ ___ / ___ / ___
COPD	<input type="checkbox"/> 0.ไม่ใช่	<input type="checkbox"/> 1.ใช่ วันที่ ___ / ___ / ___
Asthma	<input type="checkbox"/> 0.ไม่ใช่	<input type="checkbox"/> 1.ใช่ วันที่ ___ / ___ / ___
Chronic renal failure (Scr > 2.5 mg/dL)	<input type="checkbox"/> 0.ไม่ใช่	<input type="checkbox"/> 1.ใช่ วันที่ ___ / ___ / ___
ได้รับการทำ Dialysis	<input type="checkbox"/> 0.ไม่ใช่	<input type="checkbox"/> 1.ใช่ วันที่ ___ / ___ / ___
Hepatic disorder	<input type="checkbox"/> 0.ไม่ใช่	<input type="checkbox"/> 1.ใช่ วันที่ ___ / ___ / ___
Cerebrovascular Disease	<input type="checkbox"/> 0.ไม่ใช่	<input type="checkbox"/> 1.ใช่ วันที่ ___ / ___ / ___
Stroke	<input type="checkbox"/> 0.ไม่ใช่	<input type="checkbox"/> 1.ใช่ วันที่ ___ / ___ / ___

ผลการตรวจร่างกายและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Parameters	ค่าปกติ	ค่าที่วัดได้ First visit (ว ด ป: ___ / ___ / ___)	ค่าที่วัดได้ Last visit for 1 year (ว ด ป: ___ / ___ / ___)
Body weight (kg)			
HR			
BP			
Na ⁺ (mmol/L)	135 - 145		
K ⁺ (mmol/L)	3.4 - 4.5		
Cl ⁻ (mmol/L)	95 - 105		
SCr (mg/dL)	0.67 - 1.17		
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	> 90		
Albumin (g/L)	3.5 - 5.0		
AST (SGOT) (U/L)	0 - 37		
ALT (SGPT) (U/L)	0 - 40		
WBC (x 10 ³ /uL)	5.0 - 10.0		
Hb (g/dL)	14.25 - 16.35		
Hct (%)	42.9 - 49.1		
Platelet count (x 10 ³ /uL)	140 - 450		
NT-proBNP (pg/mL)	0 - 125		

ข้อมูลการใช้ยา		
Class	Drug	Dosage Regimen
		Start Date : __ / __ / ____
Beta blockers	<input type="radio"/> Carvedilol	
	<input type="radio"/> Bisoprolol	
<input type="radio"/> ACEIs	<input type="radio"/> Enalapril	
	<input type="radio"/> Ramipril	
<input type="radio"/> ARBs	<input type="radio"/> Losartan	
	<input type="radio"/> Valsartan	
<input type="radio"/> MRA	Spironolactone	
<input type="radio"/> ARNI	Sacubitril/ Valsartan	
<input type="radio"/> Diuretic	Furosemide	
<input type="radio"/> Vasodilator	Hydralazine	
<input type="radio"/> Nitrate	<input type="radio"/> Isosorbide dinitrate	
	<input type="radio"/> Isosorbide mononitrate	
<input type="radio"/> If inhibitor	Ivabradine	
<input type="radio"/> Digoxin		
<input type="radio"/> Amiodarone		
<input type="radio"/> Antiplatelet		
<input type="radio"/> Anticoagulant		
<input type="radio"/> Lipid-lowering agents		
<input type="radio"/> SGLT2i		
<input type="radio"/> Others		

- Carvedilol : mg/day Bisoprolol : mg/day
 Low dose (< 25% of target dose) Medium dose (25% to < 50% of target dose)
 High dose (50-100% of target dose)

Bisoprolol ; low dose = < 2.5 mg, medium dose = 2.5 – < 5 mg, high dose = 5 – 10 mg

Carvedilol ; low dose = < 12.5 mg, medium dose = 12.5 – < 25 mg, high dose = 25 –50 mg

ข้อมูลการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ และกลับเข้าอนโรงพยาบาลของผู้ป่วย
(ติดตามผลต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 1 ปี หรือสิ้นสุดวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562)

วันที่ได้รับยา beta blockers ขนาดเต็มครบ 6 สัปดาห์ (Start date) : __ / __ / ____

วันสุดท้ายที่ผู้ป่วยมาติดตามอาการ (Last follow-up date) : __ / __ / ____

- การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ 0.ไม่เกิด 1.เกิด Date of death: __ / __ / ____
สาเหตุการตาย.....
- การเข้าอนโรงพยาบาล 0.ไม่เกิด 1.เกิด Date of admission: __ / __ / ____ โรค
ที่ได้รับการวินิจฉัย
จำนวนครั้งของการเข้าอนโรงพยาบาลครั้ง

สถานะผู้ป่วยหลังติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 1 ปี (End Date : __ / __ / ____)

Failure

Censored





รหัสโครงการวิจัยที่ 22/2563
เอกสารรับรองเลขที่ 20/2563

**คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์
โรงพยาบาลมหाराชาชนครศรีธรรมราช**

โครงการวิจัย(ภาษาไทย)	ประสิทธิผลของยากลุ่มปิดกั้นตัวรับชนิดเบต้าที่จำเพาะเจาะจงในขนาด สูง กลาง และต่ำ ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง
(ภาษาอังกฤษ)	EFFECTIVENESS OF HIGH, MEDIUM AND LOW DOSE SELECTIVE BETA-BLOCKER DRUGS IN CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS.
ผู้วิจัยหลัก	นางสาวณสิชา มาสิง
ตำแหน่ง / สถานะ	เภสัชกร
สถาบัน	กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหाराชาชนครศรีธรรมราช

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลมหाराชาชนครศรีธรรมราช ได้พิจารณาเห็นชอบให้ดำเนินการศึกษาวิจัยดังกล่าวได้ เมื่อวันที่ 12 เดือน มีนาคม พ.ศ. 2563 และรับรองเป็นระยะเวลา 1 ปี สิ้นสุดระยะการรับรอง วันที่ 11 เดือน มีนาคม พ.ศ. 2564

ผู้วิจัยต้องรายงานสถานะของโครงการให้คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลมหाराชาชนครศรีธรรมราชทราบตามที่คณะกรรมการฯ กำหนด เพื่อขออนุมัติดำเนินการต่อจนกว่าจะสิ้นสุดระยะการรับรอง

ลงนาม.....
(นางสาวปรานปริณี โรจน์เจริญงาม)
ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์
โรงพยาบาลมหाराชาชนครศรีธรรมราช

ลงนาม.....
- (นางจันทร์จิรา กังอบล)

ผู้ช่วยผู้อำนวยการด้านการพัฒนาระบบบริการสุขภาพ ปฏิบัติราชการแทน
ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมหाराชาชนครศรีธรรมราช

MAHARAJA
YAKHON SI THAMMAARAT

บรรณานุกรม

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
2. Cowie MR MA, Wood DA, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE. The epidemiology of heart failure. *European Heart Journal*. 1997;18:208-25.
3. Lloyd-Jones D AR, Carnethon M, De Simone G, Ferguson T. B, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119(3):e21-181.
4. Ariyachaipanich A, Krittayaphong R, Kunjara N, Yingchoncharoen T, Buakhamsri A, Suvachittanont N. Heart Failure Council of Thailand (HFCT) 2019 Heart Failure Guideline: Guideline development. *Journal of the medical association of Thailand* 2019;102(2):231-9.
5. Laothavorn P, Hengrussamee K, Kanjanavanit R, Moleerergpoom W, Laorakpongse D, Pachirat O, et al. Thai Acute Decompensated Heart Failure Registry (Thai ADHERE). *CVD Prevention and Control*. 2010;5(3):89-95.
6. Ake H, Sidney G, Fagerberg R, Hans W, Finn W, John K, et al. Effects of Controlled-Release Metoprolol on Total Mortality, Hospitalizations, and Well-being in Patients With Heart Failure The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA*. 2000;283:1295-302.
7. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J*. 2005;26(13):1303-8.
8. CIBIS-II C. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet*. 1999;353(9146):9-13.

9. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344(22):1651-8.
10. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106(17):2194-9.
11. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26(3):215-25.
12. Nabeta T, Inomata T, Iida Y, Ikeda Y, Iwamoto-Ishida M, Ishii S, et al. Prognostic significance of beta-blocker up-titration in conjunction with cardiac resynchronization therapy in heart failure management. *Heart Vessels*. 2016;31(7):1109-16.
13. Xu Y, Shi Y, Zhu Z, Cui C, Li B, Chen F, et al. Prognosis of patients with heart failure and reduced ejection fraction in China. *Exp Ther Med*. 2013;6(6):1437-42.
14. Komajda M, Anker SD, Cowie MR, Filippatos GS, Mengelle B, Ponikowski P, et al. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(5):514-22.
15. Bolling R, Scheller NM, Kober L, Poulsen HE, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Comparison of the clinical outcome of different beta-blockers in heart failure patients: a retrospective nationwide cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(6):678-84.
16. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail*. 2019;21(5):665-75.
17. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet*. 2019;393(10166):31-9.

18. McMurray JJ, 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(11):993-1004.
19. Gurusher SP, HM F. Beta blockers in Hypertension: Comprehensive hypertension. Philadelphia: Mosby,Elsevier Inc 2007.
20. LLC SC. Inhibitors and Biochemicals 2018 [cited 2019 Oct 10]. Available from: <https://www.selleckchem.com/products>.
21. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, Lechat P, Jaillon P. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *European Heart Journal*. 2003;24(6):552-9.
22. Fiuzat M, Wojdyla D, Pina I, Adams K, Whellan D, O'Connor CM. Heart Rate or Beta-Blocker Dose? Association With Outcomes in Ambulatory Heart Failure Patients With Systolic Dysfunction: Results From the HF-ACTION Trial. *JACC Heart Fail*. 2016;4(2):109-15.
23. Ajam T, Ajam S, Devaraj S, Fudim M, Kamalesh M. Effect on Mortality of Higher Versus Lower beta-Blocker (Metoprolol Succinate or Carvedilol) Dose in Patients With Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2018;122(6):994-8.
24. Bristow MR GE, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation*. 1996;94:2807-16.
25. Hori M, Sasayama S, Kitabatake A, Toyo-oka T, Handa S, Yokoyama M, et al. Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients with chronic heart failure: the Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment (MUCHA) trial. *Am Heart J*. 2004;147(2):324-30.
26. Okamoto H, Hori M, Matsuzaki M, Tsutsui H, Yamazaki T, Nagai R, et al. Minimal dose for effective clinical outcome and predictive factors for responsiveness to carvedilol: Japanese chronic heart failure (J-CHF) study. *Int J Cardiol*. 2013;164(2):238-44.

27. Liao KM, Lin TY, Huang YB, Kuo CC, Chen CY. The evaluation of beta-adrenoceptor blocking agents in patients with COPD and congestive heart failure: a nationwide study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2573-81.
28. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J*. 2017;38(24):1883-90.
29. Corletto A, Frohlich H, Tager T, Hochadel M, Zahn R, Kilkowski C, et al. Beta blockers and chronic heart failure patients: prognostic impact of a dose targeted beta blocker therapy vs. heart rate targeted strategy. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(11):1040-9.
30. Kato N, Kinugawa K, Imamura T, Muraoka H, Minatsuki S, Inaba T, et al. Trend of clinical outcome and surrogate markers during titration of beta-blocker in heart failure patients with reduced ejection fraction: relevance of achieved heart rate and beta-blocker dose. *Circ J*. 2013;77(4):1001-8.
31. Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol*. 2008;101(6):865-9.
32. Alan Mc WN, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis : beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;150:784–94.
33. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27(1):65-75.
34. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2010;376(9744):886-94.
35. Bristow MR. Treatment of chronic heart failure with beta-adrenergic receptor antagonists: a convergence of receptor pharmacology and clinical cardiology. *Circ Res*. 2011;109(10):1176-94.

36. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment. 6. Prevention of heart failure and new-onset heart failure--meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34(3):373-84.
37. Gottlieb SS, Fisher ML, Kjekshus J, Deedwania P, Gullestad L, Vitovec J, et al. Tolerability of beta-blocker initiation and titration in the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation*. 2002;105(10):1182-8.
38. Frohlich H, Torres L, Tager T, Schellberg D, Corletto A, Kazmi S, et al. Bisoprolol compared with carvedilol and metoprolol succinate in the treatment of patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(9):711-21.
39. Choi KH, Lee GY, Choi JO, Jeon ES, Lee HY, Lee SE, et al. The mortality benefit of carvedilol versus bisoprolol in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Korean J Intern Med*. 2019;34(5):1030-9.
40. Kucin ML, Mannino MM, Freudenberger RS, Kalman J, Buchholz-Varley C, Ocampo O. Hemodynamic comparison of twice daily metoprolol tartrate with once daily metoprolol succinate in congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(1):45-50.
41. Quan-Yu Z, Feng-Qi X, Jing-Jing R, Jie D, Xiaozeng W, Ya-Ling H. Comparison of metoprolol succinate sustained-release tablets and metoprolol tartrate tablets on cardiac function in patients with chronic congestive heart failure. *Heart*. 2015;101(Suppl 1):A30.
42. Funck-Brentano C, Veldhuisen D, Louis L, Follath F, Goulder M, Willenheimer R. Influence of order and type of drug (bisoprolol vs. enalapril) on outcome and adverse events in patients with chronic heart failure: a post hoc analysis of the CIBIS-III trial. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(7):765-72.
43. Krum H, Mohacsi P, Katus HA, Tendra M, Rouleau JL, Fowler MB, et al. Are beta-blockers needed in patients receiving spironolactone for severe chronic heart failure? An analysis of the COPERNICUS study. *Am Heart J*. 2006;151(1):55-61.
44. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.

45. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57.
46. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompaint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-306.
47. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman D, Manzano L, Cleland J, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384:2235-43.
48. Ogihara T, Yoshinaga K, Kamahara Y, Ikeda M, Goto Y, Arakawa K, et al. . Clinical efficacy of carvedilol in severe hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* ;. 1991;18(4 Suppl): S69-72
49. Kishida H, Saito T, Fukuma N, Hata N, Suzuki T, Ohtsu F. Evaluation of a new vasodilating beta-blocking agent, carvedilol, in exertional angina using Holter monitoring. *Jpn Heart J* 1990;3:449-60.
50. Investigators TC. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *The Lancet*. 2001;357(9266):1385-90.
51. Fiuzat M, Wojdyla D, Kitzman D, Fleg J, Keteyian SJ, Kraus WE, et al. Relationship of beta-blocker dose with outcomes in ambulatory heart failure patients with systolic dysfunction: results from the HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(3):208-15.



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นางสาวมนสิชา มาสิง
วัน เดือน ปี เกิด	11 สิงหาคม 2530
สถานที่เกิด	นครศรีธรรมราช
วุฒิการศึกษา	2555 เกษศาสตรบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ที่อยู่ปัจจุบัน	งานบริหารเภสัชกรรมผู้ป่วยใน กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช 25 ซอยประชาสามัคคี ถนนพัฒนาการคูขวาง ตำบลในเมือง อำเภอเมือง จังหวัดนครศรีธรรมราช 80000



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY