

## นิพนธ์ต้นฉบับ

# ความปลอดภัยและประสิทธิผลของการใช้ยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม Long Acting Dihydropyridine Calcium Channel Blockers

สิริลักษณ์ วีระยุทธวิไล, ศุภกิจ วงศ์วิวัฒน์นุกิจ และ นครินทร์ คັນสนยุทธ\*

โครงการจัดตั้งภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, \*หน่วยแพทย์วิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

**วัตถุประสงค์:** เพื่อประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลของการใช้ยาลดความดันโลหิตกลุ่ม long acting dihydropyridine calcium channel blockers ในผู้ป่วยนอก โรคความดันโลหิตสูง ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดการบวมที่อวัยวะส่วนปลายหลังจากใช้ยาในกลุ่มนี้ **รูปแบบการวิจัย:** การศึกษาเชิงพรรณนา ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง **ผู้ป่วยและวิธีการ:** ทำการศึกษาในผู้ป่วยนอกที่ได้รับยาลดความดันโลหิตกลุ่ม long acting dihydropyridine calcium channel blockers ติดต่อกันอย่างน้อย 4 สัปดาห์โดยไม่มีอาการเปลี่ยนแปลงชนิดและขนาดของยาที่ได้รับ จำนวน 220 คน จากการสุ่มเลือกตามความสะดวก ระหว่างวันที่ 16 พฤษภาคม ถึง 30 มิถุนายน 2548 โดยประเมินจากการสัมภาษณ์และข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก **ผลการวิจัย:** ผู้ป่วยเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้อยละ 17.8 อาการบวมที่อวัยวะส่วนปลายเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดร้อยละ 14.1 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เกิดการบวมร้อยละ 64.5 ได้รับการรักษาบรรเทาอาการบวมด้วยวิธีต่างๆ ได้แก่ การใช้ยาขับปัสสาวะ นอนยกขาสูง ลดขนาดยา และหยุดการใช้ยา calcium channel blockers ปัจจัยที่มีแนวโน้มที่จะมีผลต่อการเกิดการบวมที่อวัยวะส่วนปลายคือ อายุของผู้ป่วย ( $p=0.065$ ) ผู้ป่วยร้อยละ 64.1 สามารถลดระดับความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ JNC VII **สรุป:** เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดในผู้ป่วยร้อยละ 17.8 จากผู้ป่วยทั้งหมด 220 คน โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบส่วนใหญ่คือการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย (การบวมที่ขาและข้อเท้า) ผู้ป่วยร้อยละ 35.9 ยังไม่สามารถลดความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย ซึ่งอาจเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น ขนาดยาที่ใช้ไม่เพียงพอ ขาดความร่วมมือในการใช้ยา ขาดความรู้เกี่ยวกับการปฏิบัติตนที่เหมาะสม หรืออาจเกิดจากปัญหาเกี่ยวกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์ควรให้ความสำคัญกับสิ่งเหล่านี้ โดยเป้าหมายในการรักษาสูงสุดคือการควบคุมความดันโลหิตให้ได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย เพื่อลดโรคหรือภาวะแทรกซ้อนที่เป็นผลเสียต่อผู้ป่วย และมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้น้อยที่สุด

**Key Words:** • Long acting dihydropyridine calcium channel blockers • Efficacy • Safety

**เวชสารแพทยทหารบก 2549;59:13-22.**

ความดันโลหิตสูง (hypertension) เป็นสาเหตุและปัจจัยที่เสี่ยงที่สำคัญที่ทำให้เกิดโรคหัวใจวาย (heart failure) โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease; CHD) กล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction; AMI) โรคหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral vascular disease; PVD) และโรคหลอดเลือดในสมอง (cerebrovascular disease) ซึ่ง

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 16 มกราคม 2549 ได้ให้ตีพิมพ์เมื่อ 20 กุมภาพันธ์ 2549 ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พ.ท. นครินทร์ คันสนยุทธ หน่วยแพทย์วิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

นำไปสู่ความเจ็บป่วยและความตาย<sup>1,2</sup> ในประเทศไทยจากรายงานของสำนักงานสถิติแห่งชาติปี พ.ศ. 2546<sup>3</sup> พบว่ามีผู้ป่วยโรคระบบไหลเวียนโลหิต 8.2 ล้านคน โรคในระบบหัวใจและหลอดเลือดยังเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับ 3 ของประเทศไทยมาเป็นระยะเวลาเกือบสิบปีที่ผ่านมา จากรายงานสถิติประจำปี พ.ศ. 2545 ของกระทรวงสาธารณสุข<sup>4</sup> พบว่าโรคความดันโลหิตสูงเป็นสาเหตุโดยตรงของการเข้ารับการรักษาพยาบาลในงานบริการผู้ป่วยนอกด้วยโรคระบบไหลเวียนโลหิตมากกว่า 7 ล้านคนทั่วประเทศ โรคความดันโลหิตสูงเป็นสาเหตุโดยตรงของการเข้ารับการรักษา

พยาบาลเป็นผู้ป่วยในจำนวนมากถึงประมาณ 218,218 คน และยังเป็นสาเหตุการตายของคนไทยถึงมากกว่า 21,724 คนในปีเดียวกัน ทั้งนี้ที่เป็นโรคเรื้อรังที่สามารถควบคุมได้ จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นบ่งบอกว่าผู้ป่วยจำนวนมากอาจไม่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูง และอาจแสดงถึงการขาดความตื่นตัวในการควบคุมโรค หรือการที่ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในระดับปกติในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคแล้ว<sup>1</sup> จากงานวิจัยในต่างประเทศพบว่าผู้ป่วยเพียงร้อยละ 50 ที่ได้รับการวินิจฉัยโรค และได้รับการรักษาด้วยยา และร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาที่จะสามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเป้าหมาย ดังนั้นจึงมีเพียงร้อยละ 12.5 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการควบคุมความดันโลหิตที่เหมาะสม<sup>5</sup>

ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องและสัมพันธ์โดยตรงกับตัวเลขความดันโลหิตที่เพิ่มขึ้นดังนั้น Seven Report of the Joint National Commission on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII) จึงแนะนำให้ใช้ความดัน systolic และ diastolic เป็นเป้าหมายในการรักษา ซึ่งเป้าหมายในการรักษาลำหรับผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ไม่มีโรคอื่นแทรกซ้อนควรน้อยกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอท ส่วนในผู้ป่วยเบาหวานหรือเป็นโรคไตเรื้อรัง ควรควบคุมความดันโลหิตให้น้อยกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท โดยเป้าหมายในการรักษาสูงสุดคือการควบคุมความดันโลหิตเพื่อลดโรคหรือภาวะแทรกซ้อนที่เป็นผลเสียต่อผู้ป่วย และมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้น้อยที่สุด การควบคุมความดันโลหิตทำให้ลดอัตราการเป็นโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย และโรคหัวใจวายลงได้ถึงร้อยละ 35-40, 20-25 และมากกว่า 50 ตามลำดับ<sup>6</sup>

ปัจจุบันมีข้อมูลของประโยชน์ระยะยาวของยาในกลุ่ม calcium channel blockers (CCBs) ในการลดอัตราการเกิดโรคและอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง ที่ช่วยยืนยันประสิทธิภาพของยากลุ่มนี้ที่มีความเทียบเท่ากับยาในกลุ่ม diuretics และ beta blockers ยากลุ่มนี้ยังมีบทบาทในการรักษาโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดหลายประเภท<sup>7</sup> Dihydropyridine CCBs เป็นยาที่ใช้กันอย่างกว้างขวางในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง โดยใช้เดี่ยวๆ หรือใช้ร่วมกับยาอื่นได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยไม่มีผลกระทบต่อระดับน้ำตาลและระดับไขมัน

ในเลือด<sup>8,9</sup> การรักษาโรคความดันโลหิตสูงด้วยยา ควรเลือกใช้ยาที่มีความสามารถในการควบคุมความดันโลหิตให้ได้อย่างต่อเนื่องตลอด 24 ชั่วโมง โดยการรับประทานเพียงวันละ 1 ครั้ง เนื่องจากจะมีส่วนช่วยเพิ่มการยอมรับและปฏิบัติตามของผู้ป่วย และทำให้การควบคุมความดันโลหิตเป็นไปอย่างต่อเนื่อง<sup>1</sup> ซึ่งตรงกับยาในกลุ่ม long acting dihydropyridine CCBs อย่างไรก็ตาม เช่นเดียวกับยาลดความดันโลหิตชนิดอื่นๆ คือ การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอาจเป็นข้อจำกัดในการใช้ยา<sup>10-13</sup> โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา CCBs เช่น อาการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย (peripheral edema) เช่น ขาและข้อเท้าบวม วิงเวียน หน้าแดง (flushing) และปวดศีรษะ อาจเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยไม่ยอมรับในการรักษา<sup>14</sup> อีกทั้งยังอาจมีปัจจัยอื่นๆ ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย เช่น เพศ อายุ เป็นต้น ดังนั้นจึงเป็นเหตุผลที่ผู้วิจัยสนใจที่จะเก็บข้อมูลสถิติ ความปลอดภัย ประสิทธิภาพของการใช้ยาในกลุ่ม long acting dihydropyridine CCBs และความสัมพันธ์ของปัจจัยที่อาจมีผลต่อการเกิดการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย เพื่อนำมาใช้เป็นข้อมูลเพื่อนำไปสู่การวิจัยต่อไปในอนาคต

### ผู้ป่วยและวิธีการ

การวิจัยเชิงพรรณนา ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (Cross-sectional study) นี้ได้รับการพิจารณาและผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทยทหารบก ศึกษาโดยการสุ่มเลือกตัวอย่างตามความสะดวก (convenient sampling) จากผู้ป่วยนอกที่เข้ารับการรักษาที่แผนกอายุรกรรม กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ระหว่างวันที่ 16 พฤษภาคม 2548 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน 2548 โดยทำการสัมภาษณ์ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโรคความดันโลหิตสูงด้วยยาต้านแคลเซียมในกลุ่ม long acting dihydropyridine CCBs ติดต่อกันเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ มีข้อมูลผลการตรวจวัดความดันโลหิตและยินยอมเข้าร่วมการวิจัย โดยที่ผู้ป่วยจะถูกคัดออกจากการศึกษาถ้ามีโรคประจำตัวที่อาจก่อให้เกิดการบวมของอวัยวะส่วนปลาย (เช่นโรคหัวใจล้มเหลว โรคตับ โรคไต ลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำที่ขา เส้นเลือดอุดตัน หรือ มีการบาดเจ็บที่บริเวณขาหรือข้อเท้า) รับประทานยาที่อาจก่อให้เกิดการบวมของอวัยวะส่วนปลาย (เช่น ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน ยาสเตรียรอยด์ ยาทานการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ยาในกลุ่ม thiazolidined-

iones) และรับประทานยาที่อาจมีผลต่อความดันโลหิต (เช่น ยาแก้คัดจมูก ยารักษาอาการซึมเศร้า ยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทอัตโนมัติ)

จากผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์จำนวน 220 คน ศึกษาโดยสัมภาษณ์และติดตามข้อมูลของผู้ป่วยย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก โดยประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาในกลุ่ม long acting dihydropyridine CCBs ที่ผู้ป่วยได้รับ ผลการวิจัยวัดจาก (1) ความชุกและร้อยละของการบวมที่อวัยวะส่วนปลายและอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ในผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม long acting dihydropyridine CCBs (2) ร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถลดความดันโลหิตได้ถึงเป้าหมายตามเกณฑ์ของ JNC VII และ (3) ความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ ที่อาจมีผลต่อการบวมที่อวัยวะส่วนปลายในผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม long acting dihydropyridine CCBs (เช่น อายุ เพศ BMI ยาที่ได้รับรวมด้วย วิธีการดำเนินชีวิต)

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ SPSS version 11.5 โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistic) ได้แก่ ร้อยละ ความถี่ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ในการวิเคราะห์ข้อมูลความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และใช้ univariate logistic regression วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ ที่อาจมีผลต่อการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่  $\alpha=0.05$

### ผลการวิจัย

จากการศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด 220 คน พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 56.4) มีอายุเฉลี่ย (mean±SD)  $63.77\pm 10.75$  ปี อายุต่ำสุด 37 ปี และอายุสูงสุด 89 ปี โดยอยู่ในช่วงอายุ 61-70 ปี มากที่สุด (ร้อยละ 35.9) ระดับการศึกษาส่วนใหญ่จบการศึกษาในระดับมัธยมศึกษา (ร้อยละ 50) และระดับประถมศึกษา (ร้อยละ 24.5) อาชีพส่วนใหญ่คือข้าราชการ (ร้อยละ 39.1) และแม่บ้าน (ร้อยละ 33.6) สิทธิในการรักษาพยาบาลส่วนใหญ่เบิกได้ (ร้อยละ 87.7) มีน้ำหนักเฉลี่ย  $65.12\pm 12.68$  กิโลกรัม BMI เฉลี่ย  $25.36\pm 3.93$  kg/m<sup>2</sup> และระยะเวลาในการเป็นโรคความดันโลหิตสูงเฉลี่ย  $7.92\pm 6.44$  ปี (ค่ามัธยฐาน 7 ปี) โรคประจำตัวของผู้ป่วย วิธีการดำเนินชีวิตและความร่วมมือในการใช้ยาแสดงในตารางที่ 1 ซึ่งพบว่าโรคที่เป็นร่วม

ด้วยส่วนใหญ่คือ ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (ร้อยละ 53.4) รองลงมาคือโรคเบาหวาน (ร้อยละ 24.6) วิธีการดำเนินชีวิตที่อาจมีผลทำให้การรักษาไม่ประสบผลสำเร็จ ที่พบมากที่สุดคือการรับประทานอาหารที่มีผลต่อความดันโลหิตร้อยละ 62.7 รองลงมาคือการออกกำลังกายไม่สม่ำเสมอหรือไม่ออกกำลังกายร้อยละ 51.8 ความร่วมมือในการใช้ยาพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่รับประทานยาสม่ำเสมอร้อยละ 56.4 ผู้ป่วยที่ล้มรับประทานยาบางครั้งพบร้อยละ 42.3 และผู้ป่วยที่ล้มรับประทานยาบ่อยๆ มีเพียงร้อยละ 1.4 ข้อมูลการใช้ยาลดความดันโลหิตของผู้ป่วยแสดงในตารางที่ 2 พบยาที่มีการสั่งใช้มากที่สุด 2 อันดับแรกคือ amlodipine (ร้อยละ 42.3) และ felodipine (ร้อยละ 41.3) รูปแบบยาส่วนใหญ่ที่ผู้ป่วยได้รับคือ amlodipine 10 มิลลิกรัม (ร้อยละ 24.1) และ felodipine 10 มิลลิกรัม (ร้อยละ 23.6)

จำนวนชนิดของยาลดความดันโลหิตส่วนใหญ่ผู้ป่วยใช้ยาารวมกัน 2 และ 3 ชนิด โดยยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับ long acting dihydropyridine CCBs ส่วนใหญ่คือ beta-blockers, ACEI และ diuretics ข้อมูลทางด้านความปลอดภัยแสดงในตารางที่ 3 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดคืออาการบวมที่อวัยวะส่วนปลายคือขาและข้อเท้าบวม 31 คน (ร้อยละ 14.1) รองลงมาคือวิงเวียน 4 คน (ร้อยละ 1.8) อาการไม่พึงประสงค์ประเภทต่างๆ จากการใช้ยาในกลุ่ม long acting dihydropyridine CCBs เมื่อแยกตามชนิดของยา CCBs แสดงดังรูปที่ 1 จากผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์รวมทั้งหมด 37 คน เมื่อประเมินด้วยแบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Naranjo's Algorithm) พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 71) มีผลการประเมินอยู่ในระดับเป็นไปได้ (possible) และระดับน่าจะใช่ (probable) ร้อยละ 29 เมื่อแยกวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยที่เกิดการบวมที่ขาและข้อเท้าดังตารางที่ 4 พบว่าแพทย์ส่วนใหญ่บันทึกอาการไม่พึงประสงค์นี้ในเวชระเบียน (ร้อยละ 90.3) ระดับความรุนแรงของการบวมที่อวัยวะส่วนปลายที่พบส่วนใหญ่เป็นแบบรุนแรงมาก ร้อยละ 64.5 ลำดับที่สองคือรุนแรงปานกลางร้อยละ 32.3 ลำดับสุดท้ายคือรุนแรงน้อยร้อยละ 3.2 การบรรเทาอาการบวมด้วยวิธีต่างๆ ที่แพทย์ให้การรักษาแก่ผู้ป่วยได้แก่ การใช้ยาขับปัสสาวะ 10 คน (felodipine 7 คน, amlodipine 3 คน) นอนยกขาสูง 2 คน (amlodipine 1 คน และ manidipine 1 คน) และลดขนาดยา 1 คน (amlodipine) นอกจากนี้มีผู้ป่วยที่ต้องหยุดการใช้ยา 7 คน (felodipine 5 คน และ amlodipine 2

**ตารางที่ 1** โรคประจำตัว วิธีการดำเนินชีวิตของผู้ป่วย และความร่วมมือในการใช้ยา

	ร้อยละของผู้ป่วย#
<b>โรคประจำตัว</b>	
ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ	53.4
โรคเบาหวาน	24.6
โรคหลอดเลือดหัวใจ	9.1
โรคอื่นๆ	12.9
<b>วิธีการดำเนินชีวิตที่อาจมีผลทำให้การรักษาไม่ประสบผลสำเร็จ</b>	
การดื่มสุรา	6.4
การสูบบุหรี่	4.5
การออกกำลังกายไม่สม่ำเสมอหรือไม่ออกกำลังกาย	51.8
การรับประทานอาหารที่มีผลต่อความดันโลหิตอย่างน้อย 1 ชนิด	62.7
- อาหารที่มีเกลือโซเดียมสูง เช่น อาหารรสเค็ม อาหารหมักดอง	29.2
- อาหารที่มีปริมาณไขมันสูง เช่น กะทิ อาหารทะเล	27.6
- เครื่องดื่มที่มีคาเฟอีน เช่น ชา กาแฟ	43.2
<b>ความร่วมมือในการใช้ยา</b>	
รับประทานยาสม่ำเสมอ	56.4
เคยลืมรับประทานยา	42.3
ลืมรับประทานยาบ่อยๆ	1.4

# คำนวณเป็นร้อยละจากผู้ป่วยทั้งหมด 220 คน

คน) ความชุกของการบวมที่อวัยวะส่วนปลายในผู้ป่วยแยกตามชนิดของยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม long acting dihydropyridine CCBs พบว่าในบรรดาผู้ป่วยที่มีการบวมที่ขาและข้อเท้าจำนวน 31 คน ส่วนใหญ่เกิดจากการใช้ยา felodipine 18 คน (ร้อยละ 58.0) และ amlodipine 9 คน (ร้อยละ 29.1) รูปแบบยาที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่คือ felodipine 10 มก. 14 คน (ร้อยละ 45.2) และ amlodipine 10 มก. 5 คน (ร้อยละ 16.1) ส่วนการคำนวณจำนวนผู้ป่วยที่บวมและระดับความรุนแรงของการบวมเป็นร้อยละจากจำนวนผู้ป่วยที่รับประทานยา CCBs แต่ละตัวแสดงในตารางที่ 5 จากผู้ป่วยทั้งหมด 220 คน พบผู้ป่วยที่มีการบวมที่อวัยวะส่วนปลายร้อยละ 14.1 โดยเกิดในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (ร้อยละ 16.1 และ 11.5 ตามลำดับ) ช่วงอายุที่พบมากที่สุดคือ 71-90 ปี ร้อยละ 22.2 พบในผู้ป่วยที่ใช้ยา CCBs ในขนาดสูงมากกว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาขนาดต่ำ (ร้อยละ 64.51) แต่ไม่

พบความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ เหล่านี้กับการเกิดการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย แต่ปัจจัยที่มีแนวโน้มที่อาจมีผลต่อการเกิดการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย คือ อายุ ( $p=0.065$ ) ดังแสดงในตารางที่ 6 ส่วนข้อมูลด้านประสิทธิผลแสดงในตารางที่ 7 โดยพบว่าผู้ป่วยจำนวนประมาณ 2 ใน 3 ที่สามารถลดระดับความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ JNC VII ( $N = 141$ ; ร้อยละ 64.1)

### วิจารณ์

การศึกษานี้ทำเพื่อประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลของการใช้ยาในกลุ่ม long acting dihydropyridine CCBs ผลลัพธ์ของการศึกษานี้พบว่า การบวมที่อวัยวะส่วนปลายเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดมากที่สุดร้อยละ 14.1 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์นี้ร้อยละ 1-15 ของผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่มนี้<sup>15,16</sup> เมื่อประเมินด้วยแบบ

**ตารางที่ 2** การใช้ยาลดความดันโลหิตของผู้ป่วย

การใช้ยาของผู้ป่วย	ร้อยละของผู้ป่วย#
<b>ชนิดของยาที่แพทย์สั่งใช้</b>	
Amlodipine*	42.3
Felodipine	41.3
Manidipine	10.5
Nifedipine CR	5.9
<b>รูปแบบยาที่ผู้ป่วยได้รับ</b>	
Amlodipine 10 mg/d	24.1
Felodipine 10 mg/d	23.6
Amlodipine 5 mg/d	18.2
Felodipine 5 mg/d	17.7
Manidipine 10 mg/d	7.3
Nifedipine CR 30 mg/d	5.9
Manidipine 20 mg/d	3.2
<b>จำนวนชนิดของยาลดความดันโลหิตที่ผู้ป่วยได้รับ**</b>	
1 ชนิด***	15.9
2 ชนิด	40.9
3 ชนิด	32.3
4 ชนิด	10.0
5 ชนิด	0.9
<b>ชนิดของยาลดความดันโลหิตอื่นๆ ที่ผู้ป่วยได้รับ</b>	
Beta-blockers	29.4
ACEIs	28.8
Diuretics	28.1
ARBs	7.8
Alpha-blockers	5.9

#คำนวณเป็นร้อยละจากผู้ป่วยทั้งหมด 220 คน

\*คือ Amlodipine® และ Norvasc®

\*\*ชนิดต่างๆ ของยาลดความดันโลหิตประกอบด้วย dihydropyridine calcium channel blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs), beta-blockers, angiotensin I receptor blockers (ARBs), diuretics และ alpha-blockers

\*\*\*ผู้ป่วยได้รับ dihydropyridine calcium channels blockers เพียงชนิดเดียว

ประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Naranjo's Algorithm) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 71) มีผลการประเมินอยู่ในระดับเป็นไปได้ (possible) และระดับน่าจะใช่ (probable) ร้อยละ 29 เหตุผลที่คะแนนในการประเมินนี้ค่อนข้างต่ำอาจเนื่องมาจากการสอบถามข้อมูลย้อนหลังในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ผู้ป่วยจำรายละเอียดในบางประเด็นไม่ได้ ดังนั้นส่วนใหญ่ผู้วิจัยต้องดู

ข้อมูลจากเวชระเบียนประกอบด้วย และเมื่อวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยที่เกิดการบวมที่ขาและข้อเท้า โดยการประเมินระดับความรุนแรงของการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย<sup>9,17</sup> พบการบวมแบบรุนแรงมากสูงถึงร้อยละ 64.5 ผู้ป่วยบางรายถึงกับต้องหยุดใช้ยาหรือได้รับการลดขนาดยา อาจเป็นส่วนหนึ่งที่ส่งผลกระทบต่อประสิทธิผลของยาและทำให้การควบคุมความดันโลหิตไม่ประสบความสำเร็จ และ

ตารางที่ 3 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในผู้ป่วยทั้งหมด

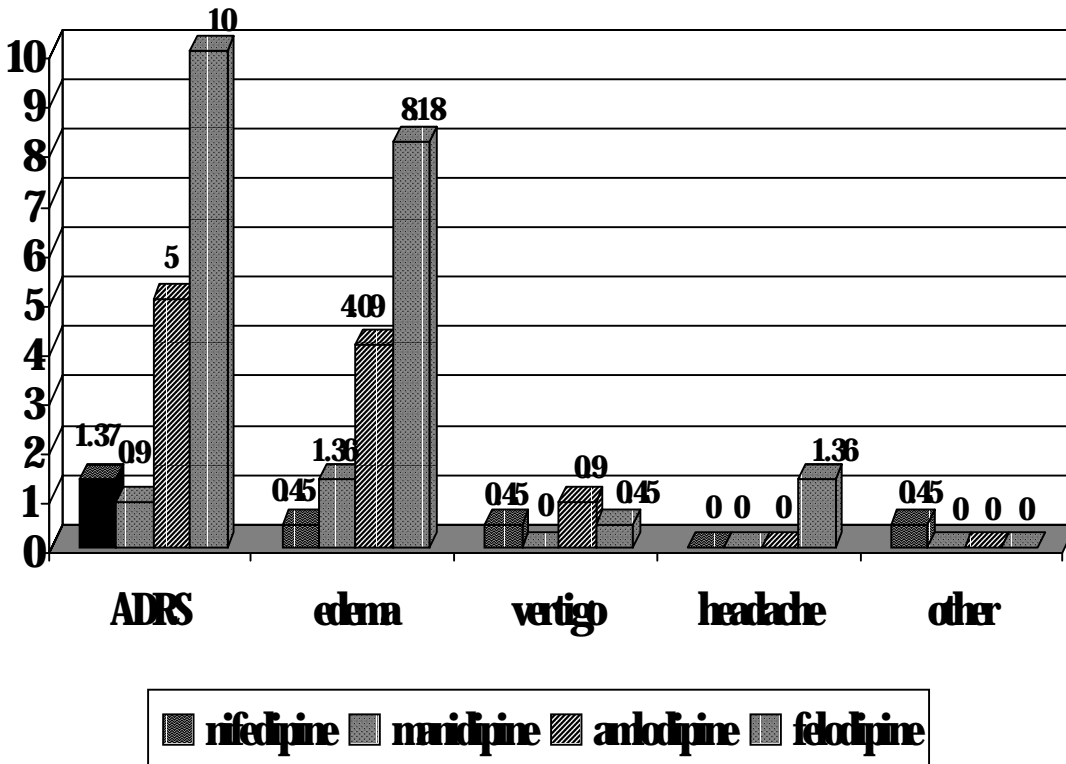
อาการไม่พึงประสงค์	จำนวนผู้ป่วย(%)#
ชาและข้อเท้าบวม	31(14.1)
วิงเวียน	4(1.8)
ปวดศีรษะ	3(1.4)
อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ*	1(0.5)
รวม	38**(17.8)

#คำนวณเป็นร้อยละจากผู้ป่วยทั้งหมด 220 คน

\*อ่อนเพลีย ไม่มีแรง

\*\*มีผู้ป่วย 1 คนที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ 2 ชนิด คือ ชาและข้อเท้าบวม และมีอาการวิงเวียน

รูปที่ 1 อาการไม่พึงประสงค์ประเภทต่างๆจากการใช้ยาในกลุ่ม long acting dihydropyridine CCBs เมื่อแยกตามชนิดของยา CCBs#



# คำนวณเป็นร้อยละจากผู้ป่วยทั้งหมด 220 คน

**ตารางที่ 4** ข้อมูลของผู้ป่วยที่เกิดการบวมที่ขาและข้อเท้า (31 คน)

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย(%)#
<b>ชนิดของยา DHP CCBs ที่เป็นสาเหตุ</b>	
Amlodipine	9(29.1)
Felodipine	18(58.0)
Manidipine	3(9.7)
Nifedipine CR	1(3.2)
<b>การบันทึกในเวชระเบียนโดยแพทย์</b>	
มี	28(90.3)
ไม่มี	3(9.7)
<b>ระดับความรุนแรงของการบวมที่ขาและข้อเท้า</b>	
รุนแรงน้อย*	1(3.2)
รุนแรงปานกลาง**	10(32.3)
รุนแรงมาก***	20(64.5)

#คำนวณเป็นร้อยละจากผู้ป่วยทั้งหมดที่เกิดการบวมที่ขาและข้อเท้าจำนวน 31 คน

\*แพทย์ตรวจพบอาการบวม แต่ไม่ได้รับการรายงานอาการจากผู้ป่วย

\*\*แพทย์ตรวจพบอาการบวม ร่วมกับได้รับการรายงานอาการจากผู้ป่วย

\*\*\*แพทย์ตรวจพบอาการบวม ร่วมกับได้รับการรายงานอาการจากผู้ป่วย และผู้ป่วยได้รับการรักษาบรรเทาอาการบวมด้วยวิธีต่างๆ หรือการหยุดใช้ยา

**ตารางที่ 5** ผู้ป่วยที่เกิดการบวมที่ขาและข้อเท้าจากการใช้ยาต่างๆ ในกลุ่ม calcium channel blockers

ยา	จำนวนผู้ป่วยที่ รับประทานยา (%)#	จำนวนผู้ป่วยที่เกิด การบวม(%)*	บวมระดับรุนแรง มาก (%)*	บวมระดับรุนแรงปาน กลาง (%)*	บวมระดับรุนแรง น้อย (%)*
Amlodipine	93(42.3)	9(9.67)	7(7.52)	2(2.15)	0(0)
Felodipine	91(41.3)	18(19.78)	12(13.18)	5(5.49)	1(1.09)
Manidipine	21(10.5)	2(9.52)	1(4.76)	1(4.76)	0(0)
Nifedipine CR	15(5.9)	2(13.33)	0(0)	2(13.33)	0(0)

#คำนวณเป็นร้อยละจากผู้ป่วยทั้งหมด 220 คน

\*คำนวณเป็นร้อยละจากจำนวนผู้ป่วยที่รับประทานยา CCBs แต่ละตัว

สิ่งที่น่าเป็นกังวลมากที่สุดคืออาจเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา<sup>16,18,19</sup> ดังนั้นอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจึงเป็นปัญหาที่บุคลากรทางการแพทย์ควรให้ความสำคัญ บัญญัติที่อาจเกี่ยวข้องกับอาการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ เพศหญิง หรือการได้รับขนาดยา CCBs ที่เพิ่มขึ้น ถึงแม้ว่ามีแนว

โน้มที่ผู้ป่วยดังกล่าวจะเกิดภาวะบวมได้มาก แต่การศึกษาเกือบทั้งหมดก็ไม่สามารถสรุปผลได้ว่าการเกิดอาการบวมที่อวัยวะส่วนปลายขึ้นอยู่กับ อายุ เพศ และขนาดของยา CCBs ที่ผู้ป่วยได้รับ<sup>15,17,19-21</sup> ผลจากการศึกษานี้เป็นเช่นเดียวกัน โดยพบผู้ป่วยเพศหญิงเกิดการบวมสูงกว่าเพศชาย ผู้ป่วยสูงอายุมีความเสี่ยง

**ตารางที่ 6** ปัจจัยที่มีแนวโน้มที่จะมีผลต่อการรวมที่อวัยวะส่วนปลาย (ข้อมูลเชิงปริมาณ)\*

ปัจจัย	Odds ratio	e <sup>10β</sup> #	Wald 95% Confidence interval (CI)	Significance
อายุ	0.036	1.036	0.998-1.076	0.065

\* ปัจจัยที่ไม่มีผลต่อการเกิดการรวมที่อวัยวะส่วนปลายได้แก่ น้ำหนัก ส่วนสูง รอบเอว ดัชนีมวลกาย ระยะเวลาในการเป็นโรค ความดันโลหิตสูง ค่าความดัน SBP และ DBP ปัจจัยที่เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ ระดับการศึกษา อาชีพ ลิขสิทธิ์ในการรักษาพยาบาล ประวัติการเป็นโรคหัวใจในครอบครัว โรคประจำตัว การดื่มสุรา การสูบบุหรี่ การรับประทานอาหารที่มีผลต่อความดันโลหิตขนาดของยา CCBs ที่ได้รับ ไม่มีผลต่อการรวมที่อวัยวะส่วนปลายด้วยเช่นกัน

# หมายถึง โอกาสที่ผู้ป่วยจะเกิดการรวมที่อวัยวะส่วนปลาย เมื่อค่าของปัจจัยเพิ่มขึ้น 10 หน่วย

**ตารางที่ 7** ร้อยละของผู้ป่วยที่ลดระดับความดันโลหิตได้ถึงเกณฑ์เป้าหมาย แยกตามชนิดของยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม long acting dihydropyridine CCBs ที่ผู้ป่วยได้รับ

ชนิดของยา	จำนวนผู้ป่วย (%)		
	ลด ความดันโลหิตถึงเกณฑ์ เป้าหมาย	ลดความดันโลหิตไม่ถึงเกณฑ์ เป้าหมาย	รวม
amlodipine	63(67.7)	30(32.3)	93 (100.0)
felodipine	51(56.0)	40(44.0)	91(100.0)
manidipine*	15(71.4)	6(28.6)	21(100.0)
nifedipine CR*	12(80.0)	3(20.0)	15(100.0)
รวม	141(64.1)	79.5(39.5)	220(100.0)

\* ขนาดตัวอย่างมีจำนวนน้อย อาจไม่เป็นตัวแทนที่ดีของประชากร

ในการเกิดการรวมมากกว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อย และผู้ป่วยที่ได้รับยา CCBs ที่ขนาดสูงมีโอกาสเกิดการรวมสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดที่ต่ำกว่า แต่จากการวิเคราะห์ปัจจัยทั้งหมดไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีเพียงอายุที่มีแนวโน้มที่จะมีความสัมพันธ์กับการเกิดการรวมที่อวัยวะส่วนปลาย อาจเนื่องจากการกระจายของตัวอย่างไม่เป็นตัวแทนที่ดีของประชากร อีกทั้งการที่ผู้ป่วยบางรายได้รับยา เช่น diuretics หรือ ACEI ตั้งแต่เริ่มแรกอาจบดบังการเกิดภาวะรวมได้ จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปโดยเพิ่มจำนวนตัวอย่างให้มีความหลากหลายเพื่อให้เป็นตัวแทนที่ดีของประชากร เพื่อจะได้นำผลการศึกษาที่ได้มาประยุกต์

ใช้ในการดูแลรักษา และเฝ้าระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายต่อไป

การศึกษาด้านประสิทธิผลพบว่า ผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 64.1 สามารถลดระดับความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์เป้าหมายตามแนวทางของ JNC VII โดยร้อยละ 70.2 ของผู้ป่วยดังกล่าวได้รับยาลดความดันโลหิตตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป สอดคล้องกับการศึกษาของ ALLHAT<sup>22</sup> ที่พบว่าผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 60 มีความดันโลหิตอยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย แต่มากกว่า 2 ใน 3 ของผู้ป่วยเหล่านี้ต้องการใช้ยาลดความดันโลหิตตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป การที่ผู้ป่วยบางส่วนยังไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตาม



เป้าหมายอาจเกิดได้จาก ขนาดยาที่ใช้ไม่เพียงพอ ขาดความร่วมมือในการใช้ยา หรือมีวิถีการดำเนินชีวิตที่ไม่เหมาะสม จากการสำรวจพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ค่อยได้ออกกำลังกาย ไม่ทราบประโยชน์ของการออกกำลังกาย นอกจากนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่รับประทานอาหารที่อาจมีผลต่อความดันโลหิต เนื่องจากขาดความรู้เกี่ยวกับการปฏิบัติตนที่เหมาะสม และอาจขาดความตระหนักถึงความสำคัญในการรักษาโรค ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์ควรมีบทบาทในการให้ความรู้ คำแนะนำเกี่ยวกับการปฏิบัติตนที่ถูกต้อง อีกทั้งปรับปรุงแบบแผนการรักษาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ตลอดจนหาวิธีการเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย เพื่อเพิ่มประสิทธิผลในการลดระดับความดันโลหิตให้ถึงเกณฑ์เป้าหมาย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจระดับสูง

### สรุปผลการวิจัย

ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ได้รับยาในกลุ่ม long acting dihydropyridine CCBs ร้อยละ 17.8 เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา อาการที่พบมากที่สุดคือการบวมที่ขาและข้อเท้า โดยพบว่าผู้ป่วยเหล่านี้ส่วนใหญ่มีการบวมระดับรุนแรงมาก คือผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาบรรเทาอาการบวม หรือหยุดการใช้ยา ด้านประสิทธิผลของการใช้ยา พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ต้องใช้ยาลดความดันโลหิตตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง และพบผู้ป่วยเพียง 2 ใน 3 เท่านั้น ที่ควบคุมความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย อาจเกิดได้จากหลายสาเหตุเช่น ไม่ทราบการปฏิบัติตนที่เหมาะสม ขาดความตระหนักถึงความสำคัญในการรักษาโรค อีกทั้งอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ก็เป็นสิ่งสำคัญที่ไม่ควรมองข้าม เพราะอาจทำให้ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาได้

### เอกสารอ้างอิง

1. สุรกิจ นทีสุวรรณ. Advance in the management of hypertension. ใน: เล็ก รุ่งเรืองยิ่งยศ, กฤตติกา ตัญญาแสนสุข, บรรณนิกร. Advance in pharmaceutical care and pharmacotherapeutics. กรุงเทพมหานคร: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2545. หน้า 23-42.
2. Kostis JB. Treatment of hypertension in older patients: an updated look at the role of calcium antagonists. Am J Geriatr Cardiol. 2003;12:319-27.
3. สำนักสถิติแห่งชาติ. ตาราง 2 จำนวนและอัตราการตายต่อประชากร 100,000

- คน จำแนกตามสาเหตุที่สำคัญและเพศ พ.ศ. 2542-2546 [บทความ]. กรุงเทพมหานคร: สำนักสถิติแห่งชาติ; 2547 [อ้างอิง 29 กรกฎาคม 2548]. สืบค้นจาก: [http://service.nso.go.th/nso/data23/data23\\_4.html](http://service.nso.go.th/nso/data23/data23_4.html)
4. สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. จำนวนผู้ป่วยตามสาเหตุป่วย. กรุงเทพมหานคร: สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข; 2545 [อ้างอิง 29 กรกฎาคม 2548]. สืบค้นจาก: [http://203.157.19.191/recover\\_illness\\_bps.htm](http://203.157.19.191/recover_illness_bps.htm).
5. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of hypertension. Guidelines Subcommittee. J Hypertens. 1999;17:151-83.
6. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA. 2003;25:60-72.
7. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension - 2 study. Lancet. 1999;354:1751-6.
8. Ralph H, Johnson VA. The role of existing and newer calcium channel blockers in the treatment of hypertension. J Clin Hypertens. 2004;6:621-9.
9. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. AJH 2002;15:932-40.
10. Aranda P, Tamargo J, Amada FJ. Use and adverse reactions of antihypertensive drugs in Spain. Blood Press Suppl. 1997;1:11-6.
11. Caro JJ, Speckman JL, Salas M. Persistence with treatment for hypertension in actual practice. CMAJ. 1999;160:31-7.
12. Dursing R, Weisser B, Mengden T. Changes in antihypertensive therapy-the role of adverse events and compliance. Blood Press. 1998;7:313-5.
13. Payne KA, Esmonde-White S. Observational studies of antihypertensive medication use and compliance: is drug choice a factor in treatment adherence? Curr Hypertens Rep. 2000;2:515-24.
14. Weir MR. Incidence of pedal edema formation with dihydropyridine calcium channel blockers: issue and practical significance. J Clin Hypertens. 2003;5:330-5.
15. Fogari R, Malamani GD, Zoppi A, Preti P, Vanasia A, Fogari E, et al. Comparative effect of lercanidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on ankle volume and subcutaneous interstitial pressure in hypertensive patients: a double-blind, randomized, parallel-group study. Curr Ther Res. 2000;61:850-62.
16. Weir MR. Incidence of pedal edema formation with dihydropyridine calcium channel blockers: issue and practical significance. J Clin Hypertens. 2003;5:330-5.
17. Sica DA. Calcium channel blocker-related peripheral edema:

- Can it be resolved?. J Clin Hypertens 2003;5:291-7.
18. Anderson RB, Hollenberg NK, Williams GH. Physical Symptoms distress index: a sensitive tool to evaluate the impact of pharmacological agents on quality of life. Arch Intern Med 1999; 159:693-700.
  19. Papavassilou MV, Vyssoulis GP, Karpanou EA. Side effect of antihypertensive treatment with calcium channel antagonists. Am J Hypertens 2001;14:114.
  20. Weir M, Rosenberger C, Fink JC. Pilot study to evaluate a water displacement technique to compare effects of diuretics and ACE inhibitors to alleviate lower extremity edema due to dihydropyridine calcium antagonists. Am J Hypertens 2001;14:963-8.
  21. Messerli F. Vasodilatory: a common side effect of antihypertensive therapy. Am J Hypertens 2001;14:978-9.
  22. ALLHAT Investigators. Major Outcome in high - risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker VS diuretic: the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-97.

## Safety and Efficacy of Long Acting Dihydropyridine Calcium Channel Blockers

Siriluck Veerayuthvilai\*; Supakit Wongwiwatthananut\* and Nakarin Sansanayudh\*\*

\*Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

\*\*Cardiovascular division, Department of Medicine, Phramongkutklao College of Medicine

**Objectives:** To evaluate the safety and efficacy of long acting dihydropyridine calcium channel blockers in hypertensive outpatients at Phramongkutklao hospital and to examine factors associated with peripheral edema formation. **Study design:** Cross-sectional descriptive study. **Patients and methods:** Two hundred and twenty outpatients receiving unchanged dosage regimens of long acting dihydropyridine calcium channel blockers for at least 4 weeks were studied and recruited by using a convenient sampling method. The study was conducted between May 16 and June 30, 2005. Data were collected by interviewing the patients and reviewing OPD cards. **Results:** Overall, adverse events were reported in 17.8% of the patients. Peripheral edema was the most common adverse events (14.1%). Sixty four point five percent of the patients with peripheral edema were treated by giving a diuretics therapy, raising of the patient's leg while sleeping, dose reduction and discontinuation of the calcium channel blockers. The main factor associated with peripheral edema formation tendency is age ( $p=0.065$ ). Sixty four point one percent of the patients achieved their BP goal according to JNC VII. **Conclusions:** Adverse events were reported by 17.8% of 220 patients. Most adverse events were peripheral edema (swelling of the leg and ankle). Thirty five point nine percent of the subjects could not achieve their BP goal. This may result from dose insufficiency, noncompliance and lack of knowledge about an appropriate lifestyle or problems from adverse events. Thus, healthcare professionals should be aware of these findings in which the ultimate goal of therapy is to control the blood pressure to achieve the target in order to prevent complications in patients and to improve the patient quality of life.

**Key Words:** • Long acting dihydropyridine calcium channel blockers • Efficacy • Safety

RTA Med J 2549;59:13-22.