

การเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิต  
ของ amlodipine และ enalapril ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2  
ที่มีความดันโลหิตสูง ณ โรงพยาบาลสระบุรี

นางสาวปฐมพร แสงใหญ่ 5136603033

นายกิตติศักดิ์ แก้วไชยนาม 5136511933

นางสาวชาลิณี สวัสดิ์เอื้อ 5136533733

โครงการปริญญานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา

ตามหลักสูตรเภสัชศาสตรบัณฑิต

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2555

COMPARATIVE EFFECTIVENESS ANALYSIS  
OF AMLODIPINE AND ENALAPRIL IN HYPERTENSIVE  
DIABETIC PATIENTS AT SARABURI HOSPITAL

PATHOMPORN SAENGYAI 5136603033

KITTISAK KAEWCHAINAM 5136511933

CHALINEE SAWATUA 5136533733

A Senior Project Submitted in Partial Fulfillment of the Requirement  
for the Bachelor of Science Program in Pharmacy

Chulalongkorn University

2012

## กิตติกรรมประกาศ

การศึกษาโครงการปริญญาโทนี้ คณะผู้ศึกษาขอกราบขอบพระคุณ อาจารย์ เกษักรหญิง สิริनुช พลละภิญโญ อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ เกษักร ดร.ฐิตินันท์ เอื้ออำนวย อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม และเกษักรกิตติยศ ยศสมบัติ ที่กรุณาให้คำปรึกษาแนะนำและช่วยตรวจสอบแก้ไขข้อบกพร่องของโครงการ ทั้งยังให้ความรู้และข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อโครงการนี้ และขอกราบขอบพระคุณเกษักรหญิง เขาวรัตน์ มั่นพรหม อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการเก็บข้อมูลโรงพยาบาล สระบุรี

ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ในภาควิชาเกษักรกรรมปฏิบัติทุกท่านที่กรุณาให้ความสะดวกในการทำโครงการนี้

## คำนำ

ปัจจุบันโรคความดันโลหิตสูงเป็นโรคที่พบร่วมกับโรคเบาหวานมากถึงร้อยละ 20-60 โรคความดันโลหิตสูงยังเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจ เช่น โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง และยังเกิดโรคแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดเล็ก เช่น โรคแทรกซ้อนที่ตาจากเบาหวาน ไตเสื่อมจากเบาหวาน ผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะแทรกซ้อนจากโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วยจะมีอัตราการตายมากถึงร้อยละ 86 ของผู้ป่วยเบาหวาน ปัจจุบันได้มีการศึกษาการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการลดความดันโลหิตระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยาลดระดับความดันโลหิตในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน ทำให้ทราบถึงความดันโลหิตเป้าหมาย ประโยชน์ของยาลดระดับความดันโลหิตในแต่ละกลุ่ม และการเลือกใช้ยาในการรักษา

งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตของ enalapril ขนาด 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และ amlodipine ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ณ โรงพยาบาลสระบุรี

คณะผู้จัดทำ

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
กิตติกรรมประกาศ	จ
คำนำ	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง	ซ
สารบัญภาพและแผนภูมิ	ฅ
บทที่	
1    บทนำ 1	
1.1    ความเป็นมาและความสำคัญ	1
1.2    วัตถุประสงค์ของการวิจัย	2
1.3    ขอบเขตของการวิจัย	2
1.4    คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย	2
1.5    ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
2    เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	4
2.1    โรคความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และแนวทางการรักษา	4
2.2    ข้อมูลของยา enalapril และ amlodipine	10
2.3    งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	11
3    วิธีดำเนินงานวิจัย	13
3.1    รูปแบบงานวิจัย	13
3.2    ประชากร	13
3.3    กลุ่มตัวอย่าง	13
3.4    การเก็บรวบรวมข้อมูล	13
3.5    คำถามการวิจัย	14
3.6    ตัวแปรที่เกี่ยวข้อง	14
3.7    การวิเคราะห์ข้อมูล	15
3.8    สมมติฐานงานวิจัย	16
4    ผลการศึกษา	18
4.1    ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	18

## สารบัญ (ต่อ)

หน้า

บทที่

4.2 ส่วนที่ 2 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลการเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตของ enalapril ขนาด 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และ amlodipine ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูง	19
4.3 ส่วนที่ 3 การเปรียบเทียบผลการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูงให้ได้ตามเป้าหมายการรักษาตาม American Diabetes Association 2012 หรือ American Diabetes Association 2013 ใช้สถิติ chi-square	25
5 สรุปผลและอภิปรายผลการศึกษา	27
5.1 อภิปรายการศึกษา	27
5.2 สรุปผลการศึกษา	29
รายการอ้างอิง	30

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	18
ตารางที่ 2 ค่าความดันโลหิตพื้นฐาน (สัปดาห์ที่ 0)	19
ตารางที่ 3 ค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวและคลายตัวพื้นฐานของผู้ป่วยและหลังได้รับยา enalapril 12 สัปดาห์	20
ตารางที่ 4 ค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวและคลายตัวพื้นฐานของผู้ป่วยและหลังได้รับยา amlodipine 12 สัปดาห์	21
ตารางที่ 5 ค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวหลังได้รับยา 12 สัปดาห์ ทดสอบโดยสถิติ two-way ANCOVA	22
ตารางที่ 6 ค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวหลังได้รับยา 12 สัปดาห์ ทดสอบโดยสถิติ two-way ANCOVA	24
ตารางที่ 7 แสดงการเปรียบเทียบผลการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูงให้ได้ตามเป้าหมายการรักษา	26

## สารบัญภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 โครงสร้าง enalapril	10
รูปที่ 2 โครงสร้าง amlodipine	11
รูปที่ 3 แผนภาพแสดงโมเดลสถิติของ paired t-test ของ enalapril	15
รูปที่ 4 แผนภาพแสดงโมเดลสถิติของ paired t-test ของ amlodipine	15
รูปที่ 5 แผนภาพแสดงโมเดลสถิติของ two-way ANCOVA	16
รูปที่ 6 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างยาและค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัว	23
รูปที่ 7 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างยาและค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัว	25



## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 ความเป็นมาและความสำคัญ

โรคความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในประเทศไทย จากข้อมูลการสำรวจจากประชากรในประเทศไทยทั้งเมื่อปี พ.ศ. 2543 พบว่าคนไทยที่อายุมากกว่า 35 ปี เป็นโรคเบาหวานมากถึง 2.4 ล้านคน และเป็นโรคความดันโลหิตสูงมากถึง 5.1 ล้านคน<sup>1</sup> ส่วนสถานการณ์ในประเทศไทย จากข้อมูลสถิติ สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข พบว่า ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในสถานบริการสาธารณสุขของกระทรวงสาธารณสุขด้วยโรคความดันโลหิตสูงมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา (พ.ศ.2543-พ.ศ.2553) พบว่ามีผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง จากจำนวน 259 คน เป็น 1,349 คน ต่อประชากรหนึ่งแสนคน (อัตราป่วยต่อประชากรแสนคน) และมีผู้ป่วยโรคเบาหวานเพิ่มขึ้นจากจำนวน 303 เป็น 675 คน ต่อประชากรหนึ่งแสนคน<sup>2</sup> ซึ่งจำนวนผู้ป่วยทั้งสองโรคมียุทธศาสตร์เพิ่มขึ้นจำนวนสูงขึ้น ทั้งนี้จำนวนผู้ป่วยทั้งสองโรคที่เพิ่มขึ้นน่าจะบ่งถึงจำนวนผู้ป่วยความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานหรือผู้ที่มีความดันโลหิตสูงร่วมกับโรคเบาหวานที่เพิ่มขึ้นด้วย เนื่องจากภาวะความดันโลหิตสูงเป็นภาวะที่มักพบร่วมในผู้ป่วยโรคเบาหวาน เพราะภาวะความดันโลหิตสูงจัดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการก่อโรคเบาหวาน โดยสรุปผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงมีโอกาสเกิดโรคเบาหวานมากขึ้น 2-3 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่มีความดันโลหิตปกติ<sup>3</sup>

ภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) เป็นสาเหตุที่นำไปสู่โรคความดันโลหิตสูง ระดับอินซูลินที่สูงขึ้นมีผลกระตุ้นให้เกิดการคูดกลีบของโซเดียมโดยไตมากขึ้น นอกจากนี้ภาวะดื้ออินซูลินยังทำให้ระบบประสาทอัตโนมัติไวต่อการกระตุ้น และทำให้การหมุนเวียนของเลือดในหลอดเลือดแดงฝอยที่กล้ามเนื้อลดลง ทำให้มีความต้านทานปลายทางเพิ่มขึ้น ผลลัพธ์คือความดันโลหิตสูง<sup>4</sup> และนำไปสู่ภาวะอ้วนลงพุง (metabolic syndrome) ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่หลอดเลือดขนาดใหญ่ และภาวะแทรกซ้อนที่หลอดเลือดขนาดเล็กที่พบได้ทั้งในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงและผู้ป่วยเบาหวาน<sup>5</sup> ภาวะดังกล่าวได้แก่ โรคหลอดเลือดสมอง โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคของหลอดเลือดส่วนปลาย โรคเบาหวานขึ้นจอประสาทตา โรคไต ปลายประสาทอักเสบ ในหลายปีที่ผ่านมาข้อมูลจากการศึกษาวิจัยทางคลินิกแบบสุ่ม (randomized clinical trials) แสดงให้เห็นผลดีของการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานให้ได้เป็นไปตามเป้าหมายการรักษา คือ มีค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัว (systolic blood pressure, SBP) น้อยกว่า 130 มิลลิเมตรปรอท และความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัว (diastolic blood pressure, DBP) น้อยกว่า 80 มิลลิเมตรปรอท ว่าสามารถลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่หลอดเลือดจากโรคเบาหวานได้ ดังนั้นการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานจะช่วยลดอัตราการพิการและการเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนที่หลอดเลือด<sup>6</sup>

Bannag P และคณะ ในปี ค.ศ. 2006 ศึกษาความชุกของผู้ป่วยความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานในประเทศไทย พบว่ามีผู้ป่วยกลุ่มนี้มากถึงร้อยละ 78.4 มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 13.85 ที่สามารถควบคุมความดันโลหิตสูงได้ตามเกณฑ์ (<130/80 มิลลิเมตรปรอท)<sup>7</sup> ปัจจุบันการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 แนะนำให้ผู้ป่วยปรับเปลี่ยนวิถีการดำรงชีวิตร่วมกับการรักษาด้วยยา ยาลดความดันโลหิตที่แพทย์นิยมสั่งใช้คือ ยาในกลุ่ม angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin II receptor blockers (ARBs), diuretics, calcium channel blockers (CCBs) และ beta-blockers ยาที่เป็นตัวเลือกหลักในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานคือยาในกลุ่ม ACEIs หรือทำการเลือกให้ยาในกลุ่ม ARBs เมื่อไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม ACEIs ได้เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา<sup>8</sup> ส่วนยาในกลุ่มอื่นๆ มีการใช้ใกล้เคียงกัน ทางเวชปฏิบัติแพทย์พิจารณาเลือกให้ยาเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายซึ่งจำเป็นต้องคำนึงถึงประสิทธิผล (efficacy) ของยาในการรักษาความปลอดภัย (safety) และราคาหรือมูลค่าค่าใช้จ่ายที่ต้องใช้ในการรักษา (cost) ปัจจุบันยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม ACEIs ที่นำมาใช้มากที่สุดคือ enalapril ส่วนยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่นๆ ที่มีการใช้รองลงมาคือ amlodipine ซึ่งเป็นยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม CCBs จากข้อมูลดังกล่าวนำมาสู่ข้อสงสัยถึงประสิทธิภาพของ enalapril และ amlodipine ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

## 1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตของ enalapril ขนาด 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และ amlodipine ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ณ โรงพยาบาลสระบุรี

## 1.3 ขอบเขตของการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (retrospective analytical study) กลุ่มประชากรตัวอย่างคือผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูงของโรงพยาบาลสระบุรีที่ได้รับ enalapril ขนาด 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง หรือ amlodipine ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2554 ถึง 31 ธันวาคม 2554 ระยะเวลาการรวบรวมข้อมูลคือ 14-21 ธันวาคม 2555 โดยรวบรวมข้อมูลจากฐานระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลสระบุรี

## 1.4 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

1. ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 คือผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ดังต่อไปนี้<sup>9</sup>

- ระดับน้ำตาลในเลือดหลังจากอดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง Fasting plasma glucose (FPG) มากกว่าหรือเท่ากับ 126 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (7.0 มิลลิโมลต่อลิตร) หรือ
- มีอาการทางคลินิก เช่น ปัสสาวะบ่อย หิวบ่อย น้ำหนักลดโดยไม่ทราบสาเหตุ หิวมาก แผลหายช้า ผิวหนังมีการติดเชื้อบ่อย และ
- มีค่า plasma glucose ที่เวลาใดๆ มากกว่าหรือเท่ากับ 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (11.1 มิลลิโมลต่อลิตร) หรือ plasma glucose มากกว่าหรือเท่ากับ 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (11.1 มิลลิโมลต่อลิตร) 2 ชั่วโมงหลังได้รับ glucose 75 กรัม หรือ A1C มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 6.5

2. ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคความดันโลหิตสูงคือผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และมีค่าความดันโลหิตมากกว่าหรือเท่ากับ 130/80 มิลลิเมตรปรอท ใน 2 ครั้งหลังสุดที่วัดความดันโลหิต โดยการวัดครั้งที่ 2 ต้องห่างจากครั้งแรกอย่างน้อย 1 สัปดาห์

### 1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1) เพื่อทราบถึงประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตของ enalapril ขนาด 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และ amlodipine ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ของโรงพยาบาลสระบุรี

2) เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมายในการรักษาของ enalapril ขนาด 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และ amlodipine ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ของโรงพยาบาลสระบุรี

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1 โรคความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และแนวทางการรักษา

โรคความดันโลหิตสูงเป็นโรคที่พบร่วมกับโรคเบาหวานมากถึงร้อยละ 20-60<sup>10</sup> โรคความดันโลหิตสูงยังเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจ เช่น โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง และยังเกิดโรคแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดเล็ก เช่น โรคแทรกซ้อนที่ตาจากเบาหวาน ไตเสื่อมจากเบาหวาน ผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะแทรกซ้อนจากโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วยจะมีอัตราการตายมากถึงร้อยละ 86 ของผู้ป่วยเบาหวาน ปัจจุบันได้มีการศึกษาการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการลดความดันโลหิตระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยาลดระดับความดันโลหิตในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน ทำให้ทราบถึงความดันโลหิตเป้าหมาย ประโยชน์ของยาลดระดับความดันโลหิตในแต่ละกลุ่ม และการเลือกใช้ในการรักษา เป็นต้น

##### 2.1.1 คำจำกัดความโรคความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2<sup>11</sup>

สำหรับในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จะวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีความดันโลหิตสูงเมื่อผู้ป่วยมีความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัว (systolic blood pressure, SBP) มากกว่าหรือเท่ากับ 130 มิลลิเมตรปรอท และความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัว (diastolic blood pressure, DBP) มากกว่าหรือเท่ากับ 80 มิลลิเมตรปรอท ใน 2 ครั้ง หลังสุดที่วัดความดันโลหิต มีระยะห่างในการวัดแต่ละครั้งอย่างน้อย 1 สัปดาห์

##### 2.1.2 อุบัติการณ์การเกิดโรค<sup>10</sup>

ในกลุ่มประชากรที่เป็นโรคเบาหวานจะมีอุบัติการณ์การเกิดโรคความดันโลหิตสูงมากกว่ากลุ่มประชากรที่ไม่เป็นโรคเบาหวานถึง 1.5-3 เท่า โดยได้เปรียบเทียบกลุ่มประชากรที่มีอายุในช่วงเดียวกัน ระยะเวลาของการเกิดโรคความดันโลหิตสูงจะแตกต่างกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โดยในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 จะเกิดโรคความดันโลหิตสูงหลังจากที่เกิดเบาหวานชนิดที่ 1 แล้วอีกนานหลายปี และเมื่อเกิดขึ้นก็จะส่งผลต่อการเกิดไตเสื่อมจากเบาหวานได้มากถึง 30% ส่วนในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 สามารถพบโรคความดันโลหิตสูงได้ช่วงการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานหรือก่อนหน้าการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน เนื่องจากในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีปัจจัยตัวกวนมาก ทำให้การประเมินโรคความดันโลหิตสูงที่มาจากเบาหวานทำได้ยาก อย่างไรก็ตาม พบว่าการเกิดโรคความดันโลหิตสูงผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จะขึ้นกับ อายุ เชื้อชาติ และน้ำหนัก ในประชากรบางเชื้อชาติ พบว่าการเกิดภาวะไตเสื่อมจากเบาหวานเป็นปัจจัยหลักที่ทำให้เกิดโรคความดันโลหิตสูง

##### 2.1.3 พยาธิสภาพของโรค<sup>10,40</sup>

ผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วยพบว่ามีการเกิด โรคไต โดยที่ปริมาณน้ำภายนอกเซลล์ และระดับปริมาณโซเดียมในร่างกายเพิ่มสูงขึ้น ในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่าการทำงานของ Renin angiotensin-aldosterone system (RAAS) ลดลง ในกรณีที่ไม่มีเกิดการเกิดไตเสื่อมจากเบาหวาน อาจมีภาวะอื่นที่ส่งผลทำให้เกิดโรคความดันโลหิตสูงแทน เช่น พันธุกรรมและมีปัจจัยอื่นที่ทำให้เกิดขึ้น

ซึ่งมีการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงพบว่ามีความสัมพันธ์กับภาวะอินซูลินในเลือดสูง พร้อมกับภาวะดื้อต่ออินซูลินในเลือด และมีการลดการขับออกของอินซูลินด้วย ภาวะอินซูลินในเลือดสูงอาจมีการดูดซึมโซเดียมที่ไตเพิ่มขึ้นและเพิ่มการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกที่มากผิดปกติ จะทำให้เกิดโรคความดันโลหิตสูงโดยเฉพาะในคนอ้วนและผู้ป่วยที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลินในเลือด ผู้ป่วยที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลินในเลือดจะมีการตอบสนองของการคลายตัวของหลอดเลือดที่บริเวณกล้ามเนื้อต่ออินซูลินลดลง และเพิ่มการตอบสนองต่อการหดตัวของหลอดเลือดจากตัวกระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือดมากขึ้น อย่างไรก็ตามการเกิดโรคความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลินในเลือด ยังไม่ทราบกลไกและพยาธิสภาพของโรคที่แน่ชัด

#### 2.1.4 เป้าหมายของการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

การศึกษาของ UK Prospective Diabetes Study Group<sup>42</sup> ในปี 1998 และ Adler et al<sup>43</sup> ในปี 2000 พบว่าการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงจะช่วยลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดใหญ่และภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดเล็กได้ โดยผู้ป่วยควรลดระดับความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวให้มีค่าน้อยกว่า 140 มิลลิเมตรปรอท และลดระดับความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวให้มีค่าน้อยกว่า 80 มิลลิเมตรปรอท

ในปี 2012 American Diabetes Association ได้ทำการตีพิมพ์ Standards of Medical Care in Diabetes 2012 แนะนำให้ผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูง ควบคุมความดันโลหิตให้ต่ำกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท อย่างไรก็ตาม ในปี 2013 American Diabetes Association ได้ทำการตีพิมพ์ Standards of Medical Care in Diabetes 2013 แนะนำให้ผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูง ควบคุมความดันโลหิตให้ต่ำกว่า 140/80 มิลลิเมตรปรอท ซึ่งพบว่าสามารถลดภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดและหัวใจได้ เช่นเดียวกับความดันโลหิตเป้าหมายเดิม แต่ยังคงแนะนำให้ผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงบางกลุ่ม ควบคุมความดันโลหิตให้ต่ำกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท เช่น ผู้ป่วยที่มีอายุน้อย (ไม่ระบุอายุ) ที่สามารถควบคุมความดันโลหิตให้เป็นไปตามเป้าหมายนี้ได้โดยไม่เกิดภาวะในการรักษา

#### 2.1.5 แนวทางในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2<sup>11, 13</sup>

การรักษาโรคความดันโลหิตสูง<sup>37,40</sup> ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ต้องอาศัยการปรับเปลี่ยนวิถีการดำรงชีวิต (Lifestyle modification) ร่วมกับการรักษาด้วยยา

##### 2.1.5.1 การรักษาโดยไม่ใช้ยา<sup>38,39</sup>

##### การปรับเปลี่ยนวิถีการดำรงชีวิต (Lifestyle modification)

การปรับเปลี่ยนวิถีชีวิต 5 ข้อเพื่อลดระดับความดันโลหิตมีดังนี้

- ลดการรับประทานเกลือโซเดียม
- เพิ่มการออกกำลังกาย
- ดื่มแอลกอฮอล์ระดับปานกลาง

- รับประทานอาหารแบบ Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)
- การลดน้ำหนัก

การปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตตามที่ได้กล่าวมาข้างต้นพบว่าสามารถลดระดับความดันโลหิตได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่ยังไม่ทราบเกี่ยวกับการลดอัตราการเกิดโรคและอัตราการตาย

- **ลดการรับประทานเกลือโซเดียม**

จากการศึกษาของ Trial of non-pharmacologic interventions in the elderly (TONE) ผู้ป่วยถูกสุ่มให้ได้รับปริมาณโซเดียมในขนาดที่ต่ำ (80 มิลลิอิกิวาเลนซ์ต่อลิตรต่อวัน) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณโซเดียมในขนาดที่ต่ำจะมีค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวลดลงถึง 2.8 มิลลิเมตรปรอท เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม อีกการศึกษา ได้ทำการเปรียบเทียบผลกระทบปริมาณโซเดียมที่ได้รับต่อวันกับระดับความดันโลหิต โดยผู้ป่วยได้รับปริมาณโซเดียมต่อวันดังนี้ 150, 100 และ 50 มิลลิอิกิวาเลนซ์ต่อลิตร (3.6, 2.4 และ 1.2 กรัม; 150, 100 และ 50 มิลลิโมลต่อลิตร) ผู้ป่วยกลุ่มแรกได้รับประทานอาหารอเมริกัน ผู้ป่วยกลุ่มที่สองได้มีการจำกัดปริมาณอาหารที่รับประทานต่อวัน ผู้ป่วยกลุ่มที่สามมีการจำกัดปริมาณอาหารที่รับประทานต่อวันตามลำดับ พบว่าระดับความดันโลหิตที่ลดลงมีความสัมพันธ์กับกับปริมาณเกลือโซเดียมที่ลดลง ปริมาณโซเดียมที่แนะนำต่อวันสำหรับผู้ป่วยที่โรคความดันโลหิตสูงหรือผู้ที่มีแนวโน้มว่าจะเป็นโรคความดันโลหิตสูง คือ น้อยกว่า 100 มิลลิอิกิวาเลนซ์ต่อลิตร

- **เพิ่มการออกกำลังกาย**

การออกกำลังกายมีประโยชน์ต่อความดันโลหิตทั้งในคนสุขภาพดีและผู้ป่วยความดันโลหิตสูงโดยสามารถลดระดับความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวได้ 4 มิลลิเมตรปรอท และลดความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวได้ 3 มิลลิเมตรปรอท แนะนำให้ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงหรือกลุ่มที่มีแนวโน้มว่าจะเป็นโรคความดันโลหิตสูงออกกำลังกายเป็นเวลาอย่างน้อย 30 นาทีต่อวัน และควรออกกำลังกายสม่ำเสมอเป็นประจำทุกวัน

- **จำกัดปริมาณการดื่มแอลกอฮอล์**

การจำกัดปริมาณการดื่มแอลกอฮอล์เป็นการปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตที่สำคัญในการลดระดับความดันโลหิต การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) พบว่าการลดปริมาณการดื่มแอลกอฮอล์มีความสัมพันธ์กับระดับความดันโลหิตที่ลดลง พบว่ากลุ่มผู้ที่ลดการดื่มแอลกอฮอล์ (ลดการดื่ม 67% จากการดื่มปกติวันละ 3-6 แก้ว) สามารถลดความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวได้ 3 มิลลิเมตรปรอท และลดความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวได้ 2 มิลลิเมตรปรอท การจำกัดปริมาณแอลกอฮอล์ต่อวัน สำหรับผู้ชายไม่ควรดื่มมากกว่าวันละ 2 แก้ว และผู้หญิงไม่ควรดื่มมากกว่าวันละ 1 แก้ว

- **ปรับเปลี่ยนการรับประทานอาหาร**

การรับประทานอาหารแบบ DASH จะเน้นการรับประทานผักและผลไม้ อาหารที่มีไขมันต่ำ โปแทสเซียม แมกนีเซียม และแคลเซียมสูง ถ้ารับประทานอาหารแบบนี้จะสามารถลดความดันโลหิตช่วง

หัวใจบีบตัวได้ 6 มิลลิเมตรปรอท และลดความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวได้ถึง 3 มิลลิเมตรปรอท การศึกษาทางคลินิกของ PREMIER ได้เปรียบเทียบความดันโลหิตระหว่างกลุ่มที่มีการปรับเปลี่ยนวิถีชีวิต ร่วมกับการรับประทานอาหารแบบ DASH กับกลุ่มที่มีการปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตอย่างเดียวหรือกลุ่มที่รับการ รักษาแบบปกติ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีการปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตอย่างเดียวลดระดับความดันโลหิตได้มากกว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบปกติ และในกลุ่มที่มีการปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตร่วมกับการรับประทานอาหารแบบ DASH ร่วมด้วยจะสามารถลดระดับความดันโลหิตได้มากที่สุด

นอกจากนี้ พบว่าการลดปริมาณโพแทสเซียมจะทำให้เกิดการกั่งของโซเดียม ในขณะที่เดียวกันการ เพิ่มขึ้นของโพแทสเซียมจะเพิ่มการขับออกของโซเดียม และเกิดการขับน้ำออกกร่วมด้วย ถึงแม้จะยังไม่ทราบ กลไกที่แน่ชัดเกี่ยวกับการรับประทานที่มีโพแทสเซียมต่ำกับการเพิ่มขึ้นของระดับความดันโลหิต แต่ มีการคาดการณ์ในกลุ่มผู้ป่วยความดันโลหิตสูงไม่รู้สาเหตุ (essential hypertension) พบว่าการรับประทาน อาหารที่มีระดับโพแทสเซียมต่ำจะเพิ่มความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวได้ 7 มิลลิเมตรปรอท เนื่องจากมีการ สะสมของโซเดียม นอกจากนี้การรับประทานโพแทสเซียมเสริมอาจช่วยได้ในกลุ่มที่มีการรับประทาน โซเดียมในขนาดที่สูงในช่วงแรก การวิเคราะห์ meta-regression analysis แบบ randomized trials พบว่าการ เพิ่มการรับประทานโพแทสเซียมจะช่วยป้องกันการเกิดโรคความดันโลหิตสูง โดยสามารถลดความดัน โลหิตช่วงหัวใจบีบตัวได้ 2.42 มิลลิเมตรปรอท และลดความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวได้ 1.57 มิลลิเมตร ปรอท

- **การลดน้ำหนัก**

การลดน้ำหนักเป็นแนวทางที่สำคัญในการควบคุมความดันโลหิต การลดน้ำหนัก 4.5 กิโลกรัมจะ ช่วยลดความดันโลหิตและสามารถป้องกันโรคความดันโลหิตสูงได้ การลดน้ำหนัก 9 กิโลกรัมสามารถลด ความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวได้ 5-20 มิลลิเมตรปรอท

#### การปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตอื่นๆ

- **การเลิกบุหรี่**

เมื่อสูบบุหรี่ นิโคตินจะถูกหลั่งออกมา โดยนิโคตินมีผลต่อความดันโลหิตผ่านกลไกในการกระตุ้น ระบบประสาทซิมพาเทติก การสูบบุหรี่ทำให้ความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวเพิ่มขึ้น 4 มิลลิเมตรปรอท และ ความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวเพิ่มขึ้น 3 มิลลิเมตรปรอท ดังนั้น จึงแนะนำให้ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง ที่สูบบุหรี่เลิกสูบบุหรี่ เพื่อประโยชน์ในการควบคุมความดันโลหิต และป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนของ โรคหัวใจและหลอดเลือด

- **การทำสมาธิ**

การทำสมาธิมีหลายวิธี เช่น การท่องคำหรือวลีซ้ำๆ และการกำหนดลมหายใจเข้าออก เพื่อให้จิตใจ สงบ ไม่ยึดติด และมีสมาธิ ในการวิจัยชิ้นหนึ่งพบว่าการทำสมาธิช่วยลดความดันโลหิตได้ แม้ว่าการวิจัยชิ้น อื่นๆ อาจจะให้ผลที่ขัดแย้งกัน มีการศึกษา 2 การศึกษาที่ทำการติดตามผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง 202 คน

พบว่าการทำสมาธิสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้ การทำสมาธิอาจให้ประโยชน์อื่นๆ และไม่เป็นอันตราย ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีภาวะจิตผิดปกติ

### 2.1.5.2 การรักษาด้วยยา

การรักษาความดันโลหิตสูงตั้งแต่ต้นมีความสำคัญมากในผู้ป่วยโรคเบาหวาน<sup>1,35,36</sup> ซึ่งช่วยป้องกันทั้งภาวะแทรกซ้อนของโรคหัวใจและหลอดเลือด ไตเสื่อมจากเบาหวาน รวมทั้งภาวะแทรกซ้อนที่ตาจากเบาหวาน การรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตสามารถป้องกันความดันโลหิตสูงได้เป็นอย่างดี และผู้ป่วยเบาหวานควรจะมีระดับของความดันโลหิตน้อยกว่ากว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท

#### ยาที่ใช้รักษา<sup>14,34</sup>

- **Angiotensin converting enzyme inhibitors**<sup>15,16</sup>

กลไกการออกฤทธิ์<sup>16</sup>: มีผลยับยั้ง angiotensin-converting enzyme ทำให้ angiotensin I ไม่เปลี่ยนไปเป็น angiotensin II ซึ่งส่งผลทำให้ความดันโลหิตลดลง ยากลุ่มนี้มีข้อดีดังนี้

- ลดความดันโลหิต
- ไม่พบผลไม่พึงประสงค์ต่อเมแทบอลิซึมของไขมัน (lipid metabolism)
- ยาลดระดับน้ำตาลโดยเพิ่มการทำงานของอินซูลิน
- สามารถป้องกันการเกิดภาวะผิดปกติของไต (nephropathy)
- ยากลุ่ม Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) อาจช่วยชะลอการเกิด

retinopathy และ nephropathy ในผู้ป่วยเบาหวานได้

- **Angiotensin II-receptor blockers**<sup>20,21</sup>

กลไกการออกฤทธิ์<sup>20</sup>: ออกฤทธิ์ขัดขวาง angiotensin II ที่ angiotensin type I (AT I) receptor ยากลุ่ม Angiotensin II-receptor blockers (ARBs) ออกฤทธิ์จำเพาะเจาะจงมากกว่ายาในกลุ่ม ACEIs และไม่มีผลต่อการเพิ่มระดับของ bradykinin และ prostaglandin เหมือนกับยากลุ่ม ACEIs ยากลุ่มนี้มีประโยชน์คล้ายกับกลุ่ม ACE inhibitors คือประโยชน์ในการชะลอการเกิดภาวะไตเสื่อมจากโรคเบาหวาน (diabetic nephropathy)

- **Diuretics**

กลไกการออกฤทธิ์<sup>22</sup>: ออกฤทธิ์ที่ท่อไตส่วน distal convoluted tubule โดยยับยั้งของ  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  co-transporter เพิ่มการขับออกของโซเดียมและโพแทสเซียม นอกจากนี้ การใช้ยากลุ่ม ACEIs ร่วมด้วยอาจมีผลลดผลไม่พึงประสงค์จากยาขับปัสสาวะได้ เช่น ภาวะโพแทสเซียมต่ำ ภาวะไขมันในโลหิตสูง ภาวะกรดยูริกสูง ปัญหาที่เกิดขึ้นนั้นมาจากการใช้ยาขับปัสสาวะในขนาดสูง หลีกเลี่ยงได้โดยใช้ขนาดต่ำที่สุดที่ให้ผลในการรักษา



- **Calcium channel blockers**

กลไกการออกฤทธิ์<sup>23</sup>: ยากลุ่มนี้แบ่ง ออกเป็น 2 กลุ่ม คือ dihydropyridine และ non-dihydropyridine ยาในกลุ่ม dihydropyridine ได้แก่ nifedipine, amlodipine, felodipine, manidipine และ lercadipine ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดแดงโดยตรง โดยการยับยั้ง calcium influx ผ่าน transmembrane L-type channels ของ smooth muscle cell ของหลอดเลือดแดง ส่วนกลุ่ม non-dihydropyridine ได้แก่ verapamil และ diltiazem ออกฤทธิ์ที่กล้ามเนื้อหัวใจเพื่อลดอัตราการเต้นของหัวใจ และลดความแรงในการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ

ในผู้ป่วยเบาหวานนั้นแม้ว่าการใช้ยากลุ่ม non-dihydropyridine calcium channel blockers (diltiazem and verapamil) จะมีผลน้อยต่อเมแทบอลิซึมของไขมันและคาร์โบไฮเดรต แต่การใช้เป็นระยะเวลานานอาจทำให้เกิดภาวะไตเสื่อมจากเบาหวานได้ ยาในกลุ่มนี้ที่เป็นตัวเลือกสำหรับการลดความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 คือ amlodipine

- **Alpha-adrenergic antagonists<sup>24</sup>**

กลไกการออกฤทธิ์: ออกฤทธิ์ที่ presynaptic 1-adrenoceptor ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือดแดงคลายตัว นอกจากนี้ ยากลุ่มนี้มีความสัมพันธ์ในการเพิ่มความไวของอินซูลินในผู้ป่วยที่คือต่ออินซูลินที่เป็นโรคความดันโลหิตสูง จากการศึกษาทางคลินิก พบว่ายาในกลุ่มนี้ยังสามารถลดระดับ LDL และ cholesterol ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด ยากลุ่มนี้ไม่ใช่เป็นยาหลักในการลดความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวาน เนื่องจากผลไม่พึงประสงค์คือ การเกิดความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ แต่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานที่มีระบบประสาทอัตโนมัติเสื่อม

- **Beta-blockers<sup>25,26,27</sup>**

ออกฤทธิ์โดยปิดกั้นการออกฤทธิ์ของสาร catecholamines ที่มีต่อ beta receptors ลดอัตราการเต้นของหัวใจ ลดแรงในการบีบตัวของหัวใจ ทำให้เส้นเลือดส่วนปลายและกล้ามเนื้อเรียบหดตัว ยากลุ่ม beta-blockers แบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อยหลัก ได้แก่

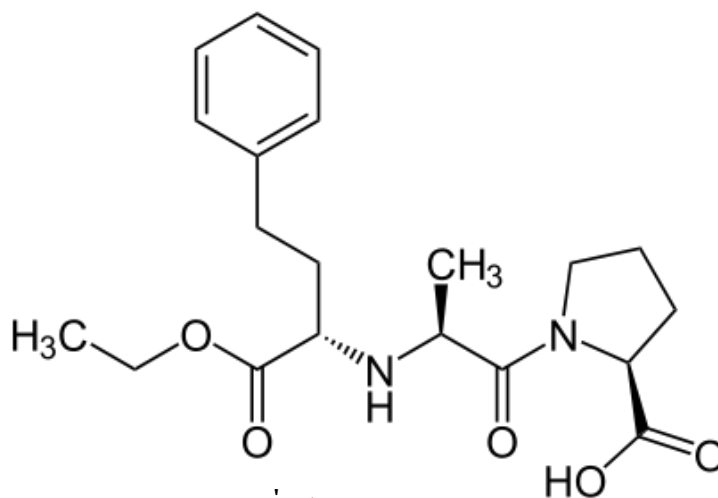
1. กลุ่มที่ปิดกั้นเฉพาะ beta 1 เป็นหลัก (cardioselective beta-blockers) เช่น atenolol, bisoprolol และ metoprolol

2. กลุ่มที่ปิดกั้นทั้ง beta 1 และ beta 2 (nonselective beta-blockers) เช่น propranolol

แม้ว่ายาในกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตได้ แต่อาจไม่เหมาะสมที่จะใช้ในผู้ป่วยเบาหวานเนื่องจากยากลุ่มนี้สามารถบดบังอาการของภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด (hypoglycemia) ได้ และอาจก่อให้เกิดอันตรายแก่ผู้ป่วยที่เกิดภาวะดังกล่าว

## 2.2 ข้อมูลของยา enalapril และ amlodipine<sup>28</sup>

### 1. Enalapril<sup>28</sup>



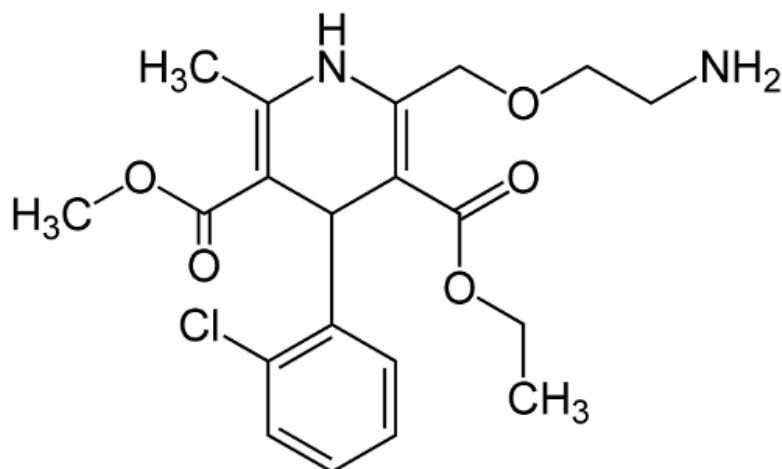
รูปที่ 1 โครงสร้าง enalapril

enalapril<sup>29,30</sup> เป็นยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors

**กลไกการออกฤทธิ์:** enalapril เป็น prodrug เมื่อผ่านกระบวนการ hydrolysis จะได้เป็น enalaprilat ซึ่งเป็นตัวออกฤทธิ์ enalaprilat ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง angiotensin-converting enzyme (ACE) โดยไปมีผลลดการทำงานของ renin-angiotensin-aldosterone system ทำให้ไม่มีการเปลี่ยน angiotensin I เป็น angiotensin II ลดการหดตัวของหลอดเลือด และลดการหลั่ง aldosterone หลังจากรับประทาน enalapril จะเริ่มออกฤทธิ์ภายใน 3-4 ชั่วโมง มีชีวปริมาณออกฤทธิ์ประมาณ 60% โดยอาหารไม่ได้มีผลต่อการดูดซึมยา ยาถูกขับออกทางไตเป็นหลัก ร้อยละ 94 ของยาถูกขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงและในรูปที่ออกฤทธิ์ ร้อยละ 40 ของ enalaprilat ถูกขับออกไต enalaprilat มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 11 ชั่วโมง การสะสมของ enalapril และ enalaprilat ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องนั้นไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ ยกเว้นผู้ป่วยที่มี glomerular filtration rate น้อยกว่าหรือเท่ากับ 30 มิลลิลิตรต่อนาที

enalapril ในรูปแบบยาเม็ด มีหลายความแรง ได้แก่ 2.5 มิลลิกรัม 5 มิลลิกรัม 10 มิลลิกรัม และ 20 มิลลิกรัม ยาขนาดเริ่มต้นคือ 2.5-5 มิลลิกรัมต่อวัน และสามารถปรับขนาดยาได้สูงสุด 40 มิลลิกรัมต่อวัน การเพิ่มขนาดยามักไม่ทำให้ความดันโลหิตลดต่ำลง แต่เพิ่มระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาให้นานขึ้น อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ ไอ ระดับโพแทสเซียมในโลหิตสูง ความดันโลหิตต่ำ โดยเฉพาะเมื่อใช้ในขนาดสูงหรือใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะ ระวังการทำงานของไต ควรจะมีการตรวจติดตามการทำงานของไต ระดับเม็ดเลือดขาว และระดับโพแทสเซียมเป็นระยะ ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่แพ้ยานี้ ผู้ป่วยเบาหวานที่ใช้ aliskiren และสตรีมีครรภ์ในไตรมาสที่ 2 และ 3

## 2. Amlodipine<sup>28</sup>



รูปที่ 2 โครงสร้าง amlodipine

amlodipine<sup>31,32</sup> เป็นยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม calcium channel blockers นิยมใช้ในการรักษาความดันโลหิตสูง และสามารถลดความเสี่ยงของการเป็นโรคเบาหวานในระยะเริ่มแรกในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงได้

**กลไกการออกฤทธิ์:** ขัดขวางการเคลื่อนที่ของแคลเซียมไปยังกล้ามเนื้อหัวใจ และหลอดเลือด ยามีผลลดความต้านทานปลาย และลดความดันโลหิตโดยขยายหลอดเลือดแดงปลายโดยตรง ยามีชีวปริมาณออกฤทธิ์ประมาณร้อยละ 64-90 เมื่อให้โดยการรับประทาน โดยอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของยา หลังจากรับประทาน ระดับยาในเลือดจะขึ้นสูงสุดโดยใช้เวลาประมาณ 6-12 ชั่วโมง โดยร้อยละ 90 ของยาจะถูกเปลี่ยนเป็นรูปที่ไม่มีฤทธิ์ที่ตับ ยาถูกกำจัดออกทางไตเป็นหลัก โดยร้อยละ 60 ถูกขับออกในรูปที่ไม่มีฤทธิ์ และร้อยละ 10 ถูกขับออกในรูปที่เปลี่ยนแปลง ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 30-60 ชั่วโมง ในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง จะมีค่าครึ่งชีวิตของยาประมาณ 56 ชั่วโมง

amlodipine ในรูปแบบยาเม็ด มีความแรง 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัม<sup>33</sup> ขนาดยาเริ่มต้นคือ 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ อาการบวมของขาและเท้า ปวดศีรษะ ใจสั่น เวียนศีรษะ อ่อนล้า ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่แพ้ยานี้

### 2.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา enalapril และ amlodipine มีดังนี้

Fogari และคณะ<sup>17</sup> ได้ทำการศึกษาวิจัยแบบสุ่ม (randomized trial) ในปี ค.ศ.1997 ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูง จำนวน 50 คนโดยผู้ป่วยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ enalapril 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และกลุ่มที่ได้รับ amlodipine 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ทำการศึกษาเป็นระยะเวลา 12 เดือน ผลการศึกษามีดังนี้ 1.enalapril และ amlodipine มีประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิต

ช่วงหัวใจบีบตัวและความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยยาทั้ง 2 ตัวไม่ส่งผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจหรือระดับน้ำตาลในเลือด

Fowler และคณะ<sup>18</sup> ได้ทำการศึกษาวิจัยแบบสุ่มและปกปิดทางเดียว (randomized single-blind study) ในปี ค.ศ.1993 เพื่อทดสอบความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ enalapril และ amlodipine ในการใช้ เป็นยาเดี่ยวในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงระดับปานกลางและระดับรุนแรง (ความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัว 140-220 มิลลิเมตรปรอท และความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัว 100-125 มิลลิเมตรปรอท) ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 31 คน ใช้ระยะเวลา 10 สัปดาห์ ผู้ป่วยถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ enalapril 5-20 มิลลิกรัม 16 คน และกลุ่มที่ได้รับ amlodipine 5-10 มิลลิกรัม 15 คน ผู้ป่วยทั้งหมดจะได้รับยา หลอกเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ ก่อนที่จะได้ยาจริงใน 8 สัปดาห์ถัดมา ผลการวิจัยมีดังนี้ 1. 8 สัปดาห์หลังจาก ผู้ป่วยได้รับยา ค่าเฉลี่ยของค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ enalapril ลดลงจาก 183 เป็น 169 มิลลิเมตรปรอท และค่าเฉลี่ยของค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ amlodipine ลดลงจาก 177 เป็น 152 มิลลิเมตรปรอท ความดันโลหิตที่ลดลงของทั้ง 2 กลุ่มแตกต่างกันอย่าง ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.06$ ) 2. ค่าเฉลี่ยของค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ enalapril ลดลงจาก 109 เป็น 102 มิลลิเมตรปรอท และค่าเฉลี่ยของค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ amlodipine ลดลงจาก 110 เป็น 93 มิลลิเมตรปรอท ค่าความดันโลหิตที่ลดลงของ ทั้ง 2 กลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.01$ ) พบว่า amlodipine จะสามารถลดความดันโลหิต ได้ดีกว่า enalapril แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

Webster และคณะ<sup>19</sup> ได้ทำการศึกษาวิจัยแบบสุ่มและปกปิดทางเดียว (randomized single-blind study) ในปี ค.ศ.1993 เพื่อเปรียบเทียบความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ enalapril และ amlodipine ในการรักษาความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวสูง (ความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัว 160-200 มิลลิเมตรปรอท และความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวน้อยกว่า 95 มิลลิเมตรปรอท) ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 31 คน ใช้ ระยะเวลา 10 สัปดาห์ ผู้ป่วยถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ enalapril 5-20 มิลลิกรัม 15 คน และกลุ่มที่ ได้รับ amlodipine 5-10 มิลลิกรัม 16 คน ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับยาหลอกเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ ก่อนที่จะได้ ยาจริงใน 8 สัปดาห์ถัดมา ผลการวิจัยมีดังนี้ 1. 8 สัปดาห์หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยา ค่าเฉลี่ยของค่าความดัน โลหิตช่วงหัวใจบีบตัวของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ enalapril ลดลงจาก 183 เป็น 159 มิลลิเมตรปรอท และค่าเฉลี่ย ของค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ amlodipine ลดลงจาก 185 เป็น 164 มิลลิเมตร ปรอท 2. 8 สัปดาห์หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยา ค่าเฉลี่ยของค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวของผู้ป่วยกลุ่ม ที่ได้รับ enalapril ลดลงจาก 88 เป็น 80 มิลลิเมตรปรอท และค่าเฉลี่ยของค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัว ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ amlodipine ลดลงจาก 86 เป็น 80 มิลลิเมตรปรอท เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพใน การลดความดันโลหิตระหว่าง enalapril และ amlodipine พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินงานวิจัย

#### 3.1 รูปแบบงานวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (retrospective analytical study) โดยการเก็บรวบรวมข้อมูลจากฐานระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลสระบุรี

#### 3.2 ประชากร

กลุ่มประชากรที่ใช้ในการศึกษาคือ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูง ที่ได้รับ enalapril ขนาด 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง หรือ amlodipine ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2554 – 31 ธันวาคม 2554 ณ โรงพยาบาลสระบุรี

#### 3.3 กลุ่มตัวอย่าง

จำนวนตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษานี้ทำการคำนวณโดยใช้ตารางโคเซน<sup>41</sup> ใช้ค่า  $\alpha$  0.05, power 0.90 และ effect size 0.7 จำนวนกลุ่มตัวอย่างรวมทั้งสิ้น 400 คน แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วย 200 คน ได้รับ enalapril ขนาด 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และกลุ่มที่ 2 ผู้ป่วย 200 คน ได้รับ amlodipine ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง

##### Inclusion criteria

- อายุ 18 ปีขึ้นไป
- ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูง ที่สามารถคุมโรคเบาหวานได้แล้วตามเกณฑ์ของโรงพยาบาลสระบุรี คือ มีค่า FBS น้อยกว่า 120 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
- ได้รับการรักษาด้วย enalapril ขนาด 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง หรือ amlodipine ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง

##### Exclusion criteria

- ผู้ป่วยมีโรคร่วมหรือยาอื่นที่มีผลต่อระบบความดันโลหิตซึ่งอาจส่งผลให้การประเมินประสิทธิภาพยาคลาดเคลื่อนได้
- ข้อมูลผู้ป่วยไม่สมบูรณ์ เช่น ระยะห่างของการวัดความดันโลหิตครั้งแรกและครั้งหลังไม่เกิน 12 สัปดาห์

#### 3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูล

เก็บรวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูลผู้ป่วยจากระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลสระบุรี แบ่งข้อมูลเป็น 2 ไฟล์ใน Microsoft office access ไฟล์แรกจะเป็นข้อมูลเกี่ยวกับรหัสโรงพยาบาลของผู้ป่วย เพศ ขนาดยาที่ได้รับ รูปแบบยาที่ได้รับ จำนวนที่ได้รับ และรหัส ICD-10 ไฟล์ที่สองคือไฟล์ว่างสำหรับเชื่อมต่อและรองรับข้อมูลที่คัดเลือกมาจากไฟล์แรก

จากนั้นทำการเชื่อมข้อมูลจากทั้ง 2 ไฟล์ด้วยรหัสโรงพยาบาลของผู้ป่วย ใช้คำค้นหาคือ enalapril ขนาด 20 มิลลิกรัม หรือ amlodipine ขนาด 10 มิลลิกรัม และรหัส ICD-10 จากนั้นคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวมากกว่า 140 มิลลิเมตรปรอท หรือมีค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวมากกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท จากนั้นทำการสุ่มเลือกใน Microsoft office excel 2010 จนได้กลุ่มละ 200 คน และใช้โปรแกรม SPSS ในการวิเคราะห์ข้อมูล

### 3.5 คำถามการวิจัย

1. enalapril ขนาด 20 มิลลิกรัม มีประสิทธิภาพในการลดระดับความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวและความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูงหรือไม่
2. amlodipine ขนาด 10 มิลลิกรัม มีประสิทธิภาพในการลดระดับความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวและความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูงหรือไม่
3. ประสิทธิภาพในการลดระดับความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวและความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูง ของ enalapril ขนาด 20 มิลลิกรัม และ amlodipine ขนาด 10 มิลลิกรัม มีความแตกต่างกันหรือไม่
4. ผลการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูงให้ได้ตามเป้าหมายการรักษาตาม American Diabetes Association 2012 คือ มีค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวน้อยกว่า 130 มิลลิเมตรปรอท และค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวน้อยกว่า 80 มิลลิเมตรปรอทของ enalapril ขนาด 20 มิลลิกรัม และ amlodipine ขนาด 10 มิลลิกรัม มีความแตกต่างกันหรือไม่
5. ผลการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูงให้ได้ตามเป้าหมายการรักษาตาม American Diabetes Association 2013 คือ มีค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวน้อยกว่า 140 มิลลิเมตรปรอท และค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวน้อยกว่า 80 มิลลิเมตรปรอท ของ enalapril ขนาด 20 มิลลิกรัม และ amlodipine ขนาด 10 มิลลิกรัม มีความแตกต่างกันหรือไม่

### 3.6 ตัวแปรที่เกี่ยวข้อง

#### 3.6.1 ตัวแปรตาม

- ค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวและค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวสัปดาห์ที่ 12

#### 3.6.2 ตัวแปรอิสระ

- ยาลดความดันโลหิต enalapril ขนาด 20 มิลลิกรัม และ amlodipine ขนาด 10 มิลลิกรัม
- เพศ

#### 3.6.3 ตัวแปรแทรกซ้อน

- ค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวและค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวสัปดาห์ที่ 0
- อายุของผู้ป่วย

### 3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ดำเนินการโดยโปรแกรม Statistical Package for the Social Science (SPSS) for Window version 13.0 (SPSS Co.,Ltd., Bangkok Thailand) แสดงผลการวิเคราะห์เป็นค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean  $\pm$  standard deviation) และกำหนดให้ระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 ( $p < 0.05$ )

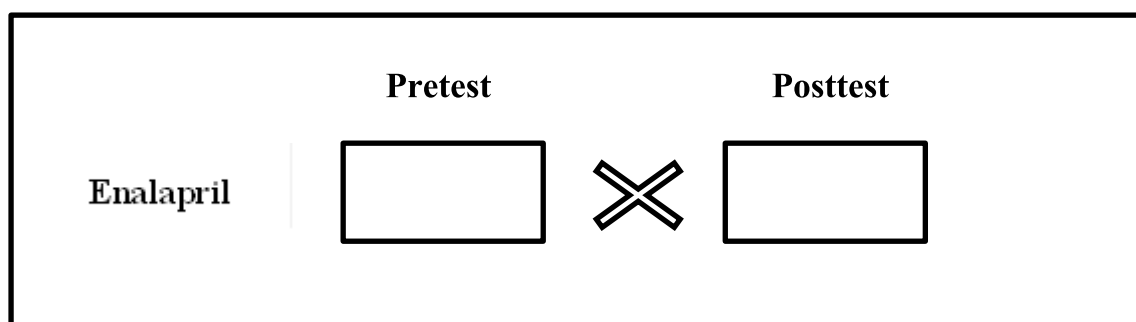
**สถิติเชิงพรรณนา** ข้อมูลลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างจะแสดงเป็นจำนวน ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย พิสัย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

#### สถิติเชิงอนุมาน

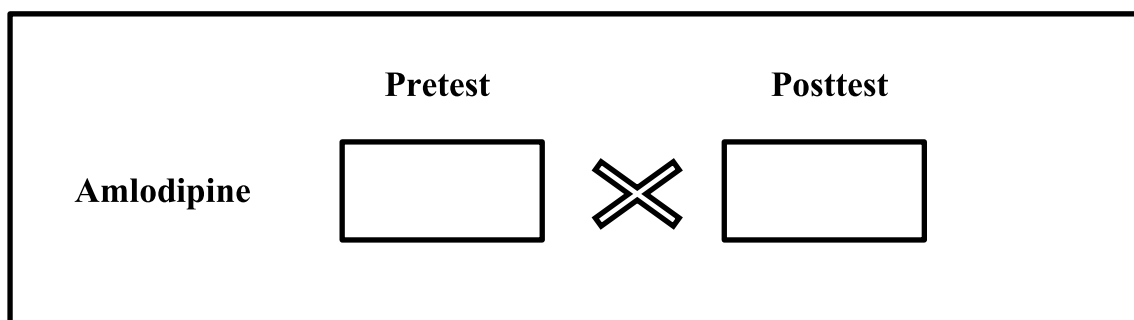
1. เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ enalapril และ amlodipine ในการลดความดันโลหิตระหว่าง สัปดาห์ที่ 0 และสัปดาห์ที่ 12 ใช้สถิติ paired t-test

$$\mu_{\text{enalapril BP before}} = \mu_{\text{enalapril BP after}}$$

$$\mu_{\text{amlodipine BP before}} = \mu_{\text{amlodipine BP after}}$$



รูปที่ 3 แผนภาพแสดงโมเดลสถิติของ paired t-test ของ enalapril



รูปที่ 4 แผนภาพแสดงโมเดลสถิติของ paired t-test ของ amlodipine

2. เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัว และค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวระหว่างผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับ enalapril และ amlodipine เมื่อครบ 12 สัปดาห์ ใช้สถิติ two-way ANCOVA

$$\mu_{\text{enalapril BP}} = \mu_{\text{amlodipine BP}}$$

$$\mu_{\text{male BP}} = \mu_{\text{female BP}}$$

$$\mu_{\text{male enalapril BP}} = \mu_{\text{female enalapril BP}}$$

$$\mu_{\text{male amlodipine BP}} = \mu_{\text{female amlodipine BP}}$$

เพศ (X1)	ยา (X2)	Baseline BP	อายุ	12 สัปดาห์	Blood pressure
ชาย	enalapril 20 มิลลิกรัม	Z1	Z2	✕	Y
หญิง					
ชาย	amlodipine 10 มิลลิกรัม			✕	
หญิง					

รูปที่ 5 แผนภาพแสดงโมเดลสถิติของ two-way ANCOVA

3. เปรียบเทียบผลการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูงให้ได้ตามเป้าหมายการรักษาตาม American Diabetes Association 2012 หรือ American Diabetes Association 2013 ใช้สถิติ chi-square

### 3.8 สมมติฐานงานวิจัย

**สมมติฐานที่ (1)** ค่าเฉลี่ยของค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวและช่วงหัวใจคลายตัวของผู้ป่วยที่ได้รับ amlodipine ขนาด 10 มิลลิกรัมสัปดาห์ที่ 0 เท่ากับ ค่าเฉลี่ยของค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวและช่วงหัวใจคลายตัวสัปดาห์ที่ 12



**สมมติฐานที่ (2)** ค่าเฉลี่ยของค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวและช่วงหัวใจคลายตัวของผู้ป่วยที่ได้รับ enalapril ขนาด 20 มิลลิกรัมสัปดาห์ที่ 0 เท่ากับ ค่าเฉลี่ยของค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวและช่วงหัวใจคลายตัวสัปดาห์ที่ 12

**สมมติฐานที่ (3)** ประสิทธิภาพในการลดระดับความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวและช่วงหัวใจคลายตัวสัปดาห์ที่ 0 ของผู้ป่วยที่ได้รับ enalapril ขนาด 20 มิลลิกรัม และ amlodipine ขนาด 10 มิลลิกรัม ไม่แตกต่างกัน

**สมมติฐานที่ (4)** ประสิทธิภาพในการลดระดับความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวและช่วงหัวใจคลายตัวสัปดาห์ที่ 12 ของผู้ป่วยที่ได้รับ enalapril ขนาด 20 มิลลิกรัม และ amlodipine ขนาด 10 มิลลิกรัม ไม่แตกต่างกัน

**สมมติฐานที่ (5)** ผลการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูงให้ได้ตามเป้าหมายการรักษาตาม American Diabetes Association 2012 คือ มีค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวน้อยกว่า 130 มิลลิเมตรปรอท และช่วงหัวใจคลายตัวน้อยกว่า 80 มิลลิเมตรปรอท ของ enalapril ขนาด 20 มิลลิกรัม และ amlodipine ขนาด 10 มิลลิกรัม ไม่แตกต่างกัน

**สมมติฐานที่ (6)** ผลการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูงให้ได้ตามเป้าหมายการรักษาตาม American Diabetes Association 2013 คือ มีค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวน้อยกว่า 140 มิลลิเมตรปรอท และช่วงหัวใจคลายตัวน้อยกว่า 80 มิลลิเมตรปรอท ของ enalapril ขนาด 20 มิลลิกรัม และ amlodipine ขนาด 10 มิลลิกรัม ไม่แตกต่างกัน

## บทที่ 4

### ผลการศึกษา

ผลการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (Retrospective analytical study) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูง ณ โรงพยาบาลสระบุรี โดยเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2554 ถึง 31 ธันวาคม 2554 แบ่งออกเป็น 3 ส่วน คือ

- ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย
- ส่วนที่ 2 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลการเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตของ enalapril ขนาด 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และ amlodipine ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูง
- ส่วนที่ 3 การเปรียบเทียบผลการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูงให้ได้ตามเป้าหมายการรักษาตาม American Diabetes Association 2012 และ American Diabetes Association 2013

#### 4.1 ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูง ณ โรงพยาบาลสระบุรี จำนวนทั้งสิ้น 400 คน เก็บข้อมูลเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการส่งจ่ายยา enalapril ขนาด 20 mg หรือ amlodipine ขนาด 10 mg สำหรับลดความดันโลหิตระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2554 ถึง 31 ธันวาคม 2554 พบว่า ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ  $63.31 \pm 12.52$  ปี เป็นเพศชายจำนวน 272 คน คิดเป็นร้อยละ 68 และเพศหญิงจำนวน 128 คน คิดเป็นร้อยละ 32 โดยผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ได้รับการรักษาด้วย enalapril ขนาด 20 mg และผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ได้รับการรักษาด้วย amlodipine ขนาด 10 mg แสดงข้อมูลในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูล	จำนวนรวม (n = 400)	กลุ่มที่ 1 (n=200)	กลุ่มที่ 2 (n=200)
อายุ (ปี) (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน) [พิสัย]	$63.31 \pm 12.52$ [23.70-91.25]	$64.90 \pm 12.90$ [36.85-91.25]	$61.71 \pm 11.95$ [23.70-88.04]
เพศชาย (คน)	272	118	154
เพศหญิง (คน)	128	82	46

เมื่อพิจารณาค่าความดันโลหิตพื้นฐานของผู้ป่วย (สัปดาห์ที่ 0) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ enalapril มีค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวเท่ากับ  $148.43 \pm 15.43$  มิลลิเมตรปรอท ส่วนกลุ่มที่ได้รับ amlodipine มีค่าเท่ากับ  $150.78 \pm 19.15$  มิลลิเมตรปรอท และค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวของกลุ่มที่ได้รับ enalapril เท่ากับ  $79.58 \pm 10.69$  มิลลิเมตรปรอท และ กลุ่มที่ได้รับ amlodipine มีค่าเท่ากับ  $81.89 \pm 13.74$

พบว่า ค่าความดันโลหิตพื้นฐานของผู้ป่วย (สัปดาห์ที่ 0) มีค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวและค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.177$ ) และ ( $p = 0.061$ ) ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ค่าความดันโลหิตพื้นฐาน (สัปดาห์ที่ 0)

ข้อมูล	กลุ่มที่ได้รับยา	จำนวน (คน)	ค่าความดันโลหิตเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน [พิสัย]	p-value
SBP (mmHg)	enalapril	200	148.43 $\pm$ 15.43 [110-225]	0.177
	amlodipine	200	150.78 $\pm$ 19.15 [118-241]	
DBP (mmHg)	enalapril	200	79.58 $\pm$ 10.69 [49-117]	0.061
	amlodipine	200	81.89 $\pm$ 13.74 [48-142]	

4.2 ส่วนที่ 2 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลการเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตของ enalapril ขนาด 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และ amlodipine ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูง

2.1 เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ enalapril และ amlodipine ในการลดความดันโลหิตระหว่าง สัปดาห์ที่ 0 และสัปดาห์ที่ 12 ใช้สถิติ paired t-test

ค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวพื้นฐาน (สัปดาห์ที่ 0, SBP1) เท่ากับ 148.43 $\pm$ 15.43 มิลลิเมตรปรอท และค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวเมื่อรับประทานยา enalapril ครบ 12 สัปดาห์ (SBP2) มีค่าเท่ากับ 127.51 $\pm$ 12.22 มิลลิเมตรปรอท ส่วนค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวพื้นฐาน (สัปดาห์ที่ 0, DBP1) มีค่าเท่ากับ 79.58 $\pm$ 10.69 มิลลิเมตรปรอท และค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวเมื่อรับประทานยา enalapril ครบ 12 สัปดาห์ (DBP2) มีค่าเท่ากับ 72.46 $\pm$ 9.84 มิลลิเมตรปรอท ทำการเปรียบเทียบค่าความดันโลหิตของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา enalapril ระหว่างสัปดาห์ที่ 0 กับ สัปดาห์ที่ 12 พบว่าค่าเฉลี่ยของค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวและค่าเฉลี่ยของค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวสัปดาห์ที่ 0 และสัปดาห์ 12 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา enalapril มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ , paired t-test) ดังแสดงข้อมูลในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวและคลายตัวพื้นฐานของผู้ป่วยและหลังได้รับยา enalapril 12 สัปดาห์

ข้อมูล	ค่าความดันโลหิตเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน (mmHg) [พิสัย]	p-value
กลุ่มที่ได้รับ enalapril 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง		
SBP 1	148.43±15.43 [110-225]	-
SBP2	127.51±12.22 [105-170]	-
SBP1-SBP2	20.92±15.82 [18.71-23.12]	0.000
DBP 1	79.58±10.69 [49-117]	-
DBP2	72.46±9.84 [35-97]	-
DBP1-DBP2	7.120±13.26 [5.27-8.97]	0.000

ค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวพื้นฐาน (SBP1) มีค่า 150.78±19.15 มิลลิเมตรปรอท ส่วนค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวหลังรับยา amlodipine 12 สัปดาห์ (SBP2) มีค่า 131.75±15.18 มิลลิเมตรปรอท และค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวพื้นฐาน (DBP1) มีค่า 81.89±13.74 มิลลิเมตรปรอท ส่วนค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวหลังรับยา amlodipine 12 สัปดาห์ (DBP2) มีค่า 77.28±9.75 มิลลิเมตรปรอท ซึ่งพบว่า ค่าเฉลี่ยของค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวและค่าเฉลี่ยของค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวสัปดาห์ที่ 0 และสัปดาห์ 12 ของผู้ป่วยที่ได้รับ amlodipine มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ , paired t-test) ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวและคลายตัวพื้นฐานของผู้ป่วยและหลังได้รับยา amlodipine 12 สัปดาห์

ข้อมูล	ค่าความดันโลหิตเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน (mmHg) [พิสัย]	p-value
<b>กลุ่มที่ได้รับ amlodipine 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง</b>		
SBP 1	150.78±19.15 [118-241]	-
SBP2	131.75±15.18 [101-226]	-
SBP1-SBP2	19.025±14.99 [16.93-21.12]	0.000
DBP 1	81.89±13.74 [48-142]	-
DBP2	77.28±9.75 [55-118]	-
DBP1-DBP2	4.610±12.09 [2.92-6.30]	0.000

2.2 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวและค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวระหว่างผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับ enalapril และ amlodipine เมื่อครบ 12 สัปดาห์ใช้สถิติ two-way ANCOVA

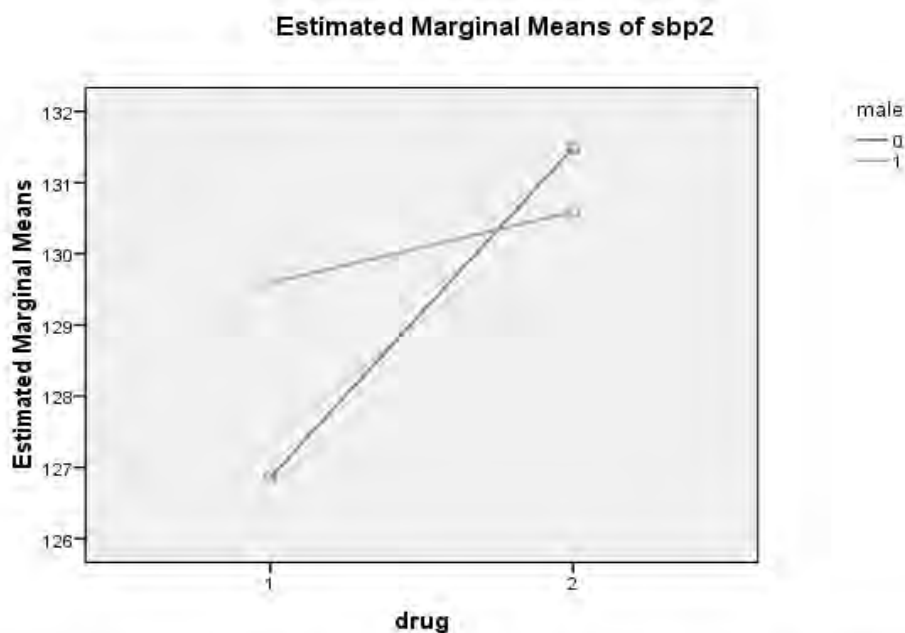
จากข้อมูลผลการวิเคราะห์ค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวและความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวหลังได้รับยาและติดตามจนครบ 12 สัปดาห์ นำข้อมูลมาทดสอบโดยใช้สถิติ two-way ANCOVA ซึ่งกำหนดให้ค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวและช่วงหัวใจคลายตัวพื้นฐาน (สัปดาห์ที่ 0) และอายุของผู้ป่วยเป็นตัวแปรแทรกซ้อนที่ต้องควบคุม (covariates) กำหนดค่าที่ได้รับและเพศของผู้ป่วยเป็นตัวแปรอิสระ (blocking) แสดงผลการศึกษานี้ในตารางที่ 5 ดังต่อไปนี้

ตารางที่ 5 ค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวหลังได้รับยา 12 สัปดาห์ ทดสอบโดยสถิติ

two-way ANCOVA

แหล่งข้อมูล (Source)	ผลรวมกำลังสอง ชนิดที่ 3 (Type III Sum of Squares)	df	ค่าเฉลี่ยกำลัง สอง (Mean square)	F	p-value
รูปแบบที่ปรับแล้ว (corrected model)	23532.02 <sup>a</sup>	5	4706.40	34.45	0.000
ตัวกึ่งขวาง (Intercept)	15646.44	1	15646.44	114.52	0.000
ค่าความดันโลหิตช่วง หัวใจบีบตัวค่าแรก (Z1)	21575.84	1	21575.84	157.92	0.000
อายุ (Z2)	25.28	1	25.28	0.19	0.667
ยา (x1)	640.02	1	640.02	4.69	0.031
เพศชาย (x2)	67.73	1	67.73	0.50	0.482
ยา x เพศชาย	267.42	1	267.42	1.96	0.163
ข้อผิดพลาด (error)	53829.28	394	136.62		
ผลรวม (total)	6798936.00	400			
ผลรวมที่ปรับแล้ว (corrected total)	77361.24	399			

หมายเหตุ ค่า a หมายถึง R square มีค่าเป็น 0.304 และ R square ที่ปรับแล้ว มีค่าเป็น 0.295



Covariates appearing in the model are evaluated at the following values: sbp1 = 149.60, age = 63.3087

**รูปที่ 6** กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างยาและค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวเฉลี่ย

แทนอนแทนยาที่ใช้ทดสอบ ยา 1 คือ enalapril และยา 2 คือ amlodipine

แทนตั้งแทนค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวเฉลี่ย

จากตารางที่ 5 และ รูปที่ 6 พบว่ายาและเพศไม่มีผลสัมพันธ์กัน ( $p = 0.163$ ) และค่าเฉลี่ยของค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวในเพศชายและเพศหญิงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.482$ ) อย่างไรก็ตาม ค่าเฉลี่ยของค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวของ enalapril และ amlodipine มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.031$ )

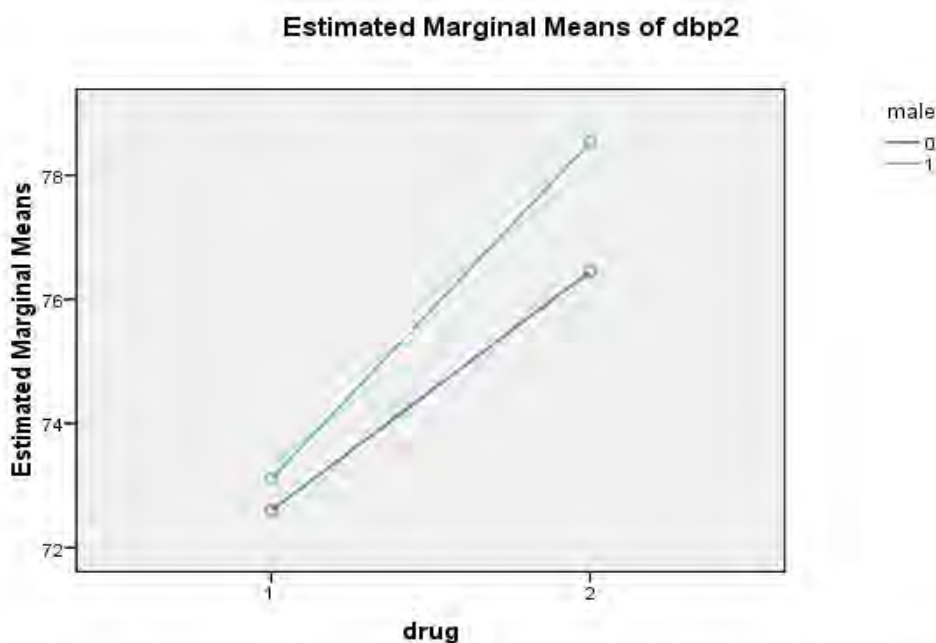
ตารางที่ 6 ค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวหลังได้รับยา 12 สัปดาห์ ทดสอบโดยสถิติ

two-way ANCOVA

แหล่งข้อมูล(Source)	ผลรวมกำลังสอง ชนิดที่ 3 (Type III Sum of Squares)	df	ค่าเฉลี่ยกำลัง สอง (Mean square)	F	p-value
รูปแบบที่ปรับแล้ว (Corrected Model)	7433.13 <sup>a</sup>	5	1486.63	17.70	0.000
ตัวกึ่งขวาง(Intercept)	11447.89	1	11447.89	136.27	0.000
ค่าความดันโลหิตช่วง หัวใจคลายตัวค่าแรก (Z1)	4236.94	1	4236.94	50.44	0.000
อายุ (Z2)	16.57	1	16.57	0.20	0.657
ยา (x1)	1737.04	1	1737.04	20.68	0.000
เพศชาย (x2)	137.55	1	137.55	1.64	0.201
ยา x เพศชาย	49.52	1	49.52	0.59	0.443
ข้อผิดพลาด(Error)	33098.85	394	84.01		
ผลรวม (Total)	2282589.00	400			
ผลรวมที่ปรับแล้ว (Corrected Total)	40531.98	399			

หมายเหตุ ค่า a หมายถึง R square มีค่าเป็น 0.183 และ R square ที่ปรับแล้ว มีค่าเป็น 0.173





Covariates appearing in the model are evaluated at the following values: age = 63.3087, dbp1 = 80.73

รูปที่ 7 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างยาและค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวเฉลี่ย

แกนนอนแทนยาที่ใช้ทดสอบ ยา 1 คือ enalapril และยา 2 คือ amlodipine

แกนตั้งแทนค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวเฉลี่ย

จากตารางที่ 6 และ รูปที่ 7 พบว่า ยาและเพศไม่มีผลสัมพันธ์กัน ( $p = 0.443$ ) ส่วนค่าเฉลี่ยความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวในเพศชายและเพศหญิงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.201$ ) อย่างไรก็ตามค่าเฉลี่ยความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวใน enalapril และ amlodipine มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ )

#### 4.3 ส่วนที่ 3 การเปรียบเทียบผลการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูงให้ได้ตามเป้าหมายการรักษาตาม American Diabetes Association 2012 หรือ American Diabetes

##### Association 2013 ใช้สถิติ chi-square

ผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับ enalapril ขนาดยา 20 mg วันละ 1 ครั้ง อยู่ในเป้าหมายการรักษาตาม American Diabetic Association 2012<sup>11</sup> คือมีค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัว (systolic blood pressure, SBP) น้อยกว่า 130 มิลลิเมตรปรอท และค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัว (diastolic blood pressure, DBP) น้อยกว่า 80 มิลลิเมตรปรอท เท่ากับ 99 ราย คิดเป็นร้อยละ 49.5 ส่วนจำนวนผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ amlodipine ขนาดยา 10 mg วันละ 1 ครั้ง เท่ากับ 69 ราย คิดเป็นร้อยละ 34.5 เมื่อเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยแต่ละกลุ่มที่อยู่ในเป้าหมายการรักษา พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.002$ ) ขณะเดียวกันผู้ป่วยที่

ได้รับ enalapril และ amlodipine มีค่าความดันโลหิตสูงกว่าเป้าหมายการรักษาเท่ากับ 101 ราย (ร้อยละ 50.5) และ 131 ราย (ร้อยละ 65.5) ตามลำดับ

ผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับ enalapril ขนาดยา 20 mg วันละ 1 ครั้ง อยู่ในเป้าหมายการรักษาตาม American Diabetic Association 2013<sup>12</sup> คือมีความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัว (systolic blood pressure, SBP) น้อยกว่า 140 มิลลิเมตรปรอท และความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัว (diastolic blood pressure, DBP) น้อยกว่า 80 มิลลิเมตรปรอท เท่ากับ 135 ราย คิดเป็นร้อยละ 67.5 ส่วนจำนวนผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ amlodipine ขนาดยา 10 mg วันละ 1 ครั้ง เท่ากับ 103 ราย คิดเป็นร้อยละ 51.5 เมื่อเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยแต่ละกลุ่มที่อยู่ในเป้าหมายการรักษา พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.001$ ) ขณะเดียวกันผู้ป่วยที่ได้รับ enalapril และ amlodipine มีค่าความดันโลหิตสูงกว่าเป้าหมายการรักษาเท่ากับ 65 ราย (ร้อยละ 32.5) และ 162 ราย (ร้อยละ 40.5) ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แสดงการเปรียบเทียบผลการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูงให้ได้ตามเป้าหมายการรักษา

ยาที่ใช้รักษา	จำนวนคน (%)	American Diabetic Association 2012		American Diabetic Association 2013	
		BP <130/80 mmHg	BP ≥130/80 mmHg	BP <140/80 mmHg	BP ≥140/80 mmHg
		จำนวนคน (%)	จำนวนคน (%)	จำนวนคน (%)	จำนวนคน (%)
enalapril	200 (100)	99 (49.5)  *	101 (50.5)	135 (67.5)  **	65 (32.5)
amlodipine	200 (100)	69 (34.5)	131 (65.5)	103 (51.5)	97 (48.5)
ทั้งหมด	400 (100)	168 (42.0)	232 (58.0)	238 (59.5)	162 (40.5)
		$p = 0.002$		$p = 0.001$	

หมายเหตุ \* chi-square test:  $p = 0.002$  และ \*\* chi-square test:  $p = 0.001$

## บทที่ 5

### สรุปผลและอภิปรายผลการศึกษา

#### 5.1 อภิปรายการศึกษา

##### ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

จากการวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูง ณ โรงพยาบาลสระบุรี 400 คน ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2554 ถึง 31 ธันวาคม 2554 พบว่าเป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง อัตราส่วนเพศชายต่อเพศหญิงเท่ากับ 2 ต่อ 1 อายุเฉลี่ย  $63.31 \pm 12.52$  ปี จากการศึกษาของ Gales et al<sup>44</sup> ในปี ค.ศ.2001 พบว่าเพศชายวัยกลางคนมีความไวต่อการเกิดเบาหวานมากกว่าเพศหญิง เนื่องจากความแตกต่างของความไวต่ออินซูลิน และการสะสมของไขมัน และจากการศึกษาของ Maric<sup>45</sup> ในปี ค.ศ.2005 พบว่าอุบัติการณ์การเกิดและอัตราการดำเนินไปของโรคทางหลอดเลือดและหัวใจ และโรคความดันโลหิตสูงในเพศชายสูงกว่าเพศหญิง ดังนั้น จำนวนผู้ป่วยเพศชายและเพศหญิงที่ได้จากการวิเคราะห์ครั้งนี้ มีความสอดคล้องกับผลการศึกษาทั้งสองการศึกษาข้างต้น

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (Retrospective analytical study) เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตของ enalapril และ amlodipine ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูงของโรงพยาบาลสระบุรี พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ enalapril และ amlodipine มีความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวพื้นฐานและความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวพื้นฐานที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.177$ ,  $p=0.061$  ตามลำดับ) ดังนั้น จึงกล่าวได้ว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ทำการสุ่มเลือกมาศึกษามีความเหมาะสม เพราะมีความดันโลหิตพื้นฐานไม่แตกต่างกัน

##### ประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตของ enalapril และ amlodipine

เมื่อพิจารณาค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวและค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาด 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และ amlodipine ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ในสัปดาห์ที่ 0 และสัปดาห์ที่ 12 พบว่ามีค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวและค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) และ ( $p < 0.001$ ) ตามลำดับ ซึ่งมีความสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Fogari และคณะ<sup>17</sup> ที่ทำการศึกษาไว้ในปี ค.ศ. 1997 ซึ่งสรุปไว้ว่า enalapril 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และ amlodipine ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง มีประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวและความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

##### การเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตของ enalapril และ amlodipine

เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวและช่วงหัวใจคลายตัวในสัปดาห์ที่ 0 และ สัปดาห์ที่ 12 ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ enalapril และ กลุ่มที่ได้รับ amlodipine โดยใช้สถิติ two-way ANCOVA ควบคุมตัวแปรแทรกซ้อน 2 ตัวแปร ได้แก่ ความดันโลหิตสัปดาห์ที่ 0 และ เพศ

พบว่า enalapril มีประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวและความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวดีกว่า amlodipine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัว  $p = 0.031$ , ความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัว  $p < 0.001$ ) โดยเพศไม่ทำให้เกิดความแตกต่างในประสิทธิภาพของยาทั้ง 2 ชนิด

ผลการศึกษานี้มีความแตกต่างจากผลการศึกษาของ Fowler และคณะ<sup>18</sup> ในปี ค.ศ.1993 และ Webster และคณะ<sup>19</sup> ในปี ค.ศ.1993 ที่สรุปไว้ว่า ความดันโลหิตที่ลดลงของกลุ่มที่ได้รับ enalapril และ กลุ่มที่ได้รับ amlodipine แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ ผลการศึกษาที่ไม่สอดคล้องกัน อาจเนื่องมาจากรูปแบบการศึกษา กลุ่มประชากรที่ทำการศึกษา สถิติที่ใช้ และระยะเวลาที่ใช้เปรียบเทียบความดันโลหิตที่ลดลงที่แตกต่างกัน คณะผู้ทำการศึกษาเห็นว่าสมควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาข้อสรุปที่แน่นอน

### **การเปรียบเทียบผลการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูงให้ได้ตามเป้าหมายการรักษาตาม American Diabetes Association 2012**

เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ enalapril และ amlodipine ในการลดความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูงให้ได้ตามเป้าหมายการรักษาตาม American Diabetes Association 2012<sup>11</sup> คือ มีค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวน้อยกว่า 130 มิลลิเมตรปรอท และค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวน้อยกว่า 80 มิลลิเมตรปรอท พบว่า enalapril มีประสิทธิภาพในการควบคุมความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวและความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูงให้ได้ตามเป้าหมายการรักษาตาม American Diabetes Association 2012 ได้ดีกว่า amlodipine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.002$ ) ผลการศึกษาที่ได้สนับสนุนคำแนะนำของ American Diabetes Association 2012 ที่แนะนำให้ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตเลือกใช้ยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors เป็นยาตัวแรก เนื่องจากประโยชน์ในการลดความดันโลหิต และประโยชน์ในการป้องกันการเกิดภาวะไตเสื่อมจากเบาหวาน

### **การเปรียบเทียบผลการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูงให้ได้ตามเป้าหมายการรักษาตาม American Diabetes Association 2013**

การศึกษาของ UK Prospective Diabetes Study Group<sup>42</sup> ในปี ค.ศ.1998 และ Adler et al<sup>43</sup> ในปี ค.ศ. 2000 พบว่าการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานให้มีความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวน้อยกว่า 140 มิลลิเมตรปรอท และความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวน้อยกว่า 80 มิลลิเมตรปรอท จะช่วยลดการเกิดโรคแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดใหญ่และโรคแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดเล็กได้ นอกจากนี้ การศึกษาของ Cooper-DeHoff et al<sup>46</sup> ในปี ค.ศ.2010 พบว่าการควบคุมความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวให้น้อยกว่า 130 มิลลิเมตรปรอท ไม่ก่อให้เกิดประโยชน์ต่อระบบหลอดเลือดและหัวใจที่ดีกว่าการควบคุมความดันโลหิต

ช่วงหัวใจบีบตัวให้อยู่ระหว่าง 130-140 มิลลิเมตรปรอท นำมาซึ่งคำแนะนำของ American Diabetes Association 2013 ที่ตีพิมพ์ลงวารสาร Diabetes care เดือนมกราคม ปี ค.ศ.2013 ที่แนะนำให้ผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงควบคุมความดันโลหิต ให้มีความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวน้อยกว่า 140 มิลลิเมตรปรอท และความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวน้อยกว่า 80 มิลลิเมตรปรอท

ในการศึกษาเทียบประสิทธิภาพของ enalapril และ amlodipine ในการลดความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูงให้ได้ตามเป้าหมายการรักษาตาม American Diabetes Association 2013<sup>12</sup> ครั้งนี้ พบว่า enalapril มีประสิทธิภาพในการควบคุมความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวและความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูงให้ได้ตามเป้าหมายการรักษาตาม American Diabetes Association 2013 ได้ดีกว่า amlodipine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.001$ ) ผลการศึกษาที่ได้สนับสนุนคำแนะนำของ American Diabetes Association 2013 ที่แนะนำให้ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตเลือกใช้ยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors เป็นยาตัวแรกหากไม่มีข้อจำกัดที่ทำให้ไม่สามารถใช้ยาในกลุ่มนี้ได้

## 5.2 สรุปผลการศึกษา

จากการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ enalapril และ amlodipine ในการลดความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูงจำนวน 400 คน ณ โรงพยาบาลสระบุรี พบว่า enalapril ขนาด 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง มีประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัว ความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัว และมีประสิทธิภาพในการควบคุมความดันโลหิตให้เป็นไปตามเป้าหมายของการรักษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูงตาม American Diabetes Association 2012 และ 2013 ได้ดีกว่า amlodipine ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### ข้อจำกัดการศึกษา

1. เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง โดยการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่บันทึกลงในคอมพิวเตอร์ อาจทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนจากการขาดการบันทึกข้อมูลบางส่วนลงในระบบคอมพิวเตอร์ เช่น ประวัติยาที่ผู้ป่วยได้รับ โรคเรื้อรังทั้งหมดของผู้ป่วย จึงอาจทำให้การวิเคราะห์ข้อมูลเกิดความผิดพลาดได้
2. เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังจึงไม่สามารถควบคุมปัจจัยตัวกวนที่อาจมีผลต่อการวิเคราะห์ข้อมูลได้อย่างมีประสิทธิภาพ เช่น อายุของผู้ป่วย ความดันโลหิตพื้นฐานของผู้ป่วย ระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วย

## รายการอ้างอิง

1. วีรบุช รอบสันติสุข.โรคความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวาน. กรุงเทพมหานคร: สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย; 2006.
2. ข้อมูลโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง 2554. [ออนไลน์]. 2554. เข้าถึงได้จาก: <http://thaincd.com/information-statistic/non-communicable-disease-data.php>. (วันที่ค้นข้อมูล: 20 ธันวาคม 2555)
3. Grossman E, Messerli FH. Hypertension and diabetes. *Adv Cardiol*. 2008;45:82-106.
4. Sowers JR. Insulin resistance and hypertension. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2004;286:H1597-H602.
5. Osuji CU, Nzerem BA, Dioka CE, Onwubuya EI. Metabolic syndrome in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus using NCEP-ATP III, the Nnewi experience. *Niger J Clin Pract*. 2012;15:475-80.
6. Standards of medical care in diabetes--2006. *Diabetes Care*. 2006;29 Suppl 1:S4-42.
7. Bunnag P, Plengvidhya N, Deerochanawong C, et al. Thailand diabetes registry project: prevalence of hypertension, treatment and control of blood pressure in hypertensive adults with type 2 diabetes. *J Med Assoc Thai*. 2006;89 Suppl 1:S72-7.
8. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes—2010. *Diabetes Care*. 2010;33:S11-S61.
9. Association AD. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2012; 35:S64-71
10. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The Treatment of Hypertension in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2003;25:134-147
11. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2012. *Diabetes Care* 2012; 35(1):S29
12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. *Diabetes Care* 2013; 36(1):S29
13. Wexler R, Aukerman G. Nonpharmacologic Strategies for Managing Hypertension. *Am Fam Physician*. 2006;73(11):1953-1956.
14. พิระ บูรณะกิจเจริญ.แนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติทั่วไป พ.ศ. 2555.กรุงเทพฯ: สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย;2555.
15. Medlineplus. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. [Internet]. 2012[cited 2013 Jan 03];3. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/patientinstructions/000087.htm>
16. News-medical.ACE-Inhibitor-Mechanisms . [Internet]. 2012[cited 2013 Jan 03];2. Available from: <http://www.news-medical.net/health/ACE-Inhibitor-Mechanisms.aspx>
17. Fogari R, Zoppi A, Malamani GD, et al. Effects of Amlodipine vs Enalapril on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type II Diabetes. *Clin Drug Invest*. 1997;13:42-49

18. Fowler G, Webster J, Lyons D, et al. A comparison of amlodipine with enalapril in the treatment of moderate/severe hypertension. *Br. J. clin. Pharmac.* 1993;35:491-498
19. Webster J, Fowler G, Jeffers TA, et al. A comparison of amlodipine with enalapril in the treatment of isolated systolic hypertension. *Br. J. clin. Pharmac.* 1993;35:499-505
20. Barreras A. Angiotensin II receptor blockers. Proc (Bayl Univ Med Cent) .[Internet]. 2003 [cited 2013 Jan 03];5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1200815/>
21. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet.* 2000;355:637–645. [PubMed]
22. Shah S. Mechanism of antihypertensive effect of thiazide diuretics; *American heart journal.* 1978;95(5):612-18
23. Yousef WM, Omar AH, Morsy MD. The mechanism of action of calcium channel blockers in the treatment of diabetic nephropathy. Egypt. *Department of Clinical Pharmacology.* 2005;13:76-82
24. Feher MD, Henderson AD, Wadsworth J et al. Alpha-blocker therapy; a possible advance in the treatment of diabetic hypertension--results of a cross-over study of doxazosin and atenolol monotherapy in hypertensive non-insulin dependent diabetic subjects. *J Hum Hypertens.* 1990;4(5):571-7
25. Qi C, Schreiber MJ, Rafey MA. Beta-blockers for hypertension: Are they going out of style? *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2009;76(9):533-542
26. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012;8
27. Venkata C, Ram S. Beta-Blockers in Hypertension. *Am J Cardiol.* 2010;106:1819 –1825
- McGill JB, Bakris GL, Fonseca V et al. Beta-blockers use and diabetes symptom score: results from the GEMINI study. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(3):408-17.
28. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug Information Handbook, 20th ed. Hudson, Ohio, Lexi-Comp, Inc.; 2011: 1143-7.
29. Shamiss A, Carroll J, Peleg E et al. The effect of enalapril with and without hydrochlorothiazide on insulin sensitivity and other metabolic abnormalities of hypertensive patients with NIDDM. *Am J Hypertens.* 1995;8:276–281
30. Mancia G, Omboni S, Agabiti-Rosei E et al. Antihypertensive efficacy of manidipine and enalapril in hypertensive diabetic patients. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000 Jun;35(6):926-31.
31. Negro R, Hassan H. The effects of telmisartan and amlodipine on metabolic parameters and blood pressure in type 2 diabetic, hypertensive patients. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* 2006;7(4) 243-246

32. Sharma AM, Bakris G, Neutel JM et al. Single-pill combination of telmisartan/amlodipine versus amlodipine monotherapy in diabetic hypertensive patients: an 8-week randomized, parallel-group, double-blind trial. *Clin Ther*. 2012;34(3):537-51
33. MIMs Thailand. Ambes [online]. 2013 [cited 2013 Jan 03]. Available from: <http://www.mims.com/Thailand/drug/info/Ambes/Ambes%10tab?q=Ambes>.
34. Whalen KL, Stewart RD. Pharmacologic Management of Hypertension in Patients with Diabetes. *Am Fam Physician*. 2008 Dec 1;78(11):1277-1282.
35. Rodrigo ML, Singh PP, Nesto RW. Diabetes and hypertension. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2007;3:667
36. Govindarajan G, Sowers JR, Stump CS. Hypertension and Diabetes Mellitus. *European Cardiology*. 2006;2(1):1-7
37. Konzem SL, Devore VS, Bauer DW. Controlling Hypertension in Patients with Diabetes. *Am Fam Physician*. 2002;66(7):1209-1215.
38. Ganesh J, Viswanathan V. Management of diabetic hypertensives. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15(4): S374–S379.
39. Stults B, Jones RE. Management of Hypertension in Diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2006;19(1) 25-31
40. Wells GB, Dipiro JT, Schwinghammer TL, Dipiro CV. *Pharmacotherapy Handbook*. 7th ed. Mc Graw Hill Medical. New York. 2009;111-29
41. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates;1988.
42. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703–713
43. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412–419
44. Gale EA, Gillespie KM. Diabetes and gender. *Diabetologia*. 2001 Jan;44(1):3-15
45. Maric C. Sex Differences in Cardiovascular Disease and Hypertension. *Hypertension*. 2005;46: 475-476
46. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA*. 2010;304:61–68