



บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบปริมาณน้ำในร่างกาย การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และประสิทธิผลของยาในการลดความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง ซึ่งในบทนี้จะกล่าวถึงเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องดังนี้ (1) โรคความดันโลหิตสูง (2) ยาลดความดันกลุ่ม long acting dihydropyridine CCBs และ (3) อาการบวมที่อวัยวะส่วนปลายจากการใช้ยาในกลุ่ม dihydropyridine CCBs ซึ่งการทบทวนเอกสารเหล่านี้เพื่อให้เกิดความรู้และนำไปสู่การกำหนดขั้นตอนและวิธีการวิจัยที่เหมาะสมต่อไป

2.1 โรคความดันโลหิตสูง

โรคความดันโลหิตสูง คือ ภาวะที่มี SBP มากกว่าหรือเท่ากับ 140 มิลลิเมตรปรอท หรือ DBP มากกว่าหรือเท่ากับ 90 มิลลิเมตรปรอท แบ่งออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่ ความดันโลหิตสูงแบบปฐมภูมิ (primary หรือ essential hypertension) เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดประมาณร้อยละ 90-95 ของผู้ป่วย มักพบส่วนใหญ่ในผู้สูงอายุ โดยไม่ทราบสาเหตุในการเกิด และรักษาไม่หายขาด ส่วนอีกชนิดหนึ่งคือ ความดันโลหิตสูงชนิดทุติยภูมิ (secondary hypertension) เป็นภาวะความดันโลหิตสูงจากความผิดปกติของระบบ อวัยวะต่างๆในร่างกาย หรือจากการใช้ยา ทราบสาเหตุของการเกิดโรคแน่ชัด การรักษาที่สาเหตุทำให้โรคหายได้ (1)

2.1.1 การแบ่งชนิดของความดันโลหิต

JNC (7, 27) เป็นองค์กรที่มีบทบาทในการส่งเสริมการควบคุมความดันโลหิตที่สำคัญของประเทศสหรัฐอเมริกา โดยรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลโดยอาศัยหลักฐานทางการวิจัยเป็นหลัก (evidence-based guideline) ได้กำหนดการแบ่งชนิดของความดันโลหิตสำหรับผู้ที่มิใช่เด็กอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ออกเป็น 4 ระดับ ได้แก่ ความดันโลหิตปกติ (normal) มีโอกาสเป็นความดันโลหิตสูงในอนาคต (prehypertension) ความดันโลหิตสูงขั้น 1 (stage 1) และความดันโลหิตสูงขั้น 2 (stage 2) ดังตารางที่ 1 ในกรณีที่ SBP และ DBP อยู่ในระดับที่ต่างกันให้จัดว่าผู้ป่วยอยู่ในระดับของความดันที่สูงกว่าเป็นหลัก

ตารางที่ 1 การแบ่งระดับของความดันโลหิต (7)

ระดับความดันโลหิต	ค่า SBP (มิลลิเมตรปรอท)		ค่า DBP (มิลลิเมตรปรอท)
ปกติ (normal)	< 120	และ	< 80
Prehypertension	120-139	และ/หรือ	80-89
ความดันโลหิตสูง			
ชั้น 1	140-159	และ/หรือ	90-99
ชั้น 2	≥ 160	และ/หรือ	≥ 100

2.1.2 เป้าหมายของการรักษาโรคความดันโลหิตสูง

เป้าหมายในการรักษาสำหรับผู้ป่วยความดันโลหิตสูง แสดงดังตารางที่ 2 โดยเป้าหมายสูงสุดในการรักษา คือ การควบคุมความดันโลหิตเพื่อลดความรุนแรงของโรคหรือภาวะแทรกซ้อนที่เป็นผลเสียต่อผู้ป่วยและมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้น้อยที่สุด (7, 27)

ตารางที่ 2 เป้าหมายของการรักษาโรคความดันโลหิตสูง (27)

โรค	ความดันโลหิตเป้าหมาย (มิลลิเมตรปรอท)
ความดันโลหิตสูงทั่วไป	< 140/90
ความดันโลหิตสูงและเป็นเบาหวานหรือเป็นโรคไตเรื้อรัง	< 130/80

2.1.3 การปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต

การปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตเป็นสิ่งสำคัญต่อผู้ป่วย มีงานวิจัยทางคลินิกแสดงให้เห็นว่าการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตสามารถลดระดับความดันโลหิตได้ และช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการใช้ยา (28, 29) ได้แก่ การลดน้ำหนักในผู้ที่มีน้ำหนักเกิน หรือเป็นโรคอ้วน รับประทานอาหารที่ช่วยลดความดันโลหิต (Dietary Approaches to Stop Hypertension; DASH diet) อาหารสูตรนี้จะมีแคลเซียมและโปแตสเซียมในปริมาณสูง นอกจากนี้ควรจำกัดการรับประทานเกลือ ได้แก่ อาหารรสเค็ม ของหมักดอง และผงชูรส ควบคุมการดื่มแอลกอฮอล์ และออกกำลังกายให้สม่ำเสมอ ดังตารางที่ 3 หากผู้ป่วยสามารถที่จะปฏิบัติตามคำแนะนำอย่าง

เครื่องครัวอาจทำให้ลดความจำเป็นในการใช้ยาลงหรือช่วยลดจำนวนยาที่ผู้ป่วยต้องใช้ลงได้อย่างมีประสิทธิภาพ (7, 27)

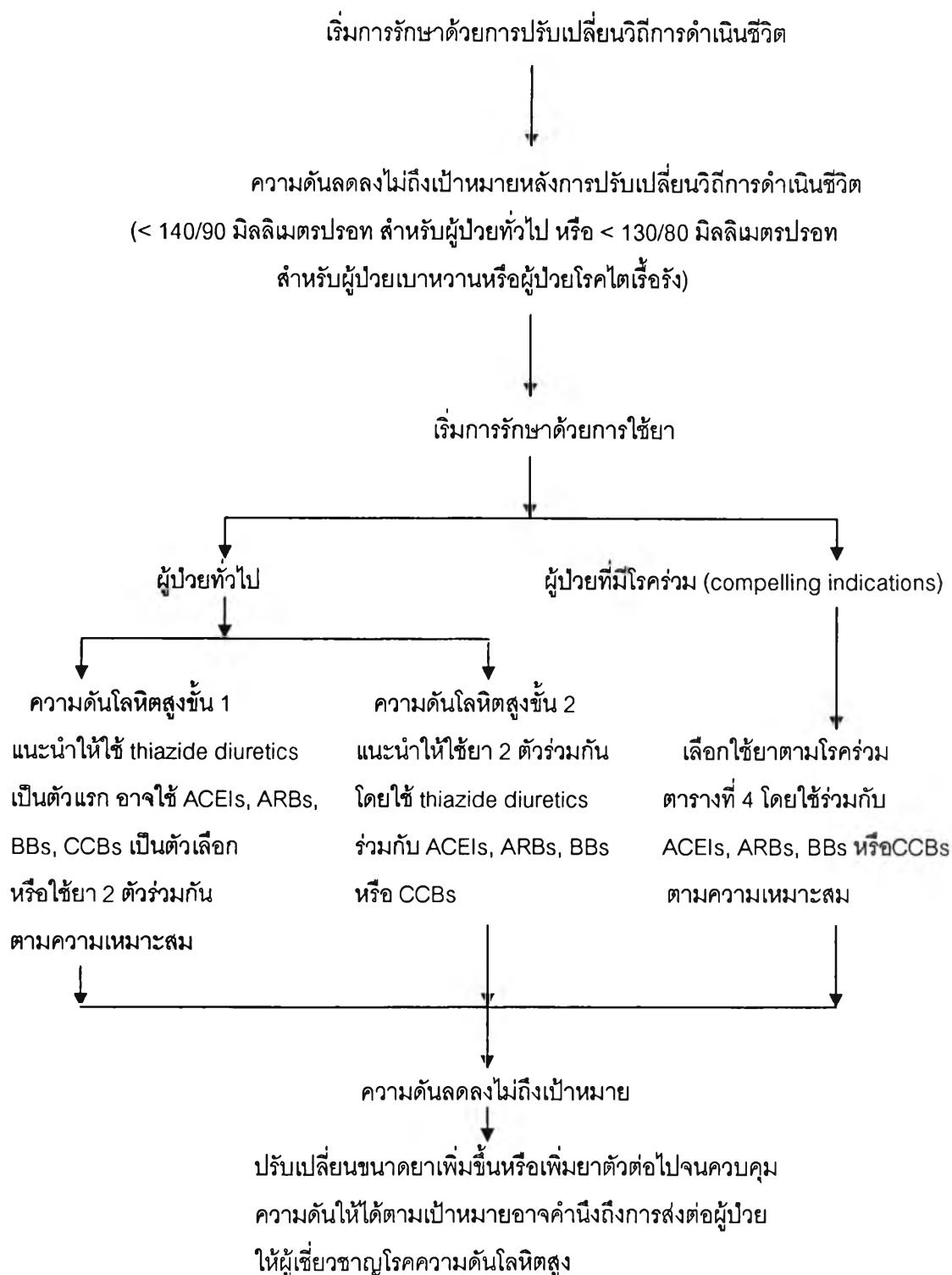
ตารางที่ 3 การปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตเพื่อการควบคุมความดันโลหิต (7)

ชนิดของการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต	คำแนะนำในการปฏิบัติตัว	ค่า SBP ที่อาจลดลง (มิลลิเมตรปรอท)
การลดน้ำหนัก	ควบคุมดัชนีมวลกายให้อยู่ในช่วงปกติ (18-23 กิโลกรัมต่อตารางเมตร)	5-20 ต่อ 10 กิโลกรัมของน้ำหนักที่ลดลง
DASH diet	การกินอาหารที่มีผักผลไม้มากและลดปริมาณการบริโภคไขมันโดยรวมและไขมันที่อิ่มตัว	8-14
การจำกัดเกลือ	จำกัดการบริโภคเกลือแกงไม่เกิน 6 กรัม หรือ 1 ช้อนชาต่อวัน (เกลือโซเดียมน้อยกว่า 2.4 กรัมต่อวัน)	2-8
การออกกำลังกาย	ออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอเช่น เดินเร็วอย่างน้อย วันละ 30 นาที ทุกวันหรือบ่อยที่สุดที่เป็นไปได้ใน 1 อาทิตย์	4-9
การควบคุมการดื่มแอลกอฮอล์	ไม่ดื่มเกิน 30 และ 15 มิลลิลิตรของเอธานอลสัมบูรณ์ (absolute ethanol) ในผู้ชายและผู้หญิงตามลำดับ	2-4

2.1.4 การรักษาโดยการไช้ยา

การรักษาควรเริ่มด้วยการไช้ยาตัวแรกในขนาดต่ำ หากระดับความดันโลหิตไม่ลดลงตามเป้าหมายจึงค่อยเพิ่มขนาดยาให้สูงขึ้นตามการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วย ควรเลือกไช้ยาที่ควบคุมความดันโลหิตได้อย่างต่อเนื่องตลอด 24 ชั่วโมง โดยรับประทานยาเพียงวันละ 1 ครั้ง เพื่อให้การควบคุมความดันโลหิตเป็นไปอย่างต่อเนื่อง และมีส่วนช่วยเพิ่มความร่วมมือในการรับประทานยาของผู้ป่วย นอกจากนี้การไช้ยามากกว่า 1 ชนิดในขนาดต่ำเพื่อเสริมฤทธิ์กันในการรักษา ทำให้ลดอาการไม่พึงประสงค์จากการไช้ยาได้อีกด้วย (7, 27)

JNC 7 ได้กำหนดแผนการรักษาโรคความดันโลหิตสูง ดังรูปที่ 1 หลักในการรักษา คือ เริ่มด้วยการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตก่อน หากไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเป้าหมาย ให้เริ่มการรักษาด้วยยาต่อไป ในผู้ป่วยบางรายอาจให้เริ่มการรักษาด้วยยาควบคู่ไปกับ



ACEIs = angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs = angiotensin receptor blockers,
BBs = beta-blockers, CCBs = calcium channel blockers

รูปที่ 1 แผนการรักษาโรคความดันโลหิตสูง (7)

การปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต หลักการเริ่มให้ยา คือ ให้ยาในขนาดต่ำๆก่อน หลังจากนั้นค่อยๆเพิ่มขนาดยาตามการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วย หลังจากเลือกใช้ยาชนิดแรกแล้วให้ติดตามผลการรักษา และอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยา หากผู้ป่วยตอบสนองต่อยาบ้างแต่ยังไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเป้าหมาย ให้เพิ่มขนาดของยาชนิดแรกขึ้นตามความเหมาะสมและเพิ่มยาชนิดที่สองตามความจำเป็น หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาหรือตอบสนองแต่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ผู้ป่วยไม่ยอมรับ อาจทำการหยุดยาที่เป็นสาเหตุแล้วเริ่มใช้ยาตัวใหม่ได้ตามความจำเป็น อย่างไรก็ตาม อาจใช้ยามากกว่าหนึ่งชนิดร่วมกันในขนาดต่ำๆเป็นทางเลือกแรก ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละคน (7, 27)

ในกรณีที่ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงมีโรคอื่นร่วมด้วย JNC 7 แนะนำให้เลือกใช้ยาบางตัวเป็นหลัก ดังตารางที่ 4 เนื่องจากมีงานวิจัยทางคลินิกที่แสดงว่า การใช้ยาเหล่านั้นมีผลช่วยลดอัตราการตายและความเจ็บปวดจากโรคเหล่านั้นได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ตารางที่ 4 คำแนะนำการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีโรคร่วม (7)

โรคร่วม	ยาที่แนะนำ					
	Diuretics	BBs	ACEIs	ARBs	CCBs	AAAs
โรคหัวใจวาย	x	x	x	x		x
ประวัติโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย		x	x			x
มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจสูง	x	x	x		x	
เบาหวาน	x	x	x	x	x	
โรคไตเรื้อรัง			x			
ประวัติโรคหลอดเลือดสมอง	x		x			

ACEIs = angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs = angiotensin receptor blockers, AAAs = aldosterone antagonists, BBs = beta-blockers, CCBs = calcium channel blockers

x = แนะนำให้เลือกใช้

2.2 ยาลดความดันในกลุ่ม long acting dihydropyridine CCBs

ยาลดความดันในกลุ่ม CCBs แบ่งออกเป็นสองกลุ่มใหญ่ กลุ่มแรกมีความเฉพาะกับหลอดเลือดทั่วไปคือกลุ่ม dihydropyridine CCBs ส่วนยาในกลุ่มที่สองคือกลุ่ม nondihydropyridine CCBs ซึ่งมีความเฉพาะกับระบบนำไฟฟ้าของหัวใจและกล้ามเนื้อหัวใจ

มากกว่ากลุ่มแรก ยาในกลุ่ม dihydropyridine CCBs ยังแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม โดยกลุ่มแรกเป็นยาที่มีระยะเวลาในการออกฤทธิ์เร็ว (short acting dihydropyridine CCBs) ได้แก่ nifedipine ซึ่งมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์สั้นจึงต้องรับประทานยาวันละหลายครั้ง จากการวิจัยพบว่าการใช้ยาเหล่านี้มีแนวโน้มเกิดโรคแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดได้มากโดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ ยาในกลุ่มที่ 2 เป็นยาที่มีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ปานกลาง (intermediate acting) ได้แก่ isradipine และ nitrendipine ซึ่งยังคงออกฤทธิ์ไม่ครบคลุมตลอด 24 ชั่วโมง ส่วนกลุ่มที่ 3 เป็นยาที่มีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ยาวนาน (long acting dihydropyridine CCBs) ได้แก่ amlodipine, manidipine, felodipine, lacidipine และ lercanidipine ซึ่งมีระยะเวลาออกฤทธิ์ยาวนานตลอด 24 ชั่วโมงทำให้ควบคุมความดันโลหิตได้ดีขึ้น (1) ยาในกลุ่ม long acting dihydropyridine CCBs เป็นยาที่ใช้อย่างกว้างขวางในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง เนื่องจากประสิทธิผลในการลดความดันได้ดี และไม่มีผลกระทบต่อระดับน้ำตาลและระดับไขมันในเลือด (8-9) อีกทั้งยังไม่เพิ่มอัตราการเกิดโรคและอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจและผู้ป่วยโรคหัวใจวายเหมือนกับยารุ่นแรกในกลุ่มนี้ซึ่งมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์สั้น (1)

2.2.1 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาในกลุ่ม long acting dihydropyridine CCBs

ปัจจุบันมีข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับประโยชน์ระยะยาวของยาในกลุ่ม long acting dihydropyridine CCBs ในการลดอัตราการเกิดโรคและอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง ที่ยืนยันประสิทธิผลของยากกลุ่มนี้ว่าเทียบเท่ากับยาในกลุ่ม diuretics และ beta blockers ยากลุ่มนี้ยังมีบทบาทในการรักษาโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดหลายประเภท (30) นอกจากนี้ยังมีประโยชน์ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคร่วมด้วย รวมถึงโรคหลอดเลือดส่วนปลาย โรคเกาต์ ภาวะไขมันในเลือดสูง โรคหอบหืด โรคทางเดินหายใจอุดกั้น อาการของ Raynaud (Raynaud's syndrome) และ Prinzmetal's angina อีกทั้งยังมีประสิทธิผลในการลดความดันโลหิตได้ดี โดยเฉพาะไม่ทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำเวลาเปลี่ยนอิริยาบถ (postural hypotension) ในผู้ป่วยสูงอายุ (2) ถึงแม้ยาในกลุ่ม CCBs จะไม่ใช่ยาที่ JNC 7 แนะนำให้ใช้เป็นตัวแรก แต่ในความเป็นจริงพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ต้องใชยามากกว่า 1 ชนิด ขึ้นไปในการควบคุมความดันโลหิต ดังนั้นจึงมีการใช้ยากกลุ่มนี้อย่างกว้างขวางในทางคลินิก

งานวิจัยในด้านประสิทธิผลของยาในกลุ่ม long acting dihydropyridine ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงมีดังนี้ การศึกษา TOMHS ของ Neaton และคณะ (31) ในปี 1993 เป็นแบบ randomized double-blind placebo-controlled trial โดยศึกษาประสิทธิผลของยา amlodipine, acebutolol, chlorthalidone, doxazosin และ enalapril เทียบกับยาหลอก พบว่า

ยาทุกตัวสามารถลดความดันโลหิตและความเจ็บป่วยจากโรคหลอดเลือดหัวใจได้ดีกว่ายาหลอก อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.0001$ และ $p = 0.03$ ตามลำดับ) และพบว่าจำนวนร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถใช้ยา amlodipine ในการรักษาเพียงตัวเดียว (monotherapy) มีสูงที่สุดเมื่อเทียบการรักษาด้วยยาชนิดอื่น (ร้อยละ 82.5 เทียบกับ ร้อยละ 67.5 - 77.8) อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.01$)

การศึกษา Syst-Eur ในปี 1997 โดย Staessen และคณะ (32) เป็นแบบ randomized double-blind placebo-controlled trial เพื่อศึกษาประสิทธิผลของยา nitrendipine เปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้สูงอายุที่เป็น isolated systolic hypertension พบว่าการรักษาโรคความดันโลหิตสูงด้วย nitrendipine เป็นผลให้ลดโรคหลอดเลือดสมอง ($p = 0.003$) และโรคหัวใจ ทั้งที่ก่อให้เกิดความตายและไม่ก่อให้เกิดความตายอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.03$) ผลจากการศึกษา นี้ แสดงว่าการรักษาด้วย dihydropyridine CCBs เป็นพื้นฐานมีข้อดีเหนือกว่ายาหลอกในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมอง โรคหัวใจล้มเหลว และโรคหลอดเลือดหัวใจในผู้สูงอายุที่เป็น isolated systolic hypertension นอกจากนี้การศึกษา Hypertension Optimal Treatment (HOT) โดย Hansson และคณะ (33) ในปี 1998 ในแบบ randomized open-label ยังแสดงให้เห็นว่าการควบคุมความดันโลหิตอย่างเข้มงวดด้วยการรักษาโดยใช้ dihydropyridine CCBs คือ felodipine เป็นพื้นฐานนั้นมีประโยชน์ในผู้สูงอายุ ข้อดีของการลดความดันโลหิตอย่างเข้มงวด พบเห็นได้ชัดเจนโดยเฉพาะในผู้สูงอายุที่เป็นเบาหวาน

ในปี 1999 Hansson และคณะ (30) ทำการวิจัยชื่อ The Swedish Trial in Old Patient with hypertension-2 (STOP-2) ในแบบ randomized open-label blinded end point evaluation design เพื่อศึกษาผลจากการใช้ยาลดความดันโลหิตในผู้สูงอายุที่มีต่อความเจ็บป่วย และการตายจากโรคหัวใจ พบว่าการรักษาด้วยยา รุ่นเก่าคือ beta blockers หรือ diuretics และยา รุ่นใหม่ ACEIs หรือ dihydropyridine CCBs (felodipine หรือ isradipine) มีผลในการลดความเจ็บป่วยและการตายจากโรคหัวใจได้เท่าเทียมกัน และสอดคล้องกับการวิจัยของ Brown และคณะ (34) ในปี 2000 ที่ทำการวิจัยชื่อ INSIGHT ในแบบ randomized double-blind พบว่ายา nifedipine gastrointestinal therapeutic system (nifedipine GITS) และ co-amilofide (HCTZ ร่วมกับ amiloride) มีประสิทธิผลในการลดความดันโลหิตได้เท่าเทียมกันในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง และมีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 1 ปัจจัย การวิจัยของ Antihypertensive and Lipid lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) ในปี 2002 เป็นแบบ randomized double-blind พบว่าผลของ chlorthalidone, amlodipine และ lisinopril ต่อสาเหตุการตาย ทั้งหมด การตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ และการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน (35) นอกจากนี้ในปี 2003 Turnbull และคณะ (36) ยังพบว่า

ประสิทธิผลของยากลุ่ม CCBs (ได้แก่ amlodipine, felodipine, isradipine, lacidipine เป็นต้น) ในการลดโรคหลอดเลือดหัวใจ ลดอัตราการตายทั้งหมด และการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดที่สำคัญ ไม่แตกต่างจากยาในกลุ่ม diuretics, beta-blockers, ACEIs แต่ CCBs มีแนวโน้มในการลดโรคหลอดเลือดในสมองได้มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยากลุ่มอื่น

ต่อมาในปี 2005 Dahlof และคณะ (37) ทำการศึกษาแบบ multi-center randomized placebo-controlled trial คือ Angio-Scandinavian Cardiac Outcome Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลในการลดอัตราการตาย และการเจ็บป่วยจากโรคหัวใจและหลอดเลือดของการใช้ยาในกลุ่มใหม่ คือ dihydropyridine CCBs (amlodipine) ร่วมกับยา ACEIs (perindopril) เปรียบเทียบการใช้ยากลุ่มเก่า คือ beta-blockers (atenolol) ร่วมกับ thiazide diuretics (bendroflumethiazide) ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจร่วมด้วยอย่างน้อย 3 ปัจจัย และมีอายุระหว่าง 40-79 ปี จำนวน 19,257 คน พบว่าผลการศึกษาลึก (primary outcome) ในการลดการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ก่อให้เกิดการตาย (non-fatal myocardial infarction) และการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ อาจเนื่องจากคณะกรรมการติดตามความปลอดภัยสั่งให้ยุติงานวิจัยก่อนกำหนด หลังจากดำเนินงานวิจัยไปได้ 5 ปีครึ่ง เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม CCBs ร่วมกับ ACEIs มีอัตราการตายจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality) ซึ่งเป็นผลการศึกษารอง (secondary outcome) น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา beta-blocker ร่วมกับ thiazide diuretic อย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.0247$) อีกทั้งผู้ป่วยที่ได้รับ CCBs ร่วมกับ ACEIs มีอัตราในการเริ่มเป็นเบาหวาน (new onset diabetes) น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญอีกด้วย ($p<0.0001$)

ส่วนงานวิจัยในด้านของความปลอดภัยของการใช้ยาในกลุ่ม long acting dihydropyridine CCBs ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง พบว่าการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย เป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบได้บ่อยที่สุด (15) อีกทั้งยังก่อให้เกิดปัญหาในการใช้ยาของผู้ป่วยอีกด้วย ในปี 1999 Anderson, Hollenberg และ Williams (38) ทำการศึกษาในรูปแบบ randomized double-blind study เพื่อประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา nifedipine GITS ที่มีผลต่อคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง 269 คน พบว่าอาการบวมจากการใช้ยาในกลุ่ม CCBs ไม่ก่อให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิตของผู้ป่วย แต่ก่อให้เกิดความทุกข์กับผู้ป่วย และที่สำคัญที่สุดคือการเพิ่มอัตราการถอนตัวออกจากการวิจัย (dropout rate) และลดความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้การรักษาโรคความดันโลหิตไม่ประสบผลสำเร็จ

Pedrinelli และคณะ (39) ทำการศึกษาแบบ randomized clinical trial ในปี 2000 เพื่อประเมินการเกิดอาการบวมในผู้ป่วยที่ได้รับยา amlodipine, enalapril และได้รับ amlodipine ร่วมกับ enalapril วัดการบวมที่ขาโดยวิธีการแทนที่น้ำ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ amlodipine มีค่าเฉลี่ยน้ำหนักขา (mean leg weight) ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหลังการรักษา ทั้งในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน ($p=0.01$) และขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน ($p=0.006$) โดย amlodipine ในขนาดสูงทำให้น้ำหนักขาเพิ่มขึ้นมากกว่าการใช้ขนาดต่ำ (136 กรัม และ 87 กรัม ตามลำดับ) ในผู้ป่วยที่ได้รับ amlodipine ร่วมกับ enalapril ก็มีค่าเฉลี่ยน้ำหนักขาที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกัน ($p=0.01$) อีกการศึกษาในปีเดียวกันโดย Andresdottir และคณะ (40) ทำการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบการบวมที่ข้อเท้าจากการใช้ยา amlodipine 5 มิลลิกรัมต่อวัน และ lacidipine 4 มิลลิกรัมต่อวัน ในแบบ randomized controlled trial วัดการบวมที่ขาโดยวิธีการแทนที่น้ำเป็นปริมาตรของเท้า (foot volume) ที่เพิ่มขึ้น พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา amlodipine เกิดการบวมมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา lacidipine อย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.02$) ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้คือ ขนาดยาที่ใช้ในการวิจัยไม่ใช่ขนาดที่มีความแรงเท่าเทียมกัน (equipotent dose)

ในการศึกษาแบบ randomized clinical trial ของ Papavassiliou และคณะ (41) ในปี 2001 เพื่อศึกษาอาการข้างเคียงจากการใช้ยาในกลุ่ม CCBs (verapamil, diltiazem, nifedipine, nitrendipine, isradipine, felodipine, amlodipine และ lacidipine) ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง 2000 คน พบว่าอาการบวมส่วนใหญ่เกิดในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (ร้อยละ 15.6 และ 11.8 ตามลำดับ) แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ปัญหาอาการไม่พึงประสงค์จากการบวมและอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ จากการใช้ยาดังกล่าว ก่อให้เกิดการหยุดใช้ยาจากผู้ป่วยร้อยละ 14.6 แสดงในตารางที่ 5 ดังนั้นอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจึงเป็นปัญหาที่บุคลากรทางการแพทย์ควรให้ความสำคัญ

ตารางที่ 5 อุบัติการณ์ของการบวมที่อวัยวะส่วนปลายและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดอื่นจากการใช้ยา dihydropyridine CCBs ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง (41)

CCBs	เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์		หยุดการรักษาจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์		ชาบวม		ปวดศีรษะ		หน้าแดง	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
amlodipine	355	30.1	33	9.3	78	22.0	15	4.2	7	2.0
felodipine	426	30.0	59	13.8	69	16.2	29	6.8	13	3.1
isradipine	159	24.6	24	15.1	13	8.2	11	6.9	14	8.8
lacidipine	244	18.0	21	8.6	14	5.7	11	4.5	5	2.0
nifedipine	295	28.5	52	17.6	42	14.2	10	3.4	18	6.1
nitrendipine	128	50.0	42	32.8	37	28.9	20	15.6	15	11.7

N = จำนวนผู้ป่วย, % = ร้อยละ

2.2.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยา

Lercanidipine

Lercanidipine เป็นยาใหม่ในกลุ่ม long acting dihydropyridine CCBs ที่มีคุณสมบัติชอบจับกับไขมัน (lipophilicity) ทำให้ยาจับกับผนังเซลล์มากกว่า และจับเนื้อเยื่อของหลอดเลือดเป็นเวลานาน ทำให้มีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ที่ยาวนานตลอด 24 ชั่วโมง (42) นอกจากนี้ยังมีความจำเพาะกับหลอดเลือดมากกว่ายาตัวอื่นๆในกลุ่มนี้ ได้แก่ lacidipine, amlodipine, felodipine และ nitrendipine จึงทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอัตราการบีบตัวของหัวใจที่น้อยกว่า (43) Lercanidipine ยังมี trough to peak ratio สูง ทำให้ควบคุมความดันโลหิตได้ดี ไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระดับความดันโลหิตอย่างรวดเร็วซึ่งเป็นผลดีต่อผู้ป่วย และการมีระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ช้าทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจที่น้อย คือเกิดการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic น้อย ข้อมูลในการเปรียบเทียบยา lercanidipine และ amlodipine ซึ่งเป็นยาดั้งเดิมในกลุ่ม long acting dihydropyridine CCBs ในแง่ของขนาดยาที่ใช้ คุณสมบัติทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ แสดงดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ข้อมูลเปรียบเทียบทางด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ระหว่างยา
lercanidipine และ amlodipine (26,42)

ข้อมูล	Lercanidipine	Amlodipine
ขนาดยาที่ใช้	10-20 มิลลิกรัมต่อวัน	5-10 มิลลิกรัมต่อวัน
equivalent dose	lercanidipine \equiv amlodipine ;	10 \equiv 5 และ 20 \equiv 10 มิลลิกรัม
trough to peak ratio	83%	78 %
ค่าครึ่งชีวิต	8-10 ชั่วโมง	30-50 ชั่วโมง
ระยะเวลาในการออกฤทธิ์	24 ชั่วโมง	24 ชั่วโมง
ระยะเวลาในการเริ่มออกฤทธิ์	99 นาที	30-50 นาที
ความชอบจับกับโปรตีน	> 98 %	93 %
เมตาบอลิซึม	ผ่าน CYP 450 (CYP3A4)	ผ่าน CYP 450 (CYP3A4)
การขับยาออกจากร่างกายทาง	ปัสสาวะและอุจจาระ	ปัสสาวะ
ความจำเพาะต่อหลอดเลือด	260:1	60:1
การขยายหลอดเลือดที่ไต	ขยายทั้ง afferent และ efferent artery	ขยาย afferent artery เท่านั้น

การศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา lercanidipine ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงมีดังนี้ Barrios และคณะ (44) ทำการศึกษาแบบ multi-center, open, prospective surveillance study ในปี 2002 เพื่อวัดประสิทธิผลและความทนต่อยาของผู้ป่วยความดันโลหิตสูงขั้นที่ 1 และ 2 ในทางคลินิก โดยผู้ป่วย 9,059 คน ได้รับ lercanidipine 10 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 3 เดือน พบว่ายา lercanidipine ลด SBP และ DBP ได้อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น อุบัติการณ์รวมทั้งหมดของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาคือ ร้อยละ 6.5 อาการที่พบบ่อยที่สุดคือ ปวดศีรษะร้อยละ 2.9 ข้อเท้าบวมร้อยละ 1.2 หน้าแดงร้อยละ 1.1 และใจสั่นร้อยละ 0.6 อัตราการถอนตัวจากการวิจัยน้อยกว่าร้อยละ 1 ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้คือไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ และการรายงานอาการไม่พึงประสงค์โดยผู้ป่วยอาจทำให้ข้อมูลที่ได้นั้นเกินจริงได้ ในปีเดียวกัน Hollenberg และคณะ (45) วิเคราะห์ข้อมูลจาก 15 การศึกษาแบบ placebo-controlled trials เพื่อรวบรวมข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ของยา lercanidipine ในผู้ป่วย ดังตารางที่ 7 พบว่า lercanidipine ทำให้เกิดการบวมในอัตราที่ต่ำเพียงร้อยละ 2.2 จากการให้ยาในขนาดปกติ (10-20 มิลลิกรัมต่อวัน) ซึ่งน้อยกว่ายาอื่นในกลุ่มเดียวกันที่อาจเกิดการบวมได้ถึงร้อยละ 6-29 (38)

ตารางที่ 7 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยา lercanidipine เทียบกับยาหลอก (45)

	Lercanidipine (ร้อยละ) จำนวนผู้ป่วย = 1,558 คน	Placebo (ร้อยละ) จำนวนผู้ป่วย = 611 คน
หยุดใช้ยาเนื่องจากเกิด เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการ ใช้ยา	3.9	3.4
รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ จากการใช้ยา		
ปวดศีรษะ	5.7	4.7
บวม	2.2	0.8
ใจสั่น	2.1	0.3
หน้าแดง	2.0	0.2

ต่อมาในปี 2004 Poncelet และคณะ (46) ทำการศึกษาแบบ open study เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา lercanidipine ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถปรับขนาดยาเป็น 20 มิลลิกรัมต่อวันได้ โดยใช้ในการรักษาเพียงตัวเดียวหรือให้ร่วมกับยากลุ่มอื่นๆ ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีอายุต่างกัน 2 กลุ่ม (อายุน้อยกว่า 65 ปี และอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี) พบว่าประสิทธิผลในการลดความดันโลหิตและความชุกของอาการบวมที่ขา (เกิดร้อยละ 3) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ จึงใช้ยานี้ในผู้สูงอายุได้อย่างปลอดภัย งานวิจัยอื่นๆ ก็ได้ผลการวิจัยคล้ายคลึงกัน พบว่าการใช้ยา lercanidipine ในขนาด 10-20 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดความดันโลหิตได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยลด SBP และ DBP ได้ 19-26 และ 13-15 มิลลิเมตรปรอท ตามลำดับ (47)

การศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา lercanidipine เปรียบเทียบกับยาในกลุ่มอื่นๆ พบว่า lercanidipine ในขนาด 10-20 มิลลิกรัมต่อวัน มีประสิทธิผลเท่าเทียมกับ atenolol 50-100 มิลลิกรัมต่อวัน captopril 50-100 มิลลิกรัมต่อวัน HCTZ 12.5-25 มิลลิกรัมต่อวัน และ losartan 50-100 มิลลิกรัมต่อวัน โดย lercanidipine สามารถลดความดันโลหิตได้อย่างมีประสิทธิภาพภายใน 4 สัปดาห์ของการรักษา และมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยรวมไม่แตกต่างจากยากลุ่มอื่นๆ (48-51)

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา lercanidipine และยาอื่นๆในกลุ่มเดียวกัน ได้แก่ amlodipine, felodipine, lacidipine และ nifedipine GITS มีดังนี้ Giorgio และคณะ (19) ในปี 1999 ศึกษาแบบ randomized, active – controlled, double

blinded crossover study เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการยา lercanidipine 20 มิลลิกรัม และ amlodipine 10 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง 21 คน (ชาย 12 คน และ หญิง 9 คน) เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์แล้วสลับกัน ผลการวิจัยพบว่า lercanidipine และ amlodipine ลด SBP และ DBP อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ placebo ในช่วง run in period ($p < 0.01$ และ $p < 0.05$ ตามลำดับ) ส่วนประสิทธิผลในการลดความดันโลหิตระหว่าง lercanidipine และ amlodipine ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ความปลอดภัยของยา lercanidipine และ amlodipine ในแง่ของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ, คลื่นหัวใจ และอัตราการเต้นของหัวใจไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้คือ ขนาดตัวอย่างน้อย การเปรียบเทียบข้อมูลทางด้านความปลอดภัยมีจำกัด และอาจเกิด carry over effect หรือ period effect

ในปี 2000 Fogari และคณะ (17) ศึกษาแบบ randomized, double – blinded parallel group study เพื่อเปรียบเทียบผลของ lercanidipine และ nifedipine GITS ที่มีต่อปริมาตรข้อเท้า และความดันในเนื้อเยื่อชั้น subcutaneous บริเวณหน้าแข้ง (pretibial subcutaneous tissue pressure; PSTP) ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง 60 คน (ชาย 34 คน และ หญิง 26 คน) โดยผู้ป่วยจะได้รับยา lercanidipine 10 มิลลิกรัม หรือ nifedipine GITS 30 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ สามารถปรับขนาดยาเป็น 2 เท่าได้ถ้าความดันโลหิตสูงกว่าเกณฑ์เป้าหมายในช่วงของการติดตามผล ปริมาตรข้อเท้าวัดโดยใช้วิธีการแทนที่น้ำ ส่วน PSTP วัดด้วย manometer ผลการวิจัยพบว่า lercanidipine เพิ่มปริมาตรของข้อเท้า และ PSTP น้อยกว่า nifedipine GITS อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง ปริมาตรข้อเท้า และ PSTP ประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตระหว่าง lercanidipine และ nifedipine GITS ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้คือ ขนาดตัวอย่างน้อย การวัดปริมาตรข้อเท้าโดยวิธีแทนที่น้ำ ไม่มีการควบคุมอุณหภูมิห้อง และอุณหภูมิของน้ำ และไม่ได้จำกัดการใช้ยาที่มีผลต่อการบวม และปัจจัยที่มีผลต่อความดันโลหิต

Leonetti และคณะ (9) ในปี 2002 ทำการวิจัยแบบ multicenter, double – blinded randomized, parallel group study เพื่อเปรียบเทียบความทนต่อยา lercanidipine, amlodipine และ lacidipine ในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับการรักษาเป็นเวลานาน โดยผู้ป่วย 828 คน จะได้รับยา lercanidipine 10 มิลลิกรัม amlodipine 5 มิลลิกรัม หรือ lacidipine 2 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลาสูงสุด 2 ปี สามารถปรับขนาดยาเป็น 2 เท่าได้ และให้ยากลุ่มอื่นร่วมด้วย ถ้าความดันโลหิตสูงกว่าเกณฑ์เป้าหมายในช่วงของการติดตามผล พบว่าอุบัติการณ์ของการบวมที่ขาเกิดใน amlodipine (ร้อยละ 19) มากกว่า lercanidipine (ร้อยละ 9.3) และ lacidipine (ร้อยละ

ละ 4.3) อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) อัตราการหยุดยาเนื่องจากเกิดการบวมที่ขาของ amlodipine (ร้อยละ 8.5) มากกว่า lercanidipine (ร้อยละ 2.1) และ lacidipine (ร้อยละ 1.4) อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) แต่ประสิทธิผลในการลดความดันโลหิตของ lercanidipine, amlodipine และ lacidipine ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้คือ อุบัติการณ์ของการบวมที่ขาได้จากการรายงานโดยผู้ป่วยอาจได้ค่ามากเกินไป ไม่ได้จำกัดการใช้ยาที่มีผลต่อการบวมที่ขาและความดันโลหิต ไม่ได้จำกัดโรคที่อาจมีผลต่อการบวมที่ขา และขาดความดันโลหิตกลุ่มอื่นที่เข้าร่วมด้วยอาจมีผลกระทบต่ออาการบวมที่ขา

Cherubini และคณะ (52) ในปี 2003 ทำการวิจัยแบบ multicenter, double blinded, randomized, parallel group study เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของยา lercanidipine, lacidipine และ nifedipine GITS ที่มีต่อความดันโลหิต และอัตราการเต้นของหัวใจในผู้ป่วยสูงอายุ (≥ 65 ปี) จำนวน 261 คน (ชาย 85 คน และ หญิง 176 คน) ผู้ป่วยจะได้รับยา lercanidipine 5 มิลลิกรัม lacidipine 2 มิลลิกรัม หรือ nifedipine GITS 30 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ ในช่วงของการติดตามผลขนาดยาถูกเพิ่มเป็น 2 เท่าถ้าความดันโลหิตสูงกว่าเกณฑ์เป้าหมาย พบว่าอุบัติการณ์ของการบวมที่ขาเกิดใน lercanidipine (ร้อยละ 2.8) น้อยกว่า lacidipine (ร้อยละ 7.5) และ nifedipine GITS (ร้อยละ 10.1) แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ อุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์โดยรวมของ lercanidipine (ร้อยละ 19.4) น้อยกว่า lacidipine (ร้อยละ 27.1) และ nifedipine GITS (ร้อยละ 28.4) แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกัน ประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตของ lercanidipine, lacidipine และ nifedipine GITS ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ร้อยละของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาและผู้ป่วยที่มีความดันเป็นปกติของ lercanidipine และ nifedipine GITS สูงกว่า lacidipine อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) ข้อจำกัดของงานวิจัยคือ อุบัติการณ์ของการบวมที่ขาได้จากการรายงานโดยผู้ป่วย วัดโดยผู้สังเกต และจากการตรวจโดยแพทย์ซึ่งแต่ละ center อาจแตกต่างกัน และไม่ได้จำกัดการใช้ยาที่มีผลต่อการบวมที่ขาและความดันโลหิต

Pedrinelli และคณะ (53) ในปี 2003 ทำการวิจัยแบบ single blinded, sequence randomized, crossover study เพื่อเปรียบเทียบผลของยา lercanidipine และ amlodipine ที่มีผลต่อการเกิดอาการบวมขาในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงเพศชาย 22 คน ผู้ป่วยจะได้รับยา lercanidipine 20 มิลลิกรัม หรือ amlodipine 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ แล้วสลับกัน พบว่าน้ำหนักขาที่เพิ่มขึ้นของ amlodipine (71 กรัม) มากกว่า lercanidipine (34 กรัม) อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.006$) ส่วนประสิทธิผลในการลดความดันโลหิตของ lercanidipine และ amlodipine ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ข้อจำกัดของงานวิจัยคือ ขนาดตัวอย่างน้อย

ทดลองเฉพาะในเพศชาย ผู้นำนักชาวดโดยวิธีแทนที่น้ำไม่มีการควบคุมอุณหภูมิห้อง และไม่ได้จำกัดการช้ยาหรือโรคที่มีผลต่อการบวมที่ขาและความดันโลหิต

การศึกษาของ Lund-Johansen และคณะ (54) ในปี 2003 เป็นการวิจัยแบบ multicenter, randomized, controlled trial เพื่อเปรียบเทียบการเกิดขาบวมจากการช้ยา lercanidipine และ amlodipine ในผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคความดันโลหิตสูง 92 คน ผู้ป่วยจะได้รับยา lercanidipine 10 มิลลิกรัม หรือ amlodipine 5 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ ขนาดยาถูกเพิ่มเป็น 2 เท่าถ้าความดันโลหิตสูงกว่าเกณฑ์เป้าหมายในช่วงของการติดตามผล ปริมาณการบวมขาที่เพิ่มขึ้นของ amlodipine (60.4 ± 8.6 มิลลิลิตร) มากกว่า lercanidipine (5.3 ± 8.1 มิลลิลิตร) อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) และผู้ป่วยที่มีการบวมจากการตรวจร่างกายของ amlodipine (ร้อยละ 33.3) มากกว่า lercanidipine (ร้อยละ 9.8) อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) ส่วนประสิทธิผลในการลดความดันโลหิตของ lercanidipine และ amlodipine ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ข้อจำกัดของงานวิจัยคือ ผู้นำนักชาวดโดยวิธีแทนที่น้ำอาจมีความแตกต่างระหว่างแต่ละ center และไม่ได้จำกัดการช้ยาที่มีผลต่อการบวมที่ขาและความดันโลหิต

การศึกษาของ Romito และคณะ (55) ในปี 2003 เป็นแบบ multicenter, double-blind, parallel-group study เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของยา lercanidipine, felodipine และ nifedipine GITS ที่มีต่อความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง 250 คน ผู้ป่วยจะได้รับยา lercanidipine 10 มิลลิกรัม felodipine 10 มิลลิกรัม หรือ nifedipine GITS 30 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ ขนาดยาถูกเพิ่มเป็น 2 เท่าถ้าความดันโลหิตสูงกว่าเกณฑ์เป้าหมายในช่วงของการติดตามผล ผลการวิจัยพบว่าประสิทธิผลในการลดความดันโลหิตของ lercanidipine, felodipine และ nifedipine GITS ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ยาทั้ง 3 ตัวไม่ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ อุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของ lercanidipine และ nifedipine GITS น้อยกว่า felodipine อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) โดยเฉพาะการเกิดขาบวมใน lercanidipine (ร้อยละ 5.5) nifedipine GITS (ร้อยละ 6.6) และ felodipine (ร้อยละ 13) ข้อจำกัดคือ อุบัติการณ์ของการบวมที่ขาได้จากการรายงานโดยผู้ป่วย และประเมินโดยผู้สังเกต ซึ่งแต่ละ center อาจแตกต่างกัน

จากงานวิจัยต่างๆที่กล่าวมาสรุปได้ว่า lercanidipine มีประสิทธิผลในการลดความดันโลหิตไม่แตกต่างกับยาอื่นในกลุ่มเดียวกันได้แก่ amlodipine, felodipine, lacidipine และ nifedipine GITS แต่มีอุบัติการณ์ของการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย และปริมาณการบวมที่อวัยวะ

ส่วนปลายหลังจากการให้ยาน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลายตัวในกลุ่มเดียวกัน ได้แก่ amlodipine, felodipine และ nifedipine GITS ข้อจำกัดของการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้น ได้แก่ จำนวนตัวอย่างน้อย การประเมินผลเกี่ยวกับการบวมที่อวัยวะส่วนปลายได้จากข้อมูลการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจากผู้ป่วยโดยข้อมูลที่ได้รับอยู่บนพื้นฐานของการได้รับอิทธิพลจากความรู้สึกส่วนตัวอาจทำให้การประมาณการมากเกินไป การวัดปริมาณของการบวมที่อวัยวะส่วนปลายโดยวิธีการแทนที่น้ำซึ่งมีปัจจัยหลายอย่างที่ควบคุมได้ไม่ครบถ้วน อาจมีผลต่อค่าที่วัดได้ ดังนั้นอาจมีปัญหาในการนำข้อมูลการสรุปผลไปยังประชากร นอกจากนี้ในการศึกษาบางเรื่องไม่ได้ควบคุมสิ่งที่อาจมีผลต่อการประเมินการบวมได้ ได้แก่ โรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่อาจทำให้เกิดการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย เช่น โรคตับ โรคไต และการใช้ยาในระหว่างการรักษาที่อาจทำให้เกิดการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย เช่น ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน ยาสแตียรอยด์ ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ และยาในกลุ่ม thiazolidinediones เป็นต้น

2.3 อาการบวมที่อวัยวะส่วนปลายจากการใช้ยาในกลุ่ม dihydropyridine CCBs

อาการบวมที่อวัยวะส่วนปลายจากการใช้ยาในกลุ่ม dihydropyridine CCBs อาจเกิดได้สูงถึงร้อยละ 6-29 ของผู้ป่วยที่รักษาด้วยยากลุ่มนี้ (38) โดยมักเกิดมากที่สุดในเดือนแรกของการรักษา (42) ปัจจัยที่อาจมีอิทธิพลต่ออุบัติการณ์และความรุนแรงของการบวมที่อวัยวะส่วนปลายคือ ผู้ป่วยสูงอายุ และเพศหญิง (18,26,56) ถึงแม้ว่าส่วนใหญ่พบการบวมในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย และเกิดมากในผู้สูงอายุ แต่ก็ไม่ได้เป็นเช่นนี้ทุกการศึกษา (17,41) จึงยังไม่มีการศึกษาใดที่สามารถสรุปผลได้ชัดเจน อาการบวมทั่วไปเกิดจากการที่น้ำซึมออกจากระบบไหลเวียนโลหิต (intravascular fluid) และไหลกลับเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตไม่ทันจึงเกิดการคั่งของน้ำในช่องว่างระหว่างเซลล์ (interstitial space) จึงทำให้ปริมาณน้ำนอกเซลล์เพิ่มขึ้น (15) ส่วนกลไกการบวมที่เกิดจากการใช้ยาในกลุ่ม CCBs ยังไม่แน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากการที่ยามีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดแดงฝอย pre-capillary จึงทำให้มีแรงดันใน intra-capillary เพิ่มขึ้น ส่งผลให้สมดุลความดันภายในหลอดเลือดเปลี่ยนแปลงไป ทำให้น้ำภายในหลอดเลือดซึมผ่านออกมานอกหลอดเลือดและเกิดการบวม (15,18)

2.3.1 การประเมินอาการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย

การประเมินอาการบวมที่อวัยวะส่วนปลายที่เกิดจากการใช้ยา CCBs มีหลายวิธี งานวิจัยส่วนใหญ่ประเมินอาการบวมจากการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากผู้ป่วยเอง การประเมินอาการบวมจากแพทย์ และการวัดปริมาณของการบวมที่ขาและข้อเท้าโดยวิธีการแทนที่น้ำ

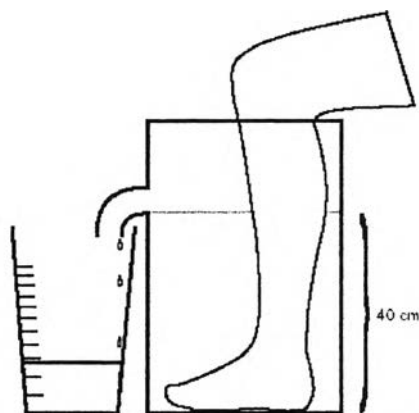
2.3.1.1 การรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากผู้ป่วย

การรายงานอุบัติการณ์ของการบวมที่อวัยวะส่วนปลายจากการศึกษาในระยะแรกๆ ส่วนใหญ่ได้ข้อมูลจากการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากผู้ป่วยเอง นั่นคือข้อมูลส่วนมากอยู่บนพื้นฐานของการได้รับอิทธิพลจากความรู้สึกส่วนตัว (subjective) อาจทำให้การประมาณการมากเกินไปจริงได้ เนื่องจากผู้ป่วยอาจมีการรับรู้ความรู้สึกบริเวณปลายมือ ปลายเท้ามากเป็นพิเศษ ดังนั้นต้องถามผู้ป่วยด้วยความระมัดระวัง ร่วมกับการตรวจร่างกายโดยแพทย์ (17-18)

2.3.1.2 วิธีการแทนที่น้ำ

การศึกษาในระยะต่อมาส่วนใหญ่ประเมินการบวมที่อวัยวะส่วนปลายโดยวัดปริมาณของการบวมที่ขาและข้อเท้าโดยวิธีการแทนที่น้ำ ซึ่งใช้หลักการของอาร์คิมิดีส (Archimedes's principle) เป็นการนำเท้าจุ่มลงไปใต้น้ำแล้ววัดปริมาณของน้ำที่ถูกแทนที่เป็นมิลลิลิตร หรือชั่งน้ำหนักน้ำที่ถูกแทนที่เป็นกรัม (17,19) ดังรูปที่ 2 ซึ่งวิธีการนี้จะต้องควบคุมปัจจัยหลายอย่างที่อาจมีผลต่อการวัดค่าได้ เช่น อุณหภูมิของน้ำควรจะเท่ากัน ขนาดของภาชนะที่ใช้ในการบรรจุน้ำควรเป็นภาชนะเดียวกัน สถานที่ในการวางภาชนะในการบรรจุน้ำต้องเป็นตำแหน่งเดียวกัน ท่าทางในการวางขาลงในภาชนะบรรจุน้ำต้องเหมือนกัน เป็นต้น (19) ก่อให้เกิดความยุ่งยากในการปฏิบัติมากโดยเฉพาะการศึกษาแบบ multicenter ดังนั้นในการศึกษาบางเรื่องจึงควบคุมปัจจัยเหล่านี้ได้ไม่ครบถ้วนซึ่งจะส่งผลกระทบต่อผลการวิจัยได้

Fig. 1

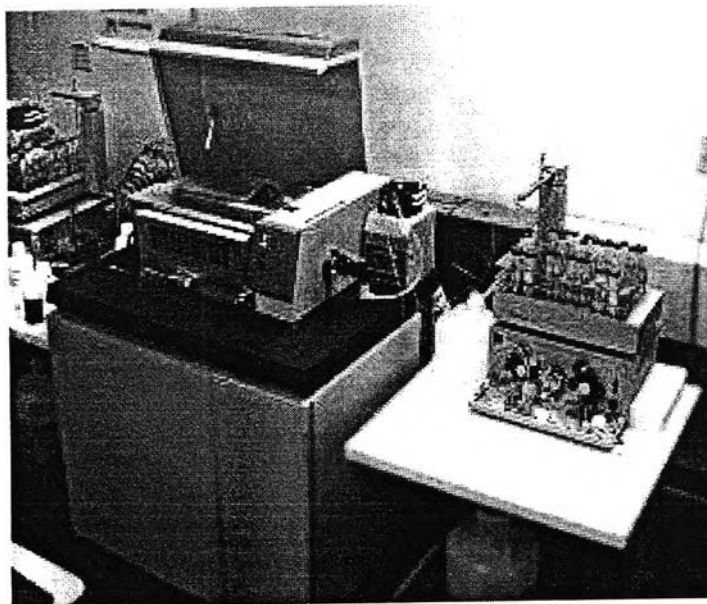


Schematic drawing of the apparatus for water displacement volumetry.

รูปที่ 2 การวัดปริมาณของการบวมที่ขาและข้อเท้าโดยวิธีการแทนที่น้ำ (53)

2.3.2 การประเมินปริมาณน้ำในร่างกาย

การศึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงปริมาณน้ำในร่างกายจากการใช้ยาในกลุ่ม dihydropyridine CCBs ในปัจจุบันยังมีน้อย กลไกการบวมจากการใช้ยาในกลุ่มนี้ยังไม่แน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากการเปลี่ยนแปลงปริมาณน้ำนอกเซลล์ ดังนั้นการประเมินปริมาณน้ำในร่างกายหลังจากการใช้ยาจึงเป็นสิ่งที่น่าสนใจ ในปัจจุบันวิธีมาตรฐานของการวัดปริมาณน้ำในร่างกาย คือ isotope dilution แสดงดังรูปที่ 3 เครื่องมือนี้ใช้ deuterium หรือ oxygen-18 ในการวัดค่าปริมาณน้ำในร่างกายได้เป็นอย่างดี แต่มีข้อจำกัดคือ มีราคาแพง วิธีการวัดยุ่งยาก ต้องสัมผัสกับกัมมันตภาพรังสี และไม่สามารถเคลื่อนย้ายไปทำการวัดในที่ต่างๆได้ Bioelectrical impedance analysis เป็นเครื่องมือที่ใช้วัดปริมาณน้ำในร่างกาย (รูปที่ 4) มีวิธีการวัดที่ไม่ยุ่งยาก ซับซ้อน ใช้ผู้วัดเพียงคนเดียว ใช้เวลาในการวัดไม่นาน ไม่ต้องสอดใส่เครื่องมือเข้าไปในร่างกาย จึงไม่ทำให้ผู้ป่วยรู้สึกเจ็บ สามารถเคลื่อนย้ายไปทำการวัดในที่ต่างๆได้เนื่องจากมีน้ำหนักเบา และราคาไม่แพง เครื่องจะวัดปริมาณน้ำในร่างกายออกมาเป็น ปริมาณน้ำรวมในร่างกาย ปริมาณน้ำนอกเซลล์ และปริมาณน้ำในเซลล์ (22-24) ผลการศึกษาเปรียบเทียบวิธีการวัดปริมาณน้ำในร่างกายด้วยเครื่อง BIA กับวิธีมาตรฐาน พบว่ามีความสัมพันธ์ (correlation) ที่ดีในการวัดปริมาณ TBW และ ECW ในผู้ป่วย ($r = 0.96$ และ $r = 0.76$ ตามลำดับ) (57) ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้ (58-59) ส่วนการศึกษาของ Cornish และคณะ (25) พบว่าการวัดปริมาณการบวมที่อวัยวะส่วนปลายด้วยวิธี BIA มีความเท่ากันหรือดีกว่า และมีความไวมากกว่า การวัดปริมาณการบวมที่อวัยวะส่วนปลายด้วยวิธีการแทนที่น้ำ และวิธีการวัดขนาดเส้นรอบวงของขา นอกจากนี้ยังบอกถึงปริมาณการเปลี่ยนแปลงของปริมาณน้ำทั้งร่างกายไม่เฉพาะแต่ที่อวัยวะส่วนปลาย



รูปที่ 3 เครื่อง isotope dilution (60)



รูปที่ 4 เครื่อง bioelectrical impedance analysis (61)