



บทที่ 4

ผลการวิจัยและอภิปรายผล

ในบทนี้จะแสดงถึงผลการวิจัยรวมถึงการอภิปรายผล ซึ่งครอบคลุมหัวข้อดังต่อไปนี้คือ ลักษณะกลุ่มผู้ป่วย ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย การเปรียบเทียบปริมาณน้ำในร่างกาย อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และประสิทธิผลของยาในการลดความดันโลหิตระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา lercanidipine และ amlodipine

4.1 ลักษณะของกลุ่มผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยนี้ มีจำนวนทั้งหมด 80 คน เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา lercanidipine จำนวน 40 คน และ amlodipine 40 คน ระหว่างดำเนินการวิจัยมีผู้ป่วย 7 คน (กลุ่ม lercanidipine 1 คนและกลุ่ม amlodipine 6 คน) ออกจากการวิจัยก่อนกำหนด (คิดเป็นอัตราการถอนตัวจากการวิจัยร้อยละ 8.75) ผู้ป่วย 5 คนถอนตัวจากการวิจัยเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (เป็นผู้ป่วยในกลุ่ม amlodipine ทั้งหมด) และผู้ป่วย 2 คนถอนตัวเนื่องจากเหตุผลส่วนตัวซึ่งไม่เกี่ยวกับการวิจัย (เป็นผู้ป่วยในกลุ่ม lercanidipine 1 คน และ amlodipine 1 คน) ผู้ป่วยที่ออกจากการวิจัยทั้งหมด ถอนตัวจากการวิจัยในช่วงหลังจากประเมินผลในสัปดาห์ที่ 4 แล้ว ดังนั้นการวิเคราะห์ผลครั้งที่ สัปดาห์ที่ 4 จึงมีผู้ป่วยครบทั้ง 80 คน แต่การวิเคราะห์ผลครั้งที่ 2 ในสัปดาห์ที่ 8 จะเหลือผู้ป่วยในการวิเคราะห์เพียง 73 คน ซึ่งการวิจัยนี้จะทำการวิเคราะห์ข้อมูลของผู้ป่วยที่สัปดาห์ที่ 8 ด้วยวิธี intention to treat analysis

4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมด 80 คน แสดงในตารางที่ 8 มีผู้ป่วยเพศชายจำนวน 36 คนและเพศหญิงจำนวน 44 คน ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 61.81 ± 9.72 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาชีพรับราชการ (ร้อยละ 32.5) รองลงมาเป็นแม่บ้าน (ร้อยละ 27.5) สถิติในการรักษาของผู้ป่วยส่วนใหญ่ เบิกค่ารักษาพยาบาลได้ (ร้อยละ 85) และไม่มีประวัติการแพ้ยา (ร้อยละ 85) ส่วนผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยาพบว่าไม่ใช่ยาในกลุ่ม CCBs โรคประจำตัวหลักที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ คือ มีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติร้อยละ 76.2 รองมาคือโรคเบาหวาน (ร้อยละ 33.8) โรคหลอดเลือดสมอง (ร้อยละ 8.8) และโรคหลอดเลือดหัวใจ (ร้อยละ 6.3) ตามลำดับ ผู้ป่วยมีประวัติครอบครัวเป็นโรคหัวใจเพียงร้อยละ 7.5 ซึ่งปัจจุบันสูบบุหรี่เพียงเล็กน้อย (ร้อยละ 5) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ออกกำลังกาย

สม่ำเสมอ (ร้อยละ 71.3) แต่ระดับการออกกำลังกายพบว่ามีเป็นการออกกำลังกายเบาๆ (ร้อยละ 78.8) ได้แก่ การยกแขนยกขา และการเดินช้าๆ เป็นต้น

ตารางที่ 8 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (N=80)

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย รวม (ร้อยละ) N=80	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		χ^2	p-value
		กลุ่มศึกษา ^a N=40	กลุ่มควบคุม ^b N=40		
1. เพศ					
ชาย	36 (45.0)	18 (45.0)	18 (45.0)	<0.001	1.000 ^c
หญิง	44 (55.0)	22 (55.0)	22 (55.0)		
2. อายุ (mean \pm SD, ปี)	61.81 \pm 9.72	59.93 \pm 8.95	63.70 \pm 10.20	F=3.093	0.083 ^d
(median)	62	60.50	63		
(mode)	63	55	63		
(range)	50-83	50-76	50-83		
3. อาชีพ				2.041	0.360 ^c
ข้าราชการ	26 (32.5)	10 (25.0)	16 (40.0)		
แม่บ้าน	22 (27.5)	13 (32.5)	9 (22.5)		
ค้าขาย	6 (7.5)	3 (7.5)	3 (7.5)		
รับจ้าง	7 (8.8)	4 (10.0)	3 (7.5)		
อื่นๆ	6 (7.5)	3 (7.5)	3 (7.5)		
ไม่มีอาชีพ	13 (16.2)	7 (17.5)	6 (15.0)		
4. สถิติในการรักษา					
เบิกได้ (ข้าราชการ บัตรทอง และ ประกันสังคม)	68 (85.0)	28 (70.0)	40 (100.0)	11.863	0.001 ^c
เบิกไม่ได้	12 (15.0)	12 (30.0)	0 (0.0)		
5. ประวัติการแพ้ยา					
แพ้ยา	12 (15.0)	5 (12.5)	7 (17.5)	0.098	0.754 ^c
ไม่แพ้ยา	68 (85.0)	35 (87.5)	33 (82.5)		
6. โรคหลอดเลือดหัวใจ					
เป็น	5 (6.2)	2 (5.0)	3 (7.5)	<0.001	1.000 ^e
ไม่เป็น	75 (93.8)	38 (95.0)	37 (92.5)		

ตารางที่ 8 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (N=80) (ต่อ)

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย รวม (ร้อยละ) N=80	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		χ^2	p-value
		กลุ่มศึกษา ^a N=40	กลุ่มควบคุม ^b N=40		
7. โรคหลอดเลือดสมอง					
เป็น	7 (8.8)	4 (10.0)	3 (7.5)	<0.001	1.000 ^c
ไม่เป็น	73 (91.2)	36 (90.0)	37 (92.5)		
8. โรคเบาหวาน					
เป็น	27 (33.8)	12 (30)	15 (37.5)	0.224	0.636 ^c
ไม่เป็น	53 (66.2)	28 (70.0)	25 (62.5)		
9. ภาวะไขมันในเลือด ผิดปกติ					
เป็น	61 (76.2)	33 (82.5)	28 (70.0)	1.104	0.293 ^c
ไม่เป็น	19 (23.8)	7 (17.5)	12 (30.0)		
10. ประวัติการเป็น โรคหัวใจของคนใน ครอบครัว					
ใช่	6 (7.5)	4 (10.0)	2 (5.0)	0.180	0.675 ^c
ไม่ใช่	74 (92.5)	36 (90.0)	38 (95.0)		
11. การดื่มสุราใน ปัจจุบัน					
ดื่มสุรา	8 (10.0)	6 (15.0)	2 (5.0)	1.250	0.263 ^c
ไม่ดื่มสุรา	72 (90.0)	34 (85.0)	38 (95.0)		
12. การสูบบุหรี่ใน ปัจจุบัน					
สูบบุหรี่	4 (5.0)	2 (5.0)	2 (5.0)	<0.001	1.000 ^c
ไม่สูบบุหรี่	76 (95.0)	38 (95.0)	38 (95.0)		
13. การออกกำลังกาย					
สม่ำเสมอ	57 (71.2)	29 (72.5)	28 (70.0)	<0.001	1.000 ^c
ไม่สม่ำเสมอ	17 (21.3)	8 (20.0)	9 (22.5)		
ไม่ออกกำลังกาย	6 (7.5)	3 (7.5)	3 (7.5)		

ตารางที่ 8 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (N=80) (ต่อ)

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย รวม (ร้อยละ) N=80	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		χ^2	p-value
		กลุ่มศึกษา ^a N=40	กลุ่มควบคุม ^b N=40		
14. ระดับการออกกำลังกาย					
ปานกลาง-มาก	11 (13.8)	6 (15.0)	5 (12.5)	<0.001	1.000 ^c
เบา	63 (78.7)	31 (77.5)	32 (80.0)		
ไม่ออกกำลังกาย	6 (7.5)	3 (7.5)	3 (7.5)		
15. รับประทานอาหารที่มีผลต่อโรคความดันโลหิต					
มี	71 (88.8)	34 (85.0)	37 (92.5)	0.501	0.481 ^e
ไม่มี	9 (11.2)	6 (15.0)	3 (7.5)		
16. รับประทานอาหารรสเค็ม					
ใช่	25 (31.2)	11 (27.5)	14 (35.0)	0.233	0.630 ^c
ไม่ใช่	55 (68.8)	29 (72.5)	26 (65.0)		
17. รับประทานอาหารที่มีไขมันสูง					
ใช่	42 (52.5)	17 (42.5)	25 (62.5)	2.456	0.117 ^c
ไม่ใช่	38 (47.5)	23 (57.5)	15 (37.5)		
18. รับประทานเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีน					
ใช่	48 (60.0)	26 (65.0)	22 (55.0)	0.469	0.494 ^c
ไม่ใช่	32 (40.0)	14 (35.0)	18 (45.0)		
19. รับประทาน beta-blocker ^g					
ใช่	32 (40.0)	15 (37.5)	17 (42.5)	0.052	0.819 ^c
ไม่ใช่	48 (60.0)	25 (62.5)	23 (57.5)		
20. รับประทาน ACEIs ^h					
ใช่	30 (37.5)	17 (42.5)	13 (32.5)	0.480	0.488 ^c
ไม่ใช่	50 (62.5)	23 (57.5)	27 (67.5)		

ตารางที่ 8 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (N=80) (ต่อ)

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย รวม (ร้อยละ) N=80	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		χ^2	p-value
		กลุ่มศึกษา ^a N=40	กลุ่มควบคุม ^b N=40		
21. ให้นยา diuretics ⁱ					
ใช่	33 (41.2)	15 (37.5)	18 (45.0)	0.206	0.650 ^c
ไม่ใช่	47 (58.8)	25 (62.5)	22 (55.0)		
22. ให้นยา ARBs ⁱ					
ใช่	16 (20.0)	5 (12.5)	11 (27.5)	1.953	0.162 ^c
ไม่ใช่	64 (80.0)	35 (87.5)	29 (72.5)		
23. ให้นยา α -blockers ^k					
ใช่	6 (7.5)	2 (5.0)	4 (10.0)	0.721	0.675 ^e
ไม่ใช่	74 (92.5)	38 (95.0)	36 (90.0)		
24. ผู้ป่วยที่ยังไม่เคย ได้รับการรักษาด้วยยาลด ความดันโลหิต					
ใช่	20 (25.0)	12 (30.0)	8 (20.0)	0.600	0.439 ^c
ไม่ใช่	60 (75.0)	28 (70.0)	32 (80.0)		

^a กลุ่มศึกษา คือผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา lercanidipine 10-20 มิลลิกรัมต่อวัน

^b กลุ่มควบคุม คือผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา amlodipine 5-10 มิลลิกรัมต่อวัน

^c วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมด้วยสถิติ Chi-square test

^d วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมด้วยสถิติ ANOVA

^e วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมด้วยสถิติ Fisher's Exact test

^f อาหารที่มีผลต่อความดันโลหิตสูง ได้แก่ อาหารรสเค็ม อาหารที่มีปริมาณไขมันสูง และเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีน

^g ยาในกลุ่ม beta-blockers ที่ผู้ป่วยใช้ได้แก่ atenolol (N=28), bisoprolol (N=1), carvedilol (N=1), metoprolol (N=2)

^h ยาในกลุ่ม ACEIs ที่ผู้ป่วยใช้ได้แก่ enalapril (N=23), perindopril (N=5), quinapril (N=1), ramipril (N=1)

ⁱ ยาในกลุ่ม diuretics ที่ผู้ป่วยใช้ได้แก่ HCTZ (N=27), furosemide (N=2), Indapamide (N=3), amiloride+HCTZ (N=1)

- ^l ยาในกลุ่ม ARBs ที่ผู้ป่วยใช้ได้แก่ candesartan (N=5), valsartan (N=3), losartan (N=4), irbesartan (N=3), telmisartan (N=1)
- ^k ยาในกลุ่ม α -blockers ที่ผู้ป่วยใช้ได้แก่ doxazosin (N=4), prazosin (N=2)

เมื่อพิจารณาถึงลักษณะนิสัยในการรับประทานอาหารและเครื่องดื่มที่อาจมีผลต่อการรักษาโรคความดันโลหิตสูง พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่รับประทานอาหารและเครื่องดื่มประเภทดังกล่าวสูงถึงร้อยละ 88.8 โดยมีรายละเอียดดังนี้ มีผู้ป่วยชอบรับประทานอาหารเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีน ได้แก่ ชา กาแฟ สูงที่สุด (ร้อยละ 60) รองลงมาคือ การรับประทานอาหารที่มีปริมาณไขมันสูง ได้แก่ เนื้อสัตว์ติดมัน ไข่แดง อาหารทะเล และกะทิ เป็นต้น (ร้อยละ 52.5) รับประทานอาหารเค็มหรืออาหารหมักดอง (ร้อยละ 31.3) และลำดับสุดท้าย คือเครื่องดื่มสุรา (ร้อยละ 10) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้ยาในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงมากกว่า 2 ชนิดขึ้นไป (ร้อยละ 76.3) ในจำนวนผู้ป่วย 80 คน มีผู้ป่วยเพียง 20 คน (ร้อยละ 25) เป็นผู้ป่วยใหม่ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิต กลุ่มยาลดความดันโลหิตที่ผู้ป่วยใช้มากที่สุดในปัจจุบันคือ diuretics (ร้อยละ 41.3) รองลงมาคือ beta-blockers (ร้อยละ 40) ACEIs (ร้อยละ 37.5) ARBs (ร้อยละ 20) และ alpha-blockers (ร้อยละ 7.5) ตามลำดับ

ผลจากการตรวจร่างกายแสดงในตารางที่ 9 พบว่าผู้ป่วยทั้งหมด 80 คนมีน้ำหนักเฉลี่ย 67.03 ± 10.13 กิโลกรัม ส่วนสูงเฉลี่ย 158.52 ± 7.91 เซนติเมตร ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 26.59 ± 1.41 กิโลกรัมต่อตารางเมตร และมีอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ย 69.74 ± 13.27 ครั้งต่อนาที ส่วนผลการตรวจวัดความดันโลหิตพบว่าผู้ป่วยมี SBP เฉลี่ย 159.42 ± 11.37 มิลลิเมตรปรอท และมี DBP เฉลี่ย 92.60 ± 9.82 มิลลิเมตรปรอท ตามลำดับ ผลการตรวจวัดปริมาณน้ำในร่างกายด้วยเครื่อง BIA แสดงในตารางที่ 9 พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดมีปริมาณน้ำนอกเซลล์เฉลี่ย 15.10 ± 2.84 ลิตร ปริมาณน้ำในเซลล์เฉลี่ย 19.63 ± 4.11 ลิตร และปริมาณน้ำรวมในร่างกายเฉลี่ย 34.91 ± 6.68 ลิตร

ตารางที่ 9 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจากการตรวจร่างกายและการตรวจวัดด้วยเครื่อง BIA (N=80)

ข้อมูล	ผู้ป่วยทั้งหมด (N=80)	กลุ่มศึกษา (N=40)	กลุ่มควบคุม (N=40)	F	p-value ^a
1. น้ำหนัก (mean ± SD, kg)	67.03 ± 10.13	66.30 ± 9.48	67.75 ± 9.82	0.274	0.602
2. ส่วนสูง (mean ± SD, cm)	158.52 ± 7.91	159.06 ± 7.75	157.99 ± 8.13	0.366	0.547
3. BMI (mean ± SD, kg/m ²)	26.59 ± 1.41	26.12 ± 1.40	27.05 ± 1.10	1.066	0.305
4. อัตราการเต้นของ หัวใจ (mean ± SD, ครั้ง/นาที)	69.74 ± 13.27	72.45 ± 13.98	67.03 ± 12.09	3.446	0.067
5. SBP (mean ± SD, mmHg)	159.42 ± 11.37	159.69 ± 10.47	159.15 ± 12.33	0.044	0.834
6. DBP (mean ± SD, mmHg)	92.60 ± 9.82	93.10 ± 10.18	92.10 ± 9.55	0.205	0.652
7. TBW (mean ± SD, L)	34.91 ± 6.68	34.68 ± 6.58	35.13 ± 6.86	0.087	0.769
8. ECW (mean ± SD, L)	15.10 ± 2.84	15.05 ± 2.86	15.15 ± 2.85	0.024	0.877
9. ICW (mean ± SD, L)	19.63 ± 4.11	19.63 ± 3.98	19.62 ± 4.30	<0.001	0.995

BMI = body mass index; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; TBW = total body water; ECW = extracellular water; ICW = intracellular water; SD = standard deviation

^a วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมด้วยสถิติ ANOVA

เมื่อพิจารณาข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแยกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม ซึ่งมีผู้ป่วยกลุ่มละ 40 คน พบว่ามีข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ข้อมูลผลการตรวจร่างกาย และข้อมูลผลการตรวจจากเครื่อง BIA เมื่อเริ่มต้นการวิจัย พบว่าข้อมูลทั้งหมดมีการแจกแจงปกติ (normal distribution) และไม่มี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p > 0.05$) ซึ่งข้อมูลหลักที่สำคัญในการวิจัยมีดังนี้

1. เพศของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มมีจำนวนเพศชายและเพศหญิงเท่ากัน และมีการกระจายของเพศชายและหญิงใกล้เคียงกันคือประมาณร้อยละ 50 ดังนั้นจึงช่วยควบคุมปัจจัยทางด้านเพศของผู้ป่วยได้ เนื่องจากเพศหญิงมีแนวโน้มที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่ม CCBs ได้มากกว่าเพศชาย (18,26,56) และปกติเพศชายจะมีความดันโลหิตสูงกว่าในเพศหญิง (63)

2. อายุของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นจึงไม่ส่งผลกระทบต่อการศึกษา เนื่องจากอายุนับเป็นปัจจัยกวนชนิดหนึ่ง เพราะว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่ม CCBs มักพบได้บ่อยในผู้สูงอายุ (18,26,56) รวมทั้งความชุกของโรคความดันโลหิตสูงสัมพันธ์กับอายุที่เพิ่มมากขึ้น (3,7)

3. ประวัติการแพทย์ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 85) ไม่มีประวัติการแพทย์ก่อนหน้านี้ และผู้ป่วยส่วนน้อยที่แพทย์ไม่เคยมีประวัติการแพทย์ในกลุ่ม CCBs มาก่อน

4. ประวัติการเป็นโรคประจำตัวของผู้ป่วย ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง โรคเบาหวาน และภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ กระจายในแต่ละกลุ่มไม่แตกต่างกัน ซึ่งการเป็นโรคเบาหวาน และการมีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อระดับความดันโลหิตได้ (1) ดังนั้นปัจจัยข้อนี้จึงไม่ส่งผลกระทบต่อการศึกษา

5. ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ได้แก่ มีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคหัวใจ ก่อนอายุ 55 ปีในเพศชาย หรือก่อน 65 ปีในเพศหญิง และประวัติการสูบบุหรี่ของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มไม่แตกต่างกัน

6. วิถีชีวิตของผู้ป่วยที่อาจส่งผลกระทบต่อการรักษาโรคความดันโลหิต การรับประทานอาหารเค็ม อาหารที่มีปริมาณไขมันสูง เครื่องดื่มที่มีคาเฟอีน การดื่มสุรา และการออกกำลังกายของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มไม่แตกต่างกัน ดังนั้นปัจจัยกวนที่เกิดจากการดำเนินชีวิตที่แตกต่างกันจึงไม่น่าจะมีผลต่อผลการวิจัย

7. จำนวนของผู้ป่วยที่ใช้ยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม diuretics, beta-blockers, ACEIs, ARBs และ alpha-blockers ไม่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม จึงช่วยควบคุมปัจจัยกวนที่อาจส่งผลกระทบต่อการศึกษาได้ เพราะมีบางการศึกษาพบว่า การได้รับยา ACEIs และ ARBs ร่วมกับ CCBs อาจจะบรรเทาอาการบวมที่เกิดจากการใช้ยา CCBs ได้ (18) ส่วนการใช้ยา diuretics อาจส่งผลกระทบต่อปริมาณน้ำในร่างกายจากฤทธิ์ในการขับปัสสาวะของยา ซึ่งการได้รับยา ACEIs, ARBs และ diuretics ไม่เท่ากันในแต่ละกลุ่มอาจส่งผลกระทบต่อปริมาณน้ำในร่างกาย และอุบัติการณ์ของการบวมในผู้ป่วย

8. น้ำหนัก ส่วนสูง และดัชนีมวลกายของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มไม่แตกต่างกัน จึงช่วยควบคุมปัจจัยกวนที่อาจส่งผลต่อการวิจัย เนื่องจากพบว่าในผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก และดัชนีมวลกายที่เกินเกณฑ์มาตรฐานมาก ($BMI \geq 30$ กิโลกรัมต่อตารางเมตร) จะมีระบบการไหลเวียนกลับของเลือด (venous return) และน้ำเหลือง (lymphatic return) ที่ไม่ดีจึงอาจก่อให้เกิดอาการบวมได้ง่ายกว่าคนทั่วไป (15)

9. ปัจจัยที่ต้องการศึกษาในด้านประสิทธิภาพของยา (SBP และ DBP) อัตราการเต้นของหัวใจ และปริมาณน้ำในร่างกายจากการตรวจวัดด้วยเครื่อง BIA ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มไม่แตกต่างกันเมื่อเริ่มต้น ดังนั้นความแตกต่างของผลลัพธ์ (outcome) เหล่านี้เมื่อได้รับยาทั้งสองชนิด จึงอาจเกิดขึ้นเนื่องจากยาเป็นหลัก

ปัจจัยที่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในการวิจัยนี้คือ สถิติในการรักษาพยาบาล ซึ่งปัจจัยนี้ไม่น่าจะเป็นปัจจัยสำคัญที่จะส่งผลต่อผลการวิจัย

4.3 การประเมินปริมาณน้ำในร่างกาย

การประเมินปริมาณน้ำในร่างกาย จะทำการประเมิน 3 ที่สัปดาห์ที่ 0, 4 และ 8 แบ่งออกเป็น การประเมินปริมาณน้ำรวมในร่างกาย ปริมาณน้ำนอกเซลล์ และปริมาณน้ำในเซลล์จากการวัดด้วยเครื่อง BIA โดยการประเมินผลที่สัปดาห์ที่ 0 และ 4 มีจำนวนผู้ป่วยอยู่ครบทั้งหมด 80 คน แต่การประเมินผลในสัปดาห์ที่ 8 มีผู้ป่วยออกจากการศึกษาจริงรวม 7 คน ดังนั้นจึงเหลือผู้ป่วยเพียง 73 คน (เป็นผู้ป่วยในกลุ่ม amlodipine 34 คน และผู้ป่วยในกลุ่ม lercanidipine 39 คน) ซึ่งการวิเคราะห์ข้อมูลที่สัปดาห์ที่ 8 ทำด้วยวิธี intention to treat analysis

ปริมาณน้ำในร่างกายประเมินโดยใช้เครื่อง BIA วัดผลในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 แสดงในตารางที่ 10 และรูปที่ 8 จากข้อมูลผลการวิจัยในสัปดาห์ที่ 4 พบว่าค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำรวมในร่างกายของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา amlodipine (35.17 ± 6.58 ลิตร) และ lercanidipine (34.50 ± 6.41 ลิตร) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.644$) ค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำนอกเซลล์ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา amlodipine (15.16 ± 2.73 ลิตร) และ lercanidipine (14.78 ± 2.59 ลิตร) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.528$) และค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำในเซลล์ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา amlodipine (20.00 ± 4.20 ลิตร) และ lercanidipine (19.72 ± 4.08 ลิตร) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.759$) นอกจากนี้พบว่าผลการวิเคราะห์ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำในร่างกายระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มที่สัปดาห์ที่ 8 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p>0.05$) เช่นเดียวกัน

ตารางที่ 10 ปริมาณน้ำในร่างกายที่วัดจากเครื่อง BIA

ข้อมูลปริมาณน้ำในร่างกาย	กลุ่มศึกษา	กลุ่มควบคุม	F	p-value ^a
1. TBW (mean \pm SD, L)				
(1) สัปดาห์ที่ 0 (N=80)	34.68 \pm 6.58	35.13 \pm 6.86	0.087	0.769
(2) สัปดาห์ที่ 4 (N=80)	34.50 \pm 6.41	35.17 \pm 6.58	0.216	0.644
(3) สัปดาห์ที่ 8 (N=73) ^b	34.67 \pm 6.60	35.48 \pm 6.29	0.314	0.577
mean difference (0 vs 1, 0 vs 2) ^c	0.184, 0.012	0.040, -0.354		
p value ^d (0 vs 1, 0 vs 2) ^c	0.138, 1.000	1.000, 0.928		
2. ECW (mean \pm SD, L)				
(1) สัปดาห์ที่ 0 (N=80)	15.05 \pm 2.86	15.15 \pm 2.85	0.024	0.877
(2) สัปดาห์ที่ 4 (N=80)	14.78 \pm 2.59	15.16 \pm 2.73	0.402	0.528
(3) สัปดาห์ที่ 8 (N=73) ^b	15.00 \pm 2.78	15.28 \pm 2.73	0.204	0.653
mean difference (0 vs 1, 0 vs 2) ^c	0.267, 0.053	0.069, -0.126		
p value ^d (0 vs 1, 0 vs 2) ^c	0.166, 1.000	1.000, 1.000		
3. ICW (mean \pm SD, L)				
(1) สัปดาห์ที่ 0 (N=80)	19.63 \pm 3.98	19.62 \pm 4.30	<0.001	0.995
(2) สัปดาห์ที่ 4 (N=80)	19.72 \pm 4.08	20.00 \pm 4.20	0.095	0.759
(3) สัปดาห์ที่ 8 (N=73) ^b	19.67 \pm 4.08	20.19 \pm 3.83	0.355	0.553
mean difference (0 vs 1, 0 vs 2) ^c	-31.23, -0.041	-3.56, -5.73		
p value ^d (0 vs 1, 0 vs 2) ^c	0.966, 1.000	0.957, 0.450		

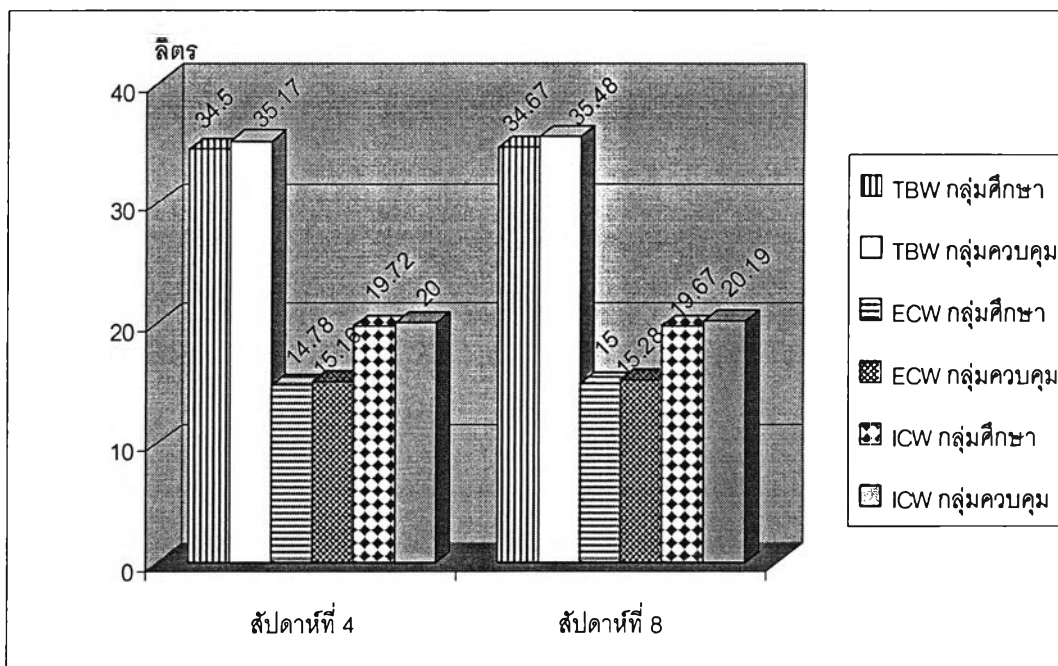
TBW = total body water; ECW = extracellular water; ICW = intracellular water; SD = standard deviation; L = liter

^a วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วยสถิติ ANOVA

^b ที่สัปดาห์ที่ 8 วิเคราะห์โดยวิธี intention to treat analysis แทนค่าข้อมูลที่ขาดหายไปด้วยค่าเฉลี่ย โดยที่ N=39 ในกลุ่มศึกษา และ N=34 ในกลุ่มควบคุม

^c สัปดาห์ที่ 0 เทียบกับ สัปดาห์ที่ 4 และสัปดาห์ที่ 0 เทียบกับ สัปดาห์ที่ 8

^d วิเคราะห์ความแตกต่างทางสถิติด้วยสถิติ Repeated measures one-way ANOVA



รูปที่ 8 ปริมาณน้ำในร่างกายที่วัดจากเครื่อง BIA ที่สัปดาห์ที่ 4 และ 8

การประเมินผลในสัปดาห์ที่ 4 เมื่อวิเคราะห์ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำในร่างกายในกลุ่มผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยยา lercanidipine หรือ amlodipine ด้วยสถิติ Repeated measures one-way ANOVA พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p > 0.05$) ซึ่งการวิเคราะห์ในสัปดาห์ที่ 8 พบว่าได้ผลเช่นเดียวกันกับในสัปดาห์ที่ 4 (ตารางที่ 10)

เมื่อประเมินเฉพาะผู้ป่วยที่เกิดอาการบวมจำนวน 7 คน มีผู้ป่วยเพียง 5 คน ที่มีค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำในร่างกายเพิ่มขึ้นจากเดิม ในผู้ป่วย 5 คนนั้นเป็นผู้ป่วยที่มีอาการบวมระดับรุนแรงมาก 3 คน บวมระดับรุนแรงปานกลาง 1 คน และบวมระดับรุนแรงน้อยอีก 1 คน นำข้อมูลผู้ป่วยทั้ง 7 คนที่ได้รับการรักษาด้วยยา amlodipine มาวิเคราะห์ค่าการเปลี่ยนแปลงปริมาณน้ำในร่างกายก่อนและหลังการได้รับยาที่สัปดาห์ที่ 4 พบว่าผู้ป่วยทั้ง 7 คนมีค่าปริมาณน้ำรวมในร่างกาย ค่าปริมาณน้ำนอกเซลล์ และปริมาณน้ำในเซลล์แตกต่างจากเดิมอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 11) ผลการวิจัยนี้แสดงว่าผู้ป่วยทั้ง 7 คนมีค่าปริมาณน้ำรวมในร่างกาย ค่าปริมาณน้ำนอกเซลล์ และปริมาณน้ำในเซลล์เพิ่มขึ้นจากเดิมอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) โดยพบว่าปริมาณน้ำในร่างกายเพิ่มขึ้นทั้งปริมาณน้ำรวมในร่างกาย (1.46 ± 1.04 ลิตร, มัธยฐาน 1.80 ลิตร) ปริมาณน้ำนอกเซลล์ (0.86 ± 0.82 ลิตร, มัธยฐาน 1.02 ลิตร) และปริมาณน้ำในเซลล์ (0.6 ± 0.4 ลิตร, มัธยฐาน 0.58 ลิตร)

ตารางที่ 11 ปริมาณน้ำในร่างกายของผู้ป่วยที่เกิดการบวมที่อวัยวะส่วนปลายจากการใช้ยา
amlodipine (N=7)

ข้อมูลปริมาณน้ำ ในร่างกาย (N=7)	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	ผลต่างสัปดาห์ ที่ 4-0 (มัธยฐาน)	t	p-value ^a
1. TBW (mean \pm SD, L)	30.72 \pm 4.50	32.18 \pm 4.72	1.46 \pm 1.04 (1.80)	-3.717	0.010*
2. ECW (mean \pm SD, L)	13.34 \pm 1.55	14.20 \pm 1.81	0.86 \pm 0.82 (1.02)	-2.781	0.032*
3. ICW (mean \pm SD, L)	17.38 \pm 3.29	17.98 \pm 3.36	0.59 \pm 0.39 (0.58)	-3.960	0.007*

^a วิเคราะห์ความแตกต่างด้วยสถิติ Paired-Samples T test

* มีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$

ผลจากการวิจัยนี้แสดงว่าค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำรวมในร่างกาย ปริมาณน้ำนอกเซลล์ และ ปริมาณน้ำในเซลล์ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา lercanidipine และ amlodipine ไม่แตกต่างกัน แต่เมื่อทำการวิเคราะห์ในผู้ป่วย 7 คนที่เกิดการบวมที่อวัยวะส่วนปลายพบว่าการเปลี่ยนแปลงปริมาณน้ำในร่างกายอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเวลาผ่านไป 4 สัปดาห์ โดยมีปริมาณน้ำรวมในร่างกายเพิ่มขึ้นจากเดิม (1.46 \pm 1.04 ลิตร, มัธยฐาน 1.80 ลิตร) ซึ่งปริมาณน้ำรวมในร่างกายประกอบด้วยปริมาณน้ำนอกเซลล์และปริมาณน้ำในเซลล์ ดังนั้นจะเห็นการเปลี่ยนแปลงในส่วนของปริมาณน้ำนอกเซลล์เป็นหลัก (0.86 \pm 0.82, มัธยฐาน 1.02 ลิตร) ส่วนปริมาณน้ำในเซลล์มีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย (0.59 \pm 0.39, มัธยฐาน 0.58) ในปัจจุบันยังไม่มีการวิจัยเปรียบเทียบปริมาณน้ำในร่างกายหลังจากได้รับการรักษาด้วยยา lercanidipine และ amlodipine แต่สันนิษฐานว่ากลไกการบวมที่เกิดจากการใช้ยาในกลุ่ม CCBs เป็นเพราะยามีฤทธิ์ในการขยายหลอดเลือดแดงฝอย pre-capillary จึงทำให้มีแรงดันใน intra-capillary เพิ่มขึ้น ส่งผลให้สมดุลความดันภายในหลอดเลือดเปลี่ยนแปลงไป ทำให้น้ำภายในหลอดเลือดซึมผ่านออกมาออกหลอดเลือด และทำให้เกิดการบวม (15,18) แต่กลไกจริงๆ ในปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตามจากการวิจัยนี้พบว่าปริมาณน้ำรวมในร่างกายมีการเพิ่มขึ้น ทั้งในส่วนของปริมาณน้ำนอกเซลล์และปริมาณน้ำในเซลล์ ดังนั้นอาจต้องวิจัยเพิ่มเติมเพื่อยืนยันกลไกการบวมที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาในกลุ่ม CCBs

การวิเคราะห์ปริมาณน้ำในร่างกายของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยา amlodipine และ lercanidipine ไม่พบว่ามีผลแตกต่างกัน ทั้งๆที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา amlodipine มีอุบัติการณ์

ของการบวมที่อวัยวะส่วนปลายจากการตรวจโดยแพทย์สูงกว่า lercanidipine อย่างมีนัยสำคัญ (ซึ่งจะกล่าวถึงในหัวข้อถัดไป) แสดงว่าการวัดปริมาณน้ำด้วยเครื่อง BIA อาจมีความไวในการตรวจสอบได้เฉพาะผู้ป่วยที่เกิดอาการบวมชัดเจนเท่านั้น เนื่องจากผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการบวมไม่มีการเปลี่ยนแปลงของปริมาณน้ำในร่างกาย นอกจากนี้อาจเกี่ยวข้องกับการคำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้ข้อมูลจากการเปรียบเทียบการใช้ยา lercanidipine และ amlodipine ในรูปแบบ monotherapy เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบปริมาณน้ำในร่างกายระหว่างยาทั้งสองชนิดนี้ จึงทำให้ขาดความดันโลหิตอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยใช้ร่วมด้วยในระหว่างการวิจัยส่งผลกระทบต่อปริมาณน้ำในร่างกาย หรืออาจเกี่ยวข้องกับความดันโลหิตที่น้อยเกินไปและระยะเวลาในการติดตามผลสั้นจึงไม่เพียงพอต่อการเปรียบเทียบปริมาณน้ำในร่างกาย รวมทั้งวิธีการดำเนินชีวิตของผู้ป่วยแต่ละคน อาจแตกต่างกันในระหว่างการวิจัยได้แก่ การรับประทานอาหาร และการออกกำลังกาย ซึ่งในการวิจัยนี้ไม่ได้ควบคุมปัจจัยนี้ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อปริมาณน้ำในร่างกาย

4.4 ความปลอดภัยของการใช้ยา lercanidipine และ amlodipine ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง

ความปลอดภัยจากการใช้ยา lercanidipine และ amlodipine ประเมินจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดหลังจากผู้ป่วยได้รับยาเป็นเวลา 4 และ 8 สัปดาห์ ได้แก่ อุบัติการณ์การบวมที่อวัยวะส่วนปลาย และอาการไม่พึงประสงค์ชนิดอื่นๆ โดยประเมินจากการตรวจร่างกาย จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย และจากแบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Naranjo's algorithm)

4.4.1 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

จากการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมดที่พบในผู้ป่วยเกิดภายใน 4 สัปดาห์แรกของการรักษา ดังนั้นการวิจัยนี้จะรายงานผลเฉพาะที่สัปดาห์ที่ 4 ซึ่งอุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแสดงในตารางที่ 12 พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา amlodipine และ lercanidipine มีอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยรวมไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.051$) ผู้ป่วยในกลุ่ม lercanidipine จำนวน 2 คน (ร้อยละ 5) เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา คือ ปวดศีรษะ 1 คน (ร้อยละ 2.5) และง่วงนอน 1 คน (ร้อยละ 2.5) ส่วนผู้ป่วยในกลุ่ม amlodipine เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทั้งหมด 9 คน (ร้อยละ 22.5) ได้แก่ เกิดอาการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย 7 คน (ร้อยละ 17.5) ปวดศีรษะ 1 คน (ร้อยละ 2.5) และท้องผูก 1 คน (ร้อยละ 2.5) จากการวิเคราะห์ทางสถิติพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา amlodipine มีอุบัติการณ์ของการบวมที่อวัยวะส่วนปลายมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา lercanidipine อย่างมีนัยสำคัญ

($p=0.012$) ซึ่งจะกล่าวถึงในหัวข้อถัดไป ส่วนอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์อื่นระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา lercanidipine และ amlodipine พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=1.000$, ทุกค่า) นอกจากนี้ผู้ป่วยทั้งหมดยังได้รับการตรวจร่างกาย การสัมภาษณ์ผู้ป่วย และการประเมินจากแบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เพื่อยืนยันอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

ตารางที่ 12 อุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่สัปดาห์ที่ 4 (N=80)

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ) (N=80)		χ^2	p-value ^a
	กลุ่มศึกษา (N=40)	กลุ่มควบคุม (N=40)		
ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	38 (95.0)	31 (77.5)	}3.794	}0.051
เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	2 (5.0)	9 (22.5)		
บวมที่อวัยวะส่วนปลาย	0 (0.0)	7 (17.5)		
ปวดศีรษะ ^b	1 (2.5)	1 (2.5)		
ท้องผูก ^b	0 (0.0)	1 (2.5)		
ง่วงนอน ^b	1 (2.5)	0 (0.0)		

^a วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมด้วยสถิติ Chi-square test

^b อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ นอกเหนือจากอาการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย (ได้แก่ ปวดศีรษะ ท้องผูก และ ง่วงนอน) ที่เกิดกับผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=1.000$, ทุกค่า)

จากข้อมูลที่รายงานมาทั้งหมดเห็นได้ว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา amlodipine และ lercanidipine มีอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยรวมไม่แตกต่างกัน แต่มีแนวโน้มที่จะมีความแตกต่างกันทางสถิติ ($p=0.051$) ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิจัยของ Leonetti และคณะในปี 2002 (9) ที่พบว่าอาการไม่พึงประสงค์โดยรวมที่เกิดจากการใช้ยา lercanidipine และ amlodipine ไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้อุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยรวมที่เกิดในการวิจัยนี้จากการใช้ยา lercanidipine และ amlodipine เกิดร้อยละ 5 และร้อยละ 22.5 ตามลำดับ ซึ่งใกล้เคียงกับการวิจัยของ Leonetti และคณะในปี 2002 (9) Barrios และคณะในปี 2002 (44) และ Lund-Johansen และคณะในปี 2003 (54) ที่เปรียบเทียบอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างยา lercanidipine กับ amlodipine และระหว่าง lercanidipine กับยาหลอก พบว่าอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

โดยรวมที่เกิดจากการใช้ยา lercanidipine และ amlodipine เกิดร้อยละ 6.5-35 และร้อยละ 28-57 ตามลำดับ

ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทุกคนจะได้รับการประเมินจากแบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่เกิดอาการรวมทั้งอวัยวะส่วนปลายทั้งหมด 7 คนมีผลการประเมินอยู่ในระดับที่น่าจะใช่ (probable) ผู้ป่วยที่ปวดศีรษะมีผลการประเมินอยู่ในระดับที่น่าจะใช่ 1 คน (กลุ่ม amlodipine) และ เป็นไปได้ (possible) 1 คน (กลุ่ม lercanidipine) ผู้ป่วยที่ท้องผูกมีผลการประเมินอยู่ในระดับเป็นไปได้ 1 คน และสุดท้ายผู้ป่วยที่มีอาการง่วงนอน 1 คนมีผลการประเมินในระดับเป็นไปได้ อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยต้องออกจากการศึกษาภายหลังจากการรักษาในสัปดาห์ที่ 4 ดังตารางที่ 13 ผู้ป่วยในกลุ่ม amlodipine ออกจากการวิจัยเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ 5 คน (ร้อยละ 12.5) เป็นผู้ป่วยที่เกิดอาการรวมทั้งอวัยวะส่วนปลาย 4 คน และ ปวดศีรษะ 1 คน ในขณะที่ไม่มีผู้ป่วยในกลุ่ม lercanidipine ที่ต้องออกจากการศึกษาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเลย (ร้อยละ 0) อย่างไรก็ตามการถอนตัวจากการวิจัยที่มีสาเหตุจากอาการไม่พึงประสงค์มีเฉพาะในสัปดาห์ที่ 4 ส่วนในสัปดาห์ที่ 8 ไม่มีผู้ป่วยถอนตัวจากการวิจัยเนื่องจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

เมื่อวิเคราะห์ความแตกต่างของอัตราการถอนตัวจากการวิจัยที่สัปดาห์ที่ 4 เนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา lercanidipine (ร้อยละ 0) และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา amlodipine (ร้อยละ 12.5) พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.055$) ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิจัยบางส่วนของ Leonetti และคณะในปี 2002 (9) ที่พบว่าอัตราการหยุดยาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์โดยรวมจากการใช้ยาไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา lercanidipine และ amlodipine และสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Lund-Johansen และคณะในปี 2003 (54) ที่พบว่าไม่มีผู้ป่วยที่ได้รับยา lercanidipine หยุดยาเนื่องจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเลย (ร้อยละ 0) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา amlodipine หยุดยาเนื่องจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ 3 คน (ร้อยละ 15) ผลการวิจัยนี้พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา lercanidipine มีอัตราการถอนตัวจากการวิจัยเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา amlodipine และมีแนวโน้มที่จะมีความแตกต่างกันทางสถิติ ($p=0.055$)

ตารางที่ 13 จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยที่ออกจากกรวิจัยเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่สัปดาห์ที่ 4 (N=80)

การประเมินผู้ป่วยที่ออกจากกรวิจัย	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		χ^2	p-value ^a
	กลุ่มศึกษา (N=40)	กลุ่มควบคุม (N=40)		
ออกจากกรวิจัยจากอาการไม่พึงประสงค์ อยู่จนสิ้นสุดกรวิจัย	0 (0) 40 (100)	5 (12.5) ^b 35 (87.5)	5.636	0.055

^a วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมด้วยสถิติ Fisher's Exact test

^b ผู้ป่วยออกจากกรวิจัยเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ชาวม 4 คน และปวดศีรษะ 1 คน

4.4.2 อุบัติการณ์การบวมที่อวัยวะส่วนปลาย

อุบัติการณ์การบวมที่อวัยวะส่วนปลายแสดงในตารางที่ 14 กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา amlodipine เกิดอาการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย 7 คน (ร้อยละ 17.5) โดยเกิดภายในเดือนแรกของการรักษาเช่นเดียวกับงานวิจัยของ Leonetti และคณะในปี 2002 (9) และ Barrios และคณะในปี 2002 (44) ดังนั้นการวิจัยนี้จึงรายงานผลการวิจัยนี้ที่สัปดาห์ที่ 4 ซึ่งพบว่าไม่มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา lercanidipine แล้วเกิดอาการบวมที่อวัยวะส่วนปลายเลย เมื่อวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา lercanidipine มีอุบัติการณ์ของการบวมที่อวัยวะส่วนปลายน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา amlodipine อย่างมีนัยสำคัญ (p=0.012) ผลการวิจัยนี้สอดคล้องกับงานวิจัยของ Leonetti และคณะในปี 2002 (9) และ Lund-Johansen และคณะในปี 2003 (54) ที่พบว่าอุบัติการณ์ของการบวมที่อวัยวะส่วนปลายในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา lercanidipine แตกต่างจาก amlodipine อย่างมีนัยสำคัญ ผลจากการวิจัยนี้พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม lercanidipine มีอุบัติการณ์ของการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย (ร้อยละ 0) น้อยกว่าในกลุ่ม amlodipine (ร้อยละ 17.5) ส่วนการวิจัยของ Leonetti และคณะปี 2002 (9) และ Lund-Johansen และคณะปี 2003 (54) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา lercanidipine และ amlodipine มีอุบัติการณ์ของการบวมร้อยละ 2.4-9.3 และ 19-33 ตามลำดับ โดยมีระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยนาน 8 สัปดาห์ ถึง 24 สัปดาห์

ตารางที่ 14 อุบัติการณ์การบวมที่อวัยวะส่วนปลายที่สัปดาห์ที่ 4 (N=80)

ผลจากการประเมินอาการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		χ^2	p-value ^a
	กลุ่มศึกษา (N=40)	กลุ่มควบคุม (N=40)		
เกิดอาการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย	0 (0.0)	7 (17.5) ^b	5.636	0.012*
ไม่เกิดอาการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย	40 (100.0)	33 (82.5)		

* มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

^a วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วยสถิติ Fisher's Exact test

^b เป็นผู้ป่วยที่มีอาการบวมระดับรุนแรงมาก 3 คน รุนแรงปานกลาง 1 คน และรุนแรงน้อย 3 คน

การที่อุบัติการณ์ของการบวมที่อวัยวะส่วนปลายจากการได้รับยา lercanidipine และ amlodipine ในการวิจัยนี้น้อยกว่าผลจากการวิจัยของ Leonetti และคณะในปี 2002 (9) และ Lund-Johansen และคณะในปี 2003 (54) เป็นเพราะงานวิจัยเหล่านี้มีข้อจำกัดในการคัดเลือกผู้ป่วย ได้แก่ ไม่ได้จำกัดการใช้ยาและ/หรือโรคที่อาจมีผลต่อการบวมที่อวัยวะส่วนปลายได้อย่างสมบูรณ์ (โรคไต โรคตับ หรือการรับประทานยาสเตียรอยด์ เป็นต้น) จึงทำให้ผู้ป่วยเหล่านั้นอาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดการบวมได้ง่าย ทำให้มีอุบัติการณ์ของอาการบวมที่อวัยวะส่วนปลายมากกว่า แต่เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Barrios และคณะในปี 2002 (44) และ Schwinger และคณะในปี 2002 (64) ที่สำรวจอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับยา lercanidipine โดยมีการ exclude ผู้ป่วยที่ใช้ยาและผู้ป่วยที่เป็นโรคซึ่งอาจก่อให้เกิดการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย ซึ่งคล้ายกับการวิจัยนี้ พบว่าอุบัติการณ์การบวมที่อวัยวะส่วนปลายจากการใช้ยา lercanidipine เกิดร้อยละ 0.4-1.2 เมื่อใช้ยา lercanidipine ในขนาด 10-20 มิลลิกรัมต่อวัน จะเห็นได้ว่าตัวเลขของอุบัติการณ์ในงานวิจัยนี้ใกล้เคียงกับของ Barrios และคณะ และ Schwinger และคณะแต่การที่มีอุบัติการณ์น้อยกว่าเล็กน้อย เป็นเพราะงานวิจัยของ Barrios และคณะ และ Schwinger และคณะมีผู้ป่วยในการวิจัยถึง 9,059 คน 7046 คนตามลำดับ และมีระยะเวลาในการติดตามผลการวิจัย 3 เดือน จึงอาจเป็นสาเหตุทำให้ร้อยละของผู้ป่วยที่เกิดการบวมที่อวัยวะส่วนปลายพบได้มากกว่า

Lercanidipine มีอุบัติการณ์ของการบวมที่น้อยกว่า amlodipine อาจเนื่องมาจาก lercanidipine มีฤทธิ์ขยาย pre-capillary และยังสามารถขยาย post-capillary ได้ด้วยเล็กน้อย ทำให้แรงดันในหลอดเลือดลดลงจึงเกิดการบวมที่น้อยกว่า (53-54) ในการวิจัยนี้ผู้ป่วยที่เกิดการ

บวมที่อวัยวะส่วนปลายทั้งหมด 7 คน เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา amlodipine ทั้งหมด และเป็นเพศหญิงทั้งหมด มีอายุเฉลี่ย 67.16 ± 11.54 ปี ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยก่อนหน้านี้พบว่าเพศหญิงมีแนวโน้มที่จะเกิดอาการบวมที่อวัยวะส่วนปลายจากการใช้ยาในกลุ่ม CCBs ได้มากกว่าเพศชาย และอาการบวมมักพบได้บ่อยในผู้ป่วยสูงอายุ (18,26,56) นอกจากนี้รูปแบบการใช้ยาในผู้ป่วยที่เกิดอาการบวม 7 คน พบว่าได้รับการรักษาด้วยยา amlodipine แบบ monotherapy จำนวน 2 คน (ร้อยละ 28.6) ที่เหลือเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในแบบ combination therapy 5 คน ได้แก่ (1) ใช้ amlodipine ร่วมกับยาในกลุ่ม ACEIs 2 คน (ร้อยละ 28.6) (2) ใช้ amlodipine ร่วมกับยาในกลุ่ม beta-blockers 1 คน (ร้อยละ 14.27) (3) ใช้ amlodipine ร่วมกับยาในกลุ่ม ARBs และ alpha-blockers 1 คน (ร้อยละ 14.27) (4) ใช้ amlodipine ร่วมกับยาในกลุ่ม ACEIs, ARBs, beta-blockers และ diuretics 1 คน (ร้อยละ 14.27)

เมื่อทำการประเมินระดับความรุนแรงของการบวมที่อวัยวะส่วนปลายในผู้ป่วยที่เกิดอาการบวมทั้งหมด 7 คน จากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา amlodipine จำนวน 40 คน ที่สัปดาห์ที่ 4 เมื่อประเมินระดับความรุนแรงของการบวมที่อวัยวะส่วนปลายโดยแพทย์ พบว่าผู้ป่วยมีอาการบวมระดับรุนแรงมาก 3 คน (ร้อยละ 7.5) บวมระดับรุนแรงปานกลาง 1 คน (ร้อยละ 2.5) และบวมระดับรุนแรงน้อย 3 คน (ร้อยละ 7.5) ผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินว่ามีการบวมระดับรุนแรงมากได้รับการแก้ไขอาการบวมที่เกิดขึ้นโดยการหยุดยา amlodipine ทุกคน นอกจากนี้ผู้ป่วยทุกคนรายงานว่าการบวมที่ขาก่อให้เกิดความไม่สะดวกในการเดิน และมีความประสงค์ที่จะขอหยุดยา amlodipine ซึ่งทำให้เห็นได้ชัดว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยไม่ยอมรับในการรักษาทำให้ต้องหยุดการใช้ยา ทำให้การควบคุมความดันโลหิตไม่ประสบผลสำเร็จ (15)

Leonetti และคณะปี 2002 (9) พบว่าการได้รับยา ACEIs, ARBs หรือ diuretics ร่วมกับ CCBs (combination therapy) มีแนวโน้มที่จะทำให้ผู้ป่วยเกิดการบวมที่น้อยกว่าการใช้ยาในรูปแบบ monotherapy แต่การได้รับยา ACEI, ARBs หรือ diuretics ร่วมกับ CCBs ก็ยังทำให้เกิดการบวมได้เช่นกัน (44) จึงยังไม่มีข้อแนะนำที่ชัดเจนเกี่ยวกับการใช้ร่วมกันแบบ combination therapy เพื่อลดอุบัติการณ์ของการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย ข้อแนะนำสำหรับผู้ป่วยที่เกิดการบวมจากการใช้ยา CCBs คือการหยุดยา ในการวิจัยนี้พบว่าในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เกิดการบวม (ร้อยละ 57.57) เป็นผู้ป่วยที่ใช้ยา ACEIs, ARBs หรือ diuretics ร่วมกับ amlodipine ในรูปแบบ combination therapy เช่นเดียวกัน ผู้วิจัยได้ทำการเปรียบเทียบการใช้ยาในรูปแบบ monotherapy (ผู้ป่วยใหม่ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตที่เริ่มต้นการวิจัย และได้รับการสุ่มให้ได้รับการรักษาด้วยยา lercanidipine หรือ amlodipine) และ combination

therapy ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา lercanidipine และ amlodipine แสดงในตารางที่ 15 ซึ่งพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.599$) นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ยาในรูปแบบ monotherapy เป็นปัจจัยที่ไม่มีความสัมพันธ์กับการรวมที่อวัยวะส่วนปลาย (ตารางที่ 16)

ตารางที่ 15 รูปแบบการใช้ยาระหว่างผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมที่สัปดาห์ที่ 0 (N=80)

รูปแบบการใช้ยา	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		χ^2	p-value ^a
	กลุ่มศึกษา (N=40)	กลุ่มควบคุม (N=40)		
monotherapy	12 (30.0)	8 (20.0)	0.600	0.439
combination therapy	28 (70.0) ^b	32 (80.0) ^c		

^a วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วยสถิติ Chi-square test

^b รับประทานร่วมกัน 2 ชนิด ได้แก่ L+ACEIs (N=5), L+ARBs (N=3), L+BBs (N=1), L+D (N=2) รับประทานร่วมกัน 3 ชนิด ได้แก่ L+ACEIs+BBs (N=3), L+ACEIs+D (N=3), L+ARBs+BBs (N=1), L+BBs+D (N=3) รับประทานร่วมกัน 4 ชนิด ได้แก่ L+ACEIs+BBs+D (N=4), L+ARBs+BBs+D (N=1) รับประทานร่วมกัน 5 ชนิด ได้แก่ L+ACEIs+BBs+D+ α (N=2)

^c รับประทานร่วมกัน 2 ชนิด ได้แก่ A+ACEIs (N=4), A+ARBs (N=2), A+BBs (N=1), A+D (N=1), A+ α (N=1) รับประทานร่วมกัน 3 ชนิด ได้แก่ A+ACEIs+BBs (N=3), A+ACEIs+D (N=3), A+ARBs+BBs (N=1), A+ARBs+D (N=2), A+ARBs+ α (N=1), A+BBs+D (N=4), A+BBs+ α (N=1) รับประทานร่วมกัน 4 ชนิด ได้แก่ A+ACEIs+BBs+D (N=3), A+ARBs+BBs+D (N=4), A+ARBs+D+ α (N=1)

A = amlodipine, ACEIs = angiotensin converting enzyme, ARBs = angiotensin receptor blockers, BBs = beta-blockers, D = diuretics, L = lercanidipine, α = alpha-blockers

ปัจจัยที่เชื่อว่ามีแนวโน้มที่จะมีผลต่อการรวมที่อวัยวะส่วนปลายในผู้ป่วยที่ได้รับยา CCBs ได้แก่ เพศ อายุ และการได้รับยา CCBs ในขนาดสูง (18,26,56) ผู้วิจัยจึงได้วิเคราะห์เพิ่มเติมเกี่ยวกับปัจจัยที่อาจมีผลต่อการรวมที่อวัยวะส่วนปลายโดยใช้ binary logistic regression แสดงในตารางที่ 16 และตารางที่ 17 พบว่าไม่มีปัจจัยใดที่มีผลต่อการเกิดการรวมที่อวัยวะส่วนปลายอย่างมีนัยสำคัญ ($p>0.05$) ผลจากการวิจัยนี้พบว่า (1) ผู้ป่วยทั้งหมดที่เกิดการรวมที่อวัยวะส่วนปลายเป็นเพศหญิง และ (2) ผู้ป่วยที่เกิดอาการรวมส่วนใหญ่มีอายุ ≥ 60 ปี สอดคล้องกับงานวิจัยของ Weir และคณะในปี 2001 (56) และ Brixius และคณะในปี 2005 (26)

ที่พบว่าปัจจัยต่างๆของผู้ป่วย ได้แก่ เพศหญิง และผู้ป่วยสูงอายุ ส่วนใหญ่มีแนวโน้มสูงที่จะเกิดการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย แต่ก็เมื่อทดสอบทางสถิติยังไม่พบว่าปัจจัยเหล่านี้มีความสัมพันธ์กับการบวมอย่างมีนัยสำคัญ (18) ในปัจจุบันจึงยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าเพศหญิงและผู้ป่วยสูงอายุเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย ผลของการวิจัยนี้ก็ยังมีแนวโน้มเช่นเดียวกันกล่าวคือ ผู้ป่วยเพศหญิง ผู้ป่วยสูงอายุ และการได้รับยา lercanidipine และ amlodipine ในขนาดสูงไม่มีผลต่อการบวม ซึ่งอาจเป็นเพราะขนาดตัวอย่างที่น้อยเกินไปจึงไม่เพียงพอต่อการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย

ตารางที่ 16 ปัจจัยที่มีการศึกษาว่ามีแนวโน้มว่าจะมีผลต่อการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย (N=80)

ปัจจัย ^a	Category	No. (%) of patients ^b	No. (%) of patients with edema ^{***}	Odds ratio	Wald 95% Confidence interval (CI)	Significance
เพศ	ชาย	36 (45)	0 (0.0)	Reference group		
	หญิง	44 (55)	7 (15.9)	9.769	0.000	0.998
อายุ	50-59 ปี	33 (41.3)	2 (6.06)	Reference group		
	≥60 ปี	47 (58.7)	5 (10.64)	0.306	0.579-3.185	0.481
รูปแบบการใช้ยา	combination	60 (75)	5 (8.33)	Reference group		
	monotherapy	20 (25)	2 (10.0)	0.10	0.467-2.618	0.820

- ^a ปัจจัยอื่น ๆ ที่ไม่มีผลต่อการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย ได้แก่ อาชีพ สิทธิการรักษา ประวัติการแพ้ยา ประวัติการเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง โรคเบาหวาน ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ประวัติการเป็นโรคหัวใจของคนในครอบครัว การดื่มสุรา การสูบบุหรี่ การออกกำลังกาย การรับประทานอาหารที่มีผลต่อโรค ความดันโลหิตสูง การใช้ยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม beta-blockers, ACEIs, diuretics, ARBs และ alpha-blockers และการได้รับยา CCBs ในขนาดสูง
- ^b ร้อยละของผู้ป่วยคิดจากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 80 คน
- ^c ร้อยละของผู้ป่วยคิดจากจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม

ตารางที่ 17 ปัจจัยที่มีการศึกษาว่ามีแนวโน้มว่าจะมีผลต่อการรวมที่อวัยวะส่วนปลาย (N=80)

ปัจจัย ^a	Odds ratio	Wald 95% Confidence interval (CI)	$e^{10\beta_b}$	Significance
อายุ (ปี)	0.065	0.979-1.164	1.068	0.137
BMI (กิโลกรัมต่อตารางเมตร)	0.380	0.856-1.261	1.039	0.697

^a ปัจจัยอื่นที่ไม่มีผลต่อการรวมที่อวัยวะส่วนปลาย ได้แก่ น้ำหนัก ส่วนสูง อัตราการเต้นของหัวใจ ปริมาณน้ำรวมในร่างกาย ปริมาณนํ้านอกเซลล์ ปริมาณน้ำในเซลล์ ระดับ SBP และระดับ DBP

^b หมายถึง โอกาสที่ผู้ป่วยมีการรวมที่อวัยวะส่วนปลาย เมื่อค่าของปัจจัยเพิ่มขึ้น 10 หน่วย

ผลของการได้รับขนาดยา amlodipine เพิ่มขึ้น 2 เท่าในผู้ป่วยที่ลดความดันโลหิตไม่ได้ตามเกณฑ์ของ JNC 7 ภายหลังจากสัปดาห์ที่ 4 ไม่ทำให้มีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดการรวมเพิ่มขึ้น อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยที่เกิดการรวมทั้งหมดเกิดตั้งแต่ 4 สัปดาห์แรกของการรักษา เป็นไปได้ว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดการรวมที่สัปดาห์ที่ 4 อาจเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดอาการรวมได้น้อยอยู่แล้ว ดังนั้นแม้จะได้รับการเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่าก็ไม่ทำให้มีอุบัติการณ์ของการรวมที่อวัยวะส่วนปลายที่เพิ่มขึ้น ดังนั้นอาจต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อการยืนยันผลการวิจัยโดยเพิ่มขนาดตัวอย่างให้มากขึ้นและวิจัยเป็นระยะเวลาที่ยาวขึ้น ถ้าผลการวิจัยเหมือนกันแสดงว่าการรักษาด้วยยา amlodipine และ lercanidipine ในกลุ่มผู้ป่วยที่เหมือนกัน อาจทำการนัดผู้ป่วยเพื่อประเมินอุบัติการณ์ของการรวมที่สัปดาห์ 4 ถ้าผู้ป่วยไม่เกิดการรวมและยังคงควบคุมความดันโลหิตไม่ได้ตามเกณฑ์ แพทย์สามารถเพิ่มขนาดยาได้โดยไม่ต้องกังวลเกี่ยวกับอาการรวมที่จะเกิดขึ้น ผลจากการวิจัยของ Leonetti และคณะในปี 2002 (9) และ Lund-Johansen และคณะในปี 2003 (54) ที่ทำการเปรียบเทียบอุบัติการณ์ของการรวมระหว่าง lercanidipine และ amlodipine แล้วมีการเพิ่มขนาดยาเป็นสองเท่าในผู้ป่วยที่ควบคุมความดันโลหิตไม่ได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย ทั้งหมดแสดงเป็นอุบัติการณ์ของการรวมโดยรวมจากการให้ยาในขนาดสูงและขนาดต่ำ แต่ไม่ได้แสดงตัวเลขอุบัติการณ์ของการรวมแยกระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับการเพิ่มขนาดยา ส่วนงานวิจัยของ Weir และคณะในปี 2001 (56) ที่ทำการเปรียบเทียบขนาดยาที่เพิ่มขึ้นโดยวิธีการแทนที่น้ำในผู้ป่วยที่ได้รับยา amlodipine พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการเพิ่มขนาดยา amlodipine จาก 5 มิลลิกรัมเป็น 10 มิลลิกรัมเป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์มีแนวโน้มของการเพิ่มขึ้นของขนาดยาที่วัดได้จากการแทนที่น้ำเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ amlodipine ในขนาด 5 มิลลิกรัม แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกัน

4.5 ประสิทธิภาพของยา lercanidipine และ amlodipine ในการลดระดับความดันโลหิต

ประสิทธิภาพของยาในการลดระดับความดันโลหิต จะทำการประเมินรวม 3 ครั้งที่สัปดาห์ที่ 0, 4 และ 8 โดยแบ่งออกเป็นประสิทธิภาพของยาในการลด SBP และ DBP และการลดความดันโลหิตให้ถึงเกณฑ์เป้าหมายของผู้ป่วยตามแนวทางของ JNC 7

4.5.1 ประสิทธิภาพของยาในการลด SBP และ DBP

การประเมินประสิทธิภาพของยา lercanidipine และ amlodipine ที่สัปดาห์ที่ 4 และ 8 แสดงในตารางที่ 18 รายละเอียดในการวิเคราะห์ทางสถิติมี 2 หัวข้อ คือ (1) การวิเคราะห์ความแตกต่างของระดับ SBP และ DBP ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา lercanidipine และ amlodipine และ (2) การวิเคราะห์ความแตกต่างของระดับ SBP และ DBP ก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยยาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ซึ่งผลการวิจัยมีดังนี้

ในสัปดาห์ที่ 4 ของการรักษาพบว่ายาทั้งสองตัวสามารถลดความดันโลหิตได้มาก จากค่าเริ่มต้น (รูปที่ 9 และรูปที่ 10) โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา lercanidipine มีค่า SBP เฉลี่ย 137.50 ± 12.80 มิลลิเมตรปรอท และมีค่า DBP เฉลี่ย 82.48 ± 10.75 มิลลิเมตรปรอท ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา amlodipine มีค่า SBP เฉลี่ย 135.80 ± 17.13 มิลลิเมตรปรอทและมีค่า DBP เฉลี่ย 80.10 ± 12.13 มิลลิเมตรปรอท แต่จากการวิเคราะห์ทางสถิติเพื่อหาความแตกต่างระหว่างกลุ่มพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ที่สิ้นสุดการวิจัยที่สัปดาห์ที่ 8 ค่าความดันโลหิตของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มลดลงไปอีกเล็กน้อย ตามค่าที่แสดงในตาราง 18 และเมื่อวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่สัปดาห์ 8 ก็พบว่าไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เช่นเดียวกับการวิเคราะห์ในสัปดาห์ที่ 4 ($p > 0.05$) จึงสรุปได้ว่ายาทั้งสองชนิดมีประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตไม่แตกต่างกัน

ตารางที่ 18 ระดับความดันโลหิตของผู้ป่วยหลังจากได้รับยาที่สัปดาห์ที่ 4 และ 8

ระดับความดันโลหิต	กลุ่มศึกษา	กลุ่มควบคุม	F	p-value ^a
SBP (mean ± SD, mmHg)				
(1) สัปดาห์ที่ 0 (N=80)	159.69 ± 10.47	159.15 ± 12.33	0.044	0.834
(2) สัปดาห์ที่ 4 (N=80)	137.50 ± 12.80	135.80 ± 17.13	0.253	0.617
(3) สัปดาห์ที่ 8 (N=73) ^b	133.12 ± 13.62	133.35 ± 10.08	0.007	0.933
mean difference (0 vs 1, 0vs 2, 1 vs 2) ^c	22.19, 26.57, 4.38	23.35, 25.80, 2.45		
p-value ^d (0 vs 1, 0vs 2, 1 vs 2) ^c	<0.001*, <0.001*, 0.118	<0.001*, <0.001*, 1.000		
DBP (mean ± SD, mmHg)				
(1) สัปดาห์ที่ 0 (N=80)	93.10 ± 10.18	92.10 ± 9.55	0.205	0.652
(2) สัปดาห์ที่ 4 (N=80)	82.48 ± 10.75	80.10 ± 12.13	0.859	0.357
(3) สัปดาห์ที่ 8 (N=73) ^b	77.89 ± 10.93	79.36 ± 8.96	0.429	0.515
mean difference (0 vs 1, 0vs 2, 1 vs 2) ^c	10.62, 15.21, 4.52	12.00, 12.74, 0.745		
p-value ^d (0 vs 1, 0vs 2, 1 vs 2)	<0.001*, <0.001*, 0.025*	<0.001*, <0.001*, 1.000		

SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; SD = standard deviation; mmHg = มิลลิเมตรปรอท

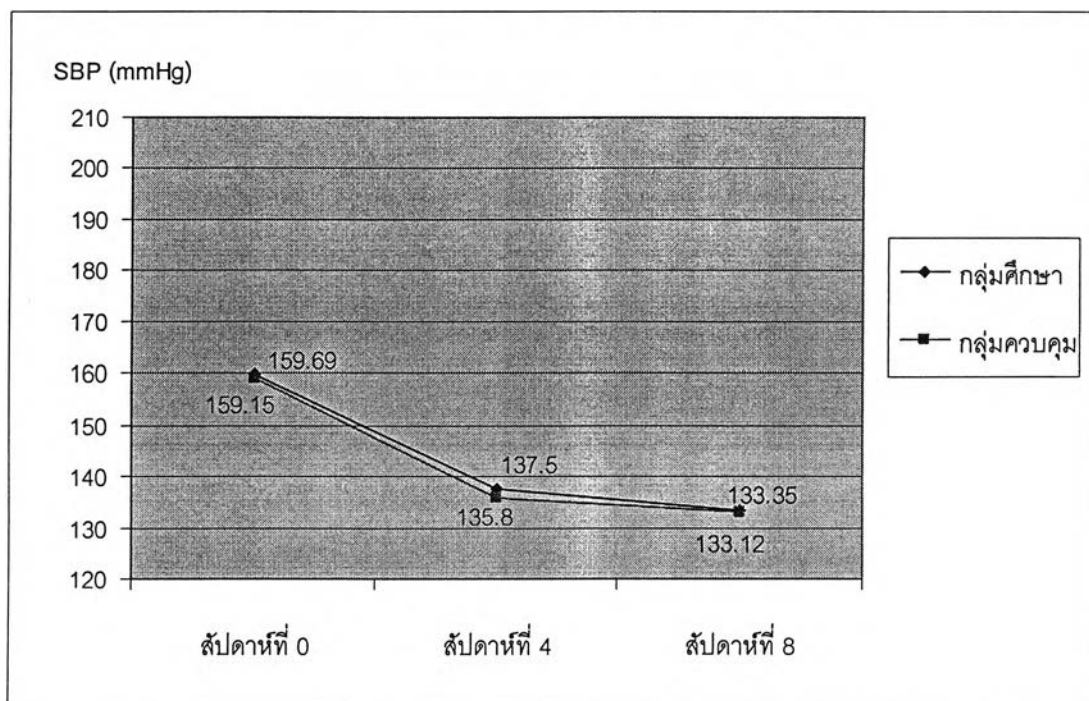
^a วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมด้วยสถิติ ANOVA

^b ที่สัปดาห์ที่ 8 วิเคราะห์โดยวิธี intention to treat analysis แทนค่าข้อมูลที่ขาดหายไปด้วยค่าเฉลี่ย โดยที่ N=39 ในกลุ่มศึกษา และ N=34 ในกลุ่มควบคุม

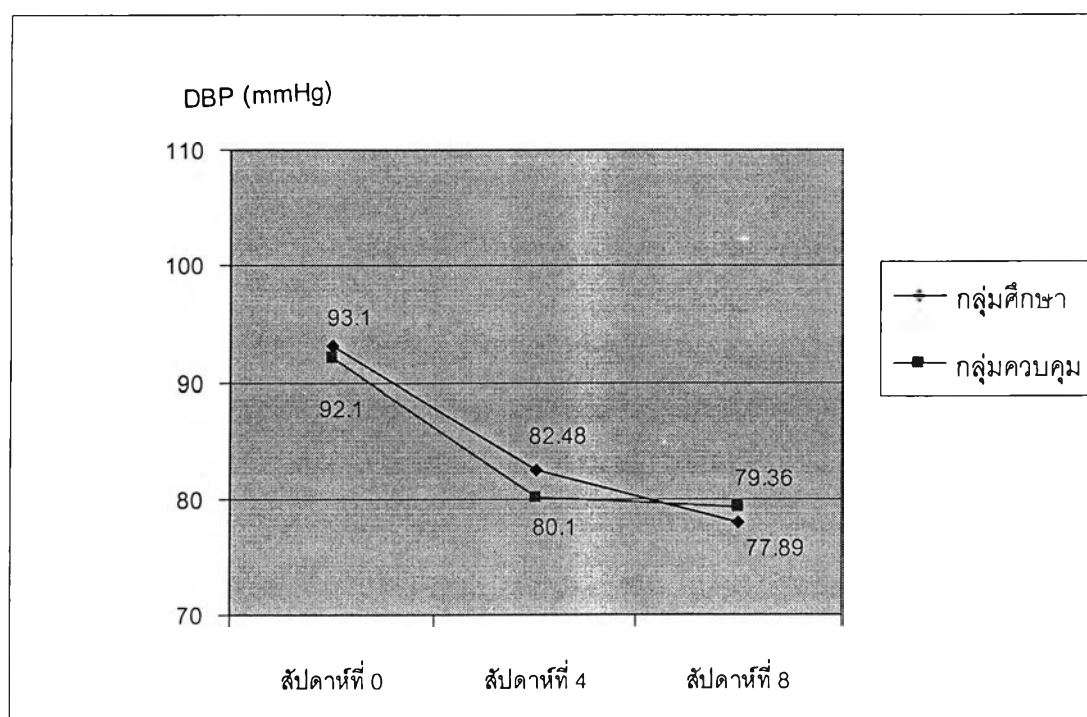
^c สัปดาห์ที่ 0 เทียบกับสัปดาห์ที่ 4 สัปดาห์ที่ 0 เทียบกับ สัปดาห์ที่ 8 และสัปดาห์ที่ 4 เทียบกับ สัปดาห์ที่ 8

^d วิเคราะห์ความแตกต่างทางสถิติด้วยสถิติ Repeated measures one-way ANOVA

* มีนัยสำคัญที่ $p < 0.05$



รูปที่ 9 ระดับ SBP ในกลุ่มศึกษา (lercanidipine) และกลุ่มควบคุม (amlodipine)



รูปที่ 10 ระดับ DBP ในกลุ่มศึกษา (lercanidipine) และกลุ่มควบคุม (amlodipine)

ผลจากการคำนวณความแตกต่างของระดับความดันโลหิตก่อนและหลังจากการใช้ยา lercanidipine และ amlodipine เป็นเวลา 4 สัปดาห์แสดงในตารางที่ 18 พบว่ายา lercanidipine ลด SBP เฉลี่ย 22.19 ± 12.61 มิลลิเมตรปรอท (มัธยฐาน 20.00 มิลลิเมตรปรอท) และลด DBP เฉลี่ย 10.62 ± 10.60 มิลลิเมตรปรอท (มัธยฐาน 9.50 มิลลิเมตรปรอท) ในขณะที่ amlodipine ลด SBP เฉลี่ย 23.35 ± 16.13 มิลลิเมตรปรอท (มัธยฐาน 27.00 มิลลิเมตรปรอท) และลด DBP เฉลี่ย 12.00 ± 9.32 มิลลิเมตรปรอท (มัธยฐาน 12.50 มิลลิเมตรปรอท) เมื่อวิเคราะห์ด้วยสถิติ Repeated measures one-way ANOVA พบว่าทั้ง lercanidipine และ amlodipine สามารถลด SBP และ DBP ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น ($p < 0.001$) ที่ สัปดาห์ที่ 4 และการประเมินผลเมื่อสิ้นสุดการวิจัยในสัปดาห์ที่ 8 พบว่า lercanidipine ลด SBP เฉลี่ย 26.57 ± 14.21 มิลลิเมตรปรอท (มัธยฐาน 25.50 มิลลิเมตรปรอท) และ DBP เฉลี่ย 15.21 ± 11.83 มิลลิเมตรปรอท (มัธยฐาน 14.00 มิลลิเมตรปรอท) ในขณะที่ amlodipine ลด SBP เฉลี่ย 25.80 ± 14.99 มิลลิเมตรปรอท (มัธยฐาน 27.13 มิลลิเมตรปรอท) และลด DBP เฉลี่ย 12.74 ± 8.51 มิลลิเมตรปรอท (มัธยฐาน 14.00 มิลลิเมตรปรอท) การวิเคราะห์ทางสถิติ พบว่าทั้ง lercanidipine และ amlodipine สามารถลดความดันโลหิตได้อย่างมีนัยสำคัญที่สิ้นสุดการวิจัยเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น (สัปดาห์ที่ 8 เปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0, $p < 0.001$) แต่เมื่อเปรียบเทียบค่าในการลดความดันโลหิตเพิ่มจากเดิมในระหว่างสัปดาห์ที่ 4 ถึงสัปดาห์ที่ 8 พบว่า ยา lercanidipine สามารถลด DBP (4.58 ± 10.40 มิลลิเมตรปรอท; มัธยฐาน 4.00 มิลลิเมตรปรอท) ได้อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.025$) แต่ลด SBP ได้ไม่แตกต่างจากเดิม ($p = 0.118$) ในขณะที่ ยา amlodipine ลด SBP และ DBP ได้หลังจากสัปดาห์ที่ 4 ถึงสัปดาห์ที่ 8 ได้เช่นเดียวกัน แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 1.000$, ทั้งสองค่า)

ผลการวิจัยแสดงว่าประสิทธิผลของยา lercanidipine และ amlodipine ในการลดความดันโลหิตไม่มีความแตกต่างกัน ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Giorgio และคณะในปี 1999 (19) Leonetti และคณะในปี 2002 (9) Pedrinelli และคณะในปี 2003 (53) และ Lund-Johansen และคณะในปี 2003 (54) ที่พบว่าประสิทธิผลในการลดความดันโลหิตระหว่างยา lercanidipine และ amlodipine ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ประสิทธิผลของยา lercanidipine และ amlodipine ในการลดความดันโลหิตที่สิ้นสุดการวิจัย (SBP/DBP: -26.57/15.21 และ -25.80/12.74 มิลลิเมตรปรอท) ยังใกล้เคียงกับการวิจัยของ Barrios และคณะในปี 2002 (44) และ Lund-Johansen และคณะในปี 2003 (54) โดยพบว่า lercanidipine ลด SBP และ DBP ได้เฉลี่ย 19-26 มิลลิเมตรปรอท และ 10.7-15 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ ในขณะที่ amlodipine ลด SBP และ DBP ได้เฉลี่ย 17.54-29.7 มิลลิเมตรปรอท และ 13.3-21.52

มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ เมื่อใช้ยาเป็นระยะเวลา 8-12 สัปดาห์ นอกจากนี้การวิจัยนี้ยังพบว่า lercanidipine สามารถลด DBP ในช่วงสัปดาห์ที่ 4 ถึงสัปดาห์ที่ 8 ได้อย่างมีนัยสำคัญอีกด้วย (ตารางที่ 18) ซึ่งงานวิจัยอื่นๆที่กล่าวมา บางงานวิจัยทำการวิเคราะห์เฉพาะความแตกต่างระหว่างกลุ่มโดยที่ไม่ได้เปรียบเทียบประสิทธิผลก่อนและหลังการได้รับยา หรือบางงานวิจัยมีการเปรียบเทียบประสิทธิผลก่อนและหลังได้รับยาเฉพาะที่สิ้นสุดการวิจัยเทียบกับที่เริ่มต้นการวิจัยเท่านั้น

4.5.2 ประสิทธิภาพของยาในการลดความดันโลหิตให้ถึงเกณฑ์เป้าหมายของผู้ป่วยตามแนวทางของ JNC 7

ประสิทธิผลของยาในการลดความดันโลหิตตามแนวทางของ JNC 7 จะประเมินในผู้ป่วยแต่ละรายที่สัปดาห์ที่ 4 และ 8 ในผู้ป่วยที่เป็นความดันโลหิตสูงทั่วไปหลังได้รับการรักษาด้วยยา lercanidipine หรือ amlodipine แล้วมีความดันโลหิตน้อยกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอท จะถือว่าความดันโลหิตลดได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย ถ้ามีความดันโลหิตมากกว่าหรือเท่ากับ 140/90 มิลลิเมตรปรอท จะถือว่าความดันโลหิตลดไม่ถึงเกณฑ์เป้าหมาย ส่วนผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่เป็นเบาหวานร่วมด้วยหลังการรักษาต้องมีความดันโลหิตน้อยกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท จึงจะถือว่าความดันโลหิตลดได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย แต่ถ้าความดันสูงกว่านั้นถือว่าความดันโลหิตลดไม่ถึงเกณฑ์เป้าหมาย

หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเป็นเวลา 4 สัปดาห์พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา lercanidipine มีความดันโลหิตลดได้ตามเกณฑ์เป้าหมายจำนวน 22 คน (ร้อยละ 55) และมีผู้ป่วยที่ความดันโลหิตลดไม่ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายและต้องการขนาดยาเพิ่มจากเดิมเป็น 2 เท่ามีจำนวน 18 คน (ร้อยละ 45) ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา amlodipine มีความดันโลหิตลดได้ตามเกณฑ์เป้าหมายจำนวน 28 คน (ร้อยละ 70) และมีผู้ป่วยที่ความดันโลหิตลดไม่ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายและต้องการขนาดยาเพิ่มจากเดิมเป็น 2 เท่ามีจำนวน 12 คน (ร้อยละ 30) จะเห็นได้ว่าจำนวนผู้ป่วยในกลุ่ม amlodipine ที่สามารถลดความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์เป้าหมายมีแนวโน้มสูงกว่าจำนวนผู้ป่วยในกลุ่ม lercanidipine แต่เมื่อวิเคราะห์ทางสถิติพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.248$) ดังตารางที่ 19

ตารางที่ 19 จำนวนผู้ป่วยที่สามารถลดความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ JNC 7

ความดันโลหิต	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		χ^2	p-value ^a
	กลุ่มศึกษา	กลุ่มควบคุม		
สัปดาห์ที่ 4 (N=80)				
ความดันโลหิตลดได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย	22 (55.0)	28 (70.0)	1.333	0.248
ความดันโลหิตลดไม่ถึงเกณฑ์เป้าหมาย	18 (45.0)	12 (30.0)		
สัปดาห์ที่ 8 (N=73)^b				
ความดันโลหิตลดได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย	23 (57.5)	20 (50.0)	0.201	0.654
ความดันโลหิตลดไม่ถึงเกณฑ์เป้าหมาย	17(42.5)	20 (50.0)		

^a วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมด้วยสถิติ Chi-square test

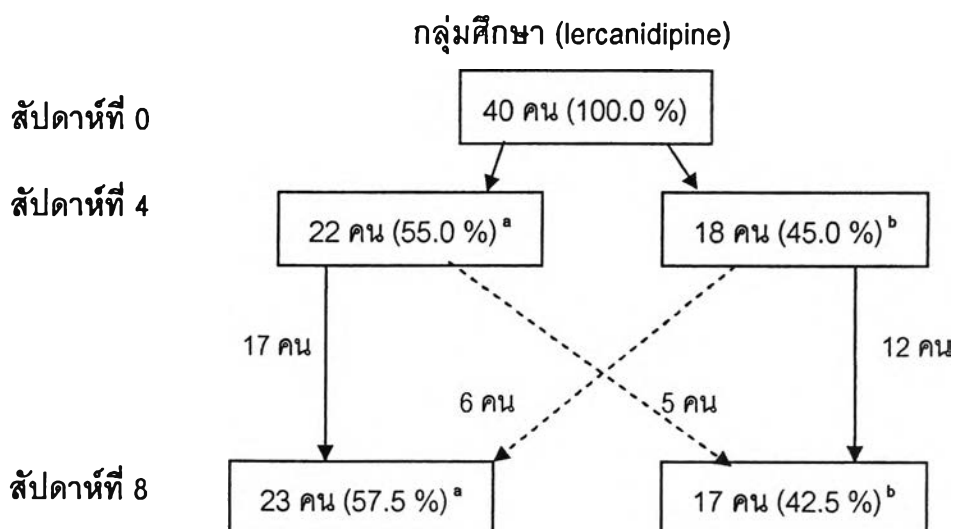
^b ที่สัปดาห์ที่ 8 วิเคราะห์โดยวิธี intention to treat analysis แทนค่าข้อมูลที่ขาดหายไป (N=39 ในกลุ่มศึกษา และ N=34 ในกลุ่มควบคุม) โดยผู้ป่วยที่ออกจากการวิจัยก่อนกำหนดจะถือว่าอยู่ในกลุ่มความดันโลหิตลดไม่ถึงเกณฑ์เป้าหมาย ซึ่งเป็นผู้ป่วยในกลุ่มศึกษา 1 คน (ไม่สะดวกเข้าร่วมวิจัย) และเป็นผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม 6 คน (ไม่สะดวกเข้าร่วมการวิจัย 1 คน ปวดศีรษะ 1 คน และ ขาบวม 4 คน)

การประเมินผลที่สิ้นสุดการวิจัยในสัปดาห์ที่ 8 พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา lercanidipine มีผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตลดได้ตามเกณฑ์เป้าหมายจำนวน 23 คน (ร้อยละ 57.5) และผู้ป่วยที่ความดันโลหิตลดไม่ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายจำนวน 17 คน (ร้อยละ 42.5) (เป็นผู้ป่วยที่ออกจากการวิจัย 1 คน เนื่องจากไม่สะดวกในการเข้าร่วมการวิจัย) ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา amlodipine มีความดันโลหิตลดได้ตามเกณฑ์เป้าหมายจำนวน 20 คน (ร้อยละ 50) (เป็นผู้ป่วยที่ออกจากการวิจัย 6 คน; ไม่สะดวกเข้าร่วมการวิจัย 1 คน ปวดศีรษะ 1 คน และขาบวม 4 คน) และมีผู้ป่วยที่ความดันโลหิตลดไม่ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายจำนวน 20 คน (ร้อยละ 50) ซึ่งเมื่อวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา lercanidipine และ amlodipine พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.654$) (ตารางที่ 19) และเมื่อทำการวิเคราะห์ความแตกต่างโดยวิธี per-protocol analysis ที่สัปดาห์ที่ 8 พบว่าได้ผลเช่นเดียวกันกับการวิเคราะห์โดยวิธี intention to treat analysis ดังนั้นยา lercanidipine และ amlodipine สามารถลดความดันโลหิตได้ถึงเกณฑ์เป้าหมายของผู้ป่วยตามแนวทางของ JNC 7 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิจัยของ Leonetti และคณะในปี 2002 (9) (ไม่ได้รายงานร้อยละของผู้ป่วยที่ลดความดันได้ตามเกณฑ์) และ Lund-Johansen และคณะในปี 2003 (54) ที่พบว่าประสิทธิผลในการลดความดันโลหิตของ lercanidipine และ amlodipine

ให้ได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของผู้ป่วยไม่มีความแตกต่างกัน (ร้อยละ 56 และ ร้อยละ 67 ตามลำดับ)

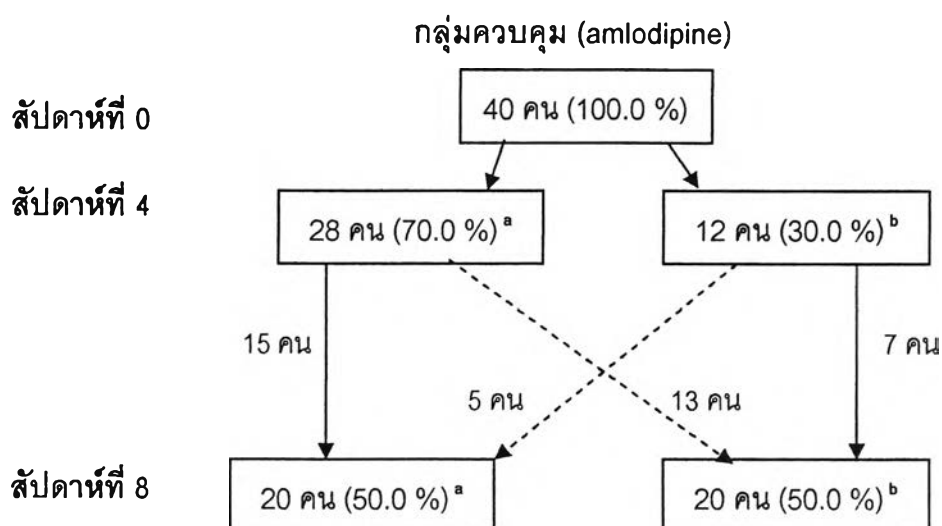
ผู้ป่วยที่ออกจากการวิจัยก่อนกำหนดมีทั้งหมด 7 คน โดยเป็นผู้ป่วยในกลุ่ม lercanidipine 1 คนและเป็นผู้ป่วยในกลุ่ม amlodipine 6 คน ซึ่งในสัปดาห์ที่ 8 ถือว่ากลุ่มผู้ป่วยนี้ลดความดันโลหิตไม่ได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย ผู้ป่วยในกลุ่ม lercanidipine ที่ควบคุมความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่สัปดาห์ที่ 4 (22 คน) เมื่อประเมินผลผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่สัปดาห์ที่ 8 (รูปที่ 11) พบว่ามีผู้ป่วยที่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเป้าหมายเหมือนเดิม 17 คน และไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์เหมือนเดิม 5 คน (มีผู้ป่วยออกจากการวิจัย 1 คน เนื่องจากไม่สะดวกในการเข้าร่วมการวิจัย สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์ที่สัปดาห์ที่ 4 และในสัปดาห์ที่ 8 ถือว่าไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์) ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา lercanidipine แล้วไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่สัปดาห์ที่ 4 (18 คน) จะได้รับการเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า และเมื่อประเมินผลในสัปดาห์ที่ 8 พบว่ามีผู้ป่วย 6 คนสามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์ แต่อีก 12 คนที่เหลือยังไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์

ผู้ป่วยในกลุ่ม amlodipine ที่ควบคุมความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่สัปดาห์ที่ 4 (28 คน) เมื่อประเมินผลผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่สัปดาห์ที่ 8 (รูปที่ 12) พบว่ามีผู้ป่วยที่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเป้าหมายเหมือนเดิม 15 คน และไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์เหมือนเดิม 13 คน มีผู้ป่วยออกจากการวิจัย 6 คน (ผู้ป่วย 5 คนควบคุมความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์ที่สัปดาห์ที่ 4 โดยใน 5 คนนี้เป็นผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ 4 คนและไม่สะดวกเข้าร่วมการวิจัย 1 คน) ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา amlodipine แล้วไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์ที่สัปดาห์ที่ 4 (12 คน) จะได้รับการเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า และเมื่อประเมินผลในสัปดาห์ที่ 8 พบว่ามีผู้ป่วย 5 คนสามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์ แต่อีก 7 คนที่เหลือยังไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์ เห็นได้ว่าในจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา amlodipine ทั้งหมด 5 คน มีผู้ป่วย 4 คนที่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์เป้าหมายแต่ต้องหยุดการใช้ยาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ดังนั้นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยาจึงเป็นสิ่งสำคัญ ที่เป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยไม่ยอมรับการรักษา และส่งผลกระทบต่อ การควบคุมความดันโลหิตของผู้ป่วย



^a ควบคุมความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย ^b ควบคุมความดันโลหิตไม่ได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย

รูปที่ 11 ผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาที่สามารถและไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่สัปดาห์ที่ 4 และ 8



^a ควบคุมความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย ^b ควบคุมความดันโลหิตไม่ได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย

รูปที่ 12 ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมที่สามารถและไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่สัปดาห์ที่ 4 และ 8

ในสัปดาห์ที่ 8 พบว่ามีผู้ป่วยที่ควบคุมความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์เพิ่มขึ้นอีกเพียงเล็กน้อยทั้งในกลุ่ม lercanidipine และ amlodipine ทั้งที่มีการปรับขนาดยาในสัปดาห์ที่ 4 เป็นสองเท่า เหตุผลอาจเนื่องมาจากการที่ผู้ป่วยอาจมีการปฏิบัติตัวเพื่อการควบคุมความดันโลหิตได้ลดลงจากเดิม ได้แก่ ออกกำลังกายและควบคุมอาหารได้ลดลง เป็นต้น เช่นเดียวกับการวิจัยของ Neaton และคณะในปี 1993 (65) ที่พบว่าเมื่อเวลาผ่านไปผู้ป่วยมีความสามารถในการปฏิบัติตัวเพื่อการควบคุมความดันโลหิตได้ลดลง หรืออาจเกิดจากสภาวะของผู้ป่วยในขณะที่ประเมินผลในสัปดาห์ที่ 8 ได้แก่ ความเครียด การเจ็บป่วย หรือการพักผ่อนน้อย เป็นต้น ซึ่งในการวิจัยนี้ไม่ได้ทำการควบคุมปัจจัยที่เกี่ยวกับการปฏิบัติตัวของผู้ป่วย และสภาวะของผู้ป่วยซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อค่าความดันโลหิต จึงอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้มีผู้ป่วยอีกเพียงเล็กน้อยที่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์เป้าหมายที่สัปดาห์ที่ 8

4.6 อัตราการเต้นของหัวใจ

อัตราการเต้นของหัวใจจะทำการประเมิน 2 ครั้งหลังจากผู้ป่วยได้รับยา lercanidipine และ amlodipine เป็นเวลา 4 และ 8 สัปดาห์ เมื่อประเมินผลในสัปดาห์ที่ 4 (ตารางที่ 20) พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา lercanidipine และ amlodipine มีค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจ 75.25 ± 12.89 ครั้งต่อนาที และ 70.80 ± 17.40 ครั้งต่อนาทีตามลำดับ เมื่อวิเคราะห์ความแตกต่างของอัตราการเต้นของหัวใจระหว่างกลุ่มผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.198$) ส่วนการประเมินผลในสัปดาห์ที่ 8 กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา lercanidipine และ amlodipine มีค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจ 76.63 ± 13.01 ครั้งต่อนาที และ 71.65 ± 12.34 ครั้งต่อนาทีตามลำดับ และเมื่อวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกัน ($p=0.083$) การวิเคราะห์ความแตกต่างของอัตราการเต้นของหัวใจก่อนและหลังการรักษาด้วยยา lercanidipine และ amlodipine ทั้งที่สัปดาห์ที่ 4 และ 8 พบว่ายาททั้งสองไม่ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจอย่างมีนัยสำคัญ ($p>0.05$)

ตารางที่ 20 อัตราการเต้นของหัวใจในผู้ป่วยหลังจากได้รับยาที่สัปดาห์ที่ 4 และ 8

อัตราการเต้นของหัวใจ	กลุ่มศึกษา	กลุ่มควบคุม	F	p-value ^a
HR (mean \pm SD, ครั้ง/นาที)				
สัปดาห์ที่ 0 (N=80)	72.45 \pm 13.98	67.03 \pm 12.09	3.446	0.067
สัปดาห์ที่ 4 (N=80)	75.25 \pm 12.89	70.80 \pm 17.40	1.689	0.198
สัปดาห์ที่ 8 (N=73) ^b	76.63 \pm 13.01	71.65 \pm 12.34	3.090	0.083

HR =heart rate; SD = standard deviation

^a วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมด้วยสถิติ ANOVA

^b ที่สัปดาห์ที่ 8 วิเคราะห์โดยวิธี intention to treat analysis แทนค่าข้อมูลที่ขาดหายไปด้วยค่าเฉลี่ย โดยที่ N=39 ในกลุ่มศึกษา และ N=34 ในกลุ่มควบคุม

ผลการวิจัยแสดงว่าอัตราการเต้นของหัวใจในผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา lercanidipine และ amlodipine ไม่มีความแตกต่างกัน และยาแต่ละตัวไม่ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจอย่างมีนัยสำคัญที่ก่อนและหลังได้รับยา ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Giorgio และคณะในปี 1999 (19) และ Leonetti และคณะในปี 2002 (9) แสดงให้เห็นว่า lercanidipine และ amlodipine ไม่ทำให้เกิดการกระตุ้นระบบประสาทอัตโนมัติที่เป็นสาเหตุทำให้หัวใจเต้นเร็ว (reflex tachycardia) ซึ่งน่าจะเป็นเพราะยาทั้งสองมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ยาวนาน ทำให้การลดความดันโลหิตเป็นไปอย่างช้าๆ จึงไม่ส่งผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจ (42,47)

4.7 การวิเคราะห์เพิ่มเติมในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาเพิ่มเป็น 2 เท่า

การวิเคราะห์เพิ่มเติมเพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา lercanidipine และ amlodipine แล้วไม่จำเป็นต้องได้รับการเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า พบว่าหลังจากการประเมินผลในสัปดาห์ที่ 4 มีกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา lercanidipine 10 มิลลิกรัม และ amlodipine 5 มิลลิกรัม (ได้รับขนาดยาเท่าเดิมไปจนถึงสัปดาห์ที่ 8) จำนวน 22 คนและ 28 คนตามลำดับ (ตารางที่ 21) เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มที่สัปดาห์ที่ 8 พบว่าค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำรวมในร่างกาย ปริมาณน้ำนอกเซลล์ ปริมาณน้ำในเซลล์ อัตราการเต้นของหัวใจไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ SBP และ DBP ($p > 0.05$) ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่าภายหลังจากการประเมินผลในสัปดาห์ที่ 4 มีผู้ป่วยที่ได้รับยา lercanidipine เพิ่มเป็น 20 มิลลิกรัมจำนวน 18 คน และได้รับ amlodipine เพิ่มเป็น 10 มิลลิกรัมจำนวน 12 คน เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มที่สัปดาห์ที่

8 (ตารางที่ 22) พบว่าค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำรวมในร่างกาย ปริมาณน้ำนอกเซลล์ ปริมาณน้ำในเซลล์ อัตราการเต้นของหัวใจ SBP และ DBP ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่จำเป็นต้องได้รับการเพิ่มขนาดยา ($p > 0.05$)

ตารางที่ 21 ข้อมูลต่างๆของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่าที่สัปดาห์ที่ 8 (N=50)

ข้อมูล	กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้เพิ่มขนาดยา		F	p-value ^c
	กลุ่มศึกษา ^a (N=22)	กลุ่มควบคุม ^b (N=28)		
TBW (mean \pm SD, L)	32.74 \pm 5.80	35.47 \pm 6.82	0.239	0.629
ECW (mean \pm SD, L)	14.17 \pm 2.43	14.71 \pm 2.30	0.262	0.613
ICW (mean \pm SD, L)	18.57 \pm 3.60	19.53 \pm 3.35	0.195	0.662
SBP (mean \pm SD, mmHg)	129.37 \pm 12.07	133.63 \pm 10.08	1.078	0.308
DBP (mean \pm SD, mmHg)	75.57 \pm 11.35	78.33 \pm 8.98	0.084	0.774
HR (mean \pm SD, beat/min)	73.0 \pm 11.53	69.56 \pm 11.93	0.857	0.362

TBW = total body water; ECW = extracellular water; ICW = intracellular water; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; HR = heart rate; SD = standard deviation; L = liter; mmHg = มิลลิเมตรปรอท

^a กลุ่มศึกษาได้รับยา lercanidipine 10 มิลลิกรัมต่อวัน

^b กลุ่มควบคุมได้รับยา amlodipine 5 มิลลิกรัมต่อวัน

^c วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมด้วยสถิติ ANOVA

ตารางที่ 22 ข้อมูลต่างๆของผู้ป่วยที่ได้รับการเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่าที่สัปดาห์ที่ 8 (N=30)

ข้อมูล	กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการเพิ่มขนาดยา		F	p-value ^c
	กลุ่มศึกษา ^a (N=18)	กลุ่มควบคุม ^b (N=12)		
TBW (mean ± SD, L)	37.03 ± 6.89	38.34 ± 7.63	0.239	0.629
ECW (mean ± SD, L)	16.01 ± 2.92	16.60 ± 3.25	0.262	0.613
ICW (mean ± SD, L)	21.01 ± 4.33	21.74 ± 4.55	0.195	0.662
SBP (mean ± SD, mmHg)	137.70 ± 14.34	132.69 ± 10.48	1.078	0.308
DBP (mean ± SD, mmHg)	80.73 ± 9.98	81.76 ± 8.80	0.084	0.774
HR (mean ± SD, beat/min)	81.06 ± 13.65	76.51 ± 12.38	0.857	0.362

TBW = total body water; ECW = extracellular water; ICW = intracellular water; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; HR = heart rate; SD = standard deviation; L = liter; mmHg = มิลลิเมตรปรอท

^a กลุ่มศึกษาได้รับยา lercanidipine 20 มิลลิกรัมต่อวัน

^b กลุ่มควบคุมได้รับยา amlodipine 10 มิลลิกรัมต่อวัน

^c วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมด้วยสถิติ ANOVA

เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา lercanidipine และ amlodipine แล้วไม่จำเป็นต้องได้รับการเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า (ตารางที่ 23) พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีจำนวนผู้ป่วยที่ควบคุมความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ JNC 7 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่สัปดาห์ที่ 8 (p=0.151) ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา lercanidipine และ amlodipine แล้วต้องได้รับการเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า (ตารางที่ 24) พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีจำนวนผู้ป่วยที่ควบคุมความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ JNC 7 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่สัปดาห์ที่ 8 เช่นเดียวกัน (p=0.938)

ผลการวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา lercanidipine 10 มิลลิกรัมต่อวัน และ amlodipine 5 มิลลิกรัมต่อวัน (ผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ได้รับขนาดยาเพิ่ม) ในสัปดาห์ที่ 8 พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีค่าปริมาณน้ำในร่างกาย อัตราการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิต และจำนวนผู้ป่วยที่ควบคุมความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์เป้าหมายไม่แตกต่างกัน ส่วนผลการวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา lercanidipine 20 มิลลิกรัมต่อวัน และ amlodipine 10 มิลลิกรัมต่อวัน (ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับขนาดยาเพิ่มเป็น 2 เท่า) ในสัปดาห์ที่ 8 พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2

กลุ่มมีค่าปริมาณน้ำในร่างกาย อัตราการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิต และจำนวนผู้ป่วยที่ควบคุมความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์เป้าหมายไม่แตกต่างกันเช่นเดียวกัน

ตารางที่ 23 ข้อมูลกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่าที่สามารถลดความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ JNC 7 ที่สัปดาห์ที่ 8 (N=50)

ความดันโลหิตในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการเพิ่มขนาดยา	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		χ^2	p-value ^c
	กลุ่มศึกษา ^a N=22	กลุ่มควบคุม ^b N=28		
ความดันโลหิตลดได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย	17 (77.3)	15 (53.6)	2.063	0.151
ความดันโลหิตลดไม่ถึงเกณฑ์เป้าหมาย	5 (22.7)	13 (46.4)		

^a กลุ่มศึกษาได้รับยา lercanidipine 10 มิลลิกรัมต่อวัน

^b กลุ่มควบคุมได้รับยา amlodipine 5 มิลลิกรัมต่อวัน

^c วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมด้วยสถิติ Chi-square test

ตารางที่ 24 ข้อมูลกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่าที่สามารถลดความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์เป้าหมายของ JNC 7 ที่สัปดาห์ที่ 8 (N=30)

ความดันโลหิตในผู้ป่วยที่ได้รับการเพิ่มขนาดยา	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		χ^2	p-value ^c
	กลุ่มศึกษา ^a N=18	กลุ่มควบคุม ^b N=12		
ความดันโลหิตลดได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย	6 (33.3)	5 (41.7)	0.006	0.938
ความดันโลหิตลดไม่ถึงเกณฑ์เป้าหมาย	12 (66.7)	7 (58.3)		

^a กลุ่มศึกษาได้รับยา lercanidipine 20 มิลลิกรัมต่อวัน

^b กลุ่มควบคุมได้รับยา amlodipine 10 มิลลิกรัมต่อวัน

^c วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมด้วยสถิติ Chi-square test