



รายงานการวิจัย

การศึกษาอุบัติการณ์การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วย
โรคความดันโลหิตสูง โรงพยาบาลแหลมฉบัง จังหวัดตราด

นางสาวศิริพร ขาวคม ภม. (เภสัชกรรมชุมชน)

โรงพยาบาลแหลมฉบัง จังหวัดตราด

E-mail : jung_ningsia@hotmail.com

บทคัดย่อ

สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทยแนะนำการใช้ยา simvastatin ร่วมกับยา amlodipine ตาม Food and Drug Administration (FDA) 2011⁷ ว่าควรได้รับยา simvastatin ไม่เกิน 20 มิลลิกรัมต่อวัน หากจำเป็นต้องใช้ amlodipine และ simvastatin ร่วมกันควรเจาะเลือดเพื่อหาค่า Creatine Phosphokinase (CPK) พื้นฐาน และให้คำแนะนำในการสังเกตอาการไม่พึงประสงค์จากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่รุนแรง และในกรณีที่ต้องการเพิ่มขนาดยาควรมีการติดตามผู้ป่วยไวขึ้น ผู้ทำการวิจัยจึงสนใจทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่มีการใช้ยาชนิดนี้จำนวนมากในโรงพยาบาลแหลมฉบัง เพื่อเป็นการศึกษาอุบัติการณ์การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่มีการใช้ยา amlodipine ร่วมกับยา simvastatin ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลแหลมฉบัง จังหวัดตราด ดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง 5 ปี พบว่า มีผู้ป่วยทั้งสิ้นจำนวน 2,997 คน ได้รับการส่งยาจากแพทย์ผู้ให้การรักษาที่มีการใช้ยา amlodipine ร่วมกับยา simvastatin จำนวน 962 คน คิดเป็นร้อยละ 32.1 โดยในการวิจัยครั้งนี้มีรูปแบบการส่งยาจากแพทย์ผู้ให้การรักษา 6 รูปแบบด้วยกัน เมื่อนำข้อมูลทั้งหมดมาวิเคราะห์ตามลักษณะข้อมูลทั่วไปพบว่า เป็นผู้ป่วยเพศหญิงร้อยละ 61.7 โดยกลุ่มอายุที่พบมากที่สุด คือ กลุ่มอายุน้อยกว่า 60 ปี ร้อยละ 39.2, กลุ่มอายุ 75 ปีขึ้นไปร้อยละ 20.5 และกลุ่มอายุ 65 – 69 ปี ร้อยละ 15.3 ตามลำดับ สำหรับยาที่ใช้ร่วมกันมากที่สุด ได้แก่ ยา amlodipine 5 mg ร่วมกับยา simvastatin 20 mg ร้อยละ 29.5 และพบการเกิดอันตรกิริยาร้อยละ 30.6 ของอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นทั้งหมด, ยา amlodipine 10 mg ร่วมกับยา simvastatin 20 mg ร้อยละ 25.5 และพบการเกิดอันตรกิริยาร้อยละ 27.2 ของอันตรกิริยาที่เกิดขึ้น และยา amlodipine 5 mg ร่วมกับยา simvastatin 10 mg ร้อยละ 20.4 และพบการเกิดอันตรกิริยาร้อยละ 21.0 ของอันตรกิริยาที่เกิดขึ้น ตามลำดับ โดยอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นจากการส่งใช้คู่ยา amlodipine ร่วมกับยา simvastatin จะเป็นอาการแสดงทางร่างกาย ได้แก่ ปวดเมื่อยขา เมื่อยน่อง เป็นต้น

จากการวิจัยอันตรกิริยาทางยาที่พบระหว่าง ยา Amlodipine กับ ยา Simvastatin ที่ได้นั้น ได้นำมาสู่การผลักดันข้อมูลเข้าสู่คณะกรรมการดูแลผู้ป่วยของโรงพยาบาลเพื่อนำมาพัฒนาแนวทางในการบริหารยาอันตรกิริยา เพื่อช่วยลดโอกาสในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังการใช้ยาคู่กัน นอกจากนั้นยังเป็นข้อมูลให้กับคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดของโรงพยาบาลในการผลักดันรายการยาลดไขมันชนิดอื่นๆ เข้าสู่บัญชีโรงพยาบาลเพื่อลดอันตรกิริยาทางยาลง

คำสำคัญ Drug Interaction, Amlodipine, Simvastatin

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

อันตรกิริยาระหว่างยา หรือ Drug Interaction เป็นปัญหาที่สำคัญซึ่งเกี่ยวกับความปลอดภัยในด้านการรักษา โดยเกิดขึ้นจากการที่ฤทธิ์หรือระดับยาในร่างกายของยาตัวหนึ่งถูกลดหรือทำให้เพิ่มขึ้นจากยาอีกตัวหนึ่งแล้วพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ หรือฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาเปลี่ยนแปลงไป ยาที่ได้รับผลกระทบจากอันตรกิริยาระหว่างยา เรียกว่า “object drug” ยาที่เป็นสาเหตุของผลกระทบนั้นเรียกว่า “precipitant drug” เมื่อใช้ยาทั้งสองร่วมกันอาจส่งผล ทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับผลการรักษาจากยาหรือทำให้ผู้ป่วยได้รับอันตรายจากการใช้ยานั้น เช่น เกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือความเป็นพิษจากยา The Boston collaborative drug surveillance program ปี 2003⁹ พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยาเฉลี่ย 3,600 รายงานต่อเดือนและพบว่าร้อยละ 6.5 ของรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยาเกิดมาจากอันตรกิริยาระหว่างยา ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตผู้ป่วยลดลงและเพิ่มค่าใช้จ่ายในการดูแลผู้ป่วยนอกจากนี้การศึกษาของ Toivo และคณะ¹ ได้ศึกษาจากฐานข้อมูลใบสั่งยาผู้ป่วยนอก ตามระบบเฝ้าระวังออนไลน์ ในประเทศฟินแลนด์ พบเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยาที่รุนแรงหรือไม่ควรใช้ร่วมกันถึงร้อยละ 0.5 และพบปฏิกิริยาระหว่างยากับยาอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกหรือควรใช้อย่างระมัดระวัง ถึงร้อยละ 7

การเกิดอันตรกิริยาทางยา เรียกว่า Drug interactions คือ ปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยา เกิดขึ้นเมื่อผลของยาชนิดหนึ่งเปลี่ยนไปเนื่องจากมียาชนิดอื่น อาหาร เครื่องดื่ม หรือสารเคมีจากสิ่งแวดล้อมอยู่ด้วย ผลที่ตามมาอาจเป็นไปได้ตั้งแต่สูญเสียผลทางการรักษา เป็นพิษ หรือฤทธิ์ทางเภสัชวิทยามีการเพิ่มขึ้นหรือลดลงอย่างคาดไม่ถึง ปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยาที่ไม่ต้องการ จัดเป็นปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ (adverse drug reaction) ชนิดหนึ่ง แต่บางครั้งก็อาจเป็นประโยชน์โดยทั่วไปจะใช้กับปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นภายในร่างกายมากกว่าภายนอกในร่างกาย²

กลไกการเกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยา สามารถแบ่งได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่

1. ปฏิกิริยายาต่อกันระหว่างยาทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic interactions) เป็นปฏิกิริยาที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงระดับยาสูงสุดในเลือด ปริมาณการดูดซึมยา หรืออัตราการกำจัดยาออกจากร่างกาย การเปลี่ยนแปลงระดับยาในร่างกายไม่ว่าจะเป็นการเพิ่มหรือการลดระดับยาอาจมีผลต่อเนื่องจนกระทั่งก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงฤทธิ์ในการรักษาหรือทำให้เกิดอาการข้างเคียงหรือความเป็นพิษของยาได้ ซึ่งแบ่งได้ 4 กลุ่มย่อย ดังนี้

- ปฏิกิริยาระหว่างยาในระหว่างกระบวนการดูดซึมยา
- ปฏิกิริยาระหว่างยาในระหว่างการกระจายตัวของยา
- ปฏิกิริยาระหว่างยาในกระบวนการเปลี่ยนแปลงสภาพยา
- ปฏิกิริยาระหว่างยาในกระบวนการขับยาออก

2. ปฏิกิริยายาต่อกันระหว่างยาทางพลศาสตร์ (Pharmacodynamic interactions) เป็นปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มหรือลดฤทธิ์ หรือเสริมอาการข้างเคียงของยา โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงระดับยา แบ่งได้ 4 กลุ่มย่อย ได้แก่

- การเสริมฤทธิ์และทำให้เกิดพิษ (Additive or synergistic interaction and combined toxicity)
- การต้านฤทธิ์กัน (Antagonistic of opposing interactions)
- การรบกวนสมดุลของเหลวและอิเล็กโทรไลต์
- การเปลี่ยนแปลงใน drug transport

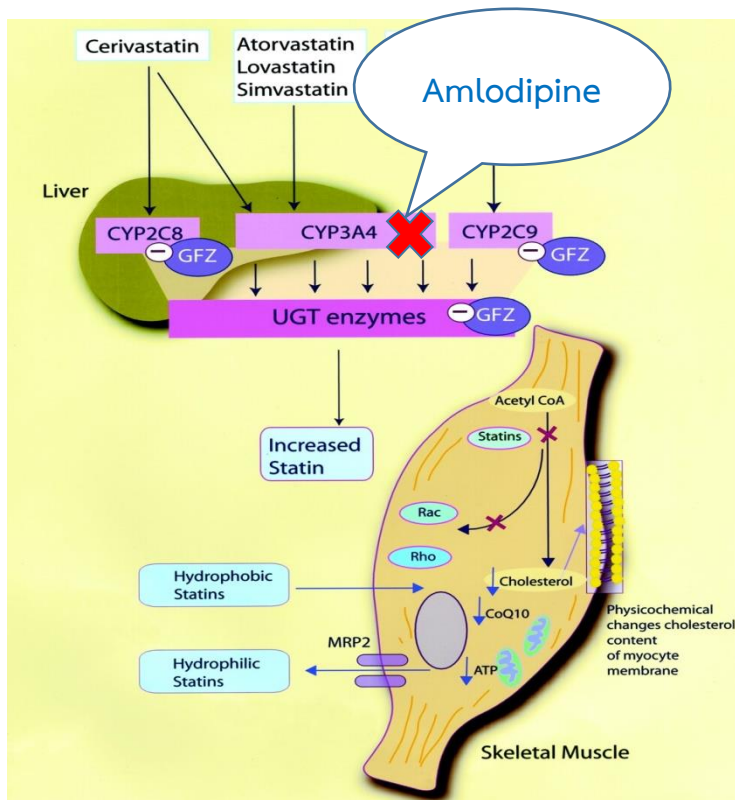
อันตรกิริยาทางยาที่พบในกลุ่มยาที่ใช้ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงในโรงพยาบาลแหลมฉบัง พบทั้งหมด 38 คู่ ที่เกิดอันตรกิริยาทางยากับยาอื่นๆที่มีในบัญชีโรงพยาบาล ทั้งที่เป็นยาในกลุ่มรักษาโรคเรื้อรังอื่นๆ และในยาที่ใช้ในการรักษาตามอาการต่างๆไป การวิจัยครั้งนี้สนใจศึกษาเฉพาะคู่ยา Amlodipine กับยา Simvastatin เนื่องจากข้อมูลการสั่งใช้ยา Amlodipine เป็นยาที่มีการสั่งจ่ายจำนวนมาก ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงของโรงพยาบาลแหลมฉบัง

Simvastatin จัดเป็นยาลดไขมันกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitor ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในประเทศไทย และจัดอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ เป็นตัวเลือกแรกที่แพทย์จะให้เมื่อผู้ป่วยมีภาวะไขมันสูง หรือในบางรายให้เพื่อป้องกันการเกิดโรคหัวใจและโรคสมองขาดเลือด

Amlodipine จัดเป็นยาลดความดันในกลุ่ม Calcium-channel blockers ที่อยู่ในบัญชียาหลักเช่นกัน และก็เป็นหนึ่งในตัวที่นิยมใช้ในคนไข้ความดันโลหิตสูง เป็นหนึ่งในกลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ดีในการลดความดันโลหิตและเป็นหนึ่งใน first-line therapy ของโรคความดันโลหิตสูง

ยาทั้งสองแม้มีประโยชน์ทางการแพทย์ แต่ก็มียาผลข้างเคียงเช่นกัน โดยทางองค์การอาหารและยาได้แจ้งเตือนผู้ที่ใช้ยาทั้งสองชนิดร่วมกัน เนื่องจากพบว่าเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อได้ กลไกเกิดจากยาลดไขมัน Simvastatin ในปกติเมื่อออกฤทธิ์แล้วร่างกายจะกำจัดยาโดยเปลี่ยนรูปยาผ่านเอนไซม์ CYP3A4 แต่ในขณะเดียวกัน Amlodipine มีฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์นี้ ทำให้การกำจัดยา Simvastatin ลดลง ซึ่งปกติยานี้จะมีผลข้างเคียงเด่นด้านอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อ Myopathy, Myalgia หรือ Rhabdomyolysis อยู่แล้ว และแปรผันตามขนาดยาที่เพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงอาจทำให้มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ยาสองตัวนี้ร่วมกัน การใช้ Amlodipine 10 mg ร่วมกับ Simvastatin 20 mg มีความเสี่ยงในการเกิดความผิดปกติทางกล้ามเนื้อเทียบเท่ากับการใช้ Simvastatin เดี่ยว 40 mg ดังแสดงในรูปที่ 1

ดังนั้นองค์การอาหารและยาจึงออกประกาศแนะนำให้จำกัดขนาดยาทั้งสองชนิดเมื่อต้องใช้ร่วมกัน โดยแนะนำให้ไม่ให้ใช้ Simvastatin เกิน 20 มิลลิกรัม



รูปที่ 1 กลุ่มยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยา simvastatin (simvastatin-drug interaction)⁸



โรงพยาบาลแหลมฉบัง เป็นโรงพยาบาลชุมชนขนาด 30 เตียง ที่ได้มีการพัฒนางานคุณภาพมาตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2548 ปัจจุบันโรงพยาบาลให้การรักษาผู้ป่วยหลากหลายกลุ่มโรคมามากขึ้น ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสได้รับยาที่มีความซับซ้อนหลากหลาย และมีแนวโน้มของการเกิดอันตรกิริยาของยา เพื่อให้ผู้ที่มารับบริการที่โรงพยาบาลมีความปลอดภัย และโรงพยาบาลได้รับการรับรองในมาตรฐานการให้บริการทางเภสัชกรรม ซึ่ง จำเป็นจะต้องให้ความรู้คำแนะนำการใช้ยา ติดตามปัญหาจากการใช้ยาของผู้ป่วย และป้องกันการเกิดอาการ ไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น ดังนั้นผู้วิจัยจึงทำการศึกษาและติดตามผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปและมีการใช้ยา Amlodipine และ Simvastatin พร้อมกันหรือในช่วงเวลาเดียวกัน ตามการได้รับ รายงานจากหน่วยงานภายในโรงพยาบาลเกี่ยวกับอาการของผู้ป่วยที่มาขอคำปรึกษาเกี่ยวกับอาการปวดเมื่อย กล้ามเนื้อไม่ทราบสาเหตุ จึงได้มีการค้นหาปัญหาจากประวัติรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ พบว่า มีการได้รับยา Amlodipine และ Simvastatin ร่วมกันทำให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาขึ้น คือ Myopathy หรือ Rhabdomyolysis จากการสืบค้นฐานข้อมูลพบว่าอันตรกิริยาดังกล่าวก่อให้เกิดก่อให้เกิดความเสียหายอย่าง ถาวร ส่งผลให้ค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลเพิ่มสูงขึ้น ทำให้ผู้ป่วยนอกจากต้องเข้ารับการรักษาด่วนใน โรงพยาบาลหรือต้องเข้าห้องฉุกเฉิน รวมทั้งอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดความพิการหรือเสียชีวิตได้

ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาอุบัติการณ์การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง โรงพยาบาลแหลมฉบัง จังหวัดตราด ระหว่างยา Amlodipine กับยา Simvastatin เมื่อใช้ร่วมกันแล้วจะ เกิดผลทำให้ Myopathy หรือ Rhabdomyolysis หรือไม่และมากน้อยเพียงใด โดยเชื่อว่าข้อมูลดังกล่าวจะเป็น ประโยชน์ ในการบริหารจัดการยาและการรักษาผู้ป่วยต่อไป นอกจากนี้ยังพบรายงานกรณีศึกษาของ เครื่องช่วยเภสัชกรเซฟโดส ที่พบว่าเมื่อผู้ป่วยเพิ่มขนาดยา amlodipine จาก 5 เป็น 10 มิลลิกรัมต่อวัน แม้ จะใช้ simvastatin ไม่เกิน 20 มิลลิกรัมต่อวัน แต่ก็พบอาการไม่พึงประสงค์จากการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง ยาที่รุนแรง และมีคำแนะนำว่าหากจำเป็นต้องใช้ amlodipine และ simvastatin ร่วมกัน ก็ควรเจาะเลือด เพื่อหาค่า CPK (Creatinine Phosphokinase) พื้นฐาน และให้คำแนะนำในการสังเกตอาการไม่พึงประสงค์ จากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่รุนแรง

วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การใช้ยา Amlodipine กับยา Simvastatin ร่วมกันในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง

สมมติฐานการวิจัย (หากมี) ระบุเป็นข้อ ๆ

-

กรอบแนวคิดในการวิจัย

-

วิธีดำเนินการวิจัย

1. รูปแบบการวิจัย เป็นการวิจัยในรูปแบบการวิจัยเชิงพรรณนา (Descriptive study)
2. ประชากร ได้แก่ ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลแหลมฉบัง จังหวัดตราด 5 ปีย้อนหลัง (ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2564) จำนวนทั้งหมด 2,997 คน
3. กลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลแหลมฉบัง จังหวัดตราด 5 ปีย้อนหลัง (ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2564) และได้รับการส่งยาจากแพทย์ ผู้ให้การรักษาที่มีการใช้ยา amlodipine ร่วมกับยา simvastatin ทุกคนรวมทั้งสิ้น 962 คน โดยมีเกณฑ์การ คัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง ดังนี้



- เป็นผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลแหลมฉบัง จังหวัดตราด
ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2564

- เป็นผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ได้รับยา amlodipine กับยา simvastatin ร่วมกัน
- เป็นผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่อายุมากกว่า 18 ปีบริบูรณ์

4. ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

ก. ระยะเตรียมการ

1. ศึกษาแนวคิด ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง
2. กำหนดกรอบแนวคิดในการศึกษาอุบัติการณ์การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา ที่มีการใช้ยา amlodipine ร่วมกับยา simvastatin ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง
3. กำหนดแนวทางและวางแผนการดำเนินการวิจัยทั้งเรื่องเครื่องมือที่ใช้ในการรวบรวมข้อมูล การรวบรวมข้อมูลและการวิเคราะห์ข้อมูล

ข. ขั้นตอนการ

1. รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลแหลมฉบัง จังหวัดตราด และได้รับการสั่งยาจากแพทย์ผู้ให้การรักษาที่มีการใช้ยา amlodipine ร่วมกับยา simvastatin 5 ปีย้อนหลัง (ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2564) จากฐานข้อมูลโปรแกรม HosXP ของโรงพยาบาลแหลมฉบัง
2. บันทึกข้อมูลผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลแหลมฉบัง จังหวัดตราด และได้รับการสั่งยาจากแพทย์ผู้ให้การรักษาที่มีการใช้ยา amlodipine ร่วมกับยา simvastatin 5 ปีย้อนหลัง ลงในแบบบันทึกข้อมูลที่ผู้วิจัยสร้างขึ้น
3. วิเคราะห์อุบัติการณ์การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา ที่มีการใช้ยา amlodipine ร่วมกับยา simvastatin จำแนกตามเพศ กลุ่มอายุ ขนาดยาที่ใช้และระยะเวลาที่มีการใช้ยาร่วมกัน

5. ระยะเวลาดำเนินการ

ดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลหลังจากที่ได้รับการพิจารณาเห็นชอบจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จังหวัดตราด (ตามเอกสารที่ 27/2565 ลงวันที่ 31 ตุลาคม 2565)

6. เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล ประกอบด้วย

1. แบบรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลแหลมฉบัง จังหวัดตราด และได้รับการสั่งยาจากแพทย์ผู้ให้การรักษาที่มีการใช้ยา amlodipine ร่วมกับยา simvastatin 5 ปีย้อนหลัง (ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2564) ใช้ข้อมูลทุติยภูมิจากฐานข้อมูลโปรแกรม HosXP ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงของโรงพยาบาลแหลมฉบัง
2. แบบบันทึกเพื่อแจกแจงข้อมูลผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลแหลมฉบัง จังหวัดตราด และได้รับการสั่งยาจากแพทย์ผู้ให้การรักษาที่มีการใช้ยา amlodipine ร่วมกับยา simvastatin 5 ปีย้อนหลัง ที่ผู้วิจัยศึกษาและนำมาพัฒนาเป็นแบบเก็บข้อมูลในครั้งนี้ประกอบด้วยเพศ, อายุ, ขนาดของยาที่ใช้ร่วมกัน, ระยะเวลาการใช้ยา และผลของการเกิดอันตรกิริยาหรืออาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยา

7. การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ อายุ ขนาดของยาที่ใช้ ระยะเวลาการใช้ยา นำเสนอด้วยสถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน และร้อยละ
2. ข้อมูลการเกิดอันตรกิริยาหรืออาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยา ได้แก่ อาการที่เกิด ความถี่ ความรุนแรง นำเสนอด้วยสถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน และร้อยละ



ผลการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่มีการใช้ยา amlodipine ร่วมกับยา simvastatin ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลแหลมฉบัง จังหวัดตราด ดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลแหลมฉบัง จังหวัดตราด 5 ปี ย้อนหลัง (ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2564) และได้รับการสั่งยาจากแพทย์ผู้ให้การรักษาที่มีการใช้ยา amlodipine ร่วมกับยา simvastatin ทุกคน รวมทั้งสิ้น 962 คน ผลการศึกษาพบ ดังนี้

1. ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง พบว่า ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2564 มีผู้ป่วยความดันโลหิตสูงมารับการรักษาที่โรงพยาบาลแหลมฉบังทั้งสิ้นจำนวน 2,997 คน ในจำนวนนี้เป็นผู้ป่วยความดันโลหิตสูง ที่ได้รับการสั่งยาจากแพทย์ผู้ให้การรักษาที่มีการสั่งใช้ยา amlodipine ร่วมกับยา simvastatin จำนวน 962 คน คิดเป็นร้อยละ 32.1 จากจำนวนผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงทั้งหมด และเมื่อนำผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ได้รับการสั่งยาจากแพทย์ผู้ให้การรักษาที่มีการใช้ยา amlodipine ร่วมกับยา simvastatin ในระยะเวลา 5 ปีย้อนหลัง ทั้งหมดมาวิเคราะห์ตามลักษณะข้อมูลทั่วไปพบว่า เป็นผู้ป่วยเพศหญิงร้อยละ 61.7 โดยกลุ่มอายุที่พบมากที่สุด ได้แก่ กลุ่มอายุน้อยกว่า 60 ปีร้อยละ 39.2 รองลงมา ได้แก่ กลุ่มอายุ 75 ปีขึ้นไปร้อยละ 20.5 และกลุ่มอายุ 65-69 ปี ร้อยละ 15.3 ตามลำดับ สำหรับคู่ยาที่ใช้ร่วมกันมากที่สุด ได้แก่ ยา amlodipine 5 mg ร่วมกับยา simvastatin 20 mg ร้อยละ 29.5 รองลงมา ได้แก่ ยา amlodipine 10 mg ร่วมกับยา simvastatin 20 mg ร้อยละ 25.5 และยา amlodipine 5 mg ร่วมกับยา simvastatin 10 mg ร้อยละ 20.4 ตามลำดับ ข้อมูลแสดงดังตารางที่ 1



ตารางที่ 1 แสดงจำนวนและร้อยละ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยความดันโลหิตสูง

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน	ร้อยละ
1.เพศ		
- ชาย	368	38.3
- หญิง	594	61.7
รวม	962	100.0
2.กลุ่มอายุ(ปี)		
- น้อยกว่า 60 ปี	377	39.2
- 60 - 64 ปี	130	13.5
- 65 - 69 ปี	147	15.3
- 70 - 74 ปี	111	11.5
- 75 ปีขึ้นไป	197	20.5
รวม	962	100.0
3.ยาที่ได้รับ		
- amlo (5) vs sim (10)	196	20.4
- amlo (5) vs sim (20)	284	29.5
- amlo (5) vs sim (40)	27	2.8
- amlo (10) vs sim (10)	187	19.4
- amlo (10) vs sim (20)	245	25.5
- amlo (10) vs sim (40)	23	2.4
รวม	962	100.0

หมายเหตุ :

1. amlo หมายถึง amlodipine และ sim หมายถึง simvastatin
2. () คือ ขนาดยา หน่วยมิลลิกรัมของยา

2. ข้อมูลการได้รับยาของกลุ่มตัวอย่าง เมื่อนำข้อมูลการได้รับยาของผู้ป่วยความดันโลหิตสูงมารับการรักษาที่โรงพยาบาลแหลมฉบัง จังหวัดตราด พบว่า ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2564 มีผู้ป่วยความดันโลหิตสูงมารับการรักษาที่โรงพยาบาลได้รับการส่งยาจากแพทย์ผู้ให้การรักษาที่มีการใช้คู่ยา amlodipine ร่วมกับยา simvastatin โดยมีการส่งยาจากแพทย์ผู้ให้การรักษาที่มีการใช้ยา amlodipine ร่วมกับยา simvastatin ทั้งหมด 6 สูตรการรักษา ได้แก่ ยา amlodipine 5 mg ร่วมกับยา simvastatin 10 mg, ยา amlodipine 5 mg ร่วมกับยา simvastatin 20 mg, ยา amlodipine 5 mg ร่วมกับยา simvastatin 40 mg, ยา amlodipine 10 mg ร่วมกับยา simvastatin 10 mg, ยา amlodipine 10 mg ร่วมกับยา simvastatin 20 mg และ ยา amlodipine 10 mg ร่วมกับยา simvastatin 40 mg สำหรับระยะเวลาที่ได้รับยาพบว่าผู้ป่วยความดันโลหิตสูงส่วนใหญ่ได้รับยามากกว่า 1 ปี โดยพบมากที่สุดในกลุ่มที่ได้รับคู่ยา amlodipine 10 mg ร่วมกับยา simvastatin 20 mg พบร้อยละ 36.3, คู่ยา amlodipine 5 mg ร่วมกับยา simvastatin 20 mg พบร้อยละ 28.6 และคู่ยา amlodipine 5 mg ร่วมกับยา simvastatin 10 mg พบร้อยละ 21.7 ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ได้รับยาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 ปี พบมากที่สุดในกลุ่มที่ได้รับยา amlodipine 5 mg ร่วมกับยา simvastatin 20 mg ร้อยละ 30.6, คู่ยา



amlodipine 10 mg ร่วมกับยา simvastatin 10 mg พบร้อยละ 30.1 และคู่ยา amlodipine 5 mg ร่วมกับยา simvastatin 10 mg พบร้อยละ 18.9 ตามลำดับ แสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลการได้รับคู่ยา amlodipine ร่วมกับยา simvastatin จำแนกตามระยะเวลาการได้รับ

ขนาดของยาที่ใช้	ระยะเวลาการใช้ยา(ปี)	
	น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 ปี	มากกว่า 1 ปี
amlo (5) vs sim (10)	86 (18.9)	110 (21.7)
amlo (5) vs sim (20)	139 (30.6)	145 (28.6)
amlo (5) vs sim (40)	17 (3.7)	10 (2.0)
amlo (10) vs sim (10)	137 (30.1)	50 (9.9)
amlo (10) vs sim (20)	61 (13.4)	184 (36.3)
amlo (10) vs sim (40)	15 (3.3)	8 (1.5)
รวม	455 (47.3)	507 (52.7)

หมายเหตุ : 1. amlo หมายถึง amlodipine และ sim หมายถึง simvastatin

2. () คือ ขนาดยา หน่วยมิลลิกรัมของยา

3. จากข้อมูลการได้รับคู่ยาในช่วงอายุต่างๆ พบว่าในกลุ่มอายุต่ำกว่า 60 ปี มีจำนวนมากกว่ากลุ่มอายุอื่นและอยู่ในคู่การสั่งใช้ยา amlodipine 5 mg กับยา simvastatin 20 mg รองลงมาเป็นคู่ยา amlodipine 5 mg ร่วมกับยา simvastatin 10 mg และคู่ยา amlodipine 10 mg กับยา simvastatin 20 mg ตามลำดับ ข้อมูลแสดงในตารางที่ 3

ส่วนข้อมูลแสดงการเกิดอันตรกิริยาระหว่างการใช้ยา พบว่าผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ได้รับยา amlodipine 5 mg ร่วมกับยา simvastatin 20 mg มีอาการมากที่สุดร้อยละ 30.3 รองลงมาได้แก่ยา amlodipine 10 mg ร่วมกับยา simvastatin 20 mg มีอาการร้อยละ 27.3 และยา amlodipine 5 mg ร่วมกับยา simvastatin 10 mg มีอาการร้อยละ 20.8 ตามลำดับ ข้อมูลแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลการได้รับคู่ยา amlodipine ร่วมกับยา simvastatin ในขนาดต่างๆ

ขนาดของยาที่ใช้	เพศ		กลุ่มอายุ(ปี)				
	ชาย	หญิง	<60 ปี	60 – 64 ปี	65 – 69 ปี	70 – 74 ปี	75 ปีขึ้นไป
amlo (5) vs sim (10)	80(40.8)	116(59.2)	94(48.0)	22(11.2)	29(14.8)	16(8.2)	35(17.8)
amlo (5) vs sim (20)	110(38.7)	174(61.3)	113(39.8)	35(12.3)	42(14.8)	37(13.0)	57(20.1)
amlo (5) vs sim (40)	10(37.0)	17(63.0)	9(33.3)	6(22.2)	5(18.6)	4(14.8)	3(11.1)
amlo (10) vs sim (10)	67(35.8)	120(64.2)	67(35.8)	22(11.8)	29(15.5)	29(15.5)	40(21.4)
amlo (10) vs sim (20)	98(40.0)	147(60.0)	89(36.3)	39(15.9)	37(15.1)	21(8.6)	59(24.1)
amlo (10) vs sim (40)	3(13.0)	20(87.0)	5(21.7)	6(26.1)	5(21.7)	4(17.4)	3(13.1)

หมายเหตุ : 1. amlo หมายถึง amlodipine และ sim หมายถึง simvastatin 2. () คือ ขนาดยา หน่วยมิลลิกรัมของยา

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลการเกิดอาการอันตรกิริยาระหว่างการใช้ยา

ขนาดของยาที่ใช้	เกิดอันตรกิริยาระหว่าง		ไม่เกิดอันตรกิริยาระหว่าง	
	การใช้ยา		การใช้ยา	
amlo (5) vs sim (10)	74(20.8)		122(20.1)	
amlo (5) vs sim (20)	108(30.3)		176(29.1)	
amlo (5) vs sim (40)	11(3.1)		16(2.6)	
amlo (10) vs sim (10)	61(17.1)		126(20.8)	
amlo (10) vs sim (20)	97(27.3)		148(24.4)	
amlo (10) vs sim (40)	5(1.4)		18(3.0)	
รวม	356(36.7)		606(63.3)	

หมายเหตุ : 1. amlo หมายถึง amlodipine และ sim หมายถึง simvastatin

2. () คือ ขนาดยา หน่วยมิลลิกรัมของยา

อภิปรายผล

จากการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง 5 ปีระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2564 มีผู้ป่วยความดันโลหิตสูงมารับการรักษาที่โรงพยาบาลแหลมฉบังทั้งสิ้นจำนวน 2,997 คน ในจำนวนนี้เป็นผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ได้รับการสั่งยาจากแพทย์ผู้ให้การรักษาที่มีการใช้ยา amlodipine ร่วมกับยา simvastatin จำนวน 962 คน คิดเป็นร้อยละ 32.1 จากจำนวนผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงทั้งหมด ในจำนวนผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ได้รับการสั่งยาจากแพทย์ผู้ให้การรักษาที่มีการใช้ยา amlodipine ร่วมกับยา simvastatin จำนวน 962 คน พบผู้ป่วยที่มีอาการจากอันตรกิริยาระหว่างการใช้ยา amlodipine ร่วมกับยา simvastatin จำนวน 353 คนคิดเป็นร้อยละ 36.7 ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยที่มีอาการที่ไม่พึงประสงค์อันเนื่องมาจากการใช้ยาของประเทศไทยที่พบเพียง ร้อยละ 20⁴ แต่สอดคล้องกับการศึกษาของ Hanki Son และคณะ⁵ ศึกษาการพัฒนาแบบจำลองอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับการบริหารยาร่วมกันระหว่างยา Amlodipine กับยา simvastatin พบว่ายา Amlodipine มีอิทธิพลต่อการกำจัด simvastatin โดยทำให้การดูดซึมของยา simvastatin เพิ่มขึ้นร้อยละ 46.0 และลดการขจัดยา simvastatin ลงร้อยละ 13.0 โดยพบว่าผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ได้รับยา amlodipine 5 mg ร่วมกับยา simvastatin 20 mg มีอาการมากที่สุด รองลงมา ได้แก่ คู่ยา amlodipine 10 mg ร่วมกับยา simvastatin 20 mg และยา amlodipine 5 mg ร่วมกับยา simvastatin 10 mg ตามลำดับ นอกจากนี้จากการศึกษาายังพบว่าเพศหญิงมีอาการที่เกิดจากการใช้คู่ยาทุกคู่มากกว่าเพศชายในทุกช่วงอายุ โดยพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่มีอายุต่ำกว่า 60 ปี จะมีอาการมากกว่ากลุ่มอายุอื่น ในยา amlodipine 5 mg ร่วมกับยา simvastatin 20 mg ในยา amlodipine 5 mg ร่วมกับยา simvastatin 10 mg และยา amlodipine 10 mg ร่วมกับยา simvastatin 20 mg ตามลำดับ ส่วนระยะเวลาในการใช้ยา พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา amlodipine 10 mg ร่วมกับยา simvastatin 10 mg มีอาการมากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาน้อยกว่า 1 ปี นอกนั้นผู้ได้รับยาเกินกว่า 1 ปี จะมีอาการมากกว่าสอดคล้องกับการศึกษาของ Hanki Son และคณะ⁵ ศึกษาการพัฒนาแบบจำลองอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับการบริหารยาร่วมกันระหว่างยา Amlodipine กับยา simvastatin พบว่าเมื่อให้ยา Amlodipine ร่วมกับกับยา simvastatin และ อายุและน้ำหนักมีผลอย่างมากต่อความเข้มข้นของยา Amlodipine และสอดคล้องกับการศึกษาของเบญจญา ทวีชุมพล³ ที่ประเมินอันตรกิริยาระหว่างยาที่ใช้ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง โรงพยาบาลชุมพรเขตรอุดมศักดิ์ เพื่อศึกษาความชุกของผู้ป่วยได้รับยาที่อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและระดับนัยสำคัญทางคลินิกของยาแต่ละคู่ยา 10 คู่ ซึ่งมีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาต่อกัน

ในผู้ป่วยแต่ละราย พบว่าความชุกของผู้ป่วยที่ได้รับคูยาซึ่งอาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาพบถึงร้อยละ 42.50 ทั้งนี้การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (drug interactions, DI) เป็นการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติของยาตัวหนึ่ง (objective drug, OD) โดยการเปลี่ยนแปลงนี้เกิดจากฤทธิ์ของยา (precipitant drug) สารเคมีหรืออาหารที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกันกับ OD ผลกระทบที่เกิดขึ้นนี้อาจจะมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic) หรือเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamic, PD) ของ OD ก็ได้ โดยผลกระทบที่เกิดขึ้นนี้อาจมีผลทั้งทำให้ผลการรักษาไม่ได้ผล อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงจากยาหรืออาจไม่มีผลต่อการรักษาทางคลินิกเลยก็ได้ สำหรับพบอาการอันตรกิริยาที่พบระหว่างการใช้อยา amlodipine ร่วมกับยา simvastatin ได้แก่ ปวดเมื่อยขาและน่อง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Methira Siriangkawat และคณะ⁶ ศึกษาความชุกของการเกิดอันตรกิริยาของผู้ป่วยคนไทยที่ได้รับยา simvastatin และการประเมินอาการปวดกล้ามเนื้อจากการเกิดอันตรกิริยาจากยา simvastatin พบว่ามีอาการ Myalgia 40% Myositis 20% และ Asymptomatic raising creatinine kinase 40% ดังนั้นหากทราบว่ายาที่ผู้ป่วยได้รับอาจเกิด DI กันได้ก็ต้องใช้ยาดังกล่าวอย่างระมัดระวัง ให้เฝ้าสังเกตการเกิดพิษของยาอย่างสม่ำเสมอ พร้อมทั้งให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ซึ่งจะก่อให้เกิดผลกระทบต่อผู้ป่วยน้อยลงและทำให้แพทย์แก้ไขภาวะดังกล่าวอย่างทันท่วงที ปัญหาการเกิด DI หรือ การเฝ้าระวังการเกิด DI มักเป็นปัญหาที่ถูกมองข้ามไปในการดูแลผู้ป่วย หากแพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์ตระหนักถึงและเฝ้าระวังการเกิด DI จะเป็นสิ่งที่ทำให้การรักษาผู้ป่วยเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น อย่างไรก็ตามยาที่ใช้ในปัจจุบันมีมากมายหลายชนิด การจดจำ DI ของยาแต่ละชนิดมีความยุ่งยาก การใช้ข้อมูลสารสนเทศ (Internet) จะช่วยให้ข้อมูลเกี่ยวกับ DI ได้มากขึ้น

จากการวิจัยอันตรกิริยาทางยาที่พบระหว่าง ยา Amlodipine กับ ยา Simvastatin ที่ได้นั้นจะพบว่าเมื่อเพิ่มขนาดยาทั้งยา Amlodipine 10 mg และยา Simvastatin 40 mg แล้วพบอาการไม่พึงประสงค์ทางยาภายหลังการใช้ยาคู่กันน้อยกว่ากลุ่มอื่นๆ อาจเนื่องจากขนาดตัวอย่างในกลุ่มดังกล่าวมีจำนวนน้อย จึงอาจทำให้ผลการวิจัยถึงอันตรกิริยาที่ได้น้อยกว่ากลุ่มอื่นๆ นอกจากนี้จากการวิจัยที่ได้ในครั้งนี้นำมาสู่การผลักดันข้อมูลเข้าสู่คณะกรรมการดูแลผู้ป่วยของโรงพยาบาลเพื่อนำมาพัฒนาแนวทางในการบริหารยาอันตรกิริยา เพื่อช่วยลดโอกาสในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังการใช้ยาคู่กัน นอกจากนั้นยังเป็นข้อมูลให้กับคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดของโรงพยาบาลในการผลักดันรายการยาลดไขมันชนิดอื่นๆ เข้าสู่บัญชีโรงพยาบาลเพื่อลดอันตรกิริยาทางยา เนื่องจากพบผู้ป่วยทั้งในโรคความดันโลหิตสูงและโรคไขมันในเลือดสูงเพิ่มขึ้นทุกปี

ข้อเสนอแนะ

1. การผลักดันเพิ่มรอบบัญชียาของโรงพยาบาล ในรายการยาลดไขมันอื่นๆ เพื่อเป็นทางเลือกในการใช้ยาตามแนวทางในการรักษา และเพื่อเป็นการป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดการอันตรกิริยาทางยาได้
2. จำเป็นต้องมีมาตรการส่งเสริมใช้ยาแบบบูรณาการ ให้สู่การปฏิบัติในระดับยั่งยืน
3. พัฒนากลไกในการลดการใช้ยาที่ไม่สมเหตุผลที่เกิดขึ้นในระบบสุขภาพ เช่น การผนวกบัญชียาจำเป็นเข้าสู่ชุดสิทธิประโยชน์ในการเบิกจ่ายค่ารักษาพยาบาลของระบบประกันสุขภาพ



เอกสารอ้างอิง

1. Mikkola JAV, Laine K, Airaksinen M. Toivo TM. (2016). Identifying high risk medications causing potential drug-drug interaction in outpatient: a prescription database study based on an online surveillance system. *Res Social Adm*, 559-68.
2. ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยมหิดล . เภสัชวิทยา เล่ม 1 . หน้า 59-69. พิมพ์ครั้งที่ 2 . กรุงเทพมหานคร : บริษัท นิวไทยมิตรการพิมพ์ (1996) จำกัด , 2542.
3. เบญชญา ทวีชุมพล.(2563).การประเมินอันตรกิริยาระหว่างยาที่ใช้ในผู้ป่วยล้างท่อไตทางช่องท้อง โรงพยาบาลชุมพรเขตอุดมศักดิ์.วารสารเภสัชคลินิก ปีที่ 26 ฉบับที่ 3 (กันยายน-ธันวาคม 2563).
4. สำนักงานนโยบายและยุทธศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุข. (2564) สถิติสาธารณสุขปี 2560 - 2564. [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มาแหล่งข้อมูลระบบออนไลน์ <http://bps.ops.moph.go.th/2.3.4-48.xls> (15 ธันวาคม 2564)
5. Hankil Sonและคณะ . (2014). Development of a pharmacokinetic interaction model for co-administration of simvastatin and Amlodipine. *Drug Metab Pharmacokinet* ,120-8.
6. Methira Siringkhawut,P.T. (2016). Prevalence of potential drug interactions in Thai patients receiving simvastatin: The causality assessment of musculoskeletal adverse event induce by Statin interaction. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 823-829.
7. FDA. Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zorcor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. December 15.2011.
8. Carl J. Vaughan and Antonio M. GottoJr.;Update on Statins: 2003.;Originally published 17 Aug 2004; *Circulation*. 2004;110:886–892
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000139312.10076.BA>
9. Henry J, Pfeifer DJG, Jan Koch-Weser. Clinical use and toxicity of intravenous lidocaine: A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Am Heart J*.2003