

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

อุบัติการณ์ระยะสั้นของการบวมภายหลังการเปลี่ยนยา จาก Amlodipine เป็น Manidipine

Short-term Incidence of Ankle Edema after Switching from Amlodipine to Manidipine

อัญชนะ พานิช พ.บ.,

ว.ว. อายุรศาสตร์โรคไต, วท.ม.

กลุ่มงานอายุรกรรม

โรงพยาบาลพระจอมเกล้า

จังหวัดเพชรบุรี

Anchana Panich M.D.,

Thai Board of Nephrology

Master of Science (Medicine)

Division of Medicine, Phra Chom Klao Hospital

Phetchaburi Province

บทคัดย่อ

ยาลดความดันในกลุ่มยาต้านแคลเซียม (calcium channel blocker, CCB) มีผลข้างเคียงที่สำคัญคือ อาการบวม ซึ่งพบได้ร้อยละ 5-29 และเป็นสาเหตุที่สำคัญของความไม่ร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วย ในทางปฏิบัติแพทย์มักเปลี่ยนเป็นยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น แต่กระนั้นก็ยังมีย่อยอีกส่วนหนึ่งที่อาจไม่มีผลข้างเคียงดังกล่าวเมื่อเปลี่ยนไปเป็นยาตัวอื่นในกลุ่ม CCB ด้วยกัน อย่างไรก็ตาม ยังไม่เคยมีการศึกษาถึงอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงดังกล่าวในผู้ป่วยที่เปลี่ยนจากยาที่มีอุบัติการณ์สูงไปใช้ยาที่มีอุบัติการณ์ต่ำ การศึกษานี้ศึกษาในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่มารักษาแบบผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพระจอมเกล้าจังหวัดเพชรบุรีที่เคยได้รับยา Amlodipine แล้วเกิดอาการบวม มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 19 คน ให้ยา Manidipine 20 มิลลิกรัม เป็นเวลา 4 สัปดาห์ มีผู้ป่วยที่เกิดอาการบวม 3 คน คิดเป็นร้อยละ 15.8 เมื่อเปรียบเทียบกับระยะก่อนและหลังให้ Manidipine พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอัตราการขจัดสารครีเอตินีน (43.1 ± 18.4 vs 43.1 ± 16.8 ml/min $p > 0.05$) น้ำหนัก (56.9 ± 9.7 vs 56.6 ± 9.7 kg, $p > 0.05$) ความดันซิสโตลิก (142.4 ± 14.8 vs 143.4 ± 18.1 mm.Hg, $p > 0.05$) ความดันไดแอสโตลิก (67.2 ± 9.4 vs 67.2 ± 10.7 mm.Hg, $p > 0.05$) และไม่พบอาการข้างเคียงใด ๆ ดังนั้นการเปลี่ยนยา Amlodipine ไปใช้ Manidipine จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของผู้ที่เกิดอาการบวมจากยาดังกล่าว

ABSTRACT

Calcium channel blocker (CCB) has a well-known side effect, an ankle edema, occurring 5-29%. It is one of the most important causes of patients' poor compliance. In general, some practitioners switch from CCB to another class of antihypertensive agent but in fact, there are many patients who can continue CCB

without side effects by simply changing to the other medications in the same class which have lower incidences of ankle edema. However, there is still no study to investigate the incidence of ankle edema after switching from a high to a low-incidence CCB. We conducted a study in 19 hypertensive patients who have been treated at the out-patient division, Phra Chom Klao Hospital. After wash-out period, Manidipine 20 mg. was introduced for 4 weeks. An ankle edema, creatinine clearance (CCr), body weight (BW), systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were measured before and after this study period. The results showed that 3 patients or 15.8% of the sample had ankle edema. There was no significant difference of CCr (43.1 ± 18.4 vs 43.1 ± 16.8 ml/min; $p > 0.05$), BW (56.9 ± 9.7 vs 56.6 ± 9.7 kg, $p > 0.05$), SBP (142.4 ± 14.8 vs 143.4 ± 18.1 mm.Hg, $p > 0.05$), DBP (67.2 ± 9.4 vs 67.2 ± 10.7 mm.Hg, $p > 0.05$). There was no side effects in this study. In conclusion, the patients who suffered from Amlodipine-induced ankle edema could use Manidipine as an alternative safely.

Keywords : ankle edema, calcium channel blocker, manidipine, amlodipine

บทนำ

ยาลดความดันโลหิตในกลุ่มยาต้านแคลเซียม (calcium channel blocker, CCB) มีประสิทธิภาพสูงในการลดความดันโลหิต จึงเป็นที่นิยมกันอย่างแพร่หลาย ผลข้างเคียงที่สำคัญในยากลุ่มนี้คือ อาการบวมซึ่งพบได้ร้อยละ 5-29¹⁻³ อาการบวมขึ้นอยู่กับชนิดและขนาดของ CCB เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา (poor compliance)

ในทางปฏิบัติแพทย์มักเพิ่มยาขับปัสสาวะ ซึ่งพบว่าไม่ค่อยได้ผลนัก⁴ และจำเป็นต้องเปลี่ยนเป็นยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่นในที่สุด แต่กระนั้นก็ยังมียาผู้ป่วยอีกส่วนหนึ่งที่อาจไม่มีผลข้างเคียงดังกล่าวเมื่อเปลี่ยนเป็นยาตัวอื่นในกลุ่มยา CCB ด้วยกัน

การเปลี่ยนไปใช้ยา CCB ภายในกลุ่มเดียวกันที่มีอุบัติการณ์ของการบวมน้อยกว่า อาจเป็นทางเลือกหนึ่ง อย่างไรก็ตามก็ยังไม่เคยมีการศึกษาถึงอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงดังกล่าวในผู้ป่วยที่เปลี่ยนจากยาที่มีอุบัติการณ์สูงไปเป็นยาที่มีอุบัติการณ์ต่ำ

วัตถุประสงค์

1. ศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดอาการบวม (ankle edema) ที่เกิดจากยา Manidipine ในผู้ป่วยที่เกิดผลข้างเคียงดังกล่าวมาแล้วจากยา Amlodipine
2. ศึกษาผลข้างเคียงของ Manidipine

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบพรรณนา (descriptive study) ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่มารักษาแบบผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพระจอมเกล้าจังหวัดเพชรบุรี โดยมีหลักเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยดังนี้

1. เป็นโรคความดันโลหิตสูงมาไม่น้อยกว่า 6 เดือน
2. ได้รับยา Amlodipine มาไม่น้อยกว่า 1 เดือนแล้วเกิดอาการบวม
3. ค่าการทำงานของไตโดยวัดเป็นอัตราการจัดสารสารครีเอตินีน (creatinine clearance, CCr) ไม่น้อยกว่า 15 มิลลิลิตรต่อวินาที

ตารางที่ 1 แสดงกำหนดการพบแพทย์และการตรวจรักษา

พบครั้งที่	ระยะเวลา	ตรวจร่างกาย	ตรวจทางห้องปฏิบัติการ	การรักษาที่ให้
1	-	BW, BP, edema	Cr, CCr	หยุด amlodipine
2	สัปดาห์ที่ 0	BW, BP, edema	Cr, CCr	ให้ manidipine 20 มิลลิกรัม
3	สัปดาห์ที่ 4	BW, BP, edema	Cr, CCr	-

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

ลักษณะของผู้ป่วย	ผลลัพธ์
● เพศ (ชาย/หญิง)	3/16
● อายุเฉลี่ย (ปี)	67.2 ± 11.2
● น้ำหนักตัวเฉลี่ย (กิโลกรัม)	56.9 ± 9.7
● ความดันโลหิตซิสโตลิก (มิลลิเมตรปรอท)	142.4 ± 14.8
● ความดันโลหิตไดแอสโตลิก (มิลลิเมตรปรอท)	75.9 ± 9.4
● ระดับครีเอตินีน (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	1.3 ± 0.5
● ค่าการทำงานของไต (CCr) (มิลลิลิตรต่อนาที)	43.1 ± 18.4

ข้อมูลแสดงเป็นค่าเฉลี่ยเลขคณิต ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

4. ไม่มีภาวะหัวใจวายหรือตบข้าง

5. ได้รับยาขับปัสสาวะขนาดต่ำ (furosemide น้อยกว่าหรือเท่ากับ 40 มิลลิกรัมต่อวัน, HCTZ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 มิลลิกรัมต่อวัน)

ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์จะพบแพทย์ 3 ครั้ง ตามตารางที่ 1

- BW หมายถึง น้ำหนัก (กิโลกรัม)

- BP หมายถึง ความดันโลหิต (มิลลิเมตรปรอท)

การวัดความดันโลหิต : ผู้ป่วยจะต้องนั่งพักเป็นเวลา 15 นาที เป็นอย่างน้อยและวัดความดันโลหิตโดยใช้

เครื่องวัดความดันโลหิตแบบปรอทจำนวน 3 ครั้งเพื่อหาค่าเฉลี่ย

- edema หมายถึง อาการบวม โดยบันทึกให้เป็นแบบกึ่งปริมาณ (semi-quantitative) ดังนี้

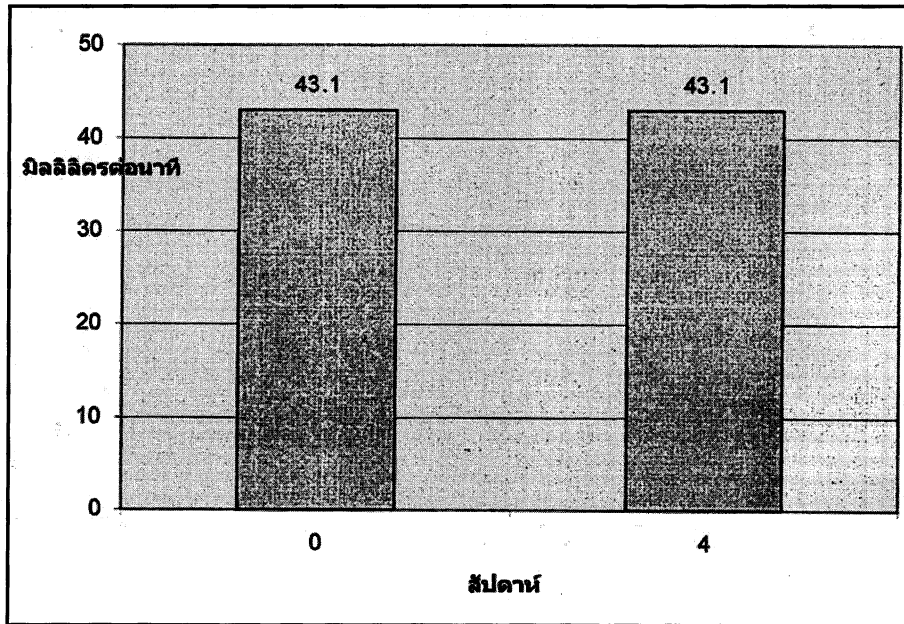
1+ หมายถึง บวมกดบุ๋มโดยใช้สายตาดูภายหลังการกดที่หน้าแข้งเป็นเวลา 5-10 วินาที

2+ หมายถึง บวมกดบุ๋มโดยใช้สายตาดูภายหลังการกดที่หน้าแข้งเป็นเวลาน้อยกว่า 5-10 วินาที

3+ หมายถึง อาการบวมที่เห็นชัดเจนโดยไม่ต้องกด

- Cr หมายถึง ระดับสารครีเอตินีนในเลือด

แผนภูมิที่ 1 เปรียบเทียบค่าการทำงานของไตระหว่างสัปดาห์ที่ 0 และ 4



(มวลลิตรต่อเดซิลิตร)

- CCr หมายถึง อัตราการขจัดสารสารครีเอตินีน

(มวลลิตรต่อนาที)

เกณฑ์ตัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา

1. มาพบแพทย์ครั้งที่ 2 แล้วอาการบวมยังไม่หายสนิท (อาการบวมตั้งแต่ 1+ ขึ้นไป)
2. ได้รับยาจำนวนไม่ถึง 90% ของยาที่สั่งให้
3. ระหว่างการศึกษามีระดับความดันโลหิตซิสโตลิกมากกว่าหรือเท่ากับ 170 หรือความดันโลหิตไดแอสโตลิกมากกว่าหรือเท่ากับ 100

การวัดผล

1. จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการบวมโดยคิดเป็นร้อยละ
2. จำนวนผู้ป่วยที่เกิดผลข้างเคียงของ Manidipine โดยคิดเป็นร้อยละ

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาจะอยู่ในรูปค่าเฉลี่ย

เลขคณิต + ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2. เปรียบเทียบข้อมูลที่ได้ระหว่างสัปดาห์ที่ 0 และ 4 โดยใช้ paired t-test

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ทั้งหมด 19 คน เป็นชาย 3 คน หญิง 16 คน ข้อมูลพื้นฐานแสดงตามตารางที่ 2

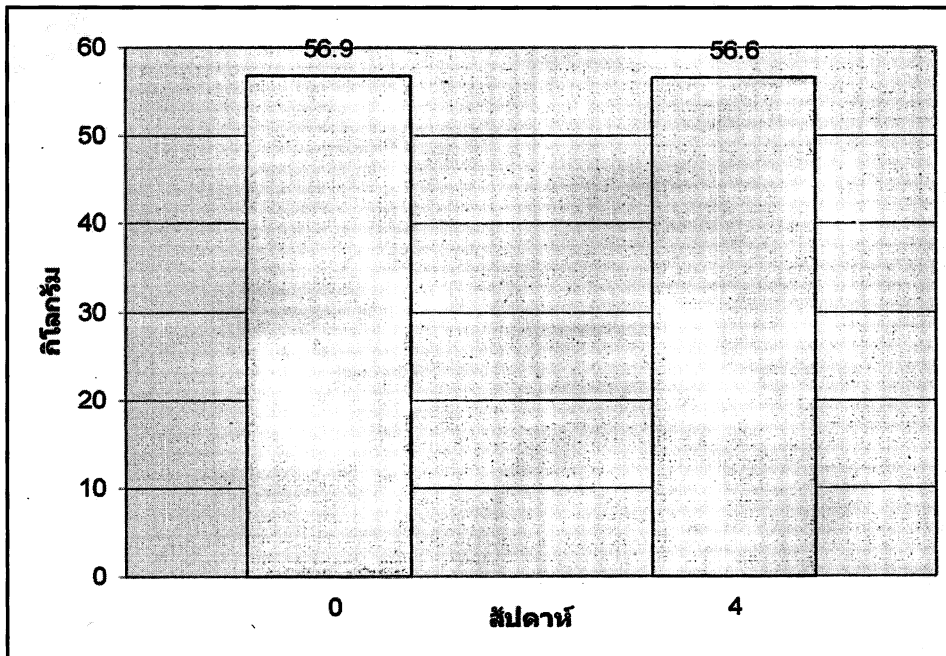
ผลการศึกษาพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการบวมหลังจากเปลี่ยนยาเป็น Manidipine มีจำนวน 3 คน (15.8%) ไม่พบผลข้างเคียงอื่น ๆ ที่ทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดยา

ค่า CCr สัปดาห์ที่ 0 (43.1 ± 18.4 มวลลิตรต่อนาที) ไม่มีความแตกต่างกับสัปดาห์ที่ 4 (43.1 ± 16.8 มวลลิตรต่อนาที) ($p > 0.05$) (แผนภูมิที่ 1)

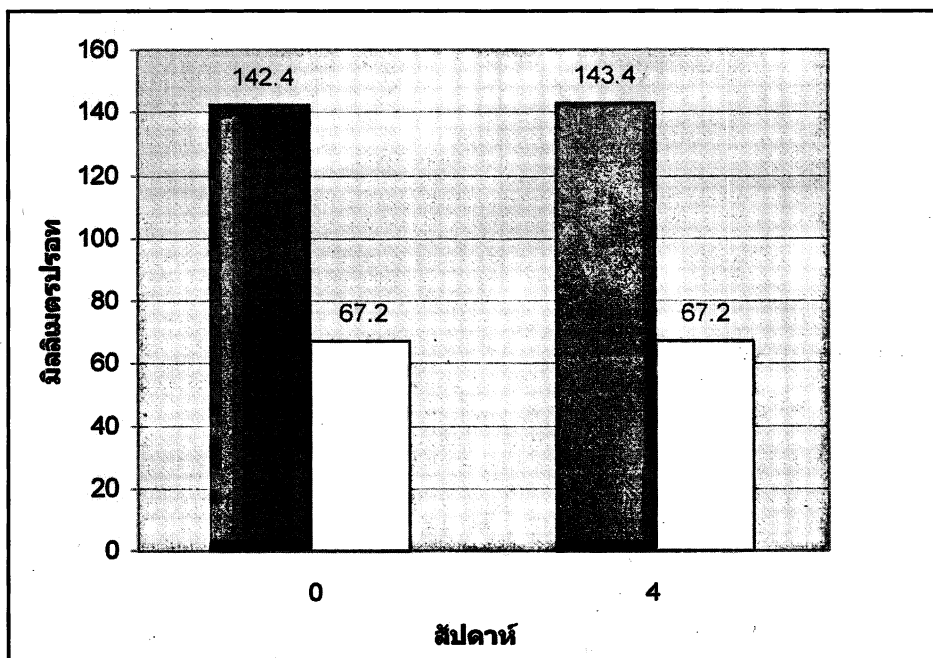
น้ำหนักตัว สัปดาห์ที่ 0 (56.9 ± 9.7) และสัปดาห์ที่ 4 (56.6 ± 9.7) ไม่มีความแตกต่างกัน ($p > 0.05$) (แผนภูมิที่ 2)

ความดันโลหิตซิสโตลิกและไดแอสโตลิก สัปดาห์ที่ 0 (142.4 ± 14.8 และ 143.4 ± 18.1) และสัปดาห์ที่ 4

แผนภูมิที่ 2 เปรียบเทียบน้ำหนักตัวระหว่างสัปดาห์ที่ 0 และ 4



แผนภูมิที่ 3 เปรียบเทียบความดันโลหิตซิสโตลิกและไดแอสโตลิก ระหว่างสัปดาห์ที่ 0 และ 4



ตารางที่ 3 แสดงลักษณะผู้ป่วยก่อนระยะ wash-out

ลักษณะของผู้ป่วย	ก่อนระยะ wash-out	สัปดาห์ที่ 0
● น้ำหนักตัวเฉลี่ย (กิโลกรัม)	56.9 ± 9.5	56.9 ± 9.7
● ความดันโลหิตซิสโตลิก (มิลลิเมตรปรอท)	141.1 ± 20.9	142.4 ± 14.8
● ความดันโลหิตไดแอสโตลิก (มิลลิเมตรปรอท)	74.9 ± 12.1	75.9 ± 9.4
● ระดับครีเอตินีน (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	1.3 ± 0.5	1.3 ± 0.5
● ค่าการทำงานของไต (CCr) (มิลลิลิตรต่อนาที)	43.5 ± 19.7	43.1 ± 18.4

ข้อมูลแสดงเป็นค่าเฉลี่ยเลขคณิต + ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

(67.2 ± 9.4 และ 67.2 ± 10.7) ไม่มีความแตกต่างกัน
(p > 0.05) (แผนภูมิที่ 3)

นอกจากนี้ค่าความดันโลหิตซิสโตลิก, ไดแอสโตลิก, น้ำหนัก, Cr, CCr ของระยะก่อน wash-out เมื่อเทียบกับ สัปดาห์ที่ 0 พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ (p > 0.05) (ตามตารางที่ 3)

วิจารณ์

การศึกษานี้ได้เลือก Manidipine เป็นตัวแทนของยา ที่มีอุบัติการณ์ของอาการบวมต่ำ เนื่องจากเป็นยาที่มีผล การศึกษาแสดงให้เห็นถึงผลดีต่อการทำงานของไตและ ระบบอื่น ๆ⁵⁻⁹

จากการศึกษานี้ พบว่าอุบัติการณ์ของอาการบวม จาก Manidipine สูงกว่ารายงานจากต่างประเทศ^{10,11} (พบ ประมาณ 6%) เนื่องจากกลุ่มผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามี แนวโน้มที่จะเกิดอาการบวมอยู่แล้ว อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วย อีกมากกว่า 80% ที่ยังสามารถใช้ Manidipine ต่อไปได้ แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยมีผลข้างเคียงต่อ CCB ตัวหนึ่งแล้วเปลี่ยน ไปใช้ CCB ตัวอื่นก็ไม่จำเป็นต้องเกิดผลข้างเคียงซ้ำเสมอไป

ค่าการทำงานของไตของผู้เข้าร่วมการศึกษาก่อน ระยะ wash-out และสัปดาห์ที่ 0, 4 พบว่าไม่มีความแตก ต่างกัน ซึ่งอาจแสดงให้เห็นถึงผลของการลดความดันใน

หน่วยไต (intraglomerular pressure) ของ Manidipine ไม่ แตกต่างจาก Amlodipine เนื่องจากผลของการลดความดัน ในหน่วยไตจะมีผลให้สัดส่วนของการกรอง (filtration fraction) ลดลง ส่งผลให้ค่า serum creatinine สูงขึ้นเล็กน้อย (CCr ลดลง) ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญที่พบได้ในยาในกลุ่ม An-giotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) และ Angio-tensin receptor blocker (ARB) ที่ได้มีการศึกษายืนยันว่า การลดลงของ CCr ภายหลังการให้ ACEI ในระยะ 1-2 เดือนแรกจะสัมพันธ์กับความสามารถในการชะลอการลด ลงของ CCr ในระยะยาว¹² หรืออาจกล่าวอีกนัยหนึ่งได้ว่า Manidipine อาจไม่มีผลชะลอการเสื่อมของไต อย่างไรก็ตาม ผลต่อการชะลอความเสื่อมของไตจำเป็นต้องอาศัยการ ศึกษาระยะยาวกว่านี้

น้ำหนักของผู้ป่วยก่อนระยะ wash-out และสัปดาห์ ที่ 0, 4 ไม่มีความแตกต่าง แสดงให้เห็นว่าอาการบวม ไม่ได้เกิดจากการคั่งของเกลือและน้ำ (salt and water reten-tion) แต่เป็นผลที่เกิดจากการขยายตัวของเส้นเลือดแดง ฝอยได้มีผลบางส่วนปลายตามที่มีผู้เคยศึกษาไว้¹³ การ ศึกษาที่มีระยะ wash out 1 เดือนพบว่าอาการบวมที่เกิด จาก Amlodipine หายไปทุกคน

การให้ยา Manidipine เพียง 1 เดือนน่าจะเพียงพอที่จะประเมินผู้เข้าร่วมการศึกษานี้เนื่องจากการศึกษาของ

Messing และคณะ พบว่าการให้ Manidipine ประมาณ 4 สัปดาห์ก็เพียงพอที่จะเห็นการขยายตัวของเส้นเลือดแดงแล้ว นอกจากนี้ในการศึกษาหนึ่งซึ่งศึกษาในยา Lercanidipine เปรียบเทียบกับ Amlodipine ใช้เวลาในการให้ยาเพียง 2 สัปดาห์ก็แสดงให้เห็นถึงอาการบวมแล้ว¹⁴ อย่างไรก็ตามการศึกษาที่ยาวนานกว่านี้ยังคงเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อยืนยันผลการศึกษานี้และอาจมีผลต่อการตัดสินใจเลือกยาในกลุ่มที่มีอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงต่ำ เช่น Manidipine, Lercanidipine เมื่อเกิดอาการบวมจากยาในกลุ่มที่มีอุบัติการณ์สูงจากการศึกษาค้นคว้านี้ไม่พบผลข้างเคียงใด ๆ

สรุป

การเปลี่ยนยา Amlodipine เป็น Manidipine เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่ปลอดภัยของผู้ที่เกิดอาการบวมจากยาดังกล่าว นอกเหนือจากการเปลี่ยนกลุ่มของยาลดความดันโลหิต

เอกสารอ้างอิง

1. Fogari R, Zoppi A, Lusardi P. Efficacy and tolerability of manidipine hydrochloride in the long-term treatment of mild-moderate hypertension. Manidipine Efficacy in Long-term Treatment Group. Blood Press Suppl 1996 ; 5 : 24-8.
2. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, Preti P, Domenico M, Mugellini A. Effects of different dihydropyridine calcium antagonists on plasma norepinephrine in essential hypertension. J Hypertens ; 18 : 1871-5.
3. Zanchetti A, Omboni S, La Commare P, De Cesaris R, Palatini P. Efficacy, tolerability and impact on quality of life of long-term treatment with malodipine or amlodipine in patients with essential hypertension. J Cardiovasc PharmacolTM 2001 ; 38 : 642-50.
4. Messerli FH. Vasodilatory edema : A common side effect of antihypertensive therapy. Current Cardiology Reports 2002 ; 4 : 479-82.
5. Deerochanawong C, Kornthong P, Phongwiratchai S, Serirat S. Effects on urinary albumin excretion and renal function changes by Delapril and Malodipine in Normotensive Type 2 diabetic patients with microalbuminemia. J Med Assoc Thai 2001 ; 84 : 234-41.
6. Ueshiba H, Miyachi Y. Effects of the long-acting calcium channel blockers, Amlodipine, Manidipine and Cilnidipine on steroid hormones and insulin resistance in hypertensive obese patients. Internal Medicine 2004 ; 43 : 561-5.
7. Bellinghieri G, Mazzaglia G, Savica V, Santoro D. Effects of Manidipine and Nifedipine on blood pressure and renal function in patients with chronic renal failure : A multicenter randomized controlled trial. Renal failure 2003 ; 25 : 681-9.
8. Hayashi K, Ozawa Y, Fujiwara K, Wakino S, Kumagai H, Saruta T. Role of actions of calcium antagonists on efferent arterioles-with special references to glomerular hypertension. Am J Nephrol 2003 ; 23 : 229-44.
9. Takabatake T, Ohta H, Sasaki T, Satoh S, Ohta K, Ise T, et al. Renal effects of manidipine hydrochloride. A new calcium antagonist in hypertensive patients. Eur J Clin Pharmacol 1993 ; 45 : 321-5.
10. Casiglia E, Mazza A, Tikhonoff V, Basso G, Martini B, Scarpa R, et al. Therapeutic profile of manidipine and lercanidipine in hypertensive patients. Advances In Therapy ; 21 : 357-69.
11. Tikhonoff V, Mazza A, Casiglia E, Pessina A. Role

- of manidipine in the management of patients with hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004 ; 2 : 815-27.
12. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 685-93.
13. Messing M, Van Hessen H, Smith TL. Micro-vascular actions of calcium channel antagonists. *Eur J Pharmacol* 1991 ; 198 : 189-95.
14. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Nuti M, Menegato A, Balbarini A, Mariani M. Heterogeneous effect of calcium antagonists on leg oedema : a comparison of amlodipine versus lercanidipine in hypertensive patients. *Journal of Hypertension* 2003 ; 21 : 1969-73.