

สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย  
ร่วมกับ

กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช



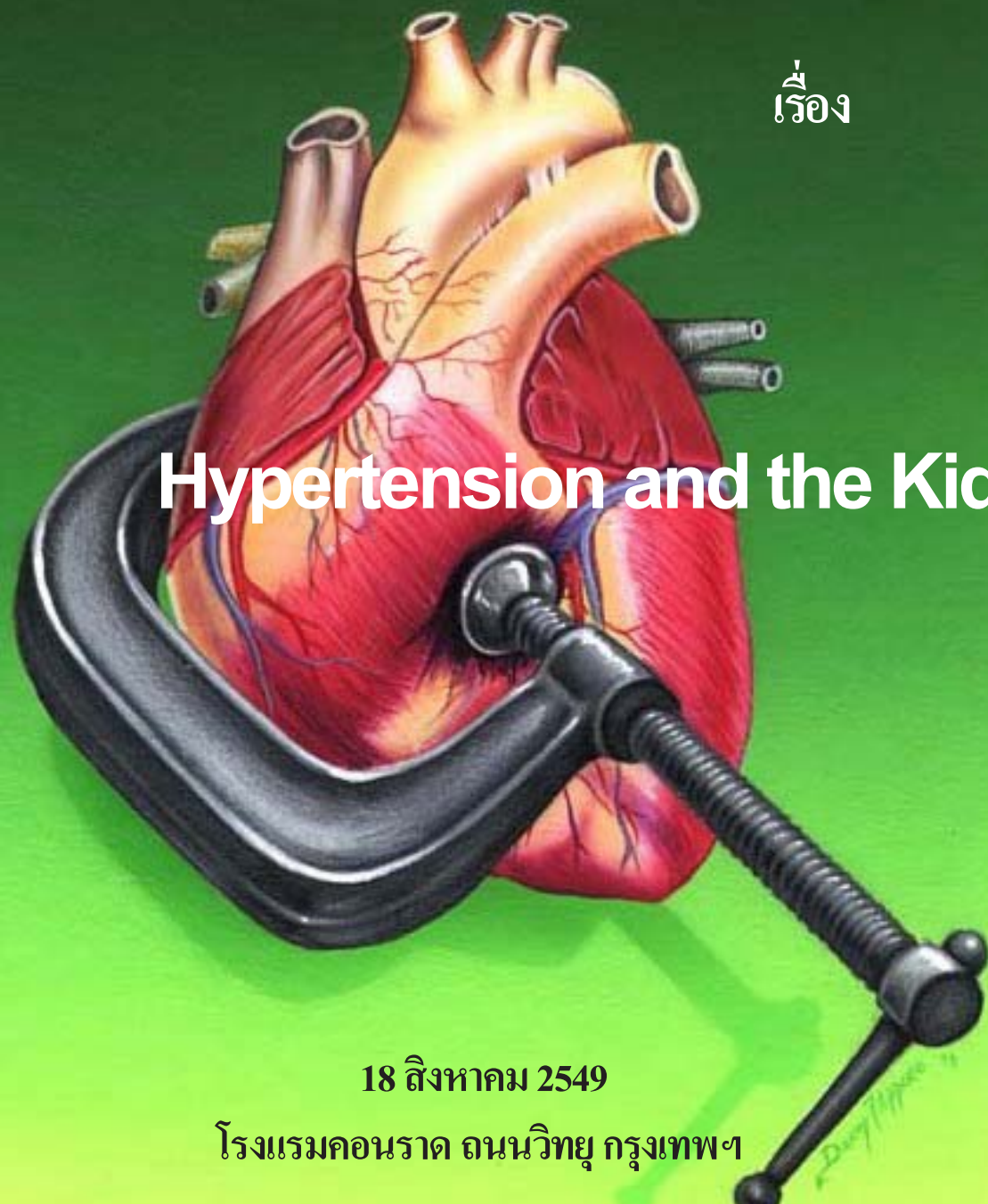
การประชุมวิชาการกลางปีและอบรมระยะสั้น ประจำปี 2549

เรื่อง

# Hypertension and the Kidney

18 สิงหาคม 2549

โรงแรมคอนราด ถนนวิทย์ กรุงเทพฯ





# Content

1. รายนามคณะกรรมการสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย	5
2. สาสน์จากนายกสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย	6
3. สาสน์จากประธานร่วมการจัดประชุมวิชาการกลางปีและอบรมระยะสั้น ประจำปี 2549	7
4. รายนามวิทยากร	8
5. ตารางการประชุมวิชาการกลางปีและอบรมระยะสั้นสมาคมความดันโลหิตสูง ประจำปี 2549	10
6. Kidney as a cause of hypertension ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ	12
7. Hypertension as a Cause of Kidney Disease พันเอกนายแพทย์ถนอม สุภาพร	14
8. Hypkalemia – A Clue for Secondary Hypertension นายแพทย์วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข	15
9. Diuretic Therapy in Hypertension ศาสตราจารย์นายแพทย์สมชาย เอี่ยมอ่อง	18
10. Target Organs Damage in Hypertensive Patients and Role of New Generation Calcium Channel Blocker นายแพทย์สรณ บุญใบชัยพฤกษ์	23
11. Target organ protection of Newer CCB นายแพทย์เกรียงไกร เสงรัมย์	24
12. Medical Treatment for Renovascular Disease นาวาอากาศเอกนายแพทย์ทวีพงษ์ ปาจริย	26
13. Renal arterial Disease: Renal stenting ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุวิชัย พรรัดนรังสี	28
14. Nonpharmacologic Treatment of Hypertension in CKD นายแพทย์ประเสริฐ ธนกิจจารุ	33
15. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) versus Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) in Chronic Kidney Disease นาวาอากาศเอก นายแพทย์ อนุตตร จิตตินันท์	38
165. Hypertension in Hemodialysis ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ทวี ชาญชัยรุจิรา	41
17. Exhibition List	45
18. Other sponsors	46



## รายนามคณะกรรมการ สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย

แพทย์หญิงหญิงน้อย อุดลเดชประชาธิ์	นายกสมาคมฯ
นายแพทย์บรรหาร กอนันต์กุล	อุปนายก
นายแพทย์ถาวร สุทธิไชยากุล	เลขาธิการ
แพทย์หญิงวิไล พัววิไล	เหรัญญิก
นายแพทย์พีระ บุรณะกิจเจริญ	ประธานวิชาการ
นายแพทย์อนวัช เสริมสวรรค์	ปฎิคม
แพทย์หญิงพรทิศา ชัยอำนวย	กรรมการกลางและประชาสัมพันธ์
นายแพทย์ปรีชา เอื้อโรจนอังกูร	กรรมการกลางและผู้ช่วยประชาสัมพันธ์
นายแพทย์อิทธิพร คณะเจริญ	กรรมการกลางและสารสนเทศ
นายแพทย์สุนทร ตันนันทน์	กรรมการกลาง
นายแพทย์กวี เจริญลาภ	กรรมการกลาง
นายแพทย์อภิชาติ วิชญาณ์รัตน์	กรรมการกลาง
นายแพทย์ศุภชัย ถนอมทรัพย์	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงอุษณา ลูวีระ	กรรมการกลาง
นายแพทย์สุรพันธ์ สิทธิสุข	กรรมการกลาง
นายแพทย์อนุตตร จิตตินันทน์	กรรมการกลาง



## สาสน์จากนายกสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย

ความดันโลหิตสูงเป็นมหันตภัยเงียบ เพราะผู้ป่วยจำนวนมากไม่ทราบว่าตนเองมีภาวะความดันโลหิตสูง เมื่อโรคนี้อุกลามและแทรกซ้อนไปอวัยวะที่สำคัญ เป็นต้นว่าไต ก็จะเกิดภาวะไตวาย ผู้ป่วยต้องรับการรักษาต่อเนื่องไปนาน หรือจนกว่าจะเสียชีวิต ดังมีวิธีที่ดีที่สุด คือ การป้องกันโรคหรือรับรักษาตั้งแต่เริ่มแรก

สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทยร่วมกับกองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช จัดการอบรมวิชาการระยะสั้น ครั้งที่ 5 Theme ของการอบรมครั้งนี้ คือ “Hypertension and the Kidney” วัตถุประสงค์ เพื่ออบรมให้ความรู้แก่แพทย์ และบุคลากรทางการแพทย์ ในการดูแลรักษาผู้ป่วยให้ได้ผลเป็นรูปธรรมชัดเจน

คณะกรรมการได้จัดทำเอกสาร รวบรวมข้อมูลและหัวข้อวิชาการในการอบรมครั้งนี้ เพื่อเป็นคู่มือประกอบการค้นคว้าหาความรู้

สุดท้ายนี้ ในนามของสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย ขอขอบคุณ คณะกรรมการผู้จัดการอบรม, วิทยากร ที่อนุญาตให้นำบทความมาลงพิมพ์เป็นเอกสารเผยแพร่ และขอขอบคุณบริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด ที่สนับสนุนการจัดพิมพ์หนังสือเล่มนี้

(แพทย์หญิงหญิงน้อย อุบลเดชประสารักษ์)  
นายกสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย  
18 สิงหาคม 2549



## สาส์นจากประธานร่วมการจัดประชุมวิชาการกลางปี และอบรมระยะสั้น ประจำปี 2549

การประชุมวิชาการกลางปีของสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทยในปีนี้นับเป็นปีแรกที่ได้รับการอบรมระยะสั้นของสมาคมไว้ด้วยกัน ในปีนี้กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ได้รับเกียรติให้เป็นเจ้าภาพร่วมกับสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทยในการจัดการประชุมและอบรมครั้งนี้ หัวข้อหลักของการประชุมและอบรมในปีนี้เป็น “Hypertension and The Kidney” เนื่องจากไตเป็นอวัยวะสำคัญอย่างหนึ่งที่มีความเกี่ยวข้องกับความดันโลหิตสูง ทั้งการที่ไตเป็นอวัยวะที่เป็นต้นเหตุสำคัญของภาวะความดันโลหิตสูงและไตยังเป็นอวัยวะที่ได้รับผลกระทบจากความดันโลหิตสูงอย่างมาก ปัญหาโรคไตเรื้อรังซึ่งรวมทั้งโรคไตวายระยะสุดท้ายเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศ เนื่องจากมีอัตรา การเสียชีวิตที่สูงมากและรัฐต้องสูญเสียทรัพยากรจำนวนมากในการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ จึงทำให้ผู้จัดเห็นถึงความสำคัญที่จะให้ความรู้แก่แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ในเรื่องการดูแลรักษาภาวะความดันโลหิตสูง ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดและการเสื่อมของไต เพื่อนำความรู้ที่ได้รับมาใช้ในการควบคุมความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยอย่างถูกต้อง ซึ่งจะช่วยให้สามารถป้องกันและชะลอการเป็นโรคไตและการเสื่อมของไตได้ดีขึ้น

ผู้จัดการประชุมขอขอบคุณคณะกรรมการบริหารสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทยที่ให้โอกาสในการจัดการประชุมและอบรมในครั้งนี้ ขอขอบคุณนาวาอากาศเอก กลศร ภักโฆธานนท์ ผู้อำนวยการกองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดชที่อนุญาตให้เป็นเจ้าภาพร่วมในการจัดประชุมและอบรม รวมทั้งวิทยากรทุกท่านที่ให้สละเวลาอันมีค่ามาให้ความรู้ในการประชุมครั้งนี้ สุดท้ายขอขอบคุณบริษัทผู้ผลิตและจำหน่ายผลิตภัณฑ์ต่างๆ ที่ให้การสนับสนุนการประชุมและอบรมในครั้งนี้จนทำให้การประชุมและอบรมในครั้งนี้สามารถจัดขึ้นได้โดยผู้เข้าร่วมประชุมไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆ ทั้งสิ้น

นาวาอากาศเอก อนุตตร จิตตินันทน์  
ประธานร่วมการจัดประชุม

## รายนามวิทยากร

นายแพทย์เกรียงไกร เสงรัมย์  
หน่วยโรคหัวใจ งานอายุรกรรม  
สถาบันโรคทรวงอก

พินเอก นายแพทย์ถนอม สุภาพร  
หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม  
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

รองศาสตราจารย์นายแพทย์ถาวร สุทธิไชยากุล  
หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

แพทย์หญิงทรงขวัญ ศิลารักษ์  
หน่วยโรคหัวใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ทวี ชาลัญชัยรุจิรา  
หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

นาวาอากาศเอก นายแพทย์ทวีพงษ์ ปางรัมย์  
หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม  
โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

นายแพทย์ประเสริฐ ธนกิจจารุ  
หน่วยโรคไต งานอายุรกรรม  
โรงพยาบาลราชวิถี



## รายนามวิทยากร

นายแพทย์เพชร รอดอารีย์  
หน่วยต่อมไร้ท่อ งานอายุรกรรม  
วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

นายแพทย์วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข  
หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ศาสตราจารย์นายแพทย์สมชาย เอี่ยมอ่อง  
หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

นายแพทย์สรณ บุญใบชัยพฤกษ์  
หน่วยโรคหัวใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาริบัติ

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ  
หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาริบัติ

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุวัจชัย พรรตน์รังสี  
สาขาหทัยวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

นาวาอากาศเอกนายแพทย์อนุตตร จิตตินันท์  
กองวิทยากร กรมแพทย์ทหารอากาศ และ  
หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม  
โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

ตารางการประชุมวิชาการกลางปีและ  
อบรมระยะสั้นสมาคมความดันโลหิตสูง ประจำปี 2549  
“Hypertension and The Kidney”

18 สิงหาคม 2549

โรงแรมคอนราด ถนนวิฑู กรุงเทพมหานคร

0730 - 0830	Breakfast Symposium by Pfizer (Thailand) “Holistic Approach in Hypertension Patients at Risk” นายแพทย์ ถาวร สุทธิไชยากุล นายแพทย์ เพชร รอดอารีย์ แพทย์หญิง ทรงขวัญ ศีลารักษ์ <i>Moderator</i> พันเอกหญิง แพทย์หญิง หญิงน้อย อุบลเดชประชารักษ์	Ballroom 2
0830 - 0840	เปิดการประชุม โดย พันเอกหญิง แพทย์หญิง หญิงน้อย อุบลเดชประชารักษ์ นายกสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย	Ballroom 3
0840 - 0920	Kidney as a Cause of Hypertension นายแพทย์ สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ	Ballroom 3
0920 - 1000	Hypertension as a Cause of Kidney Disease พันเอก นายแพทย์ ถนอม สุภาพร <i>Moderator</i> พลอากาศตรี นายแพทย์ บรรหาร กอนันต์กุล	Ballroom 3
1000-1030	<i>Coffee Break and Visit Exhibition</i>	
1030 – 1110	Hypokalemia: a Clue for Secondary Hypertension นายแพทย์ วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข	Ballroom 3
1110 – 1150	Diuretic Therapy in Hypertension นายแพทย์ สมชาย เอี่ยมอ่อง <i>Moderator</i> พลตรีหญิง แพทย์หญิง อุษณา ลูวีระ	Ballroom 3
1200 - 1330	Luncheon symposium by Solvay Pharma (Thailand) Co.,Ltd “Target Organs Damage in Hypertensive Patients and Role of New Generation Calcium Channel Blockers” นายแพทย์ สรณ บุญไชยพยุกษ์ นายแพทย์ เกียรติไกร เสงร์ศรี <i>Moderator</i> นายแพทย์ ปิยะมิตร ศรีธรา	Ballroom 2

- 1330 - 1430 Debate: Medical vs Interventional Treatment for Renovascular Disease Ballroom 3  
นาวาอากาศเอก นายแพทย์ ทวีพงษ์ ป่าจรรย์  
นายแพทย์ สุวัจชัย พรรรัตน์รังสี  
*Moderator* นายแพทย์ พีระ บุรณะกิจเจริญ
- 1430 - 1600 Symposium “Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease Patients”  
Non-Pharmacologic Treatment Ballroom 3  
นายแพทย์ ประเสริฐ รัตนกิจจารุ  
Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors Versus Angiotensin Receptor Blockers  
นาวาอากาศเอก นายแพทย์ อนุตตร จิตตินันท์  
Hypertension in hemodialysis  
นายแพทย์ทวี ชาญชัยรุจิรา  
*Moderator* นาวาอากาศเอก นายแพทย์กมลศร ภัคโชตานนท์
- 1600 *Coffee Break and Visit Exhibition*

# ***Kidney as a cause of hypertension***

*Surasak Kantachuvesiri, MD  
Ramathibodi Hospital*

Essential hypertension afflicts 15%-20% of the human population (James and Baker, 1990). The regulation of blood pressure involves a number of physiological systems, such as nervous, endocrine, and cardiorenal systems. Each of these systems and processes is known or hypothesized to be influenced by a variety of genetic and environmental factors (Ward, 1990). The kidney plays a major role in regulation of extracellular fluid volume and composition. Sustained alterations of blood pressure require resetting of renal mechanisms maintaining salt-water balance (Guyton, 1991). Epidemiologic studies showed the association of high salt intake with hypertension (Luke, 1993) suggesting the importance of renal sodium handling and blood pressure regulation. In addition, the remission of hypertension after renal transplantation has been reported (Curtis et al., 1983). The findings of normal body sodium, plasma volume and extracellular fluid volume in established essential hypertensives are found with an observed right shift and resetting of the pressure-natriuresis curve (Brown et al., 1974). These alterations in renal hemodynamics and the renal rennin-angiotensin system were postulated to be central to inducing hypertension (Ruilope et al., 1994). Other authors have argued that the primary renal abnormality initiating essential hypertension is a congenital reduction in filtration surface area leading to a limited capacity to excrete a sodium load (Brenner and Anderson, 1992). Reduced nephron number either congenital or acquired arising from disease or surgery will often give rise to systemic hypertension. In support of this, acquired kidney diseases either renal parenchymatous disease or renovascular disease are found to be the most common causes of hypertension in the young patients.

Monogenic disorders causing blood pressure variation in man reported so far has been attributed to the abnormality of renal sodium excretory function. Genetic diseases resulting to renal sodium retention and hypertension include glucocorticoid remediable aldosteronism (GRA), Liddle's syndrome, Apparent mineralocorticoid excess (AME) syndrome. In addition to these monogenic forms of hypertension, the genetic basis of familial hypokalemic alkalosis with low blood pressure has been elucidated. Mutations in genes encoding the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter (*NCCT*) in distal convoluted tubules result in Gitelman's syndrome, which includes hypocalciuria, hypomagnesemia, and typically clinical presentation with predominant muscular signs and symptoms as a result of hypokalemia (Simon et al., 1996). Another disease called Bartter's syndrome, an autosomal recessive disorder characterized by hypokalemic alkalosis, salt wasting and hypotension, is differentiated from Gitelman's syndrome by the presence of hypercalciuria, normomagnesemia and a neonatal, more severe presentation. Molecular genetic approaches demonstrated the heterogeneous genetic basis of disease. Mutation in three different genes (all expressed in the thick ascending limb (TAL) of Henle's loop and involved in NaCl reabsorption) have been identified including genes encoding bumetanide-sensitive Na-K-2Cl cotransporter (*NKCC2*) (Simon et al., 1996), apical ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel (*ROMK*) (Simon et al., 1996), and renal chloride channel in the basolateral membrane (*CLCNKB*) (Simon et al., 1997). These mutations impair sodium chloride reabsorption in the TAL, thereby producing salt wasting, hypovolemia, and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system.

## References

1. Brenner, B. M., and Anderson, S. (1992). The interrelationships among filtration surface area, blood pressure, and chronic renal disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 19(Suppl 6), S1-S7.
2. Brown, J. J., Lever, A. F., Robertson, J. I. S., and Schalekamp, M. A. (1974). Renal abnormality of essential hypertension. *Lancet* 1, 320-322.
3. Curtis, J. J., Luke, R. G., Dustan, H. P., Kashgarian, M., Welchel, J. D., Jones, P., and Diethelm, A. G. (1983). Remission of essential hypertension after renal transplantation. *N Eng J Med* 308, 1009-1015.
4. Guyton, A. C. (1991). Blood pressure control-special role of the kidneys and body fluids. *Sciences* 252, 1813-1816.
5. James, G. D., and Baker, P. T. (1990). Human population biology and hypertension, J. H. Laragh and B. M. Brenner, eds. (New York, NY: Raven Press publishers).
6. Luke, R. G. (1993). Essential hypertension: a renal disease? *Hypertension* 21, 380-390.
7. Ruilope, L. M., Lahera, V., Rodicio, J. L., and Romero, J. C. (1994). Are renal hemodynamics a key factor in the development and maintenance of arterial hypertension in humans? *Hypertension* 23, 3-9.
8. Simon, D. B., Bindra, R. S., Mansfield, T. A., NelsonWilliams, C., Mendonca, E., Stone, R., Schurman, S., Nayir, A., Alpay, H., Bakkaloglu, A., RodriguezSoriano, J., Morales, J. M., Sanjad, S. A., Taylor, C. M., Pilz, D., Brem, A., Trachtman, H., Griswold, W., Richard, G. A., John, E., and Lifton, R. P. (1997). Mutations in the chloride channel gene, *CLCNKB*, cause Bartter's syndrome type III. *Nature Genet* 17, 171-178.
9. Simon, D. B., Karet, F. E., Hamdan, J. M., DiPietro, A., Sanjad, S. A., and Lifton, R. P. (1996). Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nature Genet* 13, 183-188.
10. Simon, D. B., Karet, F. E., RodriguezSoriano, J., Hamdan, J. H., DiPietro, A., Trachtman, H., Sanjad, S. A., and Lifton, R. P. (1996). Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K<sup>+</sup> channel, ROMK. *Nature Genet* 14, 152-156.
11. Simon, D. B., NelsonWilliams, C., Bia, M. J., Ellison, D., Karet, F. E., Molina, A. M., Vaara, I., Iwata, F., Cushner, H. M., Koolen, M., Gainza, F. J., Gitelman, H. J., and Lifton, R. P. (1996). Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nature Genet* 12, 24-30.



## Hypertension as a Cause of Kidney Disease

พันเอกนายแพทย์ถนอม สุภาพร

รองผู้อำนวยการ สำนักงานแพทย์ สำนักงานปลัดกระทรวงกลาโหม  
และอายุรแพทย์โรคไต ที่ปรึกษา แผนกโรคไต รพ.พระมงกุฎเกล้า

ความดันโลหิตสูงเป็นภาวะการเจ็บป่วยที่พบได้บ่อยที่สุดโดยคาดการณ์ว่าอาจสูงถึงประมาณไม่ต่ำกว่า 25% ในประชากรอายุมากกว่า 35 ปีขึ้นไป พบว่ายังมีผู้ที่ป่วยจำนวนมากไม่ต่ำกว่า 30% ที่ไม่ทราบว่าตนเองมีปัญหาคความดันโลหิตสูง และโดยเฉลี่ยมีเพียงไม่เกิน 40% ที่ได้รับการรักษาจนมีระดับความดันโลหิตที่ควบคุมได้ดี ในสิ้นปีพ.ศ.2548 ในประเทศไทยมีรายงานผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง 15,736 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยวิธี dialysis หรือ ปลูกถ่ายไต และยังมีชีวิตอยู่ ในจำนวนนี้มีมากกว่า 25% มีสาเหตุโรคไตที่เกิดจากการมีความดันโลหิตสูง และหากตรวจสอบในผู้ที่เป็ไตวายระยะสุดท้ายที่เกิดในกลุ่มผู้สูงอายุ ก็ยังพบว่าความดันโลหิตสูงเป็นสาเหตุของโรคไตวายที่พบบ่อยที่สุด ข้อมูลเหล่านี้ชี้ให้เห็นบทบาทการให้ความสำคัญกับโรคความดันโลหิตสูงในวงการโรคไต ไตวายเกิดขึ้นหลังจากผู้ป่วยมีความดันโลหิตสูงเป็นเวลาไม่ต่ำกว่า 10 ปีจึงมักพบปัญหาไตวายระยะสุดท้ายหลังอายุมากกว่า 50 ปีไปแล้ว ปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่แก้ไขได้ ได้แก่ ระดับของความดันโลหิตที่สูงมาก ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ระดับไขมันในเลือด และการสูบบุหรี่

พยาธิสภาพของไตอันเกิดจากความดันโลหิตสูงที่ตรวจพบได้คือพบลักษณะของไตมีการฝ่อยุบเล็กลงและมีผิวไตขรุขระ (granular surface) เมื่อผ่าตรวจภายในเนื้อไตอาจเห็นจุดเลือดออก ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาว่ามี arteriosclerosis, arteriolosclerosis, glomerulosclerosis และมี interstitial fibrosis จึงเรียกโรคไตที่เกิดจากความดันโลหิตสูงว่า nephrosclerosis โดยทั่วไปแบ่งย่อยเป็นชนิด benign และชนิด malignant หากตรวจพบการเปลี่ยนแปลงของ arterioles มีลักษณะ hyalinization ของ intima media ก็เรียกว่าชนิด benign nephrosclerosis และหากพบการเปลี่ยนแปลงของ intima media เป็น fibrinoid necrosis ก็เรียกว่า malignant nephrosclerosis โดยทั่วไปชนิด benign มีการดำเนินโรคช้าๆ ต่างจากชนิด benign ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงที่รวดเร็วและเข้าสู่ไตวายระยะสุดท้ายในเวลาอันไม่นาน

กลไกการเกิด nephrosclerosis อธิบายได้จากทฤษฎี 2 ด้าน ด้านแรกเชื่อว่าความดันโลหิตสูงที่รุนแรงและเป็นอยู่นานทำให้เกิดการหนาตัวของ intima media ของหลอดเลือดในระดับ arterioles ทำให้ lumen มีขนาดเล็กลงและส่งผลเลือดเข้า nephron น้อยลง ที่สุดเกิดการขาดเลือดและมีการตายของ nephron ในอีกด้าน มีผู้พบว่าผู้ป่วยบางรายมีพยาธิสภาพของ nephron โดยไม่พบ arteriolosclerosis จึงเชื่อว่าความดันโลหิตก่อให้เกิดพยาธิสภาพโดยตรงต่อ nephron โดยก่อให้เกิดภาวะ hyperfiltration เมื่อมีพยาธิสภาพเกิดขึ้นที่ glomeruli ระยะแรกก็มีพยาธิสภาพต่อ protein barrier ที่ glomeruli ทำให้ตรวจพบ proteinuria ความดันโลหิตสูงยังก่อให้เกิดการขาดเลือดต่อ renal tubules และ interstitium ทั้ง protein load ร่วมกับการขาดเลือดสามารถก่อให้เกิดการกระตุ้นกระบวนการอักเสบ แล้วลุกลามทำให้ nephron เปลี่ยนแปลงไปสู่การเกิดการตาย nephron บางอันที่ยังไม่ตายก็รับภาระทำงานมากขึ้นและเกิดพยาธิสภาพตามมาจากการเกิด hyperfiltration และผลจากการมีความดันโลหิตสูงเองจนในที่สุดก็มีการสูญเสียสมรรถภาพไตมากขึ้นเรื่อยๆ จนเข้าสู่ภาวะไตวายระยะสุดท้าย

การรักษาความดันโลหิตสูงให้อยู่ในเกณฑ์ที่ดีและควบคุมความเสี่ยงที่เกิดขึ้นอาจช่วยป้องกันผลแทรกซ้อนจากโรคความดันโลหิตสูงต่อระบบหัวใจ หลอดเลือด และต่อไต ในปัจจุบันวงการโรคไตใช้บันทึกฐานการรักษาความดันโลหิตสูงอิงจากแนวทางมาตรฐานที่ ใช้กันทั่วโลกได้แก่ DOQI Guidelines ตีพิมพ์ใน AJKD 2004;43 (supple 1):s65-73



## Hypokalemia – A Clue for Secondary Hypertension

วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข, พบ.

หน่วยวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ภาวะความดันเลือดสูงที่มีสาเหตุ (secondary hypertension) มีสาเหตุได้จากหลายกลุ่มโรค ทั้งที่มีสาเหตุจากพันธุกรรม และที่เกิดขึ้นภายหลัง การค้นหาร่องรอยของโรคจึงมีความสำคัญเพื่อที่จะรักษาโรคได้อย่างเหมาะสม และในหลายโรคอาจจะรักษาให้หายจากได้ ทำให้ผู้ป่วยไม่ต้องรับประทานยาลดความดันเลือด และอาจจะป้องกันการเสื่อมของอวัยวะต่างๆ (target organ damage) จากภาวะความดันเลือดสูงได้อีก

ภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำ (hypokalemia) เป็นร่องรอยหนึ่งของภาวะ secondary hypertension จากหลายกลุ่ม โดยมีพยาธิสรีรวิทยา (pathophysiology) ที่สำคัญคือ มีการขับโพแทสเซียมทางไต (renal potassium excretion) ที่มากขึ้น โดยมีการกระตุ้นเซลล์ที่บริเวณท่อไตส่วนปลาย (collecting tubules) ได้แก่ “principal cell” ซึ่งมีการขับโพแทสเซียมออกจากเซลล์เข้าสู่ใน luminal fluid ผ่านทาง K channel ที่บริเวณ apical border การขับโพแทสเซียมทาง K channel นี้ถูกควบคุมโดยการดูดซึมโซเดียมจาก luminal fluid เข้าในเซลล์ผ่านทาง epithelial sodium (Na) channel (ENaC) และฮอร์โมนกลุ่ม mineralocorticoids (aldosterone, deoxycorticosterone) ที่สร้างมาจากต่อมหมวกไต แล้วมาออกฤทธิ์ที่ principal cell โดยจับกับ mineralocorticoid receptor (MR) ภายในเซลล์ แล้วออกฤทธิ์กระตุ้นการดูดกลับโซเดียม และการขับโพแทสเซียม นอกจากนี้ยังพบภาวะในเลือดมีด่างเกิน (metabolic alkalosis) ร่วมด้วยเนื่องจากการขับโปรตอน ( $H^+$ ) ออกทางปัสสาวะเพิ่มมากขึ้นตามมาด้วย

ภาวะความดันเลือดสูงที่พบระดับของโพแทสเซียมในเลือดต่ำจึงมีสาเหตุได้จาก 1) มีการทำงานของ principal cell ที่ผิดปกติเอง หรือ 2) มี mineralocorticoid activity มากผิดปกติ ซึ่งอาจจะเป็นจากความผิดปกติทางพันธุกรรม (genetic) หรือที่เกิดขึ้นภายหลัง (acquired) การสืบค้นจึงต้องอาศัยการซักประวัติของโรคความดันเลือดสูงในครอบครัว ทั้งที่ทราบสาเหตุ และไม่ทราบสาเหตุ และยังคงอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับฮอร์โมนเพิ่มเติม ได้แก่ plasma aldosterone level, plasma renin activity (PRA), ratio ของ plasma aldosterone ต่อ plasma renin, และ plasma หรือ urine cortisol ตารางที่ 1 แสดงสาเหตุของภาวะความดันเลือดสูงร่วมกับภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำ (hypertension with hypokalemia) โดยจำแนกตามผลการตรวจฮอร์โมนที่เกี่ยวข้อง สาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดในเวชปฏิบัติได้แก่ ผู้ป่วยความดันเลือดสูงชนิดไม่ทราบสาเหตุ (essential hypertension) ที่รับประทานยาขับปัสสาวะโดยเฉพาะ thiazide อยู่เป็นประจำ ทำให้เกิดภาวะ secondary aldosteronism สาเหตุที่พบได้ประปรายได้แก่ primary hyperaldosteronism ที่เกิดจาก adrenal adenoma (“Conn’s syndrome”), Cushing’s syndrome ทั้งที่เป็น endogenous หรือเกิดจากยา glucocorticoids, ความดันเลือดสูงจากภาวะ renal artery stenosis (renovascular hypertension) ส่วนภาวะหรือโรคอื่นๆ พบได้น้อย

ตารางที่ 1. การวินิจฉัยแยกโรคของภาวะความดันเลือดสูงร่วมกับภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำ (hypertension with hypokalemia) ตามการตรวจพิเศษทางฮอร์โมน

<b>Plasma aldosterone</b>	↑	↑	↓	Normal
<b>Plasma renin activity</b>	↓	↑	↓	Normal
<b>Plasma cortisol</b>	Normal	Normal	Normal	↑
<b>Disorders</b>	Primary aldosteronism, Glucocorticoid-remediable aldosteronism (GRA)	Renovascular HT, Renin-producing tumors, Malignant hypertension	Liddle's syndrome Apparent mineralocorticoid excess (AME)	Cushing's syndrome (all types)

**ภาวะที่มี mineralocorticoid activity เกิน**

การที่มีระดับฮอร์โมน mineralocorticoid สูงกว่าปกติอาจเกิดจากการสร้างมากขึ้นกว่าภาวะปกติ หรือได้รับจากภายนอก ทำให้เกิดภาวะความดันเลือดสูงได้โดยฮอร์โมน mineralocorticoid กระตุ้นการดูดซึมกลับของโซเดียมที่ principal cell ทำให้มีการคั่งของโซเดียมในร่างกายและมีระดับความดันเลือดสูงขึ้น ภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำเกิดจากการขับโพแทสเซียมเพิ่มขึ้นจากฤทธิ์ของ mineralocorticoid เองและจากผลของ volume expansion ซึ่งจะกระตุ้นการขับโพแทสเซียมมากขึ้นไปอีก การจำกัดการรับประทานเกลือจะช่วยลดการขับโพแทสเซียมได้

ในอดีตเชื่อกันว่าประมาณร้อยละ 80 ของผู้ป่วย primary hyperaldosteronism จะตรวจพบภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำ จากความก้าวหน้าของการวินิจฉัยโรคในปัจจุบันพบว่าอุบัติการณ์ของภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำในผู้ป่วยกลุ่มนี้น้อยกว่านั้น

ภาวะ *Glucocorticoid-remediable aldosteronism (GRA)* หรือ *glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism* เป็นกลุ่มอาการที่มี low-renin severe hypertension มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant ที่มี variable penetrance พยาธิสรีรวิทยาเกิดเนื่องจากมีระดับ plasma aldosterone สูงกว่าปกติภายใต้การกระตุ้นของ ACTH แทนที่จะถูกควบคุมด้วย angiotensin II นอกจากนี้การให้ glucocorticoid เช่น dexamethasone เพื่อกดการสร้าง ACTH จะยับยั้งการสร้าง aldosterone ซึ่งสามารถใช้เป็นยารักษาอาการนี้ได้ ลักษณะจำเพาะอีกอย่างของ GRA คือ จะมีการหลั่ง 18-hydroxycortisol และ 18-oxocortisol ออกมาปริมาณมาก กลไกที่ทำให้เกิด GRA เนื่องจากมี chimeric gene ที่เกิดจาก ACTH promotor ของยีนที่ควบคุมเอนไซม์ 11-β-hydroxylase (CYP11B1) ไปสลับอยู่ (unequal crossing over) แทนที่ promotor region ของยีนที่ควบคุมเอนไซม์ aldosterone synthase (18-β-hydroxylase) (CYP11B2) ที่อยู่บนโครโมโซมคู่เดียวกัน (คู่ที่ 8) ในขณะที่มีการแบ่งตัวของเซลล์ การตรวจหา chimeric gene นี้ทำได้โดยวิธี Southern blotting หรือ long polymerase chain reaction (PCR) ซึ่งสามารถใช้เป็น screening test สำหรับ prenatal diagnosis ได้

ภาวะ secondary hyperaldosteronism จากการตีบของหลอดเลือดแดงทั้งขนาดใหญ่หรือขนาดเล็ก (ภาวะ renal artery stenosis หรือ renovascular hypertension) อาจจะทำให้เกิดความดันเลือดสูงร่วมกับภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำได้

เนื้องอกที่สร้างฮอร์โมน renin มากผิดปกติ (renin-producing tumors) เป็นสาเหตุที่พบบได้น้อยมาก ส่วนใหญ่จะเป็นเนื้องอก hemangiopericytomas ชนิด benign ที่พบบริเวณ juxtaglomerular apparatus สาเหตุเนื้องอกชนิดอื่นที่สร้าง renin นอกไตก็มีรายงานประปราย



ความดันเลือดสูงร่วมกับภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำอาจเกิดจากมีฮอร์โมน mineralocorticoid ชนิดอื่นที่ไม่ใช่ aldosterone ที่สูงกว่าปกติ ในกรณีนี้ระดับ plasma aldosterone และ plasma renin activity จะต่ำ ความพร่องเอนไซม์ 11- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (11- $\beta$ -HSD deficiency) ทั้งชนิด congenital และ acquired สามารถทำให้มี mineralocorticoid activity เพิ่มขึ้น โดยปกติเอนไซม์ 11- $\beta$ -HSD ทำหน้าที่เปลี่ยนฮอร์โมน cortisol ไปเป็น cortisone ทำให้ไม่สามารถออกฤทธิ์ผ่าน mineralocorticoid receptor (MR) ได้ ความพร่องเอนไซม์ 11- $\beta$ -HSD ทำให้ฮอร์โมน cortisol ซึ่งมีระดับในเลือดสูงกว่า mineralocorticoid หลายร้อยเท่าไปจับกับ MR ทำให้มีผลเหมือนภาวะ primary aldosteronism แต่ระดับ plasma aldosterone ปกติหรือต่ำได้ ชะเอม (licorice) และยา carbenoxolone มี mineralocorticoid activity โดยการยับยั้งเอนไซม์ 11- $\beta$ -HSD ลูกอมบางชนิดและยาเส้นที่มีส่วนผสมของชะเอมอาจทำให้เกิดความดันเลือดสูงร่วมกับภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำ

ภาวะ *apparent mineralocorticoid excess (AME) syndrome* เกิดจากมี mutation ของยีนที่ควบคุมการสร้าง เอนไซม์ 11- $\beta$ -HSD มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive ลักษณะสำคัญได้แก่มี low-renin, low-aldosterone hypertension, hypokalemia, และ metabolic alkalosis การตรวจ urine free cortisol หรือ metabolite ของ cortisol (tetrahydrocortisol) จะสูงเมื่อเทียบกับ urine free cortisone หรือ metabolite ของ cortisone (tetrahydrocortisone) ผู้ป่วยในกลุ่ม AME จะตอบสนองต่อการรักษาด้วย spironolactone หรือ aldosterone ในขนาดสูง การผ่าตัดเปลี่ยนไตสามารถแก้ไขความผิดปกติดังกล่าวได้

*Liddle's syndrome* ในปี ค.ศ. 1963 Liddle และคณะได้รายงานครอบครัวของผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการที่ประกอบไปด้วย early-onset severe hypertension, hypokalemia, และ metabolic alkalosis ที่มีระดับของ plasma renin และ plasma aldosterone ต่ำ โดยที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาด้วย triamterene และการจำกัดปริมาณโซเดียม แต่ไม่ตอบสนองต่อ spironolactone ซึ่งเป็น aldosterone receptor antagonist นอกจากนี้การผ่าตัดเปลี่ยนไตสามารถแก้ไขความผิดปกติดังกล่าว แสดงว่าสาเหตุน่าจะเกิดจากความผิดปกติของไต ไม่เกี่ยวข้องกับระดับฮอร์โมน กลุ่มอาการนี้มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant การศึกษาในปัจจุบันพบว่าความผิดปกติพื้นฐานของ Liddle's syndrome อยู่ที่ amiloride-sensitive ENaC ที่อยู่บน apical membrane (luminal border) ของ principal cells โดยปกติ ENaC จะประกอบไปด้วย  $\alpha$ -,  $\beta$ -, และ  $\gamma$ -subunits ในผู้ป่วย Liddle's syndrome จะมี mutations ของยีนที่ควบคุมการสร้าง  $\beta$ - หรือ  $\gamma$ -subunits ของ ENaC ที่อยู่บน โครโมโซมคู่ที่ 16 ทำให้การกำจัด ENaC บน apical membrane ของ principal cells บกพร่อง มีผลให้จำนวนของ ENaC มีมากขึ้นและทำหน้าที่ดูดกลับโซเดียมมากขึ้น ซึ่งเป็นกลไกสำคัญของ ภาวะ salt-dependent hypertension ร่วมกับมีการสูญเสียโพแทสเซียมและโปรตอนทางปัสสาวะ และยังกดการสร้าง และการหลั่ง renin และ aldosterone อีกด้วย

การศึกษาล่าสุดพบผู้ป่วยความดันเลือดสูงร่วมกับภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำที่เกิดจาก activating mutation ของ mineralocorticoid receptor ทำให้ตรวจพบระดับ plasma renin activity และ aldosterone ต่ำ

ภาวะ adrenogenital syndromes ในเด็กมีการสร้าง desoxycorticosterone เพิ่มมากขึ้น และมี cortisol ลดลง ภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำพบบ่อยในผู้ป่วยผู้ใหญ่ แต่พบได้น้อยมากในผู้ป่วยเด็กที่พร่องเอนไซม์ 17- $\alpha$ -hydroxylase และพบได้ร้อยละ 25 ในผู้ป่วยเด็กที่พร่องเอนไซม์ 11- $\beta$ -hydroxylase

ภาวะ familial glucocorticoid resistance จากการมี mutations ของ glucocorticoid receptor จะตรวจพบว่า มีระดับ cortisol สูง และมีลักษณะอื่นของ steroids ที่สูงร่วมกับมี mineralocorticoid activity ที่เพิ่มขึ้นและมีภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำได้

### ภาวะที่มีฮอร์โมน glucocorticoid เกิน (glucocorticoid excess)

ประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วย Cushing's syndrome จะพบระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วย ectopic ACTH production ฮอร์โมน glucocorticoid ที่เกินสามารถเพิ่ม GFR แล้วทำให้มีสารน้ำไปที่บริเวณท่อไตส่วนปลายมากขึ้น ซึ่งจะไปกระตุ้นการจับโพแทสเซียมที่ principal cell นอกจากนี้การที่ระดับ cortisol สูงมากๆ อาจจะไปกระตุ้นที่ mineralocorticoid receptor ได้โดยตรง



## Diuretic Therapy in Hypertension

ศาสตราจารย์นายแพทย์สมชาย เอี่ยมอ่อง  
หัวหน้าหน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

### 1. บทนำ

การศึกษา Global Burden of Disease Study ประมาณการว่าโรคหลอดเลือดหัวใจ (cardiovascular disease, CVD) ในปี พ.ศ.2563 (ค.ศ.2020) จะเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าเมื่อเทียบกับปี พ.ศ.2543 (ค.ศ.1990)<sup>1</sup> รายงานจากองค์การอนามัยโลกในปี พ.ศ.2545 พบว่า CVD เป็นสาเหตุถึงหนึ่งในสามของการเสียชีวิตทั่วโลก<sup>2</sup> โดยมีปัจจัยเสี่ยงคือ 1) อาหารที่เป็นผลเสียต่อสุขภาพ (unhealthy diet) 2) การไม่ออกกำลังกาย (physical inactivity) 3) บุหรี่ 4) ภาวะ glucose intolerance 5) ภาวะ hyperlipidemia 6) ภาวะความดันโลหิตสูง (hypertension, HT) ปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้มีความเกี่ยวข้องกัน ประมาณการว่าทั่วโลกมีผู้ป่วย HT ไม่ต่ำกว่า 1,000 ล้านราย พบว่าผู้ป่วย essential HT ที่ไม่ได้รับการรักษาจะมีชีวิตเฉลี่ย (mean survival) 20 ปี โดยมีภาวะแทรกซ้อนและการเสียชีวิตจาก CVD เกือบร้อยละ 100<sup>3</sup>

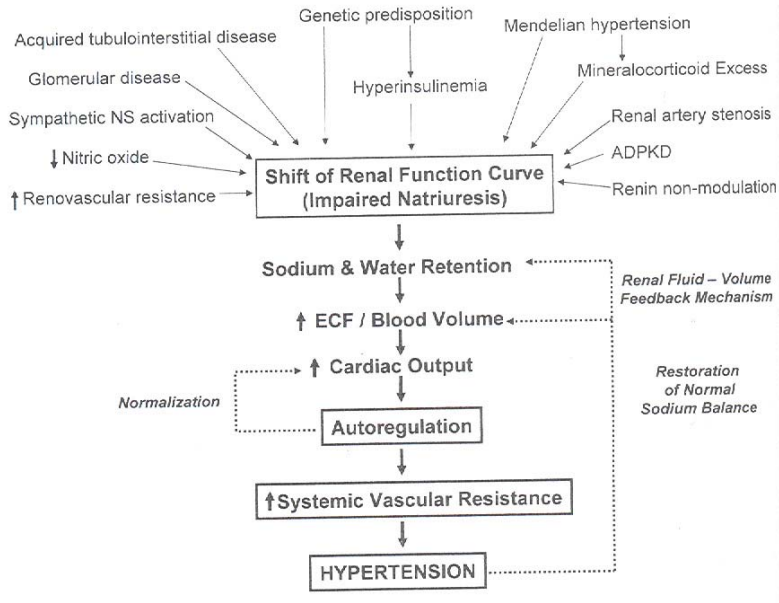
### 2. หลักการเหตุผลในการใช้ diuretics ในการรักษา HT

เชื่อว่าความผิดปกติในการขับ  $\text{Na}^+$  ของไตเป็นพื้นฐานในการเกิด HT ของโรคต่างๆ<sup>4</sup> (รูปที่ 1) จะเห็นได้ว่า HT เป็นสิ่งที่เกิดขึ้นในการปรับตัวของร่างกายเพื่อคงสมดุล  $\text{Na}^+$  ของร่างกายโดยการเกิด HT ทำให้มีการขับ  $\text{Na}^+$  ทางไตเพิ่มขึ้น

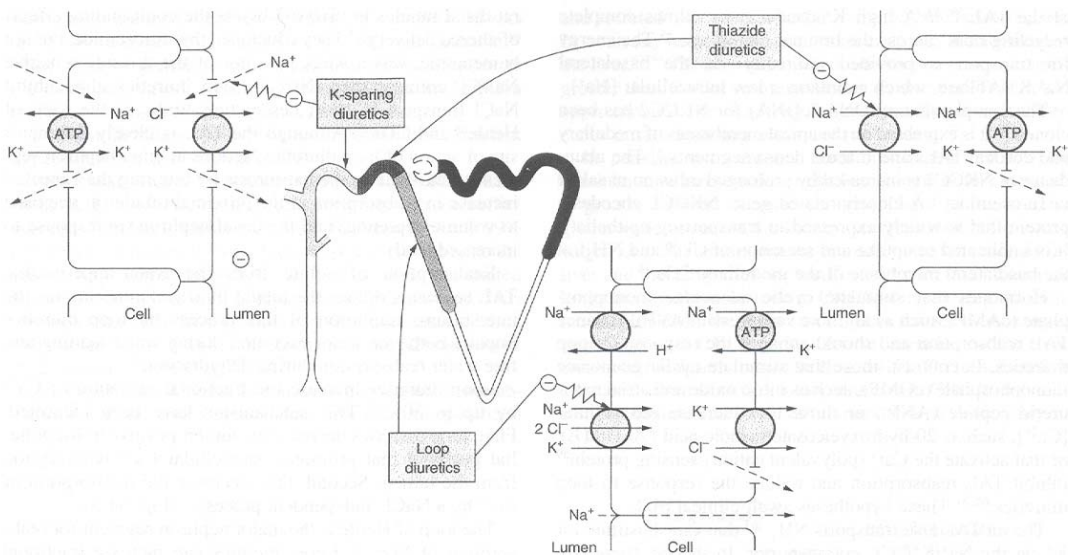
Diuretics ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการดูดซึม  $\text{Na}^+$  ของไต (รูปที่ 2) เพิ่มการขับ  $\text{Na}^+$  ออกจากร่างกาย<sup>5</sup> จึงเป็นยาลด HT พื้นฐานกลุ่มแรก diuretics ที่นิยมใช้ในการรักษา HT ได้แก่ thiazides, loop diuretics, K-sparing diuretics นิยมใช้ thiazide ในการรักษา HT มากกว่า loop diuretics แม้จะมีประสิทธิภาพในการขับ  $\text{Na}^+$  น้อยกว่า loop diuretics (furosemide และ bumetamide) เนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตสั้นกว่า thiazide (6 ชั่วโมงเทียบกับ 12 ชั่วโมง ยกเว้น torasemide ซึ่งเป็น loop diuretic ที่ออกฤทธิ์ยาวนาน) ทำให้ผลที่เกิดจากการขับ  $\text{Na}^+$  และน้ำจะกระตุ้นระบบ rennin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) ทำให้มีการคั่ง  $\text{Na}^+$  ในช่วงที่ยาหมดฤทธิ์

พบว่าการออกฤทธิ์ลด HT ของ thiazides ในระยะยาวเกิดจากฤทธิ์ vasodilatation ทำให้ vascular resistance ลดลง ยังไม่ทราบกลไกพื้นฐานแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจาก 1) thiazides ออกฤทธิ์ลดการหลั่ง digitalis-like natriuretic hormone ซึ่งยับยั้ง cellular Na-K-ATPase pump ส่งผลให้  $\text{Na}^+$  และ  $\text{Ca}^{2+}$  ถูกขับออกจากเซลล์มากขึ้น 2) thiazides กระตุ้น  $\text{K}^+$  channel

ในส่วนของ  $\text{K}^+$ -sparing diuretics พบว่า triamterene และ amiloride มีประสิทธิภาพต่ำในการลด HT ส่วน aldosterone antagonists ได้แก่ spironolactone และ eplerenone มีประสิทธิภาพสูงกว่าและมีรายงานว่ายังสามารถลด cardiac และ renal fibrosis



รูปที่ 1 ความผิดปกติในการขับ  $\text{Na}^+$  ของไต และการเกิดความดันโลหิตสูง<sup>4</sup>



รูปที่ 2 การดูดซึม  $\text{Na}^+$  ที่ตำแหน่งต่างๆ ของไต

### 3. การศึกษาทางคลินิกในการใช้ diuretics ในการรักษา HT

ยาในกลุ่ม thiazides ที่นิยมใช้มากที่สุดคือ hydrochlorothiazide (HCTZ) การศึกษาแรกๆ ในการรักษา HT ได้แก่ Veterans Administration Cooperative (VA Coop) Trials<sup>7,8</sup> พบว่าการให้ยา HCTZ ขนาดสูงกว่า 50 มก./วัน สามารถลด CVD ในผู้ป่วย HT ที่มี diastolic blood pressure (DBP) สูงในช่วง 105-115 และช่วง 115-129 มม.ปรอท การศึกษา Multiple Risk Factor Intervention Trial<sup>9</sup> พบว่าการให้ chlorthalidone (เป็น long acting thiazides) ในขนาด 50 มก. สามารถลด CVD ดีกว่า HCTZ ขนาด 100 มก. ทำให้ chlorthalidone ได้รับการเลือกเป็น diuretics ตัวแรกในการรักษา HT และในการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบกับยารักษา HT ชนิดใหม่ๆ ได้แก่  $\beta$ -blocker,  $\alpha$ -blocker, calcium channel blocker (CCB), angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) และ angiotensin receptor blocker (ARB)

การศึกษาแบบ meta-analysis ของการศึกษาต่างๆ ที่เป็นลักษณะ placebo-controlled trial พบว่าการให้ chlorthalidone หรือ non-chlorthalidone thiazides ในการรักษา HT ไม่มีความแตกต่างต่อผลการรักษา บ่งชี้ว่าฤทธิ์ของ thiazides มีลักษณะ “class effect”<sup>10</sup>

การศึกษา meta-analysis ของกลุ่ม “Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration” ในปี พ.ศ.2543<sup>11</sup> เปรียบเทียบการให้ยา diuretics และ b-blocker กับยาในกลุ่ม ACEI และ CCB ในผู้ป่วย HT เกือบ 75,000 รายพบว่าไม่มีความแตกต่างในอัตราการเสียชีวิตในการเกิด stroke, coronary heart disease (CHD), heart failure (HF), CVD death หรือ all-cause mortality

ภายหลังปี พ.ศ.2543 มีรายงาน 2 การศึกษาใหญ่ ได้แก่ “Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)”<sup>12</sup> และ “Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2)”<sup>13</sup> ผู้ป่วย HT มากกว่า 45,000 ราย มีค่าความดันโลหิตเฉลี่ย 146/84 มม.ปรอท เขาร่วมการศึกษา ALLHAT ได้รับยารักษา HT อยู่แล้ว ซึ่งส่วนใหญ่เป็น diuretics และแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มคือ 1) chlorthalidone 2) ACEI (lisinopril) 3) CCB (amlodipine) 4)  $\alpha$ -blocker (doxazosin) ได้มีการยกเลิกการศึกษาในกลุ่ม doxazosin เนื่องจากมีอุบัติการณ์การเกิด CHF สูงขึ้น โดยไม่มีความแตกต่างใน CHD หรือ mortality การศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างใน primary endpoint ของ fatal และ nonfatal CHD แต่มีความแตกต่างใน secondary endpoint กล่าวคืออุบัติการณ์การเกิด stroke สูงขึ้น ในกลุ่ม ACEI ในผู้ป่วยผิวดำและการเกิด CHF สูงขึ้นในกลุ่ม ACEI และ CCB มีการวิเคราะห์ต่อมาว่า การที่ผู้ป่วย 2 กลุ่มดังกล่าวขาดยา diuretics diuretics ที่เคยได้รับและระดับความดันโลหิตในผู้ป่วย 2 กลุ่มสูงกว่ากลุ่ม chlorthalidone อาจอธิบายปรากฏการณ์ดังกล่าวได้

ส่วนการศึกษา ANBP2<sup>13</sup> มีผู้ป่วย HT จำนวน 6,083 ราย ผู้ป่วยมีอายุสูงกว่า แต่มีความเสี่ยงทาง CVD ต่ำกว่า ผู้ป่วยใน ALLHAT เปรียบเทียบ ACEI และ HCTZ ประมาณสองในสามของผู้ป่วยได้รับยาตัวเดียวเป็นเวลา 5 ปี มีระดับความดันโลหิตเท่ากัน ได้รับยารักษา HT ชนิดที่ 2 เหมือนกัน พบว่า ACEI เหนือกว่าเล็กน้อยในด้าน CVD (ครั้งแรกและการเป็นซ้ำ) ร่วมกับ all-cause mortality แต่ไม่แตกต่างกันในด้าน HF

ในปี พ.ศ.2547<sup>14</sup> กลุ่ม “Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration” ได้ทำการศึกษา meta-analysis ของ 29 การศึกษาที่มีการติดตามผู้ป่วยรวมมากกว่า 700,000 ปี พบว่าได้ผลเหมือนครั้งแรก

#### 4. ข้อจำกัดในการใช้ diuretics ในการรักษา HT

แม้ diuretics จะมีประโยชน์ในการรักษา HT ก็ตาม แต่ก็พบผลข้างเคียงด้าน metabolic จากการให้ diuretics หลายประการ<sup>15-17</sup> ได้แก่ dyslipidemia, hypokalemia, hyperuricemia impaired glucose metabolism, new-onset diabetes (NOD) ซึ่งมีผลเพิ่ม CVD มากขึ้น พบว่า thiazide ขนาดสูงจะเพิ่มอัตราการเกิด “sudden cardiac death” การศึกษาพบว่า thiazide ขนาดต่ำ สามารถลดความดันโลหิตได้ใกล้เคียงกับขนาดสูง และลดผลข้างเคียงของ thiazide ขนาดสูง มีข้อเสนอแนะว่าขนาดเริ่มต้นของ chlorthalidone คือ 6.25 มก. ในผู้ป่วยสูงอายุและ 12.5 มก. ในผู้ป่วยกลุ่มอายุอื่นโดยมีขนาดสูงสุดคือ 25 มก./วัน ส่วนขนาดเริ่มต้นของ HCTZ คือ 12.5 มก. ในผู้ป่วยสูงอายุและ 25 มก. ในผู้ป่วยกลุ่มอายุอื่นโดยมีขนาดสูงสุดคือ 50 มก./วัน อย่างไรก็ตาม thiazide ขนาดต่ำก็ยังคงเกิดผลข้างเคียงอื่น เช่น เกิดปัญหา sexual dysfunction, ปัญหาการนอนหลับ (โดยเฉพาะกำลังทานอาหารที่มีโซเดียมต่ำ)

#### 5. บทบาทของ diuretics ชนิด conventional thiazide ในการรักษา HT

จากการศึกษาทางคลินิกนำมาสู่ข้อแนะนำ (guideline) ต่างๆ ดังนี้

##### 5.1 essential hypertension

JNC 7<sup>18</sup> (2003) แนะนำให้ใช้ diuretics คือ thiazide เป็นลำดับแรก (first choice) ในผู้ป่วย HT ส่วนใหญ่ที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน ส่วน European Society of Hypertension (2003)<sup>19</sup> แนะนำว่าสามารถให้ยารักษา HT ทุกกลุ่ม (ยกเว้น  $\alpha$ -blocker) รวมทั้ง thiazide เป็นลำดับแรก (one of the first choices) ด้าน WHO/ISH (2003)<sup>20</sup> แนะนำ diuretics

เป็นลำดับแรก โดยเฉพาะ isolated systolic hypertension ส่วน British Hypertension Society (2004)<sup>21</sup> แนะนำให้ใช้ diuretics ในผู้ป่วยสูงอายุ ใช้ ACEI หรือ ARB ในผู้ป่วยกลุ่มอายุอื่น

## 5.2 HT with compelling indications

ได้แสดงชนิดของยารักษา HT ในภาวะเฉพาะต่างๆ ในตารางที่ 1<sup>22</sup>

**ตารางที่ 1** การให้ยารักษา HT กลุ่มต่างๆ ในผู้ป่วย HT ลักษณะต่างๆ

High-risk condition with compelling Indication	Diuretic	Beta-blocker	ACE inhibitor	ARB	CCB	Aldosterone antagonist	Clinical trial basis <sup>a</sup>
Diabetes mellitus	•	•	•	•	•		ALLHAT, UKPDS, NKF Guideline, ADA Guideline
Chronic kidney disease			•	•			Captopril Trial, RENAAI, IDNT, REIN, AASK, NKF Guideline
Heart failure	•	•	•	•		•	ACC/AHA Heart Failure Guideline, MERIT-HF, COPERNICUS, CIBIS, SOLVD, AIRE, TRACE, ValHEFT, RALES
High coronary disease risk	•	•	•		•		ALLHAT, HOPE, ANBP2, LIFE, CONVINCE
Post-myocardial infarction		•	•			•	ACC/AHA Post-MI Guideline, BHAT, SAVE, Capricorn, EPHEBUS
Recurrent stroke prevention	•		•				PROGRESS

## 6. บทบาทของ diuretics ชนิดอื่นๆ ในการรักษา HT

**6.1 Indapamide**<sup>23</sup> เป็น thiazide ชนิดหนึ่ง แต่มี 2-methyl indoline ring ทำให้มีคุณสมบัติ lipophilic พบว่าขนาดของ indapamide ที่ทำให้เกิด natriuresis สูงสุด ต่ำกว่าขนาดที่ทำให้เกิด kaliuresis ทำให้ลดอุบัติการณ์ hypokalemia การศึกษาในสัตว์ทดลองยังพบว่า indapamide ป้องกันการทำลาย end-organ, ลด sympathetic nerve activation, ยับยั้ง voltage-operated Ca<sup>2+</sup> channels, กระตุ้นการสร้าง prostacyclin

มีการพัฒนา indapamide sustained release (SR) มาใช้ พบว่าสามารถลด HT ไม่แตกต่างจาก candesartan (8 มก.) หรือ amlodipine (5 มก.) (The X-CELLENT main study<sup>24</sup>, The X-CELLENT ISH subset) สามารถลด LVH ได้มากกว่า enalapril (The LIVE study)<sup>25</sup>, สามารถลดระดับ microalbuminuria ในผู้ป่วย type II diabetes ได้เท่ากับ enalapril (The NESTOR study)<sup>26</sup> พบว่า indapamide SR มีผลข้างเคียงด้าน metabolic ต่ำ ภาวะไตวายไม่ทำให้เกิดสัญญาณศาสตร์ของยาเปลี่ยนแปลง

**6.2 Metolazone** เป็น thiazides ชนิดหนึ่งออกฤทธิ์หลายตำแหน่ง นอกจาก distal convoluted tubule แล้ว ยังออกฤทธิ์ที่ proximal tubule ด้วย พบว่าประสิทธิภาพของ metolazone ยังดำรงอยู่ในภาวะไตเสื่อมหน้าที่

**6.3 Torasemide** เป็น loop diuretics ชนิดหนึ่ง มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ถึง 12 ชั่วโมง ยังไม่ทราบผลที่แน่ชัดในการรักษา HT ของ torasemide

### เอกสารอ้างอิง

1. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, et al. Global burden of cardiovascular diseases. Part 1: General considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001; 104: 2746-53.
2. World Health Organization. The World Health Report 2002: Risks to Health 2002. Geneva. World Health Organization.
3. Perera G. Hypertensive vascular disease. *J Chronic Dis* 1955; 1: 33.
4. Blumenfeld JD, Laragh JH. Essential hypertension. In *The Kidney*, Brenner BM, editor. Chapter 45. Seventh edition. Philadelphia, USA. Saunders 2004: pp 2023-63.
5. Kaplan NM, Rose BD. Thiazide versus loop diuretics in treatment of hypertension. *Up To Date* 2006 version 14.2
6. Kaplan NM, Rose BD. Mechanism of antihypertensive effect of diuretics. *Up To Date* 2006 version 14.2
7. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension. *JAMA* 1967; 202: 1028-34.



8. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension. *JAMA* 1970; 213: 1143-52.
9. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Mortality after 10½ years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial *Circulation* 1990; 82: 1616-28.
10. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD. Meta-analysis of health outcomes of chlorthalidone-based vs nonchlorthalidone-based low-dose diuretic therapies. *JAMA* 292; 2004: 43-4.
11. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000; 356: 1955-64.
12. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
13. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583-92.
14. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-45.
15. Dobbie H, Capasso, Unwin R. Diuretics and b-blockers. In *Therapy in Nephrology and Hypertension*. Brady HR, Wilcox CS, editors. Chapter 54. Second edition. London Saunders 2003: pp 537-46.
16. Salvetti A, Ghiadoni L. Thiazide diuretics in the treatment of hypertension: An update. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S25-S29.
17. Kaplan NM, Rose BD. Thiazide dosage in essential hypertension. Up To Date 2006 version 14.2
18. Chobaman AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
19. Guidelines Committee 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
20. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group 2003 WHO/ISH statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983-92.
21. William B, Poulter NR, Brown MJ, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ* 2004; 328: 634-40.
22. Nolan CR. The patient with hypertension. In. *Manual of Nephrology* Schrier RW, editor. Sixth edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins 2005: pp 242-65.
23. Sassard J, Bataillard A, McIntyre H. An overview the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. *Fund Clin Pharmacol* 2005; 19: 637-45.
24. London G, Schmieder R, Calvo C, et al. Indapamide SR versus Candesartan and Amlodipine in Hypertension: The X-CELLENT Study. *Am J Hypertens* 2006; 19: 113-21.
25. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. Regression of Left ventricular hypertrophy. In hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 Versus Enalapril 20 : the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18: 1465-75.
26. Marre M, Garcia-Puig J, Kokot F, et al. Equivalence of indapamine SR and enalapril on microalbuminuria reduction hypertensive patients with type 2 diabetic : the NESTOR study. *J Hypertens* 2004; 22: 1613-22.



## **Target Organs Damage in Hypertensive Patients and Role of New Generation Calcium Channel Blocker**

*Sarana Boonbaichaiyapruck, MD*

*Division of Cardiology*

*Ramathibodi Hospital*

Calcium channel blockers are an important component of hypertension treatment. Introduced in the 1960s, Dihydropyridines calcium channel blockers have been among the most widely used drugs for the management of cardiovascular disease.

The first-generation agents (e.g., nifedipine) have proven efficacy in correcting hypertension. However, because of their short duration and rapid onset of vasodilator action, these drugs were associated with adverse effects especially ankle edema that later limited their use.

By design, the slow-release preparation of the short-acting calcium channel blockers became the second generation agents (e.g., nifedipine GITS, felodipine SR) and that allowed better control of the therapeutic effect with reduction in some adverse effects. Pharmacodynamic innovation with regard to the dihydropyridines began with the third-generation agents (amlodipine, nitrendipine) with a long duration of action related to prolonged plasma half-life.

The fourth generation dihydropyridines are now available (e.g., lercanidipine, lacidipine). This new type, possess a chemical structure that allows the molecule to be held in the cell membrane in order to block the calcium channel receptor. They smoothly and permanently reduce blood pressure over 24 h than other old dihydropyridines, a positive prognostic feature related to the end-organ damage of hypertension. This new class CCB also overall lower the incidence of side effects - ankle edema, flushing and headache compared to the older generations. They have been evidence in experimental and clinical settings that the drug reduce the progression of atherogenic lesions in blood vessels, pathology of which are related to cardiovascular complication of hypertension.

Indeed, we have witnessed the evolution of CCB. The fourth generation drug is the new attractive alternative drug for treatment of hypertension, heart failure and angina pectoris.



## **Target organ protection of Newer CCB**

นายแพทย์เกรียงไกร เสงษ์รัมย์  
กลุ่มงานอายุรศาสตร์หัวใจ สถาบันโรคทรวงอก

Hypertension is one of the most significant cardiovascular risk factor for coronary heart disease, stroke, chronic kidney disease and peripheral arterial disease. Optimal control of hypertension is the best way to prevent target organ damage secondary to uncontrolled HT. Untreated HT has resulted in increase of CAD mortality (50%), stroke (33%) and renal failure (10-15%).

However, to achieve the target blood pressure (less than 140/90 mmHg for normal population, less than 130/85 mmHg for DM and 125/75 mmHg for chronic kidney disease), it needs not only the potent antihypertensive drugs but also a combination of drugs.

Calcium channel blockers (CCB) are ones of the most popular and higher effective antihypertensive drugs. From the Syst-Eur (Systolic hypertension-Europe) trial, nitrendipine therapy (10-40 mg/day) reduced the rate of cardiovascular complications (26% reduction) and CVA in patients older than 60 years old with isolated systolic HT. From

Meta analysis by McMahon et al, The Blood Pressure Trialists group showed that CCB reduce major cardiovascular events by 28% and stroke by 39% when compared with placebo. ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) told us that in patients with HT, amlodipine, lisinopril and chlorthalidone all had similar effects on CAD deaths and nonfatal MI but CCB treatment had significantly lower non cardiovascular complications than the other 2 groups. From the HOT (Hypertension Optimal Trial), felodipine reduced major cardiovascular events by 51% in 1,501 patients with diabetes subgroup. The renal function test assessed by preservation of estimated GFR was better in the amlodipine group than chlorthalidone and lisinopril groups. However, angiotensin receptor blocker (ARB), valsartan was more effective than amlodipine in decreasing urine albumin excretion and re-establishing normal albuminuric status in type 2 DM with microalbuminuria irrespective of the decrease in blood pressure. JNC-7 guidelines recommended CCB for HT patients with compelling conditions such as high coronary disease risk and diabetes.

Long acting CCB esp. dihydropyridines (DHDP) are preferred than short acting ones because it can control blood pressure at peak and trough period. There are 3 groups of long-acting dihydropyridines including firstly; nifedipine in a long-acting gastrointestinal transport system (GITS), secondly; dihydropyridines with long plasma half life (amlodipine and felodipine) and thirdly; those with strong membrane binding and slow release to calcium channel (lacidipine and lercanidipine)



The newer long-acting third to fourth-generation DHP CCBs, lercanidipine significantly inhibit angiotensin I-mediated protein kinases c (PKC) -alpha and -delta in vivo and vitro in a double-transgenic rat model with over expression of human rennin and angiotensinogen genes, so it prevents tissue injury and can prevent endothelial dysfunction and target organ damage. Lercanidipine has higher partition coefficient, lipophilic activity, high affinity to vascular cell membrane, high vascular selectivity and no negative inotropic activity. Lercanidipine has slower onset of action comparing with amlodipine and nifedipine (time to 90% maximal action; lercanidipine 99 min, amlodipine 60 min and nifedipine 11 min.). There were many studies to compare between the antihypertensive efficacy of lercanidipine and other antihypertensive drugs such as losartan, irbesartan, telmisartan, felodipine, nifedipine GTS, amlodipine and lacidipine. Most reports revealed the more potency of lercanidipine over other drugs. There was also a double-blind, randomized trial called COHORT trial, comparing the efficacy and tolerability of lercanidipine to amlodipine and lacidipine in 828 HT older patients (≥60 years old) in Italy. The efficacy is comparable in the 3 groups with 30 mmHg reduction of systolic blood pressure and 15 mm hg reduction of diastolic blood pressure. Discontinuation rate due to edema was highest in the amlodipine groups (9%) comparing with 2% of lercanidipine group and 1% of lacidipine group. Left ventricular hypertrophy regression in hypertensive patients was induced by lercanidipine at more degree than losartan and hydrochlorothiazide. In the DIAL study, the reduction of microalbuminuria more than 50% of baseline in diabetic patients with moderate HT was found more in the lercanidipine group than in the ramipril group.

The newer CCB drugs, lercanidipine was one of the most effective antihypertensive drugs with less pedal edema and good tolerability when comparing with amlodipine and lacidipine. It can be used as a monotherapy or combination therapy. It can also improve endothelial dysfunction and prevent target organ damages such as left ventricular hypertrophy and microalbuminuria.



## Medical Treatment for Renovascular Disease

นาวาอากาศเอกนายแพทย์ทวีพงษ์ ปาจริย  
หัวหน้าหน่วยโรคไต กองอายุรกรรม  
โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

ภาวะความดันโลหิตสูงที่เกิดจากเส้นเลือดไตตีบ (Renovascular hypertension, RVH) เป็นสาเหตุที่สำคัญสาเหตุหนึ่งของ Secondary hypertension อุบัติการณ์นั้นพบได้ตั้งแต่ร้อยละ 1 % ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ไม่รุนแรงจนกระทั่งถึง 10 – 50 % ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงชนิดรุนแรงหรือ refractory สาเหตุที่สำคัญของเส้นเลือดไตตีบที่ทำให้เกิดความดันโลหิตสูงคือ atherosclerosis (80 – 90 %) และ fibromuscular dysplasias (10 – 20 %) อย่างไรก็ตามการที่พบว่าผู้ป่วยมีเส้นเลือดไตตีบนั้นไม่ได้หมายความว่าจะเป็นสาเหตุของความดันโลหิตสูงเสมอไป ดังนั้น การ screening ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงเพื่อหาสาเหตุว่าเกิดจากภาวะเส้นเลือดไตตีบนั้นจะทำในกรณีดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยที่เกิดความดันโลหิตสูงที่อายุน้อยกว่า 30 ปี
2. ผู้ป่วยที่มีระดับความดันโลหิต  $\geq 160/100$  mmHg (JNC VII classification) ที่เกิดขึ้นเมื่ออายุมากกว่า 55 ปี
3. ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีลักษณะดังต่อไปนี้
  - 3.1. Accelerated hypertension
  - 3.2. Resistant hypertension
  - 3.3. Malignant hypertension
4. ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่เกิดภาวะ Acute renal failure หลังจากที่ได้รับยา ACE inhibitor หรือ angiotensin receptor blocking
5. ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มี atrophic kidney ที่ไม่ทราบสาเหตุหรือมีขนาดของไตสองข้างต่างกันมากกว่า 1.5 ซม.
6. ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีอาการของ flash pulmonary edema โดยเฉพาะที่มี renal failure ร่วมด้วย

ผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับการตรวจหาภาวะเส้นเลือดไตตีบซึ่งอาจจะเป็นสาเหตุของความดันโลหิตสูง โดยการตรวจที่ดีที่สุด (Gold standard) คือการทำ Renal Arteriography แต่เนื่องจากเป็นวิธีที่ invasive จึงมีการนำการตรวจที่เป็น noninvasive มาใช้ โดยการตรวจที่นิยมทำในปัจจุบันคือ Magnetic resonance angiography (MRA), Computed tomographic angiography (CTA) และ Duplex Doppler Ultrasound การตรวจวิธีเหล่านี้มี sensitivity และ specificity ดี จึงเข้ามาทดแทนการตรวจแบบเดิม เช่น IVP, plasma renin activity และ captopril renogram แต่การตรวจ ACEI scan นั้นอาจจะช่วยในการตรวจหาภาวะเส้นเลือดไตตีบที่พบนั้นมีความสำคัญทางด้าน hemodynamic มากน้อยเพียงใด

ในกรณีที่ตรวจพบว่าผู้ป่วยมีเส้นเลือดไตตีบและคาดว่าเป็นสาเหตุของความดันโลหิตสูงแล้วนั้น การรักษาแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่มคือ การรักษาด้วยการให้ยา (Medical Treatment) การรักษาด้วยวิธี percutaneous renal angioplasty (PTRA) และการรักษาโดยการผ่าตัด โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อควบคุมระดับความดันโลหิตให้อยู่ในระดับปกติคือร้อยละ 130/80 mmHg และป้องกันการเสื่อมของไต

### การรักษาผู้ป่วย Renovascular hypertension ที่เกิดจาก Fibromuscular dysplasia

เนื่องจากพยาธิกำเนิดของความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเกิดจากการกระตุ้น Renin Angiotensin aldosterone

system (RAS) ดังนั้นยาที่ได้ผลดีในผู้ป่วย RVH คือยาในกลุ่ม ACEI และ ARB เพียงแต่ต้องระมัดระวังการเกิด hyperkalemia และ ARF ซึ่งอาจพบได้ในผู้ป่วยบางราย มีการศึกษาพบว่า 90 %ของผู้ป่วยที่ได้รับยา ACEI ร่วมกับ diuretic thiazide สามารถคุมระดับความดันโลหิตในระดับปกติ ในขณะที่ยังไม่สามารถคุมความดันโลหิตได้ดี สามารถให้ ARB, calcium channel blocker หรือ beta blocker ร่วมด้วยได้ อย่างไรก็ตามการให้ยาลดความดันโลหิตเพียงอย่างเดียวนั้นไม่ได้แก้ไขภาวะเส้นเลือดตีบ ดังนั้นจึงมีโอกาที่เส้นเลือดที่ตีบนั้นตีบมากขึ้นเรื่อยๆ และมีการสูญเสียเนื้อไตไตจากการที่มีเลือดไปเลี้ยงน้อยลง แต่การรักษาด้วยวิธี renal revascularization นั้นก็มีอัตราเสี่ยงจากการรักษาและมีค่าใช้จ่ายสูง ดังนั้นจากข้อมูลที่มีอยู่นี้แนะนำให้ควรทำ renal revascularization ในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นความดันโลหิตสูงมาไม่นาน เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสที่ความดันโลหิตจะเป็นปกติหลัง revascularization สูง ผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดันโลหิตแล้วยังควบคุมระดับความดันโลหิตไม่ได้ หรือเริ่มมีการทำงานของไตลดลง

### การรักษาผู้ป่วย Atherosclerosis renal artery stenosis

ภาวะเส้นเลือดตีบที่เกิดจาก Atherosclerosis นั้นมีโอกาที่ตีบมากขึ้นเรื่อยๆ เมื่อเวลาผ่านไปและอาจจะเป็นทั้งสองข้าง (Bilateral) ทำให้นอกจากที่ผู้ป่วยจะมีปัญหาเรื่องความดันโลหิตสูงแล้วยังมีโอกาที่ผู้ป่วยจะเกิดภาวะไตวายเรื้อรังเนื่องจากไตขาดเลือดไปเลี้ยง (Ischemic Nephropathy) ด้วย แต่ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะเป็นผู้ป่วยสูงอายุ มีโรคประจำตัวร่วมด้วยหลายอย่างรวมทั้งภาวะไตวายเรื้อรังทำให้มีอัตราเสี่ยงในการรักษาด้วยวิธี revascularization สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดจาก fibromuscular dysplasia มีการศึกษาเพื่อหาวิธีการตรวจเพื่อให้ทราบว่าผู้ป่วยรายใดจะได้ประโยชน์จากการทำ revascularization พบว่าการวัด Resistance index (RI) ด้วยวิธี Duplex Doppler Ultrasound แล้วพบว่าค่า RI มากกว่า 0.8 บอถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี การทำ revascularization มักจะไม่ได้ประโยชน์ ดังนั้นการรักษาจึงมักจะเริ่มด้วยการให้ยาลดความดันโลหิต โดยเฉพาะในกลุ่ม ACEI และ ARB ส่วนการทำ revascularization นั้นแนะนำให้ทำในรายที่เป็น resistant hypertension, recurrent flash pulmonary edema หรือมีการทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็ว ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีภาวะ systemic atherosclerosis ร่วมด้วยดังนั้นจึงมีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจสูง ควรได้รับการรักษาเพื่อลดอัตราเสี่ยงของโรคหัวใจร่วมด้วยเสมอ เช่นการควบคุมระดับ LDL การออกกำลังกายและการงดสูบบุหรี่ เป็นต้น



## Renal arterial Disease: Renal stenting

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุวัจชัย พรรัตนรังสี  
สาขาแพทยวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ศิริราชพยาบาล

Renal artery stenosis (RAS) พบได้ 6.8% ในประชากรที่อายุเกิน 65 ปี จากการ screening ด้วย renal duplex ultrasound<sup>(1)</sup> แต่พบมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง โดยพบได้ 30% ในผู้ป่วยที่มาทำ cardiac catheterization แล้ว screening renal angiography<sup>(2-4)</sup> นอกจากนั้นยังพบร่วมกับ peripheral arterial disease ได้ 22% - 59%<sup>(5-15)</sup>

Atherosclerotic RAS เป็นโรคที่มีการดำเนินโรคอย่างต่อเนื่องโดยเฉลี่ยประมาณ 7% ต่อปี<sup>(16)</sup> โดยพบว่ายิ่งโรคมีความรุนแรงเท่าไรก็จะยิ่งมีอัตราการตีบเพิ่มมากขึ้น มีข้อมูลจากการศึกษาที่ติดตามผู้ป่วย RAS ที่ตีบมากกว่า 75% พบว่าโรคดำเนินไปจนเส้นเลือดตันสนิทถึง 40% ในเวลา 5 ปี<sup>(17)</sup>

Clinical clues ในการวินิจฉัย RAS

1. onset ของ hypertension ก่อนอายุ 30 ปี
2. onset ของ severe hypertension หลังอายุ 55 ปี
3. Accelerated hypertension
4. Resistant hypertension (ได้ full doses ของ 3-drug regimen ที่มี diuretics แล้วยังไม่สามารถควบคุมความดันได้ในระดับที่ต้องการ
5. Malignant hypertension คือ hypertension ที่พบร่วมกับ acute end organ damage
6. ผู้ป่วยที่มี new azotemia หรือ worsening ของ renal function หลังได้ ACEI หรือ ARB
7. มี unexplained atrophic kidney หรือพบว่าขนาดของไตทั้ง 2 ข้าง แตกต่างกันเกิน 1.5 cm
8. มี unexplained, sudden pulmonary edema (Flash pulmonary edema) หรือมี unexplained renal failure

ในผู้ป่วยเหล่านี้ควรจะได้รับการตรวจวินิจฉัยภาวะ RAS ด้วยการ ใช้ Duplex Ultrasonography, CT angiography หรือ MRA ซึ่งถ้าผลออกมาสรุปไม่ได้แต่เนื่องจากอาการทางคลินิกชวนสงสัยมาก การตรวจด้วย catheter angiography ก็มีความจำเป็น นอกจากนี้การตรวจหาภาวะ RAS อาจมีความจำเป็นในผู้ป่วย multivessel coronary artery disease, ผู้ป่วย PAD, ผู้ป่วยที่มี unexplained congestive heart failure หรือ refractory angina

พบว่า atherosclerosis เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของ RAS โดยพบได้ถึง 90%<sup>(18)</sup> และมักเป็นที่ตำแหน่ง aorto – ostium รวมถึงส่วน proximal 1 cm ของ main renal artery ต่างกับ Fibromuscular dysplasia ที่เป็นสาเหตุอันดับ 2 ของ RAS โดยกลุ่มนั้นมักจะ involve ส่วน middle และ distal 2/3 ของ main artery และอาจ involve ส่วนของ branch ด้วย<sup>(19-22)</sup>

ตารางที่ 1 แสดงสาเหตุของ Renovascular disease

- Atherosclerosis
- Fibromuscular dysplasia
- Renal artery aneurysm
- Takayasu's arteritis
- atheroemboli
- thromboemboli
- William's syndrome

- Neurofibromatosis
- Spontaneous renal artery dissection
- Arteriovenous malformations or fistulas
- trauma
- prior abdominal radiation therapy
- retroperitoneal fibrosis

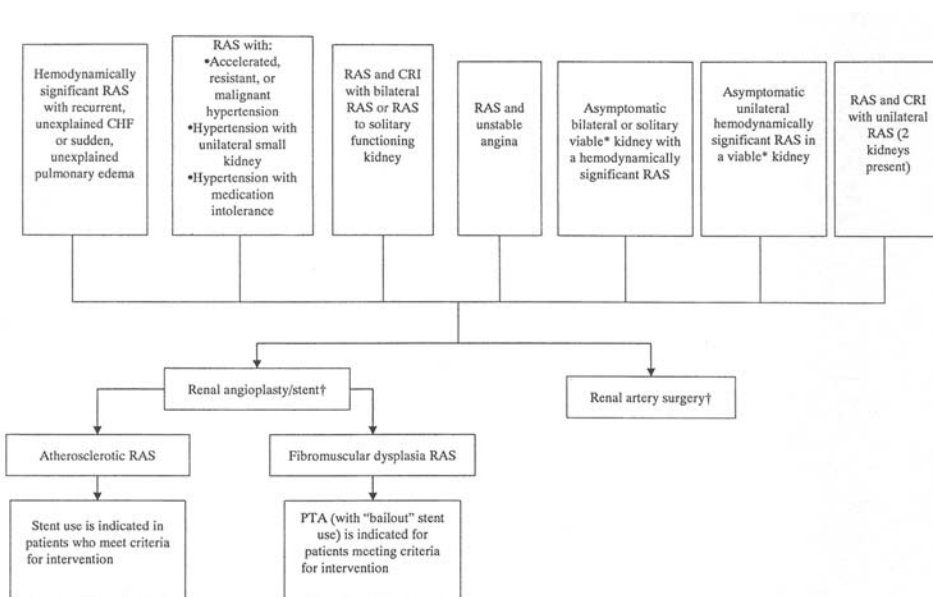
### การรักษา RAS

วัตถุประสงค์ในการรักษา คือ การควบคุมระดับความดันโลหิต, การรักษาหน้าที่การทำงานของไตและอาจช่วยลด cardiovascular events และอัตราการตาย

การรักษาด้วยยาที่มีข้อมูลจากการศึกษาพบว่ายาในกลุ่ม ACEI และ Calcium channel blockers นั้นมีประสิทธิภาพในการควบคุมความดันและชะลอการ progression ของ renal disease ในผู้ป่วย unilateral renal artery stenosis (23-27) นอกจากนี้ยาในกลุ่ม beta blockers, hydralazine และ chlorothiazide ก็ดูเหมือนจะมีประสิทธิภาพในการควบคุมความดัน ในผู้ป่วย RAS แต่ประโยชน์ในเรื่องการชะลอ progression ของ renal disease นั้นคงจะแยกได้ยากกว่าเป็นจากการควบคุมความดันที่ดีหรือจากการหยุดสูบบุหรี่, การควบคุมระดับไขมันและการกินยา aspirin

### Revascularization

Indication (figure 1)



1. Asymptomatic hemodynamically significant RAS
2. Hypertension
3. Preservation of renal function
4. Congestive heart failure and unstable angina

### Asymptomatic hemodynamically significant RAS

ภาวะนี้คือ ภาวะที่มี RAS โดยไม่มี end organ dysfunction ร่วมกับข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- มี diameter stenosis เท่ากับ 50 – 70% ร่วมกับ peak gradient 20 mmHg หรือ mean gradient 10 mmHg
- Diameter stenosis มากกว่า 70% ไม่ว่าจะจาก visual estimation หรือจาก intravascular ultrasound

Incidental RAS ที่พบโดยบังเอิญจากการ screen ดู renal angiography ในระหว่างการตรวจ coronary หรือ peripheral angiography นั้น มีอุบัติการณ์มากกว่าที่คาดไว้ โดยพบได้สูงถึง 30% และพบว่ากรณี severe RAS นั้น สัมพันธ์กับอัตราการตายที่สูงขึ้น แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาที่เป็น RCTs ที่ดีพอที่จะบอกถึงประโยชน์ของการทำ revascularization ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ การตัดสินใจจึงยึดตาม expert opinion เป็นหลัก

### Hypertension

การควบคุมความดันถือเป็นหลักสำคัญในการลดอัตราเสี่ยงของ atherosclerosis โดยรวม และ RAS ถือเป็น “the most common” form ของ correctable hypertension การศึกษาชื่อ DRASTIC เปรียบเทียบ medical therapy กับ percutaneous transluminal renal angioplasty ในแง่ของการควบคุมความดัน พบว่าการทำ PTA มีประโยชน์ที่ 3 เดือน ส่วนที่ 1 ปีนั้นการวิเคราะห์ที่มีปัญหาเนื่องจากการ crossover ของกลุ่ม medical therapy มาเป็น PTA ถึง 40% นอกจากนี้การศึกษานี้ยังเป็นยุคก่อนที่จะใช้ stent อย่างแพร่หลาย<sup>(28)</sup> ซึ่งพบว่า stent สามารถลดอัตราการทำ re-intervention จาก 48% เหลือเพียง 14%<sup>(29)</sup> สำหรับปัจจัยทางคลินิกที่จะบ่งว่าการควบคุมความดันจะทำได้ดีหลังการทำ renal stenting คือ ความดันโลหิตที่สูงก่อนการทำและ bilateral RAS<sup>(30)</sup>

การรักษา RAS ด้วยการทำให้ revascularization นั้นสามารถทำให้ภาวะความดันโลหิตสูง หายขาดได้น้อย คือไม่ถึง 20% แต่พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ประมาณ 70% มีการควบคุมความดันที่ดีขึ้นและต้องใช้นานลดลง

### Preservation of Renal function

Atherosclerotic RAS เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยมี renal failure และผู้ป่วยกลุ่มนี้มี survival rate เพียง 56% ที่ 2 ปี<sup>(31)</sup> มีการศึกษาถึงการทำให้ renal stenting ในผู้ป่วย bilateral RAS และ unilateral solitary RAS พบว่าสามารถชะลอการ progression ของ renal function รวมถึงสามารถ preserve renal mass ได้<sup>(32)</sup> อย่างไรก็ตามไม่ใช่ผู้ป่วยทุกรายจะได้ผลดีเสมอไปในรายที่มีปัจจัยเหล่านี้ เช่น มี proteinuria มากกว่า 1 gram ต่อวัน, renal atrophy, severe renal parenchymal disease, severe diffuse intrarenal arteriolar disease, มี stable renal function มาก่อน มักจะได้ผลไม่ดีหรือมีการทำงานของไตที่ลดลงหลังการทำ

ปัญหาที่สำคัญของการทำให้ revascularization อีกอย่างหนึ่งก็คือ การมี renal atheroembolization ที่เกิดจากการทำหัตถการ และพบว่ามีส่วนทำให้การทำงานของไตเสื่อมลง มีข้อมูลจากการใช้ embolic protection device ในระหว่างการทำให้หัตถการพบว่าสามารถตรวจพบการเกิด atheroembolization ในผู้ป่วยทุกราย<sup>(33)</sup> ส่วนประโยชน์ของการนำมาใช้ในผู้ป่วยทุกรายคงต้องรอผลการศึกษาเปรียบเทียบที่กำลังดำเนินการอยู่

### Congestive heart failure and unstable angina

ผู้ป่วย significant RAS สามารถทำให้ coronary ischemia หรือ congestive heart failure เป็นมากขึ้นจาก peripheral vasoconstriction, direct effects ของ angiotensin II ต่อ myocardium และ volume overload ในผู้ป่วย coronary artery disease และมี RAS นั้น การทำให้ renal stenting นั้น สามารถควบคุมระดับความดันและอาการ angina ได้ถึง 88% ของผู้ป่วยทั้งหมด<sup>(34,35)</sup>

### Guideline recommendation<sup>(36)</sup>

- Renal stent สำหรับผู้ป่วย atherosclerotic RAS

2. Balloon angioplasty with bailout stenting สำหรับผู้ป่วย Fibromuscular dysplasia
3. Vascular surgical reconstruction สำหรับผู้ป่วย Fibromuscular dysplasia ที่มีโรคในระดับ segmental arteries หรือมี macroaneurysms, ผู้ป่วย atherosclerotic RAS ที่มี multiple small renal arteries หรือมี early primary branching ของ main renal artery และผู้ป่วยที่จะต้องรับการผ่าตัด aortic aneurysm หรือ aortoiliac occlusive disease อยู่แล้ว

## References.

1. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg* 2002;36:443-51.
2. Harding MB, Smith LR, Himmelstein SI, et al. Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing reassess routine cardiac catheterization. *J Am Soc Nephrol* 1992;2:1608-16.
3. Weber-Mzell D, Kotanko P, Schumacher M, et al. Coronary anatomy predicts presence or absence of renal artery stenosis: a prospective study in patients undergoing cardiac catheterization for suspected coronary artery disease. *Eur Heart J* 2002; 23:1684-91
4. Jean WJ, al-Bitar I, Zwicke DL, et al. High incidence of renal artery stenosis in patients with coronary artery disease. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994;32:8-10.
5. Wilms G, Marchal G, Peene P, et al. The angiographic incidence of renal artery stenosis in the arteriosclerotic population. *Eur J Radiol* 1990;10:195-7.
6. Choudhri AH, Cleland JG, Rowlands PC, et al. Unsuspected renal artery stenosis in peripheral vascular disease. *BMJ* 1990; 301:1197-8.
7. Swartbol P, Thorvinger BO, Parsson H, et al. Renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease and its correlation to hypertension: a retrospective study. *Int Angiol* 1992;11:195-9.
8. Missouriis CG, Papavassiliou MB, Khaw K, et al. High prevalence of carotid artery disease in patients with atheromatous renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:945-8.
9. Missouriis CG, Buckenham T, Cappuccio FP, et al. Renal artery stenosis: a common and important problem in patients with peripheral vascular disease. *Am J Med* 1994;96:10-4.
10. Olin JW, Melia M, Young JR, et al. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with atherosclerosis elsewhere. *Am J Med* 1990;88(1N):46N-51N.
11. Louie J, Isaacson JA, Zierler RE, et al. Prevalence of carotid and lower extremity arterial disease in patients with renal artery stenosis. *Am J Hypertens* 1994;7:436-9.
12. Zierler RE, Bergelin RO, Polissar NL, et al. Carotid and lower extremity arterial disease in patients with renal artery atherosclerosis. *Arch Intern Med* 1998;158:761-7.
13. Rossi GP, Rossi A, Zanin L, et al. Excess prevalence of extracranial carotid artery lesions in renovascular hypertension. *Am J Hypertens* 1992;5:8-15.
14. Metcalfe W, Reid AW, Geddes CC. Prevalence of angiographic atherosclerotic renal artery disease and its relationship to the anatomical extent of peripheral vascular atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:105-8.
15. Valentine RJ, Clagett GP, Miller GL, et al. The coronary risk of unsuspected renal artery stenosis. *J Vasc Surg* 1993;18:433-9; discussion 439-40.
16. Caps MT, Perissinotto C, Zierler RE, et al. Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. *Circulation* 1998;98:2866-72
17. Schreiber MJ, Pohl MA, Novick AC. The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. *Urol Clin North Am* 1984;11:383-92.
18. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344:431-42.



19. Luscher TF, Keller HM, Imhof HG, et al. Fibromuscular hyperplasia: extension of the disease and therapeutic outcome: results of the University Hospital Zurich Cooperative Study on Fibromuscular Hyperplasia. *Nephron* 1986;44 suppl 1:109-14.
20. Archibald GR, Beckmann CF, Libertino JA. Focal renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: treatment by percutaneous transluminal angioplasty. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:593-6.
21. Cluzel P, Raynaud A, Beyssen B, et al. Stenoses of renal branch arteries in fibromuscular dysplasia: results of percutaneous transluminal angioplasty. *Radiology* 1994;193:227-32.
22. Mounier-Vehier C, Haulon S, Devos P, et al. Renal atrophy outcome after revascularization in fibromuscular dysplasia disease. *J Endovasc Ther* 2002;9:605-13.
23. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, et al. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. *Hypertension* 1998;31:823-9.
24. Webster J, Marshall F, Abdalla M, et al. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens* 1998;12:329-35.
25. Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, et al. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2003;114:44-50.
26. Plouin PF. Stable patients with atherosclerotic renal artery stenosis should be treated first with medical management. *Am J Kidney Dis* 2003;42:851-7.
27. Hollenberg NK. Medical therapy of renovascular hypertension: efficacy and safety of captopril in 269 patients. *Cardiovasc Rev Repl* 1983;4:852-76.
28. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1007-14.
29. van de Ven PJ, Kaatee R, Beutler JJ, et al. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:282-6.
30. Rocha-Singh KJ, Mishkel GJ, Katholi RE, et al. Clinical predictors of improved long-term blood pressure control after successful stenting of hypertensive patients with obstructive renal artery atherosclerosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;47:167-72.
31. Mailloux LU, Napolitano B, Bellucci AG, et al. Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes: a 20-year clinical experience. *Am J Kidney Dis* 1994;24:622-9.
32. Watson PS, Hadjipetrou P, Cox SV, et al. Effect of renal artery stenting on renal function and size in patients with atherosclerotic renovascular disease. *Circulation* 2000;102:1671-7
33. Henry M, Klonaris C, Henry I, et al. Protected renal stenting with the PercuSurge GuardWire device: a pilot study. *J Endovasc Ther* 2001;8:227-37.
34. Bloch MJ, Trost DW, Pickering TG, et al. Prevention of recurrent pulmonary edema in patients with bilateral renovascular disease through renal artery stent placement. *Am J Hypertens* 1999;12(1 pt 1):1-7.
35. Khosla S, White CJ, Collins TJ, et al. Effects of renal artery stent implantation in patients with renovascular hypertension presenting with unstable angina or congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1997;80:363-6.
36. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WRC, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM Jr, White CJ, White J, White RA. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): A Collaborative Report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine and Biology, and the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease





## Nonpharmacologic Treatment of Hypertension in CKD

นายแพทย์ประเสริฐ ธนกิจจารุ  
หัวหน้างานโรคไต กลุ่มงานอายุรศาสตร์  
โรงพยาบาลราชวิถี

โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) นับว่าเป็นปัญหาสาธารณสุขระดับโลก มีความชุกและอุบัติการณ์ของโรคเพิ่มขึ้น ในปัจจุบันความดันโลหิตสูงเป็นสาเหตุของโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage renal disease, ESRD) ที่พบบ่อยเป็นที่สองรองจากโรคไตจากเบาหวาน จากข้อมูลของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2547 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต มีสาเหตุของโรคไตจากความดันโลหิตสูง ร้อยละ 26<sup>1</sup> ความดันโลหิตสูงและโรคไตเรื้อรังเป็นภาวะที่มีความสัมพันธ์กันอย่างใกล้ชิด ไม่ว่าจะความดันโลหิตสูงจะเป็นสาเหตุของโรคไต หรือเป็นผลที่เกิดจากโรคไตก็ตาม หากไม่สามารถควบคุมให้ภาวะความดันโลหิตสูงลงมาอยู่ในเกณฑ์ที่ดีพอ จะเป็นสาเหตุให้มีการเสื่อมหน้าที่ของไตเร็วขึ้น นอกจากนี้ความดันโลหิตสูงยังเป็นเหตุสำคัญที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคแทรกซ้อนต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เป็นตัวเร่งให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และเสียชีวิตก่อนวัยอันควร การรักษาความดันโลหิตสูงในปัจจุบันเน้นการควบคุมให้ได้ระดับความดันโลหิตเป้าหมาย แต่ผู้ป่วยบางรายอาจตอบสนองต่อยาลดความดันโลหิตได้ไม่ดีเท่าที่ควร ทั้งนี้อาจเป็นเพราะละเลยต่อข้อควรปฏิบัติเกี่ยวกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม (lifestyle modification)

ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะบทบาทของการรักษาด้วยวิธีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม และการควบคุมอาหารเท่านั้น พร้อมการนำเสนอข้อแนะนำในทางปฏิบัติ (practice guideline) ที่จะนำไปประยุกต์ใช้ในการรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

### หลักการทั่วไปของ nonpharmacologic treatment

การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและการควบคุมอาหาร (lifestyle modification) เป็นมาตรการที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในการป้องกันและรักษาผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง ได้แก่

#### 1. การลดน้ำหนัก

ความอ้วน (body mass index, BMI  $\geq 30$  กก./ตร.ม.) เป็นสาเหตุสำคัญของโรคความดันโลหิตสูงและเบาหวานชนิดที่ 2<sup>2</sup> ความชุกของความดันโลหิตสูงในคนอ้วน สูงเป็น 3 เท่าของคนปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งจะเห็นได้ชัดเจนในรายที่มีภาวะ obstructive sleep apnea กลไกของการเกิดความดันโลหิตสูงในคนอ้วนเกี่ยวข้องกับ การเพิ่ม activity ของระบบประสาท sympathetic และภาวะ hyperinsulinemia ซึ่งต่างส่งผลให้เพิ่มการดูดกลับเกลือ โซเดียมที่ไต

คนอ้วนที่มีความดันโลหิตสูงหรือมีความดันโลหิตในระดับ “high-normal” เมื่อลดน้ำหนักตัวเพียง 4-5 กิโลกรัม โดยไม่จำเป็นลดน้ำหนักให้ลงมาถึง ideal body weight ก็สามารถทำให้ความดันโลหิตลดลงได้ชัดเจน จึงนับได้ว่าเป็นมาตรการหนึ่งของการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมที่ได้ผลดีที่สุดอย่างหนึ่ง<sup>3</sup>

#### 2. การออกกำลังกาย

การออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ มีประโยชน์หลายประการ ได้แก่ ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของหัวใจ ลดน้ำหนักตัวที่เกิน เพิ่มการตอบสนองต่ออินซูลิน และช่วยลดความดันโลหิต โดยทั่วไป แนะนำให้ออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอวันละ 30-45 นาที อย่างน้อย 5 วันต่อสัปดาห์ ในคนที่ไม่มีโรคหัวใจหรือข้อห้ามอื่นๆ ควรออกกำลังกายจนทำให้อัตราการเต้นของหัวใจถึงระดับร้อยละ 70 ของอัตราสูงสุดที่พึงทำได้ เนื่องจากในระหว่างการทำออกกำลังกาย ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น ดังนั้นผู้ป่วยจึงควรได้รับการควบคุมความดันโลหิตให้ระดับหนึ่งเสียก่อน มีรายงานสนับสนุน

เกี่ยวกับการออกกำลังกายพบว่า การเดินเร็วเป็นเวลา 30 นาทีต่อวัน จำนวน 5 ครั้งต่อสัปดาห์ สามารถลดอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานได้มากกว่าร้อยละ 50 และลดความดันโลหิตได้ถึง 12 มม.ปรอท<sup>4-7</sup>

### 3. การดื่มแอลกอฮอล์

การตอบสนองของความดันโลหิตต่อแอลกอฮอล์ แตกต่างกันตามเชื้อชาติ เพศ และน้ำหนักตัว แอลกอฮอล์มีผลต่อความดันโลหิตในลักษณะ biphasic กล่าวคือ ถ้าดื่มในปริมาณน้อยๆ มีผลให้ความดันโลหิตลดลง ถ้าดื่มมากขึ้นจะสัมพันธ์กับความดันโลหิตที่เพิ่มสูงขึ้น โดยมีกลไกผ่านการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic ดังนั้นการดื่มแอลกอฮอล์มากเกินไป จะเพิ่มความดันโลหิตและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด stroke ได้ โดยทั่วไปแนะนำให้ปริมาณแอลกอฮอล์ที่เหมาะสม ประมาณ 30 กรัมของ ethanol

### 4. การจำกัดเกลือโซเดียม

มีการศึกษาในเชิงระบาดวิทยามากมายที่สนับสนุนความสัมพันธ์ระหว่างการบริโภคเกลือโซเดียมที่มากเกินไปกว่า 50 – 100 มิลลิโมลต่อวัน กับการเกิดความดันโลหิตสูงและผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด<sup>8</sup> ในกลุ่มคนที่บริโภคเกลือโซเดียมต่ำกว่านี้ จะไม่ค่อยพบความดันโลหิตสูง แสดงว่าน่าจะมี threshold ของระดับการบริโภคเกลือโซเดียมที่มีผลต่อความดันโลหิต นอกจากนี้ในกลุ่มคนที่บริโภคเกลือโซเดียมมากกว่า 120 มิลลิโมลต่อวัน จะมีปัญหาความดันโลหิตสูงเมื่ออายุเพิ่มมากขึ้น โดย Intersalt study ได้แสดงให้เห็นชัดเจนถึงความสัมพันธ์ระหว่างการบริโภคโซเดียมทางปัสสาวะ (ซึ่งบ่งบอกปริมาณที่บริโภคทางอ้อม) กับการเกิดความดันโลหิตสูงที่เพิ่มขึ้นตามอายุ<sup>9</sup>

การตอบสนองของความดันโลหิตต่อการบริโภคเกลือโซเดียมนั้น ขึ้นกับการตอบสนองของแต่ละบุคคล ที่เรียกว่า salt sensitive หรือ salt resistant กล่าวคือ sodium sensitive หมายถึง การมีความดันโลหิตลดลงได้หลังจำกัดเกลือโซเดียมในอาหาร และความดันโลหิตสูงขึ้นเมื่อให้บริโภคเกลือโซเดียมเพิ่มขึ้น ภาวะ salt sensitive มักพบในผู้ป่วยต่อไปนี้ได้แก่ คนอ้วน สูงอายุ เบาหวานชนิดที่ 1 ชาวอเมริกันผิวดำ และโรคไต โดยผู้ป่วยเหล่านี้มักมีอุบัติการณ์ของ microalbuminuria และโรคหลอดเลือดหัวใจสูงขึ้น

กลไกของภาวะ salt sensitive เกี่ยวข้องกับความผิดปกติ ดังต่อไปนี้คือ

1) ความผิดปกติของระดับในเลือดหรือการตอบสนองของไตต่อสารต่างๆ ในร่างกาย ได้แก่ atrial natri-uretic peptide, kallikrein, prostaglandins, nitric oxide<sup>10</sup>

2) เพิ่มการตอบสนองของประสาท alpha-adrenergic แต่ลดการตอบสนองของ beta-adrenergic ทำให้เกิด vasoconstriction โดยปริมาณเกลือโซเดียมที่บริโภคเพิ่มขึ้นจะไปเพิ่มการหลั่ง catecho-amine หรือไปเปลี่ยนแปลง adrenergic receptor binding

3) ระดับ renin ลดลง เกิดจากความผิดปกติของทั้ง renin และ aldosterone การตอบสนองของ renin ลดลงทำให้เกิดการตั้งของโซเดียมและ extracellular fluid เพิ่มขึ้น ซึ่งมีผลต่อ sodium sensitivity ของความดันโลหิต

### 4) ความผิดปกติทางพันธุกรรม

การลดปริมาณเกลือโซเดียมที่บริโภคในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่เป็น salt sensitive เหลือ 80 – 100 มิลลิโมลต่อวัน (1.84 – 2.3 กรัมต่อวัน) สามารถลดความดันโลหิตได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่อายุมากกว่า 45 ปี<sup>11</sup>

การศึกษา DASH trial แสดงให้เห็นว่าสามารถลดความดันโลหิตในผู้ใหญ่ที่มีความดันโลหิตในระดับ high normal (135/85 ถึง 139/89 มม.ปรอท) และ stage 1 hypertension (140/90 ถึง 159/99 มม.ปรอท ตาม JNC7)<sup>12-14</sup> ซึ่งประกอบด้วยอาหารที่เน้นผัก ผลไม้ และนมพร่องมันเนย เนื้อแดงปริมาณต่ำ ลดความหวาน ซึ่งสามารถลดปริมาณไขมันอิ่มตัวและโคเลสเตอรอลลง ในขณะที่มีปริมาณโปรตีนเพิ่มขึ้น ทำให้ความดันโลหิตลดลง 8-10 มม.ปรอท

นอกจากนี้การศึกษาโดยใช้ DASH diet<sup>13</sup> สามารถแสดงให้เห็นว่าการลดการบริโภคเกลือโซเดียมจาก 150, 100 และ 50 มิลลิโมลต่อวัน ร่วมกับอาหารที่เน้นผัก-ผลไม้สด และอาหารไขมันต่ำ ทำให้เกิดผลดีและมีความสัมพันธ์ต่อความดันโลหิตที่ลดหลั่นลงมาระหว่าง 150/100 และ 120/80 มม.ปรอท ดังนั้นตามข้อแนะนำ JNC 7 จึงแนะนำให้บริโภคโซเดียมไม่เกิน 100 มิลลิโมลต่อวัน (ซึ่งเท่ากับ Na 2.4 กรัม หรือเกลือโซเดียมคลอไรด์ 6 กรัม)<sup>15</sup>

นอกจากบทบาทของเกลือโซเดียมที่บริโภคแล้ว ยังพบว่าปริมาณเกลือ โซเดียมที่บริโภค มักแปรผกผันกับปริมาณโปแตสเซียมและแคลเซียมที่บริโภคด้วย กล่าวคือ ในกลุ่มชนที่บริโภคเกลือโซเดียมต่ำ มักบริโภคเกลือโปแตสเซียมและแคลเซียมในปริมาณสูง

### Nonpharmacologic treatment และ practice guideline ในการรักษาความดันโลหิตสูง

การนำ nonpharmacologic treatment หรือการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม (lifestyle modification) มาประยุกต์ใช้ในข้อกำหนดแนวทางการรักษาความดันโลหิตสูงในประชากรทั่วไปและผู้ป่วยโรคไต มีดังนี้

#### 1. ข้อกำหนดแนวทางการรักษาตาม JNC 7 สำหรับประชากรทั่วไป

ในข้อกำหนดแนวทางการรักษาความดันโลหิตสูง JNC 7<sup>15</sup> ได้แนะนำให้ใช้มาตรการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม และควบคุมอาหาร เป็นมาตรการแรกในผู้ป่วยที่เพิ่งตรวจพบที่มีความดันโลหิตสูง และเป็นมาตรการร่วมในผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดันโลหิตอยู่แล้ว มาตรการดังกล่าวมีดังนี้ คือ

- 1.1 การลดน้ำหนัก สำหรับผู้ป่วยที่น้ำหนักเกินหรืออ้วน ในลงมา มีน้ำหนักปกติ (BMI < 25 กิโลกรัม/ตร.เมตร) ซึ่งสามารถลดความดันโลหิตได้ 5 -20 มม.ปรอท
- 1.2 ปฏิบัติตามข้อกำหนดการบริโภคอาหาร DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) ซึ่งสามารถลดความดันโลหิตได้ 8 - 14 มม.ปรอท
- 1.3 การบริโภคเกลือโซเดียมให้น้อยกว่า 100 มิลลิโมลต่อวัน (หรือ 2.4 กรัม/วัน)
- 1.4 การออกกำลังกาย โดยการเดินเร็ว 30 นาทีต่อวัน อย่างน้อย 5 วันต่อสัปดาห์ สามารถลดความดันโลหิตได้ 4 - 9 มม.ปรอท
- 1.5 การดื่มแอลกอฮอล์ปานกลาง (ชาย  $\leq 2$  แก้ว ต่อวัน, หญิง  $\leq 1$  แก้ว ต่อวัน) สามารถลดความดันโลหิตได้ 2 - 4 มม.ปรอท

#### 2. ข้อกำหนดแนวทางการรักษาตาม NKF-K/DOQI สำหรับผู้ป่วยโรคไต

การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและการควบคุมอาหาร มีบทบาทเป็นมาตรการส่วนหนึ่งที่ใช้ร่วมรักษาภาวะความดันโลหิตสูงและลดปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง มีข้อแนะนำดังนี้

- 2.1 การบริโภคเกลือโซเดียมให้น้อยกว่า 100 มิลลิโมลต่อวัน (หรือ 2.4 กรัม/วัน)
- 2.2 การควบคุมอาหารอื่นๆ ให้ปรับเปลี่ยนตามความเหมาะสมของโรคไตเรื้อรังระยะต่างๆ
- 2.3 ควรนำการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมอื่นๆ เพื่อลดปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจมาใช้ในการรักษาด้วย
- 2.4 ควรมีโภชนาการคอยให้คำแนะนำเกี่ยวกับการควบคุมอาหารร่วมด้วย

### ข้อวิจารณ์เกี่ยวกับมาตรการในการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสำหรับผู้ป่วยโรคไต

#### 1. ขอยกเว้นในการจำกัดเกลือโซเดียมในผู้ป่วยโรคไต

เป็นที่ทราบกันดีว่า sodium handling ที่ได้มีการเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วย CKD<sup>17</sup> ซึ่งเป็นกลไกสำคัญทำให้มีการเพิ่มปริมาณ extracellular fluid (ECF) การจำกัดปริมาณเกลือโซเดียมจะช่วยลด ECF volume expansion และลดความดันโลหิต เมื่ออาศัยข้อมูลจากการศึกษา DASH และ DASH-Sodium Trial<sup>13</sup> จึงแนะนำให้ผู้ป่วย CKD ลดปริมาณการบริโภคเกลือโซเดียมลงเหลือต่ำกว่า 100 มิลลิโมลต่อวัน (ต่ำกว่า 2.4 กรัมต่อวัน) และหากเป็นไปได้ให้ลดลงต่ำกว่า 50 มิลลิโมลต่อวัน (1.2 กรัมต่อวัน) ซึ่งอาจจะลดความดันโลหิตลงไปได้อีก แต่มีข้อยกเว้นสำหรับผู้ป่วย CKD ที่เป็น salt-wasting nephropathy ซึ่งมีการเสียเกลือทางปัสสาวะ จึงอาจไม่จำเป็นต้องจำกัดเกลือ

#### 2. ปัญหาโปรตีนสูงใน DASH diet

จาก K/DOQI guideline มีความเห็นว่า DASH diet นั้นเหมาะกับผู้ป่วย CKD ในระยะที่ 1-2 เท่านั้น ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วย CKD ระยะที่ 3-4 เนื่องจาก DASH diet มีองค์ประกอบที่เป็นโปรตีน โปแตสเซียม และฟอสฟอรัสมากกว่าที่กำหนดสำหรับผู้ป่วย CKD ในระยะที่ 3-4 กล่าวคือ ในอาหาร DASH diet ประกอบด้วยอาหาร โปรตีน

(ประมาณ 1.4 กรัม/กิโลกรัม/วัน) ซึ่งสูงกว่าที่กำหนดในอาหารประจำวันของผู้ใหญ่ทั่วไป (0.80 กรัม/กิโลกรัม/วัน) และสูงกว่าที่แนะนำให้ในผู้ป่วย CKD ในระยะที่ 3 (0.75 กรัม/กิโลกรัม/วัน) และ CKD ในระยะที่ 4 (0.60 กรัม/กิโลกรัม/วัน)<sup>18</sup> นอกจากนี้การศึกษาจาก MDRD ก็แนะนำว่าการบริโภคอาหารโปรตีนต่ำอาจช่วยชะลอการเสื่อมหน้าที่ของไตใน CKD ระยะที่ 3-4<sup>19</sup> ดังนั้นจึงแนะนำให้ไม่ควรใช้ DASH diet ในผู้ป่วย CKD ที่มี GFR < 60 มล./นาที/1.73 ตร.เมตร เนื่องจากมีปริมาณโปรตีนสูงเกินไป

### 3. ปัญหาโปแตสเซียมสูงในผู้ป่วยโรคไต

ผู้ป่วย CKD มีความเสี่ยงต่อการเกิด hyperkalemia เนื่องจากความสามารถในการขับโปแตสเซียมลดลง ในอาหาร DASH diet ประกอบด้วยโปแตสเซียมประมาณ 4,500 มก./วัน (110-115 mEq ต่อวัน) เทียบกับในอาหารทั่วไป ซึ่งมีโปแตสเซียมเพียง 1,700 มก./วัน (40-5-45 mEq ต่อวัน) แหล่งที่มาของอาหารที่มีโปแตสเซียมสูง ได้แก่ ผลไม้ น้ำผลไม้ และผักบางชนิด ดังนั้นจึงแนะนำให้ไม่ให้อาหารในผู้ป่วย CKD โดยเฉพาะในระยะที่ 3 เป็นต้นไป หรือผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACE inhibitors, ARBs หรือ potassium-sparing diuretics เพราะอาจทำให้เกิด hyperkalemia ได้ นอกจากนี้ยังแนะนำให้ไม่ใช้ salt substitute ที่มักมีโปแตสเซียมเป็นส่วนประกอบสำคัญ<sup>16</sup>

### 4. ปัญหาฟอสฟอรัสสูงในผู้ป่วยโรคไต

ผู้ป่วย CKD มีความสามารถในการขับ phosphorus ที่ลดลง ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคแทรกซ้อนทางกระดูก และมี calcium-phosphate ไปตกตะกอนตาม soft tissue ต่างๆ ในอาหาร DASH diet มีฟอสฟอรัส 1.7 กรัม ต่อวัน ซึ่งสูงกว่าที่แนะนำในอาหารทั่วไป (700 มก./วัน) และมากเกินไปสำหรับผู้ป่วย CKD โดยเฉพาะในระยะที่ 3 ขึ้นไป<sup>16</sup>

## สรุป

ภาวะความดันโลหิตสูงพบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เป็นตัวการสำคัญที่เร่งการเสื่อมหน้าที่ของไต และเกิดภาวะแทรกซ้อนในระบบหัวใจและหลอดเลือด การรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเหล่านี้มักต้องใช้ยาหลายตัวร่วมกันจึงจะได้ความดันโลหิตเป้าหมาย อย่างไรก็ตาม การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม (lifestyle modification) ก็ยังมีบทบาทสำคัญในการป้องกันความดันโลหิตสูง และใช้ร่วมรักษาทุกระยะ (staging) ของความดันโลหิตสูง เพื่อให้สามารถบรรลุความดันโลหิตเป้าหมายในผู้ป่วยทั่วไป และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มี GFR สูงกว่า 30 มล./นาที

## Reference:

1. Thailand Renal Replacement Therapy Registry 2003 Report. สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย
2. Bender R, Jockel KH, Richter B, Spraul M, Berger M. Body weight, blood pressure, a and mortality in a cohort of obese patients. Am J Epidemiol 2002; 156:239-45.
3. Trials of Hypertension Prevention Collaboration Research Group. The effects of nonpharmacologic intervention on blood pressure of persons with high normal levels. JAMA 1992; 267:1213-20.
4. Stewart KJ. Exercise training and the cardiovascular consequences of type 2 diabetes and hypertension: Plausible mechanisms for improving cardiovascular health. JAMA 2002; 288:1622-31.
5. Summary of Revisions for the 2004 Clinical Practice Recommendations. Diabetes Care 2004; 27 (Suppl):S1-S146.
6. Knowler WC, Barrette-Conner E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346:393-403.
7. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001; 344:1343-50.
8. MacGregor GA. Sodium is more important than calcium in essential hypertension. Hypertension. 1985; 7:628-37.
9. Prior IAM, Evans JG, Harvey HB, et al. Sodium intake and blood pressure in two Polynesian population. N Engl J

Med 1968; 279:515-20.

10. Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* 1996; 27:481-90.

11. Midgley JP, Mathew AG, Greenwood CM, Logan AG. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure. *JAMA* 1996; 275:1590-7.

12. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997; 336:1117.

13. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344:3.

14. Conlin PR, Chow D, Miller ER, et al. The effect of dietary patterns on blood pressure control in hypertensive patients: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trial. *Am J Hypertens* 2000; 13:949.

15. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.

16. K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(Suppl 1):S1-S290.

17. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, et al. Mechanisms of disease: Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346:913.

18. Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (Suppl 3):S1-S140.

19. Level AS, Greene T, Beck GJ, et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: What have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:2426.





## Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) versus Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) in Chronic Kidney Disease

นาวาอากาศเอก นายแพทย์ อนุตตร จิตตินันทน์  
ผู้อำนวยการ กองวิทยาการ กรมแพทย์ทหารอากาศ และ  
อายุรแพทย์โรคไต ที่ปรึกษา หน่วยโรคไต  
กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

ยาที่ยับยั้งระบบ Renin angiotensin aldosterone system (RAAS) อันได้แก่ Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) และ Angiotensin receptor blockers (ARBs) เป็นยาที่ควรเลือกใช้เป็นตัวแรกในการรักษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีความดันโลหิตสูง โดยยาทั้งสองชนิดมีผลลดอัลบูมินในปัสสาวะ ซึ่งเป็นผลจากการลด intraglomerular pressure เนื่องจากผลขยายหลอดเลือดฝอย efferent arteriole และ non-hemodynamic effects อื่นๆ จึงช่วยในการชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้

ถึงแม้ว่ายา ACEIs และ ARBs จะยับยั้ง RAAS เหมือนกัน แต่ยาทั้งสองกลุ่มออกฤทธิ์แตกต่างกัน โดย ACEIs ยับยั้งเอ็นไซม์ Angiotensin converting enzyme (ACE) ในการสร้าง Angiotensin II (AII) จาก Angiotensin I แต่ ACEIs ยับยั้งการสร้าง AII ได้ไม่สมบูรณ์เนื่องจากยังมีเอ็นไซม์ตัวอื่นที่ทำให้เกิดการสร้าง AII ขึ้นได้ (Alternative pathway หรือ Non-ACE pathway) อย่างไรก็ตามการที่เอ็นไซม์ ACE มีฤทธิ์ในการย่อยสลาย bradykinin ด้วย ดังนั้นการยับยั้งเอ็นไซม์ ACE โดย ACEI จึงทำให้มีระดับ bradykinin เพิ่มขึ้น ซึ่งสาร bradykinin นี้มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดทำให้การควบคุมความดันโลหิตดีขึ้น รวมทั้งมีผลต่อการขยายหลอดเลือดแดงโคโรนารีได้ดี การที่มีระดับ bradykinin เพิ่มขึ้นนี้ นับเป็นข้อดีของ ACEIs เมื่อเทียบกับ ARBs อย่างไรก็ตามข้อเสียของ bradykinin ก็คือเป็นสาเหตุให้เกิดอาการไอในผู้ป่วยที่ได้รับยา ACEIs

ยาในกลุ่ม ARBs ออกฤทธิ์ยับยั้ง Angiotensin receptor type 1 (AT1R) โดยตรง ทำให้ยับยั้งผลเสียของ Angiotensin II (AII) ได้ดีและสมบูรณ์กว่า ACEIs เนื่องจากผลเสียของ AII ส่วนใหญ่เกิดจากการกระตุ้น AT1R แต่การที่ยาในกลุ่ม ARBs ยับยั้ง AT1R ทำให้มีการกระตุ้น Angiotensin receptor ชนิดอื่นเพิ่มขึ้น ซึ่งการกระตุ้น Angiotensin receptor นอกเหนือจาก AT1R นี้ อาจเป็นทั้งผลดีและผลเสีย อย่างไรก็ตามการศึกษาในสัตว์ทดลองที่ทำให้เกิดไตวายเรื้อรังเปรียบเทียบยาทั้งสองกลุ่มพบว่าให้ผลในการชะลอการเสื่อมของไตได้ใกล้เคียงกัน

มีการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากที่แสดงว่า ACEIs ได้ผลดีในการชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชนิดต่างๆ การศึกษาดังกล่าวแสดงผลดีของ ACEIs ได้ชัดเจนในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรังที่ไม่ใช่เบาหวาน (Non diabetes mellitus) เช่นในการศึกษา AIPRI (ACEI In Progressive Renal Insufficiency study), REIN (Ramipril Efficacy In Renal study) และ AASK (African American Study of Kidney disease and hypertension) อย่างไรก็ตามมีเพียงการศึกษาขนาดเล็กในผู้ป่วยจำนวนไม่มากนักที่แสดงถึงประสิทธิภาพของ ARBs ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่ใช่จากเบาหวาน

ส่วนผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานนั้น การศึกษา Captopril collaborative study (Lewis study) และ meta-analysis ของ ACEI in DN trialist group ได้แสดงว่าการใช้ ACEIs ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ช่วยชะลอการเสื่อมของไตและป้องกันการเกิดไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (End stage renal disease, ESRD) ได้และแนะนำว่าผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานชนิดที่ 1 ควรได้รับยา ACEIs ไม่ว่าผู้ป่วยจะมีความดันโลหิตสูงหรือไม่ก็ตาม สำหรับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 การศึกษา BENEDECT (BERGAMO NEphrologic DIAbetic Complications Trial) ในผู้ป่วยที่อัลบูมินในปัสสาวะปกติ (Normoalbuminuria) พบว่า ACEI ช่วยลดการเกิด microalbuminuria ได้ การศึกษาของ MicroHOPE (MIcroalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes in the Heart Outcomes Prevention Evaluation)

และการศึกษาอื่นๆ อีกหลายการศึกษาได้แสดงว่า ACEI ช่วยลดระดับ microalbuminuria และลดอัตราการดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะ overt proteinuria ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ส่วน MARVAL (Microalbuminuria Reduction with Valsartan) และ IRMAII (Irbesartan Reduce MicroAlbuminuria in type 2 diabetes) เป็นการศึกษาของ ARBs ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มี microalbuminuria พบว่ามีประสิทธิภาพในการลดระดับอัลบูมินในปัสสาวะและลดการเกิด overt proteinuria ได้ดีเช่นกัน

อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาที่แสดงว่า ACEIs ช่วยในการป้องกันการเกิดไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่จำเป็นต้องรับการรักษาไต (ESRD) ได้ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 มีเพียงการศึกษาโดยใช้ยา ARBs ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มี overt proteinuria ได้แก่การศึกษา IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) และ RENAAL (Reduction of Endpoint in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) ที่พิสูจน์ว่าการใช้ยา ARBs ช่วยชะลอการเกิด ESRD ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

มีการศึกษาขนาดใหญ่ไม่มากนักที่เปรียบเทียบยา ACEIs และ ARBs การศึกษา Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) เป็นการศึกษาแรกในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มเป็นระยะเวลา 5 ปี พบว่าอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate, GFR) มีการเปลี่ยนแปลงที่ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่รับยาทั้งสองกลุ่ม สำหรับผู้ป่วยโรคไตที่ไม่ได้เกิดจากเบาหวาน มีการศึกษา COOPERATE (Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease) เปรียบเทียบการใช้ยา ACEI หรือ ARB หรือใช้ยาทั้งสองร่วมกัน โดยทั้งสามกลุ่มลดความดันโลหิตได้เท่ากัน พบว่า ACEI หรือ ARB ชะลอการเสื่อมของไตและลดการเกิด ESRD ได้ใกล้เคียงกัน แต่การใช้ยาทั้งสองตัวร่วมกันช่วยชะลอการเสื่อมของไตได้ดีกว่า

การใช้ยา ACEIs และ ARBs ควรปรับขนาดของยาให้ถึงขนาดปานกลางหรือสูง เพื่อควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในระดับเป้าหมาย หากกลุ่ม ARBs สามารถใช้ทดแทน ACEIs ได้ ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา ACEIs โดยเฉพาะอาการไอซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไต อย่างไรก็ตามความแตกต่างของ ACEIs และ ARBs ในเรื่องของภาวะแทรกซ้อนจากภายนอกเหลือจากอาการไอนั้น ยังไม่มีการศึกษาขนาดใหญ่เปรียบเทียบ มีเพียงการศึกษาขนาดเล็กที่แสดงว่า ARBs พบภาวะโปแตสเซียมสูงน้อยกว่า ACEIs โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการเสื่อมของไต ข้อดีของ ARBs อีกอย่างหนึ่งในผู้ป่วยโรคไตที่เหนือกว่า ACEIs ก็คือ ARBs ส่วนใหญ่ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดในผู้ป่วยที่มีการเสื่อมของไต ส่วน ACEIs ส่วนใหญ่จำเป็นต้องปรับขนาดของยาตามอัตราการกรองของไต (GFR)

ผู้ป่วยที่รักษาด้วย ACEIs หรือ ARBs ควรระวังภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ ความดันโลหิตต่ำ (hypotension), การลดลงของ GFR, และภาวะโปแตสเซียมสูงในเลือด ดังนั้น ควรมีการเฝ้าระวังความดันโลหิต, การทำงานของไต, และระดับโปแตสเซียมในเลือด โดยระยะเวลาของการตรวจเพื่อติดตามผลขึ้นกับค่าที่ระดับพื้นฐานครั้งแรกของผู้ป่วยแต่ละราย (ตามตารางที่ 1)

ควรระวังในการบริหารยาในผู้ป่วยบางภาวะ เช่น ไม่ใช้ในผู้ป่วยที่กำลังตั้งครรภ์ หรือมีประวัติแพ้ยา ACEIs มาก่อน และควรใช้ยา ACEIs/ARBs ด้วยความระมัดระวังในกรณีที่ใช้ร่วมกับยาที่มีผลทำให้เกิด hyperkalemia ได้ ผู้ป่วยที่ได้รับ ACEIs หรือ ARBs ยังคงใช้ยาดังกล่าวต่อไปได้ในกรณีที่มีการลดลงของ GFR น้อยกว่าร้อยละ 30% จากค่าพื้นฐานในระยะเวลาานานกว่า 4 เดือน (ตามตารางที่ 2) หรือ serum potassium มีค่าน้อยกว่า 5.5 mEq/L.

ผู้ป่วยควรให้คำแนะนำก่อนการใช้ยา ACEIs หรือ ARBs เพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ ตรวจวัด “ค่าพื้นฐาน” ของความดันโลหิต, GFR, ระดับ K ในเลือด กำหนดช่วงเวลาที่ใช้ในการติดตามตรวจวัด ให้คำแนะนำผู้ป่วยเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดความดันโลหิตตก การเกิดไตทำงานลดลงในระยะแรกๆของการใช้ยาการเกิด hyperkalemia และให้คำแนะนำผู้ป่วยหญิงที่มีโอกาสตั้งครรภ์เกี่ยวกับผลข้างเคียงต่อทารกในครรภ์

**ตารางที่ 1** ระยะเวลาที่แนะนำในการติดตามตรวจวัด ความดันโลหิต, GFR และระดับ โปแตสเซียมในซีรัม เพื่อเฝ้าระวังผลแทรกซ้อนของ ACE Inhibitors หรือ ARB ในผู้ป่วยไตเสื่อม

<b>ค่าตรวจวัดก่อนเริ่มใช้ยา</b>		
ค่าความดันซิสโตลิก (มม.ปรอท)	≥ 120	< 120
GFR (มล./นาที/1.73 ตรม.)	≥ 60	< 60
GFR ที่ลดลงในช่วงแรก (%)	< 15	≥ 15
ระดับโปแตสเซียมในเลือด (mEq/L)	≤ 4.5	> 4.5
<b>ช่วงเวลาของการติดตามตรวจหลังจากเริ่มใช้ยา</b>		
หลังจากเริ่มใช้ยา หรือเพิ่มขนาดยา	4 สัปดาห์	2 สัปดาห์
หลังจาก BP ถึงเป้าหมายและขนาดยาคงที่	8 สัปดาห์	8 สัปดาห์

**ตารางที่ 2** การเปลี่ยนแปลงในการดูแลรักษาโดยพิจารณาจากการลดลงของ GFR ในช่วงแรกๆของการใช้ยา ACE-I หรือ ARB

GFR ที่ลดลง	0-15%	15-30%	30-50%	>50%
การปรับขนาดยา ACEI และ ARB	ไม่ปรับ	ไม่ปรับ	ลดยา	หยุดยา
ระยะเวลาที่พิจารณาปรับขนาดยา	ตามผลของ GFR	หนึ่งครั้งหลังจากใช้ยาแล้ว 10-14 วัน ถ้าระดับ GFR ที่วัดซ้ำยังคงอยู่ในพิสัย 15-30 % ต่ำลงจากค่าพื้นฐาน, ให้คงติดตามตรวจวัด GFR ตามระยะ	ทุกระยะ 5-7 วัน จนกระทั่ง GFR อยู่ในพิสัยไม่เกิน 30 % ที่ลดลงจากค่าพื้นฐาน	ทุกระยะ 5-7 วัน จนกระทั่ง GFR อยู่ในพิสัยไม่เกิน 15 % ที่ลดลงจากค่าพื้นฐาน
ให้ประเมินสาเหตุของ GFR ที่ลดลง (รวมทั้งพิจารณาว่ามีโรคหลอดเลือดไตหรือไม่ด้วย)	ไม่จำเป็น	ไม่จำเป็น	จำเป็น	จำเป็น





## Hypertension in Hemodialysis

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ทวี ชาญชัยรุจิรา  
อายุรแพทย์โรคไต หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

อุบัติการณ์ของความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ขึ้นกับอายุของผู้ป่วยและระยะของภาวะไตวายเรื้อรัง ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและชนิดของโรคไต<sup>1</sup> เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage renal disease, ESRD) มากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยจะพบความดันโลหิตสูง<sup>2</sup> ซึ่งเกิดจากหลายปัจจัยดังแสดงในตารางที่ 1 ผู้ป่วยฟอกเลือดส่วนใหญ่มักพบ systolic hypertension ร่วมกับมี pulse pressure เพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นผลจากหลอดเลือดแดงแข็งตัว (arterial stiffness) จากการที่มี diffuse arteriosclerosis การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของหลอดเลือดแดงเหล่านี้เหมือนกับที่พบในกลุ่มผู้สูงอายุที่ไม่ได้เป็นโรคไต แต่ในผู้ป่วยฟอกเลือดเกิดเร็วกว่า 15-20 ปี การศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าผู้ป่วยฟอกเลือดอายุ 25-34 ปี จะมีอัตราการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดเท่ากับคนทั่วไปที่อายุ 75-84 ปี คือมีความเสี่ยงสูงกว่ากลุ่มอายุเดียวกันถึง 10-30 เท่า ภาวะหลอดเลือดแดงที่แข็งตัวเร็วขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเกิดจากปัจจัยเสี่ยงที่พบร่วมกันได้บ่อยจากภาวะยูริเมีย<sup>4</sup> ได้แก่ ภาวะ hyperparathyroidism, มีแคลเซียมไปสะสมที่ผนังหลอดเลือด (vascular calcification) เพิ่มมากขึ้นจากการที่มี calcium x phosphorus product สูง, การเพิ่มขึ้นของ endothelin, sympathetic activation และ vascular inflammation นอกจากนี้การเพิ่มขึ้นของ intravascular volume และ angiotensin II ที่สูงขึ้นเป็นปัจจัยส่งเสริมที่สำคัญ การลดลงของ vascular compliance และความดันโลหิตสูงที่เกิดขึ้นนี้จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างชัดเจน โดยหัวใจจะเกิด pressure overload ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาตัว (left ventricular hypertrophy, LVH) และ diastolic dysfunction<sup>4</sup> นอกจากนี้ยังทำให้ coronary perfusion ลดลง ทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) และโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease)

ในผู้ป่วยฟอกเลือดนอกจาก pressure overload ดังกล่าวข้างต้น หัวใจยังทำงานหนักขึ้นจากสารน้ำเกิน (volume overload) ซึ่งอาจเกิดจากการคั่งของสารน้ำและเกลือ ภาวะโลหิตจางหรือ arteriovenous fistula ที่มีภาวะการสูบน้ำเลือดสูง ปัจจัยเหล่านี้ทำให้มีการยืดขยายและหนาตัวของกล้ามเนื้อหัวใจออกเพื่อรองรับปริมาณเลือด ทำให้เพิ่ม end diastolic volume ซึ่งจะเพิ่มความตึงตัวของผนังหัวใจ (myocardial wall tension) ผลที่ตามมาคือกล้ามเนื้อหัวใจจะทำงานหนักและต้องการออกซิเจนเพิ่มขึ้น การที่ wall tension เพิ่มขึ้นร่วมกับภาวะ atherosclerosis จะทำให้เลือดมาเลี้ยงหัวใจลดลง ไม่ได้สัดส่วนกับความต้องการออกซิเจนที่เพิ่มขึ้น ทำให้เกิด myocardial ischemia และเกิด systolic dysfunction ในที่สุด ผลจากปัจจัยต่างๆที่กล่าวข้างต้นทำให้ผู้ป่วยฟอกเลือดมีอัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดที่สูง

### การวินิจฉัยภาวะความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยฟอกเลือด

ความดันโลหิตในผู้ป่วยฟอกเลือดจะมีการเปลี่ยนแปลงที่มีลักษณะจำเพาะ เนื่องจากในขบวนการฟอกเลือดจะมีการดึงสารน้ำออกจากร่างกาย และจะมีสารน้ำคั่งสะสมขึ้นมาใหม่ในช่วงที่ไม่ได้ฟอกเลือด การวินิจฉัยภาวะความดันโลหิตสูงโดยใช้ค่าความดันโลหิตที่วัดในช่วงก่อนการฟอกเลือด (pre-dialysis BP) หรือค่าความดันโลหิตที่วัดในช่วงหลังการฟอกเลือด (post-dialysis BP) ต้องระมัดระวังในการแปลผลเนื่องจากอาจจะทำให้การวินิจฉัยภาวะความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยฟอกเลือดผิดพลาดได้<sup>5</sup> การศึกษาคิดตามความดันโลหิตตลอดเวลาโดยใช้ ambulatory blood pressure

monitoring (ABPM) พบว่าความดันโลหิตจะลดลงต่ำสุดช่วงหลังพอกเลือด หลังจากนั้นความดันโลหิตจะค่อยๆ เพิ่มขึ้นในช่วงที่ไม่ได้พอกเลือด และจะสูงสุดในช่วงก่อนการพอกเลือด พบว่าค่า pre-dialysis BP และ post-dialysis BP ต่างจากค่าเฉลี่ยของ inter-dialytic systolic BP ประมาณ 10 มมปรอท และ inter-dialytic diastolic BP ประมาณ 7 มมปรอท

การใช้ ABPM มีประโยชน์ในการบอก systolic BP load ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญของการเกิด LVH และยังอาจช่วยวินิจฉัย nocturnal hypertension (non-dipping) ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยพอกเลือด แต่การใช้ ABPM ในทางคลินิกอาจมีข้อจำกัด จึงมักใช้ ABPM เฉพาะในงานวิจัยหรือรายที่สงสัยว่าจะมี nocturnal hypertension การศึกษาของ Zoccali และคณะ<sup>6</sup> พบว่าค่า pre-dialysis BP มีความสัมพันธ์กับการเกิด LVH ดีกว่า post-dialytic BP โดยค่าเฉลี่ยของ pre-dialysis BP (ของการพอกเลือด 12 ครั้ง) สามารถพยากรณ์การเกิด LVH ได้เหมือน ABPM ปัจจุบันการควบคุมความดันโลหิตแนะนำให้ประเมินจากค่าเฉลี่ยของ pre-dialysis BP โดยมี standardized protocol ในการวัด<sup>7</sup> และควรให้ผู้ป่วยวัดความดันโลหิตเองที่บ้าน (home BP) เนื่องจากช่วยในการวินิจฉัย white coat hypertension และมีประโยชน์ช่วยในการควบคุมความดันโลหิต

การศึกษาส่วนใหญ่พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างความดันโลหิตสูงและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยพอกเลือดมีลักษณะ 'U/J shape' โดยพบว่าอัตราการเสียชีวิตจะสูงขึ้นเมื่อ predialysis systolic BP < 110 มมปรอท การศึกษาของ Zager และคณะ<sup>6</sup> ในผู้ป่วยพอกเลือด >5,000 คน พบว่าอัตราการเสียชีวิตต่ำสุดเมื่อระดับ pre-dialysis systolic BP ระหว่าง 150-159 มมปรอท และอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้นเมื่อ diastolic < 70 มมปรอท ข้อมูลการศึกษาผู้ป่วยพอกเลือดของสหรัฐอเมริกา (USRDS) พบว่า pulse pressure ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่ในการศึกษาเหล่านี้ลักษณะผู้ป่วยเป็น case-mix (รวมผู้ป่วยที่มี significant systolic dysfunction และ left ventricular dilatation) เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษา level A เป้าหมายการควบคุมระดับความดันโลหิตที่เหมาะสมในผู้ป่วยพอกเลือดยังมีข้อถกเถียง ได้มีผู้เสนอคำแนะนำ 2 แนวทาง<sup>8</sup>

1) ในผู้ป่วยพอกเลือดที่มี 'classic systolic-diastolic hypertension' ควรควบคุมระดับ pre-dialysis BP <140/90 มมปรอท ส่วนในผู้ป่วยพอกเลือดที่มี isolated systolic hypertension และ pulse pressure สูง (มักพบในผู้ป่วยสูงอายุ) ควรควบคุมระดับ pre-dialysis BP ประมาณ 150-160/85-90 มมปรอท

2) แนะนำเป้าหมายการควบคุมระดับความดันโลหิตเหมือนประชากรทั่วไป โดย systolic BP < 140 มมปรอท หรือ ระดับความดันโลหิตที่ต่ำสุดเท่าที่ผู้ป่วยยังปกติดี (acceptable well being) โดยไม่เกิดความดันโลหิตต่ำระหว่างการพอกเลือด การศึกษาเร็วๆ นี้มีข้อมูลสนับสนุนคำแนะนำที่ 2 โดยข้อมูลเบื้องต้นจาก CREED study<sup>9</sup> พบว่าอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น โดยเริ่มจาก systolic BP > 125 มมปรอท (หลังจากปรับตัวแปรต่างๆ เช่น อายุ เพศ previous cardiovascular complications, diastolic BP, diabetes, left ventricular mass, ejection fraction)

## การรักษา

การควบคุมความดันโลหิตสูงควรรวมกับการปรับลดปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เช่น การควบคุมระดับไขมันสูง การแก้ไขภาวะโลหิตจาง งดสูบบุหรี่ งดดื่มเหล้า การออกกำลังกาย การควบคุมเบาหวาน การควบคุมปัจจัยที่มีผลต่อ vascular calcification (parathyroid hormone, calcium, phosphorus) นอกจากนี้ขบวนการพอกเลือดที่เพียงพอและเหมาะสม รวมถึงการปรับระดับโซเดียมในน้ำยาพอกเลือดที่เหมาะสม มีส่วนสำคัญในการควบคุมความดันโลหิตและลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยพอกเลือด

สาเหตุสำคัญหลักของความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยพอกเลือด (ประมาณร้อยละ 85-90) เกิดจากการคั่งของเกลือและน้ำ โดยมีความผิดปกติอื่นๆ เป็นปัจจัยเสริม ในผู้ป่วยพอกเลือดที่ควบคุมความดันโลหิตไม่ได้ อาจจำเป็นต้องค่อยๆ ดึงสารน้ำออกให้น้ำหนักตัวหลังพอกเลือดลดลงถึงน้ำหนักตัวแห้ง (dry weight) ซึ่งเป็นน้ำหนักตัวที่ไม่มีสารน้ำเกิน ร่วมกับการจำกัดอาหารเค็ม ในบางรายอาจจำเป็นต้องเพิ่มเวลาพอกเลือด หรือเพิ่มจำนวนพอกเลือดเสริม ซึ่งอาจมีประโยชน์ช่วยให้ควบคุมความดันโลหิตได้ดีขึ้น<sup>4</sup> การรักษาผู้ป่วย ESRD มาตรฐานของการพอกเลือดปัจจุบัน คือการทำ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ครั้งละประมาณ 4-5 ชั่วโมงซึ่งเรียกว่า standard hemodialysis

พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังจำเป็นต้องใช้ยาเพื่อควบคุมความดันโลหิต การเพิ่มจำนวนเวลาในฟอกเลือดแต่ละครั้ง หรือเพิ่มความถี่การทำฟอกเลือดเป็น 6-7 ครั้งต่อสัปดาห์ โดยทำการฟอกเลือดในเวลากลางคืน (8-10 ชั่วโมง) ขณะผู้ป่วยนอนหลับ (nocturnal daily hemodialysis) พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่จำเป็นต้องใช้ยาลดความดัน ในการศึกษาของ Tassin และคณะในผู้ป่วยฟอกเลือด 3 ครั้ง/สัปดาห์ ครั้งละ 8 ชั่วโมง ร่วมกับการควบคุมอาหารเค็ม พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ (>90%) สามารถหยุดยาลดความดันได้และอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้น้อยกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบ standard hemodialysis ผลการศึกษาในผู้ป่วยที่ทำ nocturnal daily hemodialysis พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่จำเป็นต้องใช้ยาลดความดันโลหิต โดยพบว่าความดันโลหิตลดลงเนื่องจาก total peripheral resistance ลดลง โดยที่ cardiac output ไม่เปลี่ยนแปลง นอกจากนี้ยังพบว่าระดับ norepinephrine ในเลือดลดลงและ endothelial function ดีขึ้น ซึ่งกลไกในการควบคุมความดันอาจมีกลไกอื่นนอกเหนือจากสาเหตุจากปริมาณสารน้ำเกิน (volume-independent mechanism) นอกจากนี้พบว่า daily dialysis ช่วยผู้ป่วยที่มี sleep apnea ดีขึ้นด้วย<sup>10</sup>

ชนิดของยาลดความดันและการใช้ยาหลายชนิดรวมกัน ขึ้นกับความรุนแรงของความดันโลหิตสูงและโรคแทรกซ้อนที่พบร่วม (comorbidity) นอกจากนี้ยังต้องคำนึงถึงขนาดยาเนื่องจากยาบางชนิดขับถ่ายทางไตเป็นหลัก และยาบางกลุ่มอาจถูกขับออกเพิ่มขึ้นในขณะฟอกเลือดซึ่งอาจต้องให้ยาหลังการฟอกเลือด ยากลุ่ม calcium channel blocker (CCB) ใช้ควบคุมความดันโลหิตได้ดีในผู้ป่วยฟอกเลือดแม้มีภาวะสารน้ำเกิน (volume expansion) ยากลุ่มนี้มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มี LVH, diastolic dysfunction, stable angina pectoris ยากลุ่ม non-dihydropyridine CCB มีฤทธิ์ negative inotropic และ negative chronotropic ควรระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มี congestive heart failure หรือใช้ร่วมกับยา b-blocker ยากลุ่ม CCB ไม่ถูกขับออกโดยขบวนการฟอกเลือดดังนั้นไม่จำเป็นต้องให้ยาเพิ่มหลังฟอกเลือด ยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor ใช้ควบคุมความดันโลหิตได้ผลดีและผู้ป่วยมักทนต่อยาได้ มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มี LVH, systolic dysfunction ข้อควรระวังคือ โปแตสเซียมในเลือดสูง อาการข้างเคียงคืออาการไอซึ่งพบได้บ่อย บางรายอาจมีอาการซีดและจำเป็นต้องใช้ยา erythropoietin เพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดโดยใช้ตัวกรองเลือดชนิด AN69 dialyzer อาจเกิดความดันต่ำจากปฏิกิริยา anaphylactoid ได้ ยากลุ่มนี้ส่วนใหญ่ขับออกทางไตต้องปรับขนาดยาลดลงในผู้ป่วย ESRD และบางตัวจะถูกขับออกขณะฟอกเลือด ยากลุ่ม angiotensin II receptor blocker (ARB) ใช้ได้ผลดีเหมือนกลุ่ม ACE inhibitor แต่พบอาการข้างเคียงจาก โปแตสเซียมในเลือดสูง และอาการไอน้อยกว่า ยากลุ่ม ARB ส่วนใหญ่ไม่ต้องปรับขนาดยาและไม่ถูกขับออกโดยขบวนการฟอกเลือด ยากลุ่ม b-blocker พบว่าช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยฟอกเลือด มีประโยชน์ในผู้ป่วยหลังเกิด myocardial infarction ควรเลือกใช้กลุ่ม b1-selective blocker เนื่องจาก non-selective b-blocker อาจทำให้ระดับ โปแตสเซียมในเลือดสูง และควรระวังอาการข้างเคียงอื่นๆ (เช่น bradycardia, bronchospasm, peripheral vascular disease เป็นต้น) ยา carvedilol ซึ่งมีฤทธิ์เป็นทั้ง  $\alpha$  และ b-blocker พบว่าช่วยลดอัตราการเสียชีวิตจาก dilated cardiomyopathy ในผู้ป่วยฟอกเลือดได้ ยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลางเช่น methyl dopa, clonidine, guanfacine พบอาการข้างเคียงจากยาได้บ่อยกว่ายาในกลุ่มที่กล่าวข้างต้น โดยเฉพาะในรายที่ขาดสารน้ำจะพบ orthostatic hypotension ได้บ่อย สำหรับ minoxidil (ขนาด 2.5-10 มก./วัน) มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดที่แรง อาจใช้ในรายที่มี resistant hypertension ควรใช้ร่วมกับ b-blocker เพื่อป้องกัน tachycardia ซึ่งเป็นอาการข้างเคียงที่พบบ่อย สำหรับยาขับปัสสาวะไม่มีฤทธิ์ลดความดันในผู้ป่วย ESRD จุดประสงค์หลักใช้เพื่อควบคุม extracellular volume ในผู้ป่วยที่ยังมีหน้าที่การทำงานของไตเหลืออยู่

## ตารางที่ 1 สาเหตุการเกิดความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

- Extracellular fluid volume expansion
- Activation of the renin-angiotensin aldosterone system
- Increased activity of the sympathetic nervous system
- Increased endogenous vasoconstrictors (endothelin-1, Na-K-ATPase inhibitors, adrenomedulin) and decreased vasodilator (nitric oxide, prostaglandins/bradykinins) compounds
- Obesity / metabolic syndrome
- Renal vascular disease and renal artery stenosis
- Erythropoietin administration
- Parathyroid hormone secretion / increased intracellular calcium / hypercalcemia
- Calcification of arterial tree, arterial stiffness
- Essential hypertension
- Sleep apnea

### References:

1. Rido N, Luno, Garcia d, et al. Prevalence of hypertension in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16 (suppl 1):70-3.
2. Agarwal R, Nissenson AR, Battle D, et al. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med* 2003;115:291-7.
3. Sarnak MJ, Levey AS: Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000;35:S117-S131.
4. Agarwal R. Systolic hypertension in hemodialysis patients. *Semin Dial* 2003;16:208-13.
5. Kiss I, Fasang C, Rodicio JL. Treatment of hypertension in dialysis patients. *J Hypertens* 2005;23:222-6.
6. Zoccali C. Cardiovascular risk in uraemic patients-is it fully explained by classical risk factors? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:454-7.
7. Lazar AE, Smith MC, Rahman M. Blood pressure measurement in hemodialysis patients. *Semin Dial* 2004;17(4):250-4.
8. Locatelli F, Covic A, Chazot C, Leunissen K, Luno J, Yaqoob M. Hypertension and cardiovascular risk assessment in dialysis patients. *Nephrol dial Transplant* 2004;19: 1058-68.
9. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G et al. Prediction of left ventricular geometry by clinic, pre-dialysis and 24-h ambulatory BP monitoring in hemodialysis patients: CREED investigators. *J Hypertens* 1999;17:1751-8.
10. Santos SF, Peixoto AJ. Hypertension in dialysis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:111-8.

## ***Exhibition List***

<b>Name</b>	<b>Booth No.</b>
* Abbott Laboratories Limited	23
* AstraZeneca (Thailand) Limited	14
* Astellas Pharma (Thailand) Co., Ltd.	17
* Aventis Pharma Co., Ltd.	13
* Bayer (Thai)Co., Ltd.	15
* BJC TradingCo., Ltd.	18
* Boehringer Ingellheim (Thai) Ltd.	12
* E for L International Co., Ltd.	25
* GlaxoSmithKline (Thailand) Ltd.	11
* Great Eastern Drug Co., Ltd.	22
* Jack Chia Industries (Thailand) Public Co., Ltd.	1
* Jassen-Cilag Limited	29
* Merck Limited	21
* Novartis Thailand Limited (Sandoz)	6
* Novartis Thailand Limited	3
* MSD (Thailand) Ltd.	24
* Olic (Thailand) Limited	28
* Pfizer (Thailand)Co., Ltd.	Zone A
* Roche Thailand Co., Ltd.	4-5
* Schering-Plough Limited	2
* Sanofi-AventisCo., Ltd.	7-10
* Servier (Thailand) Ltd.	26
* Solvay Pharma (Thailand) Ltd.	27
* Solvay Pharma (Thailand) Ltd.	Zone B
* Takeda (Thailand) Limited	19-20
* Wellchem Pharmaceutical Co., Ltd.	16

## ***Other sponsors***

\* **Pfizer (Thailand) Co., Ltd**

สนับสนุนการจัด Breakfast symposium, การจัดทำกระเป่าและหนังสือประกอบการประชุม

\* **Solvay Pharma (Thailand) Ltd**

สนับสนุนการจัด Luncheon symposium

\* **AstraZeneca (Thailand) Limited**

สนับสนุนการจัดทำโปสเตอร์และแผ่นพับการประชุม





